

台 小

申請日期	85. 11. 15
案 號	85114007
類 別	C07D513/04, A61K31/54

修正 89-8-28 A4
補充

446708

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	具抑制紅藻胺酸所致神經細胞毒性之藥理作用之吡啶駢噻吡類化合物及其醫藥組合物(88年8月24日修正)
	英 文	PYRIDOTHIAZINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF HAVING PHARMACOLOGICAL EFFECT ON INHIBITION OF NERVE CYTOTOXIC CAUSED BY KAINIC ACID
二、發明 創作人	姓 名	1. 宋倉淳一 2. 井波寬 3. 安永智之 4. 平野祐明 5. 坂本修一 6. 大野和茂 7. 岡田正路 8. 塚本紳一
	國 籍	1. ~ 8. 皆屬日本
	住、居所	1. 茨城縣筑波市二の宮二丁目 5 番 9-224 2. 茨城縣筑波市二の宮三丁目 13 番 1-403 3. 茨城縣牛久市南三丁目 13 番 18 4. 茨城縣筑波市二の宮二丁目 5 番 9-406 5. 茨城縣牛久市神谷六丁目 19 番地 27 6. 茨城縣筑波市二の宮二丁目 5 番 9-219 7. 茨城縣筑波市春日二丁目 35 番 9-219 8. 茨城縣筑波市小野川 4-14
三、申請人	姓 名 (名稱)	山之內製藥股份有限公司 (山之內製藥株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町二丁目 3 番 11 號
	代 表 人 姓 名	小野田正愛

446708

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

日本

1995年11月15日特願平7-296857號

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

2b-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

技術領域

本發明為有關以吡啶駢噻吡衍生物或其鹽為有效成分之基於對AMPA受體反應非相爭作用之強力紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙劑，尤其具有由於紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用之神經細胞保護作用，抗神經變性疾病作用，抗精神疾病作用，抗疼痛作用及抗青光眼作用之吡啶駢噻吡衍生物或其製藥容許鹽。

背景技術

L-麩胺酸，L-天冬胺酸等胺基酸已知為中樞神經系統之傳遞物質。此些興奮性胺基酸使神經細胞過剩地刺激，則接著有亨丁鈍氏舞蹈病，巴金松氏病，癲癇，阿滋海默氏病，老人癡呆症，及腦絕血，缺氧，糖尿病，低血糖，藥物依存，頭之軀外傷也起同樣神經變性，結果導至精神及運動機能不全症等。

因此，可調節此些興奮性胺基酸異常活動之藥物，被考慮為有用於神經變性及精神性疾病之治療。

又知抑制麩胺酸鹽誘發毒性之化合物可用以治療青光眼(特表平8-506807)。

興奮性胺基酸之作用為透過位於胞突接合(synapse)後部和胞突接合前部之專一性受體所發揮。此類受體，依據現在電氣生理學及神經化學證據，可分類成下列三群。

1) NMDA(N-甲基-D-天冬胺酸鹽)受體

2) 非NMDA受體

五、發明說明(>)

a) AMPA [2-胺基-3-(3-羥基-5-甲基-4-異噁唑基)

丙酸] / 紅藻胺酸受體

b) 紅藻胺酸受體

3) 代謝改變之麩胺酸鹽受體 (metabotropic

glutamate receptor)

L-麩胺酸及 L-天冬胺酸為以上述受體活化並傳遞興奮。若 NMDA, AMPA, 紅藻胺酸之過量作用於神經細胞則引起神經死亡。NMDA 受體之選擇性拮抗劑 2-胺基-5-膦酸基戊酸或 2-胺基-7-膦酸基庚酸, 藉由 NMDA 作用而對神經傷害, 及癲癇, 腦絕血之實驗動物模型有效 (J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 250, 100 (1989); J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 240, 737 (1987); Science, 226, 850 (1984)。

NMDA 受體為經由甘胺酸受體, 異位地 (allosterically) 活動 (Nature, 325, 529 (1987))。甘胺酸乃仲介 NMDA 受體上之甘胺酸受體而表現作用, 但甘胺酸受體之拮抗藥 HA-966 同樣對腦絕血實驗動物模式有效 (美國神經科學會 1989)。

又 AMPA 受體之選擇性拮抗劑 NBQX (6-硝基-7-胺磺醯苯駢 [f] 噻啉) 同樣對腦絕血實驗動物模式有效 (Science, 247, 571 (1990))。

通常 AMPA 受體受極快速脫敏感 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 2834 (1988))。由此作用而神經細胞被保護免受由於麩胺酸之過度興奮 (Neuron, 5, 61 (1990))。阻礙脫敏感之藥劑有 Cyclothiazide (J. Neurosci., 13, 3904

五、發明說明(3)

(1993)), 由此藥而增強由 AMPA 之神經細胞死 (J. Neurochem., 60, 1171 (1993))。又知對 AMPA 受體反應呈非相爭性拮抗作用之 GYK 152466 (Neurosci. Lett., 125, 5 (1993))，又此藥劑在腦絕血之實驗動物模式有效 (Stroke, 23, 861 (1992))。

關於吡啶駢噻吡啉衍生物有若干報告 (Collect. Czech. Chem. Commun., 48 (11), 3315 (1983); Roczn. Chem., 49 (4), 748 (1975); Acta. Polon. Pharm., 38 (2), 145 (1981); Il Farmaco. Ed. Sc., 41 (12), 964 (1986))、但只報告抗經色胺作用，抗痙攣作用，抗鬱作用，止痛作用，但只報告抗經色胺作用，抗痙攣作用，抗鬱作用，止痛作用，消炎作用，從未知對 AMPA 受體反應為非相爭性拮抗作用及紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用。

發明之揭示

本發明者們就吡啶駢噻吡啉衍生物研究之結果，發現具有比 GYK152466 優異之對 AMPA 受體反應為非相爭性拮抗作用，且具有基於此作用之特強紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用之化合物，終於完成本發明。

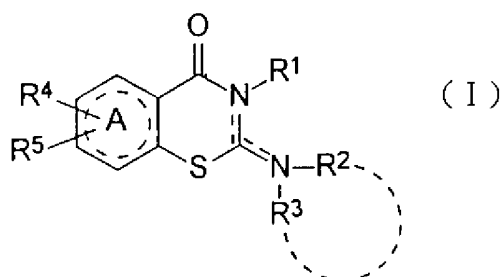
即本發明之目的為提供具有基於對 AMPA 受體反應為非相爭性拮抗作用之強力紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用之如下式 (I) 吡啶駢噻吡啉衍生物或其製藥容許鹽為有效成分之醫藥，尤其可當作神經細胞保護劑，神經變性疾病，精神疾病，疼痛及青光眼之治療劑之具有紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用之本發明化合物 (I) 為有效成分

五、發明說明(4)

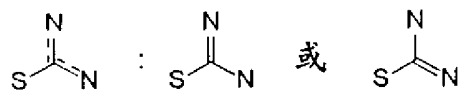
之醫藥，尤其當作亨丁鈍氏舞蹈病，巴金松氏病，癲癇，阿滋海默氏病，老人癡呆症，及腦絕血，缺氧，糖尿病，低血糖，藥物依賴症，頭部外傷，肌萎縮性側索硬化性病及多發性硬化症之治療劑之具有治療劑紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用之本發明化合物(I)為有效成分之醫藥。

本發明又包括為製造這些疾病之任一治療劑而使用本發明化合物(I)或其製藥容許鹽。或對任一這些疾病患者投予有效量本發明化合物(I)或其製藥容許鹽之治療方法。

如下式(I)吡啶駢噻吩衍生物或其製藥容許鹽



(式中A環：吡啶環，



R^1 及 R^3 ：任一方不存在，他方為H，可有取代基之低烷基，低烯基，低炔基或低烷酯基，

R^2 ：式 —B— ，或可有N之單或寡環烷而可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

有低烷基取代，

B：鍵或低伸烷基，

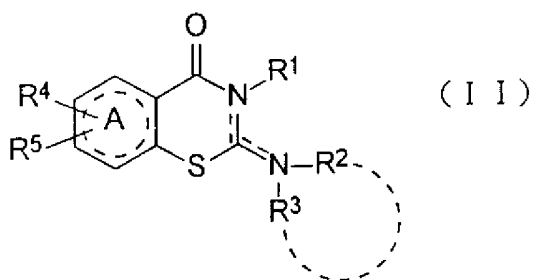
D環：可有選自N，O及S之1種或2種以上雜原子
1~2個之5~6員芳環，

R⁶及R⁷：相同或相異，各為H，可有取代基之低烷基，低烷醯基，環烷基，芳基，羥基，低烷氧基，鹵低烷氧基，羧基，低烷氧羰基，鹵素，硝基，氰基，胺基，一或二低烷胺基，羥胺基，低烷氧胺基，或R⁶與R⁷共形成可有選自N，O及S之1種或2種以上雜原子1~2個之5~7員環而可有低烷基取代基，

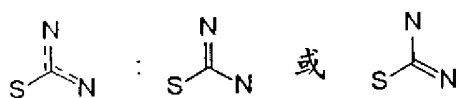
但R²與R³也可共形成可含另外雜氮原子之含氮5~7員雜環而可有取代基也可與可有取代基之苯環稠合，

R⁴及R⁵：相同或相異，各為H，低烷基，羧基，低烷氧羰基或芳基)。

本發明之另一目的為提供如下式(II)吡啶嘧啶衍生物或其製藥容許鹽

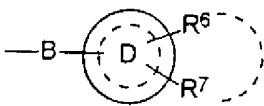


(式中A環：吡啶環，



五、發明說明(6)

R^1 及 R^3 : 任一方不存在, 他方為 H, 可有取代基之低烷基, 低烯基, 低炔基或低烷醯基,

R^2 : 式 , 或可有 N 之單或寡環烷而可有低烷基取代,

B: 鍵或低伸烷基,

D 環: 可有選自 N, O 及 S 之 1 種或 2 種以上雜原子 1~2 個之 5~6 員芳環,

R^6 及 R^7 : 相同或相異, 各為 H, 可有取代基之低烷基, 低烷醯基, 環烷基, 芳基, 經基, 低烷氧基, 鹵低烷氧基, 羧基, 低烷氧羰基, 鹵素, 硝基, 氰基, 胺基, 一或二低烷胺基, 經胺基, 低烷氧胺基, 或 R^6 與 R^7 共形成可有選自 N, O 及 S 之 1 種或 2 種以上雜原子 1~2 個之 5~7 員環而可有低烷基取代基, 但 R^2 與 R^3 也可共形成

(1) 可有取代基而可含另外雜氮原子之含氮 5~7 員雜環,

(2) 可有取代基而可含另外雜氮原子之含氮 5~7 員雜環, 而可與可有取代基之苯環稠合,

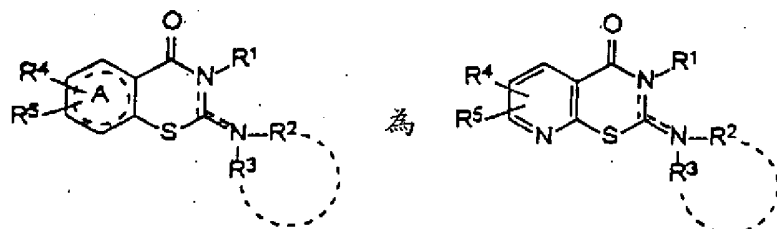
R^4 及 R^5 : 相同或相異, 各為 H, 低烷基, 羧基, 低烷氧羰基或芳基,

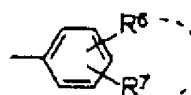
但若 R^1 及 R^3 之任一方為甲基而 B 為鍵時, R^6 或 R^7 之任一方為 H 以外之基)。

適宜化合物乃 R^2 為 , R^1 及 R^3 之任一

五、發明說明(7)

方不存在而他方為可有取代基之低烷基之本發明化合物(II)，尤宜



之本發明化合物(II)，更宜R²為  者，尤宜：

2-[N-甲基-N-(4-氯苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮或其製藥容許鹽；2-[N-甲基-N-(3-甲基苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮或其製藥容許鹽；2-[N-甲基-N-(4-溴苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮或其製藥容許鹽；2-[N-乙基-N-(3,4-亞甲二氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮或其製藥容許鹽；2-[N-甲基-N-(4-三氟甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮或其製藥容許鹽；2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙腈或其製藥容許鹽；2-[N-(4-氯苯基)亞胺基]-3-(2,3-二羥丙基)-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮或其製藥容許鹽。

就上述式(I, II)詳述如下。

本文中通式之定義除另行規定外，「低」乃指C₁-6直或分枝鏈。

五、發明說明(8)

「低烷基」可為如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，第三戊基，己基，異己基等，宜甲基，乙基，丙基，異丙基，尤宜甲基，乙基。

「低烯基」為例如乙烯基，烯丙基，1-丙烯基，異丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，2-丁烯-2-基，2-甲基-1-丙烯基，3-丁烯-2-基，2-甲基-2-丙烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，4-己烯基，5-己烯基等，宜烯丙基，2-丁烯基，尤宜烯丙基。

「低炔基」為如乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-甲基乙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，2-丁炔-2-基，2-甲基-1-丙炔基，3-丁炔-2-基，2-甲基-2-丙炔基，1-戊炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，1-己炔基，2-己炔基，3-己炔基，4-己炔基，5-己炔基等，宜乙炔基，2-丙炔基，2-丁炔基，尤宜2-丙炔基。

「低烷醯基」可為如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，特戊醯基或己醯基，宜乙醯基。

「可有N之單或寡環烷」乃指環原子4~16個之單環，2環或3環系架橋烴環基及其任意碳原子為N更換之吡環，例如環丁烷，環戊烷，環己烷，環庚烷，雙環〔2,1,1〕己烷，雙環〔3,1,1〕庚烷，雙環〔2,2,2〕辛烷，雙環〔3,2,1〕辛烷，雙環〔3,2,2〕壬烷，雙環

五、發明說明(9)

[3,3,1] 壬烷，雙環[4,3,1] 癸烷，去甲癸烷，金剛烷，三環[3,3,1,1³ 7] 癸烷，吡丁啉，吡咯啉，哌啉，哌啉，六氫吡庚因，八氫吡辛因，九氫吡壬因，哌啉，二吡雙環十一碳烯等，宜環戊烷，環己烷，環庚烷，去甲癸烷，吡咯啉，哌啉，哌啉，六氫吡庚因，哌啉，尤宜環己烷，去甲癸烷，哌啉。

「低伸烷基」可為如亞甲基，伸乙基，亞乙基，亞丙基，甲基伸乙基，伸丙基，伸丁基，伸戊基，伸己基等，宜亞甲基，伸乙基，尤宜亞甲基。

「可有選自 N, O 及 S 之 1 種或 2 種以上雜原子 1~2 個之 5~6 員芳環」可為如吡咯，咪唑，呋喃，噁唑，異噁唑，噻吩，噻唑，異噻唑，吡啉，咯啉，噻啉，吡啉等，宜吡咯，呋喃，噻吩，吡啉，最好噻吩，吡啉。

「環烷基」乃指環原子 3~8 個之烴環基，例如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基等，宜環戊基，環己基，環庚基，尤宜環己基。

「芳環」可為環芳基，例如苯基，三苯甲基，二甲苯基，聯苯基，萘基，蒽基，菲基等，宜苯基，萘基，尤宜苯基。

「低烷氧基」可具體列舉例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，異戊氧基，新戊氧基，第三戊氧基，1-甲基丁氧基，2-甲基丁氧基，1,2-二甲基丙氧基，己氧基，異己氧基，1-甲基戊氧基，2-甲基戊氧基，3-甲

五、發明說明(10)

基戊氧基，1,1-二甲基丁氧基，1,2-二甲基丁氧基，2,2-二甲基丁氧基，1,3-二甲基丁氧基，2,3-二甲基丁氧基，3,3-二甲基丁氧基，1-乙基丁氧基，2-乙基丁氧基，1,2,2-三甲基丙氧基，1,2,2-三甲基丙氧基，1-乙基-1-甲基丙氧基，1-乙基-2-甲基丙氧基等，宜甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，尤宜甲氧基。

「低烷氧羰基」可具體列舉例如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二丁氧羰基，第三丁氧羰基，戊氧羰基，異戊氧羰基，新戊氧羰基，第三戊氧羰基，1-甲基丁氧羰基，2-甲基丁氧羰基，1,2-二甲基丙氧羰基，己氧羰基，異己氧羰基，1-甲基戊氧羰基，2-甲基戊氧羰基，3-甲基戊氧羰基，1,1-二甲基丁氧羰基，1,2-二甲基丁氧羰基，2,2-二甲基丁氧羰基，1,3-二甲基丁氧羰基，2,3-二甲基丁氧羰基，3,3-二甲基丁氧羰基，1-乙基丁氧羰基，2-乙基丁氧羰基，1,2,2-三甲基丙氧羰基，1,2,2-三甲基丙氧羰基，1-乙基-1-甲基丙氧羰基，1-乙基-2-甲基丙氧羰基等，宜甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，尤宜乙氧羰基。

「鹵低烷氧基」乃指有鹵素在任意位置取代之上述低烷氧基，例如氟甲氧基，氯甲氧基，溴甲氧基，二氟甲氧基，二氯甲氧基，二溴甲氧基，三氟甲氧基，三氯甲氧基，三溴甲氧基，1-氟乙氧基，2-氟乙氧基，1-氯乙

五、發明說明(11)

氧基，2-氯乙氧基，1-溴乙氧基，2-溴乙氧基，1,1-二氟乙氧基，1,2-二氟乙氧基，2,2-二氟乙氧基，1,1-二氯乙氧基，1,2-二氯乙氧基，2,2-二氯乙氧基，1,1-二溴乙氧基，1,2-二溴乙氧基，2,2-二溴乙氧基，1,1,2-三氟乙氧基，1,2,2-三氟乙氧基，2,2,2-三氟乙氧基，1,1,2-三氯乙氧基，1,2,2-三氯乙氧基，2,2,2-三氯乙氧基，1,1,2-三溴乙氧基，1,2,2-三溴乙氧基，2,2,2-三溴乙氧基等，宜三氟甲氧基，三氯甲氧基，三溴甲氧基，尤宜三氟甲氧基。

「鹵素」可為氟，氯，溴或碘，宜氯或溴，尤宜氯。

「單或二低烷基胺基」乃指上述低烷基有1~2個取代之胺基，例如甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，二甲胺基，二乙胺基，二丙胺基，二異丙胺基等，尤宜二甲胺基，二乙胺基。

「低烷基氧胺基」可具體列舉例如甲氧胺基，乙氧胺基，丙氧胺基，異丙氧胺基，丁氧胺基，異丁氧胺基，第二丁氧胺基，第三丁氧胺基，戊氧胺基，異戊氧胺基，新戊氧胺基，第三戊氧胺基，1-甲基丁氧胺基，2-甲基丁氧胺基，1,2-二甲基丙氧胺基，己氧胺基，異己氧胺基，1-甲基戊氧胺基，2-甲基戊氧胺基，3-甲基戊氧胺基，1,1-二甲基丁氧胺基，1,2-二甲基丁氧胺基，2,2-二甲基丁氧胺基，1,3-二甲基丁氧胺基，2,3-二甲基丁氧胺基，3,3-二甲基丁氧胺基，1-乙基丁氧胺基，2-乙基丁氧胺基，1,2,2-三甲基丙氧胺基，1,2,2-三甲基丙

五、發明說明(12)

氧胺基，1-乙基-1-甲基丙氧胺基，1-乙基-2-甲基丙氧胺基等，宜甲氧胺基，乙氧胺基。

「 R^6 與 R^7 共形成有選自 N, O 及 S 之 1 種或 2 種以上雜原子 1~2 個之 5~7 員環而可有低烷基取代」可為如環戊烯，環戊二烯，苯，環己烯，環己二烯，環庚烯，環庚二烯，環庚三烯，吡咯，吡咯啉，咪唑，咪唑啉，三唑，三唑啉，吡啶，二氫吡啶，四氫吡啶，嗒吡，噻啶，吡吡，三吡，吡環庚烯，吡環庚二烯，呋喃，二氫呋喃，吡喃，二氫吡喃，二噻茂，二噻英，二氫二噻英，噻吩，二氫噻吩，噻唑，噻唑啉，異噻唑，噻二唑，噻唑，異噻唑，噻二唑等，宜苯，環戊烯，環庚烯，呋喃，二氫呋喃，二噻茂，二氫二噻英，噻吩，二氫噻吩，噻唑，吡啶，二氫吡啶，尤宜苯，環戊烯，二噻茂，二氫二噻英，噻唑，吡啶。

「 R^2 與 R^3 共形成可含另外雜氮原子之含氮 5~7 員雜環而可有取代基也可與苯環稠合」可為如吡咯，吡咯啉，吡咯啶，咪唑，咪唑啉，咪唑啶，吡啶，二氫吡啶，四氫吡啶，哌啶，嗒吡，二氫嗒吡，噻啶，二氫噻啶，四氫噻啶，吡吡，二氫吡吡，哌吡，高哌吡，吡庚因，六氫哌庚因，吡啶，吡啶啉，異吡啶，異吡啶啉，苯駢咪唑，噻啉，二氫噻啉，四氫噻啉，異噻啉，二氫異噻啉，四氫異噻啉，四氫噻啉，苯駢吡庚因，二氫苯駢吡庚因，四氫苯駢吡庚因，苯駢二吡庚因等，宜二氫吡啶，哌啶，二氫吡吡，哌吡，吡啶啉，異吡啶啉，二氫

五、發明說明(13)

哇啉，四氫哇啉，二氫異哇啉，四氫異哇啉，苯駢吡庚因，二氫苯駢吡庚因，尤宜二氫吡啶，哌啶，哌啉，吡啶啉，異吡啶啉，四氫哇啉，四氫異哇啉，四氫苯駢吡庚因。含N雜之取代基可為1~2個低烷基，經基，低烷氧基，羧基，低烷氧羰基，氧基，或可有低烷基，經基或低烷氧基取代之苯基，宜甲基，乙基，經基，甲氧基，乙氧基，羧基，甲氧羰基，乙氧羰基，氧基，可有低烷氧基取代之苯基，尤宜甲基，經基，乙氧羰基，氧基，可有甲氧基取代之苯基。苯環之取代基可為1~2個低烷基，鹵素，經基，低烷氧基等，宜甲基，乙基，氧，溴，尤宜溴。

「可含另外雜氮原子之含氮5~7員雜環而可有取代基」可為如吡咯，吡咯啉，吡咯啶，咪唑咪唑啶，二氫吡啶，四氫吡啶，哌啶，二氫噻吩，二氫噻啶，四氫噻啶，二氫吡啉，哌啉，高哌啉，吡庚因，六氫吡庚因等，宜吡咯啶，四氫吡啶，哌啶，哌啉，六氫吡庚因，尤宜哌啶，哌啉，四氫吡啶，六氫吡庚因。取代基可為1~2個低烷基，經基，低烷氧基，羧基，低烷氧羰基，氧基，乙基，經基，甲氧基，乙氧基，羧基，甲氧羰基，乙氧羰基，氧基，可有低烷氧基，取代之苯基，尤宜甲基，經基，乙氧羰基，氧基，可有甲氧基取代苯基。

「可形成另外雜氮原子之含氮5~7員雜環而稠合可有取代基之苯環」可為如吡啶，吡啶啉，異吡啶，異吡啶啉，苯駢咪唑，哇啉，二氫哇啉，四氫哇啉，異哇啉，

五、發明說明(14)

二氫異喹啉，四氫異喹啉，四氫喹啉，苯駢吡啶庚因，四氫苯駢吡啶庚因，苯駢二吡啶庚因等，宜吡啶，吡啶啉，異吡啶啉，喹啉，四氫喹啉，異喹啉，四氫異喹啉，四氫苯駢吡啶庚因，尤宜吡啶啉，異吡啶啉，四氫喹啉，四氫異喹啉，四氫苯駢吡啶庚因。含N雜環之取代基可為1~2個低烷基，宜甲基，乙基，尤宜甲基。苯環之取代基可為1~2個低烷基，鹵素，羥基，低烷氧基等，宜甲基，乙基，氯，溴，尤宜溴。

「可有取代基之低烷基」之「取代基」可為如1~2個氟基，氧基，羧基，低烷氧羰基，胺甲醯基，一或二低烷胺甲醯基，羥基，低烷氧基，低烷醯氧基，胺基，一或二低烷胺基，可有低烷基，羥基，低烷氧基，鹵素，氧基1~2個取代之芳基或可稠合苯環之有選自N,O及S之1~4個雜原子之5~6芳環等，宜氟基，氧基，羧基，乙氧羰基，胺甲醯基，羥基，甲氧基，乙醯氧基，胺基，二甲胺基，二乙胺基，四唑基，鹵嗪吩基，二噁烷基，酞醯基，低烷氧苯基，吡啶基，尤宜氟基，羥基，吡啶基。

「低烷醯氧基」可為如醯氧基，丙醯氧基，異丁醯氧基，戊醯氧基，異戊醯氧基，特戊醯氧基或己醯氧基等，宜為乙醯氧基，丙醯氧基，尤宜乙醯氧基。

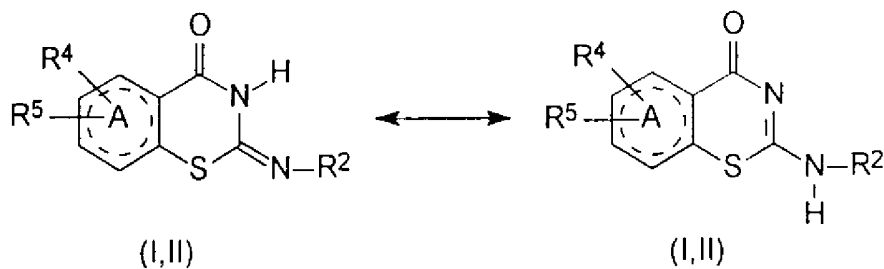
「一或二低烷胺甲醯基」乃指上述低烷基1~2個取代之胺甲醯基，例如甲胺甲醯基，乙胺甲醯基，丙胺甲醯基，異丙胺甲醯基，二甲胺甲醯基，二乙胺甲醯基，二

