

第 89126373 號 發明專利說明書 修正本 93.6.11

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 89126373

※申請日期： 89.12.11

※IPC 分類：C07D 487/14, A61K 31/07

壹、發明名稱：(中文/英文)

三環式縮合雜環化合物、其製造方法及其醫藥/TRICYCLIC
CONDENSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHOD
OF THE SAME AND PHARMACEUTICALS COMPRISING THE SAME

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

日商·衛材股份有限公司/EISAI CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

內藤晴夫

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國東京都文京區小石川 4 丁目 6 番 10 號/

6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中文/英文)

日本/Japan

參、發明人：(共 12 人)

(1)姓名：(中文/英文)

日比滋樹/Shigeki HIBI

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣筑波市二之宮 2-7-12/

2-7-12, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan

國籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(2)姓 名：(中文/英文)

星野偉久/Yorihisa HOSHINO

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣筑波市梅園 2-11-3-702/

2-11-3-702, Umezono, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(3)姓 名：(中文/英文)

吉內達也/Tatsuya YOSHIUCHI

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣北相馬郡守谷町守谷甲 1089/

1089, Moriya Ko, Moriyamachi, Kitasouma-gun, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(4)姓 名：(中文/英文)

慎光玉/Guangok SHIN

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣筑波市稻荷前 9-7-409 號/

9-7-409, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(5)姓 名：(中文/英文)

菊池浩一/Koichi KIKUCHI

住居所地址：(中文/英文)

I271406

日本國茨城縣土浦市東若松町 3376-1-302/

3376-1-302, Higashiwakamatsu-cho, Tsuchiura-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(6)姓 名：(中文/英文)

副島太啟/Motohiro SOEJIMA

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣筑波市天久保 4-8-7-1-102/

1-102, 4-8-7, Amakubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(7)姓 名：(中文/英文)

田端睦子/Mutsuko TABATA

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣筑波市稻荷前 9-7-508 號/

9-7-508, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(8)姓 名：(中文/英文)

高橋良典/Yoshinori TAKAHASHI

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣筑波市稻荷前 9-7-310 號/

9-7-310, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(9)姓 名：(中文/英文)

柴田壽/Hisashi SHIBATA

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣牛久市上柏田 1 丁目 30-30/

1-3-30, Kamikashiwada, Ushiku-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(10)姓 名：(中文/英文)

飛彈隆之/Takayuki HIDA

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣筑波市二之宮 1 丁目 12-10/

1-12-10, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(11)姓 名：(中文/英文)

平川哲也/Tetsuya HIRAKAWA

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣筑波市二之宮 1 丁目 10-19-I-101 號/

I-101, 1-10-19, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

(12)姓 名：(中文/英文)

伊野充洋/Mitsuhiro INO

住居所地址：(中文/英文)

日本國茨城縣牛久市中央 5-3-6-303 號/

5-3-6-303, Chou, Ushiku-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 1999,12,13 特願平 11-352553
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

5-3-6-303, Chou, Ushiku-shi, Ibaraki, Japan

國 籍：(中文/英文)

日 本/Japan

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 1999,12,13 特願平 11-352553
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有促腎上腺皮質激素釋放因子 (Corticotropin-releasing-factor) 受體拮抗活性的三環性縮
5 合雜環化合物，其藥理學上可接受之鹽類，及其水合物，以及關於此化合物的製造方法及其醫藥用途。

【先前技術】

促腎上腺皮質激素釋放因子 (Corticotropin-releasing factor；在下文中稱為「CRF」) 為由 41 個胺基酸所組成的
10 神經胜肽，最初是由羊之下視丘中分離出來 [Science, 213, 1394 (1981)]，接著確認其存在於大白鼠 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4851 (1983)] 及人類 [EMBO J. 5, 775 (1983)]。CRF 於腦下垂體及下視丘中存在最多，於大腦皮質及小腦等腦內廣泛分布。再者，在末梢組織方面，已確
15 認其存在於胎盤、腎上腺、肺、肝臟、胰臟或消化管中。[J. Clin. Endocrinol. Metab., 65, 176 (1987)、J. Clin. Endocrinol. Metab., 67, 768 (1988)、Regul. Pept., 18, 173 (1987)、Peptides, 5(Suppl. 1), 71 (1984)]。在 CRF 受體中，具有 CRF1 及 CRF2 等二種亞型存在。CRF1 受體據報導大
20 多分布於大腦皮質、小腦、嗅球、腦下垂體及扁桃腺等處。最近，已確認 CRF2 受體中存在稱為 CRF2 α 及 CRF2 β 二種亞型，已瞭解 CRF2 α 受體大多分布於下視丘、中隔野、脈絡叢處，CRF2 β 受體主要分布在骨骼肌等的末梢組織中，及分布於腦血管中的中樞處 [J. Neuroscience, 15(10)6340
25 (1995); Endocrinology, 137, 72 (1996); BBA, 1352, 129

(1997)]。各受體分布之不同係因為角色任務不同。CRF 係在下視丘處生成及分泌，由於緊張壓力，促進促腎上腺皮質激素 (ACTH) 的釋出 [Recent Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983)]。除了對於內分泌的角色之外，CRF 係作為腦內神經傳導物質或神經調節物質，對應緊張壓力而產生電氣生理、自律神經及行動等之統合作用。[Brain Res. Rev., 15, 71 (1990); Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)]。

現在，關於各種與 CRF 相關的疾病，已有下述的報告報導：

10 [1] 憂鬱症患者的腦脊髓中的 CRF 比正常人高 [Am. J. Psychiatry, 144(7), 873 (1987)]。

[2] 憂鬱症患者的下視丘的 CRF-Mrna 濃度比正常人高 [Am. J. Psychiatry, 152, 1372 (1995)]。

15 [3] 自殺者的大腦皮質的 CRF 受體減少 [Arch. Gen. Psychiatry, 45, 577 (1988)]。

[4] 對憂鬱症患者投藥 CRF 時，血漿中 ATCH 的上昇少 [N. Engl. J. Med., 314, 1329 (1986)]。

[5] 具有強迫性障礙、心的外傷後緊張壓力障礙、妥瑞症症候群等症候群焦慮患者的腦脊髓液中 CRF 比正
20 常人高 [Arch. Gen. Psychiatry, 51, 794 (1994); Am. J. Psychiatry, 154, 624 (1997); Biol. Psychiatry, 39, 776 (1996)]。

[6] 對傷害障礙患者投藥 CRF 時，血漿中 ATCH 的上升少 [Am. J. Psychiatry, 143, 896 (1986)]。

[7] 已確認實驗動物腦內，CRF 之投藥與焦慮行動有關 [Brain Res., 574, 70 (1992); J. Neurosci., 10(1), 176 (1992)]。且認知到，發現 CRF 過剩的老鼠與正常老鼠相較，焦慮行動較多 [J. Neurosci., 14(5), 2579 (1994)]。

5 [8] 藉由投藥抗焦慮劑，青斑核的 CRF 減少 [J. Pharmacol. Exp. Ther., 258, 349 (1991)]。且，胜肽性 CRF 拮抗劑的 α -螺旋 CRF (9-41) 可在動物模型中發揮抗焦慮作用 [Brain Res., 509, 80 (1990); Regulatory Peptides, 18, 37 (1987); J. Neurosci., 14(5), 2579 (1994)]。

10 [9] 經由酒精或古柯鹼依賴性藥物的禁斷，胜肽性 CRF 拮抗劑拮抗劑的 α -螺旋 CRF (9-41) 可抑制異常行動 [Psychopharmacology, 103, 227 (1991)]。

[10] CRF 可抑制大白鼠的性行為 [Nature, 305, 232 (1983)]。

15 [11] CRF 被認為與大白鼠之因睡眠減少造成的睡眠傷害有關 [Pharmacol. Biochem. Behav., 26, 699 (1987)]。

[12] 經由腦貧血及 NMDA 受體的活性化，胜肽性 CRF 拮抗劑的 α -螺旋 CRF (9-41) 可抑制腦的障礙及腦波異常 [Brain Res., 545, 339 (1991)、Brain Res., 656, 405
20 (1994)]。

[13] CRF 可覺醒腦波及誘發痙攣 [Brain Res., 278, 332 (1983)]。

[14] 精神分裂病患的腦脊髓液中的 CRF 比正常人高 [Am. J. Psychiatry, 144(7), 873 (1987)]。

[15] 阿茲海默症、帕金森氏症、進行性核上麻痺患者的大腦皮質的 CRF 減少 [*Neurology*, 37, 905 (1987)]。

[16] 帕金森氏症的神經節處的 CRF 減少 [*Brain Res.*, 437, 355 (1987)、*Neurology*, 37, 905 (1987)]。且，大白鼠
5 經由 CRF 投藥，可發現學習及記憶增強 [*Nature*, 378, 284 (1995); *Neuroendocrinology*, 57, 1071 (1993)]。

[17] 肌萎縮性側索硬化症患者的腦脊髓液中的 CRF 減少。對於發現 CRF 過剩的老鼠，ACTH 及腎上腺皮質類
10 固醇的過剩分泌，與肌肉萎縮、脫毛、不孕等庫欣氏症候群 (Cushing's syndrom) 類似的異常有關 [*Endocrinology*, 130(6), 3378 (1992)]。

[18] 神經性食慾不振症患者的腦脊髓液中的 CRF 比
15 正常人高，對神經性食慾不振症者而言，在投藥 CRF 時，血漿中的 ACTH 的上昇減少 [*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62, 319 (1986)]。

[19] CRF 可抑制實驗動物的攝食 [*Neuropharmacology*, 22(3A), 337 (1983)]。且，胜肽性 CRF 拮抗劑的 α -螺旋 CRF (9-41)，在動物模型中，可改善因緊張壓力之
20 負荷產生的攝食減少 [*Brain Res. Bull.*, 17(3), 285 (1986)]。

[20] CRF 可抑制遺傳性肥胖動物的體重增加 [*Physiol. Behav.*, 45, 565 (1989)]。

[21] 低 CRF 值與肥胖症候群的關係已被教示 [*Endocrinology*, 130, 1931 (1992)]。

[22] 血清素再取回之阻斷劑的攝食抑制及體重減少

作用已教示可能以 CRF 的游離為中介 [Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)]。

[23] CRF 係進行中樞性或末梢性作用，使胃的收縮性減弱，降低胃的排出量 [Regulatory Peptides, 21, 173 5 (1988); Am. J. Physiol., 253, G241 (1987)]。且，對於因為腹部手術產生的胃機能低下，胜肽性 CRF 拮抗劑的 α -螺旋 CRF (9-41) 具有回復作用 [Am. J. Physiol., 262, G616 (1992)]。

[24] CRF 可抑制胃內碳酸氫鈉離子分泌的促進、胃酸分泌之減少以及因寒冷拘束之緊張壓力性潰瘍 [Am. J. Physiol., 258, G152 (1990)]。且，對非拘束緊張壓力的動物，經由 CRF 之投藥的潰瘍增加 [Life Sci., 45, 907 (1989)]。

[25] CRF 引起抑制小腸輸送及促進大腸輸送的排便。且，胜肽性 CRF 拮抗劑的 α -螺旋 CRF (9-41) 對於經由拘束緊張壓力造成胃酸分泌低下、胃排出低下、小腸輸送低下及大腸輸送亢進有抑制作用 [Gastroenterology, 95, 1510 (1988)]。

[26] 對於健康正常人之精神緊張壓力，經由焦慮及腸擴張造成的排氣及腹痛增加，CRF 可降低此不快的閾值 [Gastroenterol., 109, 1772 (1995); Neurogastroenterol. Mot., 8, 9 (1996)]。

[27] 與健康正常人相較，過敏性腸症候群患者經由 CRF 投藥可使大腸運動過剩亢進 [Gut, 42, 845 (1998)]。

[28] 經由 CRF 投藥，可使血壓、心跳數及體溫上昇。且，胜肽性 CRF 拮抗劑的 α -螺旋 CRF (9-41) 可抑制經由緊張壓力造成的血壓、心跳數及體溫上昇 [J. Physiol., 460, 221 (1993)]。

5 [29] 實驗動物之發炎部位及淋巴性關節炎患者的關節液中的 CRF 的生成增加 [Science, 254, 421 (1991); J. Clin. Invest., 90, 2555 (1992); J. Immunol., 151, 1587 (1993)]。

[30] CRF 引起肥胖細胞的脫顆粒以及促進血管的管
10 透性 [Endocrinology, 139(1), 403 (1998); J. Pharmacol. Exp. Ther., 288(3), 1349 (1999)]。

[31] 於自生免疫性甲狀腺炎患者中也可檢測出 CRF [Am. J. Pathol., 145, 1159 (1994)]。

[32] 對實驗的自生免疫性腦脊髓膜炎大白鼠投藥
15 CRF，可顯著地抑制麻痺等症狀 [J. Immunol., 158, 5751 (1997)]。

[33] 於末端肥大症患者的腦下垂體腺腫培養系中，尾加壓素 (urocortin (CRF 類家族) 可增加成長激素的分泌 [Endocri. J, 44, 627 (1997)]。再者，CRF 可刺激白血球
20 中白介素 1 及白介素 2 等細胞激素的分泌 [J. Neuroimmunol., 23, 256 (1989); Neurosci. Lett., 120, 151 (1990)]。

[34] 經由 CRF 的投藥及緊張壓力負荷，使 T 淋巴球的增殖及天然殺手細胞的活性降低。胜肽性 CRF 拮抗劑的

α -螺旋 CRF (9-41) 可經由 CRF 投藥及緊張壓力負荷，改善上述該等免疫細胞的機能降低[*Endocrinology*, 128(3), 1329 (1991)]。

[35] 經由 CRF 的投藥，可顯著增進呼吸 [*Eur. J. Pharmacol.*, 182, 405 (1990)]。已確認長期裝設人工呼吸器的高齡患者，經由 CRF 投藥，會使呼吸惡化及失眠 [*Acta Endocrinol. Copenh.*, 127, 200 (1992)]。

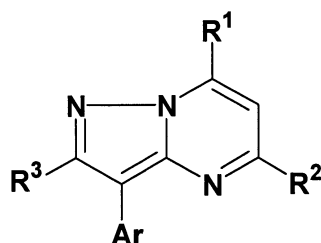
由上述研究報告可知，CRF 拮抗劑對下述症狀可期待發揮優良的治療及預防效果：包含重憂鬱症、單發性憂鬱症、再發性憂鬱症、因憂鬱症產生的幼兒虐待及產後憂鬱症之憂鬱症及憂鬱症症狀、妄想症、焦慮症、全面性焦慮障礙、恐慌障礙、恐怖症、強迫性障礙、心的外傷後精神緊張障礙、妥瑞症症候群、自閉症、感情障礙、情緒障礙、雙極性障礙、循環性格、分裂病、阿茲海默症、阿茲海默症型老年性痴呆、帕金森氏症及帕金森氏症等的神經變性疾病、多發性梗塞性痴呆、老年期的痴呆、神經性食欲不振症、食欲亢進及其他攝食障礙、肥胖、糖尿病、酒精依賴症、對古柯鹼、海洛因、苯並二嗪 (benzodiazepine) 等的藥物上癮、藥物或酒精的禁斷症狀、睡眠障礙、失眠症、偏頭痛、緊張壓力性頭痛、肌肉緊張性頭痛、虛血性神經障礙、興奮毒性神經障礙、腦中風、進行性核上麻痺、肌肉萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、肌肉痙攣、慢性疲勞症候群、精神社會的發育不全、癲癇、頭部外傷、脊髓外傷、寫字過度引起的痙攣、痙攣性斜頸、肌肉痙攣、頸

肩腕症候群、原發性青光眼、梅尼爾氏症候群 (Meniere's disease)、自律神經失調症、脫毛症、包含心臟神經症、胃腸神經症及膀胱神經症等的神經症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、克羅恩式(Crohn)病、下痢、便秘、術後腸梗塞、伴隨緊張壓力的胃腸機能異常以及神經性嘔吐、高血壓、包含神經性狹心症的心臟血管障礙、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、支氣管氣喘、無呼吸症候群、幼兒猝死症候群、炎症性障礙 (例如淋巴性關節炎、骨關節炎、腰痛等)、疼痛、過敏性疾病 (例如異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、濕疹、蕁麻疹、乾癬等)、勃起障礙、更年期障礙、受精障礙、不孕症、癌症、HIV 感染時的免疫機能異常、因緊張壓力產生之免疫機能異常、出血性緊張壓力、庫欣氏疾病 (Cushing Disease)、甲狀腺機能異常、腦脊髓炎、末端肥大症、失禁、骨質粗鬆症等的治療及預防。對於 CRF 拮抗劑，已有關於使例如人類或其他哺乳動物的 CRF 的胺基酸序列的一部分改變或缺失，以得到胜肽型 CRF 受體拮抗劑的報告，顯示出該拮抗劑的 ACTH 釋出的抑制作用及抗焦慮作用 [Science, 224, 889(1984)、J.Pharmacol. Exp. Ther., 269, 564 (1994)、Brain Research Reviews, 15, 71 (1990)]。然而，胜肽衍生物，由生物體內的化學安定性及經口吸收性、生物體利用率、腦內移行性等藥物動力學等的觀點來看，作為醫藥品的利用價值低且不適當。

一方面，關於非胜肽型的 CRF 拮抗劑，已描述於下述

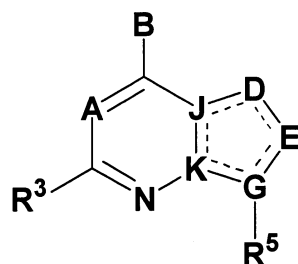
的報告中。

[1] 藉由下式表示之化合物，其立體異構物，或其藥理學上可接受的酸加成鹽類 (WO 97/29109)



- 5 [式中 R^1 表示 NR^4R^5 等， R^2 表示 C_{1-6} 烷基等， R^3 表示 C_{1-6} 烷基等， R^4 表示 C_{1-6} 烷基等， R^5 表示 C_{1-8} 烷基等，AR 表示苯基等]。

[2] 藉由下式表示之化合物或其藥理學上可接受的鹽類 (WO 98/08847)



10

[式中虛線表示單鍵或雙鍵結合，A 表示 CR^7 等，B 表示 NR^1R^2 等，J 及 K 係相同或不同地表示氮原子等，D 及 E 係相同或不同地表示氮原子等，G 表示氮原子， R^1 表示 C_1-C_6 烷基等， R^2 表示 C_1-C_{12} 烷基等， R^7 表示氫原子等]。

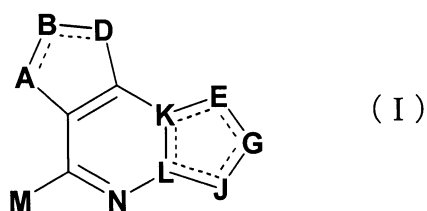
- 15 [3] WO 95/10506 中記載的苯胺基嘓啶化合物，WO95/34563 中記載的吡啶並吡啶化合物，WO 94/13661 中記載的吡啶化合物，WO 94/13643 中記載的吡啶及吡啶並嘓啶化合物，WO 94/18644 中記載的胺基吡啶，WO

94/13677 中記載的吡唑並嘓啶化合物，WO 94/13676 中記載的吡咯嘓啶化合物、EP-659747、EP-611766 中記載之嘓啶化合物，J.Med. Chem., 39, 4358 (1996)中記載的苯胺基嘓啶化合物，ibid.39,4354(1996)中記載之苯胺基三嗪化合物以及 WO 97/29110 中記載的嘓吩並嘓啶化合物等。

如上所述，尚未發現具有優異的 CRF 受體拮抗作用，且作為醫藥組成物時滿足藥理活性、投藥量、安全性等之臨床上有效的藥劑，希望能提供可有效作為醫藥組成物的 CRF 受體拮抗劑。因此，本發明之目的為研究探索及發現此種優異的 CRF 受體拮抗劑。

【發明內容】

本發明之發明人，有鑑於上述事實而潛心研究，結果，成功地合成由下式表示之新穎的三環式縮合雜環化合物，並藥理上可接受的鹽類及其水合物，且驚訝地發現該化合物具有優異的 CRF 受體拮抗作用，可達到本發明所欲之目的而完成本發明：



[式中 A、B 及 D 係相同或不同地表示

- (1) 由氮原子、氧原子及硫原子中選出的雜原子；
- (2) 形成藉由式- $(CR^1R^2)_m$ 表示之結構（式中 R^1 及 R^2 係

(i) 相同地或不同地表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6}

烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基-芳基，或者， R^1 及 R^2 亦可經由結合而一起形成 3 至 8 元環；

5 (ii) 鄰接之 $-CR^1R^2-$ 基團為碳碳雙鍵，也就是藉由 R^1 之結合，形成藉由式 $-CR^2=CR^2-$ 表示之部分構造；

(iii) 鄰接之氮原子及 $-CR^1R^2-$ 基團亦可藉由形成 R^1 與氮原子之結合，形成藉由式 $-N=CR^2-$ 表示之部分構造 (R^2 係與前述之定義相同)；

10 m 表示整數 0 至 4)；

(3) $-CO-$ ；

(4) $-CS-$ ；

(5) $-NR^3-$ (式中 R^3 為

15 (i) 氮原子；

(ii) 式 $-COR^4$ 所表示之基團 (式中 R^4 表示 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或經取代也可以之雜芳基)；

20 (iii) $-S(O)_nR^5$ 所表示之基團 (式中 R^5 表示 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或經取代也可以之雜芳基；n 表示 0、1 或 2 的整數)；

- (iv) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₁₋₁₀ 烷基；
- (v) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 烯基；
- 5 (vi) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 炔基；
- (vii) 經取代也可以之芳基或
- (viii) 經取代也可以之苯環，其為經縮合也可以之經由 C₁₋₄ 烷基所取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基)；
- 10 (6) -SO-；或
- (7) -SO₂-所表之基團；
- E 及 G 係相同或不同地表示
- (1) 由氮原子、氧原子及硫原子中選出的雜原子；
- (2) 式-(CR⁶R⁷)_p-所表示之基團 (式中 R⁶ 及 R⁷ 係
- 15 (i) 相同或不同地表示氮原子、C₁₋₆ 烷基、經由 C₁₋₄ 烷基取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基、經取代也可以之芳基或經取代也可以之雜芳基；
- (ii) 隣接之-CR⁶R⁷-基團為碳碳雙鍵，也就是藉由 R⁶ 之結合，形成藉由式-CR⁷=CR⁷-表示之部分
- 20 構造 (R⁷ 係與前述之定義相同)；
- (iii) 隣接之氮原子及-CR⁶R⁷-基團亦可藉由形成 R⁶ 及氮原子之結合，形成藉由式-N=CR⁷-表示之部分構造 (R⁷ 係與前述之定義相同)；

p 為 0、1 或 2 的整數；

其中，E 及 G 皆為 $-(CR^6R^7)_p-$ 時，p 為 0，且 E 及 G 中至少有一者表示 $-CR^6R^7-$ ；

(3) $-CO-$ ；

(4) $-CS-$ ；

5 (5) $-NR^8-$ 所表示之基團（式中 R^8 為

(i) 氫原子；

(ii) 式 $-COR^9$ 表示之基團（式中 R^9 表示 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或經
10 取代也可以之雜芳基）；

(iii) $-S(O)_nR^{10}$ 表示之基團（式中 R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或經取代也可以之雜芳基；n 為 0、1 或 2 的
15 整数）；

(iv) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C_{1-10} 烷基；

(v) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C_{2-10} 烯基；

20 (vi) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C_{2-10} 炔基或

(vii) 經取代也可以之苯環，係由經縮合也可以之經由 C_{1-4} 烷基取代也可以之 C_{3-8} 環烷基）；

(6) $-SO-$ ；或

(7) $-\text{SO}_2-$ 所表示之基團；

J 為

(1) 氫原子或

(2) 至少經由一選自於下述基團組成之組群的基團所取代

5 的碳原子或氮原子

(i) 氫原子；

(ii) 胺基；

(iii) 氰基；

(iv) 經由鹵素原子取代也可以之 C_{1-6} 烷基；

10 (v) C_{1-6} 烷基胺磺醯基；

(vi) 經取代也可以之芳基；及

(vii) 經取代也可以之飽和或不飽和的雜環；

K 及 L 係相同或不同地表示碳原子或氮原子；

上述式 (I) 中，由 K、E、G、J 及 L 所成的環表示飽和或

15 不飽和的 5 或 6 員環；

M 為

(1) 氫原子；

(2) 鹵素原子、

(3) 氰基；

20 (4) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的

C_{1-6} 烷基；

(5) 式 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}-$ 所表示之基團 (式中 R^{11} 及 R^{12} 係相同或
不同地表示

(i) 氫原子；

- (ii) 由下述 A 群中選出的基團；
- (iii) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₁₋₆ 烷基、
- (iv) C₁₋₄ 烷醯基、
- 5 (v) 經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基；
- (vi) 經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基；
- (vii) 經取代也可以之芳基；或
- (viii) 經取代也可以之雜芳基)；
- (6) -OR¹³ 所表示之基團 (式中 R¹³ 表示氫原子、經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷醯基、經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基、經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基、經取代也可以之芳基或經取代也可以之雜芳基)；
- 10 (7) -S(O)_qR¹⁴ 所表示之基團 (式中 R¹⁴ 表示 C₁₋₆ 烷基、經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基或經取代也可以之雜芳基；q 表示整數 0、1 或 2)；
- 15 (8) 經取代也可以之 C₂₋₁₀ 烯基；
- (9) 經取代也可以之 C₂₋₁₀ 炔基；
- 20 (10) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₁₋₆ 烷氧基；
- (11) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₁₋₆ 硫烷基；
- (12) 經取代也可以之芳基；或

(13) 經取代也可以之雜芳基；

部分構造---表示單鍵或雙鍵；

上述定義中的 A 群係選自於下述基團組成之組群：

(1) 鹵素原子；

5 (2) 羥基；

(3) 硝基；

(4) 氰基；

(5) 羧基；

(6) C₁₋₆ 烷氧基羰基；

10 (7) 式-S(O)_rR¹⁵ 所表示之基團 (式中 r 表示整數 0、1 或 2；R¹⁵ 為

(i) 氫原子；

(ii) C₁₋₆ 烷基；

15 (iii) 式-NR¹⁶R¹⁷ 所表示之基團 (式中 R¹⁶ 及 R¹⁷ 係相同或不同地表示氫原子、經由經取代也可以之芳基所取代也可以之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷醯基、經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基、經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基、經取代也可以之芳基或經取代也可以之雜芳基)；

20 (iv) 經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基；

(v) 經取代也可以之芳基；

(vi) 經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基；或

(vii) 經取代也可以之雜芳基)；

(8) 式-NR¹⁸R¹⁹ 所表示之基團 (式中 R¹⁸ 及 R¹⁹ 係相同

或不同地表示氫原子、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₄ 烷醯基)；

(9) C₁₋₆ 烷基；

(10) C₁₋₆ 烷氧基；

(11) C₁₋₄ 烷基經取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基；

5 (12) C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；

(13) 經由 C₁₋₄ 烷基所取代也可以之飽和的 3 至 8 元雜環；

(14) 經取代也可以之芳基；及

(15) 經取代也可以之雜芳基；

但是，在上述定義中，

10 (1) K 及 L 皆為氮原子，以及

(2) K 為氮原子，L 為碳原子，A 及 B 係各自為式 $-(CR^1R^2)_m$ - 表示之基團 (式中 R¹ 及 R² 皆表示氫原子；m 為 1)；且 J 排除為經由選自於下述基團組成之組群之基團所取代的碳原子：

15 (i) 胺基；

(ii) 氰基；

(iii) 氮原子為直鏈或分支之經由 C₁₋₆ 烷基取代的
胺基磺醯基；及

(iv) 1H-四吡咯-5-基]。

20 換言之，本發明之第一特徵為亦可由下述基團組成之組群中選出之一者：

[1] 上述式 (I) 表示之化合物及其藥理學上可接受的鹽類或其水合物；此外

[2] 於上述 [1] 中，B 及 / 或 D 亦可為下述基團：

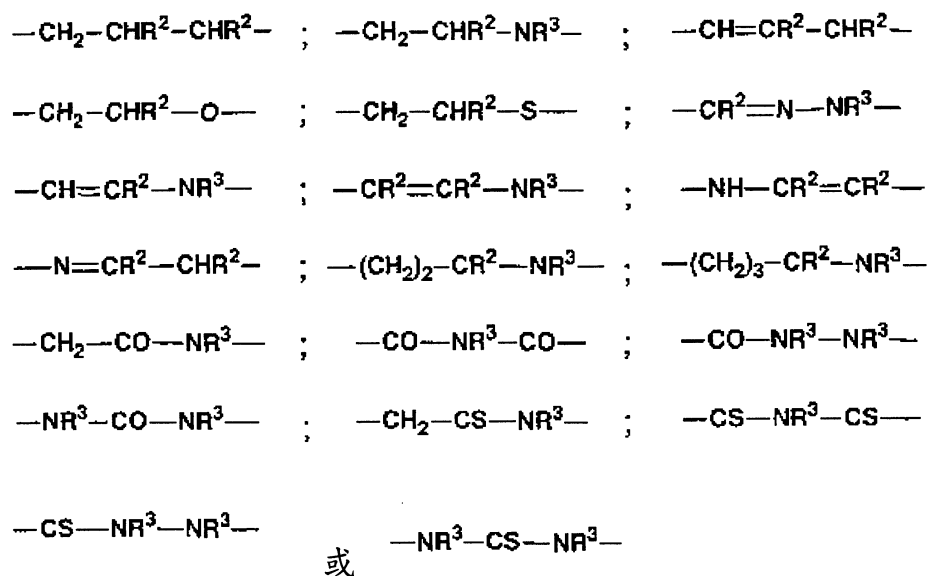
氮原子、氧原子、硫原子、式 $-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{CO}-$ 或 $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_m-$ 表示之基團 [式中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 M 係與前述之定義相同] ；

[3] 於上述 [1] 中， A 及 / 或 B 亦可為式 $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_m-$ 表示之基團 [式中 R^1 、 R^2 及 M 係與前述之定義相同] ；

[4] 於上述 [1] 中， D 亦可為氮原子、氧原子、硫原子或式 $-\text{NR}^3-$ [式中 R^3 係與前述之定義相同] ；

[5] 於上述 [1] 中， D 亦可為式 $-\text{NR}^3-$ 表示之基團 [式中 R^3 係與前述之定義相同] ；

10 [6] 於上述 [1] 中，部分構造 $-A---B---D-$ 亦可為下式表示之基團：



[式中 R^2 及 R^3 係各自具有與上述定義相同的意義，此外， R^2 及 R^3 係各自表示相同或不同的基團] ；

[7] 於上述 [6] 中， R^2 及 / 或 R^3 亦可相同或不同地表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基-芳基；

[8] 於上述 [1] 中，K 亦可為氮原子，且 L 亦可為碳原子；

[9] 於上述 [1] 中，K 及 L 亦可為碳原子；

[10] 於上述 [1] 中，E 或 G 亦可為氮原子；

5 [11] 於上述 [1] 中，E 或 G 亦可為式 $-(CR^6R^7)_p-$ 表示之基團 [式中 R^6 及 R^7 係與前述之定義相同]；

[12] 於上述 [1] 中，部分構造 $---E---G---$ 亦可為式 $-[CH(R^7)]_2-$ 、 $-N=CR^7-$ 、 $-CR^7=N-$ 、 $-[CH(R^7)]_3-$ 、 $-CR^7=CR^7-CR^7=$ 、 $-N=CR^7-CR^7=$ 或 $-CR^7=CR^7-N=$ 表示之基團
10 [式中 R^7 係與前述之定義相同] 表示之基團；

[13] 於上述 [12] 中， R^7 亦可相同或不同地表示氮原子或 C_{1-6} 烷基；

[14] 於上述 [1] 中，J 亦可各自為經取代也可以之
(1) 芳基及 (2) 自飽和或不飽和的雜環中選出之一基團
15 取代的碳原子或氮原子；

[15] 於上述 [1] 中，J 亦可各自為經取代也可以之
自苯基、吡啶基、噻吩基及呋喃基中選出之一基團所取代
的碳原子或氮原子；

[16] 於上述 [1] 中，J 亦可為經由自鹵素原子、經
20 由鹵素原子取代也可以之 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基中選出之
一至三基團取代也可以之苯基所取代的碳原子或氮原子；

[17] 於上述 [1] 中，M 亦可為 (1) 氮原子、(2)
鹵素原子、(3) 氰基、(4) 經由至少一自上述 A 群中選出
之基團取代也可以之 C_{1-6} 烷基、(5) 經由至少一自上述 A

群中選出之基團取代也可以之 C₁₋₆ 烷氧基或 (6) 經由至少一自上述 A 群中選出之基團取代也可以之胺基；

[18] 於上述 [1] 中，M 亦可為氮原子或 C₁₋₆ 烷基；

[19] 於上述 [1] 中，M 亦可為甲基；

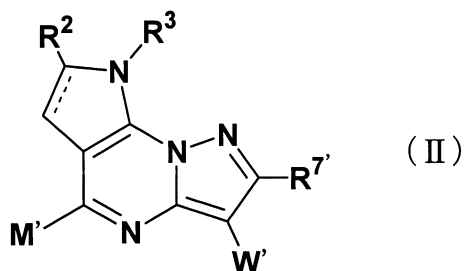
5 [20] 於上述 [1] 中，A 及 B 亦可為式-(CR^{1'}R^{2'})_{m'}-表示之基團(式中 R^{1'}及 R^{2'}係相同或不同地表示氮原子或 C₁₋₆ 烷基；m'表示整數 1 至 3)，D 亦可為式-NR³-表示之基團(式中 R³係與前述之定義相同)、E 亦可為氮原子，且 G 亦可為式=CR⁸-表示之基團(式中 R⁸係與前述之定義
10 相同)；

[21] 於上述 [1] 中，部分構造-A---B---亦可為式-CR²=CR²-表示之基團(式中 R²表示氮原子或 C₁₋₆ 烷基)、D 亦可為式-NR³-表示之基團(式中 R³係與前述之定義相同)、E 亦可為氮原子，且 G 亦可為式=CR⁸-表示之基團(式
15 中 R⁸係與前述之定義相同)；

[22] 於上述 [1] 中，A 為式-(CR¹R²)_{m'}-表示之基團(式中 R¹及 R²係相同或不同地表示氮原子或 C₁₋₆ 烷基；m'表示整數 1 至 3)；B 亦可為式-CO-或-CS-表示之基團，D 為式-NR³-表示之基團(式中 R³係與前述之定義相同)、E 亦可為氮原子，且 G 亦可為式=CR⁸-表示之基團(式
20 中 R⁸係與前述之定義相同)；

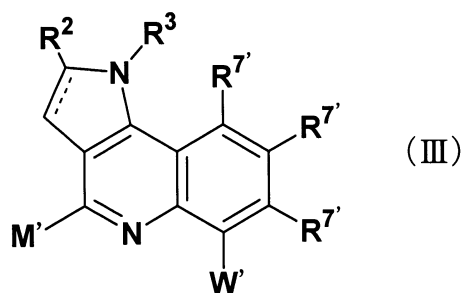
本發明之化合物，

[23] 亦可為下式代表之化合物或其藥理學上可接受之鹽類或其水合物：



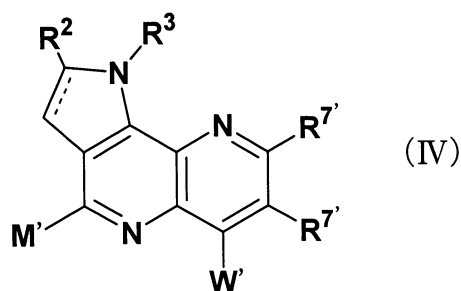
[式中 R^2 、 R^3 及部分構造---係與前述之定義相同； M' 表示氫原子、鹵素原子或 C_{1-6} 烷基； $R^{7'}$ 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基； W 表示氫原子、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基磺
5 醯基、經取代也可以之芳基或經取代也可以之飽和或不飽和的雜環]；

[24] 亦可為下式代表之化合物或其藥理學上可接受之鹽類或其水合物：



10 [式中 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' 及部分構造---係與前述之定義相同]；

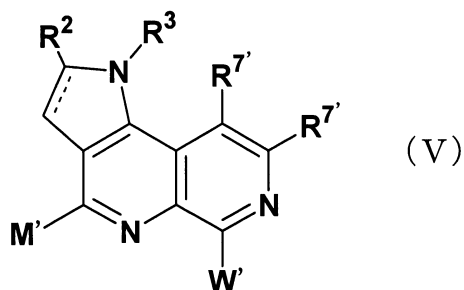
[25] 亦可為下式代表之化合物或其藥理學上可接受之鹽類或其水合物：



15 [式中 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' 及部分構造---係與前述之定義

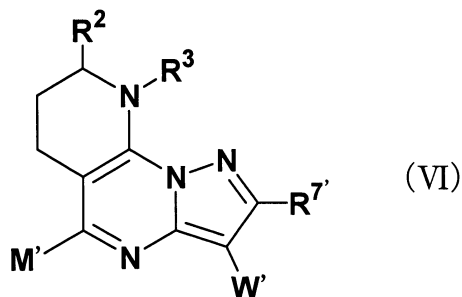
相同]；

[26] 亦可為下式代表之化合物或其藥理學上可接受之鹽類或其水合物：



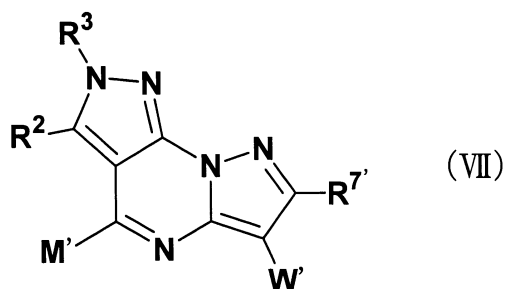
- 5 [式中 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' 及部分構造---係與前述之定義相同]；

[27] 亦可為下式代表之化合物或其藥理學上可接受之鹽類或其水合物：



- 10 [式中 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' 及部分構造---係與前述之定義相同]；

[28] 亦可為下式代表之化合物或其藥理學上可接受之鹽類或其水合物：



- 15 [式中 R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' 及部分構造---係與前述之定義

相同]；

[29] 於上述 [1] 中，化合物亦可為自下述化合物所組成之組群中選出之一者：

- 8-(1-乙基丙基)-3-茞基-2,5-二甲基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]
5 吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；
- 8-(1-乙基丙基)-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；
- 3-茞基-8-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-2,5-二甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；
- 10 8-茞甲基-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；
- 3-茞基-8-[1-(甲氧基甲基)丙基]-2,5-二甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；
- 3-茞基-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；
- 15 2-乙基-8-(1-乙基丙基)-3-茞基-5-甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；
- 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(2,4,6-三甲基-3-吡啶基)-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；
- 20 6-茞基-2,4,7-三甲基-2*H*-二吡啶並[1,5-*a*:4,3-*e*]嘧啶；
- 9-(環丙基甲基)-8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；
- 2-(6-茞基-4-甲基-1*H*-吡咯[3,2-*c*]喹啉-1-基)丁基甲基醚；

修正 補充	本 ⁹ 年9月14日
----------	-----------------------

1- (1-乙基丙基) -6-萘基-4-甲基-1H-吡咯[3,2-c][1,7]

二氮雜萘及

2-(6-萘基-4-甲基-1H-吡咯[3,2-c][1,5]二氮雜萘-1-基)

丁基甲基醚。

5 再者，本發明之第二特徵為：

[30] 含有上述 [1] 中記載的化合物或其藥理上可接受之鹽類或其水合物的醫藥組成物，以及

[31] 在上述 [30] 中，醫藥組成物亦可作為與 CRF 及／或 CRF 受體相關的疾病之治療及預防劑；

10 [32] 在上述 [30] 中，醫藥組成物亦可作為 CRF 受體拮抗劑；

[33] 於上述 [30] 中，醫藥組成物亦可作為憂鬱症、憂鬱症狀或妄想症之治療及預防劑；

15 [34] 於上述 [33] 中，憂鬱症狀亦可為重憂鬱症、單發性憂鬱症、再發性憂鬱症、因憂鬱症產生的幼兒虐待或產後憂鬱症；

20 [35] 於上述 [30] 中，醫藥組成物亦可作為焦慮症、全面性焦慮障礙、恐慌障礙、恐怖症、強迫性障礙、心的外傷後緊張壓力障礙、妥瑞症症候群、自閉症、感情障礙、情緒障礙、雙極性障礙、循環性格或分裂病的治療及預防劑；

[36] 於上述 [30] 中，醫藥組成物亦可為消化性潰瘍、過敏性腸症候群 (Irritable bowel syndrome)、潰瘍性大腸炎、克羅恩式 (Crohn) 病、下痢、便秘、術後腸梗塞、

伴隨精神緊張之胃腸機能異常或神經性嘔吐的治療及預防劑；

[37] 於上述 [30] 中，醫藥組成物亦可作為阿茲海默症、阿茲海默症型老年性痴呆、神經變性疾病、多發性
5 梗塞性痴呆、老年期的痴呆、神經性食欲不振症、攝食障礙、肥胖、糖尿病、酒精依賴症、藥物上癮、藥物禁斷症狀、酒精禁斷症狀、睡眠障礙、失眠症、偏頭痛、緊張壓力性頭痛、肌肉緊張性頭痛、虛血性神經障礙、興奮毒性神經障礙、腦中風、進行性核上麻痺、肌肉萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、肌肉痙攣、慢性疲勞症候群、精神
10 社會的發育不全、癲癇、頭部外傷、脊髓外傷、寫字過度引起的痙攣、痙攣性斜頸、肌肉痙攣、頸肩腕症候群、原發性青光眼、梅尼爾氏症候群 (Meniere's disease)、自律神經失調症、脫毛症、神經症、高血壓、心臟血管障礙、
15 頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、支氣管氣喘、無呼吸症候群、幼兒猝死症候群、炎症性障礙 (例如淋巴性關節炎、骨關節炎、腰痛等)、疼痛、過敏性疾病 (例如異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、濕疹、蕁麻疹、乾癬等)、勃起障礙、更年期障礙、受精障礙、不孕症、癌症、HIV
20 感染時的免疫機能異常、因緊張壓力產生之免疫機能異常、出血性緊張壓力、庫欣氏疾病 (Cushing Disease)、甲狀腺機能異常、腦脊髓炎、末端肥大症、失禁、骨質粗鬆症等的治療及預防劑。

本發明藉由將上述式 (I) 所表示之化合物或其藥理學

- 上可接受之鹽類或其水和物，以藥理學上之有效量投藥至患者，提供治療及預防下述疾病的方法：與 CRF 及／或 CRF 受體相關的疾病、CRF 受體拮抗作用有效的疾病、憂鬱症、重憂鬱症、單發性憂鬱症、再發性憂鬱症、因憂鬱症產生的幼兒虐待、產後憂鬱症、妄想症、焦慮症、全面性焦慮障礙、恐慌障礙、恐怖症、強迫性障礙、心的外傷後精神緊張障礙、妥瑞症症候群、自閉症、感情障礙、情緒障礙、兩極性障礙、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、克羅恩式(Crohn)病、下痢、便秘、術後腸梗塞、伴隨精神緊張之胃腸機能異常、神經性嘔吐、阿茲海默症、阿茲海默症型老年性痴呆、神經變性疾病、多發性梗塞性痴呆、老年期的痴呆、神經性食欲不振症、攝食障礙、肥胖、糖尿病、酒精依賴症、藥物上癮、藥物禁斷症狀、酒精禁斷症狀、睡眠障礙、失眠症、偏頭痛、緊張壓力性頭痛、肌肉緊張性頭痛、虛血性神經障礙、興奮毒性神經障礙、腦中風、進行性核上麻痺、肌肉萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、肌肉痙攣、慢性疲勞症候群、精神社會的發育不全、癲癇、頭部外傷、脊髓外傷、寫字過度引起的痙攣、痙攣性斜頸、肌肉痙攣、頸肩腕症候群、原發性青光眼、梅尼爾氏症候群(Meniere's disease)、自律神經失調症、脫毛症、神經症、高血壓、心臟血管障礙、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、支氣管氣喘、無呼吸症候群、幼兒猝死症候群、炎症性障礙(例如淋巴性關節炎、骨關節炎、腰痛等)、疼痛、過敏性疾病

(例如異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、濕疹、蕁麻疹、乾癬等)、勃起障礙、更年期障礙、受精障礙、不孕症、癌症、HIV 感染時的免疫機能異常、因緊張壓力產生之免疫機能異常、出血性緊張壓力、庫欣氏疾病 (Cushing Disease)、甲狀腺機能異常、腦脊髓炎、末端肥大症、失禁、骨質粗鬆症等。

再者，本發明提供將上述式 (I) 表示之化合物或其藥理學上可接受之鹽類或其水和物，用於製造治療及預防下述疾病的藥劑的用途：與 CRF 及 / 或 CRF 受體相關的疾病、CRF 受體拮抗作用有效的疾病、憂鬱症、重憂鬱症、單發性憂鬱症、再發性憂鬱症、因憂鬱症產生的幼兒虐待、產後憂鬱症、妄想症、焦慮症、全面性焦慮障礙、恐慌障礙、恐怖症、強迫性障礙、心的外傷後精神緊張障礙、妥瑞症症候群、自閉症、感情障礙、情緒障礙、兩極性障礙、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、克羅恩式 (Crohn) 病、下痢、便秘、術後腸梗塞、伴隨精神緊張之胃腸機能異常、神經性嘔吐、阿茲海默症、阿茲海默症型老年性痴呆、神經變性疾病、多發性梗塞性痴呆、老年期的痴呆、神經性食欲不振症、攝食障礙、肥胖、糖尿病、酒精依賴症、藥物上癮、藥物禁斷症狀、酒精禁斷症狀、睡眠障礙、失眠症、偏頭痛、緊張壓力性頭痛、肌肉緊張性頭痛、虛血性神經障礙、興奮毒性神經障礙、腦中風、進行性核上麻痺、肌肉萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、肌肉痙攣、慢性疲勞症候群、

