

# 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：97125463

A61K 31/506 (2006.01)

※ 申請日期：97.7.4

※IPC 分類：~~C07D~~A61K

C07D 401/2 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 403/04 (2006.01)

非鹼性黑素濃集荷爾蒙受體-1 拮抗劑及方法

C07D 405/04

NON-BASIC MELANIN CONCENTRATING HORMONE RECEPTOR-1  
ANTAGONISTS AND METHODS

A61P 3/10 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商必治妥美雅史谷比公司

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中文/英文)

蘇珊 E. 芭芭可

BABAJKO, SUZANNE E.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州普林斯頓市第 206 號州線路第 4000 號郵政信箱

P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD,

PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 菲利浦 D 史丹  
STEIN, PHILIP D.
2. 雪倫 N 畢沙哈  
BISAHA, SHARON N.
3. 賽林 阿曼德  
AHMAD, SALEEM
4. 吳克揚  
NGU, KHEHYONG
5. 威廉 N 瓦許博恩  
WASHBURN, WILLIAM N.

國 籍：(中文/英文)

- 1-5.均 美國 U.S.A.

#### 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. 美國；2007 年 07 月 06 日；60/948,213

2. 美國；2008 年 06 月 18 日；12/141,228

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於非鹼性黑素濃集荷爾蒙受體-1 (MCHR1) 拮抗劑，含有 MCHR1 拮抗劑之醫藥組合物，及採用此種 MCHR1 拮抗劑治療糖尿病、肥胖及相關疾病之方法。

### 【先前技術】

數條藥理學與基因証據支持黑素濃集荷爾蒙受體-1 (後文 "MCHR1") 作為食物攝取與體重之調制劑之角色。黑素濃集荷爾蒙 (MCH) 之中樞投藥會在大白鼠與老鼠兩者中增加食物攝取與體重。MCH 之慢性 ICV 灌注會在老鼠中造成經增加之食物攝取，且最終為肥胖，然而 MCH 肽拮抗劑之灌注係在飲食引致之肥胖老鼠中阻斷 MCH 所引致之食物攝取，且造成體重損失及經降低之進食。

MCH 肽與受體兩者之表現係藉由營養狀態調制。MCH mRNA 係在攝食過度肥胖老鼠 (ob/ob) 與經斷食之動物兩者中向上調節。關於 MCH 肽之基因之標的瓦解會造成攝食不足與消瘦。MCHRI 基因之瓦解會造成消瘦、經改變之新陳代謝作用及伴隨著溫和攝食過度之過度運動。反之，MCH 肽之過度表現會造成攝食過度、肥胖及糖尿病。小分子 MCHR1 拮抗劑已被証實會在齧齒動物體重與進食模式中，於口腔與腹膜腔內兩者投藥之後造成體重損失；*Eur. J. Pharmacol.*, 438: 129-135 (2002)，*Nat. Med.*, 8: 825-830 (2002)，*Eur. J. Pharmacol.*, 497: 41-47 (2004)。

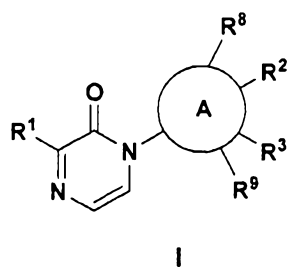
已揭示許多非肽 MCHR1 拮抗劑。對於每一個之種屬範圍

係反映出關於配位體辨識為MCHR1催動劑所需要標準之共同認知。MCHR1專利揭示內容之最近回顧係藉由下列說明強調此等結構之共同性；"遍佈在整個MCH專利文獻中者係為包含對芳基或雜芳基及鹼性胺官能基之連結基所連接之中心骨架之分子。" (Kowalski, T.J. 等人, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 13: 1113-1122 (2004))。此等種屬之藥效基團模式係一致地假想一個在拮抗劑配位體之鹼性胺中心與受體之天門冬胺酸123間之假設前提靜電交互作用，其係於推測上被設想到會競爭MCH肽催動劑之精胺酸14與MCHR1受體之天門冬胺酸123間之強制性交互作用 (Ulven, T., *J. Med. Chem.*, 48: 5684-5697 (2005))。但是，在MCHR1拮抗劑中併入此鹼性胺會實質上增加結合至標的外離子通道與生物源胺受體之可能性。

根據本發明，係提供一系列新穎高親和力選擇性MCHR1拮抗劑，其中結合親和力不會依賴對大部份所揭示之MCHR拮抗劑為共同之鹼性胺官能基之加入。因此，鹼性中心之不存在係大為降低標的外交互作用之可能性，譬如結合至其他生物源胺受體，以及結合至離子通道，譬如在心臟中之HERG受體。對於HERG受體之親和力之降低/廢止是特別重要的，因為配位體佔領係與致命節律不齊之引發有關聯。

### 【發明內容】

在本發明之一項具體實施例中，係提供式I化合物或其藥學上可接受之鹽



其中

Ⓐ 為次苯基環或雜芳基環，其係為單環狀環或雙環狀環，其含有一或兩個氮原子或一個氧原子；

$R^1$  為 Z-Y-X-，其中

X 為 O、S、 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}-$  或  $-\overset{\text{O}}{\text{S}}=0$ ；

Y 為鍵結、3-至 6-員環烷基或烷基鏈；且

Z 為芳基，譬如苯基與萘基，或雜芳基，譬如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋唑基，或其他"雜芳基"；

$R^2$  為 -E-G-(J)<sub>m</sub>，其中 m 為整數 1 至 3；

E 為 O、S 或鍵結；

G 為低碳烷基、苯基烷基、環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基、環烷氧基、烷基環烷氧基或環烷氧基烷基；

各 J 係獨立為氫、羥基、CN、 $-\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{SOR}^7$ 、低碳烷基、低碳烷氧基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{O}-$ 、 $-\text{COOR}^5$  (其中  $\text{R}^5$  為 H、 $\text{C}_{1-3}$  烷基或環烷基) 或  $-\text{CO-NR}^{5a}\text{R}^6$ ，其中  $\text{R}^{5a}$  與  $\text{R}^6$  各獨立選自 H、 $\text{C}_{1-3}$  烷基或環烷基，或  $\text{R}^{5a}$  與  $\text{R}^6$  一起採用可為丙烷二基、丁烷二基或戊烷二基，以和彼等所連接之 N 原子形成 4、5-或 6-員環狀胺，譬如一氮四環基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基或六氫吡嗪基，視情況被如關於"雜環基"所述之

取代基取代；

$R^7$  為低碳烷基；

$R^3$  為  $C_{1-6}$  烷基、環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵素、氫、 $-S-C_{1-6}$  烷基、CN、 $CF_3O$  或  $CF_3$ ；

且其中  $R^2$  與  $R^3$  可一起採用，以形成 5- 至 7- 員環，其係為飽和、不飽和或部份不飽和，且可包含 E 雜原子，其係為 O，或 0、1 或 2 個 N 原子，該環係被一或兩個  $-O-G-(J)_m$  基團取代，其中至少一個 J 為 OH，及視情況如關於 " 烷基 "、" 芳基 " 或 " 雜芳基 " 所述之其他取代基，譬如烷基及 / 或 OH 取代；

其附帶條件是，在  $\textcircled{A}$  為次苯基環之情況下，E-G 與  $R^3$  不為相同之未經取代之低碳烷氧基，而當 G 為低碳烷基及 J 為 H 時， $R^3$  不為氫；且

$R^8$  與  $R^9$  各獨立為氫、鹵素或低碳烷基；

包括其酯類，其前體藥物，其溶劑合物，及其所有立體異構物。

任何前述 Z 部份基團可無論是未經取代，或被 1、2 或 3 個胺基、鹵基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷胺基、二- $C_{1-3}$  烷胺基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  硫基烷基、 $C_{1-3}$  三氟烷氧基、三氟甲基、環烷基、環烷氧基或雜芳基 (譬如吡啶基) 取代，或被如關於 " 芳基 "、" 雜芳基 " 或 " 烷基 " 所述之任何取代基取代。

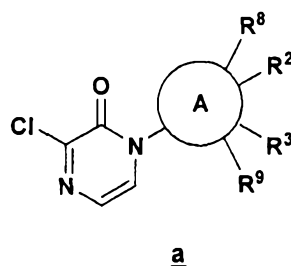
關於在環狀胺形式中之 J 基團之取代基實例包括但不限於低碳烷基、低碳烷氧基、OH、 $CF_3$  或  $CF_3O$ ，或如關於 " 烷基 " 與 " 雜芳基 " 所述之其他取代基。

於本發明之進一步方面，係提供一種醫藥組合物，其含

有治療上有效量之如上文定義之本發明式I化合物，伴隨著藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

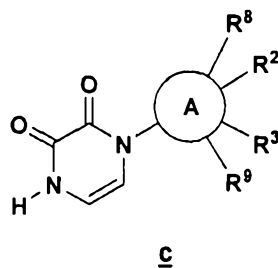
亦提供一種在有需要之哺乳動物(譬如人類、狗或貓)中治療糖尿病、肥胖及其他涉及MCHR1之相關症狀之方法，其包括對該哺乳動物投予治療上有效量之如上文定義之本發明式I化合物之步驟。

本發明亦提出一或多種製造本發明式I化合物之方法。於一項具體實施例中，係提供一種製備本發明式I化合物之方法，其中係使化合物a



與Z-Y-X<sup>1</sup>H (b) (X<sup>1</sup> = O 或 S)，較佳為Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>1</sup>H (n = 0, 1, 2 或 3)之鹼金屬鹽反應。

於本發明之另一項具體實施例中，係提供一種製備本發明式I化合物之方法，其中係使化合物c



與Z-Y-X<sup>1</sup>H (b)，較佳為Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sup>1</sup>H (n = 0, 1, 2 或 3)，且較佳係於活化劑存在下反應。

本發明係針對此等以及後文所述之其他重要目的。

### 發明詳述

本申請案係提供根據式I之化合物，包括其所有立體異構物、溶劑合物、前體藥物及藥學上可接受之形式。此外，本申請案係提供醫藥組合物，其含有單獨之至少一種根據本發明式I之化合物，及視情況選用之至少另一種治療劑。最後，本申請案係提供藉由投予治療上有效劑量之如上文定義之根據本發明式I之化合物，治療患有MCHR-1所調制疾病或病症之病患之方法，該疾病或病症例如肥胖、糖尿病、抑鬱或焦慮。

### 定義

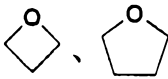
除非另有指出，否則"低碳烷基"一詞，當可於本文中單獨採用或作為另一種基團之一部份時，係包括含有1至8個碳之直鏈與分枝鏈烴類兩者，且"烷基"、"烷"、"烷基鏈"、"次烷基"或"次烷基鏈"術語，當可於本文中單獨採用或作為另一種基團之一部份時，係包括直鏈與分枝鏈烴類兩者，含有1至20個碳，較佳為1至10個碳，更佳為1至8個碳在正鏈中，譬如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三-丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一基、十二基，其各種分枝鏈異構物等，以及包含2個自由鍵結之此種基團，且因此為連結基團，意即"次烷基"，以及包含1至4個取代基之此種基團，該取代基譬如鹵基，例如F、Br、Cl或I，或CF<sub>3</sub>、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳烷基、芳烷基氧基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、羥基、羥烷基、鹽基、烷鹽

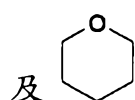
基、雜芳基、雜芳基氧基、環雜烷基、芳基雜芳基、芳基烷氧羰基、雜芳烷基、雜芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳氧基芳基、烷基醯胺基、烷醯胺基、芳基羰基胺基、硝基、氰基、硫醇、鹵烷基、三鹵烷基及/或烷硫基。

除非另有指出，否則"環烷基"或"低碳環烷基"術語，當可於本文中單獨採用或作為另一種基團之一部份時，係包括飽和或部份不飽和(含有1或2個雙鍵)環狀烴基團，含有1至3個環，其中任一個可視情況為螺取代之環烷基，包括單環烷基、雙環烷基及三環烷基，含有總計3至20個碳形成該環，較佳為3至10個碳形成該環，且其可經稠合至1或2個如關於芳基所述之芳族環，其包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環癸基及環十二基、環己烯基，



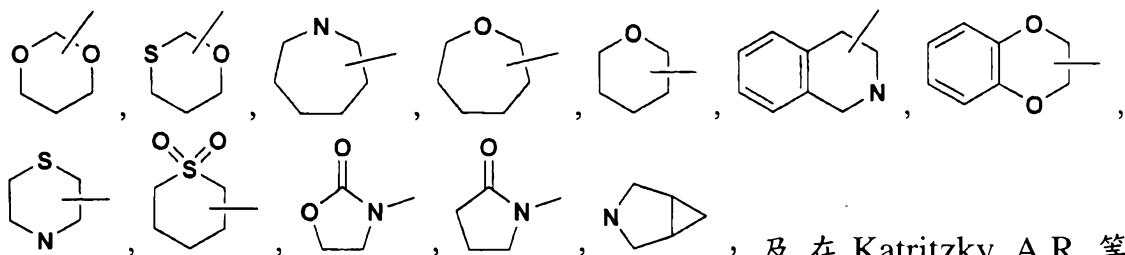
以及包含2個自由鍵結之此種基團，且因此為連結基團，其中任一個基團可視情況被1至4個取代基取代，取代基譬如鹵素、烷基、烷氧基、羥基、芳基、芳氧基、芳烷基、環烷基、烷基醯胺基、烷醯胺基、酮基、醯基、芳基羰基胺基、硝基、氰基、硫醇及/或烷硫基，及/或關於"烷基"所提出之任何取代基。

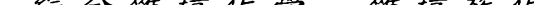
除非另有指出，否則"環烷氧基"或"低碳環烷氧基"術語，當於本文中單獨採用或作為另一種基團之一部份時，係表示含有氧在環中之4-, 5- 或 6-員飽和環，且包括 .



及, 以及包含2個自由鍵結之此種基團，且因此為連結基團，且其可視情況被1或兩個如關於環烷基所述之任何取代基取代。

"雜環并"、"雜環"、"雜環基"、"雜環族"或"環雜烷基"環術語，當可於本文中使用时，表示未經取代或經取代之安定4-至7-員單環狀環系統，其可為飽和或不飽和，較佳為飽和或部份不飽和，且其包含碳原子，具有一至四個選自氮、氧或硫之雜原子，且其中氮與硫雜原子可視情況被氧化，而氮雜原子可視情況被四級化，及包括其中雜環係被稠合至苯環之任何雙環狀基團。此雜環可在任何會造成產生安定結構之雜原子或碳原子上被連接。此種雜環族基團之實例包括但不限於六氫吡啶基、六氫吡嗪基、酮基六氫吡嗪基、酮基六氫吡啶基、酮基四氫吡咯基、氧一氮七元烯基、一氮七元烯基、吡咯基、四氫吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、四氫吡啶基、咪啶基、二氫咪啶基、四氫咪啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、喹啶基、四氫喹啶基、異喹啶基、異四氫喹啶基、嗎福啉基、噻啶基、噻啶基、異噻啶基、噻二啶基、四氫哌喃基、硫基嗎福啉基、硫基嗎福啉基亞砷、硫基嗎福啉基砷、喹二啶基，




 , 及在 Katritzky, A.R. 等人  
 編著, 綜合雜環化學: 雜環族化合物之結構、反應、合成

及用途, Pergamon 出版社出版, New York, NY (1984); 與 Katritzky, A.R. 等人編著, *綜合雜環化學II: 文獻之回顧1982-1995*, Elsevier 科學公司出版, Tarrytown, NY (1996); 及其中之參考資料中所述之其他雜環, 以及包含2個自由鍵結之此種基團, 且因此為連結基團, 以及視情況被1至3個F、Br、Cl或I, 或CF<sub>3</sub>、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳烷基、芳烷基氧基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、羥基、羥烷基、醯基、烷醯基、雜芳基、雜芳基氧基、環雜烷基、芳基雜芳基、芳基烷氧羰基、雜芳烷基、雜芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳氧基芳基、烷基醯胺基、烷醯胺基、芳基羰基胺基、硝基、氰基、硫醇、鹵烷基、三鹵烷基及/或烷硫基取代之基團。

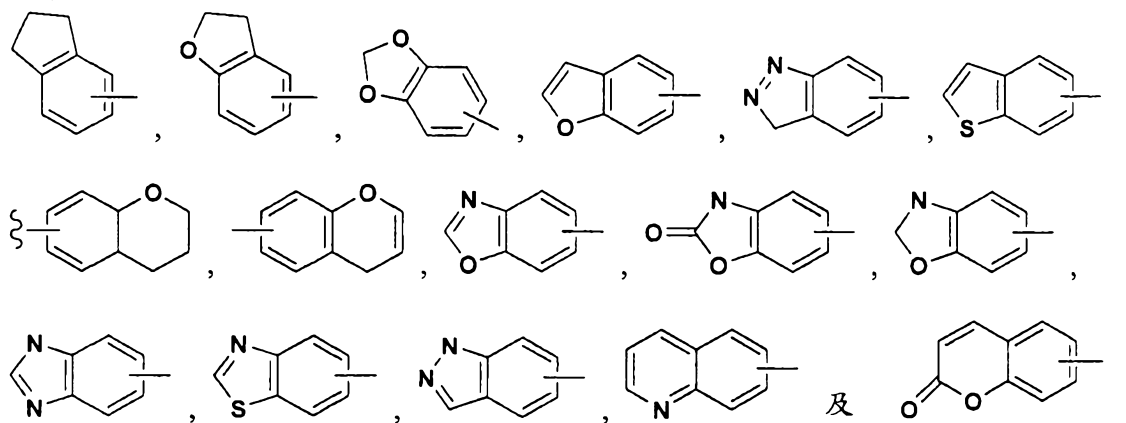
"烷醯基"一詞, 當可於本文中單獨使用或作為另一種基團之一部份時, 係指經連結至羰基之烷基。

"鹵素"或"鹵基"術語, 當可於本文中單獨使用或作為另一種基團之一部份時, 係指氯、溴、氟及碘, 其中氯或氟為較佳。

"金屬離子"一詞係指鹼金屬離子, 譬如鈉、鉀或鋰, 與鹼土金屬離子, 譬如鎂與鈣, 以及鋅與鋁。

除非另有指出, 否則"芳基"或"芳基"術語, 當可於本文中單獨採用或作為另一種基團之一部份時, 係指單環狀與雙環狀芳族基團, 含有6至10個碳在環部份中(譬如苯基或萘基, 包括1-萘基與2-萘基), 且可視情況包含一至三個經稠合至碳環或雜環(譬如芳基、環烷基、雜芳基或環雜烷基

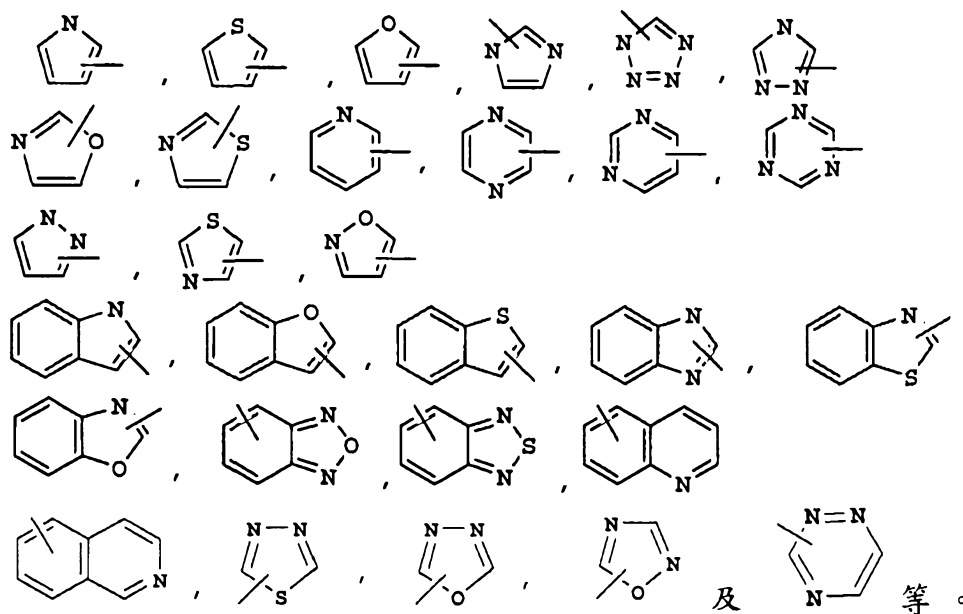
環)之其他環，例如



以及包含2個自由鍵結之基團，且因此為連結基團，且可視情況經過可採用之碳原子被1、2或3個基團取代，該基團選自氫、鹵基、鹵烷基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、環烷基-烷基、環雜烷基、環雜烷基烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基烷氧基、烷氧羰基、芳基羰基、芳烯基、胺基羰基芳基、芳基硫基、芳基亞磺基、芳基偶氮基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基雜芳基、雜芳基氧基、羥基、硝基、氰基、硫醇、烷硫基、芳基硫基、雜芳基硫基、芳基硫基烷基、烷氧基芳基硫基、烷羰基、芳基羰基、烷胺基羰基、芳胺基羰基、烷氧羰基、胺基羰基、烷羰基氧基、芳基羰基氧基、烷羰基胺基、芳基羰基胺基、芳基亞磺基、芳基亞磺基烷基、芳基磺基胺基及芳基磺基胺基羰基，及/或關於本文所提出"烷基"之任何取代基。

除非另有指出，否則"雜芳基"一詞，當可於本文中單獨使用或作為另一種基團之一部份時，係指5-或6-員芳族環，

其包含 1, 2, 3 或 4 個雜原子，譬如氮、氧或硫。此種環可經稠合至芳基、環烷基、雜芳基或雜環基，且包括如 Katritzky, A.R. 等人編著，*綜合雜環化學：雜環族化合物之結構、反應、合成及用途*，Pergamon 出版社出版，New York, NY (1984)；與 Katritzky, A.R. 等人編著，*綜合雜環化學II：文獻之回顧1982-1995*，Elsevier 科學公司出版，Tarrytown, NY (1996)；及其中之參考資料中所述之可能 N-氧化物，以及包含 2 個自由鍵結之此種基團，且因此為連結基團。再者，如本文定義之"雜芳基"可視情況被一或多個取代基取代，譬如上文關於"烷基"及/或"芳基"所包含之取代基。雜芳基之實例包括下列：



除非另有指出，否則"低碳烷氧基"、"烷氧基"、"芳氧基"或"芳烷氧基"術語，當可於本文中單獨採用或作為另一種基團之一部份時，包括經連結至氧原子之任何上述烷基、芳烷基或芳基。

除非另有指出，否則"低碳烷硫基"、"烷硫基"、"芳硫基"或"芳烷硫基"術語，當可於本文中單獨採用或作為另一

種基團之一部份時，包括經連結至硫原子之任何上述烷基、芳烷基或芳基。

"多鹵烷基"一詞，當可於本文中使用时，係指如上文定義之"烷基"，其包含2至9個，較佳為2至5個鹵基取代基，譬如F或Cl，較佳為F，譬如 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 或 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ 。

"多鹵烷基氧基"一詞，當可於本文中使用时，係指如上文定義之"烷氧基"或"烷氧基"，其包含2至9個，較佳為2至5個鹵基取代基，譬如F或Cl，較佳為F，譬如 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{CF}_3\text{O}$ 或 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。

除非另有指出，否則於本文中使用时之"烯基"一詞，單獨或作為另一種基團之一部份，係指2至20個碳，較佳為2至12個碳，而更佳為1至8個碳在正鏈中之直鏈或分枝鏈基團，其包含一至六個雙鍵在正鏈中，譬如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一烯基、4-十二烯基、4,8,12-十四烷三烯基等。視情況，該烯基可被一或多個取代基取代，譬如關於烷基所揭示之取代基。

除非另有指出，否則於本文中使用时之"炔基"一詞，單獨或作為另一種基團之一部份，係指2至20個碳，較佳為2至12個碳，而更佳為2至8個碳在正鏈中之直鏈或分枝鏈基團，其包含一個參鍵在正鏈中，譬如2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基

3-十一炔基、4-十二炔基等。視情況，該炔基可被一或多個取代基取代，譬如關於烷基所揭示之取代基。

"環烯基"一詞，當於本文中單獨採用或作為另一種基團之一部份時，係指部份不飽和環狀烴類，含有3至12個碳，較佳為5至10個碳，及1或2個雙鍵。舉例之環烯基包括環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、環己二烯基及環庚二烯基。視情況，該環烯基可被一或多個取代基取代，譬如關於烷基所揭示之取代基。

"雙環烷基"一詞，當於本文中單獨採用或作為另一種基團之一部份時，包括飽和雙環狀環基團，譬如而不限於[3.3.0]雙環辛烷、[4.3.0]雙環壬烷、[4.4.0]雙環癸烷(十氫萘)、[2.2.2]雙環辛烷等等。

"多環烷基"一詞，當於本文中單獨採用或作為另一種基團之一部份時，包括兩個或多個如本文定義之環烷基環系統，其中至少一個碳原子為至少兩個各別可確認環系統之一部份。多環烷基可在兩個碳原子之間含有橋接，例如雙環并[1.1.0]丁基、雙環并[3.2.1]辛基、雙環并[5.2.0]壬基、三環并[2.2.1.0<sup>sup</sup>.1]庚基、正萜基及葑基。多環烷基可含有一或多個稠合環系統，例如十氫萘基(得自十氫萘之基團)與全氫蒽基。多環烷基可含有螺接，其中單一原子為兩個環之唯一共用成員，例如螺[3.4]辛基、螺[3.3]庚基及螺[4.5]癸基。

"醯基"一詞，當於本文中單獨採用或如本文定義之另一種基團之一部份時，係指經連結至羰基( $\text{C}=\text{O}$ )之有機基團；醯基之實例包括經連接至羰基之取代基，譬如烷醯基、烯

醯基、芳醯基、芳烷醯基、雜芳基、環烷醯基、環雜烷醯基等。

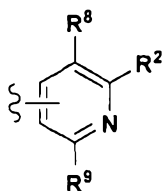
"選用"或"視情況"係意謂隨後所述之事件或狀況可以或可以不發生，且說明文係包括而不限於其中該事件或狀況發生之情況及其中未發生之情況。例如，視情況經取代之烷基係意謂烷基可以或可以不被經取代烷基之定義中所列舉之基團取代。

於本文中使用之"經取代"，無論是表達或暗示，且無論是否被"視情況"置於前，係意謂在所指定原子(C、N等)上之任一個或多個氫係被選自所指示之基團取代，其條件是不得超過所指定原子之正常價鍵，且此取代會造成安定化合物。例如，當CH<sub>2</sub>係被酮基取代基(=O)取代時，則在此原子上之2個氫係被置換。取代基及/或變數之組合，只有在此種組合會造成安定化合物下才可允許。再者，當在特定結構中之超過一個位置可被選自特定基團之取代基取代時，取代基在每個位置處可為無論是相同或不同。

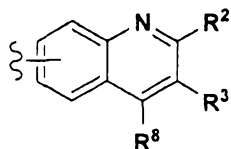
經連接至環或其他基團之指示" $\sim$ "或" $\zeta$ —"，係指自由鍵結或連結基團。

#### 特殊具體實施例

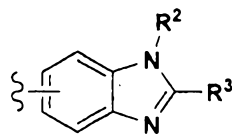
(A) 基團可為次苯基或雜芳基，其係為單環狀或雙環狀，且包括以下環，譬如



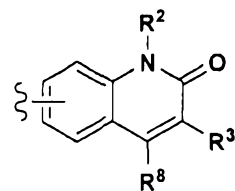
(吡啶基),



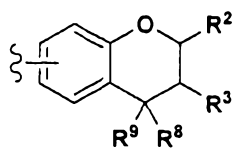
(喹啉基),



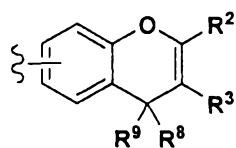
(苯并咪唑基),



(喹啉-2(1H)-酮),



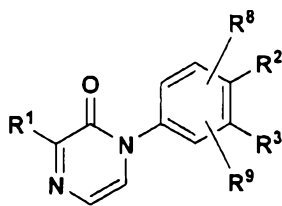
(吡喃基) 或



(吡喃烯基)

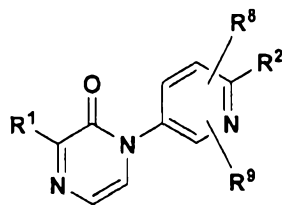
, 其中次苯基與吡啶基為較佳。

本發明之式I化合物可具有以下結構



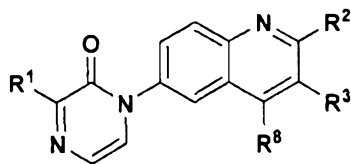
IA

或



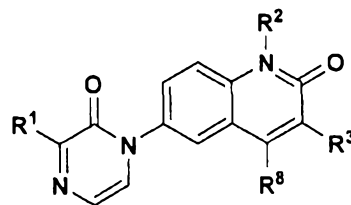
IB

或



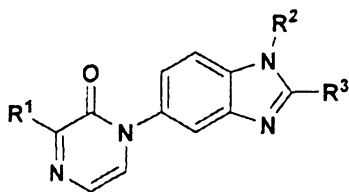
IC

或



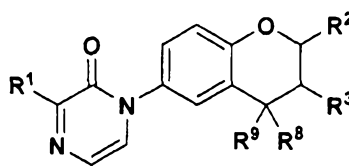
ID

或



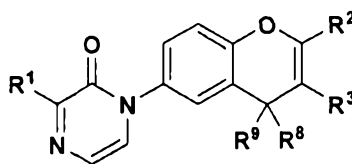
IE

或



IF

或



IG

。

在本發明之式I化合物中，係期望

Ⓐ為次苯基或吡啶基；

X為O或S；及/或

Y為鍵結，或1、2或3個原子之次烷基鏈；及/或

Z為苯基；或

Z為雜芳基，譬如吡啶基或苯并噻唑；及/或

R<sup>2</sup>為E-G-J；及/或

E為O或S；及/或

G為低碳烷基或烷基環烷基；及/或

J為H、OH、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、低碳烷基、低碳烷氧基或CF<sub>3</sub>，更佳為OH；及/或

R<sup>3</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、H或鹵基；及/或

R<sup>8</sup>與R<sup>9</sup>係獨立為H或CH<sub>3</sub>；及/或

其中R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>可一起採用，以形成5-至7-員環，其係為飽

和、不飽和或部份不飽和，且可包含E雜原子，其係為O，或0、1或2個N原子，該環係被一或兩個-O-G-(J)<sub>m</sub>基團取代，其中至少一個J為OH，及視情況如關於"烷基"、"芳基"或"雜芳基"所述之其他取代基，譬如烷基及/或OH取代。

上述基團可如本文所指示經取代。

本發明式I化合物之各種基團之實例係於下文提出：

Ⓐ為次苯基或吡啶基；

Z為

(1) 芳基，譬如苯基或萘基，其每一個係視情況被以下取代：

- a) 鹵素，譬如Cl、Br或F，
- b) 烷基，譬如CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>或i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>，
- c) 烷氧基，譬如CH<sub>3</sub>O，
- d) 多鹵烷基，譬如CF<sub>3</sub>，
- e) 多鹵烷氧基，譬如CF<sub>3</sub>O，
- f) 胺基、烷胺基或二烷胺基，譬如  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{N}- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ，
- g) 烷硫基，譬如CH<sub>3</sub>S，
- h) OH，
- i) 酯類，譬如-COOCH<sub>3</sub>，或
- j) 芳基，譬如苯基，

(2) 單環狀雜芳基，譬如

- a) 吡啶基，
- b) 吡嗪基，或
- c) 嘧啶基，

各 a)、b) 或 c) 係視情況被烷基，譬如甲基，多鹵烷基，譬如三氟甲基，鹵素，譬如 Cl 或 F，或烷氧基，譬如  $\text{CH}_3\text{O}$  取代；

(3) 苯并噻唑，視情況被鹵基，譬如 F、Cl，烷氧基，譬如  $\text{CH}_3\text{O}$  取代，

(4) 苯并呋唑，視情況被鹵基，譬如 Cl 取代，

(5) 苯并咪唑，

(6) 噻唑，視情況被芳基，譬如苯基，與烷基，譬如  $\text{t-C}_4\text{H}_9$  取代，

(7) 氫茛基，

(8) 喹啉基，視情況被  $\text{CF}_3$  取代，或

(9) 四氫咪唑基；及 / 或

Y 為鍵結，或次烷基，譬如亞甲基或次乙基或次丙基；  
及 / 或

X 為 S、O、SO 或  $\text{SO}_2$ ；及 / 或

J 為

(1) H，

(2)  $-\text{CO}-\text{NR}^{5a}\text{R}^6$ ，其中  $\text{R}^{5a}$  與  $\text{R}^6$  和彼等所連接之 N 一起形成四氫吡咯基環，

(3) OH，

(4) COOH，

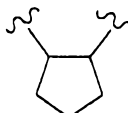
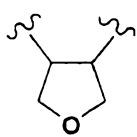
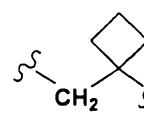
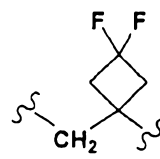
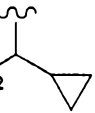
(5) COO 烷基，譬如  $\text{COOCH}_3$ ，

(6)  $\text{SO}_2\text{R}^7$ ，譬如  $\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ，或

(7) 前體藥物酯類，譬如甘胺酸  $\left( \text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2 \right)$ 、磷酸酯  $\text{PO}_4 \left( \text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2 \right)$  及其相應之 Na 鹽) 及纈胺酸  $\left( \text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2 \right)$ ；及 /

或

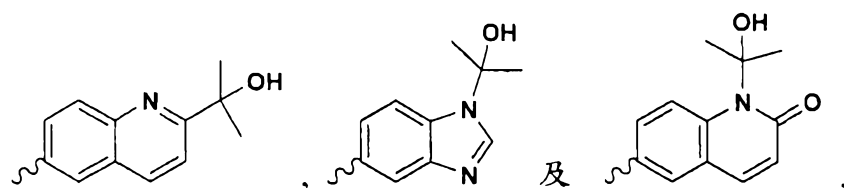
m 為 1 或 2；及 / 或

G 為  $\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)-$ ，環烷基，譬如 ，環烷氧基，譬如 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CF}_3)-$ ，或烷基環烷基，譬如 、及 ；及 / 或

E 為 O；及 / 或

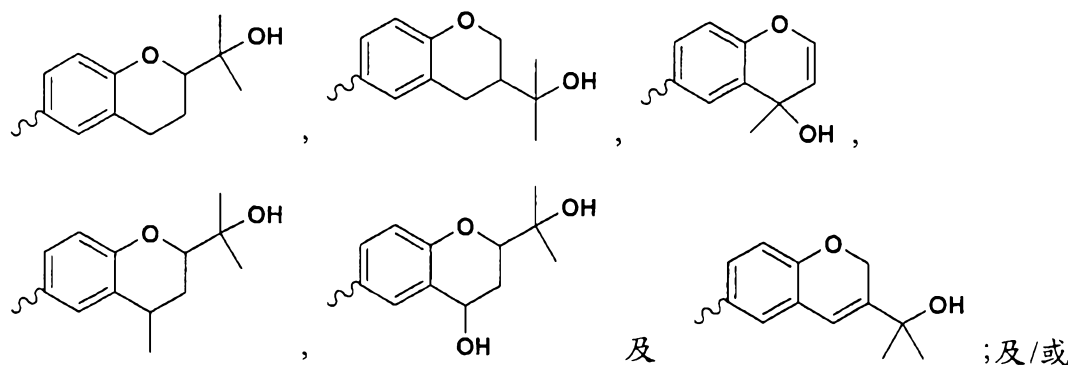
$\text{R}^3$  為 H，烷氧基，譬如  $\text{CH}_3\text{O}$ ，羥烷基，譬如  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-$ ，烷基，譬如  $\text{CH}_3$  或  $\text{C}_2\text{H}_5$ ，鹵基，譬如 F 或 Cl，CN，或羥烷氧基，譬如  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ；及 / 或

$\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  可視情況一起採用，以形成 5- 或 6-員不飽和或芳族環，含有一或兩個 N 原子，該環係視情況被羥烷基譬如  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  取代，例如



或其中  $\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  可視情況一起採用，以形成 6-員飽和、不飽和或部份不飽和含 O 之環，該環係視情況被羥烷基，譬

如  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ | \quad | \\ -\text{C}-\text{OH} \end{array}$ ，烷基，譬如  $\text{CH}_3$ ，及  $\text{OH}$  取代，例如



$\text{R}^8$  為  $\text{H}$ ，鹵基，譬如  $\text{F}$  與  $\text{Cl}$ ，或烷基，譬如甲基；及/或  
 $\text{R}^9$  為  $\text{H}$ 。

於本發明式 I 化合物之進一步具體實施例中， $\text{X} = \text{O}$ ，且  
 (A) 為次苯基或吡啶基。於另一項具體實施例中， $\text{X} = \text{S}$ ，  
 且 (A) 為次苯基。

於進一步具體實施例中，在本發明之式 I 中， $\text{Y}$  為鍵結。  
 亦在進一步具體實施例中， $\text{Y}$  為亞甲基、次乙基或次丙基。  
 此外，在  $\text{Y}$  中之烷基鏈或烷基部份基團可被連接至  $\text{Z}$  之鄰位，以產生雙環狀部份基團。在此項具體實施例中，當  $\text{Z}$  為苯基時，雙環狀部份基團較佳為 1-氫茚基或 2-氫茚基。

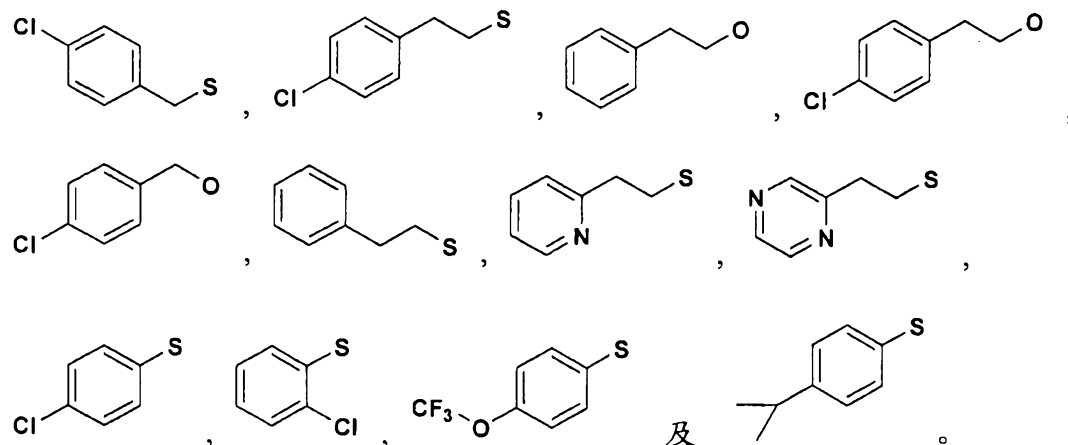
於進一步具體實施例中， $\text{Z}$  係選自苯基、萆基、吡啶基、吡咭基、苯并咪唑基、苯并噻唑基及苯并呋唑基，較佳為苯基與吡啶基。

再者，於其中  $\text{R}^5$  與  $\text{R}^6$  一起採用以形成 4-、5- 或 6-員環狀胺之具體實施例中，此成份較佳係選自包括一氫四圓基、四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基及六氫吡咭基。

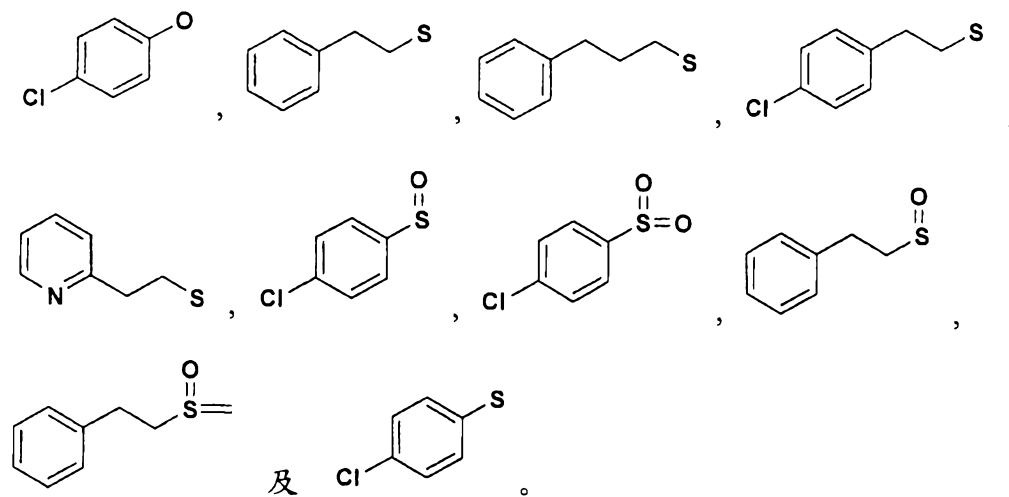
亦較佳為其中  $\text{R}^3$  為  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基之具體實施例。尤佳為其中  $\text{R}^3$  為  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷氧基或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基之具體實施例。 $\text{R}^3$  又更佳為