五、發明說明(15)

丙胺甲醯基，二異丙胺甲醯基等，宜二甲胺甲醯基，二乙胺甲醯基。

「可稠合苯環之有選自 N, O 及 S 之雜原子 1~4 個之 5~6 員雜環」可為如吡咯，吡咯啉，咪唑，三唑，四唑，吡啶，嘧啶，噻吩，吡嗪，三嗪，嘮喃，四氫呋喃，二噁茂烷，二噁烷，噻吩，吡啶，吡啶啉，異吡啶啉，苯駢咪唑，苯駢三唑，噻啉，苯駢呋喃，苯駢噻吩等，宜吡咯，咪唑，三唑，四唑，二噁茂烷，二噁烷，噻吩，吡啶，吡啶啉，異吡啶啉，尤宜四唑，二噁茂烷，噻吩，吡啶。

本發明化合物(I, II)基於吡啶駢噻吩骨架之互變異構物。故 R^1 為 H 之本發明化合物(I, II)與 R^3 為 H 之本發明化合物(I, II)為同一化合物。



本發明化合物(I, II)依基之種類而有不對稱原子，雙鍵之情形。故本發明化合物(I, II)包括光學異構物，幾何異構物(順，反體)等各種異構物之混合或單離者。

本發明化合物(I, II)與酸形成鹽，例如與鹽酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸，硝酸，磷酸等無機酸，如甲酸，乙酸，丙酸，草酸，丙二酸，丁二酸，富馬酸，馬來酸

五、發明說明(16)

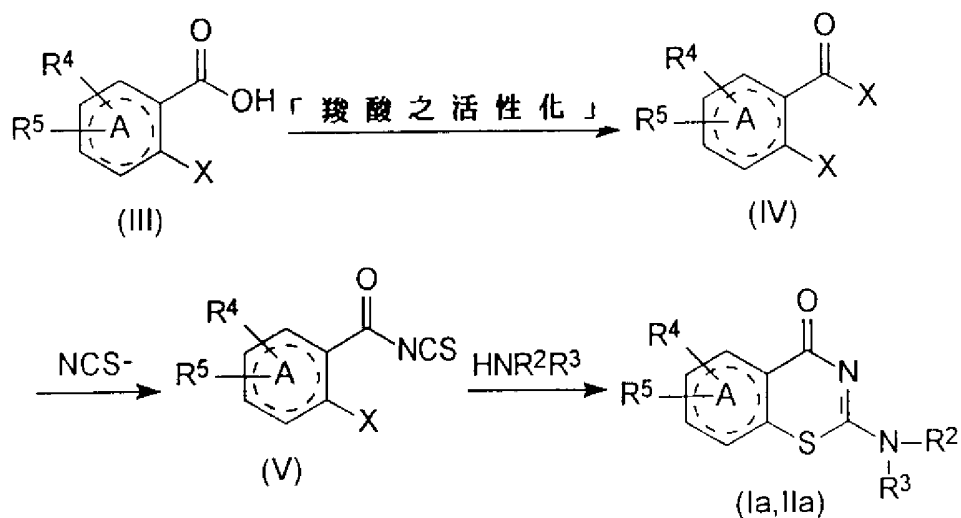
，乳酸，蘋果酸，檸檬酸，酒石酸，碳酸，苦味酸，甲磺酸，乙磺酸等有機酸，天冬胺，麩胺酸等酸性胺基酸之酸加成鹽。

本發明化合物(I, II)或其鹽也有呈水合物，乙醇合物等各種媒合物，或以這些之多晶物質單離之情形，本化合物也包括這些種種水合物，媒合物，多晶物質。

(製法)

本發明化合物利用其基本骨架或取代基之種類之特徵而適用種種合成法來製造，其代表性製法如下。

(第一製法)



(式中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 同前, X 為甲苯磺醯氧基, 甲磺醯氧基, 三氟甲磺醯氧基, 鹵素等離基)。

原料(III)之羧基予以活性化而合成活性中間體(IV)後, 與硫氰酸鹽反應, 而得異硫氰酸醯酯(V), 此與一級或二級胺反應來製造本發明化合物(Ia, IIa)。

活性中間體(IV)可由原料(III)與亞磺醯氯, 氯氯化

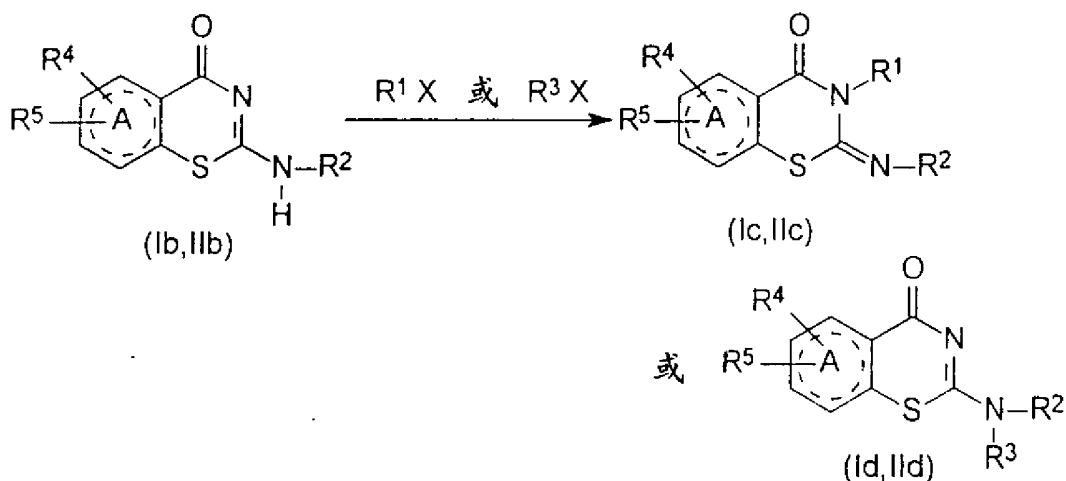
五、發明說明(17)

磷，五氯化磷，甲苯磺醯氯，甲磺醯氯，三氯甲磺醯氯等反應來製造。此時溶劑可用如二氯甲烷，苯，四氫呋喃(THF)，乙醚，丙酮，二甲亞砜(DMSO)等不參與本反應之有機溶劑，或無溶劑下進行。此時，為促進反應可用二甲基甲醯胺(DMF)或三級胺等，又本反應可在0℃～加熱下進行。

製造異硫氰酸醯酯(V)所用硫氰酸鹽可為硫氰酸銨，硫氰酸鈉，硫氰酸鉀等。此時溶劑可用如二氯甲烷，苯，THF，乙醚，丙酮，DMSO等不參與本反應之有機溶劑，本反應可在0℃～加熱下進行。

製造本發明化合物(Ia, IIa)時之溶劑可用如二氯甲烷，苯，THF，乙醚，丙酮，DMSO等不參與反應之有機溶劑，本反應可在0℃～加熱下進行。

(第二製法)



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X 同前。)

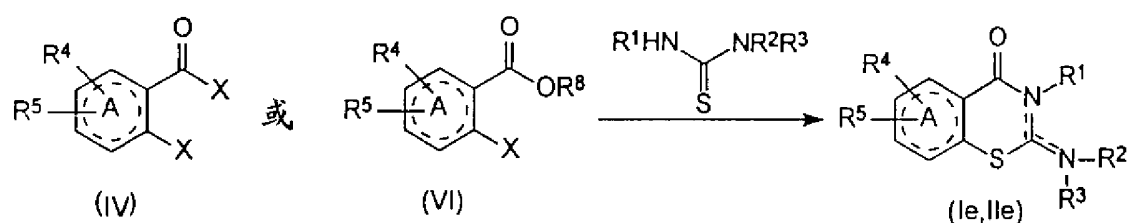
第一製法所得本發明化合物中 R^3 為 H 之化合物 (Ib,

五、發明說明(18)

I Ib) 與烷化劑 ($R^1 X$ 或 $R^3 X$) 在鹼之存在下反應來製造本發明化合物 (Id, IId)。

此時鹼可用 LiH, NaH, KH, 丁基鋰, 異丙胺化鋰等, 溶劑可用二氯甲烷, 苯, THF, 乙醚, 丙酮, DMSO 等不參與本反應之有機溶劑, 本反應可在 0°C ~ 加熱下進行。

(第三製法)



(式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 同前。 R^8 為低烷基)

令活性中間體 (IV) 或羧酸酯衍生物 (VI) 與硫脲衍生物反應, 得本發明化合物 (Ie, IIf)。此時溶劑可用二氯甲烷, 苯, THF, 乙醚, 丙酮 DMSO, 乙醇, 甲醇等不參與本反應之有機溶劑。本反應可在 0°C ~ 加熱下進行。

所得本發明化合物 (I, II) 可就游離狀態, 其鹽, 水合物, 媒合物或多晶物質來單離精製。本發明化合物 (I, II) 之鹽亦可依常法之造鹽反應來製造。

單離精製可適用萃取, 濃縮, 蒸除, 結晶化, 過濾, 再結晶, 各種層析等一般化學操作來進行。

各種異構物可選擇適當原料, 或利用異構物間之物理性質之差異來分離。例如光學異構物可選擇適當原料, 或以混淆旋化合物之消旋分割法 (如誘導成與一般光學活性之酸或鹼之非對映體鹽而光學分割之方法等) 來誘

五、發明說明(19)

導為立體化學上純之異構物。

除實施例記載者之外，用前述製法，實施例之製法及一般該業者公知之方法之變法可得下列化合物而無須特別實驗。

2-[N-(4-溴苯基)-N-(2-丙炔基)胺基]-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(4-溴苯基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)胺基]-4H-
吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(4-溴苯基)-N-(4-氯-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,
3-噻吡-2-基)胺基]乙腈

2-[N-(3,4-亞甲二氧苯基)-N-(2-丙炔基)胺基]-4H-
吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(3,4-亞甲二氧苯基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)
胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(3,4-亞甲二氧苯基)-N-(4-氯-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙腈

2-[N-(3,4-伸乙二氧苯基)-N-(2-丙炔基)胺基]-4H-
吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(3,4-伸乙二氧苯基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)
胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

N-(3,4-伸乙二氧苯基)-N-(4-氯-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-2-基)-2-胺基乙腈

2-[N-(苯駢[b]噻吩-5-基)-N-(2-丙炔基)胺基]
-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明(20)

2-[N-(苯駢[b]噻吩-5-基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

N-(苯駢[b]噻吩-5-基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)-2-胺基乙腈

2-[N-(2-丙炔基)-N-(噻啉-6-基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-甲基-N-(噻啉-6-基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(噻啉-6-基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(噻啉-6-基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙腈

2-[N-(苯駢[b]呋喃-5-基)-N-(2-丙炔基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(苯駢[b]呋喃-5-基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(苯駢[b]呋喃-5-基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-(苯駢[b]呋喃-5-基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙腈

2-[N-(1-甲基吡啶-5-基)-N-(2-丙炔基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-[N-甲基-N-(1-甲基吡啶-5-基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

- 22 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(21)

2-[N-(1-甲基吡啶-5-基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮

2-[N-(1-甲基吡啶-5-基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-2-基)胺基]乙腈

2-(1,2,3,4-四氫1,5-苯駢[b]噁庚因-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮

2-[N-(4-氯苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]噻吡啶-4-酮

2-[N-(4-氯苯基)-N-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]噻吡啶-4-酮

2-[N-(4-氯苯基)-N-[2-(1H-咪唑-5-基)甲基]胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]噻吡啶-4-酮

產業上之利用可能性

本發明化合物對AMPA受體反應有非相爭性拮抗作用，呈現強力紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用，及用DBA/2小白鼠之聽原性痙攣抑制作用。

故本發明化合物可基於這些作用當作亨丁鈍氏舞蹈病，巴金森氏病，癲癇，阿滋海默氏病，老人癡呆症，及腦絕血，缺氧，糖尿病，低血糖，藥物依賴性，頭部外傷，肌萎縮性側索硬化症及多發性硬化症之防治劑。

本發明化合物對紅藻胺酸神經細胞毒性之作用，及用DBA/2小白鼠之聽原性痙攣抑制作用可如下確認。

1) 抗紅藻胺酸神經細胞毒性試驗

本發明化合物對紅藻胺酸神經細胞毒性之作用為使用

五、發明說明(22)

大鼠胎兒海馬神經細胞初培養系進行檢討。

① 培養條件

由胎生18~20天之大鼠腦切出海馬，並以木瓜蛋白酶與DNase I酵素處理，以分散細胞。將細胞懸浮於含有10%血清之MEM中，並以 4×10^5 細胞/cm²之濃度接種至預先以聚-I-離胺酸處理之48孔口平板上，並於24小時後更換成無血清培養基。培養基之更換為以2次/週之比率進行。培養6日以上之細胞供以下之實驗。

② 紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用

神經細胞毒性為以經由細胞死亡而於培養液中所游離之乳酸脫水酵素之活性值表示。以於含有300 μ M紅藻胺酸之無血清培養基中曝露24小時者做為對照，各化合物分別與300 μ M之紅藻胺酸同時作用於神經細胞24小時，並評估相對於經由紅藻胺酸之神經細胞死亡之各化合物的抑制作用。

如表1所示，這些化合物以2 μ M以下濃度顯示紅藻胺酸阻礙作用

五、發明說明 (23)

表 1 紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用

實施例編號	IC ₅₀ (μM)
16-2)	1.0
64	1.4
72	1.9

2) 於 DBA/2 鼠中聽原性痙攣抑制作用之測定

將出生後 21-28 日齡之公鼠 10 隻置入隔音箱中，並令以 12KHz，120dB 之聲音刺激 1 分鐘或使鼠負荷以直到引起硬直性痙攣為止。使供試化合物懸浮於 0.5% 甲基纖維素溶液中或溶解於生理食鹽水中並於聲音刺激 15 分鐘前以腹腔內投予。藥效為以發現痙攣之有無評估，並求出最小有效用量 (MED)。

其結果，如表 2 化合物以 30mg/kg i.p. 以下投與量顯示抑制聽原性痙攣。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(24)

表 2 在 DBA/2 小白鼠聽原性痙攣抑制作用之測定

實施例編號	最小有效用量 (mg/kg, i.p.)
16-2)	30
64	10
72	30

現本發明化合物，具有紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用，可當作神經細胞保護劑，神經變性病治療劑，精神病治療劑，疼痛治療劑及青光眼治療劑，尤其治療亨丁鈍氏舞蹈病，巴金松氏病，癲癇，阿滋海默氏病，老人癡呆症，及腦絕血，缺氧，糖尿病，低血糖，藥物依賴性，頭部外傷，肌萎縮性側索硬化症及多發性硬化症。

含有 1 種或 2 種以上式 (I, II) 所示化合物或其製藥容許鹽做為有效成分之醫藥組成物為使用通常所用製劑用之擔體和賦形劑，其他之添加劑，調製成錠劑，散劑，細粒劑，顆粒劑，膠囊劑，丸劑，液劑，注射劑，坐劑，軟膏，貼劑等，並以經口（包括舌下）或非經口投予。

投予量雖然為考慮投予對象之年齡，性別，體重之各個狀況而適當決定，但通常對成人 1 天以 10-1000 毫克，宜 50 ~ 200 毫克之範圍，1 天 1 次至分成數次經口投予，或

五、發明說明(25)

對成人1天以1~500,宜5~100毫克之範圍,1天1次至分成數次靜脈內投予,或以1天1小時~24小時之範圍靜脈內持續投予。無須乎說,因前述投予量為依各種條件而變動,因此以較上述投予量範圍少的量於有些情況亦足夠。

根據本發明之經口投予用固體組成物,可使用錠劑,散劑,顆粒劑等。於此類固體組成物中,一種或其以上之活性物質為與至少一種惰性稀釋劑,例如乳糖,甘露醇,葡萄糖,羥丙基纖維素,微結晶纖維素,澱粉,聚乙炔吡咯啉酮,矽酸鋁酸鎂混合。組成物為依常法,亦可含有惰性稀釋劑以外之添加劑,例如,如硬脂酸鎂之潤滑劑和如纖維素乙醇酸鈣之崩散劑,如乳糖之安定劑,如麩胺酸或天冬胺酸之可溶至溶解輔助劑。錠劑或丸劑視需要亦可覆被以蔗糖,明膠,羥丙基纖維素,羥丙基甲基纖維素酞酸酯等之糖衣或胃溶性或腸溶性物質之薄膜。

經口投予用液體組成物,可含有製藥容許乳劑,溶液劑,懸浮劑,糖漿劑,醃劑等,和含有一般所用之惰性稀釋劑,例如精製水,乙醇。此組成物除了惰性稀釋劑以外,亦可含有如可溶至溶解輔助劑,濕潤劑,懸浮劑之輔助劑。甘味劑,風味劑,芳香劑,防腐劑。

非經口投予注射劑包含有無菌之水性或非水性溶液劑,懸浮劑,乳劑。做為水性溶液劑,懸浮劑之稀釋劑例如包含有注射劑用蒸餾水及生理食鹽水。做為非水溶性

五、發明說明(26)

溶液劑，懸浮劑之稀釋劑例如有如丙二醇，聚乙二醇，橄欖油之植物油，如乙醇之醇類，聚山梨酸酯80(商品名)等。此類組成物亦可再含有如等張劑，防腐劑，濕潤劑，乳化劑，分散劑，安定劑(例如乳糖)，可溶至溶解輔助劑之添加劑。其例如以使菌體保留之濾紙通過過濾，配合殺菌劑或照射而無菌化。其亦可製備無菌之固體組成物，並於使用前以無菌水或無菌之注射用溶劑溶解供使用。

實施發明之最佳狀態

次舉實施例詳述本發明，但本發明不限於這些實施例。

實施例1

2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮
1) 1-(2-氯苄醯醯基)-3-(4-甲基基)脲

2-氯苄醯酸 7.58克(48.1mmol)，亞磺醯氯 30ml及 DMF 2 滴，在 200ml 燒瓶中加熱回流 2 小時，冷卻後，減壓濃縮而溶在丙酮 30ml。

於另外 200ml 燒瓶攪拌混合硫氰酸銨 3.66克及丙酮 50 ml，連接裝有上述氯苄醯酸氯化物之丙酮溶液之滴液漏斗而在攪拌下加入硫氰酸銨溶液中，再攪拌 15 分。

濾除所析出之不溶物，濾液入 300ml 燒瓶，連接裝有對甲苯胺 5.16克及丙酮 30ml 之滴液漏斗而在攪拌下以 5 分滴下，再攪拌 15 分後，倒入 20 倍量以上之冰水中。濾集沈澱而水洗，減壓乾燥，得 1-(2-氯苄醯醯基)-3-(4-甲基基)脲 13.9 克。

五、發明說明(27)

質量分析值(m/z): 306(M⁺)

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 2.38 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=8.2 Hz),
7.44 (1H, dd, J=4.9, 7.9 Hz),
7.56 (2H, d, J=8.2 Hz),
8.16 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz),
8.60 (1H, dd, J=1.8, 4.9 Hz),
9.48 (1H, s), 12.12 (1H, s).

2) 2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
吡-4-酮

於100ml燒瓶注入1-(2-氯苄醯鹼基)-3-(4-甲基基)脲
5.66克及甲苯30ml, 連接狄恩史達克之水分離器及Dimroth
冷卻管而加熱回流4小時。冷卻後, 濾集沈澱, 以甲苯
洗淨, 減壓乾燥, 得2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮4.69克。

熔點: 208-209°C

元素分析值(C₁₄H₁₁N₃O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62.43	4.12	15.52	11.91
實驗值	62.53	4.11	15.52	12.02

實施例2

2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

1) 1-(2-氯苄醯鹼基)-3-(4-氯苯基)脲

仿實施例1-1), 用2-氯苄醯酸7.58克(48.1mmol), 亞

五、發明說明(28)

磺醯氯 30ml, 硫氰酸銨 3.67克及 4-氯苯胺 6.14克, 得 1-(2-氯苄醯醯基)-3-(4-氯苯基)脲 14.65克。

質量分析值 (m/z): 326 (M^+)

NMR(DMSO- d_6 , TMS內部標準)

δ : 7.49 (2H, d, $J=8.5$ Hz),
 7.57 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz),
 7.73 (2H, d, $J=8.5$ Hz),
 8.12 (1H, dd, $J=1.7, 7.6$),
 8.56 (1H, dd, $J=1.7, 4.8$ Hz),
 12.15 (1H, s), 12.19 (1H, s).

2) 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡
 -4-酮

仿實施例 1-2), 從 1-(2-氯苄醯醯基)-3-(4-氯苯基)脲 6.19克 (19mmol), 得 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 5.49克。

熔點: 248-279°C

元素分析值 ($C_{13}H_8N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	53.89	2.78	14.50	11.07	12.24
實驗值	53.90	2.70	14.55	11.02	12.18

實施例 3

2-(4-溴苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

1) 1-(4-溴苯基)-3-(2-氯苄醯醯基)脲

仿實施例 1-1), 用 2-氯苄醯醯酸 8.64克 (54.7mmol), 亞

五、發明說明(29)

磺醯氯 40ml, 硫氰酸鉍 4.16克及 4-溴苯胺 9.42克, 得 1-(2-氯菸鹼醯基)-3-(4-溴苯基)脲 19克。

質量分析值 (m/z): 371 (M^+)

NMR(DMSO- d_6 , TMS內部標準)

δ : 7.57 (1H, dd, $J=4.9, 8.0$ Hz),
7.62 (2H, dd, $J=2.5, 6.7$ Hz),
7.67 (2H, d, $J=8.5$ Hz),
8.11 (1H, dd, $J=1.8, 7.3$ Hz),
8.56 (1H, dd, $J=1.8, 4.9$ Hz),
12.14 (1H, s), 12.18 (1H, s).

2) 2-(4-溴苯胺基)-4H-吡啶𪗇 [3,2-e]-1,3-噻𪗇
-4-酮

仿實施例 1-2), 從 1-(2-氯菸鹼醯基)-3-(4-溴苯基)脲 7.54克 (20mmol), 得 2-(4-溴苯胺基)-4H-吡啶𪗇 [3,2-e]-1,3-噻𪗇 -4-酮 6.58克。

熔點: 274.5-275°C

元素分析值 ($C_{13}H_8N_3OSBr$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論值	46.73	2.41	12.58	9.59	23.91
實驗值	46.58	2.34	12.58	9.56	23.60

實施例 4

2-(4-碘苯胺基)-4H-吡啶𪗇 [3,2-e]-1,3-噻𪗇 -4-酮

1) 1-(2-氯菸鹼醯基)-3-(4-碘苯基)脲

仿實施例 1-1), 用 2-氯菸鹼酸 8.34克 (52.9mmol), 亞

五、發明說明(30)

磺醯氯 35ml, 硫氰酸銨 4.10克及 4-碘苯胺 11.59克, 得 1-(2-氯苄醯醯基)-3-(4-碘苯基)脲 20.69克。

質量分析值 (m/z): 417 (M^+)

NMR ($DMSO-d_6$, TMS 內部標準)

δ : 7.53 (2H, d, $J=8.5$ Hz),
7.56 (1H, dd, $J=4.9, 8.0$ Hz),
7.77 (2H, d, $J=8.5$ Hz),
8.12 (1H, dd, $J=1.8, 8.0$ Hz),
8.56 (1H, dd, $J=1.8, 4.9$ Hz).

2) 2-(4-碘苯胺基)-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡
-4-酮

仿實施例 1-2), 從 1-(2-氯苄醯醯基)-3-(4-碘苯基)脲 10.42克 (24.9mmol), 得 2-(4-碘苯胺基)-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -4-酮 8.29克。

熔點: 263-264°C

元素分析值 ($C_{13}H_8N_3OSI$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理論值	40.96	2.12	11.02	8.41	33.29
實驗值	40.90	2.06	10.93	8.42	33.55

實施例 5

2-苯胺基-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -4-酮

1) 1-(2-氯苄醯醯基)-3-苯脲

仿實施例 1-1), 用氯苄醯酸 5.00克, 亞磺醯氯 25ml, 硫氰酸銨 2.42克 苯胺 2.96克, 得 1-(2-氯苄醯醯基)-3-

五、發明說明(31)

苯脲之粗產物 8.13 克。

質量分析值 (m/z): 292 (M^+)

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 7.20-7.83 (m, 6H),

8.16 (1H, dd, $J=2.0, 7.7$ Hz),

8.60 (1H, dd, $J=2.0, 4.6$ Hz),

9.4-9.8 (1H, br), 12.0-12.5 (1H, br).

2) 2-苯胺基-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 1-2), 從 1-(2-氯菸鹼醯基)-3-苯脲之粗產物 1.50 克, 得 2-苯胺基-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 1.05 克。

NMR ($DMSO-d_6$, TMS 內部標準)

δ : 7.00-7.85 (6H, m),

8.48 (1H, dd, $J=8.0, 1.8$ Hz),

8.62-8.90 (1H, m)

質量分析值 (m/z): 256 ($M^+ + 1$)

實施例 6

2-(4-硝基苯基)-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合 2-氯菸鹼酸 8.74 克 (55.5 mmol), 亞磺醯氯 35 ml 及 DMF 2 滴, 在 200 ml 燒瓶中加熱回流 2 小時。冷卻後, 減壓濃縮而溶在丙酮 30 ml。另支 200 ml 燒瓶中投入硫氰酸鉍 4.22 克及丙酮 60 ml 而攪拌後, 連接裝入上述氯菸鹼酸氯化物之丙酮溶液之滴液漏斗而滴入硫氰酸鉍溶液中, 再攪拌 15 分。

五、發明說明(32)

濾除不溶物而濾液移入300ml燒瓶中，連接裝有對硝
苯胺7.66克及丙酮35ml之滴液漏斗，而以5分攪拌滴加
苯胺溶液後，再攪拌15分，倒入20倍量以上之冰水中。
濾集沈澱而水洗後，減壓乾燥，而與甲苯150ml移入500ml
燒瓶中，連接狄恩史達克水分離器及Dimroth冷卻管，
加熱回流18小時。冷卻後，濾集沈澱而以甲苯洗淨，減
壓乾燥，得2-(4-硝苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-
噻吡-4-酮15.02克。

NMR(DMSO-d₆ / TFA-d, TMS內部標準)

δ : 7.54-7.58 (3H, m),
8.30 (2H, d, J=9.2Hz),
8.53 (1H, d, J=7.3Hz),
8.74 (1H, d, J=4.9Hz).

