

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96105358

※ 申請日期：96.2.13

※IPC 分類：

C07D 23/91 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61K 31/4355 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之經氮雜環基取代的芳基噻吩并嘧啶酮，其製備方法及其作為醫藥之用途

NOVEL AZACYCLYL-SUBSTITUTED ARYLTHIENOPYRIMIDINONES,

PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

☐ 指定

為應受送達人

代表人：(中文/英文)(簽章)

1. 魏麥可/WEIN, ELMAR-MICHAEL

2. 魯波/RUPP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城 D-65926

D-65926 Frankfurt am Main, Germany

國籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

三、發明人：(共 6 人)

姓名：(中文/英文)

1. 史路得/SCHWINK, LOTHAR

2. 史丹林/STENGELIN, SIEGFRIED

3. 古麥特/GOSSEL, MATTHIAS

4. 漢葛哈/HESSLER, GERHARD

5. 韓特丹/HAACK, TORSTEN

6. 李比塔/LENNIG, PETRA

國 籍：(中文/英文)

1.-6.均為德國/GERMANY

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2006 年 2 月 15 日；10 2006 007 046.1

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

6. 李比塔/LENNIG, PETRA

國 籍：(中文/英文)

1.-6.均為德國/GERMANY

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

德國；西元 2006 年 2 月 15 日；10 2006 007 046.1

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關經氮雜環基取代的芳基噻吩并嘧啶酮與其衍生物、及其生理上可容忍之鹽與具生理功能之衍生物、其製備、包含本發明至少一種經氮雜環基取代的芳基噻吩并嘧啶酮或其衍生物之醫藥、及使用本發明經氮雜環基取代的芳基噻吩并嘧啶酮或其衍生物作為醫藥之用途。

【先前技術】

其整體結構與本申請案敘述之經氮雜環基取代的芳基噻吩并嘧啶酮與其衍生物類似及具有藥理作用之化合物已見述於先前技藝。因此，例如，WO2005/042541 敘述作為 MCH R1 拮抗劑之 3-(4-胺苯基)噻吩并嘧啶-4-酮衍生物，可用於治療肥胖症、糖尿病、沮喪與焦慮狀況。WO 03/033476 揭示具有 MCH R1-拮抗劑效應之雙環嘧啶酮衍生物，可用於治療肥胖症，及 WO 03/033480 揭示適於作為 MCH R1 拮抗劑用之內醯胺衍生物。

用於治療肥胖症之具 MCH 拮抗劑效應之化合物見述於先前技藝(例如：WO2005047293、WO2004092181、WO2005103039、WO2004024702、WO2001021577、WO2003035624、WO2002089729、WO2002006245、WO2002002744、WO2002057233、WO2003045313、WO2003097047、WO2002010146、WO 2003087044)。

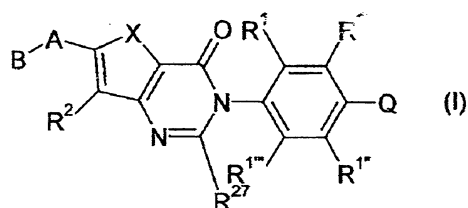
【發明內容】

本發明之目的在於提供引致哺乳動物體重減少之化合

物，其適用於預防及治療肥胖症與糖尿病及其各種後遺症。

令人驚奇地，頃發現調節 MCH 受體活性之一系列化合物。特別是，該等化合物之特徵在於對 MCH1R 之拮抗作用。

5 因此，本發明乃有關具下式 I 之化合物，



式中各符號之意義為：

R1、R1'、R1''、R1'''

彼此獨立地為 H、F、Cl、B、I、OH、CF₃、NO₂、CN、
 10 OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷
 基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、
 (C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、
 (C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-伸烷
 基-芳基、S-芳基、N(R3)(R4)、SO₂-CH₃、COOH、
 15 COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R5)(R6)、N(R7)CO(R8)、
 N(R9)SO₂(R10)、CO(R11)、(C(R12)(R13))_x-O(R14)；
 較佳為 H、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、
 O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
 S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-
 20 環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₀-C₈)-
 伸烷基-芳基、CO(C₁-C₆)-烷基；

特佳為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

極特佳為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

其中較佳為至少兩個，特佳為至少三個或所有 R1、

5 R1'、R1''與 R1'''等原子團為 H；

R3、R4、R5、R6、R7、R9

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

● R3 與 R4、R5 與 R6

10 彼此獨立地，視需要和與其結合之氮原子一起形成 5
至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、
N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原
子；

R8、R10、R11

15 彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基；較佳為彼此獨
立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

● R12、R13

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；較佳為彼此獨立地為
H；

20 R14 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基；較佳為彼此獨立地為 H、
(C₁-C₆)-烷基；

x 0、1、2、3、4、5、6；

R2 H、F、Cl、B、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷

基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、
 O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、
 (C₀-C₈)-伸烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、S-芳
 基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-
 5 烷基、CON(R17)(R18)、N(R19)CO(R20)、
 N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、(C(R24)(R25))_x、-O(R26)；
 較佳為 H、F、Cl、B、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、
 O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基；

10 特佳為 H、F、Cl、Br、CF₃、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；
 極特佳為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；
 特別極特佳為 H；

R15、R16、R17、R18、R19、R21

15 彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R15 與 R16、R17 與 R18

彼此獨立地，視需要和與其結合之氮原子一起形成 5
 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、
 20 N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原
 子；

R20、R22、R23

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、芳基；較佳為彼此獨
 立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R24、R25

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R26 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基；較佳為 H、(C₁-C₆)-烷基；

x' 0、1、2、3、4、5、6；

5 R27 H、(C₁-C₆)-烷基，較佳為 H；

X S、O、C(R30)=C(R30')；較佳為 S、O；特佳為 S；

R30、R30'

彼此獨立地為 H、F、Cl、B、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、芳基，視需要被 F、Cl、Br、O(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基取代；

較佳為 H、F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

特佳為 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

極特佳為 H；

A 化學鍵或具有 1 至 8 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、伸環烷基(較佳為伸環丙基)、C≡C 之組群，而產生化學上合理之原子團；

較佳為化學鍵或具有 1 至 6 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C 之組群而產生化

學上合理之原子團；

特佳為化學鍵或具有 1 至 5 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C 之組群而產生化學上合理之原子團；

極特佳為化學鍵或具有 1 至 5 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C 之組群而產生化學上合理之原子團，其中該連接基不含 O-CO 或 CO-O 等基團；

10 R31、R34、R34'

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R32、R33

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基；

B H、N(R35)(R36)、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、
15 (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧、氮與硫之組群之 0 至 4 個雜原子之 3 至 10 員單、雙、三或螺環，其中該環系可附加地被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-
20 -(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基；

較佳為 H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-

烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、
 含有選自氧、氮與硫之組群之 0 至 4 個雜原子之 3 至
 10 員單、雙或螺環，其中該環系可附加地被 F、Cl、
 Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、
 5 (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮
 基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、
 N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代；
 特佳為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷
 基、含有選自氧、氮與硫之組群之 0 至 3 個雜原子之
 10 3 至 10 員單、雙或螺環，其中該環系可附加地被 F、
 Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-
 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷
 基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、
 COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或
 15 SO₂CH₃ 取代；
 極特佳為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
 烷基、含有選自氧、氮與硫之組群之 0 至 3 個雜原子
 之 3 至 10 員單、雙或螺環，其中該環系可附加地被 F、
 Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-
 20 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷
 基、酮基、CO(R37)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、
 N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

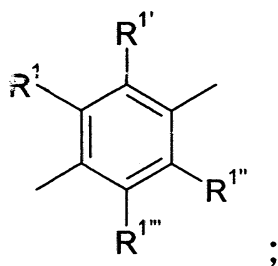
R38 與 R39、R42 與 R43

彼此獨立地，視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43 較佳為彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

● Q 具有一個氮原子及選自 N、O 與 S 之組群之 0 至 3 個另外的雜原子之單、雙、三或螺環飽和或部分不飽和環結構，其中諸環之結構可為螺旋鍵合、稠合或橋式鍵合，其中該環系可被一或多個下述取代基取代：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))₀-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48，其中 Q 總共含有至少兩個 N 原子；

Q 較佳為經由該 Q 基團之環氮原子連接於基團



20 R44 H、(C₁-C₈)-烷基；

R45、R46

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、OH、(C₃-C₈)-環烷基、
(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；較佳為 H、(C₁-C₆)-烷基；
特佳為 H；

o、p 彼此獨立地為 0、1、2、3、4、5、6；較佳為 0、1、
5 2、3、4；

R47、R48

彼此獨立地為 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、
CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、
CO₂(R55)、SO₂Me、CN、具有選自 N、O 與 S 之組群
10 之 0 至 3 個雜原子之 3 至 10 員環系，該環系可被一或
多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、
O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
CO(R56)、酮基、OH；

R49、R50、R51、R52、R55、R56

15 彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R49 與 R50

視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該
環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、
20 氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；

R53、R54

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO(R57)、
(C(R58)(R59))_q-R60、CO(C(R61)(R62))_r-R63、

CO-O(C₁-C₈)-烷基；或 R53 與 R54 和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10 員單、雙或螺環，該環除了氮原子外，可包含選自 N、O 與 S 之組群之 0 至 3 個附加雜原子，及可附加地被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、
 5 酮基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-
 烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、
 N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R53 較佳為：

10 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧
 基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、
 CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、
 CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54 較佳為：

15 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或

R53 與 R54 較佳為和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10
 員單、雙或螺環，該環除了氮原子外，可包含選自氧、
 20 氮與硫之組群之 0 至 3 個另外的雜原子，其中該雜環
 系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-
 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷
 基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、
 COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或

SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R53、R54 極特佳為：

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
 5 -(C₁-C₄)-烷基；或 R53 與 R54 和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10 員單、雙或螺環，該環除了氮原子外，
 可包含選自氧、氮與硫之組群之 0 至 2 個附加雜原子，
 其中該雜環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-
 烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
 羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、羥基、
 10 N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R58、R59

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、
 R71

15 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

R69 與 R70

視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該
 環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、
 20 氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；

q、r 彼此獨立地為 0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63

彼此獨立地為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、
 COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、

CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、含有得自 N、O 與 S 之組群之一或多個雜原子之 3 至 12 員單、雙或螺環，該 3 至 12 員環可含有例如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-
 5 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基與 COOH 等另外之取代基；

10 較佳為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、含有選自 N、O 與 S 之組群之一或多個雜原子之 3 至 12 員單、雙或螺環，該 3 至 12 員環可含有例如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 15 -(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)及 SO₂(C₁-C₆)-烷基等另外之取代基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

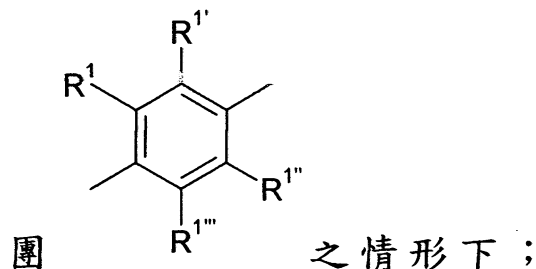
20 或

R72 與 R73、R76 與 R77

彼此獨立地，視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原

子；

於 Q 為具有一個氮原子與另外的氮原子之單環飽和 6 至 7 員環結構，其中該 Q 基團係經由其環氮原子連接於基



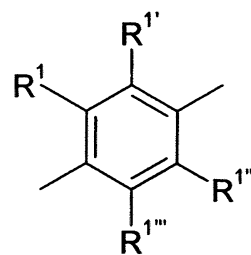
5 B 為非芳族環，其中 B 之進一步意義為上述有關 B 之意義；

及

於 Q 為具有一個氮原子而無另外的雜原子之單環飽和 5 至 7 員環結構，其中該環結構被取代基 (C(R45)(R46))₀-R47 取代，

其中

R47 為 N(R53)(R54)，及



該 Q 基團係經由其環氮原子連接於基團之情形下；

15 B 不為未經取代之苯環。

式(I)化合物之特徵為，相較於具類似結構之化合物，於水性介質中具有增進之溶解性，同時具有高活性。本發明之較佳化合物特別值得注意的為對 hERG 通道之低封阻

性。相較於先前技藝化合物，本發明之較佳化合物進一步展現增進之代謝穩定性。

取代基 R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14、R15、R16、R17、R18、R19、
 5 R20、R21、R22、R23、R24、R25、R26、R27、R27'、R28、R28'、R29、R29'、R30、R30'、R31、R32、R33、R34、R34'、R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'、R44、R45、R46、R47、R51、R52、R53、R54、R55、
 ● R56、R57、R58、R59、R60、R61、R62、R63、R64、R65、
 10 R66、R67、R68、R69、R70、R71、R72、R73、R74、R76、R77 與 R78 中之烷基、烯基與炔基等原子團可為直鏈、分支鏈及/或視需要被取代基例如 (C₁-C₄)-烷氧基或鹵素取代。同理運用於當烷基、烯基與炔基等原子團為另一基團之一部分時，例如，為烷氧基(例如 (C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
 15 烷基)之一部分。適當的鹵素為氟、氯、溴與碘，較佳為氟、氯與溴，特佳為氟。

● 烷基之實例為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基與辛基。其中亦包含彼等原子團之正異構物及分支鏈異構物例如異丙基、異丁基、異戊基、第二丁基、第三丁
 20 基、新戊基、3,3-二甲基丁基等。除非另外說明，否則烷基一詞附加地包含未經取代或視需要被一或多個另外的原子團(例如，1、2、3 或 4 個相同或不同原子團例如 (C₁-C₄)-烷氧基或鹵素)取代之烷基原子團。被鹵素取代的烷基之實例為鹵化烷基例如 CF₃、CHF₂、CH₂F、3-氟丙-1-基、2,2,1,1-

四氟乙基。此外該等附加取代基亦可能出現於該烷基原子團之任何位置。除非另行界定，否則烷基原子團較佳為未經取代。

本申請案說明書中之環烷基意指環烷基與環烷基-烷基(依次被環烷基取代之烷基)，其中環烷基具有至少 3 個碳原子。環烷基原子團之實例為：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基與環癸基。適當時亦可為多環環系，例如十氫萘基、降萘烷基、萘烷基或金剛烷基。該等環烷基原子團可為未經取代或視需要被如上文烷基原子團例示之一或多個另外原子團取代。除非另行界定，否則環烷基原子團較佳為未經取代。

烯基與炔基之實例為：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、2-丁炔基或 3-丁炔基。

本申請案說明書中之環烯基意指環烯基原子團與環烯基-烷基原子團(被環烯基取代之烷基)，其包含至少 3 個碳原子。環烯基之實例為：環戊烯基、環己烯基、環庚烯基與環辛烯基。

烯基原子團與環烯基原子團可具有一至三個共軛或非共軛雙鍵(亦為鏈-二烯基與鏈-三烯基原子團)，較佳為一個雙鍵呈直鏈或分支鏈。同理運用於炔基原子團之三鍵。該等烯基與炔基原子團可為未經取代或視需要被如上文烷基原子團例示之一或多個另外的原子團取代。除非另行界定，否則烯基與炔基原子團較佳為未經取代。

芳基於本發明中係指衍生自不含環雜原子的單環或雙環芳族化合物之原子團。當芳基係指不為單環系時，第二環亦可能存在飽和型(全氫型)或部分飽和型(例如二氫型或四氫型)，其中各型均為已知且穩定。本發明中之芳基一
5 詞亦包含例如二環均為芳族之雙環原子團及其中只有一環為芳族之雙環原子團。芳基之實例為：苯基、萘基、二氫茛基、1,2-二氫萘次甲基、1,4-二氫萘次甲基、茛基或1,2,3,4-四氫萘基。除非另行界定，否則芳基原子團較佳為未經取代。芳基特佳為苯基或萘基。

10 雜芳基原子團意指衍生自包含環雜原子，較佳為 N、O 或 S 之單環或雙環芳族化合物之原子團。除此以外，對於芳基原子團之敘述亦應用於雜芳基原子團。

「三環」意指具有被一個以上化學鍵連接在一起的 3 個環之結構。此等系統之實例為具有 3 個環之稠合系及具
15 有稠合環系之螺環。

本申請案說明書中之多環基(雙、三或螺環結構)意指衍生自螺烷類、稠合環系或橋式鍵合環系之基團。螺烷類之特徵為具有僅共有一個碳原子的兩個環，此二環之環平面互相垂直。於稠合環系中，兩個環以俾使彼等共有兩個
20 原子之方式連接在一起。此類型之鍵結包括「正稠合」。橋式鍵合環系係於環的兩個未鄰接原子間具有碳原子及/或雜原子之橋鍵之環系。

本發明說明書中之「化學上合理之原子團」意指於室溫及大氣壓力下穩定之原子團。於本發明說明書中，式(I)

化合物基團 A 界定中之「化學上合理之原子團」較佳為意指於基團各個成員間沒有雜原子-雜原子鍵結之基團。

5 本申請案說明書中之「非芳族」環較佳為意指飽和或部分不飽和之環。關於此點，根據本申請案之部分不飽和環具有一個或，適當時，多個雙鍵，惟該部分不飽和環非為芳族。本申請案說明書中之「非芳族」亦涵蓋「非雜芳族」環。

10 式 I 化合物可具有一或多個不對稱中心。因此式 I 化合物可呈其消旋體、富含鏡像異構物之混合物、純鏡像異構物、非鏡像異構物及非鏡像異構物之混合物等形式存在。本發明涵蓋式 I 化合物之所有彼等異構物形式。縱使在某些情形下未明確詳述，彼等異構物形式亦可利用已知方法製得。

15 醫藥上可接受之鹽，由於其在水中的溶解度比起始或基礎化合物高，因此特別適用於醫藥用途。彼等鹽須具有醫藥上可接受之陰離子或陽離子。本發明化合物之適當之醫藥上可接受之酸加成鹽為無機酸例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸與硫酸之鹽，及有機酸例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、馬來酸、蘋果酸、甲磺酸、琥珀酸、對甲苯磺酸與酒石酸之鹽。適當之醫藥上可接受之鹼性鹽為銨鹽、鹼金屬鹽(例如鈉與鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鎂與鈣鹽)、及搓美塔莫(trometamol, 2-胺基-2-羥甲基-1,3-丙二醇)之鹽。

20

具有醫藥上不接受的陰離子之鹽，例如，三氟乙酸鹽，同樣隸屬於本發明架構內，以作為製備或純化醫藥上可接受鹽之有用中間體及/或供非治療用途(例如活體外應用)。

5 本文所用之「具生理功能之衍生物」係指本發明式 I 化合物之任何生理上可容忍之衍生物，例如，投與哺乳動物(例如人類)後，能(直接或間接)形成式 I 化合物或其活性代謝物之酯。

具生理功能之衍生物包含本發明化合物之前驅藥物，例如見述於 H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 10 57-61 者。該等前驅藥物可於活體內代謝成為本發明化合物。彼等前驅藥物本身可具或不具活性。

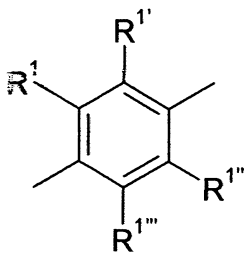
本發明化合物亦可呈不同之多晶形式存在，例如非晶及結晶等多晶形式。本發明化合物之所有多晶形式均隸屬本發明架構之內，且為本發明之進一步態樣。

15 下文所有提及「式 I 化合物」者均係指如上文所述之式 I 化合物，及其如本文所述之鹽、溶劑合物與具生理功能之衍生物。

如果諸原子團或取代基於式 I 化合物中出現一次以上，彼等均可彼此獨立地具有指示之意義且彼此相同或不同。 20

化合物 I 中之諸符號較佳為彼此獨立地具有下述意義；

於 Q 為具有一個氮原子與另外的氮原子之單環飽和 6 至 7 員環結構，其中該 Q 基團係經由其環氮原子連接於基



團

之情形下；

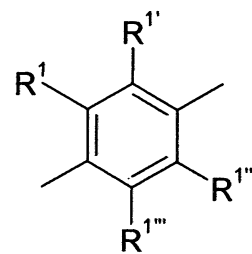
B 為非芳族環，其中 B 之進一步意義為上述有關 B 之意義；

及

5 於 Q 為具有一個氮原子而無另外的雜原子之單環飽和 5 至 7 員環結構，其中該環結構被取代基 (C(R45)(R46))₀-R47 取代，

其中

R47 為 N(R53)(R54)，及



10 該 Q 基團係經由其環氮原子連接於基團 之情形下；

B 不為未經取代之苯環。

R1、R1'、R1''、R1'''

彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、
 15 OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
 S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-
 環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₂-C₆)-炔基、O-(C₀-C₈)-

伸烷基-芳基、 $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基；

特佳為 H、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、 OCF_3 、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基；

極特佳為 H、F、Cl、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基；

- 5 其中較佳為至少兩個，特佳為至少三個或所有 R_1 、 R_1' 、 R_1'' 與 R_1''' 原子團為 H。

R_2 H、F、Cl、B、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -炔基；

- 10 特佳為 H、F、Cl、Br、 CF_3 、CN、 OCF_3 、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基；
極特佳為 H、F、Cl、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基；
特別極特佳為 H。

R_{27} 為 H。

- 15 X S、O；特佳為 S；

● A 化學鍵或具有 1 至 6 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}_{31})$ 、CO、 $\text{C}(\text{R}_{32})(\text{R}_{33})$ 、 $\text{C}(\text{R}_{34})=\text{C}(\text{R}_{34}')$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 之組群而產生化學上合理之原子團；

- 20 特佳為化學鍵或具有 1 至 5 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、 SO_2 、 $\text{N}(\text{R}_{31})$ 、CO、 $\text{C}(\text{R}_{32})(\text{R}_{33})$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 之組群，而產生化學上合理之原子團；

極特佳為化學鍵或具有 1 至 5 個成員之連接基，其中

該等成員係選自包括 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C 之組群，而產生化學上合理之原子團，其中該連接基未包含 O-CO 基團；

5 特別較佳為化學鍵或具有 1 至 5 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C 之組群，而產生化學上合理之原子團；其中該連接基不含 O-CO 或 CO-O 基團；

10 特別特佳為化學鍵或選自包括 O、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C≡C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C≡C 的組群之元件；

15 特別極特佳為選自包括 O、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C≡C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C≡C 的組群之元件；其中

R31、R34、R34'

20 彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R32、R33

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基。

於本發明之一具體實例中，A 為：

A 具有 1 至 8 個成員之連接基，其中該等成員係選自包

括 O、S、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、伸環烷基，較佳為伸環丙基、C≡C 之組群而產生化學上合理之原子團；

5 較佳為具有 1 至 6 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C 之組群而產生化學上合理之原子團；

10 特佳為具有 1 至 5 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C 之組群而產生化學上合理之原子團；

極特佳為具有 1 至 5 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C≡C 之組群而產生化學上合理之原子團，其中該連接基不含 O-CO 基團；

15 特別較佳為化學鍵或選自包括 O、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C≡C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C≡C 的組群之元件；

20 其中 R31、R32、R33、R34 與 R34' 等原子團具有前述意義。

B H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧、氮與硫之組群之 0 至 4 個雜原子之 3 至 10 員單、

雙或螺環，其中該環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代；或其中該環系可經由=C(R43')連接於 A；

特佳為 H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、含有選自氧、氮與硫之組群之 0 至 3 個雜原子之 3 至 10 員單、雙或螺環，其中該環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代；或其中該環系可經由=C(R43')連接於 A；

極特佳為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、含有選自氧、氮與硫之組群之 0 至 3 個雜原子之 3 至 10 員單、雙或螺環，其中該環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代；其中

R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43 為

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R38 與 R39、R42 與 R43

彼此獨立地視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子。

於較佳具體實例中，B 為：

● B H、N(R35)(R36)、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 4 個雜原子之 3 至 10 員單、雙、三或螺環非芳族環，其中該環系可附加地被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基；或其中該環系可經由=C(R43')連接於 A；

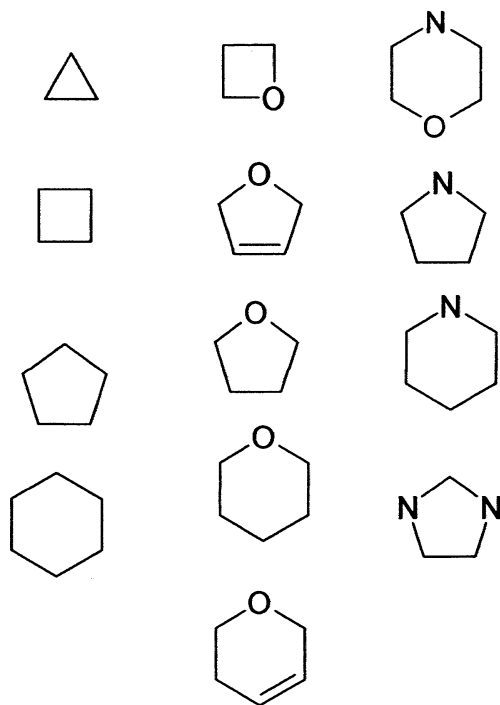
● 較佳為 H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 4 個雜原子之 3 至 10 員單、雙或螺環非芳族環，其中該環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷

基、酮基、 $\text{CO}(\text{R}37)$ 、 $\text{CON}(\text{R}38)(\text{R}39)$ 、羥基、 $\text{COO}(\text{R}40)$ 、 $\text{N}(\text{R}41)\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{N}(\text{R}42)(\text{R}43)$ 或 SO_2CH_3 取代；或其中該環系可經由 $=\text{C}(\text{R}43')$ 連接於A；

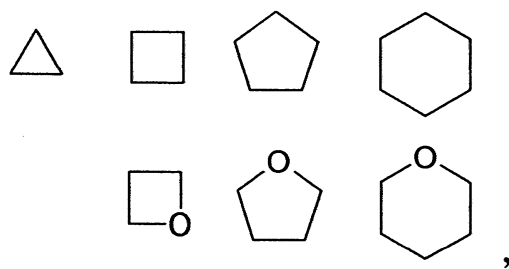
5 特佳為羥基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 3 個雜原子之 3 至 10 員單、雙或螺環非芳族環，其中該環系可附加地被 F、Cl、Br、 CF_3 、 NO_2 、CN、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、O- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、
10 羥基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、酮基、 $\text{CO}(\text{R}37)$ 、 $\text{CON}(\text{R}38)(\text{R}39)$ 、羥基、 $\text{COO}(\text{R}40)$ 、 $\text{N}(\text{R}41)\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、 $\text{N}(\text{R}42)(\text{R}43)$ 或 SO_2CH_3 取代；

極特佳為 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 3 個雜原子之
15 3 至 10 員單、雙或螺環非芳族環，其中該環系可附加地被 F、Cl、 CF_3 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、O- $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、羥基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、酮基、 $\text{CO}(\text{R}37)$ 、羥基、 $\text{N}(\text{R}41)\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -烷基、或 SO_2CH_3 取代；

20 特別較佳為羥基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -烯基、 $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -炔基、選自下述組群之 3 至 6 員非芳族單環：



其中該環系可附加地被甲基、乙基、OH、酮基取代；
 特別特佳為羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 5 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、
 選自下述組群之 3 至 6 員非芳族單環：



其中該環系可附加地被甲基、乙基、OH、酮基取代；
 其中

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43

10 彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

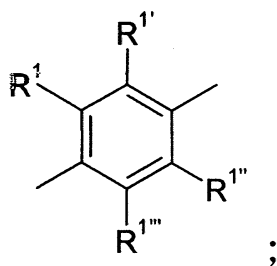
R38 與 R39、R42 與 R43

彼此獨立地視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；其中

5 R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43 較佳為彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

Q 具有一個氮原子及選自 N、O 與 S 之組群之 0 至 3 個另外的雜原子之單、雙、三或螺環飽和或部分不飽和環結構，其中諸環之結構可為螺旋鍵合、稠合或橋式鍵合，其中該環系可被一或多個下述取代基取代：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48，其中 Q 總共含有至少兩個 N 原子；

Q 較佳為經由該 Q 基團之環氮原子連接於基團



R44 為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R45、R46

20 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；特佳為 H；

o、p 彼此獨立地為 0、1、2、3、4；

R47、R48

- 彼此獨立地為 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、具有選自 N、O 與 S 之組群之 0 至 3 個雜原子之 3 至 10 員環系，該環系可被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、CO(R56)、酮基、OH；

● R49、R50、R51、R52、R55、R56

- 10 彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R49 與 R50

- 視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；

● R53 為、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

- 20 R54 為 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

或

R53 與 R54 較佳為和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10 員單、雙或螺環，該環除了氮原子外，可包含選自氧、

氮與硫之組群之 0 至 3 個另外的雜原子，其中該雜環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、CON(R65)(R66)、羥基、
 5 COO(R71)、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70)或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R53、R54 極特佳為：

(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基
 10 -(C₁-C₄)-烷基；或 R53 與 R54 和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10 員單、雙或螺環，該環除了氮原子外，可包含選自氧、氮與硫之組群之 0 至 2 個附加雜原子，其中該雜環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、羥基、
 15 N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代；

R58、R59

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R69、R70、R71

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

20 或

R69 與 R70

視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；

q、r彼此獨立地為 0、1、2、3、4、5、6；

R60 為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、
 N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、
 CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、含有選自 N、O
 與 S 之組群之一或多個雜原子之 3 至 12 員單、雙或
 螺環，該 3 至 12 員環可含有例如 F、Cl、Br、OH、
 CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-
 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、
 (C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、
 (C₃-C₈)-環烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、
 N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基與 COOH
 等另外之取代基；

較佳為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-
 烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、含有選自 N、O 與 S 之組群
 之一或多個雜原子之 3 至 12 員單、雙或螺環，該 3
 至 12 員環可含有例如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、
 CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-
 炔基、N(R76)(R77) 與 SO₂(C₁-C₆)-烷基等另外之取代
 基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

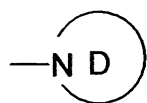
或

R72 與 R73、R76 與 R77

彼此獨立地視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子。

5 於較佳具體實例中，Q 為：

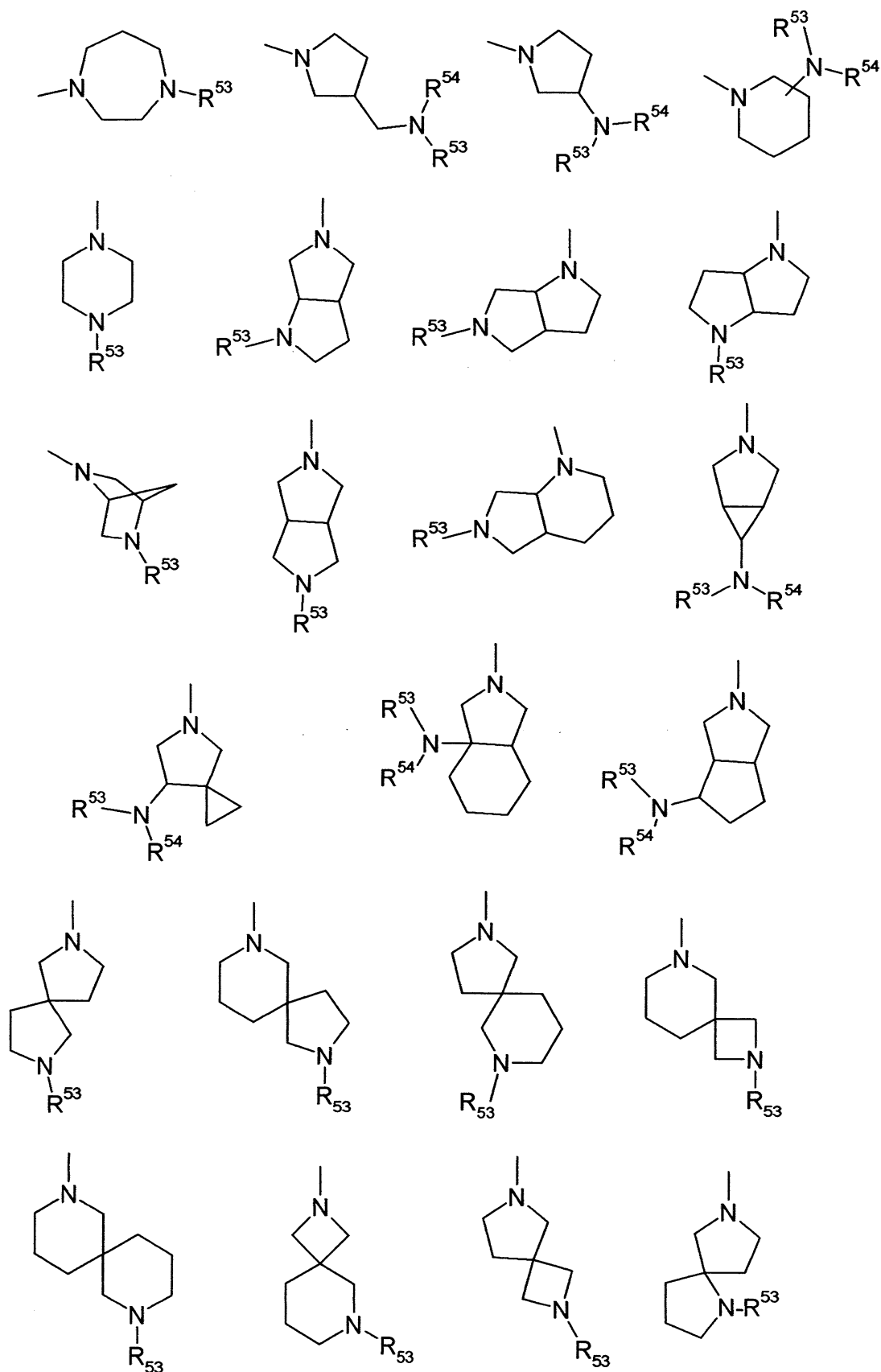
Q 具下式之基團：



其中該 D 環具有下述意義：

10 包含元件 N(R53)或 C(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))之飽和單環 5 至 7 員氮雜環；包含元件 N(R53)或 C(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))之飽和 6 至 11 員氮雜雙環或螺環；