甲氧基或甲基。

於本發明之一項具體實施例中， $R^1$ 可選自包括：

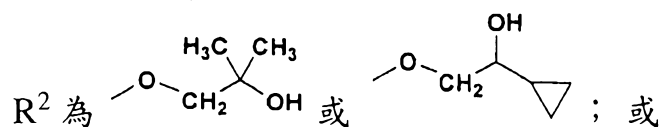


亦期望在式 I 中， $R^2$ 為 -O-2-羥基-丙烷， $R^3$ 為甲氧基，且  $R^1$ 係選自包括：

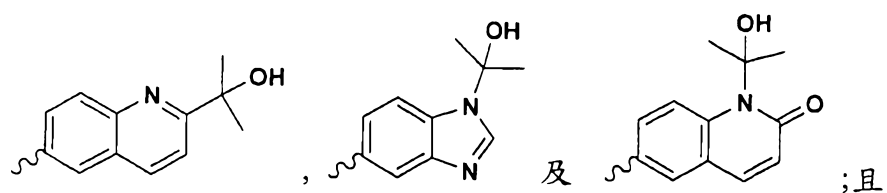


於本發明之另一項具體實施例中，係期望

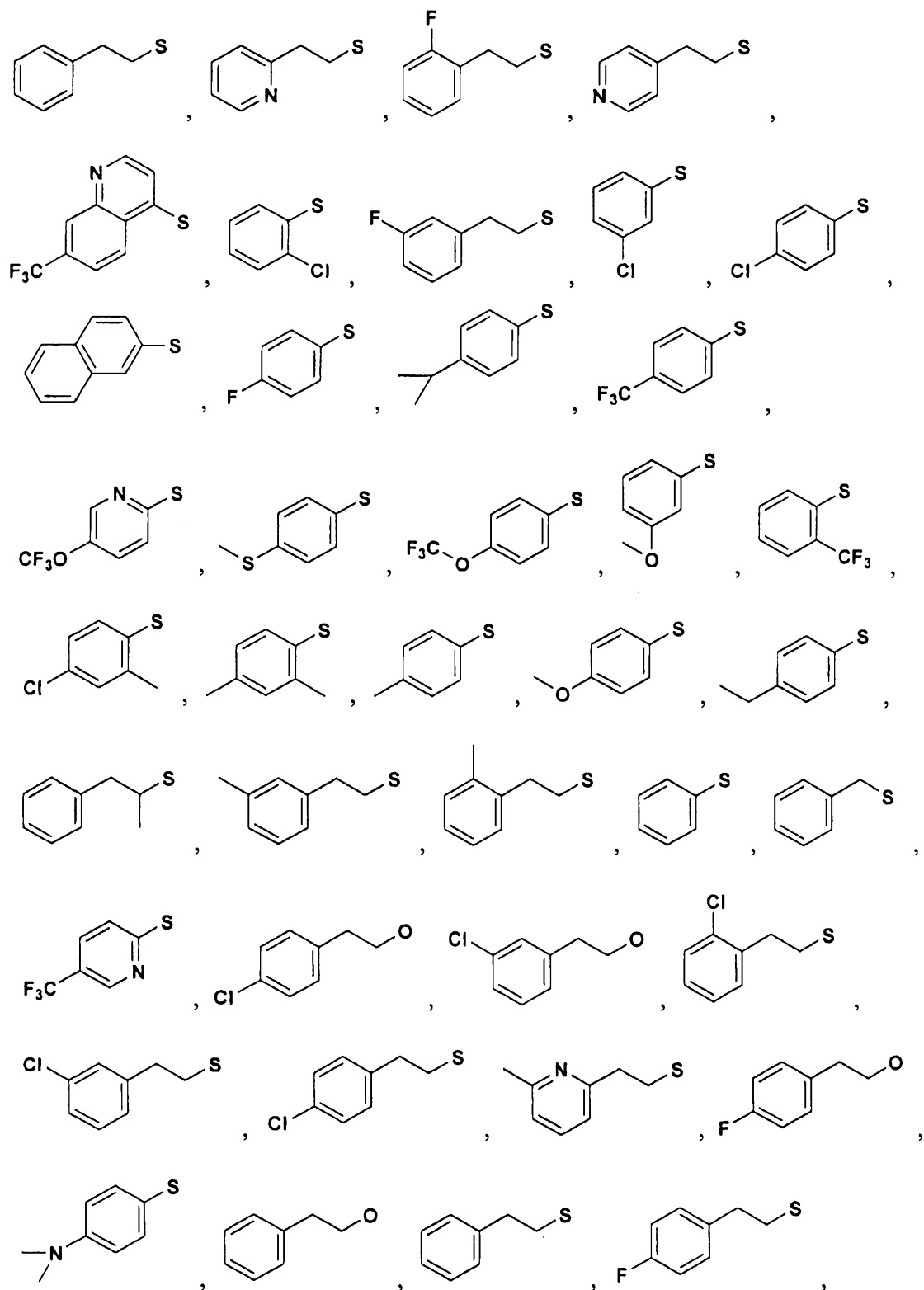
(A) 為次苯基；

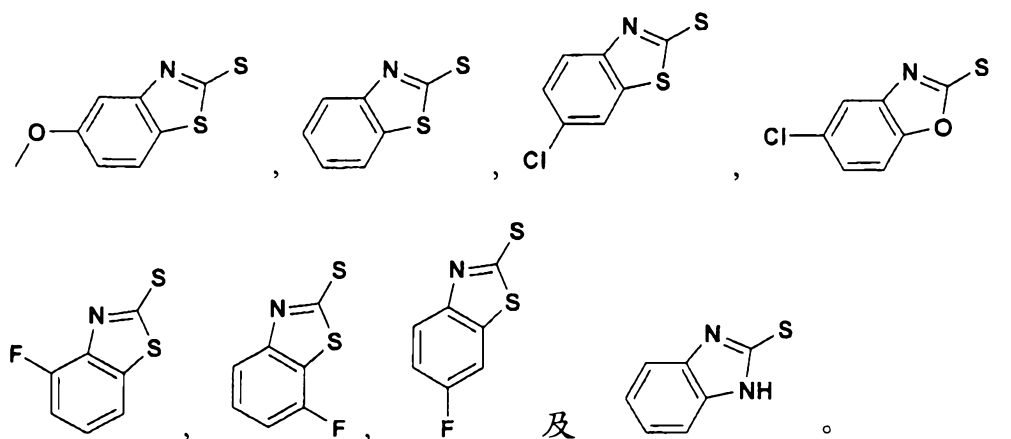


$R^2$ 與  $R^3$ 可視情況一起採用，以形成 5-或 6-員不飽和或芳族環，含有一或兩個 N 原子，該環係視情況被羥烷基譬如  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  取代，例如

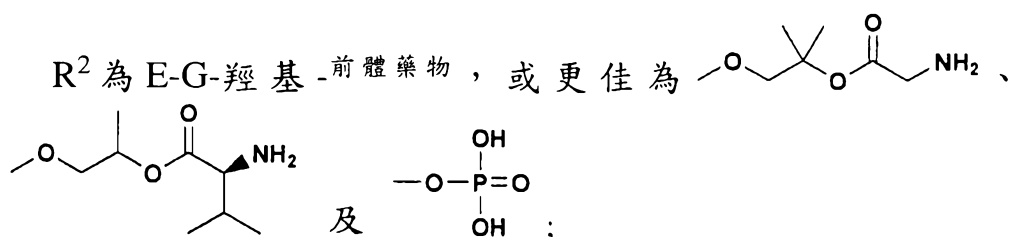


$R^3$  為甲氧基或甲基，且  $R^1$  係選自包括：

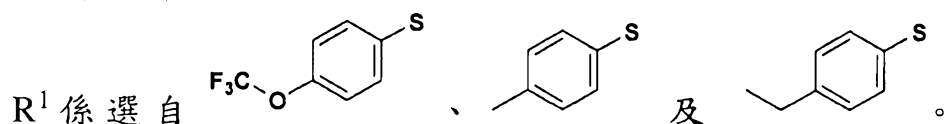




亦想要者為後文所述之前體藥物具體實施例，其中在式 I 中，



$R^3$  為甲氧基；且



亦想要者為式 I 化合物，其中

(A) 為次苯基；

$R^1$  為 Z-Y-X-，其中

X 為 S，

Y 為 1 至 3 個碳之烷基鏈，或鍵結，

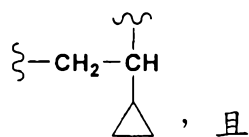
Z 為雜芳基或苯基，

該 Z 之每一個係視情況被  $CF_3$ 、 $CF_3O$  或鹵基取代；

$R^2$  為 -E-G-J，其中

E 為 O，

G 為低碳烷基，譬如 ，或烷基環烷基，譬如

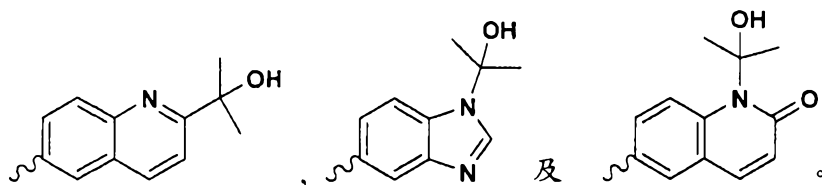


J 為 OH;

$R^3$  為 H, 烷氧基, 譬如  $\text{CH}_3\text{O}$ , 或烷基, 譬如  $\text{CH}_3$ ;

$R^8$  與  $R^9$  係獨立為 H 或  $\text{CH}_3$ ; 且

$R^2$  與  $R^3$  可視情況一起採用, 以形成 5- 或 6-員不飽和或芳族環, 含有一或兩個 N 原子, 該環係視情況被羥烷基譬如  $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---C---} \end{array} \text{OH}$  取代, 例如

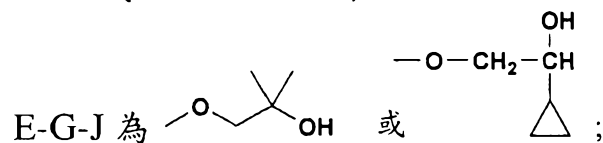
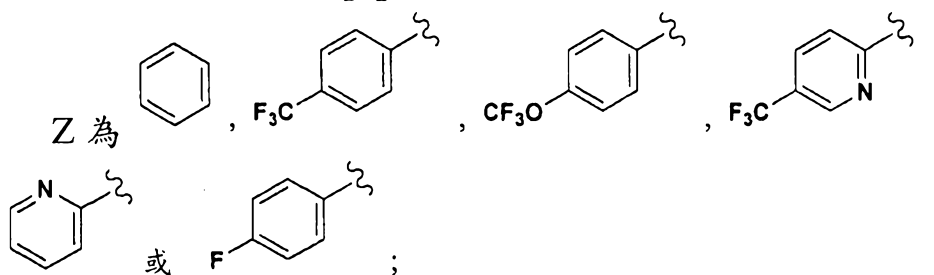


於又再更佳式 I 化合物中,

(A) 為次苯基;

X 為 S;

Y 為鍵結或  $(\text{CH}_2)_2$ ;

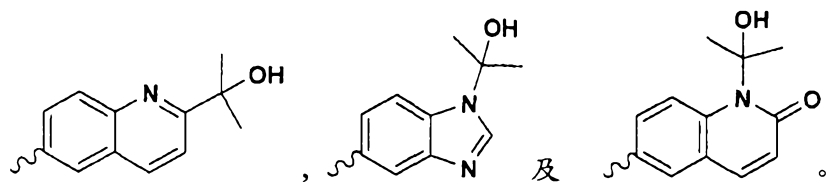


$R^3$  為  $\text{CH}_3\text{O}$  或  $\text{CH}_3$ ;

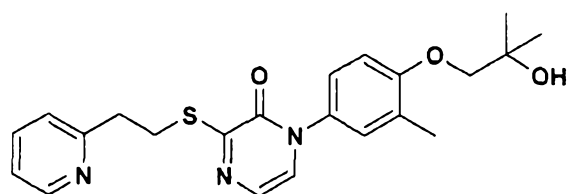
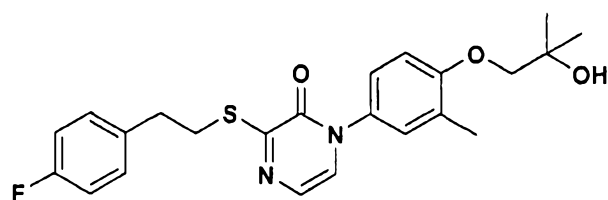
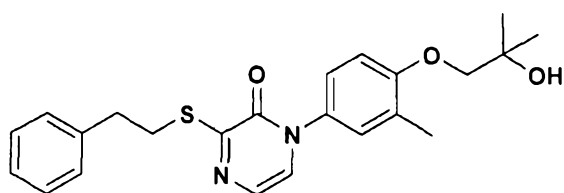
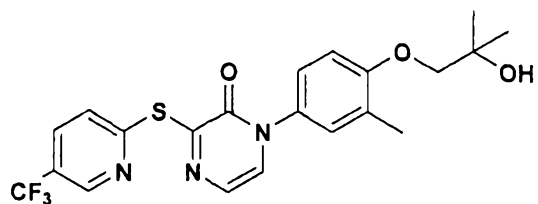
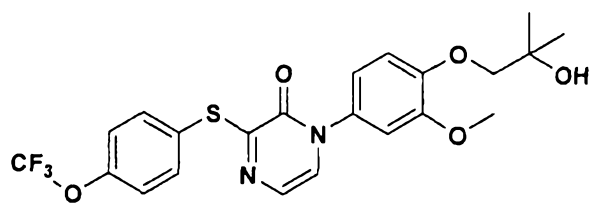
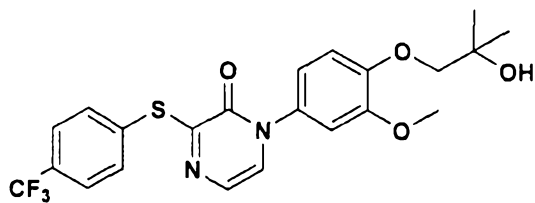
$R^8$  與  $R^9$  各為 H; 且

$R^2$  與  $R^3$  可視情況一起採用, 以形成 5- 或 6-員不飽和或芳族環, 含有一或兩個 N 原子, 該環係視情況被羥烷基譬如

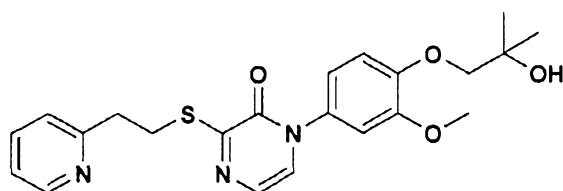
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$  取代，例如



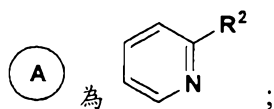
本發明之一些較佳化合物包括下列：



或



亦想要者為式I化合物，其中



$R^1$  為 Z-Y-X-，其中

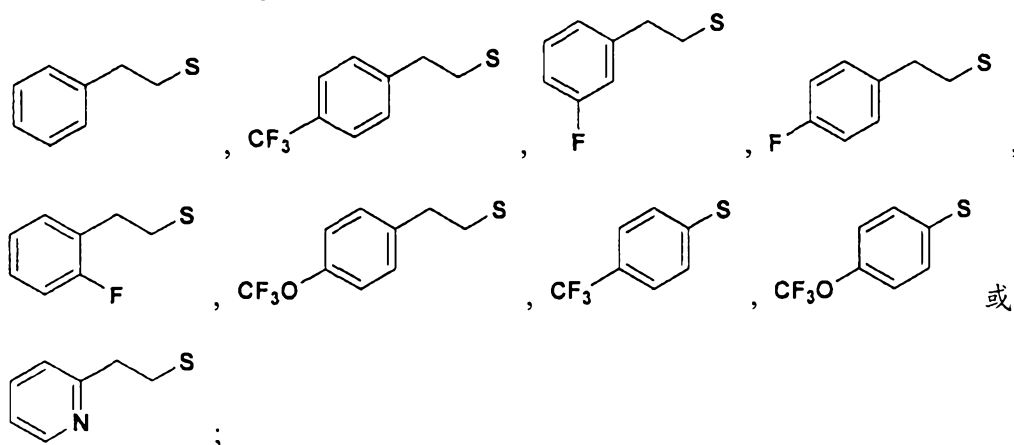
X 為 S，

Y 為 1 至 3 個碳之烷基鏈，譬如  $(CH_2)_2$ ，或鍵結，

Z 為雜芳基，譬如 2-吡啶基或苯基，

該 Z 之每一個係視情況被  $CF_3$ 、 $CF_3O$  或鹵基譬如 F 取代，

以致  $R^1$  可選自：

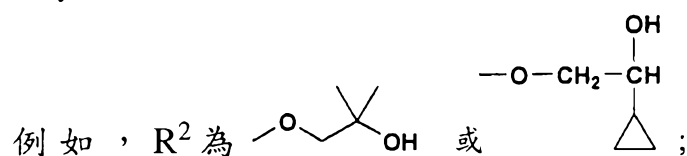


$R^2$  為 -E-G-J，其中

E 為 O，

G 為低碳烷基或烷基環烷基，且

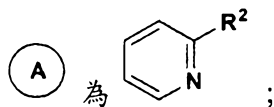
J 為 OH，



$R^3$  為烷氧基，譬如  $\text{CH}_3\text{O}$ ，烷基，譬如  $\text{CH}_3$ ，或鹵基，譬如  $\text{Cl}$ ；且

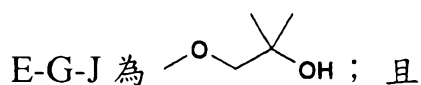
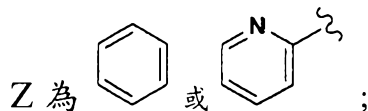
$R^8$  與  $R^9$  係獨立為  $\text{H}$  或  $\text{CH}_3$ 。

於又再更想要之式 I 化合物中，



X 為 S；

Y 為鍵結或  $(\text{CH}_2)_2$ ；



$R^3$  為  $\text{CH}_3$ 、 $\text{H}$  或  $\text{Cl}$ 。

### 製備方法

根據本文所述各種具體實施例之式 I 化合物可按下述非限制性反應圖式及其說明中所示，以及可被熟諳此藝者使用之有關聯已發表文獻程序製成。

下文圖式 1 係描繪用於合成式 I 化合物之一般化反應順序。

式 I 化合物，其中  $R^1$  為 Z-Y-O 或 Z-Y-S，且  $R^2$  未包含三級醇，可藉由式 II 化合物，在溶劑譬如 THF 中，與鹼金屬鹽譬如式 III 化合物之  $\text{Na}^+$  或  $\text{K}^+$  之縮合而製成。式 III 化合物之鹼金屬鹽已預先藉由將式 III 化合物，在  $\text{N}_2$  或 Ar 之惰性大氣下，添加至 NaH 或 KH 在溶劑譬如 THF 中之經攪拌分散液內而製成。式 II 化合物可經由式 IV 化合物，以二氯化亞硫醯，在溶劑譬如 DMF 中處理而製成。式 III 化合物為市購可得，或可容

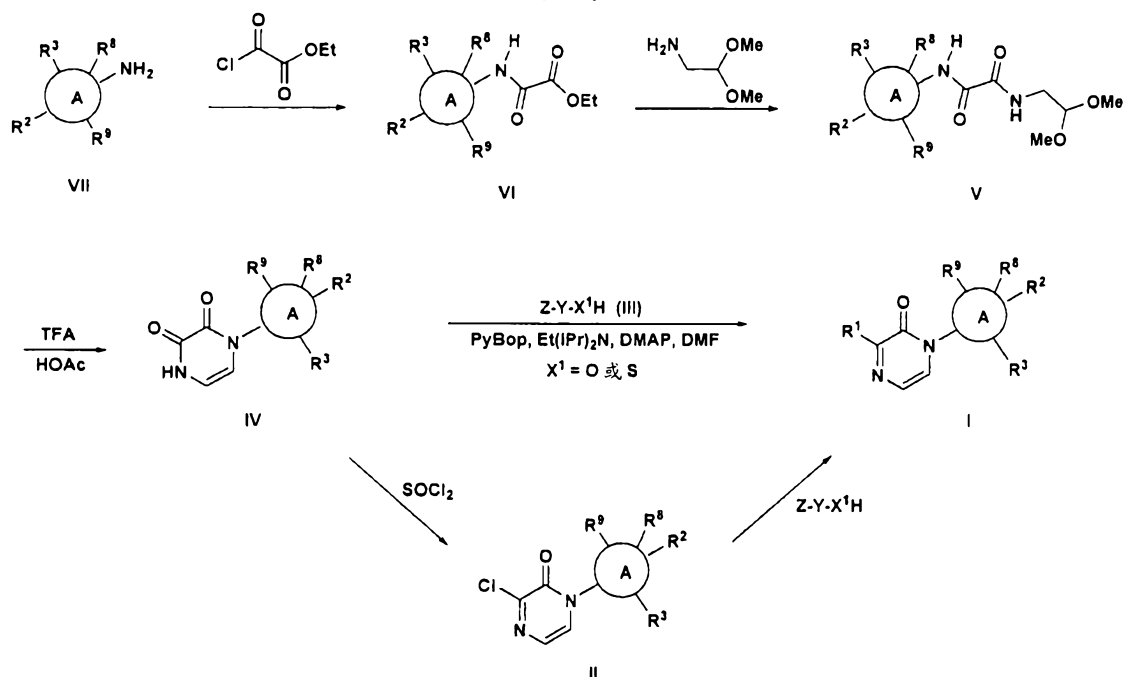
易地藉由熟諳此藝者製成。

或者，式 I 化合物之一般合成，其中  $R^1$  為 Z-Y-O、Z-Y-S 或 Z-Y-NR<sup>4</sup>H，係需要式 IV 化合物與式 III 化合物之縮合，其方式是將此等成份在溶劑中攪拌，譬如含有六氟硼酸苯并三唑-1-基-氧基-參四氫吡咯基鎂 (PyBOP) 作為活化劑之 DMF，DMAP，及位阻胺，譬如 Et(iPr)<sub>2</sub>N。其他活化劑可被熟練技師使用。

式 IV 化合物可經由將式 V 化合物在微波中，於 HOAc/TFA 之 1:1.1 混合物中加熱至 120-150°C 而製成。式 V 化合物可藉由將式 VI 化合物與 2,2-二甲氧基乙胺，在溶劑譬如 EtOAc 中攪拌而製成。式 VI 化合物可藉由式 VII 化合物，以氯化乙基草醯，在 EtOAc 與含有弱鹼（譬如碳酸鉀）之水之混合物中處理而製成。式 VII 化合物為無論是市購可得，或可按 USSN 11/586,255 中所述製成。

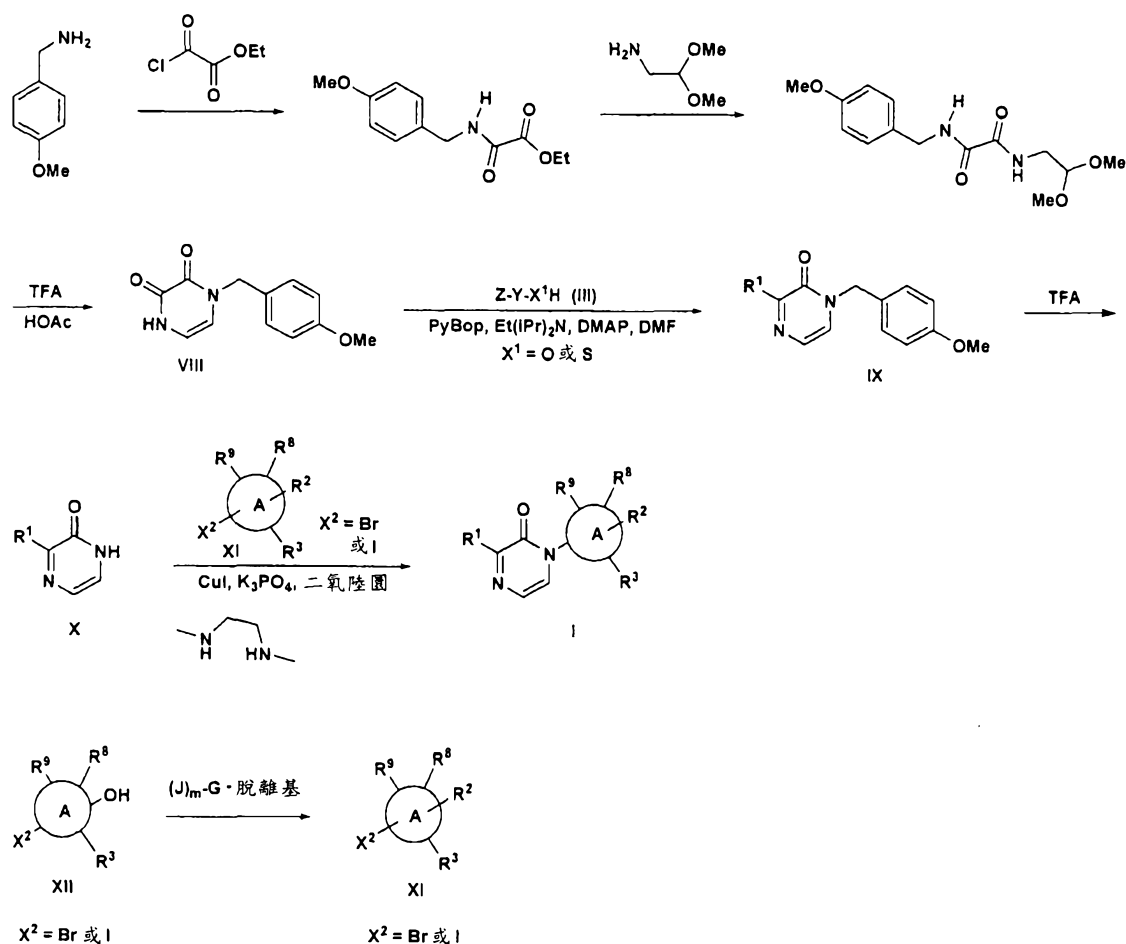
式 I 化合物，其中  $R^1$  為 Z-Y-SO 或 Z-Y-SO<sub>2</sub>，可藉由式 I 化合物，其中  $R^1$  為 Z-Y-S，以一或二當量之氧化劑，譬如間-氯過苯甲酸，在溶劑譬如 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中處理而製成。

圖式 1



或者，式 I 化合物可如圖式 2 中所概述，藉由式 X 化合物之 Cu 催化芳基化作用製成，其方式是將 X 與式 XI 芳基鹵化物或碘化物，在溶劑譬如含有亞銅鹽（譬如碘化亞銅）之二氧陸園中，伴隨著三鹽基性磷酸鉀，與螯合劑譬如 N-甲基，N'-甲基乙二胺一起加熱。式 X 化合物可經由將式 IX 化合物在 TFA 中加熱而製成。式 IX 化合物可藉由式 VIII 化合物與式 III 化合物之縮合而製成，其方式是將此等成份在溶劑中攪拌，譬如含有六氟硼酸苯并三唑-1-基-氧基-參四氫吡咯基鎂（PyBOP）作為活化劑之 DMF，DMAP，及位阻胺，譬如 Et*i*Pr<sub>2</sub>N。式 VIII 化合物係利用圖式 1 中所述之化學，容易地得自對-甲氧基苄胺。式 XI 芳基鹵化物係容易地由熟諳此藝者，經由其相應之市購可得鹵化酚之烷基化作用而製成。

圖式 2



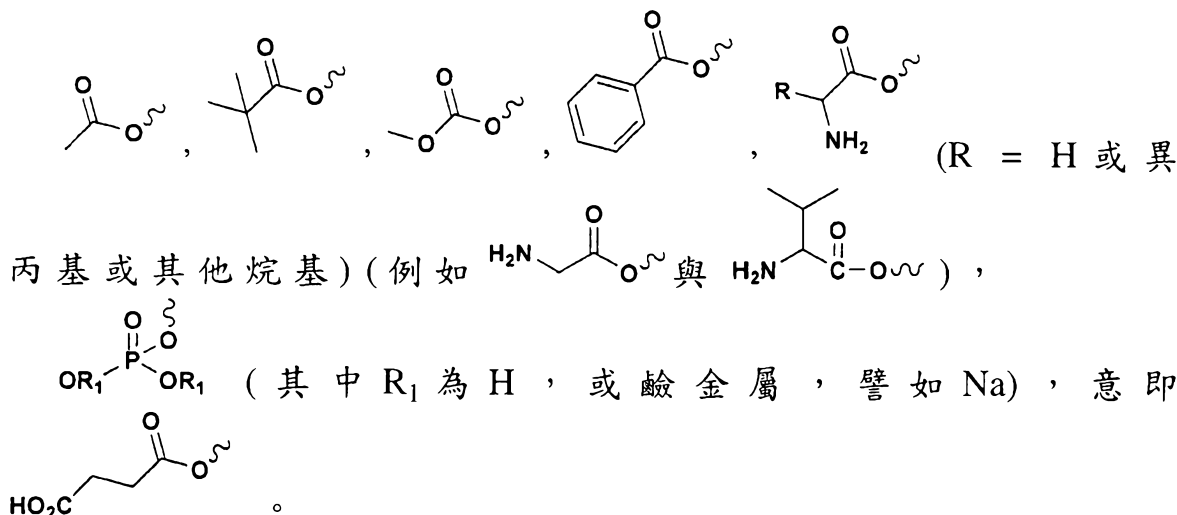
製備式I化合物之其他方法亦在本發明之範圍內。

### 前體藥物、鹽、酯及立體異構物

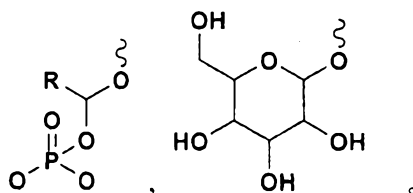
本發明化合物亦包括"前體藥物"。於本文中使用的"前體藥物"一詞係涵蓋"前體藥物酯類"一詞與"前體藥物醚類"一詞兩者。"前體藥物酯類"一詞，當於本文中採用時，係包括以下述方式所形成之酯類與碳酸酯類，使式I化合物之一或多個羥基，與無論是烷基、烷氧基或芳基取代之醯化劑或磷醯化劑，採用熟諳此藝者所已知之程序反應，以產生醋酸酯、三甲基醋酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯、胺基酸酯、磷酸酯，半酸酯類，譬如丙二酸酯、琥珀酸酯或戊

二酸酯等。在某些具體實施例中，胺基酸酯類可為尤佳。

此種前體藥物酯類之實例包括



"前體藥物醚類"一詞包括磷酸酯縮醛與 O-葡萄糖苷兩者。此種前體藥物醚類之代表性實例包括



式 I 化合物亦可以鹽存在，其係進一步在本發明之範圍內。藥學上可接受(意即無毒性、生理學上可接受)之鹽為較佳。若式 I 化合物具有例如至少一個鹼性中心，則其可形成酸加成鹽。此等係例如以強無機酸類形成，譬如礦酸，例如硫酸、磷酸(磷酸酯)或氫鹵酸，以有機羧酸類形成，譬如 1 至 4 個碳原子之烷羧酸類，例如醋酸，其係為未經取代或例如被鹵素取代，例如氯醋酸，譬如飽和或不飽和二羧酸類，例如草酸、丙二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、苯二甲酸或對苯二甲酸，譬如羥基羧酸類，例如抗壞血酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸或檸檬酸，譬

如胺基酸類(例如天門冬胺酸、麩胺酸、甘胺酸、纈胺酸、離胺酸或精胺酸), 或苯甲酸, 或以有機磺酸形成, 譬如( $C_1$ - $C_4$ )烷基或芳基磺酸, 其係為未經取代或例如被鹵素取代, 例如甲基-或對-甲苯磺酸。相應酸加成鹽亦可被形成而具有(若需要時)另外存在之鹼性中心。具有至少一個酸基(例如 $COOH$ )之式I化合物可與鹼形成鹽。與鹼之適當鹽係為例如金屬鹽, 譬如鹼金屬或鹼土金屬鹽, 例如鈉、鉀或鎂鹽, 或與氨或有機胺之鹽, 譬如嗎福啉、硫代嗎福啉、六氫吡啶、四氫吡咯, 單、二或三-低碳烷基胺, 例如乙基、第三-丁基、二乙基、二異丙基、三乙基、三丁基或二甲基丙胺, 或單、二或三羥基低碳烷基胺, 例如單、二或三乙醇胺。可進一步形成相應內鹽。其不適合醫藥用途, 但其可被採用於例如自由態式I化合物或其藥學上可接受鹽之單離或純化之鹽, 亦包含在內。

含有鹼性基團之式I化合物之較佳鹽, 包括單鹽酸鹽、氫硫酸鹽、甲烷磺酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽或醋酸鹽。

含有酸基之式I化合物之較佳鹽, 包括鈉、鉀及鎂鹽, 以及藥學上可接受之有機胺類。

本發明化合物之所有立體異構物均意欲涵蓋在內, 無論是呈混合物或呈純或實質上純形式。本申請案之化合物可具有不對稱中心在任何碳原子處, 包括任一個R取代基。因此, 式I化合物可以對掌異構物或非對映異構物形式, 或以其混合物存在。製備方法可利用外消旋物、對掌異構物或非對映異構物作為起始物質。當製備非對映異構或對掌

異構產物時，其可藉由習用方法分離，例如層析或分級結晶。

### 利用性

可將本申請案之化合物投予哺乳動物，較佳為人類，以治療多種症狀與病症，包括但不限於代謝與進食病症，以及與代謝病症有關聯之症狀(例如肥胖、糖尿病、動脈硬化、高血壓、多囊卵巢疾病、心血管疾病、骨關節炎、皮膚病症、減弱之葡萄糖止血、胰島素抗藥性、高膽固醇血症、血三酸甘油酯過多、膽石病、脂血障礙症狀、貪食神經質及強迫進食病症)；睡眠病症；及精神病學病症，譬如抑鬱、焦慮、精神分裂症、物質濫用、認知力提高及巴金森氏病。

在本申請案中所述之化合物可用以增強認知力加強劑之作用，譬如乙醯膽鹼酯酶抑制劑(例如塔克林(tacrine))、蠅蕈鹼受體-1催動劑(例如米拉美林(milameline))、菸鹼酸催動劑、麩胺酸受體(AMPA與NMDA)調制劑及改變理智劑(例如皮拉醯坦(piracetam)、列維拉醯坦(levetiracetam))。與本申請案之化合物合併使用之治療阿耳滋海默氏疾病與認知病症之適當治療劑，其實例包括多梟佩吉(donepezil)、塔克林(tacrine)、瑞伐提葛倫(revastigraine)、5HT<sub>6</sub>、 $\gamma$ 分泌酶抑制劑、 $\beta$ 分泌酶抑制劑、SK通道阻斷劑、Maxi-K阻斷劑及KCNQ阻斷劑。

在本申請案中所述之化合物，可用以增強用於治療巴金森氏病之藥劑之作用。用以治療巴金森氏病之藥劑之實例包括：左旋多巴，具有或未具有COMT抑制劑，抗麩胺酸能藥物(金剛胺、利魯唑(riluzole))， $\alpha$ -2腎上腺素能拮抗劑，譬

如衣達坐山(idazoxan)，阿片製劑拮抗劑，譬如那瑞克松(naltrexone)，其他多巴胺催動劑或輸送調制劑，譬如羅賓尼羅(ropinirole)或普拉米佩索(pramipexole)，或神經營養因子，譬如神經膠質衍生之神經營養因子(GDNF)。

### 醫藥組合

本申請案在其範圍內係包括醫藥組合物，其包含治療上有效量之至少一種式I化合物作為活性成份，單獨或併用醫藥載劑或稀釋劑。視情況而定，本申請案之化合物可單獨使用，併用其他可用於治療前文所提及病症之適當治療劑，包括：抗肥胖劑；抗糖尿病劑、食慾抑制劑；膽固醇/脂質降低劑、HDL提升劑、認知力加強劑、用以治療神經變性之藥劑、用以治療呼吸症狀之藥劑、用以治療腸病症之藥劑、消炎劑；抗焦慮劑；抗抑鬱劑；抗高血壓劑；心糖苷；及抗腫瘤劑。

此種其他治療劑可在根據本申請案之黑素濃集荷爾蒙受體(MCHR)拮抗劑投藥之前、同時或之後投予。

與本申請案化合物合併使用之適當抗肥胖劑之實例，包括褪黑荷爾蒙受體(MC4R)催動劑、類大麻苷受體調制劑、生長荷爾蒙促分泌素受體(GHSR)拮抗劑、高良薑黃素受體調制劑、奧瑞辛(orexin)拮抗劑、CCK催動劑、GLP-1催動劑及其他預前胰高血糖素衍生之肽；NPY1或NPY5拮抗劑、NPY2與NPY4調制劑、促腎上腺皮質荷爾蒙釋放因子催動劑、組織胺受體-3(H3)調制劑、aP2抑制劑、PPAR  $\gamma$  調制劑、PPAR  $\delta$  調制劑、乙醯基-CoA 羧化酶(ACC)抑制劑、11- $\beta$ -HSD-1

抑制劑、阿地諾果膠 (adinopectin) 受體調制劑； $\beta 3$  腎上腺素能催動劑，譬如 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck) 或 CP331648 (Pfizer) 或其他已知  $\beta 3$  催動劑，如在美國專利案號 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 及 5,488,064 中所揭示者，甲狀腺受體  $\beta$  調制劑，譬如甲狀腺受體配位體，如在 WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) 及 WO 00/039077 (KaroBio) 中所揭示者，脂肪酶抑制劑，譬如奧麗斯特 (orlistat) 或 ATL-962 (Alizyme)，5-羥色胺受體催動劑 (例如 BVT-933 (Biovitrum))，單胺再吸收抑制劑或釋出劑，譬如芬弗拉胺 (fenfluramine)、迪芬弗拉胺 (dexfenfluramine)、氟伯斯胺 (fluvoxamine)、氟西汀 (fluoxetine)、帕西汀 (paroxetine)、色他林 (sertraline)、氯苯丁胺、氯苯丁胺酯 (cloforex)、鄰氯苯丁胺 (clortermine)、皮西洛瑞斯 (picilorex)、希布拉胺 (sibutramine)、右旋安非他命、吩特明 (phentermine)、苯丙醇胺或氯苯咪唑啉 (mazindol)，減食慾劑，譬如托皮拉美 (topiramate) (Johnson & Johnson)、CNTF (睫狀神經營養因子) / Axokine<sup>®</sup> (Regeneron)、BDNF (腦部衍生之神經營養因子)，勒帕茄鹼及勒帕茄鹼受體調制劑，或大麻-1 受體拮抗劑，譬如 SR-141716 (Sanofi) 或 SLV-319 (Solvay)。

與本申請案化合物合併使用之適當抗糖尿病劑之實例包括：胰島素促分泌素或胰島素敏化劑，其可包括雙縮脲類、磺醯基脲類、葡萄糖苷酶抑制劑、醛糖還原酶抑制劑，PPAR  $\gamma$  催動劑，譬如噻唑啉二酮，PPAR  $\alpha$  催動劑 (譬如纖維酸衍生物)、PPAR  $\delta$  拮抗劑或催動劑、PPAR  $\alpha/\gamma$  雙重催動劑、11-

$\beta$ -HSD-1 抑制劑，二肽基肽酶 IV (DP4) 抑制劑，包括沙克沙葛菌素 (saxagliptin)，SGLT2 抑制劑，包括達巴葛弗吡 (dapagliflozin) 與色葛弗吡 (sergliflozin)，肝糖磷酸化酶抑制劑及 / 或美革里汀奈 (meglitinide)，以及胰島素及 / 或似胰高血糖素肽 -1 (GLP-1)、GLP-1 催動劑、腸降血糖素調制劑、AMP 激酶活化劑、皮質糖拮抗劑、果糖雙 1,6-磷酸酶抑制劑、葡萄糖激酶抑制劑及 / 或 PTP-1B 抑制劑 (蛋白質酪胺酸磷酸酶 -1B 抑制劑)。

抗糖尿病劑可為口服抗高血糖劑，較佳為雙縮脲，譬如二甲雙脲 (metformin) 或苯乙雙脲 (phenformin) 或其鹽，較佳為二甲雙脲 HCl。在抗糖尿病劑為雙縮脲之情況下，本申請案之化合物將以對雙縮脲之重量比在約 0.001:1 至約 10:1 之範圍內採用，較佳為約 0.01:1 至約 5:1。

抗糖尿病劑較佳亦可為磺醯脲，譬如葛來布賴得 (glyburide) (亦稱為優降糖 (glibenclamide))、葛利美皮利得 (glimepiride) (揭示於美國專利 4,379,785 中)、葛利皮再得 (glipizide)、葛利可拉再 (gliclazide) 或氯磺丙脲，其他已知磺醯基脲類或其他抗高血糖劑，其係作用在  $\beta$ -細胞之 ATP 依賴性通道上，其中以葛來布賴得 (glyburide) 與葛利皮再得 (glipizide) 為較佳，其可在相同或在個別口服劑型中投予。口服抗糖尿病劑亦可為葡萄糖苷酶抑制劑，譬如阿卡糖 (acarbose) (揭示於美國專利 4,904,769 中) 或米葛利妥 (miglitol) (揭示於美國專利 4,639,436 中)，其可在相同或在個別口服劑型中投予。

本申請案之化合物可合併採用 PPAR  $\gamma$  催動劑，譬如噻唑啉二酮口服抗糖尿病劑或其他胰島素敏化劑 (其在 NIDDM

病患中具有胰島素敏感性作用)，譬如若西葛塔宗 (rosiglitazone) (SKB)、皮歐葛塔宗 (pioglitazone)(Takeda)、Mitsubishi 之 MCC-555 (揭示於美國專利 5,594,016 中)、Glaxo-Welcome 之 GL-262570、恩葛塔宗 (englitazone)(CP-68722, Pfizer) 或達葛塔宗 (darglitazone) (CP-86325, Pfizer)、愛沙葛塔宗 (isaglitazone)(MIT/J&J)、JTT-501 (JPNT/P&U)、L-895645 (Merck)、R-119702 (Sankyo/WL)、NN-2344 (Reddy 博士/NN) 或 YM-440 (Yamanouchi)，較佳為若西葛塔宗 (rosiglitazone) 與皮歐葛塔宗 (pioglitazone)。

本申請案之化合物可與 PPAR  $\alpha/\gamma$  雙重催動劑一起採用，譬如 MK-767/KRP-297 (Merck/Kyorin；按 K. Yajima 等人，*Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E966-E971 (2003) 中所述)、AZ-242 (帖沙葛利札 (tesaglitazar)；Astra-Zeneca；按 Ljung, B. 等人，*J. Lipid Res.*, 43, 1855-1863 (2002) 中所述)；目拉葛利札 (muraglitazar)；或在美國專利 6,414,002 中所述之化合物。

本發明之化合物可與抗血脂肪過多劑或用以治療動脈硬化之藥劑合併採用。低脂血劑之實例為 HMG CoA 還原酶抑制劑，其包括但不限於美伐制菌素 (mevastatin) 及相關化合物，如在美國專利 3,983,140 中所揭示者，洛伐制菌素 (lovastatin) (美文諾林 (mevinolin)) 及相關化合物，如在美國專利 4,231,938 中所揭示者，普拉伐制菌素 (pravastatin) 及相關化合物，如在美國專利 4,346,227 中所揭示者，星伐制菌素 (simvastatin) 及相關化合物，如在美國專利案號 4,448,784 與 4,450,171 中所揭示者。可被採用於本文中之其他 HMG CoA 還原酶抑制劑包括但不限於弗伐制菌素 (fluvastatin)，揭示於美國專利 5,354,772

中，些利伐制菌素 (cerivastatin)，揭示於美國專利案號 5,006,530 與 5,177,080 中，阿托瓦制菌素 (atorvastatin)，揭示於美國專利案號 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 及 5,686,104 中，皮塔伐制菌素 (pitavastatin)(Nissan/Sankyo 之尼斯伐制菌素 (nisvastatin)(NK-104) 或愛他伐制菌素 (itavastatin))，揭示於美國專利 5,011,930 中，Shionogi-Astra/Zeneca 洛蘇伐制菌素 (rosuvastatin)(維沙制菌素 (visastatin)(ZD-4522))，揭示於美國專利 5,260,440 中，及相關之制菌素化合物，揭示於美國專利 5,753,675 中，美法隆內酯 (mevalonolactone) 衍生物之吡唑類似物，如在美國專利 4,613,610 中所揭示者，美法隆內酯 (mevalonolactone) 衍生物之茛類似物，如在 PCT 申請案 WO 86/03488 中所揭示者，6-[2-(經取代之-吡咯-1-基)-烷基)哌喃-2-酮及其衍生物，如在美國專利 4,647,576 中所揭示者，Searle 之 SC-45355 (一種 3-取代之戊二酸衍生物) 二氯醋酸鹽，美法隆內酯 (mevalonolactone) 之咪唑類似物，如在 PCT 申請案 WO 86/07054 中所揭示者，3-羧基-2-羥基-丙烷-膦酸衍生物，如在法國專利 2,596,393 中所揭示者，2,3-二取代之吡咯、呋喃及噻吩衍生物，如在歐洲專利申請案 0221025 中所揭示者，美法隆內酯之萘基類似物，如在美國專利 4,686,237 中所揭示者，八氫萘，譬如揭示於美國專利 4,499,289 中，美文諾林 (mevinolin)(洛伐制菌素 (lovastatin)) 之酮基類似物，如在歐洲專利申請案 0,142,146 A2 中所揭示者，及喹啉與吡啶衍生物，揭示於美國專利案號 5,506,219 與 5,691,322 中。此外，可用於抑制 HMG CoA 還原酶而適合用於此處之次膦酸化合物，係揭示於 GB 2205837 中。

適用於此處之角鯊烯合成酶抑制劑包括但不限於  $\alpha$ -膦羧基磺酸鹽，揭示於美國專利 5,712,396 中，由 Biller 等人, *J. Med. Chem.*, 31, 1869-1871 (1998) 所揭示者，包括類異戊二烯(次膦酸基-甲基)膦酸鹽，以及其他已知角鯊烯合成酶抑制劑，例如在美國專利 4,871,721 與 4,924,024，及 Biller, S.A. 等人，現行醫藥設計, 2: 1-40 (1996) 中所揭示者。

