

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

97.5.30 修正頁
年 月 日 補充

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96/22242

※申請日期：96.6.21

※IPC 分類：

C07D 487/02 (2006.01)

A61K 31/49 ()

一、發明名稱：(中文/英文)

吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物

A PYRAZOLO [1,5-a] PYRIMIDINE COMPOUND

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

田邊三菱製藥股份有限公司

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

代表人：(中文/英文)(簽章) 葉山夏樹 / HAYAMA, NATSUKI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中心區道修町3丁目2番10號

2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan

國籍：(中文/英文) 日本國/JAPAN

三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 谷本晃一 / TANIMOTO, KOICHI

2. 大井真利子 / OI, MARIKO

3. 坪井康範 / TSUBOI, YASUNORI

4. 盛谷恭典 / MORITANI, YASUNORI

國籍：(中文/英文)

1. 至 4. 日本國 / JAPAN

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國 2006 年 7 月 5 日 特願 2006-185036 （主張優先權）
2. 美 國 2006 年 7 月 10 日 60/819,388 （主張優先權）
3. 日本國 2007 年 1 月 19 日 特願 2007-009706 （主張優先權）
4. 日本國 2007 年 3 月 9 日 特願 2007-059332 （主張優先權）
5. 日本國 2007 年 4 月 20 日 特願 2007-111340 （主張優先權）

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

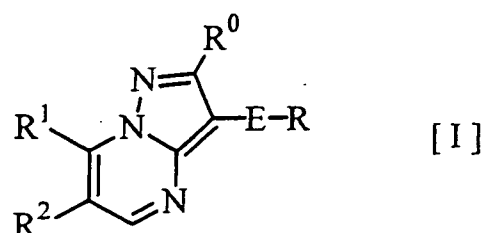
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種具有 CB1 受體拮抗活性之下式 [I] 吡唑并 [1,5-a] 嘧啶化合物：

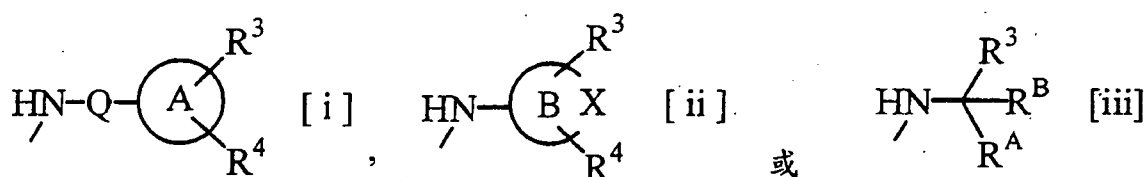


其中 R^1 及 R^2 為相同或相異且各自為視需要經取代之芳基等，

R^0 為氫原子、烷基等，

E 為下式基團： $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ，

R 為下式 [i]、[ii] 或 [iii] 之基團等：



環 A 為 (a) 視需要稠合至苯環之 C_{3-8} 環烷基或 (b) 苯環，
Q 為單鍵或亞甲基，

環 B 為 4 員至 7 員脂肪族雜環基，該環系基團係透過其環碳原子鍵結至相鄰氮原子，X 為硫原子等，

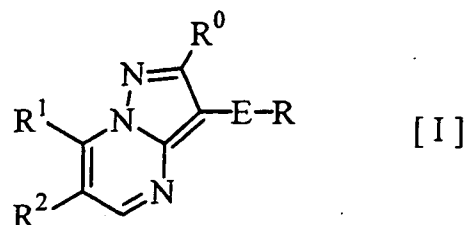
R^3 為視需要經烷硫基取代之烷基，

R^4 為氫原子、烷基等，

R^A 及 R^B 中之一者為烷基等，另一者為氫原子、烷基等或其醫藥上可接受之鹽。

六、英文發明摘要：

The present invention provides a pyrazolo[1,5-a]pyrimidine compound, having CB1 receptor-antagonizing activity, of the following formula [I]:

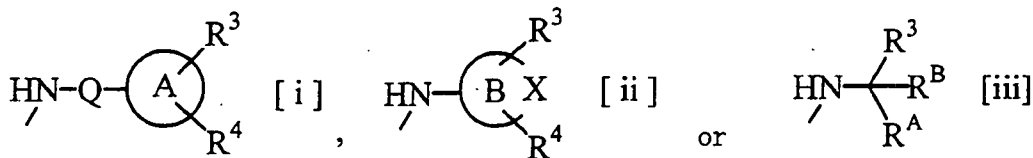


in which R^1 and R^2 are the same or different and each an optionally substituted aryl group etc,

R^0 is hydrogen atom, an alkyl group etc,

E is a group of the formula: $-C(=O)-$ or $-SO_2-$,

R is a group of the following formula [i], [ii] or [iii] etc:



Ring A is (a) a C_{3-8} cycloalkyl group optionally fused to a benzene ring or (b) a benzene ring, Q is a single bond or a methylene group,

Ring B is a 4- to 7-membered aliphatic heterocyclic group, said cyclic group binding via its ring-carbon atom to the adjacent nitrogen atom, X is sulfur atom etc,

R^3 is an alkyl group optionally substituted by an alkylthio group,

R^4 is hydrogen atom, an alkyl group etc,

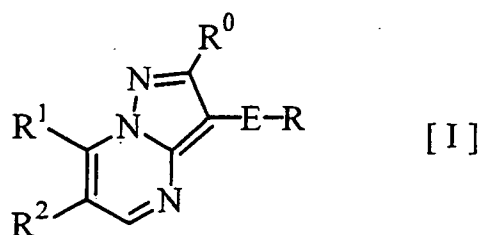
one of R^A and R^B is an alkyl group etc, and the other is hydrogen atom, an alkyl group etc, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

七、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物或其醫藥上可接受之鹽，其具有強力中樞大麻受體(cannabinoid receptor, CB1)拮抗活性，因此可用作為藥物。

【先前技術】

眾所周知，經由攝食大麻，可能產生多種精神反應或神經反應諸如時間感或空間感錯亂、欣快症(euphoria)、記憶改變、止痛、幻覺等。通稱為「大麻」之化合物包括德他 9-四氫大麻酚(delta 9-tetrahydro-cannabinol, delta 9-THC)負責其中多種此等反應。大麻的作用被認為係經由化合物與其內生性特異性/高度親和力受體間之交互作用所產生。已經識別且轉殖兩種大麻受體亞型(CB1 及 CB2)。CB1 受體係分布於中樞神經系統(CNS)各區包括腦部(Nature, vol. 346, 1990, pp561-564)，而 CB2 受體係分布於免疫系統包括脾臟(Nature, Vol. 365, 1993, pp61-65)。

對此種大麻受體具有親和力之物質(促效劑、拮抗劑或反促效劑)可產生多種類似大麻的藥理作用。特別，對中樞 CB1 受體具有親和力之物質可用於治療 CNS 疾病，諸如精神病症、神經病症等。

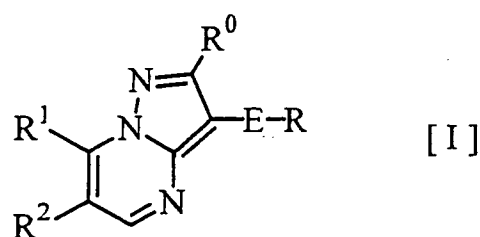
已知多種化合物包括吡唑-3-碳醯胺(pyrazol-3-carboxamide)化合物諸如 SR141716(Life Science, Vol. 63, 1998, PL113-117)、4,5-二氫-吡唑化合物諸如 SLV-319(Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 47(3), 2004,

p.627-643)、二氫吡唑并[3,4-c]吡啶-7-酮化合物、2H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-7(6H)-酮化合物(WO2004/094417), 1-[2-及/或 3-(經取代之芳基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基]哌啶化合物(WO2004/069838)等作為對此種大麻受體有親和力之物質。同時, 本案申請人提出針對吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳醯胺(pyrazol[1,5-a]pyrimidine-3-carboxamide)或磺醯胺(sulfonamide)化合物之專利申請案(WO2007/046548)。其中進行至少 SR141716 及 SLV-319 作為食慾減退劑(anorexigenics)(抗肥胖劑)之功效的臨床研究中。

【發明內容】

本發明之目的係提供一種具有強力 CB1 受體拮抗活性因此可用作為藥物之新穎吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物。

本發明係關於一種式[I]的新穎吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中

R^1 及 R^2 為相同或相異, 其各自為視需要經取代之芳基或視需要可經取代之飽和或不飽和雜環基,

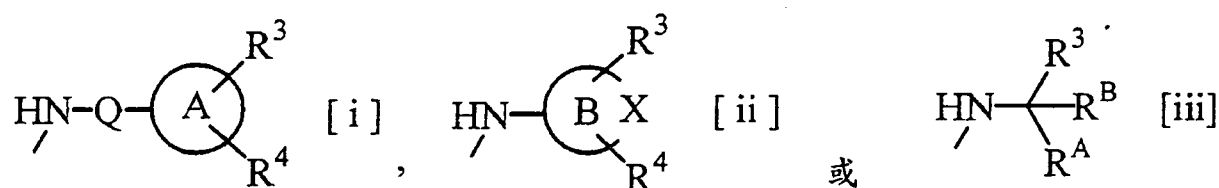
R^0 為(a)氫原子;(b)視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基;(c)烷氧基烷基(alkyloxyalkyl);(d)下式基團:
 $-\text{CON}(R^e)(R^f)$;(e)胺基烷基, 該基團之胺基部分視需要經

以 1 至 2 個烷基取代；(f)視需要經選自於烷基、烷基羰基及烷基磺醯基之基團取代之胺基；(g)4 員至 6 員 (4-6 membered) 含氮脂肪族雜環基；(h)下式基團： $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{01})(\text{R}^{02})$ ；(i)下式基團： $-\text{NHCONHR}^{03}$ ；(j)視需要經羥基取代之烷氧基；(k)羥基烷基；或(l)羧基， R^e 及 R^f 為相同或相異且各自為氫原子、烷基或二烷基胺基， R^{01} 及 R^{02} 為相同或相異且各自為氫原子、烷基或胺甲醯基烷基(carbamoylalkyl)， R^{03} 為氫原子或烷基，

E 為下式基團： $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ，

R 為

(A)下式 [i]、[ii]或[iii]之基團：



此時 R^0 為(a)氫原子；(b)視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基；(c)烷氧基烷基；(e)胺基烷基，該基團之胺基部分視需要經以 1 至 2 個烷基取代；(f)視需要經選自於烷基、烷基羰基及烷基磺醯基之基團取代之胺基；(g)4 員至 6 員含氮脂肪族雜環基；或(j)視需要經羥基取代之烷氧基以及

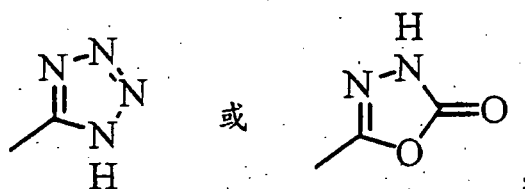
(B)(a)烷氧基或(b)下式基團： $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ ，此時 R^0 為下式基團： $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{01})(\text{R}^{02})$ ；下式基團： $-\text{NHCONHR}^{03}$ ；下式基團： $-\text{CON}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$ ；羧基或羥基烷基，

環 A 為(a)視需要稠合至苯環之 C_{3-8} 環烷基或(b)苯環，Q 為單鍵或亞甲基(methylene)，

環 B 為 4 員至 7 員脂肪族雜環基，該環系基團係透過其環碳原子而鍵結至相鄰氮原子，X 為硫原子、下式基團： $-\text{SO}-$ 、下式基團： $-\text{SO}_2-$ 、氧原子或下式基團： $-\text{NR}^k-$ ， R^k 為烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基磺醯基、視需要經 1 個或 2 個烷基取代之胺磺醯基、或視需要經 1 個或 2 個烷基取代之胺甲醯基(carbamoyl)，

R^3 為 (a) 視需要經選自於羥基、胺基、醯基胺基(acylamino)、二烷基胺甲醯基-胺基(dialkylcarbamoyl-amino group)、烷基磺醯基-胺基(alkylsulfonyl-amino group)及二烷基胺磺醯基-胺基(dialkylsulfamoyl-amino group)中之基團取代之烷基；(b) 氰基；(c) 羧基；(d) 烷氧基羰基；(e) 下式基團： $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ ；(f) 下式基團： $-\text{CON}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ ；(g) 下式基團：

或



(h) 羥基， R^a 及 R^b 為相同或相異且各自為氫原子、羥基、氰基、烷基、氰基烷基、三鹵烷基(trihalogenoalkyl)、羥基烷基、烷氧基烷基、環烷基、醯基、烷基磺醯基或胺基烷基(該基團之胺基部分視需要經 1 個或 2 個烷基取代)，或 R^a 及 R^b 兩者彼此於其末端結合而與相鄰氮原子共同形成視需要含有除了該氮原子之外選自於硫原子及氧原子之一個雜原子之飽和或不飽和含氮雜環基，

R^4 為 (a) 氫原子；(b) 烷基；(c) 氰基；(d) 羧基；(e) 烷基羧基；(f) 烷氧基羧基；(g) 下式基團： $-\text{CON}(R^c)(R^d)$ ；(h) 苯基；(i) 苄基；或 (j) 鹽基胺基， R^c 及 R^d 為相同或相異且各自為氫原子或烷基，

R^A 及 R^B 中之一者為 (a) 視需要經羥基、烷氧基、胺基、烷基胺基或二烷基胺基取代之烷基；(b) 視需要經 1 個至 2 個選自於鹵素原子、烷氧基及三鹵烷基之基團取代之苯基；(c) 苄基；(d) 雜芳基；或 (e) 環烷基而 R^A 及 R^B 中之另一者為 (a) 氫原子；或 (b) 視需要經羥基、烷氧基、胺基、烷基胺基或二烷基胺基取代之烷基，

R^5 及 R^6 為如下：

(A) R^5 及 R^6 中之一者為氫原子或烷基，而另一者為 (a) 視需要經 1 至 3 個選自於下列之基團取代之烷基：鹵素原子、羥基、氰基、烷氧基、環烷基、視需要經 1 個或 2 個烷基取代之胺基、烷硫基 (alkylthio group)、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、醯基、視需要經取代之芳基及視需要經取代之飽和或不飽和雜環基；(b) 視需要經取代之環烷基；(c) 下式基團： $-\text{N}(R^8)(R^9)$ ；(d) 視需要經取代之芳基；或 (e) 視需要經取代之飽和或不飽和雜環基，或

(B) R^5 及 R^6 兩者彼此於其末端結合而與相鄰氮原子共同形成一個飽和或不飽和含氮雜環基，

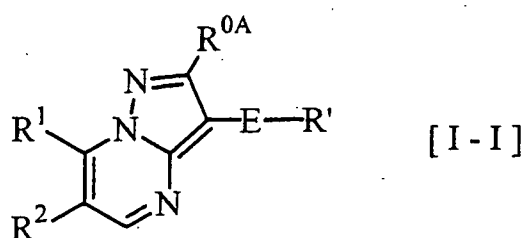
R^8 及 R^9 中之一者為氫原子或烷基，而另一者為 (a) 視需要經 1 至 3 個選自於鹵素原子、氰基及芳基中之基團取代之烷基；(b) 視需要經取代之環烷基；(c) 視需要經取代之

芳基；(d)醯基；或(e)視需要經取代之飽和或不飽和雜環基，

但排除 6-苯基-7-(4-氯苯基)-3-(N-異丙基胺甲醯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-異丙基胺甲醯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氰基-4-四氫硫哌喃基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(α -二甲基苄基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(α -甲基苄基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氰基苄基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；及 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氫-噻吩-3-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶。

【實施方式】

作為一個實施例，本發明包括一種式[I-I]化合物或其醫藥上可接受之鹽：

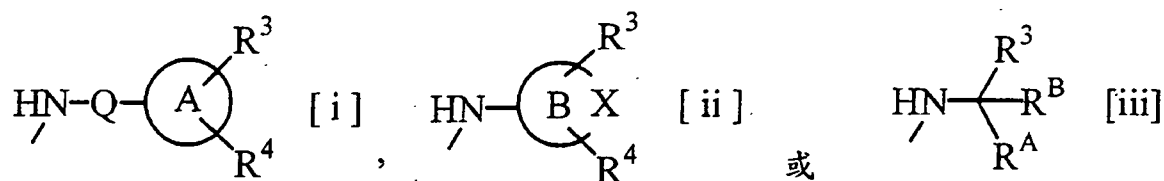


其中

R^{0A} 為 (a) 氫原子；(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基；(c) 烷氧基烷基；(d) 胺基烷基，該基團之胺基部分

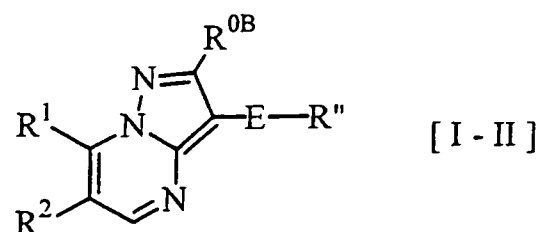
視需要經 1 至 2 個烷基取代；(e)視需要經選自於烷基、烷基羰基及烷基磺醯基中之基團取代之胺基；(f) 4 員至 6 員含氮脂肪族雜環基；或(g)視需要經一個羥基取代之烷氧基，

R' 為下式 [i]、[ii] 或 [iii] 之基團：



及其它符號係與前文定義相同，但排除 6-苯基-7-(4-氯苯基)-3-(N-異丙基胺甲醯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-異丙基胺甲醯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氯基-4-四氫硫哌喃基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(α -二甲基苄基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(α -甲基苄基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；及 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氯基苄基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶。

此外，作為另一個實施例，本發明也包括一種式 [I-II] 之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中

R^{0B} 為下式基團： $-\text{SO}_2\text{N}(R^{01})(R^{02})$ ；下式基團： $-\text{NHCONHR}^{03}$ ；下式基團： $-\text{CON}(R^e)(R^f)$ ；羧基；或羥基烷基， R^{01} 及 R^{02} 為相同或相異且各自為氫原子、烷基或胺甲鹽基烷基， R^{03} 為氫原子或烷基， R^e 及 R^f 為相同或相異且各自為氫原子、烷基或二烷基胺基，

R'' 為烷氧基或下式基團： $-\text{N}(R^5)(R^6)$ 及其它符號係與前文定義相同，但排除 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶。

於本發明化合物[I]中之 R^1 及/或 R^2 為芳基之情況下，該芳基之實例包含 6 員至 10 員單環或雙環芳基，諸如苯基或萘基，其中以苯基為佳。

於本發明化合物[I]中之 R^1 及/或 R^2 為飽和或不飽和雜環基之情況下，該雜環基之實例包含含有選自於硫原子、氧原子及氮原子中之 1 至 3 個雜原子之飽和或不飽和 5 員至 7 員雜單環基。該雜環基之更具體實例可為 5 員至 6 員含氧雜環基諸如呋喃基、四氫呋喃基、哌喃基或四氫哌喃基；5 員至 6 員含硫雜環基諸如噻吩基、四氫噻吩基、硫哌喃基或四氫硫哌喃基；或 5 員至 7 員含氮雜環基諸如吡

咯啉基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啉基、哌啉基、嘧啉基、吡嗪基(pyrazinyl group)、嗒嗪基(pyridazinyl group)、嗎啉基(morpholinyl group)、硫嗎啉基、或吡環庚基(azacycloheptyl group)。其中以 5 員至 6 員含硫或含氮雜單環基諸如噻吩基、吡咯啉基、哌啉基、或吡啉基為佳。

R^1 及/或 R^2 中之芳基可經以選自於下列之相同或相異之 1 至 3 個基團取代：鹵素原子、氰基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷氧基、視需要經 1 至 2 個烷基取代之胺基、烷硫基、烷基亞磺醯基、及烷基磺醯基。

於 R^1 及/或 R^2 中之飽和或不飽和雜環基可經以選自於下列之相同或相異的 1 至 3 個基團取代：鹵素原子、氰基、酮基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基、烷氧基烷基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷氧基、烷氧基烷氧基、視需要經 1 至 2 個烷基取代之胺基、烷硫基、烷基亞磺醯基、及烷基磺醯基。

於本發明化合物[I]中之 R^0 或 R^{0A} 為 4 至 6 員含氮脂肪族雜環基之情況下，該脂肪族雜環基之實例包含吡啶基(azetidyl group)、吡咯啉基、咪唑啉基、哌啉基、哌嗪基(piperazinyl group)及嗎啉基。

於 R^3 [下式基團： $-N(R^a)(R^b)$ 或下式基團： $-\text{CON}(R^a)(R^b)$] 中之飽和或不飽和含氮雜環基之實例包括 5 員至 6 員含氮雜單環基，諸如吡咯基、吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、嗎

啉基或硫嗎啉基。其中以吡咯啉基或嗎啉基為佳。

於 R^A 或 R^B 為雜芳基之情況下，此等雜芳基之實例包括 5 員至 6 員含氮單環雜芳基，諸如吡啶基。

於化合物 [I] 之 R^5 、 R^6 、 R^8 或 R^9 為環烷基之情況下，該環烷基可經以選自於下列之 1 至 2 個基團取代：(a) 氰基、(b) 烷基、(c) 羧基、(d) 烷氧基羰基 (alkyloxycarbonyl group)、(e) 視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺基以及 (f) 視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺甲鹽基。

於 R^5 、 R^6 、 R^8 或 R^9 中之芳基的實例包括 6 員至 10 員單環芳基或雙環芳基，諸如苯基或萘基，其中以苯基為佳。該芳基可經以一或二個鹵素原子取代。

於 R^5 、 R^6 、 R^8 或 R^9 為飽和或不飽和雜環基之情況下，該雜環基之實例包括 (a) 飽和或不飽和 4 員至 7 員雜單環基，該雜單環基含有 1 至 4 個選自於氧原子、硫原子及氮原子中之雜原子；(b) 經由前述雜單環基與選自於 C_{3-8} 環烷基、5 至 6 員單環芳基、及飽和或不飽和 4 員至 7 員雜單環基中之 1 個或兩個其它環系基團稠合所形成之飽和或不飽和 8 員至 15 員含氮雙環雜環基或三環雜環基，該雜單環基含有 1 至 4 個選自於氧原子、硫原子及氮原子中之雜原子；以及 (c) 飽和或不飽和 8 員至 11 員含氮螺雜環基 (spiro-heterocyclic group)。

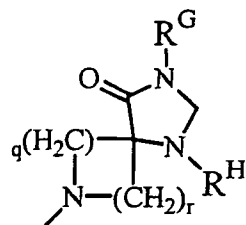
於 R^5 、 R^6 、 R^8 或 R^9 中之飽和或不飽和雜環基之實例包括：

(A) 選自於下列之飽和或不飽和含氧或含硫雜環基：呋

喃基、四氫呋喃基、哌喃基、四氫哌喃基、噻環丁基 (thiacyclobutyl group)、噻吩基、四氫噻吩基、硫哌喃基、四氫硫哌喃基、苯并呋喃基 (benzofuranyl group)、二氫苯并呋喃基、異苯并呋喃基、吡喃基 (chromanyl group)、異吡喃基 (isochromanyl group)、吡烯基 (chromenyl group)、異吡烯基、苯并噻吩基及二氫苯并噻吩基；或

(B)選自於下列之飽和或不飽和含氮雜環基：吡啶基、吡咯啉基、吡咯啉基 (pyrrolinyl group)、咪唑啉基、咪唑啉基 (imidazolinyl group)、吡啶基、吡啶基、吡咯基、2H-吡咯基、咪唑基、吡唑基、二氫吡唑基、噻唑啉基、噻唑基、異噻唑基、異噻唑基 (isoxazolyl group)、噻唑啉基 (oxazolidinyl group)、吡啶基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、四氫嘧啶基、嗒嗪基、嗎啉基、吡嗪基 (azocinyl group)、吡環庚基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡嗪基、異吡嗪基、3H-吡嗪基、吡嗪基、異吡嗪基、1H-吡嗪基 (1H-indazolyl group)、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、四唑基、嘌呤基、喋啶基 (pteridinyl group)、4H-喹啉基 (4H-quinoliziny group)、喹啉基 (quinolyl group)、二氫喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、呋嗪基 (phthalazinyl group)、二氫呋嗪基、喹啉基 (naphthyridinyl group)、二氫喹啉基、四氫喹啉基、喹諾啉基 (quinoxaliny group)、喹啉基 (quinazolinyl group)、二氫苯并噻吩基、二氫苯并噻吩基、吡嗪基 (cinnolinyl group)、喋啶基、山

基(xanthenyl group)、咔唑基(carbazolyl group)、貝他-咔啉基(beta-carbolinyl group)、啡啶基(phenanthridinyl group)、吡啶基(acridinyl group)、5H-二氫二苯并吡嗪基(5H-dihydro-dibenzazepinyl group)、及下式螺雜環基：



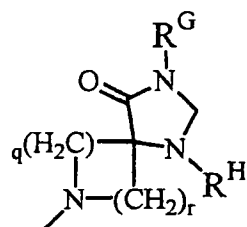
- 其中 R^G 及 R^H 為相同或相異，且各自為氫原子或烷基及 q 及 r 為 1 或 2 之整數。

於 R^5 、 R^6 、 R^8 或 R^9 中之飽和或不飽和雜環基中，較佳雜環基包含四氫呋喃基、吡咯基、吡咯啉基、哌啶基、吡環庚基、四氫哌喃基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、噻環丁基、四氫噻吩基、四氫硫哌喃基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基、吡咯并吡啶基或四氫喹啉基。

經由 R^5 與 R^6 組合所形成之飽和或不飽和雜環基之實例包含(a)飽和或不飽和 4 員至 7 員雜單環基，該雜單環基視需要可含有兩個或多個氮原子以及除了氮原子之外的 1 個至 2 個選自於氧原子及硫原子之雜原子；(b)飽和或不飽和 8 員至 15 員含氮雙環雜環基或三環雜環基，係經由前述雜單環基與選自於 C_{3-8} 環烷基、5 員至 6 員單環芳基及飽和或不飽和 4 員至 7 員雜單環基中之 1 個或 2 個其它環系基團稠合所形成，該雜單環基含有 1 至 4 個選自於氧原子、硫原子及氮原子中之雜原子；以及(c)飽和或不飽和 8 員至

11 員含氮螺雜環基。

前述經由 R^5 與 R^6 組合所形成之飽和或不飽和含氮雜環基之實例為選自於下列基團之飽和或不飽和含氮雜環基：吡啶基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、二氫吡唑基、噻唑啉基、噁唑啉基、二氫吡啶基、四氫吡啶基、哌啶基、哌啶基、四氫嘧啶基、嗎啉基、吡環庚基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、異吲哚啉基、1H-吲哚基、四唑基、嘌呤基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、二氫異喹啉基、四氫異喹啉基、二氫吡啶基、二氫喹啉基、二氫苯并噻啶基、二氫苯并噁啶基、吡啶基、貝他-吡啶基、5H-二氫二苯并吡啶基、及下式螺雜環基：



其中 R^G 及 R^H 為相同或相異且各自為氫原子或烷基，以及 q 及 r 為 1 或 2 之整數。其中飽和或不飽和含氮雜環基之較佳實例包含飽和或不飽和 5 員至 7 員含氮雜環基，諸如嗎啉基、硫嗎啉基、哌啶基、哌啶基或吡環庚基。

此外，於 R^5 、 R^6 、 R^8 或 R^9 中之飽和或不飽和雜環基或經由 R^5 與 R^6 組合所形成之雜環基可經以選自於下列之 1 至 4 個相同或相異之基團取代：鹵素原子、羥基、氰基、

酮基、烷基、經以 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基、烷氧基、
 烷基、胺基烷基、環烷基、芳基烷基、烷氧基、經以 1 至
 3 個鹵素原子取代之烷氧基、鹽基、視需要經 1 至 2 個烷
 基取代之胺基、鹽基胺基、烷基磺鹽基、視需要經 1 至 2
 個烷基取代之胺磺鹽基、視需要經 1 至 2 個鹵素原子取代
 之芳基及飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮雜環基。

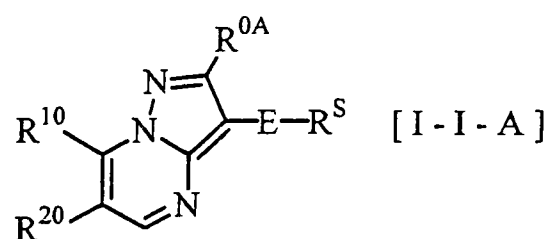
R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 或 R^9 中之鹽基可為下式鹽基：
 R^xCO^- ，該鹽基係經由從下式羧酸去除一個羧基所形成：



其中 R^x 為 (a) 氫原子，(b) 視需要經選自於鹵原子、氰基、
 烷基磺鹽基及吡啶基中之 1 至 3 個基團取代之烷基，(c) 視
 需要經芳基取代之烷氧基，(d) 環烷基，(e) 視需要經選自於
 鹵素原子、氰基、烷基、三鹵烷基及烷氧基中之 1 至 2 個
 基團取代之芳基，(f) 視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺基或
 (g) 視需要經選自於鹵素原子、氰基、烷基、及三鹵烷基中
 之 1 至 2 個基團取代之飽和或不飽和 5 員至 7 員雜環基。
 該鹽基之實例包括 (a1) 甲鹽基，(b1) C_{1-6} 烷基羧基，諸如乙
 鹽基或丙鹽基、三鹵- C_{1-6} 烷基羧基諸如三氟乙鹽基、氰基
 - C_{1-6} 烷基羧基諸如氰基乙鹽基或吡啶基- C_{1-6} 烷基羧基諸
 如吡啶基乙鹽基，(c1) C_{1-6} 烷氧基羧基諸如甲氧基羧基、乙
 氧基羧基、或第三丁氧基羧基或芳基- C_{1-6} 烷氧基羧基諸如苄
 氧基羧基，(d1) C_{3-8} 環烷基羧基諸如環丙基羧基或環戊基羧
 基，(e1) 芳基羧基諸如苯甲鹽基、一鹵芳基羧基或二鹵芳
 基羧基諸如氯苯甲鹽基、氟苯甲鹽基或二氟苯甲鹽基；氰

基芳基-羰基諸如氰基苯甲醯基；三鹵- C_{1-6} 烷基芳基羰基諸如三氟甲基苯甲醯基；或 C_{1-6} 烷氧基芳基羰基諸如甲氧基苯甲醯基、(f1)胺甲醯基、 $N-C_{1-6}$ 烷基胺甲醯基或(g1) 5 員至 6 員雜芳基羰基(該基團之雜芳基視需要經選自於鹵素原子、氰基、烷基及三鹵烷基中之 1 至 2 個基團取代)諸如呋喃甲醯基、噻吩甲醯基、溴噻吩甲醯基、氰基噻吩甲醯基、吡啶基羰基、氯吡啶基羰基、氰基吡啶基羰基、三氟甲基吡啶基羰基、或吡嗪基羰基。

至於更具體實施例，本發明包括式[I-I-A]化合物或其醫藥上可接受之鹽：

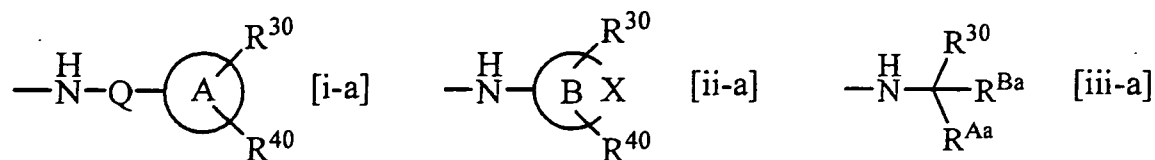


其中

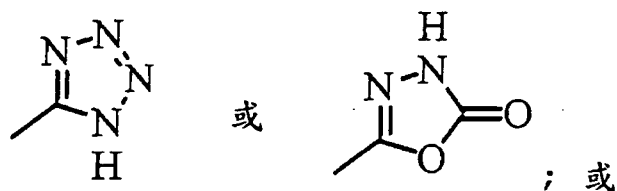
R^{10} 為 R^{20} 為相同或相異且各自為(i)視需要經 1 至 3 個選自於下列之基團取代之 6 員至 10 員單環芳基或雙環芳基：鹵素原子、氰基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷氧基、視需要經 1 至 2 個烷基取代之胺基、烷硫基、烷基亞磺醯基及烷基磺醯基或(ii)視需要經 1 至 3 個選自於下列之基團取代之 4 員至 7 員飽和或不飽和含硫、含氧或含氮雜單環基：鹵素原子、氰基、酮基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷氧基、視需要經

1 至 2 個烷基取代之胺基、烷硫基、烷基亞磺醯基及烷基磺醯基，

R^S 為下式 [i-a]、[ii-a] 或 [iii-a] 基團：



R^{30} 為 (a) 視需要經選自於羥基、胺基、醯基胺基、二烷基胺甲醯基胺基、烷基磺醯基胺基及二烷基胺磺醯基胺基中之基團取代之烷基；(b) 氰基；(c) 羧基；(d) 烷氧基羰基；(e) 下式基團： $-\text{N}(\text{R}^{\text{aa}})(\text{R}^{\text{bb}})$ ；(f) 下式基團： $-\text{CON}(\text{R}^{\text{aa}})(\text{R}^{\text{bb}})$ ；(g) 下式基團：



(h) 羥基， R^{aa} 及 R^{bb} 可相同或相異且各自為氫原子、羥基、氰基、烷基、氰基烷基、三鹵烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、環烷基、下式基團： $\text{R}^{\text{xa}}\text{CO-}$ 、烷基磺醯基或於胺基部分視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺基烷基；或 R^{aa} 及 R^{bb} 兩者彼此於其末端基結合以形成飽和或不飽和含氮雜環基，該雜環基視需要含有氮原子以外之選自於氧原子及硫原子之另外的雜原子； R^{xa} 為 (a) 氫原子，(b) 視需要經 1 至 3 個選自鹵素原子、氰基、烷基磺醯基及吡啶基中之基團取代之烷基，(c) 視需要經 6 員至 10 員單環芳基或雙環芳基取代之烷氧基，(d) 環烷基，(e) 視需要經 1 或 2 個選自於

鹵素原子、氰基、烷基、三鹵烷基、及烷氧基中之基團取代之 6 員至 10 員單環芳基或雙環芳基，(f)視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺基或(g)視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、氰基、烷基、及三鹵烷基中之基團取代之飽和或不飽和 4 員至 7 員含硫、含氧或含氮雜單環基，

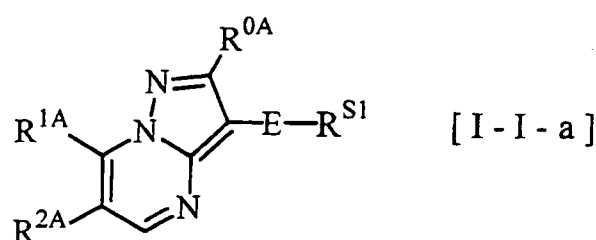
R^{40} 為(a)氫原子；(b)烷基；(c)氰基；(d)羧基；(e)烷基羧基；(f)烷氧基羧基；(g)下式基團： $-\text{CON}(R^{cc})(R^{dd})$ ；(h)苯基；(i)苄基；或(j)下式基團： $R^{xa}\text{CONH}-$ ， R^{cc} 及 R^{dd} 為相同或相異且各自為氫原子或烷基，

R^{Aa} 及 R^{Bb} 中之一者為：(a)視需要經羰基、烷氧基、胺基、烷基胺基或二烷基胺基取代之烷基；(b)視需要經 1 個至 2 個選自於鹵素原子、烷氧基及三鹵烷基中之基團取代之苯基；(c)苄基；(d) 5 員至 6 員含氮雜芳基；或(e)環烷基；而 R^{Aa} 及 R^{Bb} 中之另一者為(a)氫原子或(b)視需要經羰基、烷氧基、胺基、烷基胺基或二烷基胺基取代之烷基及其它符號係與前文定義相同，

但排除 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氰基苄基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氰基-4-四氫硫哌喃基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-苯基-7-(4-氯苯基)-3-(N-異丙基胺甲鹽基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-異丙基胺甲鹽基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(α -二甲基苄基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(α -甲基苄基)胺甲鹽基]吡

唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；及6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氯基苄基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶。

至於進一步具體實施例，前述本發明化合物[I-I-A]包括下式[I-I-a]化合物或其醫藥上可接受之鹽：

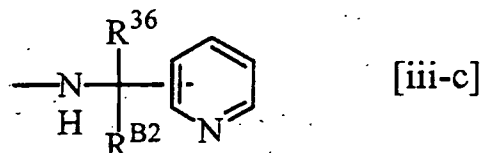
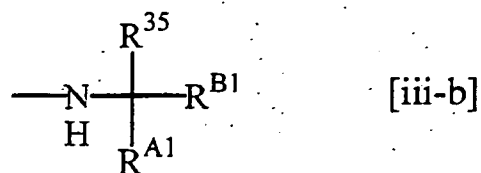
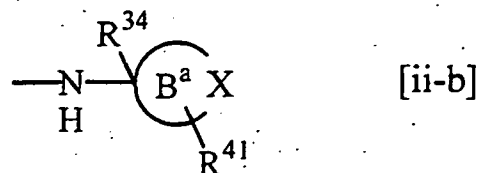
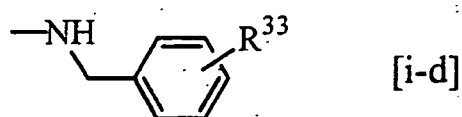
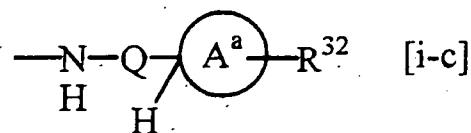
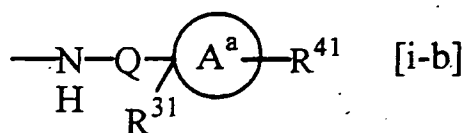