精神社會的發育不全、癲癇、頭部外傷、脊髓外傷、寫字過度引起的痙攣、痙攣性斜頸、肌肉痙攣、頸肩腕症候群、原發性青光眼、梅尼爾氏症候群 (Meniere's disease)、自律神經失調症、脫毛症、神經症、高血壓、心臟血管障礙、

5 頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、支氣管氣喘、無呼吸症候群、幼兒猝死症候群、炎症性障礙 (例如淋巴性關節炎、骨關節炎、腰痛等)、疼痛、過敏性疾病 (例如異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)、濕疹、蕁麻疹、乾癬等)、勃起障礙、更年期障礙、受精障礙、不孕症、癌症、HIV

10 感染時的免疫機能異常、因緊張壓力產生之免疫機能異常、出血性緊張壓力、庫欣氏疾病 (Cushing Disease)、甲狀腺機能異常、腦脊髓炎、末端肥大症、失禁、骨質粗鬆症等。

在下文中將針對本案說明書中所述之記號、用語等的

15 意義提出詳細說明。

再者，就本案說明書而言，為了方便起見，化合物的構造式表示一定的異構物，化合物的構造上生成的所有幾何異構物、根據不對稱碳原子產生之光學異構物、立體異構物、互變異構物等異構物以及此等異構物之混合物皆包

20 含於本發明中，並不受限於為了方便起見所記載之化學式，亦可包含任一者之異構物或其異構物之混合物。因此，本發明之化合物可包含分子內含有不對稱碳原子之光學活性體及外消旋體，本發明未受其限制，可包含其中任一者。再者，本發明同樣地亦不受多結晶態的限制，可為任何一

者之單一結晶形或其結晶形混合物，除了無水物之外，水合物也可以。可包含其中任一者。此外，由於本發明之化合物在生物體內產生分解，其代謝物亦包含於本發明之申請專利範圍中。

- 5 本案說明書中「及／或」之用詞，意指包含「及」及「或」之態樣中的任一者。因此，例如就「A 及／或 B」而言，包含「A 及 B」及「A 或 B」二種態樣，二者態樣中任一者皆可。

 本案說明書中所述「神經變性疾病」一詞意指急性變
10 性疾病或慢性變性疾病，具體而言例如因為蜘蛛膜下出血、腦血管障礙急性期所產生之神經障礙、阿茲海默症、帕金森氏症病、帕金森氏症舞蹈病、肌肉萎縮性側索硬化症、脊髓小腦變性症等。本案說明書中所謂「攝食障礙」一詞意指食欲亢進、厭食症等。本案說明書中所謂「心臟
15 血管障礙」一詞意指神經性狹心症等。本案說明書中所請「炎症性障礙」一詞意指淋巴性關節炎、骨關節炎、腰痛等。至於「皮膚性疾病」一詞意指例如異位性皮膚炎、濕疹、蕁麻疹及乾癬等。

〔A 群的意義〕

- 20 於上述式 (I) 中，於各記號的定義中所用之「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以」用語中的「A 群」意指由下述基團組成之組群：(1) 鹵素原子、(2) 羥基、(3) 硝基、(4) 氰基、(5) 羧基、(6) C₁₋₆ 烷氧基羰基、(7) 式-S(O)_rR¹³ 表示之基團[式中 r 為整數 0、1 或

2 ; R^{13} 為 (i) 氫原子、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) 式 $-NR^{14}R^{15}$ 表示之基團 (式中 R^{14} 及 R^{15} 係相同或不同地表示氫原子、經由經取代也可以之芳基取代也可以之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷醯基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基或經取代也可以之雜芳基)、(iv) 經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、(v) 經取代也可以之芳基、(vi) 經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或 (vii) 經取代也可以之雜芳基]、(8) $-NR^{16}R^{17}$ 表示之基團 [式中 R^{16} 及 R^{17} 係相同或不同地表示氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 烷醯基]、(9) C_{1-6} 烷基、(10) C_{1-6} 烷氧基、(11) 經由 C_{1-4} 烷基取代也可以之 C_{3-8} 環烷基、(12) C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、(13) 經由 C_{1-4} 烷基取代也可以之飽和的 3 至 8 元雜環、(14) 經取代也可以之芳基及 (15) 經取代也可以之雜芳基。

15 上述之「鹵素原子」中，較佳之原子為氟原子、氯原子、溴原子、碘素原子，更佳為氟原子、氯原子及溴原子。

上述之「 C_{1-6} 烷氧基羰基」中，「 C_{1-6} 烷基」意指具有 1 至 6 個碳原子的烷基，較佳為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、
20 1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-乙基丙基、正己基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1-丙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁

基、2-甲基戊基、3-甲基戊基等的直鏈或分支烷基。再者，在上述「C₁₋₆ 烷氧基羰基」中，較佳的例子為與自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第二丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、正己氧基、異己氧基、1,1-二甲基丙基氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、2-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、己氧基中選出之任一 C₁₋₆ 烷氧基結合的羰基。

再者，A 群定義中的「C₁₋₆ 烷基」係與前述之「C₁₋₆ 烷基」具有相同的意義。

於上述「C₁₋₄ 烷醯基」中，「C₁₋₄ 烷基」意指具有 1 至 4 個碳原子的烷基，該基團較佳的例子為對應於上述「C₁₋₆ 烷基」中，具有 1 至 4 個烷基的基團。

上述「經取代也可以之芳基」或「經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基」中，「芳基」意指「C₆₋₁₄ 芳香族烴環基」，該基團較佳為苯基、茛基、1-萘基、2-萘基、萘基、庚搭烯基、聯苯基、茛基、萘嵌戊烯基、芴基、庚搭烯基、菲基、蒽基、環戊環辛基、苯並環辛基等的單環式、二環式或三環式的 C₆₋₁₄ 芳香族烴環。

上述「經取代也可以之雜芳基」或「經取代也可以之

雜芳基 C₁₋₄ 烷基」中的「雜芳基」意指自單環或雜環衍生出來的「5 至 14 元芳香族雜環」，該基團之較佳例子為 (1) 吡咯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、四唑基、苯並三唑基、吡唑基、咪唑基、苯並咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚嗪基、嘌呤基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹嗪基、酞嗪基、茶錠基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、喋啶基、咪唑並三嗪基、吡嗪並噻吩基、吡啶基、啡啶基、呋唑基、六氫化呋唑基、茶嵌間二氮雜苯基、菲繞啉基、吩嗪基、咪唑並吡啶基、咪唑並嘧啶基、吡唑並吡啶基、吡唑並吡啶基等的含氮芳香族雜環；(2) 噻噁基、苯並噻噁基等的含硫芳香族雜環；(3) 呋喃基、吡喃基、環戊吡喃基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基等的含氧芳香族雜環；(4) 噻唑基、異噻唑基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、吩噻嗪基、異噁唑基、呋咱基、吩噁嗪基、噁唑基、苯並噁唑基、噁二唑基、吡唑並噁唑基、咪唑並噻唑基、噻吩並呋喃基、呋喃並吡咯基、吡哆並噁嗪基等含有自氮原子、硫原子及氧原子中選出之二種以上的雜原子之芳香族雜環。

上述「經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基」中，較佳之基團例如經由經取代也可以之芳基（例如，各自經取代也可以之苯基、茛基、1-萘基、2-萘基、萹基、庚搭烯基、聯苯基、茛基、茶嵌戊烯基、芴基、庚搭烯基、菲基、蔥基、環戊環辛基、苯並環辛基等）所取代的 C₁₋₄ 烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁

基、第三丁基等)，較佳為苯甲基、苯乙基、萘甲基、萘乙基等。再者，於上述「經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基」中，較佳之基團為經由經取代也可以之雜芳基（例如，各自經取代也可以之吡咯基、吡啶基、噻吩基、嘧啶基、吡嗪基、噻噁基、噻唑基、呋喃基等）所取代的 C₁₋₄ 烷基（例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等），較佳為吡啶基甲基、吡啶基乙基、噻噁甲基、噻噁乙基等。

於上述「C₁₋₆ 烷氧基」中，較佳之基團例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第二丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、正己氧基、異己氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、2-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、己氧基等。

於上述「C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基」中，「C₁₋₄ 烷氧基」表示對應於上述「C₁₋₆ 烷氧基」中之具有 1 至 4 個碳原子的烷氧基。「C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基」中較佳的例子為碳原子經由自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第二丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基中選出之二個以上的基團所取代的 C₁₋₆ 烷基（例如甲基、乙基、正

丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-乙基丙基、正己基、1-甲基-2-乙基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1-丙基丙基、5 1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基等)。

於上述「經由 C_{1-4} 烷基取代也可以之 C_{3-8} 環烷基」中，「 C_{3-8} 環烷基」表示由 3 至 8 個碳原子之環所形成的環烷
10 基，該基團較佳為例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

於上述「經由 C_{1-4} 烷基所取代也可以之飽和的 3 至 8 元式雜環」中，「飽和的 3 至 8 元式雜環」表示含有自氮原子、氧原子及硫原子所組成之組群中選出之 1 個以上的雜
15 原子所形成的 3 至 8 元員式飽和環，該環較佳為氮雜環丙烷、氮雜環丁烷、氮雜環戊烷、哌啶、全氫吡啶、全氫偶氮定、哌嗪、高哌嗪、嗎啉、硫嗎啉、四氫呋喃、四氫噻喃、全氫吡喃、全氫噻喃、丁內酯及丁內醯胺等。

在上述「經取代也可以之芳基」、「經取代也可以之芳
20 基」、「經取代也可以之雜芳基」或「經取代也可以之雜芳基」中，該「取代基」較佳的例子為自 (1) 鹵素原子 (例如氟原子、氯原子、溴原子、碘素原子等); (2) 羥基; (3) 硫醇基; (4) 硝基; (5) 氰基; (6) 各自經由自鹵素原子及羥基中選出之至少 1 以上的基團所取代也可以之 C_{1-6} 烷

- 基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、羥甲基、羥乙基、羥丙基等）；(7) 各自經由鹵素原子所取代也可以之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯氧基或 C_{2-6} 炔氧基（例如甲
- 5 氧基、乙氧基、正丙氧、異丙氧基、丁氧基等）；(8) 各自經由鹵素原子等所取代也可以之 C_{1-6} 硫烷基、 C_{2-6} 硫烯基或 C_{2-6} 硫炔基（例如硫甲基、硫乙基、異硫丙基等）；(9) 醯基（例如乙醯基、丙醯基及苯甲醯基等）；(10) 胺基；(11) 經由自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基中選出之 1 或 2 個
- 10 基團所取代的胺基（例如甲胺基、乙胺基、異丙胺基、二甲基胺基及二乙基胺基等）；(12) 環狀胺基（例如氮雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氮雜環戊烷基、哌啶基、全氫吲庚因基及哌嗪基等）；(13) 羧基；(14) C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{2-6} 烯氧基羰基或 C_{2-6} 炔氧基羰基（例如甲氧基羰基、乙
- 15 氧基羰基、丙基羰基等）；(15) 經由 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基選出之基團所取代也可以之胺基甲醯基（例如胺基甲醯基、甲基胺基甲醯基、二甲基胺基甲醯基等）；(16) 醯胺基（例如乙醯胺基、苯甲醯胺基等）；(17) 經由自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基中選出之基團所取代也可以之
- 20 胺磺醯基；(18) C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{2-6} 烯基磺醯基或 C_{2-6} 炔基磺醯基（例如甲基磺醯基、乙基磺醯基等）；(19) 經取代也可以之芳基磺醯基（例如苯甲基磺醯基、對甲苯磺醯基等）；(20) 經取代也可以之芳基（苯基、甲苯基、對甲氧基苯甲醯等）；(21) 經取代也可以之雜芳基（例如吡

咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基等);(22)經由羧基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基;(23) C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基(例如甲氧基羰基甲基、乙氧基羰基甲基、甲氧基羰基乙基等);(24)經羧基取代之 C_{1-6} 烷氧基(例如羧甲氧基等);(25)經芳基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基(例如苯甲基、4-氯苯甲基等);(25)經雜芳基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基(例如吡啶基甲基、吡啶基乙基等);(26)伸烷基二氧基(例如亞甲基二氧基、伸乙基二氧基等);(27)經取代也可以之 C_{3-8} 環烷基;(28)經取代也可以之 C_{3-8} 環烯基;(29)經取代也可以之 5 至 14 元非芳香族雜環基等選出之 1 以上的基團。

[A、B 及 D 的意義]

於上述式(I)中，A、B 及 D 係相同或不同地表示(1)自氮原子、氧原子及硫原子中選出的雜原子;(2)式- $(CR^1R^2)_m$ -表示之基團(式中 R^1 及 R^2 為(i)相同或不同地表示氮原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基-芳基，或 R^1 及 R^2 亦可經由結合而一起形成 3 至 8 元環;(ii)鄰接之 $-CR^1R^2$ -基團為碳碳雙鍵，也就是藉由 R^1 之結合，形成藉由式 $-CR^2=CR^2$ -表示之部分構造;或(iii)鄰接之氮原子及 $-CR^1R^2$ -基團亦可藉由形成 R^1 與氮原子之結合，形成藉由式 $-N=CR^2$ -表示之部分構造(R^2 係與前述之定義相同);m 為整數 0 至 4;(3) $-CO-$;

(4) -CS- ; (5) -NR³-所表示基團 (式中 R³ 為 (i) 氫原子、(ii) 式-COR⁴ 表示之基團 (式中 R⁴ 表示 C₁₋₆ 烷基、經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基或經取代也可以之雜芳基); (iii) -S(O)_nR⁵ 表示之基團 (式中 R⁵ 為 C₁₋₆ 烷基、經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基或經取代也可以之雜芳基; n 為整數 0、1 或 2); (iv) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₁₋₁₀ 烷基、(v) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 烯基、(vi) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 炔基、(vii) 經取代也可以之芳基或 (viii) 經縮合也可以之經由 C₁₋₄ 烷基所取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基); (6)-SO-或(7) -SO₂-所表示之基團。

15 (1) 上述「C₁₋₆ 烷基」係與 A 群中定義之「C₁₋₆ 烷基」的意義相同。

(2) 上述「C₂₋₆ 烯基」係表示具有 2 至 6 個碳原子之烯基，該烯基較佳為例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、3-甲基-1-丙烯基、20 2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-己二烯基、1,6-己二烯基等的直鏈或分支狀烯基。在下文中，本案說明書所述之「C₂₋₆ 烯基」與上述定義具有相同的意義。

(3) 上述「C₂₋₆ 炔基」表示具有 2 至 6 個碳原子之炔

基，該基團較佳為例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-甲基-1-丙炔基、1-乙炔基-2-丙炔基、2-甲基-3-丙炔基、1-戊炔基、1-己炔基、1,3-己二炔基及 1,6-己二炔基等的直鏈或分支狀的炔基。在下文中，本案說明書中所述之「C₂₋₆ 炔基」與上述定義具有相同的意義。

A、B 及 D 的定義中，「C₁₋₆ 烷氧基」、「C₃₋₈ 環烷基」、「經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基」、「經取代也可以之芳基」、「經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基」及「經取代也可以之雜芳基」係各自與 A 群中之「C₁₋₆ 烷氧基」、「C₃₋₈ 環烷基」、「經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基」、「經取代也可以之芳基」、「經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基」及「經取代也可以之雜芳基」的定義具有相同的意義。再者，上述「C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基」表示經由與上述定義中「C₁₋₆ 烷氧基」具有相同意義之基團取代的「C₁₋₆ 烷基」，再者，上述「C₃₋₈ 環烷基 C₁₋₆ 烷基」表示經由與上述定義中「C₃₋₈ 環烷基」具有相同意義之基團取代的「C₁₋₆ 烷基」。

於 A、B 及 D 的定義中，「R¹ 及 R² 亦可經由結合而一起形成 3 至 8 元環」中的「3 至 8 元環」表示 C₃₋₈ 碳環或雜環。上述「C₃₋₈ 碳環」表示 C₃₋₈ 環烷、C₃₋₈ 環烯或 C₃₋₈ 環炔，再者，上述「雜環」表示含有自氮原子、氧原子及硫原子所組成之組群中選出之 1 個以上的雜原子所形成的 3 至 8 元環。

(1) 上述「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取

代也可以的 C₁₋₁₀ 烷基」中的「C₁₋₁₀ 烷基」表示具有 1 至 10 個碳原子的烷基。該基團較佳的例子，除了上述定義中的「C₁₋₆ 烷基」之外，包含正戊基、1,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1-乙基-2-甲基丁基、1-甲
5 基-2-乙基丁基、1,2-二乙基丙基、2,3-二乙基丙基、1,3-二乙基丙基、1-乙基-2-丙基乙基、1-丙基-2-甲基丙基、1-丙基丁基、正辛基、1,2-二甲基己基、2,3-二甲基己基、1,3-二甲基己基、1-乙基-2-甲基戊基、1-甲基-2-乙基戊基、1,2-二乙基丁基、2,3-二乙基丁基、1,3-二乙基丁基、1-乙基-2-
10 丙基丙基、1-丙基-2-甲基丁基、1-丁基丁基、正壬基、1,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1-乙基-2-甲基己基、1-甲基-2-乙基己基、1,2-二乙基戊基、2,3-二乙基戊基、1,3-二乙基戊基、1-乙基-2-丙基丁基、1-丙基-2-甲基戊基、1-丙基己基、1-丁基戊基、正癸基、1,2-二甲基
15 辛基、2,3-二甲基辛基、1,3-二甲基辛基、1-乙基-2-甲基戊基、1-甲基-2-乙基戊基、1,2-二乙基己基、2,3-二乙基己基、1,3-二乙基己基、1-乙基-2-丙基戊基、1-丙基-2-甲基己基、1-丙基戊基、1-丁基己基及 1-戊基戊基等。在下文中，本案說明書所述之「C₁₋₁₀ 烷基」與上述定義具有相同的意義。

20 (2) 上述「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 烯基」中之「C₂₋₁₀ 烯基」表示具有 2 至 10 個碳原子的烯基，該基團較佳為例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、3-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丙烯基、1-丁烯

基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-己二烯基、1,6-己二烯基、1-庚烯基、1-辛烯基、5-乙烯基-1-己烯基、1-壬烯基及 1-癸烯基等的直鏈或分支狀烯基。在下文中，本案說明書所述之「C₂₋₁₀ 烯基」與上述定義具有相同的意義。

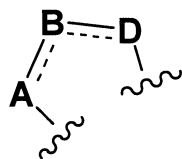
(3) 上述「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 炔基」中之「C₂₋₁₀ 炔基」表示具有 2 至 10 個碳原子的炔基，該基團較佳為例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-甲基-1-丙炔基、1-乙炔基-2 丙炔基、2-甲基-3-丙炔基、1-戊炔基、1-己炔基、1,3-己二炔基、1,6-己二炔基、1-庚炔基、1-辛炔基、5-乙烯基-1-己炔基、1-壬炔基及 1-癸炔基等的直鏈或分支狀炔基。在下文中，本案說明書所述之「C₂₋₁₀ 炔基」與上述定義具有相同的意義。

(4) 上述「至少一選自於下述 A 群之基團」中較佳的基團為鹵素原子、羥基、C₁₋₆ 烷氧基、「經由 C₁₋₄ 烷基取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基」、「經由 C₁₋₄ 烷基取代也可以之飽和的 3 至 8 元雜環」、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基。該等基團各自與上文中有關相同用語之「A 群」的定義，具有相同的意義。

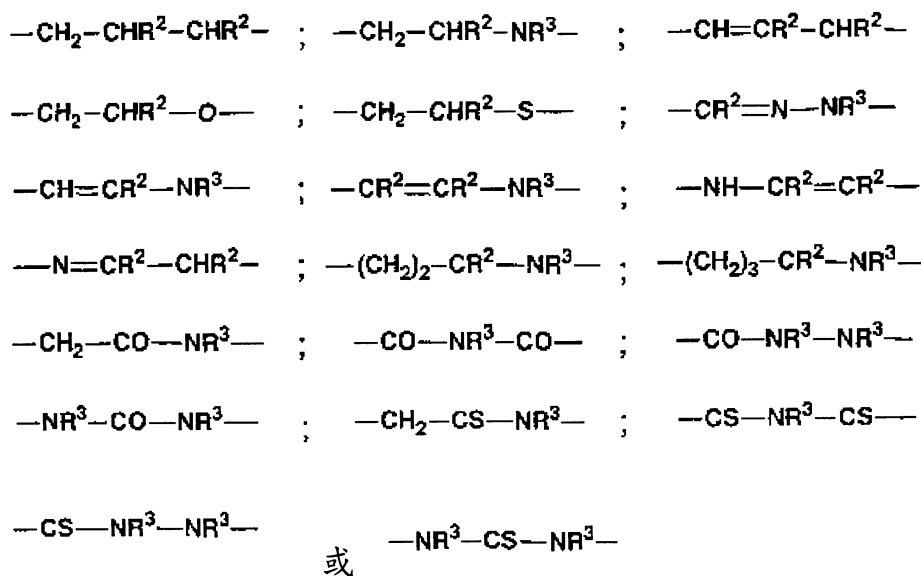
於 A、B 及 D 的定義中，R³ 所表示之「經取代也可以之苯環為經縮合也可以之經由 C₁₋₄ 烷基所取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基」中，「經取代也可以之苯環」表示經縮合也可以，且經由「C₁₋₄ 烷基」取代也可以之「C₃₋₈ 環烷基」。該

「C₃₋₈環烷基」，與上述之定義具有相同的意義，以及關於「經取代也可以之苯環為經縮合且經由C₁₋₄烷基取代也可以之C₃₋₈環烷基」，例如2,3-二氫茛基。

於本發明之由上述式(I)表示的化合物中，A、B及D的較佳態樣為A、B及/或D表示氮原子、氧原子、硫原子、式-NR³-[式中R³係與前述之定義相同]、-CO-、-CS-或-(CR¹R²)_m-[式中R¹、R²及m係與前述之定義相同]的情況；更佳為A、B及/或D為氮原子、氧原子、硫原子、式-NR³-[式中R³係與前述之定義相同]、-CO-、-CS-或-(CR¹R²)_{m'}-[式中R¹及R²係與前述之定義相同；m'為整數0至2]的情況。又更佳地，下式表示之部分構造



為下式所示之基團：



15

[式中R²及R³各自與上述定義具有相同的意義，且R²及

R^3 係表示相同或不同的基團]。於此情況中， R^2 較佳為氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、正戊基、1-乙基丙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基-正丙基、乙氧基甲基、2-乙氧基乙基、2-乙氧基-正丙基、環丙基甲基、1-環丙基乙基及 2-環丙基乙基等。再者， R^3 最佳為 (1) 氫原子、(2) 經由自羥基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基、經取代也可以之 C_{3-8} 環烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基、單 C_{1-6} 烷基-胺基、二 C_{1-6} 烷基-胺基及 3 至 5 元式飽和雜環選出之 1 以上的基所取代也可以之 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基、(3) C_{1-6} 烷醯基及 (4) C_{1-6} 烷基磺醯基等。且，各基團係與前述之定義相同。

[E、G、J、K 及 L 的意義]

於上述式 (I) 中，E 及 G 係相同或不同地表示 (1) 由氮原子、氧原子及硫原子中選出的雜原子；(2) 式- $(CR^6R^7)_p$ -所表示之基團 (式中 R^6 及 R^7 係 (i) 相同或不同地表示氮原子、 C_{1-6} 烷基、經由 C_{1-4} 烷基取代也可以之 C_{3-8} 環烷基、經取代也可以之芳基或經取代也可以之雜芳基；(ii) 隣接之 $-CR^6R^7$ -基團為碳碳雙鍵，也就是藉由 R^6 之結合，形成藉由式 $-CR^7=CR^7$ -表示之部分構造 (R^7 係與前述之定義相同)；(iii) 隣接之氮原子及 $-CR^6R^7$ -基團亦可藉由形成 R^6 及氮原子之結合，形成藉由式 $-N=CR^7$ -表示之部分構造 (R^7 係與前述之定義相同)；p 為整數 0、1 或 2；其中，E 及 G 皆為 $-(CR^6R^7)_p$ -時，p 為 0，且 E 及 G

中至少有一者表示 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$); (3) $-\text{CO}-$; (4) $-\text{CS}-$; (5) $-\text{NR}^8-$ 所表示之基團 (式中 R^8 為 (i) 氫原子; (ii) 式 $-\text{COR}^9$ 表示之基團 (式中 R^9 表示 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或經取代也可以之雜芳基); (iii) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ 表示之基團 (式中 R^{10} 表示 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或經取代也可以之雜芳基; n 為 0、1 或 2 的整數); (iv) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C_{1-10} 烷基; (v) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C_{2-10} 烯基; (vi) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C_{2-10} 炔基或 (vii) 經取代也可以之苯環, 係由經縮合也可以之經由 C_{1-4} 烷基取代也可以之 C_{3-8} 環烷基); (6) $-\text{SO}-$; 或 (7) $-\text{SO}_2-$ 所表示之基團;

15 J 為 (1) 氫原子或 (2) 至少經由一選自於下述基團組成之組群的基團所取代的碳原子或氮原子: (i) 氫原子; (ii) 胺基; (iii) 氰基; (iv) 經由鹵素原子取代也可以之 C_{1-6} 烷基; (v) C_{1-6} 烷基胺磺醯基; (vi) 經取代也可以之芳基; 及 (vii) 經取代也可以之飽和或不飽和的雜環;

20 K 及 L 係相同或不同地表示碳原子或氮原子 (其限制條件為排除 K 及 L 皆為氮原子的情況)。

於 E 及 G 的定義中, 「 C_{1-4} 烷基」、「 C_{1-6} 烷基」、「 C_{3-8} 環烷基」、「經取代也可以之芳基」、「經取代也可以之雜芳基」、「經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基」、「經取代也可以之

- 雜芳基 C₁₋₄ 烷基」、「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₁₋₁₀ 烷基」、「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 烯基」、「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 炔基」及「經取代也可以之苯環為經縮合也可以之經由 C₁₋₄ 烷基所取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基」，各自與上述 A 群、A、B 或 D 的定義中所記載的「C₁₋₄ 烷基」、「C₁₋₆ 烷基」、「C₃₋₈ 環烷基」、「經取代也可以之芳基」、「經取代也可以之雜芳基」、「經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基」、「經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基」、
- 5 「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₁₋₁₀ 烷基」、「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 烯基」、「經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C₂₋₁₀ 炔基」及「經取代也可以之苯環為經縮合也可以之經由 C₁₋₄ 烷基所取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基」的定義具有相同的意義。
- 10
- 15

E 及 G 較佳為與 J 及該取代基與 K 及 L 的態樣等不同，特別是但不限定於例如 (1) 自氮原子、氧原子及硫原子選出之雜原子、(2) 式- (CR⁶R⁷)_p-表示之基團 (式中 R⁶、R⁷ 及 p 係與前述之定義相同)；或 (3) -NR⁸-表示之

20 基團 (式中 R⁸ 係與前述之定義相同) 所表示之相同或不同的基團。且，較佳的部分構造 ---E---G--- 為式-(CHR⁷-)₂-、-N=CR⁷-、-CR⁷=N-、-(CHR⁷)₃-、-CR⁷=CR⁷-CR⁷=、-N=CR⁷-CR⁷=或 -CR⁷=CR⁷-N=表示之基團 [式中 R⁷ 係與前述之定義相同]。在該情況中，R⁷ 較佳為 J 及其取代基與 K

及 L 的態樣等不同，特別是但不限定於例如氫原子、C₁₋₆ 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、1-乙基-正丙基等）、C₃₋₈ 環烷基（例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等）、芳基（例如苯基等）、雜芳基（例如吡啶基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、噻噁基、呋喃基、咪唑基、噻唑基等）等。

J 之定義中的「鹵素原子」、「C₁₋₆ 烷基」及「經取代也可以之芳基」，各自與上述 A 群、A、B 或 D 之定義中所記載的「鹵素原子」、「C₁₋₆ 烷基」及「經取代也可以之芳基」，具有相同的意義。

J 之定義中，「C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基」係表示經由「經由 C₁₋₆ 烷基取代的胺基」取代的磺醯基，較佳為例如甲基胺基磺醯基、乙基胺基磺醯基、正丙基胺基磺醯基、異丙基胺基磺醯基、正丁基胺基磺醯基及第三丁基胺基磺醯基等。

J 之較佳基團例如各自經取代也可以之(1)芳基及(2)經由自飽和或不飽和的雜環中選出之任一基團所取代的碳原子或氮原子。上述「芳基」係與上文中的「芳基」具有相同的意義，另一方面，具體而言，「飽和或不飽和的雜環」係表示「5 至 14 元非芳香族雜環」或「5 至 14 元芳香族雜環」。

於上述「5 至 14 元非芳香族雜環」中，較佳之環為例如氮雜環戊烷、吡咯啉、哌啶、哌嗪、咪唑啉、吡唑啉、咪唑啉、嗎啉、四氫呋喃、四氫吡喃、氮雜環丙烷、環氧

乙烷、噁四氫噻吩、吡啶酮環等的 5 至 14 元雜環；鄰苯二甲醯亞胺環及二氧代吡咯烷環等的不飽和縮合環。

「5 至 14 元芳香族雜環」係表示上述「雜芳基」所示基團中對應的環，較佳為吡咯、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、
 5 吡唑、咪唑、吡啶、異吡啶、吡啶嗪、嘧啶、吡嗪、
 異噻嗪、噻嗪、苯並噻嗪、二氮雜萘、噻啶、噻啶、
 噻啶、噻啶、咪唑並三嗪、吡嗪並噻嗪、吡啶、菲啶、吡
 啶、六氫化吡啶、萘嵌間二氮雜萘、菲繞啶、吩嗪、噻吩、
 苯並噻吩、呋喃、吡喃、環戊吡喃、苯並呋喃、異苯並呋
 10 喃、噻唑、異噻唑、苯並噻唑、苯並噻二唑、吩噻嗪、異
 噻唑、呋喃、吩噻嗪、吡啶並噻唑、咪唑並噻唑、噻吩並
 呋喃、呋喃並吡咯、吡啶並噻吩及 3-苯並[b]呋喃環等。

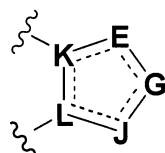
在 J 為各自經取代也可以之 (1) 芳基及 (2) 經由自飽和或不飽和的雜環選出的任一基團所取代的碳原子或氮
 15 原子的情況中，該「芳基」或「雜環」的較佳例子為例如
 各自經取代也可以之苯基、萘基、各自經取代也可以之氮
 雜環戊烷、吡咯啉、吡啶、吡嗪、咪唑啉、嗎啉、四氫呋
 喃、吡啶酮、吡咯、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、吡唑、咪
 唑、吡啶、異吡啶、噻吩、苯並噻吩、呋喃、噻唑、異噻
 20 唑、苯並噻唑及苯並噻二唑環等，較佳的基團或環為各自
 經取代也可以之苯基、吡啶環、噻吩環及呋喃環等，再者，
 更佳之環或基團為各自經取代也可以之苯基及吡啶環。

再者，上述「經取代也可以之芳基」或「經取代也可以之飽和或不飽和的雜環」中，該「取代基」較佳之基團

為自例如(1)鹵素原子(例如氟原子、氯原子及溴原子等);
 (2)經由鹵素原子經取代也可以之 C_{1-6} 烷基(例如甲基、
 乙基、正丙基、異丙基及三氟甲基等);(3) C_{1-6} 烷氧基(例
 如甲氧基、乙氧基、正丙氧基及異丙氧基等)及(4)經由
 5 1 以上之直鏈烴基(C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及/或 C_{2-6} 炔基)
 取代也可以之胺基(例如甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺
 基、二乙基胺基及甲基乙基胺基等)等選出之 1 以上的同
 種或不同種的基團。

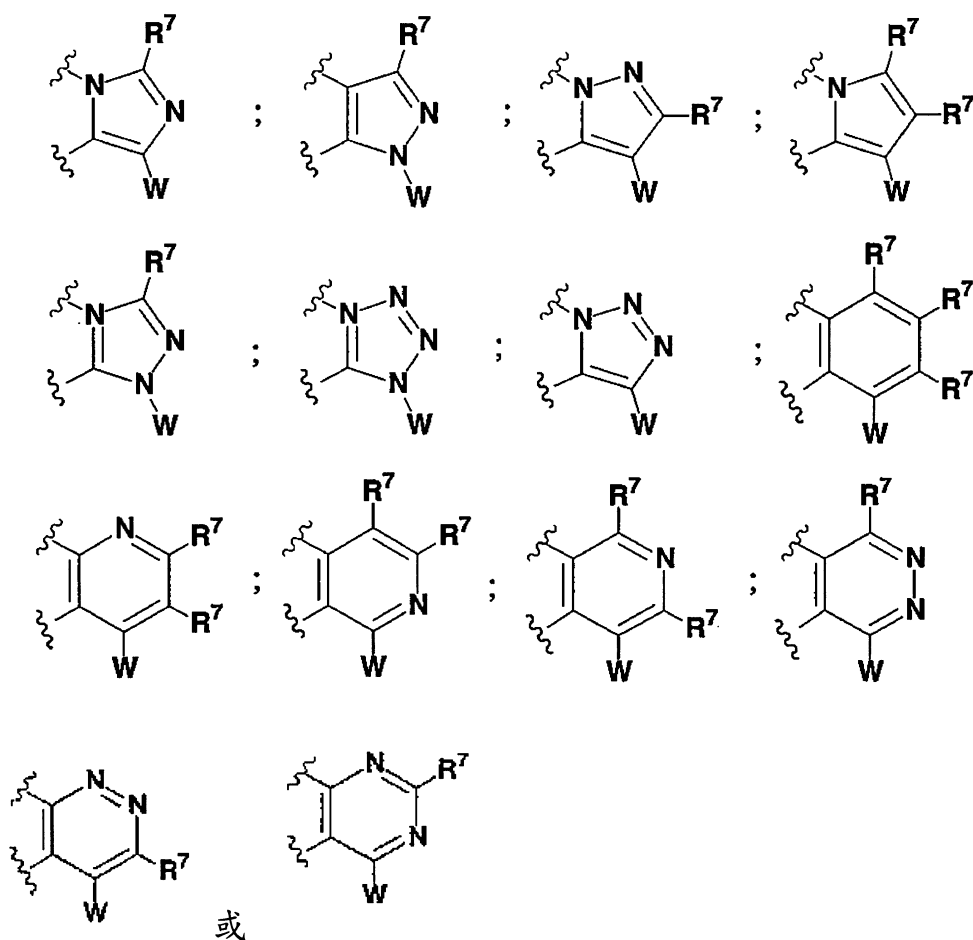
K 及 L 較佳之態樣可為在未特別限定之下,排除 K 及
 10 L 為氮原子的情況,K 及 L 為碳原子的情況;K 為碳原子
 且 L 為氮原子;K 為氮原子且 L 為碳原子。更佳為 K 為氮
 原子且 L 為碳原子,或 K 及 L 為碳原子。

上述式(I)中,藉由 K、E、G、J 及 L 所構成之下式
 環係表示



15

飽和或不飽和 5 或 6 元環,該環為烴環也可以,為含有氮
 原子之雜環也可以。該環之最佳態樣如下式所示:



- [式中 R⁷ 係與前述之定義相同；W 係表示自 (i) 氫原子、(ii) 胺基、(iii) 氰基、(iv) 鹵素原子經取代也可以之
- 5 C₁₋₆ 烷基、(v) C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、(vi) 經取代也可以之芳基及 (vii) 經取代也可以之飽和或不飽和的雜環所組成之組群中選出之任一基團]。上述情況中，較佳之 R⁷ 的例子如前述定義中有關 R⁷ 的敘述內容。再者，較佳之 W 的例子若為經取代也可以之芳基或飽和或不飽和的雜環，
- 10 該基團或環較佳的例子係如上述定義中有關 J 取代基的敘述內容。此外，於上述內容中，K 為氮原子，L 為碳原子，A 及 B 各自為式-(CR¹R²)_m-所表示之基團（式中 R¹ 及 R² 係共同地表示氫原子；m 表示 1），且 J 排除經由自 (i)

胺基、(ii) 氰基、(iii) 氮原子經由直鏈或分支之 C_{1-6} 烷基所取代的胺基磺醯基及 (iv) 1H-四唑-5-基選出之任一基團所取代的碳原子之情況。

[M 的意義]

- 5 上述式 (I) 中，M 表示 (1) 氫原子；(2) 鹵素原子；(3) 氰基；(4) 經由上述 A 群中選出之 1 以上的基團所取代也可以之 C_{1-6} 烷基；(5) 式 $-NR^{11}R^{12}$ - (式中 R^{11} 及 R^{12} 係相同或不同地表示 (i) 氫原子、(ii) 下記 A 群中所示之任一基團、(iii) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所
- 10 取代也可以的 C_{1-6} 烷基、(iv) C_{1-4} 烷醯基、(v) 經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、(vi) 經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基、(vii) 經取代也可以之芳基或 (viii) 經取代也可以之雜芳基)；(6) $-OR^{11}$ (式中 R^{11} 表示氫原子；經由上述 A 群中 1 以上的基所取代也可以之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷醯基、
- 15 經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基或經取代也可以之雜芳基)；(7) $-S(O)_qR^{12}$ 表示之基團 (式中 R^{12} 表示 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或經取代也可以之雜芳基；q 為
- 20 整數 0、1 或 2)；(8) 經取代也可以之 C_{2-10} 烯基；(9) 經取代也可以之 C_{2-10} 炔基；(10) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C_{1-6} 烷氧基；(11) 經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代也可以的 C_{1-6} 硫烷基；(12) 經取代也可以之芳基或 (13) 經取代也可以之雜芳基。

於 M 的定義中，「鹵素原子」、「C₁₋₆ 烷基」、「C₁₋₄ 烷醯基」、「經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基」、「經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基」、「經取代也可以之芳基」、「經取代也可以之雜芳基」、「C₂₋₁₀ 烯基」、「C₂₋₁₀ 炔基」及「C₁₋₆ 烷氧基」

5 係各自與上述 A 群、A、B 或 D 的定義中所記載之「鹵素原子」、「C₁₋₆ 烷基」、「C₁₋₄ 烷醯基」、「經取代也可以之芳基 C₁₋₄ 烷基」、「經取代也可以之雜芳基 C₁₋₄ 烷基」、「經取代也可以之芳基」、「經取代也可以之雜芳基」、「C₂₋₁₀ 烯基」、「C₂₋₁₀ 炔基」及「C₁₋₆ 烷氧基」的意義具有相同的意義。

10 M 的定義中，「C₁₋₆ 硫烷基」之較佳基團例如硫甲基、硫乙基、硫正丙基、硫異丙基、硫正丁基、硫異丁基、硫第二丁基、硫第三丁基、硫正戊基、1,1-二甲基硫丙基、1,2-二甲基硫丙基、2,2-二甲基硫丙基、1-乙基硫丙基、2-乙基硫丙基、硫正己基、1-甲基-2-乙基硫丙基、1-乙基-2-甲基硫丙基、1,1,2-三甲基硫丙基、1-丙基硫丙基、1-甲基

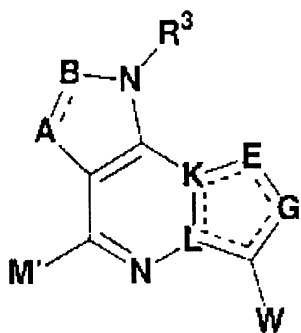
15 硫丁基、2-甲基硫丁基、1,1-二甲基硫丁基、1,2-二甲基硫丁基、2,2-二甲基硫丁基、1,3-二甲基硫丁基、2,3-二甲基硫丁基、2-乙基硫丁基、2-甲基硫戊基及 3-甲基硫戊基等，更佳為硫甲基、硫乙基、硫正丙基、硫異丙基、硫正丁基、

20 硫異丁基、硫第二丁基及硫第三丁基。

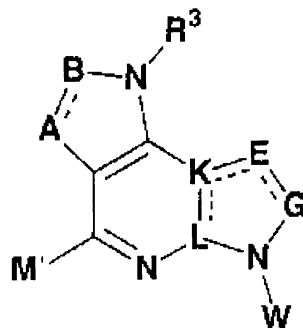
M 之較佳基團並無特別限制，較佳的基團例如鹵素原子（例如氟原子、氯原子及溴原子等）；經由自上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C₁₋₆ 烷基、式-NR⁹R¹⁰-（式中 R⁹ 及 R¹⁰ 係相同或不同地表示氫原子、經由上述 A

群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷醯基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基或經取代也可以之雜芳基)、經取代也可以之 C_{2-10} 烯基及經取代也可以之 C_{2-10} 炔基等。M 之較佳基團為鹵素原子(例如氟原子、氯原子、及溴原子等)、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基等，最佳為鹵素原子、甲基、乙基、正丙基及異丙基等。

本發明之上述式 (I) 所表示之化合物的態樣並無特別限制，熟習該項技術者應可由上述定義之 A、B、D、E、G、J、K、L 及 M 之各別揭示的有關基團的自由組合，得以實施該揭示內容範圍內的所有的化合物。其中較佳的態樣如下述化學式所示之化合物，或其鹽類，或其水和物：



(VII-1)

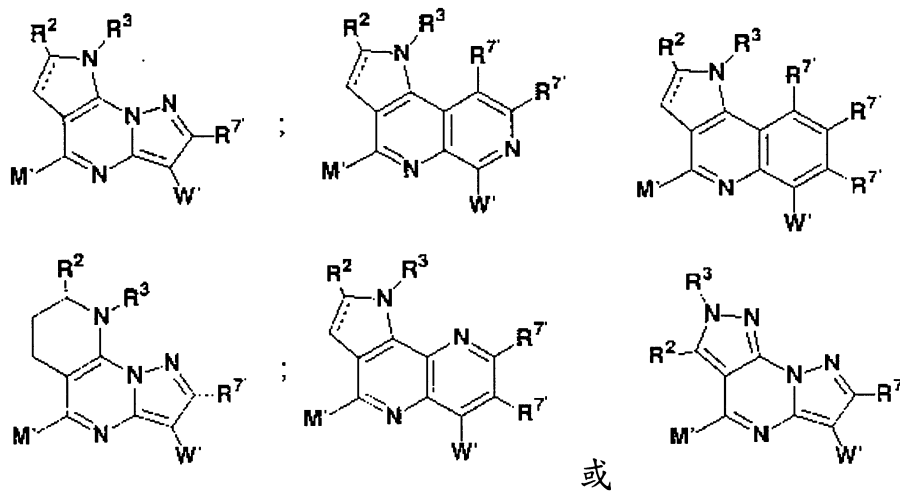


(VII-2)

或

[式中 A、B、K、E、G、J、L 及 R³ 係與前述之定義相同；M' 為鹵素原子、經由自上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C_{1-6} 烷基、式 $-NR^9R^{10}$ - 表示之基團 (式中 R⁹ 及 R¹⁰ 係與前述之定義相同)、經取代也可以之 C_{2-10} 烯基或經取代也可以之 C_{2-10} 炔基；W 表示為氫原子、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基胺基磺醯基、經取代也可以之芳基或經

取代也可以之飽和或不飽和的雜環]。更佳之態樣例如下述化學式表示之化合物，或其鹽類，或其水和物：



[式中 M' 、 R^2 及 R^3 係與前述之定義相同； R^7 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基； W' 表示經取代也可以之芳基或經取代也可以之飽和或不飽和的雜環]。

本發明之化合物的具體態樣，適切地例如下述化合物所述。

8-(1-乙基丙基)-3-茞基-2,5-二甲基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；

8-(1-乙基丙基)-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；

3-茞基-8-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-2,5-二甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；

8-茞甲基-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；

3-茞基-8-[1-(甲氧基甲基)丙基]-2,5-二甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；

3-茱基-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；

2-乙基-8-(1-乙基丙基)-3-茱基-5-甲基-7,8-二氫-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；

5 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(2,4,6-三甲基-3-吡啶基)-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；

6-茱基-2,4,7-三甲基-2*H*-二吡啶並[1,5-*a*:4,3-*e*]嘧啶；

9-(環丙基甲基)-8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶；

10 2-(6-茱基-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉-1-基)丁基甲基醚；

1-(1-乙基丙基)-6-茱基-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*][1,7]二氫雜萘及

2-(6-茱基-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*][1,5]二氫雜萘-1-基)丁基甲基醚。

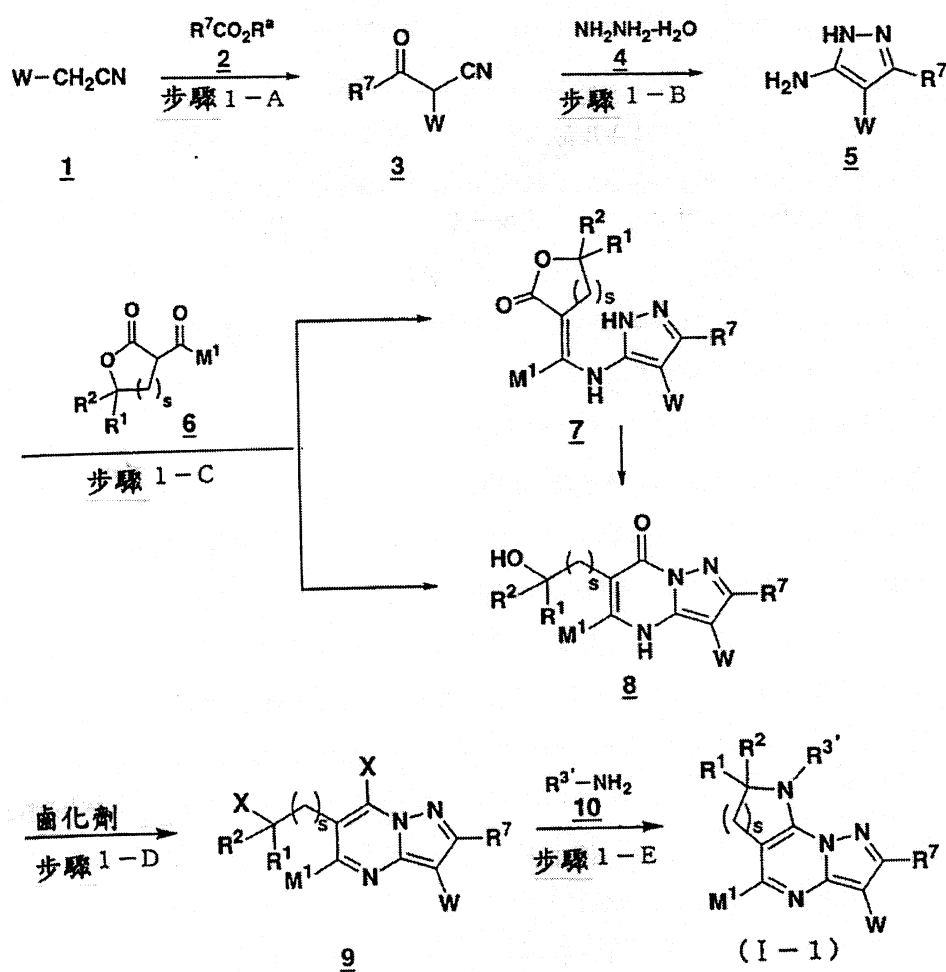
本案說明書中所述之「藥理學上可接受之鹽類」，為本發明之化合物形成的鹽類，且在藥理學容許的條件下無特別限制，較佳為鹽酸鹽（例如氫氟酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽及氫碘酸鹽等）、無機酸鹽（例如硫酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽及碳酸氫鹽等）、有機羧酸鹽（例如乙酸鹽、三氟乙酸鹽、溴酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽等）、有機磺酸鹽（例如甲基、甲基磺酸鹽、三氟甲基磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、三烯磺酸鹽及茨磺酸鹽等）、胺基酸鹽（例如天門冬胺酸鹽及