元素分析值(C₁₃H₈N₄O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	52.00	2.69	18.66	10.68
實驗值	51.87	2.55	18.77	10.48

實施例7

2-(4-氟苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮
仿實施例6，用2-氯基鹼酸3.60克(30.64mmol)，亞磷
醯氯20ml，硫氰酸鉍2.33克及4-氟苯胺3.55克，得2-(4-
氟苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮6.85克。

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準, 80°C)

五、發明說明(33)

δ : 7.50-7.55 (3H, m),
 7.82 (2H, dd, $J=1.6, 6.7$ Hz),
 8.49 (1H, dd, $J=1.6, 8.1$ Hz),
 8.71 (1H, dd, $J=1.6, 4.9$ Hz).

元素分析值 ($C_{14}H_8N_4OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	59.99	2.88	19.99	11.44
實驗值	59.65	2.88	19.81	11.23

實施例 8

2-(4-甲氧苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡
 -4-酮

仿實施例 6, 用氯苯胺酸 5.00 克, 亞磺醯氯 25ml, 硫
 氰酸鉍 2.42 克, 對-甲氧苯 3.91 克, 得 2-(4-甲氧苯胺基)
 -4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 7.31 克。

熔點 : 250-251°C

元素分析值 ($C_{14}H_{11}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	58.93	3.89	14.73	11.24
實驗值	58.93	3.93	14.71	11.11

實施例 9

2-(4-三氟甲基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
 吡-4-酮

仿實施例 6, 用氯苯胺酸 5.00 克, 亞磺醯氯 25ml, 硫
 氰酸鉍 2.42 克及 4-胺基苯醯三氟 5.11 克, 得 2-(4-三氟
 甲基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 8.16

五、發明說明(34)

克。

熔點：280-283°C

元素分析值 ($C_{14}H_8N_3OSF_3$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論值	52.01	2.49	13.00	9.92	17.63
實驗值	51.95	2.54	13.02	9.98	18.18

實施例 10

2-[(4-氧基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]苯甲酸乙酯

仿實施例 6，用氯苯胺 5.00 克，亞磺醯氯 25ml，硫
氯酸鉍 2.42 克及 4-胺基苯甲酸乙酯 5.24 克，得 2-[(4-
氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]苯甲酸
乙酯 8.88 克。

熔點：230-233°C

元素分析值 ($C_{16}H_{13}N_3O_3S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	58.70	4.00	12.84	9.80
實驗值	58.37	4.01	12.92	9.83

實施例 11

2,3-二氫 2-[(4-甲基苯基)亞胺基]-3-丙基-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-(4-甲基苯基)-N-丙
胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合 2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
吡-4-酮 900mg (3.34mmol) 及 DMF 15ml 而在氫氣流下加氫

五、發明說明(35)

化鋰 27mg, 在室溫攪拌 30 分後, 加正丙基碘 568mg, 攪拌 2 小時來反應後, 減壓濃縮, 加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層, 以水及飽和食鹽水洗淨, 以硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析(氯仿), 得低極性物質 2,3-二氫 2-[(4-甲基)亞胺基]-3-丙基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 584mg(乙醚-己烷再結晶), 及高極性物質 2-[N-(4-甲基)-N-丙胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 179mg(乙醚再結晶)。

1) 2,3-二氫 2-[(4-甲基)亞胺基]-3-丙基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 104-104.5°C

元素分析值 (C₁₇H₁₇N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	65.57	5.50	13.49	10.30
實驗值	65.53	5.50	13.45	10.24

2) 2-[N-(4-甲基)-N-丙胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

質量分析值 (m/z): 312 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS 內部標準)

δ: 0.97 (3H, t, J=7.3 Hz),
1.69 (2H, q, J=7.9, 7.3 Hz), 2.45 (3H, s),
4.09 (2H, q, J=7.9 Hz),
7.19 (2H, d, J=7.9 Hz),
7.33 (2H, d, J=7.9 Hz),

五、發明說明(36)

7. 44 (1H, dd, $J=4.5, 7.9$ Hz),

8. 54 (1H, dd, $J=1.8, 4.5$ Hz),

8. 65 (1H, dd, $J=1.8, 7.9$ Hz).

實施例 12

2,3-二氫 2-[(4-甲基苯基)亞胺基]-3-(2-異丙基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-(4-甲基)-N-(2-異丙基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 900mg (3.34mmol), 氯化鋁 27mg, 異丙基碘 568mg, 仿實施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氣仿), 得低極性物質 2,3-二氫 2-[(4-甲基苯基)亞胺基]-3-(2-異丙基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 272mg (26%, 乙醚-己烷再結晶), 及高極性物質 2-[N-(4-甲基)-N-(2-異丙基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 248mg (24%, 乙醚再結晶)。

1) 2,3-二氫-2-[(4-甲基苯基)亞胺基]-3-(2-異丙基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 132-133°C

元素分析值 ($C_{17}H_{17}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	65.57	5.50	13.49	10.30
實驗值	65.53	5.55	13.36	10.30

五、發明說明(37)

2) 2-[N-(4-甲基)-N-(2-異丙基)胺基]-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：179-180°C

元素分析值(C₁₇H₁₇N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	65.57	5.50	13.49	10.30
實驗值	65.18	5.42	13.44	10.12

實施例 13

3-丁基-2,3-二氫-2-[(4-甲基)亞胺基]-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-丁基-N-(4-甲基
基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡
-4-酮909mg(3.38mmol)，氯化鋁27mg，丁基碘621mg，
仿實施例11反應，所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿)，得低
極性物質3-丁基-2,3-二氫-2-[(4-甲基)亞胺基]-4H-
吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮571mg(52%，乙醚-己
烷再結晶)，及高極性物質2-[N-丁基-N-(4-甲基)胺
基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮157mg(乙醚
再結晶)。

1) 3-丁基-2,3-二氫-2-[(4-甲基)亞胺基]-4H-
吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：67.5-68.5°C

元素分析值(C₁₈H₁₉N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	66.43	5.58	12.91	9.85
實驗值	66.39	5.83	12.85	9.88

-39-

五、發明說明(38)

2) 2-〔N-丁基-N-(4-甲基)胺基〕-4H-吡啶駢
〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點：128-129°C

元素分析值(C₁₈H₁₉N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	66.48	5.58	12.91	9.65
實驗值	66.49	5.90	12.88	9.82

實施例 14

3-烯丙基-2,3-二氫-2-〔(4-甲基)亞胺基〕-4H-吡
啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮及2-〔N-烯丙基-N-(4-
甲基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

用2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡
-4-酮900mg(3.34mmol)，氫化鋁27mg，溴404mg，仿實
施例11反應，所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿)，得低極性
物質3-烯丙基-2,3-二氫2-〔(4-甲基)亞胺基〕-4H-
吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮539mg(乙醚-己烷再結
晶)，及高極性物質2-〔N-烯丙基-N-(4-甲基)胺基〕
-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮248mg(乙醚再結
晶)。

1) 3-烯丙基-2,3-二氫-2-〔(4-甲基)亞胺基〕-4H-
吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點：102-103°C

元素分析值(C₁₇H₁₅N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	66.00	4.89	13.58	10.36
實驗值	66.05	4.80	13.61	10.39

-40-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(39)

2) 2-[N-烯丙基-N-(4-甲基)胺基]-4H-吡啶
 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

質量分析值(m/z): 310(M⁺+1)

NMR(CDCl₃, TMS內部標準)

δ: 2.44 (3H, s), 4.71 (2H, d, J=6.7 Hz),
 5.15 (1H, d, J=17 Hz),
 5.19 (1H, d, J=10 Hz), 5.93-6.02 (1H, m),
 7.19 (2H, d, J=8.6 Hz),
 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz),
 7.35 (1H, dd, J=4.9, 7.9 Hz),
 8.55 (1H, dd, J=1.8, 4.9 Hz),
 8.65 (1H, dd, J=1.8, 7.93 Hz).

實施例 15

3-苄基-2,3-二氫-2-[(4-甲基)亞胺基]-4H-吡啶
 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-苄基-N-(4-甲基
 基)胺基]-4H-吡啶 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶 [3,2-e]-1,3-噻吡
 -4-酮 900mg (3.34mmol), 氯化鋁 27mg, 丁基碘 272mg,
 仿實施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氮仿), 得低
 極性物質 3-苄基-2,3-二氫 2-[(4-甲基)亞胺基]-4H-
 吡啶 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 631mg (52%, 乙醚-己
 烷再結晶), 及高極性物質 2-[N-苄基-N-(4-甲基)胺
 基]-4H-吡啶 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 238mg (乙醚
 再結晶)。

五、發明說明(40)

1) 3-苄基-2,3-二氫-2-[(4-甲基)亞胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：125-126°C

元素分析值(C₂₁H₁₇N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	70.17	4.77	11.69	8.92
實驗值	70.22	4.74	11.65	8.83

2) 2-[N-苄基-N-(4-甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：154-155°C

元素分析值(C₂₁H₁₇N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	70.17	4.77	11.69	8.92
實驗值	70.32	4.79	11.70	8.86

實施例 16

2-[(4-溴苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-甲基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-(4-溴苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用2-(4-溴苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮900mg(2.69mmol)，氫化鋁24mg，甲基碘420mg，仿實施例11反應，所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿)，得低極性物質2-[(4-溴苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-甲基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮803mg(86%，乙醚-己烷再結晶)，及高極性物質2-[N-(4-溴苯基)-N-甲胺基]

五、發明說明 (41)

-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡啶-4-酮 107mg (乙醚再結晶)。

1) 2-〔(4-溴苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-3-甲基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡啶-4-酮

熔點：148-149°C

元素分析值 (C₁₄H₁₀N₃O S Br)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論值	48.29	2.89	12.07	9.21	22.95
實驗值	47.95	2.78	12.00	9.31	22.57

2) 2-〔N-(4-溴苯基)-N-甲胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡啶-4-酮

質量分析值 (m/z)：348 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS 內部標準)

δ：3.70 (3H, s), 6.79 (2H, d, J=8.6 Hz),
7.28 (1H, dd, J=4.9, 7.9 Hz),
7.50 (2H, d, J=8.6 Hz),
8.55 (1H, d, J=7.9 Hz),
8.59 (1H, d, J=4.9 Hz).

3) 2-〔N-(4-溴苯基)-N-甲胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡啶-4-酮之別法合成

混合 2-氯菸鹼酸 1.618 克 (10.3 mmol), 亞磺醯氯 15 ml 及 DMF 2 滴, 在 100 ml 燒瓶中加熱回流 2 小時。冷卻後, 減壓濃縮而溶在丙酮 10 ml。另將硫氰酸銨 798 mg 及丙酮 15 ml 投入 50 ml 燒瓶而攪拌後, 連接裝有上述 2-氯菸鹼酸

五、發明說明 (42)

氯之丙酮溶液之滴液漏斗而在攪拌下以5分添加在硫氰酸鉍之溶液中。在40℃油浴加熱5分，濾除生成之不溶物。濾液集在100ml燒瓶，在連接裝有4-溴-N-甲基苯胺1.808克及丙酮10ml之滴液漏斗，而用5分攪拌滴加。攪拌16小時後，攪拌下倒入800ml冰水中，濾集沈澱而水洗，減壓乾燥，此粗產物從乙醇再結晶，得2-[N-(4-溴苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮2.44克。

熔點：220-3-221.8℃

元素分析值 (C₁₄H₁₀N₃OSBr)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論值	48.29	2.89	12.07	9.21	22.95
實驗值	48.22	2.87	12.05	9.27	23.24

實施例 17

2-[(4-溴苯基)亞胺基] -2,3-二氫-3-丙基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-(4-溴苯基)-N-丙胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用2-(4-溴苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮900mg(2.69mmol)，氯化鋁24mg，丙基碘503mg，仿實施例11反應，所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿)，得低極性物質2-[(4-溴苯基)亞胺基] -2,3-二氫-3-丙基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮811mg(乙醚-己烷再結晶)，及高極性物質2-[N-(4-溴苯基)-N-丙胺基]-4H-

五、發明說明(43)

吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 103mg(乙醚再結晶)。

1) 2-〔(4-溴苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-3-丙基-4H-

吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點：89-90℃

元素分析值(C₁₆H₁₄N₃OSBr)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論值	51.07	3.75	11.17	8.25	21.24
實驗值	51.05	3.77	11.19	8.56	21.15

2) 2-〔N-(4-溴苯基)-N-丙胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕
-1,3-噻吡-4-酮

質量分析值(m/z): 376(M⁺)

NMR(CDCl₃, TMS內部標準)

δ: 0.96 (3H, t, J=7.3Hz),
1.69 (2H, dt, J=7.3, 7.9Hz),
4.08 (2H, t, J=7.9Hz),
7.21 (2H, d, J=8.6Hz),
7.37 (1H, dd, J=4.9, 7.9Hz),
7.68 (2H, d, J=8.6Hz),
8.57 (1H, dd, J=1.8, 4.9Hz),
8.65 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz).

實施例18

3-苄基-2-〔(4-溴苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-4H-吡啶
駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮及 2-〔N-苄基-N-(4-溴苯
基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明(44)

用 2-(4-溴苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 900mg (2.69mmol), 氫化鋁 24mg, 苄基溴 507mg, 仿實施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿), 得低極性物質 3-苄基-2-[(4-溴苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 746mg (乙醚-己烷再結晶), 及高極性物質 2-[N-苄基-N-(4-溴苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 163mg (乙醚-乙醇再結晶)。

1) 3-苄基-2-[(4-溴苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 147.5-148.5°C

元素分析值 ($C_{20}H_{14}N_3OSBr$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論值	56.61	3.33	9.90	7.56	18.83
實驗值	56.22	3.17	9.79	7.53	19.04

2) 2-[N-苄基-N-(4-溴苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

質量分析值 (m/z): 423 (M^+)

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 5.33 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=8.6$ Hz),
7.26-7.28 (5H, bs), 7.35-7.40 (1H, m),
7.57 (2H, d, $J=8.6$ Hz),
8.58 (1H, dd, $J=1.83, 4.88$ Hz),
8.69 (1H, dd, $J=1.83, 7.93$ Hz).

五、發明說明(45)

實施例 19

2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-乙基-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-(4-氯苯基)-N-乙
胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-
酮 900mg (3.11mmol), 氫化鋁 25mg, 乙基碘 584mg, 仿實
施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿), 得低極性
物質 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-乙基-4H-吡
啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 577mg (58%, 乙醚-己
烷再結晶), 及高極性物質 2-[N-(4-氯苯基)-N-乙胺基]
-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 61mg (6%, 乙醚
再結晶)。

1) 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-乙基-4H-
吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

質量分析值 (m/z): 318 (M⁺)

δ: 1.38 (3H, t, J=7.3Hz),

4.43 (2H, q, J=7.3Hz),

6.84 (2H, d, J=8.5Hz),

7.27 (1H, dd, J=4.9, 7.9Hz),

7.35 (2H, d, J=7.63Hz),

8.53 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz),

8.57 (1H, dd, J=1.8, 4.9Hz).

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-乙胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明 (46)

熔點：151-152°C

元素分析值 (C₁₆H₁₂N₃O S Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	56.69	3.81	13.22	10.09	11.16
實驗值	56.38	3.79	13.23	9.88	11.39

實施例 20

2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-丙基-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吩-4-酮及2-[N-(4-溴苯基)-N-丙
胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吩-4-酮

用2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吩-4-
酮939mg(3.24mmol)，氫化鋁26mg，丙基碘551mg，仿實
施例11反應，所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿)，得低極性
物質2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-丙基-4H-吡
啶駢[3,2-e]-1,3-噻吩-4-酮669mg(62%，乙醚-己
烷再結晶)，及高極性物質2-[N-(4-氯苯基)-N-丙胺基]
-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吩-4-酮112mg(10%，乙
醚再結晶)。

1) 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-丙基-4H-
吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吩-4-酮

熔點：94-95°C

元素分析值 (C₁₆H₁₄N₃O S Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	57.91	4.25	12.66	9.66	10.68
實驗值	57.91	4.14	12.69	9.66	10.50

五、發明說明(47)

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-丙胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

質量分析值(m/z): 330(M⁺)

NMR(CDCl₃, TMS內部標準)

δ: 0.96 (3H, t, J=7.6 Hz),
1.65-1.72 (2H, m),
4.08 (2H, t, J=7.6 Hz),
7.28 (2H, d, J=7.56 Hz),
7.37 (1H, dd, J=5.0, 7.9 Hz),
7.52 (2H, d, J=7.6 Hz),
8.56 (1H, dd, J=1.8, 4.9 Hz),
8.65 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz).

實施例 21

3-苄基-2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-苄基-N-(4-氯苯
基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-
酮900mg(2.69mmol), 氫化鋁24mg, 苄基溴507mg, 仿實
施例11反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿), 得低極性
物質3-苄基-2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡
啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮746mg(65%, 乙醚-己
烷再結晶), 及高極性物質2-[N-苄基-N-(4-氯苯基)胺
基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮163mg(14%,
乙醚再結晶)。

五、發明說明(48)

1) 3-苄基-2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：135-136°C

元素分析值(C₂₀H₁₄N₃O S Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	63.24	3.71	11.06	8.44	9.33
實驗值	63.10	3.60	11.05	8.51	9.43

2) 2-[N-苄基-N-(4-氯苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

質量分析值(m/z): 379(M⁺)

NMR(CDCl₃, TMS內部標準)

δ: 5.53 (2H, s), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz),
7.26-7.28 (5H, bs), 7.37-7.42 (1H, m),
7.41 (2H, d, J=8.6 Hz),
8.58 (1H, dd, J=1.8, 4.9 Hz),
8.69 (1H, dd, J=1.8, 8.9 Hz).

實施例 22

2-[(4-碘苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-丙基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-(4-碘苯基)-N-丙胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用2-(4-碘苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮900mg(2.36mmol), 氫化鋁23mg, 丙基碘482mg, 仿實施例11反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氣仿), 得低極性

五、發明說明(49)

物質 2-〔(4-碘苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-3-丙基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 653mg(65%, 乙醚-己烷再結晶), 及高極性物質 2-〔N-(4-碘苯基)-N-丙胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 40mg(4%, 乙醚再結晶)。

1) 2-〔(4-碘苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-3-丙基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 104.5-105.5°C

元素分析值 (C₁₆H₁₄N₃O S I)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理論值	45.40	3.33	9.93	7.58	29.98
實驗值	45.17	3.27	9.75	7.69	30.06

2) 2-〔N-(4-碘苯基)-N-丙胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 203-205°C

元素分析值 (C₁₆H₁₄N₃O S I)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理論值	45.40	3.33	9.93	7.58	29.98
實驗值	45.28	3.11	9.81	7.56	30.14

實施例 23

2-〔(4-氟苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-3-丙基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮及 2-〔N-(4-氟苯基)-N-丙胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-氟苯胺基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-

五、發明說明(50)

酮 900mg (3.21mmol), 氫化鋁 42mg, 丙基碘 655mg, 仿實
施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氣仿), 得低極性
物質 2-[(4-氟苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-丙基-4H-吡
啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 734mg (71%, 乙醚-己
烷再結晶), 及高極性物質 2-[N-(4-氟苯基)-N-丙胺基]
-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 100mg (10%, 乙
醚再結晶)。

1) 2-[(4-氟苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-丙基-4H-
吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 114-115°C

元素分析值 (C₁₇H₁₄N₄OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	63.34	4.38	17.38	9.95
實驗值	63.14	4.29	17.33	9.87

2) 2-[N-(4-氟苯基)-N-丙胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 225.5-226.5°C

元素分析值 (C₁₇H₁₄N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	63.34	4.38	17.38	9.95
實驗值	63.14	4.29	17.33	9.87

實施例 24

3-苄基-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡
啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-苄基-N-(4-氟
苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明(51)

用 2-(4-氟苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 900mg (3.21mmol), 氫化鋁 28mg, 苄基溴 604mg, 仿實施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氣仿), 得低極性物質 3-苄基-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 834mg (70%, 乙醚-己烷再結晶), 及高極性物質 2-[N-苄基-N-(4-氟苯基)-N-胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 103mg (10% 乙醚-乙醇再結晶)。

1) 3-苄基-2-[(4-氟苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 137-138°C

元素分析值 (C₂₁H₁₄N₄OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	68.09	3.81	15.21	8.66
實驗值	67.80	3.76	15.06	8.73

2) 2-[N-苄基-N-(4-氟苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

質量分析值 (m/z): 371 (M⁺ + 1)

NMR (CDCl₃, TMS 內部標準)

δ: 5.37 (2H, s), 7.24-7.28 (5H, m),
 7.29 (2H, dd, J=3.1, 6.7 Hz),
 7.42 (1H, dd, J=4.6, 7.9 Hz),
 7.75 (2H, dd, J=1.8, 6.7 Hz),
 8.60 (1H, dd, J=1.8, 4.3 Hz),
 8.70 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz).

五、發明說明(52)

實施例 25

2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-3-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-(4-甲氧苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-(4-甲氧基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 428mg, 氫化鋁 14mg, 甲基碘 0.094ml, 得低極性物質 2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-3-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 200mg, 及高極性物質 2-[N-(4-甲氧苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 35mg。

1) 2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-3-甲基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 155-157°C

元素分析值 ($C_{15}H_{13}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	60.18	4.38	14.04	10.71
實驗值	60.29	4.28	14.01	10.70

2) 2-[N-(4-甲氧苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

NMR($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 3.71 (3H, s), 3.83 (3H, s),

6.85 (2H, d, $J=7.9$ Hz),

6.93 (2H, d, $J=9.2$ Hz),

7.26-7.29 (1H, m), 8.51-8.58 (2H, m)

質量分析值 (m/z): 299 (M^+)

-54-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不

訂

五、發明說明(53)

實施例 26

3-乙基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-乙基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-(4-甲氧基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 428mg, 氫化鋁 14mg, 甲基碘 0.12ml, 得低極性物質 3-乙基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 311mg, 及高極性物質 2-[N-乙基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 40mg。

1) 3-乙基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：114-115°C

元素分析值 ($C_{16}H_{15}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	61.32	4.82	13.41	10.23
實驗值	61.48	4.76	13.47	10.15

2) 2-[N-乙基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：172-174°C

元素分析值 ($C_{16}H_{15}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	61.32	4.82	13.41	10.23
實驗值	61.29	4.71	13.40	10.18

五、發明說明 (54)

實施例 27

2-〔(4-甲氧苯基)亞胺基〕-3-丙基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮及 2-〔N-(4-甲氧苯基)-N-丙胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-(4-甲氧基苯胺基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 428mg, 氫化鋁 14mg, 丙基碘 0.15ml, 得低極性物質 2-〔(4-甲氧苯基)亞胺基〕-3-丙基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 227mg, 及高極性物質 2-〔N-(4-甲氧苯基)-N-丙胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 78mg。

1) 2-〔(4-甲氧苯基)亞胺基〕-3-丙基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點：78-79°C

元素分析值 (C₁₇H₁₇N₃O₂S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62.36	5.23	12.83	9.79
實驗值	62.58	5.20	12.83	9.79

2) 2-〔N-(4-甲氧苯基)-N-丙胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點：162-164°C

元素分析值 (C₁₇H₁₇N₃O₂S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62.36	5.23	12.83	9.79
實驗值	62.13	5.18	12.60	9.79

五、發明說明(55)

實施例 28

3-異丙基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮·1鹽酸鹽及2-[N-異丙基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用2-(4-甲氧基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮700mg, 氯化鋁14mg, 異丙基碘0.25ml, 得低極性物質3-異丙基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮·1鹽酸鹽30mg, 及高極性物質2-[N-異丙基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮198mg。

1) 3-異丙基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮·1鹽酸鹽

熔點：78-81°C

NMR(CDCl₃, TMS內部標準)

δ: 1.64 (6H, d, J=6.4Hz), 3.84 (3H, s),
5.53-5.66 (1H, m), 6.82-6.98 (4H, m),
7.38 (1H, dd, J=4.9, 7.8Hz),
8.54-8.68 (2H, m)

2) 2-[N-異丙基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：188-190°C

五、發明說明(56)

元素分析值 ($C_{17}H_{17}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62.36	5.23	12.83	9.79
實驗值	62.20	5.12	12.78	9.82

實施例 29

3-丁基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-丁基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-(4-甲氧基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 428mg, 氫化鋁 14mg, 丁基碘 0.17ml, 得低極性物質 3-丁基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 295mg, 及高極性物質 2-[N-丁基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 55mg。

1) 3-丁基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 79-80°C

元素分析值 ($C_{18}H_{19}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	63.32	5.61	12.31	9.39
實驗值	63.23	5.57	12.19	9.32

2) 2-[N-丁基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

NMR($CDCl_3$, TMS 內部標準)

五、發明說明(57)

δ : 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz),

1.34-1.43 (2H, m), 1.60-1.68 (2H, m),

3.89 (3H, s), 4.08-4.16 (2H, m),

7.03 (2H, d, $J=8.6$ Hz),

7.22 (2H, d, $J=9.2$ Hz),

7.38-7.43 (1H, m),

8.58 (1H, dd, $J=4.9, 1.8$ Hz),

8.68-8.75 (1H, m)

質量分析值 (m/z) : 342 ($M+1$)

實施例 30

3-烯丙基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-烯丙基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-(4-甲氧基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 428mg, 氫化鋁 14mg, 烯丙基溴 0.13ml, 得低極性物質 3-烯丙基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 213mg, 及高極性物質 2-[N-烯丙基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 85mg。