其中

R^{1A} 為(a)視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、二氟烷基、三氟烷基、及二烷基胺基中之基團取代之苯基或(b)視需要經選自於烷基、三氟烷基及烷氧基中之基團取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮雜環基，

R^{2A} 為視需要經 1 個至 2 個選自於鹵素原子及氰基中之基團取代之苯基，

R^{S1} 為下式[i-b]、[i-c]、[i-d]、[ii-b]、[iii-b]或[iii-c]基團：



環 A^a 為 (a) C_{3-8} 環烷基或 (b) 稠合至苯環之 C_{5-6} 環烷基， Q 為單鍵或亞甲基，

環 B^a 為透過其環碳原子鍵結至相鄰氮原子之 4 員至 7 員脂肪族雜單環基，

R^{31} 為氰基、烷基、羥基烷基、視需要於胺基部分經烷基羰基、二烷基胺磺醯基、烷基磺醯基或二烷基胺甲醯基取代之胺基烷基、羧基烷基、羧基、烷氧基羰基、視需要經 1 個至 2 個選自於烷基及二烷基胺基烷基之基團取代之胺甲醯基，或下式基團：



R^{41} 為氫原子、胺基或下式基團： $\text{R}^{\text{xa}}\text{CONH-}$ ，

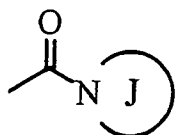
R^{32} 為羥基、羧基、烷氧基羰基、胺基或下式基團：

$\text{R}^{\text{xa}}\text{CONH-}$ ，

R^{33} 為羧基或烷氧基羰基，

R^{34} 為氰基、烷基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基、

羧基、烷氧基羰基、視需要經 1 至 2 個選自於烷基、羥基
 烷基、氰基烷基、三鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基、烷基
 磺醯基及二烷基胺基烷基中之基團取代之胺甲醯基、下式
 基團：



或下式基團：



環 J 為視需要可含有氧原子作為氮原子以外之雜原子
 之飽和或不飽和含氮 4 員至 7 員雜單環基，

R^{35} 為羥基烷基、羧基、烷氧基羰基或視需要經 1 或 2
 個烷基取代之胺甲醯基，

R^{A1} 為烷基、環烷基、視需要經 1 至 2 個選自於鹵素
 原子、烷氧基及三鹵烷基中之基團取代之苯基、或苄基，

R^{B1} 為氫原子或烷基，

R^{36} 為烷基或胺甲醯基，

R^{B2} 為氫原子或烷基，

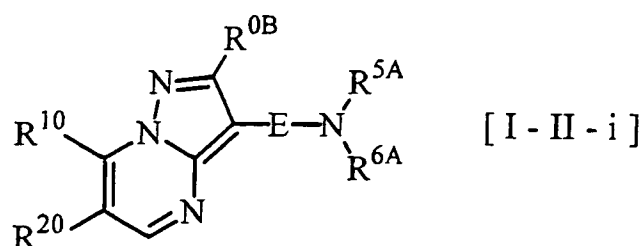
及其它符號係與前文定義相同，

但排除 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氰基-4-四氫硫
 嘧啶基)胺甲醯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-
 氯苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]吡啶并[1,5-a]

嘧啶；及 6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶。

至於另一個更具體實施例，本發明包括

(1)下式[I-II-i]之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中

R^{5A} 為氫原子或烷基，

R^{6A} 為

(A)視需要經 1 至 3 個選自於下列基團取代之烷基：(a) 鹵原子，(b) 羥基，(c) 氰基，(d) 烷氧基，(e) 羧基，(f) 視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺甲鹽基，(g) 烷硫基，(h) 烷基磺鹽基，(i) 視需要經 1 至 2 個選自於烷基及羥基之基團取代之環烷基，(j) 視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺基，以及(k) 飽和或不飽和 4 員至 10 員單環系或雙環系含氮、含硫或含氧雜環基；或

(B)稠合至苯環且視需要經 1 至 2 個選自於下列之基團取代之環烷基：(a) 視需要經羥基、羧基及胺基取代之烷基；(b) 氰基；(c) 羧基；(d) 下式基團： $R^{xa}CO-$ ；(e) 下式基團： $-N(R^{a1})(R^{b1})$ ；(f) 下式基團： $-CON(R^{a1})(R^{b1})$ ；(g) 6 員至 10 員單環或雙環芳基；(h) 經以 6 員至 10 員單環或雙環芳基取代之烷基；及(i) 視需要經 1 或 2 個酮基取代之飽和

或不飽和 4 員至 7 員含氮雜單環基， R^{a1} 及 R^{b1} 為相同或相異且各自為氫原子、羥基、氰基、烷基、下式基團： $R^{xa}CO-$ 、烷基磺醯基、胺基烷基、單烷基胺基烷基或二烷基胺基烷基；或

(C)視需要經 1 至 2 個選自於氰基、三鹵烷基、烷氧基及羧基中之基團取代之 6 員至 10 員單環芳基或雙環芳基；或

(D)含有至少一個選自於硫原子、氧原子及氮原子中之雜原子且視需要經 1 至 4 個選自於下列之基團取代之飽和或不飽和 4 員至 10 員含氮單環系雜環基或雙環系雜環基：
 (a)鹵素原子，(b)羥基，(c)酮基，(d)氰基，(e)烷基，(f)三鹵烷基，(g)羥基烷基，(h)烷氧基烷基，(i)烷氧基，(j)下式基團： $R^{xa}CO-$ ，(k)環烷基，(l)烷基磺醯基，(m)視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺磺醯基，(n)苯基磺醯基，(o)胺基，(p)下式基團： $R^{xa}CONH-$ ，(q)視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺甲醯基，(r)視需要經鹵素原子取代之 6 員至 10 員單環芳基或雙環芳基，及(s)視需要經 1 至 2 個選自於烷基及三鹵烷基中之基團取代之飽和或不飽和 4 員至 7 員含硫、含氧或含氮雜單環基；或

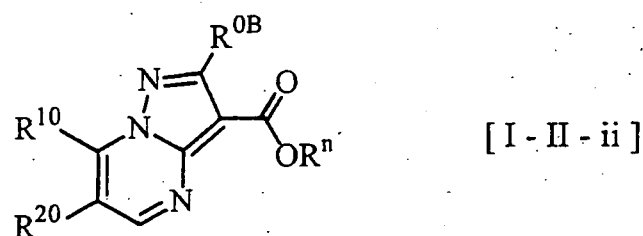
(E)下式基團： $-N(R^{81})(R^{91})$ ， R^{81} 為氫原子或烷基， R^{91} 為(a)視需要經 1 至 3 個選自於鹵素原子、氰基、及 6 員至 10 員單環芳基或雙環芳基中之基團取代之烷基；(b)環烷基；(c)視需要經選自於鹵素原子、氰基、烷基、三鹵烷基、烷氧基、三鹵烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基及下式基團：

$R^{xa}CO-$ 之基團取代之 6 員至 10 員單環芳基或雙環芳基；(d) 下式基團： $R^{xa}CO-$ ；或(e)視需要經選自於鹵素原子、烷基、三鹵烷基及烷氧基中之基團取代之飽和或不飽和 4 員至 7 員含硫、含氧或含氮雜單環基；或

(F) R^{5A} 及 R^{6A} 兩者彼此結合而與相鄰氮原子共同形成視需要含有該氮原子以外之 1 或 2 個選自於硫原子及氧原子之雜原子且視需要經 1 個或 2 個選自於鹵素原子、酮基、烷基、下式基團： $R^{xa}CO-$ 及二烷基胺磺醯基中之基團取代之飽和或不飽和 4 員至 10 員含氮單環系或雙環系雜環基，及其它符號係與前文定義相同，

但排除 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲醯基]-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶，以及

(2)下式[I-II-ii]之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中 R^n 為烷基及其它符號係與前文定義相同。

至於又另一個具體實施例，本發明包括

(1)化合物[I-II-i]，其中 R^{10} 為(a)視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、烷基、二氟烷基、三氟烷基及二烷基胺基之基團取代之苯基或(b)視需要經選自於烷基、三氟烷基及烷氧基中之基團取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮雜環

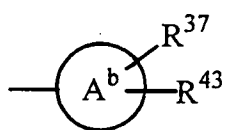
基，

R^{20} 為視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子及氰基之基團取代之苯基，

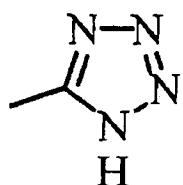
R^{6A} 為

(A)視需要經選自於 1 至 3 個鹵素原子、羥基、氰基、羧基及烷氧基羰基之基團取代之烷基；或

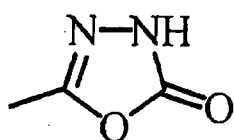
(B)下式基團：



其中環 A^b 為(a) C_{3-8} 環烷基或(b)稠合至苯環之 C_{3-8} 環烷基； R^{37} 為氫原子、氰基、烷基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基、羧基、烷氧基羰基、視需要經 1 至 2 個選自於烷基及二烷基胺基烷基中之基團取代之胺甲鹽基或下式基團：



或



，及

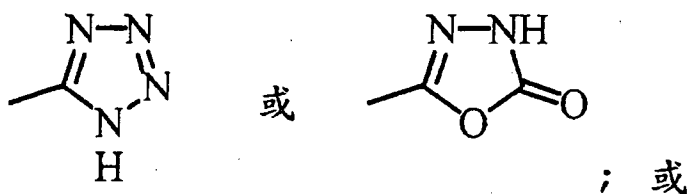
R^{43} 為氫原子、胺基、烷氧基羰基胺基或苄氧羰基胺基；或

(C)視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、烷氧基、三鹵烷基、羧基及烷氧基羰基中之基團取代之苯基；或

(D)下式環系基團：

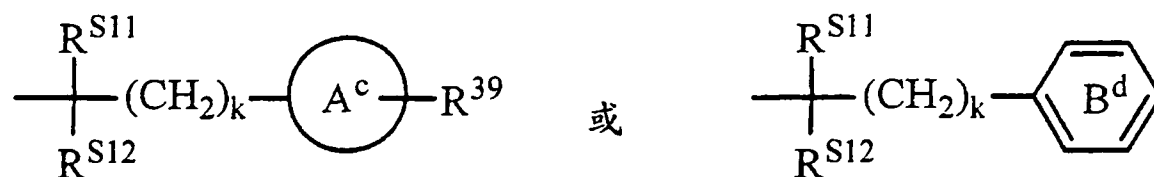


其中，環 B^b 為 4 員至 7 員脂肪族雜環基，該環系基團係透過其環碳原子而鍵結至相鄰氮原子；環 B^c 為 4 員至 7 員含氮脂肪族雜單環基， X^1 為硫原子、下式基團： $-\text{SO}-$ 、下式基團： $-\text{SO}_2-$ 、氧原子、或下式基團： $-\text{NR}^m-$ ， R^m 為烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基磺醯基、視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺磺醯基或視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺甲醯基； R^{38} 為氫原子、氰基、烷基、羥基烷基、胺基烷基、羧基烷基、羧基、烷氧基羰基、視需要經 1 至 2 個選自於烷基及二烷基胺基烷基中之基團取代之胺甲醯基或下式基團：



(E) 下式基團： $-\text{N}(\text{R}^{8a})(\text{R}^{9a})$ ，其中 R^{8a} 為氫原子或烷基； R^{9a} 為烷基、三鹵烷基、氰基烷基、苄基、環烷基、視需要經選自於鹵素原子、氰基、烷基、三鹵烷基、烷氧基、三鹵烷氧基、烷硫基、烷基磺醯基、烷氧基羰基及苄氧羰基中之基團取代之苄基、烷氧基羰基、苄氧羰基或 5 員至 6 員含氮雜芳基；或

(F) 下式基團：



其中，環 A^{c} 為視需要稠合至苯環之 C_{3-8} 環烷基；環 B^{d} 為 (a) 視需要經鹵素原子、氰基、烷氧基、三鹵烷基或羧基取代之苯基或 (b) 吡啶基； R^{S11} 為氫原子或烷基； R^{S12} 為氫原子、烷基、羧基、胺甲醯基或單烷基胺甲醯基或二烷基胺甲醯基； R^{39} 為氫原子、鹵素原子、氰基、烷基、羥基烷基、三鹵烷基、胺基烷基、烷氧基、羧基烷基、羧基、視需要經 1 個至 2 個選自於烷基及二烷基胺基烷基之基團取代之胺甲醯基、胺基、烷氧基羰基胺基或苄氧羰基胺基；及 k 為 0 至 2 之整數；以及

(2) 化合物 [I-II-ii]，其中 R^{10} 為 (a) 視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、二氟烷基、三氟烷基及二烷基胺基中之基團取代之苯基或 (b) 視需要經選自於烷基、三氟烷基及烷氧基中之基團取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮雜環基；及 R^{20} 為視需要經 1 個至 2 選自於鹵素原子及氰基中之基團取代之苯基。

於本發明之化合物 [I] 中，較佳化合物之實例包含化合物 [I-I] 其中 R^1 及 R^2 為相同或相異且各自為 (a) 視需要經選自於鹵素原子、氰基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基及視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺基中之 1 個至 3 個基團取代之苯基；或 (b) 視需要經選自於視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基與烷氧基中之基團取代之飽和或不飽

和 5 員至 7 員含氮雜環基，及

A1) R' 為式 [i] 基團， R^3 為 (a) 視需要經選自於羥基及胺基中之基團取代之烷基，(b) 氰基，(c) 羧基，(d) 烷氧基羰基，(e) 下式基團： $-\text{CON}(R^e)(R^f)$ 或 (f) 鹽胺基， R^e 及 R^f 為相同或相異且各自為氫原子、烷基或二烷基胺基烷基； R^4 為氫原子或鹽基胺基；或

A2) R' 為式 [ii] 基團； X 為硫原子、下式基團： $-\text{SO}_2-$ 、氧原子或下式基團： $-\text{NR}^k-$ ， R^k 為烷氧基羰基、烷基磺醯基、烷基羰基或二烷基胺磺醯基； R^3 為 (a) 視需要經以羥基取代之烷基，(b) 羧基，(c) 烷氧基羰基或 (d) 下式基團： $-\text{CON}(R^e)(R^f)$ ， R^e 及 R^f 為相同或相異且各自為氫原子、烷基或三鹵烷基； R^4 為氫原子；或

A3) R' 為式 [iii] 基團， R^A 為視需要經羥基取代之烷基、視需要經鹵素原子或三鹵烷基取代之苯基或 5 員至 6 員含氮雜芳基； R^B 為氫原子或烷基； R^3 為烷基、羧基或下式基團： $-\text{CON}(R^a)(R^b)$ ， R^a 及 R^b 為相同或相異且各自為氫原子或烷基；及

R^{0A} 為氫原子、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基、視需要經羥基取代之烷氧基、羥基烷基、視需要經 1 至 2 個選自於烷基、烷基羰基及烷基磺醯基中之基團取代之胺基，或 4 員至 6 員含氮脂肪族雜環基。

於本發明之較佳化合物 [I-I] 中，更佳化合物之實例包含：

A1) 化合物 [I-I]，其中 R' 為式 [i] 基團； R^3 為 (a) C_{1-6} 烷

基，(b)羥基- C_{1-6} 烷基，(c)胺基- C_{1-6} 烷基，(d)氰基，(e)羧基，(f) C_{1-6} 烷氧基羰基，(g)胺甲鹽基，(h)單-或二(C_{1-6} 烷基)胺甲鹽基，(i)二(C_{1-6} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基胺甲鹽基或(j) C_{1-6} 烷氧基羰基胺基；及 R^4 為氫原子或苯基- C_{1-6} 烷氧基羰基胺基；

A2)化合物[I-I]，其中 R' 為式[ii]基團， X 為硫原子、下式基團： $-SO_2-$ 、氧原子或下式基團： $-NR^k-$ ， R^k 為 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基、 C_{1-6} 烷基羰基或二(C_{1-6} 烷基)胺磺鹽基； R^3 為(a)胺甲鹽基，(b)單-或二(C_{1-6} 烷基)-胺甲鹽基，(c)單(三鹵- C_{1-6} 烷基)胺甲鹽基，(d) C_{1-6} 烷氧基羰基，(e) C_{1-6} 烷基或(f)羥基- C_{1-6} 烷基；及 R^4 為氫原子；或

A3)化合物[I-I]，其中 R' 為式[iii]基團； R^A 為 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基、苯基、鹵苯基、三鹵(C_{1-6} 烷基)-苯基或吡啶基； R^B 為氫原子或 C_{1-6} 烷基；以及 R^3 為 C_{1-6} 烷基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或胺甲鹽基。

前述組群 A^1 至 A^3 之化合物[I-I]中，進一步較佳化合物之實例包含該等化合物其中 R^1 為經以選自於鹵素原子、二鹵- C_{1-6} 烷基、三鹵- C_{1-6} 烷基及二(C_{1-6} 烷基)胺基中之 1 個至 2 個基團取代之苯基、 C_{1-6} 烷氧基吡咯啶基、 C_{1-6} 烷基-哌啶基或 C_{1-6} 烷氧基-哌啶基； R^2 為(a)經以 1 或 2 個鹵素原子取代之苯基，(b)氰基苯基或(c)三鹵(C_{1-6} 烷基)-吡啶基；及 R^{0A} 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、二鹵- C_{1-6} 烷基、三鹵- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基- C_{1-6} 烷氧基、胺基、 C_{1-6} 烷基羰基胺基、單(C_{1-6} 烷基)胺甲鹽基或 4 員至 6 員含氮

脂肪族雜環基。

化合物[I-I]中，特佳化合物可為選自於由下列基團所組成之組群之化合物

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-氰基環己基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-氰基環戊基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-甲基環己基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-甲基環丙基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(1-氰基環戊基)胺甲醯基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(1-氰基環己基)胺甲醯基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(4-胺甲醯基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲醯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；

2-乙醯胺基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯-2-氟苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]-2-(1-吡咯啶基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-[1-(胺甲醯基環己基)胺甲醯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯

苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲酯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲酯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(4-胺甲酯基-1,1-二酮基-四氢硫哌喃-4-基)胺甲酯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-[1-(羧基环己基)胺甲酯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[[1-[N-[2-(N,N-二甲基胺基)乙基]胺甲酯基]环己基]胺甲酯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(N-甲基胺甲酯基)环己基]胺甲酯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(N,N-二甲基胺甲酯基)环己基]胺甲酯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(1-羧基-2-甲基丙基)胺甲酯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(1-羧基-2-苯基乙基)胺甲酯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(1-羧基-2-甲基丙基)胺甲酯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(α -羧基苄基)胺甲酯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(1-羧基-2-甲基丙基)胺甲酯基]-6-(2-氯苯

基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-羧基-1-甲基乙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(α -羧基苄基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-羧基-1-甲基乙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-羧基-2-苯基乙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(4-羧基-1-環己基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(4-羧基苄基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(3-羧基苄基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(1-氰基環己基)胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-甲氧基羰基環己基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(甲基磺鹽基胺基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-[N-甲基-N-(甲基磺鹽基)胺

基]-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-甲基哌啶-1-基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(1-甲氧基羰基環己基)胺磺鹽基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-羧基環己基)胺磺鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲氧羰基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(3-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲鹽基]-2-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-羥基甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-三氟甲基-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-乙氧基-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(3-甲氧基羰基-1,1-二酮基硫雜環丁烷-3-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

(6-(2-chlorophenyl)-7-(4-trifluoromethylphenyl)-3-[N-(3-methoxycarbonyl-1,1-dioxothietan-3-yl)carbamoyl]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine)；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-氰基環己基)胺甲醯基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(2-羥基乙氧基)-3-[N-(3-甲基-1,1-二酮基-四氫噻吩-3-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-羥基乙氧基)-3-[N-(3-甲基-1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(3-甲基-1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(3-甲基-1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-[N-(3-甲基

-1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；
6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[4-(N-甲基胺甲鹽基)-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-[4-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲鹽基]-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基]胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；以及

6-(2-氯苯基)-3-[N-[4-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲鹽基]-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基]胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

或其醫藥上可接受之鹽。

另一種本發明之較佳化合物之實例包含：

B1)化合物[I-II]，其中 R^1 及 R^2 為相同或相異且各自為視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、氰基、烷基、二鹵烷基、及三鹵烷基中之基團取代之苯基； R'' 為下式基團：
 $-N(R^5)(R^6)$ ， R^5 為氫原子或烷基及 R^6 為 (a) 視需要經 1 至 3 個選自於下列之基團取代之烷基：鹵素原子、羥基、氰基、烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、羥基- C_{3-8} 環烷基、胺基- C_{3-8} 環烷基、經 1 或 2 個鹵素原子取代之 C_{3-8} 環烷基、二烷基胺基、羧基、視需要經 1 或 2 個烷基取代之胺甲鹽基、視需要經 1 或 2 個鹵素原子取代之苯基、三鹵烷基苯基、烷氧基苯基、羧基苯基及飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮或含氧雜環基，
 (b) C_{3-8} 環烷基，該環烷基視需要可稠合至苯環且視需要經 1 個至 2 個選自於下列之基團取代：氰基、烷基、羥基烷

基、羧基烷基、胺基烷基、烷基羧基胺基-烷基、二烷基胺甲鹽基-胺基-烷基、烷基磺鹽基胺基-烷基、二烷基胺磺鹽基胺基-烷基、羧基、烷氧基羧基、苯基烷氧基羧基、下式基團： $-\text{CON}(\text{R}^{\text{a}1})(\text{R}^{\text{b}1})$ 及四唑基， $\text{R}^{\text{a}1}$ 及 $\text{R}^{\text{b}1}$ 為相同或相異且各自為氫原子、烷基或二烷基胺基烷基，(c)視需要經1至3個選自於下列之基團取代之飽和或不飽和4員至6員含氮、含硫或含氧雜環基：酮基、羥基、氰基、烷基、羥基烷基、羧基、烷氧基羧基、烷基磺鹽基、下式基團： $-\text{CON}(\text{R}^{\text{a}2})(\text{R}^{\text{b}2})$ 、吡咯啉基羧基或N-嗎啉羧基， $\text{R}^{\text{a}2}$ 及 $\text{R}^{\text{b}2}$ 為相同或相異且各自為氫原子、烷基、三鹵烷基、氰基烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、烷基磺鹽基或 C_{3-8} 環烷基或(d)視需要經以選自於烷基及吡啶基之1個至2個基團取代之胺基，

但排除 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基-四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；以及

B2)化合物[I-II]，其中 R^1 及 R^2 為相同或相異，且各自為視需要經1個至2個選自於鹵素原子、氰基、二鹵烷基及三鹵烷基中之基團取代之苯基； R^{OB} 為下式基團： $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{O}1})(\text{R}^{\text{O}2})$ 及 R'' 為烷氧基。

化合物[I-II]中，更佳化合物可為其中E為下式基團之化合物： $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

化合物[I-II]中，進一步較佳化合物之實例包括：

B1-1)一種化合物其中 R^1 及 R^2 為相同或相異，且各自

為視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、氰基、烷基、二鹵烷基及三鹵烷基中之基團取代之苯基； R^{0B} 為下式基團： $-NHCONHR^{03}$ ；E 為下式基團： $-C(=O)-$ ； R'' 為下式基團： $-N(R^5)(R^6)$ ， R^5 為氫原子及 R^6 為 (a) 烷基，(b) 三鹵烷基，(c) C_{3-8} 環烷基，(d) 二烷基胺基或 (e) 視需要經 1 個至 3 個選自於酮基、烷基及胺甲醯基中之基團取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含硫雜環基；

B1-2) 一種化合物，其中 R^1 及 R^2 為相同或相異，且各自為 (i) 視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、氰基、烷基、二鹵烷基、三鹵烷基及烷氧基中之基團取代之苯基或 (ii) 飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮雜單環基； R^{0B} 為下式基團： $-SO_2N(R^{01})(R^{02})$ ； R^{01} 為氫原子或烷基； R^{02} 為氫原子、烷基或胺甲醯基烷基；E 為下式基團： $-C(=O)-$ ； R'' 為下式基團： $-N(R^5)(R^6)$ ， R^5 為氫原子或烷基及 R^6 為 (a) 視需要經 1 至 3 個選自於下列基團取代之烷基：鹵素原子、羥基、氰基、烷氧基、視需要經 1 至 2 個鹵素原子取代之 C_{3-8} 環烷基、視需要經 1 至 2 個烷基取代之胺基及吡啶基，(b) 視需要經選自於烷基及胺甲醯基中之基團取代之 C_{3-8} 環烷基，(c) 視需要經選自於烷基及吡啶基中之 1 至 2 個基團取代之胺基或 (d) 視需要經 1 至 3 個選自於酮基、烷基及胺甲醯基中之基團取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮或含硫雜環基；

B1-3) 一種化合物，其中 R^1 及 R^2 為相同或相異且各自為視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子及三鹵烷基中之基團

取代之苯基； R^{0B} 為下式基團： $-\text{CON}(R^e)(R^f)$ ， R^e 為氫原子或烷基； R^f 為氫原子、烷基或二烷基胺基； E 為下式基團： $-\text{C}(=\text{O})-$ ； R'' 為下式基團： $-\text{N}(R^5)(R^6)$ ， R^5 為氫原子及 R^6 為 (a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基，(b) C_{3-8} 環烷基或 (c) 視需要經 1 至 3 個選自於酮基及烷基中之 1 至 3 個基團取代之飽和或不飽和 4 員至 6 員含硫雜環基；

B1-4) 一種化合物，其中 R^1 及 R^2 為相同或相異，且各自為視需要經選自於鹵素原子及三鹵烷基之 1 至 2 個基團取代之苯基； R^{0B} 為羥基烷基； E 為下式基團： $-\text{C}(=\text{O})-$ ； R'' 為下式基團： $-\text{N}(R^5)(R^6)$ ， R^5 為氫原子及 R^6 為 (a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基，(b) 經以吡啶基取代之烷基，(c) 視需要經選自於氰基及胺甲醯基之基團取代之 C_{3-8} 環烷基或 (d) 視需要經 1 至 3 個選自於酮基及烷基中之 1 至 3 個基團取代之飽和或不飽和 4 員至 6 員含氮或含硫雜環基，

但排除 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲醯基]-2-(羥基甲基)吡啶并 [1,5-a] 嘧啶；

B1-5) 一種化合物，其中 R^1 及 R^2 為相同或相異且各自為視需要經選自於鹵素原子及三鹵烷基中之 1 至 2 個基團取代之苯基； R^{0B} 為羧基； E 為下式基團： $-\text{C}(=\text{O})-$ ， R'' 為下式基團： $-\text{N}(R^5)(R^6)$ ， R^5 為氫原子及 R^6 為視需要經選自於酮基及烷基中之 1 至 3 個基團取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含硫雜環基；及

B2-1) 一種化合物，其中 R^1 及 R^2 為相同或相異且各自為鹵苯基； R^{0B} 為視需要經 1 至 2 個烷基取代之胺磺鹽基；E 為下式基團： $-C(=O)-$ 及 R'' 為烷氧基。

於前述化合物 [I-II] 中，特佳化合物之實例為：

B1-a) 一種化合物，其中 R^1 為 (i) 視需要經選自於鹵素原子、 C_{1-6} 烷基、二鹵- C_{1-6} 烷基及三鹵- C_{1-6} 烷基中之 1 個至 2 個基團取代之苯基或 (ii) 吡啶基； R^2 為視需要經選自於鹵原子及氰基中之 1 至 2 個基團取代之苯基； R^{0B} 為下式基團： $-\text{SO}_2\text{N}(R^{01})(R^{02})$ ； R^{01} 為氫原子或 C_{1-6} 烷基； R^{02} 為氫原子、 C_{1-6} 烷基或胺甲鹽基- C_{1-6} 烷基； R^5 為氫原子； R^6 為 (a) 視需要經選自於鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基及吡啶基中之 1 至 3 個基團取代之 C_{1-6} 烷基，(b) 視需要經 C_{1-6} 烷基取代之 C_{3-8} 環烷基，(c) 視需要經選自於 C_{1-6} 烷基及吡啶基中之 1 至 2 個基團取代之胺基或 (d) 視需要經 1 至 2 個酮基取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮或含硫雜環基；或

B1-b) 一種化合物，其中 R^1 為三鹵- C_{1-6} 烷基苯基； R^2 為鹵苯基； R^{0B} 為下式基團： $-\text{CON}(R^e)(R^f)$ ； R^e 為氫原子或 C_{1-6} 烷基； R^f 為氫原子或 C_{1-6} 烷基； R^5 為氫原子； R^6 為 (a) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基或 (b) 視需要經 1 至 3 個選自於酮基及 C_{1-6} 烷基中之基團取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含硫雜環基；或

B1-c) 一種化合物，其中 R^1 為三鹵- C_{1-6} 烷基苯基； R^2 為鹵苯基； R^{0B} 為羥基- C_{1-6} 烷基； R^5 為氫原子； R^6 為 (a)

三鹵- C_{1-6} 烷基，(b)吡啶基- C_{1-6} 烷基，(c)視需要經選自於
 氰基及胺甲鹽基中之基團取代之 C_{5-7} 環烷基或(d)視需要
 經 1 至 3 個選自於酮基及 C_{1-6} 烷基中之基團取代之飽和或
 不飽和 5 員至 6 員含硫雜環基，

但排除 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基-
 四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧
 啶；或

B2-a)一種化合物，其中 R^1 及 R^2 為相同或相異且各自
 為鹵苯基， R^{0B} 為 C_{1-6} 烷基-胺磺鹽基及 R'' 為 C_{1-6} 烷氧基。

前述特佳化合物[I-II]之實例包含選自於下列所組成
 之組群之化合物：

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基-2-(N-甲基胺磺
 鹽基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基-2-(N,N-二甲基
 胺磺鹽基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(R)-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(N-甲基胺磺鹽基)-3-
 [N-(1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧
 啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(環戊基)胺甲鹽基]-2-(N-
 甲基胺磺鹽基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[[N'-甲基-N'-(2-吡啶基)胍基]
 羰基]-2-(N-甲基胺磺鹽基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(R)-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(N,N-二甲基胺磺鹽基)-
 3-[N-(1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]

嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(环戊基)胺甲酰基]-2-(N,N-二甲基胺磺酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(N,N-二甲基胺磺酰基)-3-[N-(1-吡咯啉基)胺甲酰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[[N'-甲基-N'-(2-吡啶基)胍基]羰基]-2-(N,N-二甲基胺磺酰基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(N-甲基胺磺酰基)-3-[N-(1-吡咯啉基)胺甲酰基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(R)-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氢噻吩-3-基)胺甲酰基]-2-胺磺酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-吡咯啉基)胺甲酰基]-2-胺磺酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[[N'-甲基-N'-(2-吡啶基)胍基]羰基]-2-胺磺酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氢噻吩-3-基)胺甲酰基]-2-胺磺酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(环戊基)胺甲酰基]-2-胺磺酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氢硫哌喃-4-基)胺甲酰基]-2-胺磺酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(R)-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氢噻吩-3-基)胺甲酰基]-2-胺磺酰基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四

氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(環戊基)胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

(R)-7-(4-氯苯基)-6-(2-氯基苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

7-(4-氯苯基)-6-(2-氯基苯基)-3-[N-(環戊基)胺甲鹽基]-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

7-(4-氯苯基)-6-(2-氯基苯基)-3-[[N'-甲基-N'-(2-吡啶基)肼基]羰基]-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

(R)-2-[N-(胺甲鹽基甲基)胺磺鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；

2-[N-(胺甲鹽基甲基)胺磺鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(環戊基)胺甲鹽基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；

2-[N-(胺甲鹽基甲基)胺磺鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[[N'-甲基-N'-(2-吡啶基)肼基]羰基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；

2-[N-(胺甲鹽基甲基)胺磺鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-吡咯啶基)胺甲鹽基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-羧基環己基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(N-甲基胺磺鹽基)吡啶并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-胺甲鹽基環己基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-羥基甲基-3-[N-[1-甲

基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-羥基甲基-3-[N-(3-甲基-1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(1-氯基環己基)胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-(羥基甲基)吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-羥基甲基-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；

2-胺甲鹽基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-(N-甲基胺甲鹽基)-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)胺甲鹽基]-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(環己基甲基)胺甲鹽基]-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲鹽基]-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(3-甲基丙基)胺甲鹽基]-2-胺磺鹽基吡啶并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(2,2-二氟乙基)胺甲鹽

基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(環丙基甲基)胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-甲基環丙基)胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-二氟甲基苯基)-3-[N-(異丁基)胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

2-胺甲醯基-6-(2-氯苯基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基]-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯-2-氟苯基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-二氟甲基苯基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(正丙基)胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(異丁基)胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(1-甲基丙基)胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(3-甲氧基丙-2-基)胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(1-甲基環丙基)胺

甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基]-7-(4-氯苯基)-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[[N'-甲基-N'-(2-吡啶基)肼基]羰基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基]-2-(二甲基胺甲醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(3-甲氧基丙-2-基)胺甲醯基]-7-(4-甲基丙基)-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲醯基]-7-(4-甲基苯基)-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(異丁基)胺甲醯基]-7-(4-甲基苯基)-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；及

6-(2-氯苯基)-3-[N-(環戊基)胺甲醯基]-7-(4-甲基苯基)-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

或其醫藥上可接受之鹽。

當本發明之化合物[I]的分子中有非對稱碳原子時，由於該非對稱碳原子，該化合物[I]可呈立體異構物(非對映異構物、光學異構物)形式存在，且本發明也包含該等立體異構物中之一者及其混合物。

本發明之化合物[I]顯示對 CB1 受體之高度親和力，因此可用作為 CB1 受體配體(CB1 receptor ligand)，特別可用

作為 CB1 受體拮抗劑。基於拮抗活性，化合物也可用作為 CB1 受體媒介疾病之預防劑及/或治療劑，該等 CB1 受體媒介疾病諸如精神病包括精神分裂、焦慮症、緊張、憂鬱症、癲癇、神經退化病症、脊髓小腦束病症 (spinocerebellar disorder)、認知障礙、顱腦創傷、恐慌發作 (panic attack)、周邊神經病變、青光眼、偏頭痛、帕金森氏病、阿茲海默氏病、杭丁頓氏病、雷諾氏症候群、震顫、強迫症、健忘症、老年癡呆、胸腺病症、妥瑞氏症候群 (Tourette's syndrome)、遲發性運動困難、躁鬱症、癌症、藥物誘發之運動困難、肌張力不全 (dystonia)、敗血性休克、出血性休克、血壓過低、失眠症、免疫病包括發炎、多發性硬化症、嘔吐、腹瀉、氣喘、食慾障礙諸如貪食-厭食症 (bulimarexia)、厭食症等、肥胖、非胰島素依賴型糖尿病 (NIDDM)、記憶力障礙 (memory disorder)、泌尿系統病症 (urinary disorder)、心血管疾病、不孕症、感染、脫髓鞘相關疾病、神經發炎、病毒性腦炎、腦血管發作 (cerebral vascular incidents)、肝硬化或胃腸道病症包括腸道通過障礙。

此外，本發明之化合物 [I] 可用作為由長期治療、酒精依賴或藥物濫用 (例如鴉片劑、巴比妥酸鹽、大麻、古柯鹼、安非它命、苯環己哌啶 (phencyclidine)、迷幻藥 (hallucinogenic agent)、苯二氮平類 (benzodiazepine) 化合物等) 戒斷之藥劑。

再者，本發明之化合物 [I] 可用作為止痛劑或麻醉性藥

物等之止痛活性加強劑；戒煙劑(由抽煙或尼古丁依賴戒斷)。

此外，本發明之化合物[I]可用於治療代謝病相關之病症，包含肥胖、糖尿病、葡萄糖耐性受損、高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝病症、動脈粥狀硬化、高血壓、心血管疾病、冠狀動脈心臟病、憂鬱症、焦慮症、藥物成癮及物質成癮。

此外，本發明之化合物[I]由於毒性低，故可優異地用作為藥物。

同時，由本發明之化合物[I]腦穿透力低之觀點，化合物[I]包含可用作為對周邊 CB1 受體之選擇性拮抗劑之化合物。

本發明化合物[I]於臨床上可呈自由態形式或其醫藥上可接受之鹽之形式使用。化合物[I]之醫藥上可接受之鹽包含與無機酸所形成之鹽諸如鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽或氫溴酸鹽；或與有機酸所形成之鹽諸如乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、草酸鹽、檸檬酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽(tosylate)或順丁烯二酸鹽。此外，當本發明之化合物[I]於其分子有羧基等時，醫藥上可接受之鹽的實例包含與鹼所形成之鹽，諸如與鹼金屬所形成之鹽(例如鈉鹽、鉀鹽)，或與鹼土金屬所形成之鹽(例如鈣鹽)。