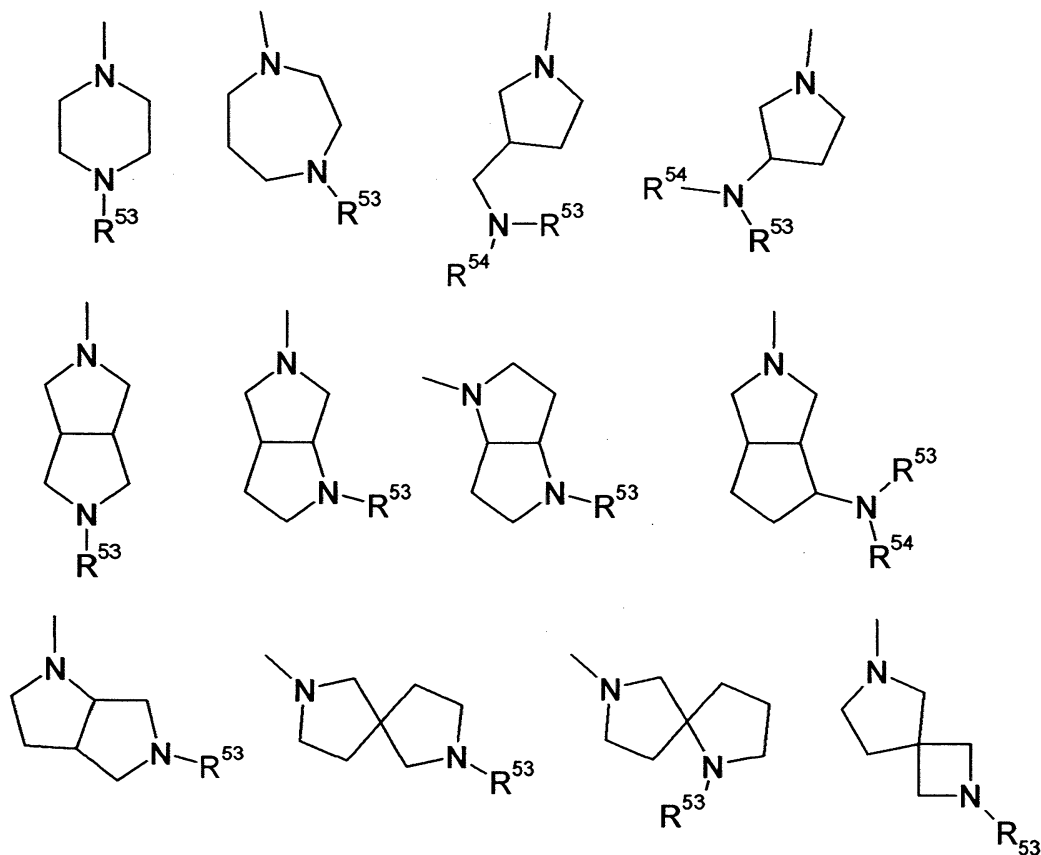
Q 較佳為：



其中該等基團可，除了 R53 與 R54 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-

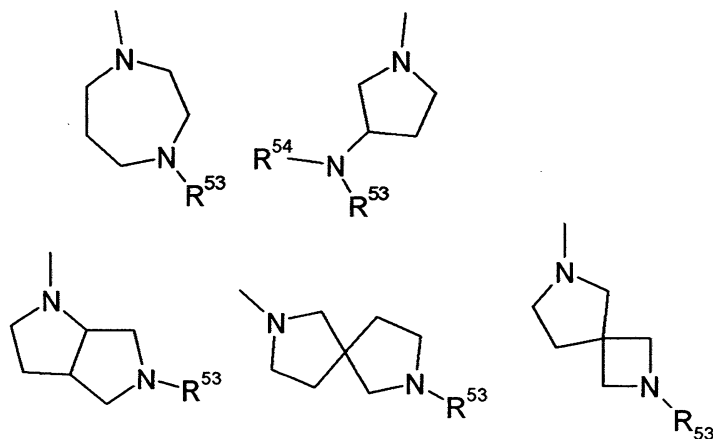
烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

Q 特佳為：



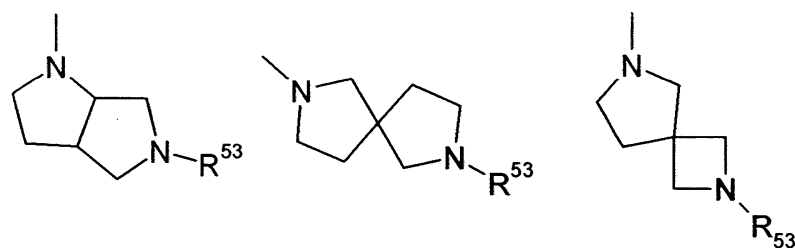
其中該等基團可，除了 R⁵³ 與 R⁵⁴ 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

Q 特佳為：



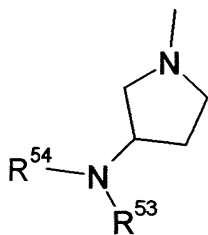
其中該等基團可，除了 R53 與 R54 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

Q 極特佳為：



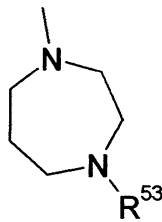
其中該等基團可，除了 R53 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

於進一步極特佳具體實例中，Q 具有下述意義：



其中該等基團可，除了 R53 與 R54 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

5 於進一步極特佳具體實例中，Q 具有下述意義：

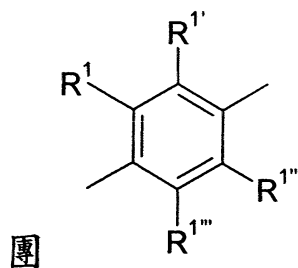


其中該等基團可，除了 R53 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

其中諸原子團及基團 R45、R53、R54 與 o 具有前述意義。

彼等條件應用於

Q 為具有一個氮原子與另外的氮原子之單環飽和 6 至 7 員環結構，其中該 Q 基團係經由其環氮原子連接於基



團 之情形下；

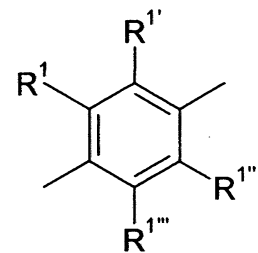
B 為具有上述 B 之意義之非芳族環；

及

Q 為具有一個氮原子而無另外的雜原子之單環飽和 5 至 7 員環結構，其中該環結構被取代基 (C(R45)(R46))₀-R47 取代，

5 其中

R47 為 N(R53)(R54)，及



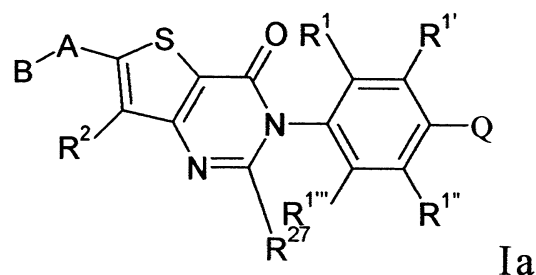
該 Q 基團係經由其環氮原子連接於基團
情形下；

B 不為未經取代之苯環。

10 於較佳具體實例中，本發明係有關具式 I 之化合物中 X 具有 X 之意義或 O 者。

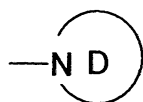
於進一步較佳具體實例中，本發明係有關具下式 Ia 之

● 化合物



15 式中

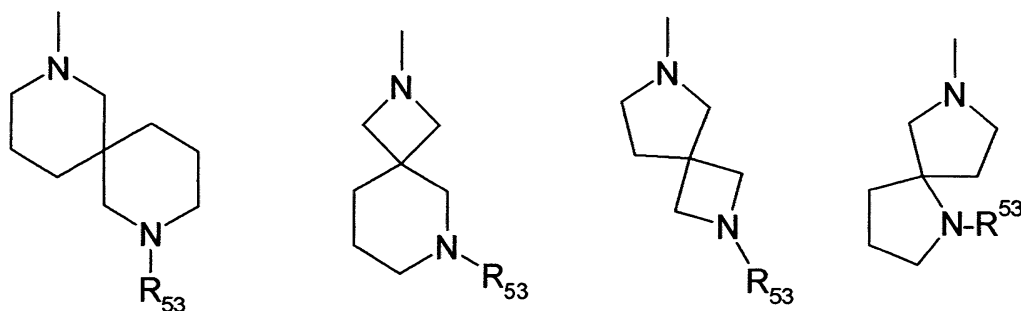
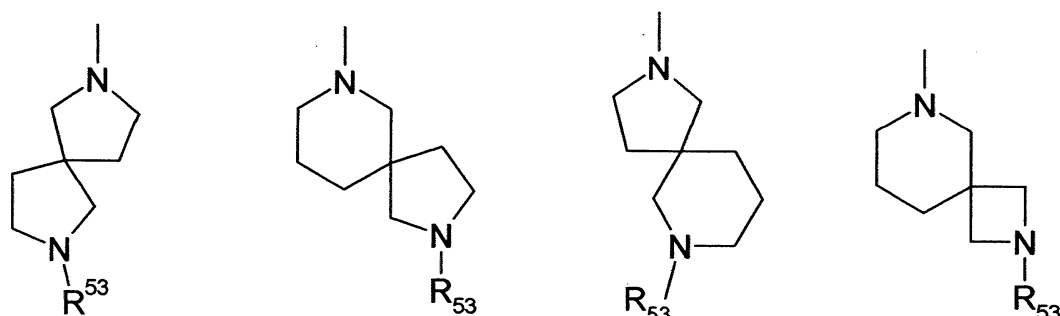
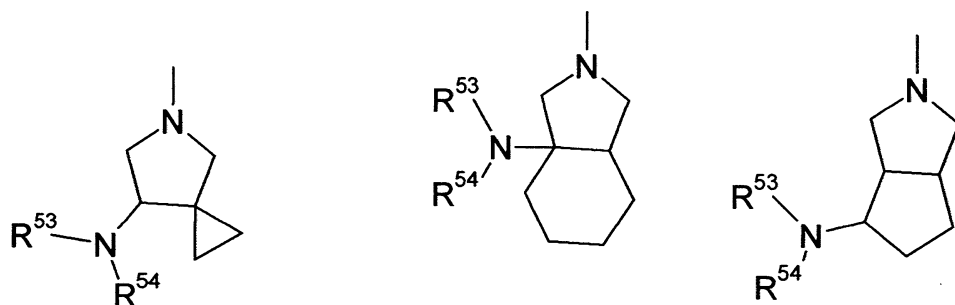
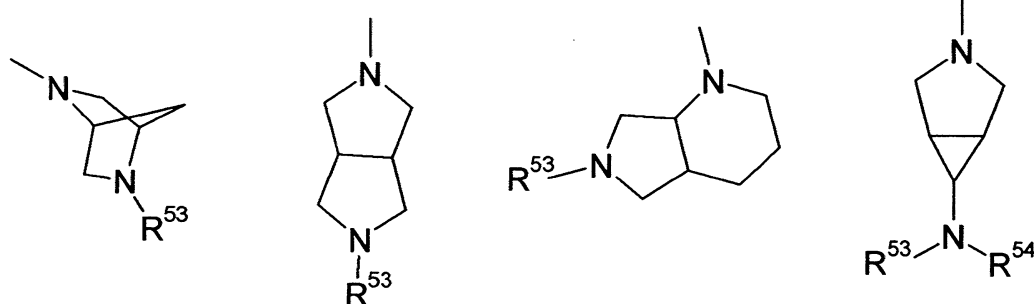
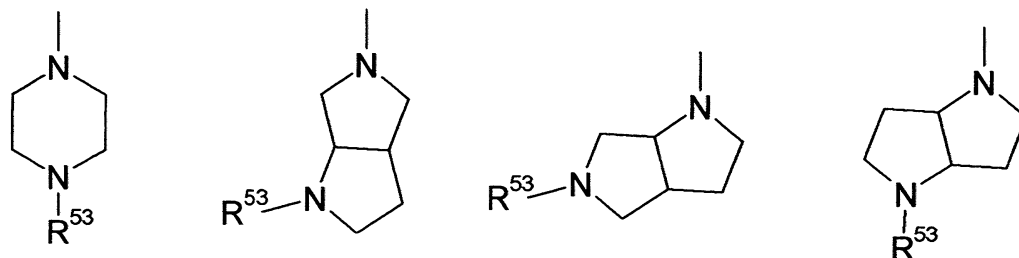
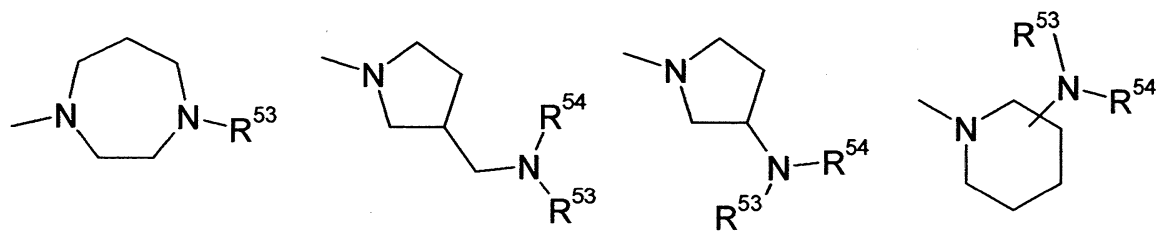
Q 為具下式之基團：



其中該 D 環具有下述意義：

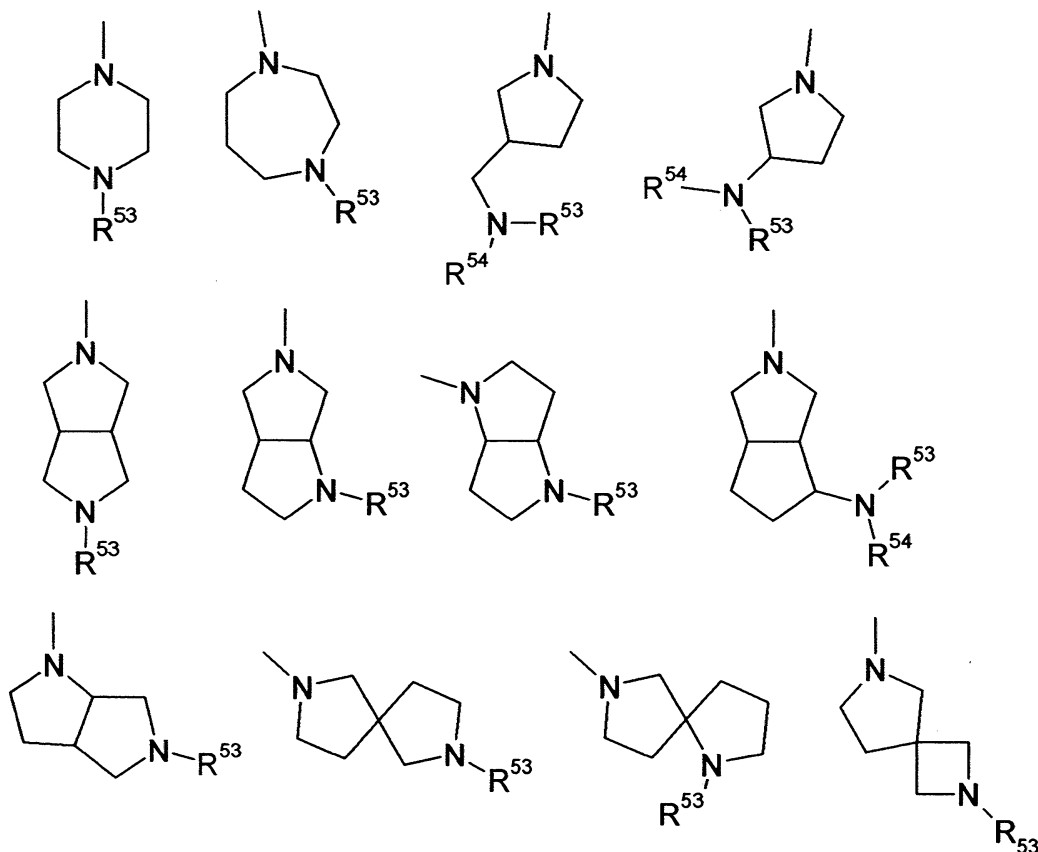
包含元件 $N(R53)$ 或 $C(R45)((CH_2)_o-N(R53)(R54))$ 之飽和單環 5 至 7 員氮雜環；包含元件 $N(R53)$ 或 $C(R45)((CH_2)_o-N(R53)(R54))$ 之飽和 6 至 11 員氮雜雙環或螺環；

Q 較佳為：



其中該等基團可，除了 R53 與 R54 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

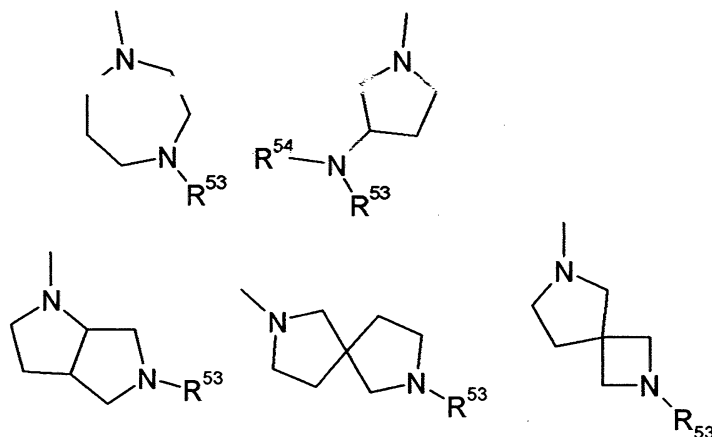
5 Q 特佳為：



其中該等基團可，除了 R53 與 R54 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

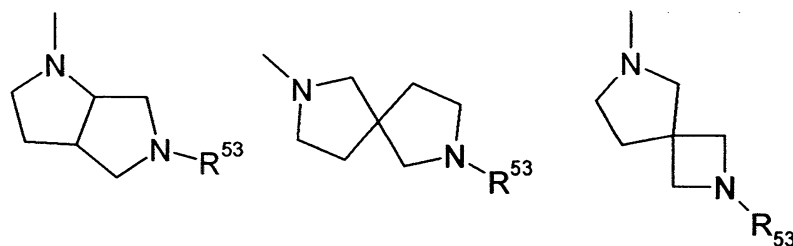
10

Q 特佳為：



其中該等基團可，除了 R53 與 R54 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

Q 極特佳為：



其中該等基團可，除了 R53 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代；前述基團 Q 較佳為未具另外之取代基；

R45 H、(C₁-C₆)-烷基；較佳為 H；

0 0、1、2、3、4、5、6；較佳為 0、1、2；特佳為 0、1；
極特佳為 0；

15 R53、R54

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基

5 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 (C_3-C_8) -烯基、 (C_3-C_8) -炔基、 $CO(R57)$ 、
 10 $(C(R58)(R59))_q-R60$ 、 $CO(C(R61)(R62))_r-R63$ 、
 $CO-O(C_1-C_8)$ -烷基；或 R53 與 R54 和與其結合之氮原子
 一起形成 4 至 10 員單、雙或螺環，該環除了氮原子
 外，可包含選自 N、O 與 S 之組群之 0 至 3 個附加雜
 原子，及可附加地被一或多個下述取代基取代：F、
 Cl、Br、 CF_3 、 $O-(C_1-C_8)$ -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 $CO(R64)$ 、
 酮基、OH、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -
 烷 基 、 $CON(R65)(R66)$ 、 $N(R67)CO(R68)$ 、
 15 $N(R69)(R70)$ 、 $CO_2(R71)$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ -烷基；

R53 較佳為：

15 H、 (C_1-C_8) -烷基、 $(C(R58)(R59))_q-R60$ 、 (C_1-C_4) -烷氧
 基- (C_1-C_4) - 烷 基 、 (C_3-C_8) - 烯 基 、 (C_3-C_8) - 炔 基 、
 $CO-(C_1-C_8)$ - 烷 基 、 $CO-O(C_1-C_8)$ - 烷 基 、
 20 $CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)$ ；

R54 較佳為：

20 (C_1-C_8) -烷基、 $(C(R58)(R59))_q-R60$ 、 (C_1-C_4) -烷氧基
 - (C_1-C_4) -烷 基 、 (C_3-C_8) -烯基、 (C_3-C_8) -炔基；

或

20 R53 與 R54 較佳為和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10
 員單、雙或螺環，該環除了氮原子外，可包含選自氧、
 氮與硫之組群之 0 至 3 個附加雜原子，其中該雜環系
 可附加地被 F、Cl、Br、 CF_3 、 (C_1-C_6) -烷基、 $O-(C_1-C_8)$ -
 烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基、羥基- (C_1-C_4) -烷

基、酮基、 $\text{CO}(\text{R64})$ 、 $\text{CON}(\text{R65})(\text{R66})$ 、羥基、 $\text{COO}(\text{R71})$ 、 $\text{N}(\text{R67})\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{N}(\text{R69})(\text{R70})$ 或 $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 取代；

R53、R54 極特佳為：

- 5 $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-烷基}$ 、 $(\text{C}(\text{R58})(\text{R59}))_q\text{-R60}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷氧基}$
 10 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-烷基}$ ；或 R53 與 R54 和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10 員單、雙或螺環，該環除了氮原子外，可包含選自氧、氮與硫之組群之 0 至 2 個附加雜原子，其中該雜環系可附加地被 F、Cl、Br、 CF_3 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、 $\text{O-(C}_1\text{-C}_8\text{)-烷基}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-烷氧基-(C}_1\text{-C}_4\text{)-烷基}$ 、羥基 $\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)-烷基}$ 、酮基、 $\text{CO}(\text{R64})$ 、羥基、 $\text{N}(\text{R67})\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、或 $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 取代；

R58、R59

彼此獨立地為 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ 、OH；

- 15 R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、
 R71

彼此獨立地為 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-烷基}$ ；

或

R69 與 R70

- 20 視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、 $\text{N-(C}_1\text{-C}_6\text{)-烷基}$ 、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；

q、r 彼此獨立地為 0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63

彼此獨立地為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、含有選自 N、O 與 S 之組群之一或多個雜原子之 3 至 12 員單、雙或螺環，該 3 至 12 員環可含有例如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、O-(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基 與 COOH 等另外之取代基；

較佳為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、含有選自 N、O 與 S 之組群之一至三個雜原子之 3 至 12 員單、雙或螺環，該 3 至 12 員環可含有例如 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)與 SO₂(C₁-C₆)-烷基等另外之取代基；

20 R72、R73、R74、R76、R77、R78

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R72 與 R73、R76 與 R77

彼此獨立地視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至

6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子。

具式 Ia 化合物中之諸原子團及 R₂ 與 B 等基團特佳為

5 具有下述意義：

R₂ 為 H、F、Cl、Br、O-(C₁-C₆)-烷基，較佳為 H、F、Cl、(C₁-C₆)-烷基；特佳為 H；及

10 B H、N(R₃₅)(R₃₆)、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 4 個雜原子之 3 至 10 員單、雙、三或螺環非芳族環，其中該環系可附加地被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、15 CO(R₃₇)、CON(R₃₈)(R₃₉)、羥基、COO(R₄₀)、N(R₄₁)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R₄₂)(R₄₃)、SO₂CH₃、SCF₃或 S-(C₁-C₆)-烷基；或其中該環系可經由=C(R_{43'})連接於 A；

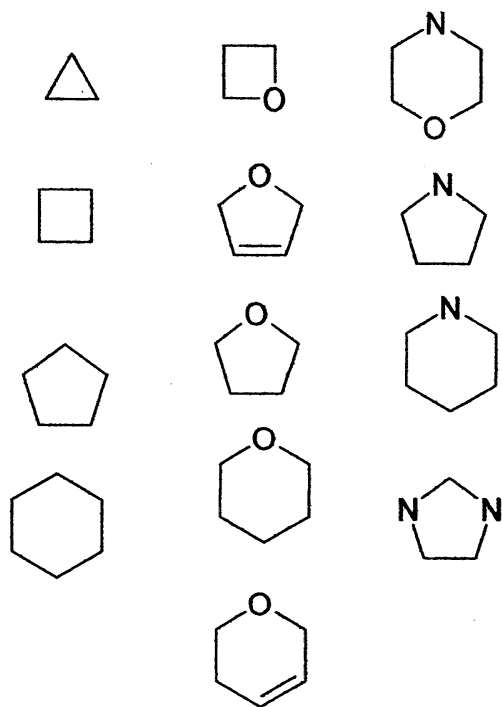
20 較佳為 H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 4 個雜原子之 3 至 10 員單、雙或螺環非芳族環，其中該環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷

基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或SO₂CH₃取代；或其中該環系可經由=C(R43')連接於A；

5 特佳為羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷
 氧基-(C₁-C₄)-烷基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0
 至 3 個雜原子之 3 至 10 員單、雙或螺環非芳族環，其
 中該環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-
 10 烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
 羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、酮基、CO(R37)、羥基、
 N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基或 SO₂CH₃ 取代；

極特佳為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-
 烷基、含有選自氧、氮與硫之組群之 0 至 3 個雜原子
 之 3 至 10 員單、雙或螺環，其中該環系可附加地被 F、
 15 Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-
 烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷
 基、酮基、CO(R37)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、
 N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代；

特別較佳為羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-
 20 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、
 選自下述組群之 3 至 6 員非芳族單環：



其中該環系可附加地被甲基、乙基、OH、酮基取代；

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

5 或

R38 與 R39、R42 與 R43

彼此獨立地視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；其中

10

R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43、R43'

較佳為彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

其中具式 Ia 化合物中另外的原子團與基團具有前述意義。

15

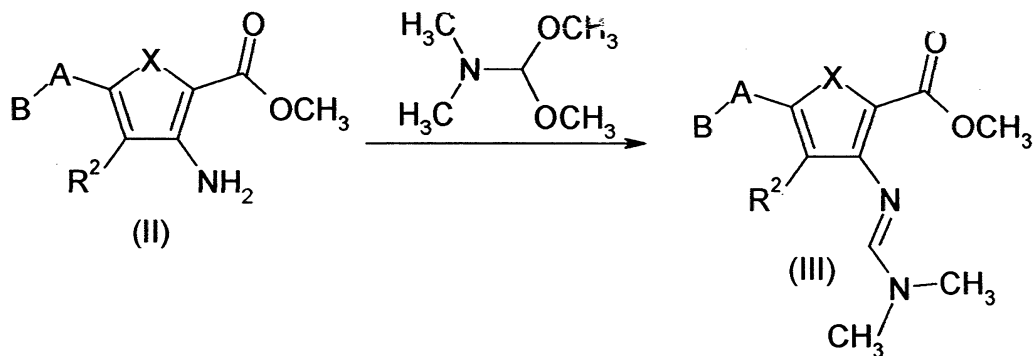
具式 I 之本發明化合物可利用熟習技藝者已知之類似

方法予以製備。用於製備具式 I 之本發明化合物之適當方法藉由下文實例(參見特別是方法 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R、S、T、U、V、及反應圖式 1 至 6)予以敘述。

5 用於製備式 I 中 R₂₇ 為 H 的本發明化合物之反應順序包括下述步驟：

產生式(I)化合物：

i) 使具式(II)之芳族正-胺基甲酸酯與二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，得到對應之具式(III)之胺醛：

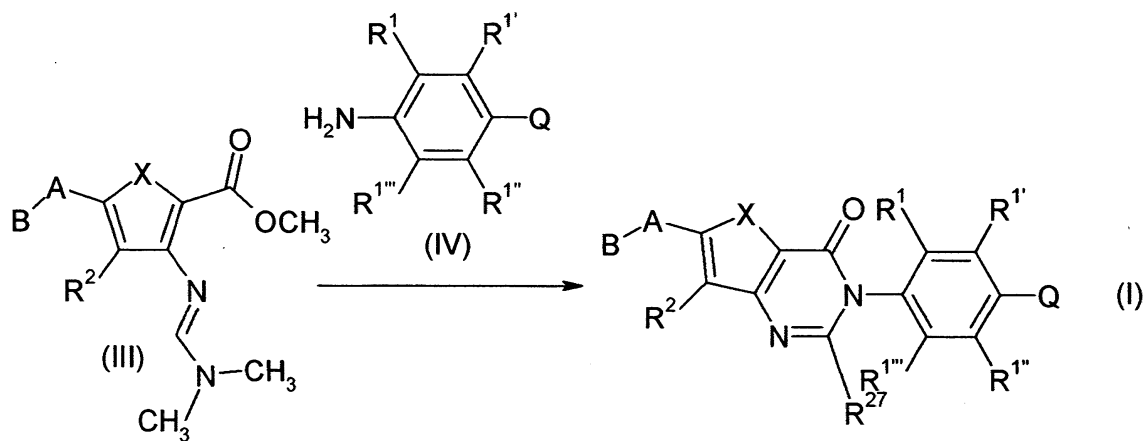


10

ii) 使所得胺醛(III)與經取代之一級芳族胺反應，得到稠合嘓啶酮，及

iii) 於適當時進一步反應，

產生式(I)化合物：



15

式 II、III 與 IV 化合物中所用之諸符號具有上文關於式 I 中述及之意義。

視式 I 化合物之取代模式而定，於步驟 ii)後直接製取所需化合物，或於適當時需要進一步反應(步驟 iii))以製取
5 所需式 I 化合物。進行前述程序個別步驟之適當反應條件為熟習此項技藝人士所已知。

該步驟之較佳具體實例，以及步驟中所用起始物質之製備為熟習此項技藝人士所已知，下文將藉由該等反應圖
● 式與方法之實例及實施例予以陳述。

10 本發明進一步有關使用式(I)化合物及其醫藥組成物作為 MCH 受體配位體之用途。本發明之 MCH 受體配位體特別適於作為 MCH1R 活性之調節劑用。

MCH 於調控能量平衡上之角色文獻上已詳載(Qu, D. et al. Nature 1996, 380, 243-7 ; Shimada, M. et al. Nature
15 1998, 396, 670-4 ; Chen, Y et al. Endocrinology 2002, 143, 2469-77 ; Endocrinology 2003, 144, 4831-40 ; Review: G.
● Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511 ; Shi, Y., Peptides 2004, 25, 1605-11)。

亦有徵兆顯示，MCH 拮抗劑對於中樞系統相關疾病
20 (例如，焦慮狀態、沮喪)具有有利的影響(Borowsky, B. et al. Nature Medicine 2002, 8, 825-30 ; Review: G. Hervieu, Expert Opin. Ther. Targets 2003, 7, 495-511 ; Chaki, S. et al., Drug Dev. Res. 2005, 65, 278-290 ; Dyck, B., Drug Dev. Res. 2005, 65, 291-300)。

此類化合物特別適用於治療及/或預防

1. 肥胖症

2. 糖尿病，尤其是 2 型糖尿病，包括預防與其相關之後遺症

5 有關此項之特別態樣為

- 高血糖
- 增進胰島素抗阻
- 增進葡萄糖耐受性
- 保護胰臟 β 細胞

10 - 預防大血管及小血管病變

3. 血脂異常及其後遺症例如動脈硬化症、冠狀心臟疾病、腦血管病變等，尤指(惟不限於)具有一或多個下述因素特徵者：

- 高血漿三酸甘油酯濃度、高飯後血漿三酸甘油酯濃度
- 15 - 低 HDL 膽固醇濃度

4. 可能與代謝症候群相關之各種其他症狀，例如：

- 血栓症、高凝血狀態及前凝血酶原狀態(動脈與靜脈)
- 高血壓
- 心臟衰竭，例如(惟不限於)，於心肌梗塞、高血壓性
- 20 心臟病或心肌病變後

5. 精神病徵兆例如

- 抑鬱症
- 焦慮狀態
- 日夜節律混亂

- 情感失調症
- 精神分裂症
- 成癮症

調配劑

5 欲達成所需生物效果需要的式 I 化合物之量取決於許多因素，例如所選擇之特定化合物、意指用途、投與模式及病患的臨床狀況。每公斤體重每天的日劑量通常在 0.001 毫克至 100 毫克(典型地為 0.01 毫克至 50 毫克)之範圍內，例如 0.1-10 毫克/公斤/天。靜脈內劑量可，例如，在 0.001 10 毫克至 1.0 毫克/公斤之範圍內，及可適當地呈每分鐘每公斤 10 奈克至 100 奈克之輸注劑投與。供彼等目的之適當輸注劑溶液每毫升可，例如，含 0.1 奈克至 10 毫克，典型地為 1 奈克至 10 毫克。單一劑量可含，例如，1 毫克至 10 15 克活性成分。因此，供注射用之安瓿可含，例如，1 毫克至 100 毫克；可供經口投與之單一劑量調配劑，例如錠劑或膠囊，可含例如 0.05 至 1000 毫克，典型地為 0.5 至 600 20 毫克。供治療上述症狀時，式 I 化合物可就化合物本身使用，惟彼等較好與可接受之載劑呈醫藥組成物形式。該載劑當然必須具可接受性而可與組成物之其他成分相容，且不危害病患健康。載劑可為固體或液體或二者兼具，較好與化合物調配為可含 0.05 至 95 重量%活性成分之單一劑量(例如錠劑)。可同樣存在其他醫藥活性物質，包括其他式 I 化合物。根據本發明之醫藥組成物可利用已知製藥方法之一者予以製造，該製法主要係將各成分與藥理上可接