1) 3-烯丙基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點 : 97-98°C

元素分析值 ($C_{17}H_{15}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62.75	4.65	12.91	9.85
實驗值	62.96	4.63	12.90	9.91

-59-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(58)

2) 2-[N-烯丙基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢

[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：152-154°C

元素分析值 ($C_{17}H_{15}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62.75	4.65	12.91	9.85
實驗值	62.70	4.56	12.93	9.84

實施例 31

3-苄基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-苄基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11，用 2-(4-甲氧基苯胺基)-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 428mg，氫化鋁 14mg，苄基溴 0.18ml，得低極性物質 3-苄基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 295mg，及高極性物質 2-[N-苄基-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 174mg。

1) 3-苄基-2-[(4-甲氧苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：123-126°C

元素分析值 ($C_{21}H_{17}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	67.18	4.56	11.19	8.54
實驗值	67.18	4.58	11.19	8.58

五、發明說明 (59)

2) 2-〔N-苄基-N-(4-甲氧苯基)胺基〕-4H-吡啶駢

〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點：177-178°C

元素分析值 (C₂₁H₁₇N₃O₂S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	67.18	4.56	11.19	8.54
實驗值	67.05	4.64	10.87	8.25

實施例 32

3-(2-二乙胺乙基)-2-〔(4-甲氧苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮·1鹽酸鹽及 2-〔N-(2-二乙胺乙基)-N-(4-甲氧苯基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11，用 2-(4-甲氧基苯胺基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 500mg，氫化鋁 32mg，鹽酸 2-二乙胺乙基氣 302mg，得低極性物質 3-(2-二乙胺乙基)-2-〔(4-甲氧苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮·1鹽酸鹽 60mg，及高極性物質 2-〔N-(2-二乙胺乙基)-N-(4-甲氧苯基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 60mg。

1) 3-(2-二乙胺乙基)-2-〔(4-甲氧苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮·1鹽酸鹽

NMR(CDCl₃, TMS 內部標準)

五、發明說明 (50)

δ : 1. 54 (6H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$),
 3. 19-3. 33 (4H, m), 3. 44-3. 53 (2H, m),
 3. 83 (3H, s), 4. 73-4. 81 (2H, m),
 6. 86 (2H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$),
 6. 94 (2H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$),
 7. 30 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9 \text{ Hz}$),
 8. 50 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$),
 8. 58-8. 62 (1H, m), 12. 51 (1H, bs)

質量分析值 (m/z) : 385 ($M^+ + 1$)

2) 2-[N-(2-二乙胺乙基)-N-(4-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

NMR(CDCl_3 , TMS內部標準)

δ : 0. 93-1. 02 (6H, m), 2. 50-2. 59 (4H, m),
 2. 78 (2H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 3. 88 (3H, s),
 4. 16 (2H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$),
 6. 97-7. 03 (2H, m), 7. 28-7. 37 (3H, m),
 8. 52-8. 57 (1H, m),
 8. 65 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8 \text{ Hz}$)

質量分析值 (m/z) : 384 (M)

實施例 33

3-甲基-2-[(4-三氟甲苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-甲基-N-(4-三氟甲苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明(61)

仿實施例 11, 用 2-(4-三氟甲基苯胺基)-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 646mg, 氫化鋁 18mg, 甲基碘
0.13ml, 得低極性物質 3-甲基-2-[(4-三氟甲基苯基)亞
胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮
565mg, 及高極性物質 2-[N-甲基-N-(4-三氟甲基苯基)胺
基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 25mg。

1) 3-甲基-2-[(4-三氟甲基苯基)亞胺基]-2,3-二氫
-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

NMR(CDCl₃, TMS 內部標準)

δ : 3.68 (3H, s),

7.40 (1H, dd, J=7.9, 4.9 Hz),

7.52 (2H, d, J=8.6 Hz),

7.82 (2H, d, J=8.5 Hz),

8.60 (1H, dd, J=4.9, 1.8 Hz),

8.68 (1H, dd, J=7.9, 1.8 Hz)

質量分析值 (m/z): 338 (M+1)

2) 2-[N-甲基-N-(4-三氟甲基苯基)胺基]-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 184-188°C

元素分析值 (C₁₅H₁₀F₃N₃O S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論值	53.41	2.99	12.46	9.51	16.90
實驗值	53.60	3.06	12.28	9.29	16.73

五、發明說明 (62)

實施例 34

3-苄基-4-氧基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-2-叉)胺基〕苯甲酸乙酯及4-〔N-苄基-N-(4-氧基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-2-基)胺基〕苯甲酸乙酯

仿實施例 11, 用 2-〔(4-氧基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-2-基)胺基〕苯乙酸乙酯 1.31 克, 氫化鋁 36 mg, 苄基溴 0.48 ml, 得低極性物質 4-〔(3-苄基-4-氧基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-2-叉)胺基〕苯甲酸乙酯 1.28 克, 及高極性物質 4-〔N-苄基-N-(4-氧基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-2-基)胺基〕苯甲酸乙酯 20 mg。

1) 4-〔(3-苄基-4-氧基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-2-叉)胺基〕苯甲酸乙酯

熔點：128-129℃

元素分析值 (C₂₃H₁₉N₃O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	66.17	4.59	10.07	7.68
實驗值	65.97	4.51	9.95	7.75

2) 4-〔N-苄基-N-(4-氧基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-2-基)胺基〕苯甲酸乙酯

NMR(CDCl₃, TMS 內部標準)

五、發明說明(63)

δ : 1. 41 (3H, t, $J=7.2$ Hz),
 4. 41 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5. 37 (2H, s),
 7. 11-7. 49 (8H, m), 8. 02-8. 20 (2H, m),
 8. 53-8. 77 (2H, m)

質量分析值 (m/z): 418 ($M+1$)

實施例 35

2,3-二氫-3-甲基-2-[(4-甲基苯基)亞胺基]-4H-吡啶
 駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡
 -4-酮 949mg (3.52mmol), 氫化鋁 28mg, 甲基碘 500mg,
 仿實施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氣仿), 得 2,
 3-二氫-3-甲基-2-[(4-甲基苯基)亞胺基]-4H-吡啶駢
 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 698mg (70%, 乙醚-己烷再結
 晶)。

熔點: 143.5-144.5°C

元素分析值 ($C_{15}H_{13}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	63.58	4.62	14.83	11.32
實驗值	63.59	4.66	14.89	11.26

實施例 36

2,3-二氫-3-乙基-2-[(4-甲基苯基)亞胺基]-4H-吡啶
 駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡
 -4-酮 900mg (3.52mmol), 氫化鋁 28mg, 乙基碘 603mg,

五、發明說明 (64)

仿實施例 11 反應，所得殘渣在矽膠柱層析（氯仿），得 2, 3-二氫-3-乙基-2-〔(4-甲基基)亞胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 603mg (58%，乙醚-己烷再結晶)。

熔點：148-149℃

元素分析值 ($C_{16}H_{15}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	64.62	5.08	14.13	10.78
實驗值	64.75	5.06	14.14	10.71

實施例 37

2-〔(4-氯苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-3-甲基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 900mg (3.11mmol)，氯化鋁 25mg，甲基碘 440mg，仿實施例 11 反應，所得殘渣在矽膠柱層析（氯仿），得 2-〔(4-氯苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-3-甲基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 554mg (59%，乙醚-己烷再結晶)。

熔點：142-143℃

元素分析值 ($C_{14}H_{10}N_3OSCl$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	55.36	3.32	13.83	10.56	11.67
實驗值	55.29	3.26	13.86	10.51	11.53

實施例 38

2-〔(4-碘苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-3-甲基-4H-吡啶

五、發明說明 (65)

駢 [3,2-e] -1,3-噻 吡 啶 -4-酮

用 2-(4-碘 苯 胺 基)-4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 吡 啶 -4-酮 900mg (2.36mmol), 氫 化 鋁 23mg, 甲 基 碘 402mg, 仿 實 施 例 11 反 應, 所 得 殘 渣 在 矽 膠 柱 層 析 (氯 仿), 得 2- [(4-碘 苯 基) 亞 胺 基] -2,3-二 氫 -3-甲 基 -4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 吡 啶 -4-酮 580mg (62%, 乙 醚 -己 烷 再 結 晶)。

熔 點 : 144.5-145.5°C

元 素 分 析 值 (C₁₄H₁₀N₃O S I)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理 論 值	45.40	3.33	9.93	7.58	29.98
實 驗 值	45.17	3.27	9.75	7.69	30.06

實 施 例 39

2- [(4-氟 苯 基) 亞 胺 基] -2,3-二 氫 -3-甲 基 -4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 吡 啶 -4-酮

用 2-(4-氟 苯 胺 基)-4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 吡 啶 -4-酮 900mg (3.21mmol), 氫 化 鋁 42mg, 甲 基 碘 547mg, 仿 實 施 例 11 反 應, 所 得 殘 渣 在 矽 膠 柱 層 析 (氯 仿), 得 2- [(4-氟 苯 基) 亞 胺 基] -2,3-二 氫 -3-甲 基 -4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 吡 啶 -4-酮 762mg (81%, 乙 醚 -己 烷 再 結 晶)。

熔 點 : 176-177°C

元 素 分 析 值 (C₁₅H₁₀N₄O S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理 論 值	61.25	3.42	19.03	10.89
實 驗 值	61.14	3.35	19.33	10.85

五、發明說明(66)

實施例 40

2,3-二氫-3-甲基-2-[(4-硝苯基)亞胺基]-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-硝苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-
酮 901mg(3.0mmol), 氫化鋁 30mg, 甲基碘 511mg, 仿實
施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿), 得 2,3-二
氫-3-甲基-2-[(4-硝苯基)亞胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮 756mg(80%, 乙醚-己烷再結晶)。

熔點: 186-187°C

元素分析值(C₁₄H₁₀N₄O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	53.50	3.21	17.82	10.20
實驗值	53.60	3.27	17.72	10.24

實施例 41

2,3-二氫-2-[(4-硝苯基)亞胺基]-3-丙基-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-硝苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-
酮 901mg(3.0mmol), 氫化鋁 30mg, 丙基碘 612mg, 仿實
施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿), 得 2,3-二氫-2-[(4-
硝苯基)亞胺基]-3-丙基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
吡-4-酮 603mg(59%, 乙醚-己烷再結晶)。

熔點: 112-113°C

元素分析值(C₁₆H₁₄N₄O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	56.13	4.12	16.36	9.37
實驗值	56.15	4.08	16.36	9.37

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(67)

實施例 42

3-苄基-2,3-二氫-2-[(4-硝苯基)亞胺基]-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮

用 2-(4-硝苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-
酮 901mg(3.0mmol), 氫化鋁 30mg, 苄基溴 616mg, 仿實
施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氣仿), 得 3-苄基
-2,3-二氫-2-[(4-硝苯基)亞胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡啶-4-酮 880mg(75%, 乙醚-己烷再結晶)。

熔點: 162.5-163.5°C

元素分析值(C₂₀H₁₅N₄O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	61.37	3.86	14.31	8.19
實驗值	61.54	3.63	14.35	8.28

實施例 43

3-苄基-2,3-二氫-2-[(4-碘苯基)亞胺基]-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮

用 2-(4-碘苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-
酮 901mg(2.36mmol), 氫化鋁 23mg, 苄基溴 458mg, 仿實
施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氣仿), 得 3-苄基
-2,3-二氫-2-[(4-碘苯基)亞胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡啶-4-酮 678mg(61%, 乙醚-己烷再結晶)。

熔點: 162.5-163.5°C

元素分析值(C₂₀H₁₅N₃O S I)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	I (%)
理論值	50.97	2.99	8.29	6.80	26.93
實驗值	50.74	2.89	8.78	6.81	26.97

-69-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(68)

實施例 44

3-甲基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-苯胺基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 255mg, 氫化鋁 9mg, 甲基碘 0.063ml, 得 3-甲基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 113mg。

熔點: 189-190°C

元素分析值 ($C_{14}H_{11}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62.43	4.12	15.60	11.91
實驗值	62.40	4.11	15.63	12.01

實施例 45

3-乙基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-苯胺基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 255mg, 氫化鋁 9mg, 乙基碘 0.081ml, 得 3-乙基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 204mg。

熔點: 117-118°C

元素分析值 ($C_{15}H_{13}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	63.58	4.62	14.83	11.32
實驗值	63.38	4.54	14.77	11.43

五、發明說明 (69)

實施例 46

2-苯亞胺基-3-丙基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕
-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-苯胺基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 255mg, 氫化鋁 9mg, 甲基碘 0.098ml, 得 2-苯亞胺基-3-丙基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 212mg。

熔點： 94- 95℃

元素分析值 (C₁₆H₁₅N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	64.62	5.08	14.13	10.78
實驗值	64.76	5.09	14.24	10.97

實施例 47

3-異丙基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕
-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-苯胺基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 383mg, 氫化鋁 14mg, 異丙基碘 0.15ml, 得 3-異丙基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 144mg。

熔點： 85- 86℃

元素分析值 (C₁₆H₁₅N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	64.62	5.08	14.13	10.78
實驗值	64.65	5.07	14.12	10.72

五、發明說明(70)

實施例 48

3-丁基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-苯胺基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 383mg, 氫化鋁 14mg, 丁基碘 0.17ml, 得 3-丁基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 280mg。

熔點: 68-69°C

元素分析值 ($C_{17}H_{17}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	65.57	5.50	13.49	10.30
實驗值	65.80	5.48	13.62	10.35

實施例 49

3-烯丙基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-苯胺基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 383mg, 氫化鋁 14mg, 烯丙基溴 0.13ml, 得 3-烯丙基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 297mg。

熔點: 94-95°C

元素分析值 ($C_{16}H_{13}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	65.06	4.44	14.23	10.86
實驗值	65.29	4.39	14.24	11.05

五、發明說明 (71)

實施例 50

3-苄基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-苯胺基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 150mg, 氫化鋁 6mg, 苄基溴 0.070ml, 得 3-苄基-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 130g。

熔點：105-106℃

元素分析值 (C₂₀H₁₅N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	69.54	4.38	12.16	9.28
實驗值	69.74	4.43	12.22	9.10

實施例 51

3-(2-二乙胺乙基)-2,3-二氫-2-[(4-甲基)亞胺基]-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮·1 鹽酸

用 2-(4-甲基苯胺基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 900mg (3.34mmol), 氫化鋁 54mg, 鹽酸 2-二乙胺乙基氣 633mg, 仿實施例 11 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析 (氣仿-30% 甲醇)。所得化合物, 4 規定鹽酸-二噁烷, 加乙醚-己烷再結晶, 得 3-(2-二乙胺乙基)-2,3-二氫-2-[(4-甲基)亞胺基]-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮·1 鹽酸鹽 556mg。

質量分析值 (m/z): 369 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆, TMS 內部標準)

五、發明說明 (72)

δ : 1. 27 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 2. 33 (3H, s),
 3. 20-3. 30 (4H, m), 3. 40-3. 41 (2H, m),
 4. 60 (2H, t, $J=6.8$ Hz),
 6. 88 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
 7. 25 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
 7. 51 (1H, dd, $J=4.9, 7.8$ Hz),
 8. 50 (1H, dd, $J=2.0, 7.8$ Hz),
 8. 70 (1H, dd, $J=2.0, 4.1$ Hz).

實施例 52

3-(2-二乙胺乙基)-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢
 [3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-苯胺基-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮 383mg, 氫化鋁 14mg, 鹽酸 2-二乙胺乙基氣 259mg, 得 3-(2-二乙胺乙基)-2-苯亞胺基-2,3-二氫-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮 254g.

熔點 : 61 - 62°C

元素分析值 ($C_{19}H_{22}N_4OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	64.38	6.26	15.81	9.05
實驗值	64.36	6.21	15.83	9.08

實施例 53

3-丙基-2-[(4-三氟甲基苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮

仿實施例 11, 用 2-(4-三氟甲基苯胺基)-4H-吡啶駢

五、發明說明(73)

[3,2-e] -1,3-噻吡啶-4-酮 646mg, 氫化鋁 18mg, 丙基碘 1.19ml, 得 3-丙基-2-[(4-三氟甲基苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮 546g。

熔點：114-116°C

元素分析值 (C₁₇H₁₄F₃N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論值	55.88	3.86	11.50	8.78	15.60
實驗值	55.87	3.81	11.50	8.75	15.82

實施例 54

3-苄基-2-[(4-三氟甲基苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮

仿實施例 11, 用 2-(4-三氟甲基苯胺基)-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮 646mg, 氫化鋁 18mg, 苄基溴 0.24ml, 得 3-苄基-2-[(4-三氟甲基苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮 630g。

熔點：126-128°C

元素分析值 (C₂₁H₁₄F₃N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論值	61.01	3.41	10.16	7.76	13.79
實驗值	60.97	3.42	10.29	7.72	14.06

實施例 55

4-[(3-甲基-4-氧基-2,3-二氫-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡啶-2-叉)胺基]苯甲酸乙酯

仿實施例 11, 用 4-[(4-氧基-4H-吡啶[3,2-e]-1

五、發明說明(74)

,3-噻吡-2-基)胺基] 苯甲酸乙酯 1.31克, 氫化鋁 36mg, 甲基碘 0.25ml, 得 4-[(3-甲基-4-氧基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-叉)胺基] 苯甲酸乙酯 656mg。

熔點: 182-184°C

元素分析值 (C₁₇H₁₅N₃O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	59.81	4.43	12.31	9.39
實驗值	59.63	4.43	12.23	9.53

實施例 56

4-[(4-氧基-3-丙基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-叉)胺基] 苯甲酸乙酯

仿實施例 11, 用 4-[(4-氧基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基] 苯甲酸乙酯 1.31克, 氫化鋁 36mg, 甲基碘 0.39ml, 得 4-[(4-氧基-3-丙基-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-叉)胺基] 苯甲酸乙酯 934mg。

熔點: 115-117°C

元素分析值 (C₁₉H₁₉N₃O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	61.77	5.18	11.37	8.68
實驗值	61.70	5.15	11.34	8.70

實施例 57

2-[N-乙基-N-(4-甲苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明(75)

於100ml燒瓶投入2-氯菸鹼酸1.595克，亞磺醯氯15ml及DMF 2滴，在攪拌下加熱回流2小時。冷卻後，濃縮而溶在5ml丙酮。另於50ml燒瓶投入硫氰酸鉍770mg及丙酮15ml，而連接上述裝有2-氯菸鹼醯氯溶液之滴液漏斗來滴入。攪拌15分後，濾除不要物。濾液移入50ml燒瓶，而連接裝有N-乙基-4-甲苯胺1.37克及丙酮10ml之滴液漏斗而攪拌滴入異硫氰酸醯酯溶液中，更攪拌1小時後，倒入冰水中。濾集沈澱而水洗後，減壓乾燥，從乙醇再結晶，得2-[N-乙基-N-(4-甲苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮

熔點：157.5-158.5℃

元素分析值(C₁₆H₁₅N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	64.62	5.08	14.13	10.78
實驗值	64.29	4.99	14.00	10.69

實施例58

2-(N-甲基-N-苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮

用2-氯菸鹼酸1.57克(11.2mmol)，亞磺醯氯15ml，DMF 2滴，硫氰酸鉍891mg，丙酮15ml，N-甲基苯胺1.26克及丙酮10ml，仿實施例57反應，從乙醇再結晶，得2-(N-乙基-N-苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮2.37克。

熔點：174-175℃

五、發明說明 (76)

元素分析值 ($C_{14}H_{11}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62.43	4.12	15.60	11.91
實驗值	62.44	4.14	15.61	11.96

實施例 59

2-(N-苯基-N-丙胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
 吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.763 克 (11.2 mmol), 亞磺醯氯 15 ml,
 DMF 2 滴, 硫氰酸鉍 894 mg, 丙酮 15 ml, N-丙基苯胺 1.59
 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 57 反應, 從乙醇-乙醚再結晶,
 得 2-(N-苯基-N-丙胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
 吡-4-酮 2.68 克。

熔點: 141-142°C

元素分析值 ($C_{16}H_{15}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	64.62	5.08	14.13	10.78
實驗值	64.47	5.11	14.03	11.08

實施例 60

2-[N-苯基-N-(2-丙基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
 -1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.753 克 (11.1 mmol), 亞磺醯氯 15 ml,
 DMF 2 滴, 硫氰酸鉍 894 mg, 丙酮 15 ml, N-(2-丙基)苯
 胺 1.59 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 57 反應, 乙醇再結晶,
 得 2-[N-苯基-N-(2-丙基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]

-78-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(77)

-1,3-噻 吡 -4-酮 2.75克。

熔 點：175-176℃

元素分析值 ($C_{16}H_{15}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理 論 值	64.62	5.08	14.13	10.78
實 驗 值	64.50	5.10	14.03	10.74

實施例 61

2-(N-苄基-N-苯胺基)-4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 吡 -4-酮

用 2-氯 苄 酸 1.757克 (11.2mmol)，亞 磷 酸 氯 15ml，DMF 2 滴，硫 氰 酸 鉍 891mg，丙 酮 15ml，N-苄基 苯 胺 2.15克及 丙 酮 10ml，仿 實 施 例 57反 應，乙 醇 再 結 晶，得 2-(N-苄基-N-苯胺基)-4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 吡 -4-酮 2.84克。

熔 點：137-138℃

元素分析值 ($C_{20}H_{15}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理 論 值	69.54	4.38	12.16	9.28
實 驗 值	69.29	4.45	12.07	9.38

實施例 62

2-[N-(4-溴 苯 基)-N-乙 胺 基]-4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 吡 -4-酮

用 2-氯 苄 酸 1.203克 (7.63mmol)，亞 磷 酸 氯 15ml，DMF 2 滴，硫 氰 酸 鉍 639mg，丙 酮 15ml，N-乙 基 -4-溴 苯

五、發明說明 (78)

胺 1.53 克及丙酮 10ml，仿實施例 57 反應，乙醇再結晶，得 2-〔N-(4-溴苯基)-N-乙胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 2.08 克。

熔點：166-167℃

元素分析值 (C₁₅H₁₂N₃O S Br)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論值	49.73	3.34	11.60	8.85	22.06
實驗值	49.63	3.25	11.46	8.81	22.15

實施例 63

2-〔N-甲基-N-(4-硝苯基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.757 克 (11.2 mmol)，亞磺鹽氣 15ml，DMF 2 滴，硫氰酸銨 891mg，丙酮 15ml，N-甲基-4-硝苯胺 1.78 克及丙酮 10ml，仿實施例 57 反應，乙醇再結晶，得 2-〔N-甲基-N-(4-硝苯基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 2.85 克。

熔點：223-224℃

元素分析值 (C₁₄H₁₀N₄O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	53.50	3.21	17.82	10.20
實驗值	53.28	3.19	17.84	10.21

實施例 64

2-〔N-甲基-N-(4-氯苯基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明(79)

混合 2-氯菸鹼酸 1.757 克 (11.2 mmol)，亞磺醯氯 15 ml，及 DMF 2 滴，加熱回流 2 小時。冷卻後，減壓濃縮。所得 2-氯菸鹼醯氯溶在 10 ml 丙酮而注入滴液漏斗。將異硫氰酸銨 891 mg 溶在丙酮 15 ml，而在攪拌下以 5 分加上述醯基氯之丙酮溶液，次加溫 40°C 5 分後，濾除不溶物，於此異氰酸 2-氯菸鹼醯酯之丙酮溶液以 5 分攪拌滴加 4-氯-N-甲基苯胺 1.66 克及丙酮 10 ml 之混合物。然後又攪拌 15 小時後，倒入約 1000 ml 冰水中。濾集析出之產物而水洗後，減壓乾燥，從乙醇再結晶，得 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.95 克。

熔點：189-190°C

NMR(CDCl₃, TMS 內部標準)

δ: 3.63 (3H, s), 7.31 (2H, d, J=8.6 Hz),
7.39 (1H, dd, J=4.9, 7.9 Hz),
7.52 (2H, d, J=8.6 Hz),
8.59 (1H, dd, J=1.8, 4.9 Hz),
8.67 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz).