此外，適用於此處之其他角鯊烯合成酶抑制劑包括由 Ortiz de Montellano, P. 等人, *J. Med. Chem.*, 20: 243-249 (1977) 所揭示之類吡嗪焦磷酸鹽，法呢基二磷酸鹽類似物 A 與前角鯊烯焦磷酸鹽 (PSQ-PP) 類似物，如由 Corey 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 98: 1291-1293 (1976) 所揭示者，由 McClard, R.W. 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 109: 5544 (1987) 所報告之次膦酸基膦酸鹽，及由 Capson, T.L., Ph.D 論文，1987 年 6 月，Utah 州立大學 Med. Chem. 系，內容摘要表，第 16, 17, 40-43, 48-51 頁中之摘述所報告之環丙烷。

適用於此處之其他血脂肪過少劑，包括但不限於纖維酸衍生物，譬如非諾纖酸酯 (fenofibrate)、傑非布洛吉 (gemfibrozil)、氯苯丁酯 (clofibrate)、苯雜纖酸酯 (bezafibrate)、西普纖酸酯 (ciprofibrate)、可利諾纖酸酯 (clinofibrate) 等，普洛布可 (probucol) 及相關化合物，如在美國專利 3,674,836 中所揭示者，普洛布可 (probucol) 與傑非布洛吉 (gemfibrozil) 為較佳，膽汁酸多價螯合劑，譬如消膽胺 (cholestyramine)、可列斯替保 (colestipol) 與 DEAE- 交聯葡聚糖 (Sephadex)(SECHOLEX, POLICEXIDE) 及膽凝膠 (Sankyo/Geltex)，以及脂安定 (lipostabil)(Rhône-Poulenc)、Eisai

E-5050 (N-取代之乙醇胺衍生物)、衣曼尼西爾 (imanixil) (HOE-402)、四氫制脂素 (THL)、異豆脂烷基磷醯基膽鹼 (SPC, Roche)、胺基環糊精 (Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814 (萘衍生物)、美林醯胺 (melinamide) (Sumitomo)、Sandoz 58-035、美國氰胺 CL-277,082 與 CL-283,546 (二取代脲衍生物)、菸鹼酸 (尼克酸)、阿西皮莫克斯 (acipimox)、阿西弗蘭 (acifran)、新黴素、對-胺基柳酸、阿斯匹靈，聚(二烯丙基甲胺)衍生物，譬如揭示於美國專利 4,759,923 中者，四級胺聚(氯化二烯丙基二甲基銨)與艾恩寧 (ionenes)，譬如揭示於美國專利 4,027,009 中者，及其他已知血清膽固醇降低劑。

另一種低脂血劑可為 ACAT 抑制劑 (其亦具有抗動脈粥瘤硬化活性)，譬如揭示於未來藥物, 24: 9-15 (1999) 中者 (亞發西米貝 (Avasimibe))；Nicolosi 等人, "ACAT 抑制劑，Cl-1011 係有效預防與退化大頰鼠中之主動脈脂肪層區域"，動脈粥瘤硬化 (Shannon, Irel), 137(1): 77-85 (1998)；Ghiselli, G., "FCE 27677 之藥理學作用形態：一種新穎 ACAT 抑制劑，具有藉由選擇性抑制含 ApoB100 脂蛋白之肝分泌所媒介之有效血脂肪過少活性"，*Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1): 16-30 (1998)；Smith, C. 等人, "RP 73163: 生物可利用之烷基亞磺醯基-二苯基咪唑 ACAT 抑制劑"，*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1): 47-50 (1996)；Krause, B.R. 等人, 第 6 章: "ACAT 抑制劑：在實驗動物中關於血脂肪過少與抗動脈粥瘤硬化活性之生理機制"，發炎：介體與途徑，CRC 出版公司出版，Ruffolo, Jr., R.R. 等人編著，第 173-98 頁 (1995)；Sliskovic 等人, "ACAT 抑制劑：潛在抗動脈粥瘤硬化劑"，

*Curr. Med. Chem.*, 1(3): 204-225 (1994); Stout 等人, " 醯基-CoA: 膽固醇 O-醯基轉移酶 (ACAT) 之抑制劑作為血膽固醇過少劑. 6. 第一種具有脂質調節活性之水溶性 ACAT 抑制劑. 醯基-CoA: 膽固醇醯基轉移酶 (ACAT) 之抑制劑. 7. 具有加強血膽固醇過少活性之一系列經取代 N-苯基-N'-[(1-苯基環戊基)-甲基]脲類之發展", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6): 359-62 (1995), 或 TS-962 (Taisho 醫藥公司), 以及 F-1394、CS-505、F-12511、HL-004、K-10085 及 YIC-C8-434。

低脂血劑可為 LDL 受體活性之向上調節劑, 譬如 MD-700 (Taisho 醫藥公司) 與 LY295427 (Eli Lilly)。低脂血劑可為膽固醇吸收抑制劑, 較佳為 Schering-Plough 之 SCH48461 (也吉提麥伯 (ezetimibe)), 以及在動脈粥瘤硬化, 115: 45-63 (1995) 與 *J. Med. Chem.*, 41: 973 (1998) 中所揭示者。

另一種脂質劑或脂質調劑可為膽固醇基轉移蛋白質抑制劑 (CETP), 譬如 Pfizer 之 CP-529,414, 以及在 WO/0038722 與在 EP 818448 (Bayer) 與 EP 992496 中所揭示者, 及 Pharmacia 之 SC-744 與 SC-795, 以及 CETi-1 與 JTT-705。

低脂血劑可為迴腸  $\text{Na}^+$ /膽汁酸共輸送子抑制劑, 譬如揭示於未來藥物, 24: 425-430 (1999) 中者。可與本申請案合併採用之 ATP 檸檬酸鹽裂解酶抑制劑, 可包括例如在美國專利 5,447,954 中所揭示者。

另一種脂質劑亦包括植物雌激素化合物, 譬如揭示於 WO 00/30665 中者, 包括經單離之大豆蛋白質、大豆蛋白質濃縮物或大豆粉, 以及異黃酮, 譬如金雀異黃素、大豆黃素、

黃豆黃素或赤醇(equol)，或植物甾醇類、植物甾醇(phytosterol)或母育三烯酚，如在WO 2000/015201中所揭示者； $\beta$ -內醯胺膽固醇吸收抑制劑，譬如揭示於EP 675714中者；HDL向上調節劑，譬如LXR催動劑、PPAR  $\alpha$ -催動劑及/或FXR催動劑；LDL分解代謝促進劑，譬如揭示於EP 1022272中者；鈉-質子交換抑制劑，譬如揭示於DE 19622222中者；LDL-受體誘發物或類固醇糖苷，譬如揭示於美國專利5,698,527與GB 2304106中者；抗氧化劑，譬如 $\beta$ -胡蘿蔔素、抗壞血酸、 $\alpha$ -母育酚或視黃醇，如在WO 94/15592中所揭示者，以及維生素C與抗高半胱胺酸劑，譬如葉酸、葉酸鹽、維生素B6、維生素B12及維生素E；異菸酸酐，如在WO 97/35576中所揭示者；膽固醇吸收抑制劑、HMG-CoA合成酶抑制劑，或羊毛甾醇脫甲基酶抑制劑，如在WO 97/48701中所揭示者；用於治療脂血症障礙之PPAR  $\delta$ 催動劑；或固醇調節元素結合蛋白質-I (SREBP-1)，如在WO 2000/050574中所揭示者，例如神經鞘脂質，譬如神經醯胺或中性神經鞘磷脂酶(N-SMase)或其片段。較佳血脂肪過少劑為普拉伐制菌素(pravastatin)、洛伐制菌素(lovastatin)、辛伐制菌素(simvastatin)、阿托瓦制菌素(atorvastatin)、弗伐制菌素(fluvastatin)、皮塔伐制菌素(pitavastatin)及洛蘇伐制菌素(rosuvastatin)，以及菸鹼酸及/或膽凝膠。

本發明化合物亦可與抗高血壓劑合併採用。與本申請案化合物合併使用之適當抗高血壓劑之實例，包括 $\beta$ 腎上腺素能阻斷劑、鈣通道阻斷劑(L型及/或T型；例如迪耳替阿

簡 (diltiazem)、異博停 (verapamil)、硝苯吡啶 (nifedipine)、胺若地平 (amlodipine) 及麥貝弗拉迪 (mybefradil)、利尿劑 (例如氯噻吩、氫氯噻吩、氟甲噻吩、氫氟甲噻吩、苄氟甲噻吩、甲基氯噻吩、三氯甲噻吩、多噻吩、苄噻吩、利尿酸三可利那吩 (tricrynafen)、氯噻酮、利尿磺胺、目索里敏 (musolimine)、丁苯氧酸 (bumetanide)、三安催寧 (triamtrenene)、胺氯吡咪、螺甾內酯)、腎造素抑制劑、ACE 抑制劑 (例如卡普脫普利 (captopril)、坐非諾普利 (zofenopril)、弗新諾普利 (fosinopril)、安那拉普利 (enalapril)、謝拉諾普利 (ceranopril)、西拉坐普利 (cilazopril)、迪拉普利 (delapril)、片投普利 (pentopril)、奎那普利 (quinapril)、瑞米普利 (ramipril)、利辛諾普利 (lisinopril))、AT-1 受體拮抗劑 (例如若沙坦 (losartan)、愛貝沙坦 (irbesartan)、法沙坦 (valsartan))、ET 受體拮抗劑 (例如西塔仙坦 (sitaxsentan)、阿特仙坦 (atrsentan) 及揭示於美國專利案號 5,612,359 與 6,043,265 中之化合物)、雙 ET/AII 拮抗劑 (例如揭示於 WO 00/01389 中之化合物)、中性內肽酶 (NEP) 抑制劑、血管肽酶抑制劑 (雙 NEP-ACE 抑制劑) (例如歐馬巴列特 (omapatrilat) 與吉莫巴列特 (gemopatrilat)) 及硝酸鹽。

MCHR1 拮抗劑亦可用於治療其他與肥胖有關聯之疾病，包括睡眠病症。因此，在本申請案中所述之化合物可併用治療劑，以治療睡眠病症。與本申請案化合物合併使用之治療睡眠病症之適當治療劑，其實例包括褪黑激素類似物、褪黑荷爾蒙受體拮抗劑、ML1B 催動劑、GABA 受體調制劑；NMDA 受體調制劑、組織胺-3 (H3) 受體調制劑、多巴

胺催動劑及奧瑞辛(orexin)受體調制劑。

MCHR1拮抗劑可降低或改善物質濫用或上癮病症。因此，大麻受體調制劑與用以治療上癮病症藥劑之組合，可減少劑量需要量或改進現行上癮病症治療劑之功效。用以治療物質濫用或上癮病症之藥劑，其實例為：選擇性5-羥色胺再攝取抑制劑(SSRI)、美沙酮(methadone)、丁潑諾吩(buprenorphine)、菸鹼及丁胺苯丙酮。

MCHR1拮抗劑可降低焦慮或抑鬱；因此，在本申請案中所述之化合物可與抗焦慮劑或抗抑鬱劑合併使用。與本申請案化合物合併使用之適當抗焦慮劑之實例，包括苯并二氮七園類(例如苯甲二氮革、羅拉吉片(lorazepam)、氧吉片(oxazepam)、阿普拉唑蘭(alprazolam)、甲胺二氮革、克羅那吉片(clonazepam)、氯氮佩特(chlorazepate)、三氟甲安定及普拉吉片(prazepam))、5HT<sub>1A</sub>受體催動劑(例如丁螺旋酮(buspirone)、弗列辛諾山(flesinoxan)、吉皮隆(gepirone)及愛沙皮隆(ipsapirone))及促腎上腺皮質荷爾蒙釋放因子(CRF)拮抗劑。

與本申請案化合物合併使用之抗抑鬱劑之適當種類，其實例包括正腎上腺素再攝取抑制劑(三級與二級胺三環物質)、選擇性5-羥色胺再攝取抑制劑(SSRI)(氟西汀(fluxetine)、氟伯斯胺(flvoxamine)、帕西汀(paroxetine)及色他林(sertraline))、單胺氧化酶抑制劑(MAOI)(異羧吉得(isocarboxazid)、苯乙肼、反苯環丙胺、西列葛林(selegiline))、單胺氧化酶之可逆抑制劑(RIMA)(莫可若貝胺(moclobemide))、5-羥色胺與正腎上腺素再攝取抑制劑(SNRI)(溫拉發辛(venlafaxine))、促腎上腺皮質荷

爾蒙釋放因子(CRF)受體拮抗劑、 $\alpha$ -腎上腺素受體拮抗劑及非典型抗抑鬱劑(丁胺苯丙酮、鋰、那發坐酮(nefazodone)、搓唑酮(trazodone)及威氧吡(viloxazine))。

習用抗精神病藥物與MCHR1拮抗劑之組合，亦可在精神病或躁狂之治療上加強病徵降低。再者，此種組合可使得能夠快速徵候降低，減少以抗精神病劑慢性治療之需求。此種組合亦可減少有效抗精神病劑量需要量，而造成降低發展慢性抗精神病治療典型代表之運動神經機能障礙之可能性。

與本申請案化合物合併使用之適當抗精神病劑之實例，包括抗精神病劑之吩噻吡(氯丙吡(chlorpromazine)、美沙利達吡(mesoridazine)、甲硫噻吡、乙醯奮乃靜(acetophenazine)、氟奮乃靜(fluphenazine)、奮乃靜(perphenazine)及三氟拉吡(trifluoperazine))、硫基黃嘌呤(氯丙硫噻(chlorprothixene)、胺硯噻噸)、雜環族二苯并一氮七園烯(氯氮平(clozapine)、歐蘭吉平(olanzepine)及阿利吡拉唑(aripiprazole))、苯丁酮(鹵哌啶酮)、二苯基丁基六氫吡啶(哌迷清(pimozide))及吲哚酮(莫吲哚酮(molindolone))種類。與本申請案中之化合物併用之具有潛在治療價值之其他抗精神病劑，包括洛克塞平(loxapine)、蘇必利(sulpiride)及瑞培里酮(risperidone)。

在本申請案中之化合物與習用抗精神病藥物之組合，亦可提供對於治療精神分裂性病徵，如上文關於躁狂病徵所述者之增強之治療作用。當於此處使用時，精神分裂性病徵包括類偏狂、混亂、緊張性、未鑒別與殘留精神分裂症、

精神分裂病樣病症、情感分裂病症、妄想病症、短暫精神病症及未指定之精神病症。與本申請案中之化合物併用之適當抗精神病藥物之實例，包括上文所提及之抗精神病藥，以及多巴胺受體拮抗劑、蠅蕈鹼受體催動劑、5HT<sub>2A</sub>受體拮抗劑與5HT<sub>2A</sub>/多巴胺受體拮抗劑或部份催動劑(例如歐蘭吉平(olanzepine)、阿利吡拉唑(aripiprazole)、瑞培里酮(risperidone)、吉普拉西酮(ziprasidone))。

### 劑型

本發明化合物可以口服劑型投予。關於該醫藥組合物之劑型包括口服劑型，譬如顆粒、粉末、片劑、膠囊、糖漿、乳化液、懸浮液等，及非口服劑型，譬如注射液(例如皮下、靜脈內、肌內及腹膜腔內注射液)、滴加灌注液、外部塗敷形式(例如鼻噴霧劑製劑、經皮製劑、軟膏等)及栓劑(例如直腸與陰道栓劑)。

此等劑型可藉由習用於醫藥程序中之本質上已知技術製造。特定製造程序如下。

為製造口服劑型，係將例如賦形劑(例如乳糖、蔗糖、澱粉、甘露醇等)、崩解劑(例如碳酸鈣、羧甲基纖維素鈣等)、黏合劑(例如 $\alpha$ -澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、聚乙烯基四氫吡咯酮、羥丙基纖維素等)及潤滑劑(例如滑石、硬脂酸鎂、聚乙二醇6000等)添加至一或多種活性成份中，並將所形成之組合物壓縮。於必要時，經壓縮之產物係藉由本質上已知之技術塗覆，供掩蓋味道或供腸溶性溶解或持續釋出。可使用之塗覆物質包括例如乙基纖維素、羥甲基纖

維素、聚氧乙二醇、纖維素醋酸酐酸酯、羥丙甲基纖維素酐酸酯及 Eudragit (Rohm & Haas, Germany, 甲基丙烯酸-丙烯酸系共聚物)。

注射液典型上可藉由下述程序製造。使一或多種活性成份溶解、懸浮或乳化於水性媒劑(例如蒸餾水、生理食鹽水、林格氏溶液等)或油性媒劑(例如植物油，譬如橄欖油、芝麻油、棉籽油、玉米油等，或丙二醇)中，伴隨著分散劑，例如 Tween 80 (Atlas Powder, U.S.A.)、HCO 60 (Nikko 化學品)、聚乙二醇、羧甲基纖維素、海藻酸鈉等，防腐劑(例如對-羥基苯甲酸甲酯、對-羥基苯甲酸丙酯、苧醇、氯丁醇、酚等)、等滲劑(例如氯化鈉、甘油、花楸醇、葡萄糖、轉化糖等)及其他添加劑。若需要，則亦可添加增溶劑(例如柳酸鈉、醋酸鈉等)、安定劑(例如人類血清白蛋白)、撫慰劑(例如氯化苧烷氧銨、鹽酸普魯卡因等)及其他添加劑。

供外部塗敷之劑型可藉由將一或多種活性成份處理成固體、半固體或液體組合物而製成。為製造固體組合物，例如一或多種活性成份，無論是以其本身或與賦形劑(例如乳糖、甘露醇、澱粉、微晶性纖維素、蔗糖等)、增稠劑(例如天然膠質、纖維素衍生物、丙烯酸系聚合體等)等混合，係被處理成粉末。液體組合物可以實質上如上文所述注射液之相同方式製成。半固體組合物較佳係以含水或油性凝膠形式或軟膏形式提供。在其他添加劑之中，此等組合物可視情況含有 pH 控制劑(例如碳酸、磷酸、檸檬酸、鹽酸、氫氧化鈉等)與防腐劑(例如對-羥基苯甲酸酯類、氯丁醇、氯

化苺烷氧鉍等)。

栓劑可藉由將一或多種活性成份處理成油性或水性組合物而製成，無論是固體、半固體或液體。可使用之油質基料包括例如高碳脂肪酸甘油酯[例如可可脂、Witepsols (Dinamit-Nobel) 等]、中等鏈脂肪酸類[例如 Migriols (Dinamit-Nobel) 等]、植物油(例如芝麻油、大豆油、棉籽油等)等。水溶性基料包括例如聚乙二醇丙二醇等。親水性基料包括例如天然膠質、纖維素衍生物、乙烯基聚合體及丙烯酸系聚合體等。

### 劑量

本發明醫藥組合物之劑量可適當地參考關於個別活性成份所建議之劑量而決定，且在其他因素之中，可適當地根據接受者、接受者之年齡與體重、目前臨床狀態、投藥時間、劑型、投藥方法及活性成份之組合而選擇。例如，本發明式I化合物對人類成人之劑量可選自臨床口服劑量範圍為0.01至30毫克/公斤體重(較佳為0.05至10毫克/公斤體重，更佳為0.05至5毫克/公斤體重)，或臨床非經腸劑量範圍為0.005至10毫克/公斤體重(較佳為0.01至10毫克/公斤體重，更佳為0.01至1毫克/公斤體重)或1至1000毫克/天。具有不同作用模式供使用於組合中之其他一或多種活性成份亦可在藉由參考個別建議臨床劑量範圍所選擇之劑量範圍中使用。投藥一般係以單一劑量/天，或以分離劑量例如一天2至4次進行。

### 縮寫

下列縮寫可被採用於本文中：

Ph = 苯基

Bn = 苄基

t-Bu = 第三丁基

Me = 甲基

Et = 乙基

TMS = 三甲基矽烷基

TBS = 第三-丁基二甲基矽烷基

Et<sub>2</sub>O = 乙醚

EtOAc = 醋酸乙酯

MeOH = 甲醇

EtOH = 乙醇

i-PrOH = 異丙醇

HOAc 或 AcOH = 醋酸

i-Pr<sub>2</sub>NEt = 二異丙基乙胺

Et<sub>3</sub>N = 三乙胺

DMAP = 4-二甲胺基吡啶

NaBH<sub>4</sub> = 硼氫化鈉

n-BuLi = 正-丁基鋰

Pd/C = 鈀 / 碳

KOH = 氫氧化鉀

NaOH = 氫氧化鈉

LiOH = 氫氧化鋰

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 碳酸鉀

$\text{NaHCO}_3$  = 碳酸氫鈉

Ar = 氫

$\text{N}_2$  = 氮

min = 分鐘

h 或 hr = 小時

L = 升

mL = 毫升

$\mu\text{L}$  = 微升

g = 克

mg = 毫克

mol = 莫耳

mmol = 毫莫耳

meq = 毫當量

RT = 室溫

sat 或 sat'd = 飽和

aq. = 水溶液

TLC = 薄層層析法

HPLC = 高性能液相層析法

LC/MS = 高性能液相層析法 / 質量光譜法

MS 或 Mass Spec = 質量光譜法

NMR = 核磁共振

mp = 熔點

### 【實施方式】

### 實例

提供下述實例，以說明本發明之各種較佳具體實施例，而不應被解釋為限制其範圍。

### 一般實驗資訊段落

於下述實例中，命名法係順應無論是IUPAC或CAS指引；係使用以ChemDraw Ultra 6.0<sup>®</sup>配銷之Autonom<sup>®</sup>模組(2.1版)產生(或係與其一致)；或係取自賣方文獻。

鹽水 = 飽和氯化鈉水溶液

DIC = 二異丙基碳化二亞胺

DMF = N,N-二甲基甲醯胺

HOBT = 羥基苯并三唑

PyBOP = 六氟硼酸苯并三唑-1-基-氧基-參四氫吡咯基鎂

TFA = 三氟醋酸

THF = 四氫呋喃

WSC = 1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

### 分析層析方法

HPLC：管柱：

方法1：Phenom-Luna (ODS) S-5, 4.6 毫米 x 50 毫米；流量 - 5.0 毫升/分鐘；在 220 毫微米下偵測；溶劑 - A = 10% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸，B = 90% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸；梯度液 - 線性 0% B 至 100% B，歷經 4 分鐘，與 100% B，歷經 1 分鐘。

方法2：YMC Combiscreen S-5, 4.6 毫米 x 50 毫米；流量 - 4.0 毫升/分鐘；在 220 毫微米下偵測；溶劑 - A = 10% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸，B = 90% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸；梯度液 - 線性 0% B 至 100% B，歷經 4 分鐘，與 100% B，歷經 1 分鐘。

LC MS：管柱 -Phen-Luna (S5 ODS 管柱) 4.6 毫米 x 30 毫米；在 220 毫微米下偵測；流量 - 4 毫升 / 分鐘；溶劑 - A = 10% 甲醇 / 水 + 0.1% TFA，B = 90% 甲醇 / 水 + 0.1% TFA；線性梯度 0% B 至 100% B，歷經 2 分鐘，與 100% B，歷經 1 分鐘。

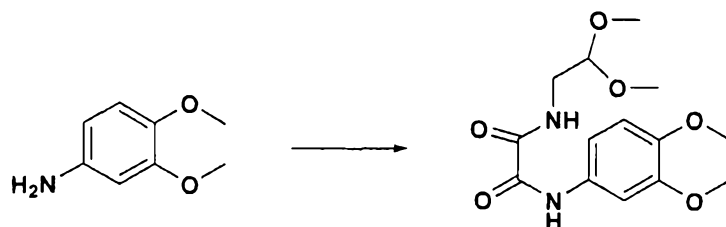
#### 預備 HPLC 層析方法

Phenomenex Luna C18, S5, 21 x 100 毫米；流量 - 20 毫升 / 分鐘，在 220 毫微米下偵測；溶劑 - A = 10% 甲醇 / 水 + 0.1% TFA，B = 90% 甲醇 / 水 + 0.1% TFA；梯度液 - 線性 10% B 至 90% B，歷經 20 分鐘。

關於 3-(芳基硫基)-1-(芳基)吡咩-2(1H)-酮之製備之一般實驗程序

#### 1-芳基吡咩-2,3(1H,4H)-二酮之製備

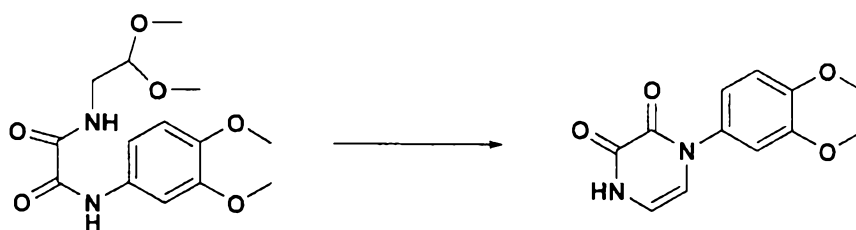
##### 部份 A



於 0°C 下，將氯化乙基草醯 (7.8 克，6.8 毫升，57 毫莫耳) 添加至 3,4-二甲氧基苯胺 (4.4 克，29 毫莫耳) 與 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 克，140 毫莫耳) 在 EtOAc (44 毫升) 與水 (12 毫升) 中之混合物內。在 0°C 下攪拌 10 分鐘後，添加水 (18 毫升)；然後，將混合物轉移至分液漏斗，並以 EtOAc (2 x 40 毫升) 萃取。使合併之 EtOAc 經過 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 過濾，及蒸發至約 30 毫升。在添加 2,2-二甲氧基乙胺 (3.8 克，3.9 毫升，36 毫莫耳) 後，將反應物於環境溫度下攪拌過夜。過濾所形成之白色固體，接著以己烷洗滌，而得 N1-(2,2-二甲氧基乙基)-N2-(3,4-二甲氧基苯基)草醯

胺，為淡紫灰色固體(6.3 克，71% 產率)。HPLC 33% 2.47 分鐘與 63% 在 2.79 分鐘時。LCMS 1.37 分鐘 ( $M+1 = 281$  與 335)。H-NMR ( $CDCl_3$ ) 9.15 (寬廣 s, 1H), 7.76 (寬廣 s, 1H), 7.41 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 2.4, 8.7$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.45 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.52 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.42 (s, 6H)。

#### 部份 B

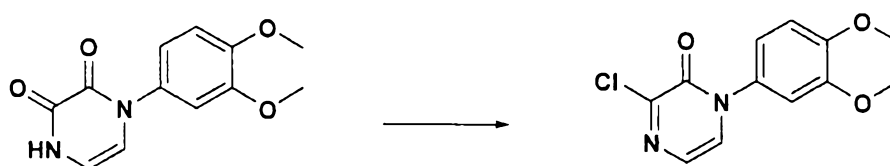


將三氟醋酸(0.12 毫升，1.7 毫莫耳)添加至部份 A 中製成之芳基草醯胺(0.50 克，1.6 毫莫耳)在醋酸(1.0 毫升)中之混合物內後，將所形成之溶液使用微波加熱至  $125^{\circ}C$ ，歷經 20 分鐘。在蒸發溶劑後，以 EtOAc 研製殘留物，而得 1-(3,4-二甲氧基苯基)吡唑-2,3(1H,4H)-二酮，為白色固體(1.1 克，92% 產率)。HPLC 1.83 分鐘。LCMS 1.20 分鐘 ( $M+1 = 249$ )。H-NMR ( $CD_3OD$ ) 7.06 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.56 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

所要之經取代 3-硫基-1-芳基-吡唑-2(1H)-酮之製備

#### 方法 1

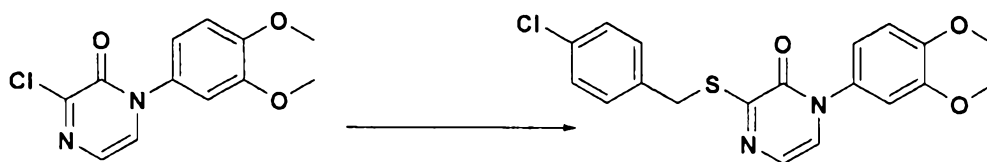
#### 部份 C



於  $45^{\circ}C$  下，將二氯化亞硫醯(0.28 克，0.17 毫升，2.4 毫莫耳)

慢慢添加至部份B製成之1-芳基吡啉-2,3(1H,4H)-二酮(0.54克, 2.2毫莫耳)在EtOAc(0.88毫升)與DMF(0.44毫升)中之經攪拌溶液內。於55至60°C下攪拌2小時後,將反應物轉移至分液漏斗,以EtOAc與2N KHCO<sub>3</sub>稀釋,並以EtOAc萃取(2x)。將合併之有機層以2N KHCO<sub>3</sub>與水洗滌;然後,以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取合併之水層。在以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥之前,合併所有有機層,而得3-氯基-1-(3,4-二甲氧基苯基)吡啉-2(1H)-酮(0.34克, 59%產率)。HPLC 2.33分鐘. LCMS 1.00分鐘(M+1 = 267/269)。將氯基吡啉酮使用於後續步驟,無需進一步純化。

#### 部份 D



將4-氯苄基硫醇(71毫克, 0.059毫升, 0.45毫莫耳)添加至氫化鈉(60%油分散液, 18毫克, 0.45毫莫耳)之經攪拌THF(1.0毫升)懸浮液中,先前其已經以己烷洗滌3x。將反應物於環境溫度下攪拌20分鐘,直到其變成固體物質為止;然後,添加THF(5毫升)中之部份C製成之氯基吡啉酮(100毫克, 0.38毫莫耳),造成氣體釋出。於環境溫度下攪拌40分鐘後,將反應物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O稀釋,以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(2x),並以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥,在蒸發溶劑後,獲得220毫克粗產物。使所要之物質於矽膠(12克)上藉層析純化,採用梯度溶離(0-100% EtOAc/己烷,歷經12分鐘),以溶離所要之3-(4-氯苄基硫基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)吡啉-2(1H)-酮(130毫克, 89%產率)。

## 方法 2

將部份 B 製成之 1-芳基吡啉-2,3(1H,4H)-二酮 (67 毫克, 0.27 毫莫耳)、二異丙基乙胺 (0.15 毫升, 0.81 毫莫耳)、pyBOP (0.23 克, 0.46 毫莫耳) 及二甲胺基吡啶 (13 毫克) 在 DMF (1.2 毫升) 中之溶液, 於環境溫度下攪拌 15 分鐘。在添加 2-吡啶基乙硫醇 (28 毫克, 0.40 毫莫耳) 後, 將反應物於環境溫度下攪拌 2.5 小時, 然後, 藉由添加  $H_2O$  使反應淬滅, 且以 EtOAc 萃取。將 EtOAc 萃液以水 (2x)、鹽水洗滌, 以  $MgSO_4$  脫水乾燥, 及濃縮, 而產生 204 毫克粗產物。於矽膠上層析, 採用梯度溶離, 使用己烷/EtOAc, 獲得所要之產物 1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-(吡啉-2-基)乙硫基)吡啉-2(1H)-酮 (17 毫克, 17% 產率)。

## 方法 2a

採用如方法 2 中所述之相同程序, 惟進行反應, 歷經 18 小時。

## 方法 3

按照如部份 A 中所述草醯胺之製備, 閉環作用可藉由在 TFA/HOAc 中, 於  $78^\circ C$  下延長熱處理 1 天而達成。在含有鹼性胺之 3-甲氧基-4-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯胺之情況中, 以飽和  $NaHCO_3$  使反應物達到 pH 6 至 7, 然後在真空中蒸發。使殘留物吸附於矽膠上, 並藉急驟式層析純化 (5 至 15% 2N  $NH_3$  在 MeOH/ $CH_2Cl_2$  中), 以 36% 產率獲得所要之 1-芳基吡啉-2,3(1H,4H)-二酮。接著, 按照方法 2 中所述之程序, 使此物質轉化成最後產物。

## 方法 4

若如部份 A 中所述之草醯胺含有一級或二級醇，則在 TFA/HOAc 中，於 78°C 下延長熱處理 1 天，不僅會達成閉環作用，而且會使醇部份基團轉化成醋酸酯。採用方法 1，使所形成之 1-芳基吡咩-2,3(1H,4H)-二酮轉化成所要之 3-硫基取代之-1-芳基吡咩-2-酮。在按方法 1 中所述處理及純化之後，使乙醯化產物轉化成帶有自由態羥基之所要 3-硫基取代之-1-芳基吡咩-2-酮 (19 毫克，0.041 毫莫耳)，其方式是，溶於 MeOH (1.0 毫升) 與 H<sub>2</sub>O (0.1 毫升) 中，並在環境溫度下攪拌 1 小時，然後添加碳酸鉀 (30 毫克)。接著，將反應物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O 稀釋，然後以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 (2x)。使合併之有機層以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥後，濃縮，獲得所要之最後產物 (16 毫克，93% 產率)。

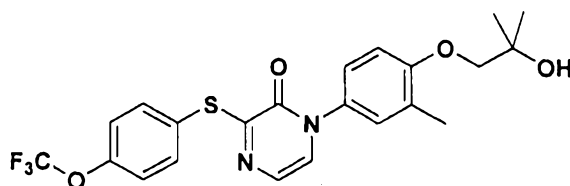
#### 方法 5

對於微弱親核性硫醇類，需要更多促進條件，以達成 PyBOP 所媒介之 1-芳基吡咩-2,3(1H,4H)-二酮轉化成 3-硫基取代之-1-芳基吡咩-2-酮。因此，將含有部份 B 中製成之 1-芳基吡咩-2,3(1H,4H)-二酮 (92 毫克，0.30 毫莫耳)、PyBOP (0.27 克，0.53 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.16 毫升，0.9 毫莫耳) 之 DMF 溶液 (0.4 毫升) 攪拌 3 小時，然後添加 DMF 溶液，其係藉由將 5-甲氧基苯并[d]噻唑-2-硫醇 (296 毫克，1.502 毫莫耳) 與 NaH (60.1 毫克，1.502 毫莫耳，以己烷沖洗 2x) 在 DMF (0.2 毫升) 中，於環境溫度下一起攪拌 10 分鐘而製成。於環境溫度下攪拌 7 天後，將反應混合物以 EtOAc 稀釋，及相繼以水 (2x) 與鹽水洗滌，接著以 MgSO<sub>4</sub> 脫水乾燥。於蒸發溶劑後，將 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 添加至 0.30 克粗產物中。過濾以移除任何殘留固體，

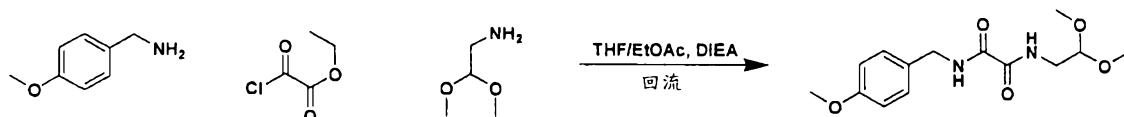
然後蒸發濾液，獲得 0.10 克粗產物。最後純化需要於 12 克矽膠上急驟式層析，使用梯度溶離 (0 至 100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，接著為預備之 HPLC (YMC S5 ODS 20x100 毫米，20 毫升/分鐘，30 至 100% B 在 A 中，歷經 10 分鐘。溶劑 A = 10% MeOH/H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA，溶劑 B = 90% MeOH/H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA)，獲得純所要之產物 (6.3 毫克，4% 產率)。

### 方法 6

關於 1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮之製備之一般實驗程序



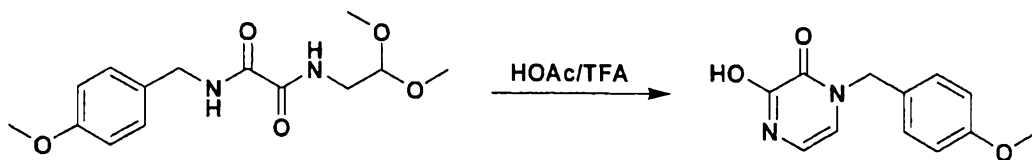
部份 A. N1-(2,2-二甲氧基乙基)-N2-(4-甲氧基苄基)草醯胺



於 (4-甲氧基苄基)甲胺 (9.90 克，72.2 毫莫耳) 在 THF (40 毫升) 中之混合物內，慢慢添加 2-氯基-2-酮基醋酸乙酯 (10.84 克，79 毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌 15 分鐘後，添加 2,2-二甲氧基乙胺 (9.10 克，87 毫莫耳) 與 N,N-二異丙基乙胺 (37.8 毫升，217 毫莫耳) 在 EtOAc (40.0 毫升) 中之溶液。將反應物於回流下加熱 18 小時；接著，於冷卻至室溫後，添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> (50 毫升)，並以 EtOAc (50 毫升) 萃取混合物。使 EtOAc 層以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化，採用溶劑梯度液 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 至 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，以溶離 N1-(2,2-

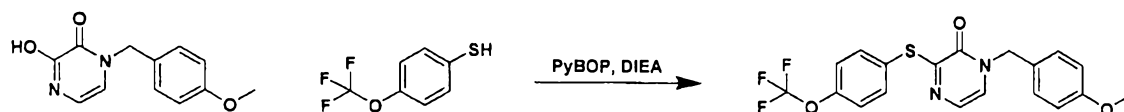
二甲氧基乙基)-N2-(4-甲氧基苄基)草醯胺(7.50 克, 25.3 毫莫耳, 35.1% 產率), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  
 $\delta$  ppm 9.07 (1H, s), 7.69 (1H, t,  $J = 5.65$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz),  
 6.74 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 4.46 (1H, t,  $J = 5.40$  Hz), 3.79 (2H, s), 3.53 (2H,  
 t), 3.44 (6H, s), 2.23 (6H, d,  $J = 5.27$  Hz), 1.37 (6H, s).

**部份 B. 3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮**



將 N1-(2,2-二甲氧基乙基)-N2-(4-甲氧基苄基)草醯胺(7.5 克, 25.3 毫莫耳)與 TFA (2.340 毫升, 30.4 毫莫耳)在 AcOH (160 毫升)中之溶液, 於密封管中, 在 135°C 下攪拌 1.5 小時。於冷卻至室溫後, 並在真空下移除揮發性物質, 添加乙醚(150 毫升)與飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(150 毫升)。藉過濾收集所形成之沉澱物, 以 H<sub>2</sub>O (50 毫升)與醚(50 毫升)洗滌, 然後在高真空下乾燥, 而產生 3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮(5.30 克, 21.68 毫莫耳, 86% 產率), 為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11.17 (1H, 寬廣 s.), 7.18 (2H, d), 6.81 (2H, d), 6.46 (1H, d,  $J = 5.77$  Hz), 6.23 (1H, 寬廣 s.), 4.74 (2H, s), 3.24 (1H, s).

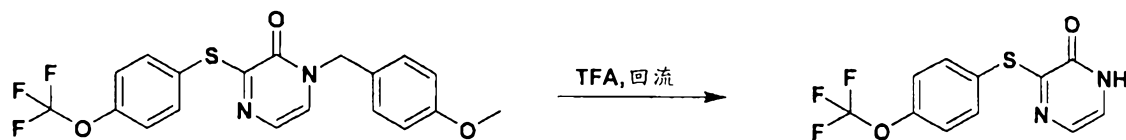
**部份 C. 1-(4-甲氧基苄基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮**



將 3-羥基-1-(4-甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮(2.0 克, 8.61 毫莫耳)、PyBOP (7.84 克, 15.07 毫莫耳)及 N,N-二異丙基乙胺(4.51

毫升，25.8毫莫耳)在DMF (40毫升)中之混合物，於室溫及N<sub>2</sub>下攪拌3小時，然後添加4-(三氟甲氧基)苯硫醇(2.007克，10.33毫莫耳)。在已攪拌另外18小時後，將反應物以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(65毫升)稀釋，然後以EtOAc (60毫升)萃取。使EtOAc層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化，採用溶劑梯度液(己烷至75% EtOAc/己烷)，以溶離1-(4-甲氧基苄基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮(2.76克，6.42毫莫耳，74.6%產率)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.58 (2H, d, J = 8.78 Hz), 7.21-7.35 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 4.52 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.78 Hz), 6.85 (1H, d, J = 4.27 Hz), 5.03 (2H, s), 3.81 (3H, s).

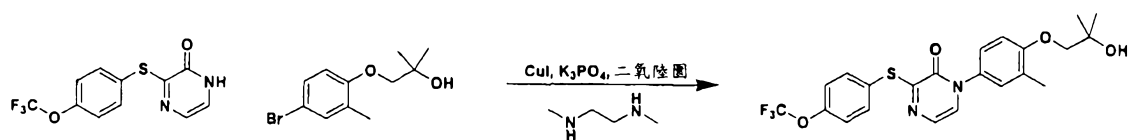
**部份 D. 3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮**



將1-(4-甲氧基苄基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)-吡啶-2(1H)-酮(2.76克，6.76毫莫耳)在TFA (25毫升)中之溶液，於回流下攪拌2天。由於LC-MS分析顯示28% SM仍然存在，故將反應物攪拌7天。在真空下移除TFA後，使粗產物藉矽膠層析純化，採用溶劑梯度液(己烷至100% EtOAc)，以溶離3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮(1.60克，5.27毫莫耳，78%產率)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.61 (2H, d, J = 9.03 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.78 Hz), 7.24 (1H, d, J = 4.02 Hz), 7.07 (1H, d).

**部份 E. 1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(4-(三氟甲**

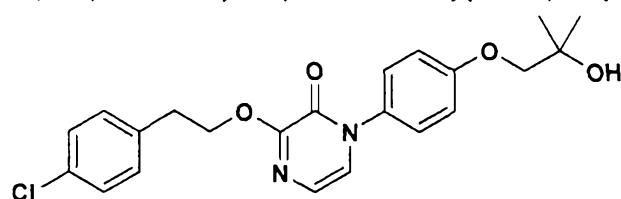
氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮



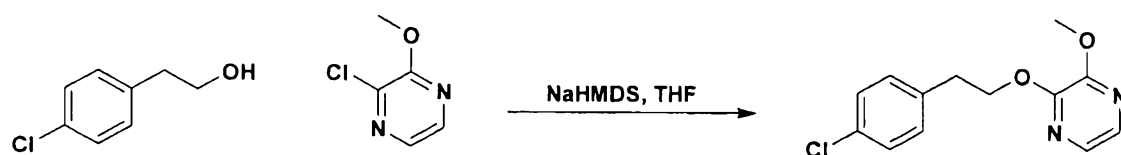
將 3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮 (100 毫克, 0.347 毫莫耳)、1-(4-溴基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇 (90 毫克, 0.347 毫莫耳)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺 (92 毫克, 1.041 毫莫耳)、碘化銅(I) (19.82 毫克, 0.104 毫莫耳) 及  $K_3PO_4$  (221 毫克, 1.041 毫莫耳) 在二氧陸園 (1.0 毫升) 中之混合物, 於密封管中, 在  $115^\circ C$  下攪拌 2 小時。在藉過濾移除沉澱物後, 濃縮濾液。使粗產物藉矽膠層析純化, 採用溶劑梯度液 (己烷至 100% EtOAc), 以溶離 1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)-吡啶-2(1H)-酮 (18.65 毫克, 0.040 毫莫耳, 11.52% 產率), 為灰白色固體。 $^1H$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_3$ )  $\delta$  ppm 7.62-7.68 (2H, m), 7.37 (2H, d,  $J = 7.97$  Hz), 7.21-7.28 (3H, m), 7.16 (1H, d,  $J = 4.40$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 8.25$  Hz), 3.84 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.36 (6H, s).