受之載劑及/或賦形劑混合。

本發明之醫藥組成物乃適用於經口、直腸、局部、口周圍(例如舌下)及非經腸(例如皮下、肌內、皮膚內或靜脈內)投與者，惟於個別情況下，最適當之投與方式取決於欲治療症狀之性質與嚴重性及於各情形下所用式 I 化合物之性質。塗層調配劑與塗層緩釋型調配劑亦隸屬本發明架構之內。較佳者為耐酸及耐胃液調配劑。適當之耐胃液塗層包含纖維素乙酸酐酸酯、聚乙烯乙酸酐酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯及甲基丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯之陰離子性聚合物。

供經口投與之適當醫藥製劑可呈分隔單位形式，例如膠囊、扁囊劑、吮吸錠劑或錠劑，其各含界定量之至少一種式 I 化合物；呈粉劑或粒劑；呈於水性或非水性液體中之溶液或懸浮液；或呈水包油型或油包水型乳液。如前述，彼等組成物可利用任何適當製藥方法，包括使活性成分與載劑(可由一或多種附加成分組成)接觸之步驟，予以製備。通常，製備組成物時，係將活性成分與液體及/或微細分割之固體載劑混合均勻，其後，如果需要，則使產物成型。例如，可利用壓縮或模製化合物粉末或顆粒，適當時加入一或多種附加成分而製造錠劑。壓縮錠劑之製備可於適當機器中，使呈自由流動形式(例如粉末或顆粒)之化合物，適當時與黏合劑、助流劑、惰性稀釋劑及/或一或多種界面活性劑/分散劑混合，予以製錠。模製錠劑之製備可於適當機器中，使呈粉末形式及經惰性液體稀釋劑潤濕之化

合物成型。

適用於口周圍(舌下)投與之醫藥組成物包括含至少一種式 I 化合物與調味劑、習用蔗糖、及阿拉伯膠或黃耆膠之吮吸錠劑，及於惰性基底(例如明膠及甘油或蔗糖與阿拉伯膠)中包含化合物之錠片。

適用於非經腸投與之醫藥組成物較佳為包括含至少一種式 I 化合物之無菌水性製劑，其較好與意指接受者的血液等張。彼等製劑較佳為經靜脈內投與，惟亦可經皮下、肌內或皮膚內進行注射投與。彼等製劑較好藉由混合化合物與水，並使所得溶液成為無菌且與血液等張予以製造。本發明之注射用組成物通常含有 0.1 至 5 重量%活性化合物。

適用於直腸投與之醫藥組成物較佳為呈單一劑量栓劑形式；其可藉由混合至少一種式 I 化合物與一或多種習知固體載劑(例如可可脂)，並使所得混合物成型予以製備。

適用於皮膚局部用途之醫藥組成物較佳為呈軟膏、霜劑、洗液、糊劑、噴霧劑、氣溶膠或油等形式。可用之載劑為礦脂、羊毛脂、聚乙二醇類、醇類及二或多種彼等物質之組合物。活性成分通常以組成物之 0.1 至 15 重量%，例如 0.5 至 2 重量%之濃度存在。

本發明之醫藥組成物亦可經皮投與。適用於經皮用途之醫藥組成物可呈適於與病患表皮長期密切接觸之單一貼片藥形式。該等貼片適當地含有於視需要予以緩衝之水性溶液中、溶解及/或分散於黏合劑中或分散於聚合物中之活

性成分。適當的活性成分濃度為約 1%至 35%，較佳為約 3 至 15%。釋放活性成分之特定可行方式係利用電子傳遞或離子導入法，例如，見述於 *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986)者。

5 式 I 化合物之特徵在於對脂質代謝具有有利作用，彼等特別適用於減重、於哺乳動物發生減重後維持減重後之重量及作為厭食劑用。彼等化合物作為選擇性 MCH1R 拮抗劑之特徵為其低毒性、對代謝酵素之影響小及幾乎無副作用。特別是，本發明之較佳化合物特別值得注意的為對
10 hERG 通道之低封阻性。此外，較佳式(I)化合物明顯地可溶於水性系統中，因此特別適用於製藥開發。於活體內測試模式中，自耐受性良好之媒劑經口投與後，亦達到藥理作用。

 彼等化合物可單獨使用或與其他減重劑或厭食活性成分組合使用。此類厭食活性成分進一步見述於，例如，*Rote Liste*，第 1 章，減重劑/食慾抑制劑中，彼等亦包含增加生物
15 物能量轉移之活性成分，因而導使體重減少或者影響生物一般代謝俾使攝入之增加熱量不會導致脂肪積存擴大，及正常熱量攝入導使生物脂肪積存減少。彼等化合物適用於
20 預防，特別是，治療體重過重或肥胖症；進一步適用於預防，特別是，治療 II 型糖尿病、動脈硬化症、使脂質代謝正常及治療高血壓。

與其他醫藥之組合

本發明化合物可單獨投與或與一或多種進一步之藥理

活性物質(例如，對於代謝障礙或常與其相關連的疾病具有有利作用者)組合投與。此等醫藥之實例為：

1. 降低血糖之醫藥、抗糖尿病藥劑
2. 治療血脂異常之活性成分
- 5 3. 抗動脈硬化之醫藥
4. 抗肥胖劑
5. 抗炎活性成分
6. 治療惡性腫瘤之活性成分
7. 抗血栓之活性成分
- 10 8. 治療高血壓之活性成分
9. 治療心臟衰竭之活性成分及
10. 治療及/或預防由糖尿病或與糖尿病相關而引起
的併發症之活性成分。
11. 治療神經退化症狀之活性成分
- 15 12. 治療中樞神經系疾病之活性成分
13. 治療醫藥-、菸鹼-或酒精成癮之活性成分
14. 止痛劑

彼等可與本發明之式 I 化合物組合，特別是用於協同增進作用。活性成分組合物可藉分別投與病患活性成分或
20 呈數個活性成分存在一醫藥製劑中之組合產物形式投與。

茲將適用於組合產物的活性物質之實例列於下文：

於 Rote Liste 2001，第 12 章中述及之所有抗糖尿病藥劑；於 Rote Liste 2001，第 1 章中述及之所有減重劑/食慾抑制劑；於 Rote Liste 2001，第 58 章中述及之所有降脂質

劑。下文述及之多數活性成分揭示於 USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001 中。

抗糖尿病藥劑包含胰島素與胰島素衍生物，例如，

- 5 Lantus[®] (參見 www.lantus.com)或 Apidra[®] (HMR 1964)或 WO2005005477 (Novo Nordisk)中敘述者、速效型胰島素 (參見 US 6 221 633)、吸入型胰島素例如 Exubera[®]或口服胰島素例如 IN-105 (Nobex)或 Oral-lyn[™] (Generex Biotechnology)、GLP-1-衍生物例如依森泰德(exenatide)、
- 10 里拉泰德(liraglutide)或已於 Novo Nordisk A/S 之 WO98/08871 或 WO2005027978、Zealand 之 WO01/04156 或 Beaufour-Ipsen 之 WO00/34331 中揭示者、乙酸普蘭林 (Pramlintide Acetate)(Symlin; Amylin Pharmaceuticals)、及口服有效之降血糖活性成分。

- 15 活性成分較佳為包含

磺醯脲類、

● 雙縮胍啶類、

美格替耐類(meglitinides)、

噁二唑啶二酮類、

- 20 噻唑啶二酮類、

葡萄糖苷酶抑制劑、

肝糖磷解酶抑制劑、

胰高血糖素拮抗劑、

葡萄糖激酶活化劑、

果糖-1,6-二磷酸酶抑制劑

葡萄糖轉運子 4 (GLUT4)調節劑、

麩胺鹽胺-果糖-6-磷酸鹽胺轉移酶(GFAT)抑制劑、

GLP-1 促效劑、

- 5 鉀通道開啓劑，例如，已於 Novo Nordisk A/S 之 WO 97/26265 與 WO 99/03861 中揭示者、

二肽基肽酶 IV (DPP-IV)抑制劑、

胰島素致敏劑、

- 涉及刺激糖生成及/或肝糖分解的肝臟酵素之抑制劑、

- 10 葡萄糖攝取、葡萄糖運輸與葡萄糖再吸收之調節劑、

11 β -HSD1 抑制劑、

蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B (PTP1B)抑制劑、

依賴鈉的葡萄糖轉運子 1 或 2 (SGLT1、SGLT2)之調節劑、

改變脂質代謝之化合物例如抗高血脂活性成分與抗血脂活

- 15 性成分、

減少食物攝取之化合物、

● 增加生熱之化合物、

PPAR 與 RXR 調節劑及

作用於 β 細胞依賴 ATP 之鉀通道之活性成分。

- 20 於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 HMGCoA 還原酶抑制劑，例如，辛伐他汀(simvastatin)、福路伐他汀(fluvastatin)、普拉伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、西利伐他汀(cerivastatin)、羅素伐他汀(rosuvastatin)或或 L-659699 組

合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與膽固醇吸收抑制劑[例如伊增替邁(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)、帕馬苷(pamaqueside)、FM-VP4 (二氫穀甾醇/5 菜油固醇磷酸抗壞血酸酯；Forbes Medi-Tech，WO2005042692)、MD-0727 (Microbia Inc.，WO2005021497)]或與 WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.)、WO2005062824 (Merck & Co.) 或 WO2005061451 與 WO2005061452 (AstraZeneca AB)中敘述之化合物組合投10 與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 PPAR γ 促效劑，例如，羅格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、JTT-501、GI 262570、R-483 或 CS-011[利格列酮(rivoglitazone)]組合投與。

15 於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 PPAR α 促效劑，例如，GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101 或 DRF-10945 組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與混合之 PPAR α/γ 促效劑，例如，莫拉他唑(muraglitazar)、20 特沙他唑(tesaglitazar)、那韋他唑(naveglitazar)、LY-510929、ONO-5129、E-3030 或如 WO00/64888、WO00/64876、WO03/020269、WO2004075891、WO2004076402、WO2004075815、WO2004076447、WO2004076428、WO2004076401、WO2004076426、

WO2004076427、WO2006018118、WO2006018115、與 WO2006018116 中或 J.P. Berger et al., TRENDS 於 Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 中敘述者組合投與。

5 於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 PPAR δ 促效劑，例如，GW-501516 或如 WO2005097762、WO2005097786、WO2005097763、與 WO2006029699 中敘述者組合投與。

● 於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與美他達森
10 (metaglidasen)或與 MBX-2044 或其他部分 PPAR γ 促效劑/拮抗劑組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與纖維酸酯，例如，飛諾纖維酸酯(fenofibrate)、克洛纖維酸酯(clofibrate)或倍紫纖維酸酯(bezafibrate)組合投與。

15 於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 MTP 抑制劑，例如，英利塔派(implitapide)、BMS-201038、
● R-103757 或 WO2005085226 中敘述者組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 CETP 抑制劑，例如，托塞措匹(torcetrapib)或 JTT-705 組
20 合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與膽汁酸吸收抑制劑(參見，例如，US 6,245,744、US 6,221,897 或 WO00/61568)，例如，HMR 1741 或 DE 10 2005 033099.1 與 DE 10 2005 033100.9 中敘述者組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與聚合膽汁酸吸附劑，例如，消膽胺(cholestyramine)或考來索安(colesevelam)組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與
5 LDL 受體誘導劑(參見 US 6,342,512)，例如，HMR1171、HMR1586 或如 WO2005097738 中敘述者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 Omacor® (ω-3 脂肪酸；廿碳五烯酸與廿二碳六烯酸經高度濃縮之乙酯類)組合投與。

10 於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 ACAT 抑制劑，例如，阿瓦邁(avasimibe)組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與組合投與。抗氧化劑，例如，OPC-14117、丙丁酚、生育酚、抗壞血酸、β-胡蘿蔔素或硒。

15 於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與維生素，例如，維生素 B6 或維生素 B12 組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與脂蛋白脂肪酶調節劑，例如，伊布洛平(ibrolipim)(NO-1886)組合投與。

20 於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 ATP 檸檬酸裂解酶抑制劑，例如，SB-204990 組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與角鯊烯合成酶抑制劑，例如，BMS-188494 或如 WO2005077907 中敘述者組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與脂蛋白(a)拮抗劑，例如，吉卡本(gemcabene)(CI-1027)組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與
5 HM74A 受體促效劑，例如，菸鹼酸組合投與。

於本發明之一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與脂肪酶抑制劑，例如，使你酷(orlistat)或西替利達(cetilistat)(ATL-962)組合投與。

● 於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與胰島素組
10 合投與。

於一具體實例中，本發明至少一種式 I 化合物係與磺醯脲，例如，甲苯磺丁脲、優降糖、泌樂得(glipizide)或亞曼瑞(glimepiride)組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與雙縮脲，
15 例如，減糖錠(metformin)組合投與。

● 於另一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與美格替耐，例如，瑞格列耐(repaglinide)或那格列耐(nateglinide)組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與噻唑啉二
20 酮，例如，曲格列酮(troglitazone)、環格列酮(ciglitazone)、吡格列酮、羅格列酮或揭示於 Dr. Reddy's Research Foundation 之 WO 97/41097 中之化合物，特別是 5-[[4-[(3,4-二氫-3-甲基-4-酮基-2-噻唑啉基甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑啉二酮，組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 α -葡萄糖苷酶抑制劑，例如，米格利妥(miglitol)或阿卡波糖(acarbose)組合投與。

5 於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與作用於 β 細胞依賴 ATP 之鉀通道之活性成分，例如，甲苯磺丁脲、優降糖、泌樂得、亞曼瑞或瑞格列耐組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與一種以上前述化合物組合投與，例如，磺醯脲與減糖錠、磺醯脲與
● 阿卡波糖、瑞格列耐與減糖錠、胰島素與磺醯脲、胰島素
10 與減糖錠、胰島素與曲格列酮、胰島素與洛伐他汀等組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與影響肝臟葡萄糖生產之物質，例如，肝糖磷解酶抑制劑，例如，
PSN-357 或 FR-258900 或 如 WO2003084922 、
15 WO2004007455、WO2005073229-31 或 WO2005067932 中敘述者組合投與。

● 於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與胰高血糖素受體拮抗劑，例如，A-770077、NNC-25-2504 或如
WO2004100875 或 WO2005065680 中敘述者組合投與。

20 於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與葡萄糖激酶活化劑，例如，RO-4389620、LY-2121260 (WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50 或例如
WO2004072031、WO2004072066、WO 05103021、WO 06016178、WO 00058293、WO 00183465、WO 00183478、

WO 00185706 、 WO 00185707 、 WO 01044216 、 GB
02385328 、 WO 02008209 、 WO 02014312 、 WO 0246173 、
WO 0248106 、 DE 10259786 、 WO 03095438 、 US 04067939 、
WO 04052869 、 EP 1532980 、 WO 03055482 、 WO 04002481 、
5 WO 05049019 、 WO 05066145 、 WO 05123132 、 WO
03080585 、 WO03097824 、 WO 04081001 、 WO 05063738 、
WO 05090332 、 WO 04063194 、 WO 01020327 、 WO
03000262 、 WO 03000267 、 WO 03015774 、 WO 04045614 、
● WO 04046139 、 WO 05044801 、 WO 05054200 、 WO
10 05054233 、 WO 05056530 、 WO 05080359 、 WO 05080360
或 WO 05121110 中敘述者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與糖生成作用抑制劑，例如，FR-225654 組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與果糖-1,6-
15 二磷酸酶(FBPase)抑制劑，例如，CS-917 組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與葡萄糖轉
● 運子 4 (GLUT4)調節劑，例如，KST-48 (D.-O. Lee et al. :
Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004))組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與麩胺醯胺-
20 果糖 -6- 磷酸醯胺轉移酶 (GFAT) 抑制劑，例如
WO2004101528 中敘述者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與二肽基肽
酶 IV (DPP-IV) 抑制劑，例如，維格列汀
(vildagliptin)(LAF-237) 、 西 他 列 汀

(sitagliptin)(MK-0431) 、 沙 格 列 汀
 (saxagliptin)(BMS-477118) 、 GSK-823093 、 PSN-9301 、
 SYR-322 、 SYR-619 、 TA-6666 、 TS-021 、 GRC-8200 、
 GW-825964X 或 如 WO2003074500 、 WO2003106456 、
 5 WO200450658 、 WO2005058901 、 WO2005012312 、
 WO2005012308 、 PCT/EP2005/007821 、
 PCT/EP2005/008005 、 PCT/EP2005/008002 、
 PCT/EP2005/008004 、 PCT/EP2005/008283 、 DE 10 2005
 ● 012874.2 或 DE 10 2005 012873.4 中敘述者組合投與。

- 10 於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 11- β -羥基
 類固醇脫氫酶 1 (11 β -HSD1)之抑制劑，例如，BVT-2733
 或敘述於例如 WO200190090-94 、 WO200343999 、
 WO2004112782 、 WO200344000 、 WO200344009 、
 WO2004112779 、 WO2004113310 、 WO2004103980 、
 15 WO2004112784 、 WO 2003065983 、 WO2003104207 、
 WO2003104208 、 WO2004106294 、 WO2004011410 、
 ● WO2004033427 、 WO2004041264 、 WO2004037251 、
 WO2004056744 、 WO2004065351 、 WO2004089367 、
 WO2004089380 、 WO2004089470-71 、 WO2004089896 、
 20 WO2005016877 或 WO2005097759 中者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與敘述於例
 如 WO200119830-31 、 WO200117516 、 WO2004506446 、
 WO2005012295 、 PCT/EP2005/005311 、
 PCT/EP2005/005321 、 PCT/EP2005/007151 、 PCT/EP2005/

或 DE 10 2004 060542.4 中之蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B (PTP1B)之抑制劑組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與依賴鈉的葡萄糖轉運子 1 或 2 (SGLT1、SGLT2)之調節劑，例如，
5 KGA-2727、T-1095、SGL-0010、AVE 2268 與 SAR 7226 或敘述於例如 WO2004007517、WO200452903、WO200452902、WO2005121161、PCT/EP2005/005959、WO2005085237、JP2004359630 中或由 A. L. Handlon 於
● Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 中者組
10 合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 GPR40 調節劑組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與敘述於例如 WO01/17981、WO01/66531、WO2004035550、
15 WO2005073199 或 WO03/051842 中之激素敏感性脂肪酶 (HSL)之抑制劑組合投與。

● 於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與乙醯基-CoA 羧化酶 (ACC)之抑制劑，例如，如 WO199946262、WO200372197、WO2003072197 或 WO2005044814 中敘述
20 者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK)之抑制劑，例如，如 WO2004074288 中敘述者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與敘述於例

如 US2005222220、WO2005085230、WO2005111018、
PCT/EP2005/005346、WO2003078403、WO2004022544、
WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、
WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、
5 WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、
WO2003076442、WO2005087727 或 WO2004046117 中之肝
糖合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)之抑制劑組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與蛋白激酶
● C β (PKC β)之抑制劑，例如，魯伯斯塔(ruboxistaurin)組合
10 投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與內皮素 A
受體拮抗劑，例如，阿佛生坦(avosentan)(SPP-301)組合投
與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與敘述於例
15 如 WO2001000610、WO2001030774、WO2004022553 或
WO2005097129 中之「I- κ B 激酶」抑制劑(IKK 抑制劑)組
● 合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與敘述於例
如 WO2005090336 中之糖皮質激素受體調節劑組合投與。

20 於進一步具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 CART
調節劑(參見"Cocaine-amphetamine-regulated transcript
influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying
in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic
Research (2001), 33(9), 554-558)；

NPY 拮抗劑，例如，萘-1-磺酸{4-[(4-胺基喹唑啉-2-基胺基)甲基]環己基甲基}鹽胺鹽酸鹽(CGP 71683A)；

肽 YY 3-36 (PYY3-36)或類似化合物，例如，CJC-1682 (經由 Cys34 與人類血清白蛋白接合之 PYY3-36)、CJC-1643
5 (PYY3-36 之衍生物，活體內接合於血清白蛋白)或如 WO2005080424 中敘述者；

大麻鹼受體 1 拮抗劑(例如，利莫納班(rimonabant)、SR147778 或敘述於例如 EP 0656354、WO 00/15609、

● WO02/076949 、 WO2005080345 、 WO2005080328 、
10 WO2005080343 、 WO2005075450 、 WO2005080357 、
WO200170700 、 WO2003026647-48 、 WO200302776 、
WO2003040107 、 WO2003007887 、 WO2003027069 、
US6,509,367 、 WO200132663 、 WO2003086288 、
WO2003087037 、 WO2004048317 、 WO2004058145 、
15 WO2003084930 、 WO2003084943 、 WO2004058744 、
WO2004013120 、 WO2004029204 、 WO2004035566 、
● WO2004058249 、 WO2004058255 、 WO2004058727 、
WO2004069838 、 US20040214837 、 US20040214855 、
US20040214856 、 WO2004096209 、 WO2004096763 、
20 WO2004096794 、 WO2005000809 、 WO2004099157 、
US20040266845 、 WO2004110453 、 WO2004108728 、
WO2004000817 、 WO2005000820 、 US20050009870 、
WO200500974 、 WO2004111033-34 、 WO200411038-39 、
WO2005016286 、 WO2005007111 、 WO2005007628 、

US20050054679 、 WO2005027837 、 WO2005028456 、
WO2005063761-62 、 WO2005061509 或 WO2005077897 中
者)；

MC4 促效劑(例如 1-胺基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸[2-(3a-苄
5 基-2-甲基-3-酮基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡唑并[4,3-c]吡啶-5-
基)-1-(4-氯苯基)-2-酮基乙基]鹽胺；(WO 01/91752))或
LB53280、LB53279、LB53278 或 THIQ、MB243、RY764、
CHIR-785 、 PT-141 或敘述於 WO2005060985 、
● WO2005009950 、 WO2004087159 、 WO2004078717 、
10 WO2004078716 、 WO2004024720 、 US20050124652 、
WO2005051391 、 WO2004112793 、 WO20050222014 、
US20050176728 、 US20050164914 、 US20050124636 、
US20050130988 、 US20040167201 、 WO2004005324 、
WO2004037797 、 WO2005042516 、 WO2005040109 、
15 WO2005030797 、 US20040224901 、 WO200501921 、
WO200509184 、 WO2005000339 、 EP1460069 、
● WO2005047253 、 WO2005047251 、 EP1538159 、
WO2004072076 或 WO2004072077 中者；

進食素(orexin)受體拮抗劑(例如 1-(2-甲基苯并呋唑-6-
20 基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲鹽酸鹽(SB-334867-A)、或如敘述於
例如 WO200196302、WO200185693、WO2004085403 或
WO2005075458 中者)；

組織胺 H3 受體促效劑(例如 ABT-834、ABT-239、3-環己
基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氫咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)丙

-1-酮草酸鹽(WO 00/63208)或如敘述於 WO200064884、
WO2005082893、FR2870846 WO2005037810、Celanire, S.,
et al. Drug Discovery Today 2005, 10, 1613-1627 中者)；

CRF 拮抗劑(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-

5 三氮雜芴-4-基]二丙胺(WO 00/66585))；

CRF BP 拮抗劑(例如尿皮質素)；

尿皮質素促效劑；

β 3 促效劑(例如，1-(4-氯-3-甲磺醯基甲基苯基)-2-[2-(2,3-

● 二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙胺基]乙醇鹽酸鹽(WO
10 01/83451))；

MSH (促黑激素)促效劑；

MCH (黑色素濃縮激素)受體拮抗劑(例如，NGD-4715、
AMG-076、NBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、
T-226296、T-71、GW-803430 或例如敘述於

15 WO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、
WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、

● WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、
WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、

WO2002002744、WO2003004027 或 FR2868780 中之化合

20 物)；

CCK-A 促效劑(例如，{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧苯基)-5-(2-
環己基乙基)噻唑-2-基胺甲磺基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}乙
酸三氟乙酸鹽(WO 99/15525))、SR-146131 (WO 0244150)
或 SSR-125180)；

血清素再攝取抑制劑(例如右旋芬氟拉明)；

混合之血清素能與去甲腎上腺素能化合物(例如 WO 00/71549)；

5-HT 受體促效劑，例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌啶草酸鹽(WO 01/09111)；

5-HT_{2C} 受體促效劑(例如，APD-356、BVT-933 或如敘述於 WO200077010、WO20077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304 或 WO2005082859 中者)；

● 敘述於例如 WO2005058858 中之 5-HT₆ 受體拮抗劑；

10 鈴蟾素受體促效劑(BRS-3 促效劑)；

加蘭素(galanin)受體拮抗劑；

生長激素(例如人類生長激素或 AOD-9604)；

釋放生長激素的化合物(6-苄氧基-1-(2-二異丙基胺乙基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯(WO

15 01/85695))；

● 生長激素促泌素受體拮抗劑[葛瑞林(ghrelin)拮抗劑]，例如，A-778193 或如 WO2005030734 中敘述者；

TRH 促效劑(參見，例如，EP 0 462 884)；

解偶聯蛋白 2 或 3 調節劑；

20 纖瘦素(leptin)促效劑(參見，例如，Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina；Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881)；

DA 促效劑(溴麥角環肽或 Doprexin)；

脂肪酶/澱粉酶抑制劑(例如 WO 00/40569 中者)；

敘述於例如 US2004/0224997 、 WO2004094618 、
WO200058491 、 WO2005044250 、 WO2005072740 、
JP2005206492 或 WO2005013907 中之二鹽基甘油 O-鹽基

5 轉移酶(DGATs)抑制劑；

脂肪酸合成酶(FAS)抑制劑，例如，C75 或如 WO2004005277
中敘述者；

調酸素(oxynomodulin)；

● 油鹽基-雌甾酮；

10 或甲狀腺激素受體促效劑，例如：KB-2115 或敘述於
WO20058279 、 WO200172692 、 WO200194293 、
WO2003084915、WO2004018421 或 WO2005092316 中者組
合投與。

於一具體實例中，進一步之活性成分為纖瘦素；

15 參見，例如，“Perspectives in the therapeutic use of leptin”，
Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema,
● Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10),
1615-1622。

於一具體實例中，進一步之活性成分為右旋安非他命
20 或安非他命。

於一具體實例中，進一步之活性成分為芬氟拉明
(fenfluramine)或右旋芬氟拉明。

於另一具體實例中，進一步之活性成分為諾美婷
(sibutramine)。

於一具體實例中，進一步之活性成分為氯苯咪啉啉或芬他命(phentermine)。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與膨脹劑，較佳為不溶性膨脹劑[參見，例如，Carob/Caromax[®] (Zunft
5 H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)，Caromax 為含長角豆產品，得自 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH,
● Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main]組合投與。與
10 Caromax[®]之組合物可存在一製劑中，或將式 I 化合物與 Caromax[®]分開投與。Caromax[®]亦可呈食料形式(例如，於烘焙產品或美滋糲(muesli)棒中)投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 PDE (磷酸二酯酶)抑制劑，例如，敘述於 WO2003/077949 或
15 WO2005012485 中者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 NAR-1 (菸鹼酸受體)促效劑，例如，敘述於 WO2004094429 中者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 CB2 (大麻鹼受體 2)促效劑，例如，敘述於 US2005/143448 中者組合投與。
20

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 H1 (組織胺受體 1)促效劑，例如，敘述於 WO2005101979 中者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 Bupropion，例如，敘述於 WO2006017504 中者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與鴉片受體-拮抗劑，例如，敘述於 WO2005107806 或 WO2004094429
5 中者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與中性肽鏈內切酶抑制劑，例如，敘述於 WO200202513、WO2002/06492、WO 2002040008、WO2002040022 或
● WO2002047670 中者組合投與。

10 於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 NPY (神經肽 Y)調節劑，例如，敘述於 WO2002047670 中者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與鈉/氫置換蛋白抑制劑，例如敘述於例如 WO2003092694 中者組合投
15 與。

● 於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與糖皮質激素受體調節劑，例如，敘述於 WO2005090336 中者組合投與。

於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與菸鹼受體-促效劑，例如，敘述於 WO2004094429 中者組合投與。
20

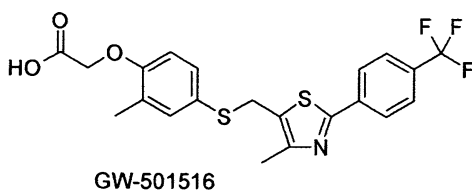
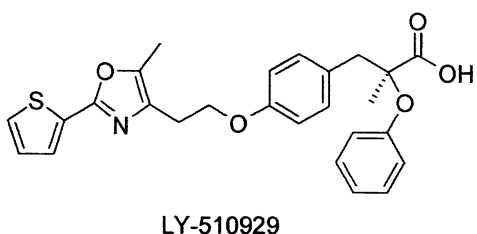
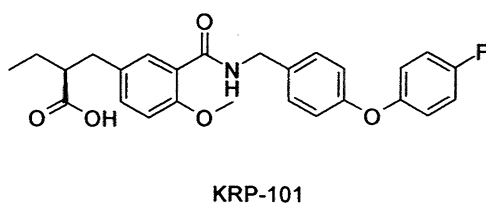
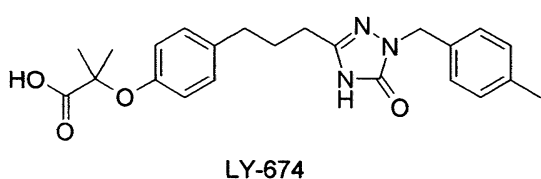
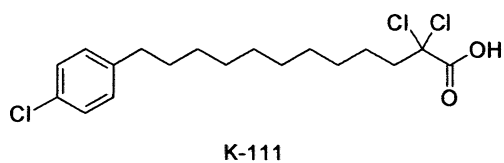
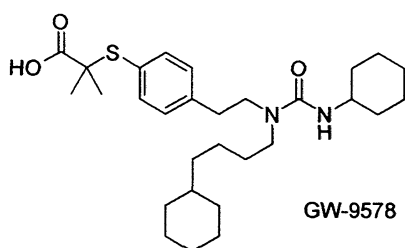
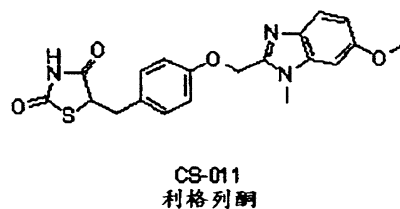
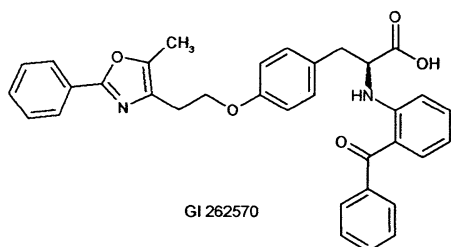
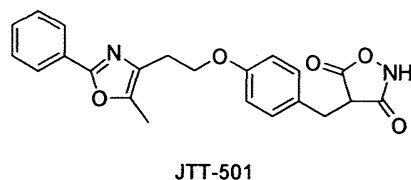
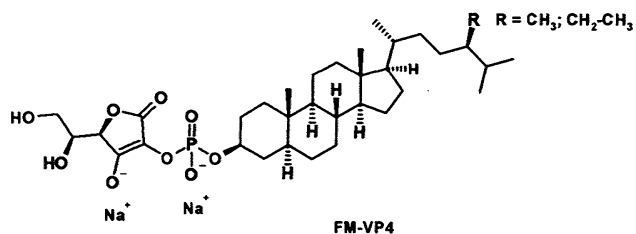
於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 NRIs (去甲腎上腺素再攝取抑制劑)，例如，敘述於 WO2002053140 中者組合投與。