實施例 65

2-[N-丙基-N-(4-三氟甲基苯基)胺基]-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼醯氯 158 mg，及硫氰酸銨 68 mg 及 4-(丙胺基)苯醯三氟 185 mg 仿實施例 57，得 2-[N-丙基-N-(4-三氟甲基苯胺基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 106 mg。

五、發明說明(80)

熔點：216-217°C

元素分析值 ($C_{17}H_{14}F_3N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論值	55.88	3.86	11.50	8.78	15.60
實驗值	55.79	3.84	11.49	8.79	15.65

實施例 66

2-[N-苄基-N-(4-三氟甲基)胺基]-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

仿實施例 57，用 2-氯苄醯醯氯 190mg，硫氰酸鉍 83mg
及 4-(苄胺基)苄醯三氟 271mg，得 2-[N-苄基-N-(4-三
氟甲基)胺基]-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮
252mg。

熔點：171-173°C

元素分析值 ($C_{21}H_{14}F_3N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論值	61.01	3.41	10.16	7.76	13.79
實驗值	61.01	3.36	10.13	7.78	13.84

實施例 67

4-[N-甲基-N-(4-氯-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡
-2-基)胺基]苯甲酸乙酯

仿實施例 57，用 2-氯苄醯醯氯 162mg，硫氰酸鉍 72mg
及 4-(甲胺基)苯甲酸乙酯 169mg，4-[N-甲基-N-(4-氯
-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]苯甲酸乙
酯 279mg。

五、發明說明(81)

NMR(CDC1₃, TMS內部標準)

δ : 1.40-1.48 (3H, m), 3.67 (3H, s),
 4.40-4.48 (2H, m),
 7.39 (1H, dd, $J=7.9, 4.9$ Hz),
 7.45 (2H, d, $J=7.9$ Hz),
 8.22 (2H, d, $J=7.9$ Hz),
 8.56-8.61 (1H, m),
 8.67 (1H, dd, $J=7.9, 1.8$ Hz)

質量分析值 (m/z): 342 ($M+1$)

實施例 68

4-[N-(4-氯-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)-N-丙胺基]苯甲酸乙酯

仿實施例 57, 用 2-氯苄醯氯 230mg, 硫氰酸鉍 100mg, 及 4-(丙胺基)苯甲酸乙酯 270mg, 得 4-[N-(4-氯-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)-N-丙胺基]苯甲酸乙酯 418mg。

熔點: 155-157°C

元素分析值 (C₁₉H₁₉N₃O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	61.77	5.18	11.37	8.68
實驗值	61.54	5.09	11.29	8.79

實施例 69

2-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明(82)

用 2-氯菸鹼酸 1.595 克 (10.12 mmol), 亞磺醯氯 15 ml, DMF 2 滴, 硫氰酸銨 770 mg, 丙酮 15 ml, 1,2,3,4-四氫喹啉 1.35 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 57 反應, 從乙醇-乙醚再結晶, 得 2-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.18 克。

熔點: 174-175°C

元素分析值 ($C_{16}H_{13}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	65.06	4.44	14.23	10.86
實驗值	64.71	4.54	14.09	10.84

實施例 70

2-(吡啶-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮
用 2-氯菸鹼酸 1.728 克 (10.97 mmol), 亞磺醯氯 15 ml, DMF 2 滴, 硫氰酸銨 913 mg, 丙酮 15 ml, 吡啶 1.31 克, 及丙酮 10 ml, 仿實施例 57 反應, 從乙醇再結晶, 得 2-(吡啶-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.45 克。

熔點: 249-250°C

元素分析值 ($C_{15}H_{11}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	64.04	3.94	14.94	11.40
實驗值	64.07	3.99	14.90	11.53

實施例 71

2-(2-甲基吡啶-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明(83)

用 2-氯菸鹼酸 1.757 克 (11.1 mmol), 亞磺醯氯 15 ml, DMF 2 滴, 硫氰酸銨 891 mg, 丙酮 15 ml, N-甲基苯胺 1.26 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 57 反應, 從乙醇再結晶, 得 2-(2-甲基吡啶啉-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.37 克。

熔點: 178.7-179.7°C

元素分析值 (C₁₆H₁₃N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	65.06	4.44	14.23	10.86
實驗值	65.11	4.37	14.21	10.92

實施例 72

2-[N-甲基-N-(3-甲苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合氯菸鹼酸 1.588 克 (10.08 mmol), 亞磺醯氯 15 ml 及 DMF 2 滴, 加熱回流 2 小時。冷卻後, 減壓濃縮。所得 2-氯菸鹼醯氯溶在 10 ml 丙酮, 異硫氰酸銨 844 mg 溶在丙酮 15 ml, 以 5 分攪拌滴加前所得醯氯之丙酮溶液。再加溫 40°C 來反應 5 分後, 濾除不溶物。於所得異氰酸 2-氯菸鹼醯酯之丙酮溶液中攪拌下以 5 分滴加 N-甲基-甲間苯胺 1.28 克與丙酮 10 ml 之混合物。滴加後再攪拌 3 小時後, 倒入約 1000 ml 之冰水中。濾集粗產物而水洗後, 減壓乾燥, 從乙醇再結晶, 得 2-[N-甲基-N-(3-甲苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.43 克。

熔點: 176-177°C

五、發明說明(84)

NMR(CDCI₃, TMS內部標準)

δ: 2.43 (3H, s), 3.66 (3H, s),
 7.13 (1H, s), 7.15 (1H, s),
 7.33 (1H, d, J=8Hz),
 7.37 (1H, dd, J=4.9, 7.9Hz),
 7.42 (1H, t, J=7.8Hz),
 8.57 (1H, dd, J=1.8, 4.9Hz),
 8.67 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz).

實施例 73

2-[N-甲基-N-(2-甲苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
 -1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.613 克 (10.24 mmol), 亞磷酸氯 15 ml,
 DMF 2 滴, 硫氰酸銨 780 mg, 丙酮 15 ml, N-甲基-磷-甲
 苯胺 1.21 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 57 反應, 從乙醇再結
 晶, 得 2-[N-甲基-N-(2-甲苯基)胺基]-4H-吡啶駢
 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.28 克。

熔點: 208-209°C

元素分析值 (C₁₅H₁₃N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	63.58	4.62	14.83	11.32
實驗值	63.62	4.59	14.78	11.34

實施例 74

2-[N-乙基-N-(3,4-亞甲二氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢
 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.585 克 (10.08 mmol), 亞磷酸氯 15 ml,

五、發明說明(85)

DMF 2 滴，硫氰酸鉍 844mg，丙酮 15ml，N-乙基-3,4-亞甲二氧苯胺 1.83克及丙酮 10ml，仿實施例 57 反應，從乙醇-乙醚再結晶，得 2-[N-乙基-N-(3,4-亞甲二氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 1.91 克。

熔點：184-185°C

元素分析值 ($C_{16}H_{13}N_3O_3S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	58.70	4.00	12.84	9.80
實驗值	58.62	4.02	12.80	9.85

實施例 75

2-[N-甲基-N-(4-三氟甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 8.24mg (5.23mmol)，亞磺醯氯 10ml，DMF 2 滴，硫氰酸鉍 400mg，丙酮 10ml，N-甲基-4-三氟甲氧苯胺 1.0 克及丙酮 10ml，仿實施例 57 反應，從乙醇再結晶，得 2-[N-甲基-N-(4-三氟甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 1.49 克。

熔點：176-177°C

元素分析值 ($C_{15}H_{10}N_3O_2SF_3$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	F (%)
理論值	50.99	2.85	11.89	9.08	16.13
實驗值	50.91	2.89	11.98	9.15	16.35

實施例 76

2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]

五、發明說明 (86)

-1,3-噻 咩 -4-酮

用 2-氯 苄 酸 1.718 克 (10.90 mmol), 亞 磷 酸 氯 15 ml, DMF 2 滴, 硫 氰 酸 鉍 872 mg, 丙 酮 15 ml, 1,2,3,4-四 氫 異 喹 啉 1.52 克 及 丙 酮 15 ml, 仿 實 施 例 57 反 應, 從 乙 醇 - 乙 醚 再 結 晶, 得 2-(1,2,3,4-四 氫 異 喹 啉 -2-基) -4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 咩 -4-酮 1.58 克。

熔 點 : 174-175°C

元素分析值 (C₁₆H₁₃N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理 論 值	65.06	4.44	14.23	10.86
實 驗 值	65.12	4.41	13.97	10.80

實 施 例 77

2-(N-苄 基 -N-甲 胺 基) -4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 咩 -4-酮

用 2-氯 苄 酸 1.757 克 (11.2 mmol), 亞 磷 酸 氯 15 ml, DMF 2 滴, 硫 氰 酸 鉍 891 mg, 丙 酮 15 ml, N-甲 基 苄 胺 1.42 及 丙 酮 10 ml, 仿 實 施 例 57 反 應, 從 乙 醇 - 乙 醚 再 結 晶, 得 2-(N-苄 基 -N-甲 胺 基) -4H-吡 啶 駢 [3,2-e] -1,3-噻 咩 -4-酮 1.53 克。

熔 點 : 112.5-113°C

元素分析值 (C₁₅H₁₃N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理 論 值	63.58	4.62	14.83	11.32
實 驗 值	63.62	4.53	14.92	11.48

五、發明說明(87)

實施例 78

2-(2-甲基-N-苯乙胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.792 克 (11.37 mmol), 亞磺醯氯 15 ml, DMF 2 滴, 硫氰酸銨 909 mg, 丙酮 15 ml, N-甲基苯乙胺 1.61 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 57 反應, 從乙醇再結晶, 得 2-(N-甲基-N-苯乙胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 1.91 克。

熔點: 115-116°C

元素分析值 (C₁₆H₁₅N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	64.62	5.08	14.13	10.78
實驗值	64.83	5.07	14.18	11.01

實施例 79

2-(N-環己基-N-甲胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.749 克 (11.10 mmol), 亞磺醯氯 15 ml, DMF 2 滴, 硫氰酸銨 888 mg, 丙酮 15 ml, N-甲基環己胺 1.32 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 57 反應, 從乙酸乙酯-乙醇-己烷再結晶, 得 2-(N-環己基-N-甲胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 1.43 克。

熔點: 134-135°C

五、發明說明(88)

元素分析值 ($C_{14}H_{17}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	61.06	6.22	15.26	11.64
實驗值	61.02	6.23	15.39	11.79

實施例 80

2-(4-甲基哌啶-1-基)胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮·1鹽酸鹽

用 2-氯苄酸 1.595 克 (10.12 mmol), 亞磺酸氯 15 ml, DMF 2 滴, 硫氰酸鉍 770 mg, 丙酮 15 ml, N-甲基哌啶 1.22 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 57 反應, 從乙酸乙酯-乙醇-再結晶, 得 2-(4-甲基哌啶-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮·1鹽酸鹽 1.14 克。

熔點: 1.67-168°C

元素分析值 ($C_{12}H_{14}N_4OS \cdot HCl$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	48.24	5.06	18.75	10.73	11.87
實驗值	48.01	5.13	18.67	10.71	11.69

實施例 81

2-[(±)-外-去甲莰-2-基]胺基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

將 2-氯苄酸 1.595 克 (10.12 mmol), 亞磺酸氯 15 ml 及 DMF 2 滴在 100 ml 燒瓶中加熱回流 2 小時後, 冷卻至室溫, 減壓濃縮。

五、發明說明(89)

混合硫氰酸鉍 770mg 及丙酮 15ml，在 50ml 燒瓶中攪拌，滴加前所得醯氯之 5ml 丙酮溶液。滴完後，攪拌 10 分，濾除不溶物，濾液集在另一支 100ml 燒瓶。

混合(±)-外-2-去甲莰胺 1.13 克及丙酮 15ml 在滴液漏斗而在上述燒瓶，攪拌滴加該胺溶液後，攪拌 5 小時。然後減壓濃縮，加甲苯 20ml 而加熱回流 2 小時。冷卻後，減壓濃縮，加乙酸乙酯，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析(氣仿)，又從乙醚-己烷再結晶，得 2-[(±)-外-去甲莰-2-基]胺基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮。

熔點：219-220°C

元素分析值(C₁₄H₁₅N₃O₂S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	61.51	5.53	15.37	11.73
實驗值	61.50	5.45	15.52	11.76

實施例 82

2-[N-(4-氯苯基)-N-甲胺基]-7-甲基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯-6-甲基菸鹼酸 2.175 克 (12.68mmol)，亞磷酸氯 15ml，DMF 2 滴，硫氰酸鉍 1.01mg，丙酮 15ml，N-甲基-4-氯苯胺 1.81 克及丙酮 10ml，仿實施例 57 反應，從乙醇再結晶，得 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲胺基]-7-甲基-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 1.58 克。

熔點：196-197°C

五、發明說明(90)

元素分析值 ($C_{15}H_{12}N_3OSC1$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	56.69	3.81	13.22	10.09	11.16
實驗值	56.57	3.78	13.08	10.17	11.03

實施例 83

2-(6-溴-1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.829mg (11.61mmol), 亞磺醯氯 15ml, DMF 2 滴, 異硫氰酸銨 972mg, 丙酮 15ml, 6-溴-1,2,3,4-四氫喹啉 2.462克及丙酮 10ml, 仿實施例 57 反應, 從乙醇-乙醚-己烷再結晶, 得 2-(5-溴-1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.350克。

熔點: 173-174°C

元素分析值 ($C_{15}H_{12}N_3OSBr$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	51.35	3.23	11.23	8.57	21.35
實驗值	51.39	3.13	11.20	8.62	21.26

實施例 84

2-(6,8-二溴-1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮·1 水合物

用 2-氯菸鹼酸 1.339mg (8.5mmol), 亞磺醯氯 13ml, DMF 2 滴, 異硫氰酸銨 680mg, 丙酮 15ml, 6-溴-1,2,3,4-四氫喹啉 2.73克及丙酮 8ml, 仿實施例 57 反應, 從乙醇-己烷再結晶, 得 2-(1,2,3,4-四氫喹啉-1-基)-4H-吡

五、發明說明 (91)

吡啶 [3,2-e] -1,3-噻吡啶-4-酮 · 1 水合物 2.244克。

熔點： > 110°C (分解)

元素分析 (C₁₆H₁₁N₃OSBr · 1H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
理論值	40.79	2.78	8.92	6.81	33.92
實驗值	40.70	2.60	8.90	6.92	34.16

質量分析值 (m/z) : 453 (M⁺)

實施例 85

2- [N-(2,3-二氫-1,4-苯駢二噁烷-6-基)-N-乙胺基]
-4H-吡啶 [3,2-e] -1,3-噻吡啶-4-酮

混合 2-氯菸鹼醯 1.891克 (12.0mmol), 亞磺醯氯 15ml, 及 DMF 2 滴, 加熱回流 2 小時。冷卻後, 減壓濃縮。所得 2-氯菸鹼醯氯溶在 10ml 丙酮。將異硫氰酸鈉 770mg 攪拌溶在丙酮 15ml, 以 5 分攪拌滴加 2-氯菸鹼醯氯之丙酮溶液。在 40°C 油浴上攪拌 5 分後, 濾除不溶物, 所得異硫氰酸 2-氯菸鹼醯酯之丙酮溶液在室溫以 5 分攪拌滴加 N-乙基-3,4-伸乙二氧苯胺 2.151克與丙酮 10ml 之混合物。在室溫攪拌 16 小時後, 倒入約 1000ml 冰水中。濾集結晶而水洗後, 減壓乾燥而從乙醇再結晶, 得 2- [N-(2,3-二氫-1,4-苯駢二噁烷-6-基)-N-乙胺基] -4H-吡啶 [3,2-e] -1,3-噻吡啶-4-酮 2.18 克。

熔點： 192-193°C

NMR (CDCl₃, TMS 內部標準)

五、發明說明 (92)

δ : 1. 27 (3H, t, $J=7.0$ Hz),
 4. 14 (2H, q, $J=7.0$ Hz),
 4. 32 (2H, d, $J=8.6$ Hz),
 4. 34 (2H, d, $J=8.6$ Hz),
 6. 78 (1H, dd, $J=2.4, 8.5$ Hz),
 6. 82 (1H, d, $J=2.4$ Hz),
 7. 00 (1H, d, $J=8.5$ Hz),
 7. 35 (1H, dd, $J=4.9, 7.9$ Hz),
 8. 56 (1H, dd, $J=1.8, 4.9$ Hz),
 8. 65 (1H, dd, $J=1.8, 7.9$ Hz).

實施例 86

2-〔N-(3,4-二甲氧苯基)-N-乙胺基〕-4H-吡啶駢
 〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.733 克 (11mmol), 亞磷酸氯 15ml, DMF
 2 滴, 異硫氰酸鉍 880mg, 丙酮 15ml, 3,4-二甲氧基-N-
 乙基苯胺 1.993 克及丙酮 10ml, 仿實施例 85 反應, 從乙
 醇再結晶, 得 2-〔N-(3,4-二甲氧苯基)-N-乙胺基〕-4H-
 吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 3.388 克。

熔點 : 209-210°C

元素分析值 ($C_{17}H_{17}N_3O_3S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	59.46	4.99	12.24	9.34
實驗值	59.27	4.93	12.15	9.35

五、發明說明(93)

實施例 87

2-[N-乙基-N-(3-甲氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.891 克 (12 mmol), 亞磺醯氯 15 ml, DMF
2 滴, 異硫氰酸鉍 960 mg, 丙酮 15 ml, 3-甲氧基-N-乙基
苯胺 1.815 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 85 反應, 從乙醇再
結晶, 得 2-[N-(3-甲氧苯基)-N-乙胺基]-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮 3.107 克。

熔點: 135.5-136.5°C

元素分析 ($C_{16}H_{15}N_3O_2S$)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理論值	61.32	4.82	13.41	10.23
實驗值	61.39	4.79	13.42	10.40

實施例 88

2-[N-乙基-N-(4-異丙苯基)胺基]-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 2.347 克 (15.1 mmol), 亞磺醯氯 30 ml,
DMF 3 滴, 異硫氰酸鉍 960 mg, 丙酮 15 ml, N-乙基-4-異
丙基苯胺 2.583 克及丙酮 10 ml, 仿實施例 85 反應, 從乙
醇-乙醚-己烷再結晶, 得 2-[N-乙基-N-(4-異丙苯基)
胺基]-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮 3.388 克。

質量分析值 (m/z): 326 ($M^+ + 1$)

五、發明說明 (94)

NMR(CDC1₃, TMS內部標準)

δ : 1. 26-1. 32 (9H, m),
 3. 00 (1H, qq, J=7. 2Hz),
 4. 18 (2H, q, J=7. 2Hz),
 7. 22 (2H, d, J=8. 0Hz),
 7. 35 (1H, dd, J=4. 4, 7. 6Hz),
 7. 38 (2H, d, J=8. 0Hz),
 8. 55 (1H, dd, J=2. 0, 4. 4Hz),
 8. 66 (1H, dd, J=2. 0, 7. 6Hz).

實施例 89

2-[N-乙基-N-(4-乙醯苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
 -1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼酸 1.576克 (10mmol), 亞磺醯氯 10ml, DMF
 2 滴, 異硫氰酸鉍 837mg, 丙酮 10ml, 4-乙醯基-N-乙基
 苯胺 3.986克及丙酮 10ml, 仿實施例 85反應, 從乙醇再
 結晶, 得 2-[N-乙基-N-(4-乙醯苯基)胺基]-4H-吡啶
 駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 3.729克。

熔點 : 203.5-204.5°C

元素分析值 (C₁₇H₁₅N₃O₂S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62. 75	4. 65	12. 91	9. 85
實驗值	62. 57	4. 66	12. 80	9. 82

實施例 90

2-[N-乙基-N-(1H-1-甲基苯駢咪唑-5-基)胺基]-4H-

五、發明說明(95)

吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮鹽酸鹽

混合2-氯基鹼酸1.512克(9.6mmol), 亞磺醯肟15ml, DMF 2滴, 加熱回流2小時。冷卻後, 減壓濃縮而溶在10ml丙酮, 得2-氯基鹼醯肟之丙酮溶液。將流氰酸鈹804mg溶在丙酮15ml, 而以5分攪拌滴加2-氯基鹼醯肟之丙酮溶液。次在40℃油浴上攪拌5分後, 濾除不溶物。所得異硫氰酸2-氯基鹼醯肟之丙酮溶液中以5分攪拌滴加5-(N-乙胺基)-1-甲基-1H-苯駢咪唑1.685克與丙酮10ml之混合物。再攪拌6小時後, 倒入約1000ml冰水中。濾集結晶而水洗後, 減壓乾燥而懸浮於30ml甲苯, 加熱回流2小時。冷卻後, 過濾而從乙醇-乙醚再結晶, 得2-〔N-乙基-N-(1H-1-甲基苯駢咪唑-5-基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮·鹽酸鹽1.171克。

質量分析值(m/z): 338(M⁺ +1)

NMR(CDCl₃, TMS內部標準)

δ: 1.20 (3H, t, J=7.3Hz), 4.05 (3H, s),
4.13 (2H, q, J=7.3Hz),
7.55 (1H, dd, J=4.6, 7.9Hz),
7.64 (1H, d, J=6.7Hz),
8.05 (1H, d, J=6.7Hz), 8.07 (1H, s),
8.51 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz),
8.66 (1H, dd, J=1.8, 4.6Hz).

實施例91

2-(1H-2,3,4,5-四氫-1-苯駢吡啶-1-基)-4H-吡啶

五、發明說明(96)

駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡啶-4-酮

用2-氯基羧酸1.576克(10mmol), 亞磺醯氯13ml, DMF 3 滴, 異硫氰酸銨837mg, 丙酮13ml, 1H-2,3,4,5-四氫-1-苯駢吡啶庚因1.549克及丙酮12ml, 仿實施例85反應, 從乙醇再結晶, 得2-(1H-2,3,4,5-四氫-1-苯駢吡啶庚因-1-基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡啶-4-酮2.565克。

熔點: 235-236°C

元素分析值(C₁₇H₁₅N₃O₂S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	66.00	4.89	13.58	10.36
實驗值	65.91	4.91	13.43	10.29

實施例92

2-[N-(4-氯苯基)-N-甲胺基]-7-苯基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡啶-4-酮

混合2-羥基-6-苯基羧酸2.150克(10mmol), 亞磺醯氯30ml及DMF 2 滴, 加熱回流5日。冷卻後, 減壓濃縮而溶在THF 20ml, 次以5分攪拌滴加異硫氰酸銨840mg, THF 15ml及丙酮10ml之混合物後, 在40°C油浴攪拌5分, 濾除不溶物。於濾液以5分攪拌滴加N-甲基-4-氯苯胺1.416克及THF 10ml之混合物。而在室溫攪拌17小時後, 減壓濃縮, 加THF 15ml, 加熱回流4小時。冷卻後, 濾集結晶, 依序以THF及乙醇洗淨, 減壓乾燥, 以熱乙醇再洗淨, 減壓濃縮, 得2-[N-(4-氯苯基)-N-甲胺基]-7-苯基-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡啶-4-酮

五、發明說明 (97)

918mg。

熔點：279.2-280.2℃

元素分析值 (C₂₀H₁₄N₃O₃SCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	63.24	3.71	11.06	8.44	9.33
實驗值	63.17	3.59	11.08	8.19	9.43

實施例 93

2-〔N-(4-羥胺苯基)-N-甲胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕
-1,3-噻吡-4-酮

混合物實施例 63 所得之 2-〔N-甲基-N-(4-硝苯基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 1.181 克 (3.76 mmol)，DMF 100ml 及 10% Pd-C 250mg，在氫大氣下攪拌 6 日後，加溫使析出物溶解，乘熱濾除不溶物，冷卻至室溫。濾集結晶而依序以 THF 及乙醇洗淨，減壓乾燥，得 2-〔N-(4-羥胺苯基)-N-甲胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 77mg。

質量分析值 (m/z)：301 (M⁺ +1)

NMR (CDCl₃, TMS 內部標準)

δ：3.48 (3H, s), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.30 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.53 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
8.49 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
8.57 (1H, d, J=1.6 Hz),
8.66 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz),
8.70 (1H, bs).

五、發明說明(98)

實施例 94

2-[N-(4-胺苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

混合實施例 63 所得之 2-[N-甲基-N-(4-硝苯基)胺基]
-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 1.505 克 (4.79 mmol)
， DMF 50 ml，阮來鍊約 1.5 克，在氫大氣下攪拌 5 小時
後，濾除不溶物，減壓濃縮，從乙醇再結晶，得 2-[N-
(4-胺苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
吡-4-酮 984 mg。

熔點：249.5-250.5℃

元素分析值 (C₁₄H₁₂N₄OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	59.14	4.25	19.70	11.28
實驗值	58.98	4.32	19.42	11.51

實施例 95

2-[N-(4-氯苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[4,3-e]
-1,3-噻吡-4-酮

1) 1-(4-氯苯基)-3-(3-氟異菸鹼醯基)-1-甲硫脲

混合 3-氟異菸鹼酸 1.658 克 (11.75 mmol)，亞磺醯氯 15 ml
及 DMF 3 滴，加熱回流 2 小時。冷卻後，減壓濃縮。所
得 2-氟異菸鹼醯氯在丙酮 10 ml，以 5 分攪拌滴加硫氰酸
銨 984 mg 之 15 ml 丙酮溶液後，在 40℃ 攪拌 5 分，濾除不
溶物。於所得異硫氰酸 3-氟異菸鹼醯酯之丙酮溶液以 5
分攪拌滴加 4-氯-N-甲基苯胺 1.55 克之 10 ml 丙酮溶液。

五、發明說明(99)

在室溫攪拌7小時後，倒入約1000ml冰水中。濾集結晶而水洗後，減壓濃縮，在矽膠柱層析(氯仿+2%甲醇)，得1-(4-氯苯基)-3-(3-氟異菸鹼醯基)-1-甲硫脲1.452克。

質量分析值(m/z): 324(M⁺+1)

NMR(CDC1₃, TMS內部標準)

δ: 3.72 (3H, s), 7.26 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.39 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, bs),
8.50-8.55 (2H, m), 8.73 (1H, bs).

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

在氬大氣下混合1-(4-氯苯基)-3-(3-氟異菸鹼醯基)-1-甲硫脲1.230克(3.80mmol)及DMF 10ml而在冰浴冷卻下加NaH 167mg(60%，油懸浮液)之1ml THF。攪拌10分後，在110℃油浴加溫，攪拌5小時後，冷卻而減壓濃縮，倒入冰水中。濾集析出物而水洗後，減壓乾燥，從乙醇再結晶，得2-[N-(4-氯苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[4,3-e]-1,3-噻吡-4-酮802mg。

熔點: 255-256℃

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 3.51 (3H, s), 7.63 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.70 (2H, d, J=8.8 Hz),
8.02 (1H, d, J=4.8 Hz),
8.66 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.83 (1H, s).

五、發明說明(100)

實施例 96

2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基胺基]-4H-吡啶駢[3,4-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合 4-氯菸鹼醯酸 1.416 (8.99 mmol), 亞磺醯氯 15 ml 及 DMF 2 滴, 加熱回流 2 小時。冷卻後, 減壓濃縮。所得之 4-氯菸鹼醯氯懸浮在丙酮 10 ml 及 THF 10 ml 之混液, 以 5 分攪拌滴加硫氰酸銨 753 mg 之 15 ml 丙酮溶液後, 在 40°C 加溫攪拌 6 分, 於所得含異硫氰酸 4-氯菸鹼醯酯之混合物以 5 分攪拌滴加 4-氯-N-甲基苯胺 1.55 克之 10 ml 丙酮。在室溫攪拌 17 小時後, 減壓濃縮成半容積, 倒入約 500 ml 之冰水中。濾集結晶而水洗, 減壓乾燥, 在矽膠柱層析(氣仿)+1~3% 甲醇), 從乙醇再結晶, 得 2-[N-(4-氯苯基)-N-甲基胺基]-4H-吡啶駢[3,4-e]-1,3-噻吡-4-酮 717 mg。

熔點: 238-239°C

NMR(DMSO-d₆, TMS 內部標準)

δ: 3.61 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=5.2 Hz),
7.31 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.54 (2H, d, J=8.8 Hz),
8.57 (1H, d, J=5.2 Hz), 9.26 (1H, s).