方法 7

關於 3-(4-氯基苯乙氧基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮之製備之一般實驗程序

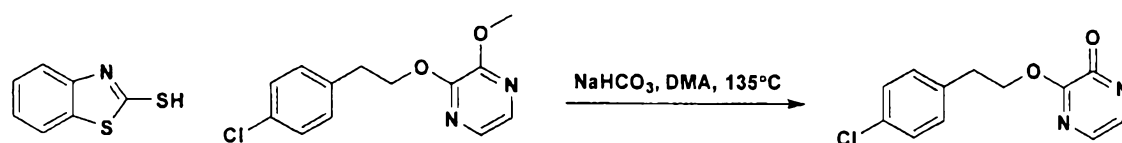


部份 A. 2-(4-氯基苯乙氧基)-3-甲氧基吡啶



於 2-(4-氯苯基)乙醇 (1.246 克，7.96 毫莫耳) 在 THF 中之混合物內，添加 THF 中之 1.0M 鈉雙(三甲基矽烷基)胺 (6.92 毫升，6.92 毫莫耳)。在室溫及氮氣下攪拌 18 小時後，將反應物以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (65 毫升) 稀釋，並以 EtOAc (720 毫升) 萃取，使醋酸乙酯層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化，採用溶劑梯度液 (己烷至 30% 醋酸乙酯)，以溶離 2-(4-氯基苯乙氧基)-3-甲氧基吡啶 (1.25 克，4.72 毫莫耳，68.3% 產率)，為透明油。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.61-7.64 (1H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.26-7.30 (2H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 8.52$  Hz), 4.49-4.63 (2H, m), 4.02 (3H, s), 3.12 (2H, t,  $J = 7.29$  Hz).

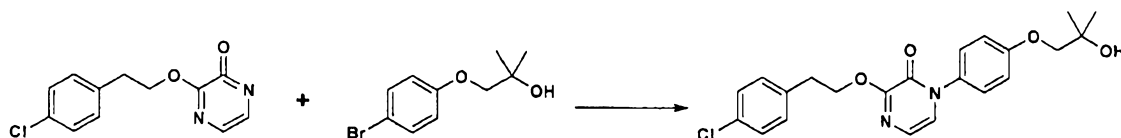
#### 部份 B. 3-(4-氯基苯乙氧基)吡啶-2(1H)-酮



將苯并[d]噻唑-2-硫醇 (1.264 克，7.56 毫莫耳)、2-(4-氯基苯乙氧基)-3-甲氧基吡啶 (1.00 克，3.78 毫莫耳) 及  $\text{NaHCO}_3$  (1.587 克，18.89 毫莫耳) 在 DMA (10 毫升) 中之混合物，於  $135^\circ\text{C}$  下攪拌 6 小時。於冷卻至室溫後，將混合物以飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (55 毫升) 稀釋，然後以 EtOAc (60 毫升) 萃取。使 EtOAc 層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化，採用溶劑梯度液 (己烷至 100% EtOAc)，以溶離 3-(4-氯基苯乙氧基)吡啶-2(1H)-酮 (477 毫克，1.808 毫莫耳，47.9% 產率)，為灰白色固

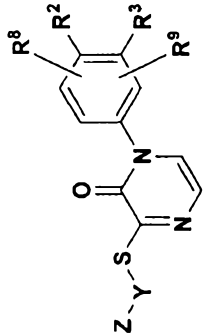
體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.27-7.31 (2H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J$  = 4.27 Hz), 6.89 (1H, d,  $J$  = 4.52 Hz), 4.54 (2H, t,  $J$  = 7.53 Hz), 3.14 (2H, t,  $J$  = 7.40 Hz).

部份 C. 3-(4-氯基苯乙氧基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮

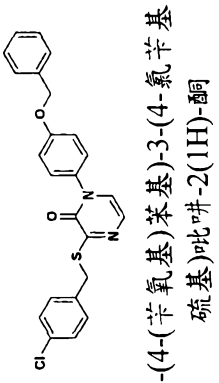
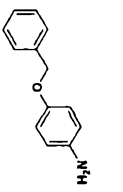
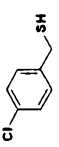
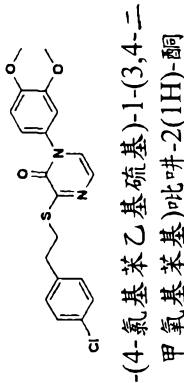
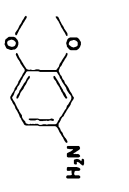
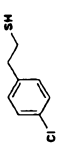
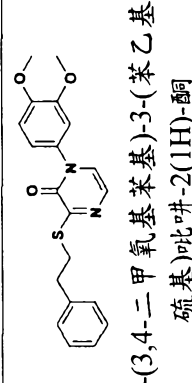
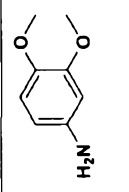
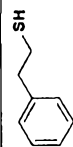


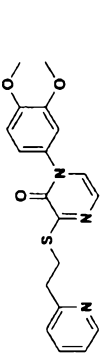
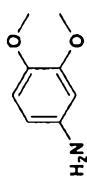
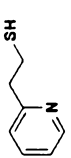
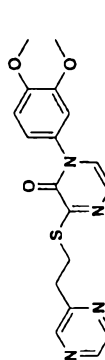
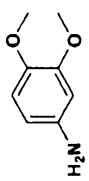
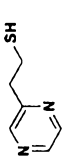
將 3-(4-氯基苯乙氧基)吡啶-2(1H)-酮 (25 毫克, 0.100 毫莫耳)、 $K_3PO_4$  (63.5 毫克, 0.299 毫莫耳)、碘化銅(I) (18.99 毫克, 0.100 毫莫耳)、1-(4-溴基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇及 N,N'-二甲基乙二胺 (0.032 毫升, 0.299 毫莫耳) 在二氧陸圀 (1.0 毫升) 中之混合物, 於 110°C 下攪拌 60 分鐘。在藉過濾移除沉澱物後, 濃縮濾液。使粗產物藉矽膠層析純化, 採用溶劑梯度液 ( $CH_2Cl_2$  至 10% MeOH/ $CH_2Cl_2$ ), 以溶離 3-(4-氯基苯乙氧基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 (31.82 毫克, 0.073 毫莫耳, 73.1% 產率), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.32 (2H, d), 7.23-7.29 (4H, m), 7.02 (2H, d), 6.84 (2H, s), 4.51 (2H, t,  $J$  = 7.29 Hz), 3.83 (2H, s), 3.13 (2H, t,  $J$  = 7.15 Hz), 1.36 (6H, s).

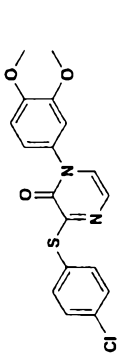
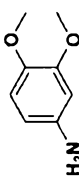
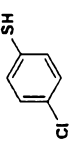
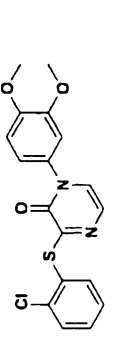
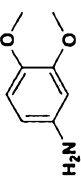
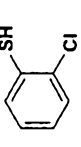
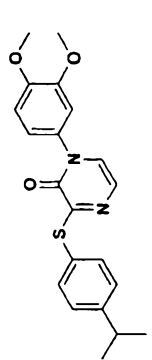
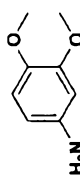
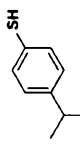
表 1  
3-硫基經取代之-1-芳基吡啉-2(1H)-酮

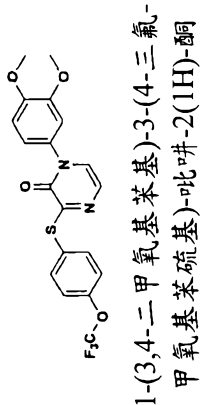
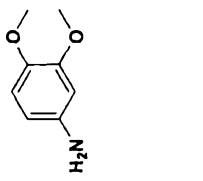
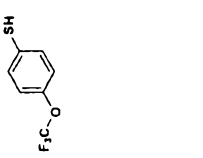
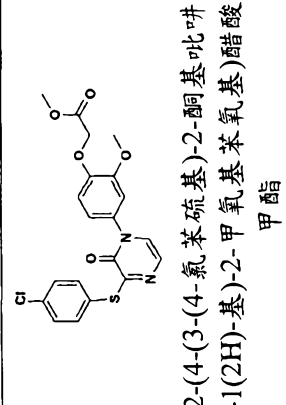
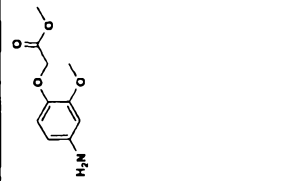
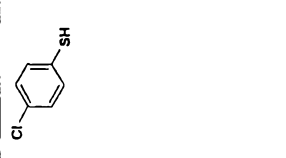
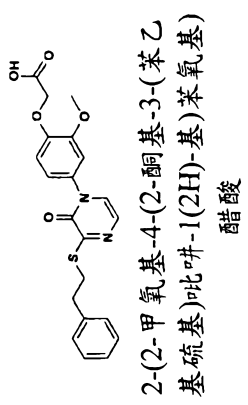
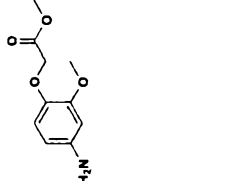
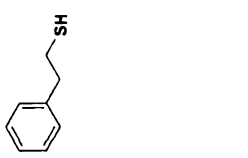


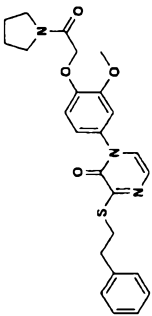
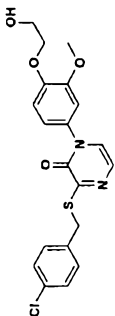
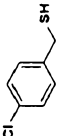
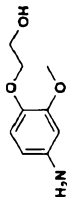
| 實例<br>編號 | 結構                                           | 苯胺/溴化物<br>成份 | 硫醇成份 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|----------------------------------------------|--------------|------|----|-----------|---------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | <br>3-(4-氯苄基硫基)-1-(3,4-二甲氧<br>基苯基)吡啉-2(1H)-酮 |              |      | 1  | 50        | 4.09                | 389/391        | 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H),<br>7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H),<br>7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H),<br>7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H),<br>6.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H),<br>6.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H),<br>6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.88 (dd, J = 2.2與8.5 Hz,<br>1H), 4.28 (s, 2H), 3.91 (s,<br>3H), 3.87 (s, 3H). |

| 實例編號 | 結構                                                                                                                            | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率(%) | HPLC(分鐘)方法1 | LC-MS(M+H) | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                          |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2    | <br>1-(4-(4-氯苄基)苄基)-3-(4-氯苄基)硫基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 1  |       | 4.60        | 435/437    | 7.44-7.24 (m, 12H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.27 (s, 2H).                  |
| 3    | <br>3-(4-氯基苄基)-1-(3,4-二甲氧基苄基)吡啶-2(1H)-酮    |  |  | 1  | 9     | 4.23        | 403/405    | 7.27 (m, 6H), 6.93 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H)           |
| 4    | <br>1-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(苄基)硫基)吡啶-2(1H)-酮    |  |  | 1  | 68    | 4.01        | 369        | 7.28 (m, 6H), 6.92 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 2.2與7.5 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 2.2與7.5 Hz, 2H) |

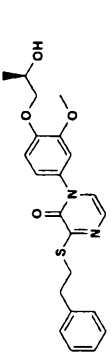
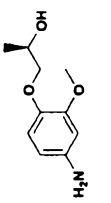
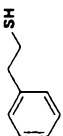
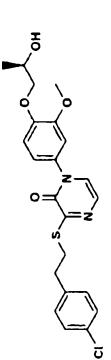
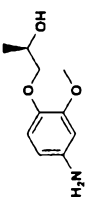
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                        | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5        | <br>1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-<br>(吡啶-2-基)乙硫基)吡啶-2(1H)-<br>酮 |  |  | 2  | 1         | 2.36                | 370            | CD <sub>3</sub> OD) 8.35 (dd, J = 1.0<br>與4.5 Hz, 1H), 7.65 (m,<br>1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz,<br>1H), 7.23 (d, J = 4.3 Hz,<br>1H), 7.16 (m, 1H), 7.11 (d,<br>J = 4.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J =<br>2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J =<br>8.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J =<br>2.3與8.5 Hz, 1H), 3.74 (s,<br>3H), 3.69 (s, 3H), 3.33 (t, J<br>= 7.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J =<br>7.1 Hz, 2H). |
| 6        | <br>1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-<br>(吡啶-2-基)乙硫基)吡啶-2(1H)-<br>酮 |  |  | 2  | 37        | 3.01                | 371            | 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, J =<br>3.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J =<br>3.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J =<br>4.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J =<br>4.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J =<br>2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J =<br>8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J =<br>2.4與8.5 Hz, 1H), 3.74 (s,<br>3H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (t, J<br>= 7.2 Hz, 2H), 3.13 (t, J =<br>7.2 Hz, 2H)                                             |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                 | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7        | <br>3-(4-氯苯硫基)-1-(3,4-二甲氧基<br>苯基)吡啶-2(1H)-酮     |   |   | 2  | 9         | 3.87                | 375/377        | 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H),<br>7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H),<br>7.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>6.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>6.95 (m, 1H), 6.92 (m, 2H),<br>3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).                                                                                                     |
| 8        | <br>3-(2-氯苯硫基)-1-(3,4-二甲氧基<br>苯基)吡啶-2(1H)-酮     |   |   | 2  | 23        | 3.59                | 375/377        | 7.67 (dd, J = 1.7與7.6 Hz,<br>1H), 7.57 (dd, J = 1.3與8.0<br>Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.7<br>與7.6 Hz, 1H), 7.35 Hz<br>(dd, J = 1.3與7.5 Hz, 1H),<br>7.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H),<br>6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>6.95 (m, 2H), 3.93 (s, 3H),<br>3.91 (s, 3H). |
| 9        | <br>1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(4-異丙<br>基苯硫基)-吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 2  | 70        | 4.13                | 383            | 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H),<br>7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H),<br>7.13 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>6.99 (m, 1H), 6.96 (d, J =<br>4.5 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H),<br>3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H),<br>2.96 (七重峰, J = 7.7 Hz,<br>1H), 1.28 (d, J = 7.7 Hz,<br>6H).                                      |

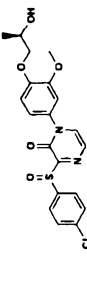
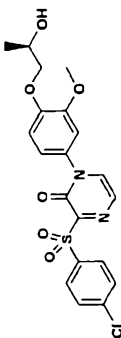
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                          | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                               |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10       | <br>1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(4-三氟-<br>甲氧基苯基)-吡啶-2(1H)-酮         |   |   | 2  | 60        | 4.02                | 425            | 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H),<br>7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H),<br>7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>6.96 (m, 1H), 6.92 (m, 2H),<br>3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H) |
| 11       | <br>2-(4-(3-(4-氯苯基)-2-噻吡啶-2-酮基)-2-甲氧基苯氧基)醋酸<br>甲酯        |   |   | 1  | 2.5       | 3.94                | 433/435        | 7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 3H),<br>6.96 (m, 3H), 6.87 (m, 1H),<br>4.72 (s, 3H), 4.28 (s, 2H),<br>3.87 (s, 3H).                                                                    |
| 12       | <br>2-(2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(苯乙<br>基硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)<br>醋酸 |  |  | 1  | 8         |                     | 413            | 9.45 (寬廣 s, 1H), 7.39 (m,<br>1H), 7.28 (m, 5H), 6.98 (m,<br>2H), 6.87 (m, 2H), 4.73 (s,<br>2H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (t, J =<br>= 8.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J =<br>8.2 Hz, 2H)      |

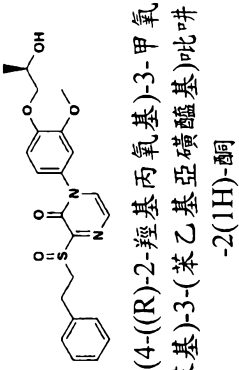
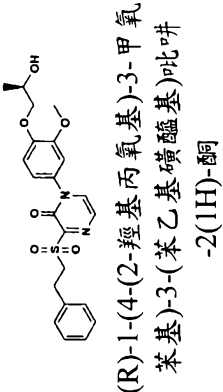
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                               | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 硫醇成份                                                                                | 方法                  | 產率(%) | HPLC(分鐘)方法1 | LC-MS(M+H) | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                         |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13   | <br>1-(3-甲氧基-4-(2-酮基-2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)-苯基)-3-(苯乙基硫基)吡啶-2(1H)-酮 |                                                                                     |                                                                                     | 實例15之WSC、HOBT所媒介之偶合 | 27    | 3.95        | 466        | 7.30 (m, 6H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H) 6.84 (dd, J = 1.6與7.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.86 (m, 2H). |
| 14   | <br>3-(4-氯苄基硫基)-1-(4-(2-羥乙氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮              |  |  | 4                   | 3.9   | 3.96        | 419/421    | 7.36 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.97 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).                                                                                                             |

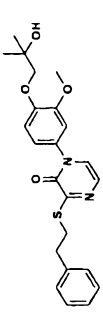
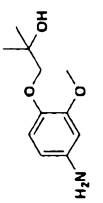
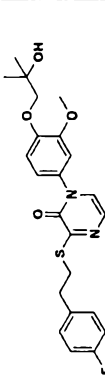
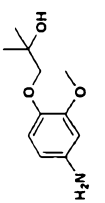
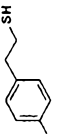
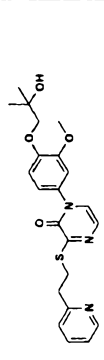
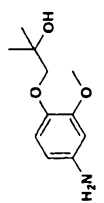
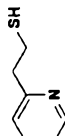
- 75 -

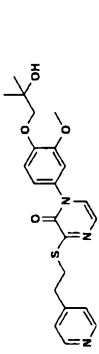
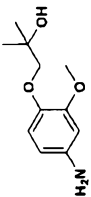
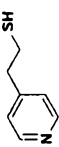
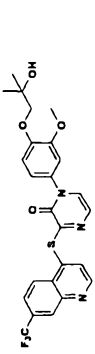
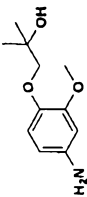
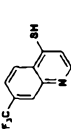
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                          | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率(%) | HPLC(分鐘)方法1 | LC-MS(M+H) | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                         |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17   |  <p>(R)-1-(4-(2-羥基丙氧基)-3-甲氧基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-酮</p>     |  |  | 4  |       | 4.06        | 413        | 7.27 (m, 6H), 6.97 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 2.2與8.4 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 3.0與9.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 1.0與9.6 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.83 (寬廣 s, 1H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H). |
| 18   |  <p>(R)-3-(4-氯基苄基硫基)-1-(4-(2-羥基丙氧基)-3-甲氧基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 4  |       | 4.20        | 447/449    | 7.27 (m, 5H), 6.98 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 2.4與8.5 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 3.0與9.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 1.0與9.6 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (寬廣 s, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H). |

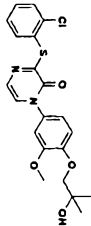
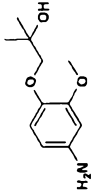
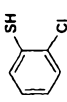
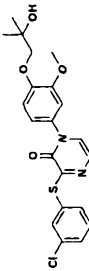
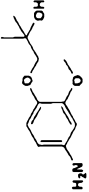
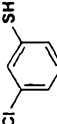
- 77 -

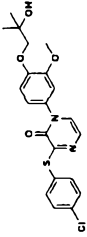
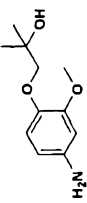
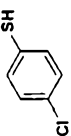
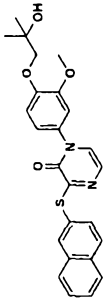
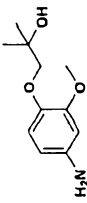
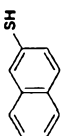
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                         | 苯胺/溴化物<br>成份 | 硫醇成份 | 方法                      | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法 I | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR 數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-------------------------|-----------|----------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21       |  <p>3-(4-氯苯基亞磺基)-<br/>1-(4-((R)-2-羥基丙氧基)-3-<br/>甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮</p>    |              |      | 實例19之<br>MCPBA 氧<br>化作用 | 57        | 3.18                 | 435/437        | 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H),<br>7.65 (d, J = 4.2 Hz, 1H),<br>7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H),<br>7.35 (d, J = 4.2 Hz, 1H),<br>6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H),<br>6.84 (dd, J = 2.1 與 8.5 Hz,<br>1H), 4.23 (m, 1H), 4.01<br>(dd, J = 2.9 與 9.4 Hz, 1H),<br>3.85 (s, 3H), 3.83 (dd, J =<br>1.1 與 9.4 Hz, 1H) 1.27 (d, J<br>= 6.4 Hz, 3H). |
| 22       |  <p>(R)-3-(4-(4-氯苯基亞磺基)-<br/>1-(4-(2-羥基-丙氧基)-3-甲氧基<br/>基)吡啶-2(1H)-酮</p> |              |      | 實例19之<br>MCPBA 氧<br>化作用 | 10        | 3.18                 | 451/453        | 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H),<br>7.60 (d, J = 6.1 Hz, 1H),<br>7.51 (d, J = 6.1 Hz, 1H),<br>7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H),<br>6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H),<br>6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H),<br>6.84 (dd, J = 2.4 與 8.6 Hz,<br>1H), 4.23 (m, 1H), 4.01<br>(dd, J = 3.0 與 9.5 Hz, 1H),<br>3.86 (s, 3H), 3.84 (dd, J =<br>1.2 與 9.5 Hz, 1H) 1.28 (d, J<br>= 6.0 Hz, 3H). |

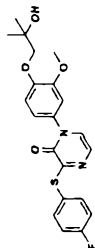
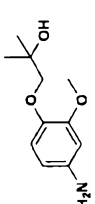
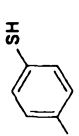
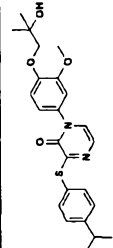
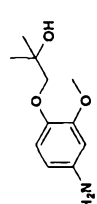
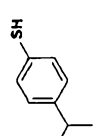
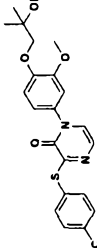
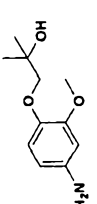
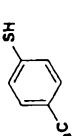
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                 | 苯胺/溴化物<br>成份 | 硫醇成份 | 方法                      | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-------------------------|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23       | <br>1-(4-((R)-2-(2-羟基丙氧基)-3-甲氧基<br>苯基)-3-(苯乙基砷基)吡啶<br>-2(1H)-酮  |              |      | 實例20之<br>MCPBA 氧<br>化作用 | 17        | 2.96                | 445            | 7.52 (d, J = 4.1 Hz, 1H),<br>7.40 (d, J = 4.1 Hz, 1H),<br>7.20 (m, 5H), 7.00 (d, J =<br>8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J =<br>2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J =<br>2.5與8.6 Hz, 1H), 4.25 (m,<br>1H), 4.05 (dd, J = 3.1與9.5<br>Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86<br>(m, 3H), 3.20 (t, H = 7.8<br>Hz, 2H), 1.29 (d, J = 6.2<br>Hz, 3H).                                     |
| 24       | <br>(R)-1-(4-(2-(2-羟基丙氧基)-3-甲氧基<br>苯基)-3-(苯乙基砷基)吡啶<br>-2(1H)-酮 |              |      | 實例20之<br>MCPBA 氧<br>化作用 | 61        | 3.02                | 429            | 7.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H),<br>7.30 (d, J = 6.2 Hz, 1H),<br>7.20 (m, 5H), 6.99 (d, J =<br>8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J =<br>1.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J =<br>1.0與8.4 Hz, 1H), 4.25 (m,<br>1H), 4.02 (dd, J = 2.9與9.6<br>Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85<br>(dd, J = 1.2與9.6 Hz, 1H),<br>3.61 (m, 2H), 3.53 (m, 1H),<br>3.17 (m, 2H), 1.28 (d, J =<br>6.8 Hz, 3H). |

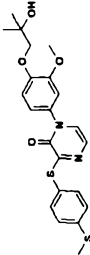
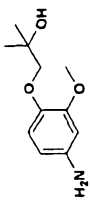
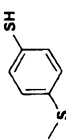
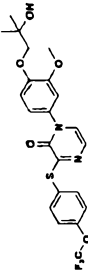
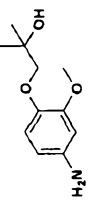
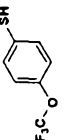
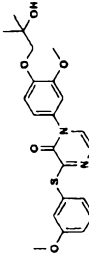
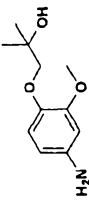
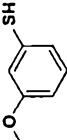
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                      | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                         |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基-3-(苄基硫基)吡啶<br>-2(1H)-酮            |   |  | 2a | 33        | 4.11                | 427            | 7.28 (m, 7H), 6.97 (d, J =<br>2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J =<br>8.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J =<br>2.3, 8.5 Hz, 1H), 3.86 (s,<br>5H), 3.33 (dd, J = 7.6與8.8<br>Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 5.9<br>與8.8 Hz, 2H), 1.36 (s,<br>6H).                       |
| 26       | <br>3-(4-氟基苯乙基硫基)-1-1-(4-(2-羥<br>基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基)吡<br>啶-2(1H)-酮     |   |  | 2a | 10        | 3.8                 | 445            | 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.17 (m, 2H), 6.94 (m, 5H),<br>6.84 (dd, J = 2.2與8.5 Hz,<br>1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s,<br>2H), 3.23 (t, J = 7.4 Hz,<br>2H), 2.91 (t, J = 7.4 Hz,<br>2H), 1.27 (s, 6H)                                     |
| 27       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙硫基)<br>吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 2a | 29        | 2.67                | 428            | 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H),<br>7.62 (dd, J = 5.9與7.6 Hz,<br>1H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (m,<br>1H), 6.97 (m, 3H), 6.88<br>(dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H),<br>3.85 (s, 5H), 3.50 (t, J = 7.2<br>Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.2 Hz,<br>2H), 1.36 (s, 6H). |

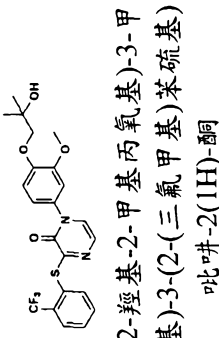
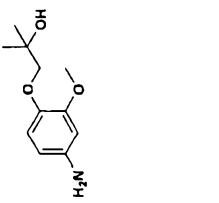
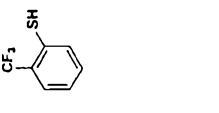
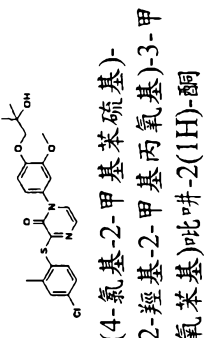
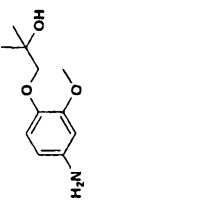
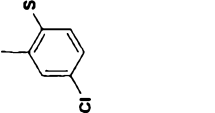
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                        | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(2-(吡啶-4-基)乙硫基)<br>吡啶-2(1H)-酮    |  |  | 2a | 31        | 2.74                | 428            | 8.68 (d, J = 6.1 Hz, 2H),<br>7.97 (d, J = 6.1 Hz, 2H),<br>7.29 (d, J = 5.4 Hz, 1H),<br>7.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H),<br>7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H),<br>6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H),<br>6.86 (dd, J = 2.0 與 8.8 Hz,<br>1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s,<br>2H), 3.42 (t, J = 7.2 Hz,<br>2H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz,<br>2H), 1.24 (s, 6H).                      |
| 29       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(7-(三氟甲基)喹啉-4-<br>基硫基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 2a | 12        | 4.02                | 518            | 8.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H),<br>8.32 (s, 1H), 7.92 (d, J =<br>4.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J =<br>1.5 與 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J<br>= 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J =<br>2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J =<br>8.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J =<br>2.3 與 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J<br>= 4.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H),<br>3.75 (s, 2H), 1.24 (s, 6H). |

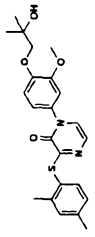
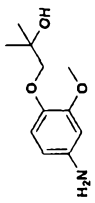
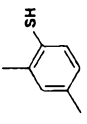
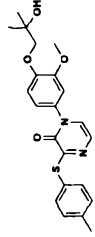
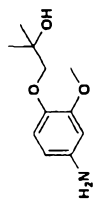
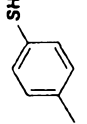
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                             | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30       | <br>3-(2-氯苯硫基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)吡唑-5-羰基-2-(1H)-酮 |  |  | 2a | 50        | 3.76                | 433/435        | 7.67 (dd, J = 1.4與7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2與8.0 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.4與7.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 1.2與7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3與8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.72 (寬廣s, 1H), 1.36 (s, 6H). |
| 31       | <br>3-(3-氯苯硫基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)吡唑-5-羰基-2-(1H)-酮 |  |  | 2a | 62        | 3.98                | 433/435        | 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 2.4與8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.71 (寬廣s, 1H), 1.36 (s, 6H).                                                                                                                                       |

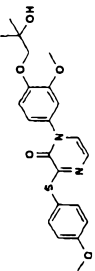
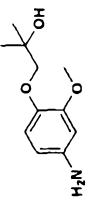
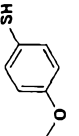
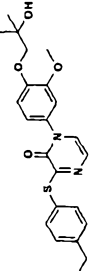
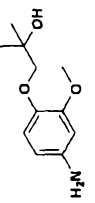
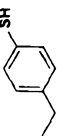
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法 I | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR 數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|----------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32       | <br>3-(4-(氯苯基)-1-(4-(2-羥基-2-甲<br>基丙氧基)-3-甲氧基)吡<br>-2(1H)-酮     |  |  | 2a | 58        | 4.00                 | 433/435        | 7.52 (dd, J = 1.9與6.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 1.9與6.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3與8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.70 (寬廣s, 1H), 1.36 (s, 6H).            |
| 33       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧基)-3-(2-(苯-2-基硫基)吡<br>-2(1H)-酮 |  |  | 2a | 70        | 4.11                 | 449            | 8.12 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.61 (dd, J = 1.4與8.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.3與8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.75 (寬廣s, 1H), 1.37 (s, 6H). |

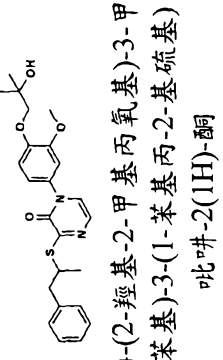
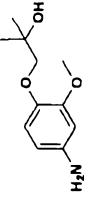
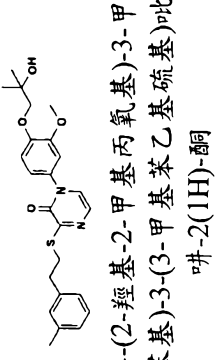
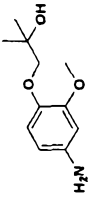
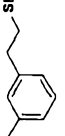
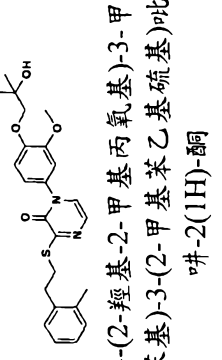
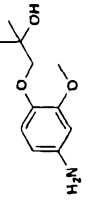
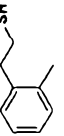
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                  | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                          | 硫醇成份                                                                                  | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34       | <br>3-(4-氟苯硫基)-1-(4-(2-羥基-2-甲<br>基丙氧基)-3-甲氧苯基)吡唑<br>-2(1H)-酮     |    |    | 2a | 34        | 3.72                | 417            | 7.56 (m, 2H), 7.12 (m, 3H),<br>6.98 (m, 3H), 6.89 (m, 1H),<br>3.86 (s, 5H), 1.36 (s, 6H).                                                                                                                                                                                                                                   |
| 35       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(4-異丙基苯硫基)吡唑<br>-2(1H)-酮   |    |    | 2a | 39        | 4.24                | 441            | 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H),<br>7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H),<br>7.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H),<br>6.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.92 (dd, J = 2.3與8.5 Hz,<br>1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s,<br>2H), 2.98 (m, 1H), 2.85 (寬<br>廣s, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.24<br>(d, J = 6.8 Hz, 6H). |
| 36       | <br>1-(4-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧<br>苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡<br>唑-2(1H)-酮 |  |  | 2a | 16        | 4.10                | 467            | 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H),<br>7.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H),<br>7.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>7.04 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H),<br>6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.86 (dd, J = 2.2與8.5 Hz,<br>1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s,<br>2H), 1.22 (s, 6H).                                                                |

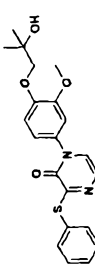
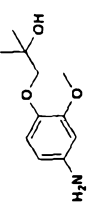
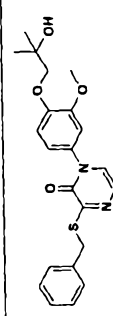
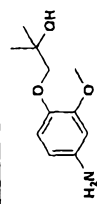
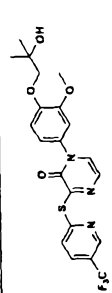
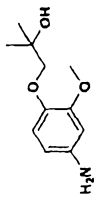
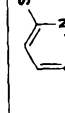
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                    | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                          | 硫醇成份                                                                                  | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(4-(甲硫基)苯基)吡<br>啶-2(1H)-酮    |    |    | 2a | 50        | 3.96                | 445            | 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H),<br>7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H),<br>7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>7.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H),<br>6.89 (dd, J = 2.4與8.5 Hz,<br>1H), 3.86 (s, 5H), 2.51 (s,<br>3H), 1.35 (s, 6H). |
| 38       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫<br>基)吡啶-2(1H)-酮 |    |    | 2a | 52        | 4.15                | 483            | 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H),<br>7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H),<br>7.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H),<br>6.93 (dd, J = 2.3與8.5 Hz,<br>1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s,<br>2H), 1.36 (s, 6H). |
| 39       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(3-甲氧基苯硫基)吡<br>啶-2(1H)-酮   |  |  | 2a | 60        | 3.72                | 429            | 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H),<br>7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H),<br>7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 4H),<br>6.90 (m, 1H), 3.86 (s, 5H),<br>3.77 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).                                                                                                          |

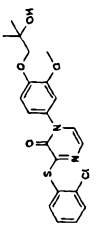
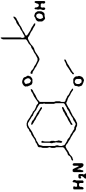
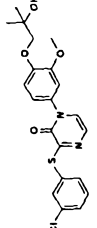
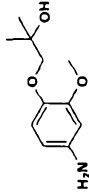
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                          | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40       |  <p>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br/>氧苯基)-3-(2-(三氟甲基)苯硫基)<br/>吡啶-2(1H)-酮</p>  |  |  | 2a | 49        | 3.88                | 467            | 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H),<br>7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H),<br>7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H),<br>7.60 (t, J = 7.5 Hz, 1H),<br>7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H),<br>6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>6.90 (dd, J = 2.4與8.5 Hz,<br>1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s,<br>2H), 1.36 (s, 6H). |
| 41       |  <p>3-(4-氯基-2-甲基丙氧基)-<br/>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br/>氧苯基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 2a | 50        | 4.20                | 447/449        | 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H),<br>7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H),<br>7.24 (dd, J = 2.0與8.4 Hz,<br>1H), 7.10 (d, J = 4.5 Hz,<br>1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz,<br>1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz,<br>1H), 6.96 (d, J = 4.5 Hz,<br>1H), 6.90 (dd, J = 2.4與8.5<br>Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87<br>(s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.38<br>(s, 6H).        |

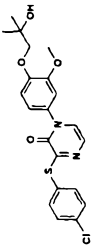
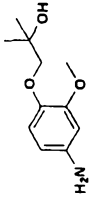
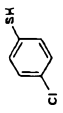
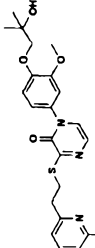
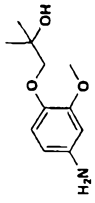
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法 I | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR 數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|----------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 42       | <br>3-(2,4-二甲基苯基)-1-(4-(2-羥<br>基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基)吡<br>啶-2(1H)-酮 |  |  | 2a | 60        | 4.04                 | 427            | 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H),<br>7.19 (s, 1H), 7.11 (d, J =<br>4.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J =<br>7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J =<br>2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J =<br>8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J =<br>4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J =<br>2.3 與 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s,<br>3H), 3.86 (s, 2H), 2.39 (s,<br>3H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (s,<br>6H). |
| 43       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧基)-3-(對-甲基苯基)吡啶<br>-2(1H)-酮    |  |  | 2a | 60        | 3.87                 | 413            | 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H),<br>7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H),<br>7.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H),<br>6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.96 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>6.92 (dd, J = 2.3 與 8.5 Hz,<br>1H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s,<br>2H), 2.40 (s, 3H), 1.35 (s,<br>6H).                                |

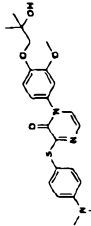
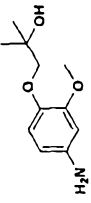
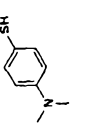
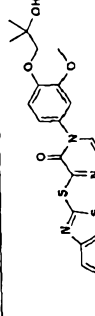
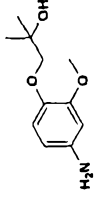
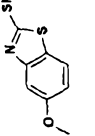
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                            | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44       |  <p>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)-3-(4-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 2a | 39        | 3.71                | 429            | 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H),<br>7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H),<br>6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H),<br>6.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H),<br>6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.92 (dd, J = 2.3與8.5 Hz,<br>1), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s,<br>5H), 1.35 (s, 6H).                                                            |
| 45       |  <p>3-(4-乙基苯基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮</p>  |  |  | 2a | 64        | 4.05                | 427            | 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H),<br>7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H),<br>7.11 (d, J = 3.9 Hz, 1H),<br>6.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H),<br>6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H),<br>6.92 (d, J = 3.9 Hz, 1H),<br>6.87 (dd, J = 2.2與8.2 Hz,<br>1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s,<br>2H), 2.66 (q, J = 5.5 Hz,<br>2H), 1.31 (s, 6H), 1.22 (t, J<br>= 5.5 Hz, 3H). |

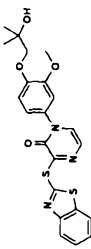
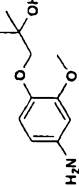
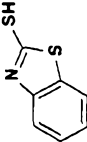
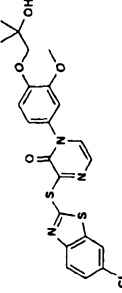
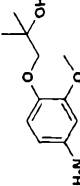
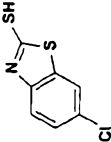
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                    | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                      |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 46       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(1-苯基丙-2-基硫基)吡<br>啶-2(1H)-酮  |   |   | 2a | 29        | 4.25                | 441            | 7.27 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (dd, J = 2.0與8.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 5.0與8.0 Hz, 1H), 1.33 (s, 6H), 1.32 (d, J = 9.3 Hz, 3H).            |
| 47       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(3-(4-甲基苯基)丙基)吡<br>啶-2(1H)-酮 |   |   | 2a | 59        | 4.31                | 441            | 7.30 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (m, 4H), 6.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.31 (dd, J = 6.0與8.3 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).                                 |
| 48       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(2-甲基苯基)吡<br>啶-2(1H)-酮      |  |  | 2a | 88        | 4.30                | 441            | 7.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (m, 3H), 6.95 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 2.2與8.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.22 (dd, J = 5.7與8.5 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 5.5與8.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (s, 6H). |

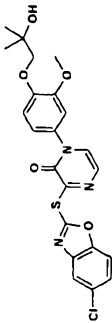
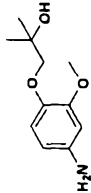
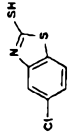
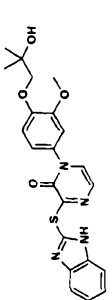
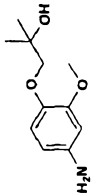
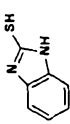
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                         | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 49       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(苄基)吡啶-2(1H)-<br>酮                |   |  | 2a | 51        | 3.62                | 399            | 7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 3H),<br>7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H),<br>6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H),<br>6.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>6.83 (dd, J = 2.4與8.4 Hz,<br>1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s,<br>2H), 1.29 (s, 6H).                                             |
| 50       | <br>3-(苄基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基<br>丙氧基)-3-甲氧基)吡啶-2(1H)-<br>酮                 |   |  | 2a | 51        | 3.95                | 413            | 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H),<br>7.30 (m, 4H), 6.96 (m, 3H),<br>6.88 (dd, J = 2.4與8.5 Hz,<br>1H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s,<br>3H), 3.84 (s, 2H), 1.35 (s,<br>6H).                                                                                                                   |
| 51       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-<br>基硫基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 2a | 6         | 3.63                | 468            | 8.89 (s, 1H), 8.17 (d, J =<br>7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J =<br>7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J =<br>4.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J =<br>4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J =<br>2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J =<br>8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J =<br>2.4與8.6 Hz, 1H), 3.91 (s,<br>3H), 3.87 (s, 2H), 1.35 (s,<br>6H). |

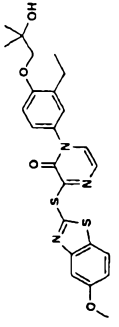
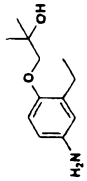
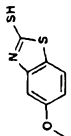
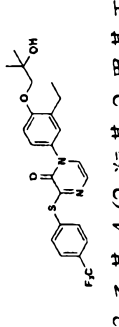
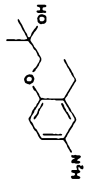
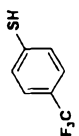
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                          | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率 (%) | HPLC (分鐘) 方法1 | LC-MS (M+H) | H-NMR數據 (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|---------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 52   |  <p>3-(2-氯苯基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)吡啉-2(1H)-酮</p> |  |  | 2a | 50     | 4.02          | 433/435     | 7.67 (dd, J = 1.4與7.5 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2與8.0 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.4與7.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, J = 1.2與7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3與8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.72 (寬廣s, 1H), 1.36 (s, 6H). |
| 53   |  <p>3-(3-氯苯基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)吡啉-2(1H)-酮</p> |  |  | 2a | 62     | 3.76          | 433/435     | 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.00 (m, 3H), 6.90 (dd, J = 2.4與8.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.71 (寬廣s, 1H), 1.36 (s, 6H).                                                                                                                                       |

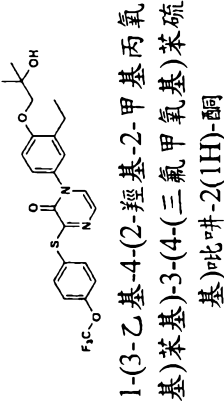
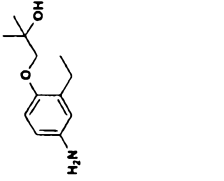
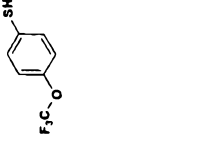
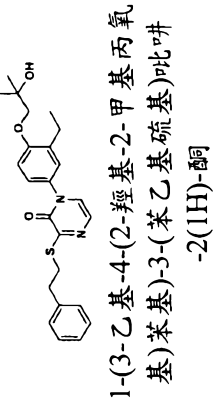
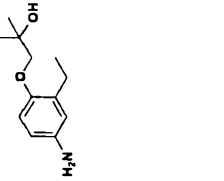
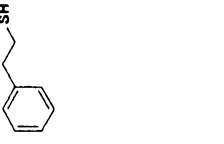
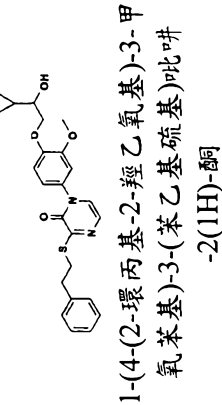
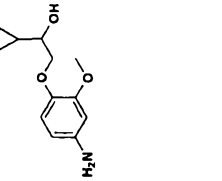
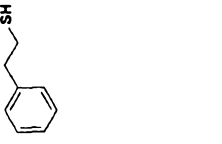
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                             | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54       |  <p>3-(4-氯苯基)-1-(4-(2-羥基-2-甲<br/>基丙氧基)-3-甲氧基)吡啶<br/>-2(1H)-酮</p>            |  |  | 2a | 58        | 3.98                | 433/435        | 7.52 (dd, J = 1.9與6.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 1.9與6.7 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.3與8.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.70 (寬廣s, 1H), 1.36 (s, 6H).                             |
| 55       |  <p>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br/>氧基)-3-(2-(6-甲基吡啶-2-基)<br/>乙基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 2a | 50%       | 2.74                | 442            | 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4與8.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (s, 6H). |

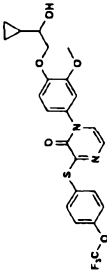
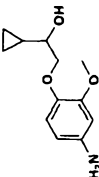
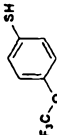
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56       |  <p>3-(4-(二甲胺基)苯硫基)-<br/>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br/>氧苯基)吡啶-2(1H)-酮</p>        |  |  | 2a | 44%       | 3.03                | 442            | 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H),<br>7.13 (d, J = 4.8 Hz, 1H),<br>7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H),<br>6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H),<br>6.90 (dd, J = 2.3 與 8.5 Hz,<br>1H), 6.76 (d, J = 8.9 Hz,<br>2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s,<br>2H), 3.01 (s, 6H), 1.36 (s,<br>6H). |
| 57       |  <p>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br/>氧苯基)-3-(5-甲氧基苯并[d]噻唑<br/>-2-基硫基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 5  | 3         | 3.68                | 486            | 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H),<br>7.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H),<br>7.37 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.08 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz,<br>1H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (dd,<br>J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 3.92<br>(s, 3H), 3.90 (s, 2H), 1.39<br>(s, 6H).                         |

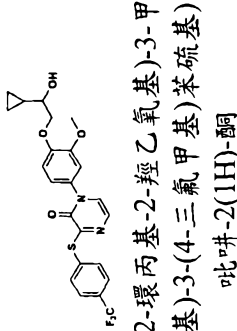
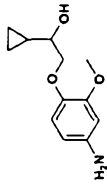
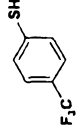
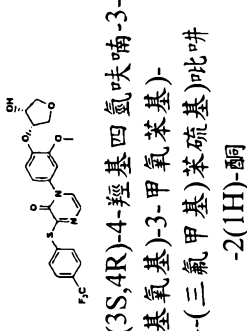
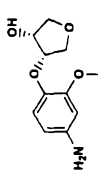
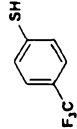
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                          | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 58       | <br>3-(苯并[d]噻唑-2-基硫基)-<br>1-(4-(2-氧基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮     |  |  | 5  |           | 3.64                | 456            | 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H),<br>7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H),<br>7.43 (t, J = 8.2 Hz, 1H),<br>7.35 (m, 3H), 7.07 (d, J =<br>2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J =<br>8.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J =<br>2.3與8.5 Hz, 1H), 3.79 (s,<br>3H), 3.76 (s, 2H), 1.24 (s,<br>6H).                                 |
| 59       | <br>3-(6-氯基苯并[d]噻唑-2-<br>基硫基)-1-(4-(2-氧基-2-甲基丙氧<br>基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 5  |           | 3.99                | 490/492        | 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H),<br>7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H),<br>7.38 (dd, J = 2.0與8.6 Hz,<br>1H), 7.30 (d, J = 4.4 Hz,<br>1H), 7.08 (d, J = 4.4 Hz,<br>1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz,<br>1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz,<br>1H), 6.85 (dd, J = 2.5與8.6<br>Hz, 1H), 3.80 (s, 5H), 1.30<br>(s, 6H). |

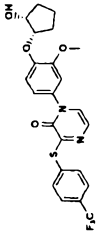
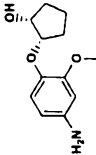
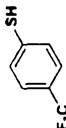
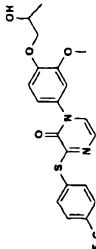
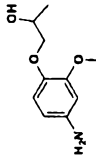
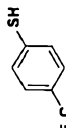
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                       | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60       | <br>3-(5-氯基苯并[d]-2-基硫基)-<br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧基)吡啶-2(1H)-酮  |  |  | 5  |           | 3.67                | 474/476        | 7.71 (d, J = 2.0, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.0與8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.4與8.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.29 (s, 6H). |
| 61       | <br>3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基硫基)-<br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 5  |           | 2.68                | 439            | 7.71 (dd, J = 3.1與6.2 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 3.1與6.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 2.4與8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.24 (s, 6H).                   |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                               | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 62       | <br>1-(3-乙基-4-(2-羥基-2-<br>甲基丙氧基)苯基)-3-(5-甲氧基苯<br>基)-2-噻唑-2-基硫基)吡啶-2(1H)-<br>酮 |  |  | 5  |           | 4.11                | 484            | 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H),<br>7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H),<br>7.27 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J =<br>4.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J =<br>2.5與8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J<br>= 9.4 Hz, 1H), (s, 3H), 3.78<br>(s, 2H), 2.65 (q, J = 7.5 Hz,<br>2H), 1.32 (s, 6H), 1.15 (t, J<br>= 7.5 Hz, 3H). |
| 63       | <br>1-(3-乙基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧<br>基)苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)<br>吡喃-2(1H)-酮             |  |  | 2a |           | 4.05                | 465            | 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H),<br>7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H),<br>7.15 (m, 2H) 7.04 (d, J =<br>4.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J =<br>4.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J =<br>9.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H),<br>2.63 (q, J = 7.5 Hz, 2H),<br>1.30 (s, 6H), 1.17 (t, J = 7.5<br>Hz, 3H)                                              |

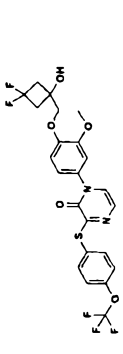
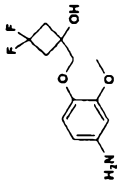
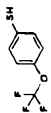
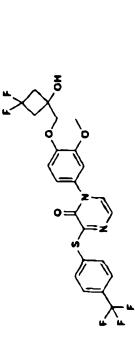
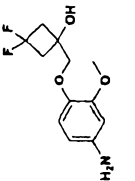
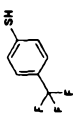
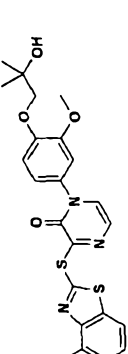
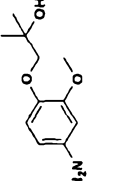
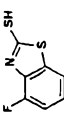
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                           | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64       | <br>1-(3-乙基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 |   |   | 2a |           | 4.15                | 481            | 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H),<br>7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H),<br>7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H),<br>7.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>7.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>6.94 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz,<br>1H), 3.86 (s, 2H), 2.74 (q, J<br>= 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H),<br>1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H). |
| 65       | <br>1-(3-乙基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-酮        |   |   | 2a |           | 4.08<br>方法2         | 425            | 7.10 (m, 8H), 6.84 (d, J =<br>4.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J =<br>8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H),<br>3.21 (m, 2H), 2.90 (m, 2H),<br>2.59 (q, J = 7.4 Hz, 2H),<br>1.26 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.4<br>Hz, 3H)                                                                                                         |
| 66       | <br>1-(4-(2-環丙基-2-羥基丙氧基)-3-甲氧基苯基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-酮     |  |  | 2a |           | 3.81                | 439            | 7.23 (m, 5H), 7.14 (m, 1H),<br>6.92 (m, 3H), 6.83 (dd, J =<br>2.4, 8.6 Hz), 4.08 (dd, J =<br>2.6, 9.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J<br>= 8.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H),<br>3.25 (m, 3H), 2.94 (m, 2H),<br>0.88 (m, 1H), 0.57 (m, 1H),<br>0.51 (m, 1H), 0.36 (m, 1H),<br>0.22 (m, 1H)                                 |

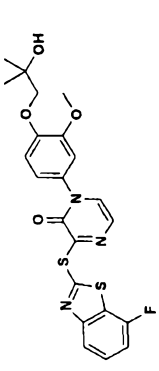
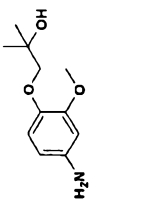
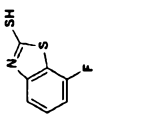
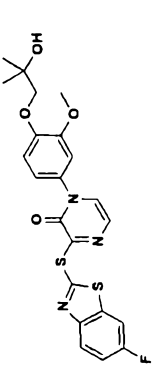
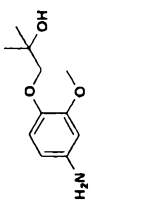
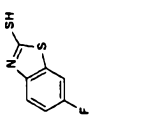
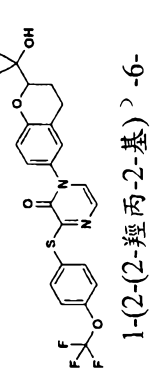
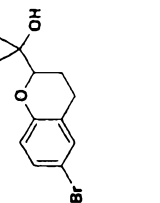
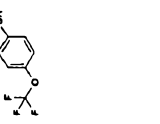
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67       |  <p>1-(4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)-3-甲氧基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 2a |           | 3.87                | 495            | 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H),<br>7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H),<br>7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H),<br>6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H),<br>6.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>6.84 (dd, J = 2.4, 8.5 Hz,<br>1H), 4.13 (dd, J = 2.8, 9.7<br>Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 1.3,<br>8.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H),<br>3.29 (dt, J = 2.5, 9.8 Hz,<br>1H), 0.93 (m, 1H), 0.57 (m,<br>1H), 0.51 (m, 1H), 0.41 (m,<br>1H), 0.25 (m, 1H) |

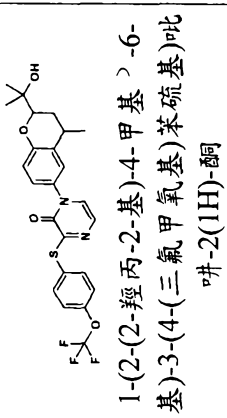
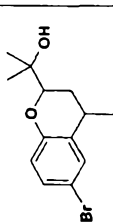
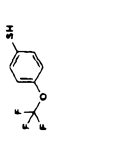
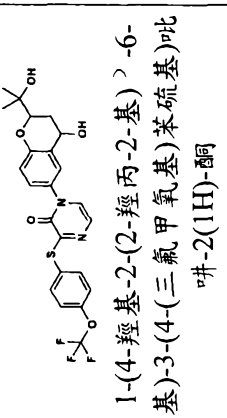
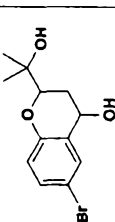
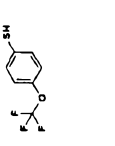
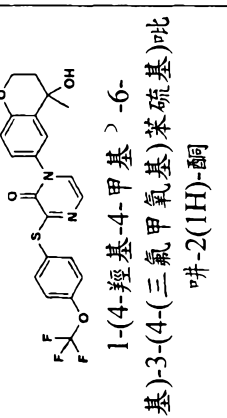
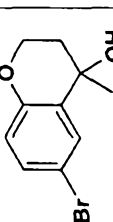
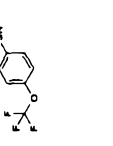
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                                         | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 68       |  <p>1-(4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)-3-甲<br/>氧苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)<br/>吡啶-2(1H)-酮</p>                 |  |  | 2a |           | 3.74<br>方法2         | 479            | 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H),<br>7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H),<br>7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.09 (d, J = 4.4 Hz, 1H),<br>7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H),<br>6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H),<br>6.89 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz,<br>1H), 4.22 (dd, J = 2.2, 9.3<br>Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 1.1,<br>9.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H),<br>3.27 (dt, J = 2.5, 9.8 Hz,<br>1H), 0.93 (m, 1H), 0.57 (m,<br>1H), 0.51 (m, 1H), 0.41 (m,<br>1H), 0.25 (m, 1H) |
| 69       |  <p>1-(4-((3S,4R)-4-羥基四氫呋喃-3-<br/>基氧基)-3-甲氧苯基)-<br/>3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡啶<br/>-2(1H)-酮</p> |  |  | 2a |           | 3.59<br>方法2         | 481            | 7.64 (m, 4H), 7.06 (d, J =<br>4.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J =<br>2.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J =<br>9.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J =<br>4.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J =<br>2.8與9.7 Hz, 1H), 4.63 (m,<br>1H), 4.34 (m, 1H), 4.09 (m,<br>1H), 3.97 (m, 2H), 3.83 (s,<br>3H), 3.78 (m, 1H), 3.07 (d,<br>J = 6.4 Hz, 1H).                                                                                                                         |

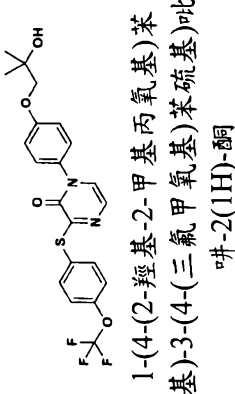
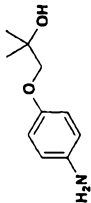
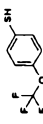
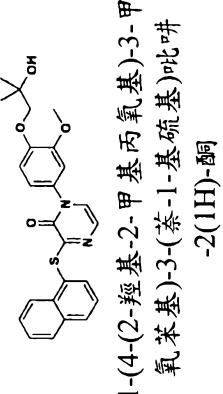
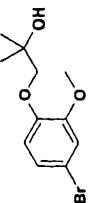
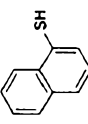
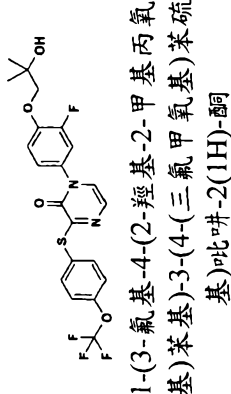
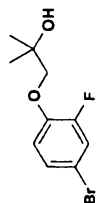
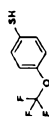
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                                              | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率 (%) | HPLC (分鐘) 方法1 | LC-MS (M+H) | H-NMR數據 (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|---------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 70   |  <p>1-(4-((1S,2R)-2-羥基環戊氧基)-3-甲氧基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2-(1H)-吡啶-2-硫基-2(1H)-酮</p> |  |  | 2a |        | 3.87<br>方法2   | 479         | 7.62 (m, 4H), 7.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.4與8.5 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.70至1.90 (m, 4H), 1.52 (m, 1H).      |
| 71   |  <p>1-(4-(2-羥基丙氧基)-3-甲氧基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-2-(1H)-吡啶-2-硫基-2(1H)-酮</p>          |  |  | 2a |        | 3.74<br>方法2   | 453         | 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.16 (d, 3H) |

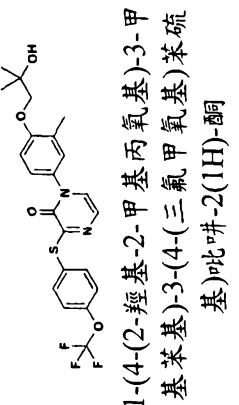
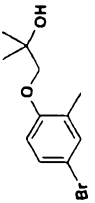
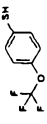
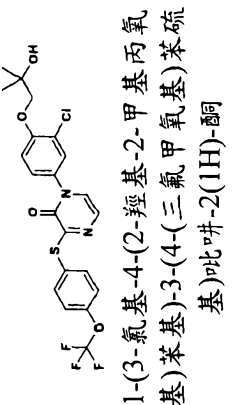
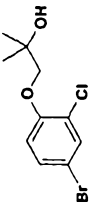
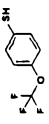
| 實例<br>編號 | 結構                                                          | 苯胺/溴化物<br>成份 | 硫醇成份 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|-------------------------------------------------------------|--------------|------|----|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72       | <p>1-(4-(2-羥基-3-甲氧基丙氧基)-3-甲氧基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)噻吩-2(1H)-酮</p> |              |      | 2a |           | 3.72<br>方法2         | 483            | 7.64 (m, 4H), 7.06 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (s, 3H)                                                                      |
| 73       | <p>1-(4-(3-(2-羥基-3-(3-甲氧基丙氧基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)噻吩-2(1H)-酮</p>  |              |      | 2a |           | 3.62<br>方法2         | 545            | 7.63 (m, 4H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.0與8.5 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.02 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.0至3.40 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H) |
| 74       | <p>1-(3-(4-(2-羥基-3-(3-甲氧基丙氧基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)噻吩-2(1H)-酮</p>  |              |      | 2a |           |                     | 507            | 3.90 (s, 3H), 4.14-4.22 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 10.45, 3.65 Hz, 1H), 4.36-4.47 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.56, 2.27 Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.34 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 7.74-7.83 (m, 4H)                                                                                          |

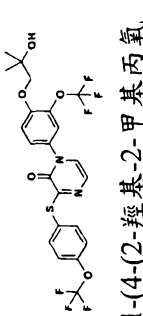
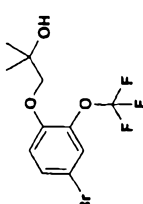
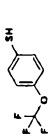
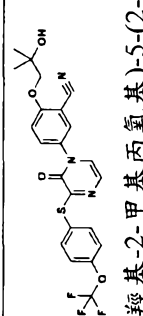
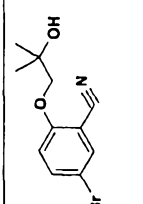
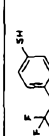
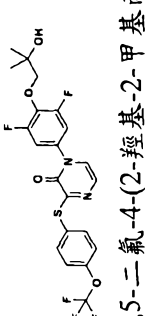
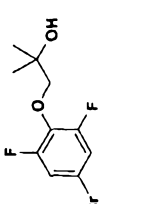
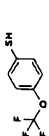
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                             | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | <sup>1</sup> H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                           |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 75       | <br>1-(4-((3,3-二氟-1-羥基環丁基)甲<br>氧基)-3-甲氧基)-3-(4-<br>(三氟甲氧基)苯基)噻吩-2<br>(1H)-酮 |   |   | 2a |           |                     | 531            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 2H). |
| 76       | <br>1-(4-((3,3-二氟-1-羥基環丁基)甲<br>氧基)-3-甲氧基)-3-(4-(三氟甲<br>基)苯基)噻吩-2(1H)-酮      |   |   | 2a |           |                     | 515            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.78 (s, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.03 (d, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 2H).               |
| 77       | <br>3-(4-氟基苯并[d]噻唑-2-<br>基)-1-(4-(2-羥基-2-甲氧基丙<br>基)-3-甲氧基)吡啶-2(1H)-<br>酮   |  |  | 2a |           |                     | 474            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.78 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 1.36 (s, 6H). |

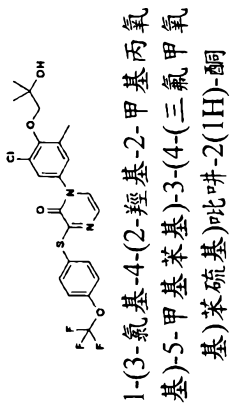
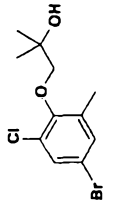
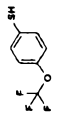
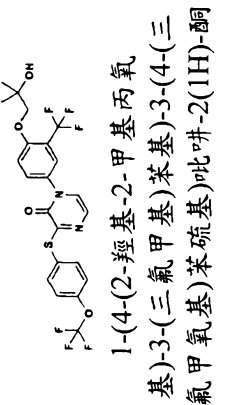
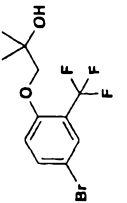
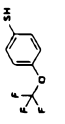
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                  | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法 I | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                      |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|----------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 78       | <br>3-(7-氟基苯并[d]噻唑-2-基硫基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮 |   |   | 2a |           |                      | 474            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.85 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.21 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).                                                         |
| 79       | <br>3-(6-氟基苯并[d]噻唑-2-基硫基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮 |   |   | 2a |           |                      | 474            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.97 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 1.36 (s, 6H). |
| 80       | <br>1-(2-(2-羥基-2-基)-6-(3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮               |  |  | 6  |           |                      | 479            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.68 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 1.33 (s, 6H). |

| 實例編號 | 結構                                                                                                                                                                  | 苯胺/溴化物成份                                                                             | 硫醇成份                                                                                 | 方法 | 產率(%) | HPLC (分鐘) 方法1 | LC-MS (M+H)                | H-NMR數據 (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                     |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|---------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81   |  <p>1-(2-(2-(4-(4-(2,2,2-<br/>甲氧基)-6-<br/>基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡<br/>啶-2(1H)-酮</p> |   |   | 6  |       |               | 491                        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.31 (d, 6H).                                           |
| 82   |  <p>1-(4-羥基-2-(2-羥丙-2-基)-6-<br/>基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡<br/>啶-2(1H)-酮</p>           |   |   | 6  |       |               | 495                        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7.61 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.87 (t, 1H), 4.00 (d, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.84 (q, 1H), 1.38 (d, 6H). |
| 83   |  <p>1-(4-羥基-4-甲基-6-<br/>基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡<br/>啶-2(1H)-酮</p>                  |  |  | 6  |       |               | 433 (M+H-H <sub>2</sub> O) | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.70 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.35 (m, 2H), 2.12 (br-s, 2H), 1.62 (s, 3H).                                        |

| 實例編號 | 結構                                                                                                                                             | 苯胺/溴化物成份                                                                              | 硫醇成份                                                                                  | 方法 | 產率(%) | HPLC (分鐘) 方法1 | LC-MS (M+H) | H-NMR數據 (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                           |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|---------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 84   | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻吩-2(1H)-酮        |    |    | 6  |       |               | 453         | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.62 (2H, d, J = 8.80 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.80 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.13 (1H, d, J = 4.67 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.80 Hz), 6.98 (1H, d, J = 4.40 Hz), 3.84 (2H, s), 1.37 (6H, s).                 |
| 85   | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基)-3-(萘-1-基)噻吩-2(1H)-酮          |    |    | 6  |       |               | 449         | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.31 (1H, dd, J = 6.19, 3.44 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.25 Hz), 7.85-7.95 (2H, m), 7.51-7.56 (3H, m), 7.04 (1H, d, J = 2.20 Hz), 6.97-7.02 (1H, m), 6.89-6.96 (3H, m), 3.90 (3H, s), 3.88 (2H, s), 1.37 (6H, s). |
| 86   | <br>1-(3-羥基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻吩-2(1H)-酮 |  |  | 6  |       |               | 471         | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.62-7.68 (2H, m), 7.34-7.39 (3H, m), 7.21-7.29 (3H, m), 7.15 (1H, d, J = 4.40 Hz), 3.91 (2H, s), 1.34 (6H, s).                                                                                 |

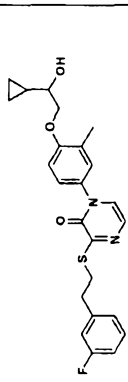
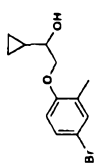
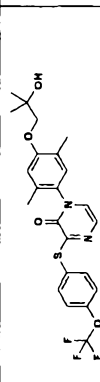
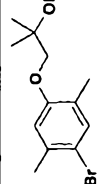
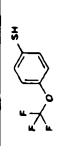
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                           | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率(%) | HPLC(分鐘)方法1 | LC-MS(M+H) | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|-------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 87   | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |       |             | 467        | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.62-7.69 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.21-7.28 (3H, m), 7.15 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.52 Hz), 3.84 (2H, s), 2.31 (3H, s), 1.36 (6H, s).                     |
| 88   | <br>1-(3-氟基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |       |             | 487        | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (2H, d, J = 8.80 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.33-7.41 (3H, m), 7.27 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.15 (1H, d, J = 4.40 Hz), 3.91 (2H, s), 1.37 (6H, s) |

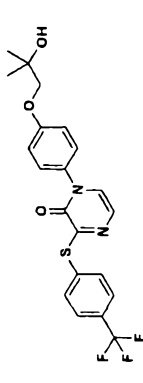
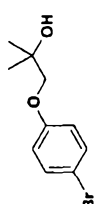
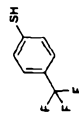
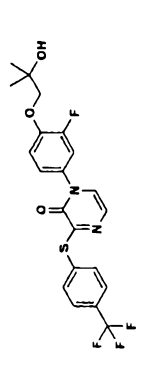
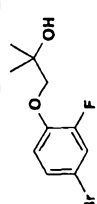
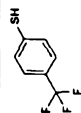
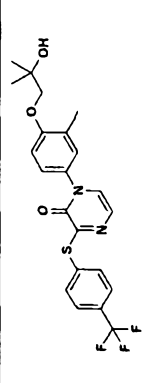
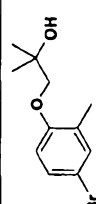
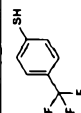
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                          | 硫醇成份                                                                                  | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 89       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 |    |    | 6  |           |                     | 537            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.66 (2H, d), 7.52-7.56 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.94, 2.61 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.33 (1H, d, J = 18.80 Hz), 7.29 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.16 (1H, d, J = 4.67 Hz), 3.91 (2H, s), 1.34 (6H, s). |
| 90       | <br>2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(2-酮基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-1(2H)-基)苯甲腈    |    |    | 6  |           |                     | 478            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.85 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.94, 2.61 Hz), 7.65 (2H, d), 7.33-7.39 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 4.67 Hz), 7.16 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.01 (2H, s), 1.38 (6H, s).                             |
| 91       | <br>1-(3,5-二氟-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮  |  |  | 6  |           |                     | 489            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (2H, d, J = 8.80 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.24-7.32 (3H, m), 7.15 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.00 (2H, s), 1.33 (6H, s).                                                                             |

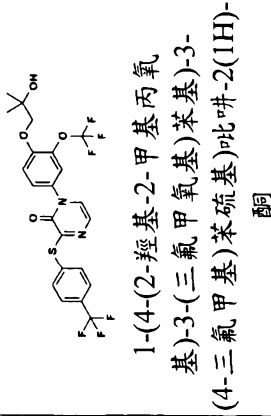
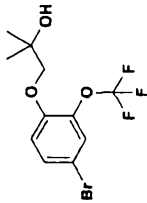
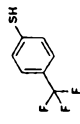
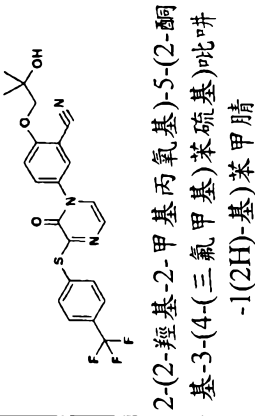
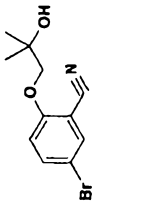
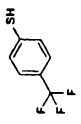
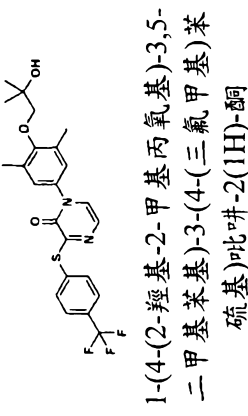
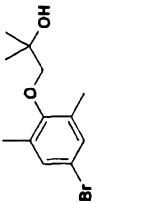
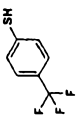
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                               | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92       | <br>1-(3-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-甲氧基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |           |                     | 501            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (2H, d, J = 8.80 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.30 (1H, d, J = 1.92 Hz), 7.27 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.15 (1H, d, J = 4.67 Hz), 3.78 (2H, s), 2.40 (3H, s), 1.39 (6H, s). |
| 93       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |           |                     | 521            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.77 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.62-7.71 (3H, m), 7.35 (3H, dd, J = 14.57, 8.52 Hz), 7.30 (1H, d, J = 14.40 Hz), 7.17 (1H, d, J = 4.40 Hz), 3.94 (2H, s), 1.35 (6H, s).                                         |

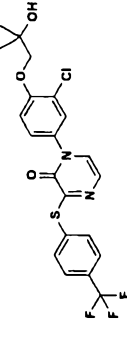
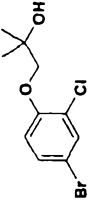
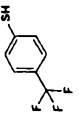
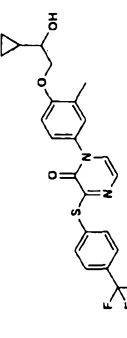
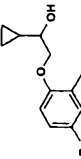
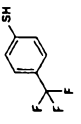


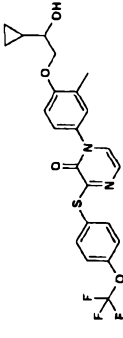
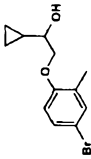
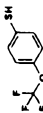
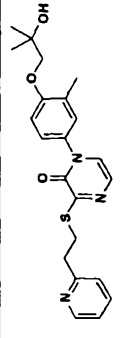
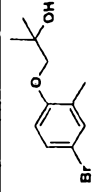
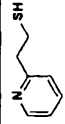
| 實例<br>編號 | 結構                                                                         | 苯胺/溴化物<br>成份 | 硫醇成份 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                |
|----------|----------------------------------------------------------------------------|--------------|------|----|-----------|---------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 97       | <br>1-(3-(2-羥丙-2-基)-2H- <sup>y</sup> 烯-6-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡<br>咁-2(1H)-酮 |              |      | 6  |           |                     | 477            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.68 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 1.42 (s, 6H).                                                                     |
| 98       | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-2,3-二甲基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡咁-2(1H)-酮              |              |      | 6  |           |                     | 481            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69 (2H, d), 7.39 (2H, d, J = 8.03 Hz), 7.18 (2H, dd), 7.08 (1H, d, J = 8.53 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.78 Hz), 3.84 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.02 (3H, s), 1.38 (6H, s). |

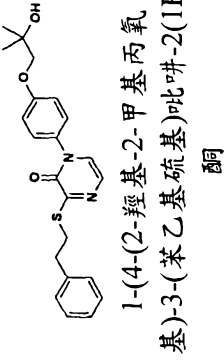
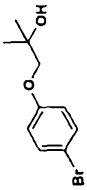
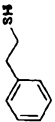
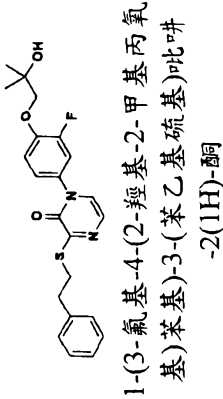
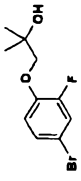
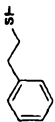
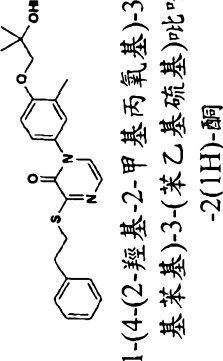
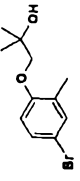
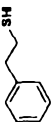
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                                   | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率 (%) | HPLC (分鐘) 方法1 | LC-MS (M+H) | H-NMR數據 (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|---------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 99   |  <p>1-(4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)-3-甲基苯基)-3-(3-氟基苯乙基硫基)吡啶-2(1H)-酮</p>       |  |  | 6  |        |               | 441         | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.23-7.31 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.42 Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 6.88-6.98 (3H, m), 4.14 (1H, dd, J = 9.35, 3.30 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 9.35, 7.15 Hz), 3.26-3.40 (3H, m), 2.97-3.06 (2H, m), 2.27 (3H, s), 0.99-1.10 (1H, m), 0.55-0.68 (2H, m), 0.43-0.51 (1H, m), 0.30-0.38 (1H, m) |
| 100  |  <p>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-2,5-二甲氧基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 6  |        |               | 481         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.63 (2H, dd, J = 8.78, 2.26 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.78 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 4.27, 2.26 Hz), 6.98 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J = 4.52, 2.26 Hz), 6.76 (1H, s), 3.84 (2H, 寬廣s.), 2.24 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.39 (6H, d, J = 2.26 Hz).                                                                      |

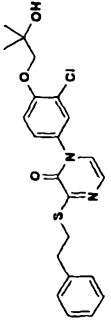
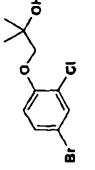
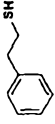
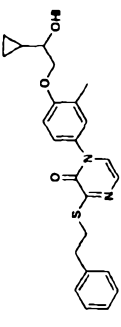
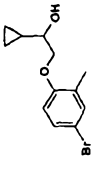
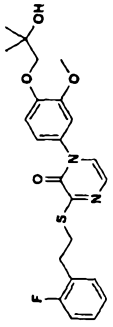
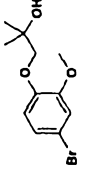
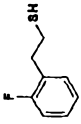
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                    | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 101      | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯<br>基)-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡啶<br>-2(1H)-酮       |   |  | 6  |           |                     | 437            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 7.71 (4H, m),<br>7.36 (2H, d, J = 8.80 Hz),<br>7.13 (1H, d, J = 4.40 Hz),<br>7.04 (2H, d, J = 9.35 Hz),<br>7.00 (1H, d, J = 4.40 Hz),<br>3.84 (2H, s), 1.37 (6H, s).              |
| 102      | <br>1-(3-氟基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧<br>基)苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)<br>吡啶-2(1H)-酮  |   |  | 6  |           |                     | 455            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 7.71 (4H, m),<br>7.26 (1H, dd, J = 11.00,<br>2.75 Hz), 7.11-7.19 (2H,<br>m), 7.05-7.11 (1H, m), 6.98<br>(1H, d, J = 4.95 Hz), 3.91<br>(2H, s), 1.38 (6H, s)                       |
| 103      | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>基苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)<br>吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |           |                     | 451            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 7.67-7.75 (4H,<br>m), 7.18-7.25 (2H, m), 7.12<br>(1H, d, J = 4.40 Hz), 6.99<br>(1H, d, J = 4.40 Hz), 6.91<br>(1H, d, J = 8.25 Hz), 3.85<br>(2H, s), 2.31 (3H, s), 1.39<br>(6H, s) |

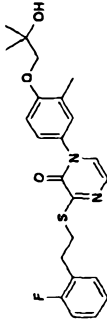
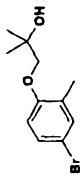
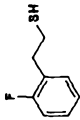
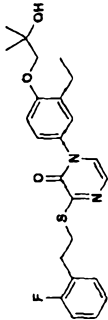
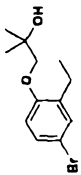
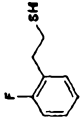
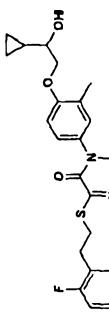
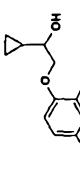
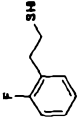
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                               | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 104      | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 |   |   | 6  |           |                     | 521            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.66-7.78 (4H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 4.40 Hz), 3.90 (2H, s), 1.38 (6H, s)    |
| 105      | <br>2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(2-酮基-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-1(2H)-基)苯甲腈     |   |   | 6  |           |                     | 462            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.60-7.78 (6H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 4.40 Hz), 3.97 (2H, s), 1.43 (6H, s)                       |
| 106      | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3,5-二甲基苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2(1H)-酮  |  |  | 6  |           |                     | 465            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.71 (4H, d, J = 6.05 Hz), 7.07-7.14 (3H, m), 6.98 (1H, d, J = 4.40 Hz), 3.64 (2H, s), 2.33 (6H, s), 1.40 (6H, s) |

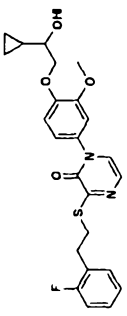
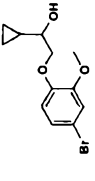
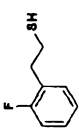
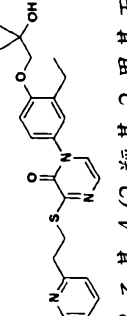
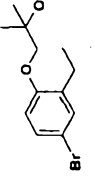
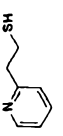
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                              | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 107      | <br>1-(3-氯基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |           |                     | 471            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.67-7.74 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.80, 2.47 Hz), 7.13 (1H, d, J = 4.67 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.80 Hz), 6.97 (1H, d, J = 4.40 Hz), 3.91 (2H, s), 1.40 (6H, s)                                                                                                            |
| 108      | <br>1-(4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)-3-甲基苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |           |                     | 463            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.64-7.77 (4H, m), 7.19-7.24 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.00 (1H, d, J = 4.40 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.80 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 9.35, 3.30 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 9.35, 7.15 Hz), 3.31-3.42 (1H, m), 2.29 (3H, s), 0.99-1.11 (1H, m), 0.55-0.71 (2H, m), 0.43-0.52 (1H, m), 0.29-0.41 (1H, m) |

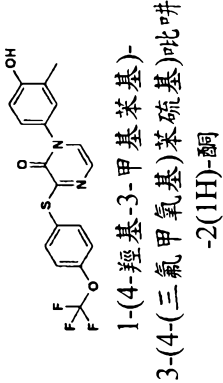
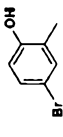
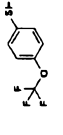
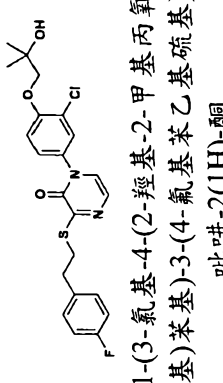
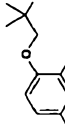
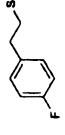
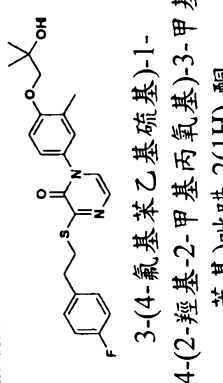
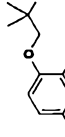
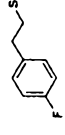
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                             | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 109      | <br>1-(4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)-3-甲基苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻吩-2(1H)-酮   |  |  | 6  |           |                     | 479            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.61 (2H, d), 7.29 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.19-7.24 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 4.67 Hz), 6.98 (1H, d, J = 4.40 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.52 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 9.35, 3.30 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 9.35, 7.15 Hz), 3.30-3.42 (1H, m), 2.28 (3H, s), 0.99-1.11 (1H, m), 0.55-0.70 (2H, m), 0.42-0.52 (1H, m), 0.30-0.39 (1H, m) |
| 110      | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙基)噻吩-2(1H)-酮 |  |  | 6  |           |                     | 412            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (1H, d), 8.48 (1H, td, J = 7.91, 1.51 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.28 Hz), 7.81-7.95 (1H, m), 7.07-7.29 (4H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.78 Hz), 3.76 (2H, s), 3.35-3.57 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.27 (6H, s)                                                                                                                      |

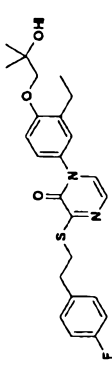
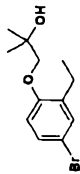
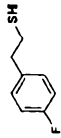
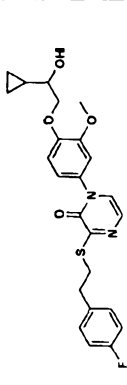
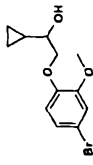
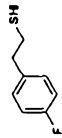
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                                   | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                         | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                   |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 111      | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-<br>基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-<br>酮            |   |  | 6  |           |                     | 397            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.32-7.40 (3H, m), 7.25-7.29 (4H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.80 Hz), 3.83 (2H, s), 3.31 (2H, s), 2.89-3.03 (2H, m), 1.32 (6H, s)                            |
| 112      | <br>1-(3-氟基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-<br>基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-<br>酮       |   |  | 6  |           |                     | 415            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.12-7.46 (10H, m), 3.90 (1H, s), 3.21-3.42 (2H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 1.33 (6H, s)                                                                                       |
| 113      | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-<br>基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-<br>酮 |  |  | 6  |           |                     | 411            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.38 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.25-7.32 (4H, m), 7.16-7.24 (4H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.25 Hz), 3.83 (1H, s), 3.24-3.39 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.35 (6H, s) |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                            | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                          | 硫醇成份                                                                                  | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 114      | <br>1-(3-氯基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-酮         |    |    | 6  |           |                     | 431            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.56 (1H, d, J = 2.20 Hz), 7.33-7.42 (2H, m), 7.17-7.31 (7H, m), 3.90 (2H, s), 3.23-3.42 (2H, m), 2.89-3.08 (2H, m), 1.36 (6H, s)                                                                                          |
| 115      | <br>1-(4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)-3-甲基苯基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-酮         |    |    | 6  |           |                     | 423            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.37 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.25-7.32 (4H, m), 7.16-7.23 (4H, m), 7.03 (1H, d, J = 9.35 Hz), 3.99-4.17 (2H, m), 3.25-3.39 (3H, m), 2.91-3.04 (2H, m), 2.28 (3H, s), 0.98-1.11 (1H, m), 0.51-0.61 (2H, m), 0.29-0.47 (2H, m) |
| 116      | <br>3-(2-氯基苯乙基硫基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |           |                     | 445            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.30-7.39 (2H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.01-7.13 (4H, m), 6.95 (1H, dd, J = 8.52, 2.47 Hz), 3.86 (2H, s), 3.24-3.39 (2H, m), 2.97-3.11 (2H, m), 1.32 (6H, s)                                                                |