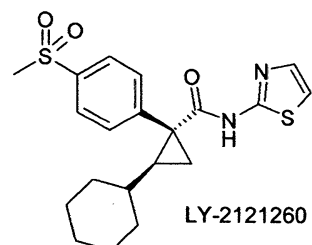
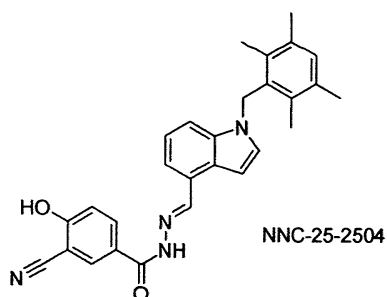
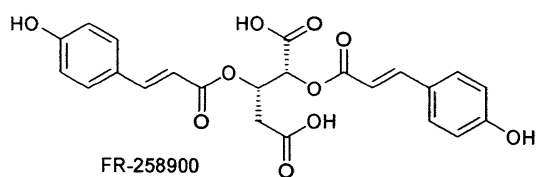
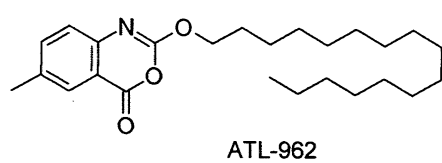
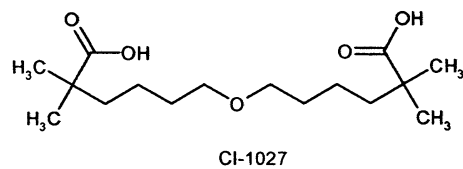
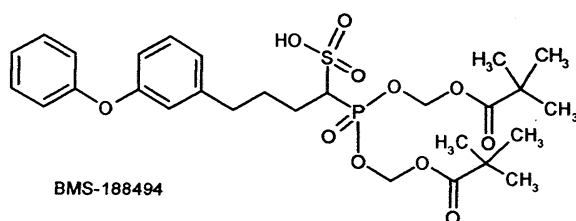
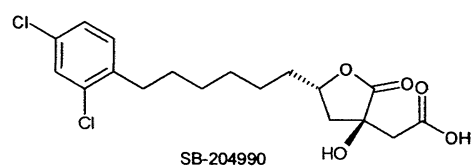
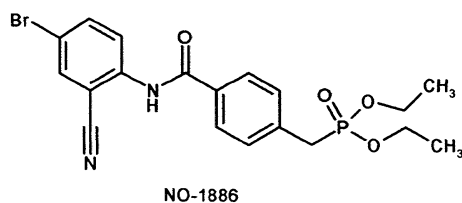
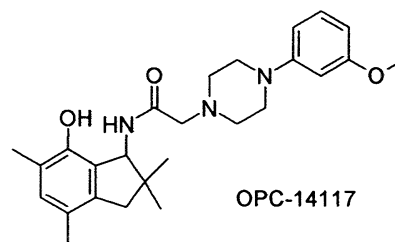
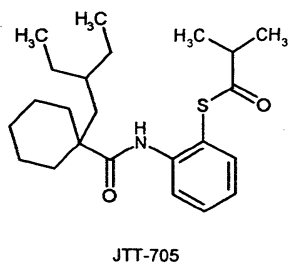
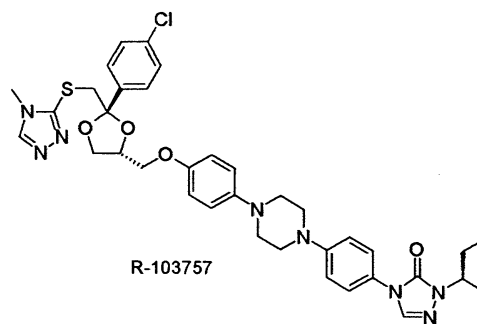
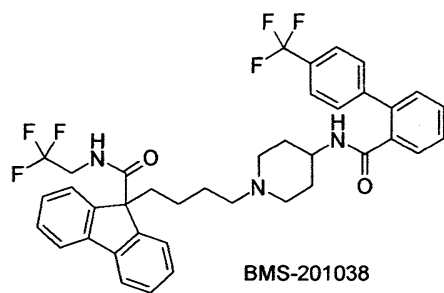
於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與 MOA (E- β -

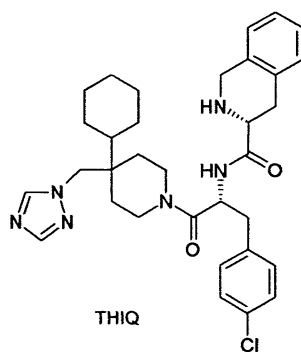
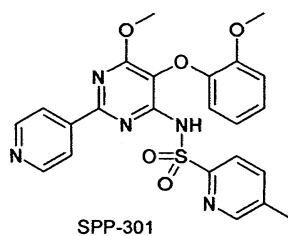
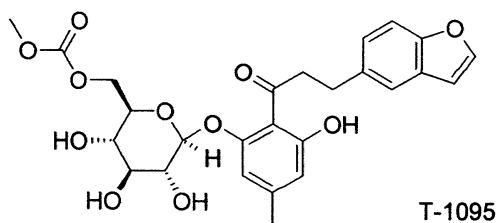
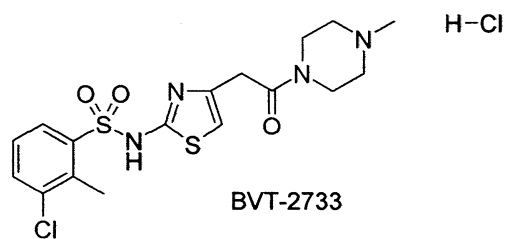
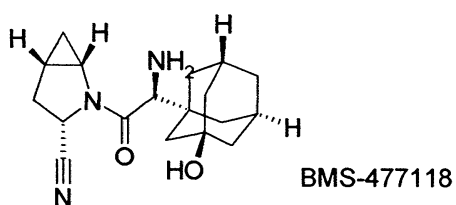
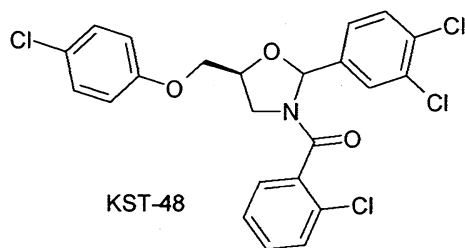
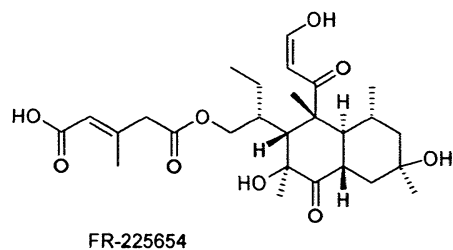
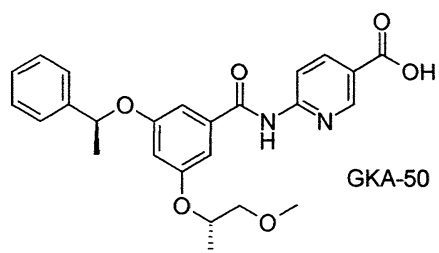
甲氧基丙烯酸酯)，例如西捷林(segeline)、或例如敘述於 WO2002053140 中者組合投與。

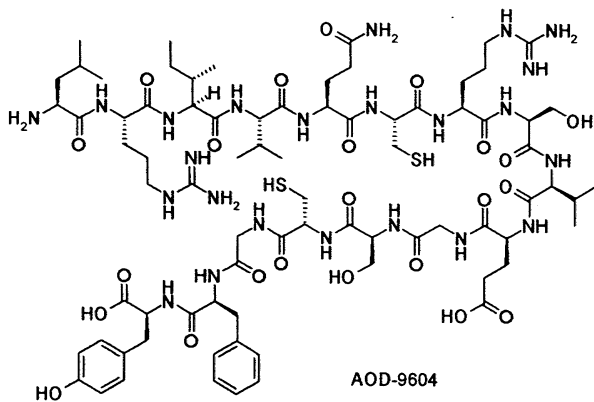
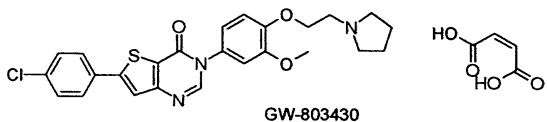
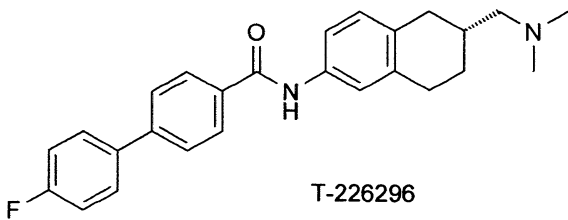
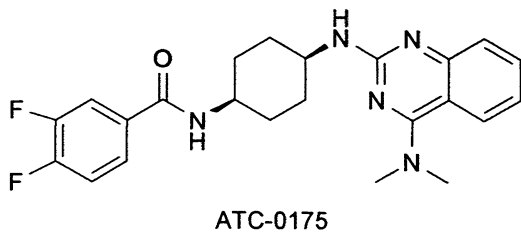
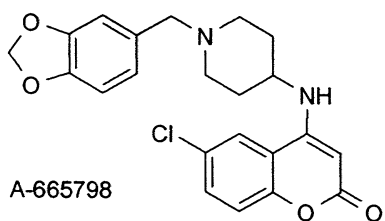
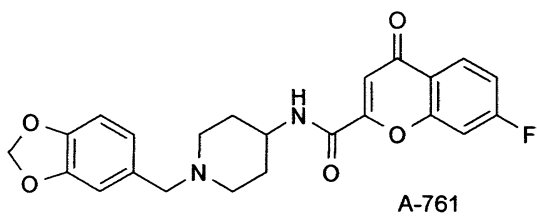
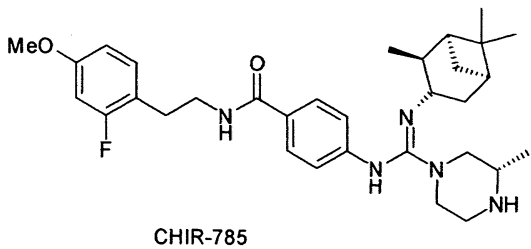
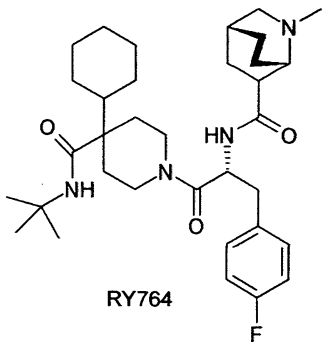
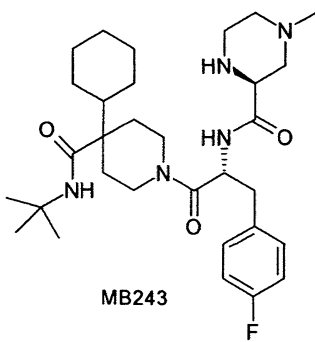
於一具體實例中，至少一種式 I 化合物係與抗血栓活性成分例如 Clopidogrel 組合投與。

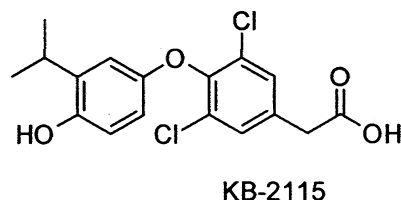
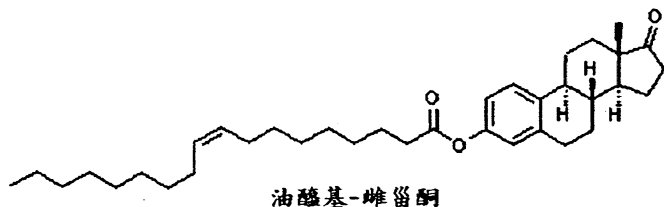
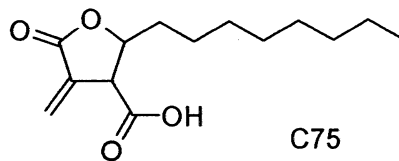
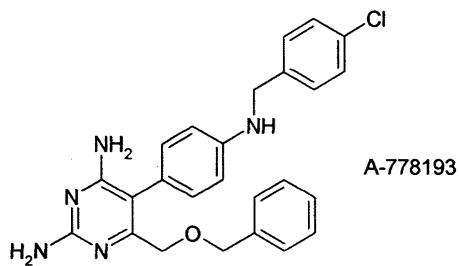
5











於一具體實例中，式 I 化合物係與對冠狀循環及血管系統具效力之醫藥例如 ACE 抑制劑 [例如雷米普利 (ramipril)]、作用於血管收縮素-腎激素系統之醫藥、鈣拮抗劑、 β 封阻劑等組合投與。

於一具體實例中，式 I 化合物係與具有抗炎作用之醫藥組合投與。

於一具體實例中，式 I 化合物係與用於治療癌症及預防癌症之醫藥組合投與。

可以察知的是，本發明化合物與一或多種前述化合物及視需要之一或多種其他藥理活性物質之每一適當組合被認為係涵蓋於受本發明保護之範圍內。

測試模式

本發明化合物作為活性製藥成分用之適當性可利用各種測試模式進行測試。茲藉由下述實例說明此等測試模式。

於試管內對 MCH 受體之影響；MCH1R 拮抗劑功能性 IC₅₀ 值之測定

以類似 Audinot et al. (J. Biol. Chem. 276, 13554-13562, 2001)敘述之方法進行人類 MCH 受體之 cDNA 轉殖、表現人類 MCH 受體之重組 HEK293 細胞株之製備、及使用該重組細胞株之功能性測定。然而，使用得
5 自 EDGE Biosystems (USA)之質體 pEAK8 構築表現載體作為比較差異之對照組。轉染所用宿主為轉形之 HEK 細胞株稱為“PEAK Stable Cells”(同樣得自 EDGE Biosystems)。於本發明配位體存在下，添加促效劑(MCH)後，藉助於得自
● Molecular Devices (USA)之 FLIPR 裝置，使用裝置廠商之
10 實驗流程，進行細胞鈣通量之功能性測定。本發明化合物於 100 μ M，較佳為於 10 μ M，特佳為於 1 μ M，極特佳為於 100 nM 及非常極特佳為於 10 nM 濃度下，對於由促效劑誘發之訊息具有顯著之抑制作用(>30%)。

除了功能活性外，亦可根據 Audinot et al. (Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 371-378)測定對於 MCH1R 之親和性。本發明之較佳化合物顯示小於 1 μ M，特佳為小於 100
● nM，極特佳為小於 10 nM 及非常極特佳為小於 1 nM 之 IC50 值。

NMRI 母小鼠之牛乳攝取

20 針對 NMRI 母小鼠之厭食效力進行測試。於收回飼料 24 小時後，經腹膜內投與或較佳為經口強飼測試物質。將動物個別分籠餵飼，令其自由取用飲水，投與產物 30 分鐘後，給與煉乳。每隔半小時測量一次煉乳消耗量，共計進行 7 小時，並觀察動物之一般狀況。所測量之乳耗量與經

媒劑處理之對照組動物進行比較。

媒劑本身對於飼料攝取沒有影響。供投與用之較佳耐受性媒劑為例如，羥乙基纖維素(0.5%水溶液)或 Solutol HS15 (5%羥乙基纖維素溶液(0.5%水溶液))。

5 Wistar 母大鼠之飼料與水攝取

測試 NMRI 小鼠厭食效力之替代方法，亦可類似地使用重量約 220-250 克之 Wistar 母大鼠。於開始研究之前，使動物適應實驗環境。於一具體實例中，令動物自由取用飼料與水至實驗開始前。另一具體實例中，於進行投與 24 小時之前，收回動物之飼料使用。進行測試物質研究時，將動物個別分籠餵飼，令其自由取用飼料與水。使用電腦輔助系統(TSE Drinking & Feeding Monitor)，每隔 30 分鐘持續測量飼料攝取及水攝取，共計進行 22 小時。所測量之飼料及水耗量與經媒劑處理之對照組動物進行比較。

15 飼料引致肥胖及標準-餵飼小鼠之體重增加

於彼等研究中，使 5 週大(斷奶年齡)之 C57BL6J 公小鼠適應維持標準體重之飼料或者高脂肪從而高能量之飼料。12 週後，經正常餵飼、纖瘦之小鼠典型地體重約達 25 克，餵飼脂肪之小鼠則達約 35 克。將動物個別分籠餵飼，分別測定飼料攝取及水攝取。實驗期間，令動物自由取用飼料與水。

經口投與於媒劑中之諸測試物質，各項測試均併行列入媒劑對照組，以進行比較。媒劑本身對於飼料攝取沒有

影響，通常為羥乙基纖維素(0.5%水溶液)或 Solutol HS15 (5%羥乙基纖維素溶液(0.5%水溶液))。每一飼料引致肥胖小鼠組均有一對應之纖瘦小鼠組。

第一週，分別將所供給之飼料與水再稱重，每天測量
5 飼料耗量與水耗量，隨後每週測量一次；每天測量體重。

於處理之前及處理結束時採取血液試樣供測定血清參數用，該等參數提供有關中間代謝變化之資訊。附加地，亦可利用阻抗測量(TOBEC法)，測定活體動物之體脂含量。

● 小核試驗(試管內)

10 小核試驗(試管內)之目的在於檢測於有或無 S9 肝勻漿之代謝活化作用下，在多種細胞株或初級培養物中，測試化合物是否具有引起形成小核(小的膜結合 DNA 片段)之可能性。此試驗系統得以利用著絲點之免疫化學標記或利用 FISH (螢光原位雜交)方法將 DNA 片段染色，區分測
15 試化合物之基因破壞性與產生異倍體間之可能性。

● 簡單說明：於 96 槽微量培養盤中，以測試化合物處理細胞。有代謝活化作用之處理時間典型地為 3 小時；無代謝活化作用為 24 小時。處理結束 24 小時後，將細胞單離、固定及染色。根據以生長百分比表示或慮及與負對照組相
20 較下細胞數加倍之倍增時間之相對細胞生長評估測試化合物之胞毒性。最高測試濃度須顯示不小於 30%之存活細胞，或須為觀察到測試化合物沉澱之濃度。各測試濃度須進行二重複測定。此實驗精確詳細之說明見述於 Kirsch-Volders et al. (Mutation Res. 2003, 540, 153-163)。

評估：結構或數目上之染色體傷害以三個可分析之測試濃度下，總數 1000 個細胞中具有小核的細胞數增加予以記述。下述情形下，該試驗被視為係陽性：

(a) 與負對照組(溶劑或未經處理組)相較下，具有小核的細胞數增加顯著，或

(b) 與負對照組相較下，小核數增加至依賴濃度、生物相關的程度。

正對照組必須具有與負對照組相較下明顯的統計學上之顯著效果。

本發明之較佳化合物於小核試驗中為陰性。

AMES II 試驗

AMES II 試驗之目的在於測試化合物是否具有誘導突變之可能性。

簡單說明：於經由添加 S9 肝勻漿而有或無代謝活化作用之具各種測試物質濃度之 384 槽微量培養盤中，處理供檢測移碼突變用之混合細菌菌株(混合菌株，6 個不同之鼠傷寒沙門氏桿菌菌株，各者於組胺酸操縱子中具有誤義點突變)與鼠傷寒沙門氏桿菌菌株 TA98 (此實驗之精確說明見述於文獻：P. Gee, D.M. Maron, B.N. Ames; Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 11606 與 Flückiger-Isler et al.; Mutation Res. 2004, 558, 181 及引用文獻)。

誘導突變之測試化合物導使反向突變，因而回復內源組胺酸生合成功能。產生突變之細菌因此能分裂及擴增成為細菌菌落。

評估：若由於細菌突變而使細菌生長增加，則酵素將於生長培養基中水解。結果，培養基之 pH 下降，所添加的指示劑(溴甲酚紫)從淡紫色變為黃色。若相較於對照組，觀察到顏色變化的槽數顯著增加，則該試驗被視為係
5 陽性。

本發明之較佳化合物於 AMES II 試驗中為陰性。

胞毒性試驗

a)釋放 LDH

釋放 LDH (乳酸脫氫酶)試驗之目的在於檢測化合物
10 是否傷害細胞壁之完整性而引致細胞死亡。

簡單說明：利用比色法測量由於細胞受傷害而從細胞溶質進入細胞上澄液之 LDH 活性。以測試化合物處理細胞。依照廠商之資訊，移取 50 微升培養物上澄液，使其與反應液(LDH 套組，Roche, Mannheim)混合。LDH 催化乳
15 酸成為丙酮酸之轉化作用；其間， NAD^+ 還原為
● NADH/H^+ 。後者接著於所添加心肌黃酶作用下，將同樣加入之黃色四唑鎗鹽還原為紅色甲臈。

評估：藉由測定 492 奈米處之吸光性定量甲臈(例如使用 TECAN SPECTRAFluor Plus)。

20 本發明之較佳化合物於濃度小於 $10\ \mu\text{M}$ ，LDH 活性未明顯增加；特佳化合物於濃度小於 $50\ \mu\text{M}$ ，LDH 活性未增加；又進一步較佳之化合物於濃度小於 $250\ \mu\text{M}$ ，LDH 活性未增加。

b)細胞內 ATP 含量

此試驗之目的在於測定總細胞內 ATP 含量，其為能階之計量，因而為細胞生命力之計量。

簡單說明：於微量培養盤槽中，使 100 微升細胞培養基與 100 微升 CellTiter-Glo 試劑(根據廠商操作指南：

- 5 Promega Technical Bulletin No. 228, CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay)混合。於室溫振盪培養物 2 分鐘，然後培育 10 分鐘，至發光訊號穩定下來。

評估：記錄發光性，整併為一秒鐘(例如使用 TECAN

● SPECTRAFluor Plus)。

- 10 本發明之較佳化合物於濃度小於 10 μM ，ATP 含量未明顯減少；特佳化合物於濃度小於 50 μM ，ATP 含量未減少；又進一步較佳之化合物於濃度小於 250 μM ，ATP 含量未減少。

c)中性紅攝入

- 15 此試驗之目的在於測定中性紅(NR)之攝入溶酶體/核內體及活細胞液泡中，其為細胞數與生命力之計量。

- 簡單說明：以 150 微升預先加熱之磷酸鹽緩衝液(PBS)洗滌細胞，37°C 下，於 7.5%二氧化碳之潮濕氛圍中，以 100 微升 NR 培養基培育 3 小時。培育後，移除 NR 培養基，
20 以 150 微升 PBS 洗滌細胞。去除 PBS，隨後添加精確之 150 微升乙醇/冰乙酸溶液。振盪 10 分鐘後，自細胞中萃取出染料，得到均勻之染料溶液。此實驗之精確說明見述於文獻 (E. Borenfreund, J.A. Puerner, Toxicol. Lett. 1985, 24(2-3), 119-124)。

評估：使用微量培養盤計讀器，測定該染料溶液於 540 奈米處之吸光性與乙醇/冰乙酸溶液吸光性之差異。

HERG 通道封阻

此試驗之目的在於測定測試化合物封阻心臟 hERG 通道之濃度範圍。負責人類心臟 Ikr 流動(Ikr current)的 hERG 通道之封阻與可能致命之心律不整相關。

為了表現編碼 hERG 通道之 cDNA，將其轉殖入 pCDNA3 載體(Invitrogen)中。使用具有 hERG cDNA 之脂質轉染胺(GIBCO/BRL, Grand Island, NY)轉染中國倉鼠卵細胞(CHO, American Type Culture Collection, Rockville, MD)，並使用 G418 (GIBCO/BRL, Grand Island, NY; 500 微克/毫升)進行挑選。95%空氣/5%二氧化碳氛圍下，於補充 10%原態牛血清、1X 青黴素/鏈黴素與 500 微克/毫升 G418 之 HAM F-12 培養基上，培養穩定表現 hERG 通道之 CHO 細胞。

進行實驗 18-24 小時前，將挑選供膜片箝制實驗用之細胞接種於塑料支撐物上。使用 Axopatch 200B 放大器(Axon Instruments, Foster City, CA)，於室溫，利用全細胞變異體之膜片箝制技術記錄 HERG 通道電流。以 TW150F 玻璃毛細管(World Precision Instruments, Sarasota, FL)製備電極(3-6 兆歐姆電阻)，並裝填吸管溶液(120 mM 天冬氨酸鉀、20 mM KCl、4 mM Na₂ATP、5 mM HEPES、1 mM MgCl₂；以 KOH 調至 pH 7.2)。利用正電壓脈衝(20 mV)，隨後利用負脈衝(-40 mV)誘發 hERG 通道電流，記錄供後

來分析用。一旦充滿對照溶液(130 mM NaCl、5 mM KCl、2.8 mM NaOAc、1 mM MgCl₂、10 mM HEPES；10 mM 葡萄糖、1 mM CaCl₂；以 NaOH 調至 pH 7.4)之細胞 hERG 通道電流穩定時，隨即使溶於上述對照溶液(稀釋測試化合物之 10 或 100 mM DMSO 溶液，俾使 DMSO 含量不大於 0.1%)中之測試化合物傾注細胞。連續追蹤電流至未發生進一步變化為止。增加測試化合物濃度，重複相同程序。針對每一濃度及每一種細胞測定 hERG 電流之最大幅度，以微微安培(pA)表示。將每一濃度測試化合物以 pA 表示之最大幅度與相同細胞中純對照溶液之最大幅度進行比較，以對照值之百分比計之。

評估：於表現 hERG 通道之 3 至 5 種 CHO 細胞中，測試各種濃度之測試化合物。使用非線性最小平方迴歸法(GraphPAD Software, San Diego, CA)獲得 IC₅₀。

15 一般選擇性

● 為了使有害副作用之風險減至最小，一般希望使活性醫藥成分對生物學上重要的功能單元(例如受體、離子通道與酵素；列舉，參見，例如，Whitebread, S. et al.; Drug Discovery Today 2005, 10, 1421-33 與 Rolland, C. et al.; J. Med. Chem. 2005, 48, 6563-6574)之非選擇性作用愈小愈好。許多試管內試驗系統中之一般選擇性試驗可利用各種專業服務(例如 Cerep, Panlabs)予以進行。

為選擇性 MCH₁R 拮抗劑之本發明式 I 化合物，相較於對其他蛋白質之親和性，具有至少 30，較佳為 100，更

佳為 300 及又更佳為 1000 之選擇性倍數。此等蛋白質之實例為血清素受體亞型(例如 5-HT_{2a} 受體)、葯毒鹼受體亞型(例如 M₁ 受體)、腎上腺素受體亞型(例如 AR α _{1a})、鈉與鈣通道(例如 L-型鈣通道)。

5 於水性系中之溶解度

物質於水性溶劑系中之適當溶解度係(可再現之)藥理作用之重要前提。於水性系中之溶解度可利用多種方法測定。下文敘述溶液沉澱法(「動力學溶解度」)及研究固體試樣溶解至達到平衡之方法(「熱力學溶解度」)之適當實例。

a)動力學溶解度

於 96 槽微量培養盤中，以吸管移取測試化合物之 DMSO 溶液(2.5 mM; 0.5 微升)至 200 微升水性試驗溶液(例如磷酸鹽緩衝鹽液，10x，1M，Sigma，調至 10 mM，pH 7.4)中，使用懸液計(例如 Nephelostar Galaxy, BMG Labtech)，測量所產生 6.25 μ M 理論濃度測試化合物之濁度。然後利用進一步添加 DMSO 溶液(2.5 mM; 0.5 微升)，使測試化合物於該水性試驗溶液中之濃度提升至理論上之 12.5 μ M，重複濁度測量。進一步添加諸 DMSO 溶液(1 微升，2.5 mM; 0.5 微升，10 mM; 然後 9x 1 微升，10mM 產生 25 μ M、50 μ M、100 μ M、150 μ M、200 μ M、250 μ M、300 μ M、350 μ M、400 μ M、450 μ M and 500 μ M 諸理論濃度)，其間並進行濁度測量，而完成整個測量程序。

評估：將得自懸液計之濁度值對測試化合物於該水性

測試溶液中之理論濃度作圖。一旦於一理論濃度下檢測出明顯濁度(例如為水性試驗溶液對照值 5 倍以上)，則將低於此之濃度範圍述為該測試化合物於該試驗溶液中之溶解度界限。因此，最大可能測量範圍出現於 $<6.25\ \mu\text{M}$ 、 $6.25 - 500\ \mu\text{M}$ 及 $>500\ \mu\text{M}$ 。

本發明之較佳化合物於磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中顯示至少 $12.5\ \mu\text{M}$ ；更佳為至少 $50\ \mu\text{M}$ ，又更佳為至少 $250\ \mu\text{M}$ 之動力學溶解度。

b) 熱力學溶解度

測試化合物於 DMSO 中的系列稀釋液($500\ \mu\text{M}$ 、 $100\ \mu\text{M}$ 、 $50\ \mu\text{M}$ 、 $10\ \mu\text{M}$ and $1\ \mu\text{M}$)經 HPLC UV 測量之合併 UV 吸光度與濃度於校準線中顯示線性關聯。於密閉容器(容量： $1.5\ \text{毫升}$)中，使測試化合物($500\ \text{微克}$)與水性試驗溶液($250\ \text{微升}$)一起振盪 16 小時(Eppendorf 熱振盪器， $1400\ \text{rpm}$ ， 25°C ，覆蓋遮光)。接著於最大旋轉速度離心試樣，最後過濾上澄液。經過濾之上澄液試樣直接利用 HPLC UV 測量分析(見上述)。進一步之試樣於稀釋後進行分析(1 份容積比之上澄液，39 份容積比之試驗溶液)。

評估：根據建構之校準線，從上澄液試樣所得合併 UV 吸光度計算未經稀釋上澄液中之測試化合物濃度，將其述為測試化合物於各個水性試驗溶液中之溶解度。

水性試驗溶液之實例為去離子水或各種 pH 值(例如 pH 1.2；pH 4.0；pH 6.8；pH 7.4；pH 9.0)之水性磷酸鹽緩衝液，彼等可由市售溶液(磷酸鹽緩衝鹽液， $10\times$ ，Sigma)，

利用稀釋法及利用標準方法以磷酸或氫氧化鈉溶液調整予以製備。

本發明之較佳化合物於磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中顯示至少 12.5 μM ；更佳為至少 50 μM ，又更佳為至少 250 μM 之溶解度。

滲透性

滲透性之測試於已在 Becton Dickinson 濾器(24 槽，未塗覆)上培養(高葡萄糖含量之 DMEM/Glutamax I/Gibco、HEPES 25 mM、1% NEAA、10% FBS、40 微克/毫升健大黴素(gentamycin)；37°C 周圍溫度；95%濕度及 10% CO₂ 含量) 21 天之 CACO-2/TC7 細胞中進行。於具有 pH 梯度(頂點：pH 6.5 及 0.5% BSA；基底：pH 7.4 及 5% BSA)之 20 μM 測試化合物濃度(1% DMSO 之 HBSS 溶液)下，測試滲透性；利用 LCMS/MS 進行分析。此測試系統之進一步說明及其實驗程序之參考文獻見述於 Balimane, P.V.; Drug Discovery Today 2005, 10(5), 335-343。

CYP 酵素之抑制作用

CYP 酵素之抑制作用係根據廠商推薦(參見網站 <http://www.bdbiosciences.com>)，於重組酵素(得自 Becton Dickinson)及螢光基質(BD/Gentest)上進行測定。此測試系統之進一步說明及其實驗程序之參考文獻見述於 Zlokarnik, G. ; Drug Discovery Today 2005, 10(21), 1443-1450。

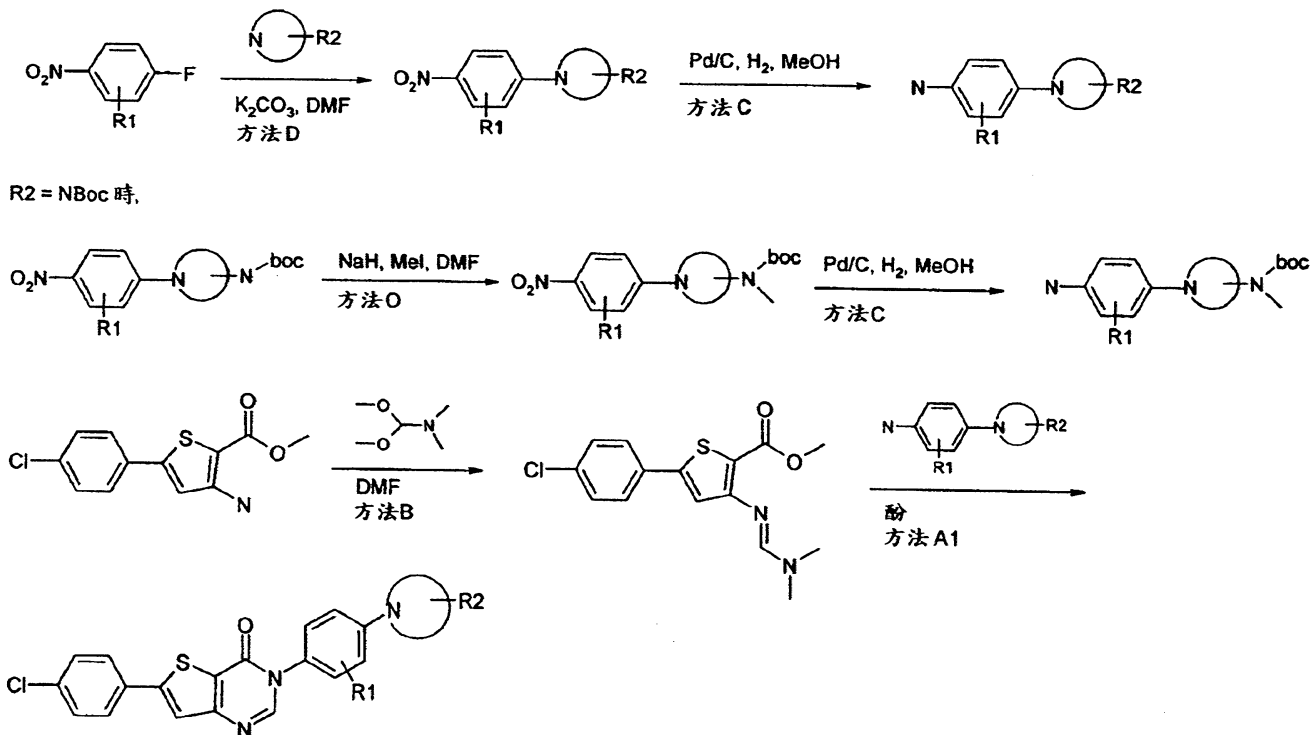
代謝穩定性

代謝穩定性係利用使測試化合物(5 μ M)與微粒體肝碎片(具有 0.1% w/v BSA 之 1 毫克/毫升蛋白質；1 mM NADPH、0.5% DMSO)於 37°C 一起培育予以測定。於培育
5 時間 0 與 20 分鐘時，利用 LCMS/MS 進行分析。此測試系統之進一步說明及其實驗程序之參考文獻見述於 Plant, N.; Drug Discovery Today 2004, 9(7), 328-336 及 Lau, Y.Y. et al.; Pharmaceutical Res. 2002, 19(11), 1606-1610。