實施例 97

2-[N-甲基-N-(1-甲基-4-哌啶基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮鹽酸鹽

混合 2-氯菸鹼酸 2.437 克 (15.47 mmol), 亞磺醯氯 15 ml

五、發明說明 (101)

及 DMF 2 滴，加熱回流 2 小時。冷卻後，減壓濃縮。所得之 2-氯菸鹼醯氯溶在丙酮 10ml，以 5 分攪拌滴加硫氰酸鉍 1.30 克之 15ml 丙酮溶液後，在 40℃ 加溫攪拌 6 分，濾除不溶物。於所得之異硫氰酸 2-氯菸鹼醯酯溶液以 5 分攪拌滴加 1-甲基-4-(甲胺基)吡啶 1.98 克之 10ml THF 溶液。在室溫攪拌 17 小時後，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (氯仿 = 甲醇 : 30% ; 氨水 = 20 : 1 : 0.1 ~ 10 : 1 : 0.1)，得 1-(1-甲基-4-吡啶基)-3-(2-氯菸鹼醯基)-1-甲硫脲 3.98 克。

將此溶在 DMF 30ml，在 140℃ 油浴上加熱攪拌 5 小時。冷卻後，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (氯仿 : 甲醇 : 30% 氨水 = 20 : 1 : 0.1 ~ 10 : 1 : 0.1)，以 4N HCl 乙酸乙酯造鹽，從異丙醇再結晶，得 2-[N-甲基-N-(1-甲基-4-吡啶基)胺基]-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮·鹽酸鹽 2.448 克。

質量分析值 (m/z) : 291 ($M^+ + 1$)

NMR (DMSO- d_6 , TMS 內部標準)

δ : 1.8-2.0 (2H, m), 2.34-2.37 (2H, m),
2.74 (3H, d, $J=4.4$ Hz), 3.12 (3H, s),
3.12-3.25 (2H, m), 3.4-3.53 (3H, m),
7.60 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),
8.51 (1H, d, $J=8.0$ Hz),
8.76 (1H, d, $J=4.8$ Hz).

五、發明說明 (102)

實施例 98

2-[N-(2-羥乙基)-N-苯胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合 2-氯菸鹼酸 2.565 克 (16.28 mmol), 亞磺醯氯 20 ml 及 DMF 2 滴, 加熱回流 2 小時。冷卻後, 減壓濃縮。所得 4-氯菸鹼醯氯溶在丙酮 15 ml, 以 5 分攪拌滴加硫氰酸鉍 1.363 克之 15 ml 丙酮溶液後, 在 40°C 加溫攪拌 5 分。於所得異硫氰酸 4-氯菸鹼醯酯之溶液以 5 分攪拌滴加 N-(2-羥乙基)苯胺 1.363 克之 15 ml THF 溶液。在室溫攪拌 17 小時後, 倒入約 1000 ml 冰水中。濾集結晶而水洗, 減壓乾燥, 從乙醇再結晶, 得 2-[N-(2-羥乙基)-N-苯胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 777 mg。

熔點: 168-169°C

元素分析值 (C₁₅H₁₃N₄O₄S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	60.18	4.38	14.04	10.71
實驗值	59.87	4.26	13.92	10.53

實施例 99

2-(3-吡啶胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮
· 鹽酸鹽

1) 1-(2-氯菸鹼醯基)-3-(3-吡啶基)硫脲

混合 2-氯菸鹼酸 3.635 克 (23.07 mmol), 亞磺醯氯 20 ml 及 DMF 3 滴, 加熱回流 3 小時。冷卻後, 減壓濃縮。所得 2-氯菸鹼醯氯溶在丙酮 10 ml, 以 5 分攪拌滴加硫氰酸

五、發明說明(103)

鉍 1.931 克之 20 ml 丙酮溶液後，在 40℃ 加溫攪拌 5 分。
 濾除不溶物。於所得異硫氰酸 2-氯菸鹼鹽酯之丙酮溶液
 以 5 分攪拌滴加 3-胺基吡啶 2.171 克之 20 ml 丙酮溶液。
 在室溫攪拌 17 小時後，倒入約 1000 ml 冰水中。濾集結晶
 而水洗，減壓乾燥，得 1-(2-氯菸鹼鹽基)-3-(3-吡啶基)
 硫脲 3.881 克。

質量分析值 (m/z): 293 ($M^+ + 1$)

NMR (DMSO- d_6 , TMS 內部標準)

δ : 7.48 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),
 7.58 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz),
 8.11 (1H, ddd, $J=1.6, 1.6, 8.0$ Hz),
 8.14 (1H, dd, $J=1.6, 7.6$ Hz),
 8.48 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz),
 8.57 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz),
 8.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

2) 2-(3-吡啶胺基)-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -4-
 酮 · 鹽酸鹽

混合 1-(2-氯菸鹼鹽基)-3-(3-吡啶基)硫脲 1.104 克
 (3.77 mmol) 及 DMF 10 ml，在 140℃ 油浴加溫攪拌 1 小時
 後，冷卻而以 THF 稀釋。濾集結晶，以 THF 洗淨，減壓乾
 燥，得 2-(3-吡啶胺基)-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡
 -4-酮 · 鹽酸鹽 759 mg。

熔點: 257-258℃

NMR (DMSO- d_6 , TMS 內部標準)

五、發明說明(104)

δ : 7.58 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz),
 7.96 (1H, dd, $J=5.2, 8.0$ Hz),
 8.30-8.50 (1H, m),
 8.53 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),
 8.65 (1H, d, $J=5.2$ Hz),
 8.76 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),
 8.75-8.90 (1H, m), 12.0-13.0 (1H, m)

實施例 100

1- [N-甲基-N-(3-吡啶基)胺基] -4H-吡啶駢 [3,2-e]
 -1,3-噻吡-4-酮 · 鹽酸鹽

混合 2-氯菸鹼酸 2.486 克 (15.78 mmol), 亞磺醯氯 15 ml,
 DMF 2 滴, 加熱回流 2 小時。冷卻後, 減壓濃縮。所得
 2-氯菸鹼醯氯溶在丙酮 10 ml, 以 5 分攪拌滴加硫氰酸
 銨 1.32 克之 15 ml 丙酮溶液後, 加溫 40°C 攪拌 6 分。於所
 得異硫氰酸 2-氯菸鹼醯酯之溶液以 5 分攪拌滴加 3-(N-
 甲胺基吡啶 1.706 克之 10 ml 丙酮溶液。在室溫攪拌 17 小
 時後, 倒入約 1000 ml 冰水中。濾集結晶而水洗, 減壓乾
 燥後, 有 4N HCl 乙酸乙酯溶液之存在下從乙醇再結晶,
 得 2- [N-甲基-N-(3-吡啶基)胺基] -4H-吡啶駢 [3,2-e]
 -1,3-噻吡-4-酮 · 鹽酸鹽 2.956 克。

質量分析值 (m/z): 271 (M^+)

NMR (DMSO- d_6 , TMS 內部標準)

五、發明說明(105)

δ : 3.60 (3H, s),
 7.61 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),
 7.88 (1H, dd, $J=5.2, 8.4$ Hz),
 8.35 (1H, d, $J=8.4$ Hz),
 8.53 (1H, dd, $J=1.6, 8.4$ Hz),
 8.85 (1H, dd, $J=1.6, 4.0$ Hz)
 8.58 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.99 (1H, s)

實施例 101

2,3-二氫-3-甲基-2-(3-吡啶亞胺基)-4H-吡啶駢

[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

將 2-(3-吡啶胺基)-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡
 -4-酮·鹽酸鹽 566mg (1.93mmol) 溶在 12ml DMF, 攪拌下
 加 NaH 162mg (60% 油懸浮, 2.1 當量) 之 1ml THF 懸浮液
 , 在 60°C 油浴加溫攪拌 30 分後, 加 301mg 甲基碘而攪拌
 4 小時。冷卻後, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析 (氯仿+1~
 2% 甲醇), 得 724mg 非晶質, 在矽膠柱層析 (氯仿+1~
 2% 甲醇), 得 724mg 非晶質, 此由乙醇再結晶, 得 2,3-
 二氫-3-甲基-2-(3-吡啶亞胺基)-4H-吡啶駢 [3,2-e]
 -1,3-噻吡-4-酮 372mg。

熔點 : 159.5-160.5°C

元素分析值 ($C_{13}H_{10}N_4OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	57.76	3.73	20.73	11.86
實驗值	57.53	3.63	20.58	11.85

五、發明說明(106)

實施例 102

2-[N-(4-氟苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合 2-氯苄鹼酸 2.226 克 (14.36 mmol), 亞磺醯氯 15 ml, 及 DMF 2 滴, 加熱回流 2 小時。冷卻後, 減壓濃縮, 得 2-氯苄鹼醯氯。將此溶在丙酮 10 ml, 以 5 分攪拌滴加硫氰酸鉍 1.21 克之 15 ml 丙酮溶液。然後加溫 40℃ 攪拌 6 分, 濾除不溶物, 得異硫氰酸 2-氯苄鹼醯酯之溶液, 於此以 5 分攪拌滴加 4-氟-N-甲基苯胺 1.80 克之 10 ml 丙酮溶液。在室溫攪拌 15 小時後, 倒入約 1000 ml 冰水中。濾集結晶而水洗, 減壓乾燥, 從乙醇再結晶, 得 2-[N-(4-氟苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.99 克。

熔點: 184-185℃

NMR(DMSO-d₆, TMS 內部標準)

δ: 3.64 (3H, s), 7.21-7.27 (2H, m),
7.33-7.37 (2H, m),
7.38 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
8.58 (1H, dd, J=2.0, 4.8 Hz),
8.67 (1H, dd, J=2.0, 8.0 Hz).

實施例 103

2-(4-氯苯亞胺基)-2,3-二氫-3-(3-甲氧苄基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-(4-氯苯基)-N-(3-甲氧吡基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-

五、發明說明(107)

酮

用 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡
-4-酮 2.681克(9.25mmol), LiH 162mg, 3-甲氧苄基氯
1.50克及 DMF 4.0ml 仿實施例 11反應, 所得殘渣在矽膠
柱層析(氯仿), 得低極性物質 2-(4-氯苯亞胺基)-2,3-
二氫-4H-3-(3-甲氧苄基)吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-
酮 22.88克(乙醇再結晶)及高極性物質 2-[N-(4-氯苯基)
-N-(3-甲氧苄基)胺基]-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡
-4-酮 843mg(乙酸乙酯-二異丙醚再結晶)。

1) 2-(4-氯苯亞胺基)-2,3-二氫-3-(3-甲氧苄基)-4H-
吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 137-138°C

元素分析值值 ($C_{21}H_{16}N_3O_2SCl$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	61.54	3.93	10.25	7.82	8.65
實驗值	61.46	3.76	10.22	7.87	8.86

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-(3-甲氧苄基)胺基]-4H-吡啶
駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 129.5-130.5°C

元素分析值: $C_{21}H_{16}N_3O_2SCl$

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	61.54	3.93	10.25	7.82	8.65
實驗值	61.33	3.89	10.24	7.79	8.70

五、發明說明(108)

實施例 104

2-(4-氯苯亞胺基)-3-(5-氯-2-噻吩甲基)-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及 2-[N-(4-氯苯基)-N-(5-氯-2-噻吩甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.536 克 (8.75 mmol), LiH 154 mg, 5-氯-2-噻吩甲基氯 1.462 克及 DMF 40 ml 仿實施例 1 反應, 所得殘渣在矽膠柱層析(氯仿), 得低極性物 2-(4-氯苯亞胺基)-3-(5-氯-2-噻吩甲基)-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 2.643 克(乙醇再結晶)及高極性物質 2-[N-(4-氯苯基)-N-(5-氯-2-噻吩甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 263 mg(乙酸乙酯-異丙醚再結晶)。

1) 2-(4-氯苯亞胺基)-3-(5-氯-2-噻吩甲基)-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點: 153-154°C

元素分析值 ($C_{18}H_{11}N_3OS_2Cl_2$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	51.43	2.64	10.00	15.26	16.87
實驗值	51.24	2.71	10.01	15.08	16.89

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-(5-氯-2-噻吩甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

五、發明說明(109)

熔點：187.5-188.5°C

元素分析值 ($C_{18}H_{11}N_3OS_2Cl_2$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	51.43	2.64	10.00	15.26	6.87
實驗值	51.41	2.52	10.01	15.32	7.15

實施例 105

2-(4-氯苯亞胺基)-2,3-二氫-3-(2-丙炔基)-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-(4-氯苯基)-N-(2-
丙炔基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡
-4-酮1.615克(5.57mmol)及DMF 30ml, 加溫呈均勻溶液
, 而在60°C油浴氬大氣下攪拌加LiH 98mg。攪拌30分後
, 加3-溴丙炔804mg。在同溫攪拌4小時後, 冷卻至室
溫, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析(氣仿), 得低極性物2-(4-
氯苯亞胺基)-2,3-二氫-3-(2-丙炔基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-
1,3-噻吡-4-酮2.643克(乙醇再結晶)及高極性物質2-
[N-(4-氯苯基)-N-(2-丙炔基)胺基]-4H-吡啶駢
[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮263mg(乙酸乙酯-異丙醚再結
晶)。

1) 2-(4-氯苯亞胺基)-2,3-二氫-3-(2-丙炔基)-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：>143°C(分解)

質量分析值(m/z): 328($M^+ + 1$)

五、發明說明(110)

δ : 2.22 (1H, t, $J=2.4$ Hz),
 5.14 (2H, d, $J=2.4$ Hz),
 6.88 (2H, d, $J=7.8$ Hz),
 7.31 (1H, dd, $J=4.8, 8.4$ Hz),
 7.36 (2H, d, $J=7.8$ Hz),
 8.57 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz),
 8.60 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz).

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-(2-丙炔基)胺基]-4H-吡啶駢
 [3,2-e]-1,3-噻吩-4-酮

熔點 : 164-165°C

NMR(CDCl₃, TMS內部標準)

δ : 2.31 (1H, t, $J=2.4$ Hz),
 4.93 (2H, d, $J=2.4$ Hz),
 7.40 (1H, dd, $J=4.4, 8.0$ Hz),
 7.40 (1H, d, $J=8.4$ Hz),
 7.54 (1H, d, $J=7.4$ Hz),
 8.59 (1H, dd, $J=2.0, 4.4$ Hz),
 8.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz),
 6.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz),

實施例 106

2-[4-(2-甲氧苯基)-1-吡啶基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
 -1,3-噻吩-4-酮

混合 2-氯菸鹼酸 1.0 克及亞磺酰氯 10ml, 加 DMF 2 滴,
 加熱回流 2 小時, 冷卻而減壓濃縮, 溶在丙酮 10ml。

五、發明說明 (111)

另將硫氰酸銨 531mg 溶在丙酮 10ml，而滴加上述丙酮溶液，加溫至 40℃ 後，在室溫攪拌 30 分。濾除不溶物，而在濾液加 1-(2-甲氧苯基)哌嗪 1.22 克之丙酮溶液 10ml。在室溫攪拌一夜。濃縮後，加碳酸氫鈉水。以乙酸乙酯萃取而以水及飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析(苯：乙酸乙酯 = 1：1)，以熱乙醇洗淨，得 2-[4-(2-甲氧苯基)-1-哌嗪基]-4H-吡啶嘧 [3,2-e]-1,3-噻嗪 733mg。

熔點：224-228℃

元素分析值 ($C_{18}H_{18}N_4O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	61.00	5.12	15.81	9.05
實驗值	61.04	4.98	15.50	8.94

實施例 107

1-(4-氧基-4H-吡啶嘧 [3,2-e]-1,3-噻嗪-2-基)哌嗪-4-羧酸乙酯

仿實施例 106，令 2-氯基噻吩酸 1.0 克，亞磺醯肟 10ml，硫氰酸銨 531mg 及異基噻吩羧酸乙酯 998mg 反應，在矽膠柱層析(氯仿：甲醇 = 50：1)，從異丙醚-異丙醇再結晶，得 1-(4-氧基-4H-吡啶嘧 [3,2-e]-1,3-噻嗪-2-基)哌嗪-4-羧酸乙酯 365mg。

熔點：139-140℃

元素分析值 ($C_{15}H_{17}N_3O_3S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	56.41	5.37	13.16	10.04
實驗值	56.42	5.24	13.08	10.06

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(112)

實施例 108

2-(4-羥基哌啶基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡
-4-酮

仿實施例 106, 令 2-氯菸鹼酸 1.0 克, 亞磺醯氯 10 ml, 硫氰酸鉍 531 mg 及 4-羥基哌啶 642 mg 反應。在矽膠柱層析 (氯仿-甲醇-氨水 = 50:1:0.1), 從異丙醇結晶, 得 2-(4-羥基哌啶基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 320 mg。

熔點: 206-207°C

元素分析值 ($C_{12}H_{13}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	54.74	4.98	15.96	12.18
實驗值	54.55	4.83	15.92	12.09

實施例 109

2-(3-羥基哌啶基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡
-4-酮

仿實施例 106, 令 2-氯菸鹼酸 1.0 克, 亞磺醯氯 10 ml, 硫氰酸鉍 531 mg 及 3-羥基哌啶 642 mg 反應。在矽膠柱層析 (氯仿-甲醇-氨水 = 50:1:0.1), 從異丙醇-異丙醇再結晶, 得 2-(3-羥基哌啶基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 285 mg。

熔點: 208-211°C

元素分析值 ($C_{12}H_{13}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	54.74	4.98	15.96	12.18
實驗值	54.37	4.85	15.86	11.89

五、發明說明 (113)

實施例 110

2-(3-苯基-1,2,5,6-四氫吡啶-1-基)-4H-吡啶駢

[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

將 2-氯菸鹼酸 455mg，溶在二氯甲烷 15ml，加草醯氯 440mg 及 DMF 2 滴，在室溫攪拌 2 小時後，減壓濃縮而溶在丙酮 10ml，加硫氰酸鉍 242mg。在室溫攪拌 1 小時後，濾除不溶物。將濾液冷卻至 -10℃，滴加 3-苯基-1,2,5,6-四氫吡啶 460mg 之丙酮溶液 5ml。在 -10℃ 攪拌 30 分後，昇至室溫而攪拌 14 小時。

次加水及乙酸乙酯來分液後，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析（苯：乙酸乙酯 = 2：1），從乙醇再結晶，得 2-(3-苯基-1,2,5,6-四氫吡啶-1-基)-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 276mg。

熔點：167-169℃

元素分析值 (C₁₈H₁₅N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	67.27	4.70	13.07	9.98
實驗值	67.08	4.58	12.95	10.05

實施例 111

2-(4-氧基-1-哌啶基)-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合 2-(4-羥基哌啶基)-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 (實施例 108 之化合物) 120mg，粉碎之分子篩 3A)

五、發明說明 (114)

250mg及二氯甲烷 7.2ml，加氯鉻酸吡錠 (PCC) 196mg，在室溫攪拌 1.5 小時。迅速濾經 10 克砂膠層，而以氯仿-甲醇-氨水 (50:1:0.1) 混液溶出。將濾液及溶出液在砂膠柱層析 (氯仿: 甲醇: 氨水 = 50:1:0.1)，以熱乙腈洗淨，得 2-(4-氯基-1-吡啶基)-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡-4-酮 72mg。

熔點: 222-225°C

元素分析值 ($C_{12}H_{11}N_3O_2S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	55.16	4.24	16.08	12.27
實驗值	55.08	4.26	16.35	11.93

實施例 112

2-[N-(4-環己基苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼醯氯 279mg，DMF 1 滴，硫氰酸銨 121mg，4-環己基-N-甲基苯胺 300mg 及丙酮 5ml，仿實施例 102 反應，從乙醇再結晶，得 2-[N-(4-環己基苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡-4-酮 270mg。

熔點: 192-195°C

元素分析值 ($C_{20}H_{21}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	68.35	6.02	11.96	9.12
實驗值	68.43	6.08	11.89	9.21

五、發明說明(115)

實施例 113

2-[N-(4-聯苯基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼醯氯 288mg, DMF 1 滴, 硫氰酸銨 125mg,
4-(甲胺基)聯苯 300mg 及 丙酮 5ml, 仿實施例 102 反應,
從乙醇-氯仿再結晶, 得 2-[N-(4-聯苯基)-N-甲胺基]
-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 280mg。

熔點: 256-258°C

元素分析值 (C₂₀H₁₅N₃OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	69.54	4.38	12.16	9.28
實驗值	69.61	4.44	12.18	9.27

實施例 114

[4-[N-甲基-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
吡-2-基)胺基]苯基]乙腈

用 2-氯菸鹼醯氯 362mg, 硫氰酸銨 156mg, [4-(甲胺
基)苯基]乙腈 300mg 及 丙酮 7ml, 仿實施例 102 反應, 從
乙醇-氯仿再結晶, 得 [4-[N-甲基-N-(4-氧-4H-吡
啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]苯基]乙腈 347mg。

熔點: 190-192°C

元素分析值 (C₁₆H₁₂N₄OS)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	62.32	3.92	18.17	10.40
實驗值	62.40	3.83	18.15	10.38

五、發明說明(116)

實施例 115

[4-[N-甲基-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
吡-2-基)胺基]苯基]乙酸乙酯

用2-氯菸鹼醯氯1.256克，硫氰酸鉍543mg，[4-(甲胺
基)苯基]乙酸乙酯1.379克及丙酮24ml，仿實施例102
反應，從乙醇再結晶，得[4-[N-甲基-N-(4-氧-4H-吡
啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]苯基]乙酸乙酯
1.26克。

熔點：156-159°C

元素分析值(C₁₈H₁₇N₃O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	60.83	4.82	11.82	9.02
實驗值	60.86	4.77	11.80	9.05

實施例 116

[4-[N-甲基-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
吡-2-基)胺基]苯基]乙酸

混合[4-[N-甲基-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,
3-噻吡-2-基)胺基]苯基]乙酸乙酯250mg及乙醇1.55ml
，在冰冷下加0.5N NaOH水1.55ml。在室溫攪拌4小時
後，以水5ml稀釋，以0.5N鹽酸調為pH1。濾集結晶，
順序以水及乙醚洗淨，減壓乾燥，得[4-[N-甲基-N-
(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]苯
基]乙酸227mg。

NMR(CDCl₃, TMS內部標準)

五、發明說明 (117)

δ : 3.64 (3H, s), 3.77 (2H, s),
 7.33 (2H, d, $J=7.6$ Hz),
 7.38 (1H, dd, $J=8.0, 4.8$ Hz),
 7.49 (2H, d, $J=7.6$ Hz),
 8.54-8.60 (1H, m),
 8.67 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

質量分析值 (M/Z) : 328 ($M^+ + 1$)

實施例 117

4-[N-甲基-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]苯甲酸

用 4-[N-甲基-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]苯甲酸乙酯 70mg, 乙醇 0.9ml 及 0.25N NaOH 水 0.9ml, 仿實施例 116 反應, 得 4-[N-甲基-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]苯甲酸 61mg。

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 3.67 (3H, s), 7.39-7.47 (3H, m),
 8.22 (2H, d, $J=8.4$ Hz),
 8.57-8.68 (2H, m)

質量分析值 (M/Z) : 314 ($M^+ + 1$)

實施例 118

2-[N-(卽滿-5-基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

2-氯菸鹼醯氯 359mg 溶在丙酮 2ml, 而滴在硫氰酸鉍

五、發明說明 (118)

156mg與丙酮2ml之混合物中，在40℃攪拌5分。濾除不溶物。於濾液滴加5-(甲胺基)茛菪300mg及丙酮3ml之混合物，在室溫15小時，次在加熱回流下5分之攪拌後，冷卻而加水。次以氯仿萃取而依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析(氯仿)，從乙醇再結晶而減壓乾燥，得2-[N-(茛菪-5-基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮361mg。

熔點：157-160℃

NMR(CDC1₃, TMS內部標準)

δ: 2.17 (2H, quintet, J=7.6Hz),
 2.94-3.02 (4H, m), 3.64 (3H, s),
 7.05-7.10 (1H, m), 7.16 (1H, s),
 7.33-7.38 (2H, m),
 8.56 (1H, dd, J=4.8, 2.0Hz),
 8.67 (1H, dd, J=8.0, 2.0Hz).

實施例 119

2-[N-甲基-N-(2-萘基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮

用2-氯萘鹼鹼氣336mg，硫氰酸鉍145mg，2-(甲胺基)萘300mg及丙醇7ml，仿實施例102反應，從乙醇-氯仿再結晶，得2-[N-甲基-N-(2-萘基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡-4-酮321mg。

熔點：230-232℃

五、發明說明(119)

元素分析值 ($C_{18}H_{13}N_3OS$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	67.69	4.10	13.16	10.04
實驗值	67.73	4.02	13.19	9.99

實施例 120

2-[N-甲基-N-(3-噻吩基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]
-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼醯氯 560mg, 硫氰酸鉍 242mg, 3-(甲胺基)噻吩 360mg 及 丙醇 10ml, 仿實施例 102 反應, 從乙醇-氯仿再結晶, 得 2-[N-甲基-N-(3-噻吩基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 230mg。

熔點: 231-232°C

元素分析值 ($C_{12}H_9N_3OS_2$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	52.34	3.29	15.26	23.29
實驗值	52.57	3.24	15.53	23.37

實施例 121

2-[N-(苯駢[b]噻吩-5-基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯菸鹼醯氯 1.669 克, 硫氰酸鉍 722mg, 5-(甲胺基)苯駢[b]噻吩 1.55 克及 丙酮 35ml, 仿實施例 102 反應, 從乙醇-乙酸乙酯再結晶, 得 2-[N-(苯駢[b]噻吩-5-基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 546mg。

-121-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (120)

熔點：214-216°C

元素分析值 (C₁₆H₁₁N₃OS₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	59.06	3.41	12.91	19.71
實驗值	59.03	3.23	12.79	19.48

實施例 122

2-〔N-甲基-N-(喹啉-6-基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕
-1,3-噻吡-4-酮·鹽酸鹽

用 2-氯苄鹼鹼氣 334mg, 硫氰酸鉍 145mg, 6-(甲胺基)喹啉 300mg 及 丙醇 7ml, 仿實施例 102 反應, 從乙醇洗淨, 得 2-〔N-甲基-N-(喹啉-6-基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮·鹽酸鹽 324mg。

熔點：230-232°C

δ: 3.66 (3H, s), 7.54-7.61 (1H, m),
7.78-7.85 (1H, m), 8.00-8.06 (1H, m),
8.30-8.41 (2H, m), 8.50-8.55 (1H, m),
8.65-8.72 (2H, m), 9.13-9.19 (1H, m)

實施例 123

2,3-二氫-2-〔(4-氯苯基)亞胺基〕-3-(2-羥乙基)
-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮及 2-〔(4-氯苯基)
-N-(2-羥乙基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡
-4-酮

在氬大氣下混合 LiH 60mg (7.6mmol) 及 DMF 10ml 在 100
ml 燒瓶, 而連接裝有 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕

-122-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

張

訂

五、發明說明 (121)

-1,3-噻吡-4-酮 1600mg (5.5mmol) 及 DMF 10ml 之溶液之滴液漏斗，以 5 分攪拌滴下該液，再攪拌 2 小時。次加 2-溴乙醇 1034mg 及 DMF 4ml 之混合物而攪拌反應 22 小時後，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 1/1)，得低極性物 2,3-二氫-2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-(2-羥乙基)-4H-吡啶 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 1.48 克及高極性物 2-[(4-氯苯基)-N-(2-羥乙基)胺基]-4H-吡啶 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 220mg。

1) 2,3-二氫-2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-(2-羥乙基)-4H-吡啶 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

熔點：148°C

NMR (DMSO-d₆, TMS 內部標準)

δ: 3.70 (2H, dt, J=6.0, 7.6 Hz),
 4.38 (2H, t, J=7.6 Hz),
 4.87 (1H, t, J=6.0 Hz),
 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz),
 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz),
 7.50 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
 8.49 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
 8.69 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz).

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-(2-羥乙基)胺基]-4H-吡啶 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

- 123 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (122)

熔點：177-178°C

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 3.66 (2H, dt, J=5.6, 6.0 Hz),
 4.07 (2H, t, J=6.0 Hz),
 4.92 (1H, t, J=5.6 Hz),
 7.56 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
 7.62 (2H, d, J=8.8 Hz),
 7.68 (2H, d, J=8.8 Hz),
 8.50 (1H, dd, J=0.9, 8.0 Hz),
 8.69 (1H, dd, J=0.9, 4.8 Hz).

實施例 124

2,3-二氫-2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-(2-甲氧乙基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-(4-氯苯基)-N-(2-甲氧乙基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

在氬大氣下混合 LiH 26mg(3.3mmol)及 DMF 5ml 在 100ml 燒瓶中，而連接裝有 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 800mg(2.8mmol)及 DMF 10ml 之溶液，以 4 分攪拌滴下該液，再攪拌 50 分。次加 2-溴乙基甲醚 576 mg 及 DMF 2ml 之混合物，攪拌反應 21 小時後，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析(乙酸乙酯/正己烷=1/2)，得低極性物 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-(2-甲氧乙基)-4H-

-124-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (123)

吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 261mg 及高極性物 2-〔N-(4-氯苯基)-N-(2-甲氧乙基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮 79mg。

1) 2-〔(4-氯苯基)亞胺基〕-2,3-二氫-3-(2-甲氧乙基)-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點：108-109℃

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 3.30 (3H, s),
 3.67 (2H, t, J=6.0Hz),
 4.48 (2H, t, J=6.0Hz),
 6.96 (2H, d, J=8.4Hz),
 7.47 (2H, d, J=8.4Hz),
 7.51 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
 8.50 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz),
 8.70 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

2) 2-〔N-(4-氯苯基)-N-(2-甲氧乙基)胺基〕-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-4-酮

熔點：124-126℃

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 3.22 (3H, s),
 3.57 (2H, t, J=5.6Hz),
 4.19 (2H, t, J=5.6Hz),
 7.56 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz),
 7.58 (2H, d, J=8.8Hz),
 7.69 (2H, d, J=8.8Hz),

-125-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(124)

8.51 (1H, dd, $J=2.0, 7.6$ Hz),

8.69 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz).

實施例 125

乙酸 2-[2-(4-氯苯基)亞胺基-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-3-基]乙酯及乙酸 2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙酯 0.5 富馬酸鹽

在氬大氣下混合 LiH 34mg (4.3mmol) 及 DMF 5ml 在 100 ml 燒瓶中，而連接裝有 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 804mg (2.8mmol) 及 DMF 10ml 之溶液之滴液漏斗，以 5 分攪拌滴下該液，再攪拌 50 分。次加乙酸 2-溴乙酯 704mg 及 DMF 1ml 之混合物而攪拌反應 22 小時後，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析(乙酸乙酯/正己烷 = 1/1)，得低極性物乙酸 2-[3-(4-氯苯基)亞胺基-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-3-基]乙酯 708mg 及高極性物乙酸 2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙酯 96mg。將乙酸 2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙酯 89mg 及乙醇 5ml 混合而加富馬酸 14mg，在室溫攪拌 1 小時，反應後，減壓濃縮，從乙醇再結晶，得 104mg 乙酸 2-[N-(4-氯苯基)

五、發明說明 (125)

-N-(4-氧-4H-吡啶𪗇[3,2-e]-1,3-噻𪗇-2-基)胺基]

乙酯·0.5富馬酸鹽。

1) 乙酸2-[2-(4-氯苯基)亞胺基-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶𪗇[3,2-e]-1,3-噻𪗇-3-基]乙酯

熔點：151-152°C

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 1.97 (3H, s),
 4.39 (2H, t, J=5.6Hz),
 4.55 (2H, t, J=5.6Hz),
 6.96 (2H, d, J=8.8Hz),
 7.48 (2H, d, J=8.8Hz),
 7.51 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
 8.51 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz),
 8.70 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

2) 乙酸2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶𪗇[3,2-e]-1,3-噻𪗇-2-基)胺基]乙酯0.5富馬酸鹽

熔點：108-109°C

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 1.94 (3H, s),
 4.28 (4H, m),
 6.63 (1H, s),
 7.57 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
 7.63 (2H, d, J=8.8Hz),
 7.71 (2H, d, J=8.8Hz),

五、發明說明 (126)

8.52 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),

8.70 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz).

13.11 (1H, bs)

實施例 126

2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-(2-氧丙基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮及 2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧丙基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮

在氬大氣下混合 LiH 26mg (3.3mmol) 及 DMF 5ml 在 100 ml 燒瓶中，而連接裝有 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮 800mg (2.8mmol) 及 DMF 10ml 之溶液之滴液漏斗，以 3 分攪拌滴下該液，再攪拌 30 分。次加 氧丙酮 332mg 及 DMF 2ml 之混合物而攪拌 8 小時，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析(乙酸乙酯/正己烷 = 1/1)，得低極性物 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-(2-氧丙基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮 487mg 及高極性物 2-[N-(4-氯苯基)-N-(氧丙基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮 267mg。

1) 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-(2-氧丙基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮

熔點：160-161°C

NMR(DMSO- d_6 , TMS 內部標準)

五、發明說明 (127)

δ : 2.25 (3H, s),
 5.14 (2H, s),
 6.88 (2H, d, $J=8.4$ Hz),
 7.46 (2H, d, $J=8.4$ Hz),
 7.54 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),
 8.50 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),
 8.74 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz).

2) 2-[N-(4-氯苯胺基)-N-(2-氧丙基)胺基]-4H-吡啶
 駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮

熔點 : 197°C

NMR(DMSO- d_6 , TMS內部標準)

δ : 2.20 (3H, s),
 4.91 (2H, s),
 7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7.59 (1H, dd, $J=4.4, 8.0$ Hz),
 7.68 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 8.50 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz),
 8.71 (1H, dd, $J=2.0, 4.4$ Hz).

實施例 127

2-[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氧-4-氧-4H-吡
 啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-3-基]乙酸乙酯及 2-[N-(4-
 氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-2-基)]

五、發明說明 (128)

胺基〕乙酸乙酯

在氬大氣下混合 LiH 32mg (4.0mmol) 及 DMF 7ml 在 100 ml 燒瓶中，而連接裝有 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 1.0 克 (3.5mmol) 及 DMF 12ml 之溶液之滴液漏斗，以 5 分攪拌滴加 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 溶液，再攪拌 20 分。次加溴乙酸乙酯 605mg 及 DMF 4ml 之混合物而攪拌 11 小時。反應後，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 1/1)，得低極性物乙酸 2-[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4-氧-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-3-基] 乙酸乙酯 830mg 及高極性物 2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基] 乙酸乙酯 350mg。

1) 2-[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4-氧-4H-吡啶駢 [3,2-e]-1,3-噻吡-3-基] 乙酸乙酯

熔點：131-133°C

NMR (DMSO-d₆, TMS 內部標準)

δ: 1.21 (3H, t, J = 7.2 Hz),

4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz),

5.01 (2H, s),

6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz),

7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz),

五、發明說明(129)

7.55 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),

8.53 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz),

8.75 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz).

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙酸乙酯

熔點：178-179°C

NMR(DMSO- d_6 , TMS內部標準)

δ : 1.22 (3H, t, $J=7.2$ Hz),

4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz),

4.77 (2H, s),

7.60 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),

7.63 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

7.70 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

8.52 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),

8.72 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz).

實施例 128

2-[2-(4-氯苯基)亞胺基-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-3-基]乙醯胺及2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙醯胺

在氬大氣下混合 LiH 34mg(4.3mmol)及 DMF 5ml 在 100 ml 燒瓶中，而連接裝有 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 800mg(2.8mmol)及 DMF 5ml 之溶液之滴液漏斗，以 4 分攪拌滴下該液，再攪拌 40 分

五、發明說明 (130)

。次加 2-溴乙醯胺 571mg 及 DMF 2ml 而攪拌 23 小時。反應後，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析（乙酸乙酯／正己烷 = 3/1），得低極性物 2-〔2-(4-氯苯基)亞胺基〕-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-3-基〕乙醯胺 144mg 及高極性物 2-〔N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-2-基)胺基〕乙醯胺 67mg。

1) 2-〔2-(4-氯苯基)亞胺基〕-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-3-基〕乙醯胺

熔點：213-215°C

NMR(DMSO-d₆, TMS 內部標準)

δ: 4.80 (2H, s),
6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz),
7.15 (1H, bs),
7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz),
7.53 (1H, dd, J = 4.8, 7.6 Hz),
7.65 (1H, bs),
8.51 (1H, dd, J = 1.6, 7.6 Hz),
8.72 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz).

2) 2-〔N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢〔3,2-e〕-1,3-噻吡-2-基)胺基〕乙醯胺

熔點：249-251°C

NMR(DMSO-d₆, TMS 內部標準)

五、發明說明(131)

δ : 4.58 (2H, bs),
 6.88 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7.25 (1H, bs),
 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7.58 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz),
 7.68 (1H, bs),
 8.51 (1H, dd, $J=2.0, 7.6$ Hz),
 8.70 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz).

實施例 129

[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4H-吡啶駢
 [3,2-e]-1,3-噻吡-3-基]乙腈及2-[N-(4-氯苯基)-
 N-(4-氯-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]
 乙腈

在氬大氣下混合 LiH 26mg (3.3mmol) 及 DMF 5ml 在 100
 ml 燒瓶中，而連接裝有 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢
 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 800mg (2.8mmol) 及 DMF 10ml
 之溶液之滴液漏斗，以 3 分攪拌滴下該液，再攪拌 1 小
 時。次加氯乙腈 313mg 及 DMF 1ml 而攪拌 3 小時。反應後
 ，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依
 序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑
 ，減壓濃縮，在矽膠柱層析(乙酸乙酯/正己烷 = 1/1)
 ，得低極性物[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4-氯
 -4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-3-基]乙腈 805mg 及高
 極性物 2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氯-4H-吡啶駢[3,2-e]

五、發明說明 (132)

-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙腈 70mg。

1) [2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4-氧-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-3-基]乙腈

熔點：146°C

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 5.22 (2H, s),
7.00 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.51 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.55 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
8.54 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
8.74 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz).

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,
3-噻吡-2-基)胺基]乙腈

熔點：209-210°C

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 5.16 (2H, s),
7.62 (1H, dd, J=4.4, 8.0 Hz),
7.67 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.76 (2H, d, J=8.8 Hz),
8.56 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
8.74 (1H, dd, J=1.6, 4.4 Hz).

實施例 130

[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-(1H-四唑-5-

-134-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (133)

基甲基)-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-3-基]乙腈658mg(2 mmol)及DMF 8ml於50ml燒瓶中，攪拌加疊氮化鈉1.30克及氮化鉍1.07克，在120℃攪拌4小時。放冷後，倒入水中。次以乙酸乙酯萃取而依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑，減壓濃縮，以冷乙醇洗淨，得2,3-二氫-2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-(1H-四唑-5-基甲基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮512mg。

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 5.74 (2H, s),
6.83 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.46 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.56 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
8.54 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
8.76 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz).

質量分析值(m/z): 372.4 (M⁺)

實施例 131

[2-[N-(4-氯苯基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

混合[2-[N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)胺基]乙腈74mg(0.23mmol)及DMF 1ml在20ml燒瓶中，而攪拌加疊氮化鈉146mg及氮化鉍120mg，在120℃攪拌4小時。放冷後，倒入水中。次以乙酸乙

五、發明說明(134)

酯萃取，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑，減壓濃縮，以冷乙醇洗淨，得2-[N-(4-氯苯基)-N-(1H-四唑-5-基甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮30mg。

熔點：258-259℃

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 5.53 (2H, bs),
7.60 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
7.67 (4H, m),
8.51 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
8.72 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz)。

實施例132

[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-(3-吡啶甲基)]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及2-[N-(4-氯苯基)-N-(3-吡啶甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

在氬大氣下混合LiH 76mg(9.6mmol)及DMF 5ml在100ml燒瓶中，而連接裝有2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮800mg(2.8mmol)及DMF 10ml之溶液之滴液漏斗，以5分攪拌滴下該液，再攪拌75分。次加3-(氯甲基)吡啶鹽酸鹽680mg及DMF 5ml而攪拌92小時。反應後，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析(乙酸乙酯/

五、發明說明 (135)

正己烷 = 1/3 → 5/1), 得低極性物 [2- [(4-氯苯基) 亞胺基] -2,3-二氫-3-(3-吡啶甲基)] -4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -4-酮 690mg 及高極性物 2- [N-(4-氯苯基)-N-(3-吡啶甲基)胺基] -4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -4-酮 1.41mg。

1) [2- [(4-氯苯基) 亞胺基] -2,3-二氫-3-(3-吡啶甲基) -4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -4-酮

熔點 : 132-133°C

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 5.50 (2H, s),
 6.90 (2H, d, J=8.8Hz),
 7.36 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
 7.46 (2H, d, J=8.8Hz),
 7.52 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
 7.85 (1H, dt, J=1.6, 8.0Hz),
 8.48 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz),
 8.51 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz),
 8.67 (1H, d, J=1.6Hz),
 8.71 (1H, dd, J=2.0, 4.8Hz).

2) 2- [N-(4-氯苯基)-N-(3-吡啶甲基)胺基] -4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -4-酮

熔點 : 220-221°C

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

五、發明說明(136)

δ : 5.33 (2H, s),
 7.35 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),
 7.46 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7.59 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),
 7.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7.78 (1H, dt, $J=2.0, 8.0$ Hz),
 8.49 (1H, dd, $J=2.0, 4.8$ Hz),
 8.51 (1H, d, $J=2.0$ Hz),
 8.54 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),
 8.71 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz).

實施例 133

2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-(2,3-二氫丙基)-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

在氬大氣下混合 LiH 31mg (3.9mmol) 及 DMF 5ml 在 100 ml 燒瓶中，而連接裝有 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 800mg (2.8mmol) 及 DMF 10ml 之溶液之滴液漏斗，以 5 分攪拌滴下該液，再攪拌 45 分。次加 3-溴-1,2-丙二醇 642mg 及 DMF 2ml 而攪拌 23 小時。反應後，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析(乙酸乙酯/正己烷 = 1/1)，得 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-2,3-二氫-3-(2,3-二氫丙基)-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 467mg。

熔點：123-125°C

五、發明說明 (137)

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 3.42 (2H, dd, J=5.6, 5.6 Hz),
 4.02 (1H, m),
 4.25 (1H, dd, J=4.8, 13.2 Hz),
 4.49 (1H, dd, J=8.0, 13.2 Hz),
 4.58 (1H, t, J=5.6 Hz),
 4.84 (1H, d, J=5.2 Hz),
 6.93 (2H, d, J=8.4 Hz),
 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz),
 7.50 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
 8.49 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
 8.69 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz).

實施例 134

2-[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-3-基]丁酸乙酯

在 LiH 34mg(4.3mmol), DMF 16ml, 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮 800mg(2.8mmol) 及 4-溴丁酸乙酯 833mg, 仿實施例 127 反應及後處理, 所得殘渣在矽膠柱層析(乙酸乙酯/正己烷=1/3), 得 4-[2-(4-氯苯基)亞胺基]-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-3-基]丁酸乙酯 1.19克。

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

五、發明說明(138)

- δ : 1. 10 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$),
 2. 01 (2H, m), 2. 42 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$),
 3. 97 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$),
 4. 33 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$),
 6. 95 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 7. 48 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 7. 50 (1H, dd, $J=4.8, 8.4\text{ Hz}$),
 8. 49 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$),
 8. 69 (1H, dd, $J=2.0, 4.8\text{ Hz}$).

元素分析值 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	56.50	4.49	10.40	7.94	8.78
實驗值	56.19	4.48	10.32	7.99	8.71

實施例 135

2- [2- [2- [(4-氯苯基)亞胺基] -4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -3-基] 異吲哚 -1,3-二酮

在 LiH 30mg (3.8mmol), DMF 17ml, 2-(4-氯苯胺基) -4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -4-酮 800mg (2.8mmol) 及 N-(2-溴乙基)酞醯亞胺 1.12克, 仿實施例 127 反應及後處理, 所得殘渣在矽膠柱層析 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 1/2), 得 2- [2- [2- (4-氯苯基)亞胺基 -4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢 [3,2-e] -1,3-噻吡 -3-基] 乙基] 異吲哚 -1,3-二酮 883mg。

熔點 : 183-184°C

五、發明說明 (139)

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 4.08 (2H, t, J=5.2 Hz),
 4.59 (2H, t, J=5.2 Hz),
 6.44 (2H, d, J=8.4 Hz),
 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz),
 7.48 (1H, dd, J=4.8, 8.0 Hz),
 7.84 (4H, s),
 8.41 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
 8.69 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz).

實施例 136

2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-([1,3]二噁茂烷-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮及
 2-[N-(4-氯苯基)-N-([1,3]二噁茂烷-2-基甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

在氬大氣下混合 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 290mg (1.0mmol) 及 DMSO 1.4ml 在 30ml 燒瓶中，而攪拌加第三丁醇鉀 113mg (1.0mmol)，攪拌 1 小時後，加 KI 10mg (0.06 當量)。次加 2-溴甲基-1,3-二噁茂烷 484mg 而攪拌 15 小時。反應後，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析(乙酸乙酯/正己烷 = 1/2)，得低極性物 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-([1,3]二噁茂烷-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 36mg 及高極性物 2-[N-

五、發明說明(140)

(4-氯苯基)-N-([1,3]二噁茂烷-2-基甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮 20mg。

1) 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-([1,3]二噁茂烷-2-基甲基)-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮

熔點：121-122℃

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 3.85 (2H, m),
 3.97 (2H, m),
 4.44 (2H, d, J=5.2Hz),
 5.40 (1H, t, J=5.2Hz),
 6.96 (2H, d, J=8.8Hz),
 7.48 (2H, d, J=8.8Hz),
 7.52 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
 8.51 (1H, dd, J=1.6, 8.0Hz),
 8.71 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz).

2) 2-[N-(4-氯苯基)-N-([1,3]二噁茂烷-2-基甲基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡啶-4-酮

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 3.81 (2H, m),
 3.87 (2H, m),
 4.14 (2H, d, J=4.4Hz),
 5.27 (1H, t, J=4.4Hz),
 7.57 (1H, dd, J=4.8, 8.0Hz),
 7.60 (2H, d, J=8.4Hz),

五、發明說明(141)

7. 68 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$),

8. 51 (1H, dd, $J=1.6, 8.0\text{ Hz}$),

8. 69 (1H, dd, $J=1.6, 4.8\text{ Hz}$).

質量分析值 (m/z): 376 ($M^+ + 1$)

實施例 137

[2-[(4-氯苯基)亞胺基]-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶
駢[3,2-e]-1,3-噻吡-3-基]乙酸

混合 2-[(4-氯苯基)亞胺基]-4-氧-2,3-二氫-4H-吡
啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-3-基]乙酸乙酯 99mg (0.3mmol)
及乙醇 1ml 於 50ml 燒瓶中，而攪拌加 KOH 52mg 及乙醇 2ml
混液，在 100°C 攪拌 2 小時。反應後，減壓濃縮，加水而
以乙酸乙酯洗淨。水層以 2N 鹽酸酸化後，以乙酸乙酯萃
取而以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥
劑，減壓濃縮，以冷乙醇洗淨，得 2-[(4-氯苯基)亞胺
基]-4-氧-2,3-二氫-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-3-
基]乙酸 90mg。

質量分析值 (m/z): 348 ($M^+ + 1$)

元素分析值 ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3S$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	51.80	2.90	12.08	9.22	10.19
實驗值	52.16	2.93	11.86	9.42	10.18

實施例 138

4-氯-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)
乙醯苯胺

五、發明說明(142)

混合 2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡
-4-酮 1.826 克 (6.30 mmol) 及 吡啶 30 ml, 在 60°C 油浴攪拌
30 分來溶解後, 以 5 分在同溫滴加 乙酐 1.3 克, 再攪拌一
夜。冷卻至室溫後, 倒入約 1000 ml 冰水中。濾集結晶而
水洗, 減壓乾燥, 從二噁烷-異丙醚再結晶, 得 4-氯-N-
(4-氯-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)乙醯苯胺
991 mg。

熔點: 223.5-224.5°C (分解)

NMR(CDCl₃, TMS 內部標準)

δ: 2.20 (3H, s), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.49 (1H, dd, J=4.4, 8.0 Hz),
7.51 (2H, d, J=8.8 Hz),
8.59 (1H, dd, J=1.6, 8.0 Hz),
8.77 (1H, dd, J=1.6, 4.8 Hz).

實施例 139

N-(4-氯苯基)-N-(4-氯-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
吡-2-基)-3-胺基丙腈

用 2-氯菸鹼酸 1.00 克, 亞磺醯氯 5 ml, DMF 2 滴, 丙
酮 10 ml, N-(4-氯苯基)-3-胺基丙腈 1.15 克及 丙酮 10 ml,
仿實施例 57 反應, 從乙醇再結晶, 得 N-(4-氯苯基)-N-
(4-氯-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)-3-胺基丙
腈 1.38 克。

熔點: 177-178°C

五、發明說明(143)

元素分析值 ($C_{16}H_{11}N_4O_2SCl$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	56.06	3.23	16.34	9.35	10.34
實驗值	56.00	3.20	16.18	9.25	10.42

實施例 140

N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻
吡-2-基)-4-胺基丁腈

用 2-氯菸鹼酸 2.35 克，亞磺醯氯 5ml，DMF 2 滴，丙
酮 10ml，N-(4-氯苯基)-5-胺基戊腈 1.92 克及丙酮 15ml，
仿實施例 57 反應，從乙醇再結晶，得 N-(4-氯苯基)-N-
(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)-4-胺基戊
腈 2.05 克。

NMR($CDCl_3$, TMS 內部標準) δ : 1.88-1.95 (2H, m),2.65 (2H, t, $J=6.8$ Hz),4.10 (2H, t, $J=7.2$ Hz),

7.51-7.59 (1H, m),

7.66 (2H, d, $J=6.4$ Hz),7.71 (2H, d, $J=6.4$ Hz),8.51 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),8.69 (1H, dd, $J=2.4, 4.8$ Hz).

熔點: 139-140°C

實施例 141

N-(4-氯苯基)-N-(4-氧-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻

五、發明說明(144)

吡-2-基)-5-胺基戊腈

用2-氯苄胺1.92克，亞磺醯氯5ml，DMF 2滴，丙酮15ml，N-(4-氯苯基)-5-胺基戊腈1.92克及丙酮15ml，仿實施例57反應，從乙醇再結晶，得N-(4-氯苯基)-N-(4-氯-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡-2-基)-5-胺基戊腈0.85克。

熔點：134-135°C

元素分析值(C₁₈H₁₅N₄O₂SCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	58.30	4.08	15.11	8.65	9.56
實驗值	58.06	4.04	15.08	8.58	9.68

實施例142

2,3-二氫-2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-(5-羥戊基)-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

在氮大氣下混合LiH 35mg(4.4mmol)及DMF 5ml於100ml燒瓶中，而連接裝有2-(4-氯苯胺基)-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮800mg(2.8mmol)及DMF 10ml之溶液之滴液漏斗，以5分攪拌滴下該液，再攪拌1.5小時。次加5-氯-1-戊醇508mg及DMF 4ml，攪拌158小時。反應後，減壓濃縮，加水及乙酸乙酯來萃取。分取有機層，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，濾除乾燥劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析(乙酸乙酯/正己烷=1/1)，得2,3-二氫-2-[(4-氯苯基)亞胺基]-3-(5-羥戊基)-4H-吡啶[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮156mg。

-146-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (145)

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.38 (2H, m),
 1.48 (2H, m),
 1.73 (2H, quint, $J=7.2$ Hz),
 3.40 (2H, q, $J=6.0$ Hz),
 4.26 (2H, t, $J=7.6$ Hz),
 4.35 (1H, t, $J=4.8$ Hz),
 6.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7.47 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7.50 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz),
 8.49 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz),
 8.69 (1H, dd, $J=1.6, 4.8$ Hz).