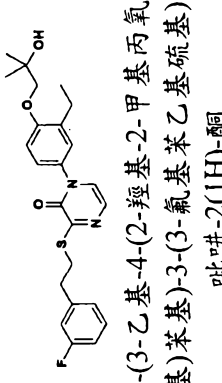
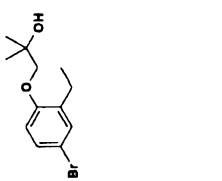
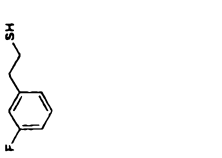
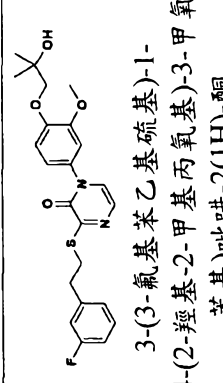
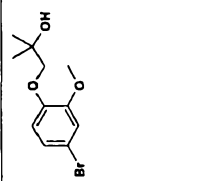
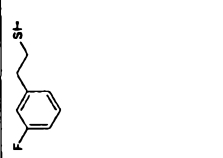
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                             | 苯胺/溴化物成份                                                                             | 硫醇成份                                                                                 | 方法 | 產率(%) | HPLC (分鐘) 方法1 | LC-MS (M+H) | H-NMR數據 (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                           |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|---------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117  |  <p>3-(2-氟苯基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-(1H)-酮</p>    |   |   | 6  |       |               | 429         | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.29-7.38 (2H, m), 7.17-7.26 (4H, m), 6.97-7.13 (3H, m), 3.83 (2H, s), 3.28-3.36 (2H, m), 3.04 (2H, t, J = 7.42 Hz), 2.29 (3H, s), 1.35 (6H, s)                                                 |
| 118  |  <p>1-(3-乙基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(2-氟基苯基)吡啶-2-(1H)-酮</p>   |   |   | 6  |       |               | 443         | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.16-7.35 (5H, m), 6.86-7.13 (4H, m), 3.84 (2H, s), 3.26-3.41 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.65 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.53 Hz), 1.32-1.47 (6H, m), 1.23 (3H, t, J = 7.65 Hz)                                     |
| 119  |  <p>1-(4-(2-環丙基-2-羥基乙氧基)-3-甲基苯基)-3-(2-氟基苯基)吡啶-2-(1H)-酮</p> |  |  | 6  |       |               | 441         | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.28-7.37 (2H, m), 7.16-7.26 (4H, m), 6.99-7.12 (3H, m), 3.95-4.18 (2H, m), 3.22-3.42 (3H, m), 3.04 (2H, t, J = 7.42 Hz), 2.27 (3H, s), 0.97-1.13 (1H, m), 0.46-0.63 (2H, m), 0.29-0.46 (2H, m) |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                         | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法 1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR 數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|----------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 120      |  <p>1-(4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)-3-甲氧基苯基)-3-(2-氟苯基)-2-(噁唑-2-基)乙硫基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 6  |           |                      | 457            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.20-7.30 (2H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 6.92-7.04 (4H, m), 6.86 (1H, dd, J = 8.52, 2.47 Hz), 3.85-4.12 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.16-3.31 (3H, m), 2.87-3.03 (2H, m), 0.82-1.00 (1H, m), 0.38-0.54 (2H, m), 0.18-0.37 (2H, m)                              |
| 121      |  <p>1-(3-乙基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-2-甲氧基苯基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙硫基)吡啶-2(1H)-酮</p>   |  |  | 6  |           |                      | 426            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.29 (1H, d, J = 4.02 Hz), 7.60 (1H, td, J = 7.65, 1.76 Hz), 7.16-7.26 (2H, m), 6.98-7.14 (4H, m), 6.85 (1H, d, J = 9.03 Hz), 3.66 (2H, s), 3.29 (2H, t, J = 7.28 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.40 Hz), 2.56 (2H, q, J = 7.53 Hz), 1.18 (6H, s), 1.05 (3H, t, J = 7.53 Hz) |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                       | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                          | 硫醇成份                                                                                  | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 122      | <br>1-(4-羥基-3-甲基苯基)-<br>3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶<br>-2(1H)-酮 |    |    | 6  |           |                     | 395            | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.62 (2H, d, J = 8.78 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.03 Hz), 7.16 (1H, d, J = 4.52 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.01 Hz), 6.91-7.05 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.53 Hz), 6.22 (1H, s), 2.21 (3H, s)                  |
| 123      | <br>1-(3-氯基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(4-氯基苯基)吡啶-2(1H)-酮  |    |    | 6  |           |                     | 449            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.47 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.21-7.32 (4H, m), 6.97-7.04 (3H, m), 6.93 (1H, d, J = 4.67 Hz), 3.89 (2H, s), 3.30 (2H, t, J = 7.70 Hz), 2.98 (2H, t, J = 7.84 Hz), 1.40 (6H, s)                          |
| 124      | <br>3-(4-氯基苯基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮   |  |  | 6  |           |                     | 429            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.22-7.29 (3H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 6.99 (2H, t, J = 8.66 Hz), 6.95 (1H, d, J = 4.40 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.52 Hz), 3.84 (2H, s), 3.21-3.36 (2H, m), 2.90-3.08 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.38 (6H, s) |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                              | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 125      |  <p>1-(3-乙基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(4-氟基苯基硫基)吡啶-2(1H)-酮</p>   |  |  | 6  |           |                     | 443            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.22-7.29 (3H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 6.94-7.03 (3H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.25 Hz), 3.84 (2H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 2.92-3.05 (2H, m), 2.71 (2H, q), 1.39 (6H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.56 Hz)                                                                              |
| 126      |  <p>1-(4-(2-環丙基-2-羥基乙氧基)-3-甲氧基苯基)-3-(4-氟基苯基硫基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 6  |           |                     | 457            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.23-7.28 (2H, m), 6.95-7.03 (6H, m), 6.90 (1H, dd, J = 8.52, 2.20 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 9.62, 2.75 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 9.62, 8.25 Hz), 3.86 (3H, s), 3.26-3.40 (3H, m), 2.93-3.06 (2H, m), 0.89-1.04 (1H, m), 0.52-0.66 (2H, m), 0.41-0.49 (1H, m), 0.27-0.36 (1H, m) |



| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                  | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                          |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 130      |  <p>1-(3-乙基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-2-甲基丙氧基)-3-(3-氟基苯基)乙基硫基)-2-吡啶-酮</p> |  |  | 6  |           |                     | 443            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.24-7.30 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 6.86-7.11 (5H, m), 3.84 (2H, s), 3.24-3.38 (2H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 2.71 (2H, q, J = 7.70 Hz), 1.38 (6H, s), 1.23 (3H, t, J = 7.56 Hz) |
| 131      |  <p>3-(3-氟基苯基)乙基硫基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基)吡啶-2-酮</p>         |  |  | 6  |           |                     | 445            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.20-7.38 (2H, m), 6.83-7.14 (7H, m), 3.86 (5H, s), 3.23-3.40 (2H, m), 2.93-3.10 (2H, m), 1.36 (6H, s)                                                                          |

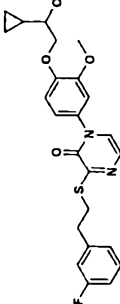
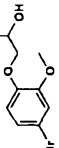
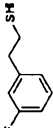
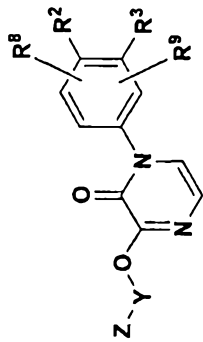
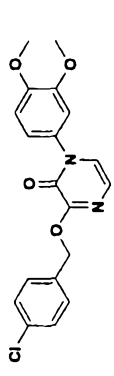
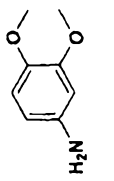
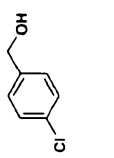
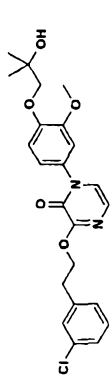
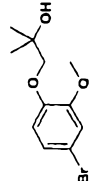
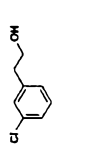
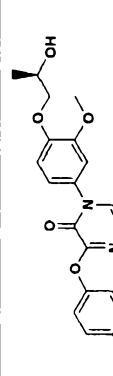
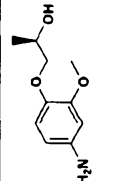
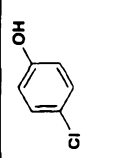
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                         | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 硫醇成份                                                                                | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC<br>(分鐘)<br>方法1 | LC-MS<br>(M+H) | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|---------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 132      |  <p>1-(4-(2-羥丙基)-2-甲氧基-3-甲氧基苯基)-3-(3-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 6  |           |                     | 457            | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.24-7.31 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.42 Hz), 6.96-7.04 (4H, m), 6.87-6.96 (2H, m), 4.20 (1H, dd, J = 9.62, 2.75 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 9.90, 8.25 Hz), 3.86 (5H, s), 3.26-3.43 (3H, m), 2.96-3.06 (2H, m), 0.91-1.03 (1H, m), 0.52-0.68 (2H, m), 0.41-0.50 (1H, m), 0.26-0.35 (1H, m) |

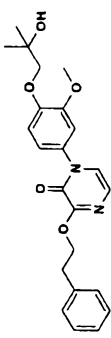
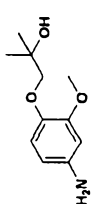
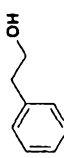
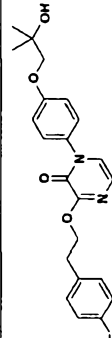
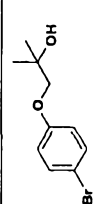
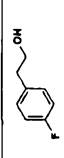
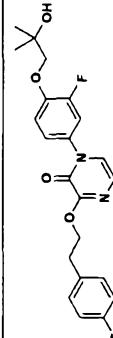
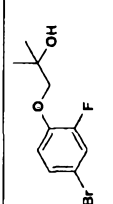
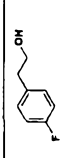
表 2

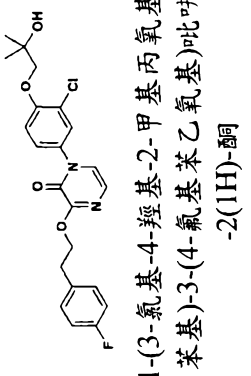
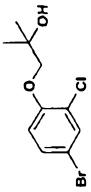
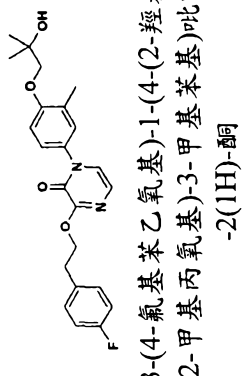
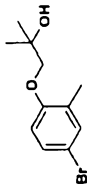
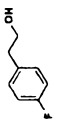
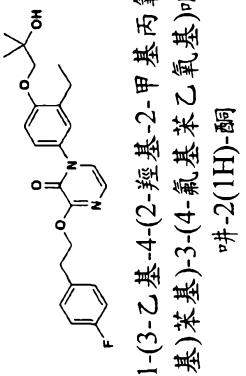
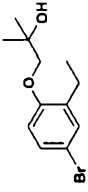
3-氧經取代之-1-芳基吡啉-2(1H)-酮

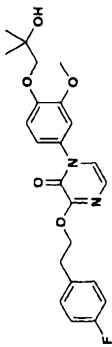
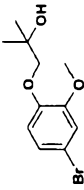
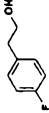
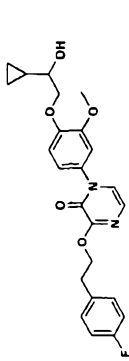
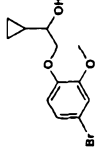
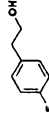


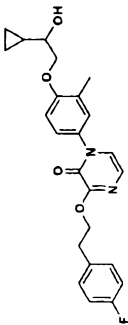
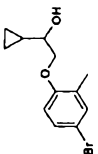
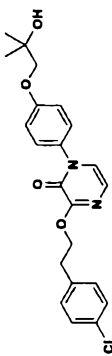
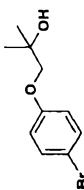
| 實例<br>編號 | 結構                                      | 苯胺/溴化物<br>成份 | 醇成份 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS   | H-NMR 數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                            |
|----------|-----------------------------------------|--------------|-----|----|-----------|------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 133      | <br>1-(3,4-二甲氧基苄基)-3-乙氧基吡啉-2(1H)-酮      |              |     | 1  | 18        | 3.71 | 353     | 7.27 (m, 5H), 6.93 (m, 5H), 4.55 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H). |
| 134      | <br>3-(4-氯基苄基)-1-(3,4-二甲氧基苄基)吡啉-2(1H)-酮 |              |     | 1  | 26        | 3.96 | 387/389 | 7.25 (m, 4H), 6.92 (m, 5H), 4.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H). |

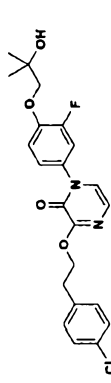
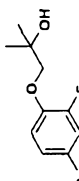
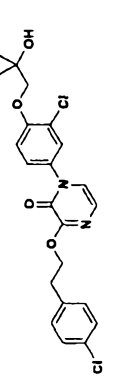
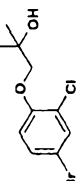
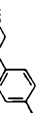
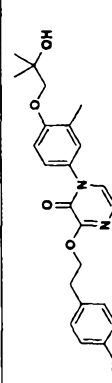
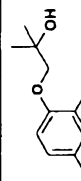
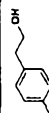
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                      | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS   | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 135      | <br>3-(4-氯苄基氧基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-2(1H)-酮             |  |  | 1  | 68        | 3.83 | 373/375 | 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H),<br>7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H),<br>6.60 (m, 5H), 5.32 (s, 2H),<br>3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)                                                                                                                                                                                                   |
| 136      | <br>3-(氯基苄基氧基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮      |  |  | 7  |           |      | 445     | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.30 (1H, s),<br>7.22 (3H, d, J = 4.95 Hz),<br>6.94-7.00 (2H, m), 6.83-<br>6.91 (3H, m), 4.54 (2H, t, J<br>= 7.42 Hz), 3.86 (5H, s),<br>3.15 (2H, t, J = 7.42 Hz),<br>1.36 (6H, s)                                                                                           |
| 137      | <br>(R)-3-(4-氯苄基氧基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 4  |           | 3.59 | 403/405 | 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H),<br>7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H),<br>7.02 (m, 2H), 6.80 (d, J =<br>4.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J =<br>2.2與8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J<br>= 4.6 Hz, 1H) 4.25 (m, 1H),<br>4.05 (dd, J = 3.0與9.6 Hz,<br>1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (dd,<br>J = 1.0與9.6 Hz, 1H), 2.73<br>(寬廣s, 1H), 1.27 (d, J =<br>4.3 Hz, 3H). |

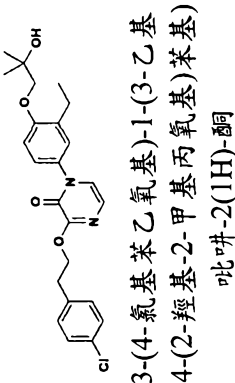
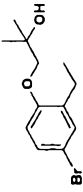
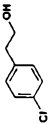
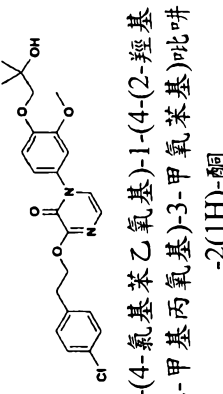
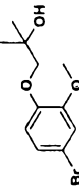
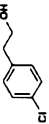
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                       |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 138      | <br>1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲<br>氧苯基)-3-苄乙氧基吡啶-2(1H)-<br>酮       |  |  | 1  | 5         | 3.86 | 411   | 7.32 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.55 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 5H), 3.18 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H).                                                                               |
| 139      | <br>3-(4-氟基苯乙氧基)-1-(4-(2-羥基<br>-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2(1H)-<br>酮      |  |  | 7  |           |      | 399   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.23-7.38 (4H, m), 6.95-7.05 (4H, m), 6.84 (2H, s), 4.51 (2H, t, J = 7.29 Hz), 3.83 (2H, s), 3.14 (2H, s), 1.36 (6H, s)                                                      |
| 140      | <br>1-(3-氟基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧<br>基)苯基)-3-(4-氟基苯乙氧基)吡<br>啶-2(1H)-酮 |  |  | 7  |           |      | 417   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.25-7.30 (2H, m), 7.21 (1H, dd, J = 11.00, 2.47 Hz), 6.96-7.15 (4H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 4.51 (2H, t, J = 7.29 Hz), 3.89 (2H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.15 Hz), 1.38 (6H, s) |

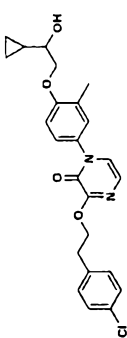
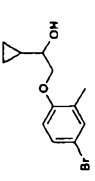
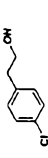
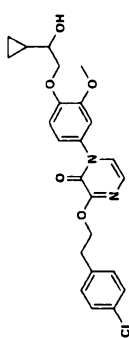
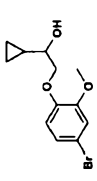
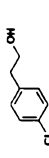
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                        | 苯胺/溴化物成份                                                                             | 醇成份                                                                                  | 方法 | 產率(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 141  | <br>1-(3-氟基-4-羥基-2-甲基丙氧基)-3-(4-氟基苯乙氧基)吡啶-2(1H)-酮       |   |   | 7  |       |      | 433   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.45 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.22-7.35 (3H, m), 6.94-7.07 (3H, m), 6.75-6.88 (2H, m), 4.51 (2H, t, J = 7.15 Hz), 3.89 (2H, s), 3.13 (2H, J = 7.15 Hz), 1.40 (6H, s)                                                                        |
| 142  | <br>3-(4-氟基苯乙氧基)-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2(1H)-酮 |   |   | 7  |       |      | 413   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.24-7.31 (2H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 6.99 (2H, t, J = 8.66 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.97 Hz), 6.83 (2H, s), 4.50 (2H, t, J = 7.29 Hz), 3.84 (2H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.29 Hz), 2.29 (3H, s), 1.38 (6H, s)                                 |
| 143  | <br>1-(3-乙基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-(4-氟基苯乙氧基)吡啶-2(1H)-酮   |  |  | 7  |       |      | 427   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.24-7.31 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 6.99 (2H, t, J = 8.66 Hz), 6.90 (1H, d, J = 9.35 Hz), 6.82-6.86 (2H, m), 4.51 (2H, t, J = 7.29 Hz), 3.84 (2H, s), 3.14 (2H, t, J = 7.29 Hz), 2.71 (2H, q), 1.39 (6H, s), 1.24 (3H, t, J = 7.56 Hz) |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                 | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 144      | <br>3-(4-氟基苯乙氧基)-1-(4-(2-羥基<br>-2-甲基丙氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶<br>-2(1H)-酮 |  |  | 7  |           |      | 429   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 7.23-7.32 (2H,<br>m), 6.94-7.03 (4H, m),<br>6.82-6.90 (3H, m), 4.51<br>(2H, t, J = 7.29 Hz), 3.85<br>(5H, s), 3.14 (2H, t, J =<br>7.29 Hz), 1.36 (6H, s)                                                                                                                                                        |
| 145      | <br>1-(4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)-3-甲<br>氧基苯基)-3-(4-氟基苯乙氧基)吡啶<br>-2(1H)-酮 |  |  | 7  |           |      | 441   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 7.24-7.32 (2H,<br>m), 6.95-7.04 (4H, m),<br>6.83-6.91 (3H, m), 4.51<br>(2H, t, J = 7.29 Hz), 4.20<br>(1H, dd, J = 9.76, 2.89 Hz),<br>4.03 (1H, dd, J = 9.90, 8.25<br>Hz), 3.31-3.43 (1H, m),<br>3.14 (2H, t, J = 7.29 Hz),<br>0.90-1.05 (1H, m), 0.52-<br>0.68 (2H, m), 0.41-0.49<br>(1H, m), 0.26-0.35 (1H, m) |

| 實例編號 | 結構                                                                                                                                            | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 146  |  <p>1-(4-(2-環丙基-2-羥乙氧基)-3-甲基苯基)-3-(4-氟基苯乙氧基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 7  |       |      | 425   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.25-7.31 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 6.90-6.94 (1H, m), 6.81-6.86 (2H, m), 4.50 (2H, t, J = 7.29 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 9.35, 3.30 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 9.35, 7.15 Hz), 3.36 (1H, dt, J = 8.45, 3.61 Hz), 3.13 (2H, t, J = 7.15 Hz), 2.27 (3H, s), 0.99-1.09 (1H, m), 0.55-0.70 (2H, m), 0.43-0.51 (1H, m), 0.30-0.39 (1H, m) |
| 147  |  <p>3-(4-氟基苯乙氧基)-1-(4-(2-羥基-2-甲氧基丙基)苯基)吡啶-2(1H)-酮</p>     |  |  | 7  |       |      | 415   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.32 (2H, d), 7.23-7.29 (4H, m), 7.02 (2H, d), 6.84 (2H, s), 4.51 (2H, t, J = 7.29 Hz), 3.83 (2H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.15 Hz), 1.36 (6H, s)                                                                                                                                                                                                       |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                        |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 148      | <br>3-(4-氯基苯乙氧基)-1-(3-氟基<br>-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)<br>吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 7  |           |      | 433   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.18-7.31 (5H, m), 7.03-7.15 (2H, m), 6.75-6.89 (2H, m), 4.51 (2H, t, J = 7.15 Hz), 3.89 (2H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.15 Hz), 1.38 (6H, s)                                     |
| 149      | <br>1-(3-氯基-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)-3-(4-氯基苯乙氧基)吡<br>啶-2(1H)-酮     |  |  | 7  |           |      | 449   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.45 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.22-7.32 (5H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.80 Hz), 6.77-6.90 (2H, m), 4.51 (2H, t, J = 7.29 Hz), 3.89 (2H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.15 Hz), 1.40 (6H, s)  |
| 150      | <br>3-(4-氯基苯乙氧基)-1-(4-(2-羥基<br>-2-甲基丙氧基-3-甲基苯基)吡<br>啶-2(1H)-酮 |  |  | 7  |           |      | 429   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.23-7.30 (4H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.25 Hz), 6.83 (2H, s), 4.51 (2H, t, J = 7.15 Hz), 3.84 (2H, s), 3.13 (2H, t, J = 7.15 Hz), 2.29 (3H, s), 1.38 (6H, s) |

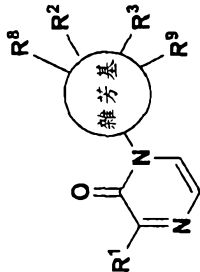
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                               | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                              | 醇成份                                                                                       | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 151      | <br>3-(4-氯基苄氧基)-1-(3-乙基<br>-4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基)<br>吡啶-2(1H)-酮 | <br>Br | <br>Cl | 7  |           |      | 443   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 7.23-7.29 (4H,<br>m), 7.16-7.21 (2H, m), 6.90<br>(1H, d, J = 9.35 Hz), 6.84<br>(2H, q, J = 4.49 Hz), 4.51<br>(2H, t, J = 7.29 Hz), 3.84<br>(2H, s), 3.13 (2H, t, J =<br>7.29 Hz), 2.71 (2H, q, J =<br>7.51 Hz), 1.39 (6H, s), 1.23<br>(3H, t, J = 7.56 Hz) |
| 152      | <br>3-(4-氯基苄氧基)-1-(4-(2-羥基<br>-2-甲氧基丙氧基)-3-甲氧基)吡啶<br>-2(1H)-酮 | <br>Br | <br>Cl | 7  |           |      | 445   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 7.18-7.33 (4H,<br>m), 6.93-7.04 (2H, m),<br>6.79-6.91 (3H, m), 4.51<br>(2H, t, J = 7.15 Hz), 3.85<br>(5H, s), 3.14 (2H, t, J =<br>7.29 Hz), 1.36 (6H, s)                                                                                                   |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                    | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 153      | <br>3-(4-氯苄乙氧基)-1-(4-(2-環丙基-2-羧基)-3-甲氧基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 7  |           |      | 441   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.23-7.29 (4H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 6.92 (1H, d), 6.80-6.85 (2H, m), 4.51 (2H, t, J = 7.29 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 9.35, 3.57 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 9.35, 7.15 Hz), 3.31-3.42 (1H, m), 3.13 (2H, t, J = 7.29 Hz), 2.27 (3H, s), 0.97-1.11 (1H, m), 0.55-0.70 (2H, m), 0.42-0.51 (1H, m), 0.30-0.40 (1H, m)                      |
| 154      | <br>3-(4-氯苄乙氧基)-1-(4-(2-環丙基-2-羧基)-3-甲氧基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 7  |           |      | 457   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.23-7.29 (4H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.80 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.47 Hz), 6.82-6.91 (3H, m), 4.51 (2H, t, J = 7.15 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 9.76, 2.89 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 9.62, 8.25 Hz), 3.86 (3H, s), 3.30-3.41 (1H, m), 3.14 (2H, t, J = 7.15 Hz), 0.89-1.04 (1H, m), 0.52-0.68 (2H, m), 0.42-0.50 (1H, m), 0.25-0.37 (1H, m) |

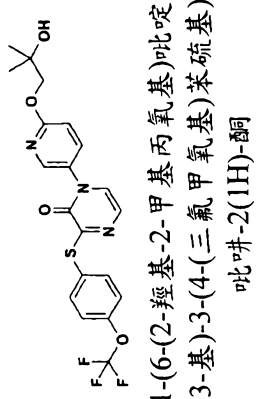
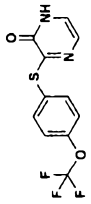
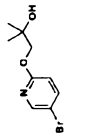
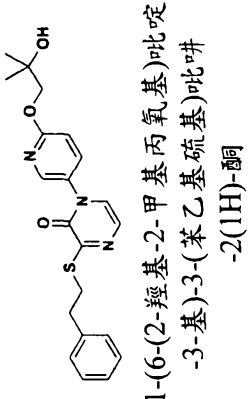
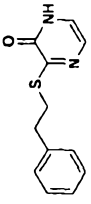
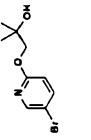
- 134 -

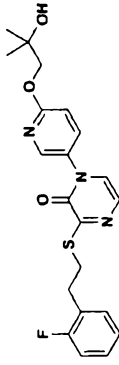
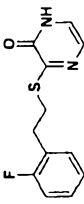
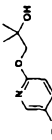
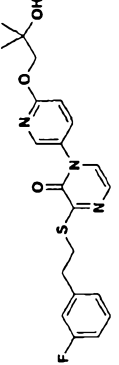
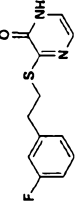
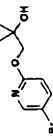
表 3

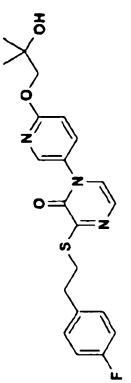
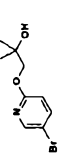
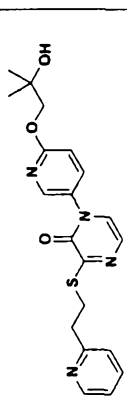
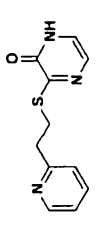
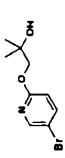
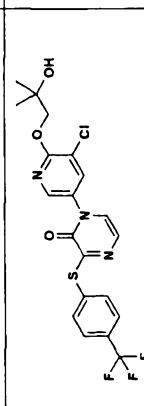
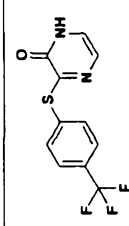
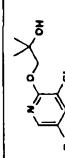
3-取代之-1-雜芳基吡啶-2(1H)-酮

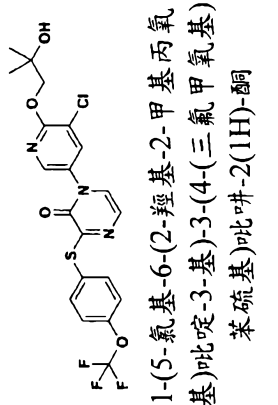
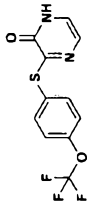
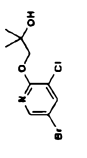
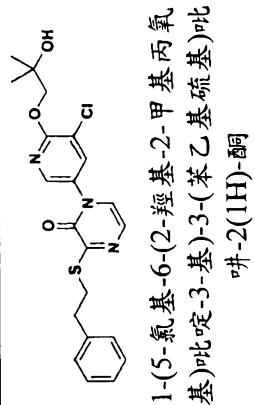
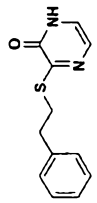
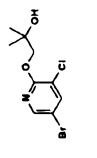
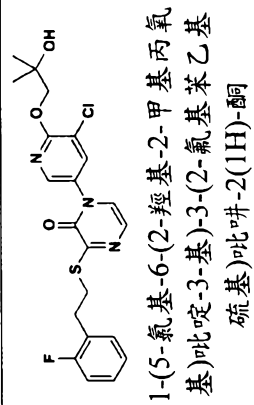
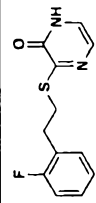
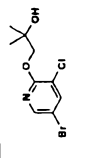


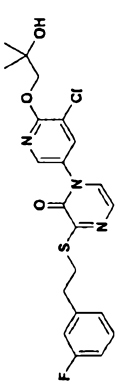
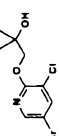
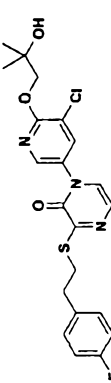
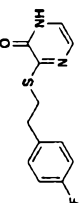
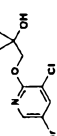
| 實例<br>編號 | 結構                                                               | 苯胺/溴化物<br>成份     | 醇成份     | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------------|------------------|---------|----|-----------|------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 157      | <br>1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶<br>-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡<br>啶-2(1H)-酮 | <br>苯胺/溴化物<br>成份 | <br>醇成份 | 8  |           |      | 438   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇<br>-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.41 (1H, d, J =<br>2.47 Hz), 8.09 (1H, dd, J =<br>9.07, 2.75 Hz), 7.72-7.79<br>(4H, m), 7.35 (1H, d, J =<br>4.40 Hz), 7.24 (1H, d, J =<br>9.07 Hz), 7.19 (1H, d, J =<br>4.67 Hz), 4.25 (2H, s), 1.33<br>(6H, s). |

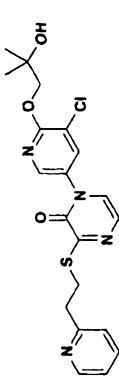
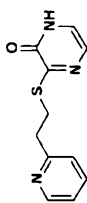
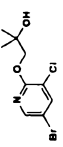
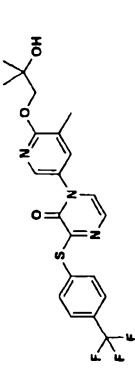
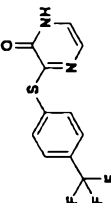
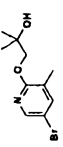
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                   | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 158      | <br>1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶<br>-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)<br>吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 8  |           |      | 454   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.25 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.80, 2.75 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.31 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.17 (1H, d, J = 4.67 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.80 Hz), 4.19 (2H, s), 1.31 (6H, s) |
| 159      | <br>1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶<br>-3-基)-3-(苯乙基硫基)吡啶<br>-2(1H)-酮        |  |  | 8  |           |      | 398   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.23 (1H, d, J = 2.64 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.90, 2.75 Hz), 7.39 (1H, d, J = 4.39 Hz), 7.15-7.33 (6H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.79 Hz), 4.18 (2H, s), 3.30-3.38 (2H, m), 2.91-3.08 (2H, m), 1.31 (6H, s)                 |

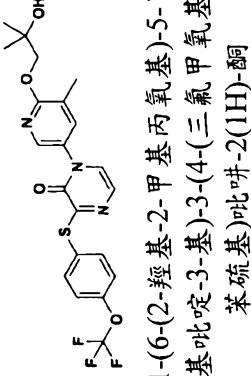
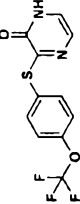
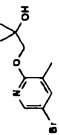
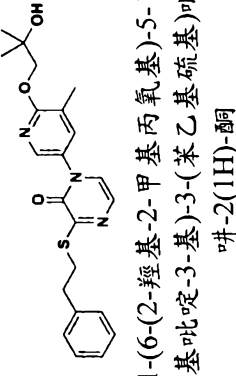
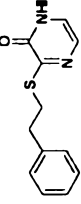
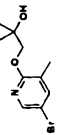
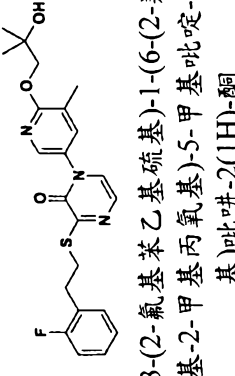
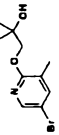
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 160      | <br>3-(2-氟基苯乙基硫基)-1-(6-(2-羥<br>基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)吡<br>啶-2(1H)-酮 |  |  | 8  |           |      | 416   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇<br>-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.22 (1H, d, J =<br>2.64 Hz), 7.80 (1H, dd, J =<br>8.90, 2.75 Hz), 7.37 (1H, d,<br>J = 4.61 Hz), 7.28-7.35<br>(1H, m), 7.17-7.28 (2H, m),<br>6.88-7.16 (3H, m), 4.18<br>(1H, s), 3.25-3.43 (2H, m),<br>3.04 (2H, t, J = 7.47 Hz),<br>1.30 (6H, s) |
| 161      | <br>3-(3-氟基苯乙基硫基)-1-(6-(2-羥<br>基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)吡<br>啶-2(1H)-酮 |  |  | 8  |           |      | 416   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇<br>-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.23 (1H, d, J =<br>2.64 Hz), 7.80 (1H, dd, J =<br>8.90, 2.75 Hz), 7.40 (1H, d,<br>J = 4.61 Hz), 7.23-7.34<br>(2H, m), 6.89-7.14 (4H, m),<br>4.18 (1H, s), 3.29-3.40 (2H,<br>m), 2.95-3.06 (2H, m), 1.30<br>(6H, s)                               |

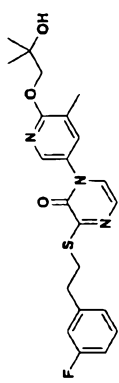
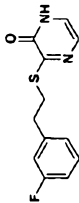
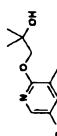
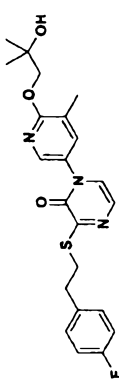
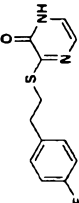
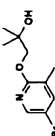
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                          | 醇成份                                                                                   | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 162      | <br>3-(4-氟基苯乙基硫基)-1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)吡唑-2(1H)-酮         |    |    | 8  |           |      | 416   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.15 (1H, d, J = 2.42 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.90, 2.75 Hz), 7.31 (1H, d, J = 4.39 Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 6.85-7.00 (3H, m), 4.10 (2H, s), 3.22-3.29 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.58 Hz), 1.23 (6H, s)             |
| 163      | <br>1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙硫基)吡唑-2(1H)-酮     |    |    | 8  |           |      | 399   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.40-8.54 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 2.20 Hz), 7.72-7.86 (2H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.23-7.32 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 9.01 Hz), 4.18 (2H, s), 3.47 (2H, t, J = 7.36 Hz), 3.19 (2H, t, J = 7.36 Hz), 1.30 (6H, s) |
| 164      | <br>1-(5-氟基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)吡唑-2(1H)-酮 |  |  | 8  |           |      | 472   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.11 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.71 (4H, s), 7.16 (1H, d, J = 4.40 Hz), 6.95 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.30 (2H, s), 1.38 (6H, s)                                                                             |

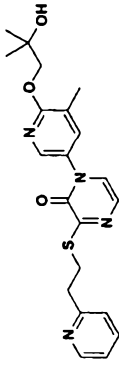
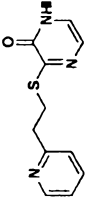
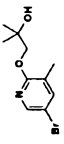
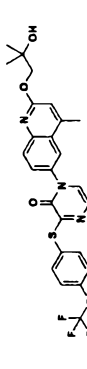
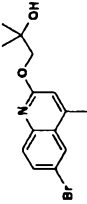
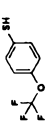
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                                       | 苯胺/溴化物成份                                                                             | 醇成份                                                                                  | 方法 | 產率(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                              |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 165  |  <p>1-(5-氯基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮</p> |   |   | 8  |       |      | 488   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.10 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.80 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.16 (1H, d, J = 4.67 Hz), 6.94 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.30 (2H, s), 1.38 (6H, s)    |
| 166  |  <p>1-(5-氯基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-酮</p>            |   |   | 8  |       |      | 432   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.09 (1H, d, J = 2.42 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.64 Hz), 7.21-7.37 (6H, m), 6.91 (1H, d, J = 4.39 Hz), 4.29 (2H, s), 3.28-3.43 (2H, m), 2.94-3.09 (2H, m), 1.37 (6H, s)                            |
| 167  |  <p>1-(5-氯基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-3-(2-氯基苄基硫基)吡啶-2(1H)-酮</p>       |  |  | 8  |       |      | 450   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.08 (1H, d, J = 2.42 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.42 Hz), 7.16-7.33 (3H, m), 6.98-7.13 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 4.61 Hz), 4.29 (2H, s), 3.29-3.41 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.69 Hz), 1.37 (6H, s) |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                 | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 168      |  <p>1-(5-氟基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-3-(3-氟基苯基)硫基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 8  |           |      | 450   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.09 (1H, d, J = 2.20 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.26-7.34 (2H, m), 7.06 (1H, d, J = 7.70 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 6.89-6.97 (2H, m), 4.29 (2H, s), 3.27-3.40 (2H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 1.37 (6H, s)                 |
| 168      |  <p>1-(5-氟基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)吡啶-3-基)-3-(4-氟基苯基)硫基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 8  |           |      | 450   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.08 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.30 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.21-7.25 (2H, m), 7.00 (2H, t, J = 8.66 Hz), 6.91 (1H, d, J = 4.67 Hz), 4.29 (2H, s), 3.23-3.39 (2H, m), 2.91-3.05 (2H, m), 1.37 (6H, s) |

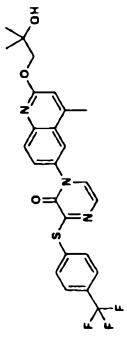
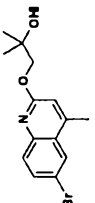
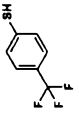
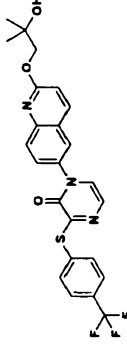
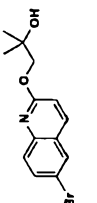
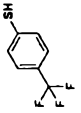
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                      | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 169      | <br>1-(5-氯基-6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-2-甲基丙基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙<br>硫基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 8  |           |      | 433   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 8.57 (1H, d, J =<br>3.85 Hz), 8.08 (1H, d, J =<br>2.47 Hz), 7.85 (1H, d, J =<br>2.47 Hz), 7.63 (1H, td, J =<br>7.63, 1.79 Hz), 7.31 (1H, d,<br>J = 4.67 Hz), 7.24 (1H, d, J<br>= 7.70 Hz), 7.11-7.18 (1H,<br>m), 6.90 (1H, d, J = 4.40<br>Hz), 4.29 (2H, s), 3.45-3.59<br>(2H, m), 3.22 (2H, t, J =<br>7.42 Hz), 1.37 (6H, s) |
| 170      | <br>1-(6-(2-羥基-2-甲基丙基)-5-甲<br>基吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯<br>硫基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 8  |           |      | 452   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 8.00 (1H, d, J =<br>2.75 Hz), 7.67-7.76 (4H,<br>m), 7.60 (1H, d, J = 1.92<br>Hz), 7.14 (1H, d, J = 4.40<br>Hz), 6.96 (1H, d, J = 4.40<br>Hz), 4.28 (2H, s), 2.30 (3H,<br>s), 1.36 (6H, s)                                                                                                                                     |

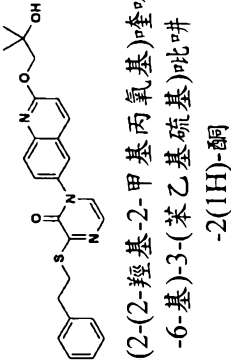
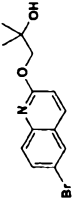
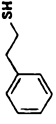
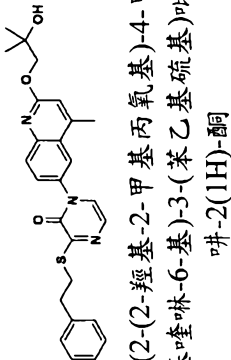
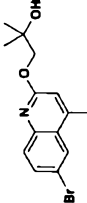
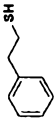
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                               | 苯胺/溴化物成份                                                                             | 醇成份                                                                                  | 方法 | 產率(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 171  | <br>1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2(1H)-酮 |   |   | 8  |       |      | 468   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.00 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.57-7.65 (3H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.14 (1H, d, J = 4.40 Hz), 6.94 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.28 (2H, s), 2.29 (3H, s), 1.35 (6H, s)                                                          |
| 172  | <br>1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(苄基硫基)吡啶-2(1H)-酮        |   |   | 8  |       |      | 412   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.98 (1H, d, J = 2.20 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.65 Hz), 7.27-7.36 (5H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.27 (2H, s), 3.27-3.40 (2H, m), 2.95-3.11 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.35 (6H, s)                            |
| 173  | <br>3-(2-氟苄基硫基)-1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮    |  |  | 8  |       |      | 430   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.98 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.92 Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.00-7.12 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.27 (2H, s), 3.29-3.41 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.70 Hz), 2.28 (3H, s), 1.35 (6H, s) |

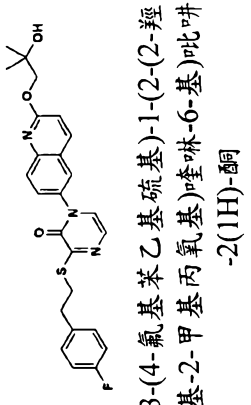
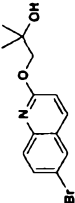
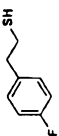
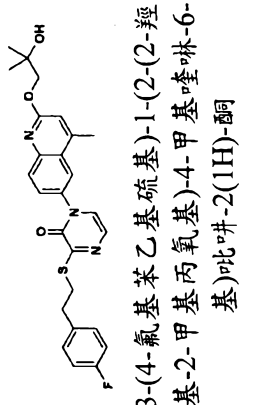
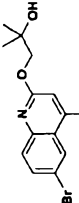
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                             | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 174  | <br>3-(3-氟基苯乙基硫基)-1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 8  |       |      | 430   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.98 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.92 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.26 (1H, d, J = 7.70 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.70 Hz), 6.98-7.04 (1H, m), 6.89-6.95 (2H, m), 4.27 (2H, s), 3.25-3.38 (2H, m), 2.94-3.08 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.35 (6H, s) |
| 175  | <br>3-(4-氟基苯乙基硫基)-1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-甲基吡啶-2(1H)-酮        |  |  | 8  |       |      | 430   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.98 (1H, d, J = 2.75 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.92 Hz), 7.28 (1H, d, J = 4.67 Hz), 7.21-7.25 (2H, m), 7.00 (2H, t, J = 8.66 Hz), 6.91 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.27 (2H, s), 3.22-3.38 (2H, m), 2.92-3.07 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.35 (6H, s)            |

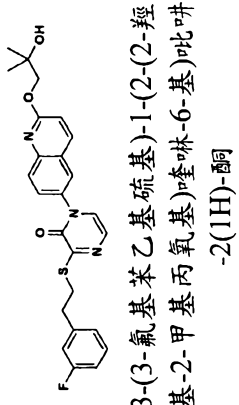
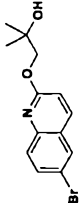
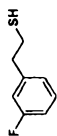
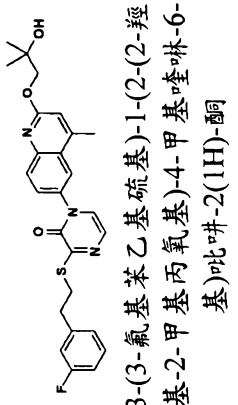
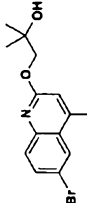
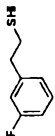
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                 | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 176      | <br>1-(6-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙硫基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 8  |           |      | 413   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.57 (1H, d, J = 3.85 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.20 Hz), 7.62 (1H, td, J = 7.63, 1.79 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.92 Hz), 7.29 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.97 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 6.60, 4.95 Hz), 6.90 (1H, d, J = 4.67 Hz), 4.27 (2H, s), 3.51 (2H, t, J = 7.42 Hz), 3.22 (2H, t, J = 7.42 Hz), 2.27 (3H, s), 1.35 (6H, s) |
| 177      | <br>2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-甲基噻啉-6-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮     |  |  | 6  |           |      | 518   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.08 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.65-7.74 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 4.67 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.97 Hz), 7.22 (1H, d, J = 4.40 Hz), 6.98 (1H, d, J = 1.10 Hz), 4.31 (2H, s), 2.66 (3H, d, J = 1.10 Hz), 1.34 (6H, s)                                                                             |

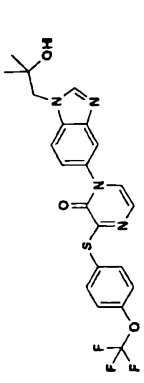
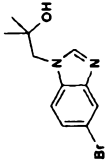
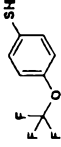
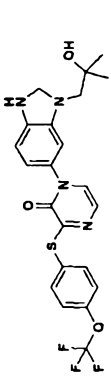
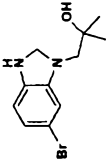
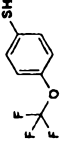