實例

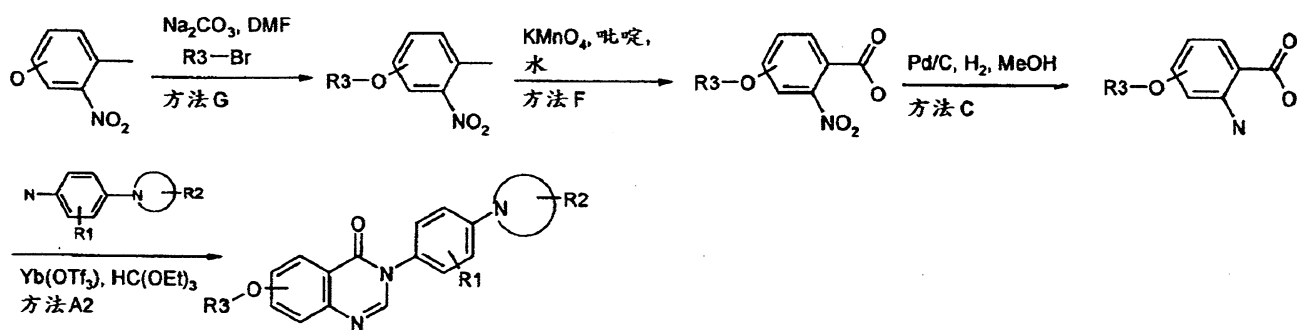
10 下文詳述之實例及製備方法係用於說明本發明，惟不擬對其構成侷限。

本發明式 I 化合物可利用原則上已知之反應予以製備；例如，根據下述一般反應圖式製得。



反應圖式 1

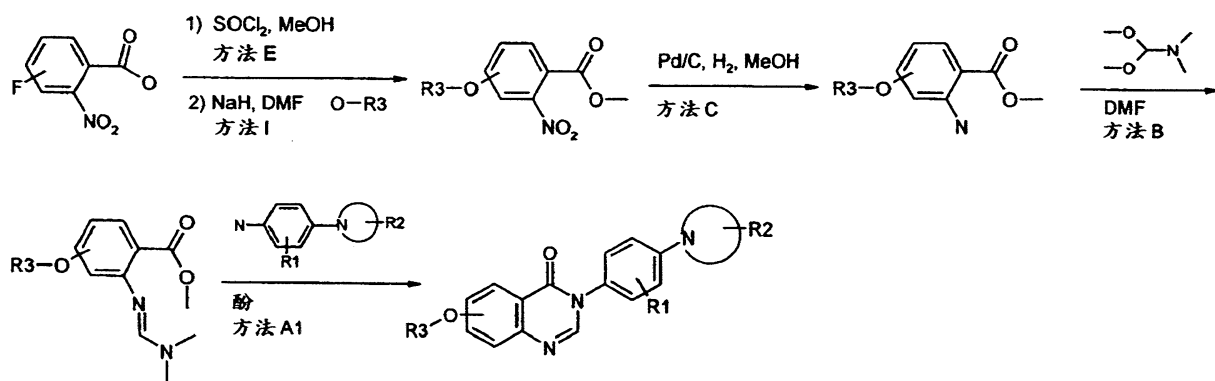
本發明之其他化合物可利用經由下述反應圖式實例概述之進一步途徑製得。



反應圖式 2

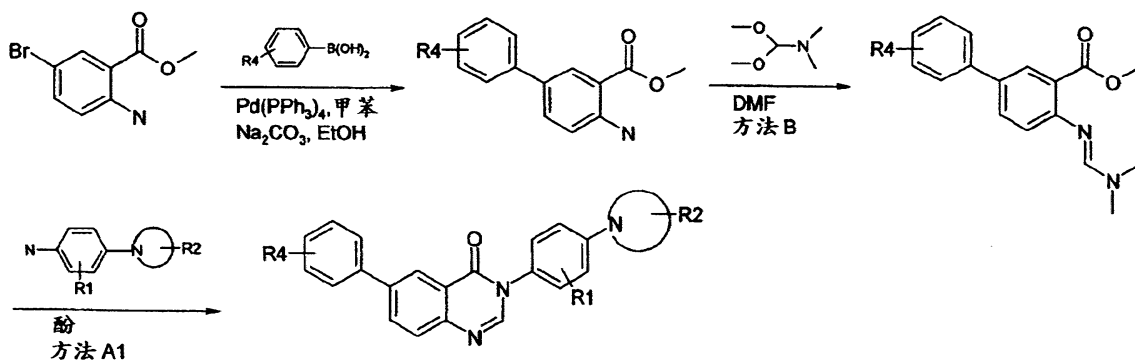
5

此外，其他實例可如下述反應圖式所示製得。



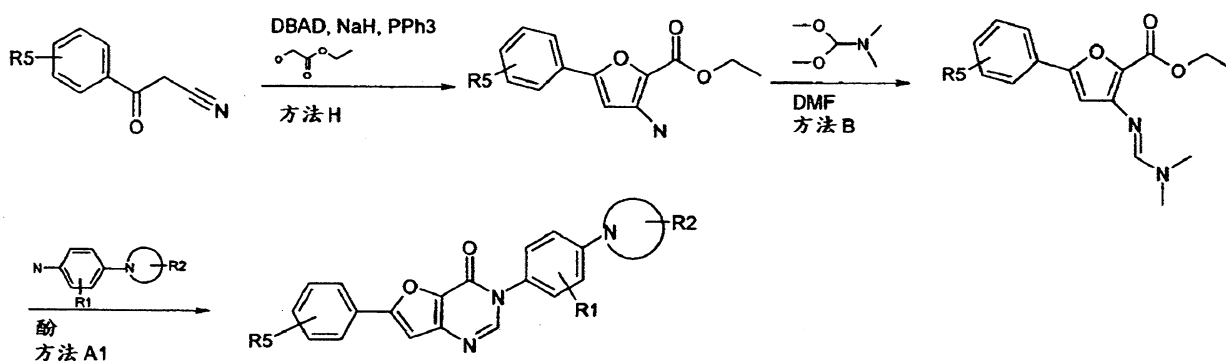
反應圖式 3

此外，其他實例可如下述反應圖式所示製得。



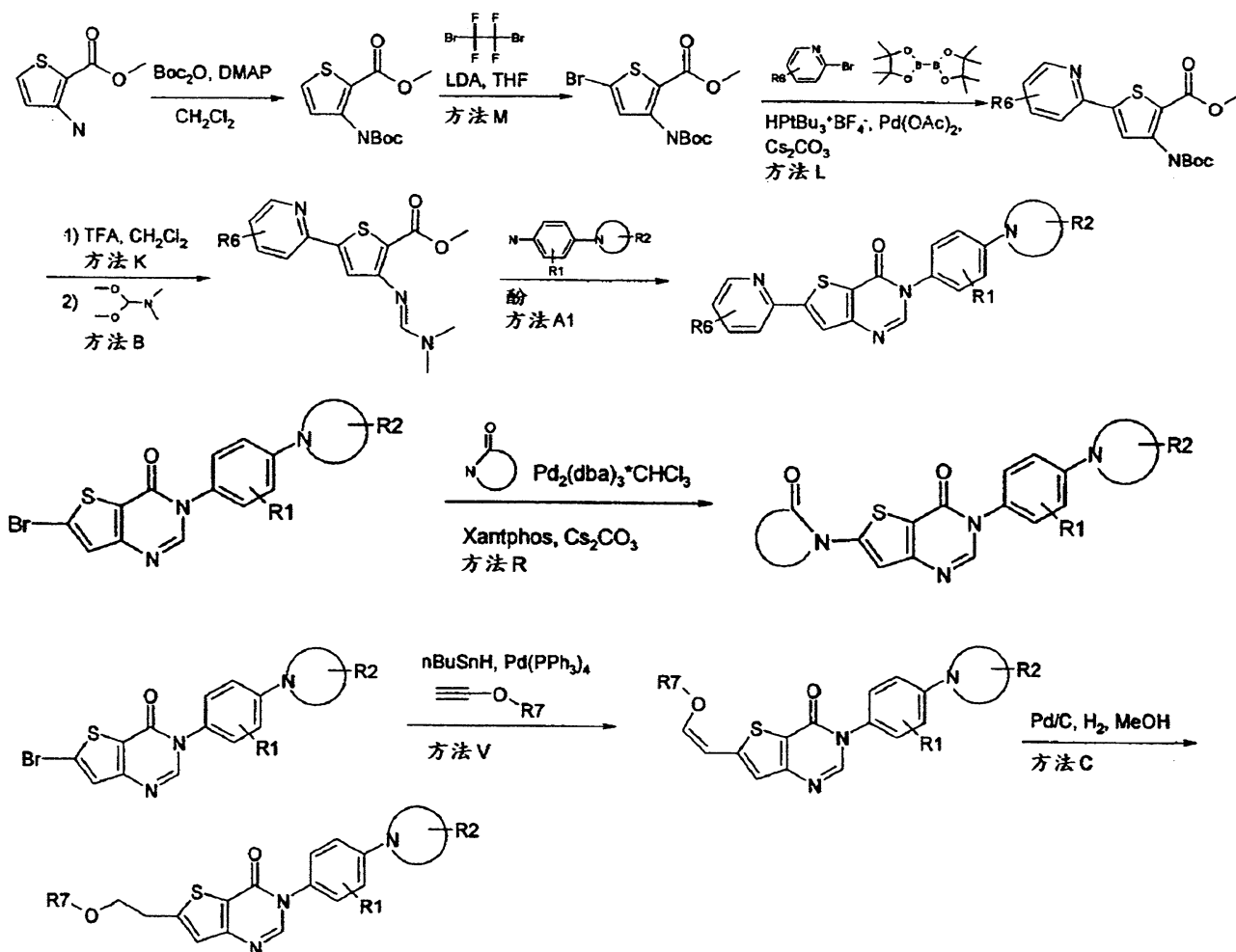
10 反應圖式 4

此外，其他實例可如下述反應圖式所示製得。



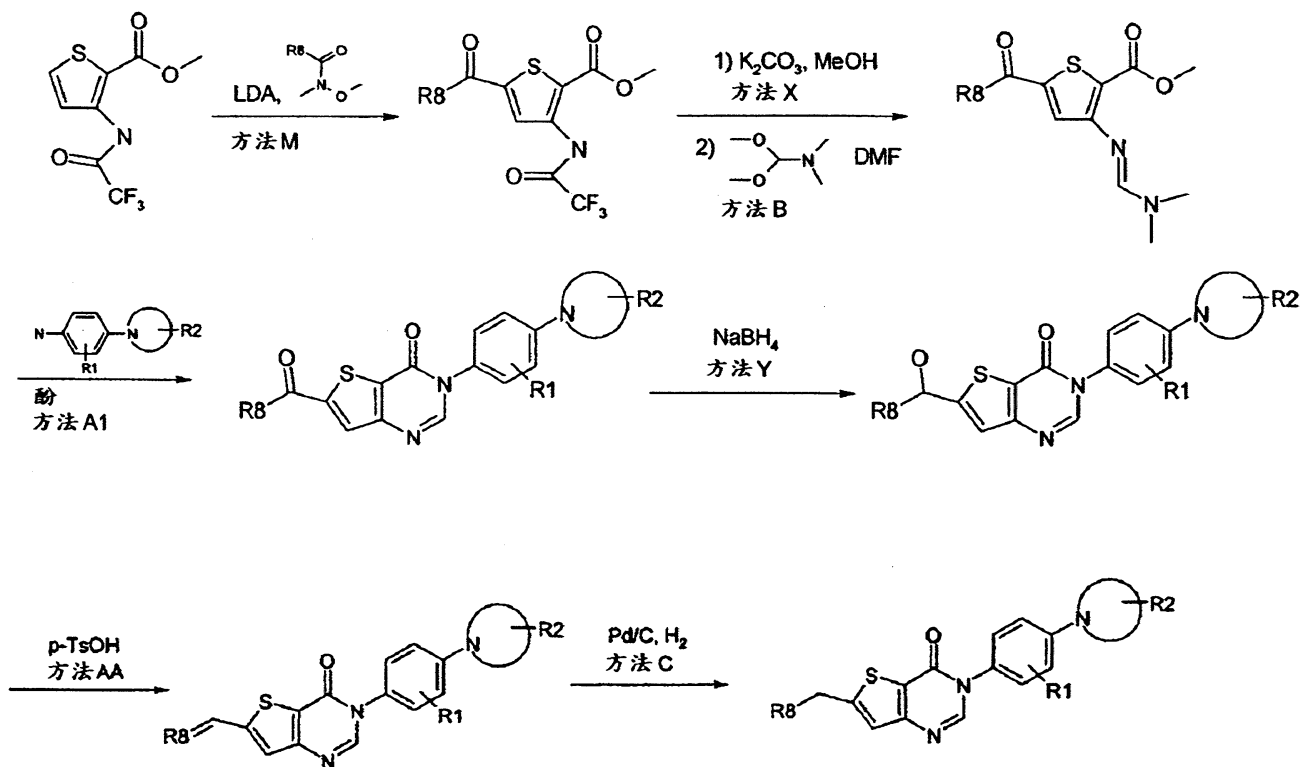
反應圖式 5

此外，其他實例可如下述反應圖式所示製得。



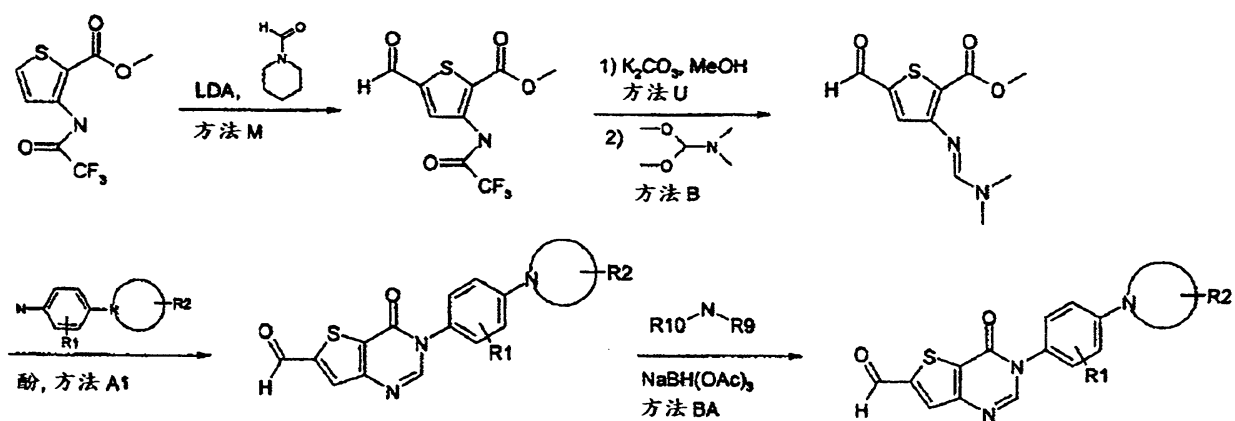
反應圖式 6

此外，其他實例可如下述反應圖式所示製得。



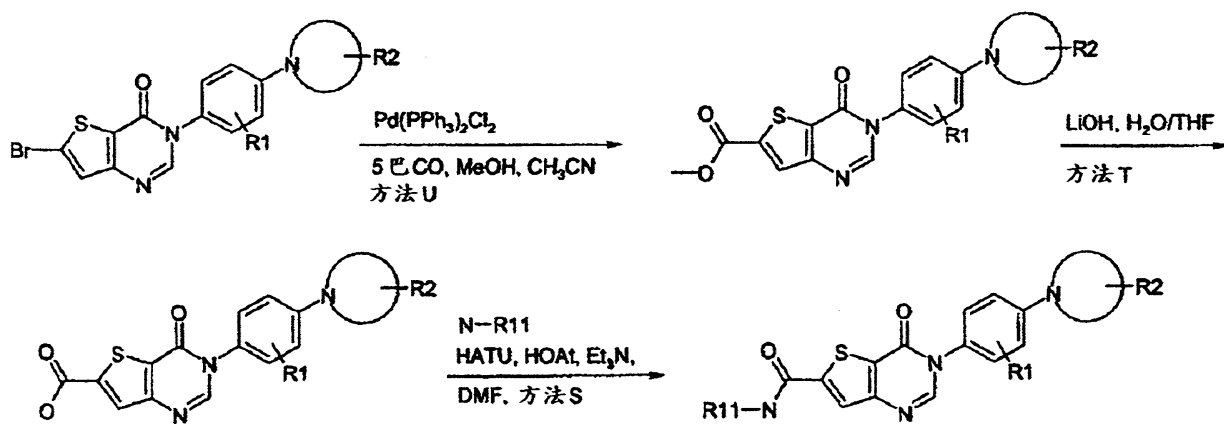
反應圖式 7

5 此外，其他實例可如下述反應圖式所示製得。



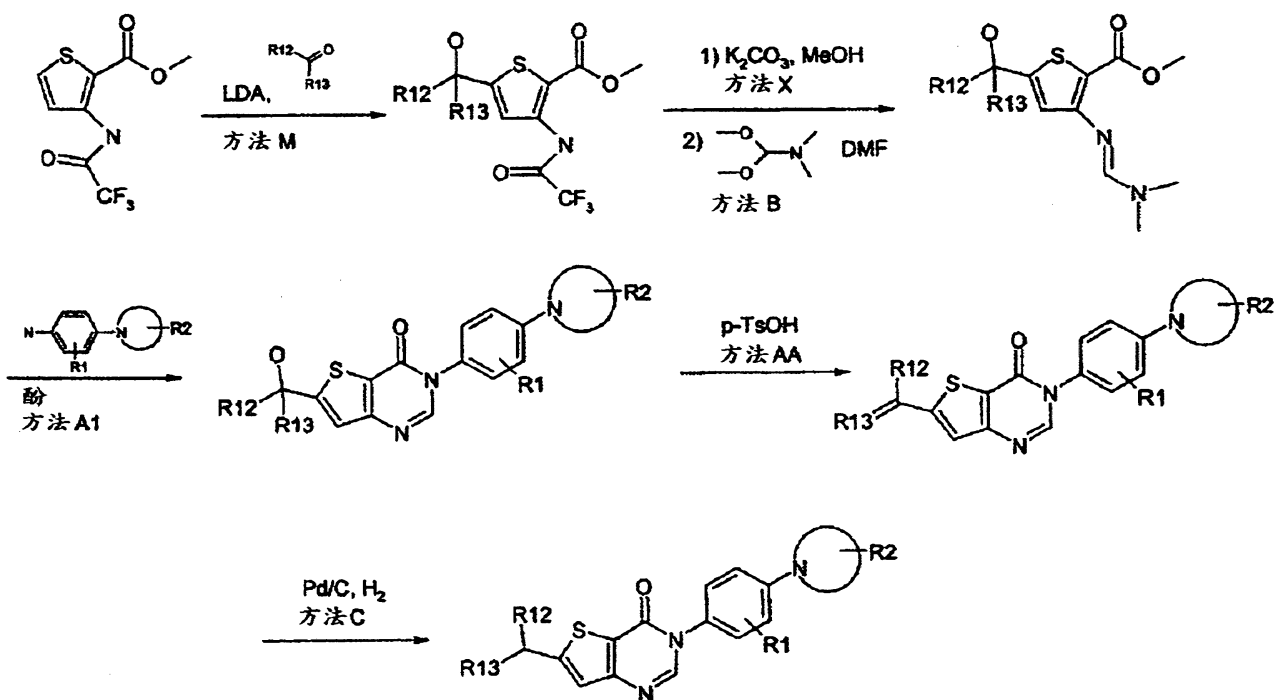
反應圖式 8

此外，其他實例可如下述反應圖式所示製得。



反應圖式 9

此外，其他實例可如下述反應圖式所示製得。



5 所用一般方法之說明經由下文指明之實例予以陳述：

實例 1 之方法 A1、B、C 與 D；

實例 2 之方法 A2、E、F 與 G；

根據表 1 之方法 H、I、J、K、L、M、N；

實例 19 之方法 O；

實例 21 之方法 P；

實例 24 之方法 Q；

實例 66 之方法 R；

實例 69 之方法 S、T 與 U；

5 實例 74 之方法 V 與 W；

實例 75 之方法 X；

實例 76 之方法 Y；

實例 79 之方法 Z；

● 實例 85 之方法 AA；

10 實例 93 之方法 BA。

一般說明

a) 結構式之繪製方式

為了使所示實例之結構式清楚，只描繪氫以外之原子。

b) 鹽型

15 許多本發明化合物為鹼，可與適當強酸形成鹽；特別
● 是，於使用含三氟乙酸之移動相利用 HPLC 層析法純化化合物後，即呈氫化三氟乙酸鹽之形式；彼等可利用以例如碳酸鈉溶液簡單處理該鹽之溶液，轉化為游離鹼。

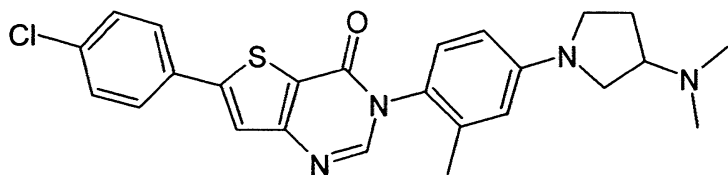
c) 鑑定用數據之單位

20 所述分子量之單位為「克/莫耳」。質譜分析法中觀察到之波峰以莫耳分子離子質量與分子離子上的電荷之積分商數(m/z)表示。

【實施方式】

實例 1

6-(4-氯苯基)-3-[4-(3-二甲胺基吡咯啉-1-基)-2-甲基苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



5 方法 A1

於 80°C，加熱 5-(4-氯苯基)-3-(二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯(100 毫克)、[1-(4-胺基-3-甲基苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺(68 毫克)與酚(29 毫克)之混合物 2 小時。此粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。(替代之可能方法為亦以少量乙酸乙酯稀釋反應混合物，及過濾以單離結晶產物)。以此方式獲得分子量為 465.02 (C₂₅H₂₅ClN₄OS)之產物；MS (ESI)：465 (M+H⁺)。

方法 B

5-(4-氯苯基)-3-(二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯使 3-胺基-5-(4-氯苯基)噻吩-2-甲酸甲酯(5.0 克)之 DMF (30 毫升)溶液與二甲氧甲基二甲胺(5 毫升)混合，並攪拌 36 小時。使反應溶液分配於水與乙酸乙酯之間。以硫酸鎂乾燥有機相，並予以濃縮。以此方式獲得分子量為 322.82 (C₁₅H₁₅ClN₂O₂S)之產物；MS (ESI)：323 (M+H⁺)。

20 方法 C

[1-(4-胺基-3-甲基苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺

於大氣壓力、氬氛圍下，急劇攪拌二甲基-[1-(3-甲基-4-硝苯基)吡咯啉-3-基]胺(200 毫克)與鈀(10%披鈀碳，10 毫克)於甲醇(10 毫升)中之懸浮液 5 小時。然後以吸濾法過濾分離觸媒，濃縮濾液。以此方式獲得分子量為 219.33 (C₁₃H₂₁N₃)之產物；MS (ESI)：220 (M+H⁺)。

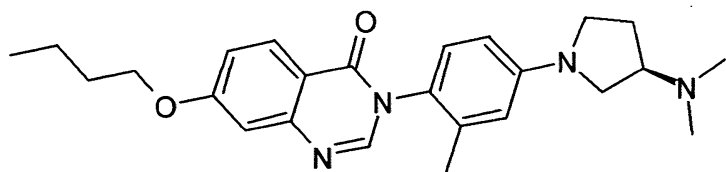
方法 D

二甲基-[1-(3-甲基-4-硝苯基)吡咯啉-3-基]胺

於室溫，攪拌 4-氟-2-甲基-1-硝基苯(13.6 克)、二甲基吡咯啉-3-基胺(10.0 克)、碳酸鉀(12 克)與 DMF (100 毫升)之混合物 4 小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。乾燥有機相並予以濃縮。以此方式獲得分子量為 249.32 (C₁₃H₁₉N₃O₂)之產物；MS (ESI)：250 (M+H⁺)。

實例 2

7-丁氧基-3-[4-((R)-3-二甲胺基吡咯啉-1-基)-2-甲基苯基]-3H-喹唑啉-4-酮



方法 A2

於 100°C，加熱 2-胺基-4-丁氧苯甲酸(70 毫克)、[(R)-1-(4-胺基-3-甲基苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺(73.4 毫克)、三氟甲磺酸鎂(III)(2.1 毫克)與正甲酸乙酯(49.6 毫克)之混合物 7 小時。此粗產物直接利用製備性 HPLC 予以純

化。以此方式獲得分子量為 420.56 ($C_{25}H_{32}N_4O_2$)之產物；MS (ESI)：421 ($M+H^+$)。

4-丁氧基-2-(二甲胺基伸甲胺基)苯甲酸甲酯

利用方法 B，使 2-胺基-4-丁氧苯甲酸甲酯與二甲氧甲
5 基二甲胺反應。以此方式獲得分子量為 278.35 ($C_{15}H_{22}N_2O_3$)之產物；MS (ESI)：279 ($M+H^+$)。

方法 E

● 2-胺基-4-丁氧苯甲酸甲酯

回流下，使 2-胺基-4-丁氧苯甲酸(2.0 克)、亞硫鹽氯
10 (1.2 克)與甲醇(33 毫升)之混合物沸騰 24 小時。以 MTBE
稀釋該反應溶液並以氫氧化鈉溶液洗滌。乾燥有機相，濃
縮。以此方式獲得分子量為 223.27 ($C_{12}H_{17}NO_3$)之產物；
MS (ESI)：224 ($M+H^+$)。

2-胺基-4-丁氧苯甲酸

15 ● 利用方法 C1，將 4-丁氧基-2-硝基苯甲酸氫化。以此
方式獲得分子量為 209.25 ($C_{11}H_{15}NO_3$)之產物；MS
(ESI)：210 ($M+H^+$)。

方法 F

4-丁氧基-2-硝基苯甲酸

20 於 100°C，分數次添加高錳酸鉀(9.8 克)至 4-丁氧基-1-
甲基-2-硝基苯(13.0 克)、吡啶(100 毫升)與水(100 毫升)之
混合物中。再添加四次相同量之高錳酸鉀，每次間隔 1.5

小時。經冷卻之反應混合物以吸濾法過濾去除固體，使濾液分配於水與 MTBE 之間。酸化其水相，以乙酸乙酯萃取。乾燥有機相，並予以濃縮。以此方式獲得分子量為 239.23 ($C_{11}H_{13}NO_5$)之產物；MS (ESI)：240 ($M+H^+$)。

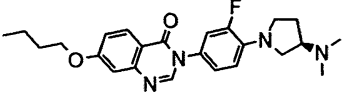
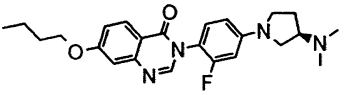
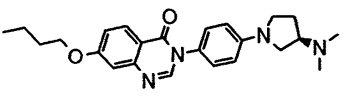
5 方法 G

4-丁氧基-1-甲基-2-硝基苯

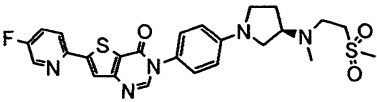
於 80°C，加熱 4-甲基-3-硝基苯酚(10.0 克)、丁基溴(9.4 克)、碳酸鈉(6.9 克)與 DMF (50 毫升)之混合物 7 小時。以 MTBE 稀釋經冷卻之反應溶液，並以水及氫氧化鈉溶液各洗滌一次。乾燥有機相，濃縮。以此方式獲得分子量為 209.25 ($C_{11}H_{15}NO_3$)之產物；MS (ESI)：210 ($M+H^+$)。

表 1 例示之化合物係以適當酯類與適當苯胺類為起始物質，利用方法 A1 或 A2 製得。

表 1

實例 編號	結構式	分子式	分子量	ESI-MS [$M+H$] ⁺
3		$C_{24}H_{29}FN_4O_2$	424.52	425
4		$C_{24}H_{29}FN_4O_2$	424.52	425
5		$C_{24}H_{30}N_4O_2$	406.53	407

6		C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂	392.51	393
7		C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ OS	450.99	451
8		C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₄ OS	468.98	469
9		C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ OS	463.01	463
10		C ₂₄ H ₂₂ ClFN ₄ OS	468.98	469
11		C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ OS	479.05	479
12		C ₂₉ H ₂₈ ClFN ₄ O ₃ S	567.09	567
13		C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ OS	477.03	477
14		C ₂₄ H ₂₃ ClN ₄ O ₂	434.93	435
15		C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂	364.45	365
16		C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂	406.53	407
17		C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O	444.97	445

18		C ₂₅ H ₂₆ FN ₅ O ₃ S ₂	527.64	528
----	---	---	--------	-----

使適當胺基甲酸類與二甲氧甲基二甲胺反應，得到下述化合物：

5-(4-氯苯基)-3-(二甲胺基伸甲胺基)-呋喃-2-甲酸甲酯；

2-(二甲胺基伸甲胺基)-5-甲氧基-苯甲酸甲酯；

5 5-丁氧基-2-(二甲胺基伸甲胺基)-苯甲酸甲酯；

4'-氯-4-(二甲胺基伸甲胺基)-聯苯-3-甲酸甲酯；

3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-(5-氯吡啶-2-基)-噻吩-2-甲酸甲酯。

方法 H

10 3-胺基-5-(4-氯苯基)-呋喃-2-甲酸甲酯

添加偶氮二甲酸二第三丁酯(8.98 克)至 3-(4-氯苯基)-3-酮基丙腈(5.0 克)、羥基乙酸乙酯(4.06 克)、三苯膦(10.2 克)與 THF (100 毫升)之混合物中。15 小時後，添加氫化鈉(55%之油溶液；3.4 克)。5 小時後，小心地以水使反應混合物水解，並以乙酸乙酯萃取。有機相以鹽酸洗滌，乾燥及濃縮。殘留物利用製備性 HPLC 進行純化。其甲酯利用以甲醇鈉之甲醇溶液處理予以製備。以此方式獲得分子量為 251.67 (C₁₂H₁₀ClNO₃)之產物；MS (ESI): 252 (M+H⁺)。

20 2-胺基-5-丁氧基-3-硝基苯甲酸甲酯

利用方法 C，使 5-丁氧基-2-硝基苯甲酸甲酯還原。以

此方式獲得分子量為 223.27 ($C_{12}H_{17}NO_3$)之產物；MS (ESI)：224 ($M+H^+$)。

方法 I

5-丁氧基-2-硝基苯甲酸甲酯

5 添加氫化鈉(302.4 毫克)至 1-丁醇(0.634 毫升)之 DMF (15 毫升)溶液中。攪拌反應混合物至 CO_2 不再逸出為止，然後添加 5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(1.15 克)，此混合物於室溫攪拌隔夜。接著使其與乙酸乙酯混合，以 10%碳酸氫鈉與 10%檸檬酸溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥並予以濃縮。粗產
10 物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 253.26 ($C_{12}H_{15}NO_5$)之產物；MS (ESI)：254 ($M+H^+$)。

5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯

利用方法 E，使 5-氟-2-硝基苯甲酸酯化。以此方式獲得分子量為 199.14 ($C_8H_6FNO_4$)之產物；MS (ESI)：200
15 ($M+H^+$)。

3-[4-(3-二甲胺基吡咯啶-1-基)苯基]-6-甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮

利用方法 A1，使[1-(4-胺苯基)吡咯啶-3-基]二甲胺與以甲醇清洗過之 5-丁氧基-2-[2-甲基亞丙(Z)-基胺基]苯甲酸甲酯反應。甲醇殘基產生轉醚基作用，得到產物。
20