化合物[I]或其醫藥上可接受之鹽包含分子內鹽或其加合物(additive)及其溶劑(solvate)合物或水合物。

本化合物[I]或其醫藥上可接受之鹽可經口投予或經

腸道外投予，且可調配成習知醫藥製劑，諸如錠劑、粒劑、膠囊劑、粉劑、注射劑或吸入劑。

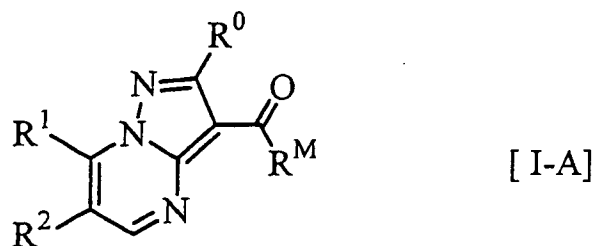
本發明之化合物[I]或其醫藥上可接受之鹽之劑量可根據投藥途徑及病人年齡、體重及情況而改變。例如，當以注射製劑投藥時，通常之劑量係於約 0.0001 至 1.0 毫克/公斤/日之範圍，較佳係於約 0.001 至 0.1 毫克/公斤/日之範圍。當以口服製劑投藥時，通常之劑量係於約 0.001 至 100 毫克/公斤/日之範圍，較佳係於 0.01 至 10 毫克/公斤/日之範圍。

本發明化合物[I]亦可用作為前述疾病或病症治療上之輔助治療、提升治療或補充治療。輔助治療、提升治療或補充治療是指病人已經接受、正在接受或將接受治療該適應症之一種或多種額外治療劑，例如一種或多種已知抗鬱劑、抗精神病劑或解焦慮劑之投藥而將本發明化合物同時或循序投予該病人。

本發明化合物[I]可經由下列方法製備，但不受限於下列方法。

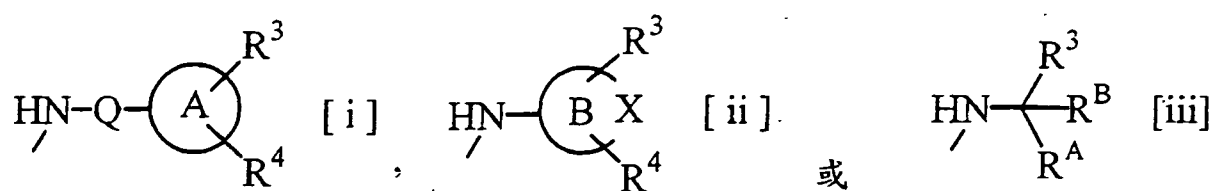
(方法 A)

本發明化合物[I]中，一種具有下式[I-A]之化合物：

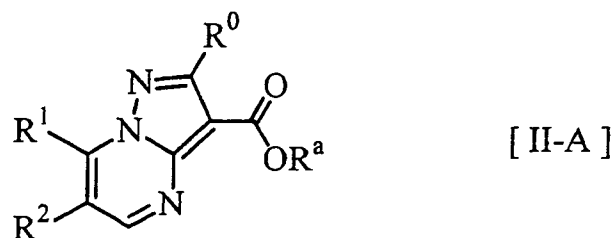


其中 R^M 為下式基團：

或



或下式基團： $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 及其它符號係與前文定義相同，該化合物之製法係經由下式[II-A]化合物：



其中 R^a 為氫原子、烷基或苄基，

與式[III]胺化合物反應或與其鹽反應：



其中 R^M 係如前文定義。

當 R^a 為氫原子時，前述反應可於縮合劑存在下以及於活化劑及鹼之存在或不存在下，於溶劑中進行。溶劑之實例包含不會干擾反應之任何溶劑，諸如二氯甲烷、氯仿、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、四氫呋喃、二噁山(dioxane)、甲苯、苯、1,2-二氯乙烷、1-甲基吡咯啉酮、1,2-二甲氧基乙烷等。縮合劑可為二環己碳二亞胺(dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺鹽酸鹽(WSC HCl)、疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide, DPPA)、羰基二咪唑(CDI)、氰基磷酸二乙酯(diethylcyanophosphonate, DEPC)、二異丙基

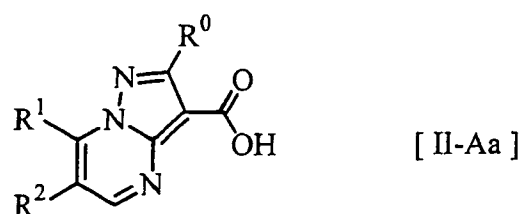
碳二醯亞胺(diisopropylcarbodiimide, DIPC)、苯并三唑-1-基氧基參吡咯啉六氟磷酸鹽(benzotriazol-1-yl oxytrispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, PyBOP)、羰基二-三唑、N-環己基碳二醯亞胺-N'-丙氧基甲基聚苯乙烯(PS-碳二醯亞胺)、N-乙氧基羰基 2 乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、2-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate, HATU)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate, HBTU)、參吡咯啉基溴化磷六氟磷酸鹽(bromotrispyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, PyBroP)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸鹽(2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium, TBTU)、氯-1,1,3,3-四甲基-脲六氯銻酸鹽(chloro-1,1,3,3-tetramethyl-uronium hexachloroantimonate, ACTU)等。活化劑之實例包括 1-羥基苯并三唑(HOBt)、1-羥基丁二醯亞胺(HOSu)、二甲基胺基吡啶(DMAP)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(1-hydroxy-7-azabenzotriazole, HOAt)、羥基鄰苯二甲醯亞胺(HOPht)、五氟酚(Pfp-OH)、1-羥基苯并三唑-6-磺醯胺基甲基聚苯乙烯(PS-HOBt)等。鹼例如包含吡啶、三乙胺、二異丙基乙基胺、4-甲基嗎啉、1,8-二氮雜二環[5,4,0]-7-十一烯(1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecene, DBU)等。

於前述方法中，相對於每莫耳化合物[III]，化合物[II-A]

之用量可為 0.33 至 1.5 莫耳，較佳為 0.5 至 1.2 莫耳。縮合劑之用量相對於每 1 莫耳化合物[II-A]或化合物[III]可為 1.0 至 3.0 莫耳，較佳為 1.0 至 1.2 莫耳。鹼之用量相對於每 1 莫耳化合物[II-A]或化合物[III]可為 1.0 至 3.0 莫耳，較佳為 1.0 至 1.2 莫耳。活化劑之用量相對於每 1 莫耳化合物[II-A]或化合物[III]可為 0.01 至 2.0 莫耳，較佳為 0.1 至 1.0 莫耳。反應可於 0°C 至 150°C，較佳 20°C 至 80°C 進行。

當化合物[II-A]中之 R^a 為氫原子時，化合物[I-A]之製法，可經由將化合物[II-A]轉換成相對應之反應性衍生物(例如酸鹵化物、混合酸酐)，以及然後於溶劑中或無溶劑，於鹼存在下，讓該反應性衍生物與化合物[III]反應。

當化合物[II-A]中之 R^a 為烷基或苄基時，本方法 A 之進行方式也可經由藉習知方式諸如水解、使用鹽酸、甲酸、三氟乙酸等酸解或氫化，將酯化合物轉變成相對應之下式 [II-Aa]羧酸化合物：



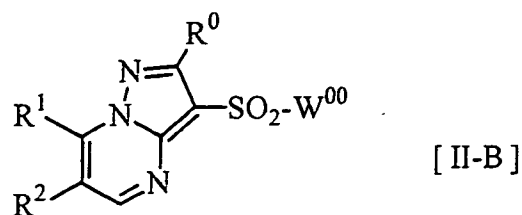
其中符號之定義如前，

以及然後羧酸化合物[II-Aa]與化合物[III]以前述相同方式反應。

(方法 B)

於本發明之化合物[I]中，具有 E 為下式基團： $-\text{SO}_2-$

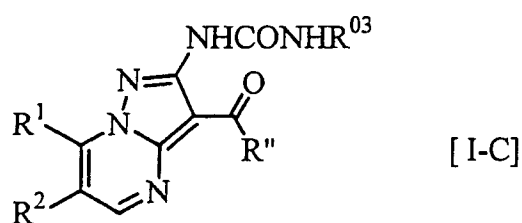
之化合物(化合物[I-B]可經由例如式[II-B]磺醯鹵化合物(sulfonylhalide)與胺化合物[III]反應而製得：



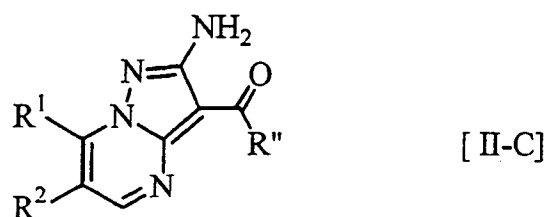
其中 W^{00} 為鹵素原子及其它符號係與前文定義相同。本反應可於溶劑中於鹼存在下進行。溶劑之實例包含不會干擾反應之任何溶劑，諸如氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃等。鹼之實例包含吡啶、三乙胺、二異丙基乙基胺等。胺化合物[III]之用量相對於每 1 莫耳化合物[II-B]可為 0.5 至 5.0 莫耳，較佳為 0.8 至 1.5 莫耳。鹼之用量相對於每 1 莫耳化合物[II-B]可為 1.0 至 5.0 莫耳，較佳為 1.0 至 1.5 莫耳。反應可於 -10°C 至 100°C ，且較佳 0°C 至 40°C 進行。

(方法 C)

本發明化合物[I]中，下式[I-C]化合物：

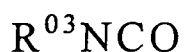


其中各符號係定義如前，可經由例如式[II-C]化合物：



其中各符號係定義如前，

與下式異氰酸烷酯(alkyl isocyanate)化合物：



其中各符號係定義如前，

於無溶劑存在下反應而製備。相對於每 1 莫耳化合物 [II-C]，可以使用過量莫耳數的異氰酸烷酯化合物，讓其發揮作為溶劑之功能。反應可於 20°C 至 120°C，較佳為 50°C 至 90°C 進行。同時，諸如氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃等其它溶劑也可用於反應。

本發明之目的化合物 [I] 也可經由例如將如前文定義之此種化合物 [I] 中於 R^1 、 R^2 等之取代基轉換成為其它期望之取代基而製備。根據目的取代基之種類，可選擇分子內轉換程序，例如可以下列方法(a)至(h)進行。

方法(a)：具有氰基(或含氰基)作為取代基之化合物 [I] 可經由將具有鹵素原子或烷基磺醯基(或含鹵素原子基團或含烷基磺醯基基團)作為取代基之相對應之化合物 [I] 與氰化物(例如氰化鋅、氰化銅、氰化三甲矽烷(trimethylsilyl cyanide)、氰化鉀等)，於有或無催化劑、鹼及添加劑存在下反應而獲得。鹼之實例包含三乙胺、N-甲基哌啶、二異丙基乙基胺等。催化劑之實例包含鈹催化劑諸如乙酸鈹、參(二亞苳基丙酮)二鈹、反二氯貳-(三環己基磷)鈹、肆(三苯基磷)鈹等；鎳催化劑諸如二溴貳-(三苯基磷)鎳等。添加劑之實例包括磷化合物諸如 1,1'-貳-(二苯基磷基)鐵辛(2,2'-bis-(diphenylphosphino)ferrocene)、外消旋 2,2'-貳-(二苯基-磷基)-1,1'-聯苯、2-(二第三丁基磷基)聯苯、2-(二

環己基膦基)聯苯、2-二環己基膦基-2'-(N,N'-二甲基胺基)聯苯、三-第三丁基膦等。

方法(b)：具有烷基胺基或環烷基胺基(或含烷基胺基之基團或含環烷基胺基之基團)作為取代基之化合物[I]可經由將具有鹵素原子(或含鹵素基團)作為取代基之相對應化合物[I]與一烷基胺或二烷基胺或環烷基胺於適當溶劑中，於催化劑、添加劑及鹼存在下反應而獲得。催化劑之實例可為方法(a)中使用的鈮化合物或銅化合物。添加劑之實例可為方法(a)中使用的膦化合物。鹼之實例包含乙酸鉀、碳酸鉀、碳酸鈮、第三丁氧化鉀等。

方法(c)：具有烷氧基(或含烷氧基之基團)作為取代基之化合物[I]之獲得方式例如(i)將具有羥基(或含羥基基團)作為取代基之相對應化合物[I]與烷基鹵化物於溶劑反應；或(ii)將具有羥基(或含羥基基團)作為取代基之相對應化合物[I]與烷醇於溶劑中，於鹼(例如碳酸鉀、碳酸鈮、氫化鈉等)或活化劑(例如偶氮二羧酸二乙酯(diethyl azodicarboxylate)等)存在下，及於三取代膦存在下反應；或(iii)將具有烷基磺醯基(或含烷基磺醯基基團)作為取代基之化合物[I]與鹼金屬烷氧化物於適當溶劑中反應。

方法(d)：具有烷基亞磺醯基或烷基磺醯基(或含烷基亞磺醯基基團或含烷基磺醯基基團)作為取代基之化合物[I]可經由將具有烷硫基(或含烷硫基基團)作為取代基之相對應化合物[I]與氧化劑諸如3-氯過苯甲酸(3-chloroperbenzoic acid)於適當溶劑中反應而獲得。

方法(e)：具有醯基胺基諸如烷基羰基胺基(或含醯基胺基之基團)作為取代基之化合物[I]可經由將具有胺基(或含胺基基團)作為取代基之相對應化合物[I]與下式羧酸化合物反應而獲得：

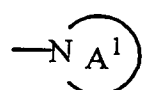


其中 R^x 係如前文定義或其反應性衍生物(例如相對應之酸酐或相對應之酸鹵化物)。本反應可經由於溶劑中，於鹼如三乙胺等或縮合劑如水溶性碳二醯亞胺存在下，以及於有或無活化劑如 1-羥基苯并三唑存在下進行。此外，根據醯基之類別而定，此種醯基可藉習知方法，諸如酸處理或催化氫化而去除。

方法(f)：具有下式經取代或未經取代之胺甲醯基：
 $-CON(R^e)(R^f)$ (或含經取代或未經取代之胺甲醯基之基團)作為取代基之化合物[I]，可經由將有羰基或烷氧基羰基(或含羰基或含烷氧基羰基之基團)作為取代基之相對應之化合物[I]與下式胺化合物： $HN(R^e)(R^f)$ 諸如氨、一烷基胺或二烷基胺等於適當溶劑中反應而獲得。

方法(g)：具有烷基胺甲醯基胺基(或含烷基胺甲醯基胺基之基團)作為取代基之化合物[I]可經由將有胺基(或含胺基之基團)作為取代基之相對應化合物[I]與異氰酸烷酯於適當溶劑中反應而獲得。

方法(h)：有下式基團之化合物[I]：



其中環 A^1 為 5 員至 7 員含氮脂肪族雜單環基作為取代基，該化合物 [I] 可經由將具有胺基作為取代基之相對應化合物 [I] 與下式化合物：



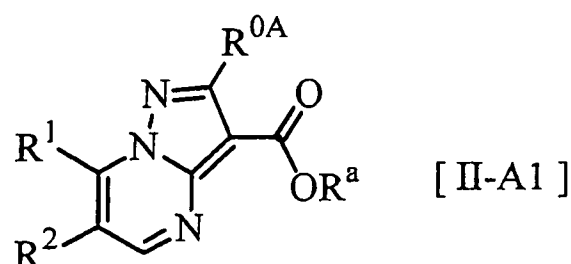
其中 X^{01} 及 X^{02} 為鹵素原子及 Alk^1 為伸烷基於溶劑諸如乙腈，於鹼諸如碳酸鉀存在下，以及於有或無添加劑如碘化鈉存在下反應而獲得。此種含氮脂肪族雜環基之實例包含 1-吡咯啶基、1-哌啶基等。

方法(i)：具有羧基(或含羧基基團)作為取代基之化合物 [I] 可經由於適當溶劑與氧化劑諸如重鉻酸吡啶鎘(pyridinium dichromate)處理有羥基甲基(或含羥基甲基之基團)作為取代基之相對應化合物 [I] 而獲得。

若有所需，於前述方法所得之本發明化合物 [I] 可以習知方式轉成其醫藥上可接受之鹽。

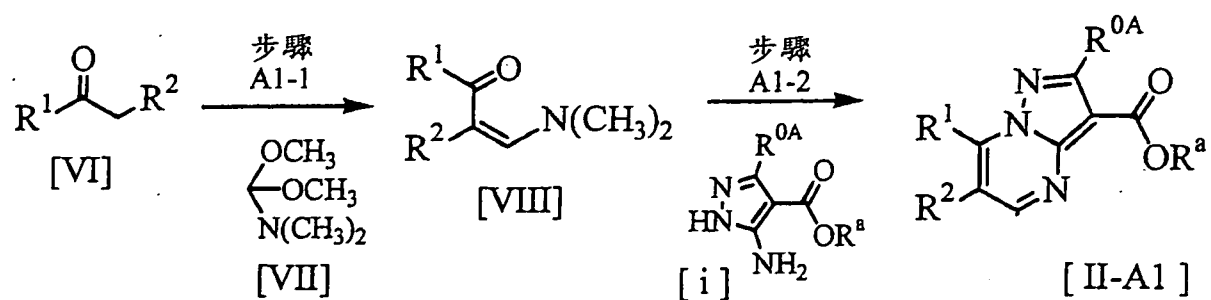
[中間化合物之製備]

(i) 於本發明之中間化合物 [II-A] 中，式 [II-A1] 化合物：

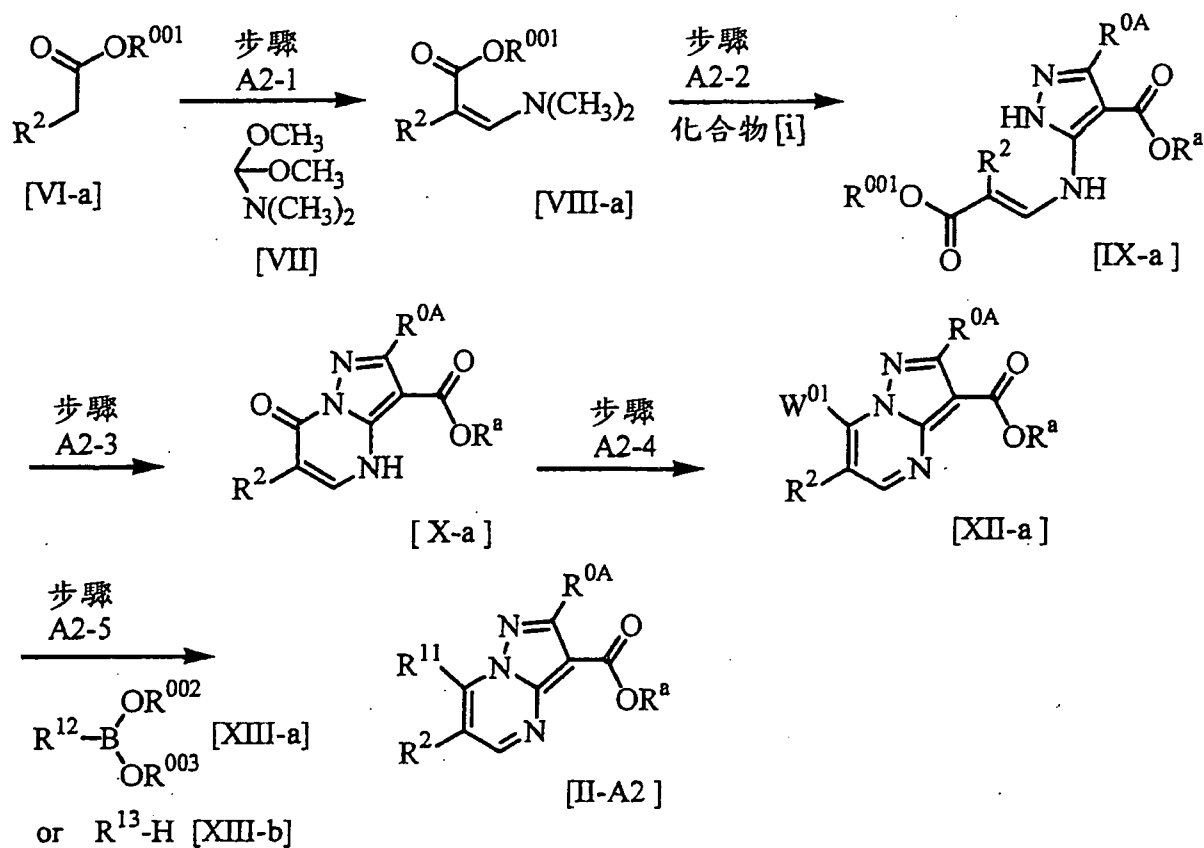


其中各符號係定義如前，該式 [II-A1] 化合物可以如下反應圖 A1 至 A3 中之方式製備。

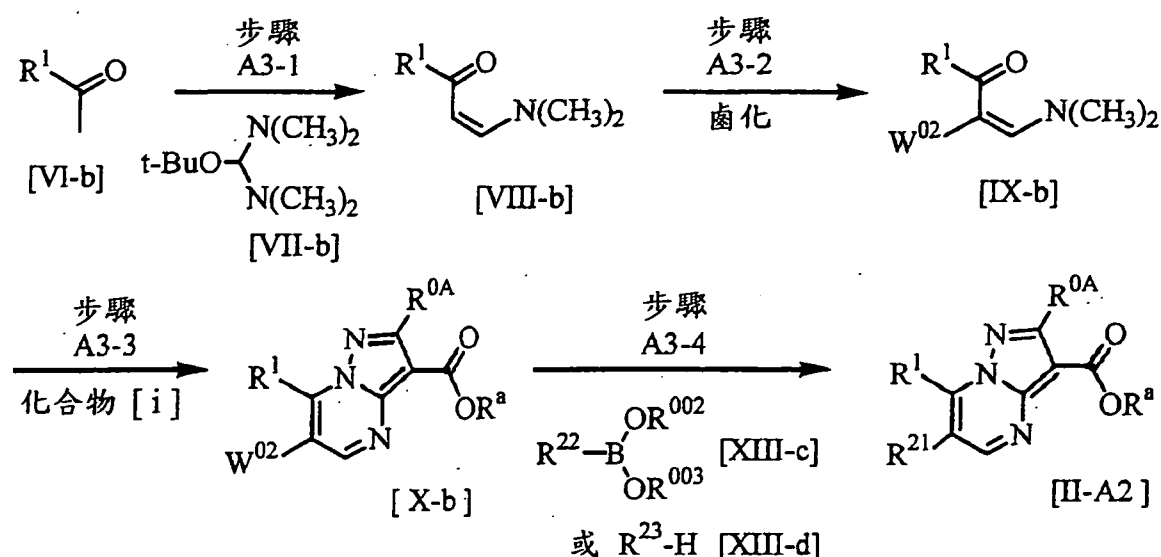
(反應圖 A1)



(反應圖 A2)



(反應圖 A3)



於前述反應圖 A1 至 A3 中， R^{001} 為烷基； R^{11} 及 R^{21} 各自為視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基或視需要經取代之含氮脂肪族雜環基； R^{12} 及 R^{22} 各自分別為視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基； R^{13} 及 R^{23} 各自分別為視需要經取代之含氮脂肪族雜環基； R^{002} 及 R^{003} 為相同或相異，且各自為氫原子或烷基或二者彼此組合而形成伸烷基； $t-Bu$ 為第三丁基； W^{01} 及 W^{02} 各自為鹵原子及其它符號係與前文定義相同。

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 或 R^{22} 中之芳基之實例包含 6 員至 10 員單環芳基或雙環芳基，諸如苯基或萘基。其中以苯基為佳。

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 或 R^{22} 中之雜芳基之實例包含有選自於氧原子、硫原子及氮原子中之 1 至 3 個雜原子之 5 員至 10 員單環雜芳基或雙環雜芳基。其中以呋喃基、噻吩基或吡啶基為佳。

於 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 或 R^{22} 中之含氮脂肪族雜環基之實例包含視需要可額外有選自於氧原子、硫原子及氮原子中之 1 個或 2 個雜原子之 5 員至 7 員脂肪族雜單環基。其中，以 1-吡咯啉基、1-哌啉基、嗎啉基或硫嗎啉基為佳。

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{21} 或 R^{22} 中之芳基、雜芳基或含氮脂肪族雜環基各自可經以選自於下列之 1 至 3 個基團取代：鹵素原子、氰基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷基、視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之烷氧基、及烷基磺醯基。

經由 R^{002} 與 R^{003} 組合所形成之伸烷基可為直鏈或分支鏈 C_{2-6} 伸烷基，諸如伸乙基、三亞甲基或 1,1,2,2-四甲基伸乙基。該伸烷基取代基之實例包含烷基諸如甲基。

於前述反應圖 A1 至反應圖 A3 中所述之各項反應例如可根據後文說明之方式進行。

步驟 A1-1：

化合物 [VI] 與化合物 [VII] 之反應可於適當溶劑中於加熱下進行。溶劑之實例包括不會干擾反應之任一種溶劑，諸如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、二噁啉、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯等。相對於每 1 莫耳化合物 [VI]，化合物 [VII] 之用量可為 1.0 至 10 莫耳，較佳為 1.0 至 3.0 莫耳。反應可於 50°C 至 200°C ，較佳為 80°C 至 150°C 進行。

步驟 A1-2：

化合物 [VIII] 與化合物 [i] 之反應可於適當溶劑中，於有或無鹼存在下進行。鹼之實例包括哌啉、嗎啉、N-甲基哌啉、二乙胺等。溶劑之實例包含不會干擾反應之任一種

溶劑，諸如乙酸、甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等。相對於每 1 莫耳化合物[VIII]，化合物[i]之用量可為 0.5 至 2.0 莫耳，較佳為 0.8 至 1.2 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物[VIII]，鹼之用量可為 0.01 至 2.0 莫耳，較佳為 0.1 至 1.0 莫耳。反應可於 50°C 至 150°C，較佳為 70°C 至 100°C 進行。

此外，本反應可於溶劑中，於有或無酸存在下進行。酸之實例包含氫溴酸、鹽酸、乙酸等。溶劑之實例包含不會干擾反應之任一種溶劑，諸如乙酸、甲醇、乙醇、異丙醇、乙二醇等。相對於每 1 莫耳化合物[VIII]，化合物[i]之用量可為 0.5 至 2.0 莫耳，較佳為 0.8 至 1.2 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物[VIII]，酸之用量可為 0.1 至 3.0 莫耳，較佳為 0.3 至 1.0 莫耳。反應可於 0°C 至 150°C，較佳為 60°C 至 100°C 進行。

步驟 A2-1：

化合物[VI-a]與化合物[VII]之反應可以如步驟 A1-1 所述之相同方式進行。

步驟 A2-2：

化合物[VII-a]與化合物[i]之反應可以如步驟 A1-2 所述相同方式進行。此外，當本反應係於乙酸存在下進行時，可未進行次一步驟 A2-3 而獲得化合物[X-a]。

步驟 A2-3：

化合物[IX-a]之分子內環化反應可於溶劑中於鹼存在下進行。溶劑之實例包含不會干擾反應之任一種溶劑諸如乙醇、乙腈、氯仿、四氫呋喃、二噁山、甲苯、N,N-二甲

基甲醯胺等。鹼之實例包含碳酸鈉、碳酸鉀、三乙胺、二異丙基乙基胺、二甲基胺基吡啶等。相對於每 1 莫耳化合物 [IX-a]，鹼之用量可為 0.1 至 10.0 莫耳，較佳為 1.2 至 3.0 莫耳。反應可於 30°C 至 150°C，較佳於 60°C 至 100°C 進行。

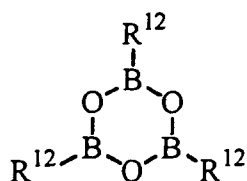
步驟 A2-4：

化合物 [X-a] 轉換成為化合物 [XII-a] 可於溶劑中，於鹵化劑存在下以及於有或無鹼存在下進行。溶劑之實例包含不會干擾反應之任一種溶劑諸如乙腈、氯仿、四氫呋喃、二噁山、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺等。鹵化劑之實例包含氧氯化磷 (phosphorus oxychloride)、亞磺醯氯、五氯化磷、草醯氯等。鹼之實例包含 N,N-二甲基苯胺、二異丙基乙基胺、N-甲基嗎啉等。相對於每 1 莫耳化合物 [X-a]，鹵化劑之用量可為 1.1 至 5.0 莫耳，較佳為 1.2 至 1.5 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物 [X-a]，鹼之用量可為 1.2 至 10.0 莫耳，較佳為 1.5 至 2.0 莫耳。反應可於 50°C 至 200°C，較佳於 80°C 至 150°C 進行。

步驟 A2-5：

(1) 化合物 [XII-a] 與硼酸化合物 [XIII-a] 之反應可於溶劑中，於催化劑及鹼存在下進行。硼酸化合物 [XIII-a] 之實例包含其中 R^{002} 及 R^{003} 各自為氫原子或烷基諸如甲基、乙基、異丙基等，或 R^{002} 與 R^{003} 彼此組合而形成伸烷基諸如伸乙基、伸丙基、1,1,2,2-四甲基伸乙基等之化合物。其中，較佳實例包含其中 R^{002} 及 R^{003} 各自為氫原子之化合物

[XIII-a]或下式之相對應之環硼氧烷(boroxin)化合物：



其中各符號係定義如前。溶劑之實例包含不會干擾反應之任一種溶劑諸如二噁山、甲苯、二甲氧基乙烷、乙醇、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、水等。催化劑之實例包含鈹催化劑諸如肆(三苯基膦)鈹(0)、乙酸鈹(II)、貳(二亞苄基丙酮)鈹(0)、貳(三苯基膦)二氯化鈹(II)、貳(三鄰甲苯基膦)二氯化鈹(II)、貳(三環己基膦)二氯化鈹(II)、或[1,1'-貳(二苯基膦基)鐵苺]二氯化鈹(II)；鎳催化劑諸如 1,3-貳(二苯基膦基)丙烷二氯化鎳(II)或貳(三苯基膦)二氯化鎳(II)等。鹼之實例包含磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、氟化鉀、三乙胺、氯化鋰等。相對於每 1 莫耳化合物[XII-a]，化合物[XIII-a]之用量可為 1.0 至 5.0 莫耳，較佳為 1.1 至 2.0 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物[XII-a]，催化劑之用量可為 0.001 至 0.5 莫耳，較佳為 0.01 至 0.05 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物[XII-a]，鹼之用量可為 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為 2.0 至 5.0 莫耳。反應可於 20°C 至 150°C，較佳為 60°C 至 120°C 進行。

(2)化合物[XII-a]與含氮雜環化合物[XIII-b]之反應可於溶劑中，於鹼存在下進行。溶劑之實例包含不會干擾反應之任一種溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺、甲苯、二噁山、四氫呋喃等。鹼之實例包含碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳

酸氫鈉、氟化鉀、三乙胺、二異丙基乙基胺、二甲基胺基吡啶等。相對於每 1 莫耳化合物[XII-a]，化合物[XIII-b]之用量可為 0.8 至 5.0 莫耳，較佳為 1.0 至 1.5 莫耳。相對於每 1 莫耳化合物[XII-a]，鹼之用量可為 1.0 至 10.0 莫耳，較佳為 2.0 至 5.0 莫耳。反應可於 80°C 至 200°C，較佳為 120°C 至 180°C 進行。

步驟 A3-1：

化合物[VI-b]與化合物[VII-b]之反應可於溶劑中或無任何溶劑而進行。溶劑之實例包含任一種不會干擾反應之溶劑，諸如二甲基甲醯胺、甲苯、二噁𪗇、四氫呋喃、二甲氧基乙烷等。相對於每 1 莫耳化合物[VI-b]，化合物[VII-b]之用量可為 0.5 至 5.0 莫耳，較佳為 0.9 至 1.5 莫耳。反應可於 0°C 至 150°C，較佳為 50°C 至 80°C 進行。

步驟 A3-2：

化合物[VIII-b]之鹵化可於溶劑中，於鹵化劑存在下以及於有或無鹼存在下進行。溶劑之實例包含不會干擾反應之任何溶劑，諸如二氯甲烷、四氯化碳、氯仿、乙酸、四氫呋喃等。鹵化劑之實例包含溴、N-溴丁二醯亞胺、N-氯丁二醯亞胺等。鹼之實例包括三乙胺、二異丙基乙基胺、碳酸鉀、碳酸鈉等。相對於每 1 莫耳化合物[VIII-b]，鹵化劑之用量可為 0.5 至 10.0 莫耳，較佳為 1.0 至 3.0 莫耳。反應可於 -40°C 至 100°C，較佳為 -5°C 至 20°C 進行。

步驟 A3-3：

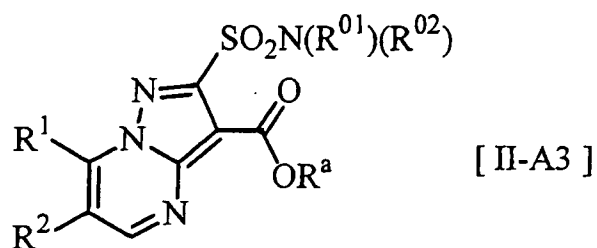
化合物[IX-b]與化合物[i]之反應可以如步驟 A1-2 所述

之相同方式進行。

步驟 A3-4：

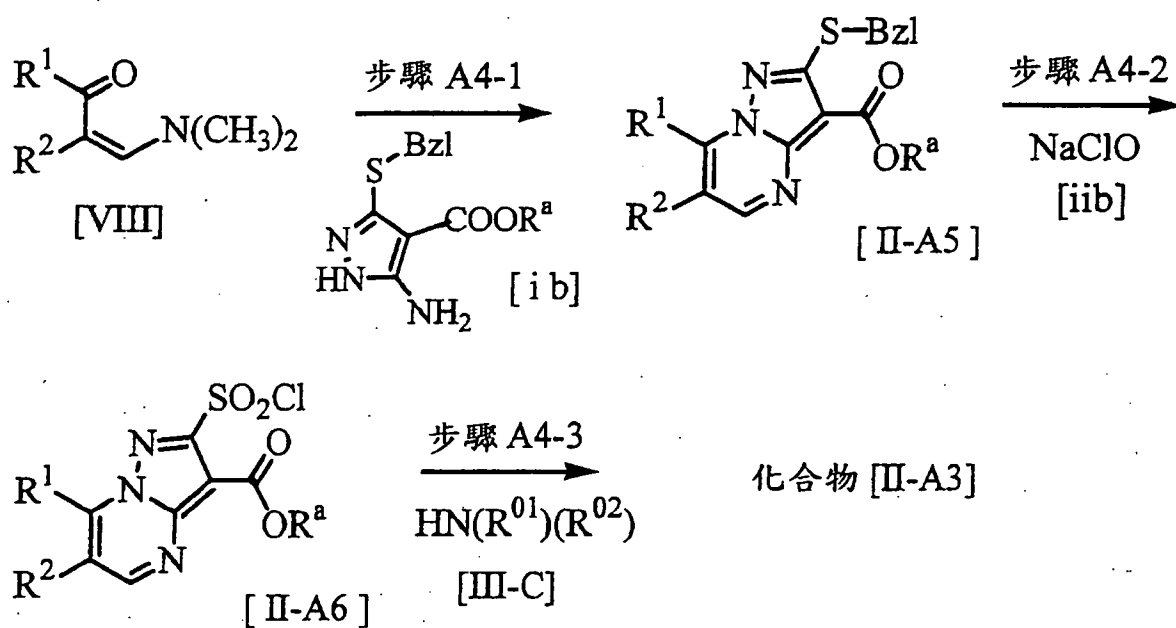
化合物 [X-b] 與硼酸化合物 [XIII-c] 或含氮雜環化合物 [XIII-d] 之反應可分別以步驟 A2-5(1) 或 A2-5(2) 所述之相同方式進行。

(ii) 中間化合物 [II-A] 中，一種下式 [II-A3] 化合物：



其中各符號係定義如前，該式 [II-A3] 化合物可根據如下反應圖 A4 製備。

(反應圖 A4)



如上反應圖中，Bzl 為苄基及其它符號係與前文定義相同。

前述反應圖 A4 說明之反應例如可根據後文舉例說明之方式進行。

步驟 A4-1：

本反應可以步驟 A1-2 所述之相同方式進行。

步驟 A4-2：

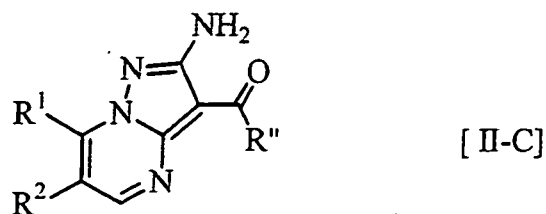
化合物[II-A5]與亞氯酸鈉之反應可於溶劑中，於酸如濃鹽酸之存在下進行。溶劑之實例包含不會干擾反應之任一種溶劑，諸如二氯甲烷、氯仿等。相對於每 1 莫耳化合物[II-A5]，亞氯酸鈉之用量可為 0.5 至 10.0 莫耳，較佳為 1.0 至 3.0 莫耳。反應可於 -40°C 至 100°C ，較佳為 -5°C 至 20°C 進行。