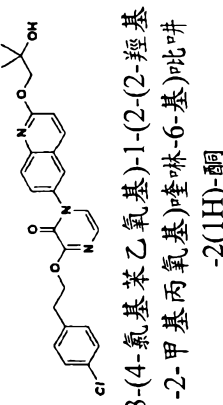
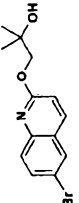
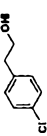
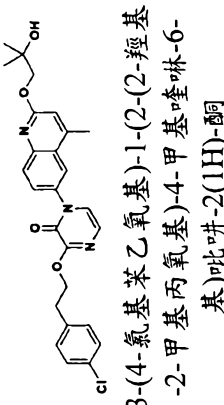
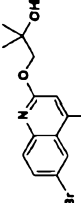
| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                        | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 181      | <br>1-(2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-甲基<br>基噻啉-6-基)-3-(4-(三氟甲基)苯<br>硫基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |           |      | 502   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 7.89-8.00 (2H, m), 7.68-7.79 (4H, m), 7.64 (1H, dd, J = 8.79, 2.42 Hz), 7.19 (1H, d, J = 4.39 Hz), 7.11 (1H, d, J = 4.39 Hz), 6.92 (1H, d, J = 0.88 Hz), 4.41 (2H, s), 2.64 (3H, s), 1.36 (6H, s)               |
| 182      | <br>1-(2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)噻啉<br>-6-基)-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡<br>啶-2(1H)-酮       |  |  | 6  |           |      | 488   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿<br>-d) δ ppm 8.06 (1H, d, J = 8.79 Hz), 7.94 (1H, d, J = 9.01 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.42 Hz), 7.64-7.78 (5H, m), 7.18 (1H, d, J = 4.61 Hz), 7.11 (1H, d, J = 4.39 Hz), 7.06 (1H, d, J = 9.01 Hz), 4.43 (2H, s), 1.38 (6H, s) |

| 實例編號 | 結構                                                                                                                                            | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 183  |  <p>1-(2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-6-苯基噻吩-3-(苯基硫基)吡啶-2(1H)-酮</p>      |  |  | 6  |       |      | 448   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.04 (1H, d, J = 8.78 Hz), 7.92 (1H, d, J = 9.04 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.51 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.91, 2.38 Hz), 7.28-7.36 (5H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 4.42 (2H, s), 3.28-3.44 (2H, m), 2.93-3.12 (2H, m), 1.37 (6H, s) |
| 184  |  <p>1-(2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-甲基-6-苯基噻吩-3-(苯基硫基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 6  |       |      | 462   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.88-7.98 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.91, 2.38 Hz), 7.20-7.37 (6H, m), 7.07 (1H, d, J = 4.27 Hz), 6.90 (1H, s), 4.40 (2H, s), 3.30-3.39 (2H, m), 2.98-3.12 (2H, m), 2.63 (3H, s), 1.35 (6H, s)                                              |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                  | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                        | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 185      | <br>3-(4-氟基苯乙基硫基)-1-(2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(4-氟基)吡啶-6-基)吡啶-2(1H)-酮  |  |  | 6  |           |      | 466   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.04 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.92 (1H, d, J = 9.07 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.20 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.94, 2.34 Hz), 7.32 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.23-7.30 (2H, m), 6.92-7.12 (4H, m), 4.42 (2H, s), 3.43-3.57 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 2.91-3.08 (2H, m), 1.37 (6H, s) |
| 186      | <br>3-(4-氟基苯乙基硫基)-1-(2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-5-(4-氟基)吡啶-6-基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |           |      | 480   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.88-7.97 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.80, 2.47 Hz), 7.33 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.23-7.29 (2H, m), 7.07 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.01 (2H, t, J = 8.66 Hz), 6.90 (1H, s), 4.40 (2H, s), 3.27-3.38 (2H, m), 2.95-3.08 (2H, m), 2.63 (3H, s), 1.35 (6H, s)                   |

| 實例編號 | 結構                                                                                                                                          | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 187  | <br>3-(3-氟基苯乙基硫基)-1-(2-(2-羥基-2-甲氧基丙氧基)喹啉-6-基)吡啶-2(1H)-酮  |  |  | 6  |       |      | 466   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.04 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.92 (1H, d, J = 9.07 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.80, 2.47 Hz), 7.34 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.27-7.31 (1H, m), 6.99-7.10 (4H, m), 6.89-6.97 (1H, m), 4.42 (2H, s), 3.30-3.38 (2H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 1.37 (6H, s)   |
| 188  | <br>3-(3-氟基苯乙基硫基)-1-(2-(2-羥基-2-甲氧基丙氧基)喹啉-6-基)吡啶-2(1H)-酮 |  |  | 6  |       |      | 480   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.95 (1H, d, J = 2.20 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.94, 2.34 Hz), 7.34 (1H, d, J = 4.67 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.97, 1.92 Hz), 7.00-7.10 (3H, m), 6.89-6.97 (2H, m), 4.40 (2H, s), 3.28-3.41 (2H, m), 2.97-3.10 (2H, m), 2.63 (3H, s), 1.35 (6H, s) |

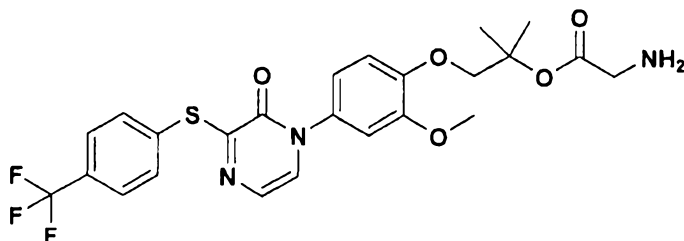
| 實例編號 | 結構                                                                                                                                                                 | 苯胺/溴化物成份                                                                            | 醇成份                                                                                 | 方法 | 產率(%) | HPLC | LC-MS | <sup>1</sup> H-NMR數據(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                            |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 189  |  <p>1-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮</p>        |  |  | 6  |       |      | 477   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.28 (1H, s), 7.70-7.80 (2H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.25-7.32 (4H, m), 7.11 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.19 (2H, s), 1.14 (6H, s) |
| 190  |  <p>1-(3-(2-羟基-2-甲基丙基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮</p> |  |  | 6  |       |      | 477   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 8.30 (1H, s), 7.76-7.85 (2H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.34-7.42 (3H, m), 7.20 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.29 (2H, s), 1.24 (6H, s) |

| 實例<br>編號 | 結構                                                                                                                                                | 苯胺/溴化物<br>成份                                                                                           | 醇成份                                                                                       | 方法 | 產率<br>(%) | HPLC | LC-MS | H-NMR數據<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 191      | <br>3-(4-氯基苄氧基)-1-(2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(4-氯基)喹啉-6-基)吡啶-2(1H)-酮  | <br>Br <sup>-</sup> | <br>Cl | 7  |           |      | 466   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.04 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.80 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.94, 2.34 Hz), 7.23-7.30 (4H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.80 Hz), 6.95 (1H, d, J = 4.67 Hz), 6.90 (1H, d, J = 4.67 Hz), 4.54 (2H, t, J = 7.15 Hz), 4.42 (2H, s), 3.15 (2H, t, J = 7.29 Hz), 1.37 (6H, s) |
| 192      | <br>3-(4-氯基苄氧基)-1-(2-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-4-(4-氯基)喹啉-6-基)吡啶-2(1H)-酮 | <br>Br <sup>-</sup> | <br>Cl | 7  |           |      | 480   | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.88-7.95 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 8.80, 2.47 Hz), 7.27-7.30 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 4.67 Hz), 6.90 (2H, d, J = 4.67 Hz), 4.54 (2H, t, J = 7.15 Hz), 4.40 (2H, s), 3.15 (2H, t, J = 7.15 Hz), 2.62 (3H, s), 1.35 (6H, s)                                                                            |

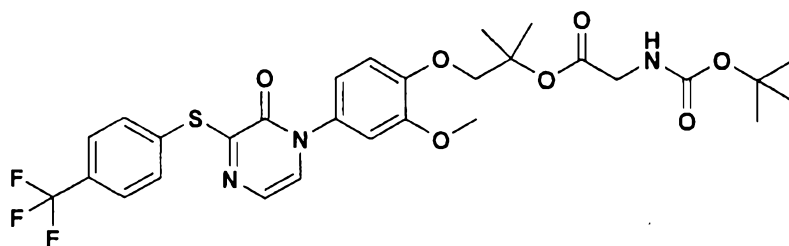
前體藥物係由經選擇之二級與三級醇類製成，以改善溶解度與曝露。為產生除了三級醇類之甘胺酸酯以外之全部胺基酸酯類，所採用之標準條件係以實例 193 為例。三級醇類之甘胺酸酯之製備係以實例 202 為例。磷酸酯前體藥物之製備係藉以實例 204 為例。

### 實例 193

2-胺基醋酸 1-(2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)-2-甲基丙-2-基酯



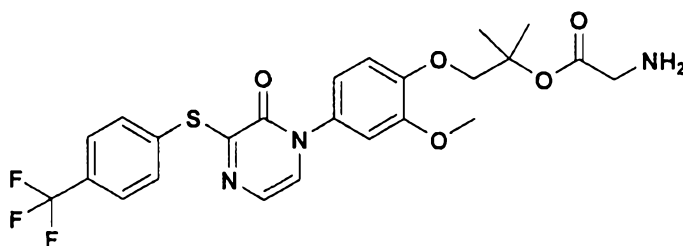
部份 A. 2-(第三-丁氧羰基胺基)醋酸 1-(2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)-2-甲基丙-2-基酯



於實例 36 中製成之醇 (3.0 克，6.4 毫莫耳)、4-四氫吡咯基吡啶 (0.95 克，6.4 毫莫耳) 及 BOC-甘胺酸 (3.4 克，19 毫莫耳) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 毫升) 中之經攪拌懸浮液內，在  $42^\circ\text{C}$  下，添加  $\text{N,N}'$ -二異丙基碳化二亞胺 (3.0 毫升，19 毫莫耳)，歷經 3.5 小時。於回流下攪拌 2.5 小時後，HPLC 分析顯示 25% 醇仍然存在。添加更多 BOC-甘胺酸 (3.4 克，19 毫莫耳)，接著慢慢添加另外之  $\text{N,N}'$ -二異丙基碳化二亞胺 (3.0 毫升，19 毫莫耳)，歷經 3.5

小時；此時 HPLC 分析顯示 <5% 醇仍然存在。在添加胼單水合物 (18 毫升，370 毫莫耳) 之前，使反應物冷卻至室溫。在攪拌 5 分鐘後，使反應混合物冷卻至 0°C，及過濾。在以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥之前，將濾液相繼地以冷 1M  $\text{HCl}$  (3x20 毫升) 與冷 2%  $\text{NaHCO}_3$  (3x20 毫升) 洗滌，及在真空下濃縮，而得 5.6 克粗產物。殘留物之層析 (矽膠 230-400 網目，梯度溶離：0 至 60%  $\text{EtOAc}$ /己烷，歷經 47 分鐘)，獲得所要之酯 (3.9 克，88% 產率)。HPLC 4.42 分鐘。LCMS ( $M+1 = 624$ )，H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.72 (m, 4H), 7.12 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 2.5$  與 8.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 1.61 (s, 6H), 1.45 (s, 9H)。

部份 B. 2-氨基醋酸 1-(2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)-2-甲基丙-2-基酯



於室溫下，將部份 A 中所述之 BOC'd 甘胺酸酯 (3.9 克，6.2 毫莫耳) 以 1:2  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (145 毫升) 處理 25 分鐘。在真空下移除揮發性物質後，將殘留  $\text{TFA}$  藉由與  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x8 毫升) 共蒸發而移除，並在真空下乾燥 20 分鐘。在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 毫升) 中溶解之後，將溶液以冷 5%  $\text{NaHCO}_3$  (3x30 毫升) 洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，及濃縮，而產生 3.3 克粗產物。藉急驟式層析純化 (120 克矽膠，0 至 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，歷經 24 分鐘)，獲得所要之自由態胺 (2.5 克，77% 產率)。HPLC 3.72 分鐘。LCMS 2.18 分鐘 ( $M+1$

= 524), <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 2.4 與 8.5 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.54 (寬廣 s, 2H).

#### 實例 194 至 201

實例 194 至 201 係以類似實例 193 之方式，使用適當醇與 BOC 甘胺酸，接著為 Boc 基團之 TFA 移除而製成。

表 4

#### 甘胺酸前體藥物酯類

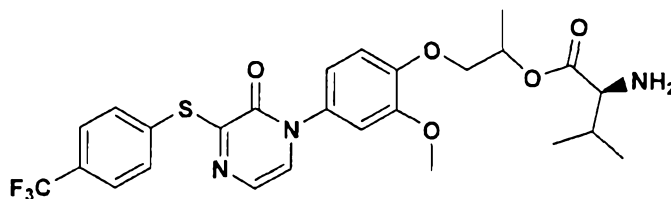
| 實例編號 | 甘胺酸酯之實例編號 | HPLC (Met1) | LCMS | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|-----------|-------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 194  | 38        | 3.86        | 540  | 7.55 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 2.2 與 8.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 1.50 (s, 6H).                                                     |
| 195  | 32        | 3.59        | 470  | 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.3 與 8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).                                       |
| 196  | 50        | 3.78        | 484  | 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.2 與 8.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.63 (q, H = 7.7 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.7 Hz, 3H). |
| 197  | 65        |             | 482  | 7.25-7.09 (m, 8H), 6.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.30 (2, 2H), 3.23 (dd, J = 7.2, 9.8 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 7.2 與 8.2 Hz, 2H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H), 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H).                                                                    |

| 實例編號 | 甘胺酸酯<br>之實例編號 | HPLC<br>(Met1) | LCMS | <sup>1</sup> H-NMR<br>(CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                     |
|------|---------------|----------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 198  | 87            |                | 524  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.40 (2H, 寬廣s.), 7.59 (2H, d, J = 8.78 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.03 Hz), 7.09-7.23 (3H, m), 6.97 (2H, d, J = 4.27 Hz), 4.22 (2H, 寬廣s.), 3.79 (2H, 寬廣s.), 2.27 (3H, s), 1.62 (6H, s)                                     |
| 199  | 88            |                | 544  | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.65 (2H, d, J = 9.07 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.47 Hz), 7.34-7.43 (3H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 4.40 Hz), 4.38 (2H, s), 3.75 (2H, s), 1.68 (6H, s)                                         |
| 200  | 123           |                | 486  | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.38 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.29 (2H, dd, J = 8.52, 5.50 Hz), 7.19-7.25 (3H, m), 6.98-7.05 (3H, m), 4.29 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.31-3.35 (2H, m), 2.98 (2H, t, J = 7.56 Hz), 2.28 (3H, s), 1.67 (6H, s) |
| 201  | 113           |                | 468  | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, 甲醇-d <sub>3</sub> ) δ ppm 7.39 (1H, d, J = 4.40 Hz), 7.25-7.31 (4H, m), 7.17-7.25 (4H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.25 Hz), 4.28 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.24-3.39 (2H, m), 2.91-3.04 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.67 (6H, s)                |

若需要，則胺基酸前體藥物酯類可被轉化成其相應之HCl鹽。例如，製備實例197之HCl鹽，其方式是使化合物(0.655毫克，1.36毫莫耳)溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫升)與MeOH(1毫升)中，並冷卻至-30°C。添加醚中之1N HCl(2.3毫升，1.7當量)，且攪拌。在真空中蒸發獲得所要之鹽(0.71克)。LCMS係與自由態鹼相同。H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) 7.30(d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.20(m, 4H), 7.13(m, 4H), 6.93(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.19(s, 2H), 3.64(s, 2H), 3.23(dd, J = 7.4, 15.4 Hz, 2H), 2.90(dd, J = 8.0與15.4 Hz, 2H), 2.62(q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.59(s, 6H), 1.14(t, J = 7.5 Hz, 3H)。

## 實例 202

## 2-氨基-3-甲基丁酸 1-(2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)丙-2-基酯



於實例 71 中所述之醇 (0.882 克，1.949 毫莫耳)、4-二甲胺基吡啶 (0.714 克，5.85 毫莫耳) 及 N-(第三-丁氧羰基)-L-纈胺酸 (1.271 克，5.85 毫莫耳) 在 18 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之經攪拌混合物內，在室溫下添加 WSC (1.121 克，5.85 毫莫耳)。於環境溫度下攪拌 30 分鐘後，將反應混合物轉移至分液漏斗，以冷 5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3x)、5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2x) 及水洗滌，並以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥。蒸發溶劑，獲得 1.03 克粗產物，為 BOC 胺。使粗產物溶於 TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  之 1:2 混合物 (18 毫升) 中。於攪拌 15 分鐘後，在真空中蒸發溶劑。將殘留物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  轉移至分液漏斗，以冷 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  洗滌 (2x)，且以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥，於蒸發溶劑後，獲得粗製 790 毫克產物。使產物藉急驟式層析純化 (80 克矽膠，梯度溶離：1 至 8%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，歷經 24 分鐘)，獲得所要之纈胺酸酯，為自由態鹼 (0.69 克，64% 產率)。

HPLC (方法 1) 3.84 分鐘。LCMS 2.26 分鐘 ( $M+1 = 552$ ), H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 2.4$  與 8.5 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.30 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.40 (d,  $J = 6.4$  Hz), 0.98

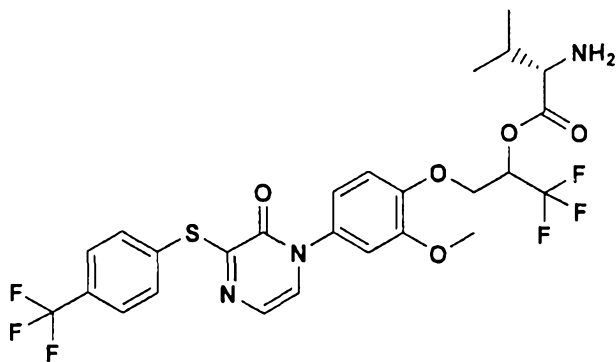
(m, 3H), 0.92 (m, 3H).

實例 176 之 HCl 鹽係藉由使化合物溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 毫升) 中而製成。使溶液冷卻至  $-30^\circ\text{C}$  後，添加醚中之 1N HCl (2.85 毫升，1.7 當量)，並攪拌。收集黃色沉澱物，及乾燥，而得 HCl 鹽 (0.74 克)。

LCMS 係與自由態鹼相同。H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.74 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.33 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J = 2.4$  與 8.5 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.33 (s, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.41 (d,  $J = 6.4$  Hz), 1.12 (m, 6H).

### 實例 203

2-胺基-3-甲基丁酸 (2S)-1,1,1-三氟-3-(2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)丙-2-基酯



以類似實例 202 中所述之方式，製成實例 74 中所述醇之顯胺酸酯。

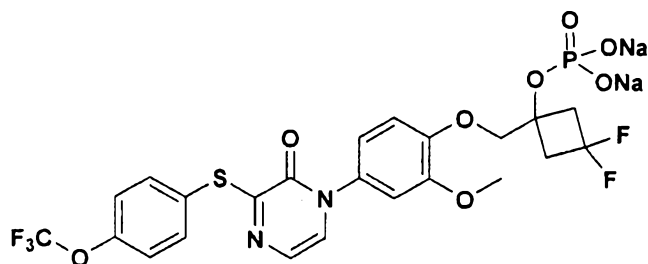
LC MS 在  $t = 2.35$  分鐘時 ( $M+1 = 606$ ) Phenomenex S5 C18 4.6x30 毫米管柱 / 水-MeOH-TFA 90:10:0.1 至 10:90:0.1 梯度液，歷經 2 分鐘，在 5 毫升 / 分鐘下，於梯度液完成時，保持 1 分鐘。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.97 (dd,  $J = 35.13, 6.92$  Hz, 6H),

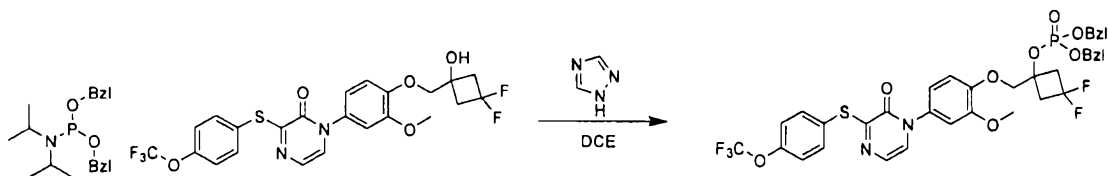
1.97-2.20 (m, 1H), 3.42 (d,  $J = 4.78$  Hz, 1H), 3.86 (s, 4H), 4.26-4.36 (m, 1H), 4.44 (dd,  $J = 11.08, 3.53$  Hz, 1H), 5.73-5.87 (m, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.56, 2.27$  Hz, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 4.53$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.66-7.77 (m, 4H).

## 實例 204

3,3-二氟-1-((2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲氧基)-苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)甲基)環丁基磷酸鈉



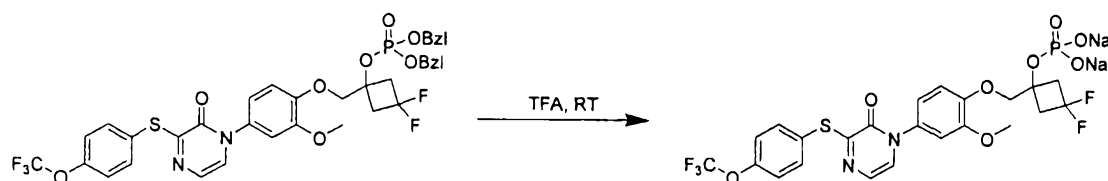
部份 A. 3,3-二氟-1-((2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)甲基)環丁基磷酸二苄酯



將二異丙基磷醯胺酸二苄酯(135 毫克, 0.390 毫莫耳)、1-(4-((3,3-二氟-1-羥基環丁基)甲氧基)-3-甲氧苯基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-2(1H)-酮(實例 75)(69 毫克, 0.130 毫莫耳)及 1H-1,2,4-三唑(27.0 毫克, 0.390 毫莫耳)在 DCE (20 毫升)中之混合物, 於回流下攪拌 6 小時。使混合物冷卻至室溫。慢慢添加水中之 30% 過氧化氫(10 毫升), 並將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。以 10% 硫代硫酸鈉水溶液(40 毫升)稀釋混合物, 且以 DCM (50 毫升)萃取。使 DCM 層以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮。使粗產物藉 ISCO 矽膠管柱(40 克)純化, 並在 10 分鐘

內，使產物以己烷至100%醋酸乙酯溶離。產生3,3-二氟-1-((2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)甲基)環丁基磷酸二苄酯(79毫克，0.100毫莫耳，77%產率)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 7.57-7.66 (2H, m), 7.27-7.39 (12H, m), 7.13 (1H, d,  $J = 4.53$  Hz), 6.81-7.00 (4H, m), 4.97-5.14 (4H, m), 4.29 (2H, s), 3.75 (3H, s), 2.93-3.20 (4H, m).

部份 B. 3,3-二氟-1-((2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)甲基)環丁基磷酸鈉

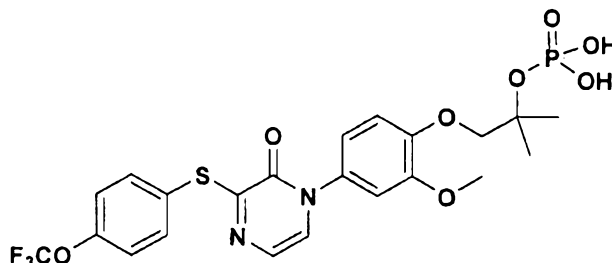


將3,3-二氟-1-((2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)甲基)環丁基磷酸二苄酯(79毫克，0.100毫莫耳)在TFA (2毫升)中之溶液，於室溫下攪拌3.5小時。濃縮混合物。使粗產物藉預備之HPLC純化(Phenomenex，Luna 5微米 25 x 250毫米，流率=30毫升/分鐘，梯度液=20% A至100%B，在10分鐘內，A=90% H<sub>2</sub>O/10% MeOH/0.1% TFA，B=10% H<sub>2</sub>O/90% MeOH/0.1% TFA)。產量46毫克，0.075毫莫耳，為黃色膠質。於ACN (2毫升)中之黃色膠質內，添加0.5N碳酸氫鈉水溶液(302微升，0.151毫莫耳)，將混合物以水(5毫升)稀釋。接著，使溶液凍乾。產生3,3-二氟-1-((2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)甲基)環丁基磷酸鈉(51.08毫克，0.078毫莫耳，78%產率)，為灰白色粉末。MS (M+H=611). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7.54-7.63

(2H, m), 7.19-7.33 (3H, m), 7.02-7.17 (3H, m), 6.91 (1H, dd,  $J = 8.44, 2.39$  Hz), 4.28 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.13-3.32 (2H, m), 2.75-2.90 (2H, m).

### 實例 205

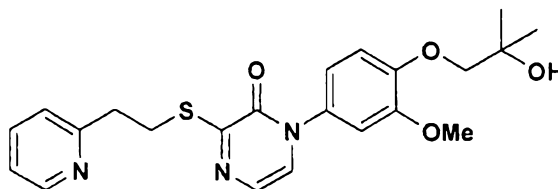
1-(2-甲氧基-4-(2-酮基-3-(4-(三氟甲氧基)苯硫基)吡啶-1(2H)-基)苯氧基)-2-甲基丙-2-基磷酸鈉



以類似實例 204 中所述之方式，製成實例 38 中所述醇之磷酸酯前體藥物。MS ( $M-H=561$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 7.57 (2H, d,  $J = 8.56$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.31$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 4.28$  Hz), 6.97-7.12 (3H, m), 6.88 (1H, dd,  $J = 8.56, 2.27$  Hz), 4.00 (2H, s), 3.78 (3H, s), 1.48 (6H, s).

下述實驗說明係舉例如實例 27、95、110、113 及 124 中所提出之特定化合物之製備。

### 實例 27

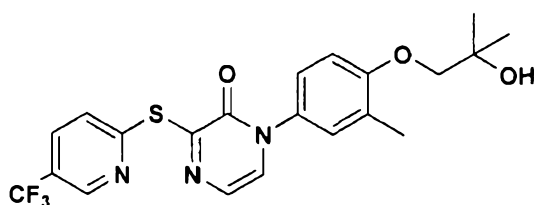


1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧苯基)-3-(2-(吡啶-2-基)-乙硫基)吡啶-2(1H)-酮

按照實例 134 部份 A-D 中所述之程序，使 2-甲氧基-4-硝基酚轉化成 1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧苯基)吡啶-2,3(1H,4H)-二酮。將部份 ? 中製成之 1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧

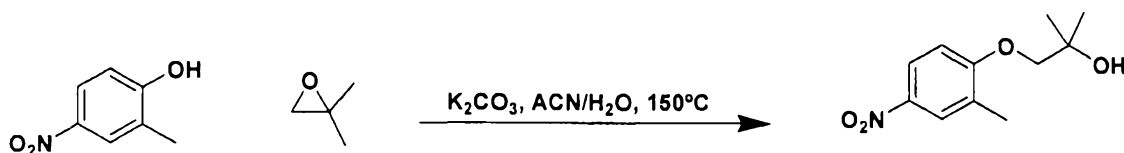
基)-3-甲氧苯基)吡啶-2,3(1H,4H)-二酮(2.28克, 7.44毫莫耳)、 $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (3.9毫升, 22.3毫莫耳)、PyBOP(6.78克, 13.0毫莫耳)在DMF(35毫升)中之溶液, 於環境溫度下攪拌1.5小時。於添加2-吡啶基乙硫醇(1.24克, 8.93毫莫耳)後, 將反應物於環境溫度下攪拌。於攪拌過夜後, 使反應混合物在減壓下部份濃縮, 藉由添加 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液使反應淬滅, 並以EtOAc萃取。將EtOAc萃液以鹽水洗滌, 以 $\text{MgSO}_4$ 脫水乾燥, 及濃縮。於矽膠上層析, 採用梯度溶離, 使用2.5-10%甲醇/二氯甲烷, 接著於矽膠上層析, 以EtOAc溶離, 並以EtOAc/己烷研製, 獲得所要之產物1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧苯基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙硫基)吡啶-2(1H)-酮(2.15克, 68%產率)。

## 實例 95



1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲氧苯基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基硫基)吡啶-2(1H)-酮

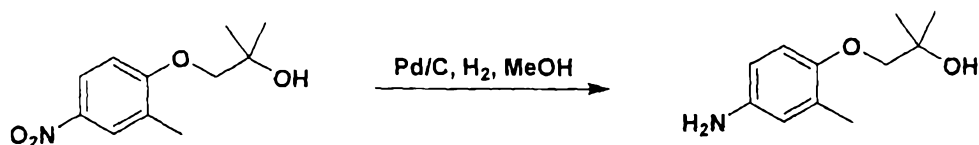
部份 A. 2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)丙-2-醇



將2-甲基-4-硝基酚(5.50克, 35.9毫莫耳)、2,2-二甲基環氧乙烷(7.77克, 108毫莫耳)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.96克, 35.9毫莫耳)及 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (4.31克, 35.9毫莫耳)在MeCN(50毫升)與 $\text{H}_2\text{O}$ (8.82毫升)中之混合物, 於鋼彈形容器中, 在 $140^\circ\text{C}$ 下攪拌6小時。

於冷卻至室溫後，將反應物以飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (80 毫升) 稀釋，然後以 EtOAc (100 毫升) 萃取。使 EtOAc 層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉矽膠層析純化，採用溶劑梯度液 (己烷至 60% 醋酸乙酯)，以溶離 2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)丙-2-醇 (7.3 克，32.4 毫莫耳，90% 產率)，為黃色油。MS ( $M+1 = 226$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.00-8.15 (2H, m), 6.86 (1H, d,  $J = 8.80$  Hz), 3.90 (2H, s), 2.33 (3H, s), 1.40 (6H, s).

**部份 B. 1-(4-胺基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇**



使 2-甲基-1-(2-甲基-4-硝基苯氧基)丙-2-醇 (7.30 克，32.4 毫莫耳) 與 10%  $\text{Pd/C}$  (0.345 克，3.24 毫莫耳) 在  $\text{MeOH}$  (150 毫升) 中之混合物，於 1 大氣壓之  $\text{H}_2$  下氫化 18 小時。在藉過濾移除  $\text{Pd/C}$  後，使溶液濃縮，而產生 1-(4-胺基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇 (6.10 克，29.7 毫莫耳，92% 產率)，為透明膠質，使其繼續進行，無需進一步純化。

**部份 C. N1-(2,2-二甲氧基乙基)-N2-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)草醯胺**



2-氯基-2-酮基醋酸乙酯 (4.69 克，34.4 毫莫耳) 在  $\text{THF}$  (30 毫升) 中之溶液緩慢添加至 1-(4-胺基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇 (6.10 克，31.2 毫莫耳) 在  $\text{THF}$  (100 毫升) 中之溶液內，當將反應物於室溫下攪拌 30 分鐘時，造成沉澱物形成。此時，

添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (13.06 毫升, 94 毫莫耳) 與 2,2-二甲氧基乙胺 (3.94 克, 37.5 毫莫耳) 在  $\text{EtOAc}$  (100 毫升) 中之溶液, 然後, 將混合物於回流下加熱 25 小時。於冷卻及在真空下濃縮後, 在以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋之後, 將殘留物以 0.5N  $\text{HCl}$  水溶液 (2 x 150 毫升) 萃取。使  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層以硫酸鈉脫水乾燥, 及濃縮, 而產生 N1-(2,2-二甲氧基乙基)-N2-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-草醯胺 (11.40 克, 30.6 毫莫耳, 98% 產率), 為白色固體, 使其繼續進行, 無需進一步純化。

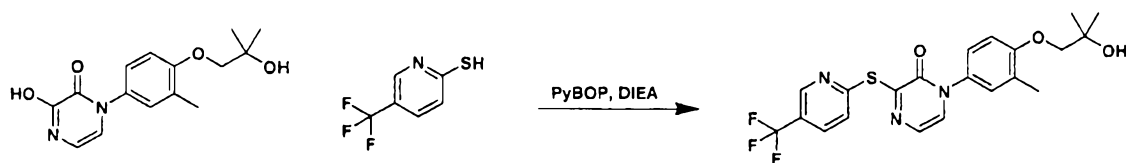
**部份 D. 3-羥基-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)吡咻-2(1H)-酮**



將 N1-(2,2-二甲氧基乙基)-N2-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)草醯胺 (11.4 克, 32.2 毫莫耳) 與 TFA (2.97 毫升, 38.6 毫莫耳) 在  $\text{AcOH}$  (120 毫升) 中之溶液, 於密封管中, 在  $135^\circ\text{C}$  下攪拌 60 分鐘。於冷卻及在真空下濃縮後, 添加  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 毫升), 產生沉澱物, 將其藉過濾收集, 並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 毫升) 洗滌, 而產生 3-羥基-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)吡咻-2(1H)-酮 (7.19 克, 23.53 毫莫耳, 73.1% 產率), 為褐色固體。MS ( $M+1 = 226$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_3$ )  $\delta$  ppm 7.13-7.26 (2H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.52$  Hz), 6.50 (1H, d,  $J = 5.77$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J = 6.05$  Hz), 3.82 (2H, s), 2.29 (3H, s), 1.35 (6H, s).

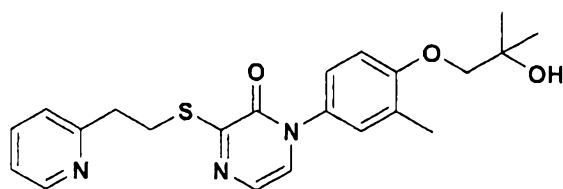
**部份 E. 1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(5-(三氟甲**

## 基)-吡啶-2-基硫基)吡啶-2(1H)-酮

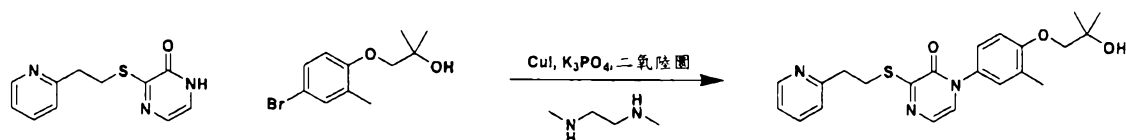


將 3-羥基-1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2(1H)-酮 (100 毫克, 0.344 毫莫耳)、PyBOP (314 毫克, 0.603 毫莫耳) 及  $\text{EtN}(\text{iPr})_2$  (0.180 毫升, 1.033 毫莫耳) 在 DMF (6 毫升) 中之混合物, 於室溫下攪拌 3 小時, 然後添加 5-(三氟甲基)吡啶-2-硫醇 (74.1 毫克, 0.413 毫莫耳)。在攪拌 3 天後, 將反應物以飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (15 毫升) 稀釋, 接著以 EtOAc (20 毫升) 萃取。使 EtOAc 層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 及濃縮。使粗產物藉預備之 HPLC 純化 (Phenomenex, Luna 5 微米 30 x 250 毫米, 流率 = 30 毫升/分鐘, 梯度液 = 20% A 至 100% B, 在 30 分鐘內, A = 90%  $\text{H}_2\text{O}$ /10% MeOH/0.1% TFA, B = 10%  $\text{H}_2\text{O}$ /90% MeOH/0.1% TFA)。於濃縮後, 藉由以飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (30 毫升) 洗滌, 使 EtOAc (30 毫升) 中之殘留物轉化成自由態鹼。使 EtOAc 層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水乾燥, 及濃縮。而產生 1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基硫基)吡啶-2(1H)-酮 (22.76 毫克, 14%), 為灰白色固體。MS ( $M+1 = 452$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 氯仿-d)  $\delta$  ppm 8.88 (1H, s), 7.89-7.99 (2H, m), 7.16-7.24 (3H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 4.40$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J = 8.52$  Hz), 3.84 (2H, s), 2.30 (3H, s), 1.39 (6H, s).

## 實例 110

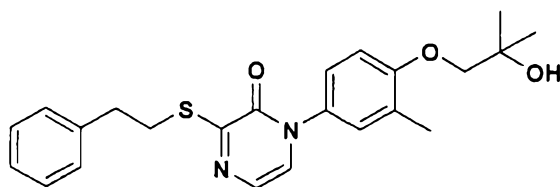


1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙硫基)吡啶-2(1H)-酮

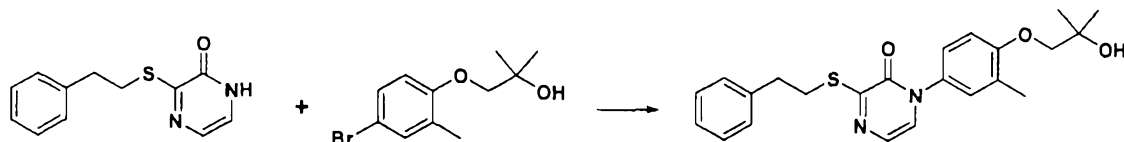


將 3-(2-(吡啶-2-基)乙硫基)吡啶-2(1H)-酮 (100 毫克, 0.429 毫莫耳), 其係藉由方法 7 中所述之程序, 惟 2-(2-吡啶基乙基硫醇)取代 2-(4-氯基苯乙醇)而製成、1-(4-溴基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇 (133 毫克, 0.514 毫莫耳)、N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺 (113 毫克, 1.286 毫莫耳)、 $K_3PO_4$  (0.106 毫升, 1.286 毫莫耳) 及碘化銅 (I) (82 毫克, 0.429 毫莫耳) 在二氧陸園 (1.0 毫升) 中之混合物, 於  $115^\circ\text{C}$  下攪拌 90 分鐘。於冷卻至室溫後, 過濾反應混合物, 並濃縮濾液。使粗產物藉矽膠層析純化, 採用溶劑梯度液 (己烷至 100% 醋酸乙酯), 而產生 1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(2-(吡啶-2-基)乙硫基)吡啶-2(1H)-酮 (140 毫克, 0.340 毫莫耳, 79% 產率), 為白色固體。MS ( $M+H$  412).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.67 (1H, d), 8.48 (1H, td,  $J = 7.91, 1.51$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J = 8.28$  Hz), 7.81-7.95 (1H, m), 7.07-7.29 (4H, m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.78$  Hz), 3.76 (2H, s), 3.35-3.57 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.27 (6H, s).

### 實例 113



1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(苯乙基硫基)吡啶  
-2(1H)-酮



將 3-(苯乙基硫基)吡啶-2(1H)-酮 (25 毫克, 0.108 毫莫耳), 其係藉由方法 7 中所述之程序, 惟 2-苯乙基硫醇取代 2-(4-氯基苯乙醇) 而製成、1-(4-溴基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇 (33.5 毫克, 0.129 毫莫耳)、碘化銅 (20.50 毫克, 0.108 毫莫耳)、 $K_3PO_4$  (70 毫克, 0.323 毫莫耳) 及  $N,N'$ -二甲基乙二胺 (28.5 毫克, 0.323 毫莫耳) 在二氧陸園 (1.0 毫升) 中之混合物, 於  $115^\circ C$  下攪拌 2 小時。於冷卻至室溫後, 過濾反應混合物, 並濃縮濾液。使粗產物藉矽膠層析純化, 採用溶劑梯度液 (己烷至 100% 醋酸乙酯), 而產生 1-(4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-3-甲基苯基)-3-(苯乙基硫基)-吡啶-2(1H)-酮 (26.74 毫克, 0.062 毫莫耳, 57.5% 產率), 為灰白色固體。MS ( $M+1 = 411$ ).  $^1H$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_3$ )  $\delta$  ppm 7.38 (1H, d,  $J = 4.40$  Hz), 7.25-7.32 (4H, m), 7.16-7.24 (4H, m), 7.00 (1H, d,  $J = 8.25$  Hz), 3.83 (1H, s), 3.24-3.39 (2H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.35 (6H, s).

### 關於評估 MCHR1 活性之放射配位體結合檢測

#### 檢測與生物學評估

式 I 化合物係首先在活體外結合檢測中作特徵鑒定, 以測

定其  $K_i$  或拮抗肽催動劑結合至人類黑素濃集荷爾蒙受體 (MCHR1) 之能力。

#### 關於評估 MCHR1 活性之放射配位體結合檢測

得自表現經突變 (E4Q, A5T) hMCHR1 受體之經安定地轉染之 HEK-293 細胞之細胞膜，係藉由 Dounce 均化作用與差示離心分離而製成。結合實驗係以在總共 0.2 毫升中，於具有 10 mM  $MgCl_2$ 、2 mM EGTA 及 0.1% BSA 之 25 mM HEPES (pH 7.4) (結合緩衝劑) 中培養之 0.5-1.0 微克膜蛋白質進行 90 分鐘。關於競爭結合檢測，反應係於 0.06 - 0.1 nM  $[Phe^{13}, [^{125}I]Tyr^{19}]$ -MCH 與漸增濃度之未標識待測分子存在下進行。使反應於以含有 1% BSA 之 0.075 毫升結合緩衝劑預先塗覆之 96 井-GFC 單濾器板上，藉由快速真空過濾而被終止，並以含有 0.01% TX-100 之 0.4 毫升磷醯基-緩衝鹽水 (pH 7.4) 洗滌 3 次。使濾器乾燥；將 0.05 毫升 Microscint 20 添加至各井中，且放射活性係接著藉由閃爍計數，於 TopCount<sup>TM</sup> 微板閃爍計數器 (Packard) 上定量。抑制常數係藉由非線性最小平方分析，使用四參數計算術方程式測得。

#### 生物學數據

下列代表性活體外生物學數據係在結合檢測中針對得自上文實例之化合物度量：

| 實例  | $K_i$ (nM) |
|-----|------------|
| 113 | 8          |
| 124 | 9          |
| 65  | 10         |

| 實 例 | Ki (nM) |
|-----|---------|
| 110 | 17      |
| 125 | 17      |
| 131 | 18      |
| 38  | 20      |
| 181 | 21      |
| 67  | 28      |
| 36  | 33      |
| 95  | 41      |
| 155 | 45      |
| 69  | 49      |
| 71  | 62      |
| 27  | 63      |
| 151 | 64      |
| 141 | 78      |
| 172 | 85      |
| 59  | 125     |
| 170 | 132     |
| 10  | 141     |
| 46  | 232     |
| 178 | 290     |
| 3   | 576     |
| 169 | 1294    |
| 39  | 1580    |
| 157 | 1730    |
| 49  | 3043    |
| 19  | 3127    |
| 28  | 3153    |
| 40  | 3218    |
| 50  | 4664    |

### 前體藥物之評估

前體藥物提昇曝露(生物利用率)之相對能力係在八小時 PK 研究中，使用經插管之史泊格多利(Sprague Dawley)(CD，查理士河(Charles River)培養實驗室)大白鼠評估。化合物(母體與前體藥物酯類)係於2.0毫升/公斤下，以在0.5%甲基纖維素中之懸浮液口服投予，於10毫克/公斤下，以在水中之0.1% Tween 80口服投予。在1, 2, 4及8小時下採取血液試樣。於測定原始濃度之後，係針對八小時研究計算AUC。

### 活體內MCHR1活性之評估

將體重大約240克之雄性史泊格多利(Sprague Dawley)(CD，查理士河(Charles River)培養實驗室)大白鼠放置在具有AlphaDri鋪蓋之個別塑膠籠子中。此室係被保持在72°F與50%濕度下，及12/12亮暗循環，其中係在1600小時下關燈。在開始研究之前，大白鼠係經調理5天，以具有食物之選擇。正常食物(Harlan Teklad, 2018)含有18%蛋白質、5%脂肪及73%碳水化合物，而高脂肪高糖膳食(研究膳食D2327)含有20%蛋白質、40%脂肪及40%碳水化合物，其中碳水化合物係完全為蔗糖，而脂肪為大豆與椰子油。研究已發現大白鼠係對於高脂肪/高蔗糖膳食顯示高偏愛性(80%偏愛性)。每日度量體重與兩種食物種類之消耗，以及水攝取。水可在整個研究中無限制地取用。食物消耗係以每日卡路里消耗呈現，其係為食物克數乘以每克千卡(3.5)，加上高脂肪高糖之克數乘以每克千卡(4.59)之總和。

基線體重係在藥物治療之前，於研究之第0天度量。在

最初藥物治療之前，基線食物消耗為3天之平均。藥物係於第0天開始，在2.0毫升/公斤下，於1500小時下每日口服投予，且每日持續經過第4天，以在0.5%甲基纖維素中之懸浮液，於水中之0.1% Tween 80中，在3.0、10及30毫克/公斤下口服。所有數據係使用ANOVA與Fisher PLSD統計學評估。

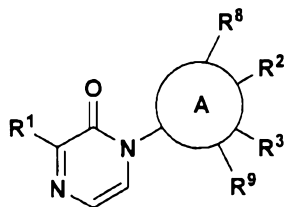
#### 生物學數據

| 實例  | 劑量<br>(毫克/公斤) | 體重減少<br>對媒劑 |
|-----|---------------|-------------|
| 193 | 3             | 0.7%        |
|     | 10            | 2.1%        |
|     | 30            | 3.4%        |
| 194 | 3             | 0.9%        |
|     | 10            | 2.7%        |
|     | 30            | 7.4%        |
| 202 | 30            | 2.2%        |
| 27  | 45            | 4.1%        |
| 113 | 45            | 4.2%        |

雖然本發明已根據數項具體實施例加以描述，但其各種修正，除了本文中所述者以外，對於熟諳此藝者，可自前文說明而變得明瞭。此種修正亦意欲落在隨文所附請求項之範圍內。

## 五、中文發明摘要：

本申請案係提供根據式I之化合物，包括其所有立體異構物、溶劑合物、前體藥物及藥學上可接受之形式



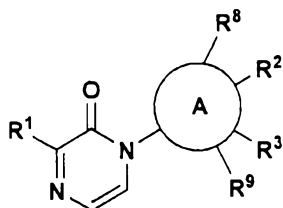
I

其中  $\textcircled{\text{A}}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^8$  及  $\text{R}^9$  均定義於本文中。

此外，本申請案係提供醫藥組合物，其含有至少一種根據式I之化合物，及視情況選用之至少另一種治療劑。最後，本申請案係提供藉由投予治療上有效劑量之根據式I之化合物以治療患有MCHR-1所調制疾病或病症之病患之方法，該疾病或病症例如肥胖、糖尿病、抑鬱或焦慮。

## 六、英文發明摘要：

The present application provides compounds, including all stereoisomers, solvates, prodrugs and pharmaceutically acceptable forms thereof according to Formula I



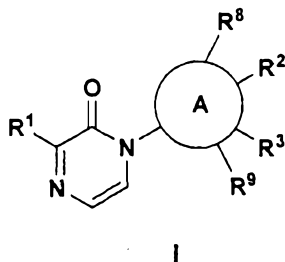
I

wherein  $\textcircled{\text{A}}$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^8$ , and  $\text{R}^9$  are defined herein.

Additionally, the present application provides pharmaceutical compositions containing at least one compound according to Formula I and optionally at least one additional therapeutic agent. Finally, the present application provides methods for treating a patient suffering from an MCHR-1 modulated disease or disorder such as, for example, obesity, diabetes, depression or anxiety by administration of a therapeutically effective dose of a compound according to Formula I.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物或其藥學上可接受之鹽



其中

(A) 為次苯基環或雜芳基環，其含有一或兩個氮原子或一個氧原子；

R¹ 為 Z-Y-X-，其中

X 為 O、S、 $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{S}}}-$  或  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{S}}}=\text{O}$ ；

Y 為鍵結、3-至6-員環烷基、烷基鏈；且

Z 為芳基或雜芳基；

R² 為 -E-G-(J)<sub>m</sub>，其中 m 為整數 1 至 3；

E 為 O、S 或鍵結；

G 為低碳烷基、苯基烷基、環烷基、環烷基烷基、烷基環烷基、環烷氧基、烷基環烷氧基或環烷氧基烷基，且

各 J 係獨立為氫、羥基、CN、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、-SOR<sup>7</sup>、低碳烷基、低碳烷氧基、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O-、-COOR<sup>5</sup> 或 -CO-NR<sup>5a</sup>R<sup>6</sup>，其中 R<sup>5a</sup> 與 R<sup>6</sup> 各獨立選自包括 H、C<sub>1-3</sub> 烷基及環烷基，或 R<sup>5a</sup> 與 R<sup>6</sup> 一起採用可為丙烷二基、丁烷二基或戊烷二基，伴隨著彼等所連接之 N 原子以形成 4-、5- 或 6-員環狀胺，其可視情況經取代；

R<sup>5</sup> 為 H、C<sub>1-6</sub> 烷基或環烷基；

$R^7$  為低碳烷基；且

$R^3$  為  $C_{1-6}$  烷基、環烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、鹵素、氫、 $-S-C_{1-6}$  烷基、CN、 $CF_3O$  或  $CF_3$ ；

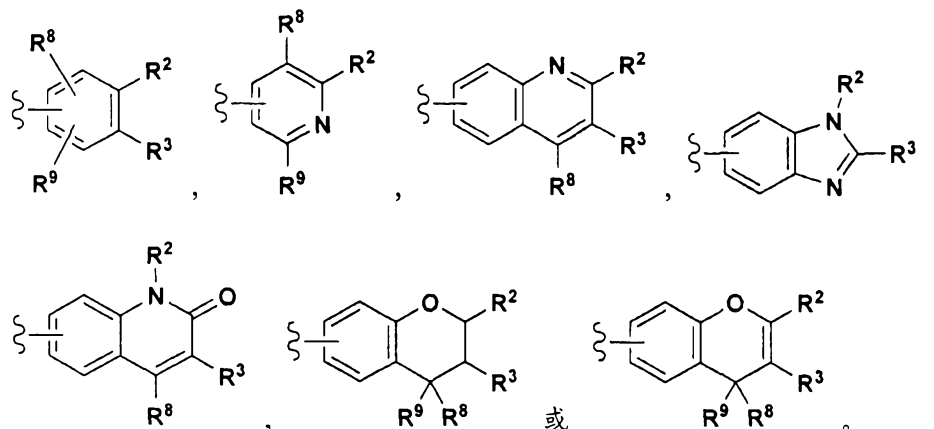
且其中  $R^2$  與  $R^3$  可一起採用，以形成 5-至 7-員環，其係為飽和或部份不飽和，且可視情況包含 E 雜原子，其係為 O，或 0、1 或 2 個 N 原子，該環係被一或兩個  $-O-G-(J)_m$  基團取代，其中至少一個 J 為 OH，且其可視情況被如關於"烷基"或"雜芳基"所述之其他取代基取代；

其附帶條件是，在  $\textcircled{A}$  為次苯基之情況下，E-G 與  $R^3$  不為相同之未經取代之低碳烷氧基，而當 G 為低碳烷基，及 J 為 H 時， $R^3$  不為氫；且

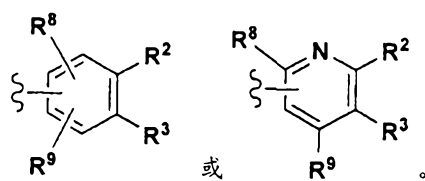
$R^8$  與  $R^9$  各獨立為氫、鹵素或低碳烷基；

包括其酯類，其前體藥物，其溶劑合物，及其所有立體異構物。

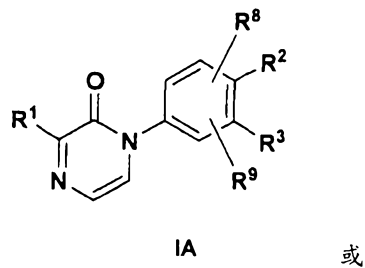
2. 如請求項 1 之化合物，其中  $\textcircled{A}$  為次苯基，或其中  $\textcircled{A}$  為單環狀或雙環狀雜芳基環。
3. 如請求項 1 之化合物，其中  $\textcircled{A}$  為



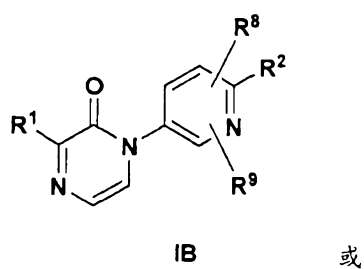
4. 如請求項 1 之化合物，其中  $\textcircled{A}$  為



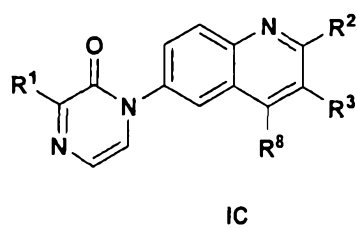
5. 如請求項1之化合物，其具有以下結構



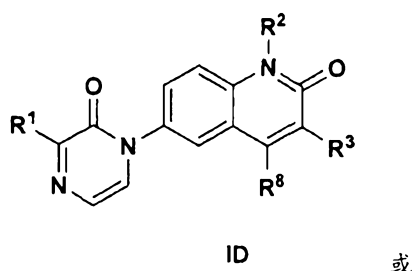
或



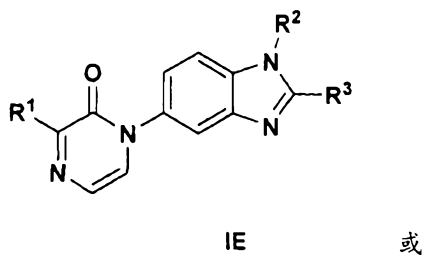
或



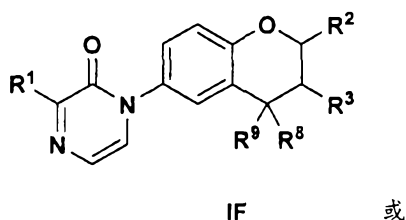
或



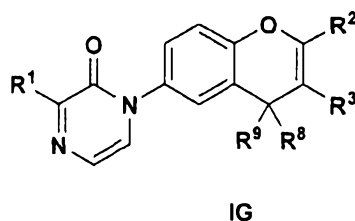
或



或



或



,

或其藥學上可接受之鹽或任何上述之前體藥物。

6. 如請求項4之化合物，其中

X為O或S；及/或

R<sup>1</sup>為Z-Y-X，

其中Y為鍵結，或1至3個原子之次烷基鏈；及/或

其中Z為苯基或芳基；

其中Z為雜芳基；及/或

其中R<sup>2</sup>為-E-G-J；及/或

其中E為O或S；及/或

其中G為次烷基鏈或烷基環烷基；及/或

其中J為H、OH、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、低碳烷基、低碳烷氧基或CF<sub>3</sub>；

及/或

R<sup>3</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、H或鹵基；及/或

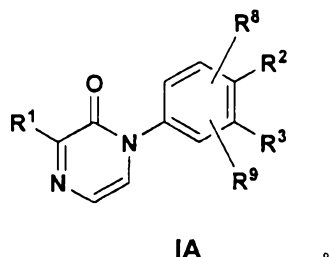
R<sup>8</sup>為H或烷基；及/或

R<sup>9</sup>為H；及/或

R<sup>2</sup>與R<sup>3</sup>可視情況一起採用，以形成5-至7-員環，其係為飽和、不飽和或部份不飽和，且可包含一個O原子，或1或2個N原子，該環係被一或兩個-O-G-(J)<sub>m</sub>基團取代，其中

至少一個J為OH，且其可視情況被如關於"烷基"或"雜芳基"所述之其他取代基取代。

7. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽



8. 如請求項7之化合物，其中

$R^1$  為 Z-Y-X；

X 為 S；及 / 或

Y 為 鍵結 或 次烷基鏈；及 / 或

Z 為 苯基 或 吡啶基；及 / 或

E 為 O；及 / 或

G 為 次烷基鏈 或 烷基環烷基；及 / 或

J 為 H 或 OH；及 / 或

$R^3$  為 H、烷氧基、烷基或鹵基；及 / 或

$R^8$  為 H 或  $CH_3$ ；及 / 或

$R^9$  為 H；

其中  $R^2$  與  $R^3$  可一起採用，以形成 5-至 7-員環，其係為飽和、不飽和或部份不飽和，且可包含一個 O 原子，或 1 或 2 個 N 原子，該環係被 1 或 2 個 -O-G-(J)<sub>m</sub> 基團取代，其中至少一個 J 為 OH，且其可進一步視情況被烷基及 / 或 OH 取代。

9. 如請求項1之化合物，其中

Z 為 芳基 或 雜芳基，其中任何前述 Z 部份基團無論是未

經取代，或被1、2或3個胺基、鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷胺基、二- $C_{1-3}$ 烷胺基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 硫基烷基、 $C_{1-3}$ 三氟烷氧基、三氟甲基、環烷基、環烷氧基或雜芳基取代；及/或

J為氫、羥基、CN、 $-SO_2R^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 、低碳烷基、低碳烷氧基、 $CF_3$ 、 $CF_3O-$ 、 $-COOR^5$ 或 $-CO-NR^{5a}R^6$ ，其中 $R^{5a}$ 與 $R^6$ 各獨立選自包括H、 $C_{1-3}$ 烷基及環烷基，或 $R^{5a}$ 與 $R^6$ 一起採用可為丙烷二基、丁烷二基或戊烷二基，伴隨著彼等所連接之N原子以形成4-、5-或6-員環狀胺，視情況被低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、 $CF_3$ 或 $CF_3O$ 取代。

10. 如請求項1之化合物，其中：

Z為

(1) 芳基，其係視情況被以下取代：

- a) 鹵素，
- b) 烷基，
- c) 烷氧基，
- d) 多鹵烷基，
- e) 多鹵烷氧基，
- f) 胺基、烷胺基或二烷胺基，
- g) 烷硫基，
- h) OH，
- i) 酯，或
- j) 芳基，

(2) 雜芳基，其係為：

- a) 吡啶基，
- b) 吡嗪基，或
- c) 嘧啶基，

各 a)、b) 或 c) 係視情況被烷基、多鹵烷基、烷氧基或鹵素取代，

- (3) 苯并噻唑，視情況被鹵基或烷氧基取代，
- (4) 苯并呋唑，視情況被鹵基取代，
- (5) 苯并咪唑，
- (6) 噻唑，視情況被芳基或烷基取代，
- (7) 氫茛基，
- (8) 喹啉基，視情況被  $\text{CF}_3$  取代，或
- (9) 四氫咪唑基；及 / 或

Y 為鍵結或次烷基；及 / 或

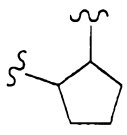
X 為 S、O、SO 或  $\text{SO}_2$ ；及 / 或

J 為

- (1) H，
- (2)  $-\text{CO}-\text{NR}^{5a}\text{R}^6$ ，其中  $\text{R}^{5a}$  與  $\text{R}^6$  和彼等所連接之 N 一起，形成四氫吡咯基環，
- (3) OH，
- (4)  $\text{COOH}$ ，
- (5)  $\text{COO}$  烷基，
- (6)  $\text{SO}_2\text{R}^7$ ，或
- (7) 前體藥物酯類，其係選自甘胺酸  $\left( -\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2\text{NH}_2 \right)$ 、

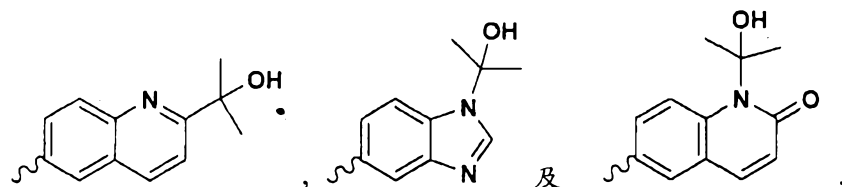
纈胺酸  $\left( \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{CH} \\ || \quad | \\ -\text{O}-\text{C}-\text{CH}-\text{NH}_2 \end{array} \right)$  及磷酸酯  $\left( \begin{array}{c} \text{HO} \quad \text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{O}-\text{P}=\text{O} \end{array} \right)$  ; 及 / 或

m 為 1 或 2 ; 及 / 或

G 為鍵結或  $\text{CH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$ 、 $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-$ 、  
 $-\text{CH}_2-\overset{\sim}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}-\text{CF}_3$ ，環烷基，其係為 ，或  
 環烷氧基，其係為 ；

E 為 O ; 及 / 或

其中  $\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  可視情況一起採用，以形成 5- 或 6- 員不飽和或芳族環，含有一或兩個 N 原子，該環係視情況被羥烷基 (其係為  $\text{CH}_3 \quad \text{CH}_3$   
 $\text{—C—OH}$ ) 取代，且係為



且其中  $\text{R}^2$  與  $\text{R}^3$  可視情況一起採用，以形成 6- 員飽和或部份不飽和含 O 之環，該環係視情況被羥烷基、烷基及 / 或 OH 取代 ; 及 / 或

$\text{R}^3$  為 H、烷氧基、羥烷基、烷基、鹵基或羥烷氧基 ; 及 / 或

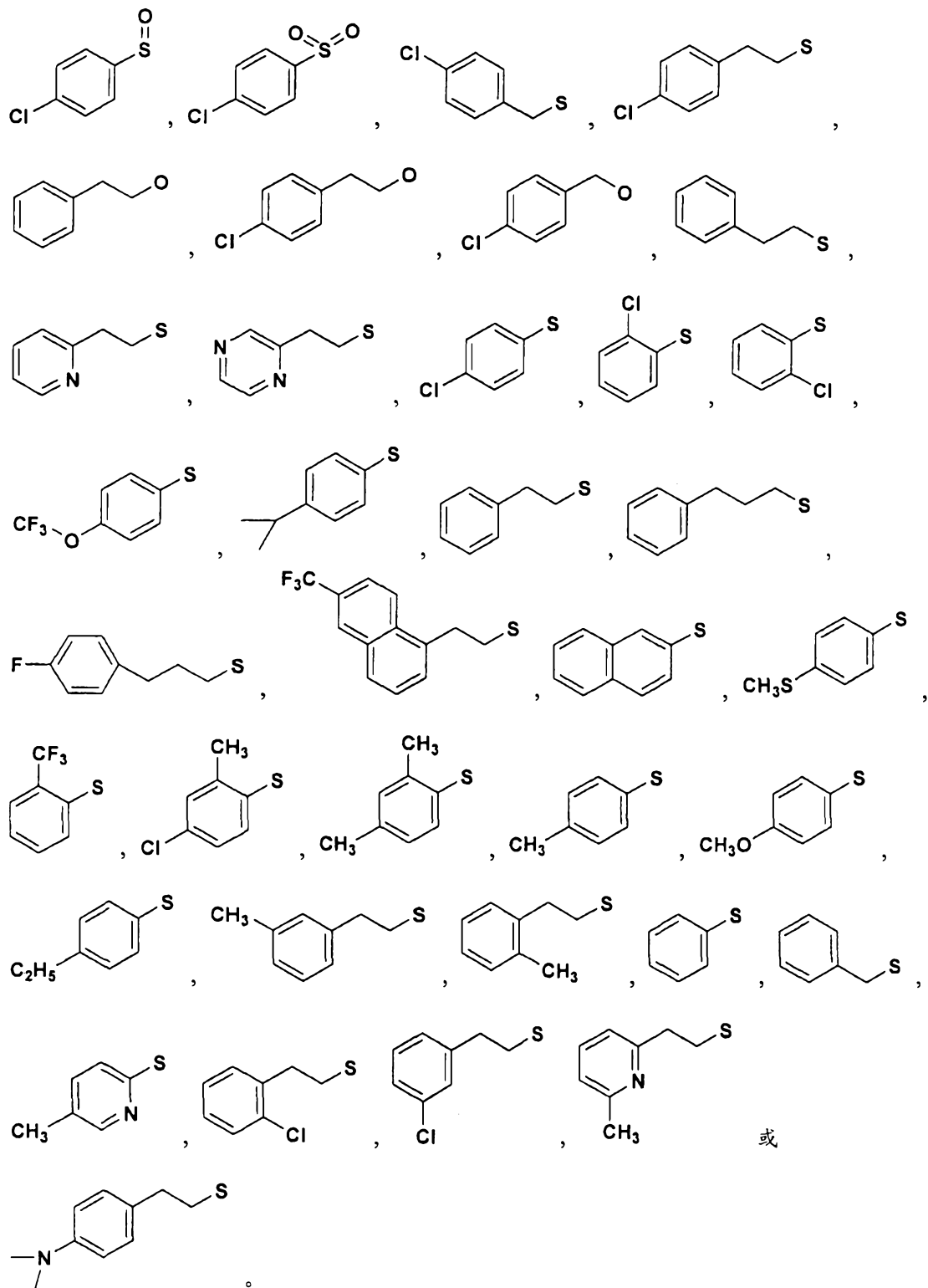
$\text{R}^8$  為 H、鹵基或烷基 ; 及 / 或

$\text{R}^9$  為 H。

11. 如請求項 7 之化合物，其中 Z 係選自包括苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基及苯并噁唑基。

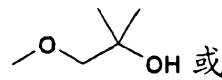
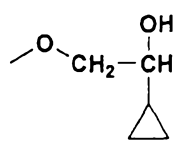
12. 如請求項 7 之化合物，其中  $\text{R}^3$  為  $\text{C}_1\text{—C}_6$  烷氧基或  $\text{C}_1\text{—C}_6$  烷基。

13. 如請求項7之化合物，其中R<sup>1</sup>係選自包括：



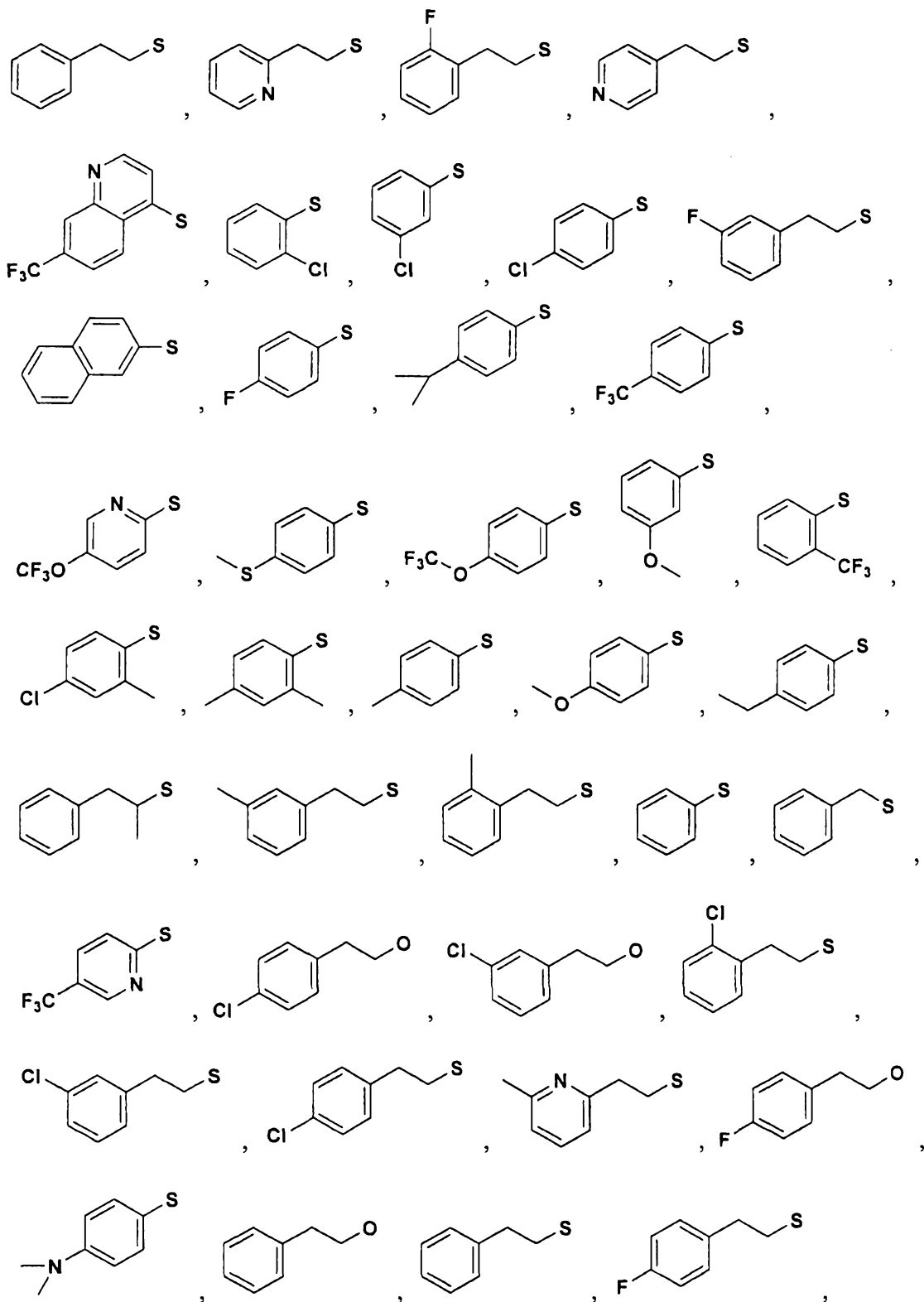
14. 如請求項7之化合物，其中

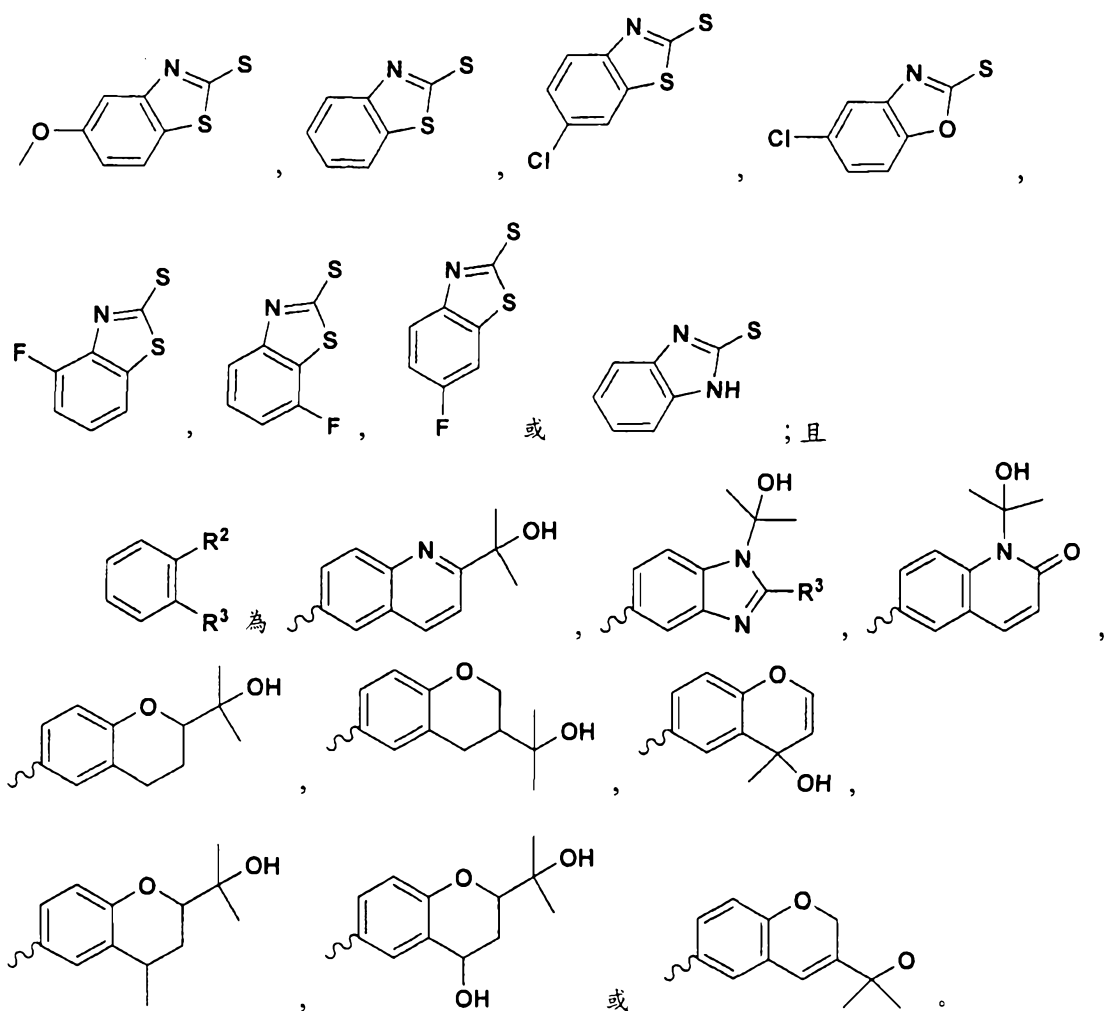
Ⓐ 為次苯基；及/或

$R^2$  為  或  ; 及 / 或

$R^3$  為甲氧基或甲基 ;

$R^1$  係選自包括 :

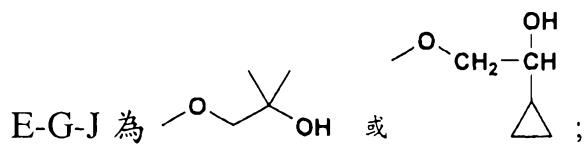
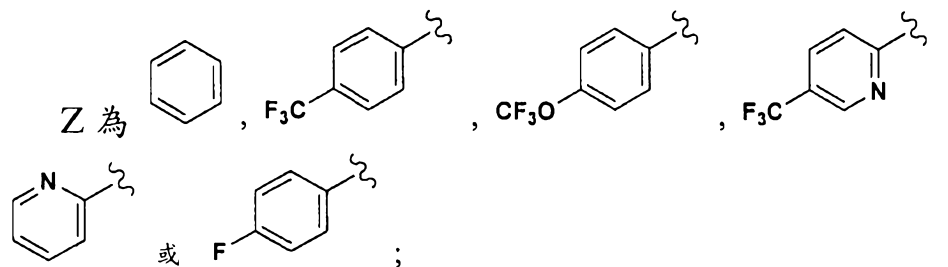




15. 如請求項7之化合物，其中

X 為 S；

Y 為鍵結或  $(CH_2)_2$ ；

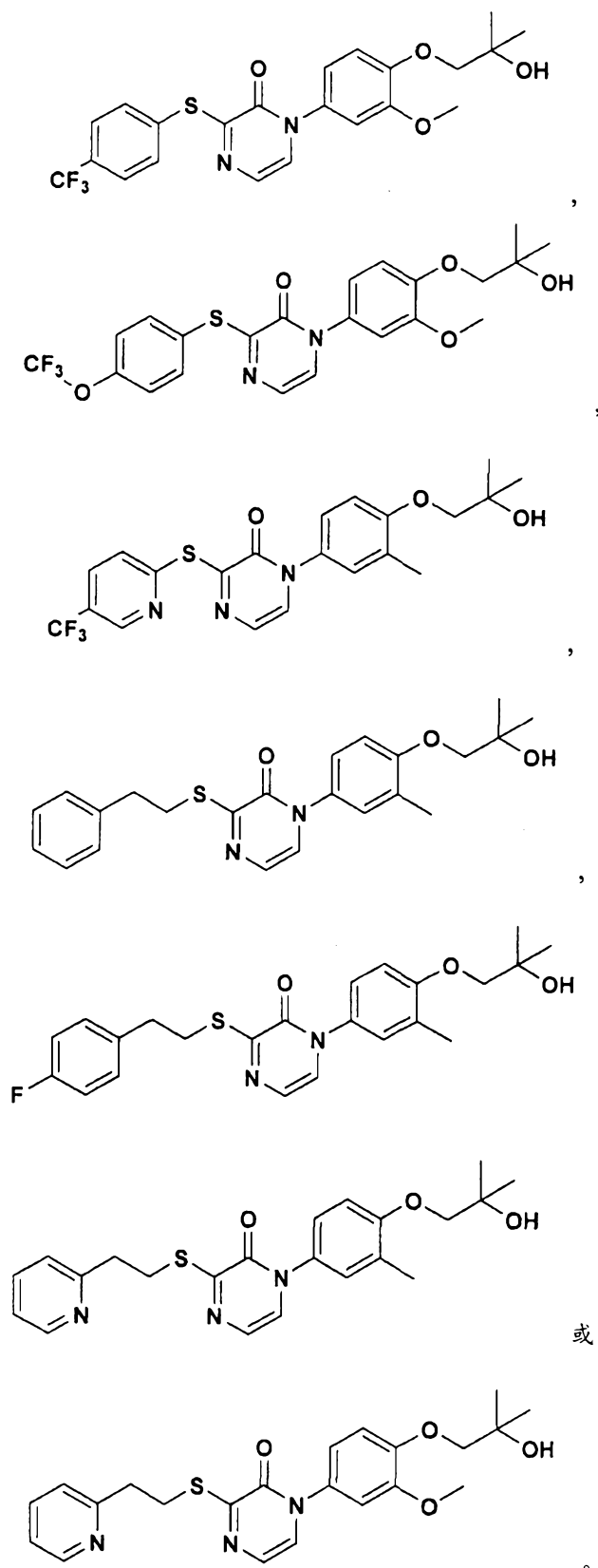


$R^3$  為  $CH_3O$  或  $CH_3$ ；

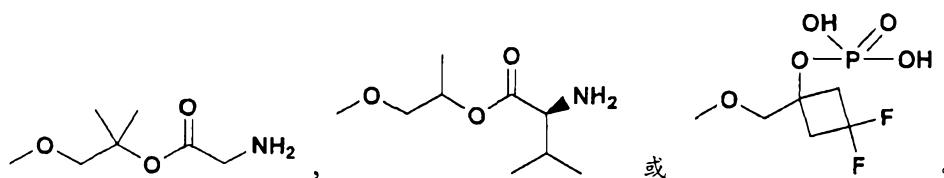
$R^8$  為 H；且

$R^9$  為 H。

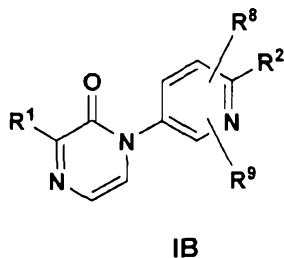
16. 如請求項1之化合物，其具有下式：



17. 如請求項1之化合物，其係呈前體藥物酯形式，其中  $R^2$  為



18. 一種式 IB 化合物或其藥學上可接受之鹽，其具有以下結構



19. 如請求項 18 之化合物，其中

$R^1$  為 Z-Y-X-，其中

X 為 S，

Y 為 1 至 3 個碳之烷基鏈，或鍵結，

Z 為雜芳基或苯基，

該 Z 之每一個係視情況被  $CF_3$ 、 $CF_3O$  或鹵基取代；

$R^2$  為 -E-G-J，其中

E 為 O，

G 為低碳烷基或烷基環烷基，且

J 為 OH；

$R^3$  為烷氧基、烷基或鹵基；

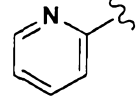
$R^8$  為 H 或烷基；且

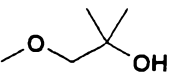
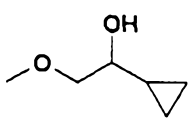
$R^9$  為 H。

20. 如請求項 18 之化合物，其中

X 為 S；

Y 為鍵結或  $(CH_2)_2$ ；

Z 為  或 ；

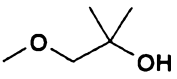
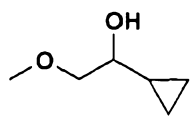
$R^2$  為 E-E-J，其係為  或  ；

$R^3$  為 H、Cl、 $\text{CH}_3$  或  $\text{CH}_3\text{O}$ ；且

$R^8$  與  $R^9$  各為 H。

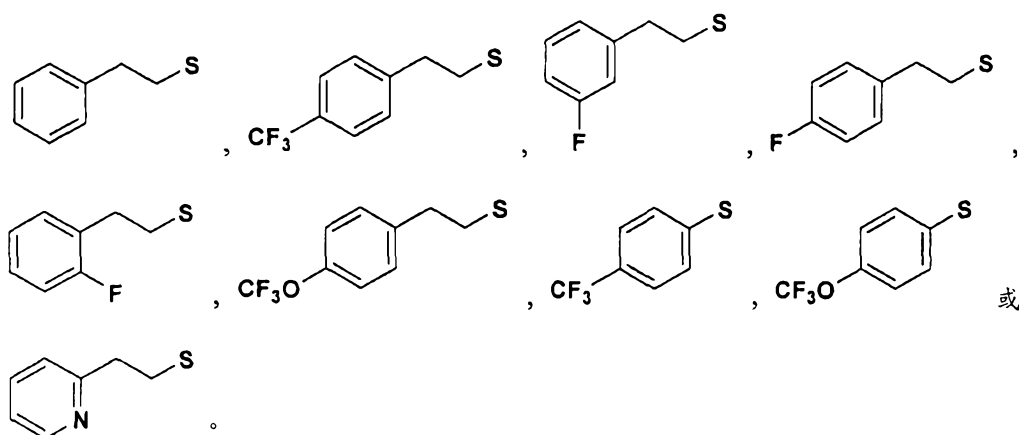
21. 如請求項 1 之化合物，其中

Ⓐ 為雜芳基環；

$R^2$  為  或  ；

$R^3$  為甲氧基、Cl、H 或甲基；且

$R^1$  係選自包括：



22. 一種醫藥組合物，其包含治療上有效量之如請求項 1 之化合物，單獨或併用至少一種其他治療劑，伴隨著藥學上可接受之載劑或稀釋劑。

23. 一種醫藥組合，其包含：

至少一種如請求項 1 之化合物，與

至少一種其他治療劑。

24. 如請求項 23 之組合，其中該其他治療劑為乙醯基-膽鹼酯酶抑制劑、蠅蕈鹼受體-1 催動劑、菸鹼酸催動劑、麩胺酸受體 (AMPA 與 NMDA) 調制劑、改變理智劑、用於阿耳滋海

默氏病之藥劑、用於治療巴金生氏病之藥劑、抗血脂肪過多劑、抗肥胖劑；抗糖尿病劑、食慾抑制劑；膽固醇/脂質-降低劑、HDL-提升劑、認知力加強劑、用以治療神經變性之藥劑、用以治療呼吸症狀之藥劑、用以治療腸病症之藥劑、消炎劑；抗焦慮劑；抗抑鬱劑；抗高血壓劑；抗-睡眠病症劑；心糖苷；或抗腫瘤劑。

25. 如請求項 24 之組合，其中抗肥胖劑為褪黑荷爾蒙受體 (MC4R) 催動劑、類大麻苷受體調制劑、生長荷爾蒙促分泌素受體 (GHSR) 拮抗劑、高良薑黃素受體調制劑、奧瑞辛 (orexin) 拮抗劑、CCK 催動劑、GLP-1 催動劑、預-前胰高血糖素-衍生之肽；NPY1 或 NPY5 拮抗劑、NPY2 或 NPY4 調制劑、促腎上腺皮質荷爾蒙釋放因子催動劑、組織胺受體-3 (H3) 調制劑、 $\alpha$ P2 抑制劑、PPAR  $\gamma$  調制劑、PPAR  $\delta$  調制劑、乙醯基-CoA 羧化酶 (ACC) 抑制劑、11- $\beta$ -HSD-1 抑制劑、阿地諾果膠 (adinopectin) 受體調制劑； $\beta$ 3 腎上腺素能催動劑、甲狀腺受體  $\beta$  調制劑、脂肪酶抑制劑、血清素受體催動劑、單胺再攝取抑制劑或釋放劑、減食慾劑、CNTF (睫狀神經營養因子)、BDNF (腦部衍生之神經營養因子)、勒帕茄鹼與勒帕茄鹼受體調制劑，或類大麻苷-1 受體拮抗劑，而抗糖尿病劑為胰島素促分泌素或胰島素敏化劑，其係為雙縮脲、磺脲脲、葡萄糖苷酶抑制劑、醛糖還原酶抑制劑、PPAR  $\gamma$  催動劑、PPAR  $\alpha$  催動劑、PPAR  $\delta$  拮抗劑或催動劑、PPAR  $\alpha/\gamma$  雙催動劑、11- $\beta$ -HSD-1 抑制劑、二肽基肽酶 IV (DP4) 抑制劑、SGLT2 抑制劑、肝糖磷酸化酶抑制劑、美革里汀奈

(meglitinide)、似胰高血糖素肽-1 (GLP-1)、GLP-1 催動劑及/或 PTP-1B 抑制劑(蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B 抑制劑), 且其中該其他治療劑為抗血脂肪過多劑, 或用以治療動脈硬化之藥劑, 其係為 HMG CoA 還原酶抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、纖維酸衍生物、阿斯匹靈、膽汁酸多價螯合劑、ACAT 抑制劑、LDL 受體活性之向上調節劑、膽固醇吸收抑制劑、膽固醇基轉移蛋白質(CETP)抑制劑、迴腸 Na<sup>+</sup>/膽汁酸共輸送子抑制劑、植物雌激素、 $\beta$ -內醯胺膽固醇吸收抑制劑、HDL 向上調節劑、PPAR  $\alpha$ -催動劑及/或 FXR 催動劑; LDL 分解代謝促進劑, 譬如鈉-質子交換抑制劑、LDL-受體誘發物或類固醇糖苷, 抗氧化劑或抗高半胱胺酸劑、異菸酸酐、HMG-CoA 合成酶抑制劑或羊毛甾醇脫甲基酶抑制劑、PPAR  $\delta$  催動劑或固醇調節元素結合蛋白質-I (SREBP-1), 及抗高血壓劑, 其係為  $\beta$  腎上腺素能阻斷劑、鈣通道阻斷劑(L 型及/或 T 型)、利尿劑、腎造素抑制劑、ACE 抑制劑、AT-1 受體拮抗劑、ET 受體拮抗劑、雙重 ET/AII 拮抗劑、中性內肽酶(NEP)抑制劑、血管肽酶抑制劑(雙 NEP-ACE 抑制劑)或硝酸鹽; 睡眠病症劑為褪黑荷爾蒙類似物、褪黑荷爾蒙受體拮抗劑、ML 1 B 催動劑、GABA 受體調制劑、NMDA 受體調制劑、組織胺-3 (H3) 受體調制劑、多巴胺催動劑或奧瑞辛(orexin)受體調制劑; 用於治療物質濫用或上癮病症之藥劑, 其係為類大麻苷受體調制劑、選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)、美沙酮(methadone)、丁潑諾吩(buprenorphine)、菸鹼或丁胺苯丙酮; 抗焦慮劑或抗抑鬱劑,

其係為苯并二氮七園、5HT<sub>1A</sub>受體催動劑或促腎上腺皮質荷爾蒙釋放因子(CRF)拮抗劑；或正腎上腺素再攝取抑制劑(三級與二級胺三環物質)、選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)、單胺氧化酶抑制劑(MAOI)、單胺氧化酶之可逆抑制劑(RIMA)、血清素與正腎上腺素再攝取抑制劑(SNRI)、促腎上腺皮質荷爾蒙釋放因子(CRF)受體拮抗劑、 $\alpha$ -腎上腺素受體拮抗劑或非典型抗抑鬱劑。

26. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療肥胖、糖尿病、動脈硬化、高血壓、多囊卵巢疾病、心血管疾病、骨關節炎、皮膚病症、減弱之葡萄糖止血、胰島素抗藥性、高膽固醇血症、血三酸甘油酯過多、膽石病、脂血症障礙、貪食神經質及強迫進食病症；睡眠病症；及精神病學病症、抑鬱、焦慮、精神分裂症、物質濫用、認知力提高或巴金森氏病，其包括對需要治療之病患投藥。
27. 如請求項26之用途，其中藥劑係用於治療糖尿病。
28. 如請求項26之用途，其中藥劑係用於治療肥胖或第II型糖尿病。
29. 如請求項27或28之用途，其中藥劑係用於治療第II型糖尿病。
30. 一種如請求項1之化合物於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療糖尿病，其中藥劑係以任何順序與另一種治療劑合併使用，以供同時或相繼利用，或係進一步包含另一種治療劑。

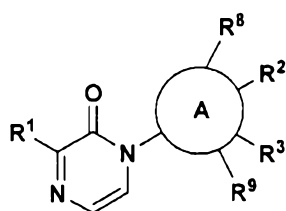
31. 一種如請求項1之化合物與另一種治療劑之組合，其係作為藥劑以治療糖尿病。

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：( 無 )

(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：



I