方法 J

4-胺基-4'-氯聯苯-3-甲酸甲酯

使 2-胺基-5-溴苯甲酸甲酯(460.1 毫克)於除氣甲苯中之溶液與肆(三苯膦)鈾(0) (62.4 毫克)混合，於室溫攪拌 10 分鐘。接著添加 4-氯苯基酮酸(344 毫克)之乙醇(0.76 毫升)與 2 M 碳酸鈉溶液(1.34 毫升)，於 100°C 加熱反應混合物 5 隔夜。然後使該反應與乙酸乙酯及水混合。其水相以乙酸乙酯萃取數次。合併之有機相以硫酸鈉乾燥，濃縮。此粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 261.71 (C₁₄H₁₂ClNO₂)之產物；MS (ESI)：262 (M+H⁺)。

方法 K

10 3-胺基-5-(5-氟吡啶-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

使 3-第三丁氧羰基胺基-5-(5-氟吡啶-2-基)-噻吩-2-甲酸甲酯(80 毫克)之二氯甲烷(1.35 毫升)溶液與三氟乙酸(0.15 毫升)混合，於室溫攪拌隔夜。然後真空去除溶劑，再使殘留物混於二氯甲烷中，以飽和 NaHCO₃ 溶液洗滌兩次，以水洗滌一次。其二氯甲烷相以硫酸鈉乾燥並予以濃縮。以此方式獲得分子量為 252.27 (C₁₁H₉FN₂O₂S)之產物；MS (ESI)：253 (M+H⁺)。

方法 L

3-第三丁氧羰基胺基-5-(5-氟吡啶-2-基)噻吩-2-甲酸甲酯

20 添加乙酸鈾(II)(20 毫克)至 5-溴-3-第三丁氧羰基胺基噻吩-2-甲酸甲酯(300 毫克)、2-溴-5-氟吡啶(235.5 毫克)、雙(頻哪醯(pinacolato))二硼(462.2 毫克)、四氟硼酸三第三丁基磷(77.64 毫克)與碳酸鈾(871.9 毫克)之二噁烷/水(6 毫

升/1.5 毫升)溶液中。此溶液於 90°C 加熱 3 小時。接著使反應溶液與乙酸乙酯及水混合。其水相以乙酸乙酯萃取數次。合併之有機相以硫酸鈉乾燥並予以濃縮。此粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 352.39 (C₁₆H₁₇FN₂O₄S)之產物；MS (ESI)：353 (M+H⁺)。

方法 M

5-溴-3-第三丁氧羰基胺基噻吩-2-甲酸甲酯

-78°C 下，於已熱乾燥且充滿氫氣的燒瓶中，添加 1.6 M 正丁基鋰之己烷溶液(7.4 毫升)至二異丙胺(1.27 克)之 THF (18 毫升)溶液中。將溶液加溫至 0°C，於此溫度攪拌 10 分鐘。再將反應溶液冷卻至 -78°C，添加 3-第三丁氧羰基胺基噻吩-2-甲酸甲酯(0.93 克)之 THF (10 毫升)溶液。此混合物於 -78°C 攪拌 30 分鐘，接著於其內添加 1,2-二溴四氟乙烷(5.61 克)，於 -78°C 再攪拌一小時。添加飽和氯化銨溶液後，令此溶液加溫至室溫。以乙酸乙酯萃取反應溶液兩次，然後以水與飽和氯化鈉溶液洗滌合併之有機相，以硫酸鈉乾燥，濃縮。殘留物於矽膠利用層析法進行純化。以此方式獲得分子量為 336.21 (C₁₁H₁₄BrNO₄S)之產物；MS (ESI)：335, 337 (M+H⁺)。

20 方法 N

3-第三丁氧羰基胺基噻吩-2-甲酸甲酯

添加二碳酸二-第三丁酯(41.6 克)與 4-二甲胺基吡啶(0.77 克)至 3-胺基噻吩-2-甲酸甲酯(20 克)之二氯甲烷(350

毫升)混合物中。於室溫攪拌反應 1 小時，然後真空去除溶劑。使殘留物混於乙酸乙酯中，以飽和碳酸氫鈉溶液、10% 強度檸檬酸溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌。然後以硫酸鈉乾燥其乙酸乙酯相並予以濃縮。殘留物於矽膠利用層析法進行純化。以此方式獲得分子量為 257.31 (C₁₁H₁₅NO₄S)之產物；MS (ESI)：158 (M-Boc+H⁺)。

下述苯胺化合物係以適當 4-氟-硝基苯類與適當胺類為起始物質，利用方法 D 與 C1 予以製備：

- [(R)-1-(4-胺基-3-甲基苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺；
- 10 [(R)-1-(4-胺基-2-氟苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺；
- [(R)-1-(4-胺基-3-氟苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺(以 2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯與二甲基-(R)-吡咯啉-3-基胺為起始物質)；
- [(R)-1-(4-胺苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺；
- 4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基胺；
- 15 4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基胺；
- [1-(4-胺苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺；
- [1-(4-胺基-3-氟苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺(以 2-氯-1,3-二氟-4-硝基苯與二甲基吡咯啉-3-基-胺為起始物質)；
- 4-((3aS,6aS)-5-甲基六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基)苯基胺；
- 20 [1-(4-胺基-2-氟苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺；
- 4-(3-二甲胺基甲基吡咯啉-1-基)-2-甲基苯基胺；
- (3aS,6aS)-1-(4-胺基-2-氟苯基)六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-5-甲酸第三丁酯；
- 4-(7-甲基-2,7-二氮雜螺[4.4]壬-2-基)苯基胺；

(3R)-4-[1,3']聯二吡咯啉-1'-基-3-甲基苯基胺。

[(R)-1-(4-胺苯基)吡咯啉-3-基]-(2-甲磺醯基乙基)甲基胺

於方法 C1 之條件下，使[(R)-1-(2-氯-4-硝苯基)吡咯啉-3-基]-(2-甲磺醯基乙基)甲基胺進行脫氯反應，並使硝基
5 還原為胺。其粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 297.42 (C₁₄H₂₃N₃O₂S)之產物；MS (ESI)：298 (M+H+)。

● [(R)-1-(2-氯-4-硝苯基)吡咯啉-3-基]-(2-甲磺醯基乙基)甲基胺

10 於室溫攪拌[(R)-1-(2-氯-4-硝苯基)吡咯啉-3-基]甲基胺(384 毫克)、甲磺醯基乙烯(318 毫克)與甲醇(5 毫升)之混合物 12 小時。蒸發去除易揮發物質，其殘留物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 361.85 (C₁₄H₂₀ClN₃O₄S)之產物；MS (ESI)：362 (M+H+)。

15 ● [(R)-1-(2-氯-4-硝苯基)吡咯啉-3-基]甲基胺

利用方法 K，使[(R)-1-(2-氯-4-硝苯基)吡咯啉-3-基]甲基胺甲酸第三丁酯進行脫封阻反應(deblocked)。以此方式獲得分子量為 255.71 (C₁₁H₁₄ClN₃O₂)之產物；MS (ESI)：256 (M+H+)。

20 利用方法 D，以 2-氯-1-氟-4-硝基苯與甲基-(R)-吡咯啉-3-基-胺甲酸第三丁酯為起始物質，製得[(R)-1-(2-氯-4-硝苯基)吡咯啉-3-基]甲基胺甲酸第三丁酯。

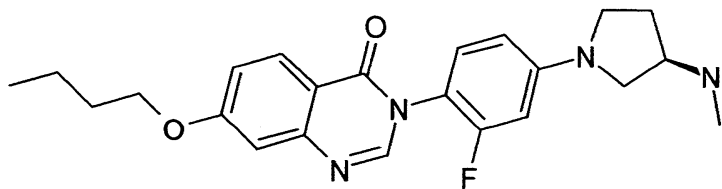
(R)-[1,3']聯二吡咯啉

於 0°C，添加甲磺醯氯至 (S)-3-羥基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯 (40 克) 與吡啶 (17.4 克) 之二氯甲烷 (400 毫升) 混合物中。於此溫度攪拌反應混合物 15 分鐘，然後於 50°C 加熱 5 8 小時。接著使反應混合物和乙酸乙酯與水混合，其乙酸乙酯相以稀 HCl 溶液洗滌。以硫酸鈉乾燥乙酸乙酯相，真空去除溶劑。使以此方式製得之 (R)-3-甲磺醯氧基吡咯啉-1-甲酸第三丁酯溶於吡啶 (18.2 毫升) 中，加熱此反應混合物至 100°C。然後使反應混合物和乙酸乙酯與水混合。其乙酸乙酯相以水洗滌數次。以硫酸鈉乾燥有機相，真空去除溶劑。

利用方法 K，使 (R)-[1,3']聯二吡咯啉-1'-甲酸第三丁酯進行脫封阻反應。以此方式獲得分子量為 140.13 (C₈H₁₆N₂) 之產物；MS (ESI)：141 (M+H⁺)。

15 實例 19

7-丁氧基-3-[2-氟-4-((R)-3-甲基胺基吡咯啉-1-基)苯基]-3H-喹唑啉-4-酮



利用方法 K 處理 {(R)-1-[4-(7-丁氧基-4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)-3-氟苯基]吡咯啉-3-基} 甲基胺甲酸第三丁酯。以此方式獲得分子量為 410.50 (C₂₃H₂₇FN₄O₂) 之產物；MS (ESI)：411 (M+H⁺)。

{(R)-1-[4-(7-丁氧基-4-酮基-4H-喹唑啉-3-基)-3-氟苯基]吡咯啉-3-基}甲基胺甲酸第三丁酯

利用方法 A2，使 2-胺基-4-丁氧苯甲酸與[(R)-1-(4-胺基-3-氟苯基)-吡咯啉-3-基]甲基胺甲酸第三丁酯反應。以此
5 此方式獲得分子量為 510.61 (C₂₈H₃₅FN₄O₄)之產物；MS (ESI)：511 (M+H⁺)。

[(R)-1-(4-胺基-3-氟苯基)吡咯啉-3-基]甲基胺甲酸第三丁酯

於方法 C1 之條件下，使[(R)-1-(3-氟-4-硝苯基)吡咯啉
10 -3-基]甲基胺甲酸第三丁酯進行氫化反應。以此方式獲得
分子量為 309.39 (C₁₆H₂₄FN₃O₂)之產物；MS (ESI)：310
(M+H⁺)。

方法 O

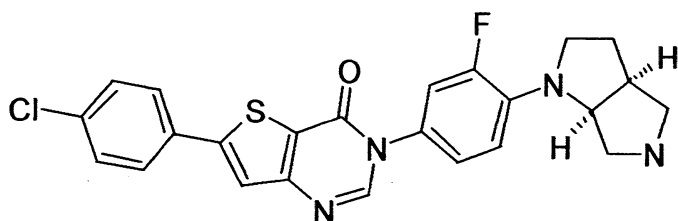
[(R)-1-(3-氟-4-硝苯基)吡咯啉-3-基]甲基胺甲酸第三丁酯

15 分數次添加氫化鈉(0.6 克)至[(R)-1-(3-氟-4-硝苯基)吡
● 咯啉-3-基]胺甲酸第三丁酯(4.09 克)之 DMF (10 毫升)溶液
中。待氣體停止逸出後，逐滴添加碘甲烷(2.37 毫升)。12
小時後，使混合物分配於水與乙酸乙酯/己烷(1:1)之間，乾
燥有機相並予以濃縮。以此方式獲得分子量為 339.37
20 (C₁₆H₂₂FN₃O₄)之產物；MS (ESI)：340(M+H⁺)。

利用方法 D，以 1,3-二氟-4-硝基苯與(R)-吡咯啉-3-基
胺甲酸第三丁酯為起始物質，製得[(R)-1-(3-氟-4-硝苯基)
吡咯啉-3-基]胺甲酸第三丁酯。

實例 20

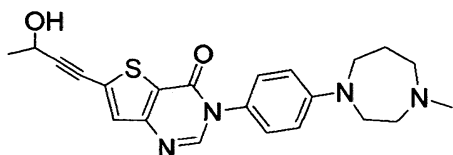
6-(4-氯苯基)-3-((3aS,6aS)-3-氟-4,6-二氫吡咯并[3,4-b]吡咯-1-基-苯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



- 5 利用方法 K 處理 (3aS,6aS)-1-{4-[6-(4-氯苯基)-4-酮基-4H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-3-基]-2-氟苯基}六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-5-甲酸第三丁酯。以此方式獲得分子量為 466.97 (C₂₄H₂₀ClFN₄OS)之產物；MS (ESI)：467 (M+H⁺)。

實例 21

- 10 6-(3-羥基-丁-1-炔基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



方法 P

- 15 將 6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(33.6 毫克)、鉍雙(三第三丁基磷)(4.1 毫克)、碘化銅(1.5 毫克)引入已熱乾燥且通入氫氣之燒瓶中，添加 3-甲基-1-丁炔(28.0 毫克)、嗎啉(0.469 毫升)之二噁烷/水(0.47 毫升/0.011 毫升)溶液。於室溫攪拌反應混合物隔夜。然後真空去除溶劑，再使殘留物混於乙

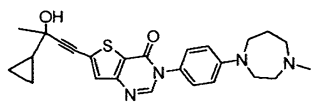
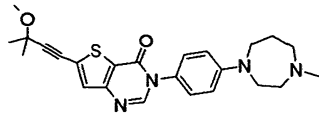
酸乙酯與水中。其水相以乙酸乙酯萃取數次。合併之有機相以硫酸鈉乾燥並予以濃縮。此粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 408.52 (C₂₂H₂₄N₄OS) 之產物；MS (ESI)：409 (M+H⁺)。

5 以類似方法合成表 2 之化合物。

6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

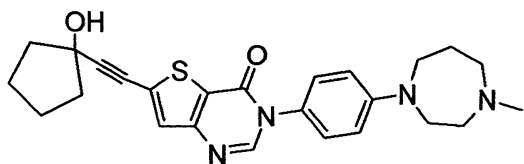
10 利用方法 A1，使 5-溴-3-(二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與 4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基胺反應，此外並添加異丙醇。以此方式獲得分子量為 419.34 (C₁₈H₁₉BrN₄OS)之產物；MS (ESI)：419, 421 (M+H⁺)。

表 2

實例 編號	結構式	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
22		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	448,58	449
23		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436,57	437

實例 24

15 6-(1-羥環戊基乙炔基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



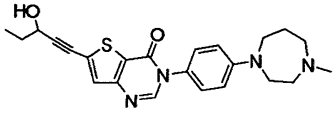
方法 Q

於已熱乾燥且通入氫氣之燒瓶中，將 6-溴-3-[3-甲氧基-4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(50.3 毫克)、三苯膦(6.3 毫克)、1-乙炔基環戊醇(66.1 毫克)、氯化雙(三苯膦)鉀(II)(4.2 毫克)引入 NMP (1.5 毫升) 中，添加碘化銅(4.6 毫克)。於 85°C 攪拌反應混合物 4 小時。然後真空去除溶劑，再使殘留物混於乙酸乙酯與水中。冷凍乾燥其水相，此粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 448.59 (C₂₅H₂₈N₄O₂S)之產物；MS (ESI)：449 (M+H⁺)。

以類似方法合成表 3 之化合物。

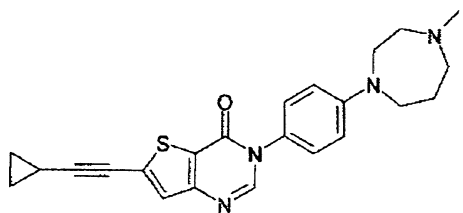
表 3

實例 編號	結構式	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
25		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437
26		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436.57	437
27		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408.52	409

28		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	422.55	423
----	---	---	--------	-----

實例 29

6-環丙基乙炔基-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



- 5 利用方法 A1，使 5-環丙基乙炔基-3-(二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與 4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基胺反應。以此方式獲得分子量為 404.53 (C₂₃H₂₄N₄OS) 之產物；MS (ESI)：405 (M+H⁺)。

5-環丙基乙炔基-3-(二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯

- 10 利用方法 B，使 3-胺基-5-環丙基乙炔基噻吩-2-甲酸甲酯反應。以此方式獲得分子量為 276.35 (C₁₄H₁₆N₂O₂S) 之產物；MS (ESI)：277 (M+H⁺)。

3-胺基-5-環丙基乙炔基噻吩-2-甲酸甲酯

- 15 添加氯化錫(11.8 克)至 5-環丙基乙炔基-3-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(6.26 克)之乙醇(250 毫升)溶液中，回流加熱反應混合物 4 小時。然後真空去除溶劑，再使殘留物混於乙酸乙酯中，以飽和 Rochelle 鹽溶液洗滌。以硫酸鈉乾燥有

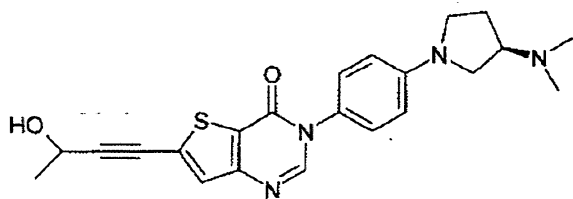
機相，真空去除溶劑。以此方式獲得分子量為 221.27 (C₁₁H₁₁NO₂S)之產物；MS (ESI)：222 (M+H⁺)。

5-環丙基乙炔基-3-硝基噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 Q，使 5-溴-3-硝基噻吩-2-甲酸甲酯與乙炔基 5-環丙烷反應。以此方式獲得分子量為 251.26 (C₁₁H₉NO₄S)之產物；MS (ESI)：252 (M+H⁺)。

實例 30

3-[4-((R)-3-二甲胺基吡咯啉-1-基)苯基]-6-(3-羥基丁-1-炔基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



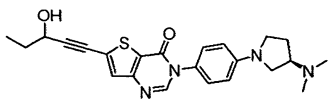
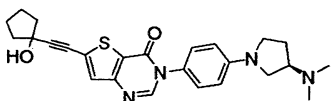
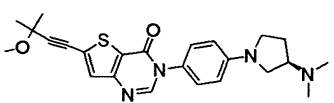
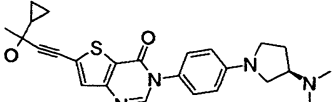
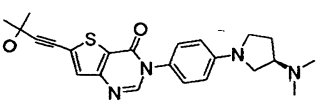
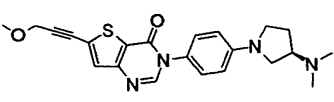
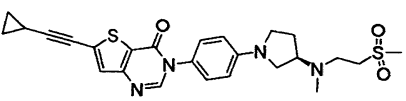
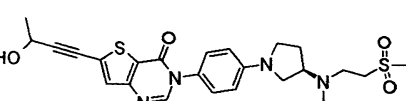
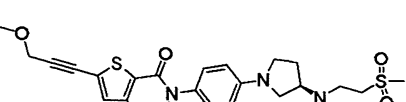
利用方法 P，使 6-溴-3-[4-((R)-3-二甲胺基吡咯啉-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮與丁-3-炔-2-醇反應。以此方式獲得分子量為 408.52 (C₂₂H₂₄N₄O₂S)之產物；MS (ESI)：409 (M+H⁺)。

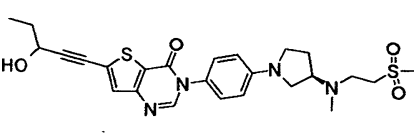
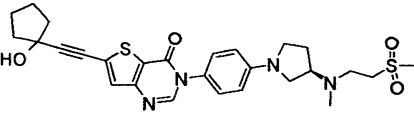
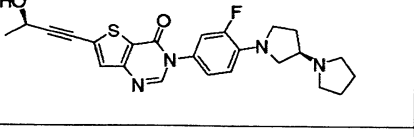
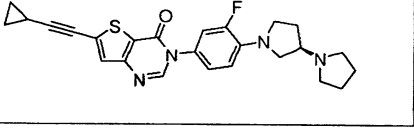
15 以類似方法製備表 4 之化合物。

6-溴-3-[4-((R)-3-二甲胺基吡咯啉-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

20 利用方法 A1，使 5-溴-3-(二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與[(R)-1-(4-胺苯基)吡咯啉-3-基]二甲胺反應。以此方式獲得分子量為 418.05 (C₁₈H₁₉BrN₄OS)之產物；MS (ESI)：419 (M+H⁺)。

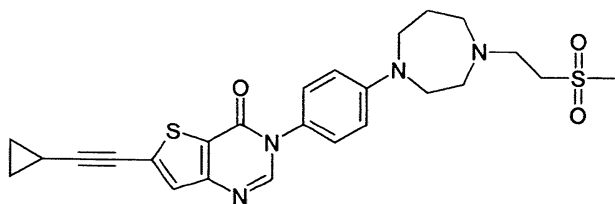
表 4

實例 編號	結構式	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
31		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	422,55	423
32		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	448,58	449
33		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	436,57	437
34		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	448,58	449
35		C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	422,55	423
36		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	408,52	409
37		C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ₂	496,64	497
38		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂	500,63	501
39		C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂	500,63	501

40		C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₄ S ₂	514,66	515
41		C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₄ S ₂	540,70	541
42		C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	452,55	453
43		C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ OS	448,56	449

實例 44

6-環丙基乙炔基-3-{4-[4-(2-甲磺醯基-乙基)-[1,4]全氫二吡
庚因-1-基]-苯基}-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



5 利用方法 A1，使 5-環丙基乙炔基-3-(二甲胺基-伸甲胺
基)-噻吩-2-甲酸甲酯與 4-[4-(2-甲磺醯基-乙基)-[1,4]全氫
二吡庚因-1-基]-苯基胺反應。以此方式獲得分子量為
496.64 (C₂₅H₂₈N₄O₃S₂)之產物；MS (ESI)：497 (M+H⁺)。

4-[4-(2-甲磺醯基-乙基)-[1,4]全氫二吡庚因-1-基]-苯基胺

10 利用方法 C1，使 1-(2-甲磺醯基-乙基)-4-(4-硝基-苯

基)-[1,4]全氫二吡庚因還原。以此方式獲得分子量為 297.42 (C₁₄H₂₃N₃O₂S)之產物；MS (ESI)：298 (M+H⁺)。

1-(2-甲磺醯基-乙基)-4-(4-硝基-苯基)-[1,4]全氫二吡庚因
於室溫，攪拌 1-(4-硝基-苯基)-[1,4]全氫二吡庚因(4.90 克)、甲磺醯基-乙烯(2.35 克)與甲醇(50 毫升)之混合物 2 小時。真空去除易揮發物質。以此方式獲得分子量為 327.40 (C₁₄H₂₁N₃O₄S)之產物；MS (ESI)：328 (M+H⁺)。

● 1-(4-硝基-苯基)-[1,4]全氫二吡庚因

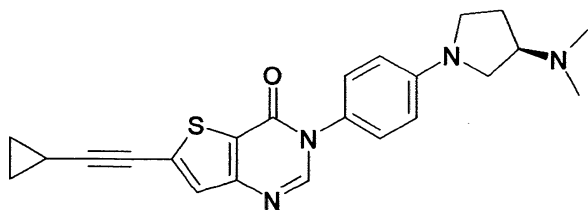
利用方法 K，使 4-(4-硝基-苯基)-[1,4]全氫二吡庚因-1-甲酸第三丁酯反應。以此方式獲得分子量為 221.26 (C₁₁H₁₅N₃O₂)之產物；MS (ESI)：222 (M+H⁺)。

4-(4-硝基-苯基)-[1,4]全氫二吡庚因-1-甲酸第三丁酯

於 60°C，利用方法 D 使[1,4]全氫二吡庚因-1-甲酸第三丁酯與 1-氟-4-硝基-苯反應。以此方式獲得分子量為 321.38 (C₁₆H₂₃N₃O₄)之產物；MS (ESI)：322 (M+H⁺)。

實例 45

6-環丙基乙炔基-3-[4-((R)-3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

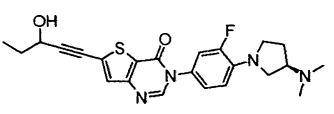
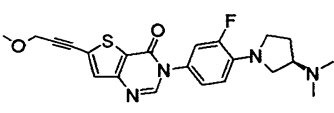
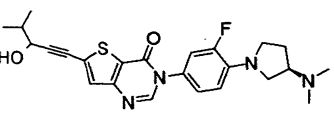
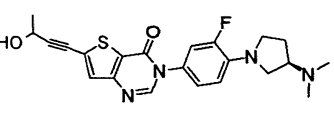


20 利用方法 A1，使 5-環丙基乙炔基-3-(二甲胺基-伸甲胺

基)-噻吩-2-甲酸甲酯與[(R)-1-(4-胺基-苯基)-吡咯啉-3-基]-二甲基-胺反應。以此方式獲得分子量為 404.53 (C₂₃H₂₄N₄OS)之產物；MS (ESI)：405 (M+H)。

以類似方法合成表 5 之化合物。

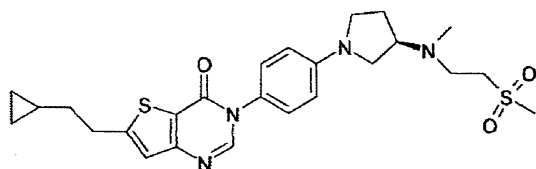
5 表 5

實例 編號	結構式	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
46		C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ O ₂ S	440,54	441
47		C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S	426,51	427
48		C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	454,56	455
49		C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ O ₂ S	426,51	427

前驅體係利用方法 Q，使對應炔與 5-溴-3-硝基-噻吩-2-甲酸甲酯反應，接著利用方法 C2 使硝基還原，並利用方法 B 進一步反應而製得(類似實例 29)。

實例 50

- 10 6-(2-環丙基乙基)-3-(4-{(R)-3-[(2-甲磺醯基乙基)甲基胺基]吡咯啉-1-基}苯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘓啉-4-酮



利用方法 A1，使 5-(2-環丙基乙基)-3-(二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與[(R)-1-(4-胺苯基)吡咯啉-3-基]-(2-甲磺醯基乙基)甲基胺反應。以此方式獲得分子量為 500.57 (C₂₅H₃₂N₄O₃S₂)之產物；MS (ESI)：501 (M+H⁺)。

5-(2-環丙基乙基)-3-二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 B，使 3-胺基-5-(2-環丙基乙基)噻吩-2-甲酸甲酯反應。以此方式獲得分子量為 280.39 (C₁₄H₂₀N₂O₂S)之產物；MS (ESI)：281 (M+H⁺)。

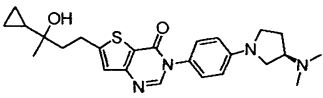
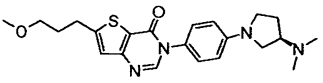
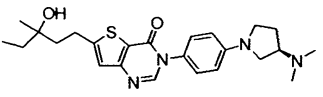
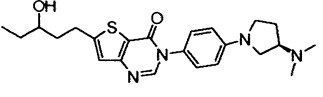
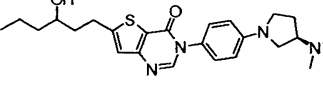
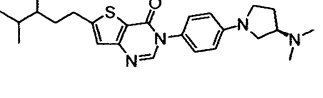
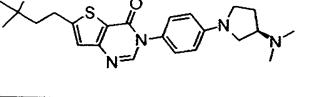
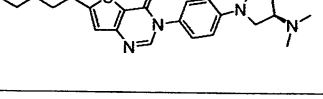
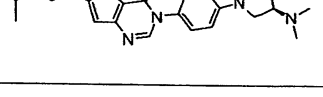
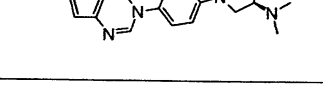
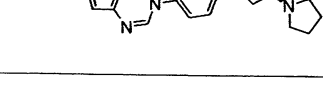
10 3-胺基-5-(2-環丙基乙基)噻吩-2-甲酸甲酯

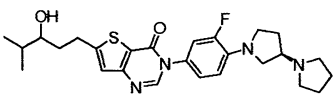
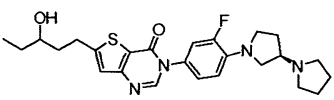
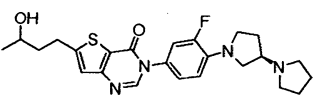
方法 C3

於大氣壓力、氬氛圍下，急劇攪拌 5-環丙基乙炔基-3-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(1.0 克)與鈀(5%披鈀碳)(170 毫克)於 15 甲醇(50 毫升)中之懸浮液 5 小時。通過矽藻土過濾分離觸媒，真空去除溶劑。以此方式獲得分子量為 225.31 (C₁₁H₁₅NO₂S)之產物；MS (ESI)：226 (M+H⁺)。

以類似方法製備表 6 之化合物。

表 6

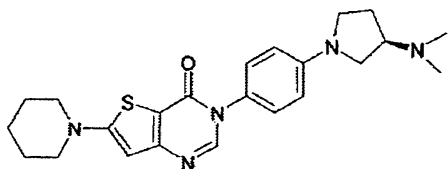
實例 編號	結構式	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
51		C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	452,61	453
52		C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	412,55	413
53		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440,60	441
54		C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S	426,58	427
55		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440,60	441
56		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440,60	441
57		C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ S	440,60	441
58		C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S	444,57	445
59		C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S	458,59	459
60		C ₂₂ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S	430,54	431
61		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S	456,58	457

62		C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₂ S	484,63	485
63		C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S	470,61	471
64		C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S	456,58	457

前驅體係利用方法 Q，使對應炔與 5-溴-3-硝基-噻吩-2-甲酸甲酯反應，接著利用方法 C3 使硝基還原，並利用方法 B 進一步反應而製得(類似實例 50)。

實例 65

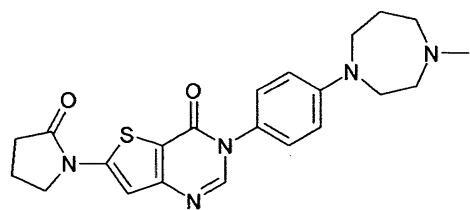
- 5 3-[4-((R)-3-二甲胺基吡咯啉-1-基)苯基]-6-哌啶-1-基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



- 10 於 100°C，加熱 6-溴-3-[4-((R)-3-二甲胺基吡咯啉-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(40 毫克)與哌啶(492 毫克)之混合物 2 天。然後添加水與乙酸乙酯，其有機相以水洗滌兩次。以硫酸鈉乾燥乙酸乙酯相，真空去除溶劑。殘留物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 423.58 (C₂₃H₂₉N₅OS)之產物；MS (ESI): 424 (M+H⁺)。

實例 66

3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(2-酮基吡咯啉-1-基)-3H-噻吩并[3,2-d]-嘧啶-4-酮



方法 R

5 將 6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]-嘧啶-4-酮(100 毫克)、碳酸鉍(116.6 毫克)與參(二亞苄基丙酮)二鉍(0)-氯仿加合物(0.25 毫克)之混合物引入於手套箱中之經加熱乾燥之容器中。於其內添加 2-吡咯啉酮(24.4 毫克)、9,9-二甲基-4,5-雙(二苯膦基)黃嘌呤素(0.27 毫克)之二噁烷(2.5 毫升)溶液。於 100°C 攪拌反應 22 小時。然後過濾分離所得沉澱。以此方式獲得分子量為 423.53 (C₂₂H₂₅N₅O₂S)之產物；MS (ESI)：424 (M+H⁺)。

以類似方法合成表 7 之化合物。

表 7

實例 編號	結構式	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
67		C ₂₃ H ₂₈ N ₆ O ₂ S	452,57	453
68		C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	437,56	438

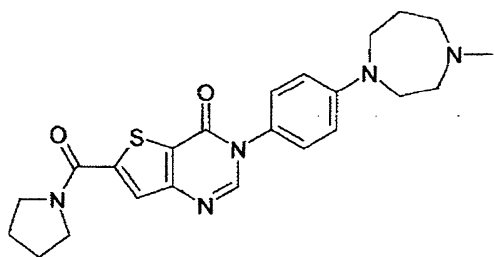
1-乙基-咪唑啉-2-酮

利用方法 C1，使 1-乙基-1,3-二氫-咪唑-2-酮氫化。以此方式獲得分子量為 114.15 ($C_5H_{10}N_2O$)之產物；MS (ESI)：115 ($M+H^+$)。

- 5 根據參考文獻：O. Wong et al., Heterocycles 1987, 26(12), 3153-8 製得 1-乙基-1,3-二氫-咪唑-2-酮。

實例 69

- 3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基]-6-(吡咯啉-1-羰基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



10

方法 S

- 添加 HATU (39.9 毫克)、HOAt (13.6 毫克)與三乙胺 (0.028 毫升)至 3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基]-4-酮基-3,4-二氫噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲酸(38.5 毫克)
- 15 與吡咯啉(7.2 毫克)之 NMP (1 毫升)混合物中。於室溫攪拌反應混合物隔夜。然後使其和乙酸乙酯與水混合。其水相以乙酸乙酯萃取數次。合併之有機相以硫酸鈉乾燥，真空去除溶劑。粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式
- 20 獲得分子量為 437.56 ($C_{23}H_{27}N_5O_2S$)之產物；MS (ESI)：438 ($M+H^+$)。

3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基]-4-酮基-3,4-二
 氫噻吩并[3,2-d]-嘧啶-6-甲酸

方法 T

5 添加 2M LiOH 溶液(1.2 毫升)至 3-[4-(4-甲基全氫-1,4-
 二吡庚因-1-基)苯基]-4-酮基-3,4-二氫噻吩并[3,2-d]嘧啶
 -6-甲酸甲酯(477.8 毫克)之 THF (5 毫升)與水(5 毫升)溶液
 中，於室溫攪拌此混合物 5 小時。然後真空去除溶劑，粗
 產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為
 ● 384.45 (C₁₉H₂₀N₄O₃S)之產物；MS (ESI)：385 (M+H⁺)。

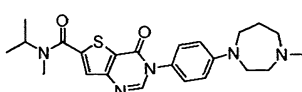
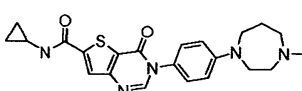
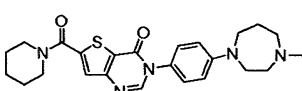
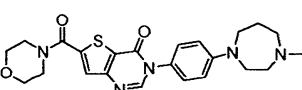
10 3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基]-4-酮基-3,4-二
 氫噻吩并[3,2-d]-嘧啶-6-甲酸甲酯

方法 U

15 添加氯化雙(三苯膦)鉀(II)(84.2 毫克)與三乙胺(0.25
 毫升)至 6-溴-3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯
 基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(503.2 毫克)之甲醇(15 毫升)
 ● 與乙腈(15 毫升)混合物中。於 60°C、5 巴 CO 壓力下，攪
 拌反應混合物 24 小時。然後通過矽藻土過濾反應混合物，
 真空去除溶劑。粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此
 方式獲得分子量為 398.48 (C₂₀H₂₂N₄O₃S)之產物；MS
 20 (ESI)：399 (M+H⁺)。

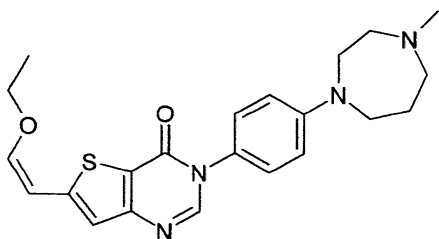
以類似方法製備表 8 之實例。

表 8

實例 編號	結構式	分子式	分子量	ESI-MS [M+H] ⁺
70		C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	439,58	440
71		C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	423,53	424
72		C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₂ S	451,59	452
73		C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	453,56	454

實例 74

6-((Z)-2-乙氧乙烯基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



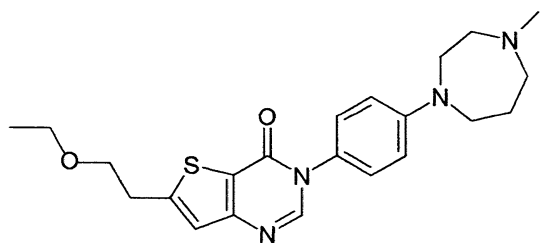
5 方法 V

於 80°C，攪拌乙氧乙炔(85 毫克)與氫化三丁錫(236 毫克)之正庚烷(2 毫升)溶液 5 小時，濃縮此溶液。添加 6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(85 毫克)、肆(三苯膦)鈀(0) (12 毫克)與

DMF (1 毫升)，於 80°C 攪拌此混合物 2 小時。去除溶劑，粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 410.54 (C₂₂H₂₆N₄O₂S.C₂H₅F₃O₂)之產物；MS (ESI)：411 (M+H⁺)。

5 實例 75

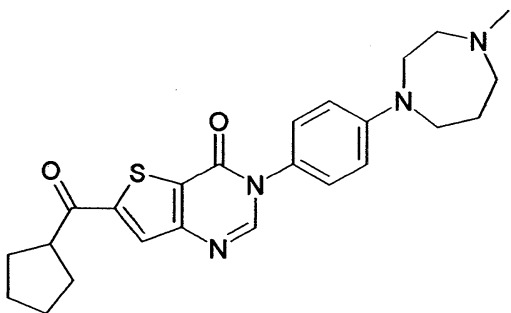
6-(2-乙氧乙基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



利用方法 C1，使 6-((Z)-2-乙氧乙烯基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮還原。以此方式獲得分子量為 412.56 (C₂₂H₂₈N₄O₂S)之產物；MS (ESI)：413 (M+H⁺)。

實例 76

6-環戊烷羰基-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



利用方法 A1，使 5-環戊烷羧基-3-(二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與 4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基胺反應。以此方式獲得分子量為 436.58 (C₂₄H₂₈N₄O₂S) 之產物；MS (ESI)：437 (M+H⁺)。

5 5-環戊烷羧基-3-(二甲胺基伸甲胺基)噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 B，使 3-胺基-5-環戊烷羧基噻吩-2-甲酸甲酯與二甲氧甲基二甲胺反應。以此方式獲得分子量為 308.40 (C₁₅H₂₀N₂O₃S)之產物；MS (ESI)：309 (M+H⁺)。

3-胺基-5-環戊烷羧基噻吩-2-甲酸甲酯

10 方法 X

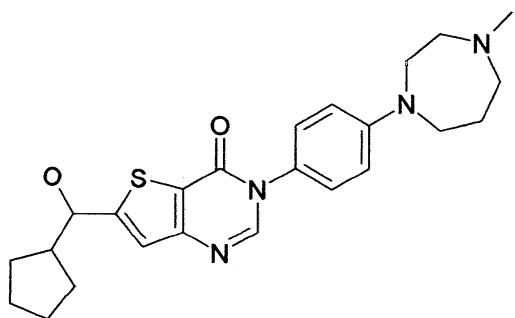
添加碳酸鉀(2.275 克)至 5-環戊烷羧基-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯(1.150 克)之甲醇(17 毫升)溶液中，此混合物於室溫攪拌 2 小時。添加水與乙酸乙酯。分離有機相，水相以乙酸乙酯再萃取兩次。合併之有機相以硫酸鎂乾燥，並予以濃縮。以此方式獲得分子量為 253.32 (C₁₂H₁₅NO₃S)之產物；MS (ESI)：254 (M+H⁺)。

5-環戊烷羧基-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 M，使 3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與環戊烷甲酸甲氧甲基醯胺反應。以此方式獲得分子量為 349.33 (C₁₄H₁₄F₃NO₄S)之產物；MS (ESI)：350 (M+H⁺)。

實例 77

6-(環戊基羥甲基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

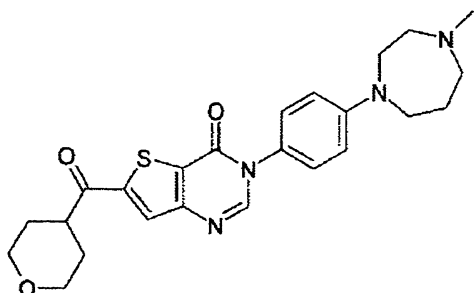


方法 Y

- 分數次添加硼氫化鈉(100 毫克)至 6-環戊烷羥基-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(180 毫克)之甲醇(30 毫升)溶液中。1 小時後，添加甲醇(150 毫升)，真空去除溶劑。添加碳酸氫鈉溶液與二氯甲烷。分離有機相，水相以二氯甲烷再萃取兩次。
- 10 合併之有機相以硫酸鎂乾燥，並予以濃縮。粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 438.60 (C₂₄H₃₀N₄O₂S)之產物；MS (ESI)：439 (M+H⁺)。

實例 78

- 3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(四氫吡喃-4-羥基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮
- 15



利用方法 A1，使 3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-(四氫吡喃-4-羧基)噻吩-2-甲酸甲酯與 4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基胺反應。以此方式獲得分子量為 452.58 (C₂₄H₂₈N₄O₃S)之產物；MS (ESI)：453 (M+H+)。

5 3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-(四氫吡喃-4-羧基)噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 B，使 3-胺基-5-(四氫吡喃-4-羧基)噻吩-2-甲酸甲酯與二甲氧甲基二甲胺反應。以此方式獲得分子量為 324.40 (C₁₅H₂₀N₂O₄S)之產物；MS (ESI)：325 (M+H+)。

10 3-胺基-5-(四氫吡喃-4-羧基)噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 X，使 5-(四氫吡喃-4-羧基)-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與碳酸鉀反應。以此方式獲得分子量為 269.32 (C₁₂H₁₅NO₄S)之產物；MS (ESI)：270 (M+H+)。

15 5-(四氫吡喃-4-羧基)-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯

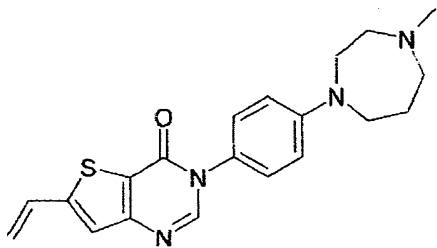
利用方法 M，使 3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與四氫吡喃-4-甲酸甲氧甲基醯胺反應。以此方式獲得分子量為 365.33 (C₁₄H₁₄F₃NO₅S)之產物；MS (ESI)：

20 366 (M+H+)。

實例 79

3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-乙烯基-3H-

噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

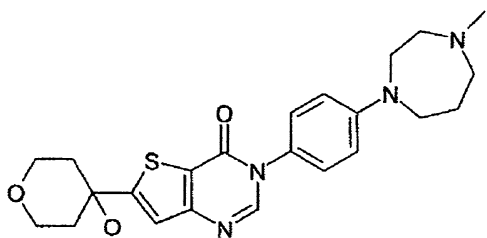


方法 Z

於 80°C，攪拌 6-溴-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(300 毫克)、乙烯基三
 5 丁錫(339 毫克)與肆(三苯膦)鈀(0)(41 毫克)之 DMF (2 毫升)
 溶液 30 分鐘。然後使反應溶液和乙酸乙酯與水混合。水相
 以乙酸乙酯萃取數次。合併之有機相以硫酸鎂乾燥，並予
 以濃縮。粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲
 10 得分子量為 366.49 (C₂₀H₂₂N₄OS)之產物；MS (ESI)：367
 (M+H⁺)。

實例 80

6-(4-羥基四氫吡喃-4-基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



15

利用方法 A1，使 3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-(4-羥基四
 氫吡喃-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯與 4-(4-甲基[1,4]全氫二吡
 庚因-1-基)苯基胺反應。以此方式獲得分子量為 440.57

(C₂₃H₂₈N₄O₃S)之產物；MS (ESI)：441 (M+H+)。

3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-(4-羥基四氫吡喃-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 B，使 3-胺基-5-(4-羥基四氫吡喃-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯與二甲氧甲基二甲胺反應。以此方式獲得分子量為 312.39 (C₁₄H₂₀N₂O₄S)之產物；MS (ESI)：313 (M+H+)。

● 3-胺基-5-(4-羥基四氫吡喃-4-基)噻吩-2-甲酸甲酯

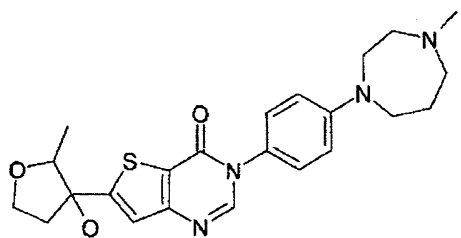
利用方法 X，使 5-(四氫吡喃-4-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與碳酸鉀反應。以此方式獲得分子量為 257.31 (C₁₁H₁₅NO₄S)之產物；MS (ESI)：258 (M+H+)。

5-(四氫吡喃-4-羰基)-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯

15 ● 利用方法 M，使 3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與四氫吡喃酮反應。以此方式獲得分子量為 353.32 (C₁₃H₁₄F₃NO₅S)之產物；MS (ESI)：354 (M+H+)。

實例 81

20 6-(3-羥基-2-甲基四氫呋喃-3-基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



利用方法 A1，使 3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-(3-羥基-2-甲基四氫呋喃-3-基)噻吩-2-甲酸甲酯與 4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基胺反應。以此方式獲得分子量為 5 440.57 (C₂₃H₂₈N₄O₃S)之產物；MS (ESI)：441 (M+H⁺)。

3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-(3-羥基-2-甲基四氫呋喃-3-基)噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 B，使 3-胺基-5-(3-羥基-2-甲基四氫呋喃-3-基)噻吩-2-甲酸甲酯與二甲氧甲基二甲胺反應。以此方式 10 獲得分子量為 312.39 (C₁₄H₂₀N₂O₄S)之產物；MS (ESI)：313 (M+H⁺)。

3-胺基-5-(3-羥基-2-甲基四氫呋喃-3-基)噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 X，使 5-(3-羥基-2-甲基四氫呋喃-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與碳酸鉀反 15 應。以此方式獲得分子量為 257.31 (C₁₁H₁₅NO₄S)之產物；MS (ESI)：258 (M+H⁺)。

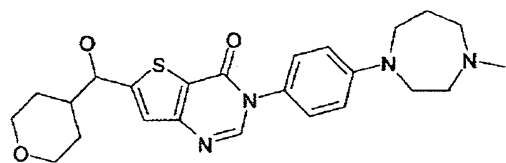
5-(3-羥基-2-甲基四氫呋喃-3-基)-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 M，使 3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲 20 酸甲酯與 2-甲基二氫呋喃-3-酮反應。以此方式獲得分子量

為 353.32 (C₁₃H₁₄F₃NO₅S) 之產物；MS (ESI)：354 (M+H⁺)。

實例 82

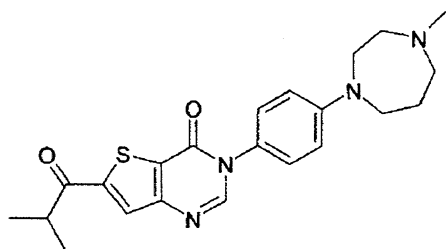
6-[羥基(四氫吡喃-4-基)甲基]-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



利用方法 Y，使 3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(四氫吡喃-4-羥基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮與硼氫化鈉反應。以此方式獲得分子量為 454.60 (C₂₄H₃₀N₄O₃S) 之產物；MS (ESI)：455 (M+H⁺)。

實例 83

6-異丁醯基-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



15 利用方法 A1，使 3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-異丁醯基噻吩-2-甲酸甲酯與 4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基胺反應。以此方式獲得分子量為 410.54 (C₂₂H₂₆N₄O₂S) 之產物；MS (ESI)：411 (M+H⁺)。

3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-異丁醯基噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 B，使 3-胺基-5-異丁醯基噻吩-2-甲酸甲酯與二甲氧甲基二甲胺反應。以此方式獲得分子量為 382.36 ($C_{13}H_{18}N_2O_3S$)之產物；MS (ESI)：383 ($M+H^+$)。

5 3-胺基-5-異丁醯基噻吩-2-甲酸甲酯

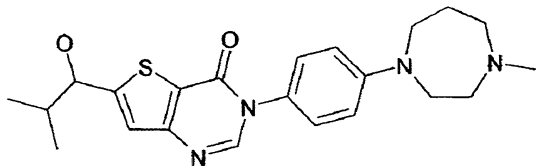
利用方法 X，使 5-異丁醯基-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與碳酸鉀反應。以此方式獲得分子量為 227.28 ($C_{10}H_{13}NO_3S$)之產物；MS (ESI)：228 ($M+H^+$)。

5-異丁醯基-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯

10 利用方法 M，使 3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯與 N-甲氧基-N-甲基異丁醯胺反應。以此方式獲得分子量為 323.29 ($C_{12}H_{12}F_3NO_4S$)之產物；MS (ESI)：324 ($M+H^+$)。

實例 84

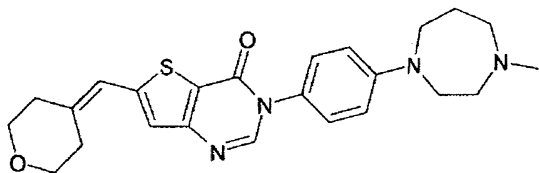
15 6-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



20 利用方法 Y，使 6-異丁醯基-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮與硼氫化鈉反應。以此方式獲得分子量為 412.56 ($C_{22}H_{28}N_4O_2S$)之產物；MS (ESI)：411 ($M+H^+$)。

實例 85

3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(亞四氫-吡喃-4-基甲基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

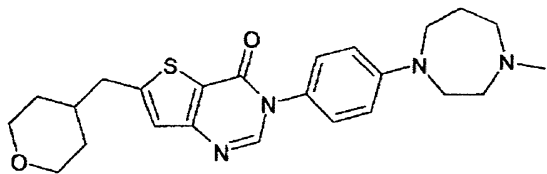


5 方法 AA

添加對甲苯磺酸(200 毫克)至 6-[羥基(四氫吡喃-4-基)甲基]-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(114 毫克)之甲苯(5 毫升)懸浮液中，回流加熱此混合物 30 小時。冷卻後，添加 1N NaOH (50 毫升)，此混合物以二氯甲烷萃取並以硫酸鎂乾燥。粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 436.58 (C₂₄H₂₈N₄O₂S)之產物；MS (ESI)：437 (M+H⁺)。

實例 86

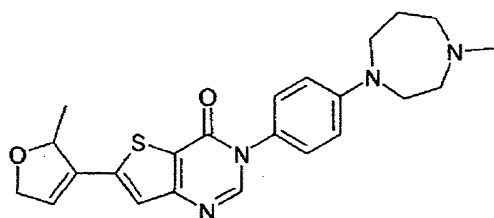
3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(四氫吡喃-4-基甲基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



利用方法 C1，使 3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(亞四氫吡喃-4-基甲基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮還原。以此方式獲得分子量為 438.60 (C₂₄H₃₀N₄O₂S)之產物；MS (ESI)：439 (M+H⁺)。

實例 87

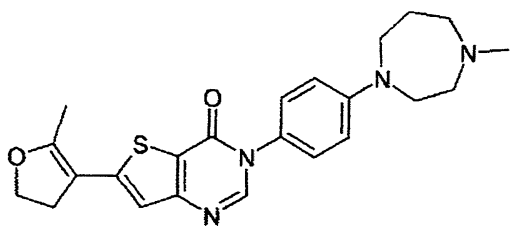
3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二呋庚因-1-基)苯基]-6-(2-甲基-2,5-二氫呋喃-3-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



- 5 利用方法 AA，使 6-(3-羥基-2-甲基四氫呋喃-3-基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二呋庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮與對甲苯磺酸反應。以此方式獲得分子量為 422.55 (C₂₃H₂₆N₄O₂S)之產物；MS (ESI): 423 (M+H⁺)。

實例 88

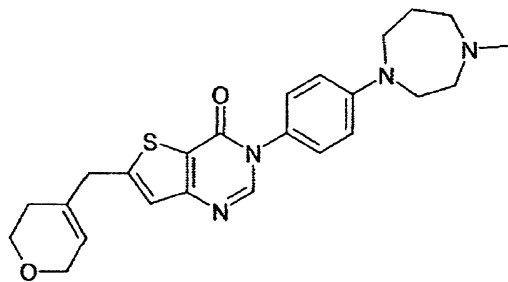
- 10 3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二呋庚因-1-基)苯基]-6-(2-甲基-4,5-二氫呋喃-3-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



- 15 利用方法 AA，使 6-(3-羥基-2-甲基四氫呋喃-3-基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二呋庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮與對甲苯磺酸反應。以此方式獲得分子量為 422.55 (C₂₃H₂₆N₄O₂S)之產物；MS (ESI): 423 (M+H⁺)。

實例 89

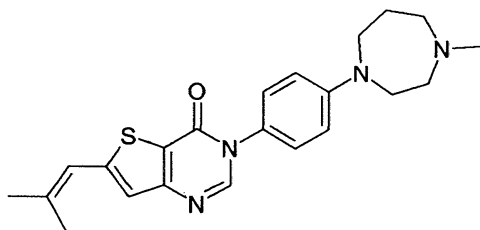
6-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基甲基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



利用方法 AA，使 6-[羥基(四氫吡喃-4-基)甲基]-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮與對甲苯磺酸反應。以此方式獲得分子量為 436.58 (C₂₄H₂₈N₄O₂S)之產物；MS (ESI): 437 (M+H⁺)。

實例 90

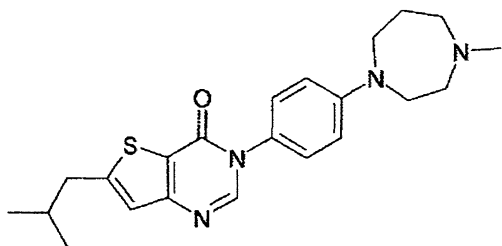
3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(2-甲基丙烯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



利用方法 AA，使 6-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮與對甲苯磺酸反應。其粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 394.54 (C₂₂H₂₆N₄O₂S)之產物；MS (ESI): 395 (M+H⁺)。

實例 91

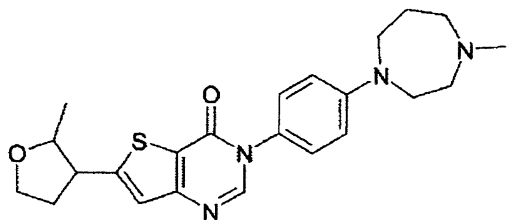
6-異丁基-3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



利用方法 C1，使 3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(2-甲基丙烯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮還原。以此方式獲得分子量為 396.56 (C₂₂H₂₈N₄OS)之產物；MS (ESI)：397 (M+H⁺)。

實例 92

3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(2-甲基四氫呋喃-3-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

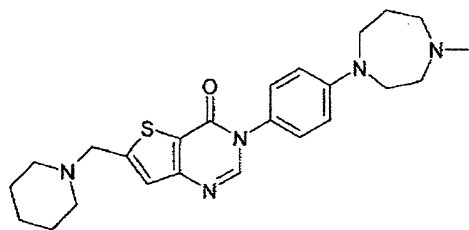


利用方法 C1，使 3-[4-(4-甲基[1,4]全氫二吡庚因-1-基)苯基]-6-(2-甲基-4,5-二氫呋喃-3-基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮還原。以此方式獲得分子量為 424.57 (C₂₃H₂₈N₄O₂S)之產物；MS (ESI)：425 (M+H⁺)。

實例 93

3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基]-6-哌啶-1-基甲

基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



方法 BA

添加三乙鹽氧基硼氫化鈉(143.8 毫克)至 3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基]-4-酮基-3,4-二氫噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛(50 毫克)與哌啶(11.6 毫克)之二氯甲烷(5 毫升)混合物中。於室溫攪拌反應混合物 2 小時，然後添加水。其水相以二氯甲烷萃取數次。合併之有機相以硫酸鈉乾燥，真空去除溶劑。粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 437.22 (C₂₄H₃₁N₅O₂S)之產物；MS (ESI)：438 (M+H⁺)。

3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基]-4-酮基-3,4-二氫噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛

利用方法 A1，使 3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-甲鹽基噻吩-2-甲酸甲酯與 4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基胺反應。以此方式獲得分子量為 368.46 (C₁₉H₂₀N₄O₂S)之產物；MS (ESI)：369 (M+H⁺)。

3-(二甲胺基伸甲胺基)-5-甲鹽基噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 B，使 3-胺基-5-甲鹽基噻吩-2-甲酸甲酯與二甲氧甲基二甲胺反應。以此方式獲得分子量為 308.40

(C₁₅H₂₀N₂O₃S)之產物；MS (ESI)：309 (M+H⁺)。

3-胺基-5-甲醯基噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 X，使 5-甲醯基-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯進行脫封阻反應。以此方式獲得分子量為 185.01 (C₇H₇NO₃S)之產物；MS (ESI)：186 (M+H⁺)。

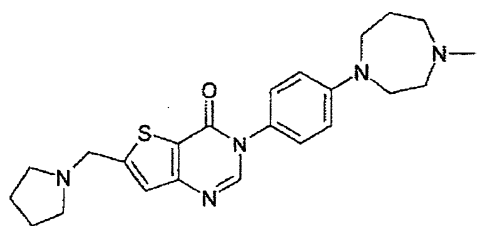
5-甲醯基-3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯

-78°C 下，逐滴添加 1.6M 正 BuLi 之己烷(12 毫升)溶液至二異丙胺(2.9 毫升)之 THF (30 毫升)溶液中。於 0°C 攪拌反應混合物 10 分鐘，然後冷卻至 -78°C，添加 3-(2,2,2-三氟乙醯基胺基)噻吩-2-甲酸甲酯(1.5 克)之 THF (15 毫升)溶液。於 -78°C 攪拌反應混合物 30 分鐘，然後添加 1-甲醯基哌啶(4 克)，此混合物再於此溫度攪拌 1.5 小時。接著，添加飽和氯化銨溶液，令反應混合物回升至室溫。其水相以乙酸乙酯萃取數次，合併之有機相以硫酸鈉乾燥，真空去除溶劑。以此方式獲得分子量為 281.0 (C₉H₆F₃NO₄S)之產物；MS (ESI)：282 (M+H⁺)。

此反應亦可使用經 boc 保護之化合物。

實例 94

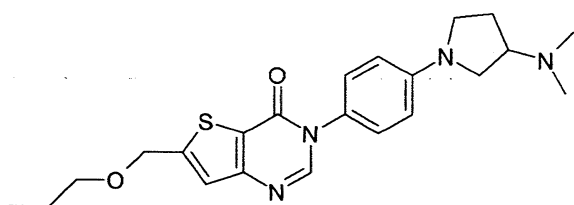
3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基]-6-吡咯啶-1-基
20 甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



利用方法 BA，使 3-[4-(4-甲基全氫-1,4-二吡庚因-1-基)苯基]-4-酮基-3,4-二氫噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-甲醛與吡咯啉反應。以此方式獲得分子量為 423.58 (C₂₃H₂₉N₅OS) 之產物；MS (ESI)：424 (M+H⁺)。

實例 95

3-[4-(3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-苯基]-6-丙氧甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



於 0°C，攪拌 3-[4-(3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-苯基]-6-羥甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (50.0 毫克)、氫化鈉 (5.24 毫克) 與 DMF (1 毫升) 之混合物 15 分鐘。然後添加 1-溴丙烷 (22.0 毫克)，將此溶液加溫至室溫，攪拌 2 小時。添加水與乙酸乙酯，其水相以乙酸乙酯萃取數次。合併之有機相以硫酸鈉乾燥，真空去除溶劑。粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 412.55 (C₂₂H₂₈N₄O₂S) 之產物；MS (ESI)：413 (M+H⁺)。

3-[4-(3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-苯基]-6-羥甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

於室溫攪拌 6-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧甲基)-3-[4-(3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(1,4 克)與 1 M 氟化四-N-丁基銨之 THF (2,7 毫升)溶液於 THF (20.0 毫升)中之混合物 3 小時。真空
5 去除溶劑，粗產物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為 370.47 (C₁₉H₂₂N₄O₂Si)之產物；MS (ESI)：371 (M+H⁺)。

6-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧甲基)-3-[4-(3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

10 利用方法 A1，使 5-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧甲基)-3-(二甲胺基-伸甲胺基)-噻吩-2-甲酸甲酯與[1-(4-胺基-苯基)-吡咯啉-3-基]-二甲基-胺反應。以此方式獲得分子量為 608.87 (C₃₅H₄₀N₄O₂SSi)之產物；MS (ESI)：609 (M+H⁺)。

15 5-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧甲基)-3-(二甲胺基-伸甲胺基)-噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 B，使 3-胺基-5-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧甲基)-噻吩-2-甲酸甲酯反應。以此方式獲得分子量為 480.70 (C₂₆H₃₂N₂O₃SSi)之產物；MS (ESI)：481 (M+H⁺)。

20 3-胺基-5-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧甲基)-噻吩-2-甲酸甲酯

利用方法 K，使 3-第三丁氧羰基胺基-5-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧甲基)-噻吩-2-甲酸甲酯進行脫封阻反應。以

此方式獲得分子量為 425.62 (C₂₃H₂₇NO₃SSi)之產物；MS (ESI)：426 (M+H⁺)。

3-第三丁氧羰基胺基-5-(第三丁基-二苯基-矽烷基氧甲基)-噻吩-2-甲酸甲酯

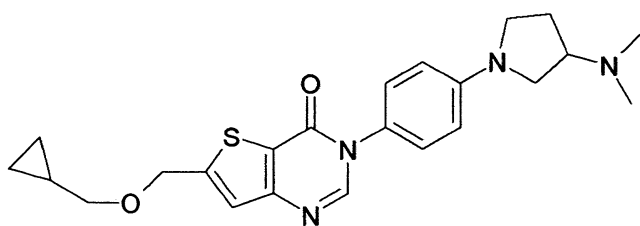
5 於 10 分鐘期間內，添加第三丁基二苯基氯矽烷(1.66 克)之二氯甲烷(5 毫升)溶液至 3-第三丁氧羰基胺基-5-羥甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(1.42 克)、DIPEA (1.26 毫升)、DMAP (30.21 毫克)與二氯甲烷(25 毫升)之混合物中。於室溫攪拌此混合物 6 小時。添加二氯甲烷，以飽和氯化銨溶液與水
10 洗滌。合併之有機相以硫酸鈉乾燥，真空去除溶劑。以此方式獲得分子量為 525.74 (C₂₈H₃₅NO₅SSi)之產物；MS (ESI)：426 (M-BOC+H⁺)。

3-第三丁氧羰基胺基-5-羥甲基-噻吩-2-甲酸甲酯

0°C 下，於 3-第三丁氧羰基胺基-5-甲醯基-噻吩-2-甲
15 酸甲酯(1.49 克)之乙醇/水(95 毫升/95 毫升)懸浮液中，添加硼氫化鈉(105.8 毫克)，於此溫度攪拌此混合物 1 小時。然後添加乙酸乙酯與水。水相以乙酸乙酯萃取數次，合併之有機相以硫酸鈉乾燥，真空去除溶劑。以此方式獲得分子量為 287.33 (C₁₂H₁₇NO₅S)之產物；MS (ESI)：288
20 (M+H⁺)。

實例 96

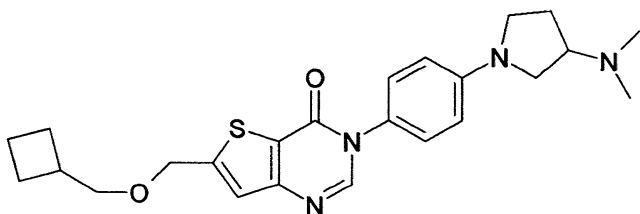
6-環丙基甲氧甲基-3-[4-(3-二甲胺基-吡咯啶-1-基)-苯基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



0°C 下，攪拌 3-[4-(3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-苯基]-6-
 羥甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(20,0 毫克)與第三丁基
 鉀(7.65 毫克)於 DMF (0.3 毫升)中之混合物 5 分鐘。然後
 5 添加環丙基甲基溴(11.28 毫克)。將此溶液加溫至室溫，攪
 拌 2 小時。然後添加乙酸乙酯與水。水相以乙酸乙酯萃取
 數次，合併之有機相以硫酸鈉乾燥，真空去除溶劑。粗產
 物利用製備性 HPLC 進行純化。以此方式獲得分子量為
 424.56 (C₂₃H₂₈N₄O₂S)-之產物；MS (ESI)：425 (M+H⁺)。

10 實例 97

6-環丁基甲氧甲基-3-[4-(3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-苯
 基]-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮



使用(溴甲基)環丁烷，以類實例 96 之方法製備實例
 15 97。以此方式獲得分子量為 438.59 (C₂₄H₃₀N₄O₂S)-之產
 物；MS (ESI)：439 (M+H⁺)。

表 9 摘錄上述鈣固定化試驗所得結果。

表 9

實例編號	IC ₅₀ / μM	實例編號	IC ₅₀ / μM	實例編號	IC ₅₀ / μM
26	1,10	44	0,74	63	0,24
30	0,38	45	0,11	65	1,33
32	1,35	47	0,23	74	2,95
38	0,44	49	0,18	76	8,74
39	0,92	50	0,32	77	9,03
40	0,66	57	2,09	95	0,34
42	0,18	61	0,56	96	0,60

五、中文發明摘要：

本發明係有關經氮雜環基取代的芳基噻吩并嘧啶酮與其衍生物、及其生理上可容忍之鹽與具生理功能之衍生物、其製備、包含本發明至少一種經氮雜環基取代的芳基噻吩并嘧啶酮或其衍生物之醫藥、及使用本發明經氮雜環基取代的芳基噻吩并嘧啶酮或其衍生物作為 MCH 拮抗劑之用途。

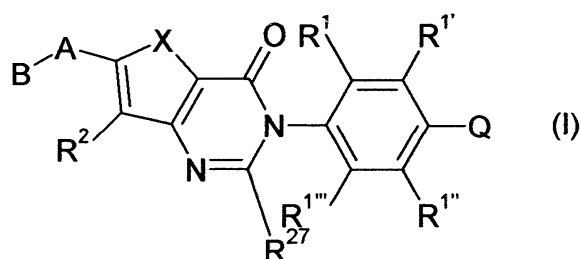
10

六、英文發明摘要：

The invention relates to azacyclyl-substituted arylthienopyrimidinones and their derivatives, and their physiologically tolerated salts and physiologically functional derivatives, their preparation, medicaments comprising at least one azacyclyl-substituted arylthienopyrimidinone of the invention or its derivative, and the use of the azacyclyl-substituted arylthienopyrimidinones of the invention and their derivatives as MCH antagonists.

十、申請專利範圍：

1. 一種具下式 I 之化合物：



其中具有下述意義：

5

R1、R1'、R1''、R1'''

彼此獨立地為 H、F、Cl、B、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基、-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、S-芳基、N(R₃)(R₄)、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R₅)(R₆)、N(R₇)CO(R₈)、N(R₉)SO₂(R₁₀)、CO(R₁₁)、(C(R₁₂)(R₁₃))_x-O(R₁₄)；

10

15

R3、R4、R5、R6、R7、R9

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R3 與 R4、R5 與 R6

20

彼此獨立地，視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另

外的雜原子；

R8、R10、R11

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R12、R13

5 彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R14 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基；

x 0、1、2、3、4、5、6；

R2 H、F、Cl、B、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、
 10 O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
 S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、
 (C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯
 基、(C₂-C₆)-炔基、(C₀-C₈)-伸烷基-芳基、O-(C₀-C₈)-
 伸烷基-芳基、S-芳基、N(R15)(R16)、SO₂-CH₃、
 15 COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CON(R17)(R18)、
 N(R19)CO(R20)、N(R21)SO₂(R22)、CO(R23)、
 (C(R24)(R25))_x、-O(R26)；

R15、R16、R17、R18、R19、R21

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

20 R15 與 R16、R17 與 R18

彼此獨立地，視需要和與其結合之氮原子一起形成
 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自
 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另
 外的雜原子；

R20、R22、R23

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R24、R25

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

5 R26 H、(C₁-C₆)-烷基、芳基；較佳為 H、(C₁-C₆)-烷基；
x' 0、1、2、3、4、5、6；

R27 H、(C₁-C₆)-烷基；

X S、O、C(R30)=C(R30')；

R30、R30'

10 彼此獨立地為 H、F、Cl、B、I、OH、CF₃、NO₂、
CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₄)-烷氧基
-(C₁-C₄)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、
(C₂-C₆)-烯基、(C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、
15 (C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、芳基，視需要被 F、
Cl、Br、O(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基取代；

A 化學鍵或具有 1 至 8 個成員之連接基，其中該等成
● 員係選自包括 O、S、SO₂、N(R31)、CO、
C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、伸環丙基、C≡C
之組群而產生化學上合理之原子團；

20 R31、R34、R34'

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R32、R33

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-
烷基；

- 5 B H、N(R35)(R36)、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧、氮與硫之組群之 0 至 4 個雜原子之 3 至 10 員單、雙、三或螺環，其中該環系可附加地被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基；或其中該環系可經由=C(R43')連接於 A；
- 10 R35、R36、R37、R38、R39、R40、R41、R42、R43 彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；
- 或
- 15 R38 與 R39、R42 與 R43 彼此獨立地，視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；
- 20 Q 具有一個氮原子及選自 N、O 與 S 之組群之 0 至 3 個另外的雜原子之單、雙、三或螺環飽和或部分不飽和環結構，其中諸環之結構可為螺旋鍵合、稠合或橋式鍵合，及其中該環系可被一或多個下述取代基取代：F、OH、CF₃、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₈)-

烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、CO(R44)、(C(R45)(R46))_o-R47、CO(C(R45)(R46))_p-R48，其中 Q 總共含有至少兩個 N 原子；

5 R44 H、(C₁-C₈)-烷基；

R45、R46

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、OH、(C₃-C₈)-環烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基；

o、p 彼此獨立地為 0、1、2、3、4、5、6；

10 R47、R48

彼此獨立地為 OH、F、O-(C₁-C₈)-烷基、CON(R49)(R50)、N(R51)CO(R52)、N(R53)(R54)、CO₂(R55)、SO₂Me、CN、具有選自 N、O 與 S 之組群之 0 至 3 個雜原子之 3 至 10 員環系，該環系可被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、CO(R56)、酮基、OH；

R49、R50、R51、R52、R55、R56

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

20 或

R49 與 R50

視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；

R53、R54

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、
 CO(R57) 、 (C(R58)(R59))_q-R60 、
 5 CO(C(R61)(R62))_r-R63、CO-O(C₁-C₈)-烷基；或 R53
 與 R54 和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10 員
 單、雙或螺環，該環除了氮原子外，可包含選自 N、
 O 與 S 之組群之 0 至 3 個附加雜原子，及可附加地
 被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、
 10 CN、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、CO(R64)、酮
 基、OH、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基
 -(C₁-C₄)-烷基、CON(R65)(R66)、N(R67)CO(R68)、
 N(R69)(R70)、CO₂(R71)、SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R58、R59

15 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R57、R61、R62、R64、R65、R66、R67、R68、R69、
 R70、R71

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

或

20 R69 與 R70

視需要和與其結合之氮原子一起形成 5 至 6 員環，
 該環除了氮原子外，亦可包含得自 NH、N-(C₁-C₆)-
 烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另外的雜原子；

q、r 彼此獨立地為 0、1、2、3、4、5、6；

R60、R63

彼此獨立地為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、CN、
 COO(R78)、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、
 N(R76)(R77)、CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、
 含有得自 N、O 與 S 之組群之一或多個雜原子之 3
 至 12 員單、雙或螺環，該 3 至 12 員環可含有例如
 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、
 O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、
 S-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、
 (C₃-C₈)-環烷基、O-(C₃-C₈)-環烷基、(C₃-C₈)-環烯
 基、O-(C₃-C₈)-環烯基、(C₂-C₆)-炔基、
 N(R76)(R77)、COO(R78)、SO₂(C₁-C₆)-烷基與
 COOH 等另外之取代基；

R72、R73、R74、R76、R77、R78

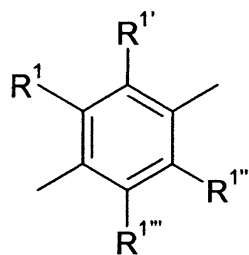
彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

或

R72 與 R73、R76 與 R77

彼此獨立地，視需要和與其結合之氮原子一起形成
 5 至 6 員環，該環除了氮原子外，亦可包含得自
 NH、N-(C₁-C₆)-烷基、氧與硫之組群之 0 至 1 個另
 外的雜原子；及其醫藥上可接受之鹽；

於 Q 為具有一個氮原子與另外的氮原子之單環飽和 6
 至 7 員環結構，其中該 Q 基團係經由其環氮原子



連接於基團 之情形下；

B 為非芳族環，其中 B 之進一步意義為上述有關 B 之意義；

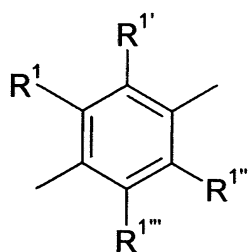
及

5 於 Q 為具有一個氮原子而無另外的雜原子之單環飽和
5 至 7 員環結構，其中該環結構被取代基
(C(R45)(R46))₀-R47 取代，

其中

R47 為 N(R53)(R54)，及

10 該 Q 基團係經由其環氮原子連接於基團



之情形下；

B 不為未經取代之苯環。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 具有下述意義：

15 B H、N(R35)(R36)、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 4 個雜原子之 3 至 10 員單、雙、三或螺環非芳族

環，其中該環系可附加地被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)、SO₂CH₃、SCF₃ 或 S-(C₁-C₆)-烷基；或其中該環系可經由=C(R43')連接於 A。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 具有下述意義：

B H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 4 個雜原子之 3 至 10 員單、雙或螺環非芳族環，其中該環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代；或其中該環系可經由=C(R43')連接於 A。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 具有下述意義：

B 羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 3 個雜原子之 3 至 10 員單、雙或螺環非芳族環，其中該環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、NO₂、

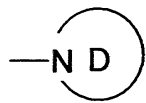
CN、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、CON(R38)(R39)、羥基、COO(R40)、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R42)(R43)或 SO₂CH₃ 取代。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 具有下述意義：

B (C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、含有選自氧、氮與硫之組群的 0 至 3 個雜原子之 3 至 10 員單、雙或螺環非芳族環，其中該環系可附加地被 F、Cl、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、羥基、(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、羥基、N(R41)CO(C₁-C₆)-烷基、或 SO₂CH₃ 取代。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項之任一項之化合物，其中 Q 為：

Q 具下式之基團：



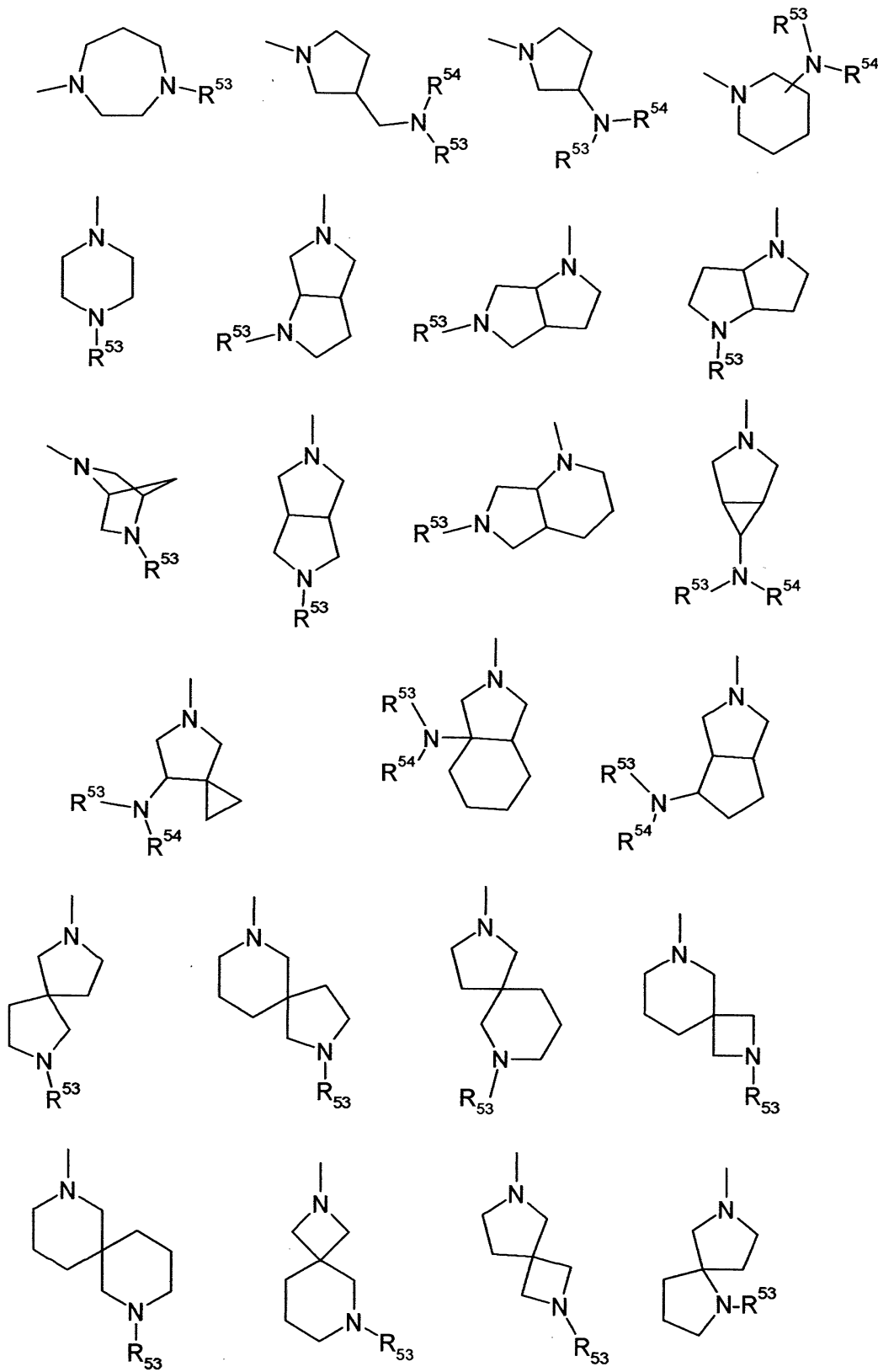
其中該 D 環具有下述意義：

包含元件 N(R53)或 C(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))之飽和單環 5 至 7 員氮雜環；包含元件 N(R53)或 C(R45)((CH₂)_o-N(R53)(R54))之飽和 6 至 11 員氮雜雙環或螺環；

R45 H、(C₁-C₆)-烷基；較佳為 H；

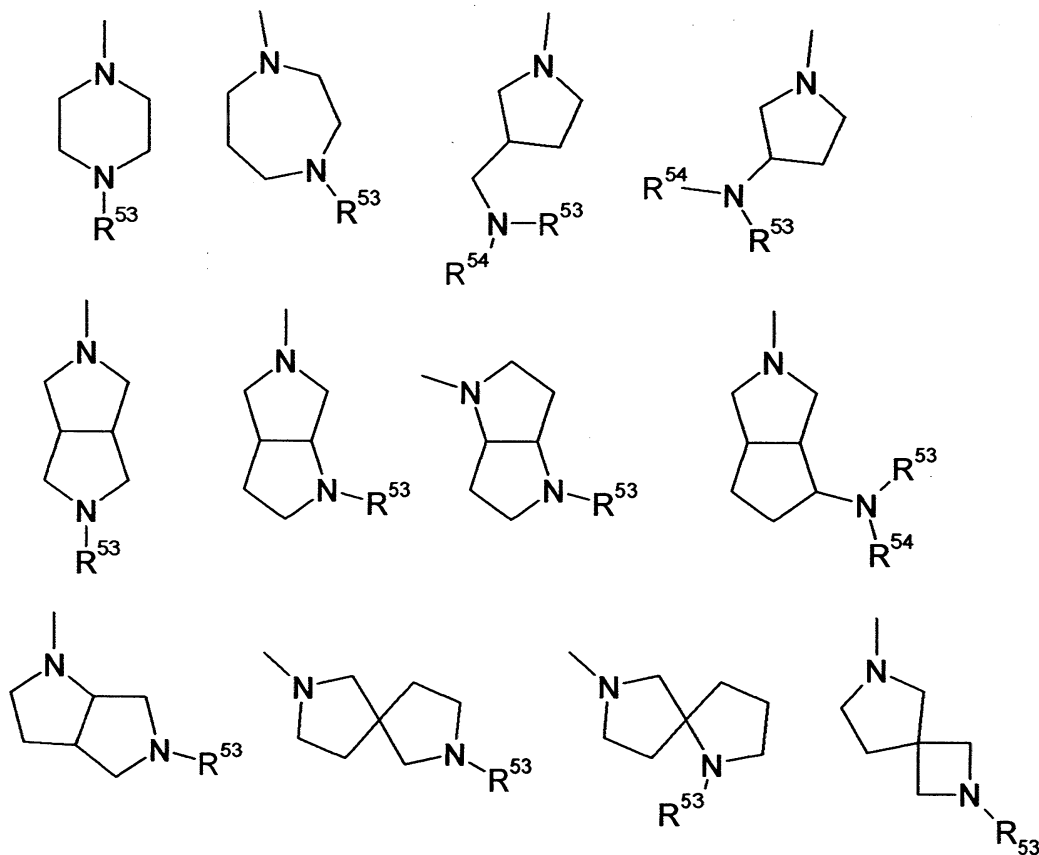
o 0、1、2、3、4、5、6。

7.如申請專利範圍第 1 至 6 項之任一項之化合物，其中 Q 具有下述意義：



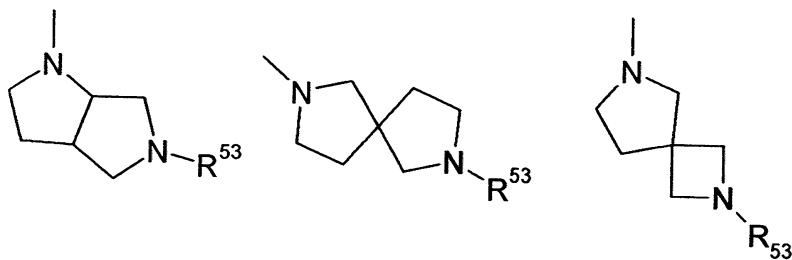
其中該等基團可，除了 R⁵³ 與 R⁵⁴ 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項之任一項之化合物，其中 Q
- 5 具有下述意義：



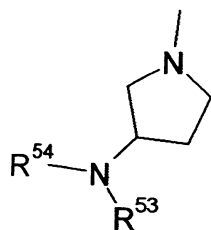
其中該等基團可，除了 R⁵³ 與 R⁵⁴ 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代。

- 10 9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項之任一項之化合物，其中 Q
- 具有下述意義：



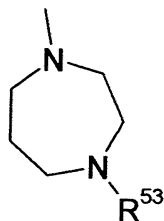
其中該等基團可，除了 R^{53} 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、 (C_1-C_6) -烷基、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基之一或多個取代基取代。

- 5 10. 如申請專利範圍第 1 至 8 項之任一項之化合物，其中
- Q 具有下述意義：



其中該等基團可，除了 R^{53} 與 R^{54} 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、 (C_1-C_6) -烷基、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基- (C_1-C_4) -烷基之一或多個取代基取代。

- 10 ● 11. 如申請專利範圍第 1 至 8 項之任一項之化合物，其中
- Q 具有下述意義：



其中該等基團可，除了 R^{53} 與 R^{54} 之外，視需要被選自 F、OH、酮基、 (C_1-C_6) -烷基、 $O-(C_1-C_6)$ -烷基、 (C_1-C_4) -

烷氧基-(C₁-C₄)-烷基之一或多個取代基取代。

12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項之任一項之化合物，其中具有下述意義：

R53 H、(C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-
 5 烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔
 基、CO-(C₁-C₈)-烷基、CO-O(C₁-C₈)-烷基、
 CO(C(R61)(R62))_rN(R76)(R77)；

R54 (C₁-C₈)-烷基、(C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧
 基-(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基；

10 或

R53 與 R54 和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10 員
 單、雙或螺環，該環除了氮原子外，可包含選自氧、
 氮與硫之組群之 0 至 3 個另外的雜原子，其中該雜
 環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、
 15 O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥
 基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、
 CON(R65)(R66)、羧基、COO(R71)、
 N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R69)(R70) 或
 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代。

20 13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項之任一項之化合物，其中具有下述意義：

R53、R54 彼此獨立地為 (C₁-C₈)-烷基、
 (C(R58)(R59))_q-R60、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷
 基；或 R53 與 R54 和與其結合之氮原子一起形成

4 至 10 員單、雙或螺環，該環除了氮原子外，可包含選自氧、氮與硫之組群之 0 至 2 個另外的雜原子，其中該雜環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、
 5 -(C₁-C₄)-烷基、羥基、-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R64)、羥基、N(R67)CO(C₁-C₆)-烷基、或 SO₂(C₁-C₆)-烷基取代。

14. 如申請專利範圍第 1 至 13 項之任一項之化合物，其中具有下述意義：

10 R60、R63

彼此獨立地為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、SO₂(C₁-C₆)-烷基、含有得自 N、O 與 S 之組群之一或多個雜原子之 3 至 12 員單、雙、或螺環，該 3 至 12 員環可含有例如 F、
 15 Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77)與 SO₂(C₁-C₆)-烷基等另外之取代基。

15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項之任一項之化合物，其中具有下述意義：

20 A 化學鍵或具有 1 至 6 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、SO₂、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C 之組群而產生化學上合理之原子團；

R31、R34、R34'

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

R32、R33

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-
5 烷基。

16. 如申請專利範圍第 1 至 15 項之任一項之化合物，其中 R2 具有下述意義：

R2 H、F、Cl、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基。

● 17. 如申請專利範圍第 1 至 16 項之任一項之化合物，其中 X 具有下述意義：

X S 或 O。

18. 如申請專利範圍第 1 至 16 項之任一項之化合物，其中

X 為 S。

15 19. 如申請專利範圍第 1 至 18 項之任一項之化合物，其中具有下述意義：

● R1、R1'、R1''、R1'''

彼此獨立地為 H、F、Cl、OH、CN、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

20 R2 H；

R27 H、(C₁-C₆)-烷基；

X S、O、C(R30)=C(R30')；

R30、R30'

彼此獨立地為 H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、

OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基；

- 5 A 化學鍵或具有 1 至 5 個成員之連接基，其中該等成員係選自包括 O、N(R31)、CO、C(R32)(R33)、C(R34)=C(R34')、C≡C 之組群，而產生化學上合理之原子團；其中該連接基不含 O-CO 或 CO-O 基團；

R31、R34、R34'

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基；

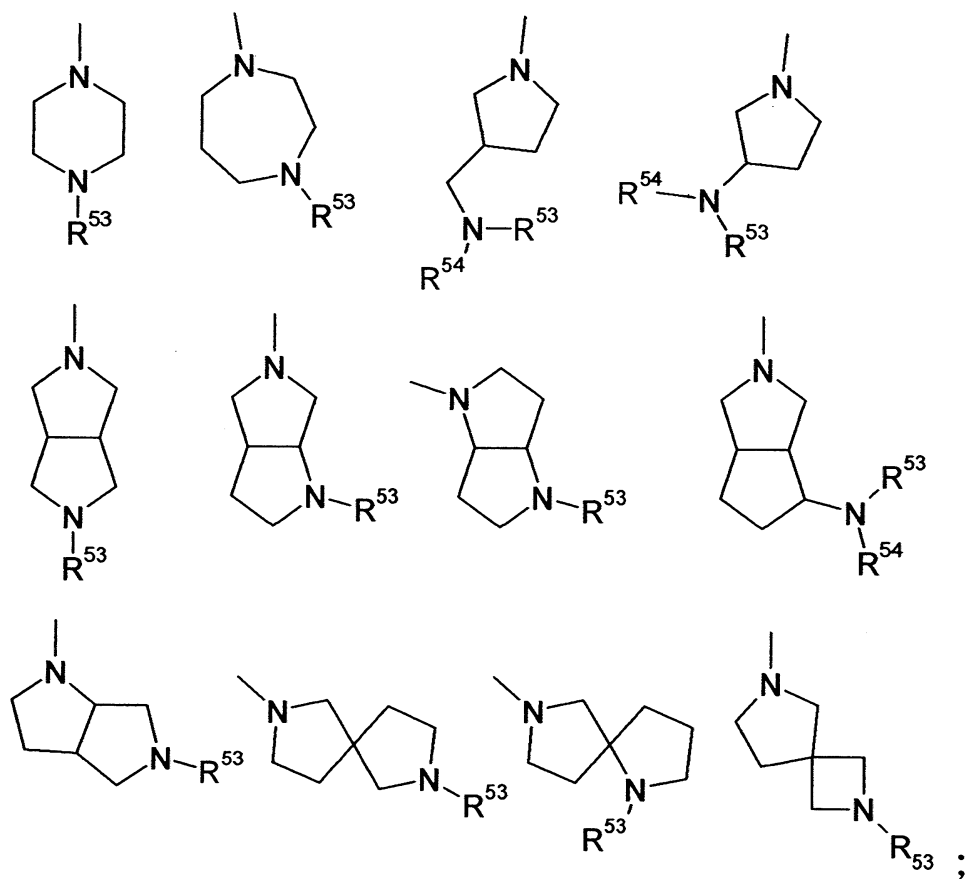
R32、R33

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH、O-(C₁-C₆)-烷基；

- 10 B H、羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、含有選自氧與氮之組群之 0 至 2 個雜原子之 3 至 7 員單環非芳族環，其中該環系可附加地被 F、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₆)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、羥基-(C₁-C₄)-烷基、酮基、CO(R37)、羥基取代；

15 R37 H、(C₁-C₈)-烷基；

Q 選自於下之基團：



R⁵³、R⁵⁴

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、
 -(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-烯基、(C₃-C₈)-炔基、
 CO(R⁵⁷)、(C(R⁵⁸)(R⁵⁹))_q-R⁶⁰、
 CO(C(R⁶¹)(R⁶²))_r-R⁶³、CO-O(C₁-C₈)-烷基；或 R⁵³
 與 R⁵⁴ 和與其結合之氮原子一起形成 4 至 10 員
 單、雙或螺環，該環除了氮原子外，包含選自 N、
 O 與 S 之組群之 0 至 2 個附加雜原子，及可附加地
 被一或多個下述取代基取代：F、Cl、Br、CF₃、
 (C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、
 -(C₁-C₄)-烷基、羥基、-(C₁-C₄)-烷基、酮基、
 CO(R⁶⁴)、羥基、N(R⁶⁷)CO(C₁-C₆)-烷基或

SO₂(C₁-C₆)-烷基；

R58、R59

彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、OH；

R57、R61、R62、R64、R67

5 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基；

q、r 彼此獨立地為 0、1、2；

R60、R63

彼此獨立地為 OH、F、O-(C₁-C₆)-烷基、

● N(R74)CO(C₁-C₆)-烷基、N(R76)(R77)、

10 CON(R72)(R73)、SO₂(C₁-C₆)-烷基、含有選自 N、

O 與 S 之組群之一至三個雜原子之 3 至 12 員單、

雙或螺環，該 3 至 12 員環可含有例如 F、Cl、Br、

OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、酮基、O-(C₁-C₆)-烷

基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、

15 (C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、N(R76)(R77) 與

SO₂(C₁-C₆)-烷基等另外之取代基；

● R72、R73、R74、R76、R77

彼此獨立地為 H、(C₁-C₈)-烷基。

20. 如申請專利範圍第 1 至 19 項之任一項之化合物，其
20 中具有下述意義：

R1、R1'、R1''、R1'''

彼此獨立地為 H、F、Cl、O-甲基、甲基；

R2 H；

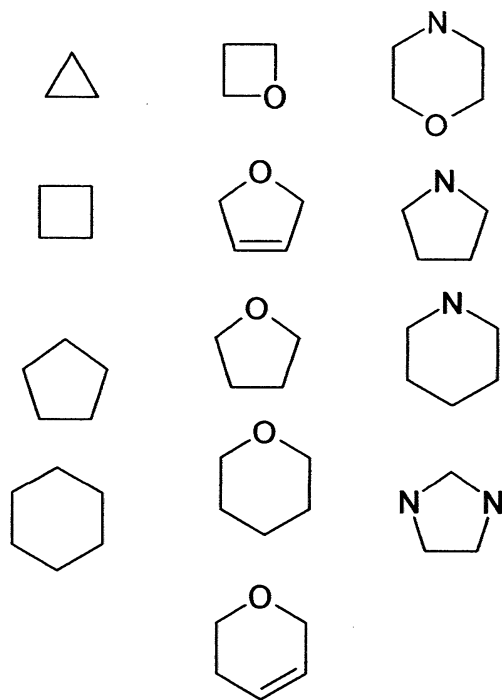
R27 H；

X S、O、C(R30)=C(R30')；

R30、R30' H；

A 化學鍵或選自包括 O、CH₂、CO、O-CH₂、CHOH、CH₂-CH₂、CH=CH、C(CH₃)=CH、C≡C、CH₂-O、N(CH₃)CO、NH-CO、CH₂-O-CH₂、O-CH=CH、C(OH)(CH₃)-CH₂-CH₂、C(OH)(CH₃)-C≡C 的組群之元件；

B 羥基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₈)-烯基、(C₂-C₈)-炔基、選自下述組群之 3 至 6 員非芳族單環：



其中該環系可附加地被甲基、乙基、OH、酮基取代。

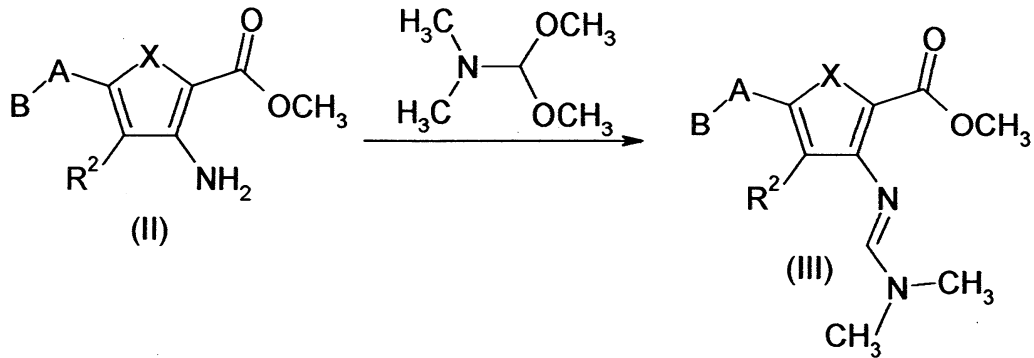
21. 如申請專利範圍第 19 與 20 項之化合物，其中

X 為 S。

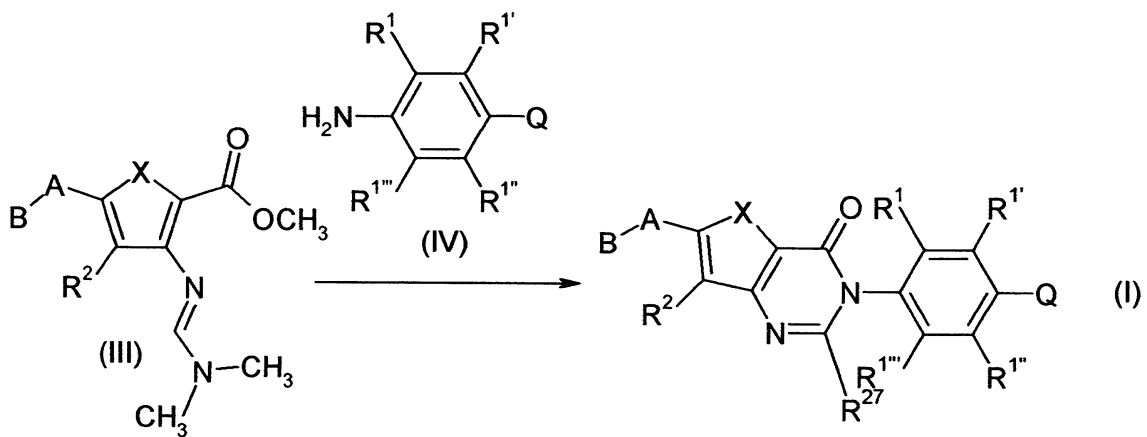
22. 一種用於製備其中 R27 為 H 之如申請專利範圍第 1 至

21 項之任一項之式 I 化合物之方法，該方法包括下述步驟：

- (i) 使具式(II)之芳族正-胺基甲酸酯與二甲基甲醯胺二甲基縮醛反應，得到具式(III)之對應胺醛：



- (ii) 使所得胺醛(III)與經取代之一級芳族胺反應，得到稠合嘓啶酮，及
 (iii) 於適當時進一步反應，產生式(I)化合物：



23. 一種醫藥，其包含如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物。

24. 一種醫藥，其包含如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種

式 I 化合物及對於代謝障礙或常與其相關連的疾病具有有利作用之一或多種活性成分。

25. 一種醫藥，其包含如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物及一或多種抗糖尿病藥劑。
26. 一種醫藥，其包含如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物及一或多種脂質調節劑。
27. 一種醫藥，其包含如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物及一或多種抗肥胖劑。
28. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物治療及/或預防脂肪酸代謝失調症與葡萄糖利用失調症之用途。
29. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物治療及/或預防涉及胰島素抗阻之失調症之用途。
30. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物治療及/或預防糖尿病及其相關後遺症之用途。
31. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物治療及/或預防血脂異常及其後遺症之用途。

32. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物治療及/或預防與代謝症候群相關症狀之用途。
- 5 33. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種式 I 化合物治療及/或預防肥胖症及其相關後遺症之用途。
- 10 34. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種化合物組合至少一種進一步之活性成分以治療及/或預防脂肪酸代謝失調症與葡萄糖利用失調症之用途。
- 15 35. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種化合物組合至少一種進一步之活性成分以治療及/或預防涉及胰島素抗阻之失調症之用途。
- 20 36. 一種使用如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種化合物組合至少一種進一步之活性成分以治療及/或預防肥胖症之用途。
37. 一種製造包含如申請專利範圍第 1 至 21 項之一或多項所請求或如申請專利範圍第 22 項製備之一或多種化合物之醫藥之方法，該方法包括使該活性成分與醫藥上可接受之載劑混合，並將此混合物轉化為適用於投藥之形式。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

5

無

10

15

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

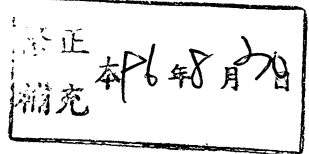
20

無

25

30

發明專利說明書



(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：P6105358

C07D 239/61 (2006.01)

※ 申請日期：

※IPC 分類：

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/4355 (2006.01)

新穎之經氮雜環基取代的芳基噻吩并嘧啶酮，其製備方法及其作為醫藥之用途

NOVEL AZACYCLYL-SUBSTITUTED ARYLTHIENOPYRIMIDINONES,

PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

A61K 31/517 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

桑瑞德/THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法國大道 174 號

174, AVENUE DE FRANCE, F-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史路得/SCHWINK, LOTHAR

2. 史丹林/STENGELIN, SIEGFRIED

3. 古麥特/GOSSEL, MATTHIAS

4. 漢葛哈/HESSLER, GERHARD

5. 韓特丹/HAACK, TORSTEN