步驟 A4-3：

化合物[II-A6]與化合物[III-C]之反應可以如方法 B 所述之相同方式進行。

(iii)中間化合物[II-A]中，其中有 R^0 為羥基烷基之化合物之製備方式，例如係經由以溴化劑諸如 N-溴丁二醯亞胺於溶劑如四氯化碳中，處理有 R^0 為烷基之相對應化合物；以及然後將如此所得產物與乙酸鹽化合物諸如乙酸鉀於溶劑諸如二甲基甲醯胺中反應；以及進一步以鹼(諸如鹼金屬烷氧化物如乙氧鈉)於溶劑諸如乙醇與四氫呋喃之混合物處理反應產物而製備。

(iv)前述中間化合物[II-B]例如可經由將下式[II-C]化合物：



[其中各符號係定義如前]與式[XIV]鹵磺酸化合物：



[其中 Hal 為鹵素原子]於溶劑諸如氯仿中反應；以及然後以鹵化劑(諸如亞磺醯鹵(thionyl halide)諸如亞磺醯氯)處理反應產物而製備。

於本說明及申請專利範圍全文中，「鹵素原子」表示氟、氯、碘、或溴原子。「烷基」表示含 1 至 8 個碳原子，較佳為 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。「環烷基」表示含 3 至 8 個碳原子且較佳為 5 至 7 個碳原子之環烷基。「伸烷基」表示含 1 至 8 個碳原子且較佳為含 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。

實例

本發明化合物係藉下列實例舉例說明進一步細節，但不可解譯為圍限於下列實例。

實例 A1

於 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并-[1,5-a]嘧啶(參考例 1-(4)所得化合物；58 毫克(mg))及 1-氰基環己基胺鹽酸鹽(25 毫克)於氯仿(1.0 毫升(mL)含戊烯)之溶液內，加入 1-羥基苯并三唑一水合物於氯仿(0.45 毫升含戊烯)之 0.5 M 溶液、1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽於 N,N-二甲基甲醯胺之 0.5 M 溶液(0.45 毫升)及

三乙胺(63 微升(μ L)), 混合物於室溫攪拌隔夜。於反應混合物內加入水性飽和碳酸氫鈉溶液(2 毫升)、水(2 毫升)及氯仿(4 毫升), 混合物經激烈攪拌 15 分鐘。有機層經分離, 水層以氯仿(3 毫升)萃取。組合有機層依次以水性飽和碳酸氫鈉溶液(3 毫升)及鹽水(3 毫升)洗滌及真空濃縮。所得粗產物藉液相層析儀-質譜儀純化(LCMS, 管柱; 克提拉(XTerra) MS C18, 溶劑; 10 mM 碳酸銨/甲醇=40/60 至 10/90)及凍乾獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-氟基環己基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(15.6 毫克; 產率: 21%)呈粉末。

MS(ESI) m/z; 490 $[M+H]^+$

實例 A2

於實例 A1 所得化合物(70 毫克)於二氯甲烷(1.0 毫升)之溶液內, 加入甲磺酸(84 微升)及數滴水, 混合物於室溫攪拌隔夜, 於 35°C 攪拌 4 小時。於反應混合物內循序添加水性飽和碳酸氫鈉溶液及二氯甲烷。於攪拌後, 有機層經分離及真空濃縮。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑; 氯仿/甲醇=100/0 至 95/5), 而獲得 3-[N-(1-胺甲鹽基環己基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(18 毫克; 產率: 25%), 呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z; 508/510 $[M+H]^+$

實例 A3

(1)以實例 A1 所述之相同方式處理參考例 1-(4)所得化合物(77 毫克)及 4-胺基-4-氟基四氫硫嘧啶鹽酸鹽(參考例

A3-(1)所得化合物；34 毫克)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氯基四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(50.8 毫克；產率：50%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；508/510 $[M+H]^+$

(2)如上步驟(1)所得化合物(47 毫克)溶解於二氯甲烷/甲磺酸(1 毫升/18 微升)，於其中加入間氯過苯甲酸(75%，53 毫克)。混合物於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物加入水性飽和碳酸氫鈉溶液。於攪拌後，分離有機層，經真空濃縮。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；氯仿/甲醇=98/2 至 95/5)，而獲得 3-[N-(4-胺甲鹽基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(18 毫克；產率：35%)，呈固體。

MS(APCI) m/z ；558/560 $[M+H]^+$

實例 A4

(1)於參考例 1-(4)所得化合物(300 毫克)及 1-甲氧基羰基環己基胺鹽酸鹽(181 毫克)於二氯甲烷(4 毫升)之溶液內，添加 1-羥基苯并三唑一水合物(179 毫克)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二鹽亞胺鹽酸鹽(224 毫克)及三乙胺(328 微升)，混合物於室溫攪拌隔夜。於反應混合物內加入二氯甲烷及水性飽和碳酸氫鈉溶液。激烈攪拌 10 分鐘後，有機層經分離及於真空下濃縮。所得粗產物於 NH-矽氧凝膠藉管柱層析術純化(克瑪托瑞(Chromatorex) NH 矽氧凝膠，富士矽氧化學公司(Fuji Silicia Chem.)，溶劑；己烷/乙酸乙酯=70/30 至 50/50)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯

苯基)-3-[N-(1-甲氧基羰基環己基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(380 毫克；產率：93%)。

MS(APCI) m/z ；523/525 $[M+H]^+$

(2)於前述步驟(1)所得化合物(200 毫克)於乙醇(2 毫升)之溶液內，加入水性的 2N 氫氧化鈉溶液(0.38 毫升)，混合物於室溫攪拌隔夜及於 50°C 攪拌 5 小時。冷卻至室溫後，於反應混合物循序加入水性的 2N 鹽酸溶液(0.38 毫升)、鹽水及二氯甲烷。有機層經分離及於真空下濃縮。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；氯仿/甲醇 = 99/1 至 92/8)，而獲得 3-[N-(1-羧基環己基)胺甲醯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(180 毫克；產率：92%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；509/511 $[M+H]^+$

實例 A5

於實例 A4 所得化合物(50 毫克)及甲基胺鹽酸鹽(8 毫升)於二氯甲烷(1 毫升)之溶液內，加入 1-羥基苯并三唑一水合物(23 毫克)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基-碳二醯亞胺鹽酸鹽(29 毫克)及三乙胺(21 微升)，混合物於室溫攪拌隔夜。於反應混合物內加入二氯甲烷及水性飽和碳酸氫鈉溶液。激烈攪拌 10 分鐘後，有機層經分離及於真空下濃縮。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；氯仿/甲醇 = 100/0 至 95/5)，及磨碎，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(N-甲基胺甲醯基)環己基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(25 毫克；產率：61%)。

MS(APCI) m/z ; 522/524 [M+H]⁺

實例 A6

(1)以參考例 A1-(4)所述相同方式處理參考例 A6 所得化合物(2-胺基-6-(2-氯-苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶, 3.0 克), 而獲得(2-胺基-3-羧基-6-(2-氯-苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶, 3.0 克), 呈粉末。

(2)以實例 A1 所述相同方式處理如上步驟(1)所得化合物(200 毫克)及 1-(2-吡啶基)乙基胺(73 毫克), 而獲得 2-胺基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(112 毫克; 產率: 45%), 呈粉末。

(3)如上步驟(2)所得化合物(59 毫克)、乙醯氯(156 微升)、三乙胺(304 微升)及四氫呋喃(5 毫升)之混合物於 60°C 攪拌隔夜。於反應混合物於 0°C 加入水性飽和碳酸氫鈉溶液。於攪拌後, 混合物以氯仿萃取, 萃取物以硫酸鎂脫水及過濾。濾液於真空下濃縮, 所得粗產物於 NH-矽氧凝膠上藉管柱層析術純化(克瑪托瑞 NH 矽氧凝膠, 溶劑: 己烷/乙酸乙酯 = 50/50 至 30/70), 而獲得 2-乙醯胺基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(50.8 毫克; 產率: 80%), 呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ; 579/581 [M+H]⁺

實例 A7

(1)於參考例 A6 所得化合物(2.1 克)於水/乙腈(21 毫升

/84 毫升)之溶液內，加入 1,4-二氯丁烷(2.9 克)、碳酸鉀(3.2 克)及碘化鈉(2.7 克)，混合物回流(refluxed)5 日。冷卻至室溫後，於反應混合物加入乙酸乙酯及水。攪拌後，有機層經分離，以硫酸鎂脫水及過濾。濾液於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 85/15 至 70/30)，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)-2-(吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.61 克；產率：26%)，呈黃色油。

● MS(APCI) m/z ；515/517 $[M+H]^+$

(2)以參考例 A1-(4)之相同方式處理如上步驟(1)所得化合物(610 毫克)，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-(吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(449 毫克)，然後該化合物(70 毫克)以實例 A1 所述相同方式處理而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]-2-(吡咯啉-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(15.2 毫克)。

● MS(APCI) m/z ；591/593 $[M+H]^+$

實例 A8

(1)以實例 A1 所述相同方式處理參考 A11 所得化合物(3-羧基-7-(4-氯-2-氟苯基)-6-(2-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；39 毫克)及 4-胺基-1,1-二酮基四氫硫嘧啶-4-羧酸甲酯(20 毫克)，而獲得 7-(4-氯-2-氟苯基)-6-(2-氯苯基)-3-[N-(4-甲氧基羰基-1,1-二酮基四氫硫嘧啶-4-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(45 毫克；產率：79%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ; 591/593 [M+H]⁺

(2)以實例 A4-(2)所述相同方式處理如上步驟(1)所得化合物(352 毫克)，而獲得 3-[N-(4-羧基-1,1-二酮基四氫硫嘧啶-4-基)胺甲醯基]-7-(4-氯-2-氟苯基)-6-(2-氯苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(301 毫克；產率：88%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ; 577/579 [M+H]⁺

(3)以實例 1 所述相同方式處理如上步驟(2)所得化合物(70 毫克)及氯化銨(32 毫克)，而獲得 3-[N-(4-胺甲醯基-1,1-二酮基四氫硫嘧啶-4-基)胺甲醯基]-7-(4-氯-2-氟苯基)-6-(2-氯苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(40 毫克；產率：57%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ; 576/578 [M+H]⁺

實例 A9 至 A15

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，而獲得如下表 1 所示化合物。

表 1(之 1)

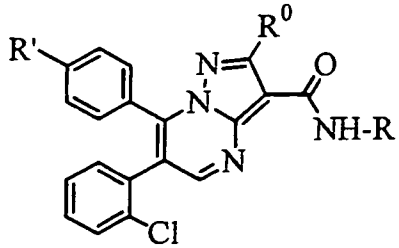
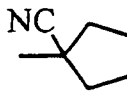
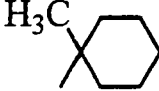
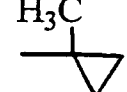
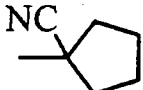
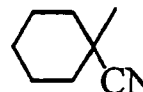
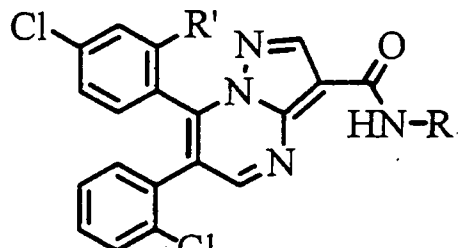
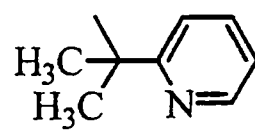
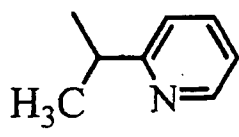
				
實例編號	R'	R ⁰	R	物化性質等
A9	Cl	H		固體 MS(ESI):476 [M+H] ⁺
A10	Cl	H		固體 MS(ESI):479 [M+H] ⁺
A11	Cl	H		固體 MS(ESI):437 [M+H] ⁺
A12	CF ₃	CH ₃		粉末 MS(APCI):524/526 [M+H] ⁺
A13	CF ₃	CH ₃		粉末 MS(APCI):538/540 [M+H] ⁺

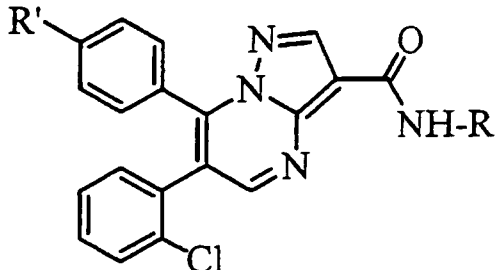
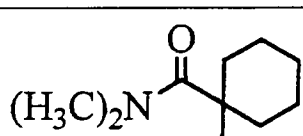
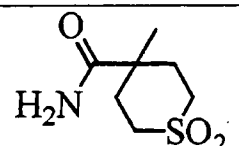
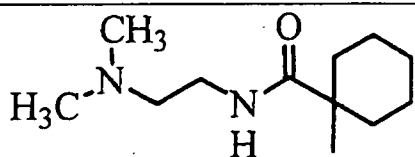
表 1(之 2)

			
實例編號	R'	R	物化性質等
A14	H		粉末 MS(APCI):502/504 [M+H] ⁺
A15	F		粉末 MS(APCI):506/508 [M+H] ⁺

實例 A16 至 A18

以實例 A5 所述相同方式處理相對應之起始物料，而獲得如下表 2 所示化合物。

表 2

			
實例編號	R'	R	物化性質等
A16	Cl		粉末 MS(APCI):491/493 $[M+H]^+$
A17	CF ₃		粉末 MS(APCI):592/594 $[M+H]^+$
A18	Cl		粉末 MS(APCI):579/581 $[M+H]^+$

實例 A19 至 A30

以實例 A4 所述相同方式處理相對應之起始物料，而獲得如下表 3 所示化合物。

表 3(之 1)

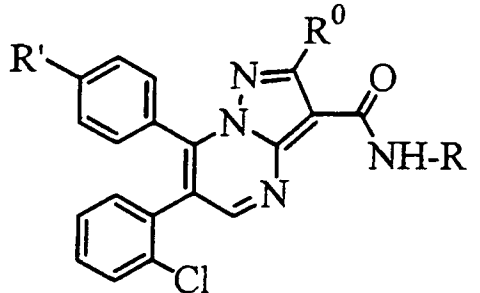
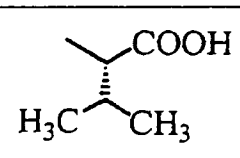
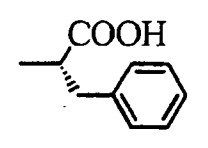
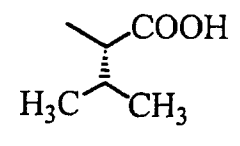
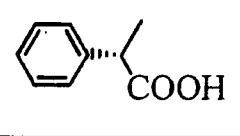
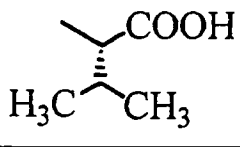
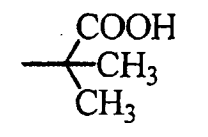
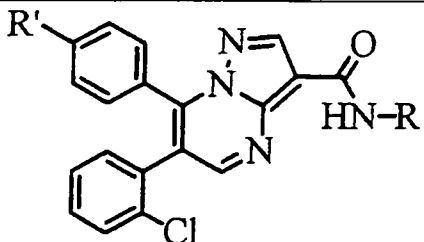
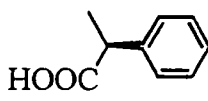
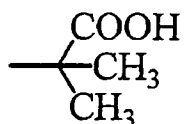
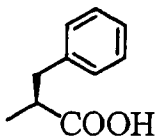
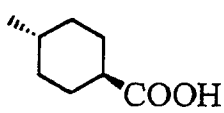
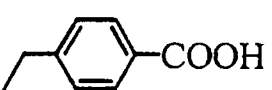
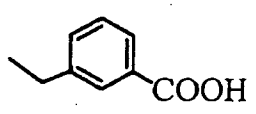
				
實例編號	R'	R ⁰	R	物化性質等
A19	Cl	H		粉末 MS(APCI):483/485 [M+H] ⁺
A20	CF ₃	H		粉末 MS(APCI):565/567 [M+H] ⁺
A21	CF ₃	H		粉末 MS(APCI):517/519 [M+H] ⁺
A22	CF ₃	H		粉末 MS(APCI):551/553 [M+H] ⁺
A23	CH ₃	CH ₃		粉末 MS(APCI):497/499 [M+H] ⁺
A24	CH ₃	CH ₃		粉末 MS(APCI):483/485 [M+H] ⁺

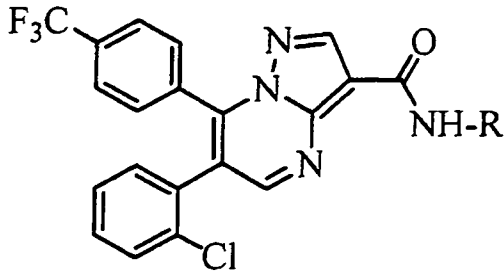
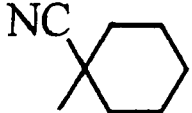
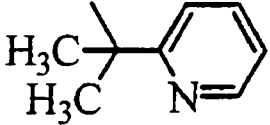
表 3(之 2)

			
實例編號	R'	R	物化性質等
A25	Cl		粉末 MS(APCI):517/519 [M+H] ⁺
A26	CF ₃		粉末 MS(APCI):503/505 [M+H] ⁺
A27	Cl		粉末 MS(APCI):531/533 [M+H] ⁺
A28	CF ₃		粉末 MS(APCI):543/545 [M+H] ⁺
A29	CF ₃		粉末 MS(APCI):551/553 [M+H] ⁺
A30	CF ₃		粉末 MS(APCI):551/553 [M+H] ⁺

實例 A31 至 A32

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，而獲得如下表 4 所示化合物。

表 4

		
實例編號	R	物化性質等
A31		粉末 MS(APCI):524/526 $[M+H]^+$
A32		粉末 MS(APCI):536/538 $[M+H]^+$

實例 A34

(1)相對應之起始物料以參考例 6 所述相同方式處理，而獲得 2-胺基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基吡唑并[1,5-a]嘧啶，呈黃色粉末。

MS(APCI) m/z; 427/429 $[M+H]^+$

(2)於前述步驟(1)所得化合物(2.64 克)於四氫呋喃(50 毫升)之溶液內，於 0°C 加入三乙胺(5.17 毫升)及甲磺醯氯(2.83 克)，混合物於同溫攪拌 5 分鐘及於室溫攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，且於 0°C 加水於其中。於攪拌後，分離有機層，且以乙酸乙酯萃取水層。以硫酸鎂脫水及過濾組合有機層。濾液於真空下濃縮，所得粗產物於 NH-矽氧凝膠上藉管柱層析術純化(克瑪托瑞 NH 矽氧凝膠，溶劑；氯仿)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基-2-[貳(甲基磺醯基)-胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

(2.91 克，產率：81%)，呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ；583/585. $[M+H]^+$

(3)於如上步驟(2)所得化合物(2.91 克)於四氫呋喃(60 毫升)之溶液內，加入氟化四丁基銨三水合物(3.15 克)，混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於反應混合物加水，且攪拌混合物。分離有機層，且以氯仿萃取水層。組合有機層於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 70/30 至 50/50)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基-2-(甲基磺醯-胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(2.20 克，產率：87%)，呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ；505/507. $[M+H]^+$

(4)於如上步驟(3)所得化合物(0.8 克)於乙醇/四氫呋喃(10 毫升/20 毫升)之溶液內，加入水性的 2 N 氫氧化鈉溶液(4.8 毫升)，混合物於 40°C 攪拌隔夜。藉過濾收集沈澱而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(甲基磺醯胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.86 克)，呈粗產物。

MS(APCI) m/z ；477/479. $[M+H]^+$

(5)以實例 A1 所述相同方式處理如上步驟(4)所得化合物(70 毫克)及 1-(2-吡啶基)-乙基胺(23 毫克)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(甲基磺醯胺基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(27 毫克；產率：32%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ；581/583. $[M+H]^+$

實例 A35

(1)實例 A34-(3)所得化合物(1.0 克)、乙氧鈉(1.35 克)及乙醇(40 毫升)之混合物於 80°C 攪拌 10 分鐘。於其中逐滴加入甲基碘(2.5 毫升)，混合物攪拌 3 日。反應混合物於真空下濃縮，於殘餘物加水及乙酸乙酯。分離有機層，且以乙酸乙酯萃取水層。以硫酸鎂脫水及過濾組合有機層。濾液於真空下濃縮，所得粗產物於 NH-矽氧凝膠上藉管柱層析術純化(克瑪托瑞 NH 矽氧凝膠，溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 75/25 至 40/60)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羧基-2-[N-甲基-N-(甲基磺醯基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.06 克，產率：100%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z；519/521. $[M+H]^+$

(2)於前述步驟(1)所得化合物(1.06 克)於乙醇/四氫呋喃(15 毫升/15 毫升)之溶液內，加入水性的 2 N 氫氧化鈉溶液(4.1 毫升)，混合物於 40°C 攪拌隔夜。反應混合物以水性的 2 N 鹽酸酸化，於真空下濃縮，且以氯仿萃取。以硫酸鎂脫水及過濾有機層。濾液於真空下濃縮，殘餘物以乙醚磨碎，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-[N-甲基-N-(甲基磺醯基)胺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.75 克，產率：75%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z；491/493. $[M+H]^+$

(3)以實例 A1 所述相同方式處理如上步驟(2)所得化合物(60 毫克)及 1-(2-吡啶基)-乙基胺(19 毫克)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-[N-甲基-N-(甲基磺醯基)胺基]-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲磺基]吡唑并[1,5-a]嘧啶

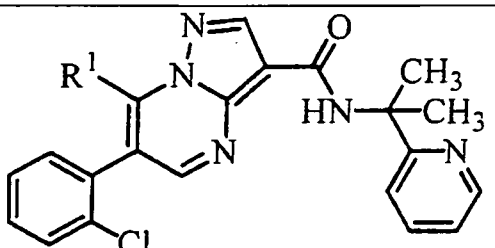
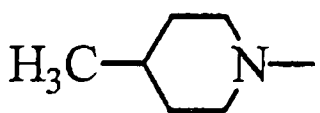
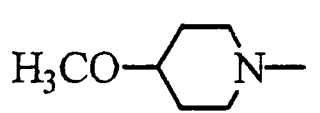
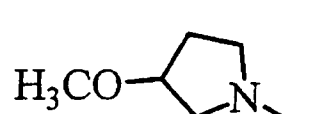
(57 毫克，產率：79%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ；595/597. $[M+H]^+$

實例 A36 至 A38

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，而獲得如下表 5 所示化合物。

表 5

		
實例編號	R ¹	物化性質等
A36		粉末 MS(APCI) m/z ；489/491 $[M+H]^+$
A37		粉末 MS(APCI) m/z ；505/507 $[M+H]^+$
A38		粉末 MS(APCI) m/z ；491/493 $[M+H]^+$

實例 A39

於參考例 A9 所得化合物(159 毫克)及吡啶(83 微升)於氯仿(5 毫升)之溶液內，於以冰冷卻下逐滴加入參考例 A17 所得化合物(200 毫克)於氯仿(2 毫升)之溶液，混合物於室溫攪拌 17 小時。加水於反應混合物，以氯仿萃取混合物。於真空下濃縮有機層，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 65/35)，而獲得

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(1-甲氧基羰基環己基)胺磺醯基]-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶(205 毫克, 產率: 82%), 呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 607/609 $[M+H]^+$

實例 40

於實例 A39 所得化合物(190 毫克)於甲醇(2 毫升)之溶液內, 加入水性 2 N 氫氧化鈉溶液(0.39 毫升), 混合物於 70°C 攪拌 15 小時。於冷卻至室溫後, 加入水性 2 N 鹽酸(400 微升)於反應混合物, 以水稀釋混合物。藉過濾收集沈澱, 獲得 3-[N-(1-羧基環己基)胺磺醯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶(150 毫克, 產率: 81%), 呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 593/595 $[M+H]^+$

實例 A41

(1)以實例 A1 所述相同方式處理參考例 A10 所得化合物(200 毫克)及參考例 B15 所得化合物(63 毫克), 獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲醯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶(153 毫克, 產率: 48%), 呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 531/533 $[M+H]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物(95 毫克)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液內, 於以冰冷卻下加入間氯過苯甲酸(75%, 123 毫克), 混合物於室溫攪拌 21 小時。加入水性飽和碳酸氫鈉溶液於反應混合物, 以氯仿萃取混合物。於真空下濃縮

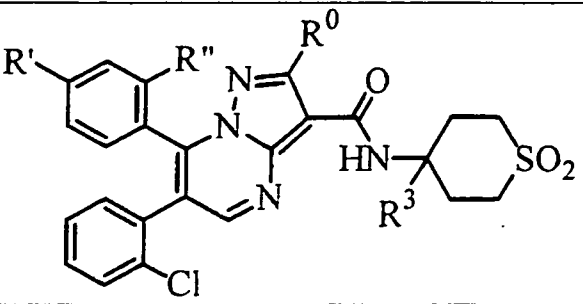
有機層，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 60/40)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶(68 毫克；產率：68%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；563/565 $[M+H]^+$

實例 A42 至 A49

以實例 A41 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 6 所示化合物。

表 6

					
實例 編號	R'	R''	R ⁰	R ³	物化性質等
A42	Cl	H	CH ₃	CH ₃	粉末 MS(APCI) : 543/545 [M+H] ⁺
A43	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	粉末 MS(APCI) : 577/579 [M+H] ⁺
A44	Cl	F	CF ₃	CH ₃	粉末 MS(APCI) : 615/617 [M+H] ⁺
A45	Cl	H	CF ₃	CH ₃	粉末 MS(APCI) : 597/599 [M+H] ⁺
A46	Cl	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	粉末 MS(APCI) : 573/575 [M+H] ⁺
A47	CF ₃	F	H	CH ₃	粉末 MS(APCI) : 581/583 [M+H] ⁺
A48	Cl	F	CH ₃	CH ₃	粉末 MS(APCI) : 561/563 [M+H] ⁺
A49	CF ₃	H	H	COOCH ₃	粉末 MS(APCI) : 607/609 [M+H] ⁺

實例 A50 至 A64

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 7 所示化合物。

表 7(之 1)

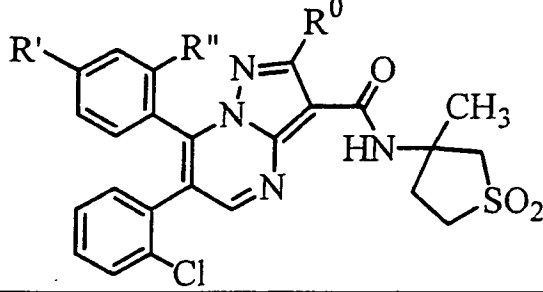
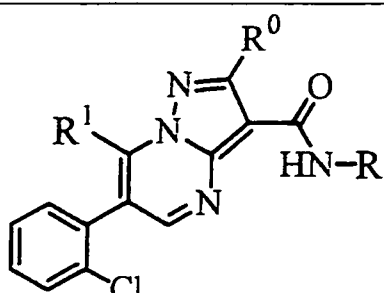
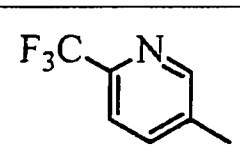
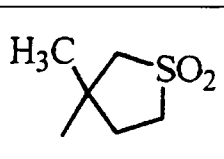
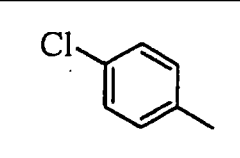
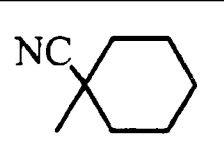
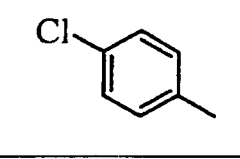
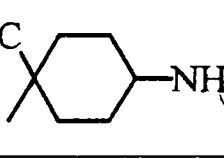
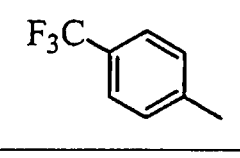
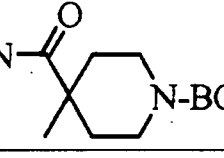
				
實例 編號	R'	R''	R ⁰	物化性質等
A50	CHF ₂		H	粉末 MS(ESI) : 549 [M+H] ⁺
A51	Cl	F	CH ₃	粉末 MS(ESI) : 529 [M+H] ⁺
A52	CF ₃	H	H	粉末 MS(ESI) : 549 [M+H] ⁺
A53	CF ₃	H	CH ₃	粉末 MS(ESI) : 563 [M+H] ⁺
A54	CF ₃	H	CHF ₂	粉末 MS(ESI) : 599 [M+H] ⁺
A55	-N(CH ₃) ₂	H	H	粉末 MS(ESI) : 524 [M+H] ⁺
A56	Cl	H	CF ₃	粉末 MS(ESI) : 583 [M+H] ⁺
A57	CF ₃	F	H	粉末 MS(ESI) : 567 [M+H] ⁺
A58	H	H	CH ₃	粉末 MS(ESI) : 495 [M+H] ⁺
A59	Cl	H	-OC ₂ H ₅	粉末 MS(ESI) : 559 [M+H] ⁺
A60	CF ₃	H	-NH ₂	粉末 MS(ESI) : 564 [M+H] ⁺

表 7(之 2)

 Z: 苄氧羰基, Boc: 第三丁氧羰基				
實例 編號	R ¹	R ⁰	R	物化性質等
A61		CH ₃		粉末 MS(ESI): 564 [M+H] ⁺
A62		CH ₃		粉末 MS(APCI): 504/506 [M+H] ⁺
A63		CH ₃		粉末 MS(APCI): 653/655 [M+H] ⁺
A64		H		粉末 MS(APCI): 643/645 [M+H] ⁺

實例 A65

(1)於 1-(第三-丁氧羰基胺基)-環戊羧酸(2.29 克)於甲醇(10 毫升)之溶液內，於以冰冷卻下逐滴加入 2 M 三甲基矽烷基重氮甲烷溶液於己烷 (11.9 毫升)。反應混合物經濃縮，於殘餘物添加己烷。沈澱晶體藉過濾收集，濾液於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 9/1 至 7/3)。如上所得產物及晶體經組合獲得 1-(第三丁氧羰基)-環戊羧酸甲酯(2.49 克)。

MS(ESI) m/z ; 244 $[M+H]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物(2.49 克)於四氫呋喃(12 毫升)之溶液內，於以冰冷卻下及於氮氣氣氛下逐滴加入 3 M 甲基溴化鎂溶液於乙醚(13.3 毫升)。混合物於室溫攪拌隔夜。加水於反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。有機層以硫酸鎂脫水及於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 8/1)，而獲得[1-(1-羥基-1-甲基-乙基)環戊基]胺基甲酸第三丁酯與 1-(第三丁氧羰基胺基)環戊羧酸甲酯之混合物(0.57 克)呈粉末。

(3)於前述步驟(2)所得化合物(0.56 克)於氯仿(5 毫升)之溶液內，加入三氟乙酸(2 毫升)，混合物於室溫攪拌 10 分鐘。於真空下濃縮反應混合物，殘餘物溶解於甲醇(1.0 毫升)。於其中加入濃鹽酸(0.6 毫升)，攪拌混合物 1 分鐘。於真空下濃縮反應混合物，殘餘物溶解於乙醇。溶液經濃縮，於殘餘物內加入乙醇/乙醚。混合物經攪拌隔夜，沈澱之晶體藉過濾收集，以乙醚洗滌及脫水，而獲得 1-(1-羥基-1-甲基乙基)-環戊基胺鹽酸鹽與 1-胺基環戊羧酸甲酯鹽酸鹽之混合物(376 毫克)，呈粉末。

(4)以實例 A4-(1)所述相同方式處理如上步驟(3)所得化合物(56 毫克)及 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-吡啶并[1,5-a]嘧啶(100 毫克)，反應產物溶解於乙醇(2 毫升)。於其中加入水性 2 N 氫氧化鈉溶液(0.2 毫升)，混合物於 60°C 攪拌 2.5 小時。於冷卻至室溫後，以水性 2 N 鹽酸中和反應混合物，及以二氯甲烷萃取。於真空下濃縮有機層，

所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 70/30 至 50/50 → 氯仿/甲醇 = 90/10)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(1-羥基-1-甲基乙基)環戊基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(65 毫克；產率：49%，化合物 a)，呈粉末，及 3-[N-(1-羧基環戊基)胺甲醯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(24 毫克；產率：19%，化合物 b)，呈粉末。

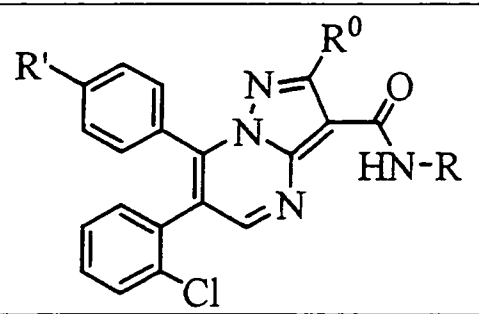
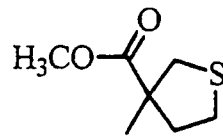
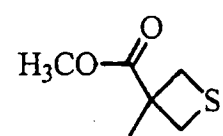
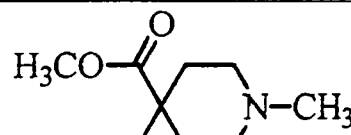
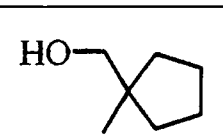
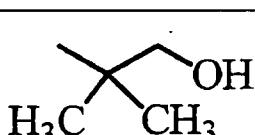
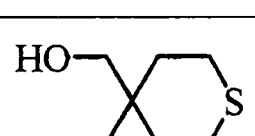
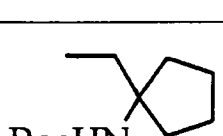
化合物 a：MS(APCI) m/z ；509/511 $[M+H]^+$

● 化合物 b：MS(APCI) m/z ；495/497 $[M+H]^+$

實例 A66 至 A72

以實例 A4-(1)所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 8 所示化合物。

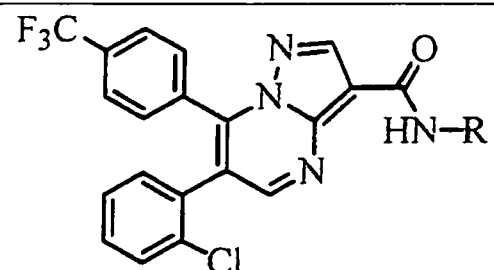
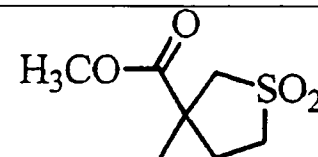
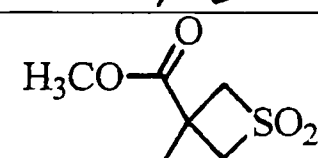
表 8

				
實例編號	R'	R ⁰	R	物化性質等
A66	CF ₃	H		粉末 MS(APCI): 561/563 [M+H] ⁺
A67	CF ₃	H		粉末 MS(APCI): 547/549 [M+H]
A68	CF ₃	H		粉末 MS(APCI): 572/574 [M+H] ⁺
A69	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 495/497 [M+H] ⁺
A70	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 469/471 [M+H] ⁺
A71	CF ₃	H		粉末 MS(APCI): 547/549 [M+H] ⁺
A72	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 594/596 [M+H]

實例 A73 至 A74

以實例 A41-(2)所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 9 所示化合物。

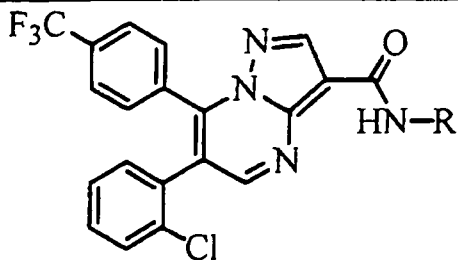
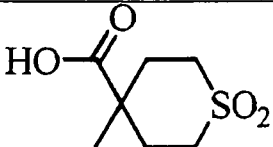
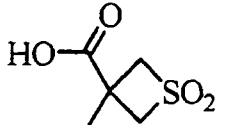
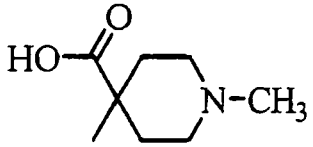
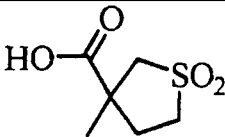
表 9

		
實例編號	R	物化性質等
A73		粉末 MS(APCI)：593/595 [M+H] ⁺
A74		粉末 MS(APCI)：579/581 [M+H] ⁺

實例 A75 至 A78

相對應之起始物料以實例 A4-(2)所述相同方式處理，
獲得如下表 10 所示化合物。

表 10

		
實例編號	R	物化性質等
A75		粉末 MS(APCI) : 593/595 [M+H] ⁺
A76		粉末 MS(APCI) : 565/567 [M+H] ⁺
A77		鹽酸鹽 粉末 MS(APCI) : 558/560 [M+H] ⁺
A78		粉末 MS(ESI) : 577/579 [M-H] ⁻

實例 A79 至 A106

以實例 A4-(1)至 A4-(2)所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 11 所示化合物。

表 11(之 1)