質量分析值 (m/z) : 376 ($M^+ + 1$)

實施例 143

2-[N-(苯駢[b]噻吩-2-基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢
 [3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮

用 2-氯苄醯醯氯 278mg, 硫氰酸鉍 120mg, 2-(甲胺基) 苯駢[b]噻吩 258mg 及 丙酮 6ml, 仿實施例 102 反應, 從乙醇-乙酸乙酯再結晶, 得 2-[N-(苯駢[b]噻吩-2-基)-N-甲胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噻吡-4-酮 143mg。

熔點 : 220-221°C

元素分析值 ($C_{16}H_{11}N_3OS_2$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	59.06	3.41	12.91	19.71
實驗值	58.82	3.36	12.75	19.64

五、發明說明 (146)

以上實施例所得化合物之構造式如下表，但表中符號如下。

Me：甲基，Et：乙基，Pr：丙基，Bu：丁基，

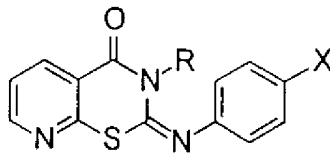
Ac：乙醯基，Ph：苯基，Bn：苄基。

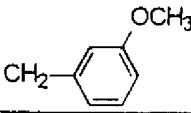
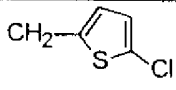
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (147)

表3



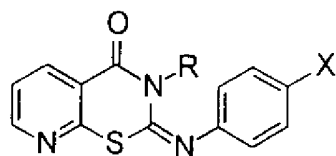
實施例	R	X	實施例	R	X
1	H	Me	2	H	Cl
3	H	Br	4	H	I
5	H	H	6	H	NO ₂
7	H	CN	8	H	OMe
9	H	CF ₃	10	H	COOEt
11-1)	n-Pr	Me	12-1)	i-Pr	Me
13-1)	n-Bu	Me	14-1)	CH ₂ CH=CH ₂	Me
15-1)	Bn	Me	16-1)	Me	Br
17-1)	n-Pr	Br	18-1)	Bn	Br
19-1)	Et	Cl	20-1)	n-Pr	Cl
21-1)	Bn	Cl	22-1)	n-Pr	I
23-1)	n-Pr	CN	24-1)	Bn	CN
25-1)	Me	OMe	26-1)	Et	OMe
27-1)	n-Pr	OMe	28-1)	i-Pr	OMe
29-1)	n-Bu	OMe	30-1)	CH ₂ CH=CH ₂	OMe
31-1)	Bn	OMe	32-1)	(CH ₂) ₂ NEt ₂	OMe
33-1)	Me	CF ₃	34-1)	Bn	COOEt
35	Me	Me	36	Et	Me
37	Me	Cl	38	Me	I
39	Me	CN	40	Me	NO ₂
41	n-Pr	NO ₂	42	Bn	NO ₂
43	Bn	I	44	Me	H
45	Et	H	46	n-Pr	H
47	i-Pr	H	48	n-Bu	H
49	CH ₂ CH=CH ₂	H	50	Bn	H
51	(CH ₂) ₂ NEt ₂	Me	52	(CH ₂) ₂ NEt ₂	H
53	n-Pr	CF ₃	54	Bn	CF ₃
55	Me	COOEt	56	n-Pr	COOEt
103-1)		Cl	104-1)		Cl
105-1)	CH ₂ C≡CH	Cl	123-1)	CH ₂ CH ₂ OH	Cl

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

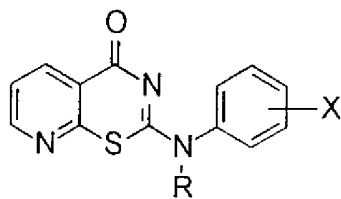
五、發明說明 (148)

表 4



實施例	R	X	實施例	R	X
124-1)	CH ₂ CH ₂ OMe	Cl	125-1)	CH ₂ CH ₂ O ^o CCH ₃	Cl
126-1)	CH ₂ ^o CCH ₃	Cl	127-1)	CH ₂ ^o COEt	Cl
128-1)	CH ₂ ^o CNH ₂	Cl	129-1)	CH ₂ CN	Cl
130	CH ₂ -	Cl	132-1)	CH ₂ -	Cl
133	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	Cl	134	CH ₂ CH ₂ CH ₂ O ^o COEt	Cl
135	CH ₂ CH ₂ -	Cl	136-1)	CH ₂ -	Cl
137	CH ₂ COOH	Cl	142	CH ₂ (CH ₂) ₄ OH	Cl

表 5



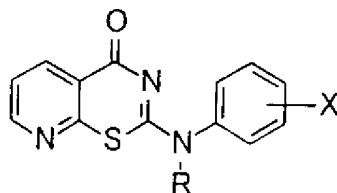
實施例	R	X	實施例	R	X
11-2)	n-Pr	<i>p</i> -Me	12-2)	i-Pr	<i>p</i> -Me
13-2)	n-Bu	<i>p</i> -Me	14-2)	allyl	<i>p</i> -Me
15-2)	Bn	<i>p</i> -Me	16-2)	Me	<i>p</i> -Br
17-2)	n-Pr	<i>p</i> -Br	18-2)	Bn	<i>p</i> -Br
19-2)	Et	<i>p</i> -Cl	20-2)	n-Pr	<i>p</i> -Cl
21-2)	Bn	<i>p</i> -Cl	22-2)	n-Pr	<i>p</i> -I
23-2)	n-Pr	<i>p</i> -CN	24-2)	Bn	<i>p</i> -CN
25-2)	Me	<i>p</i> -OMe	26-2)	Et	<i>p</i> -OMe
27-2)	n-Pr	<i>p</i> -OMe	28-2)	i-Pr	<i>p</i> -OMe

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(149)

表6



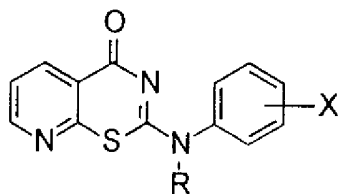
實施例	R	X	實施例	R	X
29-2)	n-Bu	<i>p</i> -OMe	30-2)	CH ₂ CH=CH ₂	<i>p</i> -OMe
31-2)	Bn	<i>p</i> -OMe	32-2)	(CH ₂) ₂ NEt ₂	<i>p</i> -OMe
33-2)	Me	<i>p</i> -CF ₃	34-2)	Bn	<i>p</i> -COOEt
57	Et	<i>p</i> -Me	58	Me	H
59	n-Pr	H	60	i-Pr	H
61	Bn	H	62	Et	<i>p</i> -Br
63	Me	<i>p</i> -NO ₂	64	Me	<i>p</i> -Cl
65	n-Pr	<i>p</i> -CF ₃	66	Bn	<i>p</i> -CF ₃
67	Me	<i>p</i> -COOEt	68	n-Pr	<i>p</i> -COOEt
72	Me	<i>m</i> -Me	73	Me	<i>o</i> -Me
75	Me	<i>p</i> -OCF ₃	87	Et	<i>m</i> -OMe
88	Et	<i>p</i> -i-Pr	89	Et	<i>p</i> -Ac
93	Me	<i>p</i> -NHOH	94	Me	<i>p</i> -NH ₂
98	CH ₂ CH ₂ OH	H	102	Me	<i>p</i> -F
103-2)		<i>p</i> -Cl	104-2)		<i>p</i> -Cl
105-2)	CH ₂ C≡CH	<i>p</i> -Cl	112	Me	<i>p</i> -
113	Me	<i>p</i> -Ph	114	Me	<i>p</i> -CH ₂ CN
115	Me	<i>p</i> -CH ₂	116	Me	<i>p</i> -CH ₂ COOH
117	Me	<i>p</i> -COOH	123-2)	CH ₂ CH ₂ OH	<i>p</i> -Cl
124-2)	CH ₂ CH ₂ OMe	<i>p</i> -Cl	125-2)	CH ₂ CH ₂	<i>p</i> -Cl
126-2)		<i>p</i> -Cl	127-2)		<i>p</i> -Cl
128-2)		<i>p</i> -Cl	129-2)	CH ₂ CN	<i>p</i> -Cl
131		<i>p</i> -Cl	132-2)		<i>p</i> -Cl

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

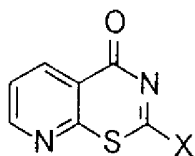
五、發明說明 (150)

表 7



實施例	R	X	實施例	R	X
136-2)		<i>p</i> -Cl	138		<i>p</i> -Cl
139	CH ₂ CH ₂ CN	<i>p</i> -Cl	140	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN	<i>p</i> -Cl
141	CH ₂ (CH ₂) ₄ CN	<i>p</i> -Cl			

表 8



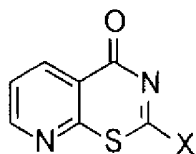
實施例	X	實施例	X
74		77	
78		79	
81		85	
86		90	
97		99	
100		118	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (151)

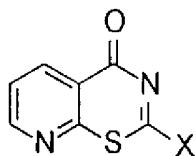
表 9



實施例	X
119	
121	
143	

實施例	X
120	
122	

表 10



實施例	X
69	
71	
80	
84	
106	

實施例	X
70	
76	
83	
91	
107	

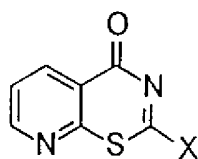
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

水

訂

五、發明說明 (152)

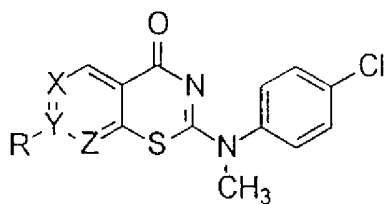
表 1 1



實施例	X
108	
110	

實施例	X
109	
111	

表 1 2



實施例	X	Y	Z	R
82	CH	C	N	CH ₃
92	CH	C	N	Ph
95	CH	N	CH	無
96	N	C	CH	H

表 1 3

實施例	構造式
101	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

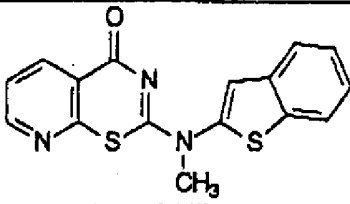
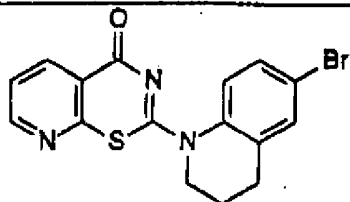
製

訂

製

五、發明說明(153)

紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用

例	構造	IC ₅₀ (μ M)
143		3.1
83		5.9

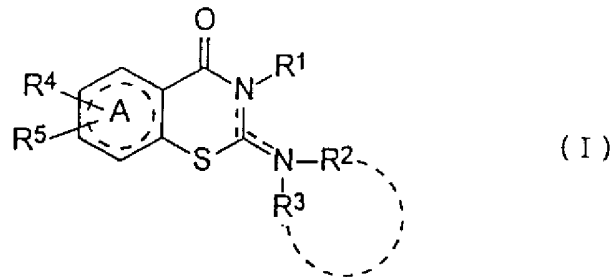
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：具抑制紅藻胺酸所致神經細胞毒性之藥理作用之吡啶嘧啶噻吩類化合物及其醫藥組合物)

基於紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙劑之神經細胞保護劑，及可當作基於紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙之神經細胞保護劑之如下式(I)吡啶嘧啶噻吩衍生物或其製藥容許鹽。



(式中A環：吡啶環， $\text{S}=\text{N}=\text{N}$ ： $\text{S}=\text{N}=\text{N}$ 或 $\text{S}=\text{N}=\text{N}$)

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 及 R^5 ：相同或相異，各為H，可有取代基之低烷基，環烷基，烯基，芳基，羧基，低烷氧羰基，或不存在，或 R^2 與 R^3 共形成可有低烷基取代而可稠合苯環之可有其他N雜原子之含N雜環)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

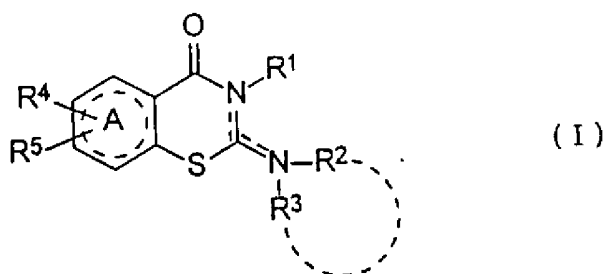
線

89 8 28

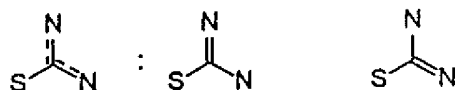
四、中文發明摘要(發明之名稱:)

PYRIDOTHIAZINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION
THEREOF HAVING PHARMACOLOGICAL EFFECT ON INHIBITION OF
NERVE CYTOTOXIC CAUSED BY KAINIC ACID

Kainic acid nerve cytotoxic inhibitor and
pyridothiazine derivative of the formula (I)



(wherein A ring: pyridine ring



R^1-R^5 : same or different, H, unsubstituted or substituted
lower alkyl, cycloalkyl, alkenyl, aryl, carboxyl, lower
alkoxycarbonyl, or absent, or R^2 and R^3 formed together an
N containing heterocycle may have another N as hetero
atom, maybe condensed with benzene ring and maybe
substituted with lower alkyl)
and the pharmaceutical acceptable salt thereof.

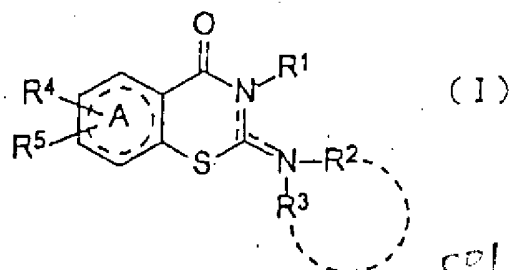
90-5-3

六、申請專利範圍

第 85114007 號「具抑制紅藻胺酸所致神經細胞毒性之藥理作用之吡啶嘧噻吡類化合物及其醫藥組合物」專利案
(90 年 5 月 3 日修正)

申請專利範圍：

1. 一種用於抑制紅藻胺酸所致神經細胞毒性之醫藥組合物，其係包含如式 (I) 所示之吡啶嘧噻吡化合物或其製藥容許鹽



(式中 A 環：吡啶環，

R^1 及 R^3 ：一方不存在，他方為 $C_{1..6}$ 烷基，

R^2 ：式 。

D 環：苯環或噻吩環

R^6 及 R^7 ：相同或相異，各為， $C_{1..6}$ 烷基， $C_{1..4}$ 烷酯基， $C_{5..6}$ 環烷基，苯基， $C_{1..6}$ 烷氧基，鹵低烷氧基，羧基， $C_{1..4}$ 烷氧羰基， R^3 ，氰基，胺基，羥胺基，或 R^6 與 R^7 共形成可有選自，及之 1 種雜原子 1~2 個之 5~6 員環而可有 $C_{1..4}$ 烷基取代基，

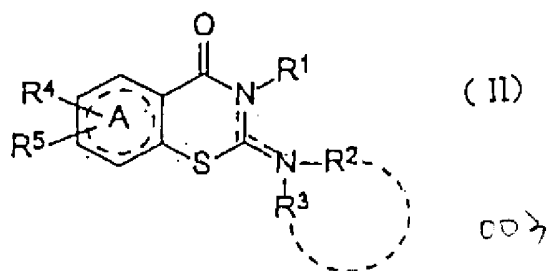
但 R^2 與 R^3 也可共形成可含另外雜氮原子之含氮 5~7 員雜環而與可有鹵素或 $C_{1..4}$ 烷基之苯環稠合，

R^4 及 R^5 ：相同或相異，各為 H， $C_{1..6}$ 烷基，或苯基

六、申請專利範圍

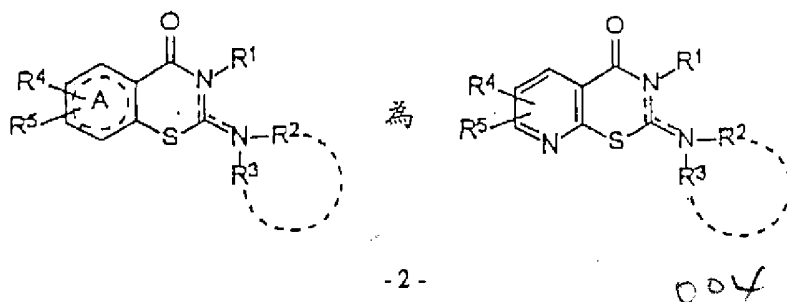
但若 R^1 為甲基時，則 R^6 或 R^7 中任一方為氫及甲基以外之基，若 R^3 為甲基時，則 R^6 或 R^7 中任一方為氫以外之基)。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其係作為神經細胞保護劑。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其係作為神經變性疾病，精神疾病，疼痛及青光眼之治療劑。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其係作為亨丁鈍氏舞蹈病，巴金森氏病，癲癇，阿滋海默氏病，老人癡呆症，及腦絕血，缺氧，糖尿病，低血糖，藥物依賴性，頭部外傷，肌肉萎縮性側索硬化症及多發性硬化症之治療劑。
5. 一種如下式 (II) 吡啶駢噻化合物或其製藥容許鹽



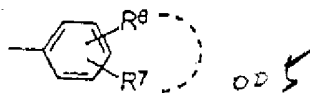
(式中各取代基如申請專利範圍第 1 項所定義)。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中



六、申請專利範圍

7. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 R^2 為



8. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其係 2-[N-甲基-N-(4-氯苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮；2-[N-甲基-N-(3-甲苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮；2-[N-甲基-N-(4-溴苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮；2-[n-乙基-N-(3,4-亞甲二氧苯基)胺基]-4H-吡啶駢[3,2-e]-1,3-噁吡啶-4-酮或彼等之製藥容許鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

台 小

申請日期	85. 11. 15
案 號	85114007
類 別	C07D513/04, A61K31/54

修正 89-8-28 A4
補充

446708

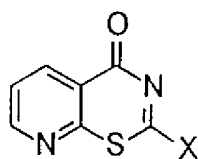
(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	具抑制紅藻胺酸所致神經細胞毒性之藥理作用之吡啶駢噻吡類化合物及其醫藥組合物(88年8月24日修正)
	英 文	PYRIDOTHIAZINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF HAVING PHARMACOLOGICAL EFFECT ON INHIBITION OF NERVE CYTOTOXIC CAUSED BY KAINIC ACID
二、發明 創作人	姓 名	1. 宋倉淳一 2. 井波寬 3. 安永智之 4. 平野祐明 5. 坂本修一 6. 大野和茂 7. 岡田正路 8. 塚本紳一
	國 籍	1. ~ 8. 皆屬日本
	住、居所	1. 茨城縣筑波市二の宮二丁目 5 番 9-224 2. 茨城縣筑波市二の宮三丁目 13 番 1-403 3. 茨城縣牛久市南三丁目 13 番 18 4. 茨城縣筑波市二の宮二丁目 5 番 9-406 5. 茨城縣牛久市神谷六丁目 19 番地 27 6. 茨城縣筑波市二の宮二丁目 5 番 9-219 7. 茨城縣筑波市春日二丁目 35 番 9-219 8. 茨城縣筑波市小野川 4-14
三、申請人	姓 名 (名稱)	山之內製藥股份有限公司 (山之內製藥株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町二丁目 3 番 11 號
	代 表 人 姓 名	小野田正愛

五、發明說明 (152)

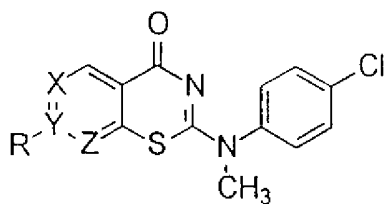
表 1 1



實施例	X
108	
110	

實施例	X
109	
111	

表 1 2



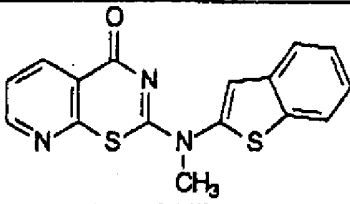
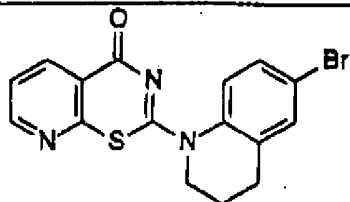
實施例	X	Y	Z	R
82	CH	C	N	CH ₃
92	CH	C	N	Ph
95	CH	N	CH	無
96	N	C	CH	H

表 1 3

實施例	構造式
101	

五、發明說明(153)

紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙作用

例	構造	IC ₅₀ (μ M)
143		3.1
83		5.9

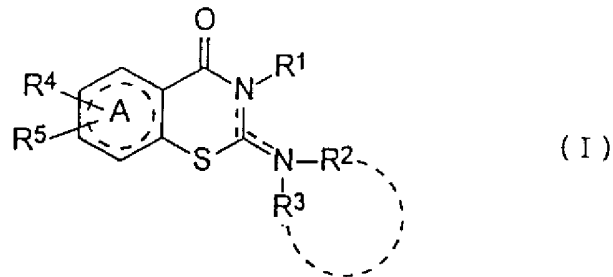
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：具抑制紅藻胺酸所致神經細胞毒性之藥理作用之吡啶嘧啶噻吩類化合物及其醫藥組合物)

基於紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙劑之神經細胞保護劑，及可當作基於紅藻胺酸神經細胞毒性阻礙之神經細胞保護劑之如下式(I)吡啶嘧啶噻吩衍生物或其製藥容許鹽。



(式中 A 環：吡啶環， $\text{S}=\text{N}=\text{N}$ ： $\text{S}=\text{N}=\text{N}$ 或 $\text{S}=\text{N}=\text{N}$)

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 及 R^5 ：相同或相異，各為 H，可有取代基之低烷基，環烷基，烯基，芳基，羧基，低烷氧羰基，或不存在，或 R^2 與 R^3 共形成可有低烷基取代而可稠合苯環之可有其他 N 雜原子之含 N 雜環)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

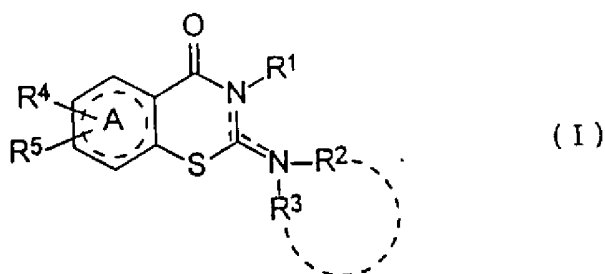
線

89 8 28

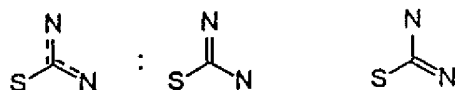
四、中文發明摘要(發明之名稱:)

PYRIDOTHIAZINE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION
THEREOF HAVING PHARMACOLOGICAL EFFECT ON INHIBITION OF
NERVE CYTOTOXIC CAUSED BY KAINIC ACID

Kainic acid nerve cytotoxic inhibitor and
pyridothiazine derivative of the formula (I)



(wherein A ring: pyridine ring



R^1-R^5 : same or different, H, unsubstituted or substituted
lower alkyl, cycloalkyl, alkenyl, aryl, carboxyl, lower
alkoxycarbonyl, or absent, or R^2 and R^3 formed together an
N containing heterocycle may have another N as hetero
atom, maybe condensed with benzene ring and maybe
substituted with lower alkyl)
and the pharmaceutical acceptable salt thereof.

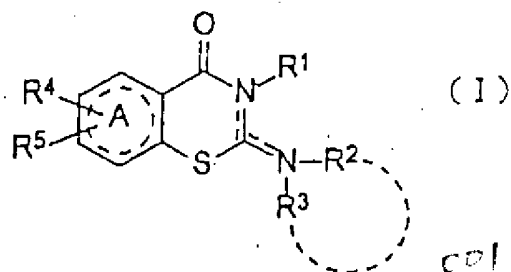
90-5-3

六、申請專利範圍

第 85114007 號「具抑制紅藻胺酸所致神經細胞毒性之藥理作用之吡啶嘧噻吡類化合物及其醫藥組合物」專利案
(90 年 5 月 3 日修正)

申請專利範圍：

1. 一種用於抑制紅藻胺酸所致神經細胞毒性之醫藥組合物，其係包含如式 (I) 所示之吡啶嘧噻吡化合物或其製藥容許鹽



(式中 A 環：吡啶環，

R^1 及 R^3 ：一方不存在，他方為 $C_{1..6}$ 烷基，

R^2 ：式  。

D 環：苯環或噻吩環

R^6 及 R^7 ：相同或相異，各為， $C_{1..6}$ 烷基， $C_{1..4}$ 烷酯基， $C_{5..6}$ 環烷基，苯基， $C_{1..6}$ 烷氧基，鹵低烷氧基，羧基， $C_{1..4}$ 烷氧羰基， R^3 ，氟基，胺基，羥胺基，或 R^6 與 R^7 共形成可有選自，及之 1 種雜原子 1~2 個之 5~6 員環而可有 $C_{1..4}$ 烷基取代基，

但 R^2 與 R^3 也可共形成可含另外雜氮原子之含氮 5~7 員雜環而與可有鹵素或 $C_{1..4}$ 烷基之苯環稠合，

R^4 及 R^5 ：相同或相異，各為 H， $C_{1..6}$ 烷基，或苯基