脛胺酸鹽等)、四級胺鹽、鹼金屬鹽(例如鈉鹽及鉀鹽等)、鹼土金屬鹽(例如鎂鹽及鈣鹽等),該「藥理學上容許的鹽類較佳為鹽酸鹽、溴酸鹽及三氟乙酸鹽等。

依據本發明上述式(I)表示之化合物的代表性製造方法如下文所示。

[1]於本發明之上述式(I)所表示之化合物中,D為氮原子之化合物(I-1)可藉由下述步驟1-A至1-E來製備:

製造方法1



10 [式中 R^1 、 R^2 及 R^7 係與前述之定義相同; $R^{3'}$ 表示氫原子、

由上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C₁₋₁₀ 烷基、由上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C₂₋₁₀ 烯基、由上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C₂₋₁₀ 炔基或經取代也可以之苯環係縮合也可以且經由 C₁₋₄ 5 烷基取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基；R^a 表示 C₁₋₆ 烷基；X 表示氯原子、溴原子或碘素原子；W 表示氫原子、胺基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基胺基磺醯基、經取代也可以之芳基或經取代也可以之飽和或不飽和的雜環；M¹ 表示經由上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C₁₋₆ 烷基、經取代 10 也可以之芳基或經取代也可以之雜芳基；S 表示整數 1 至 4]。

化合物 (3) 為在鹼存在下及在溶劑中，在 -78°C 至 200 °C 下，將乙腈體 (1) 與化合物 (2) 反應而得 (步驟 1-A)。所使用之鹼係依起始原料及所使用之溶劑的不同而不同， 15 且在未阻礙反應下未特別限定，適當者為三乙基胺、二異丙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶等的胺類；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽；胺基化鈉、二異丙胺基化鋰等的胺基化金屬；氫化鈉、氫化鉀、 20 氫化鈣等的金屬氫化物類等。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯等的烴類；N,N-二甲基

甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等之混合溶劑。

胺基吡唑衍生物(5)係由化合物(3)與胼水和物(4)在酸存在或不存在下，且在溶劑中，在0至200°C下反應而得(步驟1-B)。所使用之酸係依所使用之原料、試劑、溶劑等不同而有不同，且在未阻礙反應下無特別限定，適當者為鹽酸、氫溴酸、硫酸等的無機酸類；對甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸等的有機酸類等。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲
5 醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯等的烴類；
10 N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等的混合溶劑。

吡唑並[1,5-a]嘧啶衍生物(8)為胺基吡唑衍生物(5)與醯內酯衍生物(6)在酸存在或不存在下，以及在溶劑中，在0至200°C下反應而得(步驟1-C)。所使用之酸係依所使用之原料、試劑、溶劑等不同而有不同，且在未阻礙反應下無特別限定，適當者為鹽酸、氫溴酸、硫酸等的無機酸類；對甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸等的有機酸類。
15 類。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；
20 醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺

類；乙腈、水或其等的混合溶劑。再者，於本反應過程中，吡啶並胺基亞甲基內酯(7)亦析出的情況下，可經由分離並再次於溶劑中加熱，而得到(8)。

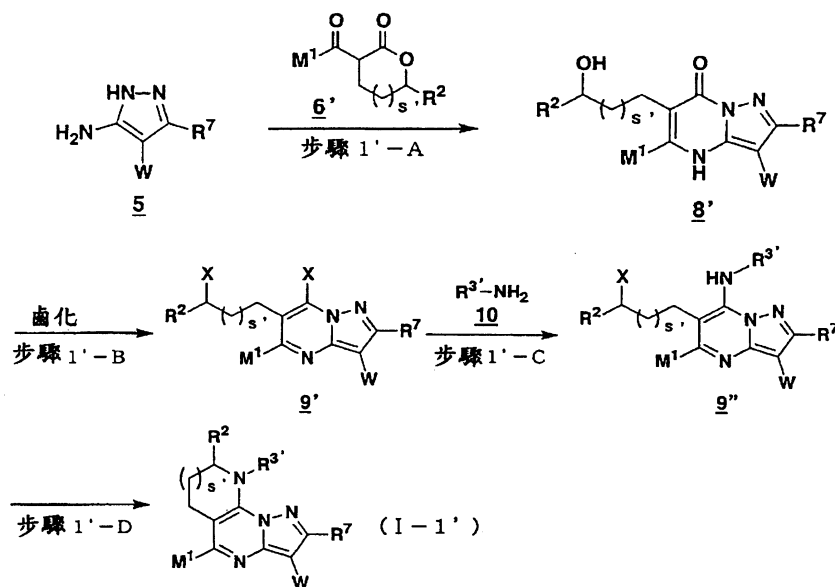
二鹵化化合物(9)係將化合物(8)與鹵化劑，經由
5 在鹼存在下或不存在下，在四級鹽存在下或不存在下，且在溶劑中或在無溶劑下，在-80至250°C下進行一段階或二段階的反應而得(步驟1-D)。所使用之鹵化劑、鹼及四級鹽係依使用之原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，鹵化劑之較佳例子為巰基氯、羥基氯化磷、三氯化磷、五氯化
10 磷、羥基溴化磷、三溴化磷、五溴化磷、乙二醯氯等，鹼較佳的例子為三乙基胺、二異丙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基苯胺、二乙基苯胺等的胺類，以及四級鹽的較佳例子為氯化四乙基銨、溴化四乙基銨、氯化三乙基甲基銨、溴化三乙基甲基銨等。
15 所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類、苯、甲苯、二甲苯等的烴類或其等的混合物。

依據本發明之吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶化合物
20 (I-1)係在溶劑中或無溶劑下，於二鹵化化合物(9)中，添加胺衍生物(10)而得(步驟1-E)。在溶劑中進行的情況下，所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；

醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；
 苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺
 類；乙腈等的烷基腈類；甲基乙基酮等的酮類；及其混合
 溶劑等。本反應係在鹼存在下或不存在下進行，在使用鹼
 5 的情況下，所使用的鹼係依所使用之原料及其他試劑等之
 不同而有不同，未特別限定，適當者為三乙基胺、二異丙
 基胺、N,N-二異丙基乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶
 等的胺類；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲
 氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽；胺基化鈉、
 10 二異丙胺基化鋰等的胺基化金屬；氫化鈉、氫化鉀、氫化
 鈣等的金屬氫化物類等。再者，作為反應試劑的胺（10）
 在使用過剩的情況下，可用於作為鹼。反應溫度通常為-80
 至 250°C。

有關上述之製造方法 1，於上述式（I）中，A、B 及
 15 D 所構成的環為 6 或 7 元環的化合物可依下述方法製造：

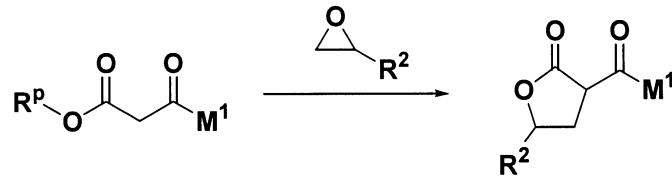
製造方法 1'



化合物(9'')係在惰性溶劑中或無溶劑中，於二鹵化合物(9')中添加胺衍生物(10)而得(步驟1'-C)。所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為二甲苯、甲苯、苯、四氫呋喃、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醇、乙腈等。再者，作為原料的胺(10)可用於作為溶劑。反應溫度範圍通常為室溫至溶劑的沸點。

依據本發明之吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶化合物(I-1')係由步驟1'-C所製造的化合物(9'')，經由進行分子內環化而得(步驟1'-D)。所使用之反應溶劑係依所使用之原料、試劑之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為四氫呋喃、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醇、乙腈等。本反應較佳係在添加鹼(例如三乙基胺、吡啶、碳酸鉀等)下進行，可得到較佳的結果。再者，於反應系中，較佳亦利用添加碘化鈉作為催化劑的方法。反應溫度範圍通常為室溫至溶劑的沸點。

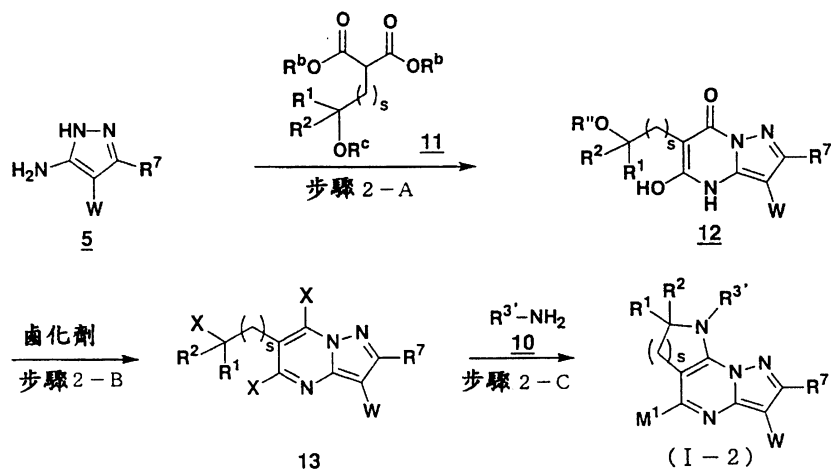
再者，於上述步驟1-C中使用的內酯(6)，可使用通常於市面上販售的衍生物，當以(6)之 R^1 、 R^2 取代基部分進行衍生時，可以下述對熟習該項技術者而言為簡單的方法來製造。



該反應通常係在鹼存在下或不存在下，且在惰性溶劑中進行。所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為二甲苯、甲苯、苯、四氫呋喃、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲醇、乙腈等。所使用之鹼係依起始原料、試劑、溶劑之不同而有不同，未特別限定，適當者為氫化鈉、甲醇鈉、第三丁醇鈉、二異丙胺基化鋰、丁基鋰等。反應溫度範圍通常為室溫至溶劑的沸點。

依據本發明之化合物，可以上述胺基吡唑衍生物（5）作為起始原料之有別於製造方法 1 的方法，首先如下式所示之方法來製造：

製造方法 2



15 [式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 W 、 M^1 、 X 及 S 係與前述之定義

相同；R^b及R^c係相同或不同地表示C₁₋₆烷基]。

再者，中間體之吡啶並[1,5-*a*]嘧啶衍生物(12)係由將化合物(5)在酸存在下或不存在下，於惰性溶劑中，與化合物(11)在0至200°C下反應來製造(步驟2-A)。所
5 使用之酸係依使用之原料、其他試劑及溶劑等之不同而有不同，適當者為鹽酸、氫溴酸、硫酸等的無機酸，及對甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸等的有機酸類。所使用之惰性溶劑中，較佳的例子為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二
醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙
10 烷等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等的混合溶劑等。

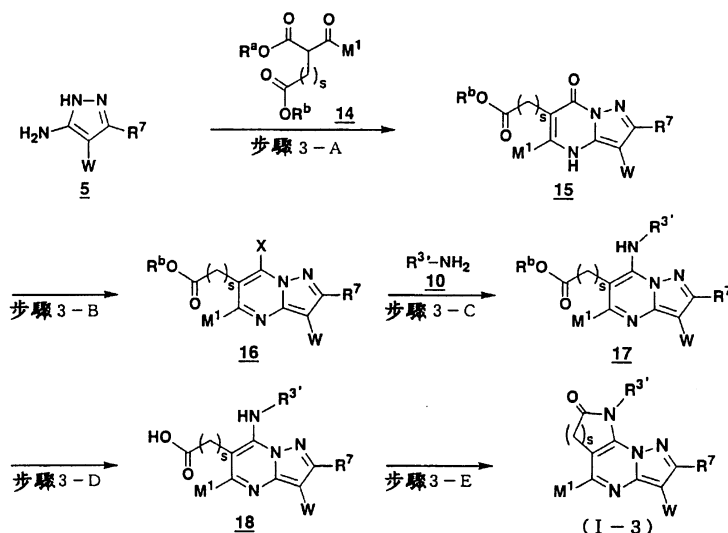
化合物(13)係藉由將化合物(12)在鹼存在下或不
存在下，在四級鹽存在下或不存在下，於惰性溶劑中或無
惰性溶劑存在下，與鹵化試劑在-80至250°C反應而得(步
15 驟2-B)。所使用之鹵化劑、鹼及四級鹽係依使用之原料、
試劑、溶劑等之不同而有不同，鹵化劑之較佳例子為、巰
基氯、羥基氯化磷、三氯化磷、五氯化磷、羥基溴化磷、
三溴化磷、五溴化磷、乙二巰氯等，鹼之較佳例子為三乙
基胺、二異丙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基
20 苯胺、二乙基苯胺等的胺類；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉
等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金
屬醇鹽；胺基化鈉、二異丙胺基化鋰等的胺基化金屬；氫
化鈉、氫化鉀、氫化鈣等的金屬氫化物類等，再者，四級
鹽中較佳的例子為氯化四乙基銨、溴化四乙基銨、氯化三

乙基甲基銨、溴化三乙基甲基銨等。所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等的混合溶劑。

依據本發明之吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶衍生物(I-2)係藉由將化合物(13)在鹼存在下或不存在下，且在惰性溶劑中或無惰性溶劑存在下，與一級胺(10)在-80至250°C下反應而得(步驟2-C)。所使用之鹼係依使用之原料、試劑及溶劑等之不同而有不同，適當者為三乙基胺、二異丙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶等的胺類；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽；胺基化鈉、二異丙胺基化鋰等的胺基化金屬；氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等的金屬氫化物類等。反應試劑中的胺(10)在本反應中亦可用於作為鹼。所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑之不同而有不同，未特別限定，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈等的烷基腈類；甲基乙基酮等的酮類；水或其等的混合溶劑。

依據本發明之上述式 (I) 表示之化合物中，D 為氮原子，且 A 或 B 為式 -CO- 表示之基團的化合物可依下述方法製備：

製造方法 3



5 [式中 R^a 、 R^d 、 J 、 W 、 M^1 、 R'' 、 X 及 S 係與前述之定義相同]。

吡唑[1,5-*a*]嘧啶衍生物 (15) 係藉由將化合物 (5) 在鹼存在或不存在下且在溶劑中或無溶劑中，與化合物 (14) 在 -80 至 300°C 下反應而得 (步驟 3-A)。所使用之鹼係依
 10 起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為三乙基胺、二異丙基胺、*N,N*-二異丙基乙基胺、吡啶等的胺類；氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀
 15 等的鹼金屬醇鹽；胺基化鈉、二異丙胺基化鋰、雙(三甲基矽烷基)胺基化鋰等的胺基化金屬；氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等的金屬氫化物類；溴化甲基鎂、溴化乙基鎂等的

有機鎂化合物；丁基鉀、甲基鋰等的有機鋰化合物等。所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；

5 醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯醚等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺、1-甲基-2-吡咯烷酮等的醯胺類；乙腈等的烷基腈類；甲基乙基酮等的酮類；水或其等的混合溶劑。

中間體（16）係藉由將化合物（15）在鹼存在或不存

10 在下，及四級鹽存在下或不存在下，且在溶劑中或無溶劑中，與鹵化試劑在-80至250°C下反應而得（步驟3-B）。使用之鹵化劑、鹼及四級鹽係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，鹵化劑中較佳的例子為巯基氯、羥基氯化磷、三氯化磷、五氯化磷、羥基溴化磷、

15 三溴化磷、五溴化磷、乙二醯氯等，鹼之較佳例子例如三乙基胺、二異丙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基苯胺、二乙基苯胺等的胺類；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽；胺基化鈉、二異丙胺基化鋰等的胺基化金屬；

20 氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等的金屬氫化物類等，四級鹽中，較佳的例子為氯化四乙基銨、溴化四乙基銨、氯化三乙基甲基銨、溴化三乙基甲基銨等。所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、

乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其混合溶劑等。

- 5 胺基嘧啶衍生物（17）係將化合物（16）在鹼存在或不存在下，及在溶劑中或無溶劑下，與一級胺（10）在-80至250°C下反應而得（步驟3-C）。所使用之鹼係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，適當者為三乙基胺、二異丙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶等的胺類；碳酸
- 10 鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽；胺基化鈉、二異丙胺基化鋰等的胺基化金屬；氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等的金屬氫化物類等。再者，反應試劑中的胺（10）可用於作為該鹼。
- 15 所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈等的烷基腈類；甲基乙基酮等的酮類；水或其等的混
- 20 合溶劑等。

羧酸體（18）係將酯體（17）在酸或鹼存在下，且在溶劑中，於0至200°C下加水分解而得（步驟3-D）。所使用之酸係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為鹽酸、氫溴酸、硫酸等的無機酸；對

甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸等的有機酸類。使用之鹼亦無特別限定，適當者為碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽；胺基化鈉、二異丙胺基化鋰等的胺基化金屬等。

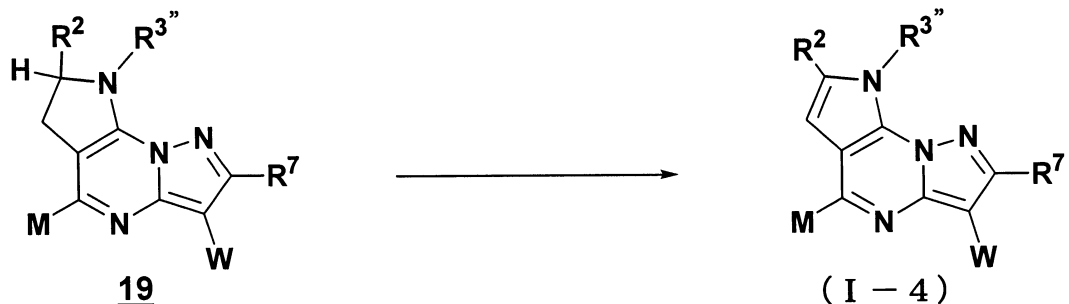
- 5 所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水
- 10 或其等的混合溶劑等。

- 依據本發明之化合物(I-3)係將羧酸體(18)在縮合劑存在下或不存在下，且在鹼存在或不存在下，於溶劑中或無溶劑存在下，在-80至250°C及常壓或加壓下反應而得。所使用之縮合劑係依起始原料、試劑、溶劑等不同而有不同，未特別限定，適當者為二環己基碳化二亞胺、N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺、羰基二咪唑、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氫喹啉及三苯基膦及四氯化碳的組合、氯磷酸二乙基等。所使用之鹼係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為三
- 15 乙基胺、二異丙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶等的胺類；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽；胺基化鈉、二異丙胺基化鋰等的胺基化金屬等。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程
- 20

度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等的混合溶劑。

- 5 依據本發明之上述式 (I) 表示之化合物中，部分構造 -A-B-D- 為式 $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^2)-\text{N}(\text{R}^{3''})-$ 表示之化合物 (I-4) [式中 $\text{R}^{3''}$ 為氫原子、式 $-\text{COR}^{10}$ 表示之基團 (式中 R^{10} 為 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或經取代也可以之雜芳基)、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$ 表示之基團 (式中 R^{11} 表示 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或有取代基也可以之雜芳基； p 為整數 0、1 或 2 的整數)、由上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C_{1-10} 烷基、由上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C_{2-10} 烯基、由上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C_{2-10} 炔基或經取代也可以之苯環為經縮合也可以之經由 C_{1-4} 烷基所取代也可以之 C_{3-8} 環烷基]，可藉由下述方法製造。

製造方法 4

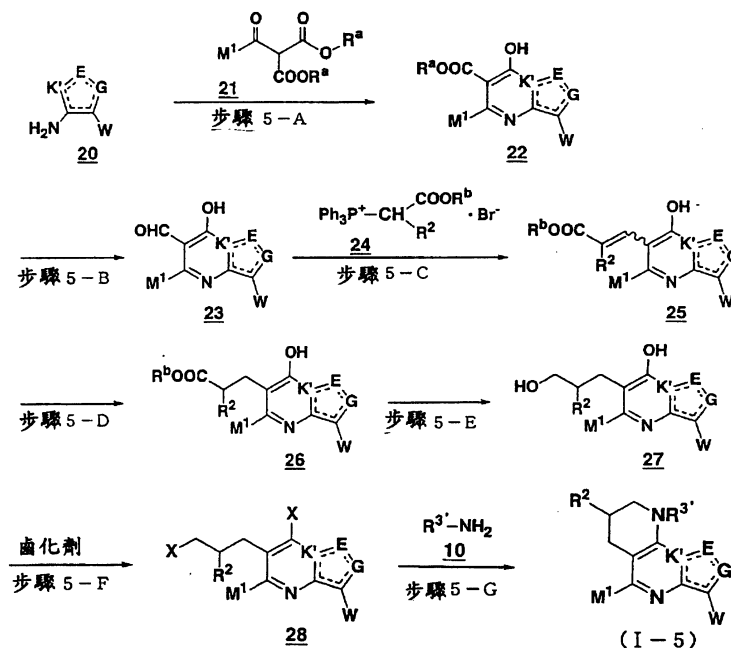


[式中 R^2 、 $R^{3''}$ 、 R^7 、M 及 W 係與前述之定義相同。]

本反應通常係在鹼存在下或氧化劑存在下，以及溶劑中或無溶劑存在下進行。所使用之鹼係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為三乙基胺、
 5 二異丙基胺、N,N-二異丙基乙基胺、吡啶等的胺類；氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽；胺基化鈉、二異丙胺基化鋰、雙（三甲基矽烷基）胺基化鋰等的胺基化金屬；氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等的金屬氫化
 10 物類；溴化甲基鎂、溴化乙基鎂等的有機鎂化合物；丁基鋰、甲基鋰等的有機鋰化合物等。使用之氧化劑較佳例如活性化的二氧化錳等的金屬試劑及 DDQ 等的有機化合物。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別
 15 限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯醚等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；二氯甲烷、氯仿等的鹵化水素類；N,N-二甲基甲醯胺、1-甲基-2-吡咯烷酮等的醯胺類；乙腈等的烷基腈類；丙酮、甲基乙基酮等的酮類；
 20 水或其等的混合溶劑。反應溫度係依使用之原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，通常為-80至300℃。

依據本發明之上述式 (I) 所表示之化合物中，部分構造-A-B-由式 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^2)-\text{CH}_2-$ 所表示，且 D 為經取代的氮原子的化合物，可由下述方法製造。

製造方法 5



[式中 R²、R³、R^a、R^b、E、G、W、M¹ 及 X 係與前述之定義相同；K' 表示氮原子或 NH]。

- 5 中間體化合物 (22) 係由化合物 (20) 及 (21) 在酸或路易士酸的存在下，於與反應無關的溶劑中加熱而得(步驟 5-A)。本反應通常係在對甲苯磺酸、硫酸或鹽酸的存在下，以及在苯、甲苯或二甲苯中加熱，或在氯化錫(II)、氯化鋅／氯化氫或氯化鋁的存在下，且在二氯乙烷、氯仿或苯醚等的溶劑中加熱，或在多磷酸中加熱來進行。

甲醯基化合物 (23) 係經由還原羧酸化合物 (22) 而得 (步驟 5-B)。所使用之還原劑係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為氫化二異丁基鋁及氫化硼鋰等。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之

不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為四氫呋喃、二氯甲烷等。反應溫度通常為 -78°C 至溶劑的沸點，較佳為 -78 至 20°C 。

化合物(25)係藉由將化合物(23)與化合物(24)一起

5 一起在鹼存在下，進行 Horner-Emmons 反應或 Wittig-Horner 反應來提供及獲得(步驟 5-C)。所使用之鹼係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為氫化鈉、烷醇鈉、正丁基鋰、第三丁基鉀、胺基化雙三甲基矽烷鋰等。所使用之溶劑係依起始原料及

10 試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為 N,N-二甲基甲醯胺、正己烷、四氫呋喃、醚類等。反應溫度通常為 -78°C 至溶劑的沸點，較佳為 -78 至 20°C 。

化合物(26)係烯化合物(25)的雙鍵還原而得(步驟 5-D)。所使用之還原方法例如使用 Pd-C、阮內鎳(Raney Nickel)等的金屬催化劑的加氫反應。所使用之反應溶劑係依使用之原料、試劑等之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為乙醇、甲醇、四氫呋喃等。反應溫度通常為 -78°C 至溶劑的沸點，較佳為 0 至 20°C 。

15

20

烷醇化合物(27)係藉由還原化合物(26)的羧酸而得(步驟 5-E)。使用之還原劑的較佳例子為氫化二異丁基鋁及氫化硼鋰等。所使用之反應溶劑係依使用原料、試劑等之不同而不同、且在未阻礙起始物質之反應的程度下進

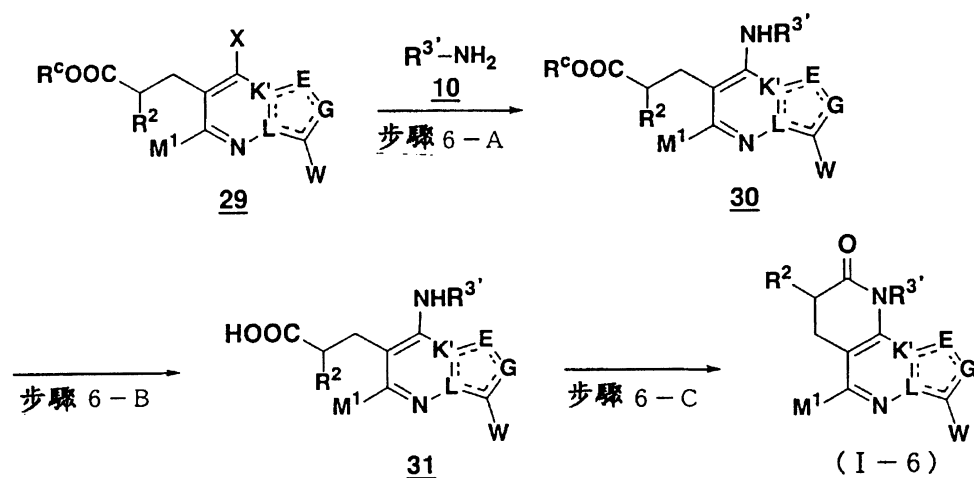
行溶解的話，未特別限定，適當者為四氫呋喃、二氯甲烷等。反應溫度通常為 -78°C 至溶劑的沸點，較佳為 -78 至 20°C 。

5 二鹵化化合物(28)係藉由將化合物(27)在鹼存在或不存在下，以及在四級鹽存在下或不存在下，與鹵化劑反應而得(步驟5-F)。所使用之鹵化劑及反應溶劑及反應溫度，各自與上述製造方法1之步驟1-D記載的所用試劑、溶劑及溫度相同。

10 依據本發明之化合物(I-5)可藉由將二鹵化化合物(28)及一級胺(10)，在鹼存在或不存在下，以及在溶劑中或在溶劑不存在下，於 -80 至 250°C 下反應而得(步驟5-G)。本反應可依照或與上述步驟1-E、1'-C及1'-D相同的條件來進行。

15 依據本發明之上述式(I)表示之化合物中，其中A為式 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^2)-$ 表示之基團，B為式 $-\text{CO}-$ 表示之基團，D為式 $-\text{N}(\text{R}^{3'})-$ 表示之基團的化合物，可藉由下述方法來製造：

製造方法 6

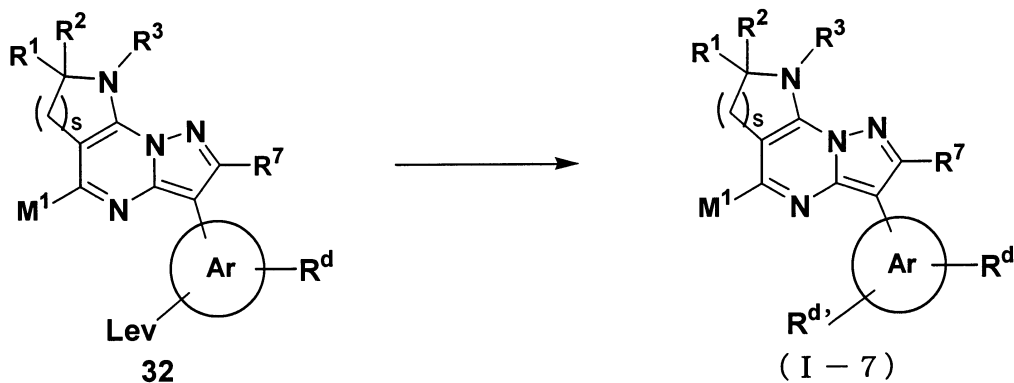


[式中 R^2 、 $\text{R}^{3'}$ 、 R^{C} 、 E 、 G 、 W 、 M^1 、 X 及 K' 係與前述之定義相同]。

首先，將上述製造方法 5 之步驟 5-D 製得的化合物 (26) 藉由鹵化劑鹵化，製造化合物 (29)。將該 (29) 以一級胺 (10) 處理，得到胺基酯體 (30) (步驟 6-A；與上述步驟 5-F 中記載的反應條件相同)。接著，將化合物 (30) 的酯部分加水分解，製造胺基羧酸體 (31) (步驟 6-B；與上述步驟 3-D 中記載的操作相同)，最後，將化合物 (31) 依據上述步驟 3-E 記載的操作處理，得到本發明之 δ 內醯胺 (I-6)。

以具有位在環 AR 之第 3 位置上的離去基 (下記式中的記號-Lev 所表示之基團) 的化合物 (32) 作為原料，依據本發明之化合物 (I-7)，可藉由如下述方法，將環 AR 上的離去基-Lev 變換成所希望的取代基 R^{d} 來製造：

製造方法 7



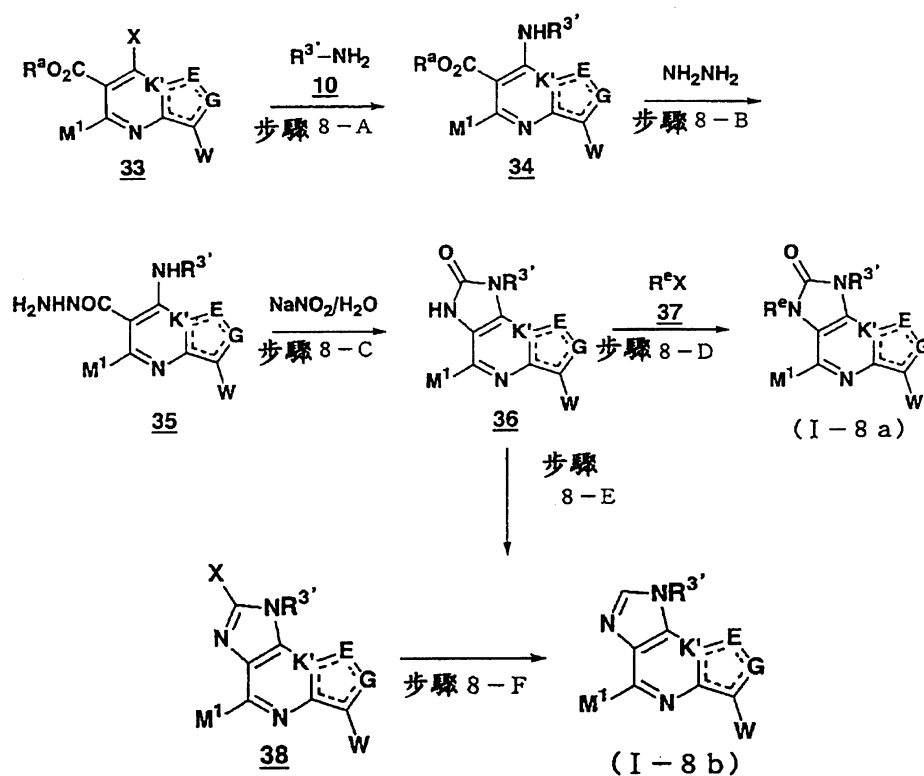
[式中 M^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^7 係與前述之定義相同；環 AR 表示苯基、萘基、雜芳基等的芳香族基；Lev 表示鹵素原子或三氟甲磺醯基等的離去基； R^d 及 $R^{d'}$ 係相同或不同地表示氫原子、羥基、硝基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、式 $-S(O)_p R^{12}$ 表示之基團（式中 R^{12} 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、經取代也可以之芳基 C_{1-4} 烷基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之雜芳基 C_{1-4} 烷基或經取代也可以之雜芳基； p 表示整數 0、1 或 2）、 $-NR^{13}R^{14}$ （式中 R^{13} 及 R^{14} 係相同或不同地表示氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 烷醯基）、經由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基取代也可以之 C_{3-8} 環烷基、經由 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基取代也可以之飽和的 3 至 8 元雜環、經取代也可以之芳基或經取代也可以之雜芳基； R^d 表示烷基、氰基、經取代也可以之芳基、經取代也可以之炔基、烷氧基羰基、N-單取代之胺基甲醯基等]。

首先，①式（32）所表示之化合物與氰化第 1 銅及氫

化鋅等一起於例如 N-吡咯烷酮、二甲基亞砷或 N,N-二甲基甲醯胺之高沸點溶劑中加熱。接著，②利用使用鈀催化劑的氧化之加成-還原的脫離反應，使離去基 Lev 變換成 R^d。於所述之變換反應中，使用之鈀催化劑係依起始原料等之不同而有不同，未特別限定，較佳為 PD(PPh₃)、PD₂(DBA)₃+L、PD(OCOCH₃)₂+L、PDCL₂L₂等(上述式中 L 表示 PPh₃、dppe、dppf 等)。反應通常在三級胺的存在下，在溶劑中，在室溫或加熱下進行。使用之三級胺係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為三乙基胺、二異丙基乙基胺、DBU、二甲基苯胺等。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇醚類等的醚類；二甲基甲醯胺、1-甲基吡咯烷酮等。適當的反應溫度為 0 至 250°C，更佳為在迴流下進行。

本發明之上述式 (I) 所表示之化合物中，部分構造 -A-B-D-表示式 -N=N-N(R^{3'})- 的化合物可依下述方法來製造：

製造方法 8



[式中 $R^{3'}$ 、 R^a 、 E 、 G 、 W 、 M^1 、 X 及 K' 係與前述之定義相同； R^eX 表示烷基鹵化物、三氯化物、酸酐等]。

首先，起始原料之鹵素體 (33) 係由將上述步驟 5-B 製得之化合物 (22) 以鹵化劑鹵化而得。將該 (33) 以 (10) 處理，得到胺基酯體 (34) (步驟 8-A)。此步驟可依與上述步驟 5-F 的反應條件相同的條件來進行。

醯肼化合物 (35) 係藉由將化合物 (34) 與肼一起在溶劑中加熱而得 (步驟 8-B)。此肼之使用量較佳為相對於化合物 (34) 之當量關係呈過量。所使用之反應溶劑係依使用之原料、試劑等不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇等的醇類；四氫呋喃、N-

吡咯烷酮、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺等。

咪唑酮化合物(36)係藉由將化合物(35)與亞硝酸鈉作用而得(步驟8-C)。本反應係應用庫爾提斯轉變反應(Curtius Conversion)的條件。使用之反應溶劑係依使用原料、試劑等之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇等的醇類、四氫呋喃、N-吡咯烷酮、二甲基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺等。

依據本發明之吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶化合物係以咪唑酮化合物(36)為原料，可藉由二種方法來製造。

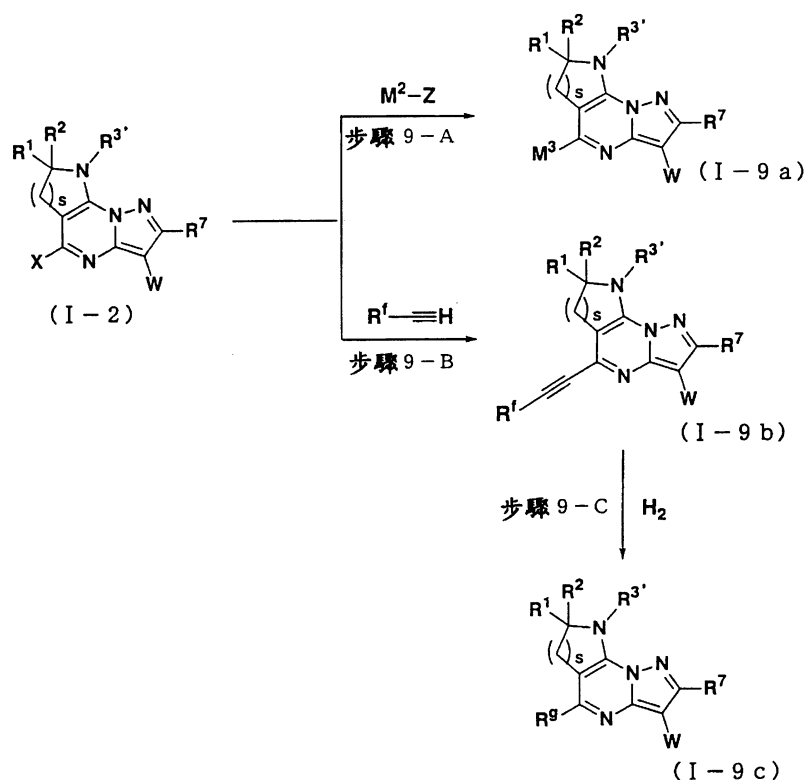
首先，第一種方法為將化合物(36)與含有烷基鹵化物等的離去基之烷基化劑或酸氯化物、酸酐等的醯化劑，在-70至200°C下反應，得到本發明之化合物(I-8A)的方法。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為四氫呋喃、醚類、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷等。再者，所使用之鹼係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為氫化鈉、氫化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹、氫氧化鉀、氫氧化鈉等。

第二種方法為製造化合物(36)的鹵化化合物(38)(步驟8-E)，接著使該(38)進行氫加成反應，得到本發明之咪唑衍生物(I-8B)(步驟8-F)。步驟8-E係在鹼存在下或不存在下，以及四級鹽的存在下或不存在下進行。使用之鹼、四級鹽及鹵化劑係依起始原料、試劑、溶劑等之

不同而有不同，未特別限定，適當之鹼為 N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺、N,N-二異丙基乙基胺等，適當之四級鹽為溴化四乙基銨、氯化四乙基銨、溴化三乙基甲基銨、氯化三乙基甲基銨等，再者，適當之鹵化劑為巰基氯、羥基氯化磷、三氯化磷、五氯化磷、羥基溴化磷、三溴化磷、五溴化磷、乙二醯氯等。反應溫度通常為-20 至 150°C。步驟 8-F 中的氫加成反應通常係在溶劑中或無溶劑下，以及在酸存在下或不存在下，且在氫氣氣體環境下進行。氫氣的壓力較佳為 1 至 100 大氣壓。所使用之溶劑的適當例子例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、四氫呋喃、二噁烷、乙酸乙基、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺等。使用之酸較佳為乙酸、鹽酸等。再者，該氫加成反應通常係使用金屬催化劑，該金屬催化劑的適當例子例如 Pd-C、PtO₂、Pt-C、阮內鎳 (Raney-Ni) 等。反應溫度通常為 0 至 200°C。再者，根據本方法，利用於溶劑中加熱乙酸銨而於系統內產生氫氣，可製造本發明之化合物。

以藉由上述製造方法 2 製備之本發明的化合物 (I-2) 作為起始原料，藉由以下的製造方法 9，可製造本發明之新化合物。

20 製造方法 9



- [式中 R^1 、 R^2 、 $R^{3'}$ 、 R^7 、 X 、 W 及 S 係與前述之定義相同； M^2 為氰基、式 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 表示之基團（式中 R^{13} 及 R^{14} 係與前述之定義相同）、 $-\text{OR}^{15}$ 表示之基團（式中 R^{15} 係與前述
- 5 之定義相同）、 $-\text{SH}$ 或 $-\text{SR}^{16}$ 表示之基團（式中 R^{16} 係與前述之定義相同）； M^3 為氰基、式 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 表示之基團（式中 R^{13} 及 R^{14} 係與前述之定義相同）、 $-\text{OR}^{15}$ 表示之基團（式中 R^{15} 係與前述之定義相同）、 $-\text{SH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{16}$ 表示之基團（式中 q 及 R^{16} 係與前述之定義相同）； Z 表示氫原子
- 10 或鹼金屬（例如鈉、鉀等）； R^f 為 (i) 氫原子、(ii) 經取代也可以之苯環係經縮合也可以，且更進一步地為經由 C_{1-4} 烷基所取代也可以之 C_{3-8} 環烷基或 (iii) 由上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C_{1-4} 烷基； R^g 為 (i)

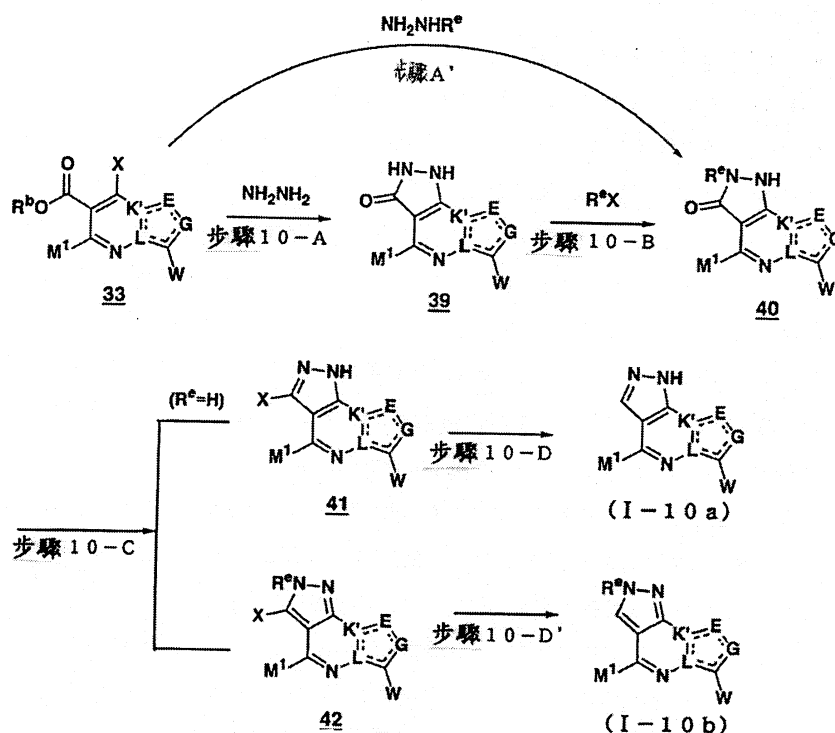
經取代也可以之苯環係經縮合也可以，且更進一步地經由 C₁₋₄ 烷基所取代也可以之 C₃₋₈ 環烷基乙基或 (ii) 由上述 A 群中選出之 1 以上的基所取代也可以之 C₂₋₆ 烷基]。

①再者，第一種方法為將化合物 (I-2) 以式 M²-Z 表示之親核試劑處理，可得到本發明之式 (I-9A) 所表示的化合物的方法 (步驟 9-A)。本反應可在與上述步驟 5-F 相同的反應條件下進行。此外，亞磺醯基化合物及磺醯基化合物可由利用本製造方法所得的硫醇化合物或硫化合物，可由熟習該項技術者周知的一般方法氧化而得。

②第二種方法為將化合物 (I-2) 與式 R^f-C≡CH 表示之炔基化合物反應，以得到本發明之乙炔基化合物 (I-9B) (步驟 9-B)，更進一步地，將 (I-9B) 還原以得到化合物 (I-9C) (步驟 9-C)。步驟 9-B 通常係在催化劑量之二氯雙三苯基膦鈹 (II)、碘化銅 (I) 及三級胺的存在下，在室溫或加熱下進行。使用之反應溶劑係依使用之原料、試劑等之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙二醇二甲基醚、N,N-二甲基甲醯胺、1-甲基吡咯烷酮等。使用之三級胺的較佳例子為三乙基胺、二異丙基乙基胺、DBU、二甲基苯胺等。較佳之反應溫度為 0 至 100°C，更佳為室溫。再者，步驟 9-C 可藉由熟習該項技術者容易進行之一般方法來進行。

下式(I-10)所表示之本發明的化合物係藉由步驟 10-A 至 D 而得：

製造方法 10



[式中 R^b 、 E 、 G 、 K' 、 L 、 M^1 、 W 、 X 及 R°X 係與前述之定義相同]。

- 5 中間體之吡唑酮衍生物 (39) 係藉由將化合物 (33) 在酸存在下或不存在下以及在惰性溶劑中，與肼在 0 至 200 °C 下反應而得 (步驟 10-A)。使用之酸依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，無特別限定，適當者為鹽酸、氫溴酸、硫酸等的無機酸；對甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、三
- 10 氟乙酸等的有機酸類。所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-