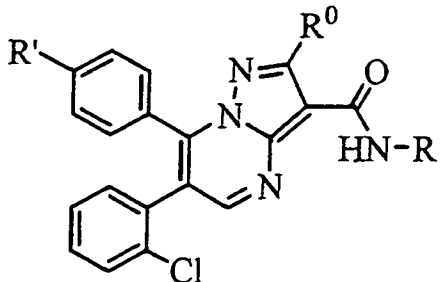
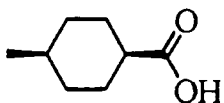
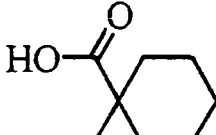
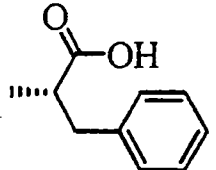
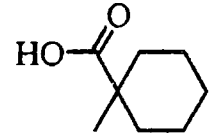
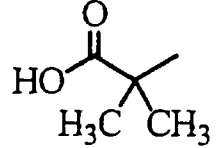
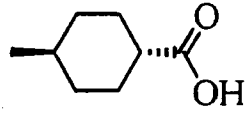
				
實例編號	R'	R ⁰	R	物化性質等
A79	Cl	H		粉末 MS(APCI): 509/511 [M+H] ⁺
A80	CF ₃	H		粉末 MS(APCI): 543/545 [M+H] ⁺
A81	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 545/547 [M+H] ⁺
A82	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 523/525 [M+H] ⁺
A83	Cl	H		粉末 MS(APCI): 469/471 [M+H] ⁺
A84	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 523/525 [M+H] ⁺

表 11(之 2)

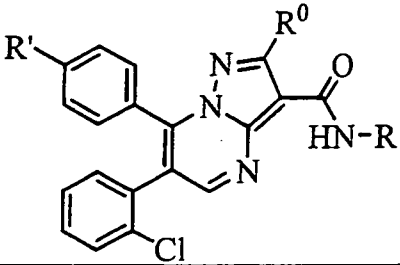
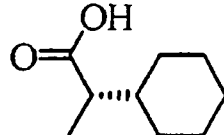
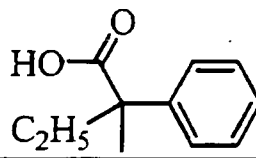
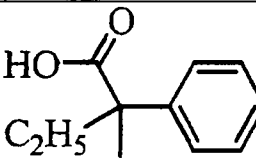
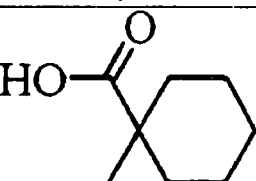
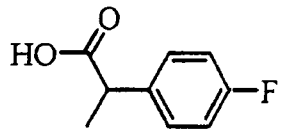
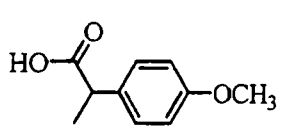
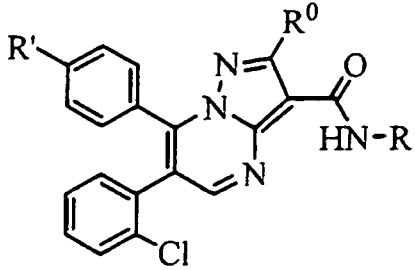
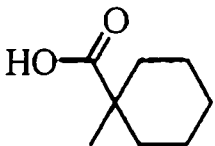
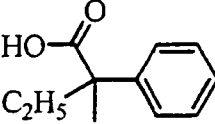
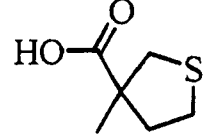
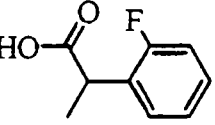
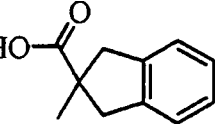
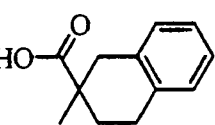
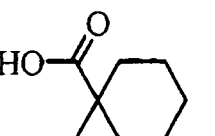
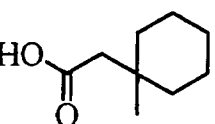
				
實例編號	R'	R ⁰	R	物化性質等
A85	Cl	H		粉末 MS(APCI): 523/525 [M+H] ⁺
A86	Cl	H		粉末 MS(APCI): 545/547 [M+H] ⁺
A87	CF ₃	H		粉末 MS(APCI): 579/581 [M+H] ⁺
A88	Cl	C ₂ H ₅		粉末 MS(APCI): 537/539 [M+H] ⁺
A89	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 549/551 [M+H] ⁺
A90	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 561/563 [M+H] ⁺

表 11(之 3)

實例 編號	R'	R ⁰	R	物化性質等
A91	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 565/567 [M+H] ⁺
A92	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 565/567 [M+H] ⁺
A93	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 565/567 [M+H] ⁺
A94	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 599/601 [M+H] ⁺
A95	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 557/559 [M+H] ⁺
A96	Cl	H		粉末 MS(APCI) : 517/519 [M+H] ⁺
A97	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 531/533 [M+H] ⁺
A98	CF ₃	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 565/567 [M+H] ⁺

表 11(之 4)

				
實例編號	R'	R ⁰	R	物化性質等
A99	Cl			粉末 MS(APCI): 553/555 [M+H] ⁺
A100	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 559/561 [M+H] ⁺
A101	CF ₃	H		粉末 MS(APCI): 547/549 [M+H] ⁺
A102	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 549/551 [M+H] ⁺
A103	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 557/559 [M+H] ⁺
A104	Cl	H		粉末 MS(APCI): 571/573 [M+H] ⁺
A105	CF ₃	CH ₃		粉末 MS(APCI): 557/559 [M+H] ⁺
A106	Cl	CH ₃		粉末 MS(APCI): 537/539 [M+H] ⁺

實例 107

(1)於實例 A64 所得化合物(805 毫克)於二噁𪗇山(10 毫升)之溶液內，加入 4 N 鹽酸於二噁𪗇山(10 毫升)之溶液，混合物於室溫攪拌 4 小時。反應混合物以二異丙基醚稀釋，藉過濾收集沈澱，獲得 4-胺甲醯基-4-[6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羧醯胺基]哌啶鹽酸鹽(784 毫克；產率：100%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；543/545 $[M+H]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物(50 毫克)於二甲基甲醯胺(1 毫升)之溶液內，添加碳酸鉀(30 毫克)及異丙基碘(13 微升)，於 40°C 攪拌混合物 20 小時。於冷卻至室溫後，加水於反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。於真空下濃縮有機層，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；氯仿/甲醇 = 99/1 至 87/13)，而獲得 4-胺甲醯基-4-[6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羧醯胺基]-1-異丙基哌啶(27 毫克；產率：55%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；585/587 $[M+H]^+$

實例 A108

於實例 A107-(1)所得化合物(45 毫克)於二氯甲烷(2 毫升)之溶液內，加入三乙基胺(32.5 微升)及甲磺醯氯(7.8 微升)，於室溫攪拌混合物 15 小時。加水於反應混合物，以氯仿萃取混合物。於真空下濃縮有機層，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 30/70 至 0/100)，而獲得 4-胺甲醯基-4-[6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羧醯胺基]-1-甲基磺醯基哌啶

(36 毫克；產率：75%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；621/623 $[M+H]^+$

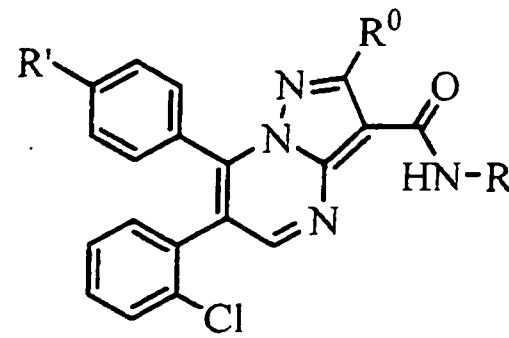
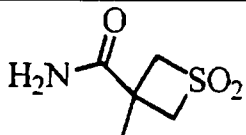
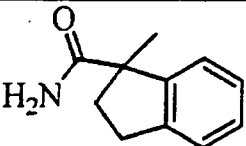
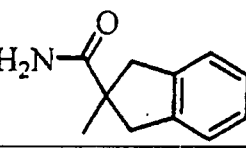
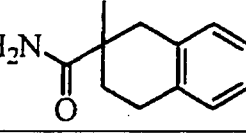
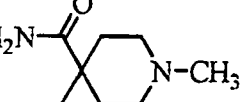
實例 A109 至 A121

以實例 A5 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 12 所示化合物。

表 12(之 1)

Me : 甲基 , Et : 乙基					
實例編號	R'	R''	R ⁰	R	物化性質等
A109	CF ₃	H	H		粉末 MS(APCI):544/546 [M+H] ⁺
A110	Cl	F	H		粉末 MS(APCI):576/578 [M+H] ⁺
A111	Cl	H	H		粉末 MS(APCI):536/538 [M+H] ⁺
A112	CF ₃	H	Et		粉末 MS(ESI) : 606 [M+H] ⁺
A113	CF ₃	H	H		粉末 MS(ESI) : 572 [M+H] ⁺
A114	CF ₃	H	H		粉末 MS(ESI) : 592 [M+H] ⁺
A115	CF ₃	H	H		粉末 MS(ESI) : 558 [M+H] ⁺
A116	CF ₃	H	H		粉末 MS(ESI) : 578 [M+H] ⁺

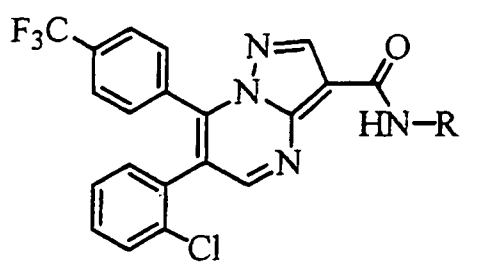
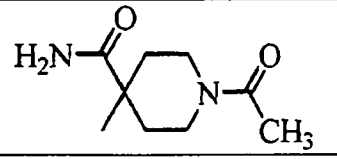
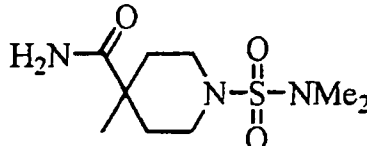
表 12(之 2)

 Me : 甲基				
實例 編號	R'	R ⁰	R	物化性質等
A117	CF ₃	H		粉末 MS(ESI) : 564 [M+H] ⁺
A118	Cl	CH ₃		粉末 MS(ESI) : 556 [M+H] ⁺
A119	Cl	CH ₃		粉末 MS(ESI) : 556 [M+H] ⁺
A120	Cl	CH ₃		粉末 MS(ESI) : 570 [M+H] ⁺
A121	CF ₃	H		粉末 MS(ESI) : 557 [M+H] ⁺

實例 A122 至 A123

以實例 A108 所述相同方式處理相對應之起始物料，
獲得如下表 13 所示化合物。

表 13

 Me : 甲基		
實例編號	R	物化性質等
A122		粉末 MS(APCI):585/587 [M+H] ⁺
A123		粉末 MS(APCI):650/652 [M+H] ⁺

實例 A124 至 A138

以實例 A5 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 14 所示化合物。

表 14(之 1)

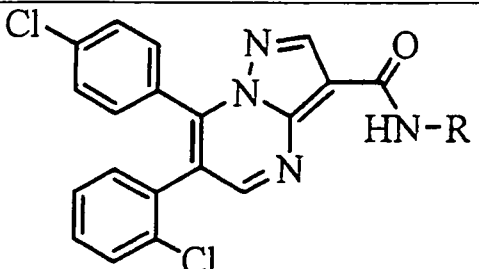
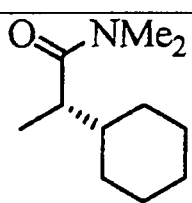
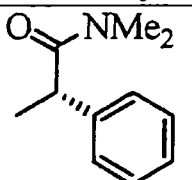
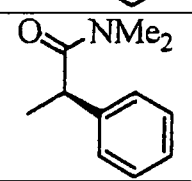
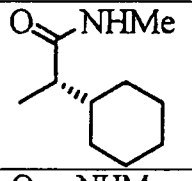
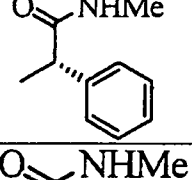
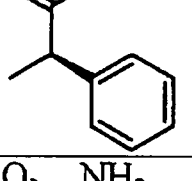
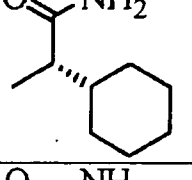
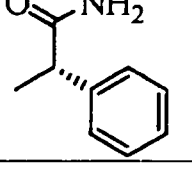
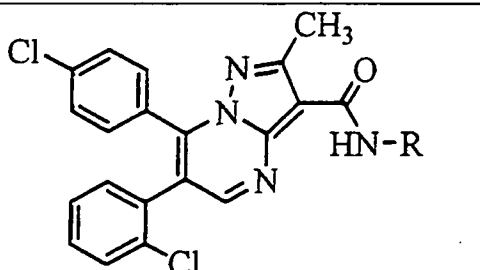
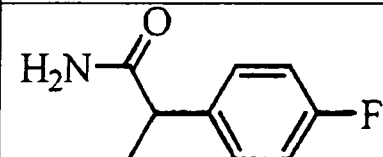
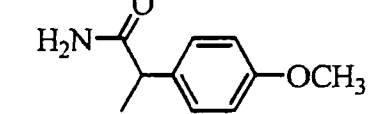
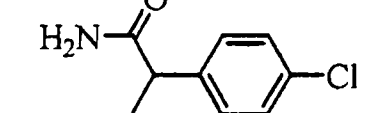
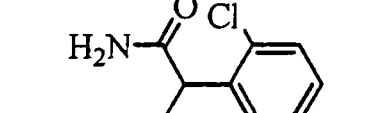
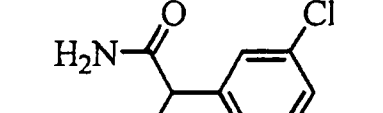
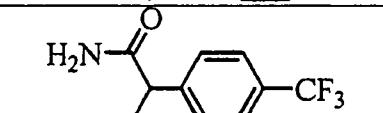
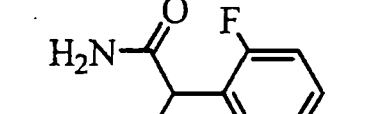
 Me: 甲基		
實例編號	R	物化性質等
A124		粉末 MS(ESI): 550 [M+H] ⁺
A125		粉末 MS(ESI): 544 [M+H] ⁺
A126		粉末 MS(ESI): 544 [M+H] ⁺
A127		粉末 MS(ESI): 536 [M+H] ⁺
A128		粉末 MS(ESI): 530 [M+H] ⁺
A129		粉末 MS(ESI): 530 [M+H] ⁺
A130		粉末 MS(ESI): 522 [M+H] ⁺
A131		粉末 MS(APCI): 516/518 [M+H] ⁺

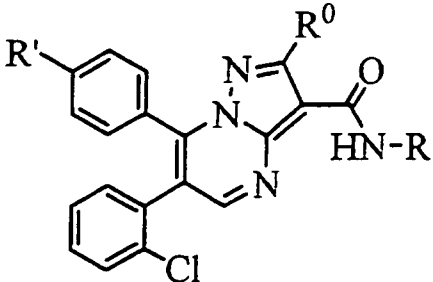
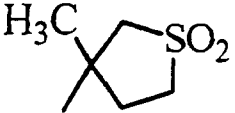
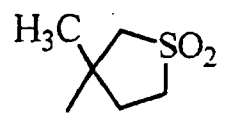
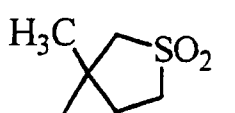
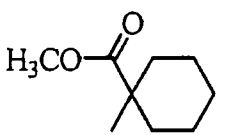
表 14(之 2)

		
實例編號	R	物化性質等
A132		粉末 MS(ESI): 548 [M+H] ⁺
A133		粉末 MS(ESI): 560 [M+H] ⁺
A134		粉末 MS(ESI): 564 [M+H] ⁺
A135		粉末 MS(ESI): 564 [M+H] ⁺
A136		粉末 MS(ESI): 564 [M+H] ⁺
A137		粉末 MS(ESI): 598 [M+H] ⁺
A138		粉末 MS(ESI): 548 [M+H] ⁺

實例 A139 至 A142

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 15 所示化合物。

表 15

				
實例 編號	R'	R ⁰	R	物化性質等
A139	Cl	-NH ₂ SO ₂ CH ₃		粉末 MS(ESI) : 608 [M+H] ⁺
A140	Cl	-O(CH ₂) ₂ OH		粉末 MS(ESI) : 575 [M+H] ⁺
A141	CF ₃	-O(CH ₂) ₂ OH		粉末 MS(ESI) : 609 [M+H] ⁺
A142	Cl	-O(CH ₂) ₂ OH		粉末 MS(APCI) : 583/585 [M+H] ⁺

實例 A143

以如實例 4-(2)所述之相同方式處理實例 A142 所得化合物(175 毫克)，而獲得 3-[N-(1-羧基環己基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(2-羥基乙氧基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(131 毫克；產率：77%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 569/571 [M+H]⁺

實例 A144

以實例 A1 所述相同方式處理參考例 A18 所得化合物(6-(2-溴苯基)-3-羧基-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；500

毫克)及參考例 A9 所得化合物(293 毫克)，然後以如實例 A4-(2)所述之相同方式處理反應產物，而獲得 6-(2-溴苯基)-3-[N-(1-羧基環己基)胺甲鹽基]-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(648 毫克)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 553/555 [M+H]⁺

實例 A145

(1)以實例 A5 所述之相同方式處理實例 A144 所得化合物(100 毫克)及氯化銨(19 毫克)，而獲得 6-(2-溴苯基)-3-[N-(1-胺甲鹽基環己基)胺甲鹽基]-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(84 毫克)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 552/554 [M+H]⁺

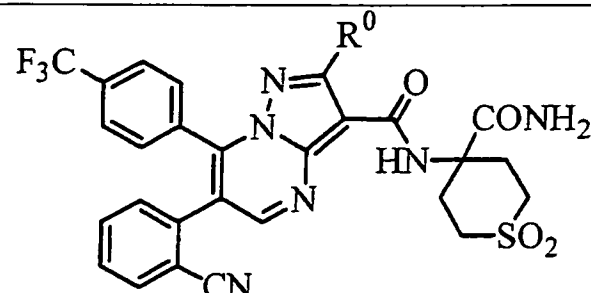
(2)將如上步驟(1)所得化合物(83 毫克)、氰化鋅(20 毫克)及肆(三苯基膦)鈹(17 毫克)於二甲基甲醯胺(1 毫升)之溶液於 110°C 於氮氣氣氛下攪拌 13 小時。冷卻至室溫後，加水於反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。於真空下濃縮有機層，所得粗產物於矽氧凝膠上藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 67/33 至 10/90)，而獲得 3-[N-(1-胺甲鹽基環己基)胺甲鹽基]-7-(4-氯苯基)-6-(2-氰基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(22 毫克；產率：30%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 499/501 [M+H]⁺

實例 A146 至 A147

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，以及然後以實例 A145 所述之相同方式處理反應產物，而獲得如下表 16 所示化合物。

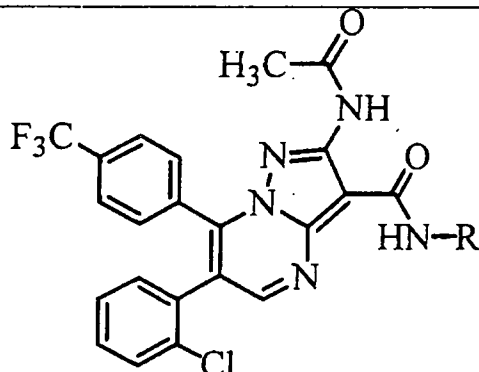
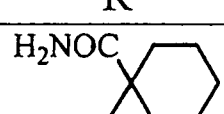
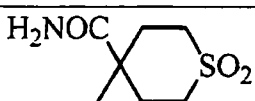
表 16

		
實例編號	R ⁰	物化性質等
A146	H	粉末 MS(APCI): 583 [M+H] ⁺
A147	CH ₃	粉末 MS(APCI): 597 [M+H] ⁺

實例 A148 至 A149

以實例 A6 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 17 所示化合物。

表 17

		
實例編號	R	物化性質等
A148		粉末 MS(APCI): 599/601 [M+H] ⁺
A149		粉末 MS(APCI): 649/651 [M+H] ⁺

實例 A150

於實例 A1 所得化合物(106 毫克)於甲苯(4 毫升)及二

甲基甲醯胺(1.5 毫升)之溶液內，加入疊氮化鈉(86 毫克)與三乙基胺鹽酸鹽(183 毫克)，於 120°C 攪拌混合物 24 小時。進一步加入疊氮化鈉(90 毫克)及三乙基胺鹽酸鹽(183 毫克)於反應混合物，攪拌混合物 21 小時。於冷卻至室溫後，反應混合物通過希萊特(Celite)過濾去除沈澱，於真空下濃縮濾液。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術(溶劑；氯仿/甲醇 = 100/0 至 95/5)及藉凝膠滲透層析術(溶劑；氯仿)循序純化，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(1,2,3,4-四唑-5-基)環己基]胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(95 毫克；產率：83%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；533/535 $[M+H]^+$

實例 A151

於實例 A70 所得化合物(195 毫克)於二氯甲烷(3 毫升)之溶液內，加入間氯過苯甲酸(75%，180 毫克)，於室溫攪拌混合物 1 小時。加入水性硫代硫酸鈉溶液及二氯甲烷於反應混合物。有機層經分離及於真空下濃縮。所得粗產物於 NH-矽氧凝膠上藉管柱層析術純化(克瑪托瑞 NH 矽氧凝膠，溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 50/50 至 30/70)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-羥基甲基-1,1-二酮基四氫硫嘧啶-4-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(169 毫克；產率：82%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ；579/581 $[M+H]^+$

實例 A152

於實例 A62 所得化合物(50 毫克)於四氫呋喃-甲醇(1

毫升/1 毫升)之溶液內，加入阮尼鎳(Raneynickle)，於氫氣氣氛下於 50°C 攪拌混合物 1.5 小時，及於室溫攪拌 3 日。反應混合物經過濾，於真空下濃縮濾液。所得粗產物於 NH-矽氧凝膠藉管柱層析術純化(克瑪托瑞 NH 矽氧凝膠，溶劑；氯仿)，而獲得 3-[N-[1-(胺基甲基)-環己基]胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶(35 毫克；產率：69%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z；508/510 [M+H]⁺

● 實例 A153

於實例 A71 所得化合物(35 毫克)於二氯甲烷(0.6 毫升)之溶液內，加入三氟乙酸(69 微升)，混合物於室溫攪拌隔夜。加入水性飽和碳酸氫鈉溶液於反應混合物，攪拌混合物 5 分鐘。以二氯甲烷萃取混合物，於真空下濃縮有機層。所得粗產物於 NH-矽氧凝膠藉管柱層析術純化(克瑪托瑞 NH 矽氧凝膠，溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 60/40 至 30/70)，而獲得 3-[N-[(1-胺基環戊基)甲基]胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶(14 毫克；產率：48%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z；494/496 [M+H]⁺

實例 A154

於實例 A152 所得化合物(51 毫克)及三乙胺(28 微升)於二氯甲烷(4 毫升)之溶液內，於室溫逐滴添加乙醯氯(9 微升)，攪拌混合物 1 小時。加水及二氯甲烷於該反應混合物，有機層經分離及於真空下濃縮。所得粗產物於矽氧凝

膠藉管柱層析術純化(溶劑；氯仿/甲醇=100/0 至 95/5)，而獲得 3-[N-[1-(乙醯胺基甲基)-環己基]胺甲醯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基吡啶并[1,5-a]嘧啶(36.5 毫克；產率：66%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z；550/552 [M+H]⁺

實例 A155

以實例 A154 所述之相同方式處理實例 A152 所得化合物(51 毫克)及二甲基胺甲醯氯(11 微升)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[N-[1-[(3,3-二甲基脲基)甲基]環己基]胺甲醯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶(25.3 毫克；產率：44%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z；579/581 [M+H]⁺

實例 A156

以實例 A154 所述之相同方式處理實例 A152 所得化合物(51 毫克)及甲磺醯氯(9 微升)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(甲磺醯基胺基甲基)環己基]胺甲醯基]-2-甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶(39.2 毫克；產率：67%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z；586/588 [M+H]⁺

實例 A157

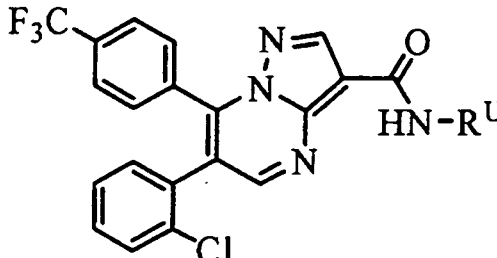
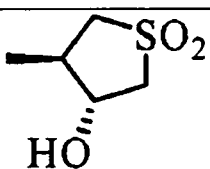
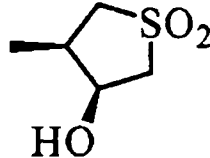
以實例 A154 所述之相同方式處理實例 A152 所得化合物(51 毫克)及二甲基胺基磺醯氯(13 微升)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[N-[1-[[[(二甲基胺磺醯基)胺基]甲基]環己基]胺甲醯基]吡啶并[1,5-a]嘧啶(12.3 毫克；產率：20%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 615/617 [M+H]⁺

實例 A158 至 A159

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 18 所示化合物。

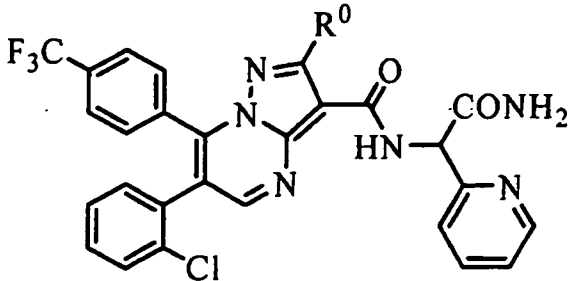
表 18

		
實例編號	R ^U	物化性質等
A158		粉末 MS(APCI): 551/553 [M+H] ⁺
A159		粉末 MS(APCI): 551/553 [M+H] ⁺

實例 A160 至 A161

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 19 所示化合物。

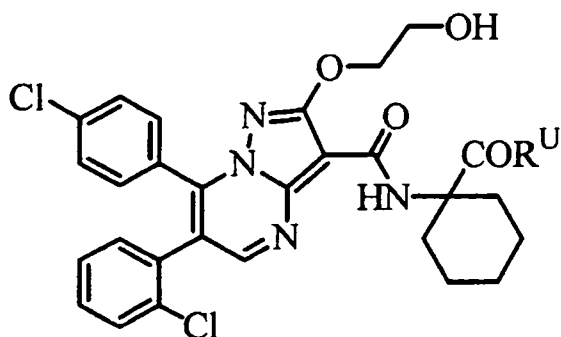
表 19

		
實例編號	R ⁰	物化性質等
A160	H	粉末 MS(APCI): 551/553 [M+H] ⁺
A161	CH ₃	粉末 MS(APCI): 565/567 [M+H] ⁺

實例 A162 至 A163

以實例 A5 所述之相同方式處理實例 A143 所得化合物及相對應之胺化合物，獲得下表 20 所示化合物。

表 20

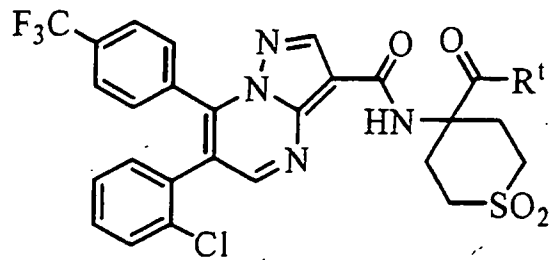
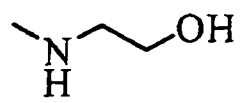
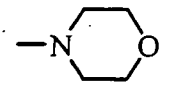
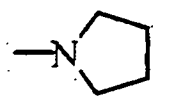
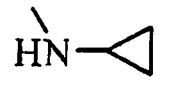
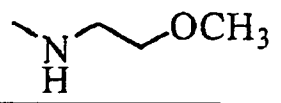
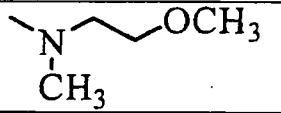
		
實例編號	R ^U	物化性質等
A162	-NH ₂	粉末 MS(APCI): 568/570 [M+H] ⁺
A163	-NHCH ₃	粉末 MS(APCI): 582/584 [M+H] ⁺

實例 A164 至 A174

以實例 A5 所述之相同方式處理實例 A75 所得化合物

及相對應之胺化合物，獲得下表 21 所示化合物。

表 21

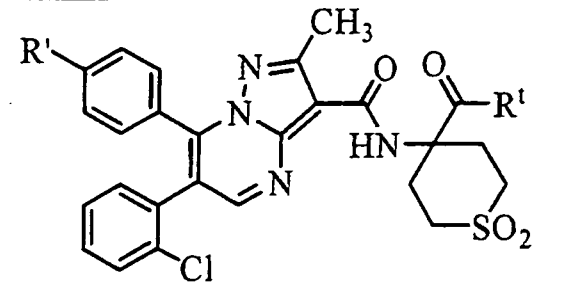
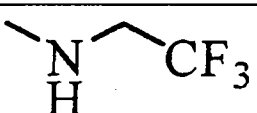
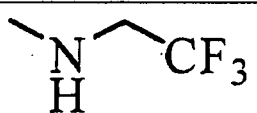
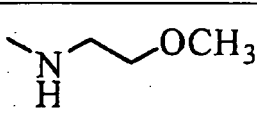
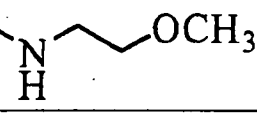
		
實例編號	R ^t	物化性質等
A164		粉末 MS(ESI): 636 [M+H] ⁺
A165		粉末 MS(ESI): 662 [M+H] ⁺
A166		粉末 MS(ESI): 646 [M+H] ⁺
A167	-NHCH ₃	粉末 MS(ESI): 606 [M+H] ⁺
A168	-N(CH ₃) ₂	粉末 MS(ESI): 620 [M+H] ⁺
A169		粉末 MS(ESI): 632 [M+H] ⁺
A170		粉末 MS(ESI): 650 [M+H] ⁺
A171		粉末 MS(ESI): 664 [M+H] ⁺
A172		粉末 MS(ESI): 674 [M+H] ⁺
A173	-NHSO ₂ CH ₃	粉末 MS(ESI): 670 [M+H] ⁺
A174		粉末 MS(ESI): 631 [M+H] ⁺

實例 A175 至 A184

相對應之起始物料經以實例 A1 所述相同方式處理，

以實例 A4-(2)所述相同方式處理反應產物，然後以實例 A5
所述相同方式處理反應產物，獲得下表 22 所示化合物。

表 22

			
實例編號	R'	R ^t	物化性質等
A175	Cl	NH ₂	粉末 MS(APCI) : 572/574 [M+H] ⁺
A176	Cl	NHCH ₃	粉末 MS(APCI) : 586/588 [M+H] ⁺
A177	Cl	-N(CH ₃) ₂	粉末 MS(ESI) : 600/602 [M+H] ⁺
A178	CF ₃	NH ₂	粉末 MS(APCI) : 606/608 [M+H] ⁺
A179	CF ₃	NHCH ₃	粉末 MS(APCI) : 620/622 [M+H] ⁺
A180	CF ₃	-N(CH ₃) ₂	粉末 MS(ESI) : 634/636 [M+H] ⁺
A181	Cl		粉末 MS(APCI) : 654/656 [M+H] ⁺
A182	CF ₃		粉末 MS(APCI) : 688/690 [M+H] ⁺
A183	Cl		粉末 MS(APCI) : 630/632 [M+H] ⁺
A184	CF ₃		粉末 MS(APCI) : 664/666 [M+H] ⁺

實例 B1

於參考例 B3 所得化合物(70 毫克)於四氫呋喃(2 毫升)之溶液內，添加 2 M 甲基胺於四氫呋喃(0.14 毫升)之溶液，於室溫攪拌混合物 10 分鐘。於真空下濃縮反應混合物，加入水性飽和碳酸氫鈉溶液於殘餘物。以氯仿萃取混合物，於真空下濃縮有機層。所得粗產物於 NH-矽氧凝膠藉管柱層析術純化(克瑪托瑞 NH 矽氧凝膠，溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 30/70)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基-2-(N-甲基胺磺醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(75 毫克；產率：100%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z；505/507 [M+H]⁺

實例 B2

(1)於實例 B1 所得化合物(524 毫克)於乙醇/四氫呋喃(7 毫升/7 毫升)之溶液內，加入水性 2 N 氫氧化鈉溶液(1.04 毫升)，於室溫攪拌混合物 2 小時。以水性 2 N 鹽酸將反應混合物弱酸化。混合物於真空下濃縮及以氯仿萃取。以硫酸鎂脫水並過濾有機層。於真空下濃縮濾液，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(N-甲基胺磺醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(543 毫克)，呈粗產物。

(2)以實例 A1 所述相同方式處理如上步驟(1)所得化合物，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(N-甲基胺磺醯基)-3-[N-(1-吡咯啶基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(29 毫克)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z；545/547 [M+H]⁺

實例 B3

於參考例 B3 所得化合物(600 毫克)於四氫呋喃(12 毫升)之溶液內，添加 2 M 甲基胺於四氫呋喃(1.17 毫升)之溶液，於室溫攪拌混合物 30 分鐘。於真空下濃縮反應混合物，加入水性飽和碳酸氫鈉溶液於殘餘物。以氯仿萃取混合物，於真空下濃縮有機層。所得粗產物於 NH-矽氧凝膠藉管柱層析術純化(克瑪托瑞 NH 矽氧凝膠，溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 0/100)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基-2-(N,N-二甲基胺磺醯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(566 毫克；產率：93%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ；519/521 $[M+H]^+$

實例 B4

於參考例 B3 所得化合物(300 毫克)於四氫呋喃(10 毫升)之溶液內，加入 0.5 M 氨於 1,4-二噁𐞰山(7 毫升)之溶液，混合物於室溫攪拌隔夜。於真空下濃縮反應混合物，加入四氫呋喃於殘餘物，混合物經過濾去除沈澱。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 50/50)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基-2-胺磺醯基吡唑并[1,5-a]嘧啶(242 毫克；產率：84%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ；491/493 $[M+H]^+$

實例 B5

於參考例 B7 所得化合物(40 毫克)於氯仿(2 毫升)之溶液內，加入異氰酸乙酯(1 毫升)，混合物回流加熱隔夜。冷卻至室溫後，於反應混合物內加入水性碳酸氫鈉溶液及氯

仿。於攪拌後，有機層經分離及於真空下濃縮。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 60/40)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-環戊基胺甲醯基)-2-(3-乙基脲基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(33.3 毫克；產率：72%)，呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ；537/539 $[M+H]^+$

實例 B6 至 B24

以實例 B2-(2)所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 23 所示化合物。

表 23(之 1)

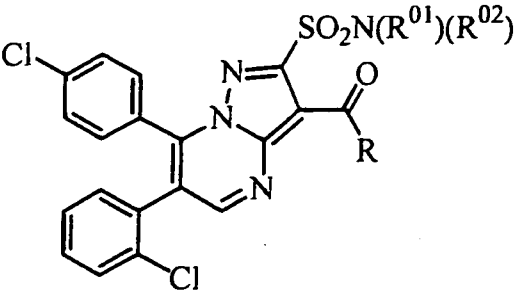
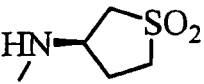
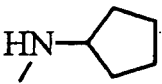
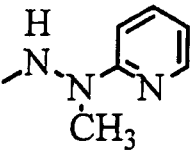
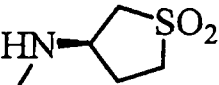
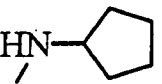
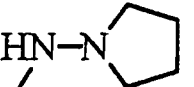
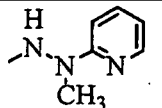
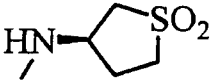
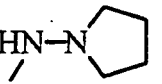
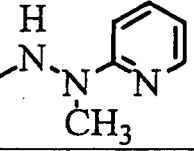
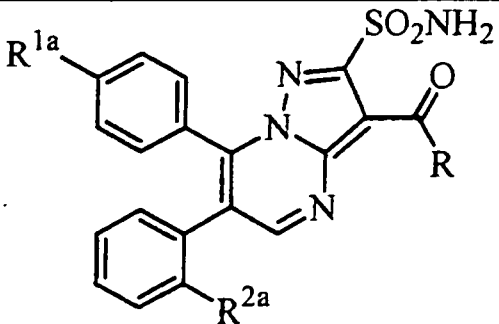
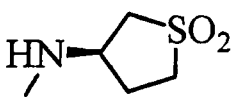
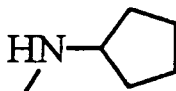
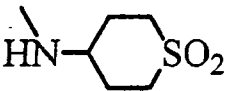
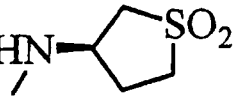
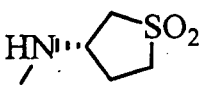
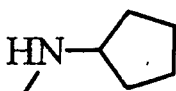
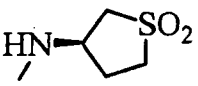
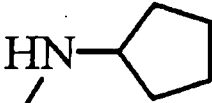
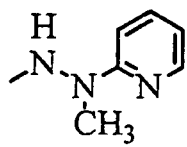
			