二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等的混合溶劑。

由化合物 (39) 製造 (40) 係將化合物 (39) 在溶劑中或無溶劑存在下，且在鹼存在或不存在下，與含有離去基的烷基化劑（例如烷基鹵化物等）或醯化劑（例如酸氯化物、酸酐等）在 -70 至 200°C 下反應（步驟 10-B）。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為四氫呋喃、醚類、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷等。再者，所使用之鹼係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為氫化鈉、氫化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、氫氧化鉀、氫氧化鈉等。

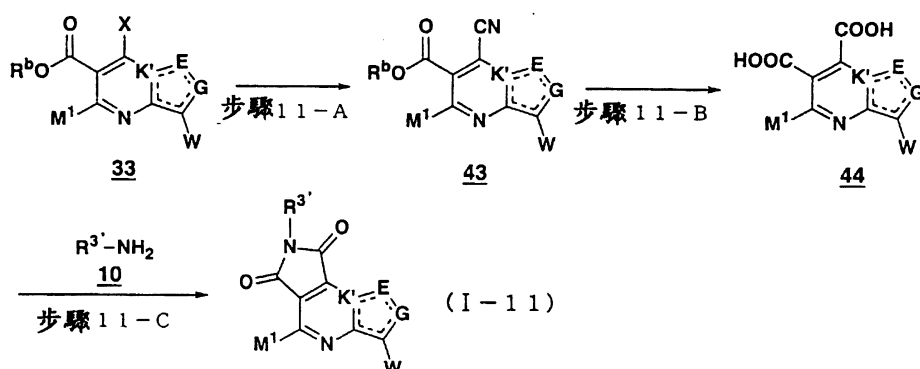
此外，取代步驟 10-A 及 B，可自化合物 (33) 直接製造 (40)（步驟 10-A'）。此反應係以含有具有取代基之氮原子的胍來取代步驟 10-A 中使用的胍。

接著，於步驟 10-C 中，吡唑酮化合物 (40) 係在鹼的存在下或不存在下，以及四級鹽的存在下或不存在下，與鹵化劑在 -20 至 150°C 下反應，得到中間體 (41) 或 (42)。使用之鹼、四級鹽及鹵化劑係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為二甲基苯胺、二乙基苯胺、N,N-二異丙基乙基胺等，較佳之四級鹽為溴化四乙基銨、氯化四乙基銨、溴化三乙基甲基銨、氯化三乙基甲基銨等，再者，適當的鹵化劑為巯基氯、羥基氯化磷、三氯化磷、五氯化磷、羥基溴化磷、三溴化磷、五溴化磷、乙二醯氯等。

最後，使化合物 (41) 或 (42) 進行氫加成反應，得到本發明之化合物 (I-10A 或 10B) (步驟 10-D 或 D')。此反應係在溶劑中或無溶劑存在下，且在酸存在下或不存在下，以及在氫氣氣體環境下進行。氫氣的壓力較佳為 1 至 5 100 大氣壓。使用之溶劑的適當例子例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、四氫呋喃、二噁烷、乙酸乙基、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺等。使用之酸，較佳者為乙酸、鹽酸等。再者，該氫加成反應通常使用金屬催化劑，此金屬催化劑的適當例子例如 Pd-C、PtO₂、Pt-C、阮內鎳 (Raney-Ni) 等。反應溫度通常為 0 至 200°C。再者，本方法的其他方式可藉由將乙酸銨等在溶劑中加熱，在系統內產生氫氣，以製造本發明之化合物。

於本發明之化合物中，A 及 D 為式 -CO- 表示之基團，且 B 為式 -N(R^{3'}) 表示之基團者，可藉由下述方法來製造：

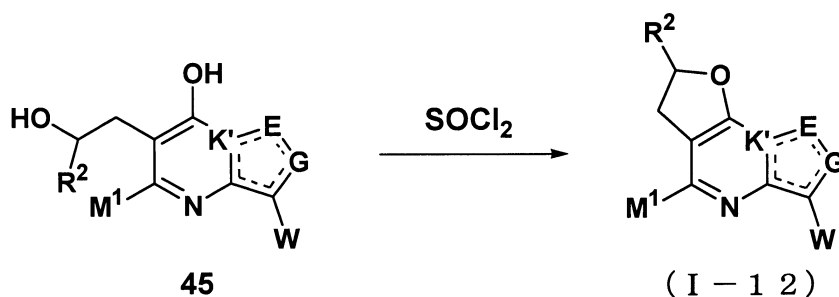
製造方法 11



[式中 R^{3'}、R^b、E、G、K'、M¹、W 及 X 係與前述之定義相同]。

最初的中間化合物 (43) 係藉由將化合物 (33) 在 0 價的鈀催化劑存在下，於 N,N-二甲基甲醯胺中，於 0 至 200°C 下，與氰化鋅反應而得 (步驟-A)。

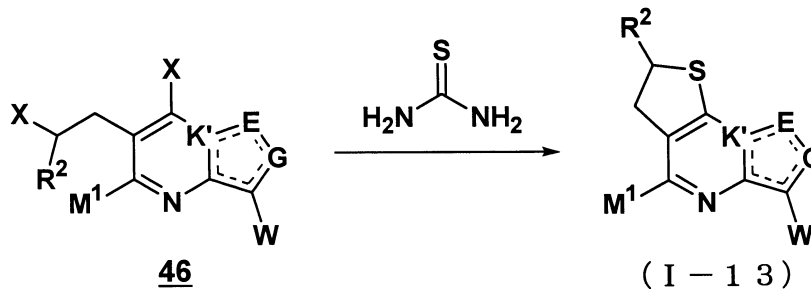
接著，將化合物 (43) 加水分解來製造化合物 (44) (步驟 11-B)，最後，將 (44) 與胺化合物 (10) 反應，製得本發明之鄰苯二甲醯亞胺化合物 (I-11) (步驟 11-C)。上述步驟 11-B 係在酸或鹼存在下，且在惰性溶劑中進行。使用之酸或鹼係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當的酸為鹽酸、氫溴酸、硫酸等的無機酸等，再者，適當的鹼為氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽等。所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯、二甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等的混合溶劑。反應溫度通常為 0 至 200°C。上述步驟-C 通常係在乙酸等的溶劑中進行。反應溫度通常為 0 至 200°C。本發明之上述式 (I) 表示之化合物中，D 為氧原子者，可經由下述的製造方法製得。

製造方法 1 2

[式中 R^2 、E、G、 K' 、 M^1 及 W 係與前述之定義相同。]

本反應係將二羥基體 (45) 與酰基氯等在惰性溶劑中
 5 反應。反應後，將反應系冷卻至室溫，過濾取得析出的結
 晶，將所得的結晶與鹼反應，可得到本發明之最終化合物，
 二氫咪喃體 (I-11)。使用之溶劑之較佳例子為醚類、四氫
 咪喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯等
 的烴類；乙腈或其等的混合溶劑等。使用之鹼的較佳例子
 10 為碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類；甲氧鈉、乙
 氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽等。反應溫度通常為
 0 至 200°C 。

更進一步地，於本發明之上述式 (I) 所表示的化合物
 中，D 為硫原子者，係藉由下述的製造方法製得：

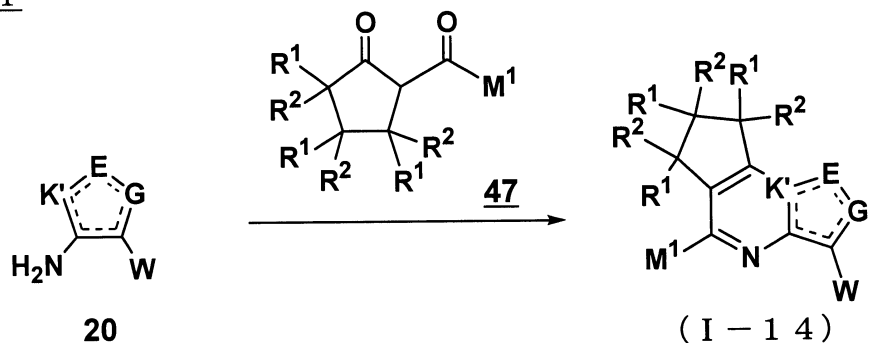
製造方法 1 3

[式中 R^2 、 E 、 G 、 K' 、 M^1 及 W 係與前述之定義相同。]

本反應通常在鹼存在下，以及在惰性溶劑中進行。使用之鹼依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為三乙基胺、二異丙基胺、 N,N -二異丙基乙基胺、吡啶等的胺類、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉等的無機鹽類、甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧基鉀等的鹼金屬醇鹽等。再者，所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑等之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類； N,N -二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等的混合溶劑。反應溫度通常為 0 至 200°C。

於上述式 (I) 中，部分構造 -A-B-D- 為經取代也可以之烯基化合物，可藉由例如下述方法來製造：

製造方法 14



15

[式中 R^1 、 R^2 、 E 、 G 、 K' 、 M^1 及 W 係與前述之定義相同]。

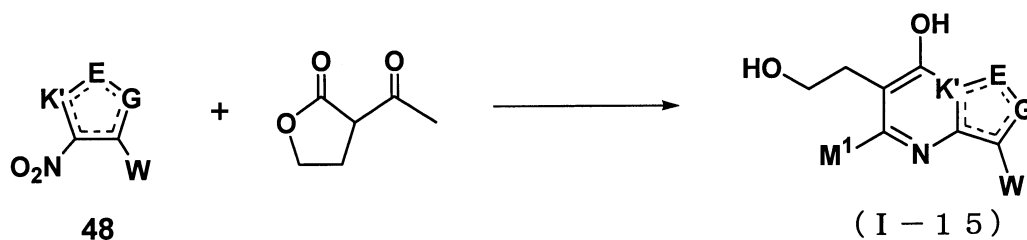
反應通常係在惰性溶劑中進行，該惰性溶劑係依使用之原料、試劑等不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反

應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等的混合溶劑。

5 反應溫度通常為 0 至 200°C。

依據本發明之化合物的母核部分的合成，除了依上述製造方法所記載的方法進行以外，也可依下述方法來進行：

製造方法 15



10 [式中 E、G、K'、M¹ 及 W 係與前述之定義相同]。

於本製造方法，係將化合物 (48) 的硝基係一邊還原一邊環化的方法，其係在鋅粉末等的金屬粉末及酸存在下，且在惰性溶劑中或無溶劑存在下進行。使用之酸係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，

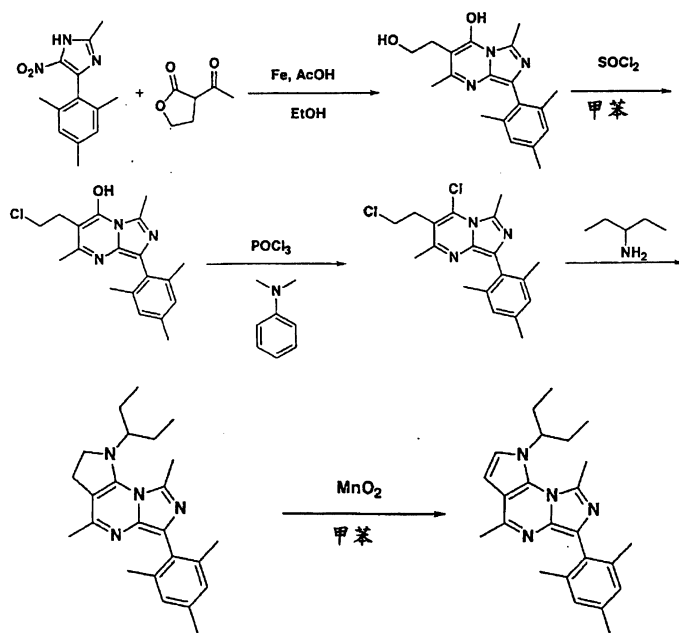
15 適當者為鹽酸、氫溴酸、硫酸等的無機酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸等的有機酸類。所使用之惰性溶劑係依使用之原料、試劑之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等的醇類；醚類、四氫

20 呋喃、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等的醚類；苯、甲苯等的烴類；N,N-二甲基甲醯胺等的醯胺類；乙腈、水或其等

的混合溶劑。反應溫度通常為 0 至 200°C。

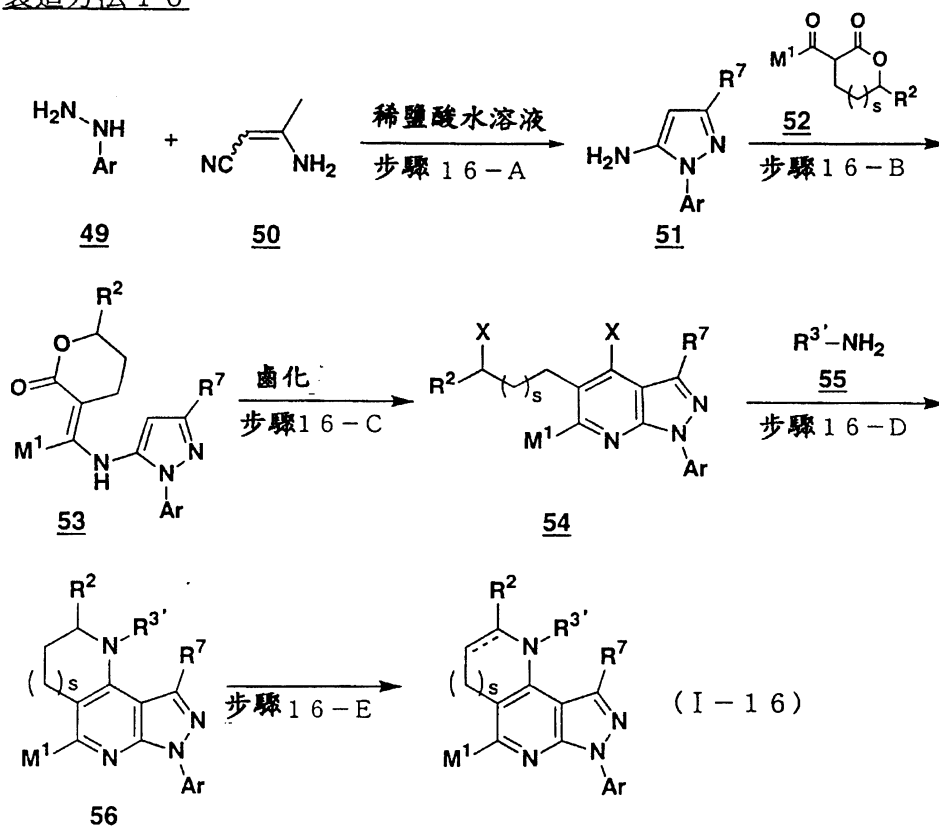
再者，於本製造法中，自起始原料製造目標化合物 (I-15)，也可利用氫加成反應。此氫加成反應係在酸的存
 在下或不存下，且在氫氣氣體環境下進行。氫氣的壓力
 5 較佳為 1 至 100 大氣壓。使用之酸及溶劑係依起始原料、
 試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當的酸為
 乙酸、鹽酸等，再者，適當之溶劑為甲醇、乙醇、丙醇、
 丁醇、四氫呋喃、二噁烷、乙酸乙基、丙酮、N,N-二甲基
 甲醯胺等。該氫加成反應通常使用金屬催化劑，此金屬催
 10 化劑的適當例子為 Pd-C、PtO₂、Pt-C、阮內鎳 (Raney-Ni)
 等。反應溫度通常為 0 至 200°C。再者，本方法的其他方
 式可藉由將乙酸銨等在溶劑中加熱，在系統內產生氫氣，
 以製造本發明之化合物。

依照製造方法 15，可利用如下述之方法，於母核中導
 15 入咪唑環：



於本發明之上述式 (I) 表示的化合物中，母核中含有吡唑環的化合物及母核環上的氮原子具有取代基的化合物，可藉由下述方法製造：

製造方法 16



- 5 [式中 R^2 、 $R^{3'}$ 、 R^7 、 M^1 及 S 係與前述之定義相同；AR 表示具有取代基的芳香族基]。

作為起始原料的吡唑環化合物 (51) 係可依照 WO 99 / 10350 中記載的方法來製造 (步驟 16-A)。

- 10 化合物 (53) 可藉由將該 (51) 與 α -酮酯 (52) 的脫水縮合而得 (步驟 16-B)。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為二甲苯、甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醇等。再者，

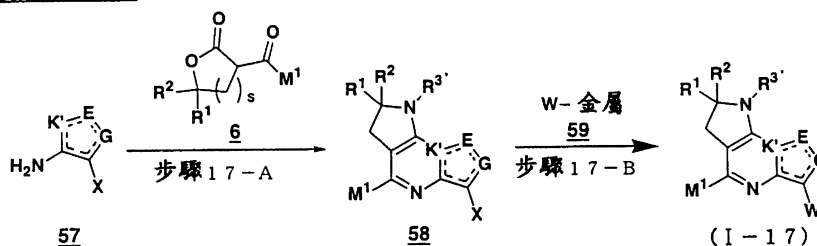
本反應可藉由添加脫水劑而得到良好的結果，此脫水劑的較佳例子為鹽酸、硫酸、對甲苯磺酸、乙酸、三氟乙酸、溴酸、磷酸等的酸類。反應溫度通常為室溫至溶劑的沸點，較佳為溶劑的沸點。

5 接著，化合物（54）係藉由將化合物（53）鹵化而得（步驟 16-C）。使用之鹵化劑係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為羥基氯化磷、羥基溴化磷等。鹵化係在無溶劑或有溶劑存在下進行，此溶劑係依使用之原料、試劑等之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，
10 適當者為乙腈等。更進一步地，本反應較佳為添加鹼，此鹼較佳的例子為三乙基胺、二乙基異丙基胺、吡啶、N,N-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等。反應溫度通常為 0 至 120°C。

15 更進一步地，於步驟 16-D 中，進行化合物（54）與胺化合物（55）的環化反應，可得到化合物（56）（步驟 16-D）。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為二甲苯、甲苯、苯、四氫呋喃、N-
20 甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醇、乙腈等，再者，胺化合物（55）可用於作為溶劑。本反應較佳為添加對甲苯磺酸、苯酚等。反應溫度範圍通常為室溫至溶劑的沸點，可使用耐壓容器及在自溶劑的沸點至 200°C 的溫度範圍內進行反應。

最後，本發明之化合物 (I-16) 可藉由對化合物 (56) 進行氧化反應而得 (步驟 16-E)。該氧化反應較佳的例子係利用二氧化錳氧化、利用 2,3-二氯-5,6-二氫-1,4-苯醌 (DDQ) 氧化，及空氣氧化等。

製造方法 17



5

式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 E 、 G 、 K' 、 M^1 、 W 、 X 及 S 係與前述之定義相同。二氫吡咯化合物 (58) 可依照上述製造方法 1 的方法來製造 (步驟 17-A)。本發明之化合物 (I-17) 可藉由將該化合物 (58) 與雜芳基-硼酸化合物、芳基-硼酸化合物、芳基-金屬化合物或化合物 (59) (例如雜芳基-錫化合物、芳基-錫化合物等) 反應而得 (步驟 17-B)。反應係使用鈮及鎳金屬錯合物來進行，較佳例子為 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 、 PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 $\text{Ni}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$ 等。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為苯、甲苯、二甲苯、苯甲醚、 N,N -二甲基甲醯胺、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷、正丁醇、乙醇、甲醇、 N -甲基-2-吡啶酮或水或其等的混合溶劑等。反應溫度通常為 0 至 250°C 。再者，本反應係在鹼存在下進行，該鹼係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，

10

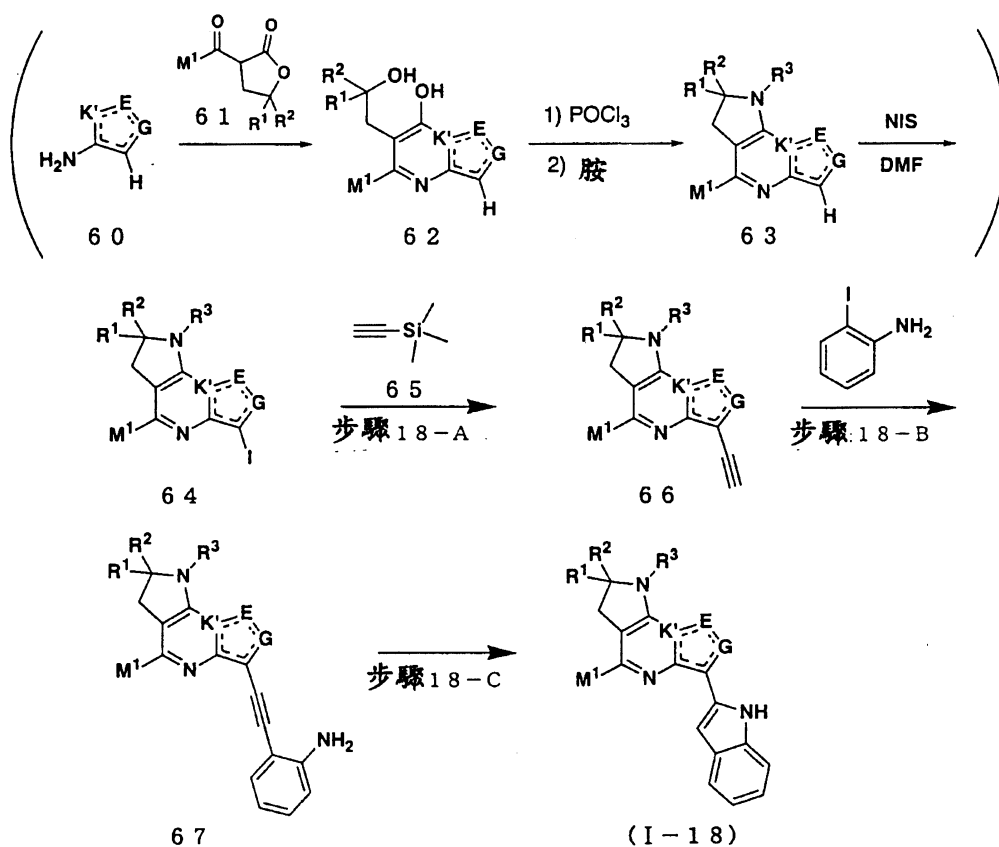
15

20

未特別限定，適當者為碳酸鉀、碳酸鈉、氟化銫、氟化鉀、碳酸氫鈉、三乙基胺等。

上述製造方法 15 及 15' 的其他方法，可為在式中的 W 位置添加碘原子的方法（製造方法 18）：

製造方法 18



[式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、E、G、K' 及 M^1 係與前述之定義相同；NIS 為 N-碘化琥珀醯亞胺]。

首先，使碘化體（64）成為乙炔衍生物（66），接著自（66）合成苯胺衍生物（67），最後製造本發明之苯並咪唑衍生物（I-18）。

再者，化合物（66）係於惰性溶劑中，在鈀催化劑及鹼存在下，更進一步地在添加適當的催化劑系統中，與保

護碘化體 (64) 之三甲基矽烷基乙炔 (65) 反應，接著藉由脫保護試劑處理而得 (步驟 18-A)。該「適當的催化劑」、使用之鹼及脫保護試劑係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，「適當的催化劑」的適當例子例如碘化銅 (I) 等，適當之鹼為碳酸鉀、碳酸鈉、氟化銫、氟化鉀、碳酸氫鈉、三乙基胺等。再者，適當的脫保護試劑為氟陰離子等，更適當者為氟化四丁基銨、氟化銫等。所使用之鈀催化劑或鎳金屬錯合物的適當例子為 Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂/PPh₃、PdCl₂、PdCl₂(dppf)、Ni(dpp)₂Cl₂ 等。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為苯、甲苯、二甲苯、苯甲醚、N,N-二甲基甲醯胺、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷、正丁醇、乙醇、甲醇、N-甲基-2-吡啶酮、水、或其等的混合溶劑。反應溫度通常為 0 至 250°C。

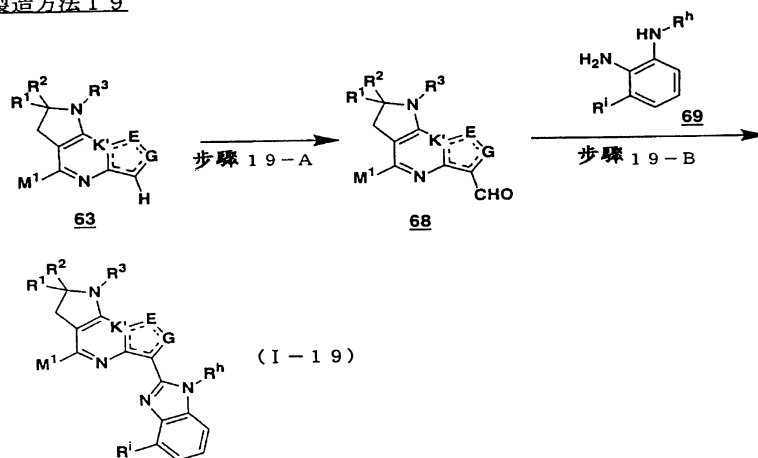
接著，次中間體苯胺衍生物 (67) 係藉由在惰性溶劑中，在鈀催化劑及鹼存在下，更進一步地在添加適當催化劑的系統中，使乙炔體 (66) 與 2-碘苯胺反應而得 (步驟 18-B)。使用之「適當的催化劑」及鹼係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，「適當的催化劑」中適當的例子為碘化銅 (I) 等，適當之鹼為碳酸鉀、碳酸鈉、氟化銫、氟化鉀、碳酸氫鈉、三乙基胺等。再者，所使用之鈀或鎳金屬錯體中，適當者為 Pd(PPh₃)₄、Pd(OAc)₂/PPh₃、PdCl₂、PdCl₂(dppf)、Ni(dpp)₂Cl₂ 等。所使用之溶劑

係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為苯、甲苯、二甲苯、苯甲醚、N,N-二甲基甲醯胺、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷、正丁醇、乙醇、甲醇、N-甲基-2-吡啶酮、水或其等的混合溶劑。反應溫度通常為 0 至 250°C。

最後，自上述化合物 (67) 得到本發明之苯並咪唑衍生物 (I-18)，係藉由將苯胺體 (67) 在惰性溶劑中，在碘化銅等的催化劑存在下，在 0 至 250°C 下反應而得。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為苯、甲苯、二甲苯、苯甲醚、N,N-二甲基甲醯胺、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷、正丁醇、乙醇、甲醇、N-甲基-2-吡啶酮、水或其等的混合溶劑等。

除此之外，經由醛中間體，可為製造本發明之化合物的方法 (製造方法 19)：

製造方法 19

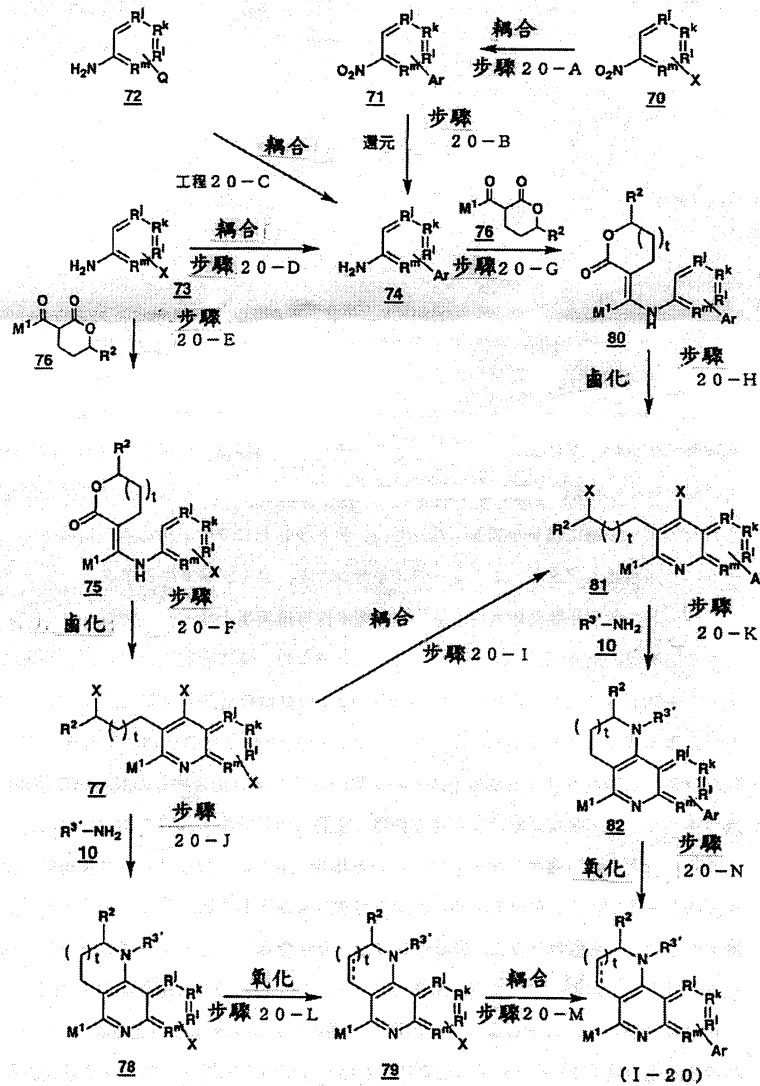


[式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 E 、 G 、 K' 及 M^1 係與前述之定義相同；
 R^h 及 R^i 表示取代基]。

首先，接著，將化合物 (63) 藉由 Vilsmeier 法等甲醯
基化 (化合物 (68)；步驟 19-A)，接著，藉由將該醛體體
5 與 1,2-伸苯基二胺衍生物 (69) 反應 (步驟 19-B)，製造
本發明之苯並咪唑衍生物 (I-19)。上述甲醯基化反應 (步
驟 19-A) 通常係在 0 至 100°C 的反應溫度下進行。當該甲
醯基化反應係利用 Vilsmeier 法進行時，使磺醯氯與 N,N-
二甲基甲醯胺反應以合成 Vilsmeier 試劑，利用該試劑進行
10 反應。醛體 (68) 及 1,2-伸苯基二胺衍生物 (69) 的反應，
係在惰性溶劑中及催化劑存在下，在 0 至 250°C 下進行 (步
驟 19-B)。使用之催化劑係依起始原料、試劑、溶劑等之
不同而有不同，未特別限定，適當者為 2,3-二氯-5,6-二氯
-1,4-苯醌 (DDQ) 等。再者，使用之溶劑係依起始原料、
15 試劑、溶劑等之不同而有不同，未特別限定，適當者為 N,N-
二甲基甲醯胺、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷、
正丁醇、乙醇、甲醇、N-甲基-2-吡啶酮、水或其等的混合
溶劑等。

於本發明之化合物中，具有 6-6-5 元環系母核之化合
20 物，可藉由例如下述的方法來製造 (製造方法 20)：

製造方法 20



[式中 R^2 、 $R^{3'}$ 、 M^1 、 X 及 AR 係與前述之定義相同； R^j 、 R^k 、 R^l 及 R^m 表示氮原子或式 $-C(R^7)$ -表示之基團（式中 R^7 係與前述之定義相同）； Q 表示式 $-B(R^n)_2$ 、 $-SN(R^0)_3$ 表示之基團（式中 R^n 及 R^0 係相同或不同地表示烷基等）、 $-ZNX'$ 或 $-MGX''$ 表示之基團（式中 X' 及 X'' 係相同或不同地表示

鹵素原子); t 為整數 0、1 或 2]。

製造化合物 (74) 包含經由化合物 (70) 及 (71) 之方法 (步驟 20-A、B), 及自化合物 (72) 衍生的方法 (步驟 20-C), 然後, 自化合物 (73) 衍生的方法 (步驟 20-D)。

- 5 化合物 (71) 係將 (70) 與有機金屬化合物, 經由鈀催化劑緊耦合反應而得 (步驟 20-A)。使用之有機金屬化合物係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同, 未特定限制, 適當者為有機硼化合物、有機錫化合物、有機鋅化合物、格利雅試劑等。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同, 且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話, 未特別限定, 適當者為甲苯、苯、四氫呋喃等的有機溶劑; N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、乙醇、乙腈等的親水性有機溶劑; 親水性有機溶劑 水的混合溶劑等。使用之催化劑係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同, 未特別限定, 適當者例如單獨使用肆三苯基膦鈀、二氯雙三苯基膦鈀等, 及使用乙酸鈀、雙二亞苯基丙酮鈀等與三苯基膦等膦化合物的混合物。反應溫度的適當例子為室溫至溶劑的沸點。再者, 使用有機硼化合物作為有機金屬化合物的情況下, 此緊耦合反應通常係在鹼的存在下進行。此鹼較佳的例子為三乙基胺、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、第三丁氧鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋇、乙酸鉀、磷酸鉀等。
- 10
- 15
- 20

化合物 (74) 可藉由硝基體 (71) 的還原而得 (步驟 20-B), 藉由有機金屬化合物 (72) 及烯丙基鹵化物的鈀催

化劑緊耦合反應而得（步驟 20-C），或化合物（73）與有機金屬化合物的鈀催化劑緊耦合反應而得。步驟 20-B 中較佳的還原反應例如接觸氫化反應及例如使用鐵、鋅、錫等的金屬鹽的還原反應。步驟 20-C 及 D 中的緊耦合反應可在與上述步驟 20-A 中的反應條件相同的條件下進行。

自化合物（74）製造本發明之化合物（I-20），較佳係依上述步驟 20-G、H、K 及 N 之順序進行。

首先，化合物（80）係經由化合物（74）與 α -酮酯（76）的脫水縮合而得（步驟 20-G）。所使用之溶劑係依起始原料及試劑之不同而不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當者為二甲苯、甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醇等。本反應添加作為脫水劑的鹽酸、硫酸、對甲苯磺酸、乙酸、三氟乙酸、溴酸、磷酸等的酸，也可得到良好的結果。反應溫度通常為室溫至溶劑的沸點，較佳為溶劑的沸點。

化合物（81）可經由化合物（80）的鹵化（步驟 20-H），自化合物（73）衍生之化合物（77）與有機金屬化合物的鈀催化劑緊耦合反應而得（步驟 20-I）。步驟 20-H 中使用之鹵化劑及溶劑係依起始原料、試劑、溶劑等之不同而有不同，未特定限制，適當之鹵化劑為例如羥基氯化磷、羥基溴化磷等，適當之溶劑例如乙腈等。再者，該鹵化反應可在無溶劑存在下進行。更進一步地，本鹵化反應在添加三乙基胺、二乙基異丙基胺、吡啶、N,N-二甲基胺基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N,N-二乙基苯胺等的鹼下可得到較佳的

結果。反應溫度通常為 0 至 120°C，可使用耐壓容器及在 120 至 180°C 下反應。步驟 20-I 中的緊耦合反應係在與上述步驟 20-A 的反應條件相同的條件下進行。

5 化合物 (82) 可藉由胺 (10) 之環化反應而得 (步驟 20-K)。本反應通常係在溶劑存在下進行，再者，較佳為添加對甲苯磺酸、苯酚等。使用之溶劑係依使用之原料、試劑等之不同而有不同，且在未阻礙起始物質之反應的程度下進行溶解的話，未特別限定，適當的例子為二甲苯、
10 甲苯、苯、四氫呋喃、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲醯胺、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醇、乙腈等，再者，使用胺 (10) 作為溶劑也可以。反應溫度範圍通常為室溫至溶劑的沸點，可使用耐壓容器及在溶劑的沸點至 200°C 下反應。

最後，本發明之化合物 (I-20) 可藉由將化合物 (82)
15 氧化而得 (步驟 20-N)。此氧化反應較佳的例子為二氧化錳氧化、2,3-二氯-5,6-二氫-1,4-苯醌 (DDQ) 氧化、空氣氧化等。

自化合物 (73) 製造本發明之化合物 (I-20) 可依序進行方法中的步驟 20-E、F、J、L 及 M，或可依序進行步
20 驟 20-E、F、I、K 及 N。

首先，化合物 (75) 係經由將化合物 (73) 及 α -酮酯 (76) 脫水縮合而得 (步驟 20-E)。此縮合反應可在與上述步驟 20-G 的反應條件相同的條件下進行。

化合物 (77) 係經由將化合物 (75) 鹵化而得 (步驟

20-F)。此鹵化反應可在與上述步驟 20-H 的反應條件相同的條件下進行。

化合物 (78) 係利用胺 (10) 進行環化反應而得 (步驟 20-J)。此反應可在與上述步驟 20-K 之反應條件相同的條件下進行。

化合物 (79) 係經由氧化化合物 (78) 而得。此氧化反應較佳的例子如二氧化錳氧化、2,3-二氯-5,6-二氫-1,4-苯醌 (DDQ) 氧化、空氣氧化等。

最後，本發明之化合物 (I-20) 係藉由化合物 (79) 與有機金屬化合物的鈀催化劑緊耦合反應而得。此緊耦合反應係在與上述步驟 20-A 的的反應條件相同的條件下進行。

於上述本發明之化合物 (I) 的製造方法中，上述製造方法中揭露的原料化合物以鹽及水和物的形式形成也可以，鹽的種類及水和物或無水物的形式，在無阻礙反應之下，未特別地限定。當本發明之化合物以自由體形式製造時，可依據一般方法轉換成鹽鹽的狀態。再者，由本發明化合物 (I) 可得之各種異構物 (例如幾何異構物、以不對稱碳原子為主的光學異構物、立體異構物及互變異構物等) 係可用通常的分離手段 (例如再結晶、非鏡像立體異構物鹽法、酵素分割法及各種的層析法等)，進行精製及分離。

依據本發明之上述式 (I) 表示之化合物或其鹽或其等的水和物，可藉由慣用的方法來製劑，較佳的劑型為錠劑、散劑、細粒劑、顆粒劑、被覆錠劑、膠囊劑、糖漿劑、片

劑、吸入劑、坐劑、注射劑、軟膏劑、眼軟膏劑、點眼劑、點鼻劑、點耳劑、粉劑、乳液劑等。製劑化時，可使用通常使用的賦形劑、結合劑、崩壞劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑及必要時使用之安定化劑、乳化劑、吸收促進劑、界面活性劑、pH調整劑、防腐劑、抗氧化劑等，可利用一般製劑化常用的方法，摻合用於作為醫藥組成物品製劑的原料的成分。此等成分例如大豆油、牛脂、合成甘油酯等的動植物油；流動石蠟、三十碳烷、固形石蠟等烴類；辛基月桂基肉豆蔻酸酯、異丙基肉豆蔻酸酯等的酯類油；

10 丁基化羥基甲苯、山萸醇等高級醇；矽氧烷樹脂；矽氧烷油；聚氧乙烯脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物等的界面活性劑；羥乙基纖維素、聚丙烯酸、羧乙烯聚合物、聚乙二醇、聚乙烯

15 吡咯烷酮、甲基纖維素等的水溶性聚合物；乙醇、異丙醇等的低級醇類；甘油、丙二醇、二丙二醇、山梨糖醇等多價醇類；葡萄糖、砂糖等糖類；無水矽酸、矽酸鋁鎂、矽酸鋁等的無機粉體、精製水等。具體而言，作為賦形劑者例如乳糖、玉米澱粉、白糖、葡萄糖、甘露糖醇、水梨糖

20 醇、結晶纖維素、二氧化矽等；作為結合劑者例如聚乙二醇、聚乙烯醚、甲基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、西黃蓍膠、明膠、紫膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙二醇·聚氧乙烯·嵌段共聚物、麥格魯明（メグルミン）、檸檬酸鈣、糊精、果膠等；作為崩

壞劑者為例如澱粉、瓊膠、明膠末、結晶纖維素、碳酸鈣、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、糊精、果膠、羧甲基纖維素·鈉等；作為潤滑劑者例如硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇、二氧化矽、硬化植物油等；作為著色劑者為任何容許添加至醫藥組成物品中者皆可；作為矯味矯臭劑者為可可亞末、薄荷腦、芳香散、薄荷油、龍腦、桂皮末等；作為抗氧化劑者為例如抗壞血酸、 α -生育酚等容許添加至醫藥組成物品者。

(1) 例如經口製劑，係於添加本發明所揭露之化合物或其鹽類或其水和物，與賦形劑及必要時更進一步地與結合劑、崩壞劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等後，依一般方法製成散劑、細粒劑、顆粒劑、錠劑、被覆錠劑、膠囊劑等。(2) 在錠劑·顆粒劑的情況下，可應用糖衣、明膠衣、其他必要的適宜塗層。(3) 糖漿劑、注射用製劑、點眼劑等的情況下，添加 pH 調整劑、溶解劑、等張化劑等，以及必要時之溶解補助劑、安定化劑、緩衝劑、懸浮劑、抗氧化劑等，依一般方法製劑。該劑的情況中，可製造冷凍乾燥物，且注射劑可投藥至靜脈、皮下、肌肉內。懸浮劑的適當例子為甲基纖維素、聚山梨酸酯 80、羥乙基纖維素、阿拉伯膠、西黃蓍膠末、羧甲基纖維素鈉、聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯等；溶解補助劑之適當例子為聚氧乙烯硬化蓖麻油、聚山梨酸酯 80、菸鹼醯胺、聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯等；安定化劑之適當例子為亞硫酸鈉、甲基亞硫酸鈉、醚等；保存劑之適當例子為對氧安息香酸甲酯、對氧安息香酸乙酯、山梨糖酸、苯酚、甲酚、

氣甲酚等。(4)再者，在外用劑的情況中，未特別限定製法，可利用一般方法來製造。使用之基劑原料可為醫藥組成物品、醫藥組成物以外用品、化粧品等通常使用的各種原料，例如動植物油、礦物油、酯油、石蠟類、高級醇類、
5 脂肪酸類、矽氧烷油、界面活性劑、磷脂質類、醇類、多價醇類、水溶性聚合物類、粘土礦物類、精製水等原料，必要時可添加 pH 調整劑、抗氧化劑、螯合劑、防腐防黴劑、著色料、香料等。更進一步地，必要時可摻合具有分化衍生作用的成分、血流促進劑、殺菌劑、消炎劑、細胞
10 賦活劑、維他命類、胺基酸、保濕劑、角質溶解劑等的成分。本發明所揭露之醫藥組成物的投藥量係依症狀的程度、年齡、性別、體重、投藥形式、鹽的種類、對於藥劑的感受性差異、疾病的具體種類等因素而有不同，通常對成人而言，1 日的經口投藥之量為約 30 μ g 至 1000 mg，較
15 佳為 100 μ g 至 500 mg，更佳為 100 μ g 至 100 mg，注射投藥的量約 1 至 3000 μ g/kg，較佳為 3 至 1000 μ g/kg，各自可單次投藥或分成數次投藥。

【實施方式】

實施例

20 下述之參考例、實施例（更進一步地，其藥理學上可接受的鹽類、其水合物及其水合物，或含有其之醫藥）以及實驗例，係為例示的目的，根據本發明之化合物在任何情況下皆不能受限於下述的具體例。熟習是項技術者，於瞭解下述所示之實施例後，應可於本發明說明書之申請專

利範圍的範疇內，作各種不同的變化，使本發明達到最大限度的實施，此類變化亦包含於本案說明書之申請專利範圍中。

參考例 1 4-苄基-3-甲基-1H-5-吡唑胺

5 將 2-苄基乙腈 (50 克、314 毫莫耳) 於四氫呋喃 (700 毫升) 中。於冰冷後，緩緩地添加氫化鈉 (31 克 (60%)、785 毫莫耳))，於室溫下攪拌 1 小時。在冰冷狀態下，添加乙酸乙酯 (92 毫升、942 毫莫耳)，在室溫下攪拌隔夜。於反應混合物中添加甲醇 (100 毫升)，在減壓下濃
10 縮。使殘渣進行矽膠管柱層析法 (20% 甲醇 / 乙酸乙酯)，2-苄基-3-羥基丁腈的粗製物。將所得到的 2-苄基-3-羥基丁腈、二氫溴酸胍 (300 克)、水 (200 毫升)、乙醇 (1000 毫升) 的混合物加熱迴流 6 日。在減壓下濃縮反應混合物，藉由飽和碳酸氫鈉水溶液中和。收集所產生的結晶，以水
15 洗淨後，在 50°C 下通風乾燥，得到灰白色結晶之標題化合物 (65 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.03 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 6.95 (s, 2H)。

參考例 2 6-(2-羥乙基)-3-苄基-2,5-二甲基-4,7-二氫吡

20 啞並[1,5- α]嘧啶-7-酮

將藉由參考例 1 所得到的 4-苄基-3-甲基-1H-5-吡唑胺 (20 克、92.9 毫莫耳)、2-乙醯基丁內酯 (10.5 毫升、97.5 毫莫耳) 及二甲苯 (150 毫升) 的混合物加熱迴流 5 小時。冷卻至室溫，收集所生成之結晶，得到白色結晶之

標題化合物 (22.7 克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.03 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.40 (br s, 1H), 2.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 8.13 (s, 5 1H)。

依據上述參考例記載的方法合成下述的化合物。

參考例 3 3-[6-(二甲基胺基)-4-甲基-3-吡啶基]-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-4,7-二氫吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

膚色結晶。

10 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.99 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (s, 6H), 3.45 (dt, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 11.46 (s, 1H)。

參考例 4 6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-3-(3-甲基-2-萘基)-4,7-二氫吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

15

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ 2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.71 (br s, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.67 (s, 20 1H), 7.73 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 2H)。

參考例 5 3-(4-溴苯基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-4,7-二氫吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 3H), 2.32 (s,

3H), 2.60 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.44 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 4.59 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 11.55 (s, 1H)。

參考例 6 6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-3-(2,4,6-三甲氧基

5 苯基)-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

白色結晶。

參考例 7 3-(1,3-苯基噁唑-5-基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二

甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

白色結晶。

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.22 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.44 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 4.58 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.81 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 11.45 (s, 1H)。

參考例 8 6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-3-苯基-4,7-二氫吡

15 啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

白色結晶。

參考例 9 3-(2,4-二氯苯基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基

-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

褐色結晶。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.45 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.2 (br s, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.77 (s, 1H)。

參考例 10 3-(2-氯苯基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基

-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

白色結晶。

參考例 1 1 3-(2,4-二甲氧基苯基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-4,7-二氫吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

褐色結晶。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.44 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.60 (br d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.64 (br s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H)。

參考例 1 2 6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-3-(2-甲基苯基)

- 10 -4,7-二氫吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.46 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.35 (m, 4H)。

- 15 參考例 1 3 6-(2-羥乙基)-3-(2-甲氧基-4-甲基苯基)-2,5-二甲基-4,7-二氫吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

白色結晶。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.14 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.45 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.83 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H)。

參考例 1 4 3-(3-氯苯基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-4,7-二氫吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 7.34 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J = 1.2, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 11.61
5 (s, 1H)。

參考例 1 5 3-(4-氯苯基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5- a]嘧啶-7-酮

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.23 (s, 3H), 2.33 (s,
10 3H), 2.60 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 7.39 (dd, $J = 2.0, 6.4\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (dd, $J = 2.0\text{ Hz}$, 6.4, 2H), 11.55 (s, 1H)。

參考例 1 6 3-(2,6-二甲基苯基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5- a]嘧啶-7-酮

15 淡茶色結晶。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 1.95 (s, 3H), 1.97 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.47 (dt, $J = 7.2, 5.6\text{ Hz}$, 2H), 4.59 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 11.47 (s, 1H)。

20 參考例 1 7 3-(4-溴-2-甲基苯基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5- a]嘧啶-7-酮

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 2.07 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.59 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.45 (t, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.58

(t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 11.45 (s, 1H)。

參考例 18 3-(2,4-二甲基苯基)-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

5 白色結晶。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6); δ 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.47 (dt, $J = 7.2, 5.6$ Hz, 2H), 4.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 11.43 (s, 1H)。

10 參考例 19 7-氯-6-(2-氯乙基)-3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

將製造例 2 之 6-(2-羥乙基)-3-茱基-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮 (22.7 克、69.8 毫莫耳)、*N,N*-二甲基苯胺 (6 滴) 及羥基氯化磷 (45 克) 的混合物加熱迴流 3 小時。將混合物注冰 (400 克) 中，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水沖洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經矽膠管柱層析法 (67% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到粗製標題化合物 (9.7 克)。將此粗製標製化合物進一步利用 50% 乙酸乙酯 / 己烷再結晶，得到白色結晶的標題化合物 (5.4 克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.56 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H)。

參考例 20 3-(4-溴苯基)-7-氯-6-(2-氯乙基)-2,5-二

甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

淡黃色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.64 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H)。

參考例 2 1 7-氯-6-(2-氯乙基)-2,5-二甲基-3-(2,4,6-三甲氧基苯基)吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

淡黃色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.36 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.26 (s, 2H)。

參考例 2 2 3-(1,3-苯並噁唑-5-基)-7-氯-6-(2-氯乙基)-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

淡黃色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.63 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H)。

參考例 2 3 3-(4-溴-2-甲基苯基)-7-氯-6-(2-氯乙基)-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

淡黃色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.17 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.33(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 2.1, 8.2 Hz,

1H), 7.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)。

參考例 2 4 7-氯-6-(2-氯乙基)-3-(2,4-二甲基苯基)-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

淡黃色結晶。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.62(s, 3H), 3.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H)。

參考例 2 5 7-氯-6-(2-氯乙基)-3-苄基-5-甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

- 10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.09 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.35(t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 8.06 (s, 1H)。

參考例 2 6 7-氯-6-(2-氯乙基)-2-乙基-3-苄基-5-甲基吡

- 15 啶並[1,5-*a*]嘧啶
- $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.99 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.67 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H)。

- 20 參考例 2 7 2-(3-苄基-2,5-二甲基-7-羥基 4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-6-基) 乙酸乙酯

將參考例 1 的 4-苄基-3-甲基-1*H*-5-吡啶胺(100 毫克)之二甲苯溶液(5 毫升)中, 添加催化劑量之乙醯丁二酸二乙酯(0.3 毫升)及 4-甲苯磺酸一水合物。在加熱迴流

下，一邊於迪安-斯達克 (Dean-Stark) 反應器中去除水，一邊攪拌 3 小時。於冷卻反應液後，利用添加水之乙酸乙酯萃取 2 次，以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗 2 次。利用無水硫酸鎂乾燥分離的有機層，減壓去除溶劑。使殘渣經由矽膠管柱層析法精製，得到黃色非結質的標題化合物 (200 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.01 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 9.84 (s, 1H)。

10 參考例 28 2-(7-氯-3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-6-基) 乙酸乙酯

在室溫下，於參考例 27 的 2-(3-茱基-2,5-二甲基-7-羥基-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-6-基) 乙酸乙酯 (120 毫克) 中，添加羥基氯化磷 (1.7 克)，在加熱迴流下攪拌 15 小時。冷卻後，將反應液注入冰，利用飽和碳酸氫鈉溶液使反應混合物呈鹼性，之後利用乙酸乙酯萃取 2 次。利用飽和食鹽水沖洗有機層後，利用無水硫酸鎂乾燥，減壓去除溶劑，得到紅褐色油狀物的標題化合物 (130 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 20 2.00 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H)。

參考例 29 2-[7-[(1-乙基丙基) 胺基]-3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-6-基] 乙酸乙酯

於 2-(7-氯-3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-6-

基) 乙酸乙酯 (130 毫克) 之乙腈溶液 (5 毫升) 中, 添加 3-胺基戊烷 (0.6 毫升), 在加熱迴流下攪拌隔夜。於冷卻反應液後, 添加水, 利用乙酸乙酯萃取 2 次。利用飽和碳酸氫鈉水溶液清洗有機層後, 利用無水硫酸鎂乾燥, 在減壓下去除溶劑。使殘渣經由矽膠管柱層析法精製, 得到綠色油狀物之標題化合物 (84 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.58-1.80 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.69 (s, 2H) 3.85 (m, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.11 (br s, 1H). 6.95 (s, 2H)。

參考例 30 6-(2-羥丙基)-3-茱基-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.38-2.41 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 11.40 (s, 1H)。

參考例 31 7-氯-6-(2-氯丙基)-3-茱基-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.00-3.35 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 6.98 (s, 2H)。

參考例 3 2 6-(2-羥戊基)-3-茱基-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-酮

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26-1.39 (m, 3H), 1.39-1.50 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (dd, $J = 4.4, 13.6$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 8.0, 13.6$ Hz, 1H), 3.63 (br s, 1H), 4.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 11.39 (s, 1H)。

10 參考例 3 3 6-(3-羥丙基)-3-茱基-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-酮

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.57 (tt, $J = 7.6, 7.2$ Hz, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.45 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.38-3.43 (m, 2H), 4.38 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 11.40 (s, 1H)。

參考例 3 4 3-溴-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-醛

20 將 5-胺基-4-溴-3-甲基吡啶·溴酸鹽 (13 克、51 毫莫耳)、 α -乙醯基- γ -丁內酯 (6.8 克、53 毫莫耳) 的乙醇 (65 毫升) 溶液加熱迴流 9 小時。冷卻至室溫後，過濾取得析出的結晶，得到白色結晶的標題化合物 (4.6 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2,24 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H)。

參考例 3 5 3-溴-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二氫

-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

在室溫下，於 3-溴-6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基吡唑並
 [1,5-a]嘧啶-7-醛 (1.0 克、3.50 毫莫耳) 的 N,N-二甲基苯
 胺 (5 毫升) 溶液中添加羥基氯化磷 (3.3 毫升)，在 120
 5 °C 下攪拌 20 分鐘。冷卻至室溫後，在激烈攪拌下，緩緩地
 滴下冰水，一邊緩緩地加熱至室溫，一邊攪 2 小時。利用
 乙酸乙酯稀釋，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫
 酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。於殘渣的乙腈 (30 毫升) 的溶
 液中添加 3-胺基戊烷 (10 毫升)，加熱迴流 3 小時。利用
 10 乙酸乙酯稀釋，利用水、飽和食鹽水清洗有機層，利用無
 水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。過濾取得析出的結晶，得
 到白色結晶之標題化合物 (700 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H),
 1.50-1.68(m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$
 15 Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.50-5.60(m, 1H)。

參考例 36 6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶
-7-醛

將 3-胺基-5-甲基吡唑 (25.0 克、0.26 毫莫耳)、 α -
 乙醯基- γ -丁內酯 (34.5 克、0.27 毫莫耳)、乙酸 (5 毫升)
 20 的甲苯 (35 毫升) 的溶液加熱迴流 3 小時。冷卻至室溫後，
 過濾取得析出的結晶，利用乙酸乙酯清洗，得到白色結晶
 的標題化合物 (48.0 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 3H), 2.29 (s,
 3H), 2.57 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.83

(s, 1H)。

參考例 3 7 7-氯-6-(2-氯乙基)-2,5-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶

將 6-(2-羥乙基)-2,5-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-7-醛
 5 (10.0 克、48 毫莫耳)、羥基氯化磷 (45 毫升、0.48 莫耳)
 的 N,N-二甲基苯胺 (50 毫升) 的溶液，在室溫下攪拌 30
 分鐘，以及接著在 120°C 下攪拌 1 小時。冷卻至室溫後、
 在激烈的攪拌下，緩緩地滴下冰水，一邊緩緩地加熱至室
 溫，一邊攪拌 2 小時。利用乙酸乙酯稀釋，利用飽和食鹽
 10 水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使
 殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，
 得到白色結晶之標題化合物 (6.5 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.54 (s, 3H), 2.67 (s,
 3H), 3.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.44
 15 (s, 1H)。

參考例 3 8 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

將 7-氯-6-(2-氯乙基)-2,5-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶
 (4.0 克、16 毫莫耳)、3-胺基戊烷 (40 毫升) 的乙腈 (120
 20 毫升) 溶液加熱迴流 9 小時。在減壓下濃縮，使殘渣經由
 矽膠管柱層析法 (20% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色
 結晶之標題化合物 (3.7 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H),
 1.50-1.65 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 9.2$

Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.53-5.63 (m, 1H), 6.02 (s, 1H)。

參考例 39 8-(1-乙基丙基)-3-碘-2,5-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

5 將 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶 (3.7 克、15 毫莫耳) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (40 毫升) 溶液，在室溫下添加 N-碘丁二醯胺 (3.5 克、15 毫莫耳) 並攪拌 1 小時。添加海波水 (硫代硫酸鈉水溶液)，利用乙酸乙酯稀釋，利用飽和氯化銨水
10 溶液、飽和食鹽水清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (20-40% 乙酸乙酯/己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (4.37 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.48-1.66 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$
15 Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.48-5.60 (m, 1H)。

參考例 40 8-(1-乙基丙基)-3-(1-乙炔基)-2,5-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

將 8-(1-乙基丙基)-3-碘-2,5-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶 (2.0 克、5.29 毫莫耳)、三
20 甲基矽烷基乙炔 (0.82 毫升、5.82 毫莫耳)、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0.19 克、0.26 毫莫耳)、碘化銅 (I) (50 毫克、0.26 毫莫耳) 的三乙基胺 (20 毫升) 溶液，於室溫下攪拌 2 小時。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮濾液。於殘渣的四氫呋喃 (20 毫升) 溶液中，在室溫下添加氟化四甲基銨 (1.0

M 之四氫呋喃溶液 6.3 毫升、6.3 毫莫耳)，攪拌 10 分鐘。添加水，利用乙酸乙酯稀釋，利用飽和食鹽清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法（10-20% 乙酸乙酯 / 己烷）精製，得到淡褐色結晶之標題化合物（727 毫克）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.50-1.68(m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 1H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.48-5.60 (m, 1H)。

10 參考例 4 1 2-2-[8-(1-乙炔基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶-3-基]-1-乙炔基苯胺

將 8-(1-乙基丙基)-3-(1-乙炔基)-2,5-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶（600 毫克、2.13 毫莫耳）、2-碘苯胺（465 毫克、2.13 毫莫耳）、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ （75 毫克、0.11 毫莫耳）、碘化銅（I）（20 毫克、0.11 毫莫耳）的三乙基胺（6 毫升）、*N,N*-二甲基甲醯胺（3 毫升）溶液在室溫下攪拌 3 小時。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮濾液。使殘渣經由矽膠管柱層析法（30-50% 乙酸乙酯 / 己烷）精製，得到白色結晶之標題化合物（540 毫克）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.50-1.70 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.33-4.50 (m, 2H), 5.50-5.61 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.70

(dt, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dt, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H)。

參考例 4 2 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶-3-甲醛

- 5 在室溫下，在 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二氫-6H-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶 (5.0 克、20 毫莫耳) 的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (25 毫升) 的溶液中，加入羥基氯化磷 (5.5 毫升、60 毫莫耳)，攪拌 1 小時。於反應溶液中緩緩地注入 2N 氫氧化鈉水溶液，在室溫下攪拌 30 分鐘。利用乙酸乙酯萃取反應混合物，利用飽和食鹽水清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (50-70% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (6.48 克)。
- 10

- $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.50-1.69 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.48-5.60 (m, 1H), 10.19 (s, 1H)。
- 15

參考例 4 3 7-胺基-3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘓啶-6-羧酸乙酯

- 20 將 4-茱基-3-甲基-1*H*-5-吡啶胺 (2.5 克、11.61 毫莫耳)、乙基-2-氰基-3-乙氧基-2-丁酸酯 (2.13 克、11.61 毫莫耳) 的乙醇 (30 毫升) 溶液中，添加濃鹽酸 (0.1 毫升)，加熱迴流 18 小時。將反應混合物以原狀在減壓下濃縮。接著添加水，在冰冷下添加 5N 氫氧化鈉水溶液進行中和。

進一步利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法（15%乙酸乙酯/己烷）精製，得到標題化合物（835毫克）。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.39 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.95 (s, 2H)。

參考例 4 4 3-茱基-2,5-二甲基-7-羥基4,7-二氫吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯

- 10 將 4-茱基-3-甲基-1*H*-5-吡唑胺（5克、23.22毫莫耳）、2-乙醯基丙二酸二乙酯（4.7克、23.22毫莫耳）的二甲苯（40毫升）溶液中，添加乙酸（5毫升），加熱迴流 7 小時。將反應混合物以原狀在減壓下濃縮，添加水，利用乙酸乙酯萃取、利用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機
- 15 層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法（20%乙酸乙酯/己烷）精製，得到標題化合物（3克）。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.00 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 8.20 (br s, 1H)。

參考例 4 5 7-氯-3-茱基-2,5-二甲基吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯

在 3-茱基-2,5-二甲基-7-羥基 4,7-二氫吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯（3克、8.49毫莫耳）的羥基氯化磷（80

克) 溶液中，添加 5 滴之 *N,N*-二甲基苯胺，加熱迴流 4 小時。於反應混合物中添加冰且攪拌一會兒後，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (15-30% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到標題化合物 (1.94 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.97 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.47 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H)。

10 參考例 4 6 3-氯-6-苄基-2,4,7-三甲基-2*H*-二吡啶並 [1,5-*a*:4,3-*e*] 嘧啶

於 7-氯-3-苄基-2,5-二甲基吡啶並 [1,5-*a*] 嘧啶-6-羧酸乙酯 (209 毫克、0.562 毫莫耳) 的乙醇 (5 毫升) 溶液中，添加甲胛 (1 毫升)，在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物以原狀在減壓下濃縮。於所得到的粗化合物的羥基氯化磷 (14 克) 之溶液中添加 2 滴 *N,N*-二甲基苯胺，加熱迴流 5 小時。於反應混合物中添加冰且攪拌一會兒後，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (12% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到標題化合物 (14 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.01 (s, 2H)。

參考例 4 7 7-氯基-3-苄基-2,5-二甲基吡啶並 [1,5-*a*] 嘧啶

-6-羧酸乙酯

於 7-氯-3-茛基-2,5-二甲基吡唑並[1,5-*a*]嘓啶-6-羧酸酯 (1.1 克、2.96 毫莫耳) 的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液中，添加肆 (三茛基磷) 鈹 (0) (691 毫克、0.592 毫莫耳)、氟化錫 (402 毫克、3.25 毫莫耳)，在 150°C 下攪拌 4 小時。於反應混合物中添加冰且攪拌一會兒後，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (15 % 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到標題化合物 (1 克)。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.96 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 4.52 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.00 (s, 2H)。

參考例 4 8 3-茛基-2,5-二甲基吡唑並[1,5-*a*]嘓啶-6,7-二羧酸

- 15 於 7-氯基-3-茛基-2,5-二甲基吡唑並[1,5-*a*]嘓啶-6-羧酸酯 (800 毫克、2.21 毫莫耳) 的乙醇 (15 毫升) 溶液中，添加氫氧化鉀 (441 毫克、11.04 毫莫耳)，加熱迴流 2 小時。將反應混合物在減壓下濃縮，添加水，在冰冷下添加 2N 鹽酸使 pH 值為 1。利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮，得到標題化合物 (780 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.96 (s, 6H), 2.37 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 7.01 (s, 2H)。

MS (ESI) m/z 354 MH^+ 。

參考例 49 6-(3-羥己基)-3-茱基-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-酮

將 3-胺基-4-茱基-5-甲基吡啶 (2 克、9.29 毫莫耳)、
2-乙醯基-5-丙基丙內酯 (2.05 克、11.1 毫莫耳) 懸浮於二
5 甲苯 (40 毫升) 中，加熱迴流 16 小時。冷卻後將過濾取
得析出的結晶以乙醚清洗，在減壓下乾燥，得到白色固體
之標題化合物 (1.54 克，4.04 毫莫耳)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (t, $J = 7.6$ Hz,
3H), 1.30-1.55 (m, 4H), 1.93 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.24 (s,
10 3H), 2.27 (s, 3H), 2.30-2.60 (m, 4H), 3.35-3.45 (m, 1H),
6.95 (s, 2H)。

參考例 50 7-氯-6-(3-氯己基)-3-茱基-2,5-二甲基吡啶
並[1,5-*a*]嘧啶

將 6-(3-羥己基)-3-茱基-2,5-二甲基-4,7-二氫吡啶並
15 [1,5-*a*]嘧啶-7-酮 (900 毫克、2.36 毫莫耳) 溶於甲苯 (9
毫升) 中，添加硫醯氯 (0.18 毫升、2.48 毫莫耳)，在 80
 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 1 小時。過濾取得析出的結晶，利用甲苯清洗後，
在減壓下乾燥，得到白色的固體。將此白色固體溶於羥基
氯化磷 (4 毫升) 中，添加 *N,N*-二甲基苯胺 (0.4 毫升)，
20 加熱迴流 2 小時。在減壓下去除羥基氯化磷後，於殘渣中
添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用碳酸氫鈉水溶液、水、
飽和食鹽水清洗有機層。利用無水硫酸鎂乾燥有機層後，
在減壓下濃縮，得到淡黃色油狀物之標題化合物 (850 毫
克、2.03 毫莫耳)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
 1.42-1.55 (m, 1H) , 1.56-1.66 (m, 1H), 1.72-1.84 (m, 2H) ,
 1.88-1.99 (m, 1H), 1.99 (s, 6H) , 2.00-2.10 (m, 1H), 2.30 (s,
 3H), 2.34 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.86-2.96 (m, 1H) ,
 5 3.08-3.17 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 6.98 (s, 2H)。

參考例 5 1 2-(3-茱基-2,5-二甲基-7-羥基 4,7-二氮吡唑
 並[1,5-a]嘓啶-6-基) 乙醯醛

在室溫下，於 6-(2-羥乙基)-3-茱基-2,5-二甲基-4,7-
 二氮吡唑並[1,5-a]嘓啶-7-酮 (2.65 克、8.14 毫莫耳) 的二
 10 氯甲烷 (200 毫升) 溶液中，緩緩地添加試驗·馬丁 (デ
 ス・マーチン) 試劑，攪拌 3 小時。於反應混合物中添加
 飽和硫代硫酸鈉溶液，利用乙酸乙酯萃取，利用無水硫酸
 鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (50
 %乙酸乙酯/己烷、10%乙酸乙酯/甲醇) 精製，得到黃
 15 色非晶質之標題化合物 (1.78 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 6H), 2.05 (s,
 3H), 2.19 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 6.76 (s, 2H),
 9.64 (s, 1H)。

參考例 5 2 4-(3-茱基-2,5-二甲基-7-羥基 4,7-二氮吡唑
 20 並[1,5-a]嘓啶-6-基) 丁酸乙酯

在氮氣流中，於三乙基磷醯基乙酸酯 (5.9 毫升、29.7
 毫莫耳) 之二甲基甲醯胺 (150 毫升) 的溶液中，添加氫
 化鈉 (900 毫克、22.5 毫莫耳)，在室溫下攪拌 10 分鐘。
 之後，添加 2-(3-茱基-2,5-二甲基-7-羥基 4,7-二氮吡唑並

[1,5-*a*]嘧啶-6-基) 乙醯醛 (2.4 克、7.4 毫莫耳)，在室溫下攪拌 2 小時。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (25%-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到 5 烯烴體 (2.5 克)。將此生成物溶於甲醇 (200 毫升) 中，添加含水之鈀-碳 (2.5 克)，於氫氣氣體環境下攪拌 3 日。利用矽藻土過濾後，在減壓下濃縮，利用乙醚清洗殘渣，得到白色結晶之標題化合物 (1.2 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
 10 1.80-1.90 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.26 (s, 3H),
 2.36 (s, 3H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.57 (dd, $J = 7.6, 9.6$
 Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 9.02 (br s,
 1H)。

參考例 5 3 4-(7-(丁基)-3-苄基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]
 15 嘧啶-6-基) 丁酸乙酯

於 4-(3-苄基-2,5-二甲基-7-羥基 4,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]
 嘧啶-6-基) 丁酸乙酯 (700 毫克、1.77 毫莫耳) 中，添加
 羥基氯化磷 (11.3 克) 及 *N,N*-二甲基苯胺 (3 滴)，加熱迴
 流 1.5 小時。反應後經冰水處理後，利用碳酸鉀中和，利
 20 用乙酸乙酯萃取，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。
 將此反應殘餘物溶解於乙腈 (5 毫升) 中，添加 *n*-丁基胺
 (2 毫升)，加熱迴流 6 小時。反應後經水處理後，利用碳
 酸鉀中和，利用乙酸乙酯萃取，利用無水硫酸鎂乾燥，在
 減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10%-25% 乙酸

乙酯／己烷) 精製，得到黃色油狀物之標題化合物 (2.5 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.28 (dt, $J = 0.8, 7.6$ Hz, 3H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.74 (dd, $J = 6.8, 13.2$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.94 (s, 2H)。

參考例 5 4 4-(7-(丁基)-3-茞基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-6-基)-1-丁醇

在氮氣流中，將 4-(7-(丁基)-3-茞基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-6-基) 丁酸乙酯 (320 毫克、0.71 毫莫耳) 的四氫呋喃 (10 毫升) 中，滴下 1.0 M 之氯化二異丁基鋁己烷溶液，攪拌 30 分鐘。於添加矽藻土後，滴下乙酸乙酯及水進行處理，過濾去除不溶物。利用乙酸乙酯萃取，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮，得到褐色油狀物之標題化合物 (320 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (s, 3H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.72-1.83 (m, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.60-3.71 (m, 4H), 6.25 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H)。

參考例 5 5 *N*-丁基-*N*-(6-(4-氯丁基)-3-茞基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-6-基) 胺

於 4-(7-(丁基)-3-茞基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧

啖-6-基)-1-丁醇(320毫克、0.78毫莫耳)中添加羥基氯化磷(11.3克)及*N,N*-二甲基苯胺(3滴),加熱迴流0.5小時。反應後經由冰水處理後,利用碳酸鉀中和,利用乙酸乙酯萃取,利用無水硫酸鎂乾燥,在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法(10%-15%乙酸乙酯/己烷)精製,得到淡黃色油狀物之標題化合物(254毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.60-1.84 (m, 4H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.60-3.67 (m, 4H), 6.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H)。

參考例 5 6 3-((*E*)-1-[3-甲基-1-(2,4,6-三氯苯基)-1*H*-5-吡唑基]胺基亞乙基)四氫-2-呋喃酮

將 3-胺基-2-(2,4,6-三氯苯基)-5-甲基吡唑(1克、3.62毫莫耳)溶解於乙醇(10毫升)中,添加 α -乙醯基- γ -丁內酯(0.409毫升、3.80毫莫耳),加熱迴流2日。於減壓下去除乙醇後,使殘渣經由矽膠管柱層析法(10%乙酸乙酯/己烷)精製,得到淡黃色油狀物之標題化合物(700毫克,1.80毫莫耳)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 9.77 (br s, 1H)。

參考例 5 7 4-氯-5-(2-氯乙基)-3,6-二甲基-1-(2,4,6-三氯苯基)-1*H*-吡唑並[3,4-*b*]吡啶

將 3-((*E*)-1-[3-甲基-1-(2,4,6-三氯苯基)-1*H*-5-吡啶基]胺基亞乙基)四氫-2-呋喃酮 (500 毫克、1.29 毫莫耳) 溶解於羥基氯化磷 (4 毫升) 中，加熱迴流 2 小時。於減壓下去除羥基氯化磷後，於殘渣中添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和食鹽水清洗有機層。利用無水硫酸鎂乾燥有機層後，在減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡黃色油狀物之標題化合物 (166 毫克、0.392 毫莫耳)。

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.66 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (s, 2H)。

參考例 5 8 5-茱基-2-甲基-4-硝基-1*H*-咪唑

將 5-溴-2-甲基-4-硝基咪唑 (5.0 克、24 毫莫耳)、茱基硼酸 (3.96 克、24 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.4 克、1.2 毫莫耳)、氫氧化鋇八水合物 (19.1 克、61 毫莫耳) 的 2,2-二甲氧基乙烷 (150 毫升)、水 (25 毫升) 的溶液，加熱迴流 4 小時。利用矽藻土過濾，利用乙酸乙酯稀釋濾液，利用飽和食鹽水清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。利用乙酸乙酯清洗析出的結晶，得到白色結晶之標題化合物 (4.17 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.97 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 6.97 (s, 2H)。

參考例 5 9 3-(2-羥乙基)-8-茱基-2,6-二甲基咪唑並

[1,5-*a*]嘧啶-4-醛

將 5-茱基-2-甲基-4-硝基-1*H*-咪唑 (2.1 克、8.56 毫莫耳)、 α -乙醯基- γ -丁內酯 (1.21 克、9.42 毫莫耳)、鐵粉 (2.39 克、42.8 毫莫耳) 的乙醇 (40 毫升)、乙酸 (10 毫
5 升) 溶液於 80°C 下攪拌 1 天。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮。利用乙酸乙酯清洗析出的結晶，得到白色結晶之標題化合物 (0.95 克)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.05 (s, 6H), 2.30 (s, 6H), 2.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.8
10 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H)。

參考例 6 0 3-(2-氯乙基)-8-茱基-2,6-二甲基咪唑並
[1,5-*a*]嘧啶-4-醛

於 80°C 下，在 3-(2-羥乙基)-8-茱基-2,6-二甲基咪唑並[1,5-*a*]嘧啶-4-醇 (500 毫克、1.54 毫莫耳) 的甲苯 (5
15 毫升) 溶液中，添加硫醯氯 (112 毫升、1.54 毫莫耳)，攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，利用乙醚清洗析出的結晶，得到淡褐色結晶之標題化合物 (360 毫克)。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2.15 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.76
20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.08 (s, 2H)。

參考例 6 1 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-茱基-2,6-二甲基咪唑
並[1,5-*a*]嘧啶

將 3-(2-氯乙基)-8-茱基-2,6-二甲基咪唑並[1,5-*a*]嘧啶-4-醇 (200 毫克、0.58 毫莫耳)、*N,N*-二甲基苯胺 (0.3

毫升)的羥基氯化磷(3毫升)溶液加熱迴流6小時。在減壓下濃縮,於80°C下,在殘渣的乙腈(5毫升)溶液中添加3-胺基戊烷(2毫升),攪拌3小時。添加水,利用乙酸乙酯萃取,利用飽和食鹽水清洗,利用無水硫酸鎂乾燥,5 在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法(10-20%乙酸乙酯/己烷)精製,得到淡黃色結晶之標題化合物(139毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.08 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.71 10 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.92 (s, 2H)。

參考例 6 2 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-碘-2-甲基喹啉

將2-碘苯胺(25克、114毫莫耳)、 α -乙醯基- γ -丁內酯(43.8克、342毫莫耳)溶解於乙醇(250毫升)中,加熱迴流2日。去除溶劑,添加乙醚進行結晶化。過濾取15 得結晶,藉由在減壓下乾燥得到淡黃色固體(28克)。將此固體溶解於羥基氯化磷(60毫升)中,加熱迴流3小時。於減壓下去除羥基氯化磷,於殘渣中添加水,利用乙酸乙酯萃取,利用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、飽和食鹽水清洗有機層。利用無水硫酸鎂乾燥有機層後,在減壓下濃縮,20 使殘渣經由矽膠管柱層析法(3%乙酸乙酯/己烷)精製,得到褐色結晶之標題化合物(19克、50.0毫莫耳)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.90 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

參考例 6 3 1-(1-乙基丙基)-6-碘-4-甲基-2,3-二羥基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

將 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-碘-2-甲基喹啉 (900 毫克、2.46 毫莫耳) 溶解於 3-胺基戊烷 (10 毫升) 中，在 200°C 5 下添加對-甲苯磺酸 (900 毫克)，密封 6 小時。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用水、飽和食鹽水清洗有機層。利用無水硫酸鎂乾燥有機層後，在減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶體之標題化合物 (450 毫克、1.18 毫莫耳)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.48-1.70 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 9.6$ Hz, 3H), 3.70 (t, $J = 9.6$ Hz, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.6$, 8.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 1.0$, 8.4 Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.0$, 7.6 Hz, 1H)。

參考例 6 4 1-(1-乙基丙基)-6-碘-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

將 1-(1-乙基丙基)-6-碘-4-甲基-2,3-二羥基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉 (450 毫克、1.18 毫莫耳) 溶解於甲苯 (10 20 毫升) 中，添加活性化的二氧化錳 (4.95 克)，在 40°C 下加熱一晚。利用矽藻土過濾反應混合物，利用乙酸乙酯清洗。在減壓下濃縮濾液，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (5% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色油狀物之標題化合物 (334 毫克、0.884 毫莫耳)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.90 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

參考例 6 5 2-茱基-3-硝基吡啶

5 將 2-氯-3-硝基吡啶 (5.0 克、31.5 毫莫耳)、茱基硼酸 (5.65 克、34.7 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.82 克、1.58 毫莫耳)、羥氧化鋇八水合物 (14.9 克、47.3 毫莫耳) 的 2,2-二甲氧基乙烷 (150 毫升)、水 (25 毫升) 溶液，加熱迴流 1 日。利用矽藻土過濾，利用乙酸乙酯稀釋濾液，利用飽和食鹽水清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡黃色油狀物之標題化合物 (5.99 克)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.95 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 6.92 (s, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.0$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H)。

參考例 6 6 2-茱基-3-胺吡啶 (pyridinamine)

20 在室溫下，於 2-茱基-3-硝基吡啶 (5.99 克、23 毫莫耳) 的乙醇 (120 毫升) 溶液中，添加鈀-碳 (10%、0.6 克)，在氫氣氣體環境下攪拌 1 日。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮，得到白色結晶之標題化合物 (5.2 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 6.94 (s, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.0$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1.6 Hz,

修正
本 2015 年 9 月 14 日
補充

1H)。

參考例 6 7 3-1-[(2-茈基-3-吡啶基)胺基]亞乙基四氫-2-
呋喃酮

於 2-茈基-3-胺吡啶 (pyridinamine) (3.9 克、18 毫莫耳)、 α -乙醯基- γ -丁內酯 (4.7 克、37 毫莫耳) 的甲苯 (80 毫升) 溶液中，添加對-甲苯磺酸一水合物 (39 毫克、0.20 毫莫耳)，一邊使用迪安-斯達克 (Dean-Stark) 裝置來去除水，一邊加熱迴流 7 日。在減壓下濃縮，將所得到的結晶以 60% 乙醚 / 乙酸乙酯清洗，得到白色結晶之標題化合物 (3.74 克)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.97 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.0$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H)。

參考例 6 8 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-茈基-2-甲基[1,7]二氮雜茶

將 3-1-[(2-茈基-3-吡啶基)胺基]亞乙基四氫-2-呋喃酮 (2.0 克、6.20 毫莫耳) 的羥基氯化磷 (8.0 毫升) 溶液，在 120°C 下攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，在激烈的攪拌下，緩緩地滴下冰水，一邊緩緩地升溫至室溫，一邊攪拌 1 小時。利用乙酸乙酯稀釋，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (0-2% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標

修正 補充	本 95年9月14日
----------	---------------

題化合物 (500 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.87 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)。

參考例 69 N - (3-吡啶基) 胺基甲酸第三丁酯

在室溫下，於 3-胺基吡啶 (34.2 克、0.36 莫耳) 的四氫呋喃 (800 毫升) 溶液中，添加雙 (三甲基矽烷基) 醯胺鈉 (1.0 M 四氫呋喃溶液 800 毫升、0.80 M)，攪拌 2 小時，添加二胺基二甲酸二第三丁酯的四氫呋喃 (200 毫升) 溶液，攪拌 30 分鐘。添加水，利用乙酸乙酯稀釋，利用 1 N 鹽酸、水、飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。將析出的結晶以己烷清洗，得到白色結晶之標題化合物 (55.0 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H), 6.85 (br s, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.4$ Hz, 4.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.95-8.04 (m, 1H), 8.28 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 2.8$ Hz, 0.8 Hz, 1H)。

參考例 70 N - (4-碘-3-吡啶基) 胺基甲酸第三丁酯

在 -78°C 下，於 N - (3-吡啶基) 胺基甲酸第三丁酯 (51.8 克、0.27 莫耳)、四甲基伸乙基二胺 (96.6 毫升、0.64 莫耳) 的乙醚 (1.5 升) 溶液中，添加 n -丁基鋰 (1.6 M 己烷溶液 400 毫升、0.64 莫耳)，在 -20°C 下，攪拌 2.5 小時。再冷卻至 -78°C ，添加溴 (94.8 克、0.37 莫耳) 的乙醚 (200

毫升) 溶液，一邊升溫至室溫，一邊攪拌 1 日。添加水，利用乙醚萃取，利用海波水 (硫代硫酸鈉水溶液)、飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。利用己烷清洗析出的結晶，得到白色結晶之標題化合物 5 (53.0 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.54 (s, 9H), 6.67 (br s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 9.14 (s, 1H)。

參考例 7 1 N - (4-茱基-3-吡啶基) 胺基甲酸第三丁酯

10 將 N - (4-碘-3-吡啶基) 胺基甲酸第三丁酯 (20.0 克、62 毫莫耳)、茱基硼酸 (10.2 克、62 毫莫耳)、 $\text{Pd} (\text{PPh}_3)_4$ (3.6 克、3.12 毫莫耳)、羥氧化鋇八水合物 (49.3 克、47.3 毫莫耳) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (400 毫升)、水 (67 毫升) 的溶液，加熱迴流 6 小時。利用矽藻土過濾，利用乙酸乙
15 酯稀釋濾液，利用飽和食鹽水清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮，得到淡褐色結晶之標題化合物 (22.3 克，含不純物)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H), 1.95 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H),
20 7.00 (s, 2H), 8.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 9.42 (s, 1H)。

參考例 7 2 4-茱基-3-胺吡啶 (pyridinamine)

在室溫下，於 N - (4-茱基-3-吡啶基) 胺基甲酸第三丁酯 (19.5 克、62 毫莫耳) 的乙酸乙酯 (100 毫升) 溶液中，添加 4 N 的鹽酸·乙酸乙酯溶液 (100 毫升)，攪拌 1

小時。利用 5 N 氫氧化鈉水溶液中中和，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法（20% 乙酸乙酯 / 己烷）精製，得到白色結晶標題化合物（500 毫克）。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.53 (br s, 2H), 6.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 8.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H)。

參考例 7 3 3-1-[(4-苄基-3-吡啶基)胺基]亞乙基四氫-2-呋喃酮

- 10 於 4-苄基-3-胺吡啶 (pyridinamine) (5.0 克、24 毫莫耳)、 α -乙醯基- γ -丁內酯 (6.0 克、47 毫莫耳) 的甲苯 (100 毫升) 溶液中，添加對-甲苯磺酸一水合物 (0.2 克、1.18 毫莫耳)，一邊使用迪安-斯達克 (Dean-Stark) 裝置來去除水，一邊加熱迴流 3 日。在減壓下濃縮，利用 60% 乙醚 / 乙酸乙酯清洗所得的結晶，得到白色結晶之標題化合物 (6.0 克)。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.97 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

參考例 7 4 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-苄基-2-甲基[1,5]二氮雜萘

將 3-1-[(4-苄基-3-吡啶基)胺基]亞乙基四氫-2-呋喃酮 (2.0 克、6.20 毫莫耳)、羥基氯化磷 (5.8 毫升、62 毫

莫耳)、*N,N*-二甲基苯胺 (98 毫升、0.78 毫莫耳)、氯化三乙基甲基銨 (0.94 克、6.20 毫莫耳) 的乙腈 (10 毫升) 溶液，加熱迴流 24 小時。冷卻至室溫後，在激烈攪拌下，緩緩地低下冰水，一邊緩緩地升溫至室溫，一邊攪拌 1 小時。

- 5 利用乙酸乙酯稀釋，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (500 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.87 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 7.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)。

參考例 75 1-(1-乙基丙基)-6-茱基-4-甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*][1,5]二氮雜萘

- 15 將 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-茱基-2-甲基[1,5]二氮雜萘 (150 毫克、0.42 毫莫耳) 的 3-胺基戊烷 (7.5 毫升) 溶液，於密封管中，在 200°C 下攪拌 4 小時。在減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (30-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (52 毫克)。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.92 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 5.86-5.98 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)。

參考例 7 6 1-苄基-2-甲基-3-硝基苯

2-溴-6-硝基甲苯 (10.0 克、46 毫莫耳)、苄基硼酸 (8.3 克、51 毫莫耳)、Pd (PPh₃)₄ (2.7 克、2.31 毫莫耳)、羥氧化鋇八水合物 (21.9 克、69 毫莫耳) 的 2,2-二甲氧基乙烷 (300 毫升)、水 (50 毫升) 溶液中，加熱迴流 6 小時。利用矽藻土過濾，利用乙酸乙酯稀釋濾液，利用飽和食鹽水清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (0-1% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (11.0 克)。

10 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.90 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.96 (s, 2H), 7.28 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H)。

參考例 7 7 3-苄基-2-甲基苯胺

15 在室溫下，於 1-苄基-2-甲基-3-硝基苯 (11.0 克、43 毫莫耳) 的乙醇 (220 毫升) 溶液中，添加鈀-碳 (10%、1.1 克)，於氫氣氣體環境下攪拌 1 日。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (8.2 克)。

20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.80 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.60-3.75 (br s, 2H), 6.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H)。

參考例 7 8 3-[1-(3-苄基-2-甲基苯胺基)亞乙基]四氫-2-

呋喃酮

將 3-苄基-2-甲基苯胺 (5.0 克、22 毫莫耳)、 α -乙酰基- γ -丁內酯 (14.2 克、0.11 莫耳) 的乙醇 (100 毫升) 溶液加熱迴流 3 日。在減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (7.08 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.88 (s, 3H), 1.90 (s, 9H), 2.33 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.80 (s, 1H)。

參考例 79 4-氯-3-(2-氯乙基)-7-苄基-2,8-二甲基喹啉

在 120°C 下，將 3-[1-(3-苄基-2-甲基苯胺基)亞乙基]四氫-2-呋喃酮 (2.0 克、5.96 毫莫耳) 的羥基氯化磷 (5.6 毫升) 溶液攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，在激烈攪拌下，緩緩地滴下冰水，一邊緩緩地升溫至室溫，一邊攪拌 1 小時。利用乙酸乙酯稀釋，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (0-5% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (210 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.90 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)。

參考例 8 0 3-[1-(3-碘苯胺基)亞乙基]四氫-2-呋喃酮

將 3-碘苯胺 (5.0 克、23 毫莫耳)、 α -乙醯基- γ -丁內酯 (14.6 克、0.11 莫耳) 的乙醇 (100 毫升) 溶液，加熱迴流 7 日。在減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (7.54 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.03 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.41-7.48 (m, 2H). 9.96 (s, 1H)。

10 參考例 8 1 4-氯-3-(2-氯乙基)-7-碘-2-甲基喹啉

將 3-[1-(3-碘苯胺基)亞乙基]四氫-2-呋喃酮 (3.0 克、9.12 毫莫耳) 的羥基氯化磷 (8.5 毫升) 溶液加熱迴流 2 小時。冷卻至室溫後，在激烈攪拌下，緩緩地滴下冰水，一邊緩緩加熱至室溫，一邊攪拌 1 小時。利用乙酸乙酯稀釋，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (50% 二氯甲烷 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (821 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.82 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)。

參考例 8 2 1-(1-乙基丙基)-7-碘-4-萊基-2,3-二羥基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

將 4-氯-3-(2-氯乙基)-7-碘-2-甲基喹啉 (300 毫克、

0.82 毫莫耳) 的 3-胺基戊烷 (10.0 毫升) 溶液，於密封管中，在 200°C 下，攪拌 8 小時。在減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10-70% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡黃色油狀物之標題化合物 (39 毫克)。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.68-1.86 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.33-4.82 (m, 1H), 7.66 (dd, $J = 9.2$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)。

10 參考例 8 3 1-(1-乙基丙基)-7-碘-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

於 1-(1-乙基丙基)-7-碘-4-苄基-2,3-二羥基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉 (39 毫克、0.10 毫莫耳) 的甲苯 (4.0 毫升)、二氯甲烷 (4.0 毫升) 溶液中，添加活性化的二氧化錳 (45 毫克、0.51 毫莫耳)，加熱迴流 1 日。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮，得到淡黃色結晶之標題化合物 (32 毫克)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.90-2.12 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 4.92-5.00 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)。

20 實施例 1 8-(1-乙基丙基)-3-苄基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

將 7-氯-6-(2-氯乙基)-3-苄基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶 (1.5 克、4.14 毫莫耳)、3-胺基戊烷 (3 毫升) 的甲基乙基酮 (15 毫升) 溶液加熱迴流 1 小時。添加 3-胺基戊烷 (6 毫升) 且加熱迴流 4.5 小時。於反應混合物中添加 5 水，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡黃色油狀物之標題化合物 (1.02 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 4.8$ Hz, 6H),
10 1.54-1.70 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H),
2.31 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 7.8$ Hz,
2H), 5.60-5.69 (m, 1H), 6.94 (s, 2H)。

將上述 8-(1-乙基丙基)-3-苄基-2,5-二羥基-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶 (1.02 克、2.71 毫莫耳) 溶於 15 醚中，緩緩地添加氫氯酸的 1 莫耳醚溶液 (2.71 毫升)。取出生成的結晶，利用醚清洗並乾燥，得到白色結晶之標題化合物 (1.09 克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H),
1.64 (dq, $J = 6.0, 7.6$ Hz, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.16 (s, 3H),
20 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.67 (t,
 $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.64 (quint, 6.0 Hz 1H), 6.93 (s, 2H)。

MS (ESI) m/z 377 MH^+ 。

依照上述實施例 1 記載的方法，合成實施例 2 至 6 5 的化合物。

實施例 2 8-丁基-3-茛基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶
並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
5 1.38 (tq, $J = 7.2, 8.0$ Hz, 2H), 1.75 (tt, $J = 8.0, 7.2$ Hz, 2H),
1.93 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.10 (t,
 $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J = 7.2$
Hz, 2H), 7.01 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 363 MH^+ 。

10 實施例 3 N-5-[2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-7,8-二羥基
-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-4-甲基-2-吡啶
基-N,N-二甲基胺鹽酸鹽

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H),
15 1.20-1.70 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.61 (s, 3H),
3.17 (br s, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.95 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H),
5.91-6.01 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)。

實施例 4 N-5-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基
-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-4-甲基-2-吡啶
20 基-N,N-二甲基胺鹽酸鹽

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89-1.05 (m, 6H),
1.50-1.85 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.61 (s, 3H),
3.12-3.25 (m, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H),

5.71-5.85 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。

實施例 5 8-環戊基-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

灰白色非晶質。

5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.65-1.82 (m, 6H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.04-6.15 (m, 1H), 6.94 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 375 MH^+ 。

10 實施例 6 3-茞基-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

褐色結晶。

15 ^1H NMR (400MHz, DMSO-D_6) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.22-1.36 (m, 4H), 1.54-1.64 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.99 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.82-5.90 (m, 1H), 7.01 (s, 2H), 12.79 (br s, 1H)。

MS (ESI)m/z 405 MH^+ 。

20 實施例 7 4-[2-(3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)乙基]嗎啶

黃色油狀物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.59 (br s, 4H), 2.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 4.4$ Hz,

4H), 3.85 ($J = 9.2$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.94 (s, 2H)。

實施例 8 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(3-甲基-2-萘基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶鹽酸鹽

5 白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.93-1.10 (m, 6H), 1.55-1.87 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.10-3.27 (m, 2H), 3.87-4.05 (m, 2H), 5.88 (br s, 1H), 7.33-7.48 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.73-7.83 (m, 3H)。

10 實施例 9 2,5-二甲基-3-(3-甲基-2-萘基)-8-(1-丙基丁基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶鹽酸鹽

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 0.93-1.05 (m, 6H), 1.23-1.78 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 6.00-6.10 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.73-7.83 (m, 3H)。

實施例 10 3-萘基-2,5-二甲基-8-(2,2,6,6-四甲基-4-哌啶)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

白色結晶。

20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 6H), 1.42 (s, 6H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.85 (dd, $J = 12.0, 2.8$ Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.20 (tt, $J = 12.0, 2.8$ Hz, 1H), 6.94 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 446 MH⁺。

實施例 1 1 8-異丙基-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

灰白固體。

- 5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.93 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (hept., *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 12.69 (s, 1H)。

MS (ESI)m/z 349 MH⁺。

- 10 實施例 1 2 9-(1-乙基丙基)-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色非晶質。

- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.60-1.73 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.18 (s, 15 3H), 2.31 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.04-6.12 (m, 1H), 6.94 (s, 2H)。

實施例 1 3 8-(1-乙基丙基)-3-茞基-2,5,7-三甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

- 20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.60-1.90 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.52-2.62 (m, 1H), 3.34-3.62 (m, 1H), 4.07-4.22 (m, 1H), 5.45 (br s, 1H), 6.93 (s, 2H)。

實施例 1 4 3-(4-溴苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H),
 5 1.50-1.75 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.55-5.70 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)。

MS (ESI) m/z 415 MH^+ 。

實施例 1 5 3-(4-溴苯基)-8-[1-(甲氧基甲基)丙基]-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H),
 1.58-1.78 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 3.7, 8.4$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.51 (dd, $J = 4.3, 10.4$ Hz,
 15 1H), 3.62 (dd, $J = 7.6, 10.4$ Hz, 1H), 3.69-3.91 (m, 2H), 5.88-6.04 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)。

實施例 1 6 3-(4-溴苯基)-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

20 白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
 1.22-1.44 (m, 4H), 1.45-1.65 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.80-5.91 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.6$

Hz, 2H)。

實施例 17 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(2,4,6-三甲
氧基苯基)-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H),
1.50-1.73 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.05 (t, $J =$
9.0 Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.85 (s,
3H), 5.60-5.73 (m, 1H), 6.24 (s, 2H)。

實施例 18 8-[1-(甲氧基甲基)丙基]-2,5-二甲基-3-
10 (2,4,6-三甲氧基苯基)-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯
並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H),
1.60-1.75 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.03 (dd, $J =$
15 3.0, 7.2 Hz, 1H), , 3.06 (dd, $J = 3.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.36 (s,
3H), 3.55(dd, $J = 4.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 6.7, 10.4$
Hz, 1H), 3.68-3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.85
(s, 3H), 5.85-6.00 (m, 1H), 6.24 (s, 2H)。

實施例 19 2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-3-(2,4,6-三甲
20 氧基苯基)-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
1.26-1.64 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.03 (t, $J =$
9.1 Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.85 (s,

3H), 5.80-5.92 (m, 1H), 6.24 (s, 2H)。

實施例 20 3-(1,3-苯並噁唑-5-基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.50-1.71 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.58-5.73 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 1.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H)。

10 實施例 21 3-(1,3-苯並噁唑-5-基)-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.24-1.44 (m, 4H), 1.45-1.68 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.80-5.94 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 1.7, 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)。

20 實施例 22 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-苯基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.50-1.66 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.60-5.74 (m, 1H),

7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.76 (dd, $J = 1.2, 8.3$ Hz, 2H)。

實施例 2 3 2-乙基-8-(1-乙基丙基)-3-茞基-5-甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

5 淡黃色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.53-1.72 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.51 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.60-5.75 (m, 1H),
10 6.92 (s, 2H)。

實施例 2 4 8-(第三丁基)-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

褐色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.83 (s, 9H), 2.03 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 363 MH^+ 。

實施例 2 5 3-茞基-2,5,8-三甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

20 白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.66 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.94 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 321 MH^+ 。

實施例 2 6 8-苯甲基-3-茛基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

褐色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 2.05 (s, 6H), 2.20
5 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.14 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H),
3.95 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.00 (s, 2H),
7.32-7.47 (m, 5H)。

MS (ESI)m/z 397 MH^+ 。

實施例 2 7 3-茛基-8-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲基-7,8-
10 二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

褐色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.14 (s,
3H), 2.32 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H),
3.42 (s, 3H), 3.82 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.23 (t, $J = 9.2$ Hz,
15 2H), 4.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 365 MH^+ 。

實施例 2 8 3-茛基-2,5-二甲基-8-丙基-7,8-二羥基-6H-吡
唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

褐色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.88 (tq, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.16 (s, 3H),
2.32 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.13 (t,
 $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 349 MH^+ 。

實施例 29 8-(1-乙基丙基)-2-環丙基-3-茱基-5-甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

實施例 30 4-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]苯甲腈

5 淡黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.51-1.73 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.55-5.71 (m, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.8, 6.8$ Hz, 2H), 7.99 (dd, $J = 1.8, 6.8$ Hz, 2H)。

10

MS (ESI) m/z 360 MH^+ 。

實施例 31 4-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]戊醯胺

白色結晶。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.50-1.75 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.60-5.73 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)。

MS (ESI) m/z 378 MH^+ 。

20 實施例 32 8-(1-乙基丙基)-3-茱基-5-甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

桃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.13 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.77-2.00 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.87 (s, 3H),

3.30-3.40 (m, 2H), 4.07-4.18 (m, 2H), 5.90-6.04 (m, 1H),
7.13 (s, 2H), 8.03 (s, 1H)。

實施例 3 3 3-(2,4-二氯苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-
二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽

5 酸鹽

黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H),
1.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.55-1.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H),
2.69 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.87-4.00 (m, 2H),
10 5.74-5.87 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.53 (s, 1H)。

實施例 3 4 3-(2,4-二氯苯基)-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁
基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92-1.01 (m, 6H),
15 1.18-1.72 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.15 (t, $J =$
8.8 Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.00 (quint, 6.0 Hz,
1H), 7.40 (s, 2H), 7.53 (s, 1H)。

實施例 3 5 3-茱基-2,5-二甲基-8-壬基-7,8-二羥基-6H-吡
唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

20 褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.15-1.52 (m, 12H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.16 (s,
3H), 2.33 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.16 (br s, 2H), 4.09 (br s,
2H), 4.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.98 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 433MH⁺。

實施例 3 6 8-環丙基-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

淡褐色結晶。

5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.14 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.10 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.94 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 6.98 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 347 MH⁺。

10 實施例 3 7 8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

褐色固體。

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 335MH⁺。

實施例 3 8 8-(環丙基甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

20 褐色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.46 (dd, *J* = 10.3, 3.8 Hz, 2H), 0.72 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 2H), 1.18-1.26 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 7.2

Hz, 2H), 6.99 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 361 MH⁺。

實施例 39 3-茱基-8-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

5 褐色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.02 (s, 6H), 2.08 (tt, *J* = 7.2, 5.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.99 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.96 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 379 MH⁺。

實施例 40 3-茱基-8-[1-(甲氧基甲基)丙基]-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

褐色結晶。

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.05 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.80-4.40 (m, 4H), 6.06-6.14 (m, 1H), 6.98 (m, 2H)。

20 MS (ESI)m/z 393 MH⁺。

實施例 41 3-(2-氯苄基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色非晶質。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H),

1.55-1.72 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.68 (br s, 1H), 7.23 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 1.6, 7.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H)。

實施例 4 2 3-(2-氯苯基)-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.28-1.45 (m, 4H), 1.46-1.66 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.08 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.86 (br s, 1H), 7.23 (ddd, $J = 1.2, 7.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 1.2, 7.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 2H)。

15 實施例 4 3 8-丁基-3-苄基-2,5,7-三甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

薄黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 0.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.93 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.65-2.76 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 7.00 (s, 2H)。

實施例 4 4 3-苄基-8-(2-甲氧基乙基)-2,5,7-三甲基-7,8-

二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

薄黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.929 (s, 3H), 1.933 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.27 (s, 3H),
5 2.29 (s, 3H), 2.72 (dd, $J = 4.8$ Hz, 16.4, 1H), 3.28 (s, 3H),
3.35 (dd, $J = 10.4, 15.6$ Hz, 1H), 3.63-3.79 (m, 2H),
3.83-3.92 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 5.10-5.20 (m, 1H),
7.00 (s, 2H), 12.84 (br s, 1H)。

10 實施例 4 5 8-環庚基-3-茱基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

淡褐色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.54-1.89 (m, 10H), 2.03 (s, 6H), 2.04-2.14 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H),
15 5.86-5.92 (m, 1H), 6.98 (s, 2H)。

MS (ESI) m/z 403 MH^+ 。

實施例 4 6 3-茱基-2,5-二甲基-8-(2-吡啶基甲基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

淡褐色結晶。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.40 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)。

MS (ESI)m/z 398 MH⁺。

實施例 4 7 8-環己基-3-茱基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

褐色結晶。

5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.46-1.68 (m, 4H), 1.74-2.10 (m, 6H), 2.03 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.61-5.72 (m, 1H), 6.98 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 389 MH⁺。

10 實施例 4 8 3-茱基-2,5-二甲基-8-(2-甲基環己基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

灰色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95-1.14 (d x 2, *J* = 7.2, 6.4 Hz, 3H), 1.23-2.00, 2.55-2.63 (m, 9H), 2.00-2.09 (s x 3, 6H), 2.13-2.20 (s x 2, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63-2.69 (s x 2, 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.93-4.18 (m, 2H), 5.49-5.58 (m, 1H), 6.98 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 403 MH⁺。

20 實施例 4 9 3-(2,4-二甲氧基茱基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶

褐色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.51-2.70 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s,

3H), 5.65 (br s, 1H), 6.56 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 2.8, 10.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

實施例 5 0 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(2-甲基苯基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

5 白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.65-1.85 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 2H), 5.78-5.92 (m, 1H), 7.17-7.40 (m, 4H)。

10 實施例 5 1 2,5-二甲基-3-(2-甲基苯基)-8-(1-丙基丁基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.50 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 15 2.24 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.03 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 4H)。

20 實施例 5 2 8-[1-(甲氧基甲基)丙基]-2,5-二甲基-3-(2-甲基苯基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.00-1.08 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.10-3.19 (m, 2H), 3.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H),

3.58-3.67 (m, 2H), 3.93-4.17 (m, 2H), 6.05-6.18 (m, 1H),
7.15-7.38 (m, 4H)。

實施例 5 3 3-(4-氯-2-甲氧基苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧

5 啶

黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.50-1.70 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.39 (s, 3H),
3.06 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.79 (s,
10 3H), 5.66 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)。

實施例 5 4 3-(3-氯苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲
基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色結晶。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H),
1.52-1.74 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.10 (t, $J =$
8.8 Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.65 (br s, 1H), 7.16
(ddd, $J = 1.2, 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz,
1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 1.6, 2.0$ Hz,
20 1H)。

實施例 5 5 3-(4-氯苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲
基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H),

1.55-1.70 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.65 (br s, 1H), 7.37 (ddd, $J = 2.0, 2.8, 8.4$ Hz, 2H), 7.72 (ddd, $J = 2.0, 2.4, 8.8$ Hz, 2H)。

5 實施例 5 6 3-(2,6-二甲基苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.56-1.72 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 10 3.08 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.66 (br s, 1H), 7.07-7.18 (m, 3H)。

實施例 5 7 3-(2,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

15 黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.18-1.38 (m, 4H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.12 (br s, 2H), 3.96 (br s, 2H), 5.84 (br s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 20 7.20-7.30 (m, 1H)。

實施例 5 8 N -[2-(3-茱基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)乙基]- N,N -二甲基胺鹽酸鹽

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.03 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.24 (br s, 2H), 3.74 (br s, 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.90 (br s, 2H), 6.95 (s, 2H)。

5 MS (ESI)m/z 378 MH^+ 。

實施例 59 3-(3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶-8-基)-1-丙醇鹽酸鹽

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 6H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.14-3.28 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 365 MH^+ 。

15 實施例 60 3-(4-溴-2-甲基茞基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.88-1.02 (m, 6H), 1.52-1.74 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.58-5.70 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.0, 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

實施例 61 8-丁基-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

淡黃色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.95-1.12 (m, 6H),
 1.36-1.56 (m, 4H), 1.63-1.80 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H),
 2.03 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.83
 (br s, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.69 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H),
 5 4.98 (br s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 6 2 3-茞基-8-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲基-7-丙
 基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

薄黃白色粉末。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H),
 10 1.34-1.50 (m, 2H), 1.61-1.77 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 1H),
 2.03 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.64 (s, 3H),
 2.76-2.86 (m, 1H), 3.23-3.25 (m, 1H), 3.39 (s, 3H),
 3.70-3.85 (m, 3H), 4.51 (br s, 1H), 5.25-5.38 (m, 1H), 6.97
 (s, 2H)。

15 實施例 6 3 3-茞基-8-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙
 基]-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]
 嘧啶

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.01 (s, 6H), 2.14 (s,
 20 3H), 2.26 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H),
 3.38 (s, 6H), 3.67 (dd, $J = 10.0, 4.8$ Hz, 2H), 3.78 (dd, $J =$
 10.0, 6.8 Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.17-6.27 (m,
 1H), 6.93 (s, 2H)。

MS (ESI) m/z 409 MH^+ 。

實施例 6 4 3-(2,4-二甲基苯基)-8-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

白色結晶。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 6H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 2H), 4.19 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.25-6.33 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.16 (s, 1H)。

10 MS (ESI)m/z 395 MH^+ 。

實施例 6 5 3-(2,4-二甲基苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

白色結晶。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.17 (br s, 2H), 3.94 (br s, 2H), 5.87 (br s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.17 (s, 1H)。

MS (ESI)m/z 363 MH^+ 。

20 實施例 6 6 8-(1-乙基丙基)-3-茱基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-7-酮

於第三丁氧基鈣 (43 毫克) 的四氫呋喃溶液 (10 毫升) 中, 添加水 (7 毫克), 滴入根據製造例 3 0 所得之 2-[7-[(1-乙基丙基)胺基]-3-茱基-2,5-二甲基吡唑並[1,5-a]

嘧啶-6-基]乙酸乙酯 (84 毫克) 的四氫呋喃溶液 (5 毫升), 在室溫下攪拌 2 小時。利用乙酸使反應混合物的 pH 值約為 5, 利用乙酸乙酯萃取 2 次, 利用飽和食鹽水清洗 2 次。利用無水硫酸鎂乾燥有機層, 減壓下去除溶劑, 得到 23
 5 毫克之碳酸體 (2-[7-[(1-乙基丙基) 胺基]-3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-6-基]乙酸)。於該碳酸體中添加二氯甲烷 (5 毫升), 且依序添加 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽 (WSC) (12 毫克)、催化劑量之
 10 4-二甲基胺基吡啶觸媒量, 在室溫下攪拌 1 小時。為了去除溶劑, 添加水並以乙酸乙酯萃取 2 次。利用飽和食鹽水清洗有機層 2 次, 利用無水硫酸鎂乾燥, 在減壓下去除溶劑。使殘渣經由矽膠管柱層析法精製, 得到深紅色結晶之標題化合物 (20 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H),
 15 1.23-1.36 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.25 (s, 3H),
 2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.02-4.25 (m, 2H), 5.86 (m, 1H),
 6.96(s, 2H)。

實施例 67 8-(1-乙基丙基)-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

20 在 200°C 下, 將 8-(1-乙基丙基)-3-茱基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶 (468 毫克、1.24 毫莫耳) 的 *N*-甲基-2-吡咯啉酮 (10 毫升) 溶液加熱 15 小時。於反應溶液中添加水, 利用乙酸乙酯萃取, 利用飽和食鹽水清洗後, 利用無水硫酸鎂乾燥, 在減壓下

去除溶劑。使殘渣經由矽膠管柱層析法（10%乙酸乙酯／己烷）處理，得到淡黃色結晶之標題化合物（168 毫克、36%）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
 5 1.80-2.08 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),
 2.63 (s, 3H), 5.88-6.02 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H),
 6.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

依照上述實施例 6 7 中記載的方法，合成實施例 6 8 至 7 1 之化合物。

10 實施例 6 8 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(2,4,6-三甲
氧基苯基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡桃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
 1.76-2.04 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.75 (s, 6H),
 15 3.87 (s, 3H), 5.85-6.03 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 6.55 (d, $J =$
 3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H)。

實施例 6 9 3-(2,4-二氯苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-
二甲基--8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

白色結晶。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
 1.70-1.99 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 5.79-5.97 (m,
 1H), 6.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H),
 7.25 (dd, $J = 2.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),
 7.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)。

實施例 7 0 3-(2,4-二氯苯基)-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

淡黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
 5 1.06-1.22 (m, 2H), 1.24-1.40 (m, 2H), 1.77-1.92 (m, 4H),
 2.39 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.06-6.23 (m, 1H), 6.61 (d, $J =$
 3.5 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2.0, 8.2$
 Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

10 實施例 7 1 3-(4-溴苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
 1.76-2.06 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 5.87-6.02 (m,
 1H), 6.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H),
 15 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)。

MS (ESI) m/z 413 MH^+ 。

實施例 7 2 3-苄基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

於實施例 2 6 中製造之化合物的自由基，即 8-苯甲基
 20 -3-苄基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並
 [3,2-e]嘧啶(4.77克)、含水 5% 鈹-碳(3.0克)、乙醇(300
 毫升)的混合物中，添加濃鹽酸(1毫升)，在氫氣氣體環
 境下，在室溫下攪拌 2 日。矽藻土濾過後，於減壓下濃縮
 濾液，將所得濾液以碳酸氫鈉水溶液中和，過濾生成的固

體。將此固體溶於二氯甲烷、甲醇乙酸乙酯的混合溶液中，濾除不溶物後，經由矽膠管柱層析法（10-67% 乙酸乙酯 / 己烷）精製，得到白色結晶之標題化合物（2.6 克）。回收 1.0 克的原料。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.95 (br s, 1H), 6.95 (s, 2H)。

MS (ESI) m/z 307 MH^+ 。

實施例 7 3 3-苄基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並

10 [3,2-e]嘓啶

在室溫下，於實施例 7 2 中製造之 3-苄基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶（80 毫克、0.261 毫莫耳）的 THF（4 毫升）溶液中，添加 1.0 M 之 $t\text{-BuOK}$ / THF（0.29 毫升、0.29 毫莫耳），在室溫下攪拌 15 小時。添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水溶液清洗後，以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下去除溶劑。使殘渣經由矽膠管柱層析法處理（25% 乙酸乙酯 / 己烷），得到白色結晶之標題化合物（50 毫克、63%）。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.05 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.63 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 11.1 (s, 1H)。

MS (ESI) m/z 305 MH^+ 。

實施例 7 4 1-(3-苄基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶-8-基)-1-丁酮

於實施例 7 1 中製造之 3-苄基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶 (100 毫克、0.326 毫莫耳)的二氯甲烷(4 毫升)溶液中，添加三乙基胺(0.091 毫升、0.652 毫莫耳)，在室溫下滴下氯丁烷 (0.037 毫升、0.358 毫莫耳)，攪拌 2 小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水溶液清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下去除溶劑。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (7 克) 處理，由乙酸乙酯-己烷 (1:4 v/v) 的分液得到淡黃色油狀物的標題化合物 (52 毫克、42%)。

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.71-1.86 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H)。

15 實施例 7 5 8-(丁基磺醯基)-3-苄基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

將實施例 7 2 中製造的 3-苄基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶 (100 毫克、0.326 毫莫耳)的二氯甲烷(5 毫升)溶液中，添加三乙基胺(0.091 毫升、0.652 毫莫耳)，在室溫下滴下磺醯氯丁烷 (0.047 毫升、0.358 毫莫耳)，攪拌 2 小時。於反應液中添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水溶液清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下去除溶劑。使殘渣經由矽膠管柱層析法處理，由乙酸乙酯-己烷 (1:4 v/v) 的分液得到白色結晶之標題化合物 (38 毫克、27%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.94-2.07 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.96 (s, 5 2H)。

MS (ESI) m/z 427 MH^+ 。

實施例 7 6 4-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶-3-基]苯甲腈

將實施例 1 4 中製造之 3-(4-溴苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶 (1.5 克、3.63 毫莫耳) 的 *N*-甲基-2-吡咯烷酮 (20 毫升) 溶液中，添加 CuCN (585 毫克、6.53 毫莫耳)，加熱迴流 6 小時，攪拌。將反應混合物冷卻至室溫，於反應液中添加水，過濾取得析出的物體，經過矽膠管柱層析法 (100 15 克) 處理，由乙酸乙酯-己烷 (1:2 v/v) 的分液得到淡黃色粉末之標題化合物 (332 毫克、25%)。

實施例 7 7 2-氯-2-(2-呋喃基)-7,8-二羥基-6H-吡啶並[3,2-e][1,2,4-]三偶氮[1,5-a]嘓啶

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 3.22 (t, $J = 6.8$ Hz, 20 2H), 3.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H)。

實施例 7 8 N5-(2-吡啶基甲基)-2-(2-呋喃基)-7,8-二羥基-6H-吡啶並[3,2-e][1,2,4-]三偶氮[1,5-a]嘓啶-5-胺

實施例 7 9 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(4-甲基-1,3-

苯並噁唑-5-基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.84-1.04 (m, 6H),
5 1.50-1.70 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.30 (s, 3H),
3.08 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.58-5.72
(m, 1H), 5.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 7.9, 0.6$ Hz,
1H), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)。

MS(ESI)m/z 393 MH^+ 。

10 實施例 8 0 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(4-甲基-1,3-
苯並噁唑-5-基)-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色非晶質。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H),
0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.76-2.05 (m, 4H), 2.09 (s, 3H),
15 2.37 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H),
5.88-6.04 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.9$
Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H)。

實施例 8 1 2,5-二甲基-3-(4-甲基-1,3-苯並噁唑-5-基)-
-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

20 淡黃色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.12 (s, 3H), 2.48 (s,
3H), 2.75 (s, 3H), 6.01 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H),
6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (s,
1H), 12.90 (s, 1H)。

實施例 8 2 3-茱基-2,5,7-三甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯
並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.06 (s, 6H), 2.32 (d, J
5 = 1.1 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 6.25
(s, 1H), 6.98 (s, 2H), 11.50 (s, 1H)。

實施例 8 3 3-茱基-2,5,8-三甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯
並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.26 (s,
3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.40 (s, 3H), 6.52 (d, J = 3.6
Hz, 1H), 6.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 319 MH^+ 。

實施例 8 4 8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]
15 吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

淡黃色結晶。

MS (ESI)m/z 333 MH^+ 。

實施例 8 5 3-茱基-2,5-二甲基-8-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]
20 吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

淡黃色結晶。

MS (ESI)m/z 347 MH^+ 。

實施例 8 6 8-丁基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]
吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

淡黃色結晶。

MS (ESI)m/z 361 MH⁺。

實施例 8 7 2-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-5-甲基苯酚

白色結晶。

5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.56-1.70 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.61-5.63 (m, 1H), 6.77 (dd, *J* = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H)。

10 實施例 8 8 3-茞基-2,5,7,8-四甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.02 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.34 (s, 3H), 15 6.28 (s, 1H), 6.96 (s, 2H)。

實施例 8 9 2-(8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基)-3,5-二甲基苯基甲基醚

黃色非晶質。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.90 (m, 6H), 20 1.90-2.05 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 5.88-6.03 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H)。

實施例 9 0 3-茞基-2,5-二甲基-8-戊基-8H-吡啶並[1,5-a]

吡咯並[3,2-*e*]嘧啶鹽酸鹽

白色結晶。

MS (ESI)*m/z* 375 MH⁺。

實施例 9 1 8-己基-3-茱基-2,5-二甲基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]5 吡咯並[3,2-*e*]嘧啶鹽酸鹽

MS (ESI)*m/z* 389 MH⁺。

實施例 9 2 8-庚基-3-茱基-2,5-二甲基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶鹽酸鹽

MS (ESI)*m/z* 403 MH⁺。

10 實施例 9 3 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (td, *J* = 4.8 Hz, 2.8 Hz, 6H), 1.82 - 1.93 (m, 2H), 1.95 - 2.02 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.90-6.02 (m, 15 1H), 6.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)。

MS (ESI)*m/z* 441 MH⁺。

實施例 9 4 2-環丁基-8-(1-乙基丙基)-3-茱基-5-甲基-7,8-二羥基-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

20 白色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.60-1.70 (m, 4H), 1.82-1.92 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.29-2.40 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.29 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.69

(t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.70-5.80 (m, 1H), 6.91 (s, 2H)。

實施例 9 5 3-茞基-2,5-二甲基-8-茞基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色結晶。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 6.71 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.60-7.66 (m, 2H)。

實施例 9 6 8-(2-乙基茞基)-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

10 黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.44 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 6.69 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 15 6.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, 1H)。

實施例 9 7 8-(2,6-二甲基茞基)-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

紅色結晶。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 6.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H)。

實施例 9 8 3-茞基-2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-8H-吡

唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

褐色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H),
1.05-1.20 (m, 4H), 1.80-1.94 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s,
5 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.12-6.20 (m, 1H), 6.58 (d, *J*
= 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 99 2-環丙基-8-(1-乙基丙基)-3-苄基-5-甲基-8*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

褐色油狀物。

10 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.84-0.92 (m, 8H),
1.01-1.03 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 4H),
2.11 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 5.75-5.90 (m, 1H),
6.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (s,
2H)。

15 實施例 100 8-(1-乙基丙基)-3-苄基-5-甲基-8*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

褐色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H),
1.80-2.10 (m, 4H), 2.14 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.67 (s, 3H),
20 5.88-6.00 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 3.6
Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.87 (s, 1H)。

實施例 101 2-乙基-8-(1-乙基丙基)-3-苄基-5-甲基-8*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H),
 1.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.80-2.01 (m, 4H), 2.03 (s, 6H),
 2.33 (s, 3H), 2.59 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H),
 5.90-6.10 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.2$
 5 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 102 8-(2,3-二羥基-1*H*-2-茛基)-3-茛基-2,5-
 二甲基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.04 (s, 6H), 2.26 (s,
 10 3H), 2.34 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.33 (dd, $J = 4.8, 16.4$ Hz,
 2H), 3.72 (dd, $J = 8.0, 16.4$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J = 3.2$ Hz,
 1H), 6.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.96-7.00 (m, 3H), 7.25-7.33
 (m, 4H)。

實施例 103 *N*-5-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8*H*-吡
 15 啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-3-基]-4-甲基-2-吡啶基-*N,N*-
 二甲基胺

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H),
 1.80-2.02 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.65 (s, 3H),
 20 3.12 (s, 6H), 5.90-6.02 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.60 (d, $J =$
 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)。

實施例 104 3-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-8-(1-乙基丙
 基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]
 嘧啶

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H),
1.53-1.74 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.27 (s, 3H),
3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.56-5.70
5 (m, 1H), 7.25 (s, 2H)。

實施例 105 3-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
10 1.70-2.10 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.64 (s, 3H),
5.82-6.04 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.5$
Hz, 1H), 7.95 (s, 2H)。

實施例 106 4-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6 H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-3,5-二甲基
15 苯甲醛

黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
1.52-1.74 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.28 (s, 3H),
3.10 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.56-5.71
20 (m, 1H), 7.62 (s, 2H), 9.98 (s, 1H)。

實施例 107 1-4-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6 H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-3,5-二甲基苯基-1-乙酮 (ethanone)

淡黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.50-1.74 (m, 4H), 2.13 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.55-5.72 (m, 1H), 7.71 (s, 2H)。

5 實施例 108 1-4-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-3-基]-3,5-二甲基苯基-1-乙酮 (ethanone)

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.80-2.08 (m, 4H), 2.14 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.88-6.02 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.74 (s, 2H)。

實施例 109 8-(1-乙基丙基)-3-(4-異丙烯基-2,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

15 白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.80-2.09 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.86-6.06 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 20 2H)。

實施例 110 2-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基異丙烯基-3-基]-3,5-二甲基苯酚

黃白色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.90 (m, 6H),

1.80-1.92 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 5.93 (br s, 1H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.89 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)。

實施例 1 1 1 2-(3-苄基-2,5,7-三甲基-8H-吡唑並[1,5-a]

5 吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 乙基甲基醚

黃褐色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.87 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.27 (s, 10 1H), 6.92 (s, 2H)。

實施例 1 1 2 2-(8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡唑
並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基) -3,5-二甲基苯基甲磺酸
鹽

黃色油狀物。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.81-0.91 (m, 6H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)。

20 實施例 1 1 3 8-苄甲基-3-苄基-2,5-二甲基-8H-吡唑並
[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

灰白色結晶。

MS (ESI) m/z 395 MH^+ 。

實施例 1 1 4 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-(2-甲氧基

乙基)-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽
鹽

白色結晶。

MS (ESI)m/z 427, 429 MH⁺。

5 實施例 1 1 5 3-茱基-2,5-二甲基-8-(2-吡啶基甲基)-8H-
吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

褐色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.92 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 6.23 (s, 2H), 6.89 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.2 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

MS (ESI)m/z 396 MH⁺。

15 實施例 1 1 6 3-茱基-2,5-二甲基-8-(3-吡啶基甲基)-8H-
吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

淡黃色結晶。

MS (ESI)m/z 396 MH⁺。

20 實施例 1 1 7 3-茱基-2,5-二甲基-8-(4-吡啶基甲基)-8H-
吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶鹽酸鹽

淡黃色結晶。

MS (ESI)m/z 396 MH⁺。

實施例 1 1 8 2-(2-(8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-
吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶-3-基)-3,5-二甲基茱氣基)
乙酸乙酯

黃白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.91 (m, 6H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.98 (br s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.84 (s, 1H)。

實施例 1 1 9 1-(2-(8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶-3-基)-3,5-二甲基苯氧基)

10 -2-甲基-2-丙醇

黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.85-2.03 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.98 (br s, 1H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)。

實施例 1 2 0 (2-(8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶-3-基)-3,5-二甲基苯氧基)

20 甲基氰化物

淡橙色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.79-1.92 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.94 (br s, 1H),

6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H)。

實施例 1 2 1 2- (2- (8- (1-乙基丙基) -2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶-3-基) -3,5-二甲基苯氧基)

5 乙醯胺

黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.876 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.880 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.57 (s, 3H),
10 4.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 5.96 (br s, 1H), 6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H)。

實施例 1 2 2 3- (2,4-二甲氧基-6-甲基苯基) -8- (1-乙基丙基) -2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶

15 淡黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80-2.02 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.90-6.02 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.4$
20 Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)。

實施例 1 2 3 3- (2-溴-4,6-二甲基苯基) -8- [1- (甲氧基甲基) 丙基] -2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶鹽酸鹽

MS (ESI) m/z 455, 457 MH^+ 。

實施例 1 2 4 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基-8-
(1-丙基丁基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

MS (ESI)m/z 469 MH⁺。

實施例 1 2 5 3-茱基-2,5-二甲基-8-新戊基-8H-吡啶並

5 [1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

褐色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.04 (s, 9H), 2.02 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 6.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 10 2H).

實施例 1 2 6 8-(1-乙基丁基)-3-茱基-2,5-二甲基-8H-
吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

褐色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 15 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.40 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.00-6.13 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 2 7 8-(1,3-二甲基丁基)-3-茱基-2,5-二甲基

20 -8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

褐色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.03 (s,

3H), 2.03 (s, 3H), 6.20-6.30 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 2 8 3-茱基-2,5-二甲基-8-(1-甲基丁基)-8H-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

5 褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20-1.43 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 6.12-6.20 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 2 9 3-茱基-2,5-二甲基-8-(2-甲基丁基)-8H-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25-1.37 (m, 1H), 1.43-1.58 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.48 (dd, $J = 8.0, 13.6$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 6.8, 13.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

20 實施例 1 3 0 2-(3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基) 乙基甲基醚

黃褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),

2.60 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.89 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

5 實施例 1 3 1 8-(1-乙基丙基)-3-(2-異丙烯基-4,6-二
甲基苯基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H),
0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.80-2.03 (m, 4H),
2.05 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.79 (s,
10 1H), 4.80 (s, 1H), 5.86-6.04 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz,
1H), 6.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.05 (s, 1H)。

實施例 1 3 2 3-茱基-8-[1-(甲氧基甲基)丙基]-2,5-二
甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

MS (ESI) m/z 391 MH^+ 。

15 實施例 1 3 3 8-異戊基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並
[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz,
6H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 2H), 2.03 (s, 6H),
20 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.79-4.83 (m, 2H),
6.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.98 (s,
2H)。

實施例 1 3 4 3-(2,6-二甲氧基-4-甲基苯基)-8-(1-乙
基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡褐色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H),
1.80-2.00 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.62 (s, 3H),
3.75 (s, 6H), 6.52 (s, 2H), 6.55 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.81 (d,
5 $J = 3.2$ Hz, 1H)。

實施例 1 3 5 2- (3-苄基-2,5-二甲基-8*H*-吡唑並[1,5-*a*]
吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基) 丙基甲基醚

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.63 (d, $J = 7.2$ Hz,
10 3H), 2.02 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H),
3.39 (s, 3H), 3.70-3.82 (m, 2H), 6.30-6.40 (m, 1H), 6.56 (d,
 $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)。

實施例 1 3 6 3- (2-溴-4,6-二甲基苯基) -8- (1-乙基丁
基) -2,5-二甲基-8*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

15 褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83-0.93 (m, 6H),
1.10-1.40 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.29 (s,
3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 6.00-6.10 (m, 1H), 6.59 (d, J
= 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H),
20 7.37 (br s, 1H)。

實施例 1 3 7 8- (1,2-二甲基丙基) -3-苄基-2,5-二甲基
-8*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz,

3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 5.85-5.96 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

5 實施例 1 3 8 2-(7-乙基-3-茛基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 乙基甲基醚

紅白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.82 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

10 實施例 1 3 9 8-丁基-3-茛基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.43-1.53 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

20 實施例 1 4 0 3-茛基-2,5,8-三甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.74-1.80 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),

2.59 (s, 3H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.35 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 4 1 8-(1-乙基丙基)-3-(2-異丙烯基-4,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.80-2.08 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 1H), 5.84-6.07 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 3.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 3.3, 1.0$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.06 (s, 1H)。

實施例 1 4 2 2-(3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶-8-基)-1-丁醇

褐色非晶質。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.60 (br s, 1H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 5.80-5.90 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

20 實施例 1 4 3 2-(3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘓啶-8-基)-1-戊醇

褐色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33-1.45 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.82 (dd, $J =$

8.8, 11.2 Hz, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

5 實施例 1 4 4 8-(1-乙基丙基)-3-(2-異丙基-4,6-二甲
基苯基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶
白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.80-2.04 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 1H), 5.88-6.04 (m, 10 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H)。

實施例 1 4 5 1-2-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡
啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-3,5-二甲基苯基乙基
甲基醚

15 黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.80-2.04 (m, 4H), 2.02 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.24 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.11 (s, 20 1H), 3.22 (s, 2H), 4.10-4.18 (m, 1H), 5.87-6.02 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.25 (s, 1H)。

實施例 1 4 6 1-2-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二
羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-3,5-二甲

基苯基乙基甲基醚

黃色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90-1.02 (m, 6H), 1.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.52-1.78 (m, 5 4H), 2.00 (s, 2H), 2.05 (s, 1H), 2.14 (s, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.08-4.18 (m, 1H), 5.57-5.69 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.18 (s, 0.34H), 7.20 (s, 0.66H)。

10 實施例 1 4 7 8- (第二丁基) -3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.90-2.00 (m, H), 2.02 (s, 3H), 15 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.02-6.08 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 4 8 2- (3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) -1-己醇

20 淡褐色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25-1.42 (m, 4H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.60 (br s, 1H), 3.74-3.84 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 3.2, 11.2$ Hz, 1H), 5.90-6.00

(m, 1H), 6.62 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H),
6.97 (s, 2H)。

實施例 1 4 9 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基-8-
(1-甲基丁基)-7,8-二羥基-6*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]

5 嘧啶

白色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (dt, $J = 7.4, 4.4$ Hz,
3H), 1.27 (dd, $J = 4.4, 2.2$ Hz, 3H), 1.30-1.59 (m, 4H), 2.08
(s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.05 (t, $J =$
10 9.2 Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.80-5.93 (m, 1H),
7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)。

實施例 1 5 0 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基-8-
(1-甲基丁基)-8*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

白色非晶質。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (dt, $J = 7.3, 2.0$ Hz,
3H), 1.18-1.48 (m, 2H), 1.57 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 3H),
1.77-1.98 (m, 2H), 2.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H),
2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 6.10-6.22 (m, 1H), 6.58 (d, $J =$
20 3.5 Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s,
1H)。

實施例 1 5 1 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基-4,6-二甲基丁基)-
2,5-二甲基-7,8-二羥基-6*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧
啶

淡黃色非晶質。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H),
 0.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.26 (dd, $J = 5.3, 1.3$ Hz, 3H),
 1.31-1.42 (m, 1H), 1.53-1.70 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.20 (s,
 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H),
 5 3.62-3.80 (m, 2H), 5.93-6.05 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s,
 1H)。

實施例 1 5 2 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-(1,3-二甲基
 丁基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡褐色非晶質。

10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.91-1.00 (m, 6H),
 1.40-1.70 (m, 2H), 1.55 (dd, $J = 6.6, 2.9$ Hz, 3H), 1.83-1.94
 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H),
 6.20-6.32 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.5$
 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)。

15 實施例 1 5 3 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-(1,2-二甲基
 丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並
 [3,2-e]嘧啶

淡黃色非晶質。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H),
 20 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30 (dd, $J = 5.0, 1.7$ Hz, 3H),
 1.79-1.92 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.72 (s, 3H),
 2.31 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.64-3.84 (m, 2H),
 5.48-5.62 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)。

實施例 1 5 4 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-(1,2-二甲基

丙基)-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H),
1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.57 (dd, $J = 4.2, 2.7$ Hz, 3H), 2.07
5 (s, 3H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s,
3H), 5.84-5.98 (m, 1H), 6.57 (dd, $J = 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.89
(d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)。

實施例 155 2-[3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-2,5-二甲
基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基]10 丙基甲基醚

黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H),
2.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s,
3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.37 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 3.47-3.55
15 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 2H), 6.05-6.18 (m,
1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)。

實施例 156 2-[3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基
-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基]丙基甲基醚

淡黃色非晶質。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.63 (dd, $J = 7.1, 4.1$ Hz,
3H), 2.08 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H),
3.70-3.84 (m, 2H), 6.29-6.42 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.5$ Hz,
1H), 7.02 (dd, $J = 4.8, 3.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s,
1H)。

實施例 1 5 7 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-異戊基-2,5-
二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H),
5 1.58-1.67 (m, 2H), 1.67-1.79 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.22 (s,
3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.07 (dd, $J = 10.0, 8.2$ Hz,
2H), 3.68-3.84 (m, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 4.24-4.38 (m,
1H), 7.03 (s, 1H), 7.33 (s, 1H)。

實施例 1 5 8 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-異戊基-2,5-
10 二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03 (d, $J = 5.5$ Hz, 6H),
1.67-1.79 (m, 1H), 1.82-1.91 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.31 (s,
3H), 2.34 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.71-4.90 (m, 2H), 6.53 (d, J
15 = 3.3 Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s,
1H)。

實施例 1 5 9 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-(第二丁基)
-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧
啶

20 黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.98 (td, $J = 7.3, 5.3$ Hz,
3H), 1.28 (dd, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 3H), 1.54-1.74 (m, 2H), 2.08
(s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.06 (t, $J =$
9.2 Hz, 2H), 3.63-3.80 (m, 2H), 5.68-5.82 (m, 1H), 7.03 (s,

1H), 7.33 (s, 1H)。

實施例 1 6 0 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-(第二丁基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色結晶。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (td, $J = 7.3, 3.1$ Hz, 3H), 1.58 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 3H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.95-6.12 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.37 (s, 1H)。

10 實施例 1 6 1 3-茞基-2,5-二甲基-8-(1-茞基乙基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

褐色非晶質。

MS (ESI) m/z 409 MH^+ 。

15 實施例 1 6 2 2-(7-異丙基-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 乙基甲基醚

白色結晶。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.02 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.15-3.27 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.94 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 6 3 8-異戊基-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.07 (d, $J = 6.4$ Hz,

6H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.72-1.86 (m, 5H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.96 (s, 2H)。

實施例 1 6 4 8-(1-苯甲基丙基)-3-茚基-2,5-二甲基-8H-

5 吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.90-2.07 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.08-3.23 (m, 2H), 6.20-6.38 (m, 10 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.01-7.15 (m, 5H)。

實施例 1 6 5 *N*-5-[2,5-二甲基-8-(1-丙基丁基)-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-3-基]-4-甲基-2-吡啶基-*N,N*-二甲基胺

15 褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.05-1.40 (m, 4H), 1.78-1.86 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 6.13-6.20 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.08 20 (s, 1H)。

實施例 1 6 6 2-(3-茚基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基)己基甲基醚

黃色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),

1.15-1.42 (m, 4H), 1.90-2.02 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.73-3.83 (m, 2H), 6.20-6.36 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)。

5 實施例 167 8-(環丙基甲基)-3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.49-0.54 (m, 2H), 0.60-0.64 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.29-1.40 (m, 10 1H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 168 3-(3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)丙基甲基醚

15 黃色油狀物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 20 6.97 (s, 2H)。

實施例 169 2-(3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)乙基氰化物

黃色油狀物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),

1.76-1.88 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),
2.60 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 6.8$ Hz,
2H), 4.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 7 0 3-茞基-2,5-二甲基-8-[2-(3-吡啶基)乙基]

5 -8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 410 MH^+ 。

實施例 1 7 1 8-(二環丙基甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-8H-

吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 399 MH^+ 。

10 實施例 1 7 2 3-茞基-2,5-二甲基-8-苄乙基-8H-吡啶並

[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

MS (ESI)m/z 409 MH^+ 。

實施例 1 7 3 3-茞基-2,5-二甲基-8-(2-苄基丙基)-8H-

15 吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

MS (ESI)m/z 423 MH^+ 。

實施例 1 7 4 2-(3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]

吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)乙基甲基醚

白色結晶。

20 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 2.02 (s, 6H), 2.24 (s,
3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.90 (t, $J = 5.2$
Hz, 2H), 5.00 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H),
6.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 7 5 3-(3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]

吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基) 丙基甲基醚鹽酸鹽

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.94 (s, 6H),
2.11-2.20 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (s, 3H),
5 3.19 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.82 (t, $J = 7.0$ Hz,
2H), 6.92 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.35 (d, $J = 3.3$
Hz, 1H)。

實施例 1 7 6 (非鏡像異構物混合物) 3-苄基-2,5-二甲
基-8-(2-甲基環己基)-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧10 啶鹽酸鹽

淡黃色油狀物。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.66-0.82 (d x 2, $J =$
6.6, 6.9 Hz, 3H), 1.16-2.12 (m, 9H), 1.90-1.95 (s x 2, 6H),
2.16-2.20 (s x 2, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 5.50-5.75
15 (m, 1H), 6.84-6.98 (br d x 2, $J = 3.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.99 (s,
2H), 7.37-7.55 (br d x 2, $J = 3.0, 3.0$ Hz, 1H)。

實施例 1 7 7 8-(1-乙基-1*H*-5-吡啶基)-3-苄基-2,5-二
甲基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

褐色油狀物。

20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.98 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.92 (q,
 $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.6$
Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.69 (d, $J =$
1.2 Hz, 1H)。

實施例 178 8-異丁基-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H),
 5 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.76-1.81 (m, 2H), 2.03 (s, 6H),
 2.24 (s, 3H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H),
 2.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.45-4.58 (m, 2H), 6.27 (s, 1H),
 6.96 (s, 2H)。

實施例 179 8-(2-乙基丁基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H),
 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.38-1.52 (m,
 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.03 (s, 6H),
 15 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz,
 2H), 4.59-4.62 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 180 3-茞基-2,5-二甲基-8-(1-甲基丁基)-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

褐色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),
 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.11-1.22 (m, 2H), 1.23-1.44 (m,
 2H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.02 (s,
 3H), 2.03 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.58 (s, 3H),
 2.80-2.90 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 6.97 (s,

2H)。

實施例 1 8 1 8-(1-苯甲基丁基)-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

褐色非晶質。

5 MS (ESI)m/z 451 MH⁺。

實施例 1 8 2 3-茞基-8-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

MS (ESI)m/z 407 MH⁺。

10 實施例 1 8 3 4-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-3,5-二甲基茞基甲基醚

白色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.82-2.04 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.97 (br s, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H)。

15 實施例 1 8 4 8-(1-乙基-3-甲基丁基)-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

褐色油狀物。

20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.32-1.40 (m, 1H), 1.70-2.00 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.10-6.20 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 8 5 8-(2-乙氧基乙基)-3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
 5 1.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.02 (s, 6H),
 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz,
 2H), 3.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.89
 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 8 6 8-環庚基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並
 10 [1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.57-1.88 (m, 8H),
 1.94 (s, 6H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H),
 2.66 (s, 3H), 5.90 (br s, 1H), 6.93 (br d, $J = 3.2$ Hz, 1H),
 15 7.00 (s, 2H), 7.52 (br d, $J = 3.2$ Hz, 1H)。

實施例 1 8 7 4-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶
並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-3,5-二甲基苯基異丙基
醚

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H),
 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.03 (s, 6H),
 2.23 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.50-4.62 (m, 1H), 6.59 (d, $J =$
 3.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H)。

實施例 1 8 8 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(3-吡啶基)

-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶二鹽酸鹽

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 5.80 (br s, 5 1H), 6.96 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 9.01 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 9.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)。

實施例 1 8 9 8-異丁基-3-苄基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

10 白色結晶。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.93 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.85 (br d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.32 (br d, $J = 3.0$ Hz, 1H)。

15 實施例 1 9 0 3-苄基-8-(4-甲氧基丁基)-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.69-1.83 (m, 4H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.25 (s, 20 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 9 1 8-苯甲基-3-苄基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),
1.64-1.72 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),
2.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 6.21 (s, 2H), 6.33 (s,
5 1H), 6.97 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.24-7.33 (m,
3H)。

實施例 1 9 2 8-(2-呋喃基甲基)-3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色非晶質。

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.72-1.82 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),
2.59 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.09 (s, 2H), 6.28 (s,
1H), 6.30 (dd, $J = 2.8, 3.2$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 0.4, 2.8$ Hz,
1H), 6.97 (s, 2H), 7.35 (dd, $J = 0.8, 5.6$ Hz, 1H)。

15 實施例 1 9 3 4-(3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)-1-丁醇

淡黃色油狀物。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),
1.72-1.86 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.27 (s,
3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.90 (dd, $J =$
6.4, 12.0 Hz, 2H), 4.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 8.0$
Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 1 9 4 3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

褐色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),
1.58-1.68 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.34 (s, 3H),
2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.98 (s,
5 2H), 11.58 (s, 1H)。

實施例 195 3-(4-溴-2-甲基苯基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.82-0.94 (m, 6H),
10 1.80-2.05 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.67 (s, 3H),
5.96 (br s, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.5$ Hz,
1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H),
7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)。

實施例 196 3-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶
15 並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-6-甲基-2-吡啶基甲基醚

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
1.78-2.03 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.66 (s, 3H),
3.97 (s, 3H), 5.97 (br s, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.85
20 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J =$
7.3 Hz, 1H)。

實施例 197 3-苄基-2,5-二甲基-8-(1-苄基丙基)-8H-
吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 423 MH^+ 。

實施例 198 8-二苯甲基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並
[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

白色結晶。

MS (ESI)m/z 471 MH⁺。

5 實施例 199 8-(1,2-二苯基乙基)-3-茱基-2,5-二甲基
-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

黃色非晶質。

MS (ESI)m/z 485 MH⁺。

10 實施例 200 8-(2-異丙氧基乙基)-3-茱基-2,5-二甲基
-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.06 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H),
15 3.57-3.63 (m, 1H), 3.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 201 2-(3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並
[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)乙基丙基醚

黃色油狀物。

20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s,

2H)。

實施例 202 5-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-6-甲基-2-吡啶基甲基醚

白色結晶。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.82-0.94 (m, 6H), 1.80-2.05 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.96 (br s, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)。

10 實施例 203 3-(7-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)丙基甲基醚

白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 15 2.78 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.96 (s, 2H)。

實施例 204 3-茞基-8-[(1R)-3-甲氧基-1-(甲氧基甲基)丙基]-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.23-3.42 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.96 (m, 2H), 6.38-6.58 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.03 (br s, 1H)。

實施例 205 3-茱基-2,5-二甲基-8-苄乙基-7-丙基-8H-
環戊[e]吡啶並[1,5-a]嘧啶

黃色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),
5 1.70-1.80 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H),
2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.21 (t, $J = 7.6$ Hz,
2H), 4.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.98 (s, 2H),
7.21-7.27 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H)。

實施例 206 N-(2-(3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡
10 啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)乙基)-N,N-二甲基胺

黃色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.74-1.84 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),
2.45 (s, 6H), 2.59 (s, 3H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.81 (t, J
15 = 7.6 Hz, 2H), 4.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s,
2H)。

實施例 207 3-茱基-8-(2-甲氧基乙基)-7-(3-甲氧基
丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.95-2.06 (m, 2H), 2.03
20 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.89 (t, $J =$
8.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.52 (t, $J = 6.0$ Hz,
2H), 3.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.90 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.27
(s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 208 7-(3-(苯甲氧基)丙基)-3-茞基-8-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.72-2.20 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.82 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H)。

10 實施例 209 7-茞甲基-8-丁基-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 451 MH^+ 。

實施例 210 7-茞甲基-3-茞基-2,5,8-三甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

15 淡黃色非晶質。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 7.21 - 7.36 (m, 5H)。

MS (ESI)m/z 409 MH^+ 。

20 實施例 211 7-乙基-8-(2-異丙氧基乙基)-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.84 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.59 (hept., $J =$

6.0 Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.86 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

實施例 2 1 2 3-茱基-8-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)

5 -2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

紅褐色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.74-1.82 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),
2.60 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H),
10 3.46-3.48 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 2H), 3.97 (t, $J = 6.0$ Hz,
2H), 4.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.96 (s, 2H)。

實施例 2 1 3 2-溴乙基(2-(3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基
-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)乙基)醚

黃色油狀物。

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.74-1.83 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),
2.60 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 6.0$ Hz,
2H), 3.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.91
(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

20 實施例 2 1 4 (3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡
咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)甲醚

淡黃色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.02 (s, 6H), 2.27 (s,
3H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 6.17 (s, 2H),

6.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 2 1 5 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(2,4,6-三甲基-3-吡啶基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

5 白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.92 (m, 6H), 1.83-2.05 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H)。

10 實施例 2 1 6 4-[8-(1-乙基丁基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-3,5-二甲基苯基甲基醚

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.13-1.40 (m, 2H), 1.82-2.03 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.06 (br s, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)。

15 實施例 2 1 7 3-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)-8-[1-(甲氧基甲基)丙基]-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]
20 嘧啶

白色結晶。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.80-3.90 (m,

1H), 3.82 (s, 3H), 6.19 (br s, 1H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H),
6.71 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)。

實施例 2 1 8 3-(4-乙氧基-2,6-二甲基苯基)-8-(1-乙
基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

5 淡黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H),
1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.82-2.05 (m, 4H), 2.04 (s, 6H),
2.23 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.96 (br
s, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.85 (d, $J =$
10 3.5 Hz, 1H)。

實施例 2 1 9 3-茛基-2,5-二甲基-8-[(1S)-1-苯基乙基
] -8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB) m/z 409 MH^+ 。

實施例 2 2 0 3-茛基-8-(3-甲氧基苯甲基)-2,5-二甲基
15 -8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB) m/z 425 MH^+ 。

實施例 2 2 1 3-茛基-8-(4-甲氧基苯甲基)-2,5-二甲基
-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB) m/z 425 MH^+ 。

20 實施例 2 2 2 3-茛基-2,5-二甲基-8-(2-甲基苯甲基)-8H-
吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB) m/z 409 MH^+ 。

實施例 2 2 3 3-茛基-2,5-二甲基-8-(3-甲基苯甲基)-8H-
吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 409 MH⁺。

實施例 2 2 4 3-茱基-2,5-二甲基-8-[(1R)-1-茱基乙基]-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 409 MH⁺。

5 實施例 2 2 5 乙基 4-(3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 丁酮

MS (FAB)m/z 419 MH⁺。

實施例 2 2 6 3-茱基-2,5-二甲基-8-[2-(甲基對胺基苯磺醯基)乙基]-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

10 MS (ESI)m/z 379 MH⁺。

實施例 2 2 7 3-茱基-2,5-二甲基-8-(1,2,2-三甲基丙基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 389 MH⁺。

15 實施例 2 2 8 (3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 甲醚

黃色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 6.27 (s, 20 2H), 6.34 (s, 1H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 2 2 9 3-茱基-2,5-二甲基-8-戊基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 417 MH⁺。

實施例 2 3 0 3-(8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並

[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-7-基) 丙基甲基醚

黃色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
2.00-2.08 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),
5 2.60 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.52 (t, J
= 6.0 Hz, 2H), 4.82 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H),
6.97 (s, 2H)。

實施例 2 3 1 3-(6-溴-1,3-苯並噁唑-5-基)-8-(1-乙基
丙基)-2,5-二甲基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

10 白色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H),
0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.80-2.03 (m, 4H), 2.39 (s, 3H),
2.68 (s, 3H), 5.95 (br s, 1H), 6.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.02
(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J =$
15 3.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.16 (s, 1H)。

實施例 2 3 2 8-丁基-3-苄基-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲
基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.51 (qt, $J = 7.2$ Hz, 7.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.98 (m, 2H), 2.03
20 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.36 (s, 3H),
4.58 (s, 2H), 4.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.97 (s,
2H)。

MS (ESI) m/z 405 MH^+ 。

實施例 2 3 3 7,8-二丁基-3-苄基-2,5-二甲基-8*H*-吡啶並

[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

淡黃色結晶。

MS (ESI)m/z 417 MH⁺。

實施例 2 3 4 3-苄基-2,5-二甲基-8-丙基-7-(1-丙炔基)

5 -8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 385 MH⁺。

實施例 2 3 5 8-丁基-3-苄基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔基)

-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 399 MH⁺。

10 實施例 2 3 6 3-苄基-2,5-二甲基-8-戊基-7-(1-丙炔基)

-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 413 MH⁺。

實施例 2 3 7 8-(1-乙基丙基)-3-苄基-2,5-二甲基-7-(1-

丙炔基)-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

15 MS (ESI)m/z 413 MH⁺。

實施例 2 3 8 8-(2-乙基丁基)-3-苄基-2,5-二甲基-7-(1-

丙炔基)-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 427 MH⁺。

實施例 2 3 9 8-異戊基-3-苄基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔

20 基)-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 413 MH⁺。

實施例 2 4 0 8-烯丙基-3-苄基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔

基)-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 383 MH⁺。

實施例 2 4 1 8-(2-乙氧基乙基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 415 MH⁺。

5 實施例 2 4 2 2-[3-茞基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基]乙基丙基醚

MS (ESI)m/z 429 MH⁺。

實施例 2 4 3 8-(2-異丙氧基乙基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 429 MH⁺。

10 實施例 2 4 4 3-[3-茞基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基]丙基甲基醚

MS (ESI)m/z 415 MH⁺。

實施例 2 4 5 2-[(3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)甲基]苯基甲基醚

15 MS (ESI)m/z 467 MH⁺。

實施例 2 4 6 3-[(3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)甲基]苯基甲基醚

MS (ESI)m/z 467 MH⁺。

20 實施例 2 4 7 3-茞基-8-(4-甲氧基苯甲基)-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 467 MH⁺。

實施例 2 4 8 8-(1,3-茞並噁唑-5-基甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 481 MH⁺。

實施例 2 4 9 8-(3-乙氧基丙基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 433 MH⁺。

5 實施例 2 5 0 8-(3-異丙氧基丙基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 447 MH⁺。

實施例 2 5 1 3-茞基-2,5-二甲基-7,8-二丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 389 MH⁺。

10 實施例 2 5 2 2-[3-茞基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基]乙基甲基醚

MS (ESI)m/z 401 MH⁺。

實施例 2 5 3 7-丁基-8-(2-異丙氧基乙基)-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

15 MS (FAB)m/z 447 MH⁺。

實施例 2 5 4 8-苯甲基-7-丁基-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 451 MH⁺。

20 實施例 2 5 5 7-丁基-8-(1-乙基丙基)-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 431 MH⁺。

實施例 2 5 6 7-丁基-3-茞基-2,5-二甲基-8-[(1S)-1-苯基乙基]-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 465 MH⁺。

實施例 2 5 7 7-丁基-3-茱基-8-(3-甲氧基丙基)-2,5-二
甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 433 MH⁺。

5 實施例 2 5 8 8-(2-異丙氧基乙基)-3-茱基-7-(甲氧基
甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 435 MH⁺。

實施例 2 5 9 8-苯甲基-3-茱基-7-(甲氧基甲基)-2,5-
二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 439 MH⁺。

10 實施例 2 6 0 3-茱基-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基
-8-[(1S)-1-茱基乙基]-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧
啶

MS (FAB)m/z 453 MH⁺。

15 實施例 2 6 1 7-丁基-3-茱基-8-(甲氧基甲基)-2,5-二甲
基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 419 MH⁺。

實施例 2 6 2 8-(2-乙氧基乙基)-3-茱基-2,5,7-三甲
基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 391 MH⁺。

20 實施例 2 6 3 2-(3-茱基-2,5,7-三甲基-8H-吡啶並[1,5-a]
吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)乙基丙基醚

MS (ESI)m/z 405 MH⁺。

實施例 2 6 4 8-(2-異丙氧基乙基)-3-茱基-2,5,7-三甲
基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 405 MH⁺。

實施例 2 6 5 3-(3-苄基-2,5,7-三甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 丙基甲基醚

MS (ESI)m/z 391 MH⁺。

5 實施例 2 6 6 8-(3-乙氧基丙基)-3-苄基-2,5,7-三甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 405 MH⁺。

實施例 2 6 7 3-(3-苄基-2,5,7-三甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 丙醚

10 MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

實施例 2 6 8 8-(3-異丙氧基丙基)-3-苄基-2,5,7-三甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

15 實施例 2 6 9 8-苄甲基-3-苄基-2,5,7-三甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 409 MH⁺。

實施例 2 7 0 3-苄基-2,5-二甲基-8-(3-丙氧基丙基)-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 447 MH⁺。

20 實施例 2 7 1 4-((7-烯丙基-3-苄基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 甲基) 苄基甲基醚

黃色油狀物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.04 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H),

3.78 (s, 3H), 5.11 (dd, $J = 1.2, 18.8$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 1.2, 10.4$ Hz, 1H), 5.38-6.00 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)。

5 實施例 2 7 2 8-苯甲基-3-茞基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 433 MH⁺。

實施例 2 7 3 3-茞基-8-(4-甲氧基苯甲基)-2,5-二甲基-7-(1-丙炔基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

10 MS (ESI)m/z 463 MH⁺。

實施例 2 7 4 8-(1,3-茞並噁唑-5-基甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-(1-丙炔基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 477 MH⁺。

15 實施例 2 7 5 8-苯甲基-3-茞基-2,5,7-三甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 409 MH⁺。

實施例 2 7 6 3-茞基-8-(4-甲氧基苯甲基)-2,5,7-三甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

20 MS (ESI)m/z 439 MH⁺。

實施例 2 7 7 8-(1,3-茞並噁唑-5-基甲基)-3-茞基-2,5,7-三甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 453 MH⁺。

實施例 2 7 8 8-丁基-7-異丙基-3-茞基-2,5-二甲基-8H-

吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 403 MH⁺。

實施例 2 7 9 8-烯丙基-7-異丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

5 MS (ESI)m/z 387 MH⁺。

實施例 2 8 0 8-(2-乙氧基乙基)-7-異丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

實施例 2 8 1 8-(2-異丙氧基乙基)-7-異丙基-3-茱基

10 -2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 433 MH⁺。

實施例 2 8 2 3-(7-異丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基)丙基甲基醚

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

15 實施例 2 8 3 8-苯甲基-7-異丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 437 MH⁺。

實施例 2 8 4 4-((7-異丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基)甲基)苯基甲基醚

20 MS (ESI)m/z 467 MH⁺。

實施例 2 8 5 8-(1,3-茱並噁唑-5-基甲基)-7-異丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 481 MH⁺。

實施例 2 8 6 7-烯丙基-8-丁基-3-茱基-2,5-二甲基-8H-

吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 401 MH⁺。

實施例 2 8 7 7,8-二烯丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8*H*-吡唑
並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

5 MS (ESI)m/z 385 MH⁺。

實施例 2 8 8 2-(7-烯丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8*H*-吡唑
並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基) 乙基甲基醚

MS (ESI)m/z 403 MH⁺。

實施例 2 8 9 2-(7-烯丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8*H*-吡唑
並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基) 乙醚

10

MS (ESI)m/z 417 MH⁺。

實施例 2 9 0 2-(7-烯丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8*H*-吡唑
並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基) 乙基異丙基醚

MS (ESI)m/z 431 MH⁺。

15 實施例 2 9 1 3-(7-烯丙基-3-茱基-2,5-二甲基-8*H*-吡唑
並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基) 丙基甲基醚

MS (ESI)m/z 417 MH⁺。

實施例 2 9 2 7-烯丙基-8-苯甲基-3-茱基-2,5-二甲基
-8*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

20 MS (ESI)m/z 435 MH⁺。

實施例 2 9 3 7-烯丙基-8-(1,3-苯並噁唑-5-基甲基)-3-
茱基-2,5-二甲基-8*H*-吡唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 479 MH⁺。

實施例 2 9 4 8-(3-異丙氧基丙基)-3-茱基-2,5-二甲基

-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色油狀物。

MS (ESI)m/z 405 MH⁺。

實施例 295 6,7-二溴-8-(3-異丙氧基丙基)-3-茱基-2,5-

5 二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 563 MH⁺。

實施例 296 7-溴-8-(3-異丙氧基丙基)-3-茱基-2,5-二

甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 483 MH⁺。

10 實施例 297 8-(2-異丙氧基乙基)-3-茱基-2,5-二甲基

-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡褐色結晶。

MS (ESI)m/z 391 MH⁺。

實施例 298 6-溴-8-(2-異丙氧基乙基)-3-茱基-7-(甲

15 氧基甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H),
2.02 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.36 (s,
3H), 3.58 (hept., *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H),
4.79 (s, 2H), 5.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 2H)。

20 實施例 299 3-茱基-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-8-

丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 391 MH⁺。

實施例 300 3-茱基-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-8-

戊基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶。

MS (FAB)m/z 419 MH⁺。

實施例 3 0 1 8-(環丙基甲基)-3-茞基-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 403 MH⁺。

5 實施例 3 0 2 3-茞基-8-(2-甲氧基乙基)-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 407 MH⁺。

實施例 3 0 3 8-(2-乙氧基乙基)-3-茞基-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

10 MS (FAB)m/z 421 MH⁺。

實施例 3 0 4 3-茞基-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-8-(2-丙氧基乙基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 435 MH⁺。

15 實施例 3 0 5 3-茞基-7-(甲氧基甲基)-8-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 421 MH⁺。

實施例 3 0 6 8-(3-乙氧基丙基)-3-茞基-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 435 MH⁺。

20 實施例 3 0 7 8-(3-異丙氧基丙基)-3-茞基-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 449 MH⁺。

實施例 3 0 8 3-茞基-8-(2-甲氧基苯基)-7-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 469 MH⁺。

實施例 3 0 9 3-茱基-8-(3-甲氧基苯甲基)-7-(甲氧基
甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 469 MH⁺。

5 實施例 3 1 0 3-茱基-8-(4-甲氧基苯甲基)-7-(甲氧基
甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 469 MH⁺。

實施例 3 1 1 8-(1,3-茱並噁啶-5-基甲基)-3-茱基-7-(甲
氧基甲基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

10 MS (FAB)m/z 483 MH⁺。

實施例 3 1 2 7-丁基-8-(2-乙氧基乙基)-3-茱基-2,5-二
甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 433 MH⁺。

15 實施例 3 1 3 7-丁基-3-茱基-8-(4-甲氧基苯甲基)-2,5-
二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (FAB)m/z 481 MH⁺。

實施例 3 1 4 4-[(3-茱基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]
吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 甲基]苯酚

白色結晶。

20 MS (ESI)m/z 411 MH⁺。

實施例 3 1 5 8-(4-異丙氧基苯甲基)-3-茱基-2,5-二甲
基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶鹽酸鹽

MS (ESI)m/z 453 MH⁺。

實施例 3 1 6 4-(8-丁基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並

[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-3-基) -3,5-二甲基苯基甲基醚

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

實施例 3 1 7 8-(2-乙氧基乙基) -3-(4-甲氧基-2,6-二
甲基苯基) -2,5-二甲基-7-丙基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並

5 [3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 435 MH⁺。

實施例 3 1 8 8-(2-異丙氧基乙基) -3-(4-甲氧基-2,6-
二甲基苯基) -2,5-二甲基-7-丙基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並
[3,2-*e*]嘧啶

10 MS (ESI)m/z 449 MH⁺。

實施例 3 1 9 3-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基) -8-(3-甲
氧基丙基) -2,5-二甲基-7-丙基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並
[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 434 MH⁺。

15 實施例 3 2 0 8-(4-甲氧基苯基) -3-(4-甲氧基-2,6-
二甲基苯基) -2,5-二甲基-7-丙基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並
[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 483 MH⁺。

實施例 3 2 1 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基) -8-丁基-2,5-二
甲基-7-丙基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

20 甲基-7-丙基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 467 MH⁺。

實施例 3 2 2 2-(3-(2-溴-4,6-二甲基苯基) -2,5-二甲基
-7-丙基-8*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-8-基) 乙基甲
基醚

MS (ESI)m/z 469 MH⁺。

實施例 3 2 3 2-(3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 乙醚

MS (ESI)m/z 483 MH⁺。

5 實施例 3 2 4 2-(3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 乙基異丙基醚

MS (ESI)m/z 497 MH⁺。

10 實施例 3 2 5 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 483 MH⁺。

15 實施例 3 2 6 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-(4-甲氧基苯基)-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 531 MH⁺。

實施例 3 2 7 8-(環己基甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 443 MH⁺。

20 實施例 3 2 8 8-環己基-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 429 MH⁺。

實施例 3 2 9 8-(二環丙基甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 441 MH⁺。

實施例 3 3 0 4-((3-苄基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 甲基) -1-苯磺醯胺

MS (ESI)m/z 516 MH⁺。

5 實施例 3 3 1 3-苄基-2,5-二甲基-7-丙基-8-(2-吡啶基甲基) -8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 438 MH⁺。

實施例 3 3 2 3-苄基-2,5-二甲基-7-丙基-8-(3-吡啶基甲基) -8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

10 MS (ESI)m/z 438 MH⁺。

實施例 3 3 3 3-苄基-2,5-二甲基-7-丙基-8-(4-吡啶基甲基) -8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 438 MH⁺。

實施例 3 3 4 7-乙基-8-(3-異丙氧基丙基) -3-苄基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

15

MS (FAB)m/z 433 MH⁺。

實施例 3 3 5 7-乙基-3-苄基-8-(4-甲氧基苯甲基) -2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 453 MH⁺。

20 實施例 3 3 6 8-(2-乙氧基乙基) -7-乙基-3-苄基-2,5-二甲基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

淡黃色結晶。

MS (ESI)m/z 405 MH⁺。

實施例 3 3 7 7-乙基-3-苄基-2,5-二甲基-8-(2-丙氧基乙

基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

實施例 3 3 8 8-(4-氟苯甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

5 MS (ESI)m/z 471 MH⁺。

實施例 3 3 9 8-(4-氟苯甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 455 MH⁺。

實施例 3 4 0 3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8-(4-(三氟甲基)苯甲基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

10

MS (ESI)m/z 505 MH⁺。

實施例 3 4 1 3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 521 MH⁺。

實施例 3 4 2 N-(4-((3-茞基-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基)甲基)苯基)-N,N-二甲基胺

15

MS (ESI)m/z 480 MH⁺。

實施例 3 4 3 3-茞基-2,5-二甲基-8-(4-甲基苯甲基)-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

20

MS (ESI)m/z 451 MH⁺。

實施例 3 4 4 3-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)-8-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 421 MH⁺。

實施例 3 4 5 7-乙基-3-茞基-8-[(6-甲氧基-3-吡啶基) 甲基]-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

黃色非晶質。

5 MS (ESI)m/z 454 MH⁺。

實施例 3 4 6 5-[(7-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 甲基]-1,2-二羥基-2-吡啶酮

白色結晶。

10 MS (ESI)m/z 440 MH⁺。

實施例 3 4 7 5-[(7-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 甲基]-1-甲基-1,2-二羥基-2-吡啶酮

白色結晶。

15 MS (ESI)m/z 454 MH⁺。

實施例 3 4 8 2-(3-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 乙基甲基醚

黃色油狀物。

20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.29 (s, 2H)。

實施例 3 4 9 2-(3-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-2,5-二甲基

-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-8-基) 乙基異丙基醚

黃色油狀物。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.01-1.03(m, 3H),
 5 1.03(d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.69-1.75(m, 2H), 1.97(s, 6H),
 2.14(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.72(s, 2H), 3.50-3.55(m, 1H),
 3.81(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.78(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.20(s, 1H),
 7.22(s, 2H)。

10 實施例 3 5 0 3-(4-溴-2,6-二甲基苯基)-8-(4-甲氧基
 苯甲基)-2,5-二甲基-7-丙基-8H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]
 嘧啶

MS (ESI)m/z 533 MH^+ 。

實施例 3 5 1 3-苯並[b]呋喃-2-基-8-(1-乙基丙基)-2,5-
 二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

15 將 3-溴-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-
 吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶 (300 毫克、0.89 毫莫耳)、
 苯並[b]呋喃-2-基 (三丁基) 錫 (0.72 克、1.78 毫莫耳)、
 Pd (PPh_3)₄ (103 毫克、0.09 毫莫耳) 的 *N,N*-二甲基甲醯
 胺 (15 毫升) 溶液，在 120°C 下攪拌 1 日。添加乙酸乙酯、
 20 水，利用矽藻土過濾、利用飽和食鹽水清洗濾液的有機層，
 利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管
 柱層析法 (0-5% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之
 標題化合物 (111 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H),

1.54-1.72 (m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.13 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.58-5.68 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H)。

5 步驟 4

實施例 3 5 2 3-(3-溴苯並[b]呋喃-2-基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

於 0°C 下，在 3-苯並[b]呋喃-2-基-8-(1-乙基丙基)-2,5-
10 二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶(50
毫克、0.13 毫莫耳)的 *N,N*-二甲基甲醯胺(0.3 毫升)溶
液中，添加溴(1.0 M 之四氯化碳溶液 0.3 毫升、0.30 毫莫
耳)，攪拌 1 小時。添加海波水(硫代硫酸鈉水溶液)，利
用乙酸乙酯稀釋，利用飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水清
15 洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽
膠管柱層析法(10%乙酸乙酯/己烷)精製，得到白色結
晶之標題化合物(57 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H),
1.54-1.72 (m, 4H), 2.36(s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 9.2$
20 Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.60-5.66 (m, 1H),
7.27-7.31 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H)。

實施例 3 5 3 3-(3-溴苯並[b]呋喃-2-基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-8H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

在室溫下，於 3-(3-溴苯並[b]呋喃-2-基)-8-(1-乙

基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶 (60 毫克、0.13 毫莫耳) 的二氯甲烷溶液 (10 毫升) 中, 添加 DDQ (33 毫克、0.15 毫莫耳), 攪拌 1 小時。在減壓下濃縮, 使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯/己烷) 精製, 得到紅褐色油狀物之標題化合物 (40 毫克)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.78-2.04 (m, 4H), 2.59(s, 3H), 2.74 (s, 3H), 5.90-6.00 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 2H)。

實施例 354 8-(1-乙基丙基)-3-(1*H*-2-吡啶基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶

將 2-2-[8-(1-乙炔基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6*H*-吡啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶-3-基]-1-乙炔基苯胺 (540 毫克、1.45 毫莫耳)、碘化銅 (551 毫克、2.89 毫莫耳) 的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液在 120°C 下攪拌 1 日。利用矽藻土過濾, 在減壓下濃縮濾液。使殘渣經由乾充填矽膠管柱層析法 (30% 乙酸乙酯/己烷) 精製, 得到淡黃色結晶之標題化合物 (15 毫克)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.55-1.70(m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.70 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.58-5.70 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 11.04 (s, 1H)。

實施例 3 5 5 3-(1H-苯並[d]咪唑-2-基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

在室溫下，於 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-甲醛 (100 毫克、0.35 毫莫耳)，1,2-伸苯基二胺 (40 毫克、0.37 毫莫耳) 的乙腈 (1 毫升) 溶液中，添加 DDQ (79 毫克、0.35 毫莫耳)，攪拌 1 日。再添加 0.5 N 氫氧化鈉水溶液，攪拌 5 小時。利用乙酸乙酯萃取，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由乾充填矽膠管柱層析法 (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡黃色結晶之標題化合物 (23 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.54-1.74(m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.59-5.67 (m, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.49 (dd, $J = 7.2$ Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 11.68 (s, 1H)。

實施例 3 5 6 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(1-甲基-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

依照上述實施例 3 5 4 中記載的方法，由 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡唑並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-甲醛 (100 毫克、0.35 毫莫耳) 得到淡黃褐色結晶之標題化合物 (65 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H),

1.54-1.72(m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.71 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 5.62-5.71 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.74-7.79 (m, 1H)。

5 實施例 3 5 7 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-3-(4-甲基-1H-苯並[d]咪唑-2-基)-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶

依照上述實施例 3 5 4 中記載的方法，由 8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並
10 [3,2-e]嘧啶-3-甲醛 (200 毫克、0.70 毫莫耳) 得到淡黃褐色結晶之標題化合物 (50 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H x 1/2), 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H x 1/2), 1.54-1.75(m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.60 (s, 3H x 1/2), 2.72 (s, 3H x 1/2), 2.93 (s, 3H x
15 1/2), 2.96 (s, 3H x 1/2), 3.14 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H x 1/2), 3.15 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H x 1/2), 3.72 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H x 1/2), 3.73 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H x 1/2), 5.58-5.67 (m, 1H), 6.96-7.15 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H x 1/2), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H x 1/2), 11.50 (s, 1H x 1/2), 11.78 (s, 1H x 1/2)。

20 實施例 3 5 8 2-[8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,2-e]嘧啶-3-基]-1H-苯並[d]咪唑-1-基甲基磺

在室溫下，於 3-(1H-苯並[d]咪唑-2-基)-8-(1-乙基丙基)-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並

[3,2-*e*]嘧啶 (50 毫克、0.13 毫莫耳) 的吡啶 (0.5 毫升) 溶液中，添加甲烷磺醯氯 (12 毫升、0.16 毫莫耳)，攪拌 1 小時。添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡黃色結晶之標題化合物 (48 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.54-1.72(m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 5.60-5.68 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H)。

實施例 359 6-苄基-1,3,4,7-四甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡唑並[5,1-*b*]噻吩-2-酮

在 7-胺基-3-苄基-2,5-二甲基吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯 (809 毫克、2.30 毫莫耳) 的乙醇 (30 毫升) 溶液中，添加胼一水合物 (5 毫升)，加熱迴流 8 小時。將反應混合物以此狀態在減壓下濃縮，得到粗化合物。在粗化合物的乙醇 (25 毫升) 溶液中，在冰冷下添加 10% 鹽酸水溶液，緩緩地滴下亞硝酸鈉 (177 毫克、2.53 毫莫耳) 的水 (10 毫升) 溶液。於 1 小時後，在室溫下攪拌 15 小時。將反應混合物以此狀態在減壓下濃縮，添加水，乾燥析出之固體，得到粗化合物 (571 毫克)。在室溫下，於粗化合物 (107 毫克、0.33 毫莫耳) 的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液中，添加氫化鈉 (27 毫克、0.66 毫莫耳)。於 30

分鐘後，添加碘甲烷（0.052 毫升、0.83 毫莫耳），在相同溫度下攪拌 1 小時。在冰冷下添加水，以醚萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法（25% 乙酸乙酯 / 己烷）

5 精製，得到茶色結晶之標題化合物（65 毫克）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.97 (s, 2H)。

實施例 360 7-[(1-乙基丙基)胺基]-3-茛菪-2,5-二甲

10 基吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯

於 7-氯-3-茛菪-2,5-二甲基吡唑並[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯（1.94 克、5.22 毫莫耳）的乙腈（20 毫升）溶液中，添加 3-胺基戊烷（5 毫升），加熱迴流 8 小時。利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法（20% 乙

15 酸乙酯 / 己烷）精製，得到標題化合物（1.70 克）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.35-1.60 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.92-4.12 (m, 1H),

20 4.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)。

實施例 361 1-(1-乙基丙基)-6-茛菪-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡唑並[5,1-*b*]噻吩-2-酮

於 7-[(1-乙基丙基)胺基]-3-茛菪-2,5-二甲基吡唑並

[1,5-*a*]嘧啶-6-羧酸乙酯 (1.25 克、2.97 毫莫耳) 的乙醇 (30 毫升) 溶液中，添加胼一水合物 (10 毫升)，加熱迴流 5 小時。將反應混合物以此狀態在減壓下濃縮，得到粗化合物。在冰冷下，於粗化合物的乙醇 (40 毫升) 溶液中，添加 10% 鹽酸水溶液 (20 毫升)，緩緩地滴下亞硝酸鈉 (229 毫克、3.27 毫莫耳) 的水 (10 毫升) 溶液。於 1 小時後，在室溫下攪拌 13 小時。將反應混合物在此狀態下減壓濃縮，於殘渣中添加 2 N 氫氧化鈉水溶液，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (50% 乙酸乙酯/己烷) 精製，得到黃色結晶之標題化合物 (393 毫克)。

黃色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 4.20-4.31 (m, 1H), 6.98 (s, 2H), 9.67 (s, 1H)。

實施例 362 1-(1-乙基丙基)-6-苄基-3,4,7-三甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡啶並[5,1-*b*]噻吩-2-酮 (CRFA-343)

在室溫下，於 1-(1-乙基丙基)-6-苄基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡啶並[5,1-*b*]噻吩-2-酮 (100 毫克、0.26 毫莫耳) 的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 溶液中，添加氫化鈉 (11.2 毫克、0.28 毫莫耳)。於 30 分鐘後，添加碘甲烷 (0.018 毫升、0.28 毫莫耳)，在相同溫度下攪拌 1 小時。在冰冷下添加水，利用醚萃取，利用飽和食鹽水清洗有機

層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法（20-50% 乙酸乙酯 / 己烷）精製，得到白色結晶之標題化合物（85 毫克）及實施例 363 的化合物（13 毫克）。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.65-1.80 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 4.19-4.32 (m, 1H), 6.97 (s, 2H)。

10 實施例 363 4-乙基-1-(1-乙基丙基)-6-茞基-3,7-二甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡唑並[5,1-*b*]噁唞-2-酮 (CRFA-344)

黃色結晶。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.79(t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.56(t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.66-1.80(m, 2H), 2.02(s, 6H), 2.04-2.18(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.46(q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.60(s, 3H), 4.16-4.32(m, 1H), 6.97(s, 2H)。

實施例 364 3-茞甲基-1-(1-乙基丙基)-6-茞基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡唑並[5,1-*b*]噁唞-2-酮

- 20 在室溫下，於 1-(1-乙基丙基)-6-茞基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡唑並[5,1-*b*]噁唞-2-酮（230 毫克、0.59 毫莫耳）的 *N,N*-二甲基甲醯胺（5 毫升）之溶液中，添加氫化鈉（28 毫克、0.71 毫莫耳）。於 30 分鐘後，添加溴化甲苯（0.079 毫升、0.65 毫莫耳），於 70°C 下攪拌 1 小時。在冰冷下添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由

矽膠管柱層析法（15-20% 乙酸乙酯 / 己烷）精製，得到茶色結晶之標題化合物（259 毫克）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.66-1.90 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.95-2.20 (m, 2H), 2.21 (s, 5 3H), 2.36 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.26-4.46 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.14-7.46 (m, 5H)。

實施例 3 6 5 6-葉基-4,7-二甲基-2,3,-二羥基-1H-二吡唑並[1,5-a : 4,3-e]嘧啶-3-酮

於 7-氯-3-葉基-2,5-二甲基吡唑並[1,5-a]嘧啶-6-羧酸
10 乙酯（343 毫克、0.922 毫莫耳）的乙醇（10 毫升）溶液中，添加胼一水合物（5 毫升），在室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物在此狀態下減壓濃縮。利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法（乙酸乙酯）精製，
15 得到茶色結晶之標題化合物（296 毫克）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.03 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 7.13 (s, 2H)。

實施例 3 6 6 6-葉基-4,7-二甲基-1H-二吡唑並[1,5-a : 4,3-e]嘧啶

20 於 6-葉基-4,7-二甲基-2,3,-二羥基-1 H-二吡唑並[1,5-a : 4,3-e]嘧啶-3-酮（60 毫克、0.187 毫莫耳）的羥基氯化磷（3 毫升）溶液中，添加 1 滴 *N,N*-二甲基苯胺，加熱迴流 2 小時。一邊於反應混合物中添加冰，一邊攪拌後，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和碳酸氫鈉水溶液水溶液、飽

和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。於所得之粗化合物的甲醇（3 毫升）溶液中，添加甲酸銨（70 毫克、1.12 毫莫耳）、10%Pd-C（60 毫克），加熱迴流 1 小時。使用矽藻土過濾反應混合物，在減壓下濃縮所得到的濾液。使殘渣經由矽膠管柱層析法（50%乙酸乙酯／己烷）精製，得到黃色結晶之標題化合物（5.5 毫克）。

MS (ESI)m/z 306 MH⁺。

實施例 3 6 7 6-苄基-2,4,7-三甲基-2H-二吡啶並[1,5-a:4,3-e]嘧啶

3-氯-6-苄基-2,4,7-三甲基-2H-二吡啶並[1,5-a:4,3-e]嘧啶（14 毫克、0.04 毫莫耳）的甲醇（5 毫升）溶液中，添加甲酸銨（15 毫克、0.237 毫莫耳）、10%Pd-C（14 毫克），加熱迴流 1 小時。利用矽藻土過濾反應混合物，在減壓下濃縮所得的濾液。使殘渣經由矽膠管柱層析法（35%乙酸乙酯／己烷）精製，得到黃色非晶質之標題化合物（9 毫克）。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.04 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.01 (s, 2H), 8.09 (s, 1H)。

實施例 3 6 8 1,2-二(1-乙基丙基)-6-苄基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1H-二吡啶並[1,5-a:4,3-e]嘧啶-3-酮 (CRFA-395)

於 6-苄基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1H-二吡啶並

[1,5-*a*:4,3-*e*]嘧啶-3-酮 (346 毫克、1.076 毫莫耳) 的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液中，添加 3-溴戊烷 (0.152 毫升、1.184 毫莫耳)、碳酸鉀 (744 毫克、5.38 毫莫耳) 及催化劑量之碘化鋰，在 100°C 下攪拌 3 小時。利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10-15 % 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到茶色結晶之標題化合物 (107 毫克) 及實施例 369 的化合物 (49 毫克)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H),
 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.62-1.90 (m, 8H), 2.04 (s, 6H),
 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 4.40-4.52 (m, 1H),
 4.84-4.95 (m, 1H), 6.99 (s, 2H)。

實施例 369 2-(1-乙基丙基)-6-苄基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1*H*-二吡啶並[1,5-*a*:4,3-*e*]嘧啶-3-酮 (CRFA-396)

茶色結晶。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H),
 1.75-1.90 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H),
 3.15 (s, 3H), 4.81-4.89 (m, 1H), 6.98 (s, 2H), 8.69 (s, 1H)。

實施例 370 4-乙基-2-(1-乙基丙基)-6-苄基-3-甲氧基-7-甲基-2*H*-二吡啶並[1,5-*a*:4,3-*e*]嘧啶 (CRFA-502)

在室溫下，於 2-(1-乙基丙基)-6-苄基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1*H*-二吡啶並[1,5-*a*:4,3-*e*]嘧啶-3-酮 (250 毫克、0.639 毫莫耳) 的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液中，

添加氫化鈉 (31 毫克、0.766 毫莫耳)。於 30 分鐘後，添加碘甲烷 (0.048 毫升、0.766 毫莫耳)，在相同溫度下攪拌 3 小時。於冰冷下添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10-15% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到標題化合物 (19 毫克) 及實施例 3 7 1 的化合物 (30 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.62-1.94 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.41-4.52 (m, 1H), 6.99 (s, 2H)。

實施例 3 7 1 2-(1-乙基丙基)-4-異丙基-6-苄基-1,7-二甲基-2,3-二羥基-1H-二吡啶並[1,5-a:4,3-e]嘧啶-3-酮 (CRFA-5 0 3)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.68-1.97 (m, 4H), 2.05 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.05-4.19 (m, 1H), 4.65-4.78 (m, 1H), 6.98 (s, 2H)。

實施例 3 7 2 6-苄基-4,7-二甲基-1-丙基-1H-二吡啶並[1,5-a:4,3-e]嘧啶-3-基丙基醚

在 100°C 下，於 6-苄基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1H-二吡啶並[1,5-a:4,3-e]嘧啶-3-酮 (350 毫克、1.09 毫莫耳) 的 *N,N*-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 溶液中，添加 3-溴丙烷 (0.109 毫升、1.20 毫莫耳)、碳酸鉀 (753 毫克、5.45 毫

莫耳) 以及催化劑量之碘化鋰，攪拌 3 小時。利用乙酸乙酯，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯/己烷) 精製，得到標題化合物 (48 毫克)。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.94-2.10 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.32 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H)。

10 實施例 373 2-(1-乙基丙基)-6-苄基-4,7-二甲基-2H-二吡啶並[1,5-a:4,3-e]嘧啶

於 2-(1-乙基丙基)-6-苄基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1H-二吡啶並[1,5-a:4,3-e]嘧啶-3-酮 (222 毫克、0.567 毫莫耳) 的乙腈 (10 毫升) 溶液中，添加羥基氯化磷 (1.06 毫升、15 11.34 毫莫耳)、*N,N*-二甲基苯胺 (0.018 毫升、0.142 毫莫耳)、氯化甲基三乙基銨 (172 毫克、1.134 毫莫耳)，加熱迴流 6 小時。一邊於反應混合物中添加冰，一邊攪拌後，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和碳酸氫鈉水溶液水溶液、飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。於所得之粗化合物的甲醇 (5 毫升) 溶液中，添加甲
20 酸銨 (215 毫克、3.40 毫莫耳)、10%Pd-C (200 毫克)，加熱迴流 1 小時。利用矽藻土過濾反應混合物，在減壓下濃縮所得的濾液。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (20% 乙酸乙酯/己烷) 精製，得到標題化合物 (6.6 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.66-1.95 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 4.53-4.64 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 8.07 (s, 1H)。

實施例 3 7 4 7-(1-乙基丙基)-3-茱基-2,5-二甲基-7,8-

5 二羥基-6H-吡啶並[1,5-a]吡咯並[3,4-e]嘧啶-6,8-二酮

於 100°C 下，在 3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-6,7-二羧酸 (780 毫克、2.21 毫莫耳) 的乙酸 (10 毫升) 溶液中，添加 3-胺基戊烷 (0.283 毫升、2.43 毫莫耳)，攪拌 2 小時。添加水，利用醚萃取，利用飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (15% 乙酸乙酯/己烷) 精製，得到標題化合物 (480 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.74-1.87 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.98-2.14 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.08-4.18 (m, 1H), 6.96 (s, 2H)。

實施例 3 7 5 2-氯-1-(1-乙基丙基)-6-茱基-4,7-二甲基-1H-吡啶並[5,1-b]嘧啶

於 1-(1-乙基丙基)-6-茱基-4,7-二甲基-2,3-二羥基-1H-吡啶並[5,1-b]嘧啶-2-酮 (100 毫克、0.225 毫莫耳) 的羥基氯化磷 (10 毫升) 溶液中，添加 2 滴 *N,N*-二甲基苯胺，加熱迴流 7 小時。一邊於反應混合物中添加冰，一邊攪拌後，利用乙酸乙酯萃取，利用飽和碳酸氫鈉水溶液水溶液、飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃

縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法（15%乙酸乙酯/己烷）精製，得到茶色結晶之標題化合物（76毫克）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.75-1.89 (m, 2H), 2.02(s, 6H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.32 (s, 5 3H), 2.37 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 4.27-4.50 (m, 1H), 6.99 (s, 2H)。

實施例 3 7 6 1-(1-乙基丙基)-6-苄基-4,7-二甲基-1H-吡啶並[5,1-b]噁啉

於 2-氯-1-(1-乙基丙基)-6-苄基-4,7-二甲基-1H-吡啶
10 並[5,1-b]噁啉（76毫克、0.185毫莫耳）的甲醇（5毫升）
溶液中，添加甲酸銨（70毫克、1.11毫莫耳）、10%Pd-C
（76毫克），加熱迴流 1 小時。利用矽藻土過濾反應混合物，
在減壓下濃縮所得的濾液。使殘渣經由矽膠管柱層析
法（65%乙酸乙酯/己烷）精製，得到標題化合物（67毫
15 克）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.82-1.93 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 4.36-4.45 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.95 (s, 1H)。

實施例 3 7 7 3-苄基-2,5-二甲基-6,7-二氫吡喃並[3,2-e]
20 吡啶並[1,5-a]嘧啶

將 6-(2-羥乙基)-3-苄基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧
啶-7-醇（500毫克、1.54毫莫耳）、硫醯氯（0.26毫升）的
苯（30毫升）溶液加熱迴流 2 小時。冷卻至室溫後，過濾
取得析出的結晶，將所得之結晶的 2%碳酸鈉的懸濁液在

室溫下攪拌 2 小時。將過濾取得結晶經由矽膠管柱層析法 (50-70% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡褐色結晶之標題化合物 (310 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.97 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.89 (s, 2H)。

實施例 3 7 8 3-茱基-2,5,7-三甲基-6,7-二氫呋喃並[3,2-*e*]吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

依照實施例 3 7 7 的方法，由 6-(2-羥丙基)-3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-醇 (300 毫克、0.88 毫莫耳) 獲得淡黃褐色結晶之標題化合物 (66 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.58 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.75-2.80 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 6.93 (s, 2H)。

實施例 3 7 9 3-茱基-2,5-二甲基-7-丙基-6,7-二氫呋喃並[3,2-*e*]吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

依照實施例 3 7 7 的方法，由 6-(2-羥戊基)-3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]嘧啶-7-醇 (1.00 克、2.72 毫莫耳) 獲得淡灰褐色結晶之標題化合物 (90 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 0.88 (t, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.32-1.46 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.63-1.84 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H),

4.29-4.38 (m, 1H), 6.96 (s, 2H)。

實施例 3 8 0 3-茱基-2,5-二甲基-6,7-二氫吡啶並[1,5-*a*]
噻吩並[3,2-*e*]嘧啶

將 7-氯-6-(2-氯乙基)-3-茱基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-*a*]
5 嘧啶 (500 毫克、1.38 毫莫耳)、硫脲 (105 毫克、1.38 毫
莫耳)、碳酸鈉 (183 毫克、1.73 毫莫耳) 的乙醇 (10 毫
升) 溶液，加熱迴流 1 小時。減壓下濃縮，添加水，過濾
取得結晶。利用水清洗結晶，得到白色結晶之標題化合物
(436 毫克)。

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 6H), 2.27 (s,
3H), 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.68
(t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.96 (s, 2H)。

實施例 3 8 1 3-茱基-2,5-二甲基-7,8-二羥基-6H-環戊烷
並[*e*]吡啶並[1,5-*a*]嘧啶

15 將 4-茱基-3-甲基-1*H*-5-吡啶並胺 (200 毫克、0.93 毫
莫耳)、2-乙醯基環戊酮 (0.12 毫升、0.10 毫莫耳) 的甲苯
(2 毫升) 溶液，加熱迴流 7 小時。在減壓下濃縮反應混
合物。利用乙酸乙酯/己烷的混合溶劑清洗析出的結晶，
得到灰白色結晶之標題化合物 (88 毫克)。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.00 (s, 6H), 2.28 (s,
3H), 2.33 (s, 3H), 2.34 (tt, $J = 7.2$ Hz, 8.0 Hz, 2H), 3.01 (t,
 $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H)。

MS (ESI) m/z 306 MH^+ 。

實施例 3 8 2 2-(3-茱基-2,5-二甲基-8-丙基-6,7,8,9-四氫

吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶-9-基) 乙基甲基醚

將 7-氯-6-(3-氯己基)-3-茱基-2,5-二甲基吡唑並[1,5-*a*]嘧啶(170 毫克、0.406 毫莫耳)溶解於 2-甲氧基乙基胺(2 毫升)中，加熱迴流 1 小時。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用水、飽和食鹽水清洗有機層。利用無水硫酸鎂乾燥有機層後，在減壓下濃縮，得到淡黃色油狀物。將此油狀物溶解於 *N,N*-二甲基甲醯胺(10 毫升)中，添加碘化鈉(62 毫克、0.416 毫莫耳)、碳酸鉀(172 毫克、1.25 毫莫耳)，在 150°C 下攪拌 2 日。冷卻後，於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯萃取。利用水、飽和食鹽水清洗有機層，利用無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法(5-10% 乙酸乙酯/己烷)精製，得到淡黃色油狀物之標題化合物(60 毫克、0.143 毫莫耳)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.30-1.65 (m, 4H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.50-2.68 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.65-3.85 (m, 2H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 6.95 (s, 2H)。

MS (ESI) m/z 421 MH^+ 。

依照實施例 3 8 2 的方法，合成實施例 3 8 3 至 4 5 8 的標題化合物。

實施例 3 8 3 3-茱基-2,5-二甲基-9-丙基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),

1.76-1.86 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.38-3.42 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 6.94 (s, 2H)。

實施例 384 9-丁基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡

5 啞並[1,5-*a*]吡啞並[3,2-*e*]嘓啞

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33-1.42 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.38-3.42 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 2H), 6.94

10 (s, 2H)。

實施例 385 2-(3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啞並

[1,5-*a*]吡啞並[3,2-*e*]嘓啞-9-基) 乙基甲基醚

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.95-2.02 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.66 (t, $J =$
15 6.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.81 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.95 (s, 2H)。

實施例 386 9-(第二丁基)-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-

四氫吡啞並[1,5-*a*]吡啞並[3,2-*e*]嘓啞

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
20 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.56-1.84 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.63-2.69 (m, 2H), 3.26-3.40 (m, 2H), 5.86-5.94 (m, 1H), 6.95 (s, 2H)。

實施例 387 9-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡

唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H),
 1.95-2.02 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H) ,
 2.34 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.36-3.40 (m,
 5 2H),4.03 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H)。

實施例 3 8 8 9-異丙基-3-茈基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H),
 1.94-2.02 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H) ,
 10 2.35 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H),
 5.89-5.96 (m, 1H), 6.94 (s, 2H)。

實施例 3 8 9 3-茈基-2,5-二甲基-8,9-二丙基-6,7,8,9-四氫唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H) ,
 15 0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.53-1.72 (m,
 3H), 1.82-2.00 (m, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s,
 3H) , 2.36 (s, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H),
 3.78-3.86 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 6.94 (s, 2H)。

實施例 3 9 0 9-苯甲基-3-茈基-2,5-二甲基-8-丙基-6,7,8,9-四氫唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.78 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H),
 1.18-1.34 (m, 4H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 2H),
 1.77-1.85 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.23 (s, 3H),
 2.33 (s, 3H) , 2.39 (s, 3H), 2.54-2.60 (m, 2H), 3.34-3.40 (m,

1H), 5.15-5.20 (m, 1H), 5.34-5.44 (m, 1H), 6.94 (s, 2H),
7.28-7.38 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 2H)。

實施例 3 9 1 9-乙基-3-茛基-2,5-二甲基-8-丙基-6,7,8,9-
四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.35-1.50 (m, 2H), 1.55-1.70 (m,
2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.33 (s,
3H), 2.38 (s, 3H), 2.52-2.68 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 1H),
3.90-4.10 (m, 2H), 6.94 (s, 2H)。

10 實施例 3 9 2 9-(環丙基甲基)-3-茛基-2,5-二甲基
-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.25-0.30 (m, 1H),
0.47-0.52 (m, 1H), 0.85-0.90 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 2H),
2.01 (s, 6H), 2.01-2.08 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H),
15 2.36 (s, 3H), 2.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H),
3.97-4.03 (m, 2H), 6.94 (s, 2H)。

實施例 3 9 3 3-茛基-2,5,9-三甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並
[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.98-2.05 (m, 2H), 2.02
20 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.67 (t, $J =$
6.0 Hz, 2H), 3.35-3.39 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 6.96 (s, 2H)。

實施例 3 9 4 2-(8-乙基-3-茛基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫
吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶-9-基)乙基甲基醚

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),

1.37-1.45 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H),
 2.03 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ,
 2.50-2.68 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.38-3.50 (m, 1H),
 3.70-3.85 (m, 2H), 3.90-4.03 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H),
 5 6.96 (s, 2H)。

實施例 3 9 5 8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-9-丙基-6,7,8,9-
 四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H),
 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.60-1.70 (m,
 10 2H), 1.80-2.05 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.21 (s,
 3H), 2.33 (s, 3H) , 2.36 (s, 3H), 2.50-2.68 (m, 2H),
 3.25-3.32 (m, 1H), 3.80-3.88 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 1H),
 6.96 (s, 2H)。

實施例 3 9 6 8,9-二乙基-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四
 15 氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H),
 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.58-1.70 (m,
 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.02 (s, 3H),
 2.03 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H),
 20 2.50-2.68 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.90-4.08 (m, 2H),
 6.95 (s, 2H)。

實施例 3 9 7 9-(環丙基甲基)-8-乙基-3-茞基-2,5-二甲
 基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.12-0.15 (m, 1H),

0.38-0.46 (m, 2H), 0.48-0.56 (m, 1H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.14-1.23 (m, 1H), 1.23-1.28 (m, 1H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.52-2.70 (m, 2H),
 5 3.41-3.48 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 6.2, 14.4$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 7.7, 14.4$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H)。

實施例 398 3-茛基-9-(2-甲氧基乙基)-8-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.88-2.00 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.50-2.73 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.77-3.86 (m, 2H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.38-4.46 (m,
 15 1H), 6.95 (s, 2H)。

實施例 399 3-茛基-2,5,8-三甲基-9-丙基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI) m/z 377 MH^+ 。

實施例 400 9-丁基-3-茛基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI) m/z 391 MH^+ 。

實施例 401 2-(3-茛基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶-9-基)乙基甲基醚

MS (ESI) m/z 393 MH^+ 。

實施例 4 0 2 3-(3-茞基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基)丙基甲基醚

MS (ESI)m/z 407 MH⁺。

5 實施例 4 0 3 9-(2-異丙氧基乙基)-3-茞基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 421 MH⁺。

實施例 4 0 4 9-異戊基-3-茞基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 405 MH⁺。

10 實施例 4 0 5 3-茞基-2,5,8-三甲基-9-(1-茞基乙基)-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 439 MH⁺。

實施例 4 0 6 3-(8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基)丙基甲基醚

15 MS (ESI)m/z 421 MH⁺。

實施例 4 0 7 2-(8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基)乙基異丙基醚

MS (ESI)m/z 435 MH⁺。

20 實施例 4 0 8 8-乙基-9-異戊基-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

實施例 4 0 9 8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-9-(1-茞基乙基)-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 453 MH⁺。

實施例 4 1 0 9-(1-苯甲基丙基)-8-乙基-3-茱基-2,5-二
甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 481 MH⁺。

5 實施例 4 1 1 3-茱基-8-(甲氧基甲基)-9-(3-甲氧基丙
基)-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧
啶

MS (ESI)m/z 437 MH⁺。

10 實施例 4 1 2 9-(2-異丙氧基乙基)-3-茱基-8-(甲氧基
甲基)-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]
嘧啶

MS (ESI)m/z 451 MH⁺。

實施例 4 1 3 (9-異戊基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四
氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-8-基) 甲醚

MS (ESI)m/z 435 MH⁺。

15 實施例 4 1 4 9-乙基-3-茱基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫
吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 363 MH⁺。

實施例 4 1 5 (3-茱基-2,5-二甲基-9-丙基-6,7,8,9-四氫
吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-8-基) 甲醚

20 MS (ESI)m/z 407 MH⁺。

實施例 4 1 6 (9-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫
吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-8-基) 甲醚

MS (ESI)m/z 393 MH⁺。

實施例 4 1 7 9-丁基-8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-

四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 405 MH⁺。

實施例 4 1 8 8-乙基-3-苄基-2,5-二甲基-9-戊基-6,7,8,9-

四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

5 MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

實施例 4 1 9 8-乙基-9-(1-乙基丙基)-3-苄基-2,5-二甲

基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

實施例 4 2 0 2-(8-乙基-3-苄基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫

10 吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶-9-基)乙基丙基醚

MS (ESI)m/z 435 MH⁺。

實施例 4 2 1 9-(環己基甲基)-8-乙基-3-苄基-2,5-二甲

基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 445 MH⁺。

15 實施例 4 2 2 8-乙基-3-苄基-2,5-二甲基-9-(2-苄基丙

基)-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 467 MH⁺。

實施例 4 2 3 9-(1-乙基丙基)-3-苄基-2,5,8-三甲基

-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

20 MS (ESI)m/z 405 MH⁺。

實施例 4 2 4 8-乙基-9-(2-乙基丁基)-3-苄基-2,5-二甲

基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-*a*]吡啶並[3,2-*e*]嘧啶

MS (ESI)m/z 433 MH⁺。

實施例 4 2 5 9-(3,3-二甲基丁基)-8-乙基-3-苄基-2,5-

二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 433 MH⁺。

實施例 4 2 6 8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-9-(四氫-2-咪喃基甲基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

5 MS (ESI)m/z 433 MH⁺。

實施例 4 2 7 4-[2-(8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基)乙基]嗎啉

MS (ESI)m/z 462 MH⁺。

實施例 4 2 8 2-[(8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基)甲基]茱基甲基醚

MS (ESI)m/z 469 MH⁺。

實施例 4 2 9 3-[(8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基)甲基]茱基甲基醚

15 MS (ESI)m/z 469 MH⁺。

實施例 4 3 0 4-[(8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基)甲基]茱基甲基醚

MS (ESI)m/z 469 MH⁺。

實施例 4 3 1 8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-9-(2,2,2-三氟乙基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

20 MS (ESI)m/z 431 MH⁺。

實施例 4 3 2 9-(2-乙氧基乙基)-3-茱基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 421 MH⁺。

實施例 4 3 3 9-(2-乙基丁基)-3-茞基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

5 實施例 4 3 4 3-茞基-2,5,8-三甲基-9-(四氫-2-呋喃基甲基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

實施例 4 3 5 9-(2-乙氧基乙基)-3-茞基-8-(甲氧基甲基)-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

10 MS (ESI)m/z 451 MH⁺。

實施例 4 3 6 [9-(2-乙基丁基)-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-8-基]甲醚

MS (ESI)m/z 449 MH⁺。

15 實施例 4 3 7 [3-茞基-2,5-二甲基-9-(四氫-2-呋喃基甲基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-8-基]甲醚

MS (ESI)m/z 449 MH⁺。

實施例 4 3 8 9-(環丙基甲基)-3-茞基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

20 MS (ESI)m/z 389 MH⁺。

實施例 4 3 9 9-(2-乙氧基乙基)-3-茞基-2,5,8-三甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 407 MH⁺。

實施例 4 4 0 9-(2-乙氧基乙基)-8-乙基-3-茞基-2,5-二

甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 421 MH⁺。

實施例 4 4 1 9-(2-乙氧基乙基)-3-茱基-8-(甲氧基甲
基)-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧

5 啶

MS (ESI)m/z 437 MH⁺。

實施例 4 4 2 9-(3-乙氧基丙基)-3-茱基-2,5,8-三甲基
-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 421 MH⁺。

10 實施例 4 4 3 9-(3-乙氧基丙基)-8-乙基-3-茱基-2,5-二
甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 435 MH⁺。

實施例 4 4 4 9-(3-乙氧基丙基)-3-茱基-8-(甲氧基甲
基)-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧

15 啶

MS (ESI)m/z 451 MH⁺。

實施例 4 4 5 [9-(環丙基甲基)-3-茱基-2,5-二甲基
-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-8-基]甲醚

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

20 實施例 4 4 6 4-[(8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四
氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基) 甲基]-1-苯磺醯胺

MS (ESI)m/z 518 MH⁺。

實施例 4 4 7 8-乙基-3-茱基-2,5-二甲基-9-[4-(三氟甲
基) 苯甲基]-6,7,8,9-四氫吡唑並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 507 MH⁺。

實施例 4 4 8 9-(4-氯苯基)-8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 473 MH⁺。

5 實施例 4 4 9 8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-9-[3-(三氟甲基)苯基]-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 507 MH⁺。

實施例 4 5 0 9-(3-氯苯基)-8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

10 MS (ESI)m/z 473 MH⁺。

實施例 4 5 1 8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-9-(3-甲基苯基)-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 453 MH⁺。

15 實施例 4 5 2 3-[(8-乙基-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基) 甲基] 苯基三氟甲基醚

MS (ESI)m/z 523 MH⁺。

20 實施例 4 5 3 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-8-乙基-9-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 470 M⁺。

實施例 4 5 4 3-(2-溴-4,6-二甲基苯基)-9-(環丙基甲基)-8-乙基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 466 M⁺。

實施例 4 5 5 8-乙基-3-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)-9-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

5 MS (ESI)m/z 423 MH⁺。

實施例 4 5 6 8-乙基-3-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)-9-(環丙基甲基)-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

MS (ESI)m/z 419 MH⁺。

10 實施例 4 5 7 2-[8-(環丙基甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶-9-基]乙基甲基醚

MS (ESI)m/z 433 MH⁺。

實施例 4 5 8 8,9-二(環丙基甲基)-3-茞基-2,5-二甲基-6,7,8,9-四氫吡啶並[1,5-a]吡啶並[3,2-e]嘧啶

15 MS (ESI)m/z 429 MH⁺。

實施例 4 5 9 10-丁基-3-茞基-2,5-二甲基-7,8,9,10-四氫-6H-吡啶並[5',1':2,3]吡啶並[4,5-b]吡啶

於 *N*-丁基-*N*-(6-(4-氯丁基)-3-茞基-2,5-二甲基吡啶並[1,5-a]嘧啶-6-基)胺 (65 毫克、0.15 毫莫耳) 的 1-甲基 2-哌啶酮 (2 毫升) 溶液中，添加碘化鈉 (催化劑量)、碳酸鉀 (65 毫克、0.47 毫莫耳)，在 150°C 下攪拌 4 小時。反應後以水處理，利用乙酸乙酯萃取，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (15% 乙

酸乙酯／己烷)精製，得到黃色結晶之標題化合物(18毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.26-1.36 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 4H), 5 1.95 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 (s, 2H)。

實施例 460 1-(1-乙基丙基)-4,8-二甲基-6-(2,4,6-三氯苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咯並[2,3-*d*]吡啶

10 將 4-氯-5-(2-氯乙基)-3,6-二甲基-1-(2,4,6-三氯苯基)-1*H*-吡啶並[3,4-*b*]吡啶(185毫克、0.437毫莫耳)溶解於 3-胺基戊烷(6毫升)中，添加對甲苯磺酸(185毫克、1.074毫莫耳)，在 200°C 下密封於管中 6 小時。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯萃取，利用水、飽和食鹽水清洗有機層。利用無水硫酸鎂乾燥有機層後，在減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法(10%乙酸乙酯／己烷)精製，得到白色結晶之標題化合物(145毫克、0.331毫莫耳)。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.60-1.75 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 7.47 (s, 2H)。

實施例 461 1-(1-乙基丙基)-4,8-二甲基-6-(2,4,6-三氯苯基)-1,6-二氫吡啶並[3,4-*b*]吡咯並[2,3-*d*]吡啶

將 1-(1-乙基丙基)-4,8-二甲基-6-(2,4,6-三氯苯基)-1,2,3,6-四氫吡啶並[3,4-*b*]吡咯並[2,3-*d*]吡啶 (70 毫克、0.160 毫莫耳) 溶解於甲苯 (7 毫升) 中，添加二氧化錳 (700 毫克)，在 40°C 下攪拌隔夜。利用矽藻土過濾反應
5 混合物，利用乙酸乙酯清洗。在減壓下濃縮濾液，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (5% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (48 毫克、0.110 毫莫耳)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 4.88-4.95 (m,
10 1H), 6.78 (bs, 1H), 7.10 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 2H)。

實施例 4 6 2 1-(1-乙基丙基)-6-茱基-4,8-二甲基-2,3-二羥基-1*H*-咪啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶

將 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-茱基-2,6-二甲基咪啶並[1,5-*a*]嘓啶 (139 毫克、0.38 毫莫耳) 的 3-胺基戊烷 (10 毫升)
15 溶液加熱迴流 5 日。在減壓下濃縮，使殘渣經由乾充填矽膠管柱層析法 (25-40% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡黃色結晶之標題化合物 (69 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.50-1.68 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H),
20 2.95 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.90 (s, 2H)。

實施例 4 6 3 1-(1-乙基丙基)-6-茱基-4,8-二甲基-1*H*-咪啶並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘓啶

於 1-(1-乙基丙基)-6-茱基-4,8-二甲基-2,3-二羥基

-1*H*-咪唑並[1,5-*a*]吡咯並[3,2-*e*]嘧啶 (58 毫克、0.15 毫莫耳) 的甲苯 (10 毫升) 溶液中，添加二氧化錳 (67 毫克、0.77 毫莫耳)，加熱迴流 3 日。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (30% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡黃色結晶之標題化合物 (22 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.83-2.06 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.85-4.94 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.92 (s, 2H)。

10 實施例 464 1-(1-乙基丙基)-6-苄基-4-甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

將 1-(1-乙基丙基)-6-碘-4-甲基-2,3-二羥基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉 (200 毫克、0.526 毫莫耳)、苄基硼酸 (95 毫克、0.579 毫莫耳)、羥氧化鋇八水合物 (249 毫克、0.782 毫莫耳)、肆三苯基磷鈹 (12 毫克、0.01 毫莫耳) 懸浮於二甲氧基乙烷 (6 毫升) 及水 (1 毫升) 的混合物中，在氮氣氣體環境下，在 80°C 下攪拌 2 日。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯萃取後，利用水、飽和食鹽水清洗有機層。利用無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮，使殘渣經由
20 矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯) 精製，得到黃色油狀物質之標題化合物 (28 毫克、0.08 毫莫耳)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.66-1.76 (m, 4H), 1.85 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 9.6$ Hz, 3H), 3.75 (t, $J = 9.6$ Hz, 3H), 4.40-4.50

(m, 1H), 6.91 (s, 2H), 7.19 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H)。

實施例 4 6 5 1-(1-乙基丙基)-6-茱基-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

5 將 1-(1-乙基丙基)-6-碘-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉 (170 毫克、0.45 毫莫耳)、茱基硼酸 (82 毫克、0.50 毫莫耳)、羥氧化鋇八水合物 (213 毫克、0.68 毫莫耳)、肆三茱基磷鈣 (26 毫克、0.02 毫莫耳) 懸浮於 1,2-二甲氧基乙烷 (6 毫升) 及水 (1 毫升) 的合物中，在氮氣氣體環
10 境下，在 80°C 下攪拌隔夜。於反應混合物中添加水，利用乙酸乙酯萃取後，利用水、飽和食鹽水清洗有機層。利用無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (5% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡黃色油狀物之標題化合物 (11 毫克、0.03 毫莫耳)。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.92 (s, 6H), 2.00-2.13 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (br s, 3H), 5.05-5.14 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)。

20 實施例 4 6 6 6-(2,4-二氯茱基)-1-(1-乙基丙基)-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.97 (m, 6H), 2.00-2.13 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 5.04-5.12 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 2.0,$

8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)。

5 實施例 467 1-(1-乙基丙基)-6-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.93 (s, 6H), 1.98-2.13 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.05-5.14 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

10 實施例 468 2-[6-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉-1-基]丁基甲基醚

15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92-1.00 (m, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 3.37 (br s, 3H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 5.20-5.38 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)。

20 實施例 469 6-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)-1-[1-(甲氧基甲基)丙基]-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 4.5, 10.5$ Hz,

1H), 3.87 (s, 3H), 3.93 (dd, $J = 4.5, 10.5$ Hz, 1H), 5.22-5.30 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

5 實施例 470 2-(6-苄基-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉-1-基) 丁基甲基醚

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 4.5, 10.5$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 4.5, 10.5$ Hz, 1H), 5.22-5.30 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

15 實施例 471 6-苄基-1-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.90 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.70 (br s, 3H), 3.43 (s, 6H), 3.92-4.02 (m, 4H), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

實施例 472 1-(2-乙氧基乙基)-6-苄基-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.91 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.51 (q, $J = 7.2$ Hz,

2H), 3.98 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.18 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H)。

5 實施例 4 7 3 6-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)-1-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.92 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 3.43 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.94-4.04 (m, 4H), 5.44-5.50 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 7.34 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H)。

10 實施例 4 7 4 1-(2-乙氧基乙基)-6-苄基-4-甲基-2-丙基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.73 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.31 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H)。

20 實施例 4 7 5 3-(6-苄基-4-甲基-2-丙基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉-1-基)丙基甲基醚

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),

1.78-1.90 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

實施例 476 1-(2-異丙氧基乙基)-6-苄基-4-甲基-2-丙基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.91 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.31 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H)。

實施例 477 N-(5-1-[1-(甲氧基甲基)丙基]-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉-6-基-4-甲基-2-吡啶基)-N,N-二甲基胺

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92-1.02 (m, 3H), 2.00-2.13 (m, 3H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 3H), 3.76-3.85 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 5.20-5.30 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

實施例 478 N-5-[1-(1-乙基丙基)-4-甲基-1H-吡咯

並[3,2-*c*]喹啉-6-基]-4-甲基-2-吡啶基-*N,N*-二甲基胺

MS (ESI)*m/z* 386 M⁺。

實施例 4 7 9 6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-(1-乙基丙基)

-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

5 MS (ESI)*m/z* 388 M⁺。

實施例 4 8 0 6-(2,6-二甲氧基-4-甲基苯基)-1-(1-乙

基丙基)-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

MS (ESI)*m/z* 402 M⁺。

實施例 4 8 1 6-(2,4-二甲氧基-6-甲基苯基)-1-(1-乙

10 基丙基)-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

MS (ESI)*m/z* 402 M⁺。

實施例 4 8 2 1-(1-乙基丙基)-4-甲基-6-(2,4,6-三甲氧
基苯基)-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

MS (ESI)*m/z* 418 M⁺。

15 實施例 4 8 3 6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-1-(1-乙
基丙基)-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

MS (ESI)*m/z* 430 M⁺。

實施例 4 8 4 6-(2-甲氧基-4,6-二甲基苯基)-1-[1-(甲
氧基甲基)丙基]-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

20 MS (ESI)*m/z* 402 M⁺。

實施例 4 8 5 6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-[1-(甲氧基甲
基)丙基]-4-甲基-1*H*-吡咯並[3,2-*c*]喹啉

MS (ESI)*m/z* 404 M⁺。

實施例 4 8 6 2-6-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1*H*

-吡咯並[3,2-c]喹啉-1-基丁基甲基醚

MS (ESI)m/z 446 M⁺。

實施例 4 8 7 1-(1-乙基丙基)-6-(2-甲氧基-4,6-二甲
基苯基)-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

5 MS (ESI)m/z 387 MH⁺。

實施例 4 8 8 6-茞基-4-甲基-1-(1-丙基丁基)-1H-吡咯
並[3,2-c]喹啉

MS (ESI)m/z 399 MH⁺。

實施例 4 8 9 6-(2,6-二甲氧基-4-甲基苯基)-1-[1-(甲
10 氧基甲基)丙基]-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

MS (ESI)m/z 418 M⁺。

實施例 4 9 0 6-(2,4-二甲氧基-6-甲基苯基)-1-[1-(甲
氧基甲基)丙基]-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

MS (ESI)m/z 418 M⁺。

實施例 4 9 1 1-[1-(甲氧基甲基)丙基]-4-甲基-6-(2,4,6-
15 三甲氧基苯基)-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

MS (ESI)m/z 434 M⁺。

實施例 4 9 2 1-(1-乙基丁基)-6-茞基-4-甲基-1H-吡咯
並[3,2-c]喹啉

20 MS (ESI)m/z 384 M⁺。

實施例 4 9 3 6-(2-溴-4-異丙基苯基)-1-(1-乙基丙基)
-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

MS (ESI)m/z 448 M⁺。

實施例 4 9 4 1-(1-乙基丙基)-6-茞基-4-甲基-2,3-二羥

基-1H-吡咯並[3,2-c][1,7]二氮雜萘

將 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-苄基-2-甲基[1,7]二氮雜萘 (100 毫克、0.28 毫莫耳) 的 3-胺基戊烷 (5.0 毫升) 溶液於密封管中，在 200°C 下，攪拌 6 小時。在減壓下濃縮，
5 使殘渣經由矽膠管柱層析法 (30-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡褐色結晶之標題化合物 (104 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.91 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.09 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.24-4.32
10 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)。

實施例 495 1-(1-乙基丙基)-6-苄基-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c][1,7]二氮雜萘

於 1-(1-乙基丙基)-6-苄基-4-甲基-2,3-二羥基-1H-
15 吡咯並[3,2-c][1,7]二氮雜萘 (93 毫克、0.25 毫莫耳) 的甲苯 (9.0 毫升)、二氯甲烷 (3.0 毫升) 溶液中，添加活性化的二氧化錳 (108 毫克、1.25 毫莫耳)，加熱迴流 2 日。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 精製，得到淡褐色結晶之標
20 題化合物 (55 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.92 (s, 6H), 1.98-2.15 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 5.01-5.10 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.40 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, J

= 6.0 Hz, 1H)。

實施例 4 9 6 2-(6-苄基-4-甲基-2,3-二羥基-1H-吡咯並[3,2-c][1,7]二氮雜萘-1-基) 丁基甲基醚

依照實施例 4 9 4 的方法，由 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-
5 苄基-2-甲基[1,7]二氮雜萘 (100 毫克、0.28 毫莫耳) 獲得
白色結晶之標題化合物 (34 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),
1.65-1.85 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.35 (s, 3H),
2.41 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.57 (dd,
10 $J = 10.0$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 10.0$ Hz, 7.2 Hz, 1H),
3.83 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.51-4.60 (m, 1H), 6.94 (s, 2H),
7.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)。

實施例 4 9 7 2-(6-苄基-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c][1,7]二氮雜萘-1-基) 丁基甲基醚

15 依照實施例 4 9 5 的方法，由 2-(6-苄基-4-甲基-2,3-
二羥基-1H-吡咯並[3,2-c][1,7]二氮雜萘-1-基) 丁基甲基醚
(30 毫克、0.08 毫莫耳) 獲得淡黃色結晶之標題化合物 (24
毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),
20 1.91 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.03-2.28 (m, 2H), 2.37 (s, 3H),
2.73 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.83 (dd, $J = 10.0$ Hz, 4.8 Hz,
1H), 3.91 (dd, $J = 10.0$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 5.18-5.27 (m, 1H),
6.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 3.2$ Hz,
1H), 8.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)。

實施例 498 6-苄基-1-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c][1,7]二氮雜萘

依照實施例 494 及 495 的方法，由 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-苄基-2-甲基[1,7]二氮雜萘 (180 毫克、0.50 毫莫耳) 獲得淡黃色結晶的標題化合物 (59 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.91 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.43 (s, 6H), 3.92-4.02 (m, 4H), 5.39-5.45 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 7.62 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)。

實施例 499 1-(1-乙基丙基)-6-苄基-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c][1,5]二氮雜萘

於 1-(1-乙基丙基)-6-苄基-4-甲基-2,3-二羥基-1H-吡咯並[3,2-c][1,5]二氮雜萘 (40 毫克、0.11 毫莫耳) 的甲苯 (4.0 毫升) 溶液中，添加活性化的二氧化錳 (47 毫克、0.54 毫莫耳)，加熱迴流 1 日。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯/己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (32 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.86-2.10 (m, 4H), 1.93 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

實施例 500 2-(6-苄基-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c][1,5]

二氮雜萘-1-基) 丁基甲基醚

將 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-苄基-2-甲基[1,5]二氮雜萘 (200 毫克、0.557 毫莫耳) 的 2-胺基-1-甲氧基丁烷 (2.0 毫升) 的溶液，在密封管中，在 200°C 下攪拌 4 小時。在
 5 減壓下濃縮，使殘渣經由矽膠管柱層析法 (30-50% 乙酸乙酯/己烷) 精製。於所得之生成物 (130 毫克、0.33 毫莫耳) 的甲苯 (20 毫升) 溶液中，添加活性化的二氧化錳 (290 毫克、3.34 毫莫耳)，加熱迴流 1 日。利用矽藻土過濾，
 10 在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯/己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (108 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.96-2.18 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.76-3.94 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75-6.86 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.25 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

實施例 5 0 1 6-苄基-1-[2-甲氧基-1-(甲氧基甲基)乙基]-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c][1,5]二氮雜萘

依照實施例 5 0 0 的方法，由 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-苄基-2-甲基[1,5]二氮雜萘 (200 毫克、0.56 毫莫耳) 獲得淡黃色結晶之標題化合物 (115 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.92 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.41 (s, 6H), 3.90-4.06 (m, 4H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.02-7.12 (m, 1H), 7.26 (d, $J =$

4.4 Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)。

實施例 502 6-茱基-4-甲基-1-(1-甲基丙基)-1H-吡咯並[3,2-c][1,5]二氮雜萘鹽酸鹽

5 依照實施例 500 的方法，由 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-茱基-2-甲基[1,5]二氮雜萘 (200 毫克、0.56 毫莫耳) 獲得淡黃色結晶之標題化合物 (107 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22-1.44 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.96-2.18 (m, 10 2H), 1.91 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 6.64-6.76 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)。

實施例 503 2-(6-茱基-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c][1,5]二氮雜萘-1-基) 丙基甲基醚鹽酸鹽

15 依照實施例 500 的方法，由 4-氯-3-(2-氯乙基)-8-茱基-2-甲基[1,5]二氮雜萘 (200 毫克、0.56 毫莫耳) 獲得淡黃色結晶的標題化合物 (83 毫克)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 20 1.91 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 10$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 10$ Hz, 5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.78-6.90 (m, 1H), 7.00 (s, 2H), 7.26 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H)。

實施例 5 0 4 1-(1-乙基丙基)-7-茞基-4,6-二甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

將 4-氯-3-(2-氯乙基)-7-茞基-2,8-二甲基喹啉 (200 毫克、0.54 毫莫耳) 的 3-胺基戊烷 (6.0 毫升) 溶液於密封管中，在 200°C 下攪拌 8 小時。在減壓下濃縮，於殘渣的甲苯 (9.0 毫升) 溶液中，添加活性化的二氧化錳 (101 毫克、1.16 毫莫耳)，攪拌 2 日。利用矽藻土過濾，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯/己烷) 精製，得到白色結晶之標題化合物 (12 毫克)。

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 1.95 (s, 6H), 1.96-2.12 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 5.06-5.14 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.99 (s, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

15 實施例 5 0 5 1-(1-乙基丙基)-7-茞基-4-甲基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉

在 80°C 下，將 1-(1-乙基丙基)-7-碘-4-茞基-1H-吡咯並[3,2-c]喹啉 (32 毫克、0.09 毫莫耳)、甲磺醯基硼酸 (17 毫克、0.10 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 毫克、 4.23×10^{-3} 毫莫耳)、羥氧化鋇八水合物 (40 毫克、0.13 毫莫耳) 的 2,2-二甲氧基乙烷 (6.0 毫升)、水 (1.0 毫升) 溶液攪拌 1 日。利用矽藻土過濾，利用乙酸乙酯稀釋濾液，利用飽和食鹽水清洗，利用無水硫酸鎂乾燥，在減壓下濃縮。使殘渣經由矽膠管柱層析法 (10% 乙酸乙酯/己烷) 精製，

得到白色結晶的標題化合物（17 毫克）。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H),
1.96-2.14 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.90 (s, 3H),
5.05-5.14 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H),
5 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.97 (s,
1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

試驗例

對本發明化合物，進行促腎上腺皮質激素受體
(CRFR) 之結合能力以及腺嘌呤核苷酸環化酶之活性抑
10 制能力的評估。各個試驗的方法及其結果如下所述。

試驗例 1

CRFR 結合實驗

(1) CRFR 發現細胞的製作：CRFR 結合實驗的實
驗材料係使用常發現人類 CRFR 1 的膜劃分。CRFR 發現
15 細胞係經由下述方法製備。利用 PCR 法，得到使用人腦
cDNA 基因庫 (QuickCloneTMClone 公司) 的 CRFR 1 全長
遺傳子。將所得到的 DNA 片斷插入選殖載體中，以確定
鹽基配對。對發現具有正確鹽基配對之 cDNA 的載體
(pcDNA 3.1 TM, Invitrogen 公司) 進行連接改變。將發
20 現 CRFR 1 之載體導入 HEK 293 細胞中的遺傳子，將可藉
由含有 G418 (1 毫克/毫升) 之細胞培養液增殖的耐受性
細胞，利用限界稀釋法選殖。選殖細胞利用下述實驗所示
方法進行結合實驗，最後選擇每單位蛋白量的膜劃分與
sauvagine (蛙的 CRH 家族肽) 結合能力高的選殖體進行

實驗。

(2) 膜劃分的調製：收集導入 CRFR 1 之 G 418 耐受性細胞，利用超音波振盪緩衝液 (D-PBS-10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA)，以超音波發生器進行細胞破碎。將超音波破碎後的懸浮液離心 (46,000 × g, 10 分鐘)，利用超音波振盪緩衝液再次懸浮沈澱物，再次重覆操作。最後，將沈澱物懸浮於結合緩衝液 (D-PBS-10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 1.5% BSA, 0.15 Mm 細菌素, 1 × 蛋白酶抑制劑雞尾酒 (COMPLETE™, Boehringer 公司)，調製成蛋白質濃度為 1.6 毫克/毫升，用於作為膜劃分。

(3) 結合實驗：sauvagine (蛙的 CRH 家族肽) 的結合實驗係使用 96 井的微量滴盤，利用 SPA™ (Amersham pharmacia 公司) 來進行。實驗係根據 SPA 珠粒使用說明書進行。在受檢測化合物存在下，將膜劃分蛋白 40 毫克、珠粒 0.5 毫克及 40 pM 之 ¹²⁵I- sauvagine (蛙的 CRH 家族肽) (Amersham pharmacia 公司) 在室溫下放置 2 小時，離心 (1,000 × g, 5 分鐘) 後，於 TopCount™ 中 (Packard 公司)。

(4) 結合能的計算：在添加 1,000 倍過量的非放射性 sauvagine (蛙的 CRH 家族肽) 的情況下的放射活性作為非專一性結合，由各個值計算差值，以未添加被檢測物之放射活性為 100% (對照組)，以各值相對於對照組的百分比 (對照組%) 來表示。以被檢測物質的濃度為橫軸，% (對照組%) 為縱軸作圖，利用 50% (對照組%) 所

示之濃度計算出 IC_{50} 值 (表 1)。

試驗例 2

使用 AtT-20 細胞之腺嘌呤核苷酸環化酶活性測定實驗

(1) 試驗操作：AtT-20 細胞為來自老鼠腦下垂體腫瘤的細胞株，已知會對應促腎上腺皮質激素 (CRF)，活化細胞內腺嘌呤核苷酸環化酶系，產生環狀 AMP (cAMP)，釋出促腎上腺皮質激素 (ACTH) (Biochem. Biophys. Res. Com. 106. 1364-1371, 1982)。於本試驗中，將該細胞 (1×10^5) 懸浮於 D-MEM 培養基 (0.1% FBS)，置於 96 井之微量滴量中，以最後濃度為 1 mM 的方式添加磷酸二酯酶抑制劑 (IBMX, Calbiochem 公司)，在 37°C 下培養 30 分鐘。添加被檢測化合物的稀釋液及 CRF (30 nM)，在 37°C 下再培養 10 分鐘，藉由離心 ($500 \times g$, 5 分鐘)，收集細胞，於離析緩衝液 (Amersham pharmacia 公司) 中溶解細胞，利用 ELISA 法定量細胞內的 cAMP 產生量。ELISA 係使用 cAMP EIA 系統 (BIOTRAK™ Amersham pharmacia 公司)。

(2) 腺嘌呤核苷酸環化酶活性抑制能力的計算：所得到的數據之處理係利用下述方法進行。以添加 30 nM 之 CRF 的細胞的 cAMP 的產生量為 100% (對照組)，以相對於對照組的百分比 (對照組%) 顯示各試料的值。以被檢測物質的濃度為橫軸，control) 表示。被檢物質之濃度為橫軸、% (對照組%) 為縱軸作圖，利用 50% (對照組%) 所示之濃度計算出 IC_{50} 值 (表 2)。

表 1

實施例編號	CRF1 受體結合能力 IC ₅₀ (nM)
1	100
2	500
3	600
6	1000
12	1500
13	2500
23	1500
33	1000
38	3000
44	400
45	1500
67	200
74	1400

表 2

實施例編號	腺嘌呤核苷酸環化酶活性 IC ₅₀ (nM)
1	100
13	500
67	600

5

本發明化合物具有對 CRFR 之優異結合能力，能經由 CRF 有效地抑制腺嘌呤核苷酸環化酶的活性。

藉由本發明，可提供具有 CRF 受體之拮抗作用的新穎化合物、其藥理學上可接受的鹽類及其水合物。根據本發明之化合物、或其藥理學上可接受的鹽類，或其水合物，對於 CRF 受體具有優異的拮抗作用、低毒性，且安全性高，作為醫藥的有用性極高。因此，根據本發明之化合物等，可用於與 CRF 及／或其受體相關之疾病的治療及預防，

特別是用於作為憂鬱症、憂鬱症狀（重憂鬱症、單發性憂鬱症、再發性憂鬱症、因憂鬱症產生的幼兒虐待、產後憂鬱症等）、妄想症、焦慮症、全面性焦慮障礙、恐慌障礙、恐怖症、強迫性障礙、心的外傷後精神緊張障礙、

- 5 症候群、自閉症、感情障礙、情緒障礙、兩極性障礙、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、Crohn病（クローン病）、下痢、便秘、術後腸梗塞、伴隨精神緊張之胃腸機能異常、神經性嘔吐等的治療及預防劑。

10 **【圖式簡單說明】**

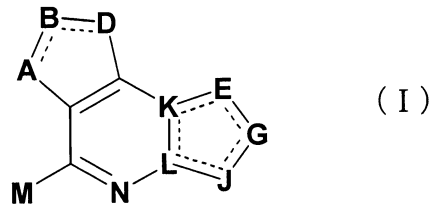
無

【圖式之主要元件代表符號表】

無

伍、中文發明摘要：

本發明係關於提供對於促腎上腺皮質激素釋放因子受體具有優異拮抗活性的新穎化合物。換言之，本發明係提供以下式表示之化合物及其藥理學上可接受之鹽類及其水合物。



式中 A、B 及 D 為相同或不同，由下述基團表示：

式 $-(CR^1R^2)_m-$ (式中 R^1 及 R^2 為相同或不同地為 C_{1-6} 烷基等)

$-NR^3-$ (式中 R^3 為氫原子)

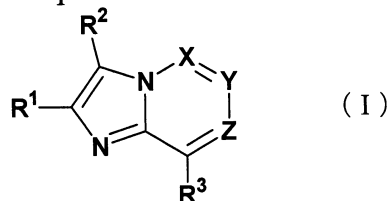
E 及 G 為相同或不同，式 $-(CR^6R^7)_p-$ (式中 R^6 及 R^7 係相同或不同地為氫；p 為整數 0、1 或 2)

J 為亦可經由可經鹵素取代的 C_{1-6} 烷基取代的碳原子或氮原子；

M 為氫原子、鹵素原子、亦可經取代的 C_{1-6} 烷基；
部分構造 $---$ 係表示單鍵或雙鍵結合。

陸、英文發明摘要：

This invention provides a novel compound having an excellent antagonistic effect to Corticotropin-releasing-factor receptors. That is, a compound having the following formula and the salts and hydrates thereof are provided:



wherein

A, B and D, the same or differently, stand for the following groups: the formula of $-(CR^1R^2)_m-$ (wherein R^1 and R^2 the same or differently, stand for C_{1-6} alkyl group and the like, or $-NR^3-$ (wherein R^3 stands for hydrogen atom);

E and G, the same or differently, stand for the formula of $-(CR^6R^7)_p-$ (wherein R^6 and R^7 , the same or differently, stand for hydrogen atom; and p is 0, 1 or 2);

J stands for a carbon atom or a nitrogen atom each of which may be substituted by halogen-substitutable C_{1-6} alkyl group;

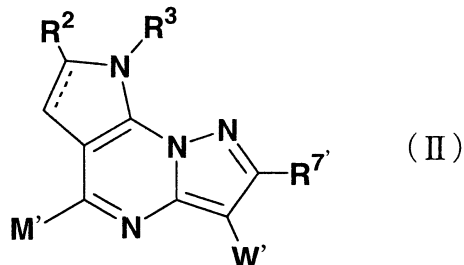
M stands for hydrogen atom, halogen atom, or substitutable C_{1-6} alkyl group; and

partial structure $---$ stands for a single bond or a double bond.

拾、申請專利範圍

第 89126373 號專利申請案 申請專利範圍修正本 95.09.14

1. 一種如下式表示之化合物或其藥理學上可接受的鹽類，



5

(式中，

R^2 係表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基苯基；

10

 R^3 係表示

(i) 氫原子；

(ii) 式 $-COR^4$ (式中 R^4 為 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-4} 烷基、苯基)；(iii) $-S(O)_nR^5$ (式中 R^5 為 C_{1-6} 烷基、苯基 C_{1-4} 烷基、苯基； n 為整數 0、1 或 2 之整數)；

15

(iv) 可選擇性地經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代的 C_{1-10} 烷基；(v) 可選擇性地經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代的 C_{2-10} 烯基；

20

(vi) 可選擇性地經由至少一選自於下述 A 群之基團所取代的 C_{2-10} 炔基；

(vii) 苯基；或

(viii) 苯環，係可由經選擇性縮合之 C_{1-4} 烷基所
取代之 C_{3-8} 環烷基表示；

部分構造---係表示單鍵或雙鍵結合；

5 上述定義中的 A 群係由下述基團組成之組群：

(1) 鹵素原子；

(2) 羥基；

(3) 硝基；

(4) 胺基；

10 (5) 羧基；

(6) C_{1-6} 烷氧基羰基；

(7) 式 $-S(O)_rR^{15}$ (式中 r 為整數 0、1 或 2 之整數；
 R^{15} 為

(i) 氫原子；

15 (ii) C_{1-6} 烷基；

(iii) 式 $-NR^{16}R^{17}$ - (式中 R^{16} 及 R^{17} 係相同或不
同地為氫原子、可選擇性地由苯基所取代
的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷醯基、苯基 C_{1-4} 烷基、
苯基)；

20 (iv) 苯基 C_{1-4} 烷基；或

(v) 苯基；

(8) 式 $-NR^{18}R^{19}$ - (式中 R^{18} 及 R^{19} 係相同或不同地
為氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-4} 烷醯基) 表示之基
團；

(9) C₁₋₆ 烷基；

(10) C₁₋₆ 烷氧基；

(11) 可選擇性地經由 C₁₋₄ 烷基所取代之 C₃₋₈ 環烷基；

5 (12) C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；及

(13) 苯基；

M' 表示氫原子、鹵素原子或 C₁₋₆ 烷基；

R^{7'} 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基，

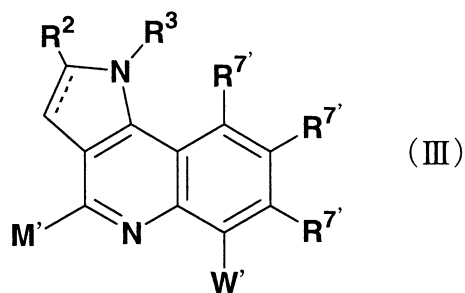
10 W' 為①鹵素原子、可選擇性地以鹵素原子所取代之 C₁₋₆ 烷基及可選擇性地由 C₁₋₆ 烷氧基中選出之 1 至 3 基團所取代之苯基，

②鹵素原子、可選擇性地以鹵素原子所取代之 C₁₋₆ 烷基及可選擇性地由 C₁₋₆ 烷氧基中選出之 1 至 3 基團所取代之吡啶基，

15 ③鹵素原子、可選擇性地以鹵素原子所取代之 C₁₋₆ 烷基及可選擇性地由 C₁₋₆ 烷氧基中選出之 1 至 3 基團所取代之噻噁基，或

20 ④鹵素原子、可選擇性地以鹵素原子所取代之 C₁₋₆ 烷基及可選擇性地由 C₁₋₆ 烷氧基中選出之 1 至 3 基團所取代之呋喃基。

2. 一種如下式表示之化合物或其藥理學上可接受的鹽類，



(式中， R^2 、 R^3 、 $R^{7'}$ 、 M' 、 W' 及部分構造---之意義係與申請專利範圍第1項之定義相同)。

3. 如申請專利範圍第1或2項之化合物或其藥理學上可接受的鹽類，其中：

R^3 係表示

- (i) 氫原子；
- (ii) 可選擇性地經由1至3個選自於下述C群之基團所取代的 C_{1-10} 烷基；
- 10 (iii) 可選擇性地經由1至3個選自於下述C群之基團所取代的 C_{2-10} 烯基；
- (iv) 可選擇性地經由1至3個選自於下述C群之基團所取代的 C_{2-10} 炔基；

(v) C_{3-8} 環烷基表示；

15 上述定義中的C群係由下述基團組成之組群：

- (1) 鹵素原子；
- (2) 羥基；
- (3) 硝基；
- (4) 胺基；
- 20 (5) 羧基；
- (6) C_{1-6} 烷氧基羰基；

- (7) C₁₋₆ 烷氧基；
- (8) C₃₋₈ 環烷基；及
- (9) 苯基。

- 4. 一種可作為促腎上腺皮質激素釋放因子 (CRF；
- 5 Corticotropin-releasing-factor) 受體拮抗劑之醫藥組成物，包含如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之化合物或其藥理學上可接受的鹽類。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