實例 編號	$-N(R^{01})(R^{02})$	R	物化性質等
B6	$-NHCH_3$		粉末 MS(APCI) : 594/596 $[M+H]^+$
B7	$-NHCH_3$		粉末 MS(APCI) : 544/546 $[M+H]^+$
B8	$-NHCH_3$		粉末 MS(APCI) : 582/584 $[M+H]^+$
B9	$-N(CH_3)_2$		粉末 MS(APCI) : 608/610 $[M+H]^+$
B10	$-N(CH_3)_2$		粉末 MS(APCI) : 558/560 $[M+H]^+$
B11	$-N(CH_3)_2$		粉末 MS(APCI) : 559/561 $[M+H]^+$
B12	$-N(CH_3)_2$		粉末 MS(APCI) : 596/598 $[M+H]^+$
B13	$-NH_2$		粉末 MS(APCI) : 580/582 $[M+H]^+$
B14	$-NH_2$		粉末 MS(APCI) : 531/533 $[M+H]^+$
B15	$-NH_2$		粉末 MS(APCI) : 568/570 $[M+H]^+$

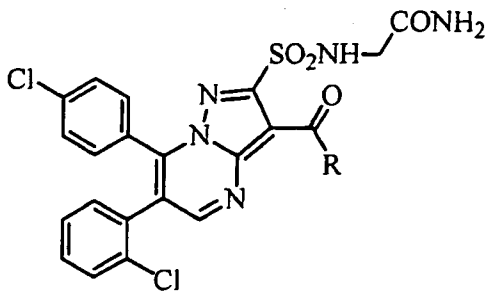
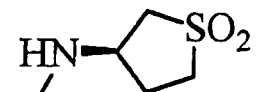
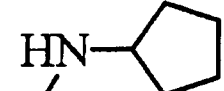
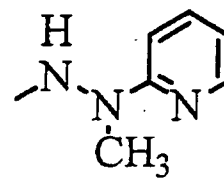
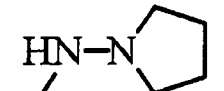
表 23(之 2)

				
實例編號	R ^{1a}	R ^{2a}	R	物化性質等
B16	Cl	Cl		粉末 MS(APCI) : 580/582 [M+H] ⁺
B17	Cl	Cl		粉末 MS(APCI) : 530/532 [M+H] ⁺
B18	Cl	Cl		粉末 MS(APCI) : 594/596 [M+H] ⁺
B19	CF ₃	Cl		粉末 MS(APCI) : 614/616 [M+H] ⁺
B20	CF ₃	Cl		粉末 MS(APCI) : 614/616 [M+H] ⁺
B21	CF ₃	Cl		粉末 MS(APCI) : 564/566 [M+H] ⁺
B22	Cl	CN		粉末 MS(APCI) : 571/573 [M+H] ⁺
B23	Cl	CN		粉末 MS(APCI) : 521/523 [M+H] ⁺
B24	Cl	CN		粉末 MS(APCI) : 559/561 [M+H] ⁺

實例 B25 至 B28

以實例 B2 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 24 所示化合物。

表 24

		
實例編號	R	物化性質等
B25		粉末 MS(APCI): 637/639 [M+H] ⁺
B26		粉末 MS(APCI): 587/589 [M+H] ⁺
B27		粉末 MS(APCI): 625/627 [M+H] ⁺
B28		粉末 MS(APCI): 588/590 [M+H] ⁺

實例 B29

(1)以實例 B2-(2)所述相同方式處理相對應之起始物料，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-甲氧基羰基環己基)胺甲鹽基]-2-(N-甲基胺磺鹽基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (185 毫克)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z; 616/618 [M+H]⁺

(2)以實例 A4-(2)所述相同方式處理前述步驟(1)所得化合物(182 毫克)，而獲得 3-[N-(1-羧基環己基)胺甲鹽基]

基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(N-甲基胺磺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(5.6 毫克)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 602/604 $[M+H]^+$

實例 B30

以實例 A1 所述相同方式處理參考例 B5 所得化合物(35 毫克)及參考例 B10 所得化合物(17.5 毫克)，而獲得 3-[N-(1-胺甲磺基環己基)胺甲磺基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-胺磺基吡唑并[1,5-a]嘧啶(3.6 毫克；產率：8%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ; 587/589 $[M+H]^+$

實例 B31

(1)以實例 A1 所述相同方式處理實例 A6-(1)所得化合物(200 毫克)及參考例 B11 所得化合物(137 毫克)，而獲得 2-胺基-3-[N-(4-胺甲磺基-1,1-二酮基四氫硫嘧啶-4-基)胺甲磺基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(82 毫克；產率：29%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ; 607/609 $[M+H]^+$

(2)以實例 B5 所述相同方式處理如上步驟(1)所得化合物(39 毫克)，而獲得 3-[N-(4-胺甲磺基-1,1-二酮基四氫硫嘧啶-4-基)胺甲磺基]-6-(2-氯苯基)-2-(3-乙基脲基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(15 毫克；產率：34%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ; 678/680 $[M+H]^+$

實例 B32

以實例 A1 所述相同方式處理參考例 B17 所得化合物 (500 毫克)，然後以實例 A41-(2)所述相同方式處理反應產物，獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-羥基甲基-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶 (498 毫克)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ; 593/595 $[M+H]^+$

實例 B33

於實例 B32 所得化合物 (335 毫克)於二甲基甲醯胺 (3.5 毫升)之溶液內，加入重鉻酸吡啶鎊 (pyridinium dichromate) (1.28 克)，於室溫攪拌混合物 16 小時。反應混合物通過矽氧凝膠襯墊過濾，並以氯仿/甲醇 (9/1)洗滌。於真空下濃縮母液。以乙酸乙酯稀釋殘餘物，並於其中加水。有機層經分離，循序以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化 (溶劑；氯仿/甲醇 = 100/0 至 85/15)，而獲得 2-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶 (245 毫克；產率：71%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ; 607/609 $[M+H]^+$

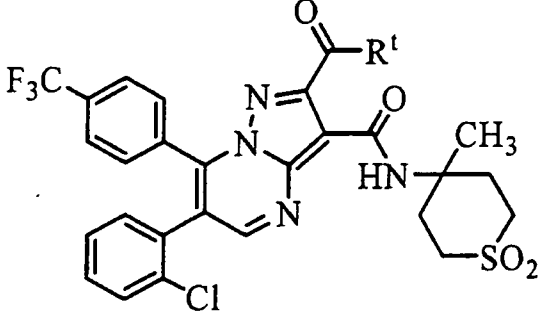
實例 B34

以實例 A1 所述相同方式處理參考例 B17 所得化合物 (45 毫克)，而獲得 3-[N-(1-胺甲醯基環己基)胺甲醯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-(羥基甲基)吡唑并[1,5-a]嘧啶 (29 毫克；產率：50%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ; 572/574 [M+H]⁺實例 B35 至 B38

以實例 A5 所述相同方式處理實例 B33 所得化合物與相對應之胺化合物料，獲得如下表 25 所示化合物。

表 25

		
實例編號	R ^t	物化性質等
B35	NH ₂	粉末 MS(APCI) : 606/608 [M+H] ⁺
B36	-NHCH ₃	粉末 MS(APCI) : 620/622 [M+H] ⁺
B37	-N(CH ₃) ₂	粉末 MS(APCI) : 634/636 [M+H] ⁺
B38	-NH-N(CH ₃) ₂	粉末 MS(APCI) : 649/651 [M+H] ⁺

實例 B39 至 B51

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 26 所示化合物。

表 26(之 1)

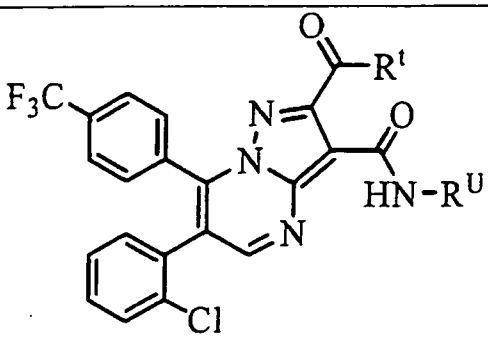
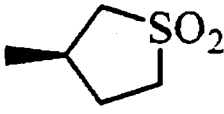
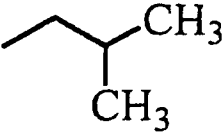
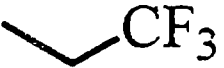
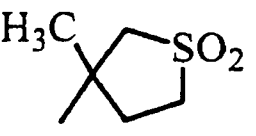
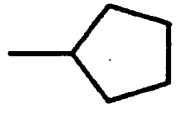
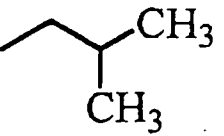
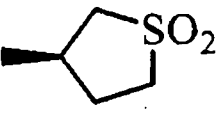
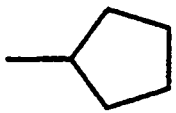
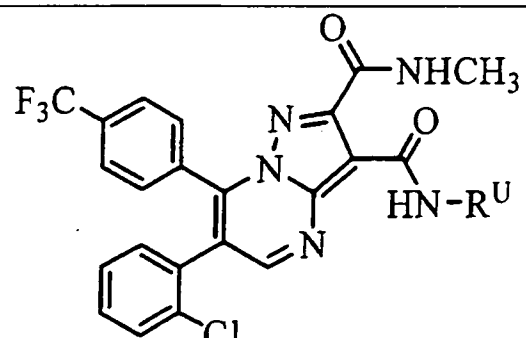
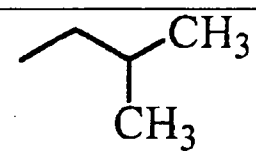
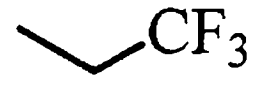
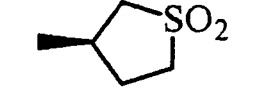
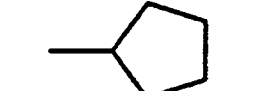
			
實例編號	R ^t	R ^u	物化性質等
B39	NH ₂		粉末 MS(APCI) : 578/580 [M+H] ⁺
B40	NH ₂		粉末 MS(APCI) : 516/518 [M+H] ⁺
B41	NH ₂		粉末 MS(APCI) : 542/544 [M+H] ⁺
B42	NH ₂		粉末 MS(APCI) : 592/594 [M+H] ⁺
B43	NH ₂		粉末 MS(APCI) : 528/530 [M+H] ⁺
B44	-N(CH ₃) ₂		粉末 MS(APCI) : 544/546 [M+H] ⁺
B45	-N(CH ₃) ₂		粉末 MS(APCI) : 570/572 [M+H] ⁺
B46	-N(CH ₃) ₂		粉末 MS(APCI) : 606/608 [M+H] ⁺
B47	-N(CH ₃) ₂		粉末 MS(APCI) : 556/558 [M+H] ⁺

表 26(之 2)

		
實例編號	R ^U	物化性質等
B48		粉末 MS(APCI) : 530/532 [M+H] ⁺
B49		粉末 MS(APCI) : 556/558 [M+H] ⁺
B50		粉末 MS(APCI) : 592/594 [M+H] ⁺
B51		粉末 MS(APCI) : 542/544 [M+H] ⁺

實例 B52 至 B53

以實例 A41 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下列化合物。

實例 B52：

2-胺甲醯基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(1,1-二酮基-噻環丁-3-基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶(粉末)

MS(APCI) m/z ; 564/566 [M+H]⁺

實例 B53：

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-羥基甲基-3-[N-

(1,1-二酮基-噻環丁-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘓啶(粉末)

MS(APCI) m/z ; 551/553 $[M+H]^+$

實例 B54 至 B120

以實例 A1 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 27 所示化合物。

表 27(之 1)

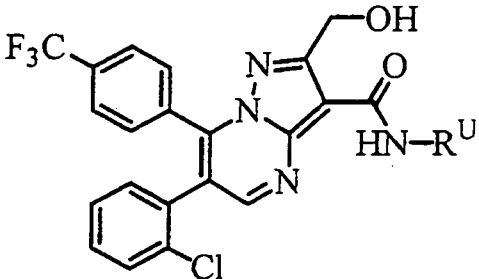
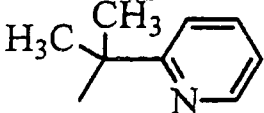
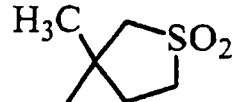
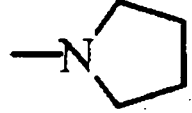
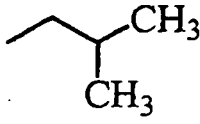
		
實例編號	R^U	物化性質等
B54		粉末 MS(APCI) : 566/568 $[M+H]^+$
B55		粉末 MS(APCI) : 579/581 $[M+H]^+$
B56		粉末 MS(APCI) : 554/556 $[M+H]^+$
B57		粉末 MS(APCI) : 516/518 $[M+H]^+$
B58		粉末 MS(APCI) : 580/582 $[M+H]^+$
B59		粉末 MS(APCI) : 503/505 $[M+H]^+$
B60		粉末 MS(APCI) : 529/531 $[M+H]^+$

表 27(之 2)

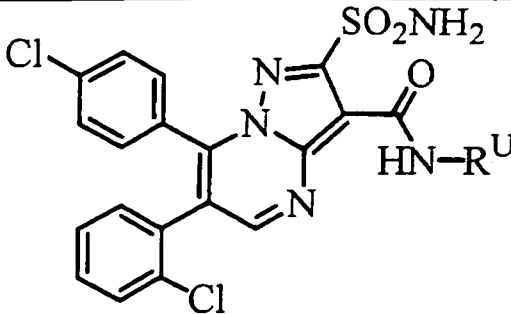
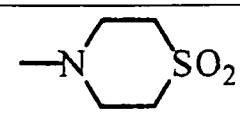
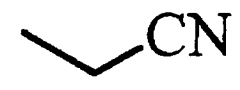
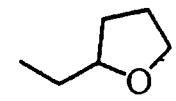
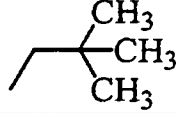
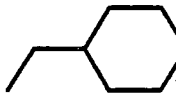
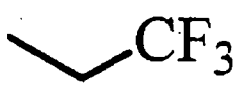
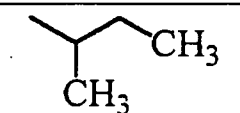
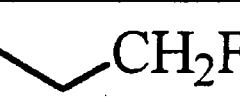
		
實例編號	R ^U	物化性質等
B61		粉末 MS(APCI) : 595/597 [M+H] ⁺
B62		粉末 MS(APCI) : 501/503 [M+H] ⁺
B63		粉末 MS(ESI) : 546 [M+H] ⁺
B64		粉末 MS(ESI) : 532 [M+H] ⁺
B65	CH ₃	粉末 MS(ESI) : 476 [M+H] ⁺
B66		粉末 MS(ESI) : 558 [M+H] ⁺
B67		粉末 MS(ESI) : 544 [M+H] ⁺
B68		粉末 MS(ESI) : 518 [M+H] ⁺
B69		粉末 MS(ESI) : 508 [M+H] ⁺

表 27(之 3)

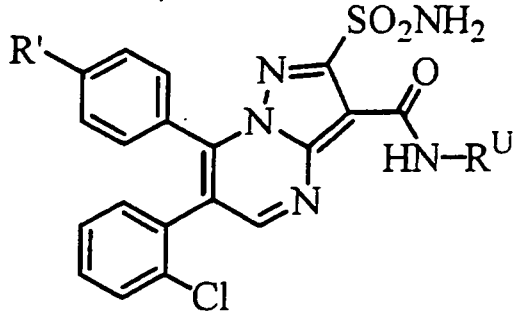
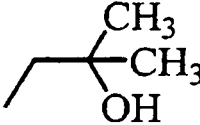
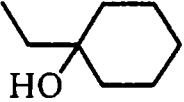
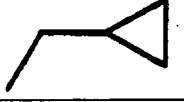
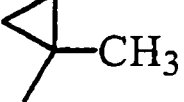
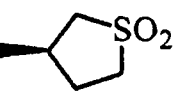
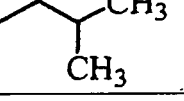
			
實例編號	R'	R ^U	物化性質等
B70	Cl		粉末 MS(ESI) : 526 [M+H] ⁺
B71	Cl		粉末 MS(ESI) : 534 [M+H] ⁺
B72	Cl		粉末 MS(APCI) : 574/576 [M+H] ⁺
B73	Cl		粉末 MS(APCI) : 516/518 [M+H] ⁺
B74	Cl		粉末 MS(APCI) : 516/518 [M+H] ⁺
B75	F		粉末 MS(APCI) : 564/566 [M+H] ⁺
B76	CHF ₂		粉末 MS(APCI) : 534/536 [M+H] ⁺

表 27(之 4)

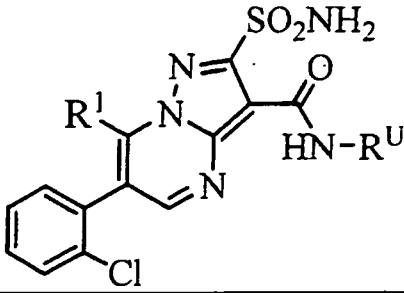
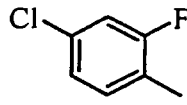
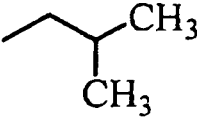
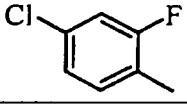
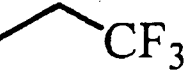
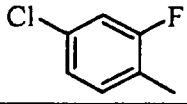
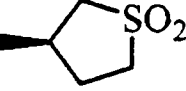
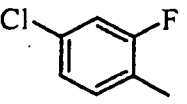
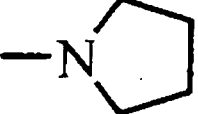
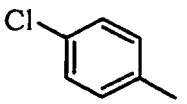
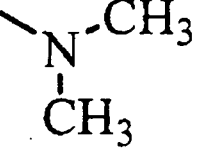
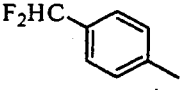
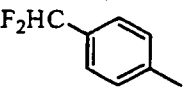
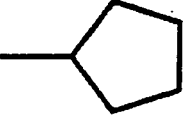
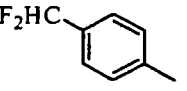
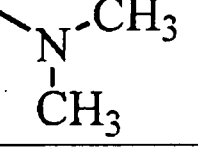
			
實例 編號	R ¹	R ^U	物化性質等
B77			粉末 MS(APCI) : 536/538 [M+H] ⁺
B78			粉末 MS(APCI) : 562/564 [M+H] ⁺
B79			粉末 MS(APCI) : 598/600 [M+H] ⁺
B80			粉末 MS(APCI) : 549/551 [M+H] ⁺
B81			粉末 MS(APCI) : 505/507 [M+H] ⁺
B82			粉末 MS(APCI) : 560/562 [M+H] ⁺
B83			粉末 MS(APCI) : 546/548 [M+H] ⁺
B84			粉末 MS(APCI) : 521/523 [M+H] ⁺

表 27(之 5)

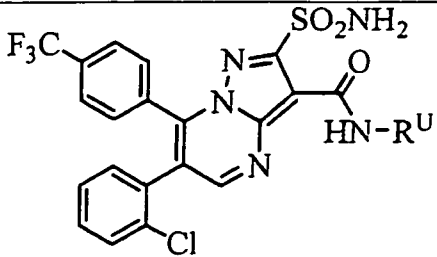
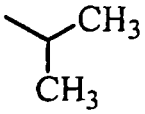
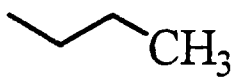
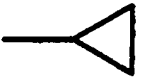
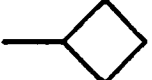
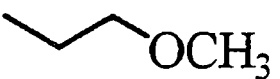
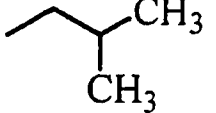
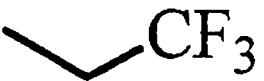
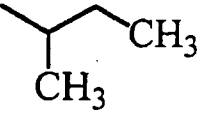
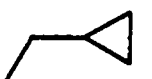
		
實例編號	R ^U	物化性質等
B85		粉末 MS(ESI) : 538 [M+H] ⁺
B86		粉末 MS(ESI) : 538 [M+H] ⁺
B87		粉末 MS(ESI) : 536 [M+H] ⁺
B88		粉末 MS(ESI) : 550 [M+H] ⁺
B89		粉末 MS(ESI) : 554 [M+H] ⁺
B90		粉末 MS(ESI) : 552 [M+H] ⁺
B91		粉末 MS(ESI) : 578 [M+H] ⁺
B92		粉末 MS(ESI) : 552 [M+H] ⁺
B93		粉末 MS(ESI) : 550 [M+H] ⁺
B94		粉末 MS(ESI) : 560 [M+H] ⁺

表 27(之 6)

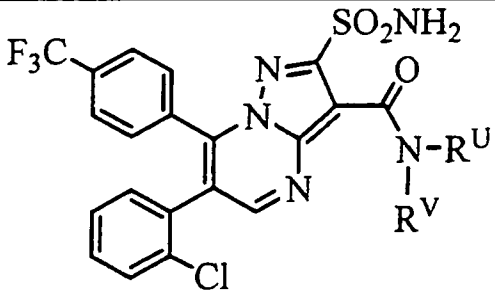
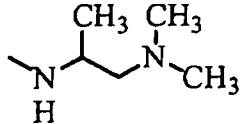
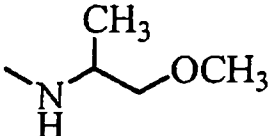
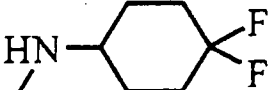
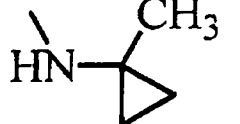
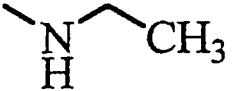
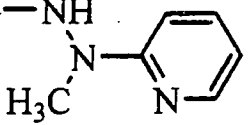
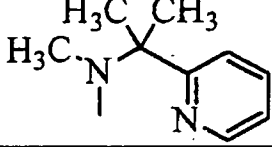
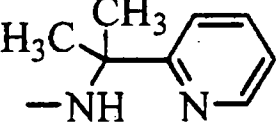
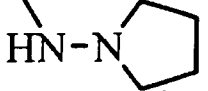
		
實例編號	$-NR^VR^U$	物化性質等
B95		粉末 MS(ESI) : 581 [M+H] ⁺
B96		粉末 MS(ESI) : 568 [M+H] ⁺
B97		粉末 MS(ESI) : 614 [M+H] ⁺
B98		粉末 MS(ESI) : 550 [M+H] ⁺
B99		粉末 MS(APCI) : 524/526 [M+H] ⁺
B100		粉末 MS(APCI) : 602/604 [M+H] ⁺
B101		粉末 MS(APCI) : 629/631 [M+H] ⁺
B102		粉末 MS(APCI) : 615/617 [M+H] ⁺
B103		粉末 MS(APCI) : 565/567 [M+H] ⁺

表 27(之 7)

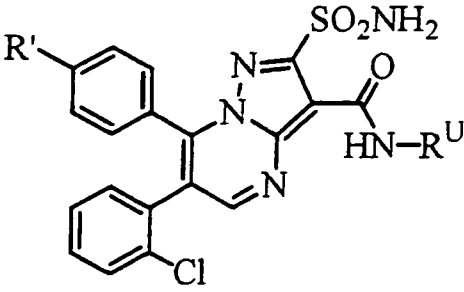
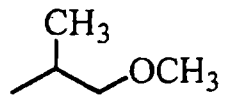
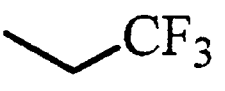
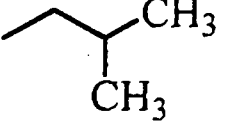
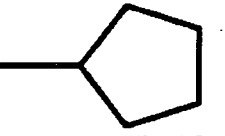
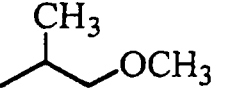
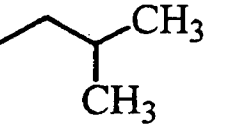
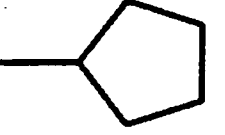
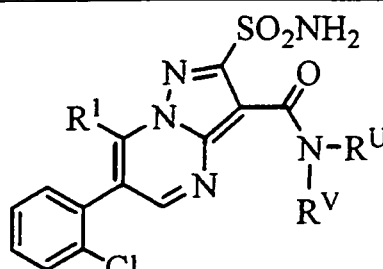
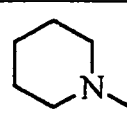
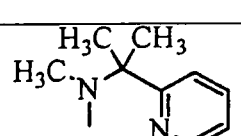
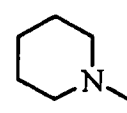
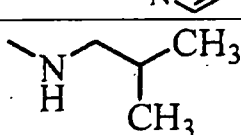
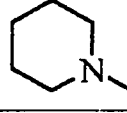
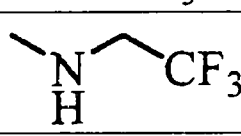
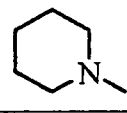
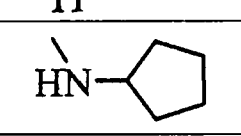
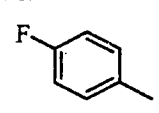
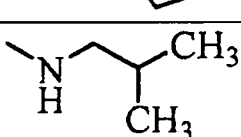
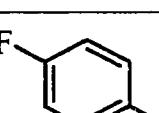
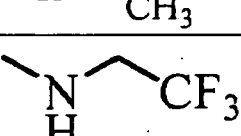
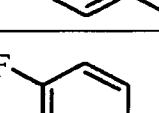
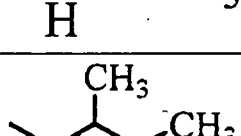
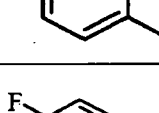
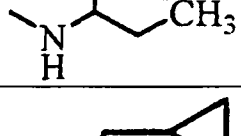
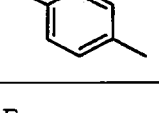
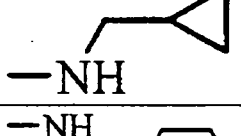
			
實例 編號	R'	R ^U	物化性質等
B104	-OCH ₃		粉末 MS(APCI) : 530/532 [M+H] ⁺
B105	-OCH ₃		粉末 MS(APCI) : 540/542 [M+H] ⁺
B106	-OCH ₃		粉末 MS(APCI) : 514/516 [M+H] ⁺
B107	-OCH ₃		粉末 MS(APCI) : 526/528 [M+H] ⁺
B108	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 514/516 [M+H] ⁺
B109	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 524/526 [M+H] ⁺
B110	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 498/500 [M+H] ⁺
B111	CH ₃		粉末 MS(APCI) : 510/512 [M+H] ⁺

表 27(之 8)

			
實例 編號	R ¹	-NR ^V R ^U	物化性質等
B112			粉末 MS(APCI) : 568/570 [M+H] ⁺
B113			粉末 MS(APCI) : 491/493 [M+H] ⁺
B114			粉末 MS(APCI) : 517/519 [M+H] ⁺
B115			粉末 MS(APCI) : 503/505 [M+H] ⁺
B116			粉末 MS(ESI) : 502 [M+H] ⁺
B117			粉末 MS(ESI) : 528 [M+H] ⁺
B118			粉末 MS(ESI) : 502 [M+H] ⁺
B119			粉末 MS(ESI) : 500 [M+H] ⁺
B120			粉末 MS(APCI) : 552/554 [M+H] ⁺

實例 B121

於氮氣氣氛下，於環戊基胺(30 微升)於甲苯(1.5 毫升)

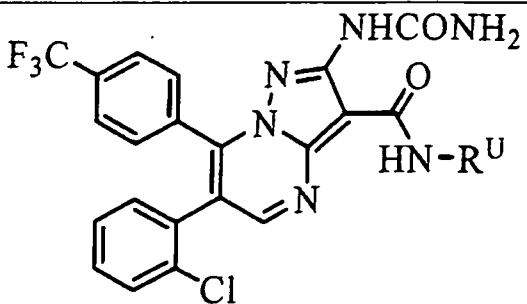
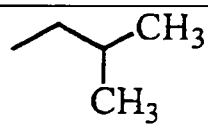
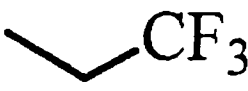
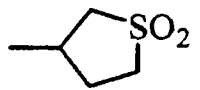
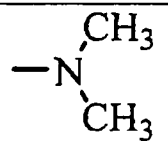
之溶液內，加入 2 M 三甲基鋁於甲苯(0.15 毫升)之溶液，於室溫攪拌混合物 15 分鐘。於其中添加參考例 B21 所得化合物(76 毫克)，於室溫攪拌混合物 1 小時及於 100°C 攪拌混合物 17 小時。於冷卻至室溫後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，於其中加入水性 20% 羅策氏(Rochell)鹽溶液。以氯仿萃取混合物，於真空下濃縮有機層。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；氯仿/甲醇 = 100/0 至 96/4)，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-[N-(環戊基)胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-脲基吡啶并[1,5-a]嘧啶(48 毫克；產率：59%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；543/545 $[M+H]^+$

實例 B122 至 B125

以實例 B121 所述相同方式處理相對應之起始物料，獲得如下表 28 所示化合物。

表 28

		
實例編號	R ^U	物化性質等
B122		粉末 MS(APCI) : 531/533 [M+H] ⁺
B123		粉末 MS(APCI) : 557/559 [M+H] ⁺
B124		粉末 MS(APCI) : 593/595 [M+H] ⁺
B125		粉末 MS(APCI) : 518/520 [M+H] ⁺

參考例 A1

(1)於乙醚(250 毫升)中添加鎂(6.04 克)及催化量之碘，混合物經攪拌。於其中徐緩逐滴添加 2-氯苄基氯(20.0 克)，由此混合物之溫度開始上升算起，攪拌混合物 1 小時。於其中添加 4-氯苄腈(18.8 克)於四氫呋喃/乙醚(20 毫升/50 毫升)之溶液內，攪拌混合物 3 小時。於以冰冷卻下，於反應混合物內加入水性 2 N 鹽酸溶液(150 毫升)，於室溫攪拌混合物 2 小時。以乙酸乙酯萃取反應混合物，循序以水及食鹽水洗滌有機層，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 40/1 至 20/1)，而獲得(2-氯苄基)(4-

氯苯基)甲酮(24.40 克；產率：74%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；265/267 $[M+H]^+$

(2)將上步驟(1)所得化合物(6.4 克)及 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛(6.4 毫升)於 N,N-二甲基甲醯胺(24 毫升)之溶液於 150°C 攪拌 4 小時。反應混合物冷卻至室溫後，於其中加水，以乙酸乙酯與己烷之混合物萃取混合物(3 次)。有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，而獲得 1-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-3-(N,N-二甲基胺基)-2 丙烯-1-酮，呈油狀。

(3)將上步驟(2)所得化合物溶解於乙酸(8 毫升)，於其中加入 3-胺基-4-乙氧基羰基-1H-吡唑(3.75 克)及哌啶(0.48 毫升)。將混合物於 80°C 加熱 16 小時。冷卻至室溫後，於反應混合物加水及乙酸乙酯。攪拌後，有機層經以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 17/3 至 67/33)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基吡唑并[1,5-a]嘧啶(5.02 克，步驟(2)與(3)之組合產率：50%)呈粉末。

MS(APCI) m/z ；412/414 $[M+H]^+$

(4)於如上步驟(3)所得化合物(2.5 克)於乙醇(30 毫升)之溶液內，加入水性 2 N 氫氧化鈉溶液(6 毫升)，將混合物於室溫攪拌 5 小時。添加水性 2 N 鹽酸溶液於反應混合物，混合物經攪拌及於真空下濃縮。殘餘物以乙酸乙酯萃取，有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮

濾液，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(2.1 克，產率 90%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 384/386 $[M+H]^+$

參考例 A2

(1)於二甲氧基乙烷(100 毫升)加入 4-氯苄基溴(4.1 克)，4-氯苯甲醯氯(2.56 毫升)，貳(三苯基膦)二氯化鈹(702 毫克)及鋅粉(2.6 克)，將混合物於氮氣氣氛下攪拌 2 小時。反應混合物經過濾，將濾液於減壓下濃縮及以乙酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。將濾液於減壓下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 49/1 至 9/1)，而獲得(2-氯苄基)(4-氯苯基)甲酮(4.85 克，產率：91%)，呈粉末。

MS(GC-EI) m/z ; 264 $[M]^+$

(2)以參考例 1(2)至參考例 1(4)所述相同方式處理如上步驟(1)所得化合物，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶。

參考例 A3

(1)於氰化鉀(5.6 克)及氯化銨(5.06 克)於水(17 毫升)之溶液內，加入四氫-4H-硫哌喃-4-酮(10 克)於甲醇(22 毫升)之溶液，將混合物回流加熱隔夜。於冷卻至室溫後，於反應混合物內加入水性 1 N 氫氧化鈉溶液，將混合物以乙醚萃取。將有機層以硫酸鎂脫水及過濾。於減壓下濃縮濾液，所得殘餘物之溶液於乙醚內加入 4 N 鹽酸於乙酸乙酯之溶液。藉過濾收集沈澱，獲得 4-胺基-四氫硫哌喃-4-甲

腓(13.6 克，產率：88%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；143 $[M+H]^+$

(2)將如上步驟(1)所得化合物(10.5 克)於水性 6 N 鹽酸(500 毫升)之溶液回流加熱隔夜。冷卻至室溫後，將反應混合物於減壓下濃縮，殘餘物經乾燥而獲得 4-胺基-四氫硫哌喃-4-羧酸(10.6 克)，呈粗產物。

MS(APCI) m/z ；162 $[M+H]^+$

(3)於如上步驟(2)所得化合物(10.6 克)於甲醇(70 毫升)之溶液內，徐緩逐滴添加亞磺醯氯(5.7 毫升)，將混合物回流加熱隔夜。冷卻至室溫後，於真空下濃縮反應混合物。殘餘物以乙酸乙酯/乙醚洗滌，於其中加入水性 1 N 氫氧化鈉溶液。混合物以氯仿萃取，有機層以硫酸鎂脫水及過濾。濾液於減壓下濃縮，獲得 4-胺基-四氫硫哌喃-4-羧酸甲酯(3.83 克，產率：39%)，呈褐色油。

MS(APCI) m/z ；176 $[M+H]^+$

(4)於如上步驟(3)所得化合物(100 毫克)於二氯甲烷(4 毫升)之溶液內，徐緩加入間氯過苯甲酸(394 毫克)，將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於反應混合物內加入甲醇(4 毫升)，於其中徐緩加入 PL-HCO₃ MP 樹脂(0.9 克，聚合物實驗室(Polymer Labs.))。混合物經攪拌隔夜。反應混合物經過濾，於真空下濃縮濾液。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 30/70 至 0/100)，而獲得 4-胺基-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-羧酸甲酯(38 毫克，產率：32%)，呈無色固體。

MS (ESI) m/z ; 208 $[M+H]^+$

參考例 A4

將 2-氯基-3,3-貳甲硫基丙烯酸乙酯(40.0 克)、胼水合物(12.6 克)及乙酸鈉(22.6 克)於乙醇(700 毫升)之溶液於 90°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物於減壓下濃縮，於殘餘物內加水及乙酸乙酯。有機層經分離，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，於殘餘物內添加乙酸乙酯及己烷。藉過濾收集沈澱及乾燥，獲得 3-胺基-4-乙氧基羰基-5-甲硫基吡唑(17.4 克，產率：47%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ; 202 $[M+H]^+$

參考例 A5

(1)以參考例 A1-(1)所述相同方式處理 2-氯苄基氯(50 克)及 4-三氟甲基苄腈(53.1 克)，獲得(2-氯苄基)(4-三氟甲基苄基)甲酮(42.5 克，產率：46%)，呈粉末。

(2)以參考例 A1-(2)所述相同方式處理如上步驟(1)所得化合物(15.1 克)及 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛(12.1 克)，而獲得 2-(2-氯苄基)-1-(4-三氟甲基苄基)-3-(N,N-二甲基胺基)-2-丙烯-1-酮(17.7 克)，呈粗產物油。

(3)以參考例 A1-(3)所述相同方式處理如上步驟(2)所得化合物(17.7 克)及參考例 A4 所得化合物(10.2 克)，而獲得 6-(2-氯苄基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苄基)-2-甲硫基吡唑并[1,5-a]嘧啶(12.2 克，產率：46%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 492/494 $[M+H]^+$

參考例 A6

(1) 於 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基硫吡唑并[1,5-a]嘧啶(參考例 A5 所得化合物; 11.0 克)於二氯甲烷(400 毫升)之溶液內，於 0°C 加入間氯過苯甲酸(16.5 克)，將混合物於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物內，在 0°C 於攪拌下逐滴加入水性硫代硫酸鈉溶液，將混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物以乙醇洗滌，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基硫吡唑并[1,5-a]嘧啶(10.7 克，產率：91%)，呈粉末。

(2) 於如上步驟(1)所得化合物(10.7 克)於二甲基甲醯胺(120 毫升)之溶液內，加入疊氮化鈉(5.3 克)，將混合物於 110°C 攪拌 3 小時。於冷卻至室溫後，於反應混合物內加水。攪拌後，以乙酸乙酯萃取混合物，將有機層以水洗滌及於真空下濃縮。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 65/35)，而獲得 2-疊氮基-6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(9.7 克，產率：98%)，呈灰黃色固體。

(3) 於如上步驟(2)所得化合物(9.7 克)於四氫呋喃(150 毫升)之溶液內，加入三苯基膦(10.5 克)，將混合物於 60°C 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，於真空下濃縮反應混合物，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 90/10 至 0/100)，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)-2-(N-三苯基磷烷亞基胺基)吡唑并

[1,5-a]嘧啶

(6-(2-chlorophenyl)-3-ethoxycarbonyl-7-(4-trifluoromethyl phenyl)-2-(N-triphenylphosphoranylideneamino)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine)(11.1 克，產率：77%)，呈黃色固體。

(4)將上步驟(3)所得化合物(11.1 克)於四氫呋喃(28 毫升)、乙酸(70 毫升)及水(42 毫升)之溶液於 100°C 攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將反應混合物於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 85/15 至 60/40)，而獲得 2-胺基-6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(5.2 克，產率：73%)，呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ；461/463 $[M+H]^+$

參考例 A7

(1)於 1-甲基環丙烷羧酸(3.52 克)於第三丁醇(50 毫升)之溶液內，加入二苯基磷醯疊氮(diphenylphosphoryl azide)(7.58 毫升)及三乙胺(4.90 毫升)，將混合物於 80°C 攪拌 15 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物於真空下濃縮。於殘餘物加水及水性飽和碳酸氫鈉溶液，將混合物以乙醚萃取。將有機層以硫酸鎂脫水及過濾。將殘餘物於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 90/10 至 87/13)，而獲得 1-甲基-1-[N-(第三丁氧羰基)胺基]-環丙烷(4.66 克，產率：77%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；172 $[M+H]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物(4.66 克)於 1,4-二噁山(10 毫升)之溶液內，加入 4 N 鹽酸於二噁山之溶液(10 毫升)，將混合物於室溫攪拌隔夜。於反應混合物加入二異丙基醚，將沈澱之晶體藉過濾收集，而獲得 1-甲基環丙基胺鹽酸鹽(2.69 克，產率：92%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ; 72 $[M+H]^+$

參考例 A8

於氮氣氣氛下，將無水氯化銻(5.0 克)於四氫呋喃(40 毫升)之溶液於室溫攪拌隔夜。於反應混合物內在乾冰/丙酮浴冷卻下經 20 分鐘時間，逐滴添加 1.04 M 甲基鋰於乙醚之溶液(19 毫升)。於同溫攪拌混合物 30 分鐘，於反應混合物內逐滴加入 2-氰基吡啶(685 毫克)於四氫呋喃(1 毫升)之溶液。經 5 小時時間溫熱至室溫後，於反應混合物在以冰冷卻下加入水性 28% 氨溶液(12.5 毫升)。將混合物經希萊特(Celite)過濾去除沈澱。將濾液以硫酸鈉脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，而獲得 1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基胺(863 毫克)，呈褐色油。

MS(APCI) m/z ; 137 $[M+H]^+$

參考例 A9

於 1-胺基環己烷羧酸(600 毫克)於四氫呋喃-甲醇之溶液內，在以冰冷卻及攪拌下逐滴加入三甲基矽烷基重氮甲烷(4.2 毫升)，將混合物攪拌隔夜。將反應混合物於真空下濃縮，於殘餘物循序加入乙醚-己烷(1/1)及 4 N 鹽酸於乙酸乙酯之溶液(1.05 毫升)。將沈澱藉過濾收集及乾燥，而獲

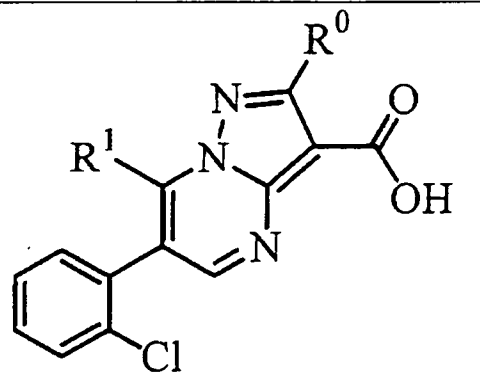
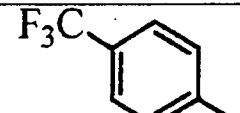
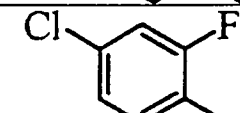
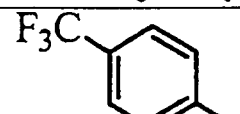
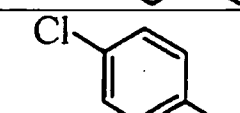
得 1-胺基-環己烷羧酸甲酯(423 毫克；產率：52%)，呈白色粉末。

MS(APCI) m/z ；158 $[M+H]^+$

參考例 A10 至 A13

將相對應之起始物料以參考例 A1 所述相同方式處理，獲得如下表 29 所示化合物。

表 29

			
參考例編號	R ¹	R ⁰	物化性質等
A10		H	MS(APCI) 418/420 $[M+H]^+$
A11		H	MS(APCI) 402/404 $[M+H]^+$
A12		CH ₃	MS(APCI) 432/434 $[M+H]^+$
A13		CH ₃	MS(APCI) 398/400 $[M+H]^+$

參考例 A14

(1) 2-氯苯基乙酸甲酯(10 克)於二甲基甲醯胺(150 毫升)之溶液內，加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛(14.4 毫升)，將混合物於 85℃ 攪拌隔夜。冷卻至室溫後，於反應

混合物內加入乙酸乙酯及水。攪拌後，有機層經分離，以硫酸鈉脫水及過濾，於真空下濃縮濾液。將殘餘物以乙酸(18 毫升)稀釋，於其中加入 3-胺基-4-乙氧基羰基-1H-吡唑(8.4 克)及哌啶(1.1 毫升)。將混合物於 80°C 攪拌 3.5 小時。冷卻至室溫後，於反應混合物加入乙酸乙酯及水。混合物經攪拌及過濾，所得沈澱經乾燥，而獲得 3-[2-(2-氯苯基)-2-甲氧基羰基-乙基胺基]-4-乙氧基羰基-1H-吡唑(11.8 克，產率：62%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 350/352 $[M+H]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物(10.7 克)於乙醇(250 毫升)之溶液內，加入碳酸鈉(3.24 克)，將混合物回流加熱 4 日。冷卻至室溫後，反應混合物經過濾，於真空下濃縮濾液。於殘餘物加水，混合物經攪拌及過濾(該過濾程序重複 5 次)。所得沈澱經乾燥，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-酮基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]嘧啶(8.5 克，產率：87%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 318/320 $[M+H]^+$

(3)於如上步驟(2)所得化合物(300 毫克)於乙腈(2 毫升)之溶液內，添加 N,N-二甲基苯胺(319 微升)及磷酰氯(phosphorus oxychloride)(270 微升)，將混合物回流加熱 1 日。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰水中，以二氯甲烷萃取混合物。將萃取物以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 60/40)，而獲得 7-氯-6-(2-

氯苯基)-3-乙氧基羰基吡唑并[1,5-a]嘧啶(108 毫克；產率：34%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；336/338 $[M+H]^+$

(4)於如上步驟(3)所得化合物(500 毫克)於二甲基甲醯胺(6 毫升)之溶液內，加入 4-甲基哌啶(4-pipecoline)(210 微升)及碳酸鉀(412 毫克)，將混合物於 80°C 攪拌 2.5 小時。冷卻至室溫後，於反應混合物加水，將混合物以乙酸乙酯萃取。有機層循序以水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 50/50)，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(593 毫克；產率：99%)，呈油。

MS(APCI) m/z ；399/401 $[M+H]^+$

(5)將如上步驟(4)所得化合物(593 毫克)以參考例 1-(4)所述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-甲基哌啶-1-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(500 毫克；產率：91%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；371/373 $[M+H]^+$

參考例 A14B

於 2-氯苯基乙酸甲酯(25 克)於二甲基甲醯胺(400 毫升)之溶液內，添加 N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛(36 毫升)，將混合物於 90°C 攪拌隔夜。冷卻至室溫後，於反應混合物內添加乙酸乙酯及水。攪拌後，有機層經分離，以硫酸鎂脫水及過濾，於真空下濃縮濾液。以乙酸(60 毫升)稀釋殘餘

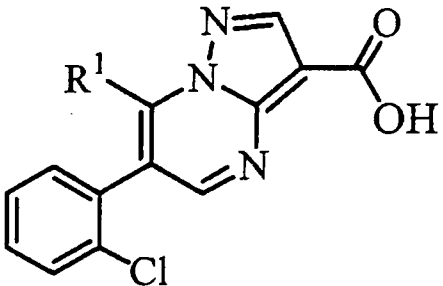
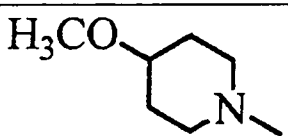
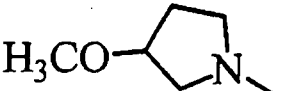
物，於其中添加 3-胺基-4-乙氧基羰基-5-甲基-1H-吡唑(19.7 克)。將混合物於 120°C 攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫後，藉過濾收集沈澱，以乙酸乙酯/二異丙基醚(1/1)洗滌及乾燥，而獲得 6-(2-氯苄基)-3-乙氧基羰基-2-甲基-7-酮基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]嘓啶(26.0 克)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 332/334 [M+H]⁺

參考例 A15 至 A16

將相對應之起始物料以參考例 A14 或 A14B 所述相同方式處理，然後將反應產物各自以參考例 A14-(3)至 A14-(4) 所述相同方式處理，獲得下表 30 所示化合物。

表 30

		
參考例編號	R ¹	物化性質等
A15		MS(APCI) : 387/389 [M+H] ⁺
A16		MS(APCI) : 373/375 [M+H] ⁺

參考例 A17

(1)將相對應之起始物料以參考例 A1-(1)所述相同方式處理，獲得(2-氯苄基)(4-三氟甲基-苯基)甲酮。

(2)將上步驟(1)所得化合物(3.0 克)及 N,N-二甲基甲醯

胺二甲縮醛以參考例 A1-(2)所述之相同方式處理，然後將反應產物及 3-胺基-5-甲基-1H-吡唑(977 毫克)以參考例 A1-(3)所述相同方式處理，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(2.63 克，產率：67%)，呈褐色油。

MS(APCI) m/z ; 388/390 [M+H]⁺

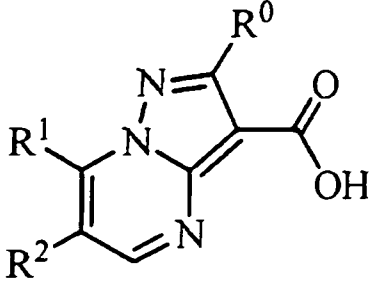
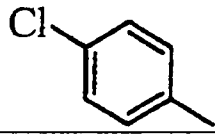
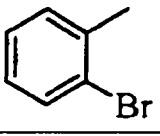
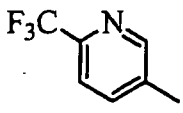
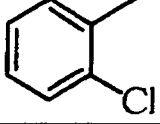
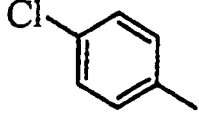
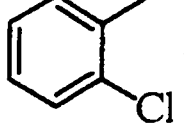
(3)於如上步驟(3)所得化合物(2.27 克)於氯仿(50 毫升)之溶液內，徐緩逐滴添加氯磺酸(1.35 毫升)，將混合物於 70°C 攪拌 3.5 小時。於真空下濃縮反應混合物，於殘餘物添加亞磺醯氯(20 毫升)。將混合物回流加熱 2 小時。將反應混合物於真空下濃縮，於殘餘物內添加冰水。將混合物以氯仿萃取，將有機層以硫酸鈉脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 85/15 至 60/40)，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-氯磺醯基-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(2.71 克，產率：95%)，呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ; 486/488 [M+H]⁺

參考例 A18 至 A20

將相對應之起始物料以參考例 A1 所述相同方式處理，獲得如下表 31 所示化合物。

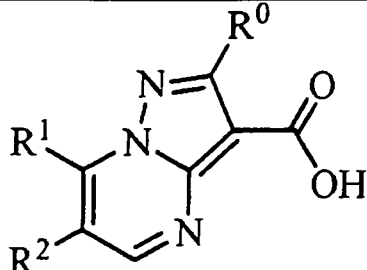
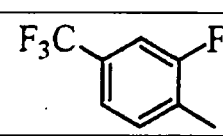
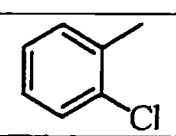
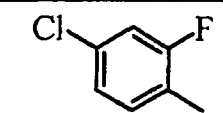
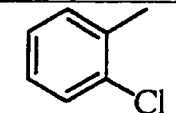
表 31

				
參考例 編號	R ¹	R ²	R ⁰	物化性質等
A18			H	MS(APCI) : 428/430 [M+H] ⁺
A19			CH ₃	MS(APCI) : 433/435 [M+H] ⁺
A20			C ₂ H ₅	MS(APCI) : 412/414 [M+H] ⁺

參考例 A21 至 A22

將相對應之起始物料以參考例 A2 所述相同方式處理，獲得如下表 32 所示化合物。

表 32

				
參考例 編號	R ¹	R ²	R ⁰	物化性質等
A21			H	MS(ESI) : 434/436 [M+H] ⁺
A22			CH ₃	MS(APCI) : 416/418 [M+H] ⁺

參考例 A23

(1)於 2-氯苯基乙酸甲酯(7.4 克)於二甲基甲醯胺(110 毫升)之溶液內，加入 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(10.6 毫升)，將混合物於 90℃攪拌隔夜。冷卻至室溫後，於反應混合物內加水，將混合物以乙酸乙酯/己烷(4/1，20 毫升 x1 及 100 毫升 x2)萃取。將組合有機層循序以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液。將殘餘物以乙酸(18 毫升)稀釋，於其中加入 3-胺基-4-乙氧基羰基-1H-吡唑(6.2 克)。將混合物於 110℃攪拌隔夜。將反應混合物冷卻至室溫後，藉過濾收集沈澱，循序以乙酸乙酯及二異丙基醚洗滌及乾燥，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-酮基-4,7-二氫吡唑并[1,5-a]嘧啶(9.9 克，產率：78%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 318/320 [M+H]⁺

(2)將上步驟(1)所得化合物(4.8 克)以參考例 A14-(3)所述相同方式處理，而獲得 7-氯-6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基吡啶并[1,5-a]嘧啶(4.2 克，產率：85%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；336/338 $[M+H]^+$

(3)將上步驟(2)所得化合物(840 毫克)、[1,1-貳(二苯基膦基)鐵莘]二氯鈹(II)-二氯甲烷錯合物(61 毫克)、磷酸鉀(1.6 克)及 2-氯-4-甲醯基苯基硼酸(462 毫克)於 1,4-二噁山(25 毫升)之溶液於 80°C 於氮氣氣氛下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，於反應混合物內加入乙酸乙酯及水性飽和碳酸氫鈉溶液。有機層經分離，循序以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 70/30 至 50/50)，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(2-氯-4-甲醯基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(665 毫克；產率：63%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；424/426 $[M+H]^+$

(4)於如上步驟(3)所得化合物(660 毫克)於二氯甲烷(0.7 毫升)之溶液內，加入貳(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(783 微升，商品名：迪索弗洛(Deoxo-Fluor)，史考特公司(Scott Inc.))，將混合物於室溫攪拌 1 日。於反應混合物，在以冰冷卻下加入水性飽和碳酸氫鈉溶液，將混合物攪拌 10 分鐘。將混合物以二氯甲烷萃取，於真空下濃縮有機層，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 75/25 至 60/40)，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(2-氯-4-二氟甲基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(295 毫

克；產率：42%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；446/448 $[M+H]^+$

(5)將上步驟(4)所得化合物(290 毫克)以參考例 A1-(4)所述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(2-氟-4-二氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(208 毫克；產率：77%)，呈固體。

MS(APCI) m/z ；418/420 $[M+H]^+$

參考例 A24

將相對應之起始物料以參考例 A23-(1)至(3)之所述相同方式處理，然後將反應產物以參考例 A23-(5)所述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-2-甲基-7-苯基吡唑并[1,5-a]嘧啶(250 毫克；產率：94%)，呈固體。

MS(APCI) m/z ；364/366 $[M+H]^+$

參考例 A25

(1)於氮氣氣氛下，於乙氧化鈉(14.32 克)於乙醇(20 毫升)之溶液內，逐滴加入氰基乙酸乙酯(4.7 毫升)，將混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物內，加入二氟乙酸(4.85 毫升)，將混合物於室溫攪拌 4 小時，於 60°C(外部溫度)攪拌 17 小時。於真空下濃縮反應混合物，於殘餘物內加入甲苯(10 毫升)及氯化磷(3.2 克)。將混合物於 45°C 攪拌 1 小時。於反應混合物又加入氯化磷(1.9 克)，將混合物於 55°C 攪拌 2 小時。將反應混合物於冰浴中冷卻，經希萊特過濾，將濾液於真空下濃縮。於殘餘物內加入乙醇(20 毫升)肼一水合物(hydrazine monohydrate)(0.8 毫升)及三乙胺

(3.0 毫升)，將混合物於 60°C 攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，加入水性飽和碳酸氫鈉溶液及水，將混合物以氯仿萃取(4 次)。將組合有機層以硫酸鈉脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；氯仿/甲醇 = 100/0 至 94/6)，及以氯仿洗滌，而獲得 3-胺基-4-乙氧基羰基-5-二氟甲基-1H-吡唑(1.26 克；產率：41%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；206 $[M+H]^+$

(2)將上步驟(1)所得化合物(400 毫克)以參考例 A1-(2)至(3)所述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-二氟甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(405 毫克；產率：48%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；434/436 $[M+H]^+$

參考例 A26

(1)於氰基乙酸甲酯(14.6 克)於二氯甲烷(260 毫升)之溶液內，加入三氟乙酐(37.2 克)，將混合物於室溫攪拌。於其中於 0°C 徐緩逐滴添加三乙胺(51.7 毫升)，將混合物於室溫攪拌隔夜。於反應混合物加水，以二氯甲烷萃取混合物。將有機層以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，獲得 2-氰基-2-(2-三氟乙醯基)乙酸甲酯(化合物 2a)與 2-氰基-4,4,4-三氟-3-三氟甲氧基羰基-2-丁烯酸甲酯(化合物 2b)之混合物(55.3 克)。

化合物 2a：MS(APCI) m/z ；196 $[M+H]^+$

化合物 2b：MS(APCI) m/z ；292 $[M+H]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物 2a 及 2b 之混合物(27.6 克)於二氯甲烷(200 毫升)，徐緩逐滴添加草醯氯(oxalyl chloride)(31.6 毫升)及數滴吡啶，將混合物回流加熱 4 小時。將反應混合物徐緩倒入水中，以二氯甲烷萃取混合物。將有機層以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，而獲得 3-氯-2-氰基-4,4,4-三氟-2-丁烯酸甲酯，呈粗產物。

(3)於如上步驟(2)所得化合物中加水(20 毫升)，於其中在 0°C 徐緩逐滴添加胼一水合物(80%，6.74 克)。於混合物內在室溫加入三乙胺(2 毫升)，將混合物攪拌 1 小時。於反應混合物內加水，以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，於殘餘物內添加氯仿。藉過濾收集沈澱，而獲得 3-胺基-5-三氟甲基-4-甲氧基羰基-1H-吡唑(3.96 克)，呈橙色固體。

MS(APCI) m/z; 210 [M+H]⁺

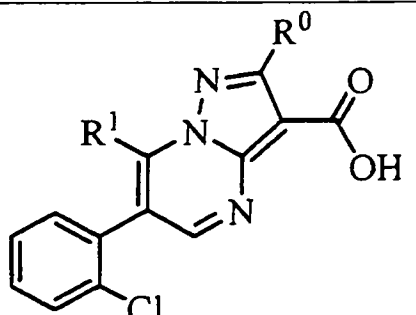
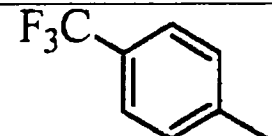
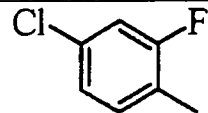
(4)將上步驟(3)所得化合物(2.37 克)以參考例 A1-(2)至(3)所述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-三氟甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.81 克)，呈粗產物(粉末)。

MS(APCI) m/z; 452/454 [M+H]⁺

參考例 A27 至 A28

將相對應之起始物料以參考例 A25 或 A26 所述相同方式處理，獲得如下表 33 所示化合物。

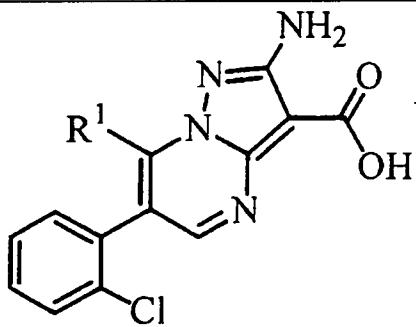
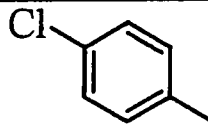
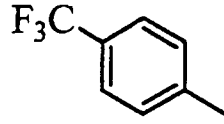
表 33

			
參考例編號	R ¹	R ⁰	物化性質等
A27		CHF ₂	MS(APCI): 468/470 [M+H] ⁺
A28		CF ₃	MS(APCI): 470/472 [M+H] ⁺

參考例 A29 至 A30

將相對應之起始物料以參考例 A6 所述相同方式處理，然後將反應產物以參考例 A1-(4)所述相同方式處理，獲得如下表 34 所示化合物。

表 34

		
參考例編號	R ¹	物化性質等
A29		MS(APCI): 399/401 [M+H] ⁺
A30		MS(APCI): 433/435 [M+H] ⁺

參考例 A31

(1) 於 2-[(氰基)(乙氧基羰基)乙烯基]-1,3-二噁𪗇東 (2-[(cyano)(ethoxycarbonyl)vinyl]-1,3-dioxolane)(2.0 克) 於乙醇(20 毫升)之溶液內，加入胼鹽酸鹽(748 毫克)及乙酸鈉(1.34 克)，將混合物於 80°C(外部溫度)攪拌 1 小時。於冷卻至室溫後，將反應混合物經希萊特過濾，於真空下濃縮濾液。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；氯仿/甲醇 = 100/0 至 85/15)，而獲得 3-胺基-4-乙氧基羰基-5-[2-(羥基)乙氧基]-1H-吡啶(2.01 克，產率：86%)，呈灰桃色固體。

MS(APCI) m/z；216 [M+H]⁺

(2) 將上步驟(1)所得化合物(2.65 克)以參考例 A1-(2)至(4)所述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(2-羥基乙氧基)吡啶并[1,5-a]嘧啶，呈粉末。

MS(ESI)m/z；444/446 [M+H]⁺

參考例 A32

(1) 於 2-吡啶基乙酸甲酯(3.78 克)於乙酸(15 毫升)之溶液內，在以冰冷卻下逐滴加入亞硝酸鈉(1.75 克)之水溶液(5 毫升)，將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。將反應混合物以水性碳酸氫鈉溶液中和，以乙酸乙酯萃取混合物。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 75/25 至 25/75)，而獲得(羥基亞胺基)(2-吡啶基)乙酸甲酯(3.72 克，產率：83%)，呈無色固體。

MS(APCI)m/z ; 181 [M+H]⁺

(2)於如上步驟(1)所得化合物(1.64 克)於甲醇(32 毫升)之溶液內，加入 10%鈀-碳(200 毫克)，將混合物於氫氣氣氛下/50 帕(Parr)振搖 6 小時。反應混合物經過濾，於真空下濃縮濾液，獲得(胺基)(2-吡啶基)乙酸甲酯(1.52 克，產率：93%)，呈油。

MS(APCI)m/z ; 167 [M+H]⁺

(3)於如上步驟(2)所得化合物(659 毫克)於氯仿(10 毫升)之溶液內，加入二碳酸二第三丁酯(908 毫克)於氯仿(10 毫升)之溶液，將混合物於室溫攪拌 1.5 小時。於反應混合物加入水性飽和碳酸氫鈉溶液。有機層經分離及於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 85/15 至 60/40)，而獲得(第三丁氧胺基)(2-吡啶基)乙酸甲酯(123 毫克，產率：12%)，呈黃色油。

MS(APCI)m/z ; 267 [M+H]⁺

(4)於如上步驟(3)所得化合物(122 毫克)於甲醇(3 毫升)之溶液內，加入水性 2 N 氫氧化鈉溶液(460 微升)，將混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物於真空下濃縮，將殘餘物及氯化銨(25 毫克)以實例 A5 所述之相同方式處理。將所得反應產物進一步以參考例 A7-(2)所述之相同方式處理，獲得 2-胺基-2-(2-吡啶基)乙醯胺(92 毫克，產率：89%)，呈黃色粉末。

MS(APCI) m/z ; 152 [M+H]⁺

參考例 A33

將相對應之起始物料以參考例 A23-(1)至(3)之所述相同方式處理，然後將反應產物以參考例 A23-(5)所述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-二甲基胺基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(230 毫克；產率：86%)，呈固體。
MS(APCI) m/z ；393/395 $[M+H]^+$

參考例 B1

(1)於氮氣氣氛下，將氫化鈉(60%，6.77 克)添加至二甲基甲醯胺(75 毫升)。於其中在冷卻下(內部溫度：約 10°C)經 15 分鐘時間逐滴加入氰基乙酸乙酯(9.57 克)於二甲基甲醯胺(15 毫升)之溶液，將混合物於室溫攪拌 10 分鐘。於其中在冷卻下(內部溫度 $\leq 10^\circ\text{C}$)以 20 分鐘時間逐滴添加二硫化碳(5.09 毫升)於二甲基甲醯胺(12 毫升)之溶液。將混合物於室溫攪拌隔夜，於其中在冷卻下(內部溫度 $\leq 25^\circ\text{C}$)，逐滴加入苄基溴(20.1 毫升)於二甲基甲醯胺(23 毫升)之溶液。將混合物於 70°C 攪拌 7 小時，及於室溫攪拌隔夜。反應混合物倒入冰水中，混合物經攪拌。藉過濾收集沈澱及由熱乙醇再結晶。將所得晶體以冷乙醇洗滌，而獲得 2-氰基-3,3-貳(苄硫基)丙烯酸乙酯(25.63 克，產率：82%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；370 $[M+H]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物(15.0 克)於四氫呋喃(16 毫升)及乙醇(41 毫升)之溶液內，以 5 分鐘時間加入胼一水合物(2.04 克)於乙醇(18 毫升)之溶液，將混合物於室溫攪拌隔夜。於真空下濃縮反應混合物，將殘餘物由二異丙基

醚/己烷再結晶。將所得晶體以己烷/二異丙基醚(4/1)洗滌，而獲得 5-胺基-3-苄硫基-4-乙氧基羰基-1H-吡唑(9.45 克，產率：84%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；278 $[M+H]^+$

參考例 B2

將參考例 B1 所得化合物(8.15 克)及(2-氯苄基)(4-氯苯基)甲酮(參考例 A1-(1)所得化合物，9.78 克)以參考例 A1-(3)所述相同方式處理，而獲得 2-苄硫基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基吡唑并[1,5-a]嘧啶(8.24 克，產率：51%)呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ；534/536 $[M+H]^+$

參考例 B3

於參考例 B2 所得化合物(100 毫克)於二氯甲烷(1.5 毫升)之溶液內，在以冰冷卻(0℃)下加水(0.8 毫升)及濃鹽酸(0.05 毫升)。於其中加入 4%次氯酸鈉溶液(安提佛明(Antiformine)，0.4 毫升)，將混合物攪拌 2 小時。將反應混合物以二氯甲烷萃取。於真空下濃縮有機層，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：己烷/乙酸乙酯=80/20 至 65/35)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-氯磺基-3-乙氧基羰基吡唑并[1,5-a]嘧啶(78 毫克，產率：82%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；510/512 $[M+H]^+$

參考例 B4

將參考例 B3 所得化合物(546 毫克)以參考例 B2-(1)所

述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(N,N-二甲基胺磺基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(558 毫克)，呈粗產物。

參考例 B5

將參考例 B4 所得化合物(240 毫克)以參考例 B2-(1)所述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-胺磺基吡啶并[1,5-a]嘧啶(239 毫克)，呈粗產物。

參考例 B6

將 2-氯基-3,3-貳(甲硫基)丙烯酸乙酯(40 克)、胼鹽酸鹽(12.6 克)及乙酸鈉(22.6 克)於乙醇之溶液於 90℃攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，於真空下濃縮反應混合物，於殘餘物加水及乙酸乙酯。有機層經分離，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，將殘餘物內加入乙酸乙酯及己烷。沈澱藉過濾收集及乾燥，而獲得 5-胺基-4-乙氧基羰基-3-甲硫基-1H-吡啶(17.4 克，產率：47%)，呈無色固體。

參考例 B7

(1)將參考例 B6 所得化合物(5-胺基-4-乙氧基羰基-3-甲硫基-1H-吡啶；6.8 克)、1-(4-氯苯基)-2-(2-氯苯基)-3-(二甲基胺基)-2-丙烯-1-酮(10.9 克)及哌啶(578 毫克)於乙酸(13 毫升)之溶液於 80℃攪拌隔夜。冷卻至室溫後，於反應混合物加水及乙酸乙酯。將有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 85/15 至 70/30)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-乙氧基羰基-2-

甲硫基吡唑并[1,5-a]嘧啶(5.88 克，產率：38%)，呈灰黃色固體。

(2)將上步驟(1)所得化合物(600 毫克)以參考例 A1-(4)所述之相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲硫基吡唑并[1,5-a]嘧啶(502 毫克)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ；430/432 $[M+H]^+$

(3)於如上步驟(2)所得化合物(1.0 克)於氯仿(20 毫升)之溶液內，加入環戊基胺(260 毫克)、水溶性甲二鹽亞胺鹽酸鹽(620 毫克)及 1-羥基苯并三唑(540 毫克)，將混合物於室溫攪拌隔夜。於反應混合物內加入水性碳酸氫鈉溶液及氯仿。攪拌後，於真空下濃縮有機層，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 82/18 至 67/33)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-環戊基胺甲鹽基)-2-甲硫基吡唑并[1,5-a]嘧啶(940 毫克，產率：81%)，呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ；497/499 $[M+H]^+$

(4)於如上步驟(3)所得化合物(940 毫克)於二氯甲烷(40 毫升)之溶液內，在以冰冷卻下加入間氯過苯甲酸(1.09 克)，將混合物於室溫攪拌 3 小時。於反應混合物加入水性硫代硫酸鈉溶液。混合物經攪拌及以氯仿萃取，將有機層於真空下濃縮。所得粗產物於 NH-矽氧凝膠上藉管柱層析術純化(克瑪托瑞 NH 矽氧凝膠，溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 50/50 至 0/100)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-

環戊基胺甲鹽基)-2-甲基磺鹽基吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.0 克，產率：100%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z；529/531 $[M+H]^+$

(5)於如上步驟(4)所得化合物(1.5 克)於二甲基甲醯胺(20 毫升)之溶液內，加入疊氮化鈉(1.11 克)，將混合物於 110°C 攪拌隔夜。冷卻至室溫後，於反應混合物內加入鹽水，混合物經攪拌及以乙酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌及於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 30/70)，而獲得 2-疊氮基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-環戊基胺甲鹽基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.15 克)，呈黃色固體。於該化合物(870 毫克)於四氫呋喃(16 毫升)之溶液內，加入三苯基膦(869 毫克)，將混合物於 40°C 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物於減壓下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：氯仿/甲醇 = 100/0 至 97/3)，而獲得 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-環戊基胺甲鹽基)-2-三苯基磷烷亞基胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶(942 毫克，產率：58%)，呈黃色固體。

MS(APCI) m/z；726/728 $[M+H]^+$

(6)於如上步驟(5)所得化合物(1.1 克)於四氫呋喃-水(2.8 毫升/4.2 毫升)之溶液內，加入乙酸(7 毫升)，將混合物於微波反應器於 100°C 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，於反應混合物內加入水性 2 N 氫氧化鈉溶液，將混合物以氯仿萃取。將萃取物以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾

液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 60/40)，而獲得 2-胺基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-環戊基胺甲醯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(529 毫克，產率：75%)，呈黃色固體。

MS(APCI) m/z; 466/468 [M+H]⁺

參考例 B8

(1)將相對應之起始物料以參考例 B2 所述之相同方式處理，將反應產物進一步以參考例 B3 所述相同方式處理，而獲得 6-(2-氯苯基)-2-氯磺醯基-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z; 544/546 [M+H]⁺

(2)將上步驟(1)所得化合物(2.2 克)以參考例 B4 所述之相同方式處理，將反應產物進一步以參考例 B2-(1)所述相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-胺磺醯基吡啶并[1,5-a]嘧啶(0.45 克)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z; 497/499 [M+H]⁺

參考例 B9

(1)將相對應之起始物料以實例 B2-(1)所述之相同方式處理，而獲得 6-(2-溴苯基)-3-羧基-7-(4-氯苯基)-2-胺磺醯基吡啶并[1,5-a]嘧啶(897 毫克)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z; 507/509 [M+H]⁺

(2)將上步驟(1)所得化合物(150 毫克)及環戊基胺(33 毫克)以實例 A1 所述之相同方式處理，而獲得 6-(2-溴苯

基)-7-(4-氯苯基)-3-(N-環戊基胺甲鹽基)-2-胺磺鹽基吡唑并[1,5-a]嘧啶(170 毫克，產率：100%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ；574/576 $[M+H]^+$

(3)於上步驟(2)所得化合物(166 毫克)於二甲基甲醯胺(2 毫升)添加氰化鋅(37 毫克)及肆(三苯基膦)鈀(0)(tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0))(33 毫克)，將混合物於 110°C 在氮氣氣氛下攪拌隔夜。冷卻至室溫後，於反應混合物內加水及乙酸乙酯。混合物經攪拌，有機層經分離及於真空下濃縮。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 60/40 至 50/50)，而獲得 7-(4-氯苯基)-6-(2-氰基苯基)-3-(N-環戊基胺甲鹽基)-2-胺磺鹽基吡唑并[1,5-a]嘧啶(24 毫克，產率：16%)，呈灰黃色粉末。

MS(APCI) m/z ；521/523 $[M+H]^+$

參考例 B10

(1)於 1-胺基環己烷羧酸(5 克)於二噁啉(70 毫升)之溶液內，加入水性氫氧化鈉溶液(4.19 克於 70 毫升水)，於其中添加二碳酸二第三丁酯(16.7 克)。將混合物於室溫攪拌隔夜。將反應混合物於真空下濃縮，於殘餘物內加水及乙酸乙酯。將混合物以水性 2 N 鹽酸溶液微弱酸化及以乙酸乙酯萃取。組合有機層循序以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，收集的沈澱以乙醚洗滌及於真空下乾燥，而獲得 1-(第三丁氧羰基胺基)環己烷羧酸(5.8 克，產率：69%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ; 244 $[M+H]^+$

(2)將上步驟(1)所得化合物及氯化銨(6.4 克)以實例 A1 之相同方式處理，而獲得 1-(第三丁氧羰基胺基)環己-1-羧醯胺(1-(tert-butoxycarbonylamino)cyclohexan-1-carboxamide)(5.4 克，產率：92%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ; 243 $[M+H]^+$

(3)於如上步驟(2)所得化合物於二噁呋喃(80 毫升)，添加 4 N 鹽酸於二噁呋喃之溶液(22.1 毫升)，將混合物於室溫攪拌隔夜。於反應混合物加入乙醚，混合物經攪拌。沈澱藉過濾收集，而獲得 1-胺基環己-1-羧醯胺

(1-aminocyclohexan-1-carboxamide)(3.35 克，產率：85%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ; 143 $[M+H]^+$

參考例 B11

(1)將參考例 A3-(2)所得化合物(8 克)以參考例 B10-(1)所述之相同方式處理，而獲得 4-(第三丁氧羰基胺基)-四氫硫嘧啶-4-羧酸(10.8 克，產率：69%)，呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ; 262 $[M+H]^+$

(2)將如上步驟(1)所得化合物及氯化銨(11.1 克)以實例 A1 之相同方式處理，而獲得 4-(第三丁氧羰基胺基)-四氫硫嘧啶-4-羧醯胺(3.3 克，產率：30%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ; 261 $[M+H]^+$

(3)於如上步驟(2)所得化合物(3.3 克)於二氯甲烷(100 毫升)之溶液內，分成數份加入間氯過苯甲酸(8.7 克)，將

混合物於室溫攪拌 3 小時。將反應混合物以氯仿萃取，將有機層以水性飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。將水層以乙酸乙酯萃取，將組合有機層以硫酸鎂脫水及過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：氯仿/甲醇 = 98/2 至 90/10)，而獲得 4-(第三丁氧羰基胺基)-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-羧醯胺(3.3 克，產率：90%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ; 293 $[M+H]^+$

(4)將上步驟(3)所得化合物(3.3 克)以參考例 B10-(3)所述相同方式處理，而獲得 4-胺基-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-羧醯胺(2.0 克，產率：77%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ; 193 $[M+H]^+$

參考例 B12

(1)將(R)-蛋胺醇(R)-methioninol(4.95 克)、苜腈(8.3 毫升)及溴化鋅(250 毫克)之混合物於 120°C 在氮氣氣氛下攪拌 90 小時。冷卻至室溫後，反應混合物經過濾，以水及鹽水洗滌濾液，以硫酸鎂脫水及再度過濾。於真空下濃縮濾液，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 5/1 至 3/1)，而獲得(R)-4-(2-甲硫基乙基)-2-苯基-4,5-二氫噁唑(3.94 克，產率：48.6%)，呈無色油。

MS(APCI) m/z ; 222 $[M+H]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物(3.94 克)於乙酸(65 毫升)之溶液內，加入濃鹽酸(7.7 毫升)，將混合物回流加熱隔夜。冷卻至室溫後，將反應混合物於真空下濃縮。於殘餘

物內添加水性氫氧化鈉溶液(50 毫升)及氯仿(100 毫升)，混合物經攪拌。於有機層添加硫酸鎂及矽氧凝膠，混合物經攪拌及過濾。將濾液於減壓下濃縮，所得粗產物以異丙醚洗滌及乾燥，而獲得(R)-N-(四氫噻吩-3-基)苄醯胺(2.80 克，產率：76%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；208 $[M+H]^+$

(3)於如上步驟(2)所得化合物(3.59 克)於二氯甲烷(70 毫升)之溶液內，於以冰冷卻下徐緩添加間氯過苯甲酸(75%，10 克)，將混合物於室溫攪拌隔夜。於反應混合物內加水(35 毫升)、亞硫酸鈉(3.5 克)及水性飽和碳酸氫鈉溶液(100 毫升)，將混合物攪拌 30 分鐘及以氯仿萃取。萃取物以水性飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，有機層以硫酸鈉脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，將所得固體物質以乙酸乙酯洗滌，而獲得(R)-N-(1,1-二酮基-四氫噻吩-3-基)苄醯胺(3.5 克，產率：85%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；240 $[M+H]^+$

(4)於如上步驟(3)所得化合物(3.51 克)於乙醇(13 毫升)之溶液內，加入水性 6N 鹽酸(52 毫升)，將混合物回流加熱 1 日。於冷卻至室溫後，將水層以乙酸乙酯洗滌及於真空下濃縮。沈澱之固體材料以乙醇/乙醚洗滌，藉過濾收集，進一步以乙醚洗滌，而獲得(R)-N-(1,1-二酮基-四氫噻吩-3-基)胺鹽酸鹽(2.52 克，產率：100%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；136 $[M+H]^+$

參考例 B13

將(S)-蛋胺醇(4.83 克)以參考例 B12 所述相同方式處理，而獲得(S)-N-(1,1-二酮基-四氫噻吩-3-基)胺鹽酸鹽(3.86 克)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ; 136 $[M+H]^+$

參考例 B14

於 4-胺基-4-羧基-四氫哌喃鹽酸鹽(2 克)於甲醇之溶液內，於以冰冷卻下逐滴加入 2 M 三甲基矽烷基重氮甲烷乙醚(trimethylsilyldiazomethane-diethylether)之溶液(33 毫升)，將混合物於室溫攪拌 4 日。將反應混合物於真空下濃縮，所得粗產物溶解於己烷-乙醚(1 毫升/1 毫升)，於其中加入水性 4 N 鹽酸。藉過濾收集沈澱，而獲得 4-胺基-4-甲氧基羧基-四氫哌喃(2.13 克，產率：99%)，呈白色晶體。

MS(ESI) m/z ; 160 $[M+H]^+$

參考例 B15

(1)於氫氣氣氛下，於四氫-4H-硫哌喃-4-酮(25.0 克)於乙醚(500 毫升)之溶液內，於 0°C 逐滴加入 3 M 溴化甲基鎂於乙醚之溶液，將混合物於同溫攪拌 30 分鐘。於反應混合物內加入水性飽和氯化銨溶液(200 毫升)，將混合物以乙酸乙酯萃取(3 次)。有機層以硫酸鎂脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 9/1 至 6/1)，而獲得 4-甲基四氫硫哌喃-4-醇(14.7 克，產率：52%)，呈固體。

(2)於如上步驟(1)所得化合物(13.7 克)於甲苯(100 毫升)之溶液內，加入三甲基矽烷基疊氮(14.3 克)及三氟化硼

乙醚錯合物(17.6 克)，將混合物於室溫攪拌隔夜。將反應混合物倒入水中，有機層經分離及循序以水性飽和碳酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌。將有機層以硫酸鎂脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯=10/1)，而獲得 4-疊氮基-4-甲基四氫硫哌喃(6.84 克，產率：42%)，呈油。

MS(APCI) m/z ；130 $[M+H-N_2]^+$

(3)於如上步驟(2)所得化合物(370 毫克)於乙醚(12 毫升)之溶液內，於 0°C 加入氫化鋰鋁(446 毫克)，將混合物於室溫攪拌。於反應混合物內加水(442 微升)、水性 15% 氫氧化鈉溶液(442 微升)及水(884 微升)，混合物經攪拌。混合物經希萊特過濾去除所得沈澱。將濾液於真空下濃縮，而獲得 1-甲基-四氫噻吩基胺(221 毫克，產率：72%)，呈油。

MS(APCI) m/z ；132 $[M+H]^+$

參考例 B16

(1)於 1,3-二溴-2,2-二甲氧基丙烷(26.45 克)於二甲亞碲(sodium sulfide)(200 毫升)之溶液內，加入硫化鈉(9.46 克)，將混合物於 110°C 至 140°C (外部溫度)攪拌 30 分鐘。反應混合物於以冰冷卻下以乙醚稀釋，於其中加入水性飽和碳酸氫鈉溶液及水。將混合物以乙醚萃取(兩次)，有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙醚=100/0 至 15/1)，而獲得 3,3-二甲氧基噻環丁烷(10.55 克，產率：78%)，呈黃色液體。

MS(APCI) m/z ; 103 $[M+H-\text{MeOH}]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物(9.0 克)於丙酮(70 毫升)之溶液內，加入鐵交換樹脂(安伯李特(Amberlyst) 15E, 3.5 克)，將混合物於室溫攪拌 21 小時。反應混合物經希萊特過濾，將殘餘物以丙酮洗滌。將濾液及洗液經組合及於真空下濃縮。沈澱藉過濾收集及以冷丙酮洗滌，而獲得 3-酮基噻環丁烷(1.58 克，產率：27%)，呈無色晶體。

(3)於氰化鉀(0.80 克)及氯化銨(0.62 克)於水(10 毫升)之溶液內，加入碳酸銨(3.59 克)以及如上步驟(2)所得化合物(1.0 克)於甲醇(10 毫升)之溶液，將混合物於 60°C 攪拌隔夜。於反應混合物添加水性 1 N 氫氧化鈉溶液(5 毫升)及水(50 毫升)，將混合物以乙酸乙酯萃取。有機層依次以水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，所得粗產物以二異丙基醚洗滌，而獲得 2-噻-5,7-二吡螺[3,4]辛-6,8-二酮(2-thia-5,7-diazaspiro[3,4]octan-6,8-dione)(0.79 克，產率：44%)，呈粉末。

MS(ESI) m/z ; 157 $[M-H]^-$

(4)將如上步驟(3)所得化合物(0.75 克)於水性 1 N 氫氧化鈉溶液(10 毫升)之溶液回流加熱 15 小時。於冷卻至室溫後，於反應混合物內加入濃鹽酸(3 毫升)，將混合物於真空下濃縮，而獲得 3-胺基噻坦-3-羧酸(3-aminothietan-3-carboxylic acid)(1.54 克)，呈固體。

MS(APCI) m/z ; 134 $[M+H]^+$

(5)於如上步驟(4)所得化合物(1.54 克)於甲醇(20 毫升)

之懸浮液內，於以冰冷卻下加入亞硫醯氯(0.50 毫升)，將混合物回流加熱 5 小時。反應混合物以冰水及水性碳酸氫鈉溶液中和，將混合物以氯仿萃取。有機層以硫酸鈉脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，於殘餘物內加入 4 N 鹽酸於乙酸乙酯之溶液(2 毫升)，沈澱藉過濾收集及循序以二異丙基醚及乙酸乙酯洗滌，而獲得 3-胺基噻唑-3-羧酸甲酯(0.53 克，產率：61%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z ；148 $[M+H]^+$

● 參考例 B17

(1)於 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟-甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(與參考例 A12 所得化合物之乙酯相對應；5.35 克)於四氯化碳(73 毫升)之溶液內，加入 N-溴丁二醯亞胺(N-bromosuccinimide)(6.21 克)及 2,2'-偶氮貳異丁腈(2,2'-azobisisobutyronitrile)(96 毫克)，將混合物於 85°C(外部溫度)攪拌 18 小時。冷卻至室溫後，反應混合物經希萊特過濾，將濾液於真空下濃縮。所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯=80/20 至 65/35)，而獲得 2-溴甲基-6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟-甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(4.72 克，產率：75%)，呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ；538/540 $[M+H]^+$

(2)於如上步驟(1)所得化合物(4.72 克)於二甲基甲醯胺(50 毫升)之溶液內，加入乙酸鉀(2.58 克)，將混合物於 60°C 攪拌 1.5 小時。冷卻至室溫後，反應混合物以乙酸乙

酯稀釋，於殘餘物內加水。有機層經分離，循序以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 80/20 至 60/40)，而獲得 2-乙醯氧基甲基-6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶 (1.86 克，產率：41%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ；518/520 $[M+H]^+$

(3)於如上步驟(2)所得化合物(1.86 克)於乙醇四氫呋喃(30 毫升/30 毫升)之溶液內，加入 21%乙氧化鈉於乙醇溶液(2.5 毫升)，將混合物於 60°C 攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，於其中添加水性稀鹽酸溶液。有機層經分離及以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 85/15 至 55/45)，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-三氟甲基苯基)-2-羥基甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶(1.05 克，產率：62%)，呈無色固體。

MS(APCI) m/z ；476/478 $[M+H]^+$

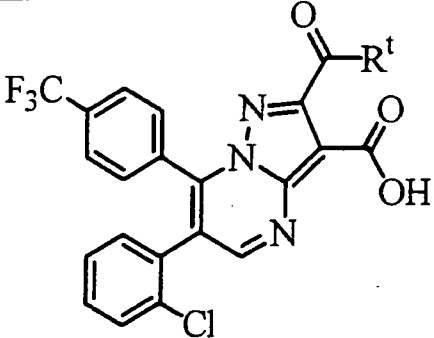
(4)將如上步驟(3)所得化合物(1.03 克)以參考例 A1-(4)所述之相同方式處理，而獲得 3-羧基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-羥基甲基-吡啶并[1,5-a]嘧啶(894 毫克，產率：92%)，呈灰黃色固體。

MS(APCI) m/z ；448/450 $[M+H]^+$

參考例 B18 至 B20

將參考例 B17-(3)所得化合物以實例 B33 所述之相同方式處理，將反應產物及相對應之胺以實例 A5 所述相同方式處理，然後將反應產物以參考例 A1-(4)所述相同方式處理，獲得下表 35 所示化合物。

表 35

		
參考例編號	R ^t	物化性質等
B18	NH ₂	粉末
B19	-NHCH ₃	粉末
B20	-N(CH ₃) ₂	粉末

參考例 B21

於參考例 A30 所得化合物(1.00 克)及三乙胺(1.33 毫升)於二氯甲烷(20 毫升)之溶液內，於以冰冷卻下加入三光氣(triphosgene)(350 毫克)，將混合物於室溫攪拌 1.5 小時。於反應混合物添加 0.5 M 氨於二噁嘧之溶液(20 毫升)，將混合物於室溫攪拌 30 分鐘。於反應混合物內加水，混合物以氯仿萃取。有機層以硫酸鎂脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑：己烷/乙酸乙酯 = 65/35 至 20/80)，而獲得 3-乙氧基羰基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-脲基吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.70 克，產率：64%)，呈無色粉末。

MS(APCI) m/z ; 504/506 [M+H]⁺

參考例 B22

(1)於參考例 B16-(2)所得化合物(100 毫克)於乙醇(3 毫升)之溶液內，加入羥基胺鹽酸鹽(236 毫克)及碳酸鈉(360 毫克)，將混合物回流加熱 17 小時。冷卻至室溫後，於反應混合物內加入水性飽和碳酸氫鈉溶液及水，將混合物以氯仿萃取。將有機層於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 90/10 至 50/50)，而獲得 3-羥基亞胺基噻環丁烷(93 毫克，產率：80%)，呈無色固體。

(2)於氮氣氣氛下，於氫化鋁鋁(58 毫克)於四氫呋喃(2 毫升)之溶液內，於以冰冷卻下逐滴加入如上步驟(1)所得化合物(93 毫克)於四氫呋喃(1.5 毫升)之溶液，將混合物於室溫攪拌 1 小時。於反應混合物內，於以冰冷卻下循序添加水(60 微升)，水性 15%氫氧化鈉溶液(60 微升)及水(120 微升)，將混合物於室溫攪拌。反應混合物經希萊特過濾，將濾液於真空下濃縮，而獲得 3-胺基噻環丁烷，呈粗產物。

參考例 B23

(1)將參考例 B1 所得化合物以參考例 A14B 所述之相同方式處理，然後將反應產物以參考例 A14-(3)所述相同方式處理，而獲得 2-苄硫基-7-氯-6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基吡啶并[1,5-a]嘧啶，呈粉末。

MS(APCI) m/z ; 458/460 [M+H]⁺

(2)將如上步驟(1)所得化合物(1.0 克)、[1,1'-貳(二苯基

磷基)鐵萃]二氯化鈹(II)-二氯甲烷錯合物(63 毫克)、磷酸鉀(1.4 克)及 4-氟苯基二羥基硼酸(339 毫克)於 1,4-二噁山(25 毫升)之溶液於 80°C 攪拌 16 小時。冷卻至室溫後，於反應混合物內加水，將混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及過濾。將濾液於真空下濃縮，所得粗產物於矽氧凝膠藉管柱層析術純化(溶劑；己烷/乙酸乙酯 = 2/1 至 1/1)，而獲得 2-苄硫基-6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-氟苯基)吡啶并[1,5-a]嘧啶(865 毫克，產率：76%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z；518/520 $[M+H]^+$

(3)將如上步驟(2)所得化合物(854 毫克)以參考例 B3 所述相同方式處理，然後將反應產物以實例 B4 所述之相同方式處理，而獲得 6-(2-氯苯基)-3-乙氧基羰基-7-(4-氟苯基)-2-胺磺醯基吡啶并[1,5-a]嘧啶(670 毫克，產率：78%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z；475/477 $[M+H]^+$

(4)將如上步驟(3)所得化合物(660 毫克)以實例 B2-(1)所述相同方式處理，而獲得 3-羰基-6-(2-氯苯基)-7-(4-氟苯基)-2-胺磺醯基吡啶并[1,5-a]嘧啶(318 毫克，產率：56%)，呈粉末。

MS(APCI) m/z；447/449 $[M+H]^+$

參考例 B24 至 B28

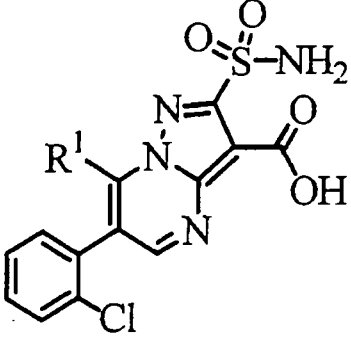
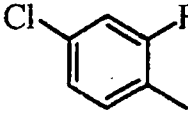
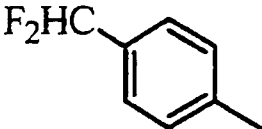
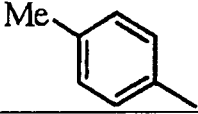
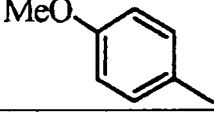
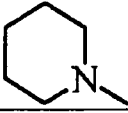
1)參考例 B24 至 B25：相對應之起始物料係以如參考例 B1 至 B3、實例 B4 及實例 B2-(1)所述之相同方式循序

處理，獲得下表 36 所示化合物。

2)參考例 B26 至 B27：相對應之起始物料係以如參考例 B23 所述相同方式處理，獲得下表 36 所示化合物。

3)參考例 B28：相對應之起始物料係以如參考例 B23-(1)及參考例 A14-(4)至(5)所述之相同方式循序處理，獲得下表 36 所示化合物。

表 36

		
參考例編號	R ¹	物化性質等
B24		粉末
B25		粉末
B26		粉末
B27		粉末
B28		粉末

實驗例 1

[人 CB1 受體結合檢定分析]

(1)人 CB1 受體之準備(膜部分)：

材料)

人 CB1-表現細胞系：hCB1/CHO(#ES-100-C，優洛克林(Euroscreen))

培養基：F-12(GIBCO#11765-062)、10%胎牛血清、400 微克/毫升貞提辛(Geneticin)(GIBCO#11811-031)、100 單位/毫升青黴素(Penicillin)、100 微克/毫升鏈黴素(Streptomycin)(GIBCO#15140-122)

緩衝液 A：50 mM tris-HCl(pH 7.5)含有伸乙基二胺四乙酸(2.5 mM)、 $MgCl_2$ (5 mM)及蔗糖(200 mM)

方法)將於前述培養基中培養之受體表現細胞以磷酸鹽緩衝液洗滌(兩次)，以冰冷卻下或 4°C(下列程序也係於同溫進行)於其中添加緩衝液 A(2 毫升)。使用細胞刮取器收集細胞，藉微梢端型超音波振盪器處理 20 秒(脈衝開：2 秒，脈衝關：1 秒)及離心(500 x g，15 分鐘)。上清液經分離及離心(43000 x g，60 分鐘)。將所得丸粒懸浮於緩衝液 A，使用波特(potter)型均化器均化。於均質液內加入等量 80%甘油及儲存於-80°C。

(2)CB1 受體結合檢定分析之程序：

材料)

緩衝液 B：50 mM tris-HCl(pH 7.5)含有伸乙基二胺四乙酸(2.5 mM)、 $MgCl_2$ (5 mM)及牛血清白蛋白(2 毫克/毫升，不含脂肪酸，希格瑪(SIGMA)-A7030)

緩衝液 C：50 mM tris-HCl(pH 7.5)含有伸乙基二胺四乙酸(2.5 mM)、 $MgCl_2$ (5 mM)及牛血清白蛋白(2 毫克/毫

升，希格瑪-A7906)

包衣溶液：0.3%伸乙基亞胺聚合物

放射性配體： $[^3\text{H}]$ -CP55940(30 nM，7992 dpm/微升，伯金愛瑪(PerkinElmer)，#NET-1051)係經由以緩衝液 B 稀釋 8.3 μM 放射性配體溶液而製備

方法)檢定分析孔板(96 孔，康寧柯斯塔(Corning Costar)，代碼#3371)之各孔填充以緩衝液 B(140 微升)、各試驗化合物於二甲亞碸之溶液(20 微升，終濃度：0.1%)、放射性配體(20 微升)及膜製劑(20 微升，0.5 至 8.0 微克/20 微升)，將混合物於室溫培養 90 分鐘來進行結合反應。反應混合物通過以前述包衣溶液預先浸泡之優尼斐特(Unifilter) GF/B(派克(Packard)#6005177)過濾來收集膜部分。將孔板以緩衝液 C 洗滌(200 微升 x10 次)，於 50°C 乾燥 1 小時，添加微閃爍計(Microscinti) 40(40 微升/孔)至各孔。藉閃爍計數器(桌上型計數器(Top Count) NXT，派克公司)量化所結合的放射性標記。使用微軟公司(Microsoft) Excel 2000(微軟公司)基於量化放射性標記活性，計算各試驗化合物對放射性配體與 CB1 受體結合之 IC_{50} 值。

(3)結果：

各試驗化合物之 IC_{50} 值顯示於下表 37。同時各符號(++及+++)定義如下：

++：10 nM < IC_{50} < 100 nM

+++：10 nM > IC_{50}

表 37

試驗化合物(實例編號)	CB1 受體結合活性(IC ₅₀)
實例 A5	++
實例 A10	++
實例 A13	++
實例 A15	++
實例 B6	++
實例 B12	++
實例 B14	+++
實例 B15	+++
實例 B23	+++
實例 B26	++
實例 B30	++

實驗例 2

[試驗化合物對人 CB1 受體之選擇性]

(1)材料及方法

a)人 CB1 受體結合檢定分析：結合檢定分析係以如實驗例 1 所述之相同方式進行。

b)人 CB2 受體結合檢定分析：結合檢定分析係以如實驗例 1 所述之相同方式進行，但使用表現人 CB2 之 CHO 細胞系-(hCB2/CHO)來替代 hCB1 細胞系。各試驗化合物對放射性配體結合至 CB2 受體之 IC₅₀ 值係以實驗例 1 之相同方式計算。此外，對 CB1 受體之選擇性係以對 CB2 之 IC₅₀ 值/對 CB1 之 IC₅₀ 值之比值評估。

(2)結果：各試驗化合物之選擇性顯示於下表 38。同時，表中符號(++及+++)係與實驗例 1 之定義相同。

表 38

試驗化合物 (實例編號)	CB1 受體結合活性 (IC ₅₀)	選擇性
實例 A3	++	>500
實例 A140	+++	
實例 A146	++	
實例 A175	++	
實例 B32	+++	
實例 B36	+++	
實例 B62	++	
實例 B74	+++	
實例 B84	++	

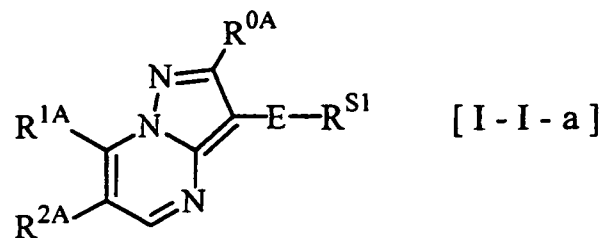
工業應用性

本發明化合物 [I] 可用於治療及/或預防多種 CB1 受體媒介之疾病，諸如精神病包括精神分裂。本發明之化合物 [I] 也可用於戒斷慢性治療、酒精成癮或藥物濫用。此外，本發明之化合物 [I] 可用作為止痛活性提升劑或戒煙劑。

102年7月22日修正
劃線頁(本)

十、申請專利範圍：

1. 一種式 [I-I-a] 之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中，

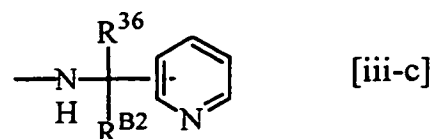
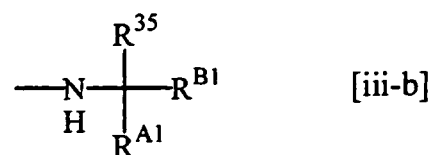
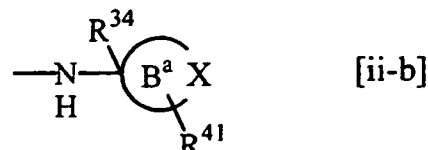
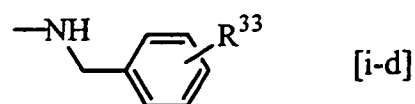
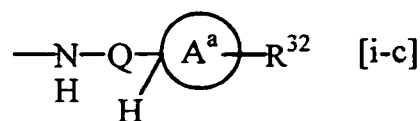
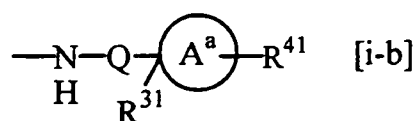
R^{1A} 為 (a) 視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、二氟-C₁₋₆ 烷基、三氟-C₁₋₆ 烷基、及二(-C₁₋₆ 烷基)胺基中之基團取代之苯基或 (b) 視需要經選自於 C₁₋₆ 烷基、三氟-C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基中之基團取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮雜單環基，

R^{2A} 為視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子及氰基中之基團取代之苯基，

R^{0A} 為 (a) 氫原子；(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C₁₋₆ 烷基；(c) C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基；(d) 胺基-C₁₋₆ 烷基，該基團於胺基部分視需要經 1 至 2 個 C₁₋₆ 烷基取代；(e) 視需要經選自於 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基及 C₁₋₆ 烷基磺醯基中之基團取代之胺基；(f) 4 員至 6 員含氮脂肪族雜單環基；或 (g) 視需要經羥基取代之 C₁₋₆ 烷氧基，

E 為下式基團：-C(=O)- 或 -SO₂-，

R^{S1} 為下式 [i-b]、[i-c]、[i-d]、[ii-b]、[iii-b] 或 [iii-c] 之基團：



環 A^a 為 (a) C_{3-8} 環烷基或 (b) 稠合至苯環之 C_{5-6} 環烷基， Q 為單鍵或亞甲基，

環 B^a 為透過其環碳原子鍵結至相鄰氮原子之 4 員至 7 員脂肪族雜單環基， X 為硫原子、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、氧原子或下式基團： $-\text{NR}^k-$ ， R^k 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺磺醯基、或視需要經 1 個或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，

R^{31} 為 (a) 氰基、(b) C_{1-6} 烷基、(c) 羥基- C_{1-6} 烷基、(d) 視需要於胺基部分經 C_{1-6} 烷基羰基、二($-\text{C}_{1-6}$ 烷基)胺磺醯基、 C_{1-6} 烷基磺醯基或二(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基取代之胺基- C_{1-6} 烷基、(e) 羧基- C_{1-6} 烷基、(f) 羧基、(g) C_{1-6} 烷氧基羰基、(h) 視需要經 1 至 2 個選自於 C_{1-6} 烷基及二(C_{1-6} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基之基團取代之胺甲醯基、(i) 或下式基團：

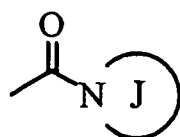


R^{41} 為氫原子、胺基或下式基團： $R^{xa}CONH-$ ， R^{xa} 為 (a) 氫原子，(b) 視需要經 1 至 3 個選自於鹵素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基磺醯基及吡啶基之基團取代之 C_{1-6} 烷基，(c) 視需要經苯基取代之 C_{1-6} 烷氧基，(d) C_{3-8} 環烷基，(e) 視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、三鹵- C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基中之基團取代之苯基，(f) 視需要經 1 或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基或 (g) 視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基及三鹵- C_{1-6} 烷基中之基團取代之飽和或不飽和 4 員至 7 員含氮雜單環基，

R^{32} 為羥基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺基或下式基團： $R^{xa}CONH-$ ，

R^{33} 為羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基，

R^{34} 為 (a) 氰基、(b) C_{1-6} 烷基、(c) 羥基- C_{1-6} 烷基、(d) 胺基- C_{1-6} 烷基、(e) 羧基- C_{1-6} 烷基、(f) 羧基、(g) C_{1-6} 烷氧基羰基、(h) 視需要經 1 至 2 個選自於 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、三鹵- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基中之基團取代之胺甲醯基、(i) 下式基團：



或 (j) 下式基團：

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-甲基環己基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-甲基環丙基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(1-氟基環戊基)胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(1-氟基環己基)胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(4-胺甲鹽基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；

2-乙鹽胺基-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯-2-氟苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]-2-(1-吡咯啶基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-[1-(胺甲鹽基環己基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(4-胺甲鹽基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽

基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-[1-(羧基環己基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[[1-[N-[2-(N,N-二甲基胺基)乙基]胺甲鹽基]環己基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(N-甲基胺甲鹽基)環己基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(N,N-二甲基胺甲鹽基)環己基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(1-羧基-2-甲基丙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(1-羧基-2-苯基乙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(1-羧基-2-甲基丙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(α -羧基苄基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

(S)-3-[N-(1-羧基-2-甲基丙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-羧基-1-甲基乙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(α -羧基苄基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)

吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-羧基-1-甲基乙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-羧基-2-苯基乙基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(4-羧基-1-環己基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(4-羧基苄基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(3-羧基苄基)胺甲鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-(1-氟基環己基)胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-甲氧基羰基環己基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(甲基磺鹽基胺基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-[N-甲基-N-(甲基磺鹽基)胺基]-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-甲基吡啶-1-基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(3-甲氧基吡咯啶-1-基)-3-[N-[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(1-甲氧基羰基環己基)胺磺鹽基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

3-[N-(1-羧基環己基)胺磺鹽基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲氧基羰基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-甲基-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(3-羥基-2-甲基丙-2-基)胺甲鹽基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-羥基甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-三氟甲基-3-[N-(4-甲基

-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-乙氧基-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-3-[N-(4-甲基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(3-甲氧基羰基-1,1-二酮基硫雜環丁烷-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-氰基環己基)胺甲鹽基]-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(2-羥基乙氧基)-3-[N-(3-甲基-1,1-二酮基-四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-2-(2-羥基乙氧基)-3-[N-(3-甲基-1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(3-甲基-1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-2-(二氟甲基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-(3-甲基-1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-[N-(3-甲基

-1,1-二酮基四氫噻吩-3-基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

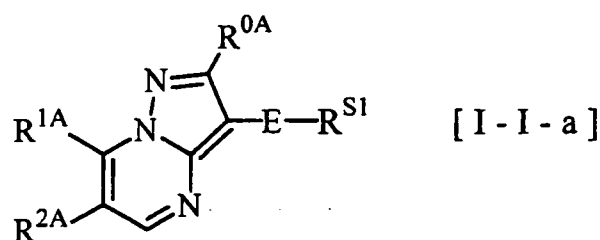
6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[4-(N-甲基胺甲鹽基)-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；

6-(2-氯苯基)-3-[N-[4-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲鹽基]-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基]胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶；以及

6-(2-氯苯基)-3-[N-[4-[N-(2,2,2-三氟乙基)胺甲鹽基]-1,1-二酮基四氫硫哌喃-4-基]胺甲鹽基]-7-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶

或其醫藥上可接受之鹽。

3. 一種醫藥組成物，包含作為活性成分之式[I-I-a]吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物或其醫藥上可接受之鹽：



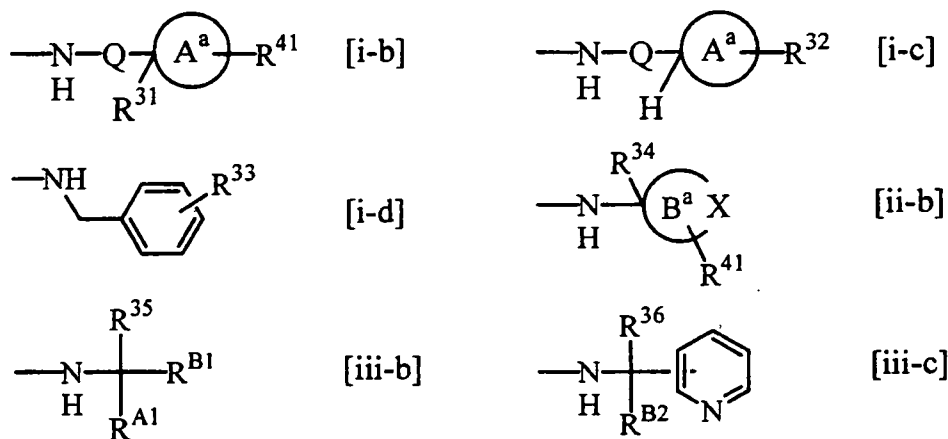
其中，

R^{1A} 為(a)視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、二氟-C₁₋₆ 烷基、三氟-C₁₋₆ 烷基、及二(C₁₋₆ 烷基)胺基中之基團取代之苯基或(b)視需要經選自於 C₁₋₆ 烷基、三氟-C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷氧基中之基團取代之飽和或不飽和 5 員至 6 員含氮雜單環基，

R^{0A} 為 (a) 氫原子；(b) 視需要經 1 至 3 個鹵素原子取代之 C_{1-6} 烷基；(c) C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基；(d) 胺基- C_{1-6} 烷基，該基團於胺基部分視需要經 1 至 2 個 C_{1-6} 烷基取代；(e) 視需要經選自於 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基及 C_{1-6} 烷基磺醯基中之基團取代之胺基；(f) 4 員至 6 員含氮脂肪族雜單環基；或 (g) 視需要經羥基取代之 C_{1-6} 烷氧基，

R^{S1} 為下式 [i-b]、[i-c]、[i-d]、[ii-b]、[iii-b] 或 [iii-c]

團：



環 B^a 為透過其環碳原子鍵結至相鄰氮原子之 4 員至 7 員脂肪族雜單環基，X 為硫原子、-SO-、-SO₂-、氧原子或下式之基團：-NR^k-，R^k 為 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、視需要經 1 個或 2 個 C₁₋₆ 烷基取代之胺磺醯基、或視需要經 1 個或

2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲鹽基，

R^{31} 為 (a) 氰基、(b) C_{1-6} 烷基、(c) 羥基- C_{1-6} 烷基、(d) 視需要於胺基部分經 C_{1-6} 烷基羰基、二(C_{1-6} 烷基)胺磺鹽基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基或二(C_{1-6} 烷基)胺甲鹽基取代之胺基- C_{1-6} 烷基、(e) 羧基- C_{1-6} 烷基、(f) 羧基、(g) C_{1-6} 烷氧基羰基、(h) 視需要經 1 至 2 個選自於 C_{1-6} 烷基及二(C_{1-6} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基之基團取代之胺甲鹽基、(i) 或下式之基團：

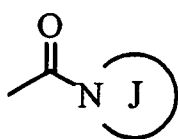


R^{41} 為氫原子、胺基或下式之基團： $R^{xa}CONH-$ ， R^{xa} 為 (a) 氫原子，(b) 視需要經 1 至 3 個選自於鹵素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基磺鹽基及吡啶基之基團取代之 C_{1-6} 烷基，(c) 視需要經苯基取代之 C_{1-6} 烷氧基，(d) C_{3-8} 環烷基，(e) 視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基、三鹵- C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基中之基團取代之苯基，(f) 視需要經 1 或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺基或 (g) 視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、氰基、 C_{1-6} 烷基及三鹵- C_{1-6} 烷基中之基團取代之飽和或不飽和 4 員至 7 員含氮雜單環基，

R^{32} 為羥基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、胺基或下式之基團： $R^{xa}CONH-$ ，

R^{33} 為羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基，

R^{34} 為 (a) 氰基、(b) C_{1-6} 烷基、(c) 羥基- C_{1-6} 烷基、(d) 胺基- C_{1-6} 烷基、(e) 羧基- C_{1-6} 烷基、(f) 羧基、(g) C_{1-6} 烷氧基羰基、(h) 視需要經 1 至 2 個選自於 C_{1-6} 烷基、羥基- C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、三鹵- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-6} 烷基磺醯基及二(C_{1-6} 烷基)胺基- C_{1-6} 烷基中之基團取代之胺甲醯基、(i) 下式基團：



或 (j) 下式之基團：



環 J 為視需要含有氧原子作為氮原子以外之雜原子之飽和或不飽和含氮 4 員至 7 員雜單環基，

R^{35} 為羥基- C_{1-6} 烷基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或視需要經 1 或 2 個 C_{1-6} 烷基取代之胺甲醯基，

R^{A1} 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、視需要經 1 至 2 個選自於鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基及三鹵- C_{1-6} 烷基中之基團取代之苯基、或苄基，

R^{B1} 為氫原子或 C_{1-6} 烷基，

R^{36} 為 C_{1-6} 烷基或胺甲醯基，

R^{B2} 為氫原子或 C_{1-6} 烷基，

但排除 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(4-氯基-4-四氫硫嘧啶基)胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶；及 6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-3-[N-[1-(2-吡啶基)乙基]胺甲鹽基]吡唑并[1,5-a]嘧啶。

4. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其為 CB1 受體媒介之疾病之預防及/或治療劑。
5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中，該 CB1 受體媒介之疾病為精神病包括精神分裂、焦慮症、緊張、憂鬱症、癲癇、神經退化病症、脊髓小腦束病症、認知障礙、顱腦創傷、恐慌發作、周邊神經病變、青光眼、偏頭痛、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、杭丁頓氏病(Huntington's disease)、雷諾氏症候群(Raynaud's syndrome)、震顫、強迫症、健忘症、老年癡呆、胸腺病症、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)、遲發性運動困難、躁鬱症、癌症、藥物誘發之運動困難、肌張力不全、敗血性休克、出血性休克、血壓過低、失眠症、免疫疾病包括發炎、多發性硬化症、嘔吐、腹瀉、氣喘、食慾障礙諸如貪食-厭食症、厭食症、肥胖、非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)、記憶力障礙、泌尿系統病症、心血管病症、不孕症、感染、脫髓鞘相關疾病、神經發炎、病毒性腦炎、腦血管發作、肝硬化或胃腸道病症包括腸道通過障礙。

6. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其為慢性治療、酒精成癮或藥物濫用之戒斷劑。
7. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其為止痛藥或麻醉藥之止痛活性增強劑。
8. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其為戒煙劑(戒斷抽煙成癮或尼古丁成癮)。
9. 一種如申請專利範圍第 1 之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，係用於製造由 CB1 受體拮抗劑所調節之疾病、病情或病症之治療用藥。
10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，該化合物係為 3-[N-(4-胺甲醯基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲醯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶。
11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，該化合物係為 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-氯基環戊基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶。
12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，該化合物係為 6-(2-氯苯基)-7-(4-氯苯基)-3-[N-(1-氯基環己基)胺甲醯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶。
13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，該化合物係為 3-[N-(4-胺甲醯基-1,1-二酮基-四氫硫哌喃-4-基)胺甲醯基]-6-(2-氯苯基)-7-(4-三氟甲基苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶。