



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201700463 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 01 日

- (21) 申請案號：105128129 (22) 申請日：中華民國 97 (2008) 年 06 月 06 日
- (51) Int. Cl. : C07D239/95 (2006.01) C07D471/04 (2006.01)  
 C07D487/04 (2006.01) C07D491/056(2006.01)  
 C07D495/04 (2006.01) C07D495/14 (2006.01)  
 C07D495/20 (2006.01) A23L27/30 (2016.01)
- (30) 優先權：2007/06/08 美國 11/760,592  
 2007/08/08 美國 11/836,074  
 2008/02/08 美國 61/027,410
- (71) 申請人：賽諾米克斯公司 (美國) SENOMYX INCORPORATED (US)  
 美國
- (72) 發明人：塔奇傑 凱瑟琳 TACHDJIAN, CATHERINE (US)；凱倫斯基 唐納 S  
 KARANEWSKY, DONALD S. (US)；唐小清 TANG, XIAO-QING (CN)；李曉東  
 LI, XIAODONG (CN)；張峰 ZHANG, FENG (CN)；塞文特 蓋 SERVANT, GUY  
 (CA)；陳情 CHEN, QING (US)；達莫胡索多 文森 DARMOHUSODO, VINCENT  
 (US)；芬 理查 FINE, RICHARD (US)；佛特辛 約瑟 R FOTSING, JOSEPH R.  
 (CM)；羅伯 哈默克 傑佛瑞 HAMMAKER, ROBERT, JEFFREY (US)；康心汕  
 KANG, XINSHAN (CN)；D A 基米奇 雷秋 KIMMICH, D. A., RACHEL  
 (FR)；克里班斯基 伯瑞斯 KLEBANSKY, BORIS (US)；劉海天 LIU, HAITIAN  
 (CN)；佩崔沃克 葛倫 PETROVIC, GORAN (RS)；雷諾瓦 馬基塔 INNOVA,  
 MARKETA (CZ)；艾德斯基 威納 莎拉 ADAMSKI-WERNER, SARA (US)；亞  
 瑪摩托 傑佛瑞 YAMAMOTO, JEFFREY (US)；張紅 ZHANG, HONG (CN)；茲  
 洛尼克 亞伯特 ZLOTNIK, ALBERT (US)；羅勒 馬克 ZOLLER, MARK (US)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：12 共 461 頁

## (54) 名稱

化學感官受體及其相關配位體之調節

MODULATION OF CHEMOSENSORY RECEPTORS AND LIGANDS ASSOCIATED THEREWITH

## (57) 摘要

本發明包括確認化學感官受體及其配位體之改質劑之方法，例如藉由測定待測實體是否適合與化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用，及能夠調節化學感官受體及其配位體之改質劑。本發明亦包括具有式(I)之化學感官受體及其配位體之改質劑，其亞屬，及特定化合物。再者，本發明包括可攝食組合物，其包含化學感官受體及其配位體之改質劑，及使用化學感官受體及其配位體之改質劑以增強可攝食組合物之甜味，或治療與化學感官受體有關聯症狀之方法。此外，本發明包括製備化學感官受體及其配位體之改質劑之方法。

The present invention includes methods for identifying modifiers of chemosensory receptors and their ligands, e.g., by determining whether a test entity is suitable to interact with one or more interacting sites

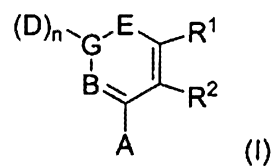
within the Venus flytrap domains of the chemosensory receptors, and modifiers capable of modulating chemosensory receptors and their ligands. The present invention also includes modifiers of chemosensory receptors and their ligands having Formula (I), its subgenus, and specific compounds. Furthermore, the present invention includes ingestible compositions comprising the modifiers of chemosensory receptors and their ligands and methods of using the modifiers of chemosensory receptors and their ligands to enhance the sweet taste of an ingestible composition or treat a condition associated with a chemosensory receptor. In addition, the present invention include processes for preparing the modifiers of chemosensory receptors and their ligands.

指定代表圖：



圖 5

特徵化學式：



# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】

化學感官受體及其相關配位體之調節

MODULATION OF CHEMOSENSORY RECEPTORS AND  
LIGANDS ASSOCIATED THEREWITH

## 相關申請案之前後參照

本申請案係主張關於2007年6月8日提出申請之美國專利申請案序號11/760,592，標題為"化學感官受體及其相關配位體之調節"；2007年8月8日提出申請之美國專利申請案序號11/836,074，標題為"化學感官受體及其相關配位體之調節"；及2008年2月8日提出申請之美國專利申請案序號61/027,410，標題為"化學感官受體及其相關配位體之調節"之優先權。此等申請案之內容係以其全文併於本文供參考，以供所有目的用。

## 【先前技術】

味覺系統係提供關於外部世界之化學組成之感官訊息。味覺轉導為在動物中化學觸發知覺之最複雜形式之一。味覺之發出訊息已在整個動物界中發現，從單一多細胞動物至最複雜之脊椎動物。與味覺有關聯之知覺係被認為是涉及藉由受體意即代謝移變或離子移變受體所媒介之不同發出訊息途徑。表現味覺受體之細胞，當被曝露至某些化學刺激時，係藉由去極化以產生作用電位而誘發味覺，一般認為該作用電位係觸發知覺。咸認此事件會觸發味覺傳入神經元突觸處之神經遞質之釋出，於是引發沿著會媒介味道知覺之神經元途徑之發出訊息。

因此，味覺受體係專一地辨識會誘發特定味覺之分子。此等分子亦於本文中稱為"品嚐物"。許多味覺受體係歸屬於7-跨膜受體超族

群，其亦被稱為G蛋白質偶合受體(GPCR)。咸認其他味覺係藉由通道蛋白質所媒介。G蛋白質偶合受體係控制許多生理功能，譬如內分泌功能、外分泌功能、心跳速率、脂肪分解、碳水化合物新陳代謝作用及跨膜發出訊息。

例如，得自人類之G-蛋白質偶合受體(GPCR)之族群C係包括八種代謝移變麩胺酸酯(mGlu(1-8))受體、兩種異種二聚體 $\gamma$ -氨基丁酸(B)(GABA(B))受體、一種鈣感測受體(CaR)、三種味覺(T1R)受體、一種混雜L- $\alpha$ -胺基酸受體(GPRC6A)及五種孤兒受體。族群C GPCR之特徵為大的胺基末端功能部位，其係結合內源正位催動劑。此外，亦已報告會結合至此等受體之七個跨膜功能部位之異位調節劑。

一般而言，在配位體結合至GPCR時，受體於推測上係進行構形變化，導致G蛋白質之活化作用。G蛋白質係包含三個亞單位：甲脞基核苷酸結合之 $\alpha$ -亞單位、 $\beta$ -亞單位及 $\gamma$ -亞單位。G蛋白質係在兩種形式之間循環，依GDP抑或GTP被結合至 $\alpha$ -亞單位而定。當GDP被結合時，G蛋白質係以雜三聚體： $G_{\alpha\beta\gamma}$ 複合物存在。當GTP被結合時， $\alpha$ -亞單位係自雜三聚體解離，留下 $G_{\beta\gamma}$ 複合物。當 $G_{\alpha\beta\gamma}$ 複合物在細胞膜中與經活化之G蛋白質偶合受體有效地進行結合時，GTP對經結合GDP之交換速率係被增加，且經結合 $G_{\alpha}$ 亞單位自 $G_{\alpha\beta\gamma}$ 複合物之解離速率係增加。自由態 $G_{\alpha}$ 亞單位與 $G_{\beta\gamma}$ 複合物係因此能夠傳送訊息至多種訊息轉導途徑之下游元素。此等事件係構成關於不同細胞發出訊息現象之多樣性之基礎，包括例如經確認為神經感官知覺譬如味覺及/或氣味之發出訊息現象。

咸認哺乳動物具有五種基本味覺形態：甜、苦、酸、鹹及鮮味(麩胺酸單鈉之味道)。在動物中之許多生理學研究已証實味覺受體細胞可對不同化學刺激選擇性地回應。在哺乳動物中，味覺受體細胞係被組裝成味蕾，其係被分佈至舌部上皮中之不同乳頭狀突起內。在舌部之

真正背後處所發現之城郭狀乳頭含有數百至數千個味蕾。比較上而言，定位於舌部之背後側面邊緣之葉乳頭狀突起含有數打至數百個味蕾。再者，位於舌部前方之蕈狀乳頭狀突起僅含有單一或少數味蕾。

每一個味蕾，依物種而定，含有50-150個細胞，包括先質細胞、承載細胞及味覺受體細胞。受體細胞係在其基底藉由傳入神經末梢進行神經分佈，其係在腦幹與丘腦中經過突觸傳送訊息至皮質之味覺中心。闡明味覺細胞發出訊息與資訊處理之機制，對於瞭解味覺之功能、調節及知覺係為重要的。

味覺系統已在釋出期間經選擇，以偵測營養與有利之化合物，以及有害或有毒物質。在舌頭外部， $G_{\alpha}$ 味覺之表現亦已被定位於胃與胰細胞，這指出味覺機制亦可存在於胃腸(GI)道中。味覺受體之表現亦已被發現於胃與腸之內襯中，這指出味覺受體可在治療實體與毒素之分子感測上扮演一項角色。

許多人類及其他真核生物化學感官受體之完全或部份順序目前為已知。在過去數年內，許多團體，包括本發明讓受人Senomyx公司，已報告得自涉及味覺調節之兩種GPCR族群之基因之確認與無性繁殖，且已獲得關於瞭解味覺生物學之實驗結果。此等結果顯示苦、甜及胺基酸味道，亦稱為鮮味，係藉由位於舌部上之味覺受體細胞(TRC)表面之兩種類型之專一受體(意即T2R與T1R)之活化作用而被觸發。目前認為至少26至33種基因係個別在人類與齧齒動物中使關於苦味物質之功能性受體(T2R)編碼。

比較上而言，僅有3種T1R，T1R1、T1R2及T1R3，其係涉及鮮味與甜味。於結構上，T1R與T2R受體具有G蛋白質偶合受體(GPCR)之正字標記，意即個別地被小的胞外與胞內胺基-與羧基-末端側面相接之7個跨膜功能部位。

T2R已自不同哺乳動物被無性繁殖，包括大白鼠、老鼠及人類。

T2R包括人類與齧齒動物G蛋白質偶合受體之新穎族群，其係被表現在舌部與顎上皮層之味覺受體細胞之子集中。此等味覺受體係在味覺細胞中被組織成群集體，且係以基因方式連結至會影響苦味之位點。T2R會調節苦味之事實已在細胞為基礎之檢測中被証實。例如，mT2R-5、hT2R-4及mT2R-8已在活體外味度素(gustducin)檢測中被証實藉由苦味分子所活化，提供T2R充作苦味受體之實驗証據。亦參閱經揭示於美國專利7,105,650中之T2R。

T1R族群成員通常包括T1R1、T1R2及T1R3，例如rT1R3、mT1R3、hT1R3，rT1R2、mT1R2、hT1R2，以及rT1R1、mT1R1及hT1R1。已知三個T1R基因成員T1R1、T1R2及T1R3會形成功能性異種二聚體，其係專一地辨識增甜劑與胺基酸。一般認為T1R2/T1R3組合會個別地辨識天然與人造增甜劑，而T1R1/T1R3組合係辨識數種L-胺基酸與麩胺酸單鈉(MSG)。例如，T1R1與T1R3在重組宿主細胞中之共表現會造成異-寡聚合味覺受體，其對鮮味刺激有回應。鮮味刺激，舉例言之，係包括麩胺酸單鈉，及會誘發"原味"味覺之其他分子。比較上而言，T1R2與T1R3在重組宿主細胞中之共表現會造成異-寡聚合甜味覺受體，其對天然生成與人造增甜劑兩者有回應。

於此項技藝中有需要發展確認適用於修改與化學感官或化學感官相關感覺或反應有關聯之受體及其配位體之化合物或其他實體之各種方式。此外，於此項技藝中有需要具有此種特性之化合物或其他實體。

### 【發明內容】

本發明係至少一部份以下述發現為基礎，化學感官受體之胞外功能部位，例如Venus flytrap功能部位，尤其是在Venus flytrap功能部位內之一或多個交互作用位置，係為化合物或其他實體調節化學感官受體及/或其配位體之適當標的。因此，本發明係提供關於確認化學感官

受體及其配位體之改質劑之篩檢方法，以及能夠調節化學感官受體及其配位體之改質劑。

於一項具體實施例中，本發明係提供一種篩檢化學感官受體配位體改質劑之候選者之方法。此方法包括測定一種待測實體是否適合與化學感官受體，經由化學感官受體之Venus flytrap功能部位內之交互作用位置交互作用。

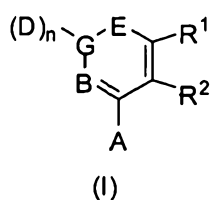
於另一項具體實施例中，本發明係提供一種篩檢化學感官受體配位體改質劑之候選者之方法。此方法包括測定一種待測實體是否適合與化學感官受體，經由化學感官受體之Venus flytrap功能部位內之第一個交互作用位置交互作用，其中第一個交互作用位置係依照第二個交互作用位置而被確認，該第二個交互作用位置係以化學感官受體配位體與化學感官受體間之交互作用為基礎所確認。

於又另一項具體實施例中，本發明係提供一種篩檢化學感官受體改質劑之候選者之方法。此方法包括測定一種待測實體是否適合與化學感官受體，經由化學感官受體之Venus flytrap功能部位內之交互作用位置交互作用，其中交互作用位置包含交互作用殘基，選自包括T1R2之N143、S144、I167、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、D307、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168，以及其組合，其中適合與化學感官受體之交互作用位置交互作用之待測實體係為化學感官受體改質劑候選者之表徵。

於又另一項具體實施例中，本發明係提供一種調節化學感官受體配位體活性之方法。此方法包括使化學感官受體配位體改質劑，與含有T1R2 Venus flytrap功能部位之細胞，於化學感官受體配位體存在下接觸，其中化學感官受體配位體改質劑係與化學感官受體之交互作用位置交互作用。

於又再另一項具體實施例中，本發明係提供化學感官受體配位體改質劑，其中於化學感官受體配位體存在下，其係與T1R2 Venus flytrap 功能部位，經由至少三個選自包括T1R2之N143、S144、I167、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168之交互作用殘基交互作用。

於又再另一項具體實施例中，本發明係提供具有式(I)結構之化學感官受體配位體改質劑：



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯，其中：

G係與無論是D或E形成單鍵，而與D或E之另一個形成雙鍵；

R<sup>1</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>a</sub>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>3</sup>CSNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>3</sup>C(=NH)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-B(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-P(O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)或-P(O)(R<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)；

R<sup>2</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>6</sup>、-S(O)<sub>b</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>6</sup>CSNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>6</sup>C(=NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、



$-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)$  或  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)(\text{OR}^6)$ ；或者， $\text{R}^1$ 與 $\text{R}^2$ 和彼等所結合之原子一起形成芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環，其中該環係視情況經稠合至另一個芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

其附帶條件是， $\text{R}^1$ 與 $\text{R}^2$ 不皆為氫；

A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、鹵基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{NHOR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NOR}^9$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^9\text{CSNR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{=NH})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$  或  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$ ；

B為 $-\text{N}-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^{12})-$ ；

$\text{R}^{12}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_d\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 或 $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ；

G為 $-\text{C}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

其條件是，當G為 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 時，則G係與E形成單鍵；

當D與G間之鍵結為單鍵時，則D為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NH}-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_e\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NH}-\text{NHR}^{15}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 或 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ；

當G係與D形成雙鍵時，則D為=O、=S、=N-OR<sup>15</sup>或=N-NHR<sup>15</sup>；

當G為-S(O)<sub>2</sub>-時，n為0，而當G為-C-時，n為1；

E為-NR<sup>17</sup>-、-N-或-C(R<sup>18</sup>)-；

其條件是，只有當G係與E形成單鍵時，E為-NR<sup>17</sup>-；

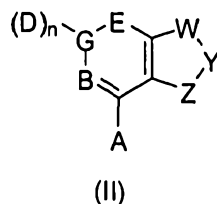
R<sup>17</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基或-CO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>；

R<sup>18</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、-CN、-OR<sup>20</sup>、-S(O)<sub>f</sub>R<sup>20</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>或-CONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>；

a, b, c, d, e及f係獨立為0, 1或2；且

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>20</sup>及R<sup>21</sup>係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者，R<sup>3</sup>與R<sup>4</sup>，R<sup>4</sup>與R<sup>5</sup>，R<sup>6</sup>與R<sup>7</sup>，R<sup>7</sup>與R<sup>8</sup>，R<sup>9</sup>與R<sup>10</sup>，R<sup>10</sup>與R<sup>11</sup>，R<sup>13</sup>與R<sup>14</sup>，R<sup>15</sup>與R<sup>16</sup>，或R<sup>20</sup>與R<sup>21</sup>和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

於式(I)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(II)：



其中：

Y係與無論是W或Z形成單鍵，而與W或Z之另一個形成雙鍵；

W為-C(R<sup>24</sup>)-、-S-、-N-、-N(R<sup>25</sup>)-或-O-；

Y為-C(R<sup>26</sup>)-或-N-；

Z為-C(R<sup>27</sup>)-、-S-、-N-、-N(R<sup>28</sup>)-或-O-；

R<sup>24</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>29</sup>、-S(O)<sub>g</sub>R<sup>29</sup>、-NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>、-CONR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>29</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>、-NR<sup>29</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>30</sup>、-B(OR<sup>29</sup>)(OR<sup>30</sup>)、-P(O)(OR<sup>29</sup>)(OR<sup>30</sup>)或-P(O)(R<sup>29</sup>)(OR<sup>30</sup>)；

R<sup>26</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、鹵基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>31</sup>、-S(O)<sub>h</sub>R<sup>31</sup>、-OCOR<sup>31</sup>、-NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>31</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、-NR<sup>31</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>32</sup>、-B(OR<sup>31</sup>)(OR<sup>32</sup>)、-P(O)(OR<sup>31</sup>)(OR<sup>32</sup>)或-P(O)(R<sup>31</sup>)(OR<sup>32</sup>)；

R<sup>27</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、鹵基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>33</sup>、-S(O)<sub>i</sub>R<sup>33</sup>、-OCOR<sup>33</sup>、-NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>、-CONR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>、-COR<sup>33</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>、-NR<sup>33</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>34</sup>、-B(OR<sup>33</sup>)(OR<sup>34</sup>)、-P(O)(OR<sup>33</sup>)(OR<sup>34</sup>)或-P(O)(R<sup>33</sup>)(OR<sup>34</sup>)，或者，R<sup>24</sup>與R<sup>26</sup>或R<sup>26</sup>與R<sup>27</sup>和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

g, h及i係獨立為0或1；

R<sup>25</sup>與R<sup>28</sup>係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；且

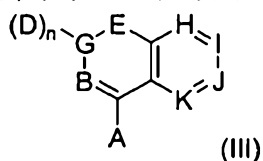
$R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ 及 $R^{34}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者， $R^{29}$ 與 $R^{30}$ ， $R^{31}$ 與 $R^{32}$ ，或 $R^{33}$ 與 $R^{34}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環；且

具有下列附帶條件：

(a)當W為-O-或-S-或-NR<sup>25</sup>時，則Z為-C(R<sup>27</sup>)或-N-；與

(b)當Z為-O-或-S-或-NR<sup>28</sup>時，則W為-C(R<sup>24</sup>)或-N-。

於式(I)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(III)：



其中：

H為-C(R<sup>35</sup>)-或-N-；

I為-C(R<sup>36</sup>)或-N-；

J為-C(R<sup>37</sup>)-或-N-；

K為-C(R<sup>38</sup>)-或-N-；

$R^{35}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>39</sup>、-S(O)<sub>j</sub>R<sup>39</sup>、-OCOR<sup>39</sup>、-NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-CONR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>39</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-NR<sup>39</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>、-B(OR<sup>39</sup>)(OR<sup>40</sup>)、-P(O)(OR<sup>39</sup>)(OR<sup>40</sup>)或-P(O)(R<sup>39</sup>)(OR<sup>40</sup>)；

$R^{36}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、

$-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OCOR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{SO}_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$  或  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{41})(\text{OR}^{42})$ ；

$\text{R}^{37}$  為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{43}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_l\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OCOR}^{43}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{CONR}^{43}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{43}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{SO}_2\text{R}^{44}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{43})(\text{OR}^{44})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{43})(\text{OR}^{44})$  或  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{43})(\text{OR}^{44})$ ；

$\text{R}^{38}$  為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{45}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{45}$ 、 $-\text{OCOR}^{45}$ 、 $-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{CONR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{COR}^{45}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{NR}^{45}\text{SO}_2\text{R}^{46}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{45})(\text{OR}^{46})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{45})(\text{OR}^{46})$  或  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{45})(\text{OR}^{46})$ ；或者， $\text{R}^{36}$  與  $\text{R}^{37}$  或  $\text{R}^{37}$  與  $\text{R}^{38}$  和彼等所結合之原子一起採用，形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

$j$ ,  $k$ ,  $l$  及  $m$  係獨立為 0, 1 或 2；且

$\text{R}^{39}$ ,  $\text{R}^{40}$ ,  $\text{R}^{41}$ ,  $\text{R}^{42}$ ,  $\text{R}^{43}$ ,  $\text{R}^{44}$ ,  $\text{R}^{45}$  及  $\text{R}^{46}$  係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，或者， $\text{R}^{39}$  與  $\text{R}^{40}$ ， $\text{R}^{41}$  與  $\text{R}^{42}$ ， $\text{R}^{43}$  與  $\text{R}^{44}$ ，或  $\text{R}^{45}$  與  $\text{R}^{46}$  和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

其附帶條件是，H, I, J 及 K 中至多兩個為 -N-。

於一項具體實施例中，本發明係提供一種可攝食組合物，其包含

化學感官受體配位體改質劑，其中於化學感官受體配位體存在下，其係與T1R2 Venus flytrap功能部位，經由至少三個選自包括人類T1R2之N143、S144、I167、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168之交互作用殘基交互作用。於一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(I)、(II)或(III)之化合物，或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。於另一項具體實施例中，可攝食組合物進一步包含一或多種增甜劑。

於一項具體實施例中，本發明係提供一種增強可攝食組合物之甜味之方法，其包括使可攝食組合物或其先質，與化學感官受體配位體改質劑接觸，以形成經改質之可攝食組合物。於一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(I)、(II)或(III)之化合物，或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。

於一項具體實施例中，本發明係提供一種治療與化學感官受體有關聯症狀之方法，其包括對需要此種治療之病患投予有效量之實體，選自包括化學感官受體改質劑、化學感官受體配位體改質劑及其組合，其中該實體係與化學感官受體之交互作用位置交互作用。於一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(I)、(II)或(III)之化合物，或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。

### 發明詳述

在明確地描述本發明之前，係提供下述定義。

"T1R"族群一詞包括多晶變型、對偶基因、突變體及同系物，其係：(1)對已知或揭示於例如2002年6月26日提出申請之專利申請案美國專利序號10/179,373、2001年4月5日提出申請之序號09/799,629及2002年1月3日提出申請之美國專利序號10/035,045中之T1R具有約

30-40%胺基酸順序同一性，更特別是約40、50、60、70、75、80、85、90、95、96、97、98或99%胺基酸順序同一性，涵蓋約25個胺基酸之限幅，最適宜地為50-100個胺基酸；(2)專一性地結合至針對免疫原所引起之抗體，包含胺基酸順序，選自包括下文所揭示之T1R順序，及其保守地修改之變型；(3)在嚴厲雜化條件下專一性地雜化(以大小為至少約100，視情況為至少約500- 1000個核苷酸)至一種順序，選自包括下文所揭示之T1R DNA順序，及其保守地修改之變型；(4)包含一種順序，至少約40%相同於胺基酸順序，選自包括下文所揭示之T1R胺基酸順序，或(5)係藉由引物放大，該引物係在嚴厲之雜化條件下專一性地雜化至上述T1R順序。

特定言之，此等"T1R"包括味覺受體GPCR，被稱為hT1R1、hT1R2、hT1R3、rT1R1、rT1R2、rT1R3、mT1R1、mT1R2及mT1R3，具有已知或揭示於例如2002年6月26日提出申請之美國專利序號10/179,373、2001年4月5日提出申請之美國專利序號09/799,629及2002年1月3日提出申請之美國專利序號10/035,045中之核酸順序與胺基酸順序，及其變型、對偶基因、突變體、正交類似物及嵌合體，其係專一性地結合及/或回應甜、鮮味或任何其他化學感官相關配位體，包括活化劑、抑制劑及增強劑。T1R亦包括被表現在人類或其他哺乳動物中之味覺受體GPCR，例如與味覺及/或胃腸系統之一部份有關聯之細胞，包括(而無任何限制)食道、胃、腸(小與大)、結腸、肝臟、膽道、胰臟、膽囊等。T1R多肽亦包含嵌合順序，衍生自特定T1R多肽之部份，譬如不同物種之T1R1、T1R2或T1R3，或藉由合併不同T1R之部份，其中此種嵌合T1R順序係經合併以產生功能性甜或鮮味味覺受體。例如，嵌合T1R可包含一種T1R之胞外區域，意即T1R1或T1R2，與另一種T1R之跨膜區域，無論是T1R1或T1R2。

於表面形態上，某些化學感官GPCR具有"N-末端功能部位"；"胞

外功能部位"，"跨膜功能部位"，包含七個跨膜區域，及其相應之細胞質與胞外圈環，"細胞質區域"及"C-末端區域" (參閱，例如Hoon等人, *Cell* 96 : 541-51 (1999) ; Buck等人, *Cell* 65 : 175-87 (1991))。此等區域可於結構上使用熟諳此藝者已知之方法確認，譬如會確認疏水性與親水性功能部位之順序分析程式(參閱，例如Stryer, *Biochemistry* (第3版1988) ; 亦參閱多種網際網路為基礎之順序分析程式之任一種，譬如在dot.imgen.bcm.tmc.edu上所發現者)。此等區域可用於製造嵌合蛋白質，及用於本發明之活體外檢測，例如配位體結合檢測。

"胞外功能部位"因此係指自細胞膜突出，且被曝露至細胞之胞外表面之化學感官受體(例如T1R多肽)之功能部位。

此種區域係包含被曝露至細胞之胞外表面之"N-末端功能部位"，以及被曝露至細胞之胞外表面之跨膜功能部位之胞外圈環，意即在跨膜區域2與3、跨膜區域4與5及跨膜區域6與7間之胞外圈環。"N-末端功能部位"係在N-末端開始，及延伸至接近跨膜區域開始之區域。此等胞外區域係可用於活體外配位體結合檢測，均為可溶性與固相。此外，下文所述之跨膜區域亦可涉及配位體結合，無論是與胞外區域合併或單獨，且因此亦可用於活體外配位體結合檢測。

"跨膜功能部位"，其包含七個跨膜"區域"，係指位在漿膜內之化學感官受體例如T1R多肽之功能部位，且亦可包含其相應之細胞質(胞內)與胞外圈環，亦被稱為跨膜"區域"。七個跨膜區域及胞外與細胞質圈環可使用標準方法確認，如Kyte等人, *J. Mol. Biol.* 157 : 105-32 (1982))中，或在前文所述之Stryer中所述者。

"細胞質功能部位"係指面向細胞內部之化學感官受體例如T1R蛋白質之功能部位，例如"C-末端功能部位"，與跨膜功能部位之胞內圈環，例如在跨膜區域1與2、跨膜區域3與4及跨膜區域5與6間之胞內圈環。"C-末端功能部位"係指從最後一個跨膜區域之末端跨越至蛋白質



之C-末端之區域，且其通常係位於細胞質內。

"7-跨膜受體"一詞係意謂歸屬於跨膜蛋白質之超族群之多肽，該蛋白質具有跨越漿膜七次之七個區域(因此，此七個區域係被稱為"跨膜"或"TM"功能部位TM I至TM VII)。

"功能性作用"或"活性"之措辭，在用於測試會調節化學感官受體，例如增強T1R族群成員所媒介之訊息轉導，譬如甜或鮮味受體功能性作用或活性之化合物之所揭示檢測之上下文中，係包括間接或直接地於特定化學感官受體影響下之任何參數之測定，例如功能性、物理及化學作用。其包括(而無任何限制)配位體結合、離子通量上之變化、膜電位、電流、轉錄、G蛋白質結合、GPCR磷醯化作用或脫磷醯基化作用、訊息轉導、受體-配位體交互作用、第二信使濃度(例如cAMP、cGMP、IP3或胞內Ca<sup>2+</sup>)，活體外、活體內及來自活體，以及包括其他生理學作用，譬如神經遞質或激素釋出之增加或減少。

"測定功能性作用"或受體"活性"術語係意謂關於間接或直接地於化學感官受體之影響下增加或減少參數之化合物之檢測，例如功能性、物理及化學作用。此種功能性作用可藉熟諳此藝者所已知之任何方式度量，例如在光譜特徵(例如螢光、吸光率、折射率)、流體動力學(例如形狀)、層析或溶解性質上之變化，貼片夾持、電壓敏感性染料、全細胞電流、放射性同性素射流、可誘發之標記物、卵細胞化學感官受體，例如T1R基因表現；組織培養細胞化學感官受體，例如T1R表現；化學感官受體例如T1R基因之轉錄活化作用；配位體結合檢測；電壓、膜電位及電導變化；離子通量檢測；在胞內第二信使上之變化，譬如cAMP、cGMP及肌醇三磷酸鹽(IP3)；在胞內鈣含量上之變化；神經遞質釋出等。

化學感官受體例如T1R蛋白質之"抑制劑"、"活化劑"及"改質劑"係可交換地使用，以指稱抑制、活化或調節分子，其係使用關於化學

感官訊息轉導之活體外與活體內檢測所確認，例如配位體、催動劑、拮抗劑，及其同系物與擬似物。抑制劑為例如會結合至味覺轉導，部份或完全阻斷刺激，降低、阻止、延遲活化作用，使味覺轉導失活、脫敏或向下調節之化合物，例如拮抗劑。活化劑為例如會結合至化學感官訊息轉導、刺激、增加、打開、促進、幫助、增強活化作用、敏化或向上調節化學感官訊息轉導之化合物，例如催動劑。改質劑包括以下化合物，其係例如直接或間接改變受體之活性，或受體與其配位體例如受體配位體之交互作用，且視情況結合至活化劑或抑制劑，或與其交互作用；G蛋白質；激酶(例如視紫質激酶與 $\beta$ 腎上腺素能受體激酶之同系物，其係涉及受體之失活與脫敏作用)；及制止素，其亦會使受體失活與脫敏。改質劑包括化學感官受體例如T1R族群成員之以基因方式改質之變型，例如具有經改變之活性，以及天然生成與合成之配位體、拮抗劑、催動劑、小化學分子等。於本文中使用之"化學感官受體配位體改質劑"一詞包括化學感官受體配位體增強劑。於本發明中，其包括(而無任何限制)甜味配位體(催動劑或拮抗劑)、鮮味配位體(催動劑與拮抗劑)、甜味增強劑與鮮味增強劑，及甜味或鮮味抑制劑。

"增強劑"於本文中係指會調節(增加)特定受體，較佳為化學感官受體，例如T1R2/T1R3受體或T1R1/T1R3受體之活化作用，但其獨自不會造成特定受體之實質活化作用之化合物。此處，此種增強劑係藉由其配位體增強化學感官受體之活化作用。典型上，"增強劑"係對特定配位體為專一，意即其不會藉由特定化學感官配位體或與其密切相關之配位體以外之化學感官配位體，增強化學感官受體之活化作用。

"推斷增強劑"於本文中係指一種化合物，使用本文中所述之檢測，例如經由電腦模擬或未經由，經確認為潛在增強劑，但該增強劑活性尚未於活體內被確認，例如在適當味覺試驗中。

"多肽"、"肽"及"蛋白質"術語係可於本文中交換使用，以指稱胺基

酸殘基之聚合體。此等術語係適用於其中一或多個胺基酸殘基為其相應天然生成胺基酸之人工化學擬似物之胺基酸聚合體，以及適用於天然生成之胺基酸聚合體與非天然生成之胺基酸聚合體。

本文中所述之"胞外功能部位"與化學感官受體，例如T1R受體區域或組合物，亦包括"類似物"或"保守變型"及"擬似物"("擬肽")，具有實質上相應於舉例順序之結構與活性。因此，"保守變型"或"類似物"或"擬似物"術語係指具有經修改之胺基酸順序之多肽，以致此等變化不會實質上改變多肽(保守變型)之結構及/或活性，如本文定義。其包括胺基酸順序之保守地修改之變型，意即對蛋白質活性並不重要之殘基之胺基酸取代、增加或缺失，或胺基酸被具有類似性質(例如酸性、鹼性、帶正或負電荷、極性或非極性等)之殘基之取代，以致即使是重要之胺基酸之取代亦不會實質上改變結構及/或活性。

更特定言之，"經保守地修改之變型"係適用於胺基酸與核酸順序兩者。關於特定核酸順序，經保守地修改之變型係指會使相同或基本上相同之胺基酸順序編碼之核酸，或在該核酸不會使胺基酸順序編碼之情況下，指基本上相同之順序。由於遺傳密碼之簡併性，故很大數目於功能上相同之核酸會使任何特定蛋白質編碼。

例如，密碼子GCA、GCC、GCG及GCU全部均會使胺基酸丙胺酸編碼。因此，在其中丙胺酸係藉由密碼子指定之每個位置上，此密碼子可被改變成任何上述相應之密碼子，而不會改變經編碼之多肽。

此種核酸變型為"寂靜變型"，其係為經保守地修改變型之一種物種。本文中使多肽編碼之每個核酸順序亦描述核酸之每個可能寂靜變型。熟諳者將明瞭的是，在核酸中之各密碼子(惟AUG與TGG除外，該AUG通常為對甲硫胺酸之唯一密碼子，該TGG通常為對色胺酸之唯一密碼子)可經修改以產生功能上相同之分子。因此，會使多肽編碼之核酸之各寂靜變型係隱含於各所述之順序中。

提供功能上類似之胺基酸之保守取代表係為此項技藝中所習知。例如，選擇保守取代之一份舉例指引係包括(原始殘基，接著為舉例之取代)：ala/gly或ser；arg/lys；asn/gln或his；asp/glu；cys/ser；gln/asn；gly/asp；gly/ala或pro；his/asn或gln；ile/leu或val；leu/ile或val；lys/arg或gln或glu；met/leu或tyr或ile；phe/met或leu或tyr；ser/thr；thr/ser；trp/tyr；tyr/trp或phe；val/ile或leu。替代之舉例指引係利用下列六個組群，各含有對彼此為保守取代之胺基酸：1)丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)；2)天門冬胺酸(D)、麩胺酸(E)；3)天冬素(N)、麩醯胺(Q)；4)精胺酸(R)、離胺酸(I)；5)異白胺酸(I)、白胺酸(L)、甲硫胺酸(M)、纈胺酸(V)；及6)苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)、色胺酸(W)；(亦參閱例如 Creighton, Proteins, W. H. Freeman 公司(1984)；Schultz與 Schimer, 蛋白質結構之原理, Springer-Verlag (1979))。熟諳此藝者將明瞭的是，上文所確認之取代並非唯一可能之保守取代。例如，對於一些目的而言，吾人可視所有帶有電荷之胺基酸為彼此之保守取代，不管其係為正或負。此外，在經編碼之順序中改變、添加或刪除單一胺基酸或小百分比胺基酸之個別取代、刪除或添加，亦可被視為"經保守地修改之變型"。

"擬似物"與"擬肽"術語係指一種合成化合物，其具有多肽之實質上相同結構及/或功能特徵，例如T1R2或T1R1之胞外功能部位或與其有關之任何區域。擬似物可無論是完全由胺基酸之合成非天然類似物所組成，或可為胺基酸之部份天然肽胺基酸與部份非天然類似物之嵌合分子。擬似物亦可併入任何數量之天然胺基酸保守取代，只要此種取代亦不會實質上改變擬似物之結構及/或活性即可。

與本發明保守變型之多肽一樣，例行實驗術將測定擬似物是否在本發明之範圍內，意即其結構及/或功能不會實質上被改變。多肽擬似物組成可含有非天然結構成份之任何組合，其典型上係來自三種結構

基團：a)天然醯胺鍵("肽鍵")鏈結以外之殘基連結基團；b)替代天然生成胺基酸殘基之非天然殘基；或c)會引致二級結構擬似性，意即引致二級結構或使其安定化之殘基，例如 $\beta$ 圈、 $\gamma$ 圈、 $\beta$ 薄片、 $\alpha$ -環繞形構形等。當所有或一部份多肽之殘基係藉由天然肽鍵以外之化學方式接合時，其可以擬似物為特徵。個別擬肽殘基可藉由肽鍵、其他化學鍵或偶合方式接合，譬如戊二醛、N-羥基琥珀醯亞胺酯類、雙官能性順丁烯二醯亞胺、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)或N,N'-二異丙基碳化二亞胺(DIC)。可為對傳統醯胺鍵("肽鍵")鏈結之一種替代方式之連結基團，包括例如酮基亞甲基(例如-C(O)-CH<sub>2</sub>-對-C(O)-NH-)、胺基亞甲基-CH<sub>2</sub>(NH)-、次乙基、烯烴-CH=CH-、醚-CH<sub>2</sub>O-、硫醚-CH<sub>2</sub>S-、四唑(CN<sub>4</sub>)、噻唑、逆醯胺、硫醯胺或酯(參閱，例如胺基酸、肽及蛋白質之史巴托拉(Spatola)化學與生物化學，第7卷，267-357, Marcell Dekker, 肽主鏈改質, NY (1983))。多肽亦可以擬似物為特徵，其係經由含有所有或一些非天然殘基取代天然生成之胺基酸殘基；非天然殘基係充分地描述於科學與專利文獻中。

"烷基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指飽和或不飽和、分枝狀、直鏈或環狀單價烴基，藉由從母烴、烯烴或炔烴之單一碳原子移除一個氫原子所衍生。"烷基"一詞包括如下文定義之"環烷基"。典型烷基包括但不限於甲基；乙基類，譬如乙烷基、乙烯基、乙炔基；丙基類，譬如丙-1-基、丙-2-基、環丙-1-基、丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、環丙-1-烯-1-基；環丙-2-烯-1-基、丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等；丁基類，譬如丁-1-基、丁-2-基、2-甲基-丙-1-基、2-甲基-丙-2-基、環丁-1-基、丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、環丁-1-烯-1-基、環丁-1-烯-3-基、環丁-1,3-二烯-1-基、丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等。"烷基"一詞係特別

意欲包括具有任何程度或含量之飽和之基團，意即僅具有碳-碳單鍵之基團，具有一或多個碳-碳雙鍵之基團，具有一或多個碳-碳參鍵之基團，及具有碳-碳單、雙及參鍵之混合物之基團。在特定程度之飽和係為所意欲之情況下，係使用"烷基"、"烯基"及"炔基"措辭。在一些具體實施例中，烷基包含1至20個碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基)。在其他具體實施例中，烷基包含1至10個碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基)。於又其他具體實施例中，烷基包含1至6個碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。應注意的是，當烷基進一步連接至另一個原子時，其係變成"次烷基"。換言之，"次烷基"一詞係指二價烷基。例如，-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>為乙基，而-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-為次乙基。意即，"次烷基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指飽和或不飽和、分枝狀、直鏈或環狀二價烴基，藉由從母烷烴、烯烴或炔烴之單一碳原子或兩個不同碳原子移除兩個氫原子所衍生。"次烷基"一詞包括如下文定義之"次環烷基"。"次烷基"一詞係特別意欲包括具有任何程度或含量之飽和之基團，意即僅具有碳-碳單鍵之基團，具有一或多個碳-碳雙鍵之基團，具有一或多個碳-碳參鍵之基團，及具有碳-碳單、雙及參鍵之混合物之基團。在特定程度之飽和係為所意欲之情況下，係使用"次烷基"、"次烯基"及"次炔基"措辭。在一些具體實施例中，次烷基包含1至20個碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>次烷基)。在其他具體實施例中，次烷基包含1至10個碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>次烷基)。於又其他具體實施例中，次烷基包含1至6個碳原子(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>次烷基)。

"烷基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指飽和分枝狀、直鏈或環狀烷基，藉由從母烷烴之單一碳原子移除一個氫原子所衍生。"烷基"一詞包括如下文定義之"環烷基"。典型烷基包括但不限於甲基；乙烷基；丙基類，譬如丙-1-基、丙-2-基(異丙基)、環丙-1-基等；丁基類，譬如丁-1-基、丁-2-基(第二-丁基)、2-甲基-丙-1-基(異丁基)、2-甲基-丙-2-基(第三-丁基)、環丁-1-基等。

"烯基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指具有至少一個碳-碳雙鍵之不飽和分枝狀、直鏈或環狀烷基，藉由從母烯烴之單一碳原子移除一個氫原子所衍生。"烯基"一詞包括如下文定義之"環烯基"。此基團可呈環繞雙鍵之無論是順式或反式構形。典型烯基包括但不限於乙烯基；丙烯基類，譬如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基、環丙-1-烯-1-基；環丙-2-烯-1-基；丁烯基類，譬如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、環丁-1-烯-1-基、環丁-1-烯-3-基、環丁-1,3-二烯-1-基等。

"炔基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指具有至少一個碳-碳參鍵之不飽和分枝狀、直鏈或環狀烷基，藉由從母炔烴之單一碳原子移除一個氫原子所衍生。典型炔基包括但不限於乙炔基；丙炔基類，譬如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基等；丁炔基類，譬如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基等。

"烷氧基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指式-O-R<sup>199</sup>基團，其中R<sup>199</sup>為如本文定義之烷基或經取代之烷基。

"醯基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指基團-C(O)R<sup>200</sup>，其中R<sup>200</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，如本文定義。代表性實例包括但不限於甲醯基、乙醯基、環己羰基、環己基甲基羰基、苯甲醯基、苄基羰基等。

"芳基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指單價芳族烴基，藉由從如本文定義母芳族環系統之單一碳原子移除一個氫原子所衍生。典型芳基包括但不限於衍生自萘烯蔥、萘烯萘、萘烯菲、蔥、萘、蒽、苯、蒾、六苯并苯、螢蔥、萸、六苯環、六苯、六沙林(hexalene)、as-蒾萸、s-蒾萸、氫蒾、蒾、萘、八苯環、八苯、八塔林(octalene)、歐瓦林(ovalene)、

戊-2,4-二烯、五苯環、雙伍圓、五苯、茛、蒽、菲、蒹、卞、蒗、苒、玉紅省、苯并菲、三萜等之基團。在一些具體實施例中，芳基包含6至20個碳原子(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基)。在其他具體實施例中，芳基包含6至15個碳原子(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>芳基)。於又其他具體實施例中，芳基包含6至15個碳原子(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)。

"芳烷基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指非環狀烷基，其中結合至碳原子，典型上為末端或sp<sup>3</sup>碳原子之氫原子之一，係被如本文定義之芳基置換。典型芳烷基包括但不限於苄基、2-苯基乙-1-基、2-苯基乙烯-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基乙烯-1-基、萘并苄基、2-萘并苯基乙-1-基等。在特定烷基部份基團係為所意欲之情況下，係使用命名法芳基烷基、芳烯基及/或芳基炔基。在一些具體實施例中，芳烷基為(C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>)芳烷基，例如芳烷基之烷基、烯基或炔基部份基團為(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)烷基，且芳基部份基團為(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)芳基。在其他具體實施例中，芳烷基為(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)芳烷基，例如芳烷基之烷基、烯基或炔基部份基團為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基，且芳基部份基團為(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)芳基。於又其他具體實施例中，芳烷基為(C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>)芳烷基，例如芳烷基之烷基、烯基或炔基部份基團為(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)烷基，且芳基部份基團為(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基。

"環烷基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指飽和或不飽和環狀烷基，如本文定義。同樣地，"次環烷基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指飽和或不飽和環狀次烷基，如本文定義。在特定程度之飽和係為所意欲之情況下，係使用命名法"環烷基"、"環烯基"或"環炔基"。典型環烷基包括但不限於衍生自環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷等之基團。在一些具體實施例中，環烷基包含3至10個環原子(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基)。在其他具體實施例中，環烷基包含3至7個環原子(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)。環烷基可進一步被一或多個包括但不限於N、P、O、S及Si之雜原子取代，該雜原子係經由單價或多價鍵結連接至環烷基之



碳原子。

"雜烷基"、"雜烷烴基"、"雜烯基"及"雜炔基"，本身或作為其他取代基之一部份，係個別指烷基、烷烴基、烯基及炔基，其中一或多個碳原子(及視情況為任何結合之氫原子)係各互相獨立地被相同或不同之雜原子或雜原子基團置換。同樣地，"雜次烷基"、"雜次烷烴基"、"雜次烯基"及"雜次炔基"，本身或作為其他取代基之一部份，係個別指次烷基、次烷烴基、次烯基及次炔基基團，其中一或多個碳原子(及視情況為任何結合之氫原子)係各互相獨立地被相同或不同之雜原子或雜原子基團置換。可置換碳原子之典型雜原子或雜原子基團，包括但不限於-O-、-S-、-N-、-Si-、-NH-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)NH-、-S(O)<sub>2</sub>NH-等，及其組合。雜原子或雜原子基團可被放置在烷基、烯基或炔基之任何內部位置處。可被包含在此等基團中之典型雜原子基團，包括但不限於-O-、-S-、-O-O-、-S-S-、-O-S-、-NR<sup>201</sup>R<sup>202</sup>-、=N-N=、-N=N-、-N=N-NR<sup>203</sup>R<sup>204</sup>-、-PR<sup>205</sup>-、-P(O)<sub>2</sub>-、-POR<sup>206</sup>-、-O-P(O)<sub>2</sub>-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-SnR<sup>207</sup>R<sup>208</sup>-等，其中R<sup>201</sup>、R<sup>202</sup>、R<sup>203</sup>、R<sup>204</sup>、R<sup>205</sup>、R<sup>206</sup>、R<sup>207</sup>及R<sup>208</sup>係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基。

"環雜烷基"或"雜環基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指飽和或不飽和環狀烷基，其中一或多個碳原子(及視情況為任何結合之氫原子)係獨立被相同或不同之雜原子置換。同樣地，"環雜次烷基"，單獨或作為另一個取代基之一部份，係指飽和或不飽和環狀次烷基，其中一或多個碳原子(及視情況為任何結合之氫原子)係獨立被相同或不同之雜原子置換。環雜烷基可進一步被一或多個包括但不限於N、P、O、S及Si之雜原子取代，該雜原子係經由單價或多價鍵結連接

至環雜烷基之碳原子。置換碳原子之典型雜原子包括但不限於N、P、O、S、Si等。在特定程度之飽和係為所意欲之情況下，係使用命名法"環雜烷基"或"環雜烯基"。典型環雜烷基包括但不限於衍生自環氧化物、一氮三環、環硫乙烷、四氫咪唑、嗎福啉、六氫吡啶、六氫吡啶、四氫吡啶、四氫吡咯酮、吡啶等之基團。在一些具體實施例中，環雜烷基包含3至10個環原子(3-10員環雜烷基)。在其他具體實施例中，環雜烷基包含5至7個環原子(5-7員環雜烷基)。環雜烷基可在雜原子例如氮原子上，被(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基取代。作為特殊實例，N-甲基-四氫咪唑基、N-甲基-嗎福啉基、N-甲基-六氫吡啶基、N-甲基-六氫吡啶基、N-甲基-四氫吡啶基及N-甲基-四氫吡咯基係被包含在"環雜烷基"之定義內。環雜烷基可經由環碳原子或環雜原子連接至此分子之其餘部份。

"化合物"係指被本文中所揭示之結構式所涵蓋之化合物，且包括在此等化學式內之任何特定化合物，其結構係揭示於本文中。化合物可無論是經由其化學結構及/或化學名稱確認。當化學結構與化學名稱衝突時，化學結構係決定化合物之身分。本文中所述之化合物可含有一或多個對掌中心及/或雙鍵，因此可以立體異構物存在，譬如雙鍵異構物(意即幾何異構物)、對掌異構物或非對映異構物。因此，本文中所描繪之化學結構係涵蓋所示化合物之所有可能對掌異構物與立體異構物，包括立體異構物上純形式(例如幾何學上純、對掌異構上純或非對映異構上純)，及對掌異構與立體異構混合物。對掌異構與立體異構混合物可被解析成其成份對掌異構物或立體異構物，使用熟練技師所習知之分離技術或對掌性合成技術。化合物亦可以數種互變異構形式存在，包括烯醇形式、酮基形式及其混合物。因此，本文中所描繪之化學結構係涵蓋所示化合物之所有可能互變異構形式。所述之化合物亦包括以同位素方式標識之化合物，其中一或多個原子具有原子質量不同於天然中習用上所發現之原子質量。可被併入本發明化合物中之





咯、吡咯咩、喹啉、喹啉、喹咩、喹啉、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩、三唑、二苯并哌喃等。

"病患"包括人類。"人類"與"病患"術語可於本文中交換使用。

"藥學上可接受"係指適合用於與人類與動物之組織接觸，而無不當毒性、刺激性、過敏性回應等，伴隨著合理利益/風險比，及在安全可靠醫學判斷之範圍內對於其所意欲之用途為有效。

"防止"或"預防"係指降低染上疾病或病症之危險(意即造成疾病之至少一種臨床徵候不會在可能曝露至或易罹患疾病但尚未經歷或顯示該疾病徵候之病患中發展)。

"保護基"係指原子之基團群，當被連接至分子中之反應性官能基時，其會遮蔽、降低或阻止官能基之反應性。保護基之實例可參閱Green等人，"有機化學上之保護基"，(Wiley, 第2版, 1991)，與Harrison等人，"合成有機方法綱要"，第1-8卷(John Wiley & Sons, 1971-1996)。代表性胺基保護基包括但不限於甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苄基、苄氧羰基("CBZ")、第三-丁氧羰基("Boc")、三甲基矽烷基("TMS")、2-三甲基矽烷基-乙烷磺醯基("SES")、三苯甲基與經取代之三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-芴基甲基氧基羰基("FMOC")、硝基-羧基氧基羰基("NVOC")等。代表性羥基之保護基包括但不限於其中羥基無論是經醯基化或烷基化者，譬如苄基，及三苯甲基醚類，以及烷基醚類、四氫哌喃基醚類、三烷基矽烷基醚類及烯丙基醚類。

"醣環"亦被稱為糖環，且包括單醣、雙醣及多醣環。醣環較佳為單醣環。單醣之實例包括葡萄糖(右旋糖)、果糖、半乳糖、木糖及核糖。所謂"醣環之衍生物"係指非天然或人工醣環，其中立體化學中心係部份或完全不同於天然醣環。

"鹽"係指化合物之鹽，其具有母體化合物之所要藥理學活性。此種鹽包括：(1)與無機酸類形成之酸加成鹽，該酸類譬如鹽酸、氫溴酸、

硫酸、硝酸、磷酸等；或與有機酸類形成者，該酸類譬如醋酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥苯甲醯基)苯甲酸、桂皮酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環并[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、3-苯基丙酸、三甲基醋酸、第三丁基醋酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、麩胺酸、萘酚甲酸、柳酸、硬脂酸、黏康酸等；或(2)當存在於母體化合物中之酸性質子係被金屬離子置換時所形成之鹽，例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子；或與有機鹼配位，該有機鹼譬如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺等。

"溶劑合物"係意謂藉由溶劑化合作用(溶劑分子與溶質之分子或離子之結合)所形成之化合物，或一種聚集體，其包含溶質離子或分子，意即本發明化合物，與一或多種溶劑分子。當水為溶劑時，其相應之溶劑合物為"水合物"。

"N-氧化物"，亦稱為胺氧化物或胺-N-氧化物，係意謂經由本發明化合物之胺基之氧化作用，衍生自本發明化合物之化合物。N-氧化物典型上含有官能基 $R_3N^+-O^-$ (有時被書寫成 $R_3N=O$ 或 $R_3N\rightarrow O$ )。

"經取代"，當用以修飾特定基團或原子團時，係意謂該特定基團或原子團之一或多個氫原子係各互相獨立地被相同或不同之取代基置換。可用於取代特定基團或原子團中之飽和碳原子之取代基，包括但不限於 $-R^a$ 、鹵基、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $=S$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $=NR^b$ 、 $=N-OR^b$ 、三鹵甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2NR^b$ 、 $-S(O)_2O^-$ 、 $-S(O)_2OR^b$ 、 $-OS(O)_2R^b$ 、 $-OS(O)_2O^-$ 、 $-OS(O)_2OR^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OR^b)(OR^b)$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(NR^b)R^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OR^b$ 、

-C(S)OR<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>b</sup>、-OC(S)R<sup>b</sup>、-OC(O)O<sup>-</sup>、-OC(O)OR<sup>b</sup>、-OC(S)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)O<sup>-</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>及-NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>，其中R<sup>a</sup>係選自包括烷基、環烷基、雜烷基、環雜烷基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基；各R<sup>b</sup>係獨立為氫或R<sup>a</sup>；且各R<sup>c</sup>係獨立為R<sup>b</sup>，或者，兩個R<sup>c</sup>可和彼等所結合之氮原子一起採用，形成4-、5-、6-或7-員環雜烷基，其可視情況包含1至4個相同或不同之其他雜原子，選自包括O、N及S。作為特殊實例，-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>係意謂包括-NH<sub>2</sub>、-NH-烷基、N-四氫吡咯基及N-嗎福啉基。作為另一項特殊實例，經取代之烷基係意謂包括-次烷基-O-烷基、-次烷基-雜芳基、-次烷基-環雜烷基、-次烷基-C(O)OR<sup>b</sup>、-次烷基-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>及-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>3</sub>。一或多個取代基和彼等所結合之原子一起採用，可形成環狀環，包括環烷基與環雜烷基。

同樣地，可用於取代特定基團或原子團中之不飽和碳原子之取代基，包括但不限於-R<sup>a</sup>、鹵基、-O<sup>-</sup>、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-S<sup>-</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、三鹵甲基、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>、-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>b</sup>)(O<sup>-</sup>)、-P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>)、-C(O)R<sup>b</sup>、-C(S)R<sup>b</sup>、-C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>、-C(O)O<sup>-</sup>、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C(s)OR<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>b</sup>、-OC(S)R<sup>b</sup>、-OC(O)O<sup>-</sup>、-OC(O)OR<sup>b</sup>、-OC(S)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)O<sup>-</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>及-NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>，其中R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及R<sup>c</sup>均如前文定義。

可用於取代雜烷基與環雜烷基中之氮原子之取代基，包括但不限於-R<sup>a</sup>、-O<sup>-</sup>、-OR<sup>b</sup>、-SR<sup>b</sup>、-S<sup>-</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、三鹵甲基、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>、

-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>b</sup>、-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>b</sup>)(O<sup>-</sup>)、-P(O)(OR<sup>b</sup>)(OR<sup>b</sup>)、-C(O)R<sup>b</sup>、  
 -C(S)R<sup>b</sup>、-C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C(S)OR<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、  
 -C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)R<sup>b</sup>、-OC(S)R<sup>b</sup>、-OC(O)OR<sup>b</sup>、-OC(S)OR<sup>b</sup>、  
 -NR<sup>b</sup>C(O)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)R<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(O)OR<sup>b</sup>、-NR<sup>b</sup>C(S)OR<sup>b</sup>、  
 -NR<sup>b</sup>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)R<sup>b</sup>及-NR<sup>b</sup>C(NR<sup>b</sup>)NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>，其中R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及R<sup>c</sup>  
 均如前文定義。

得自上文清單，可用於取代其他特定基團或原子之取代基，係為熟諳此藝者所明瞭。

用以替代特定基團之取代基可進一步經取代，典型上以選自上文所指定各種基團之一或多個相同或不同之基團。

任何疾病或病症之"進行治療"或"治療作業"，在一些具體實施例中，係指改善疾病或病症(意即遏制或降低疾病或其至少一個臨床徵候之發展)。在其他具體實施例中，"進行治療"或"治療作業"係指改善至少一種物理參數，其可能不被病患所辨識。在又其他具體實施例中，"進行治療"或"治療作業"係指抑制疾病或病症，無論是以物理方式(例如可辨識病徵之安定化作用)、以生理學方式(例如物理參數之安定化作用)或兩者。在又其他具體實施例中，"進行治療"或"治療作業"係指延遲此疾病或病症之展開。

"治療上有效量"係意謂化合物當被投予病患以治療疾病時，係足以達成對該疾病之此種治療之量。"治療上有效量"係依化合物、疾病及其嚴重性，以及待治療病患之年齡、體重等而改變。

"媒劑"係指化合物與其一起投予之稀釋劑、佐劑、賦形劑或載劑。

本發明係至少一部份以下述發現為基礎，化學感官受體之胞外功能部位，例如Venus flytrap功能部位，尤其是在Venus flytrap功能部位內之一或多個交互作用位置，係為化合物或其他實體調節化學感官受體及/或其配位體之適當標的。因此，本發明係提供關於確認化學感官



受體改質劑以及化學感官受體配位體改質劑之篩檢方法。此外，本發明係提供能夠調節化學感官受體以及化學感官受體配位體之化合物與組合物。

根據本發明之一方面，係提供篩檢化學感官受體改質劑之方法，其方式是測定待測實體是否適合與化學感官受體，經由化學感官受體之胞外功能部位，例如化學感官受體之Venus flytrap功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用。根據本發明之另一方面，係提供篩檢化學感官受體配位體改質劑之方法，其方式是測定待測實體是否適合與化學感官受體，及視情況為其配位體，經由胞外功能部位，例如化學感官受體之Venus flytrap功能部位內之一或多個交互作用位置，視情況於化學感官受體配位體存在下交互作用。

一般而言，化學感官受體之胞外功能部位係指化學感官受體之胞外胺基末端，且通常包括配位體-結合功能部位與半胱胺酸富含鏈結功能部位，其係連接配位體-結合功能部位與蛋白質之其餘部份。在種類C GPCR中，配位體結合功能部位通常係被稱為Venus flytrap功能部位，其結構已例如使用X-射線結晶學闡明。

Venus flytrap功能部位典型上包含藉由形成可撓性"鉸鏈"區域之三條股鏈所連接之兩個相對較堅硬裂片。於配位體不存在下，Venus flytrap功能部位傾向於採用具有良好分開裂片之開放構形，以及具有較靠近在一起之裂片之閉合構形。

在一項實例中，Venus flytrap功能部位包含一個區域，從人類T1R1之胺基酸36至胺基酸509、人類T1R2之胺基酸31至胺基酸507及/或人類T1R3之胺基酸35至胺基酸511。

本發明之Venus flytrap功能部位包括任何配位體結合功能部位或配位體交互作用功能部位在化學感官受體之胞外功能部位內。於一項具體實施例中，本發明之Venus flytrap功能部位包括T1R族群之一個成

員之任何配位體結合功能部位。於另一項具體實施例中，本發明之 Venus flytrap 功能部位包括化學感官受體之任何胞外功能部位，具有包含兩個藉由鉸鏈區域所連接之裂片之結構。於又另一項具體實施例中，本發明之 Venus flytrap 功能部位包括任何功能部位，其係相應於包括人類 T1R1 之胺基酸 36 至胺基酸 509、人類 T1R2 之胺基酸 31 至胺基酸 507 及/或人類 T1R3 之胺基酸 35 至胺基酸 511 之區域之結構及/或功能。於又另一項具體實施例中，本發明之 Venus flytrap 功能部位包括 T1R1、T1R2 及/或 T1R3 之任何配位體結合功能部位，以及其任何多晶變型、對偶基因或突變型。關於 T1R1 與 T1R2 之多晶變型之舉例說明係示於圖 1-4 中。

根據本發明，化學感官受體可為與化學感官知覺或化學感官配位體觸發訊息轉導有關聯之任何受體，例如經由被表現在味蕾、胃腸道等中之味覺受體或味覺相關受體。於一項具體實施例中，化學感官受體為歸屬於 7-跨膜受體超族群或 G 蛋白質偶合受體 (GPCR) 之受體。於另一項具體實施例中，化學感官受體為經由一或多種 G 蛋白質進行訊息轉導之受體。於又另一項具體實施例中，化學感官受體為歸屬於 GPCR 之族群 C 或種類 C 之受體。於又另一項具體實施例中，化學感官受體為歸屬於 T1R 族群之受體。於又另一項具體實施例中，化學感官受體為 T1R1、T1R2、T1R3 之受體，或其等效物或變異物或其組合。於又再另一項具體實施例中，化學感官受體為 T1R2 與 T1R3 之異種二聚體，或其等效物或變異物。

根據本發明，在化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之交互作用位置可為一或多個交互作用殘基或三次元交互作用空間或其組合。於一項具體實施例中，本發明之交互作用位置係在 T1R2 之 Venus flytrap 功能部位內。於另一項具體實施例中，本發明之交互作用位置係在 T1R3 之 Venus flytrap 功能部位內。於又另一項具體實施例中，本

發明之交互作用位置係在T1R2與T1R3兩者之Venus flytrap功能部位內。

通常此種交互作用位置可藉由此項技藝中已知或後來所發現之任何適當方式測定。例如，此種交互作用位置可以電腦模型製作為基礎測得，例如使用軟體，譬如Homology或Modeller (藉由Accelrys公司)，以建構化學感官受體Venus flytrap功能部位之三次元同系性模式，例如以同系Venus flytrap功能部位之晶體結構為基礎之T1R2及/或T1R3 Venus flytrap功能部位。

此種交互作用位置亦可例如以X-射線結晶學，及自其所測得化學感官受體之三次元結構為基礎測定，例如T1R2、T1R3或T1R2/T1R3異種二聚體。或者，例如，此種交互作用位置可以分子機械技術為基礎測定，例如常態模式分析、圈環產生技術、Monte Carlo及/或分子動態學模擬，以探查Venus flytrap功能部位之移動與替代構形，停泊模擬，以使候選受體配位體與候選受體配位體改質劑停泊進入此等模式中，或進入化學感官受體例如T1R1與T1R2之實驗上所測得之結構中。

此外，例如此種交互作用位置可以致突變為基礎測定，例如位置引導致突變，或已知或後來所發現之兩種或多種適當方法之組合，例如本文中所述之方法。

在一項實例中，此種交互作用位置係位於化學感官受體例如T1R2之一部份中，且可於化學感官受體例如T1R3之其他部份存在或不存在下測定。在另一項實例中，此種交互作用位置可於化學感官受體改質劑及/或化學感官受體配位體改質劑存在或不存在下測定。

於一項具體實施例中，在化學感官受體之Venus flytrap功能部位內之交互作用位置包含化學感官受體之Venus flytrap功能部位之一或多個交互作用殘基。根據本發明，化學感官受體之Venus flytrap功能部位之交互作用殘基為與化學感官受體及化學感官受體改質劑或化學感

官受體配位體改質劑或兩者間之任何直接或間接交互作用有關聯之殘基。

在一項實例中，本發明之交互作用殘基包括與化學感官受體改質劑及化學感官受體間之交互作用有關聯之化學感官受體之任何殘基。在另一項實例中，本發明之交互作用殘基包括與化學感官受體配位體改質劑及化學感官受體間之交互作用有關聯之化學感官受體之任何殘基。於又另一項實例中，本發明之交互作用殘基包括與化學感官受體、化學感官受體改質劑及化學感官受體配位體改質劑間之交互作用有關聯之化學感官受體之任何殘基。

於又另一項實例中，本發明之交互作用殘基包括與化學感官受體及甜風味實體間之交互作用有關聯之化學感官受體之任何殘基，該甜風味實體例如任何天然或合成之甜風味化合物，包括(而無任何限制)無熱量甜風味化合物、經降低熱量之甜風味化合物、非標的熱量之甜風味化合物等。舉例之甜風味化合物包括但不限於環己烷胺基磺酸、蒙葛洛苷(mogroside)、榕格糖、麥芽糖、半乳糖、甘露糖、蔗糖、果糖、乳糖、天冬醯苯丙胺酸甲酯、新塔美(neotame)及其他天冬醯苯丙胺酸甲酯衍生物、糖精、蘇可洛糖、乙醯二甲磺胺K、葡萄糖、赤絲藻醇、D-色胺酸、甘胺酸、甘露醇、花楸醇、麥芽糖醇、乳糖醇、異麥芽糖、氫化葡萄糖糖漿(HGS)、氫化澱粉水解物(HSH)、斯替維苷、瑞包苷(rebaudioside) A及其他甜史提維亞(Stevia)為基礎之糖苷、阿利塔美(alitame)、卡瑞拉美(carrelame)及其他胍為基礎之增甜劑、榕格糖、木糖醇、高果糖玉蜀黍糖漿等。

於又另一項實例中，本發明之交互作用殘基包括與化學感官受體及甜風味實體增強劑間之交互作用有關聯之化學感官受體之任何殘基。於又另一項實例中，本發明之交互作用殘基包括與化學感官受體、甜風味實體及甜風味實體增強劑間之交互作用有關聯之化學感官受體

之任何殘基。

在另一種情況中，本發明之交互作用殘基為在化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之殘基，其中其任何突變可造成化學感官受體活性之改變，或化學感官受體配位體對化學感官受體之衝擊，或兩者。例如，本發明之交互作用殘基可包括化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之任何殘基，其中其突變會造成可測得之改變，例如化學感官受體回應化學感官受體改質劑及/或化學感官受體配位體改質劑之活性之定性或定量改變。

於又另一個情況中，本發明之交互作用殘基為在化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之殘基，其係與化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑或兩者交互作用，或形成產出性交互作用，例如凡得瓦、疏水性原子或原子團之埋藏、氫鍵、環堆疊交互作用或鹽橋接靜電交互作用。

於又再另一個情況中，化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位之交互作用殘基可為構成 Venus flytrap 功能部位之一或多種交互作用結構成份之任何殘基，其係直接或間接與化學感官受體及化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑或兩者間之交互作用有關聯。例如，化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位結構通常包含藉由鉸鏈區域所接合之兩個裂片。構成 Venus flytrap 功能部位之交互作用結構成份之殘基可為例如構成鉸鏈區域、各裂片之內部側面之殘基，或於各裂片上之殘基，其係於 Venus flytrap 功能部位之活化或構形變化期間致使緊密接近，包括(而無任何限制)在裂片之內部表面上指向彼此或在裂片尖端上之殘基，其中殘基係部份曝露至溶劑，但仍然接近相反裂片上之殘基等。

化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位之舉例交互作用殘基包括以下之任一個或多個殘基，1)人類 T1R2 之 N143、S144 及 I167，2)人類

T1R2之S40、S144、S165、Y103、D142及P277，3)人類T1R2之K65、R383、D307、E302及D278，4)人類T1R2之I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328及S168，5)人類T1R2之N143、S144、I167、K65、R383、D307、E302、D278、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、D307、E382、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328及S168，及6)人類T1R2之N143、I167、K65、R383、D307、E302、D278、P185、T184、T326、V384、A305、I325、I306、D307、E382、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328及S168。

關於化學感官受體改質劑之化學感官受體之Venus flytrap功能部位之舉例交互作用殘基，包括以下之一或多個殘基，1)人類T1R2之N143、S144及I167，2)人類T1R2之S40、S144、S165、Y103、D142及P277，3)人類T1R2之I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328及S168，4)人類T1R2之N143與I167，5)人類T1R2之S40、S165、Y103、D142及P277，及6)人類T1R2之I167、P185、T184、T326、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328及S168。

關於甜風味實體譬如蔗糖與蘇可洛糖之化學感官受體之Venus flytrap功能部位之舉例交互作用殘基，包括人類T1R2之S40、S144、Y103、D142、P277之一或多個殘基。關於甜風味實體譬如糖精或乙醯二甲磺胺K之化學感官受體之Venus flytrap功能部位之舉例交互作用殘基，包括人類T1R2之K65、R383、D307、E302及D278之一或多個殘基。

關於化學感官受體配位體改質劑，例如化學感官受體配位體增強劑之化學感官受體之Venus flytrap功能部位之舉例交互作用殘基，包括以下之一或多個殘基，1)人類T1R2之K65、R383、D307、E302及D278，2)人類T1R2之S40、S144、S165、Y103、D142及P277，及3)人類T1R2之I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328及S168。

就本發明而論，對特定交互作用殘基之任何指稱，例如人類T1R2受體之N143，係包括所有其相應之殘基，例如1)在順序對準之任何方法中，相應於相同位置之人類或非人類T1R2之任何殘基，2)在電腦模型製作之任何方法中，於配位體或配位體改質劑存在或不存在下，相應於相同位置之人類或非人類T1R2之任何殘基，3)相應於特定交互作用殘基之結構或功能性角色之人類或非人類T1R2之任何殘基，4)人類或非人類T1R2之任何殘基，其係為特定殘基之多晶變型、對偶基因、突變型等，5)人類或非人類T1R2之任何殘基，其係為特定殘基之保守取代或經保守地修改之變型，及6)呈其經修改形式之人類或非人類T1R2之任何相應殘基，例如，特定交互作用殘基之人工化學擬似物，或未修改形式，例如天然生成之形式。

於另一項具體實施例中，在化學感官受體之Venus flytrap功能部位內之交互作用位置為在Venus flytrap功能部位內之三次元交互作用空間，其係部份或完全藉由交互作用殘基或一或多個界面定輪廓或界定，例如化學感官受體與一或多種化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑或其組合間之交互作用點、線或面。根據本發明，定出空間輪廓或作為內襯之殘基係包括任何殘基，具有一或多個經定位以致使其可有效地與化學感官受體配位體或化學感官受體配位體改質劑或兩者之原子交互作用之主鏈及/或側鏈原子。

例如，本發明之交互作用空間可為 Venus flytrap 功能部位內之任何部份或全部空間，其通常係被一或多種化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑所佔據，當此等改質劑係與化學感官受體個別或一起交互作用時。在一項實例中，本發明之交互作用空間為在 Venus flytrap 功能部位內之空間，通常被化學感官受體改質劑，例如甜風味實體所佔據。在另一項實例中，本發明之交互作用空間為在 Venus flytrap 功能部位內之空間，通常被化學感官受體配位體改質劑，例如甜風味增強劑，於化學感官受體配位體存在下所佔據。於又另一項實例中，本發明之交互作用空間為在 Venus flytrap 功能部位內之空間，通常被化學感官受體改質劑，例如甜風味實體，與化學感官受體配位體改質劑，例如甜風味實體增強劑所佔據。於又另一項實例中，本發明之交互作用空間為在 Venus flytrap 功能部位內之空間，其係被界定、成形或轉變於其中，以化學感官受體及其配位體或其配位體改質劑間之交互作用為基礎，部份或完全發生在該空間之外部。

根據本發明，化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位一般可被視為兩個藉由鉸鏈區域所接合之裂片。在化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之舉例交互作用空間包括與化學感官受體之鉸鏈區域、一或兩個裂片之內部側面、一或兩個裂片之尖端或其組合有關聯之任何空間。

在關於化學感官受體改質劑之化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之舉例交互作用空間，包括在 Venus flytrap 功能部位內藉由鉸鏈區域定輪廓或至少部份界定之任何空間。根據本發明，鉸鏈區域通常包含接近連接兩個裂片之三條股鏈之殘基。在一項實例中，鉸鏈區域包含一些殘基，係類似使催動劑與拮抗劑在一或多個 Venus flytrap 功能部位(譬如 mGluR 受體)之晶體結構中配位所發現之殘基。在另一項實例中，T1R2 之鉸鏈區域包含 T1R2 之殘基 N143、S144 及 I167。



在關於化學感官受體配位體改質劑之化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之舉例交互作用位置，包含藉由遠離鉸鏈區域之一或兩個裂片之內部側面所定輪廓或至少部份界定之任何空間，以及裂片尖端上之殘基，其係致使緊密接近另一個裂片上之殘基。

於又另一項具體實施例中，在化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之交互作用位置係為化學感官受體之一或多個交互作用殘基與交互作用空間之組合。例如，化學感官受體之交互作用位置可為與化學感官受體之一個交互作用結構成份有關聯之交互作用殘基，與鄰近該交互作用結構成份例如不小於1埃，且不大於30埃之三次元空間合併。化學感官受體之交互作用位置之另一項實例包括與化學感官受體之一個交互作用結構成份有關聯之交互作用殘基，且除了交互作用結構成份之外，合併三次元空間。

一般而言，藉由本發明所提供之篩檢方法可藉已知或後來發現之任何適當方式進行。於一項具體實施例中，藉由本發明所提供之篩檢方法係經由電腦模擬進行，例如經由"功效篩檢"，使用任何適當電腦模型製作系統，或經由化合物之特定或合理設計，使用任何適當電腦設計系統。

於另一項具體實施例中，藉由本發明所提供之篩檢方法係經由生物學檢測進行，例如化合物與化學感官受體或其片段間之交互作用之高通過量篩檢，該片段例如基因上經修改之化學感官受體或其片段，譬如化學感官受體之突變 Venus flytrap 功能部位。於又另一項具體實施例中，藉由本發明所提供之篩檢方法係經由生物學檢測與電腦模型製作及/或設計之組合進行。例如，藉由本發明所提供之篩檢方法可為電腦經設計或預篩檢化合物與化學感官受體之突變 Venus flytrap 功能部位間之交互作用之高通過量篩檢之組合。

在一項實例中，藉由本發明關於化學感官受體改質劑所提供之篩

檢方法包括測定交互作用位置，使用已知化學感官受體改質劑，例如於結構上類似吾人感興趣之化學感官受體改質劑，然後測定待測實體是否適合與化學感官受體，經由如此測得之交互作用位置交互作用。

在另一項實例中，藉由本發明關於化學感官受體改質劑所提供之篩檢方法包括測定待測實體是否適合與化學感官受體，經由預定交互作用位置交互作用，例如在篩檢之前經選擇或測定之交互作用位置，包括但不限於以已知化學感官受體改質劑或化學感官受體改質劑之所要特徵為基礎經選擇或測定。

於又另一項實例中，藉由本發明關於化學感官受體配位體改質劑所提供之篩檢方法包括測定關於化學感官受體配位體之停泊位置，及隨後測定待測實體是否適合與化學感官受體配位體，經由在明白化學感官受體配位體之停泊後所選擇之交互作用位置交互作用。根據本發明，停泊程序可包括任何已知或後來發現之方法。例如，停泊可為一種程序，其中分子之質量中心、取向及內部自由度係經修改，以使彼等吻合至結構模型中之預定空間。在一項實例中，停泊可為一種程序，其包括使化學感官受體配位體相對於化學感官受體結構模型平移與旋轉，例如化學感官受體模式之 Venus flytrap 功能部位，而同時調整化學感官受體配位體之內部扭轉角度，以使其吻合至化學感官受體之交互作用位置。廣泛使用之停泊程式之實例為得自 Schrodinger 公司之 GLIDE。

於又另一項實例中，藉由本發明關於化學感官受體配位體改質劑所提供之篩檢方法包括測定關於化學感官受體配位體之停泊位置，且隨後使用化學感官受體配位體之已知改質劑，測定交互作用位置，接著測定待測實體是否適合與化學感官受體配位體，經由如此測得之交互作用位置交互作用。

於又另一項實例中，藉由本發明關於化學感官受體配位體改質劑

所提供之篩檢方法包括測定待測實體是否適合與化學感官受體，經由關於化學感官受體配位體改質劑之預定交互作用位置交互作用。

於又再另一項實例中，藉由本發明關於化學感官受體配位體改質劑所提供之篩檢方法包括測定待測實體是否適合與化學感官受體交互作用，其方式是同時地測定例如化學感官受體配位體與待測實體是否適合與化學感官受體，在化學感官受體之預定交互作用位置，或使用已知化學感官受體配位體及其令人感興趣之改質劑所測得之交互作用位置中交互作用。

於又再另一項實例中，藉由本發明關於化學感官受體配位體改質劑所提供之篩檢方法包括測定待測實體是否適合與化學感官受體，經由無論是預定與否之交互作用位置交互作用，以及待測實體是否適合與化學感官受體配位體交互作用。

於又再另一項實例中，藉由本發明關於化學感官受體配位體改質劑所提供之篩檢方法包括測定待測實體是否適合與化學感官受體經由無論是預定與否之交互作用位置交互作用，以及此種交互作用是否可使Venus flytrap功能部位內藉由化學感官受體配位體與化學感官受體間之交互作用所形成之構形，例如半閉合或閉合構形安定化，例如藉由形成產出性其他交互作用，在鉸鏈區域、Venus flytrap功能部位之裂片或flytrap功能部位之尖端內，經由凡得瓦、疏水性原子或原子團之埋藏、氫鍵、環堆疊交互作用或鹽橋接靜電交互作用等。

一般而言，已知或後來發現之任何適當方式可用以測定待測實體是否適合與本發明之交互作用位置交互作用。例如，吾人可測定待測實體之適合性，以待測實體之部份或全部是否吻合至藉由交互作用位置所帶來之特定空間為基礎，例如待測實體是否吻合至藉由交互作用位置所帶來之特定空間，其與已知化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑所進行者實質上相同方式。

或者，吾人可測定待測實體關於交互作用位置之適合性，以其是否與化學感官受體形成交互作用為基礎，該交互作用係類似藉由已知化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑所形成之交互作用，當其與交互作用位置交互作用時。

此外，吾人可測定待測實體之適合性，以其是否與交互作用位置形成產出性交互作用為基礎，例如凡得瓦、疏水性原子或原子團之埋藏、氫鍵、環堆疊交互作用或鹽橋接靜電交互作用等。於一項具體實施例中，吾人可測定待測實體為化學感官受體配位體改質劑之適合性，以其是否與交互作用位置形成產出性交互作用為基礎，而不會與化學感官受體或化學感官受體配位體之一或多個原子形成凡得瓦重疊，例如在明白 Venus flytrap 功能部位之可能靈活性後，於 Venus flytrap 功能部位之一或多種構形之環境中。

根據本發明，適合與化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用之待測實體係為關於化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑之候選者指標。於一項具體實施例中，適合與 T1R2 之 Venus flytrap 功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用之待測實體係為關於 T1R2 受體改質劑或 T1R2 受體配位體改質劑之候選者指標。於另一項具體實施例中，適合與 T1R2 之 Venus flytrap 功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用之待測實體係為關於 T1R 受體改質劑或 T1R 受體配位體改質劑之候選者指標。於又另一項具體實施例中，適合與 T1R2 之 Venus flytrap 功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用之待測實體係為關於 GPCR 超族群受體之受體改質劑或受體配位體改質劑之候選者指標。於又再另一項具體實施例中，適合與化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用之待測實體係為關於一種受體之受體改質劑或受體配位體改質劑之候選者指標，該受體係相應於化學感官受體或歸屬於與

化學感官受體相同之族群或種類。

根據本發明，適合與化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用之待測實體係為關於化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑之候選者指標。於一項具體實施例中，適合與 T1R2 之 Venus flytrap 功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用之待測實體係為關於 T1R2 受體改質劑或 T1R2 受體配位體改質劑之候選者指標。

在一項實例中，適合與含有人類 T1R2 之 K65、D278、L279、D307、R383 及 V384 之一或多個交互作用殘基之一或多個交互作用位置交互作用之待測實體係為關於 T1R2 受體配位體增強劑之候選者指標。

在另一項實例中，適合與含有人類 T1R2 之 S40、S144、Y103、D142 及 P277 之一或多個交互作用殘基之一或多個交互作用位置交互作用之待測實體係為關於 T1R2 受體配位體增強劑之候選者指標，該增強劑係關於蔗糖或蘇可洛糖，或具有類似蔗糖或蘇可洛糖結構之任何配位體，或以類似蔗糖或蘇可洛糖之方式，與 T1R2 交互作用之任何配位體，例如經由一或多個被蔗糖或蘇可洛糖所使用之交互作用空間及/或殘基。

在本申請案之上下文中，對 T1R2 受體或 T1R2 受體配位體之改質劑，例如增強劑或抑制劑之任何指稱，係包括關於任何 T1R 受體、GPCR 超族群之任何受體或相應於 T1R2 受體之任何受體之改質劑，例如具有重疊或類似 T1R2 之結構、功能或表現型式之任何受體。於本發明中，待測實體可為任何化合物或分子，例如潛在地可為關於所要化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑之來源之任何化合物或實體。例如，待測實體可為結合庫之一個成員，天然化合物庫之一個成員，"特別經設計"之化合物，其係以各種所要之特徵或理論等為基礎所設計。

一般而言，化學感官受體改質劑或配位體包括任何化合物或實體，其能夠與化學感官受體交互作用，例如結合至其上，或調節化學感官受體之結構或功能，例如活化、去活化、增加或降低化學感官受體之訊息轉導活性，尤其是經由G-蛋白質訊息轉導途徑。

於一項具體實施例中，化學感官受體改質劑或配位體係為具有甜風味之化合物或實體，包括(而無任何限制)任何天然或合成甜風味化合物，例如無熱量甜風味化合物、經降低熱量之甜風味化合物、非標的熱量之甜風味化合物等。舉例之甜風味化合物包括(而無任何限制)環己烷胺基磺酸、蒙葛洛苷(mogroside)、榕格糖、麥芽糖、半乳糖、甘露糖、蔗糖、果糖、乳糖、天冬醯苯丙胺酸甲酯、新塔美(neotame)及其他天冬醯苯丙胺酸甲酯衍生物、糖精、蘇可洛糖、乙醯二甲磺胺K、葡萄糖、赤絲藻醇、D-色胺酸、甘胺酸、甘露醇、花楸醇、麥芽糖醇、乳糖醇、異麥芽糖、氫化葡萄糖糖漿(HGS)、氫化澱粉水解物(HSH)、斯替維苷、瑞包苷(rebaudioside) A及其他甜史提維亞(Stevia)為基礎之糖苷、阿利塔美(alitame)、卡瑞拉美(carrelame)及其他胍為基礎之增甜劑、榕格糖、木糖醇、高果糖玉蜀黍糖漿等。

於另一項具體實施例中，化學感官受體改質劑或配位體(可於本發明中交換地使用)為能夠活化化學感官受體，例如活化與化學感官受體有關聯之G-蛋白質訊息轉導途徑之化合物或實體。於又另一項具體實施例中，化學感官受體改質劑或配位體為能夠阻斷或降低化學感官受體之活化作用之化合物或實體。於又再另一項具體實施例中，化學感官受體改質劑或配位體為能夠調節化學感官受體之活性，且誘發治療上所要之反應或訊息轉導之化合物或實體。於又再另一項具體實施例中，化學感官受體改質劑或配位體為化學感官受體配位體改質劑。

根據本發明，化學感官受體配位體改質劑包括能夠於化學感官受體改質劑存在下，交互作用或調節化學感官受體改質劑之活性或化學

感官受體之活性之任何化合物或實體。於一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為化學感官受體改質劑之增強劑。於另一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為化學感官受體改質劑之拮抗劑。於又另一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為未具有化學感官受體改質劑之實質活性之化學感官受體改質劑之增強劑。於又再另一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為獨自未具有實質甜風味之甜矯味化合物之增強劑，例如，當由動物或人類，譬如至少八位人類味覺測試者試驗組之大部份，經由此領域中一般已知之程序所判斷時。於又再更另一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為化學感官受體改質劑之增強劑或抑制劑，且能夠誘發所要之治療反應或訊息轉導。

根據本發明之另一方面，係提供化學感官受體配位體改質劑。於一項具體實施例中，係提供藉由本發明之篩檢方法所確認之化學感官受體配位體改質劑。於另一項具體實施例中，係提供能夠與化學感官受體，經由本發明之交互作用位置交互作用之化學感官受體配位體改質劑。於又另一項具體實施例中，係提供能夠與化學感官受體，經由化學感官受體之一或多個交互作用殘基交互作用之化學感官受體配位體改質劑。於又再另一項具體實施例中，係提供能夠與化學感官受體，經由Venus flytrap功能部位內之交互作用空間交互作用之化學感官受體配位體改質劑，該功能部位係藉由化學感官受體之交互作用殘基部份或完全定輪廓、界定或成形。於又再更另一項具體實施例中，係提供化學感官受體配位體改質劑，排除例如在本發明之前所已知之天然或合成甜增強劑。

就本發明而論，"能夠與...交互作用"或"與...交互作用"係意謂化合物或分子係結合至或形成一或多種分子交互作用，例如與另一種分子例如化學感官受體之產出性交互作用。舉例之分子交互作用，例如產

出性交互作用包括凡得瓦、疏水性原子或原子團之埋藏、氫鍵、環堆疊交互作用、鹽橋接靜電交互作用或其組合。

於一項具體實施例中，本發明係提供能夠與化學感官受體，經由 Venus flytrap 功能部位內之一組交互作用殘基或空間，視情況於化學感官受體配位體存在下交互作用之化學感官受體配位體改質劑，該功能部位係部份或完全藉由交互作用殘基之組群或任何亞組定輪廓、成形或界定，例如 1) 人類 T1R2 之 S40、S144、S165、Y103、D142、P277，2) 人類 T1R2 之 K65、R383、D307、E302 及 D278，3) 人類 T1R2 之 I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328 及 S168，4) 人類 T1R2 之 S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302 及 D278，5) 人類 T1R2 之 S40、S144、S165、Y103、D142、P277、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328 及 S168，6) 人類 T1R2 之 K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328 及 S168，7) 人類 T1R2 之 S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328 及 S168，8) 人類 T1R2 之 N143、S144 及 I167，或 9) 人類 T1R2 之 N143、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328 及 S168。

於另一項具體實施例中，本發明係提供能夠與化學感官受體，於



化學感官受體配位體存在下，經由人類T1R2之K65、D278、L279、D307、R383、V384之一或多個交互作用殘基交互作用之化學感官受體配位體增強劑。

於又另一項具體實施例中，本發明係提供能夠與化學感官受體，於蔗糖或蘇可洛糖存在下，經由人類T1R2之S40、S144、Y103、D142、P277之一或多個交互作用殘基交互作用之蔗糖或蘇可洛糖增強劑。

於又再另一項具體實施例中，本發明係提供能夠與化學感官受體，視情況於化學感官受體配位體存在下，經由至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個交互作用殘基交互作用之化學感官受體配位體改質劑，該交互作用殘基選自人類T1R2之N143、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168之組群。

於又再另一項具體實施例中，本發明係提供能夠與化學感官受體交互作用，以使經由化學感官受體與化學感官受體配位體間之交互作用所形成之構形(例如半閉合或閉合構形)安定化之化學感官受體配位體改質劑。

於又再更另一項具體實施例中，本發明係提供化學感官受體配位體改質劑，例如糖精、糖精類似物、乙醯二甲磺胺K、乙醯二甲磺胺K類似物，或能夠與化學感官受體，經由類似由糖精或乙醯二甲磺胺K所使用之交互作用位置或與其重疊之交互作用位置交互作用之任何化合物。在一項實例中，本發明係提供化學感官受體配位體增強劑，例如糖精、糖精類似物、乙醯二甲磺胺K或乙醯二甲磺胺K類似物，其係與化學感官受體，經由包含人類T1R2之K65、R383、D307、E302及D278之一或多個交互作用殘基之交互作用位置交互作用。

根據本發明之又再另一方面，係提供化學感官受體改質劑。於一

項具體實施例中，係提供藉由本發明之篩檢方法所確認之化學感官受體改質劑。於另一項具體實施例中，係提供能夠與化學感官受體，經由本發明之交互作用位置交互作用之化學感官受體改質劑。於又另一項具體實施例中，係提供能夠與化學感官受體，經由化學感官受體之一或多個交互作用殘基交互作用之化學感官受體改質劑。於又再另一項具體實施例中，係提供能夠與化學感官受體，經由部份或完全藉由化學感官受體之交互作用殘基所定輪廓、界定或成形之 Venus flytrap 功能部位內之交互作用空間交互作用之化學感官受體改質劑。於又再更另一項具體實施例中，係提供化學感官受體改質劑，排除例如在本發明之前所已知之天然或合成甜風味實體。

於一項具體實施例中，本發明係提供能夠與化學感官受體，經由部份或完全藉由交互作用殘基之組群或任何亞組所定輪廓、成形或界定之 Venus flytrap 功能部位內之一組交互作用殘基或空間交互作用之化學感官受體改質劑，該交互作用殘基例如 1) 人類 T1R2 之 S40、S144、S165、Y103、D142、P277，2) 人類 T1R2 之 K65、R383、D307、E302 及 D278，3) 人類 T1R2 之 I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328 及 S168，4) 人類 T1R2 之 S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302 及 D278，5) 人類 T1R2 之 S40、S144、S165、Y103、D142、P277、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328 及 S168，6) 人類 T1R2 之 K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328 及 S168，7) 人類 T1R2 之 S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、

D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168，8)人類T1R2之N143、S144及I167，或9)人類T1R2之N143、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168。

於又再另一項具體實施例中，本發明係提供能夠與化學感官受體，經由至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個交互作用殘基交互作用之化學感官受體改質劑，該交互作用殘基選自人類T1R2之N143、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168之組群。

根據本發明之又另一方面，係提供藉由調節化學感官受體之一或多個交互作用位置，調節化學感官受體及/或其配位體之方法。例如，吾人可經由於活體內或活體外使化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑或兩者(例如視情況排除在本發明之前所已知之天然甜風味實體或甜增強劑)，與含有化學感官受體之細胞接觸，調節化學感官受體，其中化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體係能夠與化學感官受體之一或多個交互作用位置交互作用，或以其作為標的。

於一項具體實施例中，調節化學感官受體及/或其配位體之方法係藉由調節一或多個交互作用殘基或交互作用空間或其組合。於另一項具體實施例中，調節化學感官受體及/或其配位體之方法係經由與一或多個交互作用殘基，於化學感官受體配位體存在下交互作用。於又另一項具體實施例中，調節化學感官受體或其配位體之方法包括調節化學感官受體配位體對化學感官受體之衝擊，其方式是與化學感官受

體，經由一或多個交互作用殘基，於化學感官受體配位體存在下交互作用。

於又另一項具體實施例中，調節化學感官受體及/或其配位體之方法係藉由與化學感官受體，經由部份或完全藉由交互作用殘基之組群或亞組定輪廓、成形或界定之一組交互作用殘基或空間，視情況於化學感官受體配位體存在下交互作用，例如1)人類T1R2之S40、S144、S165、Y103、D142、P277，2)人類T1R2之K65、R383、D307、E302及D278，3)人類T1R2之I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328及S168，4)人類T1R2之S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302及D278，5)人類T1R2之S40、S144、S165、Y103、D142、P277、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、R383、D307、E382、D278、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168，6)人類T1R2之K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、D142、S165、S40、S303、T242、F103、Q328及S168，7)人類T1R2之S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168，8)人類T1R2之N143、S144及I167，或9)人類T1R2之N143、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168。

於又另一項具體實施例中，調節化學感官受體及/或其配位體之方法係藉由與化學感官受體，經由人類T1R2之N143、S144及I167之一或

多個交互作用殘基交互作用。

於又另一項具體實施例中，調節化學感官受體及/或其配位體之方法係藉由與化學感官受體，視情況於化學感官受體配位體存在下，經由人類T1R2之K65、D278、L279、D307、R383、V384之一或多個交互作用殘基交互作用。

於又再另一項具體實施例中，調節化學感官受體及/或其配位體之方法係藉由與化學感官受體，視情況於蔗糖或蘇可洛糖存在下，經由人類T1R2之S40、S144、Y103、D142、P277之一或多個交互作用殘基交互作用。

於又再另一項具體實施例中，增強化學感官受體及/或其配位體之方法係藉由與化學感官受體，視情況於化學感官受體配位體存在下，經由人類T1R2之K65、D278、L279、D307、R383、V384、S40、S144、Y103、D142、P277之一或多個交互作用殘基交互作用。

於又再另一項具體實施例中，調節化學感官受體及/或其配位體之方法係藉由與化學感官受體，視情況於化學感官受體配位體存在下，經由至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個交互作用殘基交互作用，該交互作用殘基係選自人類T1R2之N143、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、S303、T242、F103、Q328及S168之組群。

於又再另一項具體實施例中，調節化學感官受體及/或其配位體之方法係藉由與化學感官受體，視情況於化學感官受體配位體存在下，經由至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個交互作用殘基交互作用，該交互作用殘基係選自人類T1R2之N143、S40、S144、S165、Y103、D142、P277、K65、R383、D307、E302、D278、I167、P185、T184、T326、E302、V384、A305、I325、I306、E382、I279、I67、V66、V309、

S303、T242、F103、Q328及S168之組群。

根據本發明，一種調節化學感官受體及/或其配位體之方法包括調節化學感官受體之活性、結構、功能、表現及/或改質，以及調節、處理或採用與化學感官受體有關聯之症狀(例如生理學或病理學症狀)之預防措施。

一般而言，與化學感官受體有關聯之生理學或病理學症狀包括與味覺有關聯之症狀，例如甜、鮮、苦、酸、鹹或其組合，或與例如胃腸系統、代謝病症、功能性胃腸病症等有關聯之症狀。

於一項具體實施例中，本發明之方法，例如調節化學感官受體及/或其配位體，係包括調節、增加或降低甜或鮮味道，或病患於生理學上或其他方面對甜或鮮味道之反應。於另一項具體實施例中，本發明之方法，例如調節化學感官受體及/或其配位體，係包括增強甜或鮮味道，或病患於生理學上或其他方面對甜或鮮味道之反應。

於又另一項具體實施例中，本發明之方法，例如調節化學感官受體及/或其配位體，係包括與胃腸系統有關聯症狀之調節、處理及/或預防措施，包括(而無任何限制)與食管能動性有關聯之症狀(例如環狀軟骨與咽弛緩不能、病球、弛緩不能、滲出食管痙攣及相關運動神經病症、涉及食道之硬皮病等)、炎性病症(例如胃與食管回流及食管炎、傳染性食管炎等)、消化性潰瘍、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、胃胰瘤、壓力潰瘍與糜爛、藥物有關聯之潰瘍與糜爛、胃炎、食管癌、胃之腫瘤、吸收(例如特定營養物譬如碳水化合物、蛋白質、胺基酸、脂肪、膽固醇及脂溶性維生素、水及鈉、鈣、鐵、水溶性維生素等之吸收)之病症、吸收不良之病症、黏膜功能上之缺陷(例如炎性或浸入病症、生物化學或基因異常、內分泌與代謝病症、蛋白質損失之腸病等)、消化道之自身免疫疾病(例如腹腔疾病、克隆氏病、潰瘍性結腸炎等)、刺激性腸徵候簇、炎性腸疾病、炎性腸疾病之併發症、炎性腸疾病之腸外表象、

腸能動性之病症、腸之血管病症、肛門與直腸病症(例如痔瘡、肛門發炎等)、結腸直腸癌、小腸之腫瘤、肛門之癌症、肝新陳代謝作用之混亂、血內膽紅素過多症、肝炎、酒精性肝病與肝硬化、膽硬化、肝臟之贅瘤、影響肝臟之浸入與代謝疾病(例如脂肪肝、Reye氏徵候簇、糖尿病患者之肝糖病、肝糖儲存疾病、威爾遜氏病、血色沉著病)、膽囊與膽管之疾病、胰臟之病症(例如胰腺炎、胰外分泌機能不全、胰癌等)、胃腸道與胰臟之內分泌腫瘤等。

於又再另一項具體實施例中，本發明之方法，例如調節化學感官受體及/或其配位體，係包括與代謝病症有關聯症狀之調節、處理及/或預防措施，例如食慾、體重、食物或液體攝取，或病患對食物或液體攝取之反應，或飽足狀態，或病患之飽足狀態知覺，營養攝取及調節(例如蛋白質-能量營養不良、與蛋白質能量營養不良有關聯之生理損害等)、肥胖、續發性肥胖(例如甲狀腺機能減退症、Cushing氏病、胰島腺瘤、丘腦下部病症等)、進食病症(例如神經性厭食、貪食等)、維生素缺乏與過量、胰島素新陳代謝作用、糖尿病(類型I與類型II)及其併發症(例如循環異常、視網膜病、糖尿病患者之腎病、糖尿病患者之神經病、糖尿病患者之腳部潰瘍等)、葡萄糖新陳代謝作用、脂肪新陳代謝作用、低血糖、高血糖、血脂蛋白過多等。

於又再更另一項具體實施例中，本發明之方法，例如調節化學感官受體及/或其配位體，係包括與功能性胃腸病症有關聯症狀之調節、處理及/或預防措施，例如於任何特定病理學症狀不存在下，譬如消化性潰瘍與癌症，病患具有腹部消化不良，例如腹部膨脹之感覺，惡心、嘔吐、腹痛、厭食、胃酸回流或異常排糞(便秘、腹瀉等)，視情況以內含物在胃腸道中，尤其是在胃中之保留為基礎。在一項實例中，功能性胃腸病症包括一種未具有胃腸道之任何器官疾病，但具有一或多個會影響病患例如人類生命品質之可重現性胃腸病徵之症狀。

舉例之功能性胃腸病症包括(而無任何限制)功能性消化不良、胃與食管回流症狀、糖尿病胃輕癱、回流食管炎、手術後胃腸機能障礙等，惡心、嘔吐、生病感覺、心口灼熱、腹部膨脹之感覺、胃沉重、噯氣、胸部痛苦、胸痛、胃不舒服、厭食、嚥下困難、胃酸回流、腹痛、便秘、腹瀉、透不過氣、透不過氣之感覺、低誘因或能階、咽阻塞、外來物質之感覺、易疲性、僵硬頸部、肌強直、嘴巴乾燥(口乾、口渴等)、呼吸促迫、胃腸道中之燃燒感覺、肢端之冷知覺、專注上之困難、暴躁、睡眠病症、頭痛、一般不舒服、心悸、夜晚出汗、焦慮、眩暈、頭暈、熱潮紅、過量出汗、抑鬱等。

於又再更另一項具體實施例中，本發明之方法，例如調節化學感官受體及/或其配位體，係包括增加或促進病患中之消化、吸收、血液營養物含量及/或胃腸道之能動性，例如胃排空作用之促進(例如胃內含物之清除率)、在早期正餐後期間之腹部膨脹之降低、厭食之改善等。一般而言，此種促進作用可無論是直接地或經由增加調節實體(例如激素)之分泌等而達成。

於又再更另一項具體實施例中，本發明之方法，例如調節化學感官受體及/或其配位體，係包括增加病患之一或多種胃腸功能，例如改善病患之生命品質或健康狀態。

於又再更另一項具體實施例中，本發明之方法，例如調節化學感官受體及/或其配位體，係包括調節T1R (例如T1R1、T1R2或T1R3)表現細胞之活性，該細胞例如肝臟細胞(例如肝細胞、內皮細胞、庫弗氏細胞、星狀細胞、膽管之上皮細胞等)、心臟細胞(例如內皮、心臟及平滑肌細胞等)、胰細胞(例如 $\alpha$ 細胞、 $\beta$ 細胞、 $\delta$ 細胞、神經分泌PP細胞、D1細胞等)、乳頭中之細胞(例如導管上皮細胞等)、胃細胞(例如黏膜細胞、膜壁細胞、主要細胞、G細胞、P/D1細胞)、腸細胞(例如腸內分泌細胞、刷狀細胞等)、唾液腺細胞(例如漿液性與黏液性細胞、

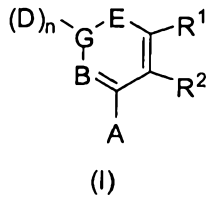


黏膜細胞、肌上皮細胞、夾入導管細胞、有條紋導管細胞等)、L細胞(例如表現GLP-1等)、腸親鉻細胞(例如表現血清素)、似腸親鉻細胞、G細胞(例如表現促胃液素)、D細胞( $\delta$ 細胞, 例如表現生長激素釋放抑制因子)、I細胞(例如表現縮膽囊肽(CCK))、K細胞(例如表現胃抑制多肽)、P/D1細胞(例如表現葛瑞林(ghrelin))、主要細胞(例如表現胃蛋白酶)及S細胞(例如表現分泌活素)。在一項實例中, 本發明之方法包括增加T1R在T1R表現細胞中之表現含量。在另一項實例中, 本發明之方法包括增加T1R表現細胞之分泌含量。

於又再更另一項具體實施例中, 本發明之方法, 例如調節化學感官受體及/或其配位體, 係包括調節與激素、肽、酵素生產有關聯之T1R表現細胞之表現、分泌及/或功能性含量。在一項實例中, 本發明之方法包括調節葡萄糖之含量, 例如, 化學感官受體譬如T1R2之抑制劑可用以在病患中降低葡萄糖含量(例如葡萄糖吸收)。在另一項實例中, 本發明之方法包括調節腸降血糖素之含量, 例如, 化學感官受體譬如T1R2之催動劑可用以增加似胰高血糖素肽1 (GLP-1), 且因此增加胰島素之生產。於又另一項實例中, 本發明之方法包括調節藉由T1R表現細胞或胃腸道激素生產細胞所產生之激素或肽之表現、分泌及/或活性含量, 例如5HT受體(例如血清素)之配位體、腸降血糖素(例如GLP-1與葡萄糖依賴性向胰島素多肽(GIP))、促胃液素、分泌活素、胃蛋白酶、縮膽囊肽、澱粉酶、葛瑞林(ghrelin)、勒帕茄鹼、生長激素釋放抑制因子等。於又另一項實例中, 本發明之方法包括調節與藉由T1R表現細胞所分泌之激素、肽及/或酵素有關聯之途徑。

藉由本發明所提供及/或適合用於本發明方法之舉例化學感官受體配位體改質劑係包括下列諸式之化合物。

在本發明之一項具體實施例中, 化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(I)之化合物:



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯，其中：

G係與無論是D或E形成單鍵，而與D或E之另一個形成雙鍵；

R<sup>1</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>a</sub>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-NR<sup>3</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>3</sup>CSNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-NR<sup>3</sup>C(=NH)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、-B(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)、-P(O)(OR<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)或-P(O)(R<sup>3</sup>)(OR<sup>4</sup>)；

R<sup>2</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>6</sup>、-S(O)<sub>b</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>6</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>6</sup>CSNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>6</sup>C(=NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、-NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-B(OR<sup>5</sup>)(OR<sup>6</sup>)、-P(O)(OR<sup>5</sup>)(OR<sup>6</sup>)或-P(O)(R<sup>5</sup>)(OR<sup>6</sup>)；或者，R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>和彼等所結合之原子一起形成芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環，其中該環係視情況經稠合至另一個芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

其附帶條件是，R<sup>1</sup>與R<sup>2</sup>不皆為氫；

A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、

雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、鹵基、-CN、  
-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>c</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>、-NHOR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NOR<sup>9</sup>、  
-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>9</sup>CSNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、  
-NR<sup>9</sup>C(=NH)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-B(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>)、-P(O)(OR<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>)或  
-P(O)(R<sup>10</sup>)(OR<sup>11</sup>)；

B為-N-或-C(R<sup>12</sup>)-；

R<sup>12</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、  
經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、  
雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、  
-CN、-OR<sup>13</sup>、-S(O)<sub>d</sub>R<sup>13</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>或-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>；

G為-C-或-S(O)<sub>2</sub>-；

其條件是，當G為-S(O)<sub>2</sub>-時，則G係與E形成單鍵；

當D與G間之鍵結為單鍵時，則D為氫、烷基、經取代之烷基、芳  
基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、  
鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷  
基、經取代之雜芳烷基、-OR<sup>15</sup>、-NH-OR<sup>15</sup>、-S(O)<sub>e</sub>R<sup>15</sup>、-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、  
-NH-NHR<sup>15</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup>或-CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>；

當G係與D形成雙鍵時，則D為=O、=S、=N-OR<sup>15</sup>或=N-NHR<sup>15</sup>；

當G為-S(O)<sub>2</sub>-時，n為0，而當G為-C-時，n為1；

E為-NR<sup>17</sup>-、-N-或-C(R<sup>18</sup>)-；

其條件是，只有當G係與E形成單鍵時，E才為-NR<sup>17</sup>-；

R<sup>17</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、  
經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、  
雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基或-CO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>；

R<sup>18</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、  
經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、

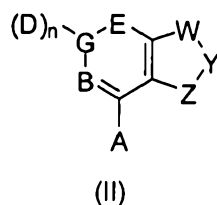
雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-S(O)_fR^{20}$ 、 $-CO_2R^{20}$ 或 $-CONR^{20}R^{21}$ ；

a, b, c, d, e及f係獨立為0, 1或2；且

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}$ 及 $R^{21}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者， $R^3$ 與 $R^4$ ， $R^4$ 與 $R^5$ ， $R^6$ 與 $R^7$ ， $R^7$ 與 $R^8$ ， $R^9$ 與 $R^{10}$ ， $R^{10}$ 與 $R^{11}$ ， $R^{13}$ 與 $R^{14}$ ， $R^{15}$ 與 $R^{16}$ ，或 $R^{20}$ 與 $R^{21}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

於式(I)之一項具體實施例中， $R^1$ 與 $R^2$ 和彼等所結合之原子一起形成芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環，其中該環係視情況經稠合至另一個芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

於式(I)之一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(II)之化合物，



其中：

Y係與無論是W或Z形成單鍵，而與W或Z之另一個形成雙鍵；

W為 $-C(R^{24})-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、 $-N(R^{25})-$ 或 $-O-$ ；

Y為 $-C(R^{26})-$ 或 $-N-$ ；

Z為 $-C(R^{27})-$ 、 $-S-$ 、 $-N-$ 、 $-N(R^{28})-$ 或 $-O-$ ；

$R^{24}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、

經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{29}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_g\text{R}^{29}$ 、 $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ 、 $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ 、 $-\text{NR}^{29}\text{SO}_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{29})(\text{OR}^{30})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{29})(\text{OR}^{30})$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{29})(\text{OR}^{30})$ ；

$\text{R}^{26}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_h\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{OCOR}^{31}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{SO}_2\text{R}^{32}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{31})(\text{OR}^{32})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})(\text{OR}^{32})$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{31})(\text{OR}^{32})$ ；

$\text{R}^{27}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{33}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_i\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ 、 $-\text{CONR}^{33}\text{R}^{34}$ 、 $-\text{COR}^{33}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{33}$ 、 $-\text{OCOR}^{33}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ 、 $-\text{NR}^{33}\text{SO}_2\text{R}^{34}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{33})(\text{OR}^{34})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{33})(\text{OR}^{34})$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{33})(\text{OR}^{34})$ ；或者， $\text{R}^{24}$ 與 $\text{R}^{26}$ 或 $\text{R}^{26}$ 與 $\text{R}^{27}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

$g$ ,  $h$ 及 $i$ 係獨立為0或1；

$\text{R}^{25}$ 與 $\text{R}^{28}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；且

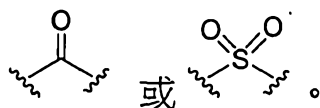
$\text{R}^{29}$ ,  $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{31}$ ,  $\text{R}^{32}$ ,  $\text{R}^{33}$ 及 $\text{R}^{34}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者， $\text{R}^{29}$ 與 $\text{R}^{30}$ ， $\text{R}^{31}$ 與 $\text{R}^{32}$ ，或 $\text{R}^{33}$ 與 $\text{R}^{34}$ 和彼等

所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環；且  
具有下列附帶條件：

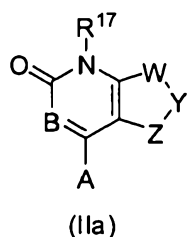
(a)當W為-O-或-S-或-NR<sup>25</sup>時，則Z為-C(R<sup>27</sup>)或-N-；與

(b)當Z為-O-或-S-或-NR<sup>28</sup>時，則W為-C(R<sup>24</sup>)或-N-。

於式(II)之一項具體實施例中，(D)<sub>n</sub>-G為



於式(II)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIa)：



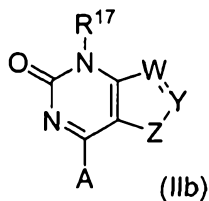
具有下列附帶條件：

(a)當W為-O-或-S-或-NR<sup>25</sup>時，則Z為-C(R<sup>27</sup>)或-N-；

(b)當Z為-O-或-S-或-NR<sup>28</sup>時，則W為-C(R<sup>24</sup>)或-N-；及

(c)當B為-N-時，則A不為鹵基。

於式(IIa)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIb)：



其中，W為-C(R<sup>24</sup>)-或-N-；Y為-C(R<sup>26</sup>)-或-N-；且Z為-S-、-N(R<sup>28</sup>)-或-O-。

於式(IIb)之一項具體實施例中，W為-C(R<sup>24</sup>)-，且Y為-C(R<sup>26</sup>)-。

於式(IIb)之一項具體實施例中，W為-C(R<sup>24</sup>)-；Y為-C(R<sup>26</sup>)-；R<sup>24</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>29</sup>、-S(O)<sub>g</sub>R<sup>29</sup>、-OCOR<sup>29</sup>、-NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>、-CONR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>29</sup>；且R<sup>26</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>31</sup>、-OCOR<sup>31</sup>、

$-S(O)_hR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CONR^{31}R^{32}$ 或 $-CO_2R^{31}$ 。於一項較佳具體實施例中， $R^{24}$ 為氫、 $-CF_3$ 、烷基或經取代之烷基；且 $R^{26}$ 為氫、 $-CF_3$ 、烷基或經取代之烷基。

於式(IIb)之一項具體實施例中， $W$ 為 $-C(R^{24})-$ ；且 $Y$ 為 $-C(R^{26})-$ ； $A$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_cR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-CO_2R^9$ 或 $-NR^9CO_2R^{10}$ ； $R^{17}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基； $R^{24}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{29}$ 、 $-S(O)_gR^{29}$ 、 $-OCOR^{29}$ 、 $-NR^{29}R^{30}$ 、 $-CONR^{29}R^{30}$ 或 $-CO_2R^{29}$ ；且 $R^{26}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-S(O)_hR^{31}$ 、 $-OCOR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CONR^{31}R^{32}$ 或 $-CO_2R^{31}$ 。

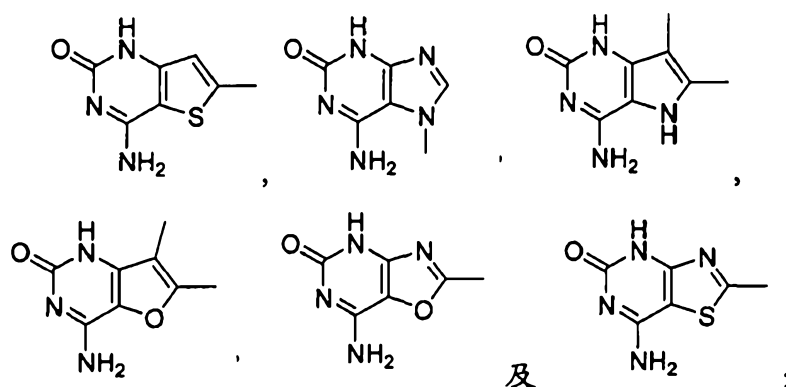
於式(IIb)之一項具體實施例中， $W$ 為 $-C(R^{24})-$ ；且 $Y$ 為 $-C(R^{26})-$ ； $A$ 為 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NHOR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NOR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$ ； $R^{17}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基； $R^{24}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{29}$ 、 $-S(O)_gR^{29}$ 、 $-OCOR^{29}$ 、 $-NR^{29}R^{30}$ 、 $-CONR^{29}R^{30}$ 或 $-CO_2R^{29}$ ；且 $R^{26}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-S(O)_hR^{31}$ 、 $-OCOR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CONR^{31}R^{32}$ 或 $-CO_2R^{31}$ 。於一項較佳具體實施例中， $A$ 為 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NOCH_3$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHC(NH)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 或 $-CH_2NHC(O)CH_3$ ； $R^{17}$ 為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、苯

基或苄基；且 $R^{24}$ 為氫、 $-CF_3$ 、甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基或第三-丁基；及 $R^{26}$ 為氫、 $-CF_3$ 、甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基或第三-丁基。在一項更佳具體實施例中，A為 $-NH_2$ ， $R^{17}$ 為氫或甲基， $R^{24}$ 為氫、 $-CF_3$ 、甲基或乙基，且 $R^{26}$ 為氫、 $-CF_3$ 、甲基或乙基。

於式(IIb)之一些具體實施例中， $R^{28}$ 為氫、烷基或芳烷基。

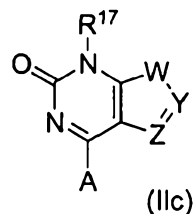
於式(IIb)之一些具體實施例中， $R^{28}$ 為氫、甲基或苄基。

於式(IIb)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式：



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於式(IIa)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIc)：



其中，W為 $-S-$ 、 $-N(R^{25})-$ 或 $-O-$ ；Y為 $-C(R^{26})-$ 或 $-N-$ ；且Z為 $-C(R^{27})-$ 或 $-N-$ 。

於一項較佳具體實施例中，Y為 $-C(R^{26})-$ ，且Z為 $-C(R^{27})-$ 。

於式(IIa)之一項具體實施例中，W為 $-S-$ 、 $-N(R^{25})-$ 或 $-O-$ ；Y為 $-C(R^{26})-$ 或 $-N-$ ；Z為 $-C(R^{27})-$ 或 $-N-$ ； $R^{27}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{33}$ 、



$-S(O)_iR^{33}$ 、 $-OCOR^{33}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$ 、 $-CONR^{33}R^{34}$ 或 $-CO_2R^{33}$ ；且 $R^{26}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-S(O)_hR^{31}$ 、 $-OCOR^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-CONR^{31}R^{32}$ 或 $-CO_2R^{31}$ 。

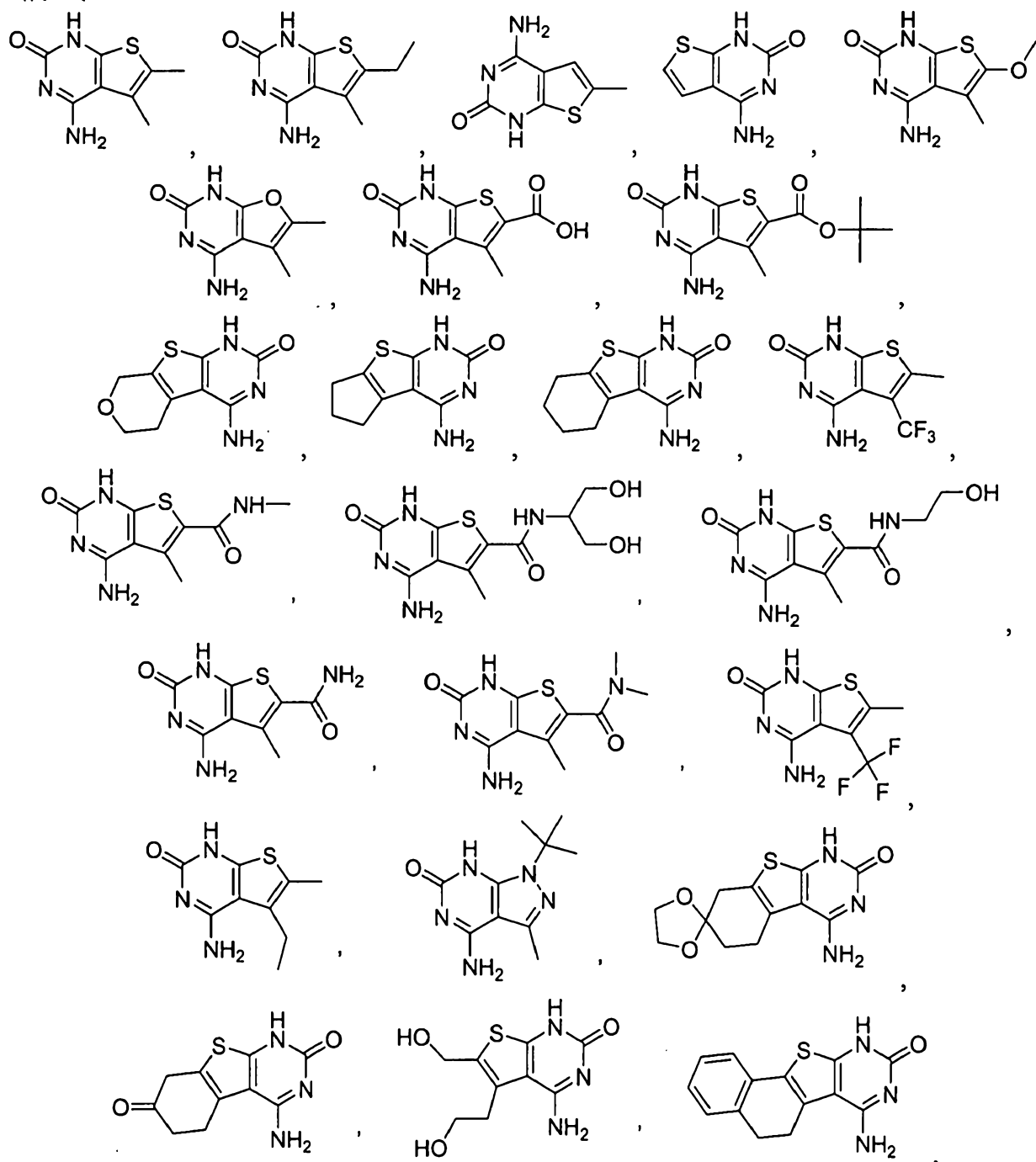
於式(IIa)之一項具體實施例中， $W$ 為 $-S-$ 、 $-N(R^{25})-$ 或 $-O-$ ； $Y$ 為 $-C(R^{26})-$ 或 $-N-$ ； $Z$ 為 $-C(R^{27})-$ 或 $-N-$ ； $R^{26}$ 與 $R^{27}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

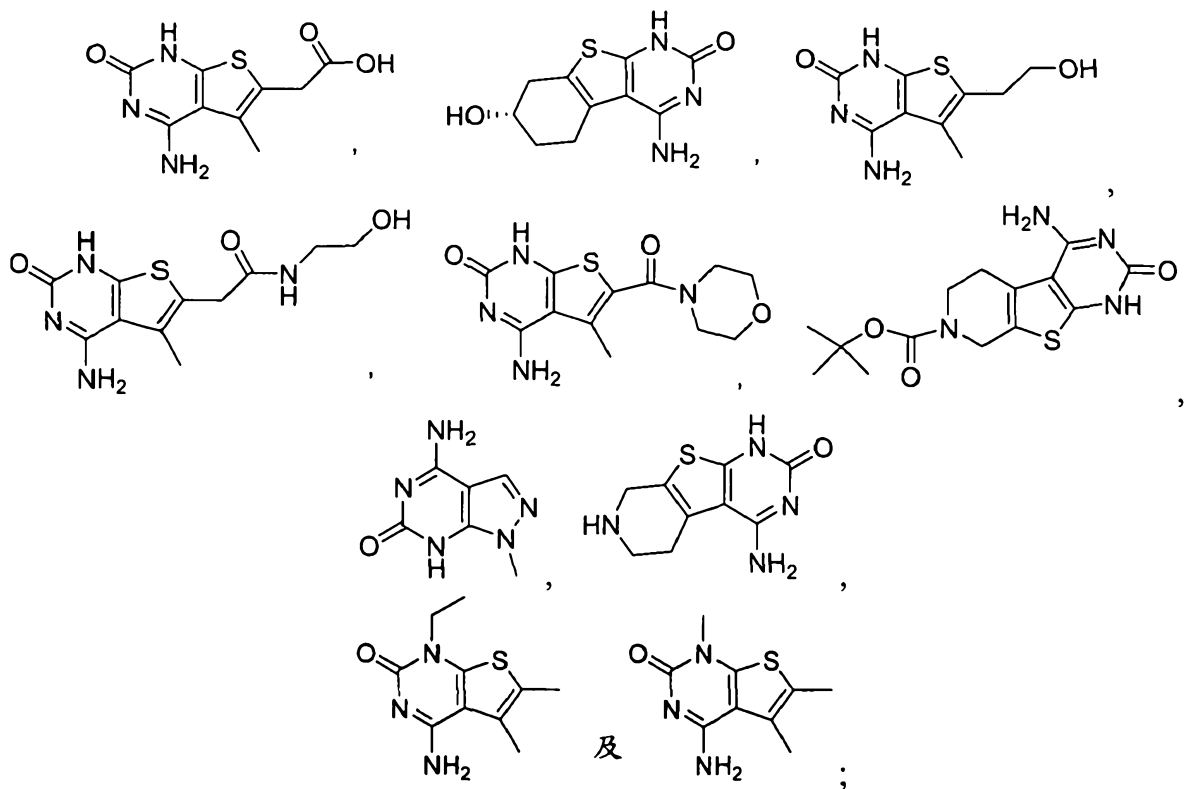
於式(IIa)之一項具體實施例中， $W$ 為 $-S-$ 、 $-N(R^{25})-$ 或 $-O-$ ； $Y$ 為 $-C(R^{26})-$ 或 $-N-$ ； $Z$ 為 $-C(R^{27})-$ 或 $-N-$ ； $A$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NHOR^9$ 、 $-NOR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_cR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CO_2R^9$ 或 $-NR^9CO_2R^{10}$ ；且 $R^{17}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基。

於式(IIa)之一項具體實施例中， $W$ 為 $-S-$ 、 $-N(R^{25})-$ 或 $-O-$ ； $Y$ 為 $-C(R^{26})-$ 或 $-N-$ ； $Z$ 為 $-C(R^{27})-$ 或 $-N-$ ； $A$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NHOR^9$ 、 $-NOR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_cR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-CO_2R^9$ 或 $-NR^9CO_2R^{10}$ ； $R^{17}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基； $R^{27}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{33}$ 、 $-S(O)_iR^{33}$ 、 $-OCOR^{33}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$ 、 $-C(O)NR^{33}R^{34}$ 或 $-CO_2R^{33}$ ；且 $R^{26}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{31}$ 、 $-S(O)_hR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NR^{31}R^{32}$ 、 $-C(O)NR^{31}R^{32}$ 或 $-CO_2R^{31}$ ，或者， $R^{26}$ 與 $R^{27}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環。在一項更佳具體實施例中， $A$ 為 $-NH_2$ ；

$R^{17}$  為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、苯基或苄基； $R^{26}$  與  $R^{27}$  係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、烷氧基、羧酸、羧酸醯胺或羧酸酯；或者， $R^{26}$  與  $R^{27}$  和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

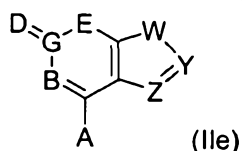
於式(IIa)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式：





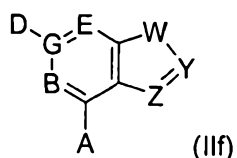
或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於式(II)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIe)：



其中，G係與E形成單鍵，而與D形成雙鍵；B為-N-；E為-NR<sup>17</sup>-；D為=S、=N-OR<sup>15</sup>或=N-NHR<sup>15</sup>；W為-S-、-N(R<sup>25</sup>)-或-O-；Y為-C(R<sup>26</sup>)-；且Z為-C(R<sup>27</sup>)-。

於式(II)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIf)：



其中

G係與E形成雙鍵，而與D形成單鍵；

B為-N-；

E為-N-；

D為 $-OR^{15}$ 、 $-NH-OR^{15}$ 、 $-NH-NHR^{15}$ 、 $-S(O)_eR^{15}$ 或 $-NR^{15}R^{16}$ ；

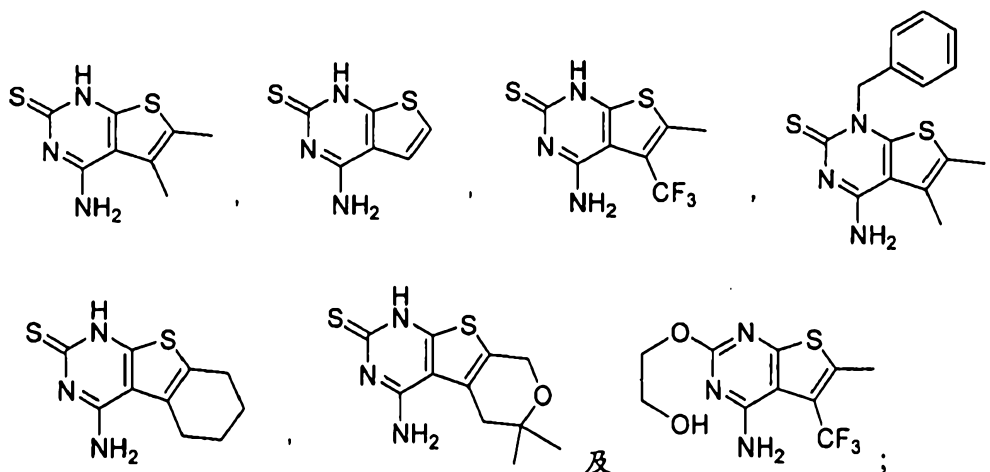
W為 $-S-$ 、 $-N(R^{25})-$ 或 $-O-$ ；

Y為 $-C(R^{26})-$ ；且

Z為 $-C(R^{27})-$ 。

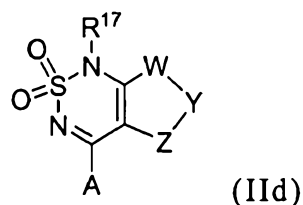
於式(IIe)或(IIf)之一項具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、 $-OR^9$ 、 $-SR^9$ 、 $-CN$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^9C(=NH)NR^{10}R^{11}$ 。更佳情況是， $R^{17}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基； $R^{26}$ 與 $R^{27}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、烷氧基；或者， $R^{26}$ 與 $R^{27}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

於式(IIe)或(IIf)之一些特定具體實施例中，本發明化合物具有選自包括以下之結構式



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於式(II)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIId)：



具有下列附帶條件：

(a)當W為-O-或-S-或-NR<sup>25</sup>時，則Z為-C(R<sup>27</sup>)或-N-；與

(b)當Z為-O-或-S-或-NR<sup>28</sup>時，則W為-C(R<sup>24</sup>)或-N-。

於式(IId)之一項具體實施例中，W為-S-、NR<sup>25</sup>、-O-；Y為-CR<sup>26</sup>-；Z為-C(R<sup>27</sup>)-；且W與Y形成單鍵，及Y與Z形成雙鍵。

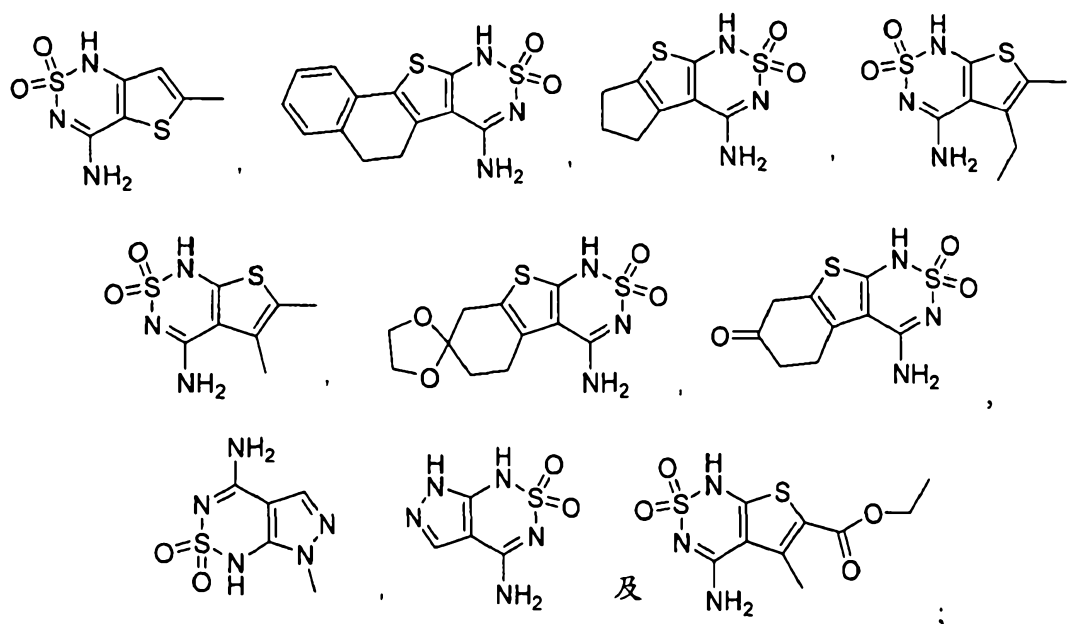
於式(IId)之一項具體實施例中，W為-C(R<sup>24</sup>)-；Y為-CR<sup>26</sup>-；Z為-S-、-NR<sup>28</sup>-、-O-；且W與Y形成雙鍵，及Y與Z形成單鍵。

於式(IId)之一項具體實施例中，W為-S-、NR<sup>25</sup>、-O-；Y為-N-；Z為-C(R<sup>27</sup>)-；且W與Y形成單鍵，及Y與Z形成雙鍵。

於式(IId)之一項具體實施例中，W為-NR<sup>25</sup>；Y為-N-；及Z為-C(R<sup>27</sup>)-；且Y與各W形成單鍵，及與Z形成雙鍵。

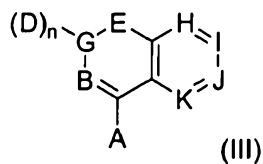
於式(IId)之一些具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、-OR<sup>9</sup>、-SR<sup>9</sup>、-CN、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>9</sup>CSNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或-NR<sup>9</sup>C(=NH)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>。R<sup>17</sup>較佳為氫。更佳情況是，R<sup>26</sup>與R<sup>27</sup>係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、烷氧基、羧酸、羧酸酯；或者，R<sup>26</sup>與R<sup>27</sup>和彼等所結合之原子一起形成環烷基或經取代之環烷基環。

於式(IId)一些特定具體實施例中，本發明化合物具有選自包括以下之結構式：



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於式(I)之一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(III)之化合物：



其中：

H為-C(R<sup>35</sup>)-或-N-；

I為-C(R<sup>36</sup>)-或-N-；

J為-C(R<sup>37</sup>)-或-N-；

K為-C(R<sup>38</sup>)-或-N-；

R<sup>35</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>39</sup>、-S(O)<sub>j</sub>R<sup>39</sup>、-NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-CONR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>39</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-NR<sup>39</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>、-B(OR<sup>39</sup>)(OR<sup>40</sup>)、-P(O)(OR<sup>39</sup>)(OR<sup>40</sup>)或-P(O)(R<sup>39</sup>)(OR<sup>40</sup>)；

R<sup>36</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>41</sup>、-S(O)<sub>k</sub>R<sup>41</sup>、-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>、-OCOR<sup>41</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、-NR<sup>41</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>42</sup>、-B(OR<sup>41</sup>)(OR<sup>42</sup>)、-P(O)(OR<sup>41</sup>)(OR<sup>42</sup>)或-P(O)(R<sup>41</sup>)(OR<sup>42</sup>)；

R<sup>37</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜

烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、  
-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>43</sup>、-S(O)<sub>l</sub>R<sup>43</sup>、-NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-CONR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>43</sup>、-OCOR<sup>43</sup>、  
-SO<sub>2</sub>NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-NR<sup>43</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>44</sup>、-B(OR<sup>43</sup>)(OR<sup>44</sup>)、-P(O)(OR<sup>43</sup>)(OR<sup>44</sup>)或  
-P(O)(R<sup>43</sup>)(OR<sup>44</sup>)；或者，R<sup>36</sup>與R<sup>37</sup>和彼等所結合之原子一起採用，形  
成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

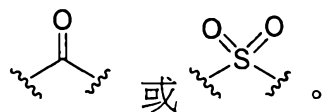
R<sup>38</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、  
經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜  
烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、  
-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>45</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>45</sup>、-NR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>、-CONR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>、-COR<sup>45</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>45</sup>、  
-OCOR<sup>45</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>、-NR<sup>45</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>46</sup>、-B(OR<sup>45</sup>)(OR<sup>46</sup>)、  
-P(O)(OR<sup>45</sup>)(OR<sup>46</sup>)或-P(O)(R<sup>45</sup>)(OR<sup>46</sup>)；

j, k, l及m係獨立為0, 1或2；且

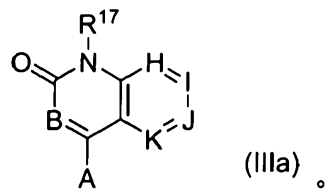
R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>及R<sup>46</sup>係獨立為氫、烷基、經取代之  
之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經  
取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、  
雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，或者，R<sup>39</sup>與R<sup>40</sup>，R<sup>41</sup>與R<sup>42</sup>，R<sup>43</sup>與R<sup>44</sup>，  
或R<sup>45</sup>與R<sup>46</sup>和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷  
基環；

其附帶條件是，H, I, J及K中至多兩個為-N-。所謂"H, I, J及K中至  
多兩個為-N-"係意謂在H, I, J及K中有零個氮原子、一個氮原子或兩個  
硝基原子。

於式(III)之一項具體實施例中，(D)<sub>n</sub>-G為



於式(III)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIIa)：



於式(IIIa)之一項具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-OR<sup>9</sup>、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>c</sub>R<sup>9</sup>、-NHOR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>9</sup>CSNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或-NR<sup>9</sup>C(=NH)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>。A較佳為-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NOCH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>。

於式(IIIa)之一項具體實施例中，R<sup>17</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基。R<sup>17</sup>較佳為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、苯基或苄基。

於式(IIIa)之一項具體實施例中，H為-C(R<sup>35</sup>)-；I為-C(R<sup>36</sup>)-；J為-C(R<sup>37</sup>)-；且K為-C(R<sup>38</sup>)-。

於式(IIIa)之一項具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、-CN、-OR<sup>9</sup>、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>c</sub>R<sup>9</sup>、-NHOR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>或-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>；且R<sup>17</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基。

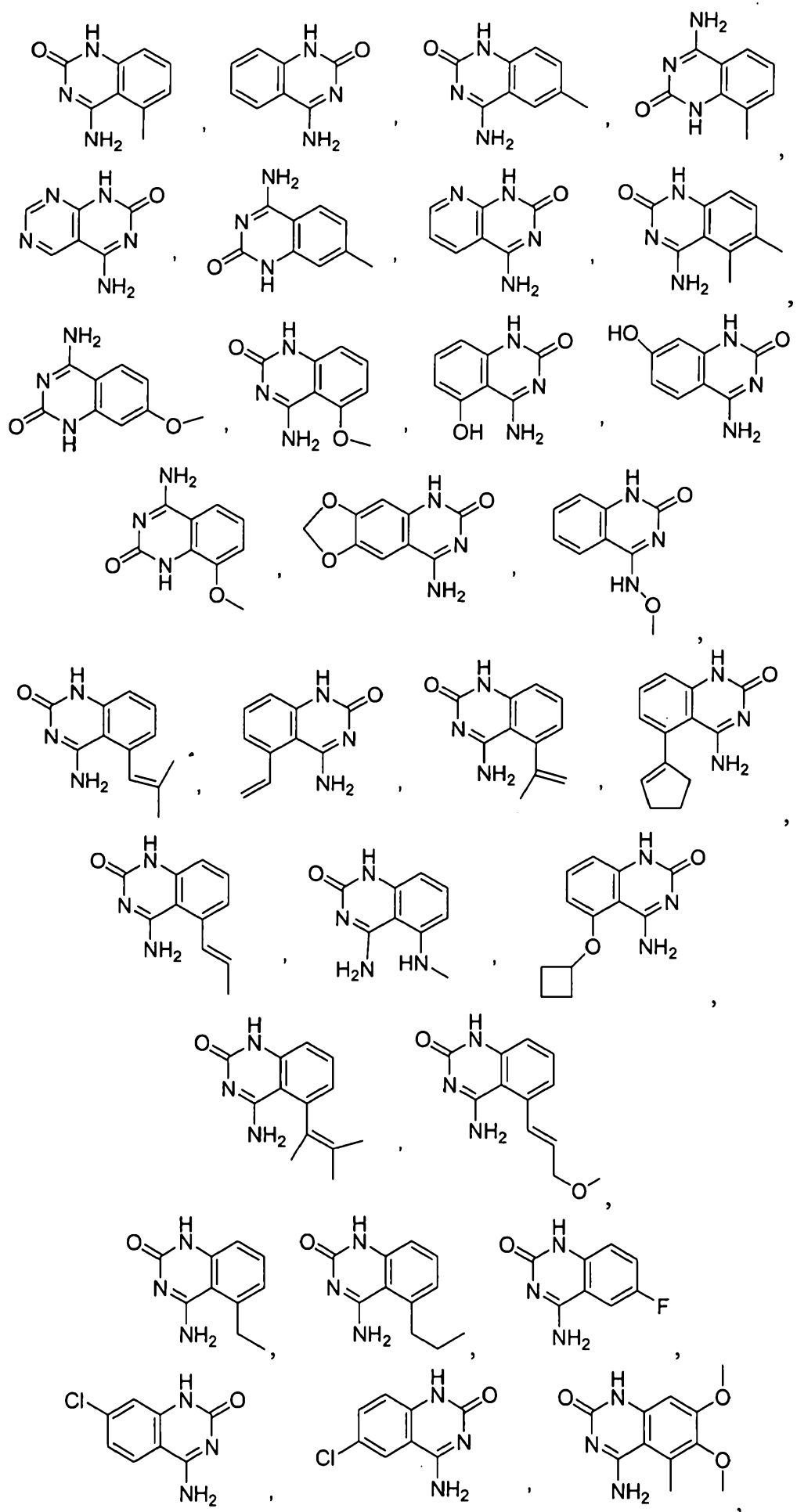
於式(IIIa)之一項具體實施例中，A為-OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NOCH<sub>3</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>或

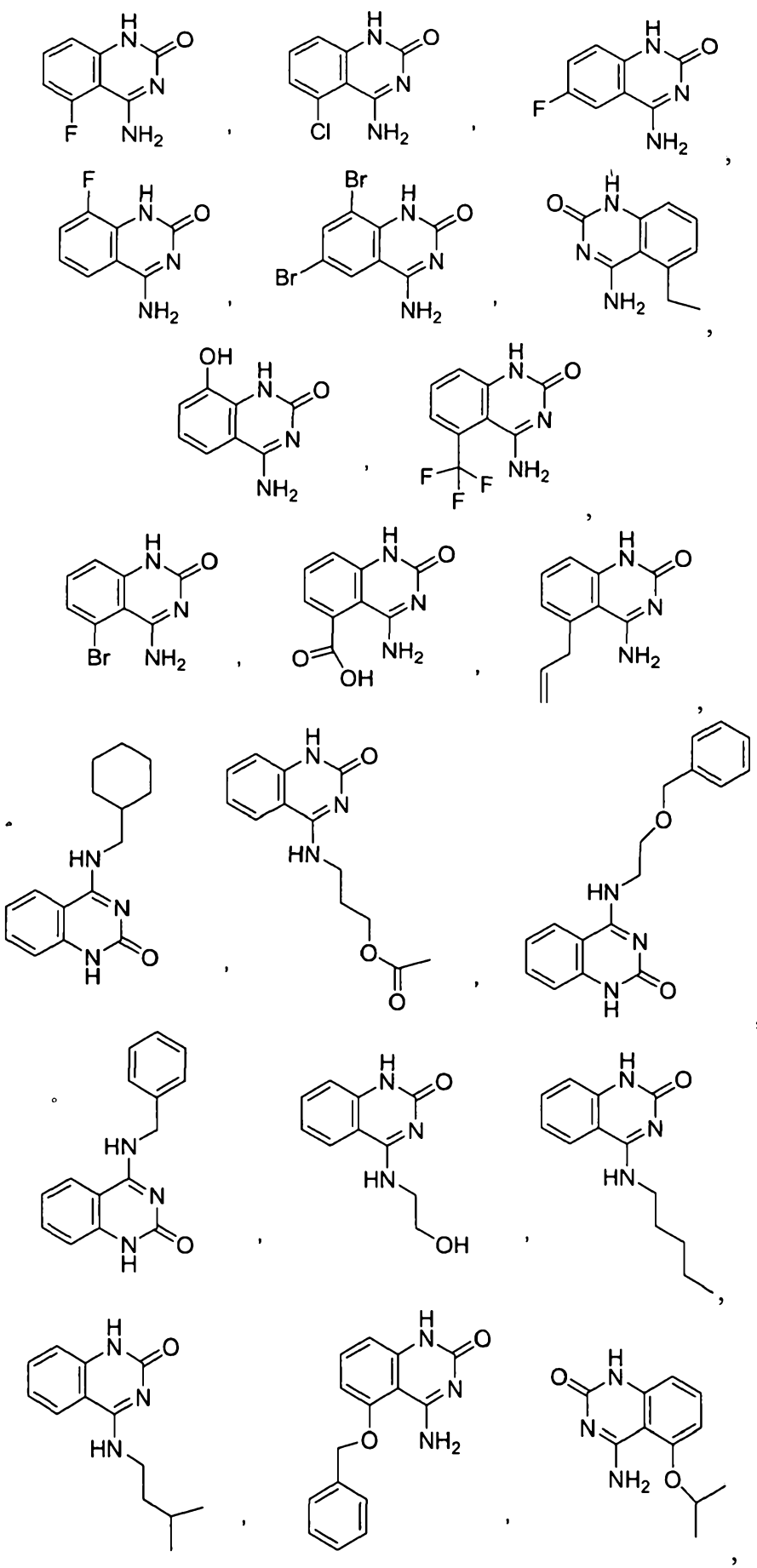


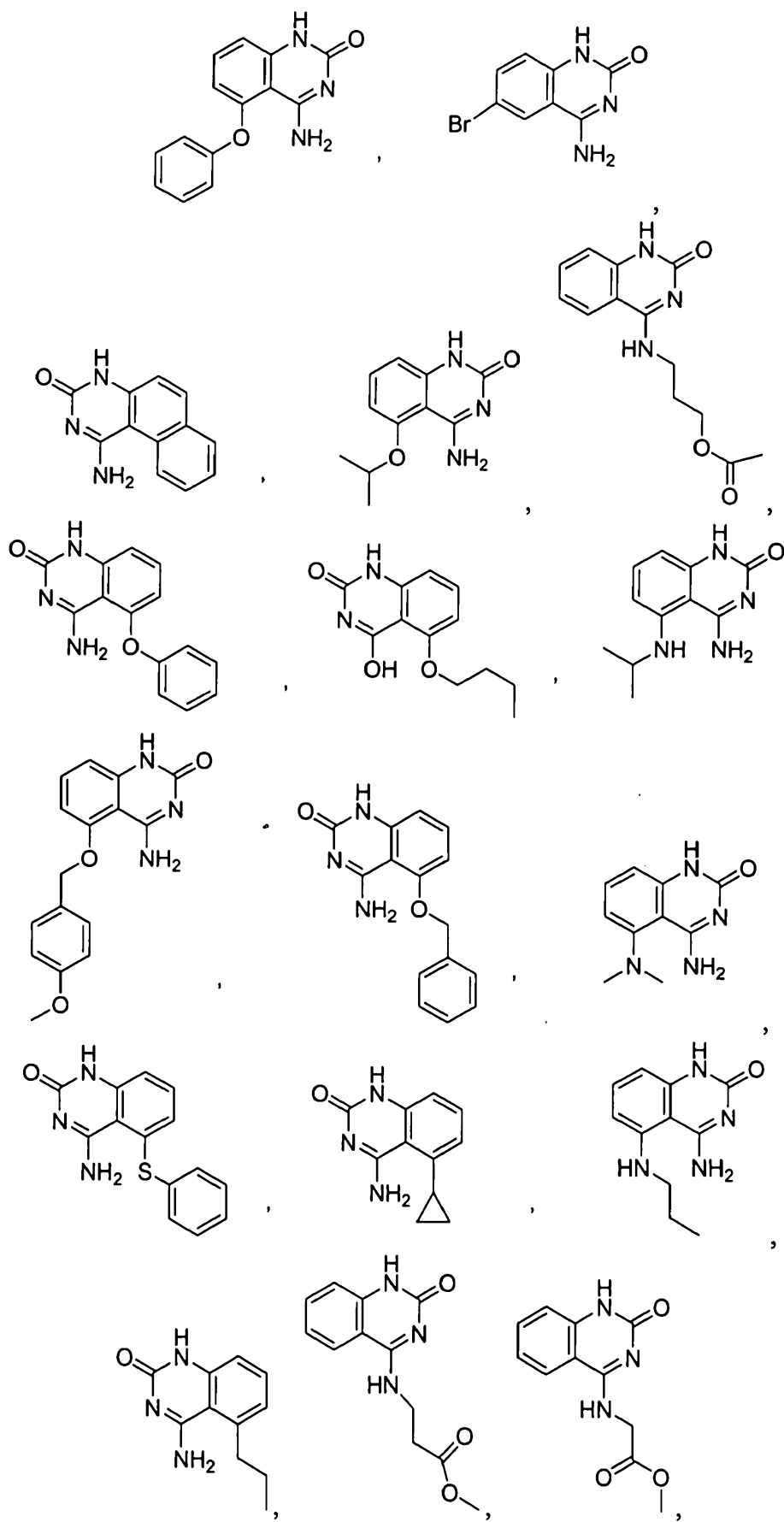
$-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ ；且 $\text{R}^{17}$ 為氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、苯基或苄基。

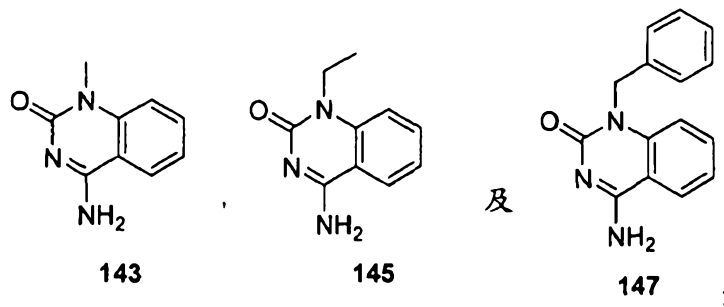
於式(IIIa)之一項具體實施例中， $\text{R}^{35}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{39}$ 、 $-\text{S(O)}_j\text{R}^{39}$ 、 $-\text{OCOR}^{39}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{COR}^{40}$ 、 $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{39}$ 、 $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$ 或 $-\text{NR}^{39}\text{SO}_2\text{R}^{40}$ ； $\text{R}^{36}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{S(O)}_j\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OCOR}^{41}$ 、 $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{COR}^{42}$ 、 $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 或 $-\text{NR}^{41}\text{SO}_2\text{R}^{42}$ ； $\text{R}^{37}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{43}$ 、 $-\text{S(O)}_j\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OCOR}^{43}$ 、 $\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{COR}^{44}$ 、 $-\text{CONR}^{43}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{43}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ 或 $-\text{NR}^{43}\text{SO}_2\text{R}^{44}$ ；或者， $\text{R}^{36}$ 與 $\text{R}^{37}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環；且 $\text{R}^{38}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{45}$ 、 $-\text{S(O)}_j\text{R}^{45}$ 、 $-\text{OCOR}^{45}$ 、 $\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{NR}^{45}\text{COR}^{46}$ 、 $-\text{CONR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{NR}^{45}\text{SO}_2\text{R}^{46}$ 。 $\text{R}^{38}$ 較佳為氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{45}$ 、 $-\text{S(O)}_j\text{R}^{45}$ 、 $-\text{OCOR}^{45}$ 、 $\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{NR}^{45}\text{COR}^{46}$ 、 $-\text{CONR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{NR}^{45}\text{SO}_2\text{R}^{46}$ 。亦較佳情況是， $\text{A}$ 為 $-\text{NH}_2$ ， $\text{R}^{17}$ 為氫、甲基、乙基或苄基；且 $\text{R}^{35}$ 、 $\text{R}^{36}$ 、 $\text{R}^{37}$ 及 $\text{R}^{38}$ 係獨立為氫、氟基、氯基、溴基、甲基、三氟甲基、乙基、異丙基、環丙基、丙烯基、甲基丙烯基、丁烯基、甲基丁烯基、經取代之丙烯基、經取代之甲基丙烯基、經取代之丁烯基、經取代之甲基丁烯基、 $-\text{NH}$ -烷基、 $-\text{NH}$ -(經取代之烷基)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}$ -環烷基、 $-\text{O}$ -苄基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。

於式(IIIa)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式



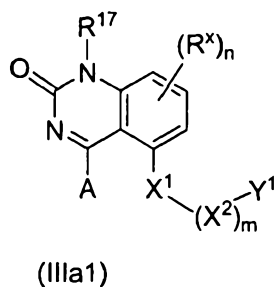






或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於式(IIIa)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIIa1)：



其中

A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-OR<sup>9</sup>、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>c</sub>R<sup>9</sup>、-NOR<sup>9</sup>、-NHOR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>或-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>；

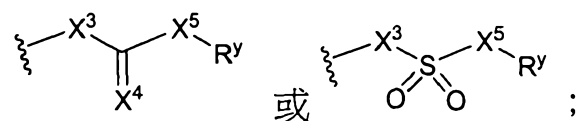
R<sup>17</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基；

X<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sup>9</sup>-、-S-、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-；

X<sup>2</sup>為次烷基、經取代之次烷基、雜次烷基或經取代之雜次烷基；

m為0或1；

Y<sup>1</sup>為環雜烷基、經取代之環雜烷基或



X<sup>3</sup>與X<sup>5</sup>係獨立為共價鍵、-O-或-NR<sup>9</sup>-；

X<sup>4</sup>為O、NR<sup>9</sup>、N-OR<sup>9</sup>或S；

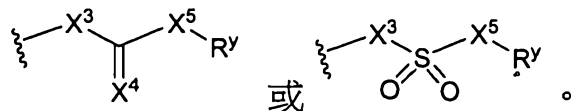
$R^x$  為鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；

$n$  為 0, 1, 2 或 3；

$R^y$  為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ；且

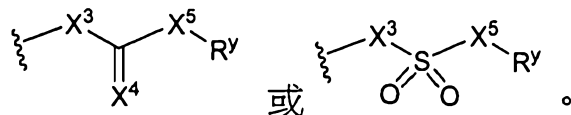
各  $R^9$  與  $R^{10}$  係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；其附帶條件是，當  $X^1$  為  $-\text{O}-$  或  $-\text{S}-$ ，且  $m$  為零時；則  $X^3$  不為  $-\text{O}-$ 。

於式(IIIa1)之一項具體實施例中， $X^1$  為  $-\text{CH}_2-$ ；且  $Y^1$  為



於式(IIIa1)之一項具體實施例中， $X^1$  為  $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^9-$  或  $-\text{S}-$ ； $m$  為 0 或 1，且  $Y^1$  為環雜烷基或經取代之環雜烷基。

於式(IIIa1)之一項具體實施例中， $X^1$  為  $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^9-$  或  $-\text{S}-$ ； $m$  為 1，且  $Y^1$  為



於式(IIIa1)之一些具體實施例中， $X^2$  為亞甲基、次乙基、次丙基、二甲基乙烯、甲基次環丙基或環丙基亞甲基。

於式(IIIa1)之一些具體實施例中， $A$  為氫、烷基、經取代之烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c\text{R}^9$ 、 $-\text{NOR}^9$ 、 $-\text{NHOR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$  或  $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 。

於式(IIIa1)之一些具體實施例中， $R^{17}$  為氫、烷基、經取代之烷基。

於式(IIIa1)之一些具體實施例中， $Y^1$ 為環雜烷基或經取代之環雜烷基。 $Y^1$ 較佳為六氫吡啶基、經取代之六氫吡啶基、四氫呋喃基、經取代之四氫呋喃基、四氫吡喃基、經取代之四氫吡喃基、二氫呋喃基、經取代之二氫呋喃基、四氫吡咯基、經取代之四氫吡咯基、環氧丙烷基或經取代之環氧丙烷基。亦較佳情況是，經取代之環雜烷基包含一或多個取代基，選自包括烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_cR^9$ 、 $-NOR^9$ 、 $-NHOR^9$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-CO_2R^9$ 及 $-NR^9CO_2R^{10}$ 。

於式(IIIa1)之一些具體實施例中， $X^4$ 為O。

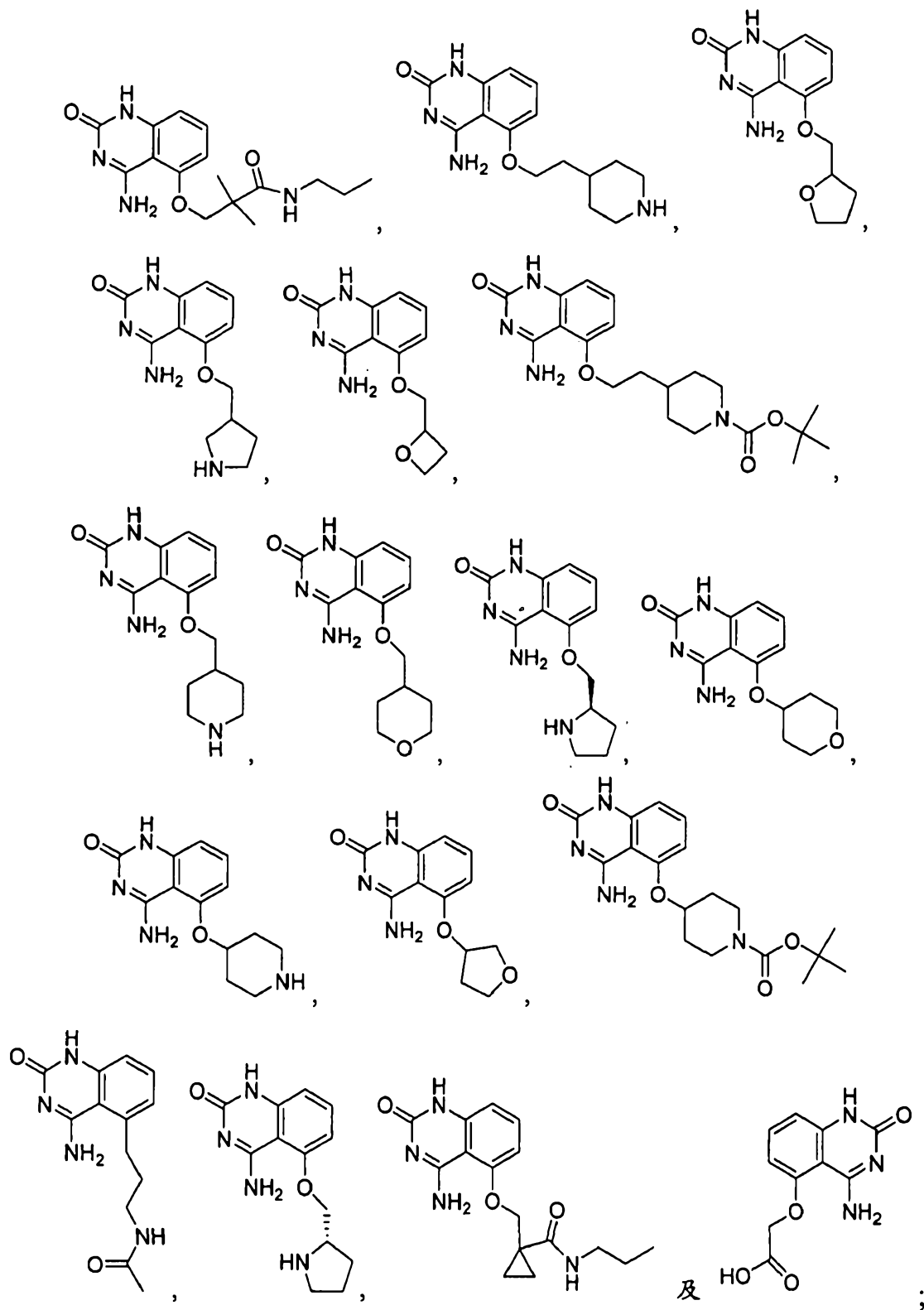
於式(IIIa1)之一些具體實施例中， $-X^3-C(X^4)-X^5-$ 為 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-C(NH)-NH-$ 、 $-NH-C(NH)-$ 、 $-NH-C(NH)-NH-$ 、 $-C(NH)-O-$ 、 $-O-C(NH)-$ 、 $-O-C(NH)-O-$ 、 $-NH-C(NH)-O-$ 、 $-O-C(NH)-NH-$ 、 $-C(N-OH)-$ 或 $-C(S)-$ 。

於式(IIIa1)之一些具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基或 $-NR^9R^{10}$ ； $R^{17}$ 為氫；且 $Y^1$ 為六氫吡啶基、經取代之六氫吡啶基、四氫呋喃基、經取代之四氫呋喃基、四氫吡喃基、經取代之四氫吡喃基、二氫呋喃基、經取代之二氫呋喃基、四氫吡咯基、經取代之四氫吡咯基、環氧丙烷基或經取代之環氧丙烷基。

於式(IIIa1)之一些具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基或 $-NR^9R^{10}$ ； $R^{17}$ 為氫； $Y^1$ 為 $-X^3-C(X^4)-X^5-$ ；且 $-X^3-C(X^4)-X^5-$ 為 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-O-$ 、 $-NH-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-NH-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-C(NH)-NH-$ 、 $-NH-C(NH)-$ 、 $-NH-C(NH)-NH-$ 、 $-C(NH)-O-$ 、 $-O-C(NH)-$ 、 $-O-C(NH)-O-$ 、

-NH-C(NH)-O-、-O-C(NH)-NH-、-C(N-OH)-或-C(S)-。

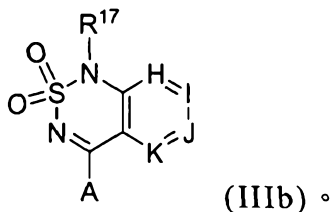
於式(IIIa1)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。



於式(III)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIIb)：



於式(IIIb)之一項具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>9</sup>、-S(O)<sub>c</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>、-NHOR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NOR<sup>9</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>9</sup>CSNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或-NR<sup>9</sup>C(=NH)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>。

於式(IIIb)之一項具體實施例中，R<sup>17</sup>為氫、烷基或經取代之烷基。

於式(IIIb)之一項具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、-OR<sup>1</sup>、-SR<sup>1</sup>、-CN、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>9</sup>CSNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或-NR<sup>9</sup>C(=NH)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>；且R<sup>17</sup>為氫、烷基或經取代之烷基。

於式(IIIb)之一項具體實施例中，H為-C(R<sup>35</sup>)-或-N-；I為-C(R<sup>36</sup>)-；J為-C(R<sup>37</sup>)-；且K為-C(R<sup>38</sup>)-或-N-。

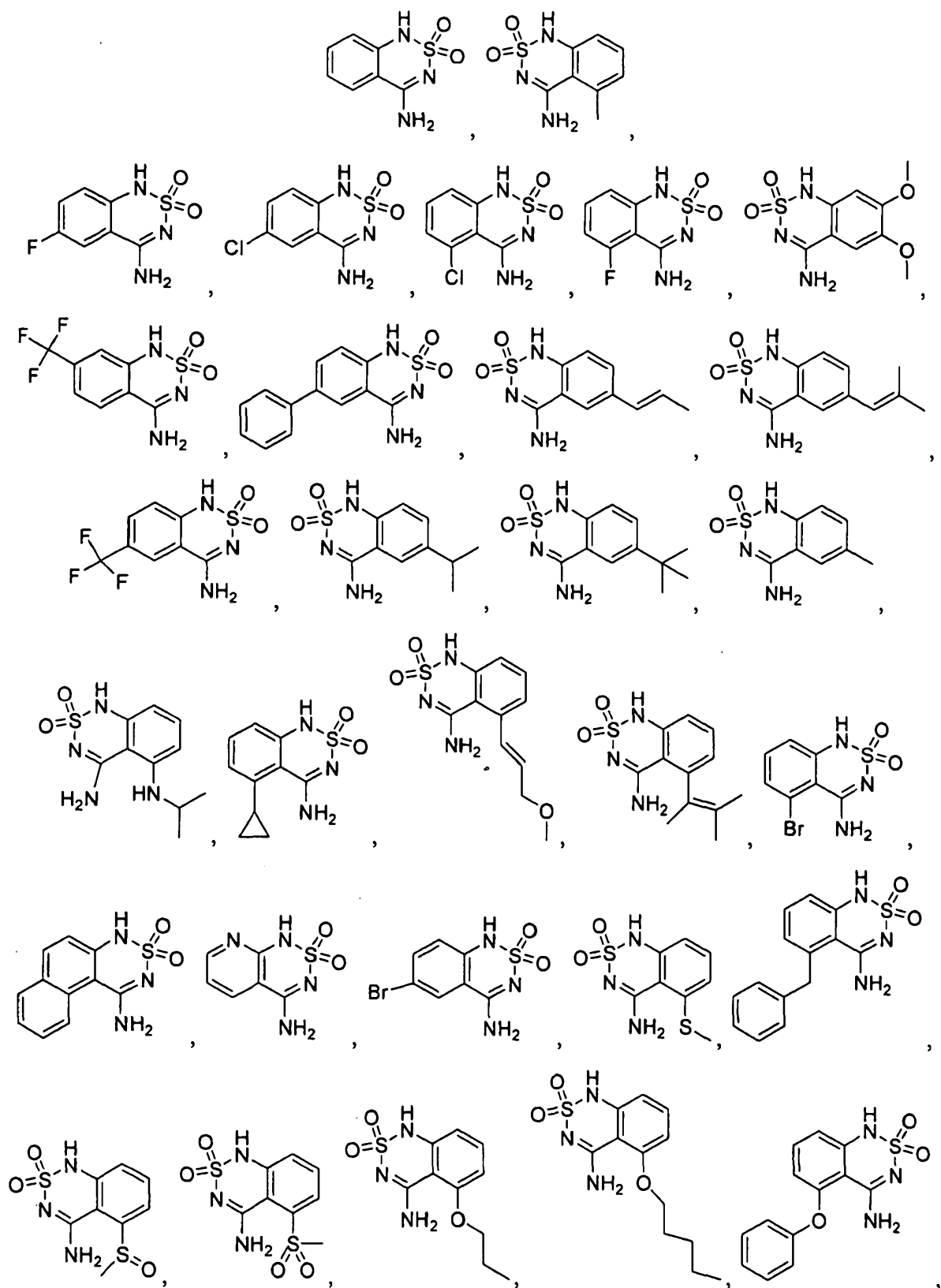
於式(IIIb)之一項具體實施例中，H為-C(R<sup>35</sup>)-；I為-C(R<sup>36</sup>)-；J為-C(R<sup>37</sup>)-；且K為-C(R<sup>38</sup>)-。

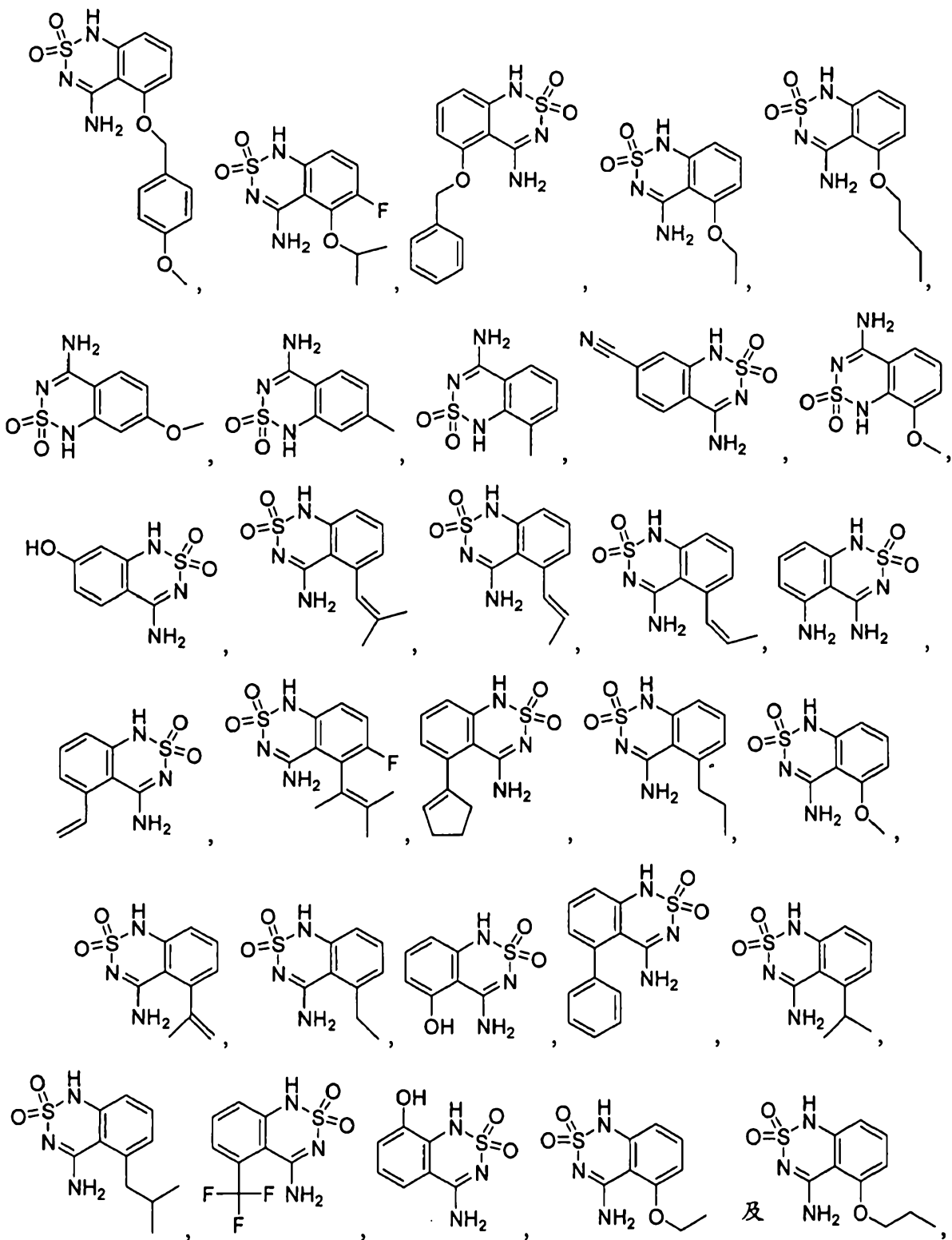
於式(IIIb)之一項具體實施例中，R<sup>35</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>39</sup>、-S(O)<sub>j</sub>R<sup>39</sup>、-OCOR<sup>39</sup>、-NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-CONR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>39</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-NR<sup>39</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>；R<sup>36</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>41</sup>、-S(O)<sub>k</sub>R<sup>41</sup>、-OCOR<sup>41</sup>、-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>、

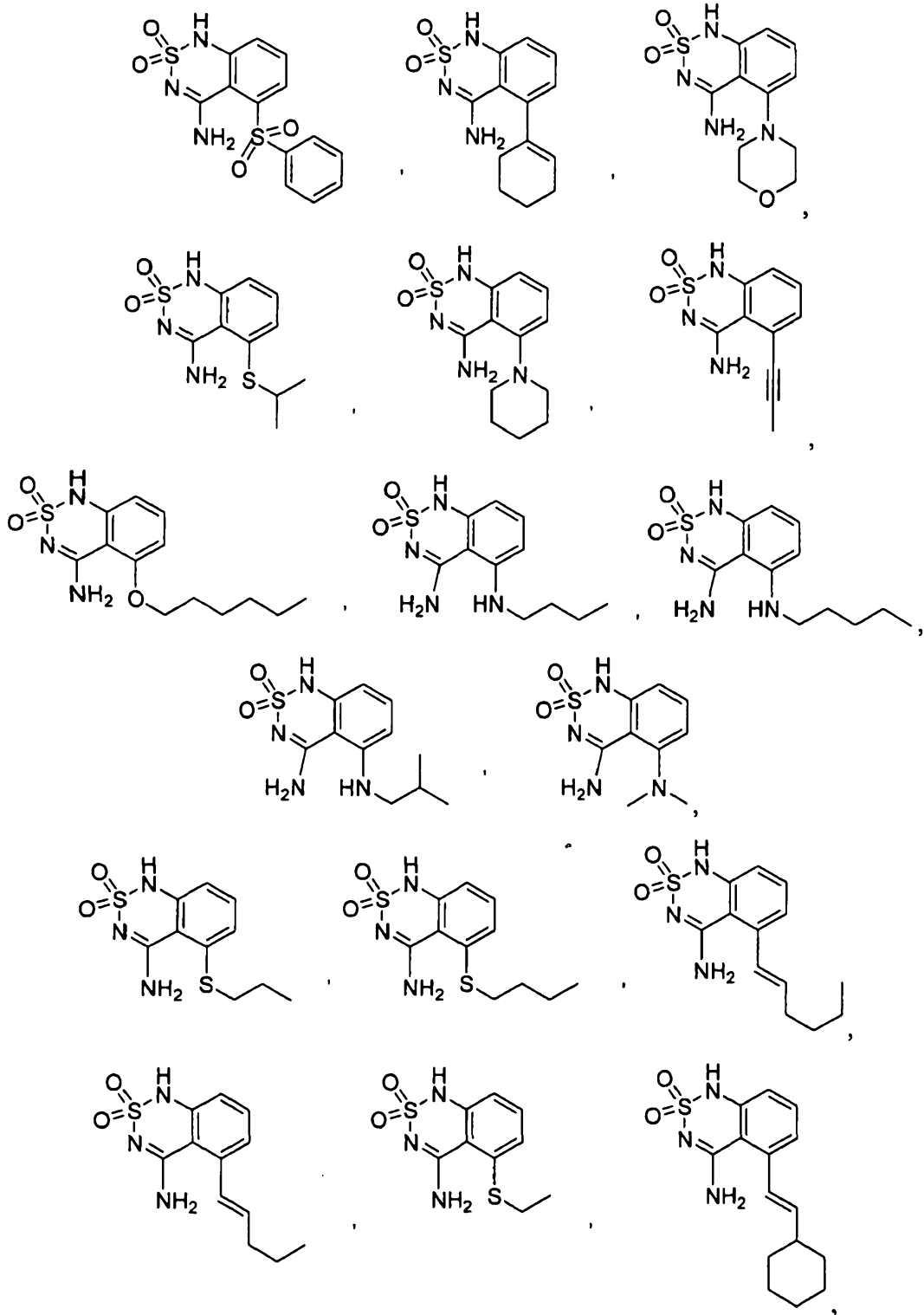
-SO<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、-NR<sup>41</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>42</sup>；R<sup>37</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>43</sup>、-S(O)<sub>1</sub>R<sup>43</sup>、-OCOR<sup>43</sup>、-NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-CONR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>43</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-NR<sup>43</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>44</sup>；R<sup>38</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>45</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>45</sup>、-OCOR<sup>45</sup>、-NR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>、-CONR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>、-COR<sup>45</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>45</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>、-NR<sup>45</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>46</sup>。

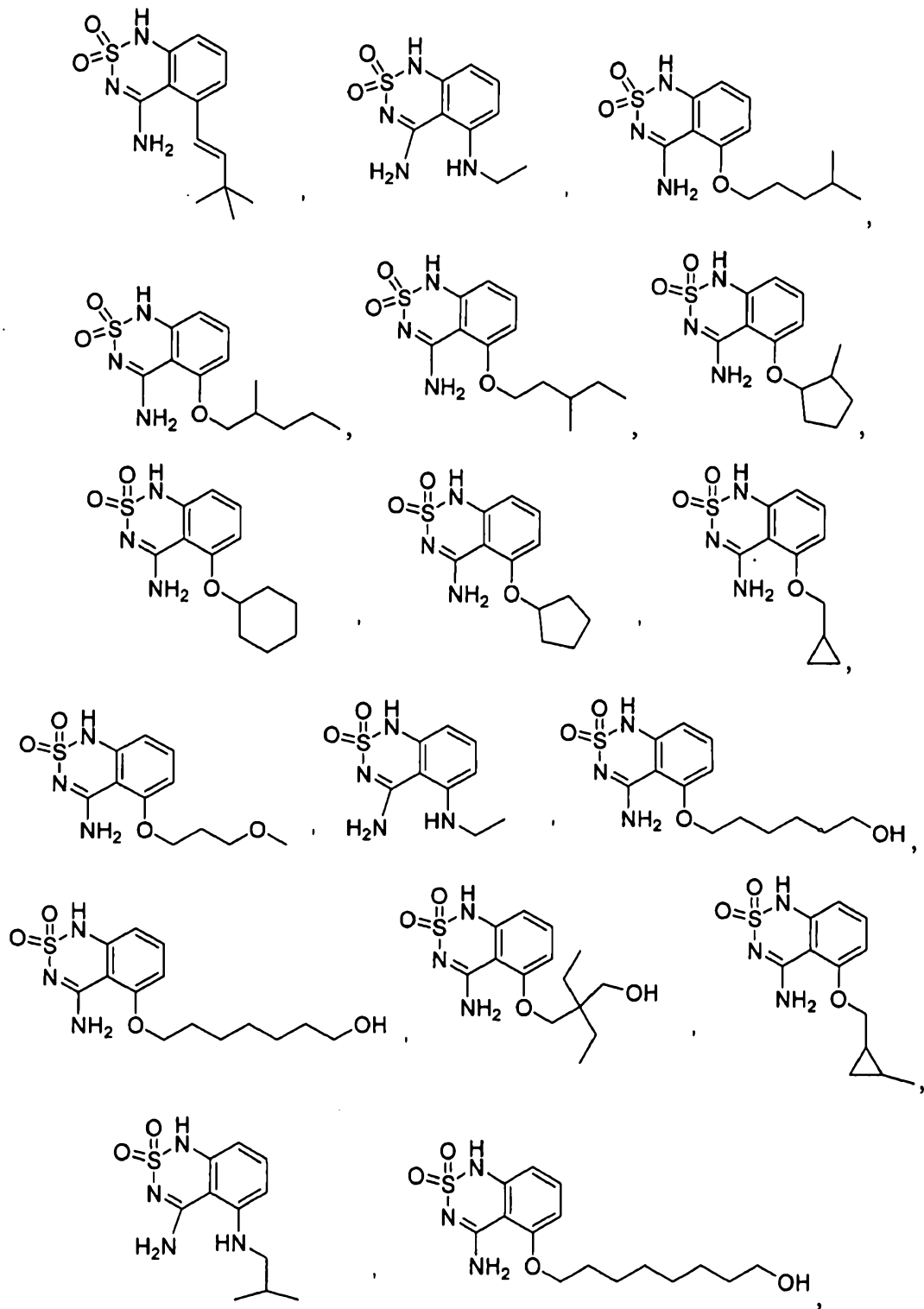
於式(IIIb)之一項具體實施例中，A為-NH<sub>2</sub>，R<sup>17</sup>為氫、甲基、乙基或苄基；且R<sup>35</sup>，R<sup>36</sup>，R<sup>37</sup>及R<sup>38</sup>係獨立為氫、氟基、氯基、溴基、-CN、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜烷基、經取代之雜烷基、環雜烷基、經取代之環雜烷基、-O-烷基、-O-(經取代之烷基)、-O-烯基、-O-(經取代之烯基)、-NH-烷基、-NH-(經取代之烷基)、-NH-烯基、-NH-(經取代之烯基)、-S-烷基、-S-(經取代之烷基)、-S-烯基或-S-(經取代之烯基)。

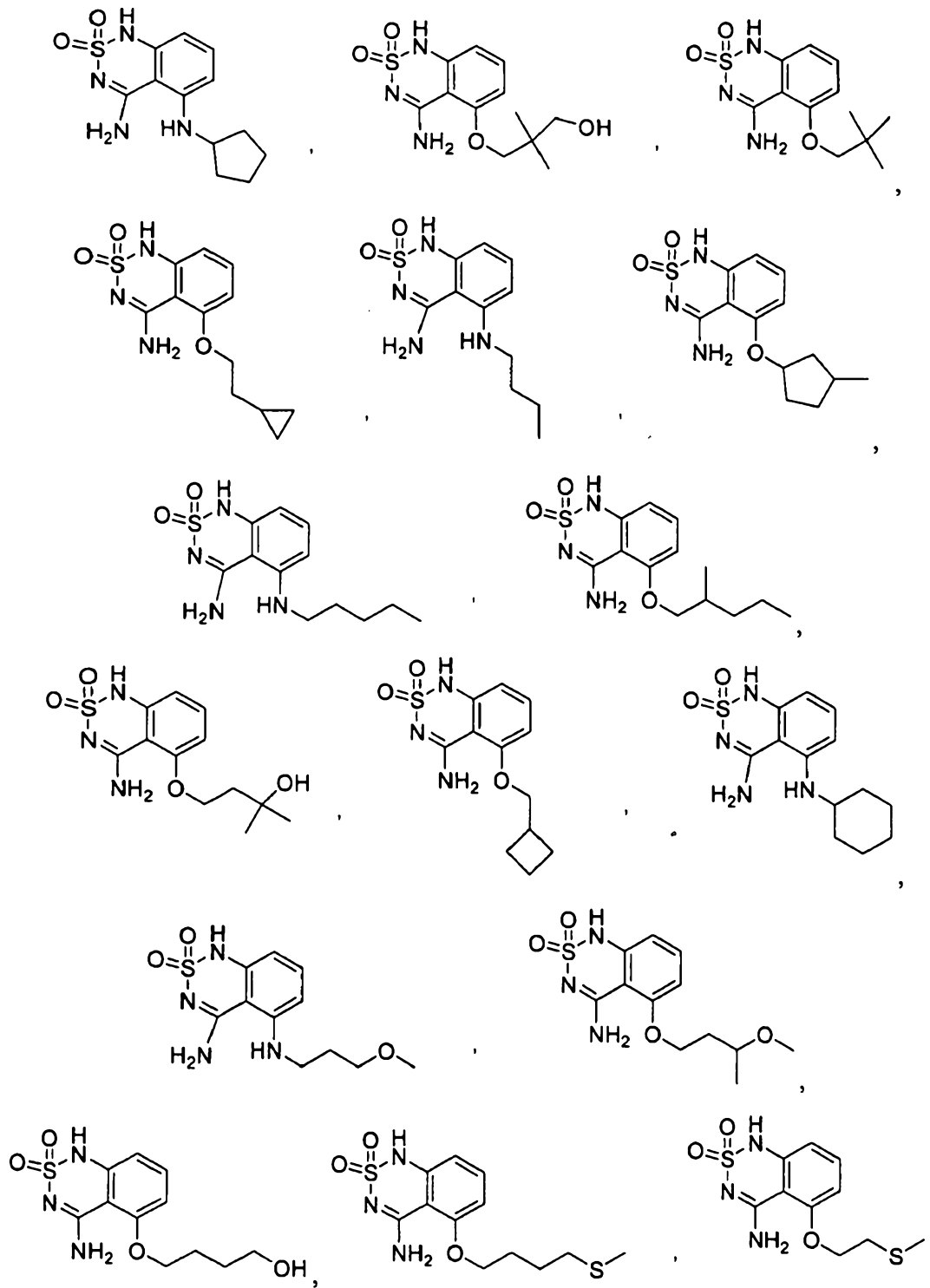
於式(IIIb)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式：

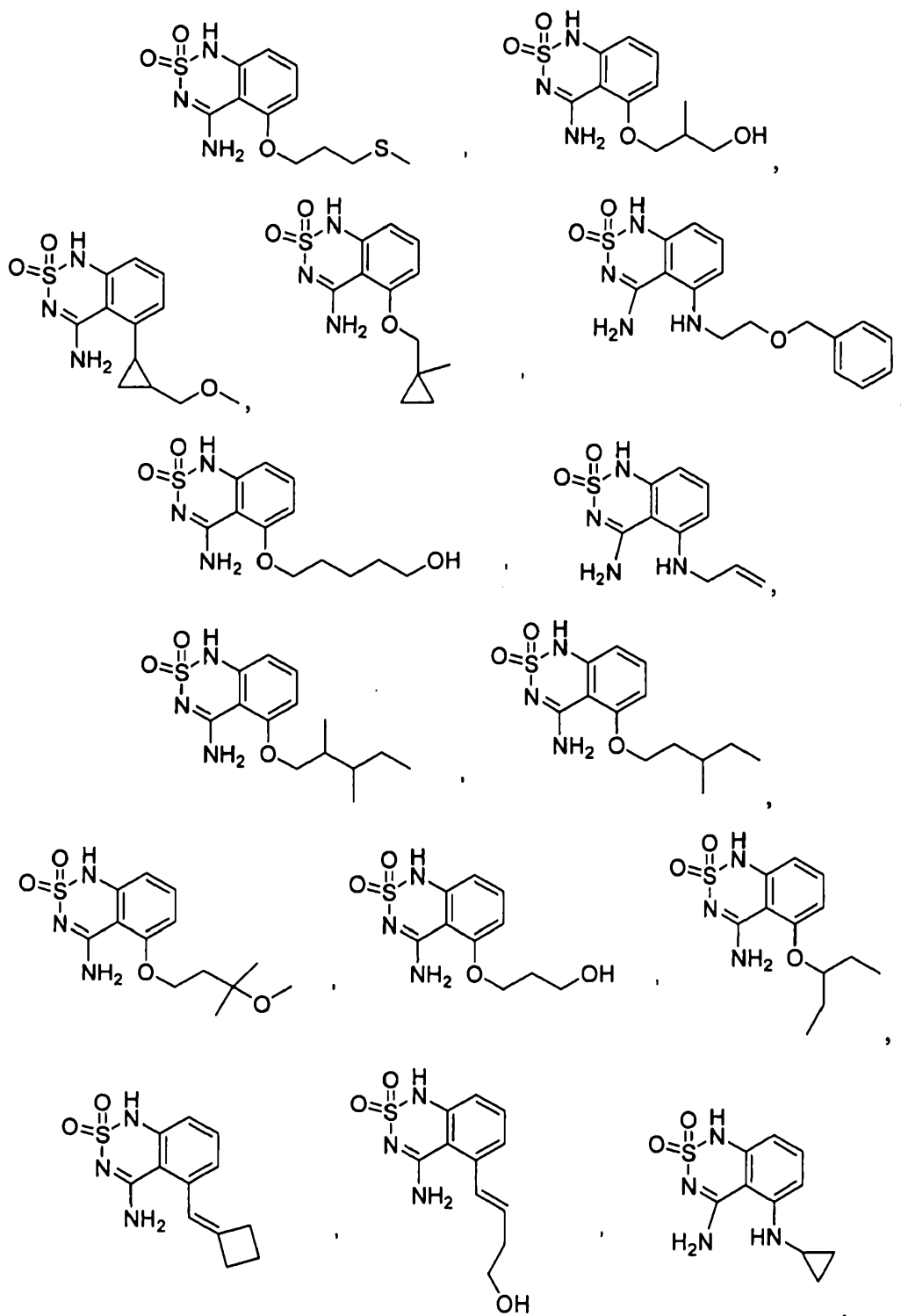




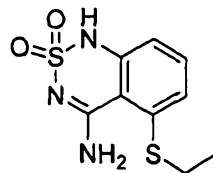
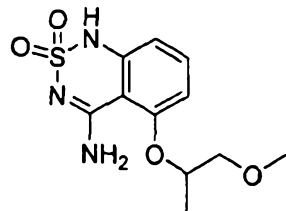
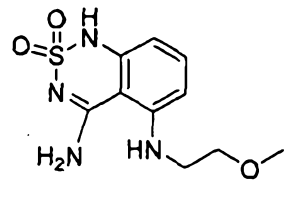
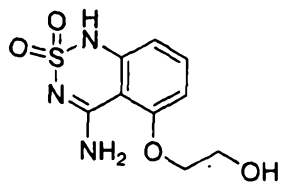
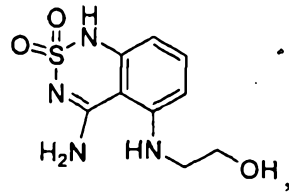
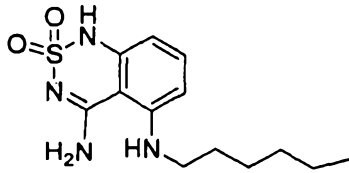
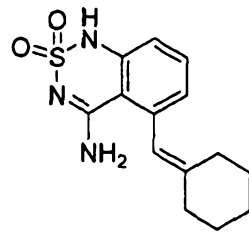
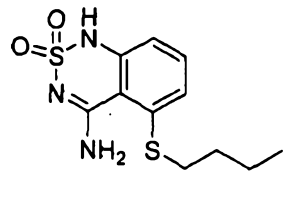
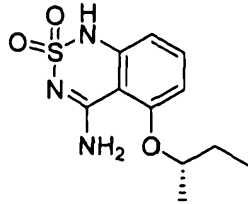
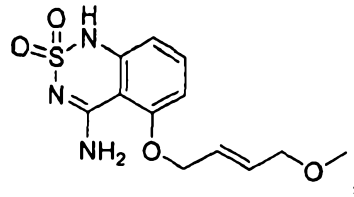
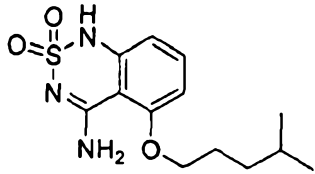
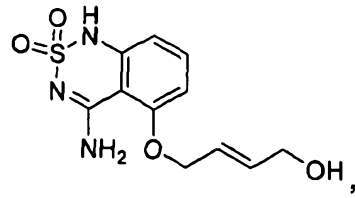
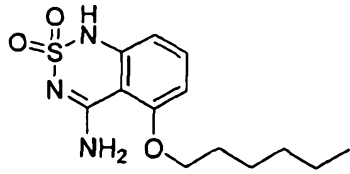


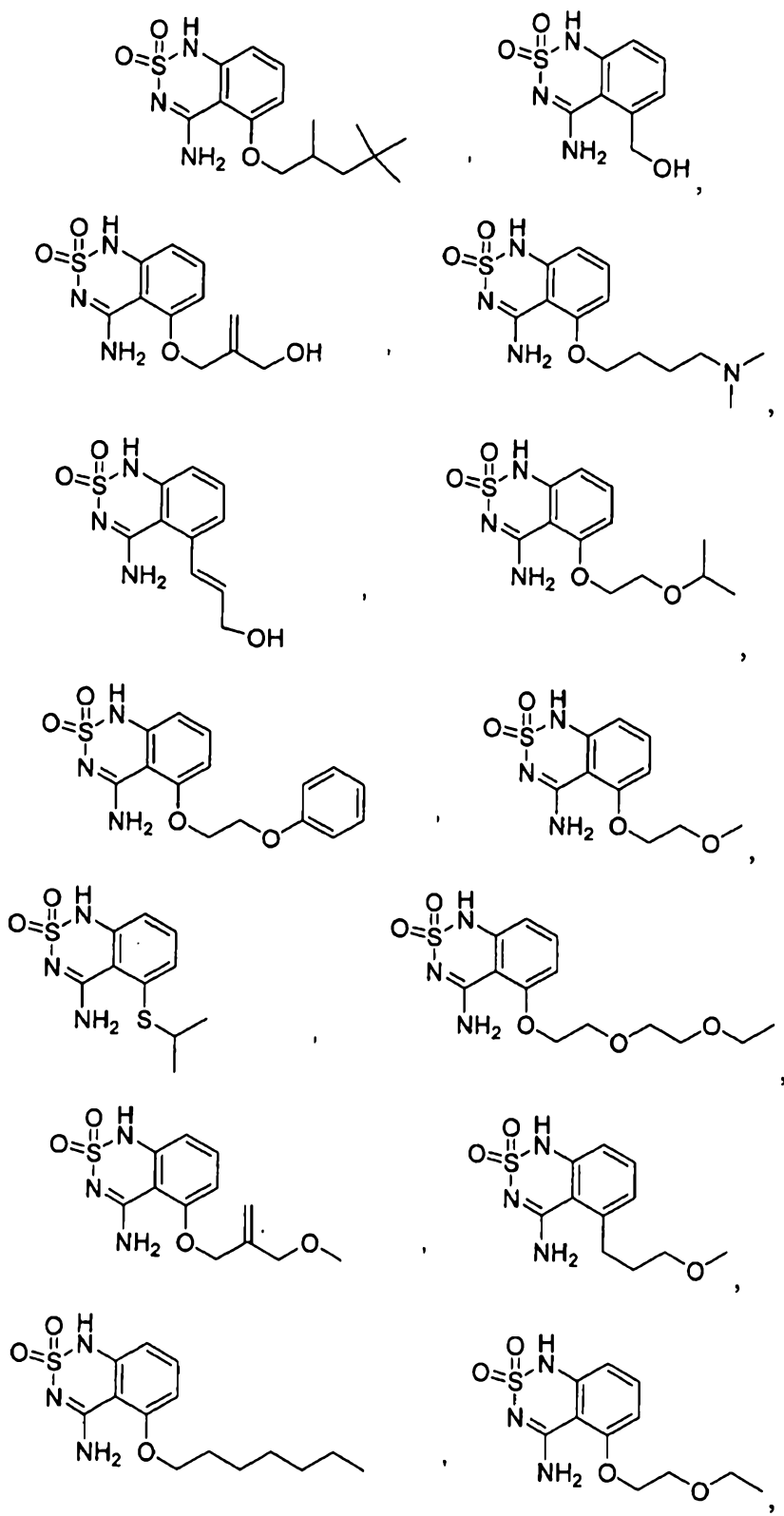


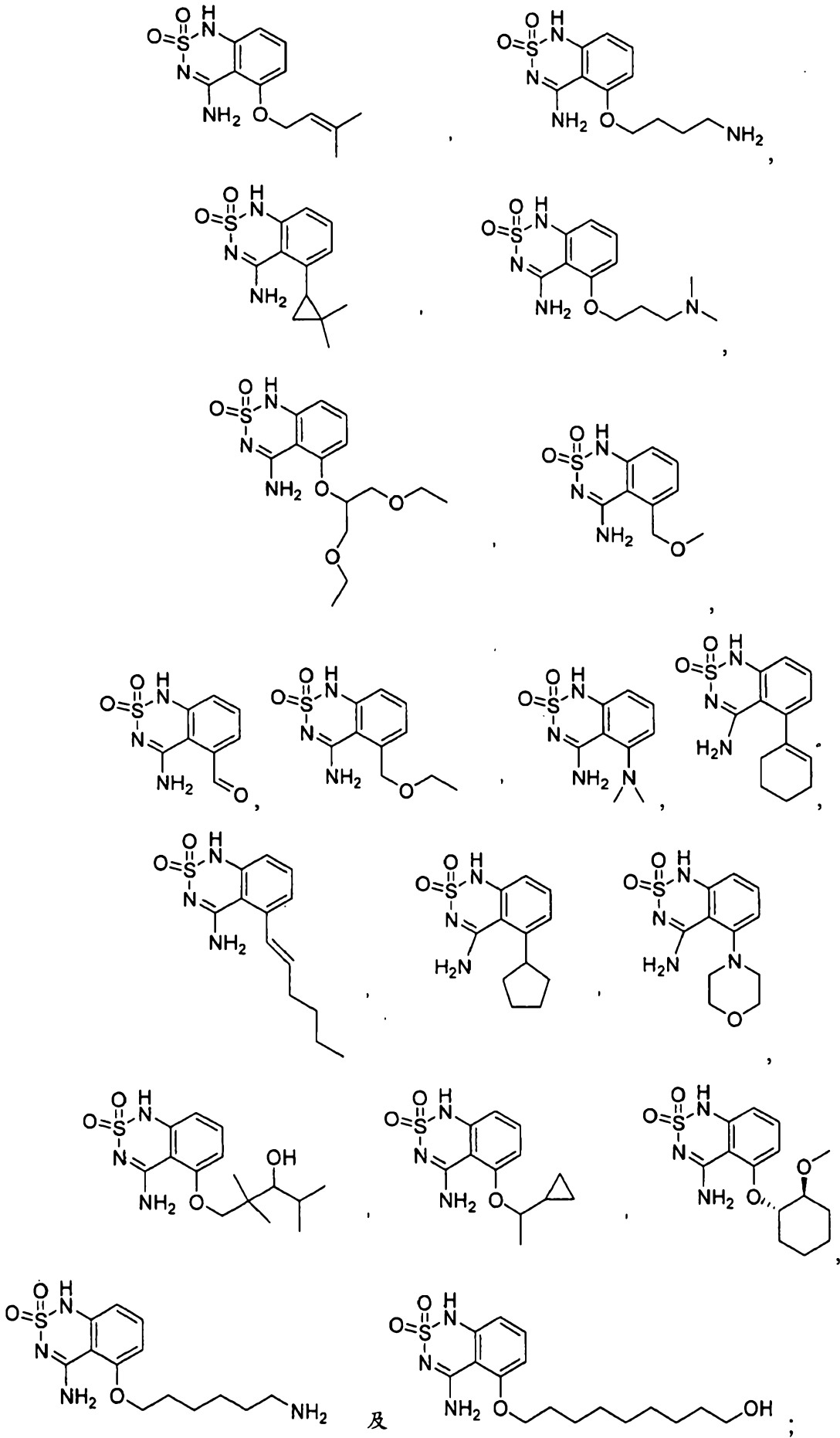








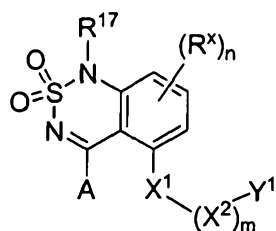




或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，

此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於式(IIIb)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIIb1)：



(IIIb1)

其中

A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-OR<sup>9</sup>、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>c</sub>R<sup>9</sup>、-NOR<sup>9</sup>、-NHOR<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>或-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>；

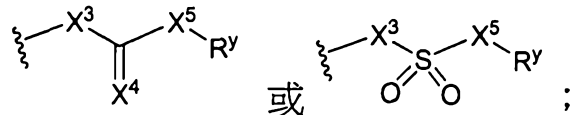
R<sup>17</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基；

X<sup>1</sup>為-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sup>9</sup>-、-S-、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-；

X<sup>2</sup>為次烷基、經取代之次烷基、雜次烷基或經取代之雜次烷基；

m為0或1；

Y<sup>1</sup>為雜芳基、經取代之雜芳基、環雜烷基、經取代之環雜烷基或



X<sup>3</sup>與X<sup>5</sup>係獨立為共價鍵、-O-或-NR<sup>9</sup>-；

X<sup>4</sup>為O、NR<sup>9</sup>、N-OR<sup>9</sup>或S；

R<sup>x</sup>為鹵基、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NH<sub>2</sub>、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；

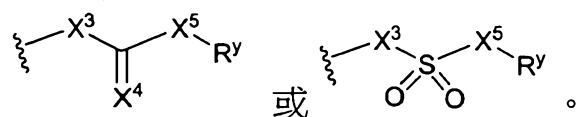
n為0, 1, 2或3；

$R^y$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、 $-NR^9R^{10}$ ；且

各 $R^9$ 與 $R^{10}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；

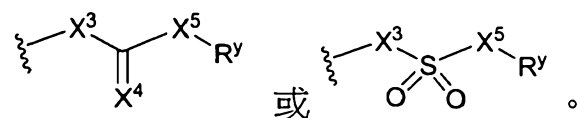
其附帶條件是，當 $X^1$ 為-O-或-S-，且 $m$ 為零時；則 $X^3$ 不為-O-。

於式(IIIb1)之一項具體實施例中， $X^1$ 為 $-CH_2-$ ；且 $Y^1$ 為



於式(IIIb1)之一項具體實施例中， $X^1$ 為-O-、 $-NR^9$ -或-S-； $m$ 為0或1，且 $Y^1$ 為環雜烷基或經取代之環雜烷基。

於式(IIIb1)之一項具體實施例中， $X^1$ 為-O-、 $-NR^9$ -或-S-； $m$ 為1，且 $Y^1$ 為



於式(IIIb1)之一些具體實施例中， $X^2$ 為次烷基、經取代之次烷基、雜次烷基、經取代之雜次烷基、次烯基、經取代之次烯基、雜次烯基或經取代之雜次烯基。

於式(IIIb1)之一些具體實施例中， $X^2$ 為亞甲基、次乙基、次丙基、異-次丙基、次丁基、異次丁基、第二-次丁基、次戊基、次己基、次庚基、二甲基次乙基、甲基次環丙基、環丙基亞甲基、次乙烯基、次丙烯基或次丁烯基。

於式(IIIb1)之一項具體實施例中， $A$ 為氫、烷基、經取代之烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^9$ 、 $-S(O)_cR^9$ 、 $-NR^9COR^{10}$ 、 $-NHOR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NOR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-NR^9CO_2R^{10}$ 、 $-NR^9CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^9CSNR^{10}R^{11}$ 、

$-\text{NR}^9\text{C}(=\text{NH})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 。

於式(IIIb1)之一項具體實施例中， $\text{R}^{17}$ 為氫、烷基或經取代之烷基。

於式(IIIb1)之一項具體實施例中， $\text{Y}^1$ 為環雜烷基、經取代之環雜烷基、環雜烯基或經取代之環雜烯基。 $\text{Y}^1$ 較佳為六氫吡啶基、經取代之六氫吡啶基、四氫呋喃基、經取代之四氫呋喃基、四氫吡喃基、經取代之四氫吡喃基、二氫呋喃基、經取代之二氫呋喃基、四氫吡咯基、經取代之四氫吡咯基、環氧丙烷基、經取代之環氧丙烷基、醣環或其衍生物、經取代之醣環或其衍生物。

於式(IIIb1)之一項具體實施例中， $\text{Y}^1$ 為雜芳基或經取代之雜芳基。 $\text{Y}^1$ 較佳為吡啶基、經取代之吡啶基、吡咯基、經取代之吡咯基、呋喃基、經取代之呋喃基、吡唑基、經取代之吡唑基、異呋唑基、經取代之異呋唑基、呋唑基及經取代之呋唑基。亦較佳情況是，經取代之環雜烷基或經取代之環雜烯基包含一或多個取代基，選自包括烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_c\text{R}^9$ 、 $-\text{NOR}^9$ 、 $-\text{NHOR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^9$ 及 $-\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 。

於式(IIIb1)之一項具體實施例中， $\text{Y}$ 為  或  或  $\text{X}^4$ 較佳為 $\text{O}$ 。

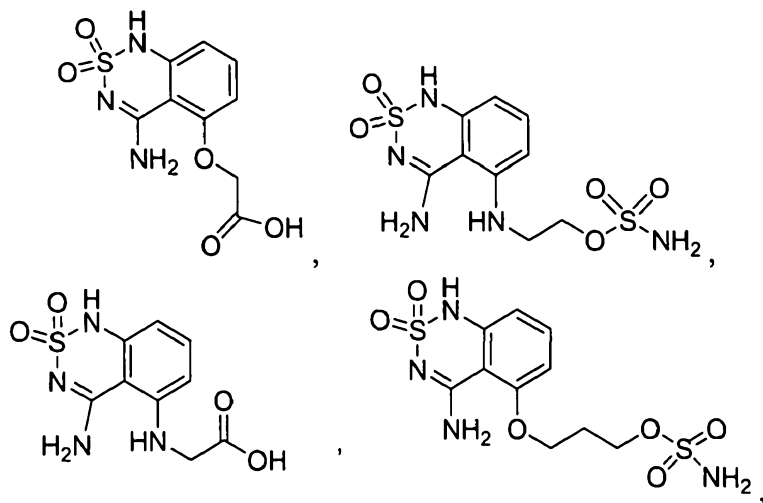
於式(IIIb1)之一項具體實施例中， $-\text{X}^3-\text{C}(\text{X}^4)-\text{X}^5-$ 為 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{NH})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{NH})-\text{O}-$ 、

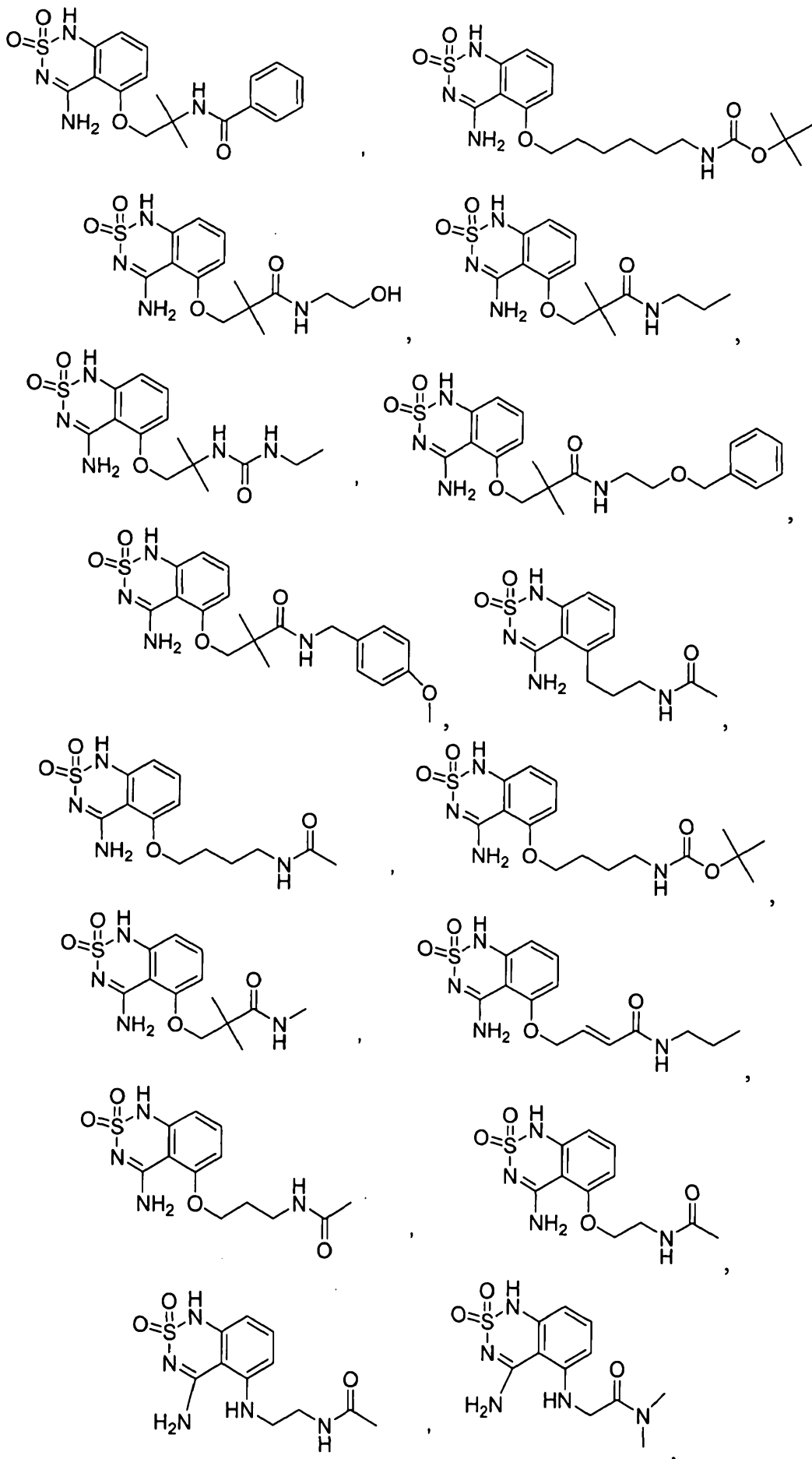
-NH-C(NH)-O-、-O-C(NH)-NH-、-C(N-OH)-或-C(S)-。

於式(IIIb1)之一項具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>；R<sup>17</sup>為氫；且Y<sup>1</sup>為六氫吡啶基、經取代之六氫吡啶基、四氫呋喃基、經取代之四氫呋喃基、四氫吡喃基、經取代之四氫吡喃基、二氫呋喃基、經取代之二氫呋喃基、四氫吡咯基、經取代之四氫吡咯基、環氧丙烷基、經取代之環氧丙烷基、單醣環、經取代之單醣環、吡啶基、經取代之吡啶基、吡咯基、經取代之吡咯基、呋喃基、經取代之呋喃基、吡唑基、經取代之吡唑基、異喹啉基、經取代之異喹啉基、喹啉基或經取代之喹啉基。

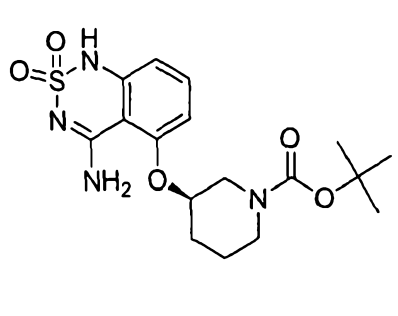
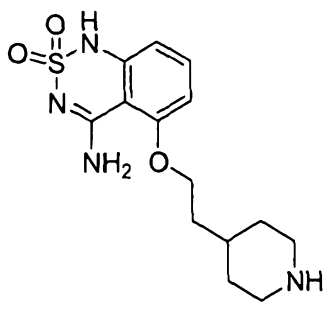
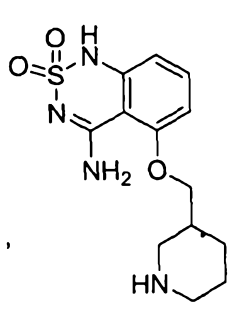
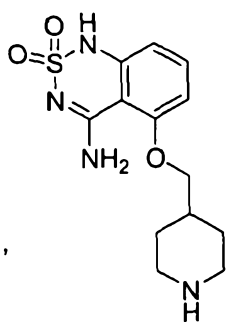
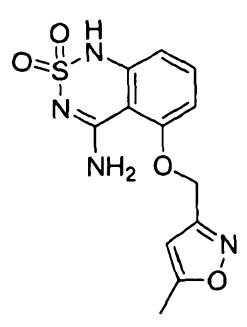
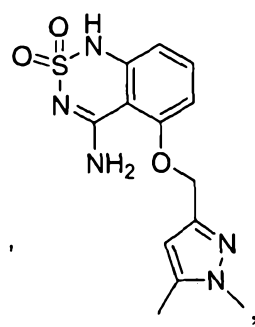
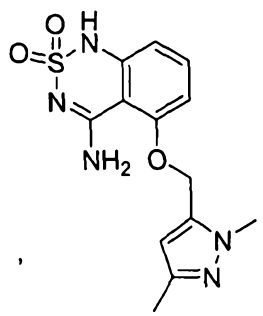
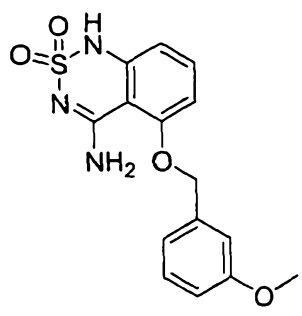
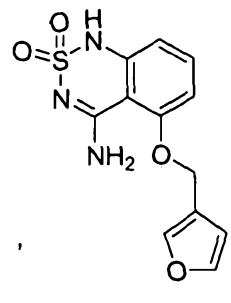
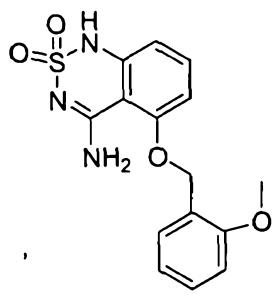
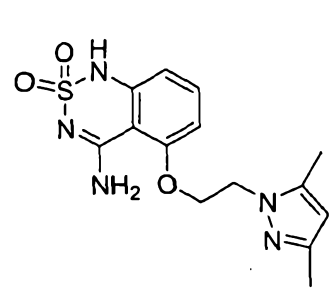
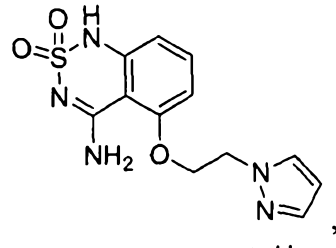
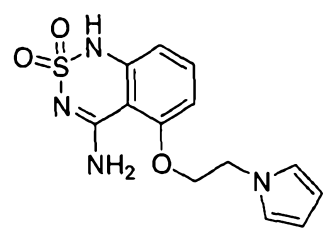
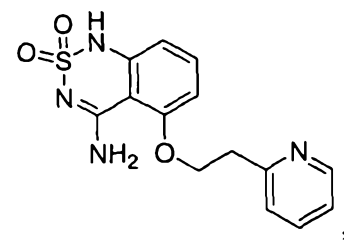
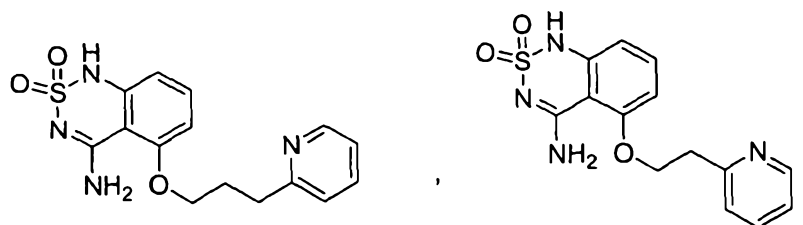
於式(IIIb1)之一項具體實施例中，A為氫、烷基、經取代之烷基或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>；R<sup>17</sup>為氫；Y<sup>1</sup>為-X<sup>3</sup>-C(X<sup>4</sup>)-X<sup>5</sup>-；且-X<sup>3</sup>-C(X<sup>4</sup>)-X<sup>5</sup>-為-C(O)-、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-、-NH-C(O)-NH-、-C(O)-O-、-O-C(O)-、-O-C(O)-O-、-NH-C(O)-O-、-O-C(O)-NH-、-C(NH)-、-C(NH)-NH-、-NH-C(NH)-、-NH-C(NH)-NH-、-C(NH)-O-、-O-C(NH)-、-O-C(NH)-O-、-NH-C(NH)-O-、-O-C(NH)-NH-、-S(O)<sub>2</sub>-、-NH-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-NH-、-O-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>-O-、-C(N-OH)-或-C(S)-。

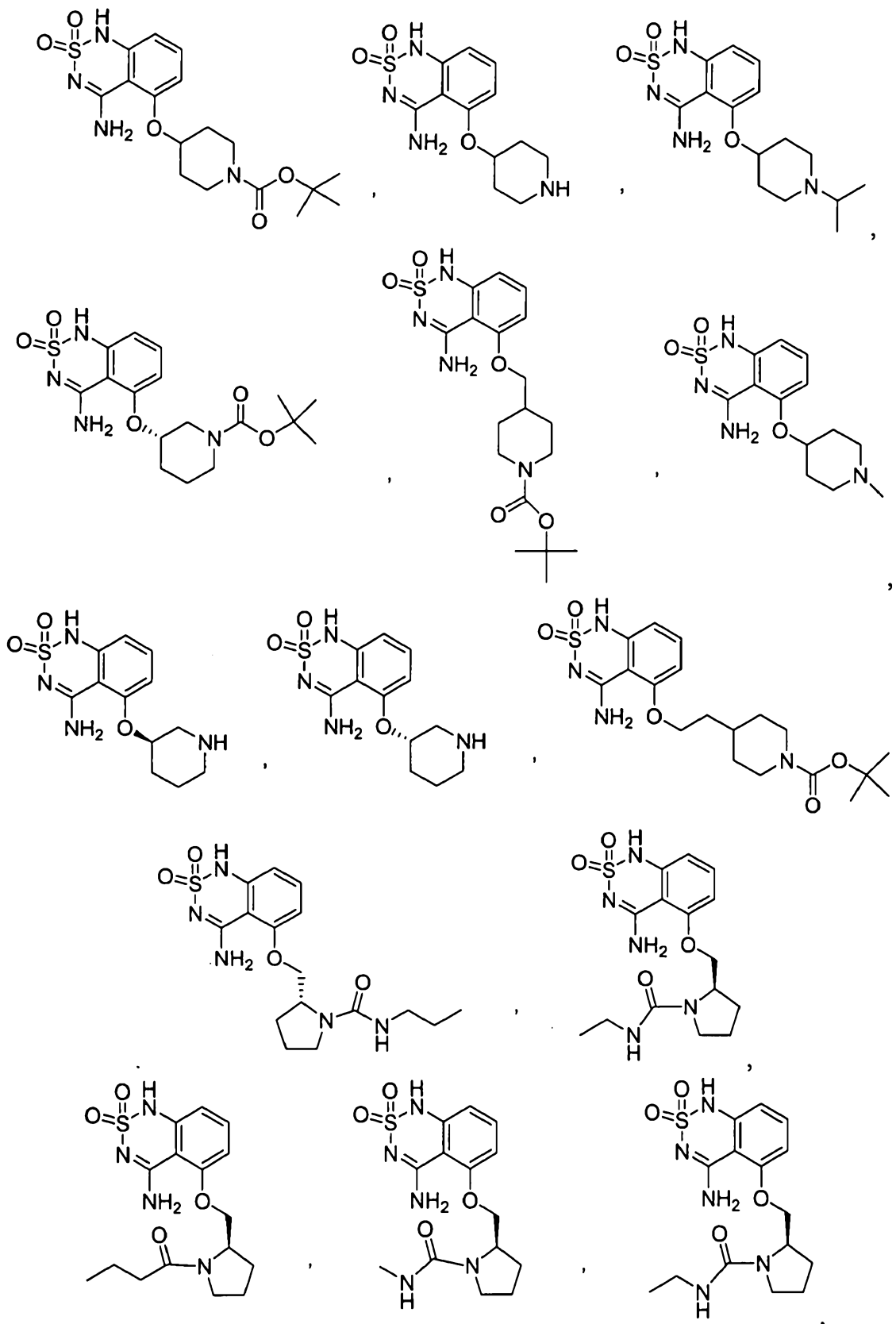
於式(IIIb1)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式

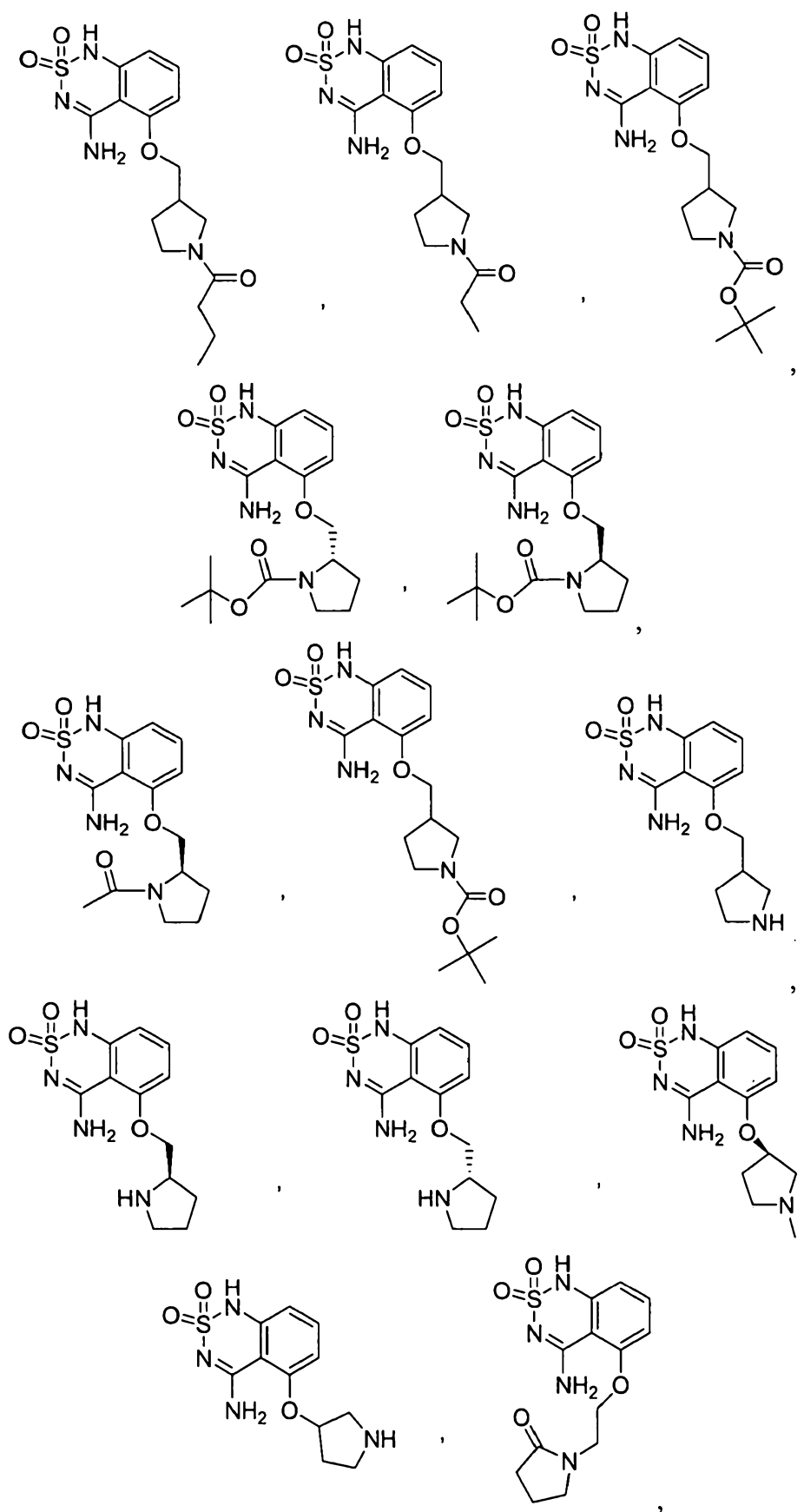


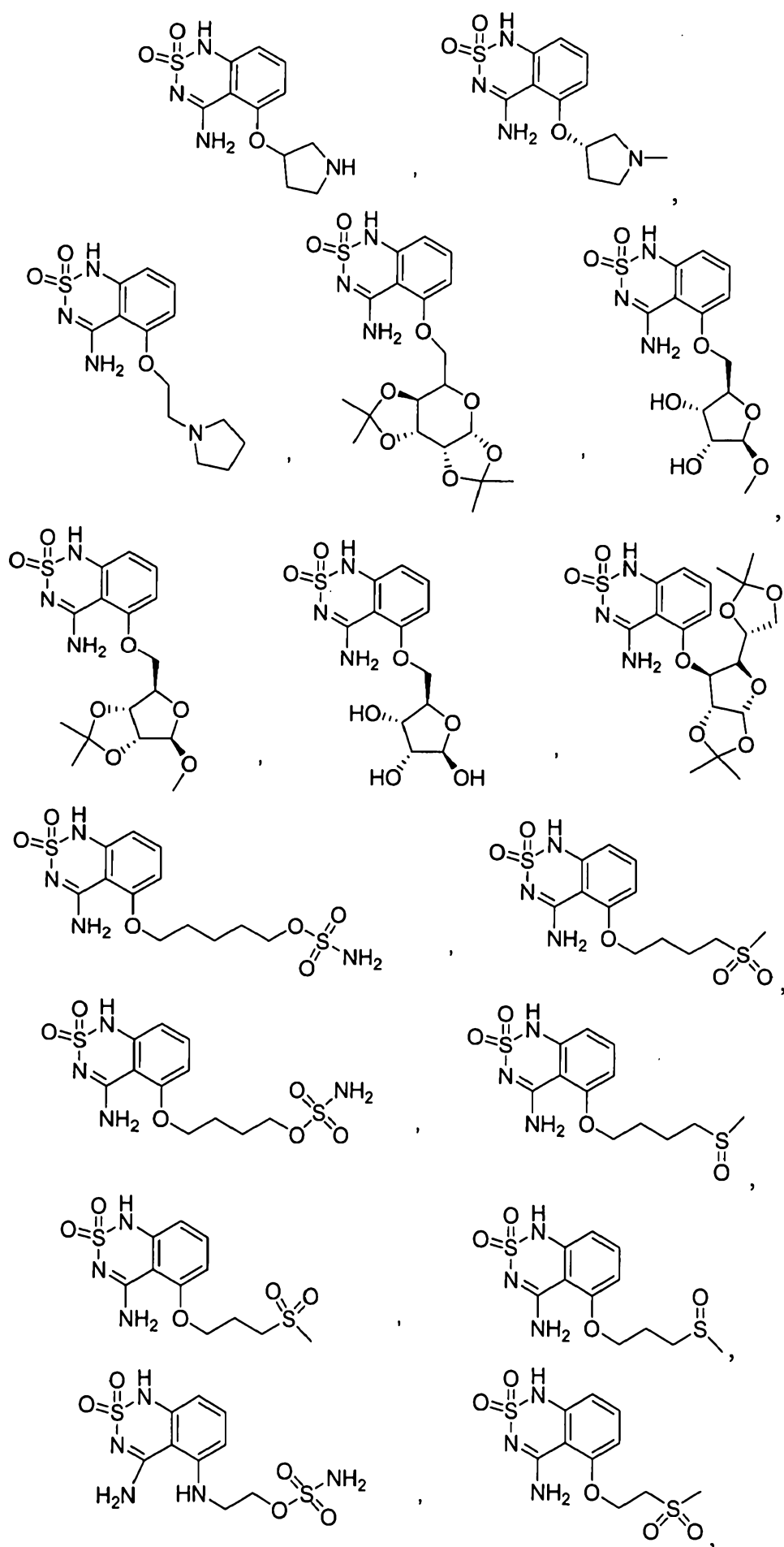


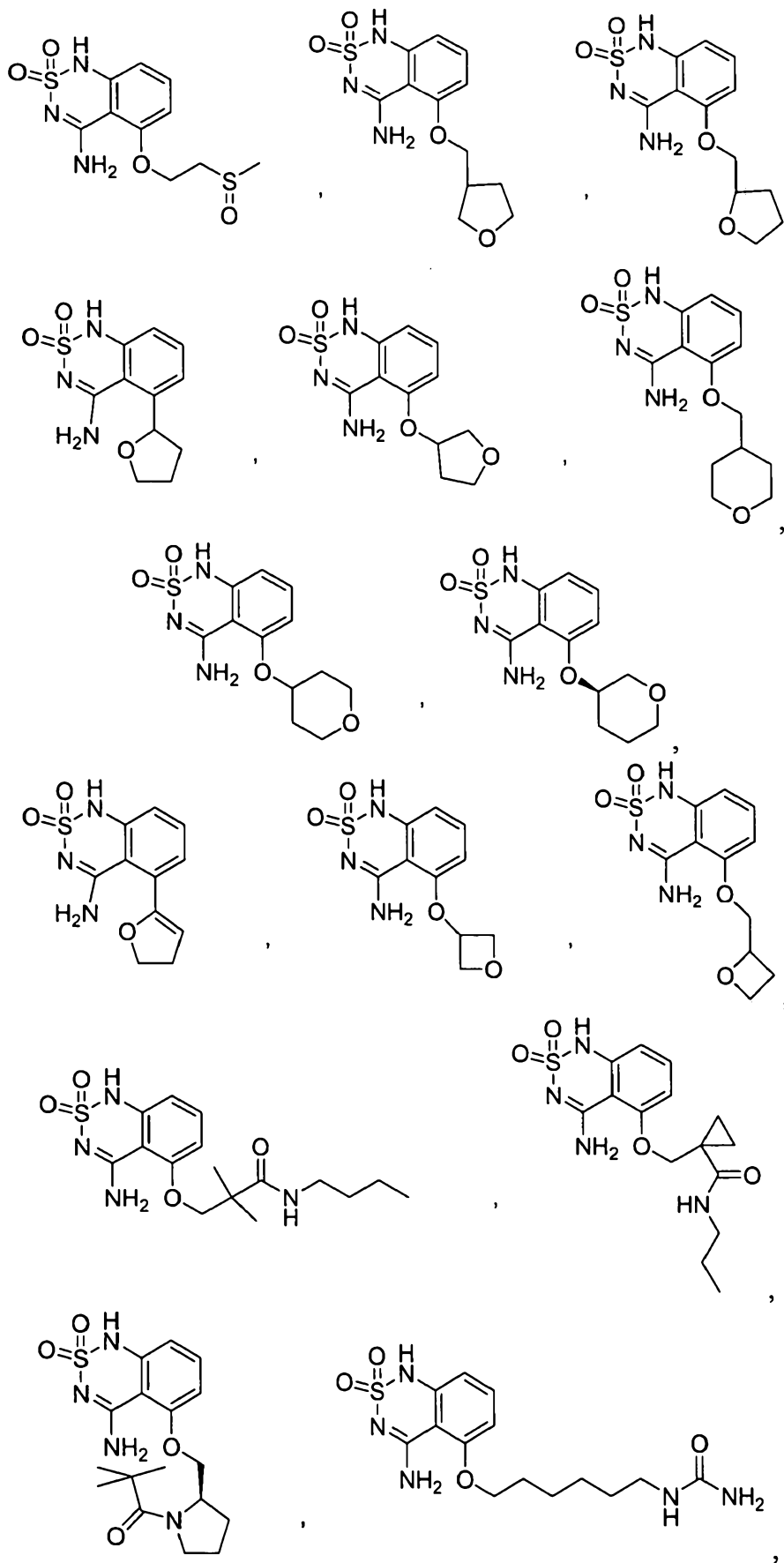


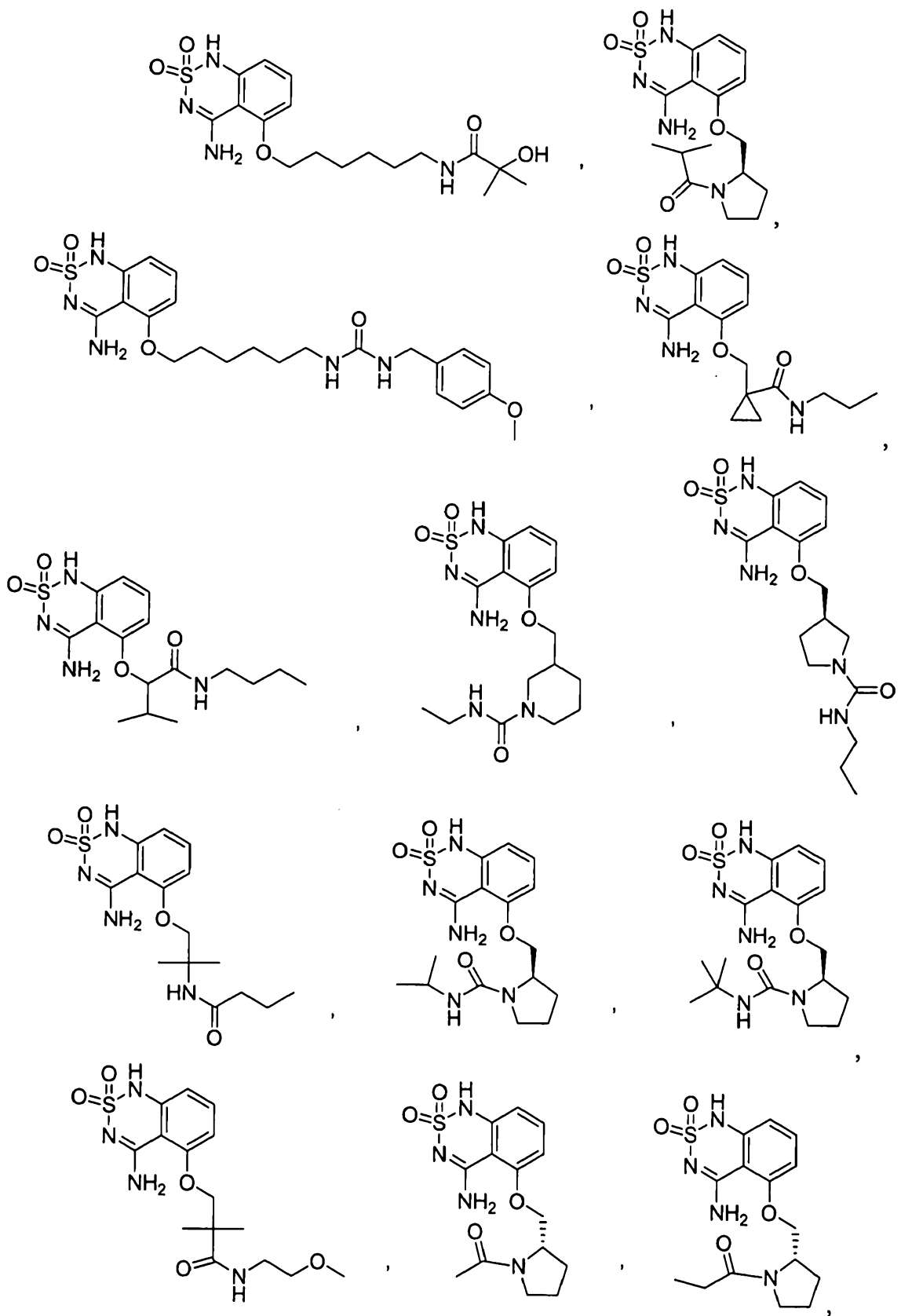


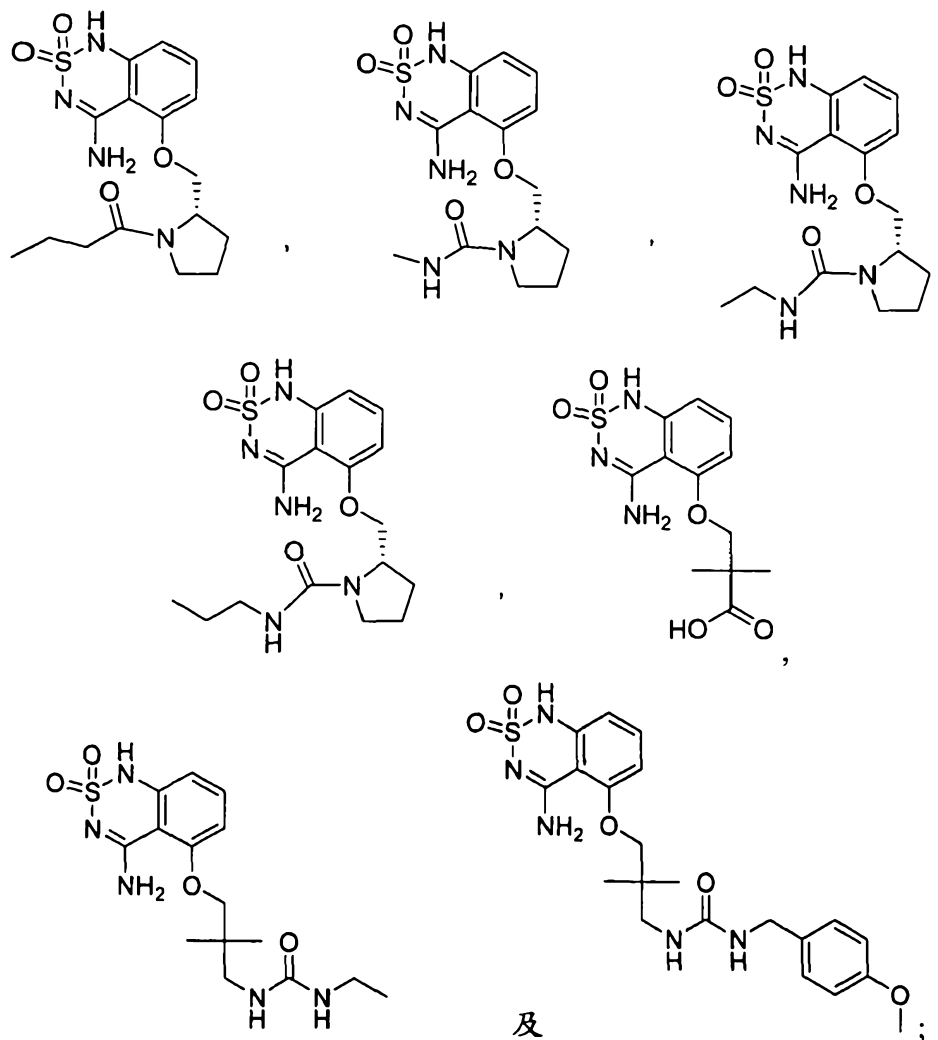






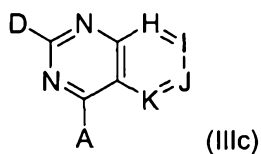






或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

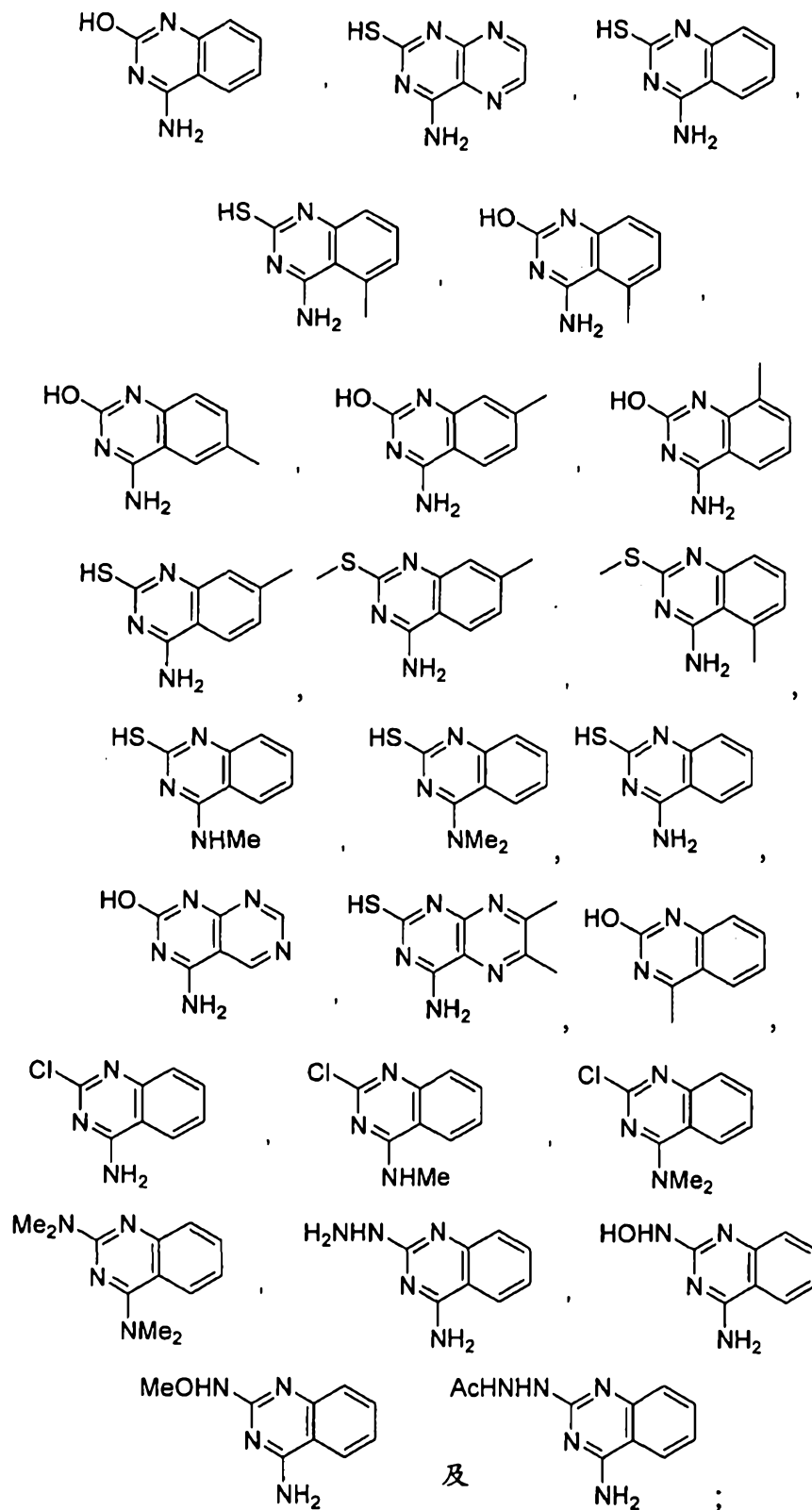
於式(III)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IIIc)



其中D為鹵基、 $-OR^{15}$ 、 $-NH-OR^{15}$ 、 $-NH-NHR^{15}$ 、 $-S(O)_eR^{15}$ 或 $-NR^{15}R^{16}$ 。

於式(IIIc)之一項具體實施例中， $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 及 $R^{38}$ 係獨立為氫、烷基或經取代之烷基。較佳情況是，H為 $-C(R^{35})-$ ；I為 $-C(R^{36})-$ ；J為 $-C(R^{37})-$ ；且K為 $-C(R^{38})-$ 。

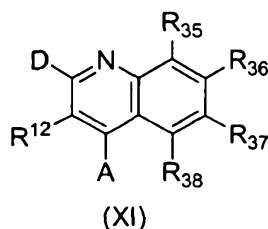
於式(IIIc)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於式(III)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(XI)：





其中

$R^{12}$  為氫、-OH、-SH、-CN、-CH<sub>2</sub>OH或-CO<sub>2</sub>H；

D為-OH或-SH；且

A 為 -OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>；

其條件是，當 $R^{12}$ 為氫時，則 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 及 $R^{38}$ 不為氫。

於式(XI)之一項具體實施例中， $R^{12}$ 為-OH、-SH、-CN、-CH<sub>2</sub>OH或-CO<sub>2</sub>H；且A為-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>。

於式(XI)之一些具體實施例中，

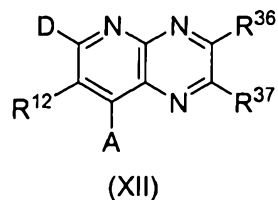
當 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 及 $R^{35}$ 為氫，D為-OH，且A為-CO<sub>2</sub>H時；則 $R^{12}$ 不為-CO<sub>2</sub>H或-OH；

當 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 及 $R^{35}$ 為氫，D為-OH，且A為-NH<sub>2</sub>時；則 $R^{12}$ 不為-CO<sub>2</sub>H或CN；

當 $R^{36}$ 、 $R^{38}$ 及 $R^{35}$ 為氫， $R^{37}$ 為-OMe，D為-OH，且A為-CH<sub>2</sub>OH時；則 $R^{12}$ 不為-CH<sub>2</sub>OH；及

當 $R^{36}$ 、 $R^{38}$ 及 $R^{35}$ 為氫， $R^{37}$ 為氫或甲基，D為-OH，且A為-CO<sub>2</sub>H時；則 $R^{12}$ 不為-SH。

於式(III)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(XII)：



其中

$R^{12}$  為氫、-OH、-SH、-CN、-CH<sub>2</sub>OH或-CO<sub>2</sub>H；

D 為 -SH 或 -OH；

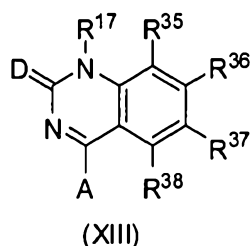
A 為 -OH、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub> 或 -CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>；

$R^{36}$  為氫、-OCH<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CN、-C(O)NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-NR<sup>39</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>40</sup>、-B(OR<sup>39</sup>)(OR<sup>40</sup>)、-P(O)(OR<sup>39</sup>)(OR<sup>40</sup>) 或 -P(O)(R<sup>39</sup>)(OR<sup>40</sup>)；且

$R^{37}$  為氫、-OCH<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CN、-C(O)NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>43</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>、-NR<sup>43</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>44</sup>、-B(OR<sup>43</sup>)(OR<sup>44</sup>)、-P(O)(OR<sup>43</sup>)(OR<sup>44</sup>) 或 -P(O)(R<sup>43</sup>)(OR<sup>44</sup>)。

於式(XII)之一項具體實施例中， $R^{12}$  為 -OH、-SH、-CN、-CH<sub>2</sub>OH 或 -CO<sub>2</sub>H。

於式(III)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(XIII)：



其中：

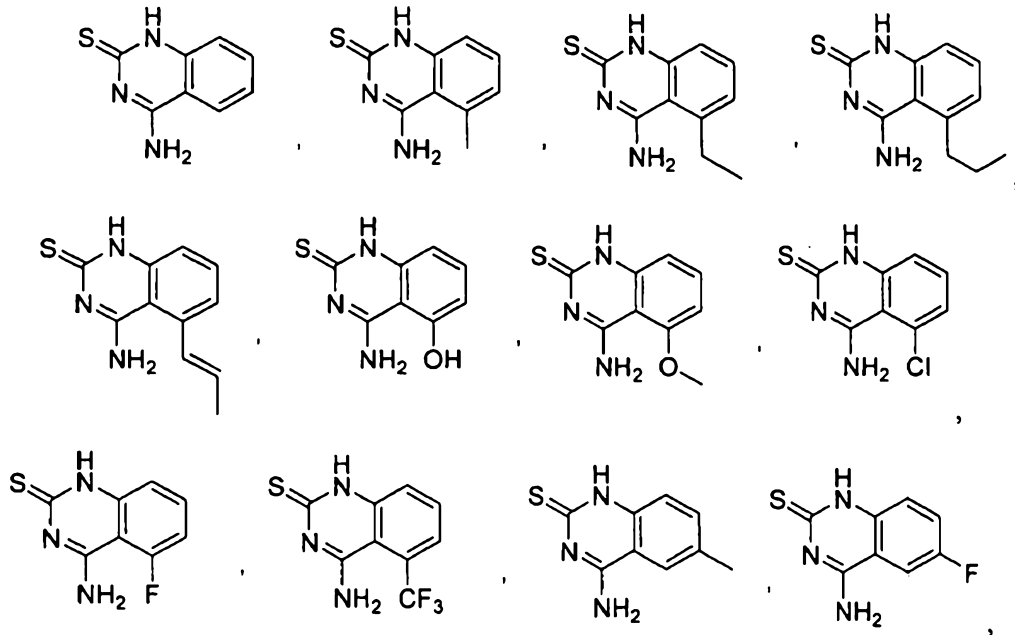
D為=O或=S；

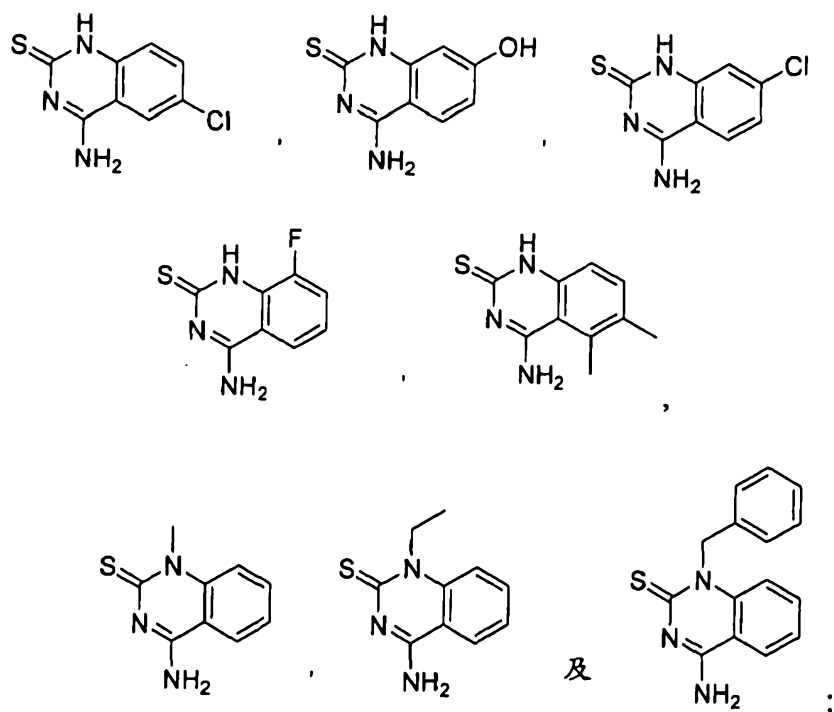
A為-OH、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{-NHCH}_3$ 、 $\text{-N(CH}_3)_2$ 、 $\text{-NHC(O)CH}_3$ 、 $\text{-NHC(O)OCH}_3$ 、 $\text{-NHC(O)NH}_2$ 、 $\text{-NHC(S)NH}_2$ 、 $\text{-NHC(NH)NH}_2$ 、 $\text{-CN}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{-CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $\text{-CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ 、 $\text{-CO}_2\text{H}$ 、 $\text{-CONH}_2$ 、 $\text{-CONHCH}_3$ 或 $\text{-CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$ ；

$\text{R}^{17}$ 為氫、烷基、芳基、芳烷基。

於式(XIII)之一項具體實施例中，當A為 $\text{-NH}_2$ ，且 $\text{R}^{35}$ 、 $\text{R}^{36}$ 、 $\text{R}^{37}$ 及 $\text{R}^{38}$ 為氫時；則 $\text{R}^{17}$ 不為甲基、乙基或苯基。

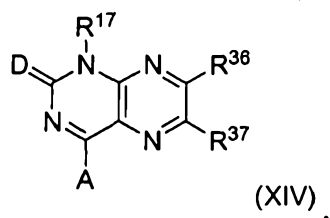
於式(XIII)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式





或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

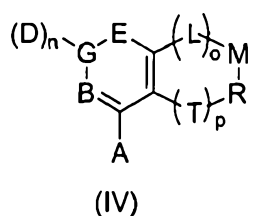
於式(III)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(XIV)：



其中

A 為  $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ；且 $\text{R}^{17}$ 為烷基、芳基或芳烷基。

於式(I)之一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(IV)之化合物：



其中：

L為-CHR<sup>60</sup>-、-NR<sup>47</sup>、-O-或-S-；

M為-CHR<sup>61</sup>-、-NR<sup>48</sup>、-O-或-S-；

R為-CHR<sup>62</sup>-、-NR<sup>49</sup>、-O-或-S-；

T為-CHR<sup>63</sup>-、-NR<sup>50</sup>、-O-或-S-；

o與p係獨立為0, 1或2；

R<sup>60</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>64</sup>、-S(O)<sub>t</sub>R<sup>64</sup>、-OCOR<sup>64</sup>、-NR<sup>64</sup>COR<sup>65</sup>、-NR<sup>64</sup>R<sup>65</sup>、-CONR<sup>64</sup>R<sup>65</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>64</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>64</sup>R<sup>65</sup>、-NR<sup>64</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>65</sup>、-B(OR<sup>64</sup>)(OR<sup>65</sup>)、-P(O)(OR<sup>64</sup>)(OR<sup>65</sup>)或-P(O)(R<sup>64</sup>)(OR<sup>65</sup>)；

R<sup>61</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>66</sup>、-S(O)<sub>u</sub>R<sup>66</sup>、-OCOR<sup>66</sup>、-NR<sup>66</sup>COR<sup>67</sup>、-NR<sup>66</sup>R<sup>67</sup>、-CONR<sup>66</sup>R<sup>67</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>66</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>66</sup>R<sup>67</sup>、-NR<sup>66</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>67</sup>、-B(OR<sup>66</sup>)(OR<sup>67</sup>)、-P(O)(OR<sup>66</sup>)(OR<sup>67</sup>)或-P(O)(R<sup>66</sup>)(OR<sup>67</sup>)；

R<sup>62</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>68</sup>、-S(O)<sub>v</sub>R<sup>68</sup>、-OCOR<sup>68</sup>、-NR<sup>68</sup>COR<sup>69</sup>、-NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>、-CONR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>68</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>68</sup>R<sup>69</sup>、-NR<sup>68</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>69</sup>、-B(OR<sup>68</sup>)(OR<sup>69</sup>)、-P(O)(OR<sup>68</sup>)(OR<sup>69</sup>)或-P(O)(R<sup>68</sup>)(OR<sup>69</sup>)；

R<sup>63</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、

雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OCOR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{COR}^{71}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{R}^{71}$ 、 $-\text{CONR}^{70}\text{R}^{71}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{70}\text{R}^{71}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{SO}_2\text{R}^{71}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{71})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{71})$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{70})(\text{OR}^{71})$ ；或者， $\text{R}^{60}$ 與 $\text{R}^{61}$ ， $\text{R}^{61}$ 與 $\text{R}^{62}$ ，或 $\text{R}^{62}$ 與 $\text{R}^{63}$ 和彼等所結合之原子一起形成芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

$t$ ,  $u$ ,  $v$ 及 $x$ 係獨立為0, 1或2；

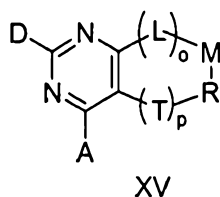
$\text{R}^{64}$ 至 $\text{R}^{71}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，或者， $\text{R}^{64}$ 與 $\text{R}^{65}$ ， $\text{R}^{66}$ 與 $\text{R}^{67}$ ， $\text{R}^{68}$ 與 $\text{R}^{69}$ ，或 $\text{R}^{70}$ 與 $\text{R}^{71}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環；且

$\text{R}^{47}$ 至 $\text{R}^{50}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；

其附帶條件是， $L$ ,  $M$ ,  $R$ 及 $T$ 中至多只有一個為雜原子。

於式(IV)之一項具體實施例中， $B$ 為 $-\text{N}-$ ，且 $E$ 為 $-\text{NR}^{17}-$ 或 $-\text{N}-$ 。較佳為 $-\text{C}-$ 。

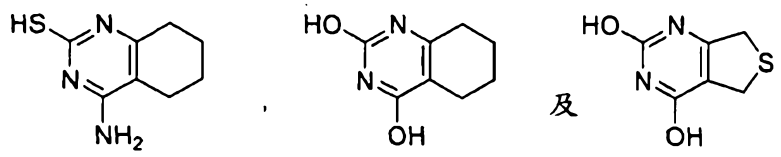
於式(IV)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(XV)：



其中 $D$ 為 $-\text{SH}$ 或 $-\text{OH}$ ；且 $A$ 為 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、

-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>。

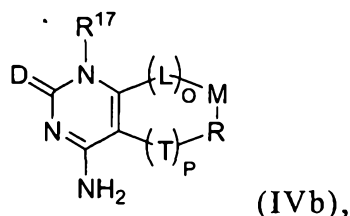
於式(XV)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

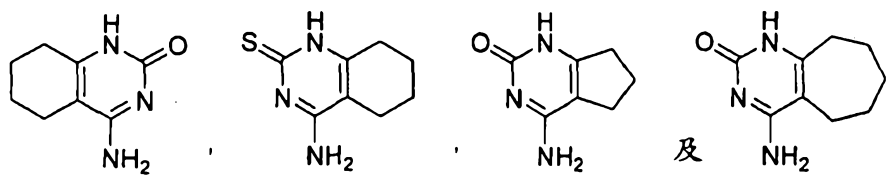
於式(IV)之一項具體實施例中，B為-N-；E為-NR<sup>17</sup>-或-N-；A為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、-OR<sup>9</sup>、-SR<sup>9</sup>、-CN、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>9</sup>CSNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或-NR<sup>9</sup>C(=NH)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>；且D為=O、=S、=N-OR<sup>15</sup>。

於式(IV)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IVb)：



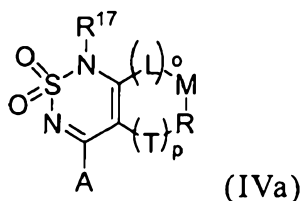
其中L為-CHR<sup>60</sup>-；M為-CHR<sup>61</sup>-；R為-CHR<sup>62</sup>-；T為-CHR<sup>63</sup>-。

於式(IV)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式：



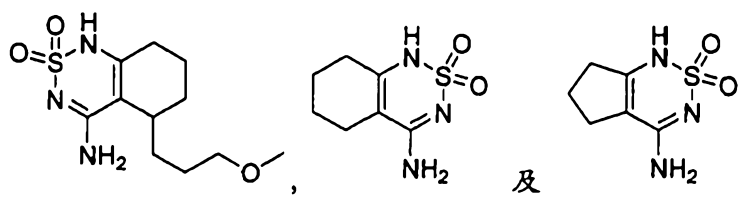
或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於式(IV)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IVa)：



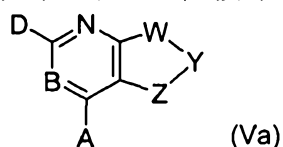
於式(IVa)之一項具體實施例中，L為-CHR<sup>60</sup>-；M為-CHR<sup>61</sup>-；R為-CHR<sup>62</sup>-；且T為-CHR<sup>63</sup>-。A較佳為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、-OR<sup>9</sup>、-SR<sup>9</sup>、-CN、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>9</sup>CSNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>或-NR<sup>9</sup>C(=NH)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>。

於式(IVa)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式：



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於式(II)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(Va)：



其中D為氫、烷基、芳基、鹵基、-OH、-NH<sub>2</sub>、-SR<sup>15</sup>、-CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H或-CONH<sub>2</sub>；A為-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-NHC(O)NH<sub>2</sub>、-NHC(S)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)NH<sub>2</sub>、-CN、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CONH<sub>2</sub>、-CONHCH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>NHC(O)CH<sub>3</sub>；且R<sup>15</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基。

於式(Va)之一項具體實施例中，Y係與W形成單鍵，而與Z形成雙鍵；W為-C(R<sup>24</sup>)-或-N-；Y為-C(R<sup>26</sup>)-或-N-；及Z為-S-、-N(R<sup>28</sup>)或-O-。

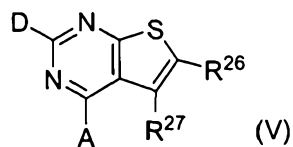
於式(Va)之一項具體實施例中，Y係與W形成雙鍵，而與Z形成單



鍵；W為-S-、-N(R<sup>25</sup>)或-O-；Y為-C(R<sup>26</sup>)-或-N-；及Z為-C(R<sup>27</sup>)-或-N-。

於式(Va)之一些具體實施例中，其中B為-C(R<sup>12</sup>)-。

於式(Va)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(V)：



其中：

R<sup>26</sup>為氫、烷基、鹵基、-CO<sub>2</sub>R<sup>54</sup>、-CONR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>、-NR<sup>54</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>55</sup>、-B(OR<sup>54</sup>)(OR<sup>55</sup>)、-P(O)(OR<sup>54</sup>)(OR<sup>55</sup>)或-P(O)(R<sup>54</sup>)(OR<sup>55</sup>)；

R<sup>27</sup>為氫、烷氧基、烷基、經取代之烷基、鹵基、-CN、-C(O)NR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>、-NR<sup>56</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>57</sup>、-B(OR<sup>56</sup>)(OR<sup>57</sup>)、-P(O)(OR<sup>56</sup>)(OR<sup>57</sup>)或-P(O)(R<sup>56</sup>)(OR<sup>57</sup>)；或者，R<sup>52</sup>與R<sup>53</sup>和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環，且

R<sup>54</sup>、R<sup>55</sup>、R<sup>56</sup>及R<sup>57</sup>係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者，R<sup>54</sup>與R<sup>55</sup>或R<sup>56</sup>與R<sup>57</sup>和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

其條件是，當R<sup>26</sup>與R<sup>27</sup>為氫，且D為-SH時；則A為-NH<sub>2</sub>。

於式(V)之一項具體實施例中，

當D為甲基，A為二甲胺基，且R<sup>53</sup>為氫時；則R<sup>52</sup>不為甲基、乙基或羧基；

當D為甲基，A為二甲胺基，且R<sup>53</sup>為甲基時；則R<sup>52</sup>不為甲基；

當D為-SCH<sub>3</sub>，A為二甲胺基，且R<sup>53</sup>為氫時；則R<sup>52</sup>不為乙氧羰基；

當D為氫，A為二甲胺基，且R<sup>53</sup>為氫時；則R<sup>52</sup>不為羧基或乙氧羰基；

當D為氫，A為二甲胺基，且R<sup>53</sup>為甲基時；則R<sup>52</sup>不為甲基；

當D為氫，A為甲胺基，且 $R^{53}$ 為氫時；則 $R^{52}$ 不為甲基、乙基或乙氧羰基；

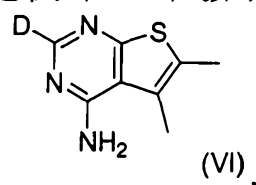
當D為氫，A為甲胺基，且 $R^{53}$ 為甲基時；則 $R^{52}$ 不為甲基或乙氧羰基；

當D為氫，A為甲胺基，且 $R^{53}$ 為 $-\text{CH}_2\text{NMe}$ 時；則 $R^{52}$ 不為甲基或乙氧羰基；

當D為苯基，A為甲胺基，且 $R^{53}$ 為氫時，則 $R^{52}$ 不為甲基；及

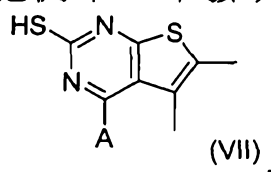
當D為苯基，A為 $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_3$ ，且 $R^{53}$ 為甲基時，則 $R^{52}$ 不為甲氧羰基。

於式(V)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(VI)：



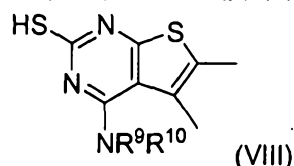
其中D為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、苯基或苄基。

於式(V)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(VII)：



其中A為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、苯基或苄基。

於式(V)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(VIII)：

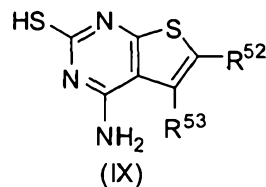


其中

$R^9$ 與 $R^{10}$ 係獨立為氫、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、苯基或苄基；且

其條件是， $R^9$ 與 $R^{10}$ 均不為氫。

於式(V)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(IX)：



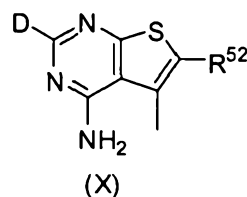
其中

$R^{52}$  為烷基、經取代之烷基、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{54}R^{55}$ 、 $-CO_2R^{54}$ 、 $-SO_2NR^{54}R^{55}$ 、 $-NR^{54}SO_2R^{55}$ 、 $-B(OR^{54})(OR^{55})$ 、 $-P(O)(OR^{54})(OR^{55})$  或  $-P(O)(R^{54})(OR^{55})$ ；

$R^{53}$  為烷基、 $CO_2R^{56}$  或  $-CONR^{56}R^{57}$ 、 $-SO_2NR^{56}R^{57}$ 、 $-NR^{56}SO_2R^{57}$ 、 $-B(OR^{56})(OR^{57})$ 、 $-P(O)(OR^{56})(OR^{57})$  或  $-P(O)(R^{56})(OR^{57})$ ；且

$R^{54}$  至  $R^{57}$  係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者， $R^{52}$  與  $R^{53}$  和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

於式(V)之一項具體實施例中，本發明化合物具有結構式(X)：



其中，

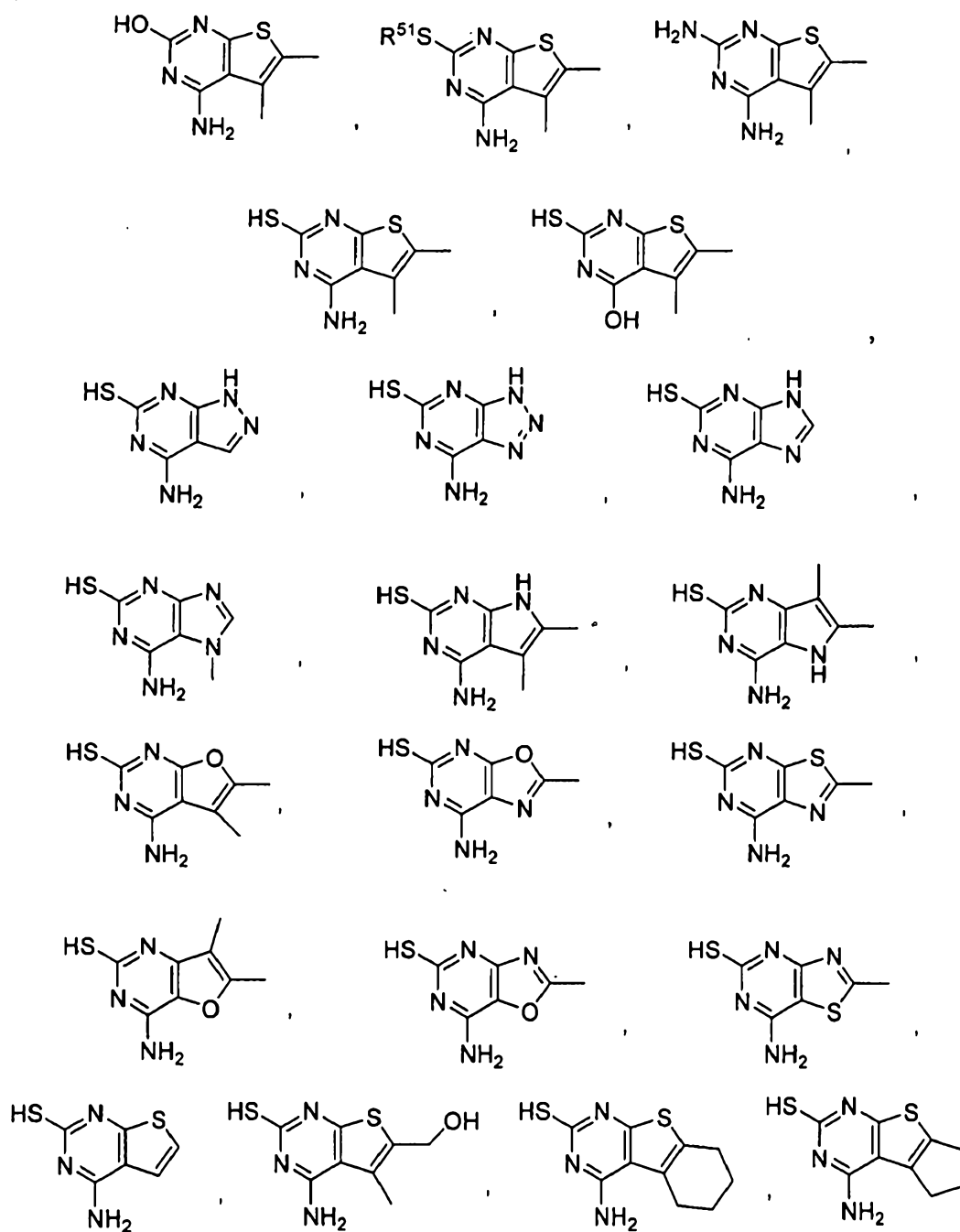
D 為  $-OH$ 、 $-SH$  或  $-NH_2$ ，

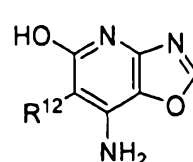
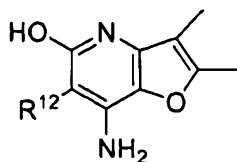
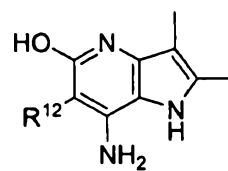
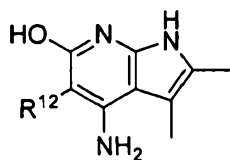
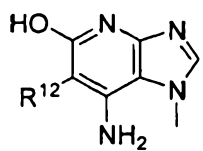
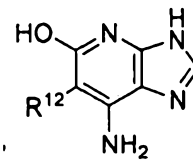
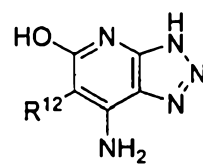
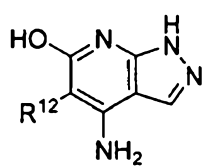
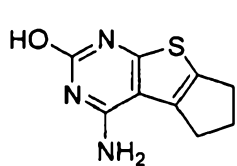
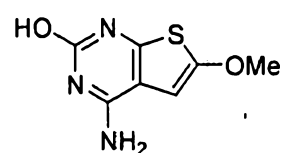
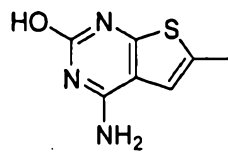
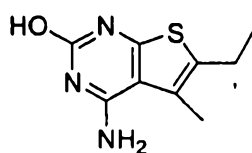
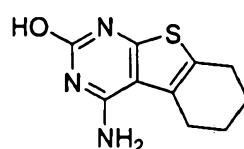
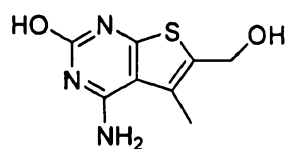
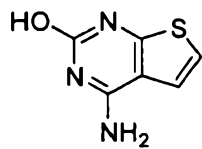
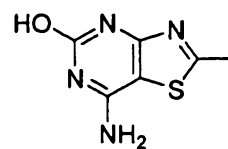
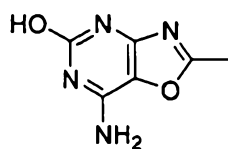
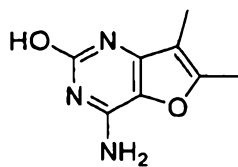
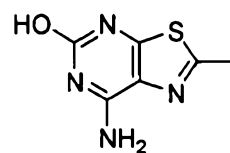
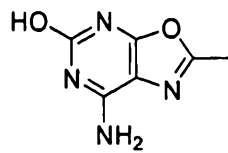
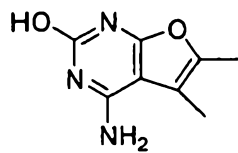
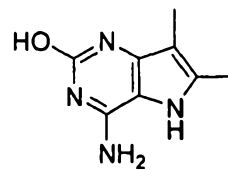
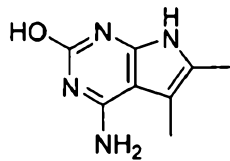
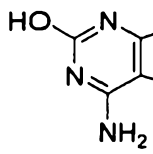
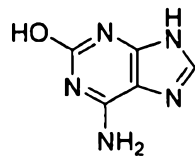
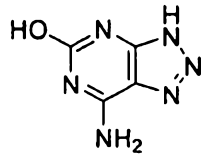
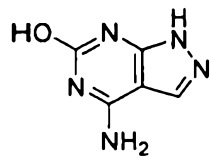
$R^{52}$  為烷基、經取代之烷基、烷氧基、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^{54}R^{55}$ 、 $-CO_2R^{54}$ 、 $-SO_2NR^{54}R^{55}$ 、 $-NR^{54}SO_2R^{55}$ 、 $-B(OR^{54})(OR^{55})$ 、 $-P(O)(OR^{54})(OR^{55})$ 、 $-P(O)(R^{54})(OR^{55})$ ，

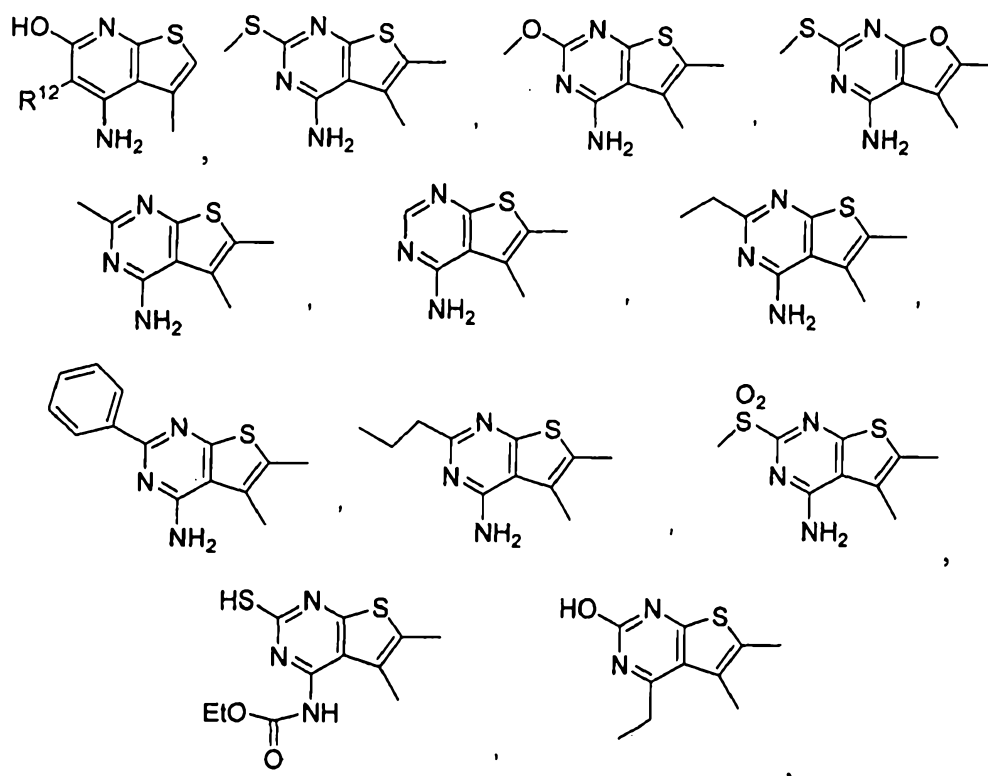
$R^{54}$  與  $R^{55}$  係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基

基；或者， $R^{54}$ 與 $R^{55}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

於式(Va)之一些特定具體實施例中，化合物具有選自包括以下之結構式







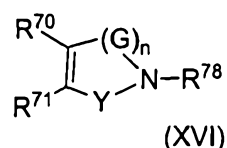
其中，

$R^{12}$  為  $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2OH$  或  $-CO_2H$ ；且

$R^{51}$  為  $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、苄基或  $-CH_2CO_2CH_2CH_3$ ；

或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯。在一些較佳具體實施例中，此等化合物之鹽為鹽酸鹽或三氟醋酸鹽。

於本發明之另一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(XVI)之化合物：



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯，其中：

$n$  為 1, 2 或 3；

各  $G$  係獨立為  $-C(R^{77})(R^{79})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{77}-$  或  $-S(O)_2-$ ；

其條件是，當  $n$  係大於一時，則只有一個  $G$  為  $-C(O)-$ 、 $-C(S)$ 、 $-S(O)_2-$  或  $-NR^{77}-$ ；

$Y$  為  $-C(O)-$ 、 $-C(S)$  或  $-S(O)_2-$ ；

$R^{70}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{72}$ 、 $-S(O)_aR^{72}$ 、 $-NR^{72}R^{73}$ 、 $-CONR^{72}R^{73}$ 、 $-CO_2R^{72}$ 、 $-NR^{72}CO_2R^{73}$ 、 $-NR^{72}CONR^{73}R^{74}$ 、 $-NR^{72}CSNR^{73}R^{74}$ 或 $-NR^{72}C(=NH)NR^{73}R^{74}$ 、 $-SO_2NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{72}SO_2R^{73}$ 、 $-NR^{72}SO_2NR^{73}R^{74}$ 、 $-B(OR^{72})(OR^{73})$ 、 $-P(O)(OR^{72})(OR^{73})$ 或 $-P(O)(R^{72})(OR^{73})$ ；

a與b係獨立為0, 1或2；

$R^{71}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{74}$ 、 $-S(O)_bR^{74}$ 、 $-NR^{74}R^{75}$ 、 $-CONR^{74}R^{75}$ 、 $-CO_2R^{74}$ 、 $-NR^{74}CO_2R^{75}$ 、 $-NR^{74}CONR^{75}R^{76}$ 、 $-NR^{74}CSNR^{75}R^{76}$ 或 $-NR^{74}C(=NH)NR^{75}R^{76}$ 、 $-SO_2NR^{74}R^{75}$ 、 $-NR^{74}SO_2R^{75}$ 、 $-NR^{74}SO_2NR^{75}R^{76}$ 、 $-B(OR^{74})(OR^{75})$ 、 $-P(O)(OR^{74})(OR^{75})$ 、 $-P(O)(R^{74})(OR^{75})$ ，或者， $R^{71}$ 與 $R^{72}$ 和彼等所結合之原子一起形成芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環，其中該環係視情況經稠合至另一個芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

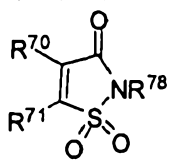
$R^{72}$ 至 $R^{76}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，或者， $R^{72}$ 與 $R^{73}$ ， $R^{73}$ 與 $R^{74}$ ， $R^{74}$ 與 $R^{75}$ ，及 $R^{75}$ 與 $R^{76}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環；且

$R^{77}$ 至 $R^{79}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取

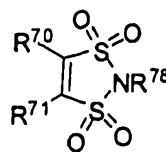
代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，或者， $R^{77}$ 與 $R^{79}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

於式(XVI)之一些具體實施例中，當G為-C(O)-，且 $R^{78}$ 為氫時， $R^{71}$ 與 $R^{72}$ 不會形成苯環。在其他具體實施例中， $R^{70}$ 與 $R^{71}$ 和彼等所結合之原子一起形成芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環，其中該環係視情況經稠合至另一個芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

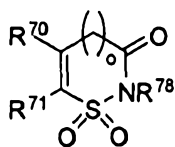
於式(XVI)之又再其他具體實施例中，係提供結構式(XVII)、(XVIII)、(XIX)或(XX)化合物：



(XVII)

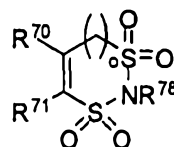


(XVIII)



(XIX)

或



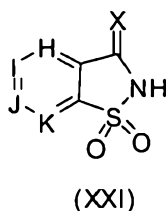
(XX)

其中o為1或2。

在一些具體實施例中， $R^{70}$ 與 $R^{71}$ 和彼等所結合之原子一起形成芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環，其中該環係視情況經稠合至另一個芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

於式(XVI)之另一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(XXI)之化合物：





其中：

X為O或S；

H為-N-或- $\text{CR}^{81}$ -；

I為-N-或- $\text{CR}^{82}$ -；

J為-N-或- $\text{CR}^{83}$ -；

K為-N-或- $\text{CR}^{84}$ -；

其附帶條件是，H, I, J或K中不超過2個為-N-；

$\text{R}^{81}$ 為氫、烷氧基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OC}_3\text{H}_7$ 、烷基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、鹵基、氯基、氟基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{85}\text{R}^{86}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{85}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{85}\text{R}^{86}$ 、 $-\text{NR}^{85}\text{SO}_2\text{R}^{86}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{85})(\text{OR}^{86})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{85})(\text{OR}^{86})$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{85})(\text{OR}^{86})$ ；

$\text{R}^{82}$ 為氫、烷氧基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OC}_3\text{H}_7$ 、烷基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、鹵基、氯基、氟基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{88}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{88}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{88}\text{R}^{87}$ 、 $-\text{NR}^{88}\text{SO}_2\text{R}^{87}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{88})(\text{OR}^{87})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{88})(\text{OR}^{87})$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{88})(\text{OR}^{87})$ ；

$\text{R}^{83}$ 為氫、烷氧基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OC}_3\text{H}_7$ 、烷基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、鹵基、氯基、氟基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{90}\text{R}^{89}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{90}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{90}\text{R}^{89}$ 、 $-\text{NR}^{90}\text{SO}_2\text{R}^{89}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{90})(\text{OR}^{89})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{90})(\text{OR}^{89})$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{90})(\text{OR}^{89})$ ；

$\text{R}^{84}$ 為氫、烷氧基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OC}_3\text{H}_7$ 、烷基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、鹵基、氯基、氟基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{92}\text{R}^{91}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{90}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{92}\text{R}^{91}$ 、 $-\text{NR}^{92}\text{SO}_2\text{R}^{91}$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{92})(\text{OR}^{91})$ 、

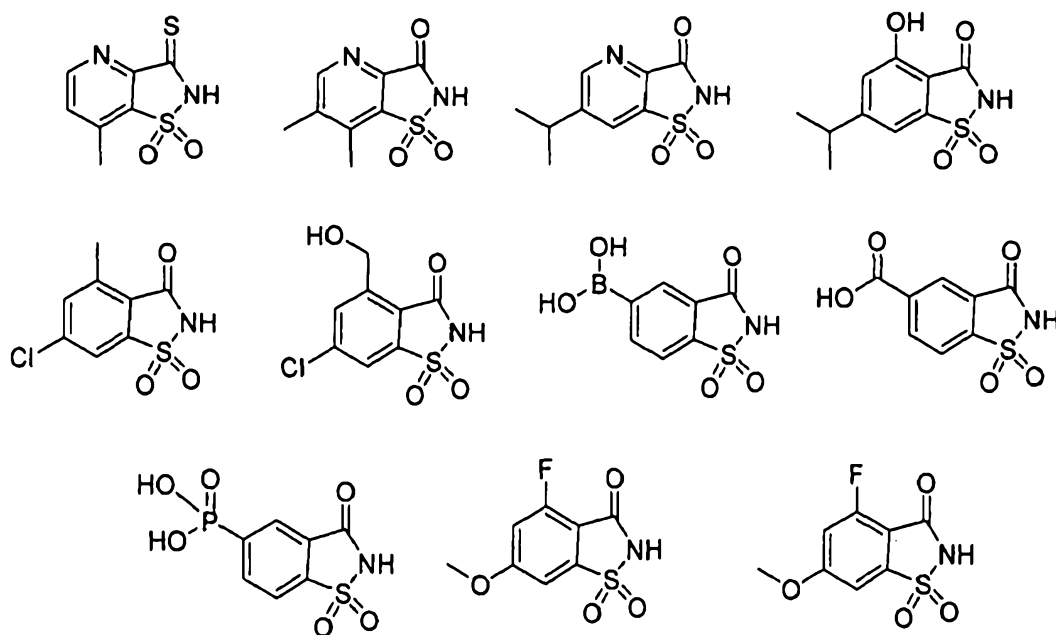
$-P(O)(OR^{92})(OR^{91})$ 或 $-P(O)(R^{92})(OR^{91})$ ；且

$R^{85}$ 至 $R^{91}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，或者， $R^{85}$ 與 $R^{86}$ ， $R^{87}$ 與 $R^{88}$ ， $R^{89}$ 與 $R^{90}$ ，或 $R^{91}$ 與 $R^{92}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

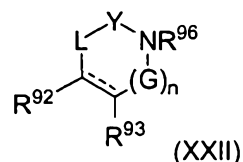
其條件是， $R^{81}$ ， $R^{82}$ ， $R^{83}$ 及 $R^{84}$ 不全為氫。

於式(XXII)之一些具體實施例中， $R^{81}$ ， $R^{82}$ ， $R^{83}$ 及 $R^{84}$ 係獨立為氫、烷氧基、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OC_3H_7$ 、烷基、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、鹵基、氯基、氟基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-B(OH)_2$ 或 $-P(O)(OH)_2$ 。

於式(XXII)之又再其他具體實施例中，係提供具有下文結構之化合物：



於本發明之另一項具體實施例中，化學感官受體配位體改質劑為具有結構式(XXII)之化合物：



或其互變異構物、鹽、溶劑合物及/或酯，其中：

各G係獨立為 $-C(R^{94})(R^{95})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR^{94}-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

n為1, 2或3；

其條件是，當n係大於一時，則只有一個G為 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-NR^{94}-$ ；

Y為 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

L為 $-C(R^{104})(R^{105})-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{104}-$ ；

$R^{92}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{98}$ 、 $-S(O)_yR^{98}$ 、 $-NR^{98}R^{99}$ 、 $-CONR^{98}R^{99}$ 、 $-CO_2R^{98}$ 、 $-NR^{98}CO_2R^{99}$ 、 $-NR^{98}CONR^{99}R^{100}$ 、 $-NR^{98}CSNR^{99}R^{100}$ 或 $-NR^{98}C(=NH)NR^{99}R^{100}$ 、 $-SO_2NR^{98}R^{99}$ 、 $-NR^{98}SO_2R^{99}$ 、 $-NR^{98}SO_2NR^{99}R^{100}$ 、 $-B(OR^{98})(OR^{99})$ 、 $-P(O)(OR^{98})(OR^{99})$ 或 $-P(O)(R^{98})(OR^{99})$ ；

$R^{93}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{100}$ 、 $-S(O)_zR^{101}$ 、 $-NR^{101}R^{102}$ 、 $-CONR^{101}R^{102}$ 、 $-CO_2R^{101}$ 、 $-NR^{101}CO_2R^{102}$ 、 $-NR^{101}CONR^{102}R^{103}$ 、 $-NR^{101}CSNR^{102}R^{103}$ 或 $-NR^{101}C(=NH)NR^{102}R^{103}$ 、 $-SO_2NR^{101}R^{102}$ 、 $-NR^{101}SO_2R^{102}$ 、 $-NR^{101}SO_2NR^{102}R^{103}$ 、 $-B(OR^{101})(OR^{102})$ 、 $-P(O)(OR^{101})(OR^{102})$ 、 $-P(O)(R^{101})(OR^{102})$ ，或者， $R^{92}$ 與 $R^{93}$ 和彼等所結合之原子一起形成芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環

烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環，其中該環係視情況經稠合至另一個芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

y與z係獨立為0, 1或2；

$R^{98}$ 至 $R^{103}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，或者， $R^{98}$ 與 $R^{99}$ ， $R^{99}$ 與 $R^{100}$ ， $R^{101}$ 與 $R^{102}$ ，或 $R^{102}$ 與 $R^{103}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

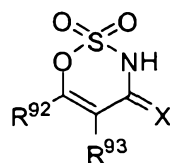
$R^{94}$ 至 $R^{95}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，或者， $R^{94}$ 與 $R^{95}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

$R^{96}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；且

$R^{104}$ 至 $R^{105}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基，或者， $R^{104}$ 與 $R^{105}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

在一些具體實施例中，當L為O， $R^{95}$ 為氫， $R^{92}$ 為甲基，且連接經結合至 $R^{92}$ 與 $R^{93}$ 之碳原子之鍵結為雙鍵時，則 $R^{93}$ 不為氫。

於式(XXII)之一些具體實施例中，係提供結構式(XXIII)化合物：

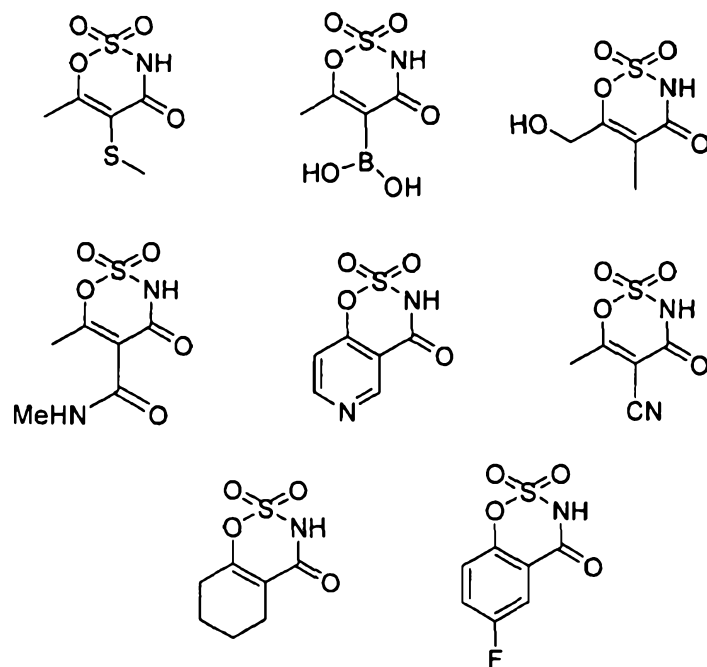


(XXIII)

其中當 $R^{92}$ 為 $-CH_3$ 時，則 $R^{93}$ 不為氫，且 $R^{92}$ 與 $R^{93}$ 均不為氫。

於式(XXII)之一些具體實施例中， $R^{92}$ 與 $R^{93}$ 係獨立為氫、 $-OCH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-OC_3H_7$ 、烷基、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、鹵基、氨基、氟基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-SCH_3$ 、 $-C(O)NHMe$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、 $-NHSO_2CH_3$ 、 $-B(OH)_2$ 或 $-P(O)(OH)_2$ 。在其他具體實施例中， $R^{92}$ 與 $R^{93}$ 和彼等所連接之原子一起形成環烷基、環雜烷基、芳基或雜芳基環。

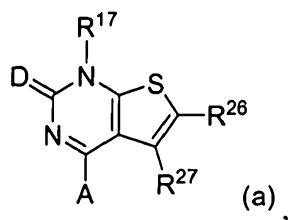
在式(XXII)之其他具體實施例中，係提供具有下文結構之化合物：



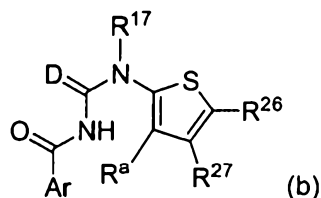
關於本發明化合物之不同種屬與亞屬之定義與取代基已於上文詳細地描述。熟諳此藝者應明瞭的是，上述定義與取代基之任何組合不應造成不能操作之物種或化合物。所謂"不能操作之物種或化合物"係意指一種化合物結構，其係違背有關聯之科學原則(例如碳原子連接至超過四個共價鍵)，或係為如此不安定以致化合物自反應之分離係為

不可能(例如，超過三個羰基連續地互相連接)。

於一項具體實施例中，本發明係提供一種製備具有結構式(a)之化合物之方法：



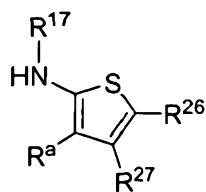
其包括使具有結構式(b)之化合物



與鹼反應，其中D為氧或硫；A為 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OR}^b$ ； $\text{R}^{17}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基或經取代之芳烷基； $\text{R}^{26}$ 與 $\text{R}^{27}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_h\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 或 $-\text{NR}^{31}\text{SO}_2\text{R}^{32}$ ；或者， $\text{R}^{26}$ 與 $\text{R}^{27}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基或經取代之雜環烷基環；Ar為芳基或經取代之芳基；且 $\text{R}^a$ 為 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ ；各 $\text{R}^b$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；h為0, 1或2；且 $\text{R}^{31}$ 與 $\text{R}^{32}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者， $\text{R}^{31}$ 與 $\text{R}^{32}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環

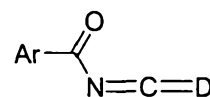
雜烷基環。鹼較佳為無機鹼，譬如NaOH。

於一項具體實施例中，具有結構式(b)之化合物係經由使具有結構



式(c)：

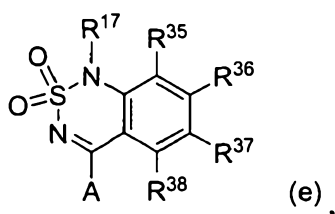
(c) 之化合物與具有結構式(d)：



(d) 之化

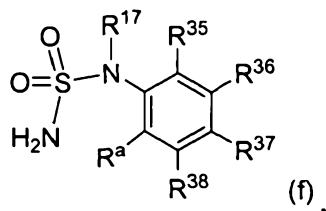
合物反應而製成。上文Ar基團較佳為苯基或經取代之苯基。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種製備具有結構式(e)之化合物之方法：



(e),

其包括使具有結構式(f)之化合物

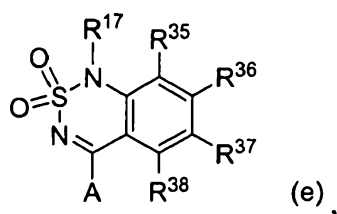


(f),

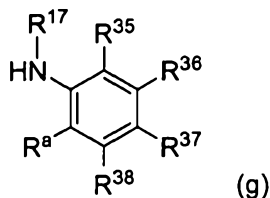
與鹼反應，其中A為-NH<sub>2</sub>或-OR<sup>b</sup>；R<sup>17</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基或經取代之芳烷基；R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>及R<sup>38</sup>各獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>41</sup>、-S(O)<sub>k</sub>R<sup>41</sup>、-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、-CONR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>41</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>及-NR<sup>41</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>42</sup>；或者，R<sup>35</sup>與R<sup>36</sup>，R<sup>36</sup>與R<sup>37</sup>，或R<sup>37</sup>與R<sup>38</sup>和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基或經取代之雜環烷基環；R<sup>a</sup>為-CN、-C(O)R<sup>b</sup>、-C(O)OR<sup>b</sup>、-C(O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>；各R<sup>b</sup>係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、

經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；且 $R^{41}$ 與 $R^{42}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者， $R^{41}$ 與 $R^{42}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環。鹼較佳為無機鹼，譬如NaOH。

於另一項具體實施例中，本發明係提供一種製備具有結構式(e)之化合物之方法：



其包括使具有結構式(g)之化合物



與 $\text{NH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 或 $\text{Cl-S}(\text{O})_2\text{-NH}_2$ ，於鹼存在下反應，以直接地提供具有結構式(e)之化合物；或者，提供具有如請求項221之結構式(f)之化合物，其係進一步與鹼反應，以提供具有結構式(e)之化合物。鹼較佳為有機鹼，譬如DBU。

一般而言，本發明化合物，例如具有本文中所述化學式之化合物，可根據上述方法及下文舉例之程序及/或圖式合成。

正如前文所討論者，本發明化合物之鹽一般可經由使該化合物與酸或鹼反應而形成。於一項具體實施例中，本發明進一步提供一種在大規模下製備具有任何上文所提及結構式之化合物鹽之合成方法。此合成方法使得能夠快速且經濟地製備大量本發明化合物之鹽。此合成方法可在無論是實驗室環境或工業環境中應用。合成方法之一項實例

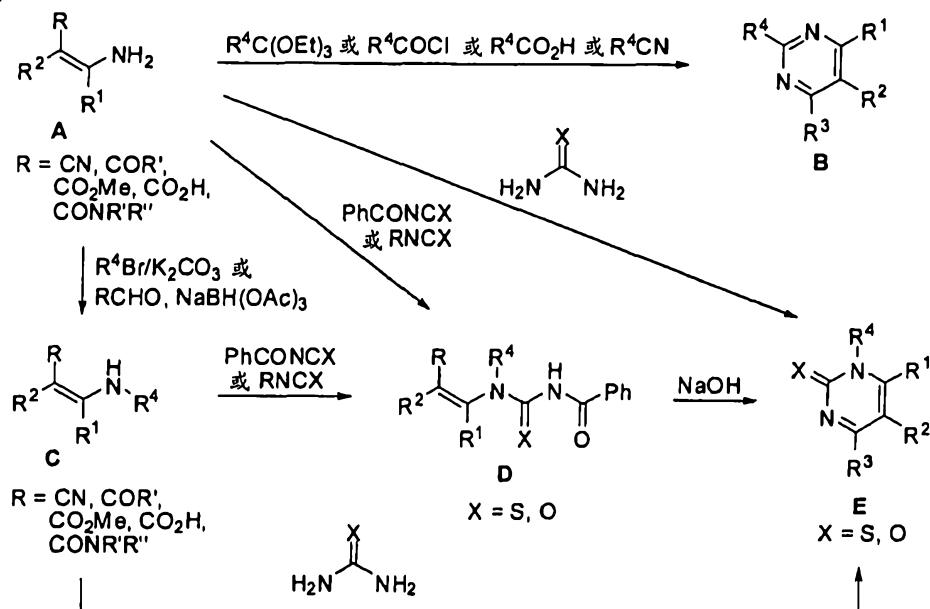


係詳細地如下文實例165所述。

一般而言，本發明化合物，例如具有本文中所述化學式之化合物可根據下文舉例之程序及/或圖式合成。

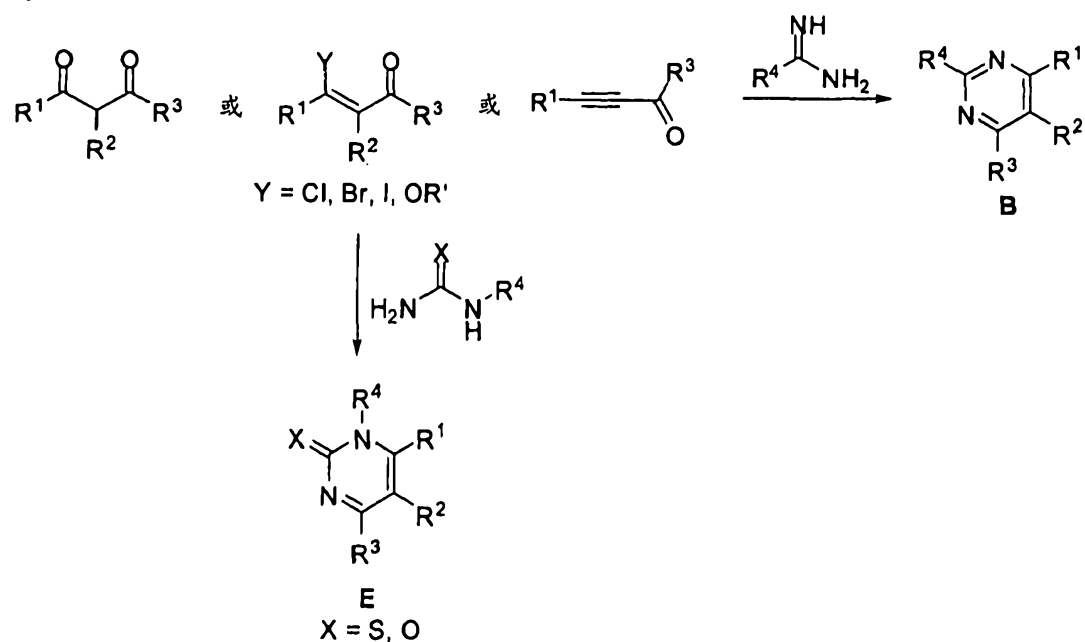
嘧啶類**B**，包括稠合之嘧啶衍生物，譬如喹啉類與吡啶并[2,3-d]嘧啶類，係自2-胺基腈類、2-胺基酮類或2-胺基羧基衍生物**A**合成，其方式是如圖式1中所示，與其相應之羧基衍生物反應(Rad-Moghadam等人, *J. of Heterocyclic Chem.* **2006**, 43, 913；Roy等人, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 382；Jung等人, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 955；Khabnadideh等人, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2637)。在起始物質**A**中之胺基可進一步藉由烷基化作用(Brown等人, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1771)或還原胺化作用(Uehling等人, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2758等)而被官能基化，以提供其相應之N-單取代2-胺基腈類、2-胺基酮類或2-胺基羧基衍生物**C**。**A**或**C**與異(硫基)氰酸酯例如異(硫基)氰酸苯甲醯酯之偶合反應，及經由以NaOH處理之後續環化作用，係提供嘧啶-2(1H)-(硫)酮衍生物**E**，包括但不限於經稠合之嘧啶-2(1H)-(硫)酮，譬如喹啉-2(1H)-(硫)酮與吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-(硫)酮衍生物(El-Sherbeny等人, *Med. Chem. Rev.* **2000**, 10, 122及其中引述之參考資料；Reddy等人, *Synthetic Commun.* **1988**, 18, 525；Wilson, *Org. Lett.* **2001**, 3, 585及其中引述之參考資料)。**A**或**C**以(硫基)脲類，於NaOH存在下之直接環化作用，亦會造成嘧啶-2(1H)-(硫)酮衍生物**E**之形成(圖式1)(Naganawa等人, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7121及其中引述之參考資料)。

圖式1



嘧啶類 **B** 與嘧啶-2(1H)-(硫)酮 **E** 亦可如圖式2中所示，藉由與脲類、脘類或(硫基)脘衍生物之縮合，製自其相應之1,3-二羰基衍生物與  $\alpha, \beta$ -不飽和羰基衍生物(Sharma等人, *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 83及其中引述之參考資料; Bellur等人, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5426及其中引述之參考資料; Hauser等人, *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 588)。

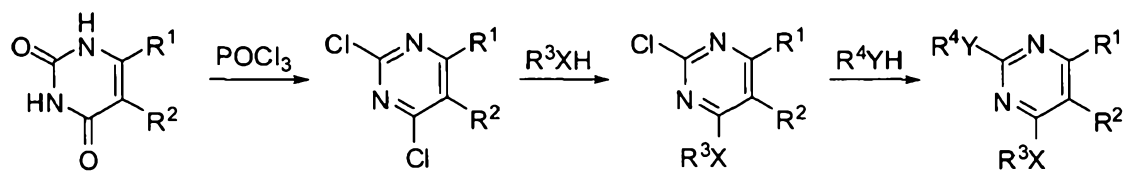
圖式2



各種嘧啶類與嘧啶-2(1H)-(硫)酮類，以及其稠合之嘧啶與嘧啶-2(1H)-(硫)酮衍生物，譬如喹啉類與喹啉-2(1H)-酮類，可合成自

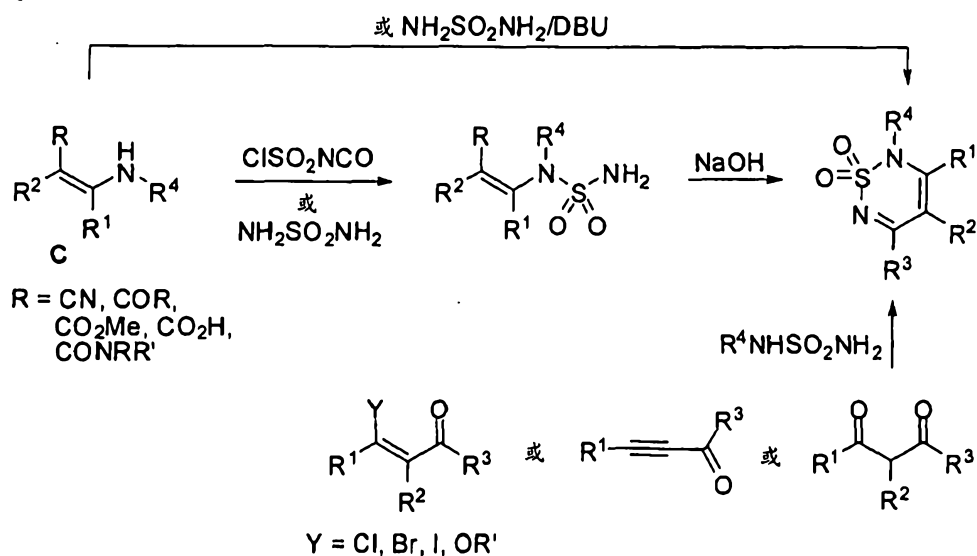
嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮衍生物，以及稠合之嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮，譬如喹啉-2,4(1H,3H)-二酮與吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮衍生物(圖式3)。嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮衍生物與光氣或 $\text{POCl}_3$ 之反應，係提供其相應之2,4-二氯嘧啶類(Lee等人, *Synlett*. 2006, 65及其中引述之參考資料)。兩種氯化物以各種親核劑之後續置換會造成形成嘧啶類與嘧啶-2(1H)-(硫)酮類，以及稠合之嘧啶與嘧啶-2(1H)-(硫)酮衍生物(Kanuma等人, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3853及其中引述之參考資料；Liu等人, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 668；Wilson等人, *Bioorg. & Med. Chem.* 2007, 15, 77；Boarland等人, *J. Chem. Soc.* 1951, 1218)。

圖式3



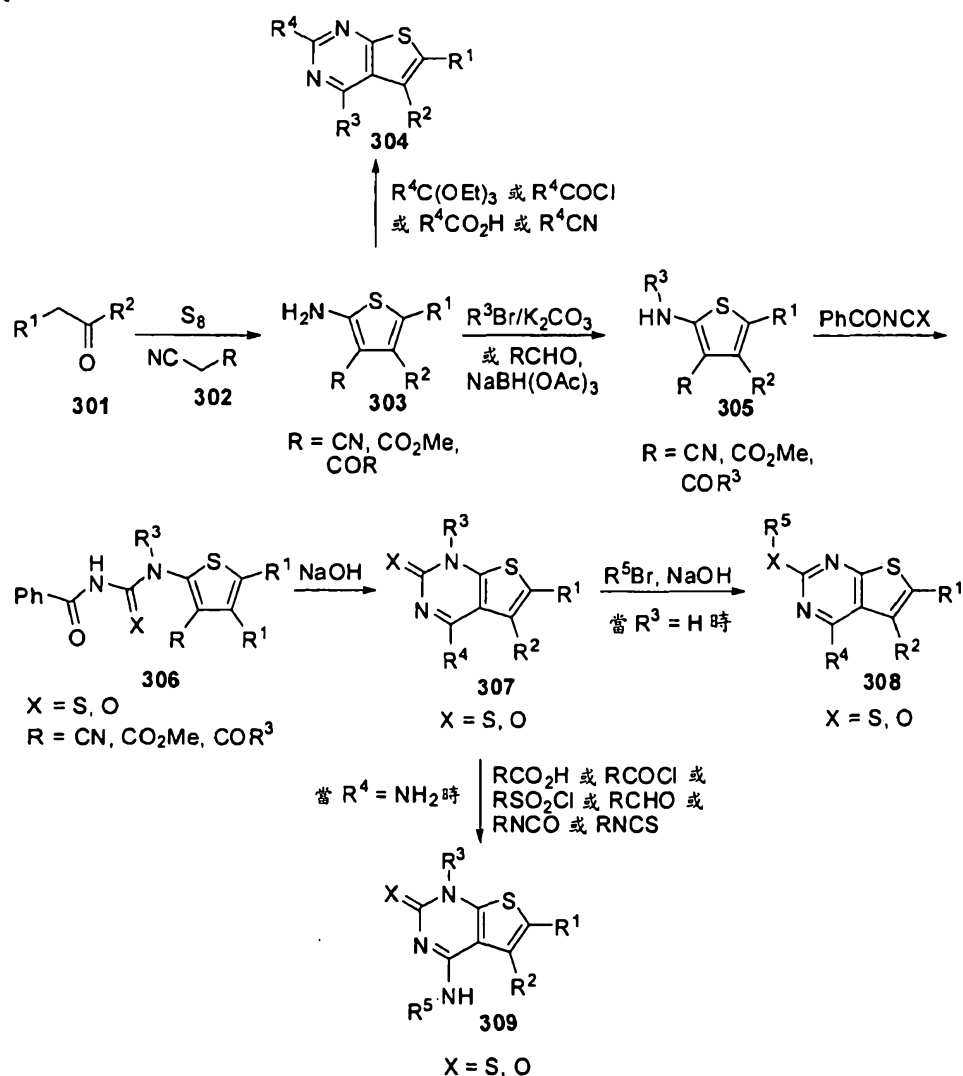
同樣地，[1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物與經稠合之[1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物衍生物，例如1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物，亦合成自2-胺基腈類、2-胺基酮類或2-胺基羧基衍生物A或C(圖式4)，其方式是與 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ (Hirayama等人, *Bioorg. & Med. Chem.* 2002, 10, 1509；Kanbe等人, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 4090及其中引述之參考資料)或 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ (Maryanoff等人, *J. Med. Chem.* 2006, 49, 3496及其中引述之參考資料)之反應，及接著為於 $\text{NaOH}$ 存在下之環化作用(Goya等人, *Heterocycles*, 1986, 24, 3451；Albrecht等人, *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4191；Goya等人, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 1984, 317, 777)。其相應之1,3-二羰基衍生物、 $\alpha,\beta$ -不飽和羰基衍生物與磺醯胺衍生物之縮合(圖式4)，亦會造成形成[1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物衍生物(Wright, *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1905)。

圖式4



用於合成噻吩并[2,3-d]嘧啶衍生物之方法係描述於圖式5中。2-胺基噻吩衍生物**303**係經由Gewald反應(Chen等人, *合成通信* **2004**, *34*, 3801及其中引述之參考資料; Elmegeed等人, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1283及其中引述之參考資料)合成。化合物**303**可以其相應之羧基衍生物環化, 而得噻吩并[2,3-d]嘧啶衍生物**304** (Rad-Moghadam, *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 913; Seijas等人, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2215及其中引述之參考資料; Jung等人, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 955)。

圖式5

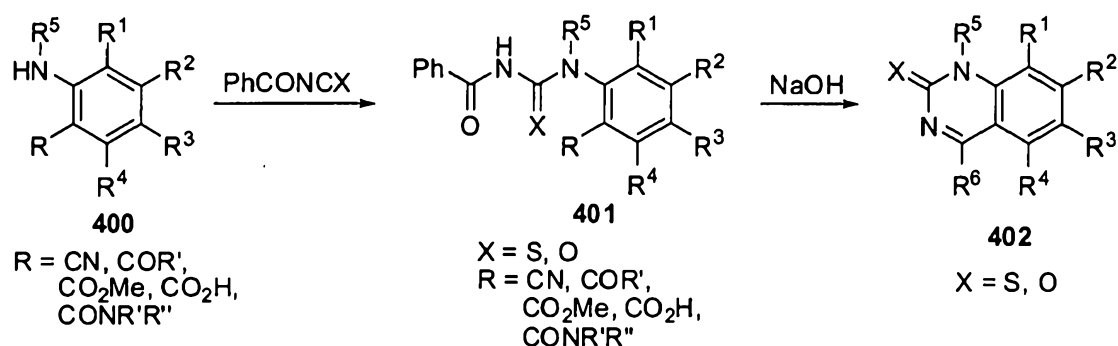


2-胺基噻吩衍生物 **303** 可進一步藉由無論是以  $\text{R}_3\text{Br}/\text{K}_2\text{CO}_3$  或以  $\text{RCHO}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  處理而被烷基化，獲得 N-烷基化之 2-胺基噻吩衍生物 **305** (Brown 等人, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1771; Uehling 等人, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2758 及其中引述之參考資料)，然後，使其例如與異(硫)氰酸苯甲醯酯反應，而得其相應之苯甲醯基(硫基)脲衍生物 **306**。化合物 **306** 可經由以  $\text{NaOH}$  處理而被環化，以提供噻吩并[2,3-d]嘧啶衍生物 **7** (El-Sherbeny 等人, *Med. Chem. Rev.* **2000**, *10*, 122 及其中引述之參考資料; Reddy 等人, *Synthetic Commun.* **1988**, *18*, 525; Wilson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 585 及其中引述之參考資料)。當  $\text{R}^3 = \text{H}$  時，可使化合物 **307** 與  $\text{R}_5\text{Br}/\text{NaOH}$  反應，獲得經烷基化之產物 **8** (Hirota 等人, *Bioorg. Med.*

*Chem.* **2003**, *11*, 2715)。當 $R^4 = NH_2$ 時，胺基可進一步被官能基化，而得產物**309**。

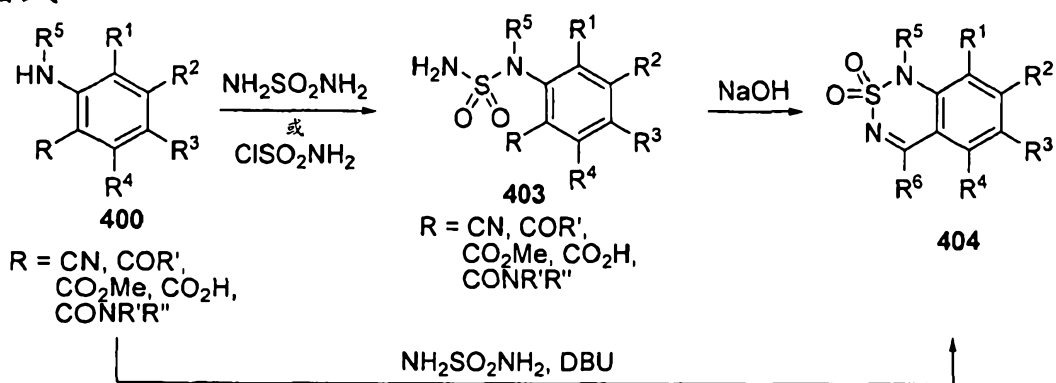
以類似方式，喹啉-2(1H)-酮與喹啉-2(1H)-硫酮衍生物**402**係如圖式6中所示，合成自各種2-胺基苯甲酸衍生物、2-胺基苯甲腈衍生物、2-胺基苯乙酮衍生物及2-胺基苯甲醯胺衍生物**400**。化合物**400**與異(硫基)氰酸苯甲醯酯之偶合反應會導致形成其相應之苯甲醯基(硫基)脲衍生物**401**。其在NaOH存在下之環化作用係提供喹啉-2(1H)-(硫)酮衍生物**402** (El-Sherbeny, *Med. Chem. Rev.* **2000**, *10*, 122 及其中引述之參考資料；Reddy等人, *Synthetic Commun.* **1988**, *18*, 525；Wilson, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 585及其中引述之參考資料)。

圖式6



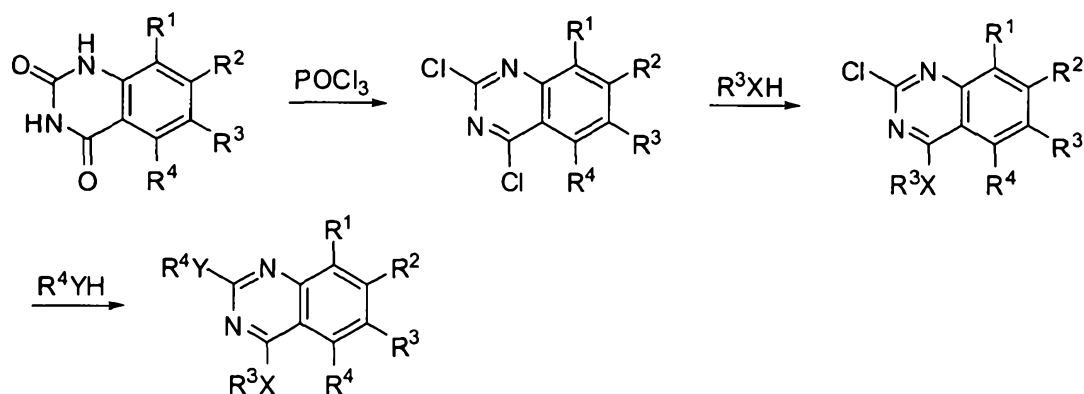
1H-苯并[c][1,2,6]嘧二吡-2,2-二氧化物衍生物**404**係經由其與磺醯胺或氯化胺磺醯之反應，接著為以NaOH之環化作用，合成自相同起始物質**400** (圖式7)。化合物**400**與磺醯胺，於DBU存在下，在高溫下之直接反應，亦會造成形成1H-苯并[c][1,2,6]嘧二吡-2,2-二氧化物衍生物**404** (Maryanoff等人, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3496及其中引述之參考資料)。

圖式7



噻啉衍生物亦合成自噻啉-2,4(1H,3H)-二酮(圖式8)。噻啉-2,4(1H,3H)-二酮與 POCl<sub>3</sub> 之反應係提供其相應之二氯噻啉類 (Zunszain 等人, *Bioorg. & Med. Chem.* **2005**, *13*, 3681 及其中引述之參考資料)。兩種氯化物以各種親核劑之後續置換會造成形成噻啉衍生物 (圖式8) (Kanuma 等人, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3853 及其中引述之參考資料; Blackburn, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2621)。

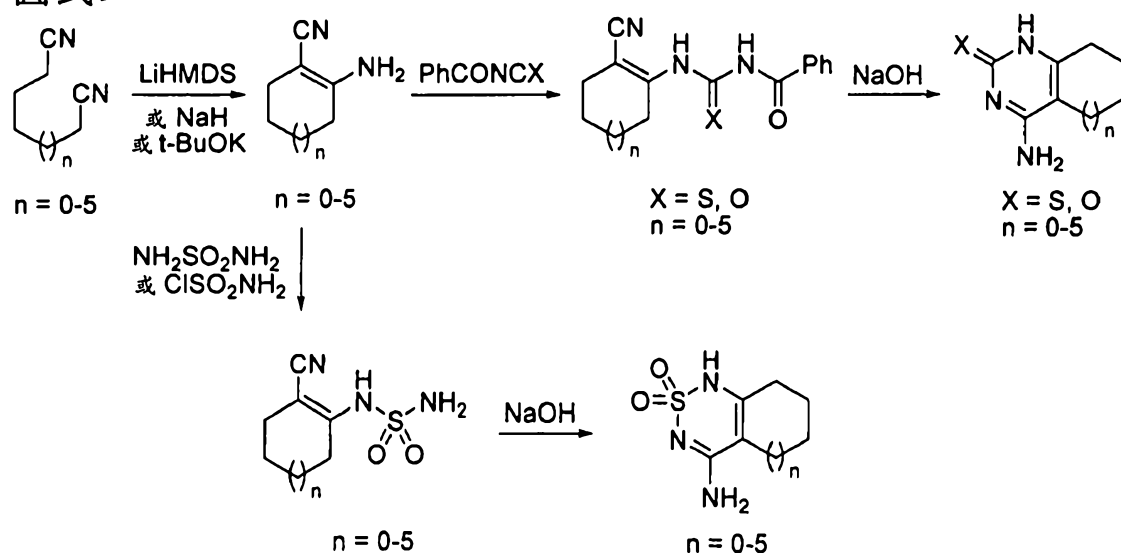
圖式8



如圖式9中所示，4-胺基-5,6,7,8-四氫噻啉-2(1H)-(硫)酮衍生物與4-胺基-5,6,7,8-四氫-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物衍生物，以及具有不同環大小之結構類似物，係一般性地根據其中所述之方法合成。二腈類於鹼存在下之 Thorpe-Ziegler 環化作用，係提供 β-胺基-α,β-不飽和腈衍生物 (Winkler 等人, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4249; Yoshizawa 等人, *Green Chem.* **2002**, *4*, 68 及其中引述之參考資料；

Rodriguez-Hahn等人, *Synthetic Commun.* **1984**, *14*, 967及其中引述之參考資料；Francis等人, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2899)。可使 $\beta$ -胺基- $\alpha,\beta$ -不飽和腈類與例如異(硫)氰酸苯甲醯酯反應，及隨後經由以NaOH處理而被環化，以提供4-胺基-5,6,7,8-四氫喹啉-2(1H)-(硫)酮衍生物(El-Sherbeny等人, *Med. Chem. Rev.* **2000**, *10*, 122及其中引述之參考資料；Reddy等人, *Synthetic Commun.* **1988**, *18*, 525)以及其具有不同環大小之結構類似物(圖式9)。同樣地， $\beta$ -胺基- $\alpha,\beta$ -不飽和腈衍生物與氯化胺磺醯之反應，接著以NaOH處理，係提供4-胺基-5,6,7,8-四氫-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物衍生物，以及具有不同環大小之結構類似物(圖式9)(Hirayama等人, *Bioorg. & Med. Chem.* **2002**, *10*, 1509；Kanbe等人, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4090及其中引述之參考資料)。

圖式9

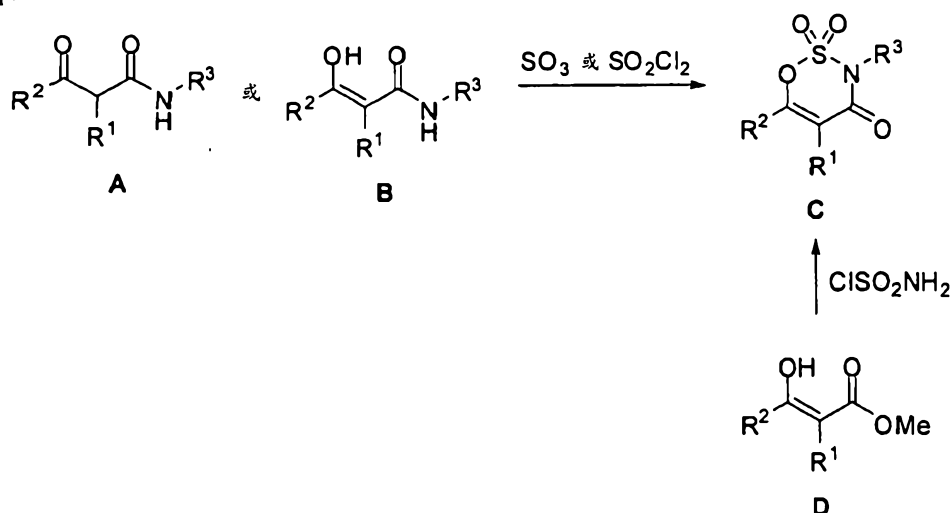


乙醯二甲磺胺與稠合之乙醯二甲磺胺衍生物C，譬如苯并[e][1,2,3]噁噻吡-4(3H)-酮-2,2-二氧化物，可如圖式10中所述，經由1,3-二羰基衍生物A或2-羥基羧基衍生物B與D，和 $\text{SO}_3$ 或 $\text{ClSO}_2\text{NH}_2$ 反應合成而得(Linkies等人, *Synthesis* **1990**, 405及其中引述之參考資料；Ahmed等人, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4112；Ahmed等人, *Heterocycles*



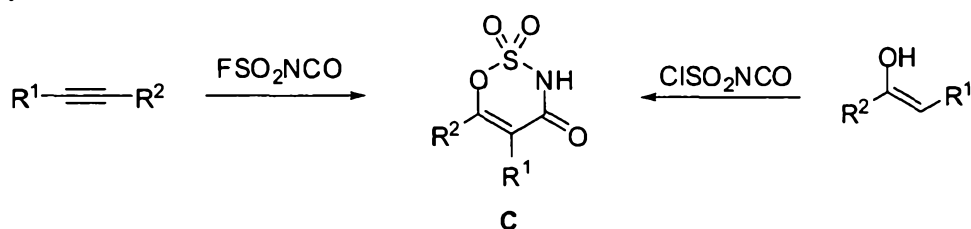
1989, 29, 1391)。

圖式10



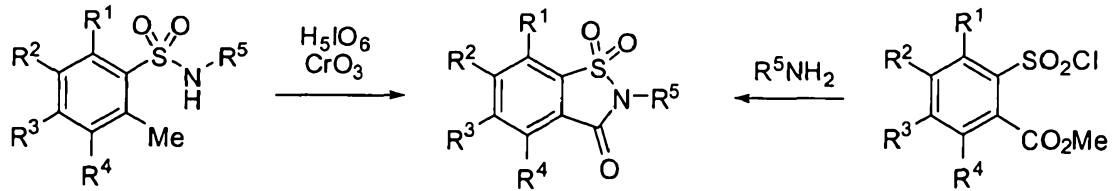
乙醯二甲磺胺衍生物C亦可如圖式11中所示，經由炔類或烯醇類，與FSO<sub>2</sub>NCO (Clauss等人, *Tetrahedron Lett.* 1970, 2, 119)或ClSO<sub>2</sub>NCO (Rasmussen等人, *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2114; Etter等人, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 5405; Tripathi等人, *Indian J. Chem. Sect. B* 1987, 26B, 1082)之環化作用合成而得。

圖式11



糖精衍生物可如圖式12中所示，藉由N-烷基-O-甲基-芳環磺醯胺類之直接氧化環化作用合成而得(Xu等人, *Tetrahedron* 2006, 62, 7902及其中引述之參考資料; Pal等人, *關於藥物設計與發現之信函* 2005, 2, 329)。氯化鄰-羧基-芳環磺醯衍生物以一級胺類之環化作用，亦可提供糖精衍生物(Robinson等人, *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 19, 4483及其中引述之參考資料; Yamada等人, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 7457及其中引述之參考資料; Da Settimo等人, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 6897)。其他雜芳族稠合之異噻唑-3(2H)-酮-1,1-二氧化物衍生物可以類似方式合成。

圖式 12



根據本發明，本發明之化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑可被使用於本發明之一或多種方法中，例如調節化學感官受體及/或其配位體。一般而言，本發明之化學感官受體改質劑與化學感官受體配位體改質劑係被提供於組合物中，譬如可攝食組合物。於本文中使用之"可攝食組合物"係包含欲供口服消耗之任何物質，無論是單獨或伴隨著另一種物質。可攝食組合物包括"食品或飲料產物"與"非食用性產物"兩者。所謂"食品或飲料產物"係意指欲被人類或動物消耗之任何可食用產物，包括固體、半固體或液體(例如飲料)。“非食用性產物”或“非食用組合物”術語係包括補充品、保健食品、功能性食品產物(例如聲稱具有超過供應營養物之基本營養功能之促進健康及/或預防疾病性質之任何新鮮或加工食品)、醫藥與非處方藥物，口腔護理產物，譬如潔齒劑與漱口水，美容用產物，譬如增甜之護唇膏，以及使用蘇可洛糖及/或其他增甜劑之其他個人護理產物。

可攝食組合物亦包括醫藥、藥用或可食用組合物，或者，在配方中，例如醫藥或藥用配方，或食品或飲料產物或配方。

於一項具體實施例中，藉本發明所提供之化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑可在每百萬份數份之譜之極低濃度下使用，且併用一或多種已知增甜劑(天然或人造)，以降低為製備具有所要甜度之可攝食組合物所需要之已知增甜劑濃度。

供使用於此種增甜劑組合中之常用已知或人造增甜劑，包括但不限於常用醣增甜劑，例如蔗糖、果糖、葡萄糖，及包含天然糖類之增甜劑組合物，譬如玉米糖漿(包括高果糖玉米糖漿)，或衍生自天然水

果與植物來源之其他糖漿或增甜劑濃縮液，半合成"糖醇"增甜劑，譬如赤絲藻醇、異麥芽糖、乳糖醇、甘露醇、花楸醇、木糖醇、麥芽糖糊精等，及人造增甜劑，譬如天冬醯苯丙胺酸甲酯、糖精、乙醯二甲磺胺-K、環己胺基磺酸鹽、蘇可洛糖及阿利塔美(alitame)。增甜劑亦包括環己烷胺基磺酸、蒙葛洛苳(mogroside)、塔格糖、麥芽糖、半乳糖、甘露糖、蔗糖、果糖、乳糖、新塔美(neotame)及其他天冬醯苯丙胺酸甲酯衍生物、葡萄糖、D-色胺酸、甘胺酸、麥芽糖醇、乳糖醇、異麥芽糖、氫化葡萄糖糖漿(HGS)、氫化澱粉水解物(HSH)、斯替維苳、瑞包苳(rebaudioside) A及其他甜史提維亞(stevia)為基料之糖苳、卡瑞拉美(carrelame)及其他胍為基料之增甜劑等。"增甜劑"一詞亦包括如本文中所示增甜劑之組合。

本發明之化學感官受體改質劑與化學感官受體配位體改質劑亦可個別地，或與已知或後來發現之任何可攝食組合物合併提供。例如，可攝食組合物可為可食用組合物或非食用組合物。所謂"可食用組合物"係意指可以食品被人類或動物消耗之任何組合物，包括固體、凝膠、糊劑、泡沫狀物質、半固體、液體或其混合物。所謂"非食用組合物"係意謂並非欲以食品被人類或動物消耗或使用之任何組合物，包括固體、凝膠、糊劑、泡沫狀物質、半固體、液體或其混合物。非食用組合物包括但不限於醫藥組合物，其係指欲被人類或動物使用於治療目的之非食用組合物。所謂"動物"係包括任何非人類動物，例如農場動物與寵物。

於一項具體實施例中，係將化學感官受體改質劑與化學感官受體配位體改質劑添加至非食用組合物或非食用性產物中，譬如補充品、保健食品、功能性食品產物(例如聲稱具有超過供應營養物之基本營養功能之促進健康及/或預防疾病性質之任何新鮮或加工食品)、醫藥與非處方藥物，口腔護理產物，譬如潔齒劑與漱口水，美容用產物，譬

如增甜之護唇膏，以及使用蘇可洛糖及/或其他增甜劑之其他個人護理產物。

一般而言，非處方(OTC)產物與口腔衛生產物通常係指供家庭及/或個人使用之產物，其可不用處方及/或未至醫療專家就診而銷售。OTC產物之實例包括但不限於維生素與飲食補充物；局部止痛劑及/或麻醉劑；咳嗽、感冒及過敏反應藥物；抗組織胺類及/或過敏反應藥物；及其組合。維生素與飲食補充物包括但不限於維生素、飲食補充物、補藥/瓶裝營養飲料，兒童專用維生素、飲食補充物，具有或關於或提供營養之任何其他產物，及其組合。局部止痛劑及/或麻醉劑包括用以減輕表面或深層痠痛與疼痛(例如肌肉疼痛)之任何局部乳膏/軟膏/凝膠；出牙用凝膠；具有止痛劑成份之貼藥；及其組合。咳嗽、感冒及過敏反應藥物包括但不限於解除充血劑、咳嗽藥物、咽製劑、加藥糖食、抗組織胺類與兒童專用咳嗽、感冒及過敏反應藥物；及組合產物。抗組織胺類及/或過敏反應藥物包括但不限於供花粉熱、鼻過敏反應、昆蟲咬傷及刺傷用之任何系統治療藥品。口腔衛生產物之實例包括但不限於口部清潔片條、牙膏、牙刷、漱口水/牙齒沖洗液、全口齒護理、口部清涼劑、在家牙齒白化劑及牙線。

於另一項具體實施例中，化學感官受體改質劑與化學感官受體配位體改質劑係被添加至食品或飲料產物或配方中。食品與飲料產物或配方之實例包括但不限於供可食用產物用之甜塗層、糖霜或糖汁，或被包含在以下中之任何實體，湯汁種類、乾燥加工食品種類、飲料種類、即食餐飲種類、罐裝或保存食品種類、冷凍加工食品種類、冷卻加工食品種類、點心食品種類、烘烤成品種類、糖果種類、乳品產物種類、冰淇淋種類、餐飲替代物種類、麵食與麵條種類，及醬油、沙拉醬、調味料種類，嬰兒食品種類及/或塗抹食品種類。

一般而言，湯汁種類係指罐裝/保存、脫水、速食、冷卻、超高溫

殺菌及冷凍湯汁。關於此定義之目的，湯汁係意謂製自肉、家禽、魚、蔬菜、穀物、果實及其他成份之食品，在液體中經蒸煮，其可包括一部份或全部此等成份之可見及片塊。其可為透明(作成肉湯)或濃稠(作成海鮮濃湯)、平滑、食物漿或碎塊狀、即食、半濃縮或濃縮，且可熱或冷使用，作為用餐之第一道菜或作為主菜，或作為用餐間之點心(啜飲，例如飲料)。可使用湯汁作為製備其他用餐組份之成份，且可涵蓋從肉湯(清肉湯)至調味料(乳膏或乾酪為基料之湯汁)範圍。

"脫水與烹調用食品種類"係經常意謂：(i)烹調輔助產物，譬如：粉末、顆粒、糊劑，濃縮液體產物，包括濃縮肉湯、肉湯及肉湯狀產物，呈壓製方塊、片劑或粉末或粒狀形式，其係個別地以最後完成之產物，或作為在產物、調味料及配方混料內之成份銷售(而不管技術如何)；(ii)餐飲溶液產物，譬如：脫水與凍乾湯汁，包括脫水湯汁混料、脫水速食湯、脫水備煮湯、現成菜餚之脫水或周圍製備物，三餐與單一服用主菜，包括麵食、馬鈴薯及稻米菜餚；及(iii)餐飲裝飾產物，譬如：調味劑、醋漬汁、沙拉用調味料、沙拉頂飾、沾料、裹麵包屑、麵糊混料、貯架安定塗抹食品、烤肉醬、液體配方混料、濃縮液，醬料或調味混料，包括供沙拉用之配方混料，以最後完成之產物或作為產物內之成份銷售，無論是經脫水、液體或經冷凍。

飲料種類係經常意謂飲料、飲料混合物及濃縮液，包括但不限於碳酸化與非碳酸化飲料、酒精性與非酒精性飲料、立即飲用之飲料，用於製備飲料譬如蘇打之液體濃縮配方，及乾燥粉末狀飲料先質混料。飲料種類亦包括酒精性飲料、清涼飲料、運動飲料、等滲飲料及熱飲料。酒精性飲料包括但不限於啤酒、蘋果酒/梨酒、FABs、葡萄酒及烈酒。清涼飲料包括但不限於碳酸類，譬如可樂與非可樂碳酸類；水果汁，譬如汁液、甘露汽水、汁液飲料及水果調味飲料；瓶裝水，其包括起泡水、泉水及經純化/餐桌用礦泉水；功能性飲料，其可經碳

酸化或不起泡，且包括運動、能量或醃劑飲料；濃縮液，譬如在立即飲用措施中之液體與粉末濃縮液。熱飲料包括但不限於咖啡，譬如新鮮、即溶及合併之咖啡；茶，譬如紅茶、綠茶、白茶、烏龍茶及調味茶；及其他熱飲料，包括調味料、麥芽或植物為基料之粉末、顆粒、方塊或片劑，與牛乳或水混合。

點心食品種類一般係指可為輕質非正式餐飲之任何食品，包括但不限於甜與原味點心及點心吧。點心食品之實例包括但不限於水果點心、薄片/脆餅、壓出點心、玉米薄脆餅/玉米片、玉米花、普澤餅、堅果及其他甜味與原味點心。點心吧之實例包括但不限於granola/muesli吧、早餐吧、能量吧、水果吧及其他點心吧。

烘烤成品種類一般係指其製備方法係涉及曝露至熱或過量陽光之任何可食用產物。烘烤成品之實例包括但不限於麵包、小圓麵包、小酥餅、鬆餅、穀類、烤糕餅、糕餅、奶蛋格子餅、玉米薄脆餅、餅乾、餡餅、硬麵包圈、水果餡餅、乳蛋餅、蛋糕、任何烘烤食品及其任何組合。

冰淇淋種類一般係指含有乳油與糖及調味劑之冷凍甜點。冰淇淋之實例包括但不限於：脈衝冰淇淋；外帶冰淇淋；冷凍酸乳酪及技師冰淇淋；大豆、燕麥、豆(例如紅豆與綠豆)及稻米為基料之冰淇淋。

糖果種類一般係指呈甜味之可食用產物。糖果之實例包括但不限於糖果、明膠、巧克力糖果、糖食、膠質及類似物，以及任何組合產物。

餐飲替代物種類一般係指意欲替代正常三餐之任何食品，特別是對於具有健康或健身顧慮之人們。餐飲替代物之實例包括但不限於減肥產物與恢復產物。

即食餐飲種類一般係指可充作餐飲，無需廣泛製備或加工處理之任何食品。即食餐飲包括已具有被製造者添加至其中之配方"技術"之

產物，而造成高度準備、完成及方便性。即食餐飲之實例包括但不限於罐裝/保存、冷凍、乾燥、冷卻即食餐飲；晚餐混料；冷凍義大利肉餡餅；冷卻義大利肉餡餅；及製備沙拉。

麵食與麵條種類包括任何麵食及/或麵條，包括但不限於罐裝、乾燥及冷卻/新鮮麵食；以及素、速食、冷卻、冷凍及點心麵條。

罐裝/保存食品種類包括但不限於罐裝/保存肉與肉產物、魚/海鮮、蔬菜、番茄、豆、水果、即食餐飲、湯汁、麵食及其他罐裝/保存食品。

冷凍加工食品種類包括但不限於冷凍加工瘦肉、加工家禽、加工魚/海鮮、加工蔬菜、肉代用品、加工馬鈴薯、烘烤產物、甜點、即食餐飲、義大利肉餡餅、湯汁、麵條及其他冷凍食品。

乾燥加工食品種類包括但不限於稻米、甜點混料、乾燥即食餐飲、脫水湯汁、速食湯汁、乾燥麵食、素麵條及速食麵條。

冷卻加工食品種類包括但不限於冷卻加工肉、加工魚/海鮮產物、午餐套組、新切水果、即食餐飲、義大利肉餡餅、製備沙拉、湯汁、新鮮麵食及麵條。

醬油、沙拉醬及調味料種類包括但不限於番茄糊與食物漿、肉湯/湯料方塊、藥草與香料、麩胺酸單鈉(MSG)、餐桌用醬油、大豆為基料之醬油、麵食醬油、濕/烹調醬油、乾調味醬/粉末混料、番茄醬、蛋黃醬、芥末、沙拉用調味料、調味醋醬、沾料、醃漬產物，及其他醬油、沙拉醬及調味料。

嬰兒食品種類包括但不限於牛乳或大豆為基料之配方；以及製備、乾燥及其他嬰兒食品。

塗抹食品種類包括但不限於果醬與蜜餞、蜂蜜、巧克力塗抹食品、堅果為基料之塗抹食品及酵母為基料之塗抹食品。

乳品產物種類一般係指製自哺乳動物牛乳之可食用產物。乳品產

物之實例包括但不限於飲用牛乳產物、乾酪、酸乳酪及酸乳飲料，以及其他乳品產物。

關於可食用組合物，特別是食品與飲料產物或配方之其他實例，係提供如下述。舉例之可食用組合物包括一或多種糖食、巧克力糖食、片劑、計數線、袋裝自劃線/軟線、裝箱什錦、標準裝箱什錦、扭曲包裝小型物、季節性巧克力、伴隨著玩具之巧克力、alfajores、其他巧克力糖食、薄荷、標準薄荷、強力薄荷、硬糖果、軟錠劑、膠質、果凍與咀嚼糖、太妃糖、焦糖與核果糖、加藥物糖食、棒棒糖、甘草、其他糖食、膠質、口香糖、加糖膠質、無糖膠質、功能性膠質、氣泡膠、麵包、包裝/工業麵包、未包裝/技師麵包、糕餅、蛋糕、包裝/工業蛋糕、未包裝/技師蛋糕、餅乾、巧克力塗覆餅乾、夾心餅乾、充填餅乾、原味餅乾與蘇打餅、麵包代用品、早餐穀類、rte穀類、家庭早餐穀類、薄片、muesli、其他穀類、兒童早餐穀類、熱穀類、冰淇淋、脈衝冰淇淋、單部份乳品冰淇淋、單部份水冰淇淋、多包裝乳品冰淇淋、多包裝水冰淇淋、外帶冰淇淋、外帶乳品冰淇淋、冰淇淋甜點、散裝冰淇淋、外帶水冰淇淋、冷凍酸乳酪、技師冰淇淋、乳製產物、牛乳、新鮮/殺菌牛乳、全脂新鮮/殺菌牛乳、半脫脂新鮮/殺菌牛乳、保久/超高溫殺菌牛乳、全脂保久/超高溫殺菌牛乳、半脫脂保久/超高溫殺菌牛乳、脫脂保久/超高溫殺菌牛乳、羊乳、濃縮/蒸發乳、未加糖濃縮/蒸發乳，調味、功能性及其他煉乳，調味乳飲料、乳品只調味乳飲料、具有果汁之調味乳飲料、豆乳、酸乳飲料、發酵乳品飲料、咖啡白化劑、奶粉、調味奶粉飲料、乳油、乾酪、加工乾酪、可塗抹加工乾酪、不可塗抹加工乾酪、未經加工乾酪、可塗抹未經加工乾酪、硬乾酪、包裝硬乾酪、未包裝硬乾酪、酸乳酪、素/天然酸乳酪、調味酸乳酪、加果實酸乳酪、原生物酸乳酪、飲用酸乳酪、定期飲用酸乳酪、原生物飲用酸乳酪、冷卻與貯架安定甜點、乳品為基料之甜點、大豆為基



料之甜點、冷卻點心、fromage frais與quark、素fromage frais與quark、調味fromage frais與quark、原味fromage frais與quark、甜味與原味點心、果實點心、薄片/脆物、壓出點心、玉米薄脆餅/玉米片、玉米花、普澤餅、堅果、其他甜味與原味點心、點心吧、granola吧、早餐吧、能量吧、果實吧、其他點心吧、餐飲替代產物、減肥產物、恢復飲料、即食餐飲、罐裝即食餐飲、冷凍即食餐飲、乾燥即食餐飲、冷卻即食餐飲、晚餐混料、冷凍義大利肉餡餅、冷卻義大利肉餡餅、湯汁、罐裝湯汁、脫水湯汁、速食湯汁、冷卻湯汁、熱湯汁、冷凍湯汁、麵食、罐裝麵食、乾燥麵食、冷卻/新鮮麵食、麵條、素麵條、速食麵條、杯/碗速食麵條、小袋速食麵條、冷卻麵條、點心麵條、罐裝食品、罐裝肉與肉產物、罐裝魚/海鮮、罐裝蔬菜、罐裝番茄、罐裝豆、罐裝果實、罐裝即食餐飲、罐裝湯汁、罐裝麵食、其他罐裝食品、冷凍食品、冷凍加工瘦肉、冷凍加工家禽、冷凍加工魚/海鮮、冷凍加工蔬菜、冷凍肉代用品、冷凍馬鈴薯、烘烤馬鈴薯片、其他烘烤馬鈴薯產物、未烘烤冷凍馬鈴薯、冷凍烘烤產物、冷凍甜點、冷凍即食餐飲、冷凍義大利肉餡餅、冷凍湯汁、冷凍麵條、其他冷凍食品、乾燥食品、甜點混料、乾燥即食餐飲、脫水湯汁、速食湯汁、乾燥麵食、素麵條、速食麵條、杯/碗速食麵條、小袋速食麵條、冷卻食品、冷卻加工肉、冷卻魚/海鮮產物、冷卻加工魚、冷卻塗覆魚、冷卻煙燻魚、冷卻午餐套組、冷卻即食餐飲、冷卻義大利肉餡餅、冷卻湯汁、冷卻/新鮮麵食、冷卻麵條、油類與脂肪類、橄欖油、蔬菜與種子油、烹調脂肪類、奶油、人造酪、可塗抹油類與脂肪類、功能性可塗抹油類與脂肪類、醬油、沙拉醬與調味料、番茄糊與食物漿、肉湯/湯料方塊、湯料方塊、肉汁顆粒、液體湯料與湯膏、藥草與香料、發酵醬油、大豆為基料之醬油、麵食醬油、濕醬油、乾調味醬/粉末混料、番茄醬、蛋黃醬、正規蛋黃醬、芥末、沙拉用調味料、正規沙拉用調味料、低脂肪沙拉用調味料、

調味醋醬、沾料、醃漬產物、其他醬料、調味料與調味劑、嬰兒食品、牛乳配方、標準牛乳配方、繼續牛乳配方、剛學步小孩牛乳配方、低過敏原牛乳配方、製備嬰兒食品、乾燥嬰兒食品、其他嬰兒食品、塗抹食品、果醬與蜜餞、蜂蜜、巧克力塗抹食品、堅果為基料之塗抹食品及酵母為基料之塗抹食品。舉例之可食用組合物亦包括糖食、烘烤產物、冰淇淋、乳品產物、甜味與原味點心、點心吧、餐飲替代產物、即食餐飲、湯汁、麵食、麵條、罐裝食品、冷凍食品、乾燥食品、冷卻食品、油類與脂肪類、嬰兒食品或塗抹食品或其混合物。舉例之可食用組合物亦包括早餐穀類、甜飲料或用於製備飲料之固體或液體濃縮組合物中，理想上係為使得能夠降低先前已知醣增甜劑或人造增甜劑之濃度。

典型上，係將至少化學感官受體調節量、化學感官受體配位體調節量、甜風味調節量、甜調味劑量或甜風味增強量之一或多種本發明之化學感官受體改質劑或化學感官受體配位體改質劑添加至可食用或醫藥產物中，視情況於已知增甜劑存在下，例如以致使甜風味改良之可食用或醫藥產物具有增加之甜呈味，當與未使用本發明之改質劑製成之可食用或醫藥產物比較時，當一般性地藉由人類或動物判斷時，或在配方測試之情況中，當藉由至少八位人類味道試驗者之試驗小組之大部份，經由此領域中一般已知之程序判斷時。

為調節或改良可食用或醫藥產物或組合物之風味所必須之甜調味劑之濃度，當然將依許多變數而定，包括特定類型之可食用組合物及其各種其他成份，尤其是其他已知甜調味劑之存在及其濃度，品嚐此等組合物之不同人類之天然遺傳變異性與個別偏愛性及健康情況，及特定化合物對於此種化學感官化合物味道之主觀作用。

化學感官受體改質劑及/或化學感官受體配位體改質劑之一項應用，係為調節(誘發、增強或抑制)其他天然或合成甜味物質之甜呈味

或其他味道性質，及自其製成之可食用組合物。典型上需要寬廣但亦低濃度範圍之本發明化合物或實體，意即約0.001 ppm至100 ppm，或較狹窄替代範圍為約0.1 ppm至約10 ppm，約0.01 ppm至約30 ppm，約0.05 ppm至約10 ppm，約0.01 ppm至約5 ppm，或約0.02 ppm至約2 ppm，或約0.01 ppm至約1 ppm。

於又另一項具體實施例中，本發明之化學感官受體改質劑與化學感官受體配位體改質劑可被提供於含有治療上有效量之一或多種本發明化合物之醫藥組合物中，較佳係呈純化形式，伴隨著適當量之藥學上可接受之媒劑，以提供正確投予病患之形式。

當投予病患時，本發明化合物與藥學上可接受之媒劑較佳為無菌。當以靜脈內方式投予本發明化合物時，水為較佳媒劑。亦可採用鹽水溶液與右旋糖水溶液及甘油溶液作為液體媒劑，特別是對於可注射溶液。適當醫藥媒劑亦包括賦形劑，譬如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、乾燥脫脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。若需要，則本發明醫藥組合物亦可含有少量之潤濕或乳化劑或pH緩衝劑。此外，可使用輔助、安定化、增稠、潤滑及著色劑。

包含本發明化合物之醫藥組合物可藉由習用混合、溶解、粒化、糖衣錠製造、研末、乳化、包膠、捕獲或凍乾方法製造。醫藥組合物可以習用方式，使用一或多種生理學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或輔助劑調配而成，該輔助劑係幫助本發明化合物之處理成可以藥學方式使用之製劑。適當配方係依所選擇之投藥途徑而定。

本發明醫藥組合物可採取溶液、懸浮液、乳化液、片劑、丸劑、丸粒、膠囊、含有液體之膠囊、粉末、持續釋出配方、栓劑、乳化液、氣溶膠、噴霧劑、懸浮液之形式，或任何其他適用形式。於一些具體實施例中，藥學上可接受之媒劑為膠囊(參閱，例如Grosswald等人，美

國專利案號5,698,155)。適當醫藥媒劑之其他實例已被描述於此項技藝中(參閱Remington：製藥科學與實務，Philadelphia製藥學與科學學院，第20版，2000)。

對於局部投藥，本發明化合物可被調配成溶液、凝膠、軟膏、乳膏、懸浮液等，正如此項技藝中所習知。

系統配方包括經設計供藉由注射投藥者，例如皮下、靜脈內、肌內、鞘內或腹膜腔內注射，以及經設計供經皮、經黏膜、口腔或肺投藥者。系統配方可與會改善氣道黏液之黏膜纖毛清除率或降低黏液黏度之其他活性劑之組合製成。此等活性劑包括但不限於鈉通道阻斷劑、抗生素、N-乙醯半胱胺酸、高半胱胺酸及磷脂。

於一些具體實施例中，本發明化合物係根據例行程序調配成適合靜脈內投予人類之醫藥組合物。典型上，供靜脈內投藥之本發明化合物為在無菌等滲緩衝水溶液中之溶液。關於注射，可將本發明化合物調配於水溶液中，較佳係在生理學上可相容緩衝劑中，譬如Hank氏溶液、林格氏溶液或生理食鹽水緩衝劑。溶液可含有調配劑，譬如懸浮、安定化及/或分散劑。當必要時，醫藥組合物亦可包含促溶劑。

供靜脈內投藥用之醫藥組合物可視情況包含局部麻醉劑，譬如利多卡因，以減輕注射位置處之疼痛。一般而言，諸成份係無論是個別地供應或一起混合在單位劑型中，例如作成經凍乾粉末或不含水濃縮物，在不透氣地密封之容器中，譬如指示活性劑量之安瓿瓶或小藥囊。當本發明化合物係藉由灌注投予時，其可以例如含有無菌醫藥級水或鹽水之灌注瓶分配。當本發明化合物係藉由注射投予時，可提供無菌注射用水或鹽水之安瓿瓶，以致諸成份可在投藥之前混合。

對經黏膜投藥而言，對於欲被滲透障壁適當之浸透劑，係被使用於此配方中。此種浸透劑係為此項技藝中一般已知。

供口服傳輸用之醫藥組合物可呈例如片劑、錠劑、水性或油性懸

浮液、顆粒、粉末、乳化液、膠囊、糖漿或酞劑之形式。以經口方式投予之醫藥組合物可含有一或多種選用作用劑，例如增甜劑，譬如果糖、天冬醯苯丙胺酸甲酯或糖精；矯味劑，譬如薄荷、冬青油或櫻桃，著色劑，及防腐劑，以提供藥學上可口之製劑。

再者，在呈片劑或丸劑形式之情況下，醫藥組合物可經塗覆，以延遲在胃腸道中之崩解與吸收，藉以提供持續作用，歷經長期時間。圍繞以滲透方式活性驅動化合物之選擇性地可滲透薄膜，亦適合以經口方式投予之本發明化合物。在此等後述平台中，來自圍繞膠囊周圍之流體係被該驅動化合物吸取，其會膨脹以使藥劑或藥劑組合物經過孔洞位移。此等傳輸平台可提供基本上零級之傳輸作用形態，與立即釋出配方之尖峰作用形態不同。時間延遲物質，譬如單硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯，亦可使用。口服組合物可包含標準媒劑，譬如甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、纖維素、碳酸鎂等。此種媒劑較佳為醫藥級。

關於口服液體製劑，例如懸浮液、酞劑及溶液，適當載劑、賦形劑或稀釋劑係包括水、鹽水、烷二醇(例如丙二醇)、聚烷二醇(例如聚乙二醇)、油類、醇類，在pH 4與pH 6間之稍微酸性緩衝劑(例如在約5.0 mM至約50.0 mM間之醋酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽)等。此外，可添加矯味劑、防腐劑、著色劑、膽汁鹽、醯基肉鹼等。

對面頰投藥而言，醫藥組合物可採取以習用方式調配之片劑、錠劑等之形式。

適合與霧化罐及液體噴霧裝置以及EHD氣溶膠裝置一起使用之液體藥物配方，典型上係包含本發明化合物與藥學上可接受之媒劑。藥學上可接受之媒劑較佳為液體，譬如醇、水、聚乙二醇或全氟碳。可視情況添加另一種物質，以改變本發明化合物之溶液或懸浮液之氣溶膠性質。此物質較佳為液體，譬如醇、二醇、聚二醇或脂肪酸。調配

適用於氣溶膠裝置中之液體藥物溶液或懸浮液之其他方法係為熟諳此藝者所已知(參閱，例如Biesalski, 美國專利案號5,112,598；Biesalski, 美國專利案號5,556,611)。

本發明化合物亦可被調配在直腸或陰道醫藥組合物中，譬如栓劑或保留灌腸劑，例如含有習用栓劑基料，譬如可可豆脂或其他甘油酯。

除了前述配方以外，本發明化合物亦可被調配成積貯製劑。此種長期作用配方可藉由植入(例如皮下方式或肌內方式)或藉由肌內注射投予。因此，例如本發明化合物可經調配，使用適當聚合性或疏水性物質(例如作成在可接受油中之乳化液)或離子交換樹脂，或作成節制性地可溶之衍生物，例如作成節制性可溶鹽。

當本發明化合物為酸性時，其可以自由態酸、藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物加入任何上述配方中。藥學上可接受之鹽係實質上保有自由態酸之活性，可經由與鹼反應而製成，且傾向於比其相應之自由態酸形式較可溶於水性及其他質子性溶劑中。

本發明化合物及/或其醫藥組合物通常係以有效達成所意欲目的之量使用。對於治療或預防疾病或病症之用途，本發明化合物及/或其醫藥組合物係以治療上有效量投予或施用。

在治療本文中所揭示之特定病症或症狀上為有效之本發明化合物量，係依病症或症狀之性質而定，且可藉由此項技藝中已知之標準臨床技術測定。此外，可視情況採用活體外或活體內檢測，以幫助確認最適宜劑量範圍。所投予之本發明化合物量，在其他因素之中，當然係取決於被治療之病患、病患之體重、疾患之嚴重性、投藥方式及指定醫師判斷。

例如，劑量可藉由單一投藥，藉由多次施用或受控釋出，以醫藥組合物傳輸。於一些具體實施例中，本發明之化合物係藉由口服持續釋出投藥而進行傳輸。服藥可間歇性地重複，可單獨或與其他藥物合

併提供，且可持續，只要為疾病狀態或病症之有效治療所需要即可。

關於口服投藥之適當劑量範圍係依功效而定，但一般係在每千克體重約0.001毫克至約200毫克間之本發明化合物。劑量範圍可容易地由一般熟諳此項技藝之技師所已知之方法測定。

關於靜脈內(i.v.)投藥之適當劑量範圍為每千克體重約0.01毫克至約100毫克。關於鼻內投藥之適當劑量範圍通常為約0.01毫克/公斤體重至約1毫克/公斤體重。栓劑一般係含有每千克體重約0.01毫克至約50毫克之本發明化合物，且包含活性成份，在約0.5%至約10%重量比之範圍內。關於皮內、肌內、腹膜腔內、皮下、硬膜外、舌下或大腦內投藥之建議劑量，係在每千克體重約0.001毫克至約200毫克之範圍內。有效劑量可從衍生自活體外或動物模式試驗系統之劑量-回應曲線外推。此種動物模式與系統係為此項技藝中所習知。

本文中所述本發明化合物之治療上有效劑量較佳係提供治療利益，而不會造成實質毒性。本發明化合物之毒性可使用標準醫藥程序測定，且可容易地由熟練技師確定。於毒性與治療作用間之劑量比係為治療指數。本發明化合物較佳係在治療疾病與病症中顯示特別高治療指數。本文中所述本發明化合物之劑量較佳係在一範圍之循環濃度內，其包括具有極少或無毒性之有效劑量。

在本發明之某些具體實施例中，本發明化合物及/或其醫藥組合物可與至少一種其他藥劑一起使用於組合療法中。本發明化合物及/或其醫藥組合物及另一種藥劑可加成地或更佳為增效地發生作用。於一些具體實施例中，本發明化合物及/或其醫藥組合物係與另一種藥劑之投藥同時投予，其可為與本發明化合物相同醫藥組合物之一部份，或不同醫藥組合物。在其他具體實施例中，本發明之醫藥組合物係於另一種藥劑投藥之前或之後投予。

於又另一項具體實施例中，本發明之化學感官受體改質劑與化學

感官受體配位體改質劑及/或其醫藥組合物可有利地使用於人類醫藥中。

當用以治療及/或預防疾病或病症時，本文中所述之化合物及/或醫藥組合物可單獨投予或施用，或併用其他藥劑。此化合物及/或其醫藥組合物亦可單獨投予或施用，且併用其他活性劑。

藉由對病患投予治療上有效量之本文中所述化合物及/或其醫藥組合物之治療與預防方法，係提供於本文中。病患可為動物，更佳為哺乳動物，而最佳為人類。

在一項實例中，本文中所述之化合物及/或其醫藥組合物係以經口方式投藥。本發明化合物及/或其醫藥組合物亦可藉任何其他合宜途徑投藥，例如藉由灌注或大丸劑注射，藉由經過上皮或黏膜與皮膚內襯(例如口腔黏膜、直腸及腸黏膜等)之吸收。投藥可為系統或局部。各種傳輸系統係為已知(例如包覆於微脂粒、微粒子、微膠囊、膠囊等之中)，其可用以投予本文中所述之化合物及/或其醫藥組合物。投藥方法包括但不限於皮內、肌內、腹膜腔內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、口腔、舌下、鼻內、大腦內、陰道內、經皮、直腸方式、藉吸入，或局部方式，特別是對耳朵、鼻子、眼睛或皮膚。較佳投藥模式係留待執業醫師之判斷，且部份係依醫療症狀之位置而定。於大部份情況中，投藥將造成釋出化合物及/或其醫藥組合物進入血流中。

在另一項實例中，一般可能期望對需要治療之區域以局部方式投予一或多種本發明化合物及/或其醫藥組合物。這可以下述方式達成，例如而非作為限制，手術期間之局部灌注，局部塗敷，例如於手術後搭配傷口敷料，藉由注射，利用導管，利用栓劑，或利用植入物，該植入物為多孔性、非多孔性或膠狀物質，包括薄膜，譬如矽爾彈性(sialastic)薄膜或纖維。於一項具體實施例中，投藥可在症狀之位置(或從前位置)上藉由直接注射。



於又另一項實例中，一般可能期望藉任何適當途徑，包括室內、鞘內及硬膜外注射，引進一或多種本發明化合物及/或其醫藥組合物至中樞神經系統中。室內注射可藉助於例如被連接至儲器(譬如Ommaya儲器)之室內導管。

本發明化合物及/或其醫藥組合物亦可藉吸入直接投予肺臟。對於藉吸入投藥而言，本發明化合物及/或其醫藥組合物可合宜地藉由多種不同裝置傳輸至肺臟。例如，經計量之劑量吸入器("MDI")，其係利用含有適當低沸點推進劑(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或任何其他適當氣體)之罐子，可用以直接傳輸本發明化合物及/或其醫藥組合物至肺臟。

或者，乾粉吸入器("DPI")裝置可用以投予本發明化合物及/或其醫藥組合物至肺臟。DPI裝置典型上係使用一種機制，譬如氣體之發射，以在容器內部產生乾粉雲霧，然後其可被病患吸入。DPI裝置亦為此項技藝中所習知。一種受歡迎之變型為多重劑量DPI("MDDPI")系統，其係允許超過一份治療劑量之傳輸。例如，供使用於吸入器或吹入器之明膠之膠囊與藥筒可經調配，而含有本發明化合物與用於此等系統之適當粉末基料(譬如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

可用以傳輸本發明化合物及/或其醫藥組合物至肺臟之另一種類型之裝置，係為例如由Aradigm公司(Hayward, CA)所提供之液體噴霧裝置。液體噴霧系統係使用極端地小之噴嘴孔，以使液體藥物配方氣溶膠化，然後其可被直接地吸入至肺臟中。

於又另一項實例中，霧化罐係用以傳輸本發明化合物及/或其醫藥組合物至肺臟。霧化罐係利用例如超音波能量自液體藥物配方產生氣溶膠，以形成可容易地被吸入之微細粒子(參閱，例如Verschoyle等人，*British J. Cancer* ,1999, 80, 補充2, 96)。霧化罐之實例包括由Sheffield醫藥公司(參閱Armer等人，美國專利案號5,954,047；van der Linden等

人，美國專利案號5,950,619；van der Linden等人，美國專利案號5,970,974)與Batelle Pulmonary Therapeutics, Columbus, OH所提供之裝置。

於又另一項實例中，係使用電流體動力學("EHD")氣溶膠裝置以傳輸本發明化合物及/或其醫藥組合物至肺臟。EHD氣溶膠裝置係使用電能，以使液體藥物溶液或懸浮液氣溶膠化(參閱，例如Noakes等人，美國專利案號4,765,539)。當以EHD氣溶膠裝置傳輸本發明化合物及/或其醫藥組合物至肺臟時，配方之電化學性質可為達最佳化之重要參數，且此種最佳化係例行性地由熟諳此藝者進行。EHD氣溶膠裝置可比其他肺傳輸技術更有效地傳輸化合物至肺臟。

於又另一項實例中，本發明化合物及/或其醫藥組合物可以泡囊，特別是微脂粒進行傳輸(Langer, 1990, *Science* 249 : 1527- 1533 ; Treat等人，在"傳染病與癌症療法中之微脂粒"中，Lopez-Berestein與Fidler (編著), Liss, New York, 第353-365頁(1989)；一般性地參閱"傳染病與癌症療法中之微脂粒"，Lopez-Berestein與Fidler (編著), Liss, New York, 第353-365頁(1989))。

於又另一項實例中，本發明化合物及/或其醫藥組合物可經由持續釋出系統傳輸，較佳為口服持續釋出系統。於一項具體實施例中，可使用泵(參閱Langer, 同前文出處, Sefton, 1987, *CRC Crit. Ref. Biomed Eng.* 14 : 201 ; Saudek等人, 1989, *N. Engl. J Med.* 321 : 574)。

於又另一項實例中，可使用聚合材料(參閱"受控釋出之醫療應用"，Langer與Wise (編著), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)；"經控制之藥物生物利用率"，藥物產品設計與性能，Smolen與Ball (編著), Wiley, New York (1984)；Langer等人, 1983, *J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.* 23 : 61；亦參閱Levy等人, 1985, *Science* 228 : 190；During等人, 1989, *Ann. Neurol.* 25 : 351；Howard等人, 1989, *J.*

*Neurosurg.* 71 : 105)。

於又其他具體實施例中，聚合物質係被使用於口服持續釋出傳輸。較佳聚合體包括羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙甲基纖維素及羥乙基纖維素(最佳為羥丙甲基纖維素)。其他較佳纖維素醚類已被描述(Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 1984, 5 (3) 1-9)。影響藥物釋出之因素係為熟練技師所習知，且已被描述於此項技藝中(Bamba等人, *Int. J. Pharm.*, 1979, 2, 307)。

於又另一項實例中，經腸溶劑塗覆之製劑可被使用於口服持續釋出投藥。較佳塗覆物質包括具有pH依賴性溶解度之聚合體(意即pH-受控釋出)，具有緩慢或pH依賴性膨潤、溶解或侵蝕速率(意即時間-受控釋出)之聚合體，藉由酵素降解(意即酵素-受控釋出)之聚合體，及會形成藉由壓力增加而被分解之堅固層(意即壓力-受控釋出)之聚合體。

於又再另一項實例中，滲透傳輸系統係被使用於口服持續釋出投藥(Verma等人, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26 : 695-708)。在又其他具體實施例中，OROS™滲透裝置係被使用於口服持續釋出傳輸裝置(Theeuwes等人, 美國專利案號3,845,770 ; Theeuwes等人, 美國專利案號3,916,899)。

於又再另一項實例中，受控釋出系統可被置於接近本發明化合物及/或醫藥組合物之標的，因此僅需要系統劑量之一部份(參閱，例如 Goodson, 在"受控釋出之醫療應用"中，*同前文出處*，第2卷，第115-138頁(1984))。亦可使用經討論於 Langer, 1990, *Science* 249 : 1527-1533中之其他受控釋出系統。

目前已一般性地描述本發明，其將參考下述實例而更容易地明瞭，其係以說明方式提供，並非意欲成為限制。應明瞭的是，在未偏離本發明之精神與範圍下，可對本文所揭示之列舉具體實施例施行各種修正與改變。

**【圖式簡單說明】**

圖1係含有舉例之人類T1R1多晶變型。

圖2係含有舉例之人類T1R2多晶變型。

圖3係顯示關於T1R1之順序對準之樹狀圖。

圖4係顯示關於T1R2之順序對準之樹狀圖。

圖5係顯示關於蘇可洛糖與本發明化合物之一之舉例交互作用空間。蛋白質係以絲帶圖表示。

圖6係顯示關於蘇可洛糖與本發明化合物之一之舉例交互作用空間與殘基。蛋白質係以絲帶圖表示。

圖7係顯示與蘇可洛糖及本發明化合物之一之鉸鏈區域結合之舉例交互作用空間與殘基。

圖8係顯示貼近蔗糖與蘇可洛糖之鉸鏈區域基部之舉例部份交互作用表面與交互作用殘基。

圖9係顯示與蘇可洛糖及本發明化合物之一之裂片結合之舉例交互作用空間與殘基。

圖10係顯示與蘇可洛糖及本發明化合物之一之交互作用位置結合之舉例交互作用空間與殘基。

圖11係顯示關於使用人類-大白鼠嵌合受體之定圖譜研究之舉例結果。

圖12係顯示關於舉例致突變結果之結果。

**【實施方式】****實例****實驗1：潛在化學感官受體配位體增強劑之模型製作與確認****一般程序**

關於確認潛在化學感官受體配位體增強劑之一般程序係摘述如下文。

- 1.建構 Venus flytrap T1R2功能部位結構之模型。
- 2.使化學感官受體配位體例如增甜劑停泊至T1R2之 Venus flytrap 功能部位結構之活性位置上，具有或未具有T1R3存在。
- 3.使化學感官受體配位體增強劑例如甜增強劑於化學感官受體配位體例如增甜劑存在下，停泊至活性位置上。
- 4.選擇化學感官受體配位體增強劑，例如甜增強劑候選者，以兩個標準為基礎：a)其係吻合模型中之活性位置，與b)其係與T1R2之 Venus flytrap功能部位，及與化學感官受體配位體(例如增甜劑)形成產出性交互作用。交互作用可為凡得瓦、疏水性原子或原子團之埋藏、氫鍵、環堆疊交互作用或鹽橋接靜電交互作用。關於此種交互作用之主要殘基包括鉸鏈殘基、接近活性位置、鉗殘基，例如本發明中所述之交互作用殘基。候選者並不受限於完全吻合在活性位置內，因其係為開放，且化學感官受體配位體增強劑候選者可延伸超過活性位置，只要其部份延伸至其中即可。

### 結構之模型

Venus Flytrap T1R2功能部位結構之模型可得自T1R2或與T1R3複合之T1R2之晶體結構。此功能部位可呈打開或關閉形式，且可以或可以不為APO，或含有配位體。或者，Venus Flytrap T1R2功能部位結構之模型可使用標準同系性製作模型方法，使用可取得Venus flytrap功能部位，譬如mGluR受體Venus flytrap功能部位之晶體結構作為模板以建構該模型而建立。

關於建立此種模型之程序之實例，係使用得自Accelrys公司之商用軟體Homology或Modeller，其係被充分記載於文獻上，且可市購而得。此模型之替代構形可使用其他分子機械技術進一步研究，該技術可包括但不限於正常模式分析，以研究模型裂片之相對移動，線圈產生技術，以產生模型中圈環之替代構形，或Monte Carlo及/或分子動態

學模擬。

### 停泊

首先使化學感官受體配位體(例如增甜劑)停泊至T1R2之活性位置中。其在活性位置上之模製呈現係藉由其在T1R2之Venus flytrap功能部位之活性位置內，與交互作用殘基形成產出性凡得瓦、環堆疊、氫鍵及/或鹽橋接交互作用之能力而經選擇。

然後，使關於化學感官受體配位體改質劑例如甜增強劑之候選者於配位體例如前文段落中所述之增甜劑存在下，停泊至活性位置中。其活性呈現及其作為潛在化學感官受體配位體改質劑例如甜增強劑之候選資格，係以其與本發明中所述之交互作用殘基，與T1R2功能部位之其他殘基，及視情況與化學感官受體配位體，例如被放置於如上述活性位置中之增甜劑，形成呈凡得瓦、環堆疊、氫鍵及/或鹽橋接交互作用形式之產出性交互作用之能力為基礎。

### 關於化學感官受體配位體改質劑之候選者

若一個分子可於化學感官受體配位體例如增甜劑存在下停泊至活性位置中，與本發明中所述之交互作用殘基形成產出性交互作用，則其係被認為是候選者。吾人定義兩個空間在活性位置內：被化學感官受體配位體例如增甜劑所佔據之第一個空間，與被化學感官受體配位體改質劑例如增強劑所佔據之第二個空間。模型製作與致突變結果係建立主要殘基，其係被認為可能做為此等空間之內襯，供化學感官受體配位體(例如增甜劑)與化學感官受體配位體改質劑(例如甜增強劑)用。就吾人之研究而論，"作為空間內襯之殘基"係意謂殘基具有主鏈及/或側鏈原子，其係被定位以致其可潛在地與化學感官受體配位體例如增甜劑(空間#1)及/或化學感官受體配位體改質劑例如甜增強劑(空間#2)之原子交互作用。雖然化學感官受體配位體例如增甜劑與化學感官受體配位體改質劑例如甜增強劑本身不能夠佔據相同空間，但

其相應空間可重疊，此係由於殘基接觸化學感官受體配位體例如增甜劑與化學感官受體配位體改質劑例如甜增強劑兩者之能力，由於蛋白質撓性，由於配位體撓性，及由於化學感官受體配位體例如增甜劑或化學感官受體配位體改質劑例如甜增強劑之多重結合模式之潛力所致。關於作為空間#1與空間#2內襯之重要殘基之訊息係來自模型製作與停泊，及來自位置引導之致突變。

*鉸鏈殘基係被認為是與第一個空間(空間#1)有關聯。* 吾人已發現被化學感官受體配位體例如增甜劑所佔據空間之一，係部份藉由此處稱為鉸鏈殘基之殘基做內襯。許多 Venus flytrap 功能部位已以包括 mGluR1、mGluR2 及 mGluR3 之催動劑結晶化，其係顯示與對本文關於 T1R2 所確認之同系性殘基形成交互作用之催動劑。停泊於 T1R2 模型之許多化學感官受體配位體例如增甜劑，可被停泊於此區域。本發明之位置引導致突變亦提供支持以下發現之強烈證據，鉸鏈殘基或於空間上鄰近其之殘基為對化學感官受體例如 T1R2 相關受體之活化作用之主要殘基。由於化學感官受體配位體例如增甜劑係於大小上改變，故有其他殘基作為此第一個空間之內襯，供較大殘基用，其中此等其他殘基之清單係部份視化學感官受體配位體(例如增甜劑)之大小而定。

*鉗殘基係被認為是與第二個空間(空間#2)有關聯。* 已知 Venus flytrap 功能部位會在催動劑結合上，自"打開"狀態轉變至"關閉"狀態。flytrap 功能部位係包含兩個裂片，文獻上常稱為上方裂片與下方裂片。在"打開"狀態中，此等裂片係進一步分開，然而在關閉狀態中，此等裂片係進行相對運動，其會使上方與下方裂片較靠近在一起。除了 T1R2 之關閉狀態藉由催動劑之直接安定化作用以外，吾人之製作模型研究已証實有關閉狀態之其他安定化作用，經過上方裂片上之殘基與下方裂片上之相應殘基之交互作用，其在本文中係稱為"鉗殘基"。吾人已發現交互作用位置，例如供化學感官受體配位體改質劑(例如甜

增強劑)用之交互作用空間，係為部份藉由此等鉗殘基做內襯之空間，因為在此區域中之其他交互作用可進一步使Venus flytrap功能部位之關閉、催動形式安定化。吾人之位置引導致突變研究亦提供支持以下發現之證據，鉗殘基與於空間上鄰近彼等之殘基係為與化學感官受體配位體之調節，例如配位體之增強活性有關聯之主要殘基。

*第一個空間與第二個空間可被交換。* 在上文討論中，化學感官受體改質劑例如增甜劑係結合至鉸鏈，然而化學感官受體配位體改質劑例如甜增強劑係結合至鉗區域。這僅僅為一項實例，而不應被限定地解釋。例如，吾人之製作模型與停泊研究亦已証實關於糖精作為催動劑(增甜劑)之可能結合模式，係涉及結合至鉗區域。此種結果係進一步被吾人之位置引導致突變所支持。隨著化學感官受體改質劑例如增甜劑經結合至鉗區域，有關閉形式之Venus flytrap功能部位經過化學感官受體配位體改質劑例如甜增強劑結合至鉸鏈區域之進一步安定化作用之機會。

## 程序定義

### 1.停泊

停泊係一般性地被認為是相對於化學感官受體(例如T1R2結構模型)平移與旋轉候選者分子，而同時調整候選者分子之內部扭轉角度，以使候選者分子吻合至化學感官受體(例如T1R2結構模型)之活性位置中之方法。候選者分子之呈現(位置、相對取向及內部扭轉)係經選擇，以分子是否吻合活性位置，及分子是否可與活性位置之殘基，及與化學感官受體配位體，例如增甜劑，形成產出性凡得瓦交互作用、氫鍵、環堆疊交互作用及鹽橋交互作用為基礎。主要殘基可經確認。若候選者係與在活性位置中作為鉸鏈區域之殘基，接近活性位置之殘基，鉗殘基及活性位置之整體性之組合交互作用，則其係被認為是較可能。若其係與化學感官受體配位體例如增甜劑形成直接交互作用，則其亦



被認為是較可能。

## 2.同系性模型製作

同系性模型製作一般係被認為是自其胺基酸順序及一或多種同系性 Venus flytrap 功能部位蛋白質之三次元座標建構化學感官受體(例如 T1R2)之 Venus flytrap 功能部位模型之方法。同系性模型製作可使用文獻中充分描述及在商業軟體(譬如得自 Accelrys 公司之 Homology 程式或 Modeler)中可取得之標準方法進行。以打開與關閉形式之實驗上所測得之結構，以及使用正常模式分析之模型激發為基礎之模型，係用以定義上文所討論之鉗殘基。

### 製作模型研究之舉例說明

圖5至10係說明與吾人之分子製作模型研究之一有關聯之交互作用空間與殘基。

### 實驗2：關於化學感官受體配位體改質劑：增強劑之確認之致突變研究

在吾人之先前專利申請案(國際公報 WO07047988 與國際公報 WO070104709)中，吾人係描述一種使用人類-大白鼠嵌合甜-鮮味嵌合受體，以將甜與鮮味品嚐物之結合位置定圖譜之方法。吾人之數據証實許多增甜劑，包括蔗糖、果糖、天冬醯苯丙胺酸甲酯、新塔美(neotame)、D-色胺酸(D-Trp)、乙醯二甲磺胺K、糖精及甘精，全部均與 T1R2 Venus flytrap 功能部位(VFT)交互作用，然而鮮味品嚐物，包括 L-麩胺酸酯、肌苷-5'-單磷酸鹽(IMP)及鳥嘌呤核糖苷-5'-單磷酸鹽(GMP)，全部均與 T1R1 Venus flytrap 功能部位交互作用。

在分子模型製作之指引下，吾人係於人類 T1R2 VFT 上進行位置引導致突變。致突變係使用例行 PCR 為基礎之方法完成。使人類 T1R2 突變體與人類 T1R3 野生型 cDNA 一起暫時地轉染至 HEK293 細胞中，且經轉染細胞係使用吾人先前之專利申請案中所述之自動化 FLIPR 機器或

鈣成像系統進行特徵鑒定。為控制漿膜表現、蛋白質折疊及可能助長受體活性上變化之其他因素，吾人係使用2種增甜劑，其係與作為正對照組之人類甜受體之其他功能部位交互作用。該2種對照增甜劑為環己胺基磺酸鹽與化合物X (Senomyx)。自吾人先前之數據得知，環己胺基磺酸鹽係與人類T1R3跨膜功能部位交互作用，然而化合物X係與人類T1R2跨膜功能部位交互作用。

關於多種增甜劑之致突變數據係摘述於下表中。以此數據為基礎，吾人推斷6種殘基(S40、S144、S165、Y103、D142、P277)對於與此等增甜劑之交互作用係為重要的。

#### 關於FLIPR之致突變數據

|       | 天冬醯<br>苯丙胺<br>酸甲酯<br>(15 mM) | D-Trp<br>(20 mM) | 果糖<br>(200 mM) | 蔗糖<br>(200 mM) | 蘇可洛糖<br>(3.2 mM) | 環己胺<br>基磺酸鹽<br>(80 mM) | S3819<br>(25 μM) |
|-------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|------------------|------------------------|------------------|
| 重量    | +++                          | +++              | +++            | +++            | +++              | +++                    | +++              |
| V384F | ++                           | ++               | ++             | ++             | ++               | +++                    | +++              |
| V384A | ++                           | ++               | ++             | ++             | ++               | +++                    | +++              |
| E382A | +                            | ++               | +              | +              | ++               | ++                     | ++               |
| S165I | -                            | -                | +              | +              | ++               | ++                     | ++               |
| D278A | ++                           | ++               | ++             | +              | -                | +++                    | +++              |
| K65A  | ++                           | ++               | +              | +              | +                | ++                     | ++               |
| S165A | +++                          | ++               | ++             | ++             | ++               | ++                     | +++              |
| I67A  | +++                          | +++              | +++            | +++            | +++              | +++                    | +++              |
| N143A | +++                          | ++               | ++             | ++             | +++              | +++                    | +++              |
| S303A | +++                          | +++              | ++             | ++             | ++               | +++                    | +++              |
| Q328A | +++                          | +++              | +++            | +++            | +++              | +++                    | +++              |
| T184A | +++                          | ++               | +++            | +++            | +++              | +++                    | +++              |
| T242A | +++                          | ++               | ++             | ++             | ++               | +++                    | +++              |
| L279A | +++                          | +++              | ++             | ++             | ++               | ++                     | +++              |
| T326A | ++                           | ++               | ++             | ++             | ++               | ++                     | ++               |

#### 關於鈣成像之致突變數據

|       | 天冬醯<br>苯丙胺<br>酸甲酯<br>(15 mM) | D-Trp<br>(20 mM) | 果糖<br>(200 mM) | 蔗糖<br>(200 mM) | 蘇可洛糖<br>(3.2 mM) | 環己胺<br>基磺酸鹽<br>(80 mM) | S3819<br>(25 μM) |
|-------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|------------------|------------------------|------------------|
| 重量    | ++                           | ++               | ++             | ++             | ++               | ++                     | ++               |
| I167A | +                            | +                | +              | +              | +                | +                      | +                |

|       |   |   |   |   |   |    |    |
|-------|---|---|---|---|---|----|----|
| Y103A | - | + | + | + | - | +  | +  |
| D278A | + | + | + | + | - | ++ | ++ |
| D307A | + | + | - | - | + | +  | +  |
| E302A | - | + | + | + | + | +  | +  |
| S165I | - | - | + | + | + | +  | +  |
| S40A  | - | - | - | - | - | +  | +  |
| D142A | - | - | - | - | - | +  | +  |
| R383A | - | - | - | - | - | -  | +  |
| A305F | - | - | - | - | - | -  | +  |
| Y215A | - | - | - | - | - | -  | -  |
| D142I | - | - | - | - | - | -  | -  |

### 在 R383 上之其他突變型

|       | 天冬醯<br>苯丙胺<br>酸甲酯<br>(15 mM) | 新塔美<br>(Neotame)<br>(80 μM) | 蔗糖<br>(200 mM) | 蘇可洛糖<br>(3.2 mM) | D-Trp<br>(20 mM) | 環己胺<br>基磺酸鹽<br>(80 mM) | S3819<br>(25 μM) |
|-------|------------------------------|-----------------------------|----------------|------------------|------------------|------------------------|------------------|
| 重量    | ++                           | +++                         | ++             | +++              | +++              | +++                    | +++              |
| R383H | +                            | ++                          | +              | ++               | ++               | ++                     | ++               |
| R383Q | -                            | +                           | -              | +                | +                | +                      | +                |
| R383I | -                            | -                           | -              | -                | -                | -                      | -                |
| R383F | -                            | ++                          | -              | -                | +                | +                      | +                |
| R383K | -                            | +                           | -              | +                | +                | +                      | +                |
| R383N | -                            | +                           | -              | +                | +                | +                      | +                |
| R383S | -                            | +                           | -              | +                | +                | +                      | +                |
| R383A | -                            | -                           | -              | -                | -                | -                      | +                |

甜增強劑，化合物A，對於人類甜受體係具選擇性，而對大白鼠甜受體不活性。使用前文所述之人類-大白鼠嵌合受體，吾人係繪製化合物A對hT1R2 VFT之結合位置。如圖11中所示，化合物A會增強人類甜受體(h2/h3)上之蘇可洛糖活性，而非大白鼠甜受體(r2/r3)。當吾人將大白鼠受體T1R2 VFT以其人類相對物(h2-r2/r3)替代時，此受體可被化合物A增強。另一方面，當吾人將人類受體T1R2 VFT以其大白鼠相對物(r2-h2/h3)替代時，此受體不再能夠被化合物A增強。吾人推斷化合物A會與人類T1R2 VFT交互作用。由於人類與大白鼠受體對蘇可洛糖之不同敏感性，故使用不同蘇可洛糖濃度，以達成不同受體之~EC20。

在化合物A之後，又8種類似物已被確認會增強人類甜受體之蘇可

洛糖活性。相同定圖譜實驗係對此8種類似物進行，且吾人發現與化合物A相同之活性型式，如下表中所摘述。吾人推斷全部8種化合物A類似物均會與人類T1R2 VFT交互作用。

在將增強劑定圖譜至人類T1R2 VFT之後，吾人係進行致突變分析，以進一步界定交互作用位置。如下表中所摘述，六種殘基(K65、D278、L279、D307、R383、V384)係被確認為對於化合物A與類似物之活性為重要的。此等化合物，意即化合物A及A1至A8，係為本發明之代表性化合物，包括結構式(I)及其亞屬化學式之化合物。令人感興趣的是，V384對於2種結構上相關之增甜劑(如圖12中所示)，糖精與乙醯二甲磺胺K (AceK)，亦為重要的，顯示此等增甜劑在人類T1R2 VFT中可能佔據類似空間。關於增甜劑之濃度係為天冬醯苯丙胺酸甲酯(15 mM)、D-Trp (20 mM)、蔗糖(200 mM)、蘇可洛糖(3.2 mM)、AceK (8 mM)、糖精(3.2 mM)、環己胺基磺酸鹽(80 mM)、S3819 (25  $\mu$ M)。

|                     | h2/h3 | r2/r3 | h2-r2/r3 | r2-h2/h3 |
|---------------------|-------|-------|----------|----------|
| 化合物A (25 $\mu$ M)   | +     | -     | +        | -        |
| 化合物A1 (25 $\mu$ M)  | +     | -     | +        | -        |
| 化合物A2 (25 $\mu$ M)  | +     | -     | +        | -        |
| 化合物A3 (25 $\mu$ M)  | +     | -     | +        | -        |
| 化合物A4 (25 $\mu$ M)  | +     | -     | +        | -        |
| 化合物A5 (25 $\mu$ M)  | +     | -     | +        | -        |
| 化合物A6 (25 $\mu$ M)  | +     | -     | +        | -        |
| 化合物A7 (25 $\mu$ M)  | +     | -     | +        | -        |
| 化合物A8 (100 $\mu$ M) | +     | -     | +        | -        |

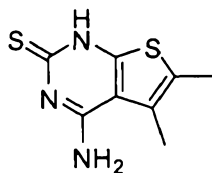
|        |      | 關於化合物A及其類似物之增強活性(在25 $\mu$ M下) |    |     |    |     |    |    |    |     |
|--------|------|--------------------------------|----|-----|----|-----|----|----|----|-----|
| hT1R2  | 蘇可洛糖 | A                              | A4 | A1  | A5 | A2  | A6 | A3 | A8 | A7  |
| 重量     | ++   | ++                             | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | +  | ++ | +++ |
| V384A  | ++   | ++                             | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | +  | ++ | +++ |
| E382A  | ++   | ++                             | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | +  | ++ | +++ |
| Y103A  | -    | +                              | +  | ++  | +  | ++  | +  | +  | ++ | ++  |
| P277A  | +    | ++                             | +  | +++ | +  | +++ | +  | +  | ++ | +++ |
| D278A* | -    | ++                             | +  | +++ | +  | +++ | +  | +  | +  | ++  |
| K65A   | +    | -                              | -  | -   | -  | -   | -  | -  | -  | -   |
| L279A  | ++   | -                              | -  | -   | -  | -   | -  | -  | -  | -   |
| V384F  | ++   | +                              | +  | +   | +  | +   | +  | -  | -  | +   |
| S165I  | ++   | ++                             | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | +  | ++ | +++ |

|       |    |    |    |     |    |     |    |   |    |     |
|-------|----|----|----|-----|----|-----|----|---|----|-----|
| I67A  | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| S165A | ++ | +  | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| N143A | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| T326A | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| T242A | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| S303A | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| Q328A | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| T184V | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| T184A | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| V64M  | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| S168T | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| R383H | ++ | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| S40T  | +  | ++ | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | + | ++ | +++ |
| I167A | +  | +  | +  | ++  | +  | ++  | +  | + | +  | ++  |
| E302A | +  | +  | +  | ++  | +  | ++  | +  | + | +  | ++  |
| R383F | +  | -  | -  | -   | -  | -   | -  | - | -  | -   |
| D307A | +  | -  | -  | -   | -  | -   | -  | - | -  | -   |
| D142A | -  | +  | +  | ++  | +  | ++  | +  | + | +  | ++  |
| S40A  | -  | +  | +  | ++  | +  | ++  | +  | + | +  | ++  |
| R383A | -  | +  | +  | ++  | +  | ++  | +  | + | +  | ++  |
| A305F | -  | -  | -  | -   | -  | -   | -  | - | -  | -   |

\* D278為增強劑之重要殘基，因為在上表中之所有增強劑均顯示對於D278A突變體之催動劑活性，意即其係於蘇可洛糖不存在下使突變受體活化。

### 實驗3：本發明化合物之化學合成

#### 實例1：4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-硫酮



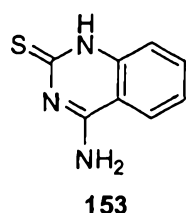
7

將N-(3-氨基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例1a) (1.90克，6.03毫莫耳)與NaOH (2N，8.3毫升)在EtOH (25毫升)中之溶液，於氮氣及100°C下攪拌半小時。於冷卻至室溫後，過濾透明反應溶液，並以10% AcOH小心地使濾液中和，且在0°C下激烈攪拌。藉過濾收集所形成之沉澱物，以溫水，接著以水中之20% EtOH洗滌，獲得最後產物4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-硫酮(1.11克，87%)，為灰白色固體。熔點： $>260^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.25 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). MS 212 (MH $^+$ ).

**實例 1a**：N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺

於2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(1.52克，10.0毫莫耳)在1,4-二氧陸園(20毫升)中之溶液內，添加異硫氰酸苯甲醯酯(1.63克，10.0毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。藉過濾收集沉澱物，以EtOAc/己烷(1:4)洗滌，及在真空下乾燥過夜，獲得N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 9.13 (bs, 1H). MS 316 (MH<sup>+</sup>).

**實例 2**：4-胺基噻唑啉-2(1H)-硫酮

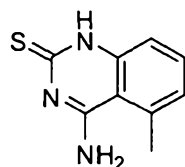


按實例1製自N-(2-氰基苯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例2a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25 (dt, J = 1.0, 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dt, J = 1.0, 8.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 1.0, 8.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.34 (s, 1H). MS 178 (MH<sup>+</sup>).

**實例 2a**：N-(2-氰基苯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺：

按實例1a製自2-胺基苯甲腈與異硫氰酸苯甲醯酯，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.35-7.56 (m, 3H), 7.67 (t, 1H), 7.75-7.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.89-7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.98-8.01 (dd, J<sub>1</sub> = 1.6 Hz, J<sub>2</sub> = 8.2 Hz, 2H), 11.90 (s, 1H), 12.54 (s, 1H). MS 282 (MH<sup>+</sup>).

**實例 3**：4-胺基-5-甲基噻唑啉-2(1H)-硫酮



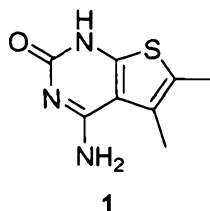
155

按實例1製自N-(2-氰基-3-甲基苯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例3a)，為灰白色固體。熔點： $>250^{\circ}\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.68 (s, 3H), 7.03 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.13 (b, 1H), 7.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.50 (b, 1H), 12.26 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  23.26, 109.86, 114.37, 127.16, 134.31, 136.97, 143.57, 160.58, 179.67. MS 192 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 實例3a：N-(2-氰基苯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺

按實例1a製自2-胺基-6-甲基苯甲腈與異硫氰酸苯甲醯酯，為淡黃色固體。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.40 (m, 1H), 7.52-7.69 (m, 5H), 7.98-8.01 (m, 2H), 11.99 (s, 1H), 12.54 (s, 1H). MS 296 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 實例4：4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-酮



1

將N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例4a) (44.35克，148.1毫莫耳)與NaOH (2N，204毫升)在EtOH (400毫升)中之溶液，於氮氣及 $100^{\circ}\text{C}$ 下攪拌四小時。過濾透明反應溶液，並使濾液冷卻至室溫，然後以10% AcOH (~120毫升)小心地中和，並在 $0^{\circ}\text{C}$ 下激烈攪拌。於 $0^{\circ}\text{C}$ 攪拌至室溫過夜後，藉過濾收集所形成之沉澱物，以溫水 ( $60-70^{\circ}\text{C}$ ，150毫升x 4)與水中之20% EtOH (200毫升x 2)洗滌，接著在 $50^{\circ}\text{C}$ 及真空下乾燥過夜，獲得最後產物4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-酮(27.7克，96%)，為白色固體。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (brs, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS 196 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例4a**：N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺

於2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(實例4b) (25克，164.5毫莫耳)在1,4-二氧陸園(600毫升)中之溶液內，添加異氰酸苯甲醯酯(24.2克，164.5毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。藉過濾收集沉澱物，以1,4-二氧陸園(20毫升x 3)洗滌，並在真空及40°C下乾燥3小時，獲得N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(44.35克，90%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 2H), 11.57 (brs, 1H), 12.05 (brs, 1H). MS 300 (MH<sup>+</sup>).

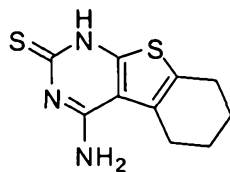
**實例4b**：2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈

於丁酮(162.0毫升，1.8莫耳)、硫(57.99克，1.8莫耳)及丙二腈(119.49克，1.8莫耳)在無水乙醇(1.2升)中之溶液內，在0°C下，添加三乙胺(251.4毫升，1.8莫耳)。將反應物在0°C下攪拌15分鐘，然後在80°C下加熱70分鐘。於冷卻至室溫後，減壓移除乙醇(920毫升)，並添加NaCl水溶液(30%，750毫升)。將所形成之混合物攪拌10分鐘，且以乙醚(1升)萃取。將水層以乙醚(500毫升)進一步萃取，並藉過濾移除不溶性固體，接著分離有機層，及與最初乙醚萃液合併。使合併之有機萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及在減壓下濃縮。將殘留物在二氯甲烷(300毫升)中攪拌2小時，並收集固體。將更多固體自經冷卻至-78°C之二氯甲烷溶液單離。使合併之固體產物在二氯甲烷(600毫升)中回流10分鐘，然後於室溫下攪拌30分鐘，並冷卻至-78°C。藉過濾收集所形成之沉澱物，獲得粗產物(115克)。濃縮濾液，及使殘留物於矽膠上層析(溶離劑：二氯甲烷)，以提供固體，將其與前述粗產物合併。使所形成之殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化(二氯甲烷)，而產生2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(105克，38%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.93 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.07 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.33



(s, 2H). MS 153 (MH<sup>+</sup>).

**實例5：4-胺基-5,6-次丁基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-硫酮**



39

按實例1製自N-(3-氰基-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例5a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.75 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.74 (m, 2H). MS 238 (MH<sup>+</sup>).

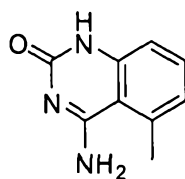
**實例5a：**N-(3-氰基-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-基胺甲基硫代醯基)-苯甲醯胺。

按實例1a製自2-胺基-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-3-甲脞(實例5b)與異硫氰酸苯甲醯酯，為淡黃色固體。MS 342 (MH<sup>+</sup>).

**實例5b：**2-胺基-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-3-甲脞

使環己酮(1.96克，20.0毫莫耳)、丙二脞(1.32克，20.0毫莫耳)、硫(640毫克，20.0毫莫耳)及三乙胺(2.03克，20毫莫耳)在EtOH (50毫升)中之溶液，於氮氣下回流6小時。於減壓下移除溶劑，並使殘留物於EtOAc與水之間作分液處理。分離有機層，以鹽水洗滌，及以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。在蒸發溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化，以EtOAc/己烷(2:3)溶離，獲得標題產物，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 4.59 (s, 2H). MS 179 (MH<sup>+</sup>).

**實例6：4-胺基-5-甲基噻唑啉-2(1H)-酮**



157

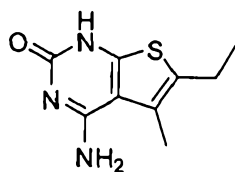
按實例1製自N-(2-氰基-3-甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例6a)。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.04 (s, 3H), 7.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.97 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H). MS 176 ( $MH^+$ ).

**實例 6a** : N-(2-氰基-3-甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例 1a 製自 2-胺基-6-甲基苯甲腈與異氰酸苯甲醯酯，為灰白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.52-7.68 (m, 5H), 8.02-8.08 (m, 2H), 11.32 (s, 1H), 11.46 (s, 1H). MS 280 ( $MH^+$ ).

**實例 7** : 4-胺基-6-乙基-5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



75

按實例 1 製自 N-(3-氰基-5-乙基-4-甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例 7a)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.11 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.60-2.67 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H). MS 210 ( $MH^+$ ).

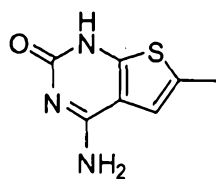
**實例 7a** : N-(3-氰基-5-乙基-4-甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例 1a 製自 2-胺基-5-乙基-4-甲基噻吩-3-甲腈(實例 7b)與異氰酸苯甲醯酯，為淡黃色固體。MS 314 ( $MH^+$ ).

**實例 7b** : 2-胺基-5-乙基-4-甲基噻吩-3-甲腈

按實例 5b 製自 2-戊酮、丙二腈及硫，為黃色固體。MS 167 ( $MH^+$ ).

**實例 8** : 4-胺基-6-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

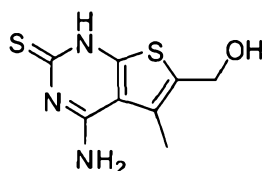


77

按實例 1 製自 N-(3-氰基-5-甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例 8a)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.34 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.50 (s, 1H). MS 182 ( $MH^+$ ).

**實例 8a**：N-(3-氰基-5-甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例 1a 製自 2-胺基-5-甲基噻吩-3-甲腈與異氰酸苯甲醯酯，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.36 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 6.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 11.60 (brs, 1H), 12.08 (bs, 1H). MS 286 (MH<sup>+</sup>).

**實例 9**：4-胺基-6-(羥甲基)-5-甲基噻吩并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-硫酮

37

按實例 1 製自 N-(3-氰基-5-(羥甲基)-4-甲基噻吩-2-基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例 9a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30 (s, 3H), 4.54-4.55 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.54 (t, 1H). MS 228 (MH<sup>+</sup>).

**實例 9a**：N-(3-氰基-5-(羥甲基)-4-甲基噻吩-2-基胺甲基硫代醯基)-苯甲醯胺

按實例 1a 製自 2-胺基-5-(羥甲基)-4-甲基噻吩-3-甲腈(實例 9b)與異硫氰酸苯甲醯酯，為黃色固體。MS 332 (MH<sup>+</sup>).

**實例 9b**：2-胺基-5-(羥甲基)-4-甲基噻吩-3-甲腈

按實例 5b 製自 4-羥基丁-2--2-酮、丙二腈及硫，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.97 (s, 3H), 4.30-4.31 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.10 (t, 1H), 7.00 (s, 2H).

**實例 10**：4-胺基-5,6,7,8-四氫喹啉-2(1H)-硫酮

201

按實例 1 製自 N-(2-氰基環己-1-烯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實

例10a)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60-1.65 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 11.84 (s, 1H). MS 182 (MH<sup>+</sup>).

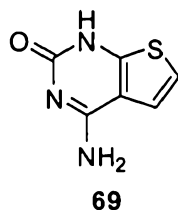
**實例10a**：N-(2-氰基環己-1-烯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺

按實例1a製自2-胺基環己-1-烯甲腈(實例10b)與異硫氰酸苯甲醯酯，為白色固體。MS 286 (MH<sup>+</sup>).

**實例10b**：2-胺基環己-1-烯甲腈

將1,7-庚烷二腈(24.44克，0.2莫耳)與t-BuOK (22.44克，0.2莫耳)之經攪拌混合物，於氮氣及80°C下加熱3小時。然後，使混合物冷卻下降至室溫，並於該溫度下儲存過夜。將殘留物以水處理，且以醚萃取(2x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉由自MeOH再結晶而純化，獲得標題化合物，為白色固體(18.2克，75%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58-1.71 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 4H), 4.23 (bs, 2H). MS 123 (MH<sup>+</sup>).

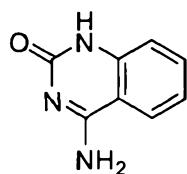
**實例11**：4-胺基-6-甲基噻吩并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-酮



按實例1製自N-(3-氰基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例11a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.97 (s, J = 5.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 11.38 (bs, 1H). MS 168 (MH<sup>+</sup>).

**實例11a**：N-(3-氰基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例1a製自2-胺基噻吩-3-甲腈與異硫氰酸苯甲醯酯，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.23-7.19 (m, 2H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70-7.66 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 2H), 11.62 (bs, 1H), 12.18 (bs, 1H). MS 272 (MH<sup>+</sup>).

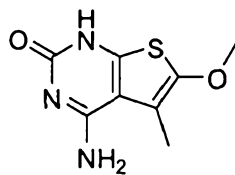
**實例12：4-胺基噻啉-2(1H)-酮**

149

按實例1製自N-(2-氰基苯基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例12a)，為白色固體(156毫克，41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.12-7.20 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.08-8.10 (d, 1H), 8.60 (b, 2H), 11.2 (b, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 108.72, 115.98, 122.32, 125.51, 135.38, 142.96, 154.96, 163.51. MS 162 (MH<sup>+</sup>).

**實例12a：N-(2-氰基苯基胺甲醯基)苯甲醯胺**

按實例1a製自2-胺基苯甲腈與異氰酸苯甲醯酯，為白色粉末(661毫克，59%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.27-7.29 (t, 1H), 7.52-7.56 (t, 1H), 7.64-7.74 (m, 2H), 7.82-7.85 (dd, 1H), 8.02-8.04 (m, 2H), 8.22-8.24 (d, 1H). MS 266 (MH<sup>+</sup>).

**實例13：4-胺基-6-甲氧基-5-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮**

79

按實例1製自N-(3-氰基-5-甲氧基-4-甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例13a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.19 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.74 (s, 2H). MS 212 (MH<sup>+</sup>).

**實例13a：N-(3-氰基-5-甲氧基-4-甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺。**

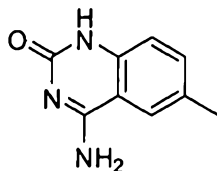
按實例1a製自2-胺基-5-甲氧基-4-甲基噻吩-3-甲腈(實例13b)與異氰酸苯甲醯酯，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.03 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H),

8.01-8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 11.60 (s, 1H), 12.03 (s, 1H). MS 316 (MH<sup>+</sup>).

**實例13b**：2-胺基-5-甲氧基-4-甲基噻吩-3-甲腈

按實例5b製自1-甲氧基丙-2-酮、丙二腈及硫，為褐色固體。MS 169 (MH<sup>+</sup>).

**實例14**：4-胺基-6-甲基喹啉-2(1H)-酮



161

按實例1製自N-(2-氰基-4-甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例14a)，為白色固體(259毫克，57%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.29 (s, 3H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.35-7.37 (d, 1H), 7.72 (b, 2H), 7.79 (s, 1H) 10.55 (bs, 1H). MS 176 (MH<sup>+</sup>).

**實例14a**：N-(2-氰基-4-甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺

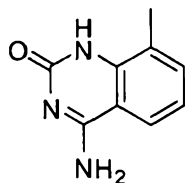
按實例1a製自2-胺基-5-甲基苯甲腈(實例14b)，為白色粉末(724毫克，46%)。MS 280 (MH<sup>+</sup>).

**實例14b**：2-胺基-5-甲基苯甲腈

將5-甲基-2-硝基苯甲腈(1.92克，11.84毫莫耳)分次添加至SnCl<sub>2</sub>(11.22克，59.2毫莫耳)在濃HCl (12毫升)與EtOH (12毫升)中之經攪拌溶液內。將反應溫度使用冰浴，保持在20-30°C下。然後，將反應混合物於室溫下攪拌1小時，並倒入NaOH之冰冷水溶液(6N，約30毫升)中，以中和至pH7。將產物於EtOAc中萃取，以鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及濃縮，以提供標題產物(1.56克，99%)，為黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.21 (s, 3H), 5.79 (bs, 2H), 6.68-6.71 (d, 1H), 7.10- 7.13 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 20.13,

93.99, 116.12, 118.94, 125.38, 132.32, 135.76, 150.21. MS 133 (MH<sup>+</sup>).

**實例 15：4-胺基-8-甲基喹啉-2(1H)-酮**



165

按實例1製自N-(2-氰基-6-甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例15a)，為白色固體(60毫克，56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.29 (s, 3H), 6.96-7.00 (t, 1H), 7.37-7.38 (d, 1H), 7.70-7.72 (b, 2H), 7.80-7.82 (d, 1H), 9.87 (bs, 1H). MS 176 (MH<sup>+</sup>).

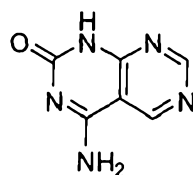
**實例 15a：N-(2-氰基-6-甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺**

按實例1a製自2-胺基-3-甲基苯甲腈(實例15b)與異氰酸苯甲醯酯，為白色粉末(186毫克，67%)。MS 280 (MH<sup>+</sup>).

**實例 15b：2-胺基-3-甲基苯甲腈**

於2-溴基-6-甲基苯胺(126微升，1毫莫耳)在無水NMP (3毫升)中之溶液內，添加CuCN (197毫克，2.2毫莫耳)。將混合物在微波中，於220 °C下照射40分鐘，冷卻至室溫，並倒入氨(50% w/v，10毫升)與冰之混合物中。將混合物攪拌30分鐘，且以二氯甲烷(3 x 20毫升)萃取產物。合併有機層，以水與鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及濃縮。使粗製物質於矽膠上純化(50% EtOAc/己烷)，而產生褐色油，其係在靜置時結晶(128毫克，96%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.08 (s, 3H), 5.68 (bs, 2H), 6.51-6.55 (t, 1H), 7.17-7.19 (d, 1H), 7.22-7.24 (dd, 1H). MS 133 (MH<sup>+</sup>).

**實例 16：4-胺基嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮**



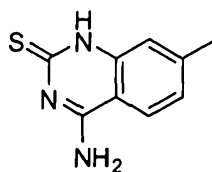
181

按實例1製自N-(2-氨基-4,5-二甲咪喃-3-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例16a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 11.50 (b, 1H). MS 164 (MH<sup>+</sup>).

**實例16a**：N-(2-氨基-4,5-二甲咪喃-3-基胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例1a製自4-氨基嘧啶-5-甲脞與異氰酸苯甲醯酯，為灰白色粉末。MS 268 (MH<sup>+</sup>).

**實例17**：4-氨基-7-甲基喹啉-2(1H)-硫酮



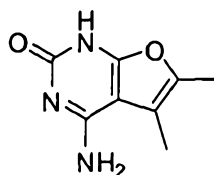
167

按實例1製自N-(2-氨基-5-甲基苯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例17a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.35 (s, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 12.26 (s, 1H). MS 192 (MH<sup>+</sup>).

**實例17a**：N-(2-氨基-5-甲基苯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺

按實例1a製自2-氨基-4-甲基苯甲脞與異硫氰酸苯甲醯酯，為淡黃色粉末。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98-8.01 (m, 2H), 11.88 (s, 1H), 12.49 (s, 1H). MS 296 (MH<sup>+</sup>).

**實例18**：4-氨基-5,6-二甲基咪喃并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



23

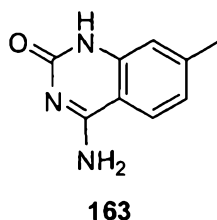


按實例1製自N-(2-氰基-4,5-二甲咪喃-3-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例18a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.11 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS 180 (MH<sup>+</sup>).

**實例18a**：N-(2-氰基-4,5-二甲咪喃-3-基胺甲醯基)苯甲醯胺

以類似實例1a之方式，製自2-胺基-4,5-二甲咪喃-3-甲腈與異氰酸苯甲醯酯，為灰白色固體。MS 284 (MH<sup>+</sup>).

**實例19**：4-胺基-7-甲基喹啉-2(1H)-酮

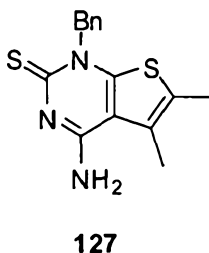


按實例1製自N-(2-氰基-5-甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例19a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.59 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H). MS 176 (MH<sup>+</sup>).

**實例19a**：N-(2-氰基-5-甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例1a製自2-胺基-4-甲基苯甲腈與異氰酸苯甲醯酯，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.10-7.13 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02- 8.04 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 11.44 (s, 1H). MS 280 (MH<sup>+</sup>).

**實例20**：4-胺基-1-苄基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-硫酮



按實例1製自N-(苄基(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基)胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例20a)。MS 302 (MH<sup>+</sup>).

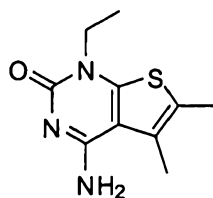
**實例20a**：N-(苄基(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基)胺甲基硫代醯基)-  
苯甲醯胺。

按實例1a製自2-(苄胺基)-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(實例20b)與異硫  
氰酸苯甲醯酯。MS 406 (MH<sup>+</sup>)。

**實例20b**：2-(苄胺基)-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈

於2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(151毫克，1.0毫莫耳)與苯甲醛  
(106毫克，1毫莫耳)在15毫升於二氯乙烷中之4%醋酸內之溶液中，添  
加矽膠承載之氰基硼氫化物(2.0克2.0毫莫耳)。將反應物在微波反應器  
中，於135°C下放置5分鐘。藉過濾移除矽膠承載之氰基硼氫化物，並  
使產物藉預備HPLC純化，使用乙腈/水作為溶劑。MS 243 (MH<sup>+</sup>)。

**實例21**：4-胺基-1-乙基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-酮



129

按實例1製自N-((3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基)(乙基)胺甲醯基)苯  
甲醯胺(實例21a)。MS 224 (MH<sup>+</sup>)。

**實例21a**：N-((3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基)(乙基)胺甲醯基)苯甲  
醯胺。

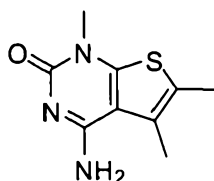
以類似實例1a之方式，製自2-(乙胺基)-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(實  
例21b)與異硫氰酸苯甲醯酯。MS 328 (MH<sup>+</sup>)。

**實例21b**：2-(乙胺基)-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈

在20毫升微波小玻璃瓶中，於2-(苄胺基)-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(302  
毫克，2.0毫莫耳)、碳酸鉀(276毫克，2.0毫莫耳)及催化量之碘化鉀在  
乙腈(1毫升)中之混合物內，添加碘化乙烷(310毫克，2.0毫莫耳)。將  
反應小玻璃瓶在微波反應器中，於165°C下放置15分鐘。使反應混合物溶

於醋酸乙酯中，並以水與鹽水洗滌。使醋酸乙酯部份以硫酸鈉脫水乾燥，及在減壓下蒸發溶劑，並使產物藉預備HPLC純化，使用乙腈/水作為溶劑。MS 181 (MH<sup>+</sup>).

**實例22：4-胺基-1,5,6-三甲基噻吩并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-酮**



131

按實例1製自N-((3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基)(甲基)胺甲醯基)苯甲醯胺(實例22a)。MS 210 (MH<sup>+</sup>).

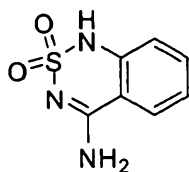
**實例22a：**N-((3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基)(甲基)胺甲醯基)-苯甲醯胺。

按實例1a製自4,5-二甲基-2-(甲胺基)噻吩-3-甲腈(實例22b)與異氰酸苯甲醯酯。MS 314 (MH<sup>+</sup>).

**實例22b：**4,5-二甲基-2-(甲胺基)噻吩-3-甲腈

按實例21b製自2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈與碘化甲烷。

**實例23：1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**

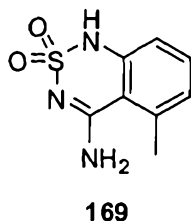


159

將2-氰基苯胺(236毫克，2.0毫莫耳)、磺醯胺(192毫克，2.0毫莫耳)及DBU(304毫克，2.0毫莫耳)之經攪拌混合物，在160°C及氮氣下加熱3天。於冷卻至室溫後，以水稀釋反應混合物，並以EtOAc萃取三次。在真空下移除水層，及使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之10% MeOH溶離，而得標題化合物，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.03 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 0.8, 8.0

Hz, 1H), 7.56 (dt,  $J = 0.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J = 0.8, 8.0$  Hz, 1H). MS 198 ( $MH^+$ ).

**實例24：5-甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**

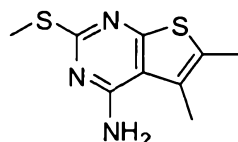


將N-(2-氨基-3-甲基苯基)磺醯胺(實例24a) (211毫克, 1.0毫莫耳)在EtOH中之溶液, 以NaOH (2.0N, 1.0毫升, 2.0毫莫耳)處理, 並將所形成之溶液加熱至100°C, 且於該溫度下攪拌0.5小時。於冷卻至室溫後, 過濾透明反應溶液, 及以10% AcOH小心地使濾液中和, 同時在0°C下, 伴隨著激烈攪拌。藉過濾收集所形成之沉澱物, 以溫水與水中之20% EtOH洗滌, 獲得標題產物5-甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物, 為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.59 (s, 3H), 6.85-6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.92-6.94 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.76 (s, 1H). MS 212 ( $MH^+$ ).

**實例24a：N-(2-氨基-3-甲基苯基)磺醯胺**

使2-氨基-6-甲基苯甲腈(1.32克, 10毫莫耳)與磺醯胺(4.81克, 50毫莫耳)在無水1,4-二氧陸園(50毫升)中之溶液, 於氮氣下回流3天。使反應混合物冷卻下降至室溫後, 過濾沉澱物, 並以二氧陸園洗滌。在減壓下濃縮濾液, 及使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以EtOAc/己烷(3:7)溶離, 而得標題化合物, 為淡白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2.44 (s, 3H), 7.19-7.21 (m, 3H), 7.39-7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.53 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 9.41 (s, 1H).

**實例25：5,6-二甲基-2-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺**



109

在室溫及氮氣下，於N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲基硫代醯基)-苯甲醯胺(實例1a) (1.33克，4.22毫莫耳)在乙醇(25毫升)中之懸浮液內，添加NaOH (2.0N，5.8毫升)。於氮氣及100°C下攪拌0.5小時後，使反應混合物於冰浴中冷卻，並逐滴添加MeI (0.8毫升)。再攪拌0.5小時後，藉過濾收集所形成之沉澱物，以水、20% EtOH/H<sub>2</sub>O沖洗，在真空下乾燥，而得標題化合物(840毫克，89%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 6.93 (bs, 2H). MS 226 (MH<sup>+</sup>).

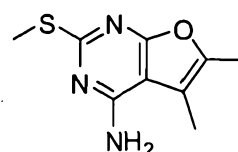
**實例26：2-甲氧基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺**



111

以類似實例25之方式，製自N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例4a)與碘化甲烷，86%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 6.0 (bs, 2H). MS 210 (MH<sup>+</sup>).

**實例27：5,6-二甲基-2-(甲硫基)咪喃并[2,3-d]嘧啶-4-胺**



113

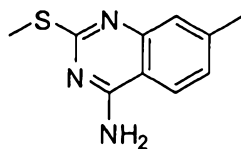
按實例25製自N-(2-氰基-4,5-二甲咪喃-3-基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例27a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.16 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 6.92 (s, 2H). MS 210 (MH<sup>+</sup>).

**實例27a**：N-(2-氰基-4,5-二甲咪喃-3-基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺

按實例1a製自2-胺基-4,5-二甲咪喃-3-甲腈與異硫氰酸苯甲醯酯。

MS 300 (MH<sup>+</sup>).

**實例28**：7-甲基-2-(甲硫基)噻唑啉-4-胺



171

按實例25製自N-(2-氰基-5-甲基苯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例17a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.40 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 7.17 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.71 (b, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H). MS 206 (MH<sup>+</sup>).

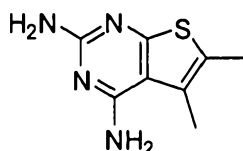
**實例29**：5-甲基-2-(甲硫基)噻唑啉-4-胺



173

按實例25製自N-(2-氰基-3-甲基苯基胺甲基硫代醯基)苯甲醯胺(實例3a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.46 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H). MS 206 (MH<sup>+</sup>).

**實例30**：5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

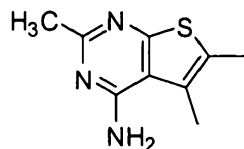


5

使2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(500毫克, 3.29毫莫耳)、氰胍(276.6毫克, 3.29毫莫耳)及HCl (2N, 1.5毫升)在水(10毫升)中之混合物, 於氫氣下回流2小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並以稀NaOH水

溶液鹼化至pH 7~8。在蒸發水後，使殘留物藉預備HPLC純化，以乙腈與水溶離，而得標題化合物(33毫克，5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.22 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 5.85 (bs, 2H), 6.29 (bs, 2H). MS 195 (MH<sup>+</sup>).

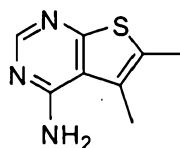
**實例31：2,5,6-三甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺**



115

將2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(200毫克，1.32毫莫耳)、醋酸鉍(204毫克，2.64毫莫耳)及原醋酸三乙酯(2.0毫升)之混合物，在密封管中，於120°C下攪拌過夜。使反應混合物冷卻至室溫後，藉過濾收集沉澱物，以EtOAc沖洗，及在空氣中乾燥，而得標題化合物(52毫克，60%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 5.28 (bs, 2H). MS 194 (MH<sup>+</sup>).

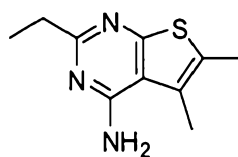
**實例32：5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺**



117

按實例31製自2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈與原甲酸三乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.36 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 6.85 (bs, 2H), 8.14 (s, 1H). MS 180 (MH<sup>+</sup>).

**實例33：2-乙基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺**

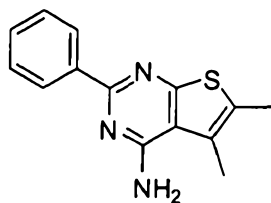


119

按實例31製自2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈與原丙酸三乙酯。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.61 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.74 (bs, 2H). MS 208 ( $MH^+$ ).

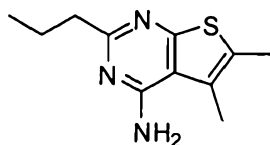
**實例34：5,6-二甲基-2-苯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺**



121

將2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(152毫克，1.0毫莫耳)、醋酸鉍(308.3毫克，4.0毫莫耳)及鄰苯甲酸三乙酯(2.0毫升)之混合物，在密封管中，於微波中，在200°C下放置20分鐘。使反應混合物冷卻至室溫後，將其以EtOAc稀釋，以飽和NaHCO<sub>3</sub>與H<sub>2</sub>O洗滌。藉真空移除溶劑，並使殘留物藉預備HPLC純化，以乙腈與水溶離，而得標題化合物(80毫克，31%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.45 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 5.34 (bs, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 8.4-8.38 (m, 2H). MS 256 ( $MH^+$ ).

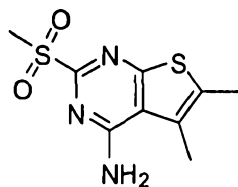
**實例35：5,6-二甲基-2-丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺**



123

按實例34製自2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈與原丁酸三乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.72- 1.67 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.73 (bs, 2H). MS 222 ( $MH^+$ ).

**實例36：5,6-二甲基-2-(甲磺醯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺**

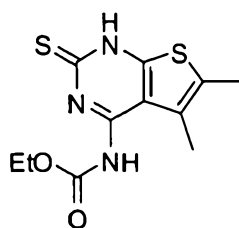


125



於5,6-二甲基-2-(甲硫基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺(實例1) (200毫克, 0.89毫莫耳)在DCM (25毫升)中之懸浮液內, 添加間-氯基過氧苯甲酸(767毫克, 4.44毫莫耳)。在室溫下攪拌過夜後, 將反應混合物以EtOAc稀釋, 以水與鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物藉預備HPLC純化, 以乙腈與水溶離, 而得標題化合物(45毫克, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42 (s, 6H), 3.27 (s, 3H). MS 258 (MH<sup>+</sup>).

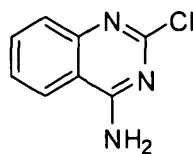
**實例37: 5,6-二甲基-2-硫酮基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基甲酸乙酯**



133

於4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-硫酮(211毫克, 1毫莫耳)在DMF (5毫升)中之懸浮液內, 添加Et<sub>3</sub>N (0.21毫升, 1.5毫莫耳)與氯甲酸乙酯(0.143毫升, 1.5毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜, 然後以EtOAc稀釋, 以水與鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物於Biotage SP-1上純化, 以EtOAc/己烷溶離, 而得標題化合物(154毫克, 54%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H). MS 284 (MH<sup>+</sup>)

**實例38: 2-氯基喹啉-4-胺**



185

於2,4-二氯喹啉(2.0克, 10毫莫耳)在THF (10毫升)中之溶液內,

添加氨(28-30%，在水中，18毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。將反應混合物以EtOAc稀釋，以飽和NaHCO<sub>3</sub>、水及鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發。將所形成之固體以EtOAc洗滌，而得標題化合物(1.3克，72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.52-7.48 (m, 1H), 7.6-7.58 (m, 1H), 7.8-7.76 (m, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 8.32 (bs, 2H).

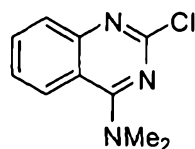
**實例39：2-氯-N-甲基喹啉-4-胺**



187

按實例38製自2,4-二氯喹啉與甲胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.98 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 8.32 (bs, 1H).

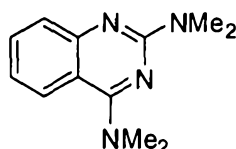
**實例40：2-氯-N,N-二甲基喹啉-4-胺**



189

按實例38製自2,4-二氯喹啉與二甲胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.42 (s, 6H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H). MS 208 (MH<sup>+</sup>).

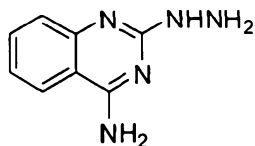
**實例41：N2,N2,N4,N4-四甲基喹啉-2,4-二胺**



191

按實例38製自2,4-二氯喹啉與二甲胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.27-3.23 (m, 12H), 7.01-6.97 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.80-7.78 (m, 1H). MS 217 (MH<sup>+</sup>).

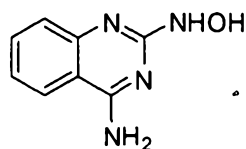
## 實例 42：2-肼基喹啉-4-胺



193

將2-氨基喹啉-4-胺(實例38) (100毫克, 0.56毫莫耳)與肼(0.09毫升, 2.79毫莫耳)在乙醇(5毫升)中之混合物, 於密封管中, 在80°C下加熱過夜。使反應混合物冷卻下降後, 藉過濾收集所形成之沉澱物, 以乙醇沖洗, 並在空氣中乾燥, 而得標題化合物(84毫克, 86%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.2 (bs, 2H), 4.6 (bs, 2H), 7.0 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

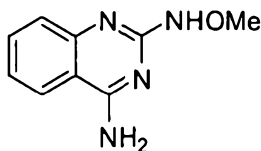
## 實例 43：2-(羥胺基)喹啉-4-胺



195

按實例42製自2-氨基喹啉-4-胺(實例38)與羥胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.44-7.35 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.95-8.76 (m, 2H). MS 177 (MH<sup>+</sup>).

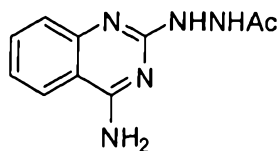
## 實例 44：2-(甲氧基胺基)喹啉-4-胺



197

按實例42製自2-氨基喹啉-4-胺(實例38)與甲氧基胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.79 (s, 3H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 12.39-12.08 (m, 1H). MS 191 (MH<sup>+</sup>).

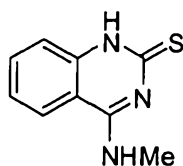
## 實例45：N'-(4-胺基喹啉-2-基)乙醯醯肼



199

按實例42製自2-氯基喹啉-4-胺(實例38)與甲氧基胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.86 (s, 3H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 8.04-7.99 (m, 2H), 9.63 (s, 1H). MS 218 (MH<sup>+</sup>).

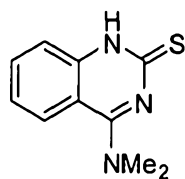
## 實例46：4-(甲胺基)喹啉-2(1H)-硫酮



175

使2-氯-N-甲基喹啉-4-胺(實例39) (100毫克, 0.52毫莫耳)、硫脲(47.5毫克, 0.62毫莫耳)及甲酸(0.02毫升, 0.52毫莫耳)在乙醇(5毫升)中之混合物回流1.5小時。於冷卻至室溫後, 以稀NaOH水溶液使反應混合物中和。在真空下移除溶劑, 並使殘留物藉預備HPLC純化, 以乙腈與水溶離, 而得標題化合物(18毫克, 18%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.99 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 8.0 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 12.32 (s, 1H). MS 192 (MH<sup>+</sup>).

## 實例47：4-(二甲胺基)喹啉-2(1H)-硫酮

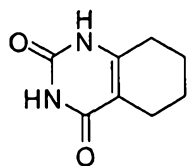


177

按實例46製自2-氯-N,N-二甲基喹啉-4-胺(實例40)與硫脲。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.31 (s, 6H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.40-7.38

(m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 12.35 (s, 1H). MS 206 ( $MH^+$ ).

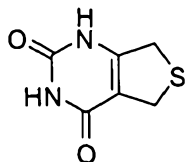
**實例48：5,6,7,8-四氫喹啉-2,4(1H,3H)-二酮**



203

使2-酮基環己烷甲脞(615毫克，5.0毫莫耳)與尿素(600毫克，10.0毫莫耳)在EtOH中之1.25N HCl (20毫升)之溶液回流過夜。使其冷卻下降至0°C後，藉過濾收集沉澱物，以EtOH/H<sub>2</sub>O洗滌，及在真空下乾燥過夜，獲得產物，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.67-1.80 (m, 4H), 2.25-2.29 (m, 2H), 2.38-2.42 (m, 2H). MS 167 ( $MH^+$ ).

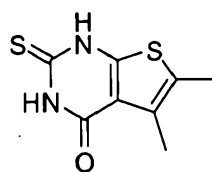
**實例49：5,7-二氫噻吩并[3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮**



205

按實例48製自4-酮基四氫噻吩-3-甲脞，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3.74 (t,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 3.96 (t,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 11.06 (s, 1H), 11.21 (s, 1H). MS 171 ( $MH^+$ ).

**實例50：5,6-二甲基-2-硫脲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(1H)-酮**



9

於4,5-二甲基-2-硫脲基噻吩-3-羧酸乙酯(實例50a) (37毫克，0.17毫莫耳)在無水EtOH (10毫升)中之懸浮液內，添加氫氧化鈉(21毫克，0.52毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫下攪拌5分鐘，並回流10分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，以10% AcOH中和，接著濃縮至乾涸。

使殘留物於矽膠上藉層析純化(梯度液0-50% EtOAc在己烷中)，而得標題化合物(8毫克)，24%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.25 (s, 6H), 12.24 (s, 1H), 13.27 (s, 1H). MS 202 (MH<sup>+</sup>).

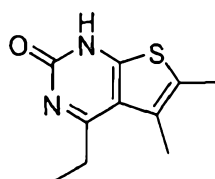
**實例50a：4,5-二甲基-2-硫脲基噻吩-3-羧酸乙酯**

在0°C下，於2-異硫氰基-4,5-二甲基噻吩-3-羧酸乙酯(實例50b)(1.21克，5.27毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，添加氨(7M，在MeOH中，1.12毫升，7.91毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫下攪拌3小時，以水使反應淬滅，並以二氯甲烷萃取(3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使暗橘色殘留物於矽膠上藉層析純化(梯度液0-50% EtOAc在己烷中)，而得標題化合物(37.1毫克，3%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.30 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 8.43 (s, 2H), 11.38 (s, 1H). MS 259 (MH<sup>+</sup>).

**實例50b：2-異硫氰基-4,5-二甲基噻吩-3-羧酸乙酯**

在0°C下，於硫代光氣(5.10毫升，7.64毫莫耳)與碳酸鈣(1.05克，10.54毫莫耳)在CHCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O (1/2體積比，6毫升)中之混合物內，逐滴添加2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-羧酸乙酯(1.05克，5.27毫莫耳)在CHCl<sub>3</sub>(7毫升)中之溶液，歷經1小時期間。將反應混合物於0°C下攪拌2.5小時，以水洗滌(3x)。使有機層以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得標題化合物(1.21克，100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.19 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.28 (q, 2H, J = 7.1 Hz).

**實例51：4-乙基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-酮**



135

於1-(4,5-二甲基-3-丙醯基噻吩-2-基)脲(實例51a) (15.4毫克，0.068毫莫耳)在無水EtOH (10毫升)中之溶液內，添加氫氧化鈉(8.4毫克，0.20毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌30分鐘。以10% AcOH使反應混合物中和，接著濃縮至乾涸。使殘留物於矽膠上藉層析純化(梯度液0-10% MeOH在二氯甲烷中)，而得標題化合物(2.7毫克，19%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.06 (q, J = 7.6 Hz, 2H). MS 209 (MH<sup>+</sup>).

**實例51a**：1-(4,5-二甲基-3-丙醯基噻吩-2-基)脲

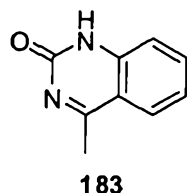
於三光氣(68毫克，0.224毫莫耳)在無水二氯甲烷(2毫升)中之溶液內，逐滴添加1-(2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-基)丙-1-酮(實例51b) (111毫克，0.605毫莫耳)與DIEA (0.24毫升，1.344毫莫耳)在無水二氯甲烷(3.5毫升)中之混合物，歷經20分鐘期間。將反應混合物攪拌5分鐘後，以一份添加氨(7M，在MeOH中，0.086毫升，0.605毫莫耳)與DIEA (0.24毫升，1.344毫莫耳)在無水二氯甲烷(2毫升)中之混合物。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌1小時。使反應混合物濃縮至乾涸。使殘留物溶於EtOAc (50毫升)中，接著以10% NaHSO<sub>4</sub>、5% NaHCO<sub>3</sub>及鹽水洗滌。使有機層以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使黃色殘留物於矽膠上藉層析純化(梯度液0-50% EtOAc在己烷中)，而得標題化合物(15.4毫克，30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.87 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 4.77 (s, 2H), 11.99 (s, 1H). MS 227 (MH<sup>+</sup>).

**實例51b**：1-(2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-基)丙-1-酮

在室溫及氮氣下，於3-酮基戊腈(971毫克，10毫莫耳)在無水EtOH (100毫升)中之溶液內，添加硫(2.57克，10毫莫耳)、丁酮(0.91毫升，10毫莫耳)及嗎福啉(0.88毫升，10毫莫耳)。然後，使反應混合物在90 °C下回流6小時，接著於室溫及氮氣下攪拌過夜。使橘褐色反應混合物

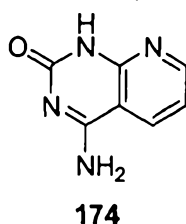
濃縮。將殘留物以水稀釋，並以EtOAc萃取(2x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物純化兩次：首先於矽膠上藉層析(梯度液0-25% EtOAc在己烷中)，然後藉預備HPLC(0-90%乙腈在水中)，而得標題化合物(123毫克，7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.17 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.78 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.81 (s, 2H). MS 184 (MH<sup>+</sup>).

**實例52：4-乙基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-酮**



在室溫及氮氣下，於溴化甲基鎂(3.0M，在醚中，4.0毫升，12.0毫莫耳)在無水醚(5毫升)中之溶液內，逐滴添加2-胺基苯甲腈(723毫克，6.0毫莫耳)在無水醚(5毫升)中之溶液。使其在氮氣下回流2小時後，使反應混合物冷卻下降至0°C，並逐滴添加氯甲酸甲酯(0.7毫升，9.0毫莫耳)。添加無水THF(5毫升)，以使所形成之沉澱物溶解。然後，使反應混合物於氮氣下回流過夜。以1N HCl使反應混合物酸化，接著以5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液中中和。將水混合物以EtOAc洗滌，及濃縮水層。使殘留物藉預備HPLC純化((0-90%乙腈在水中)，而得標題化合物(15.2毫克)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.79 (s, 3H), 7.33 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J= 7.1 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H). MS 161 (MH<sup>+</sup>).

**實例53：4-胺基吡啶并[2,3-d]嘓啶-2(1H)-酮**



將N-(3-氨基吡啶-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例53a) (360毫克，

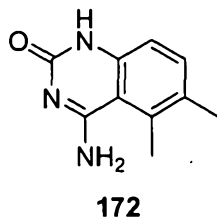


1.35毫莫耳)與NaOH (2N, 1.85毫升)在EtOH (5毫升)中之溶液, 於氮氣及100°C下攪拌半小時。於冷卻至室溫後, 過濾透明反應溶液, 並以10% AcOH小心地使濾液中和, 且在0°C下激烈攪拌。藉過濾收集所形成之沉澱物, 並以溫熱水中之20% EtOH洗滌, 獲得最後產物4-氨基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(120毫克, 55%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.22 (dd, J = 4.4 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.66-8.71 (m, 2H), 8.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H). MS 162 (MH<sup>+</sup>).

**實例53a** : N-(3-氰基吡啶-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺

於2-氨基-3-氰基吡啶(300毫克, 2.5毫莫耳)在1,4-二氧陸園(5毫升)中之溶液內, 添加異氰酸苯甲醯酯(370毫克, 2.5毫莫耳)。然後, 將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。藉過濾收集沉澱物, 以EtOAc/己烷(1:4)洗滌, 及在真空下乾燥, 獲得N-(3-氰基吡啶-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺, 為白色固體(360毫克, 54%)。MS 266 (MH<sup>+</sup>).

**實例54** : 5,6-二甲基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮



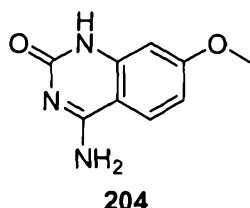
按實例53製自N-(2-氰基-3,4-二甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例54a), 為白色固體(90毫克, 66%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.24 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H). MS 189 (MH<sup>+</sup>).

**實例54a** : N-(2-氰基-3,4-二甲基苯胺甲醯基)苯甲醯胺 :

按實例53a製自6-氨基-2,3-二甲基苯甲腈與異氰酸苯甲醯酯, 為灰白色固體(210毫克, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.27 (s, 3H),

2.43 (s, 3H), 7.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 11.29 (s, 1H), 11.37 (s, 1H). MS 293 (MH<sup>+</sup>).

**實例 55 : 4-胺基-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮**

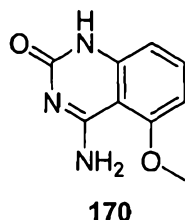


按實例 53 製自 N-(2-氰基-5-甲氧苯基胺甲醯基) 苯甲醯胺 (實例 55a), 為白色固體 (24 毫克, 37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.79 (s, 3H), 6.63 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 2.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (br, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H). MS 191 (MH<sup>+</sup>).

**實例 55a : N-(2-氰基-5-甲氧苯基胺甲醯基) 苯甲醯胺 :**

按實例 53a 製自 2-胺基-4-甲氧基苯甲腈與異氰酸苯甲醯酯, 為白色固體 (99 毫克, 45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 6.87 (dd, J = 2.5 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 11.35 (s, 1H), 11.52 (s, 1H). MS 295 (MH<sup>+</sup>).

**實例 56 : 4-胺基-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮**

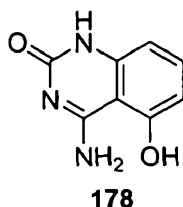


按實例 53 製自 N-(2-氰基-3-甲氧苯基胺甲醯基) 苯甲醯胺 (實例 56a), 為淡黃色固體 (35 毫克, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.93 (s, 3H), 6.67 (dd, J = 7.6 Hz, 8.4 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.93-7.97 (br, 1H), 10.69 (s, 1H). MS 191 (MH<sup>+</sup>).

**實例56a**：N-(2-氰基-3-甲氧苯基胺甲醯基)苯甲醯胺：

按實例53a製自2-胺基-6-甲氧基苯甲腈與異氰酸苯甲醯酯，為淡橘色固體(118毫克，41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.94 (s, 3H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 11.35 (s, 1H), 11.51 (s, 1H). MS 295 (MH<sup>+</sup>).

**實例57**：4-胺基-5-羥基喹啉-2(1H)-酮

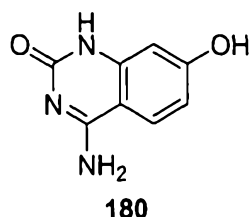


按實例53製自N-(2-氰基-3-羥苯基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例57a)，為綠色固體(50毫克，53%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 11.84 (s, 1H). MS 177 (MH<sup>+</sup>).

**實例57a**：N-(2-氰基-3-羥苯基胺甲醯基)苯甲醯胺：

按實例53a製自2-胺基-6-羥基苯甲腈與異氰酸苯甲醯酯，為灰白色固體(166毫克，46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.66-7.73 (m, 2H), 8.04-8.06 (d, J = 8 Hz, 2H), 11.24 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 11.42 (s, 1H). MS 281 (MH<sup>+</sup>).

**實例58**：4-胺基-7-羥基喹啉-2(1H)-酮



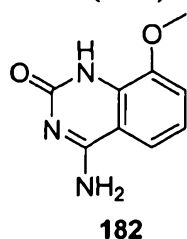
按實例53製自N-(2-氰基-5-羥苯基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例58a)，

為淡灰色固體(104毫克, 41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.51 (s, 2H), 6.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.69-7.72 (br, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 10.57 (br, 1H). MS 177 (MH<sup>+</sup>).

**實例58a** : N-(2-氰基-5-羥苯基胺甲醯基)苯甲醯胺 :

按實例53a, 但在丙酮代替1,4-二氧陸園中回流, 製自2-胺基-4-羥基苯甲腈與異氰酸苯甲醯酯, 為黃色固體(399毫克, 94%)。MS 281 (MH<sup>+</sup>).

**實例59** : 4-胺基-8-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

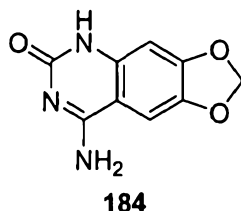


按實例53製自N-(2-氰基-6-甲氧苯基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例59a), 為深白色固體(75毫克, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (br, 2H), 9.73 (s, 1H). MS 191 (MH<sup>+</sup>).

**實例59a** : N-(2-氰基-6-甲氧苯基胺甲醯基)苯甲醯胺 :

按實例53a製自2-胺基-3-甲氧基苯甲腈與異氰酸苯甲醯酯, 為淡橘色固體(280毫克, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.89 (s, 3H), 7.42 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 10.55 (s, 1H), 11.32 (s, 1H). MS 295 (MH<sup>+</sup>).

**實例60** : 8-胺基-[1,3]二氧伍園烯并[4,5-g]喹啉-6(5H)-酮

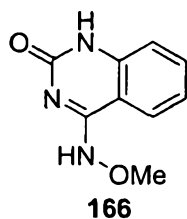


按實例53製自N-(6-氰基苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例60a)，為淡黃色固體(80毫克，77%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.24 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 9.36 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 9.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H). MS 205 (MH<sup>+</sup>).

**實例60a**：N-(6-氰基苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-基胺甲醯基)苯甲醯胺：

按實例53a製自6-胺基苯并[d][1,3]二氧伍園烯-5-甲腈與異氰酸苯甲醯酯，為黃色固體(157毫克，82%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.19 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 11.32 (d, J = 12.8 Hz, 2H). MS 309 (MH<sup>+</sup>).

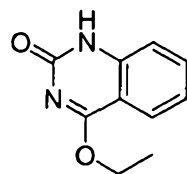
**實例61**：4-(甲氧基胺基)喹啉-2(1H)-酮



在0°C下，於2,4-二氯喹啉(995毫克，5.0毫莫耳)在無水EtOH (100毫升)中之懸浮液內，以一份添加甲氧基胺鹽酸鹽(569毫克，5.5毫莫耳)與NaOH (227毫克，5.5毫莫耳)。將反應混合物在0°C下攪拌1小時，然後在冷藏室中，於4°C下放置72小時。於完成時，濃縮反應物，並使殘留物溶於EtOAc中，且以飽和NaHCO<sub>3</sub>(1x)與鹽水洗滌(1x)。使有機相以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉預備HPLC純化(10-90% CH<sub>3</sub>CN在H<sub>2</sub>O中)，以提供4-(甲氧基胺基)喹啉-2(1H)-酮(556毫克，36%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.68 (s, 3H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 10.13 (br s, 1H), 10.89 (br s, 1H).

MS 192.2 (MH<sup>+</sup>).

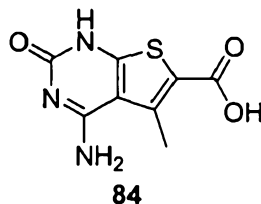
**實例62：4-乙氧基喹啉-2(1H)-酮**



168

實例61之粗製反應物藉預備HPLC之純化(10-90% CH<sub>3</sub>CN在H<sub>2</sub>O中)亦提供4-乙氧基喹啉-2(1H)-酮(90毫克, 9%), 為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.44 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 8.5, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 12.25 (br s, 1H). MS 191.1 (MH<sup>+</sup>).

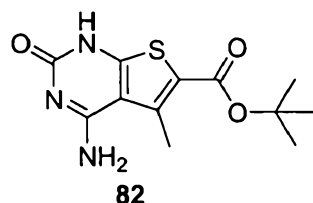
**實例63：4-胺基-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸**



84

於4-胺基-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸第三-丁酯(實例64a) (10.7克, 38.03毫莫耳)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25毫升)中之溶液內, 添加三氟醋酸(25毫升, 324.5毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。藉過濾收集已沉澱之固體, 並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌, 而產生4-胺基-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸(6.98克, 82%), 為淡褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.78 (s, 3H). MS 226.0 (MH<sup>+</sup>).

**實例64：4-胺基-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸第三-丁酯**



於5-(3-苯甲醯基脲基)-4-氨基-3-甲基噻吩-2-羧酸第三-丁酯(實例64a) (18克, 60.52毫莫耳)在EtOH (200毫升)中之懸浮液內, 添加NaOH (75毫升, 2N)。此懸浮液變成透明, 並將混合物加熱至回流, 歷經30分鐘。於冷卻至室溫後, 過濾反應物, 並使濾液在冰/水浴中冷卻至0℃。以10%醋酸使溶液中和。藉過濾收集已沉澱之固體, 並在EtOH中, 於80℃及N<sub>2</sub>下加熱20分鐘。於冷卻至室溫後, 藉過濾收集產物, 及以H<sub>2</sub>O中之10% EtOH洗滌, 而產生4-氨基-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫噻吩并[2,3-d]嘓啶-6-羧酸第三-丁酯(10.73克, 63%), 為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.51 (s, 9H), 2.73 (s, 3H), 3.18 (s, 2H). MS 282.2 (MH<sup>+</sup>).

**實例64a** : 5-(3-苯甲醯基脲基)-4-氨基-3-甲基噻吩-2-羧酸第三-丁酯

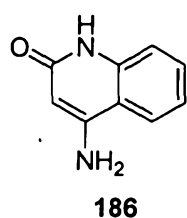
於5-氨基-4-氨基-3-甲基噻吩-2-羧酸第三-丁酯(實例64b) (16克, 67.14毫莫耳)在二氧陸園(200毫升)中之溶液內, 添加異氰酸苯甲醯酯(10克, 67.14毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜, 並於完成時, 以EtOAc稀釋, 以NaHCO<sub>3</sub>、水、鹽水洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥, 過濾, 及濃縮, 而產生5-(3-苯甲醯基脲基)-4-氨基-3-甲基噻吩-2-羧酸第三-丁酯(21.78克, 84%), 為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.54 (s, 9H), 3.58 (s, 3H), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 12.25 (br s, 1H).

**實例64b** : 5-氨基-4-氨基-3-甲基噻吩-2-羧酸第三-丁酯

於3-酮基丁酸第三-丁酯(30毫升, 183.94毫莫耳)在無水EtOH (360

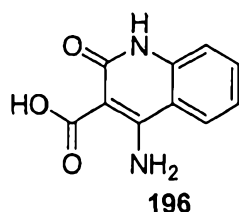
毫升)中之溶液內，添加元素硫(5.90克，183.94毫莫耳)、丙二腈(12.16克，183.94毫莫耳)及三乙胺(25.6毫升，183.94毫莫耳)。將反應混合物加熱至80°C，並攪拌2小時。於冷卻至室溫後，在減壓下濃縮混合物。使所形成之殘留物溶於EtOAc中，以NaHCO<sub>3</sub>、水、鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製殘留物在矽膠上藉急驟式層析純化(20% EtOAc在己烷中)，而產生5-胺基-4-氰基-3-甲基噻吩-2-羧酸第三-丁酯(31.2克，73%)，為褐色固體。

**實例65：4-胺基喹啉-2(1H)-酮**



將4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸(實例64) (0.030克，0.15毫莫耳)在不含溶劑下，於295°C下加熱10分鐘，然後冷卻至室溫，獲得4-胺基喹啉-2(1H)-酮(0.023克，99%)，為淡黃色固體。熔點：>250°C。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.42 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 10.71 (s, 1H). MS 161 (MH<sup>+</sup>).

**實例66：4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸**



使4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸苄酯(實例66a) (0.6克2.04毫莫耳)溶於DMF (8毫升)中，並在70°C及氫氣瓶下，於10% Pd/C (0.15克)存在下加熱1小時。濾出Pd/C，並以二氯甲烷洗滌，且在真空下移除溶劑。使殘留物溶解/懸浮於NaOH (2M，40毫升)中，於室溫下攪拌



30分鐘，及以雙氯甲烷洗滌溶液。使水層冷卻至0°C，並以2M HCl酸化至pH 1。收集所形成之沉澱物，及以二氯甲烷洗滌，獲得4-氨基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸(0.050克，12%)，為淡黃色固體。熔點：>250°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.32 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 11.95 (s, 1H). MS 205 (MH<sup>+</sup>).

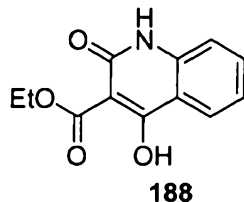
**實例66a：4-氨基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸苄酯**

使4-氯基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸苄酯(實例66b) (0.55克，1.75毫莫耳)溶於DMF (8毫升)中，並添加4-甲氧基苄胺(0.56毫升，4.31毫莫耳)。將反應物在115°C下加熱30分鐘，然後冷卻至室溫，並倒入冰水中。使所形成之沉澱物溶於10毫升TFA中，並於室溫下攪拌15分鐘，接著，將混合物倒入冰水中。收集所形成之沉澱物，溶於二氯甲烷中，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗製4-氨基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸苄酯(600毫克)，將其以本身使用，無需進一步純化。MS 295 (MH<sup>+</sup>).

**實例66b：4-氯基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸苄酯**

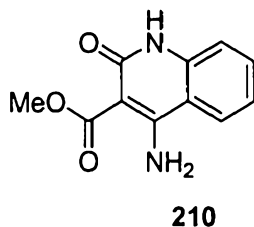
於-20°C及氮氣下，將丙二酸二苄酯(7.75毫升，31.6毫莫耳)慢慢添加至礦油中之60%氫化鈉(1.41克，35.3毫莫耳)在無水DMF (100毫升)中之懸浮液內。在室溫下攪拌30分鐘後，添加羧基苯胺甲酰(5.0克，30.7毫莫耳)，並將反應物在120°C下加熱1小時。然後，使反應物冷卻至-50°C，並慢慢添加氯化草醯(10.7毫升，123毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，接著在0°C下倒入NaCl水溶液(10%，750毫升)中，且濾出所形成之沉澱物。使沉澱物溶於二氯甲烷中，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發。將乙醚添加至殘留物中，並收集所形成之固體，獲得4-氯基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸苄酯(3.56克，37%產率)，使用之而無需進一步純化。MS 314 (MH<sup>+</sup>).

## 實例67：4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯



於-10°C及氮氣下，將丙二酸二乙酯(11.4毫升，75.1毫莫耳)慢慢添加至礦油中之60%氫化鈉(3.09克，77.3毫莫耳)在無水DMF(100毫升)中之懸浮液內。在室溫下攪拌30分鐘後，添加羧基苯胺甲酰(12.0克，73.6毫莫耳)，並將反應物在115°C下加熱2.5小時。使反應物冷卻至室溫，然後倒入冰水(1.4升)中，並以2M HCl酸化至pH 4。收集所形成之沉澱物，接著溶解/懸浮於二氯甲烷(450毫升)中。濾出二氯甲烷溶液，然後蒸發，以提供殘留物，以乙醚(150毫升)激烈研製1小時。收集固體，獲得4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯(3.63克，21%)，為白色固體。熔點：190°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 11.51 (s, 1H), 13.40 (s, 1H). MS 234 (MH<sup>+</sup>).

## 實例68：4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯



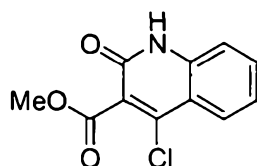
使4-(4-甲氧基苄胺基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯(實例68a)(0.841克，2.49毫莫耳)溶於TFA(5毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘。在減壓下移除TFA，並使殘留物溶於二氯甲烷中，然後藉由添加過量乙醚沉澱析出。藉過濾收集所形成之固體，懸浮於二氯甲烷中，且以濃碳酸氫鈉洗滌。收集固體，獲得4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸

甲酯(0.230克, 42%), 為白色固體。熔點: 236°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.73 (s, 3H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.38 (bs, 2H), 10.88 (bs, 1H). MS 219 (MH<sup>+</sup>).

**實例68a**: 4-(4-甲氧基苄胺基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯

使4-氯基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯(實例69) (0.928克, 3.91毫莫耳)溶於DMF (6毫升)中, 並添加4-甲氧基苄胺(1.14毫升, 8.78毫莫耳)。將反應物在90°C下加熱30分鐘, 然後冷卻至室溫, 且倒入50毫升己烷與100毫升冰水之經攪拌混合物中。藉過濾收集所形成之沉澱物, 及在矽膠上進一步層析(0%至20% MeOH在二氯甲烷中), 獲得4-(4-甲氧基苄胺基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯, 為灰白色固體(0.841克, 64%)。MS 339 (MH<sup>+</sup>).

**實例69**: 4-氯基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯

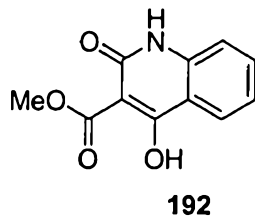


190

於-10°C及氮氣下, 將丙二酸二甲酯(2.2毫升, 19.2毫莫耳)慢慢添加至礦油中之60%氫化鈉(0.81克, 20.3毫莫耳)在無水DMF (100毫升)中之懸浮液內。在室溫下攪拌30分鐘後, 添加羧基苄胺甲酰(3.0克, 18.4毫莫耳), 並將反應混合物在115°C下加熱2.5小時。然後, 使反應物冷卻至-40°C, 並慢慢添加氯化草醯(6毫升, 68.8毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌20分鐘, 接著在0°C下, 倒入1200毫升10% NaCl中。藉過濾收集所形成之沉澱物, 獲得粗製4-氯基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯(1.40克, 32%), 使用之而無需進一步純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.87 (s, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz,

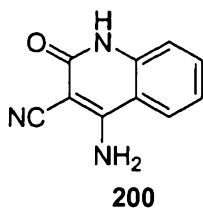
1H), 12.49 (s, 1H). MS 238 (MH<sup>+</sup>).

**實例70：4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯**



於-10°C及氮氣下，將丙二酸二甲酯(2.2毫升，19.2毫莫耳)慢慢添加至礦油中之60%氫化鈉(0.81克，20.3毫莫耳)在無水DMF (50毫升)中之懸浮液內。在室溫下攪拌30分鐘後，添加羧基苯胺甲酰(3.0克，18.4毫莫耳)，並將反應物在115°C下加熱2.5小時。使反應物冷卻至室溫，然後倒入冰水(500毫升)中，並以2M HCl酸化至pH 2。藉過濾收集所形成之沉澱物，獲得粗製4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯(2.89克，72%)，使用之而無需進一步純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.86 (s, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.94 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 11.55 (s, 1H), 13.33 (s, 1H). MS 220 (MH<sup>+</sup>).

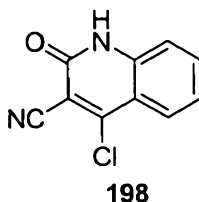
**實例71：4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈**



使4-氯基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(實例72) (0.66克，3.23毫莫耳)懸浮於DMF (7毫升)中，並添加4-甲氧基苄胺(0.94毫升，7.26毫莫耳)。將反應物在100°C下加熱1小時，且在真空下移除DMF。使殘留物溶於TFA (6毫升)中，並於室溫下攪拌30分鐘，且添加二氯甲烷(10毫升)。收集所形成之固體產物，懸浮於水中，並將溶液攪拌過夜。藉過濾收集固體，獲得4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(0.150克，25%)，為白色固體。熔點：>250°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.19 (m,

2H), 7.57 (m, 1H), 7.88 (bs, 2H), 8.12 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 11.23 (s, 1H).  
MS 186 ( $MH^+$ ).

**實例 72：4-氯基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈**

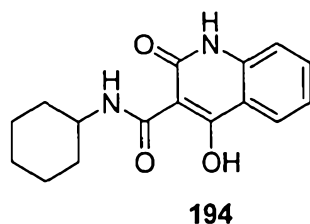


將2,4-二氯喹啉-3-甲腈(實例 72a) (0.95克, 4.26毫莫耳)與醋酸銨 (0.36克, 4.67毫莫耳)在醋酸(20毫升)中, 於 $140^{\circ}C$ 下加熱4小時, 然後冷卻至室溫。將反應物倒入冰水(400毫升)中, 並藉過濾收集所形成之沉澱物, 獲得4-氯基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-甲腈(0.668克, 77%), 為淡黃色固體。熔點: $>250^{\circ}C$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.42 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 12.72 (s, 1H). MS 205 ( $MH^+$ ).

**實例 72a：2,4-二氯喹啉-3-甲腈**

使N-環己基-4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺(實例 73) (1.18克, 4.12毫莫耳)溶於氯化磷醯(15毫升)中, 並慢慢添加三乙胺(1.72毫升, 12.4毫莫耳)。將反應物在 $120^{\circ}C$ 下加熱7小時, 然後冷卻至室溫, 並小心地傾倒至冰水(300毫升)中。藉過濾收集所形成之沉澱物, 獲得2,4-二氯喹啉-3-甲腈(0.848克, 92%), 使用之而無需進一步純化。MS 223 ( $MH^+$ ).

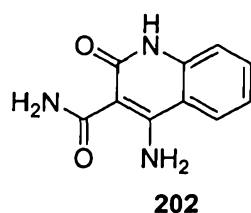
**實例 73：N-環己基-4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺**



使4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸甲酯(實例 70) (2.70克, 12.3

毫莫耳)懸浮於甲苯(27毫升)中，並添加環己胺(1.40克，14.1毫莫耳)。將反應物在115°C下加熱5小時，然後冷卻至室溫。添加乙醚(50毫升)，並藉過濾收集所形成之沉澱物，獲得N-環己基-4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺(1.22克，35%)，為灰白色固體。熔點：221°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.37 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 11.83 (bs, 1H). MS 287 (MH<sup>+</sup>).

**實例74：4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺**



· 使N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄胺基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺(實例74a) (2.0克，3.55毫莫耳)溶於TFA (15毫升)中，並將溶液於室溫下攪拌6小時。在真空下移除TFA，並將所形成之固體在水中攪拌過夜，然後藉過濾收集，獲得1.8克粗製最後產物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.18 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 9.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 10.85 (bs, 1H), 11.12 (s, 1H). MS 204 (MH<sup>+</sup>).

**實例74a：N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄胺基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺**

使4-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺(實例74b) (4.25克，9.18毫莫耳)溶於DMF (20毫升)中，並添加4-甲氧基苄胺(2.68毫升，20.6毫莫耳)。將反應物在100°C下加熱1.5小時，然後冷卻至室溫，並倒入冰水(300毫升)中。藉過濾收集所形成之沉澱物，及

在矽膠上進一步層析(0%至20% MeOH在二氯甲烷中)，獲得粗製N,N-雙(4-甲氧基苄基)-4-(4-甲氧基苄胺基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺(3.65克，71%)，使用之而無需進一步純化。MS 564 (MH<sup>+</sup>)。

**實例74b**：4-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺

將三乙胺(5.73毫升，41.2毫莫耳)添加至氯化磷醯(60毫升)中，接著為4-羥基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺(實例74c) (6.11克，13.7毫莫耳)。將反應物在65°C下加熱4小時，然後冷卻至室溫，並小心地倒入冰水(1200毫升)中。將溶液以二氯甲烷(2 x 200毫升)萃取。合併有機層，且以水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物溶於二氯甲烷(18毫升)中，並倒入200毫升在乙醚中之30%己烷內。藉過濾收集所形成之沉澱物，獲得粗製4-氯-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺(4.25克，67%)，使用之而無需進一步純化。MS 463 (MH<sup>+</sup>)。

**實例74c**：4-羥基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺

使4-羥基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧酸乙酯(實例67) (3.58克，15.4毫莫耳)與雙(4-甲氧基苄基)胺(4.54克，17.6毫莫耳)懸浮於甲苯(36毫升)中，並在115°C下加熱5小時，然後冷卻至室溫。添加乙醚(50毫升)，及藉過濾收集所形成之沉澱物，獲得粗製4-羥基-N,N-雙(4-甲氧基苄基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-羧醯胺(6.45克，95%)，使用之而無需進一步純化。

**實例75**：4-胺基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2(5H)-酮



將N-(2-氨基環戊-1-烯基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例75a) (500毫克, 1.96毫莫耳)與NaOH (2N, 2.7毫升)在EtOH (20毫升)中之溶液, 於氮氣及100°C下攪拌2小時。於冷卻至室溫後, 過濾透明反應溶液, 並以10% AcOH小心地使濾液中和, 且在0°C下激烈攪拌。藉過濾收集所形成之沉澱物, 以溫水, 接著以水中之20% EtOH洗滌, 獲得最後產物4-氨基-6,7-二氫-1H-環戊并[d]嘧啶-2(5H)-酮(200毫克, 68%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.57 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.65 (brs, 1H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H) 1.96-1.89 (m, 2H). MS 152 (MH<sup>+</sup>).

#### 實例75a: N-(2-氨基環戊-1-烯基胺甲醯基)苯甲醯胺

於2-氨基環戊-1-烯甲腈(400毫克, 3.7毫莫耳)在1,4-二氧陸園(20毫升)中之溶液內, 添加異氰酸苯甲醯酯(545克, 3.7毫莫耳)。然後, 將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。藉過濾收集沉澱物, 以1,4-二氧陸園洗滌, 及乾燥, 獲得N-(2-氨基環戊-1-烯基胺甲醯基)苯甲醯胺(720毫克, 76%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.33 (s, 1H), 11.22 (brs, 1H), 7.99-7.97 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 3.04-3.0 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H) 1.95-1.90 (m, 2H). MS 256 (MH<sup>+</sup>).

#### 實例76: 4-氨基-6,7,8,9-四氫-1H-環庚并[d]嘧啶-2(5H)-酮



按實例75製自(Z)-N-(2-氨基環庚-1-烯基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例

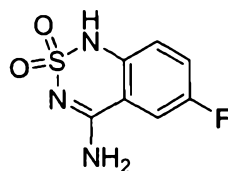


76a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.29 (brs, 1H), 6.72 (brs, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.38-2.36 (m, 2H) 1.72-1.66 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H) 1.41-1.36 (m, 2H). MS 180 (MH<sup>+</sup>).

**實例 76a**：(Z)-N-(2-氰基環庚-1-烯基胺甲醯基)苯甲醯胺：

按實例 75a 製自 (Z)-2-胺基環庚-1-烯甲腈與異氰酸苯甲醯酯，為白色固體。MS 284 (MH<sup>+</sup>).

**實例 77**：6-氟基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



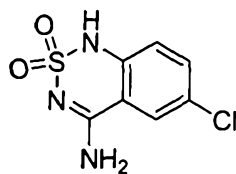
500

將 N-(2-氰基-4-氟苯基)磺醯胺 (實例 77a) (211 毫克，1.0 毫莫耳) 在 EtOH (1 毫升) 中之溶液，以 NaOH (2.0N，1.0 毫升，2.0 毫莫耳) 處理，並將所形成之溶液加熱至 100°C，歷經 0.5 小時。使其冷卻下降至室溫後，以 10% AcOH 使溶液中和。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水洗滌，獲得 6-氟基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.01-7.05 (dd, J = 8.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.45-7.5 (m, 1H), 7.80-7.83 (dd, J = 9.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

**實例 77a**：N-(2-氰基-4-氟苯基)磺醯胺

將 2-胺基-5-氟基苯甲腈 (136 毫克，1 毫莫耳) 與氯化胺磺醯 (114 毫克，1 毫莫耳) 在 DMA (2 毫升) 中之溶液，於室溫下攪拌 2 小時。使反應物藉 Varian HPLC 純化 (10% 乙腈/水)，獲得 N-(2-氰基-4-氟苯基)磺醯胺，為淡白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.18 (m, 2H), 7.56-7.60 (dd, J = 8.8 Hz, 2.8 Hz 2H), 9.44 (s, 1H).

**實例 78**：6-氯基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



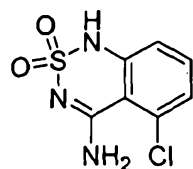
501

按實例77製自N-(2-氨基-4-氯苯基)磺醯胺(實例78a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.00-7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59-7.62 (dd, J = 8.8 Hz, 4 Hz, 1H), 8.05-8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27-8.33 (d, J = 25 Hz, 1H), 11.19 (s, 1H).

**實例78a**：N-(2-氨基-4-氯苯基)磺醯胺

按實例77a製自2-氨基-5-氯基苯甲腈與氯化胺磺醯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.3 (s, 2H), 7.54-7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74-7.77 (dd, J = 8.4 Hz, 2 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H).

**實例79**：5-氯基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



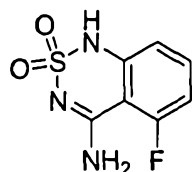
502

按實例77製自5-氯-(2-氨基-3-氯苯基)磺醯胺(實例79a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.00-7.03 (m, 1H), 7.20-7.23 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 11.22 (s, 1H).

**實例79a**：N-(2-氨基-3-氯苯基)磺醯胺

按實例77a製自2-氨基-6-氯基苯甲腈與氯化胺磺醯。

**實例80**：5-氟基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



503

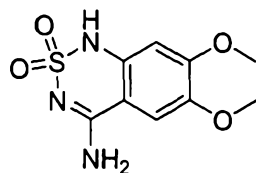
按實例77製自N-(2-氨基-3-氟苯基)磺醯胺(實例80a)。<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.84-6.97 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.29 (s, 1H).

**實例80a**：N-(2-氰基-3-氟苯基)磺醯胺

按實例77a製自2-胺基-6-氟基苯甲腈與氯化胺磺醯。

**實例81**：6,7-二甲氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



504

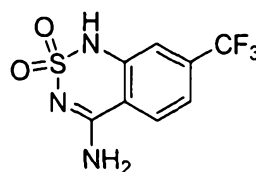
按實例77製自N-(2-氰基-4,5-二甲氧基苯基)磺醯胺(實例81a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.75-3.79 (d,  $J = 14.4$ , 6H), 6.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.89 (b, 1H), 8.04 (b, 1H), 0.64 (s, 1H).

**實例81a**：N-(2-氰基-4,5-二甲氧基苯基)磺醯胺

按實例77a製自2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲腈與氯化胺磺醯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.77-3.80 (d,  $J = 14.8$ , 6H), 7.05 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

**實例82**：7-三氟甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物

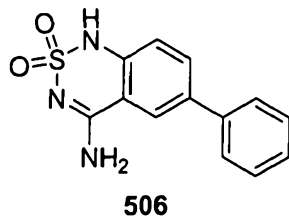


505

按實例77製自N-(2-氰基-5-三氟甲基苯基)磺醯胺(實例82a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.28 (s, 1H), 7.43-7.45 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.14-8.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.41-8.52 (b, 2H), 11.40 (s, 1H).

**實例82a**：N-(2-氰基-5-三氟甲基苯基)磺醯胺

按實例77a製自2-胺基-4-三氟甲基苯甲腈與氯化胺磺醯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.53 (s, 1H), 7.74-7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.01-8.03 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.16 (b, 1H).

**實例83：6-苯基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**

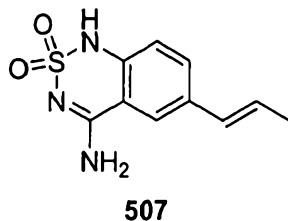
按實例77製自N-(2-氰基-4-苯基苯基)磺醯胺(實例83a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.72-6.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.97-7.0 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.50-7.53 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (b, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (b, 1H) 10.75 (s, 1H).

**實例83a：N-(2-氰基-4-苯基苯基)磺醯胺**

於2毫升微波小玻璃瓶中，使苯基二羥基硼烷(75毫克，0.6毫莫耳)、N-(2-氰基-4-溴苯基)磺醯胺(實例83b) (137毫克，0.5毫莫耳)及碳酸鉀(400毫克，1.5毫莫耳)溶於DME/水混合物(1.5毫升，DME/水4:1)中。溶液係經由使N<sub>2</sub>氣體起泡進入反應溶液中，歷經5分鐘而被脫氣，並添加鈹肆三苯基磷(25毫克，0.025毫莫耳)。將反應物在微波反應器中，於150°C下放置5分鐘。使粗製反應物溶於水中，並以醋酸乙酯洗滌。使水溶液在真空下蒸發，獲得N-(2-氰基-4-苯基苯基)磺醯胺。

**實例83b：N-(2-氰基-4-溴苯基)磺醯胺**

按實例77a製自2-胺基-5-溴基苯甲腈與氯化胺磺醯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.31 (s, 2H), 7.48-7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.85-7.88 (dd, J = 9.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.05-8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.67 (s, 1H).

**實例84：6-(E)-丙-1-烯基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**

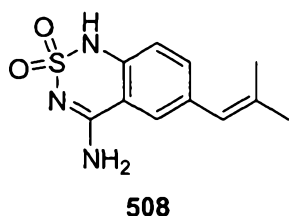
按實例77製自N-(2-氰基-4-(E)-丙-1-烯基苯基)磺醯胺(實例84a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.83-1.82 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 6.29-6.25

(m, 2H), 6.85-6.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.5-7.53 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.96 (b, 2H), 10.95 (b, 1H).

**實例84a**：N-(2-氰基-4-(E)-丙-1-烯基苯基)磺醯胺

按實例77a製自N-(2-氰基-4-溴苯基)磺醯胺(實例83b)與(E)-丙-1-烯基二羥基硼烷。

**實例85**：6-(2-甲基丙-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物

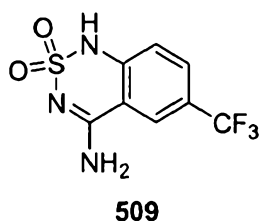


按實例77製自N-(2-氰基-4-(2-甲基丙-1-烯基)苯基)磺醯胺(實例85a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.8-1.85 (dd,  $J = 22.4$  Hz, 1.2 Hz, 6H), 6.18 (s, 1H), 6.84-6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.31-7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (b, 2H), 10.91 (b, 1H).

**實例85a**：N-(2-氰基-4-(2-甲基丙-1-烯基)苯基)磺醯胺

按實例77a製自N-(2-氰基-4-溴苯基)磺醯胺(實例83b)與2-甲基丙-1-烯基二羥基硼烷。

**實例86**：6-三氟甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例77製自N-(2-氰基-4-三氟苯基)磺醯胺(實例86a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.14-7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.85-7.88 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.37-8.39 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 8.52 (b, 2H), 11.56 (s, 1H).

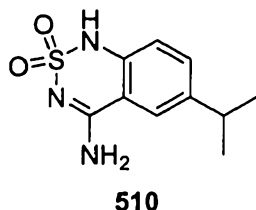
**實例86a**：N-(2-氰基-4-三氟甲基苯基)磺醯胺

按實例77a製自2-胺基-5-(三氟甲基)苯甲腈(實例86b)與氯化胺磺醯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.53 (s, 2H), 7.74-7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01-8.03 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.23-8.233 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 10.16 (b, 1H).

**實例86b：2-胺基-5-(三氟甲基)苯甲腈**

於20毫升微波小玻璃瓶中，使2-溴基-4-(三氟甲基)苯胺(238毫克，1毫莫耳)與氰化銅(90毫克，1毫莫耳)溶於N-甲基四氫吡咯酮(NMP) (10毫升)中。將反應物在微波反應器中，於200°C下放置5分鐘。使粗製物溶於醋酸乙酯中，並藉過濾移除沉澱物。將透明溶液以水洗滌。收集有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空下蒸發。使殘留物藉Varia HPLC純化(10%乙腈/水)，而得標題化合物。

**實例87：6-異丙基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



按實例77製自N-(2-氰基-4-異丙基苯基)磺醯胺(實例87a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18-1.2 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.85 (m, 1H), 6.91-6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.45 (dd, J = 8.8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.768-7.773 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.13 (b, 2H), 10.8 (s, 1H).

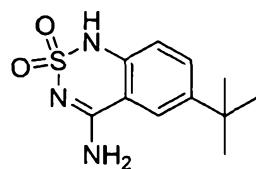
**實例87a：N-(2-氰基-4-異丙基苯基)磺醯胺**

按實例77a製自2-胺基-5-異丙基苯甲腈(實例87b)與氯化胺磺醯。

**實例87b：2-胺基-5-異丙基苯甲腈**

按實例86b製自2-溴基-4-異丙基苯胺。

**實例88：6-異丁基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



511

按實例77製自N-(2-氰基-4-異丁基苯基)磺醯胺(實例88a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.27 (s, 9H), 6.92-6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.61 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.84-7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (b, 1H), 8.33 (b, 1H), 10.8 (s, 1H).

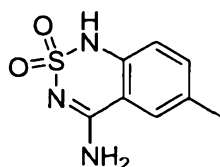
**實例88a** : N-(2-氰基-4-異丁基苯基)磺醯胺

按實例77a製自2-胺基-5-異丁基苯甲腈(實例88b)與氯化胺磺醯。

**實例88b** : 2-胺基-5-異丁基苯甲腈

按實例86b製自2-溴基-4-異丁基苯胺。

**實例89** : 6-甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



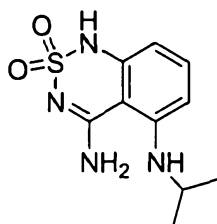
512

按實例77製自N-(2-氰基-4-甲基苯基)磺醯胺(實例89a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.35 (s, 3H), 6.92-6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.61 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.84-7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (b, 1H), 8.33 (b, 1H), 10.8 (s, 1H).

**實例89a** : N-(2-氰基-4-甲基苯基)磺醯胺

按實例77a製自2-胺基-5-甲基苯甲腈(實例14b)與氯化胺磺醯。

**實例90** : N<sup>5</sup>-異丙基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物



513

將2-胺基-6-(異丙基胺基)苯甲腈磺醯胺(實例90a) (0.14克, 0.54毫莫耳)與NaOH (2N, 0.54毫升)在EtOH (3毫升)中之溶液, 於90°C及氮

氣下攪拌0.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，及在真空下濃縮。添加H<sub>2</sub>O (1毫升)，並以10% AcOH使反應混合物中和至pH~3。以EtOAc萃取所形成之沉澱物，及在蒸發溶劑後，使殘留物藉預備薄層層析純化，使用DCM/ EtOAc (4:1)溶液作為溶離劑，獲得N<sup>5</sup>-異丙基-1H-苯并[c][1,2,6]嘓二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物(0.02克)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.84 (bs, 1H), 5.24 (bs, NH), 6.22-6.19 (m, 2H, NH), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (bs, 2H). MS 255 (MH<sup>+</sup>).

**實例90a**：2-胺基-6-(異丙基胺基)苯甲脞磺醯胺

於2-胺基-6-(異丙基胺基)苯甲脞(實例90b) (0.09克，0.54毫莫耳)在DMA (3毫升)中之溶液內，添加氯化胺磺醯(0.19克，1.62毫莫耳)。將反應混合物在室溫及氮氣下攪拌2小時，以H<sub>2</sub>O (5毫升)稀釋，並以EtOAc萃取。蒸發合併之有機相之溶劑，及使殘留物藉預備薄層層析純化，使用己烷/EtOAc (3:2)溶液作為溶離劑，獲得2-胺基-6-(異丙基胺基)苯甲脞磺醯胺(0.14克)。MS 255 (MH<sup>+</sup>).

**實例90b**：2-胺基-6-(異丙基胺基)苯甲脞

於2-(異丙基胺基)-6-硝基苯甲脞(實例90c) (0.21克，1.02毫莫耳)在MeOH (9毫升)中之溶液內，添加濃HCl (2毫升)。然後分次添加Fe (0.17克，3.07毫莫耳)，並使反應混合物在90°C下回流15分鐘。於冷卻至室溫後，以H<sub>2</sub>O (50毫升)稀釋，且以DCM (3 x 50毫升)萃取，將合併之有機相以鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及蒸發溶劑，獲得2-胺基-6-(異丙基胺基)苯甲脞(0.19克，100%)，為褐色油將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。MS 176 (MH<sup>+</sup>).

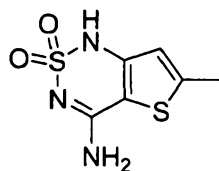
**實例90c**：2-(異丙基胺基)-6-硝基苯甲脞

於2,6-二硝基苯甲脞(0.58克，3.00毫莫耳)在DMF (6毫升)中之溶液內，添加異丙胺(0.71克，12.00毫莫耳)，並將反應混合物在50°C及氮



氣下攪拌十分鐘。於冷卻至室溫後，以H<sub>2</sub>O稀釋，並以EtOAc萃取，蒸發合併之有機相之溶劑，及使殘留物藉急驟式層析純化(Biotage系統，80克矽膠管柱)，使用己烷/EtOAc (3:2)溶液作為溶離劑，獲得2-(異丙基氨基)-6-硝基苯甲腈(0.22克，35%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 3.85-3.80 (m, 1H), 5.94 (d, J = 8.0 Hz, NH), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.8 Hz, 1H).

**實例91：6-甲基-1H-噻吩并[3,2-c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



514

將3-氨基-5-甲基噻吩-2-甲腈(250毫克，1.0當量，1.81毫莫耳)與氯化胺磺醯(2.71毫莫耳，1.5當量，314毫克)在DMA (5毫升)中之溶液，於室溫下攪拌過夜。添加水(30毫升)與NaOH (1.5當量，10N，2.71毫莫耳，271微升)，並使混合物在乾冰/丙酮浴中冷凍，及在凍乾器上移除揮發性物質。將所形成之固體以水洗滌，然後懸浮於EtOH (25毫升，200標準純度)中。於此懸浮液中，添加NaOH (1N，2.5當量，4.52毫莫耳，4.52毫升)，並將混合物加熱至回流，歷經45分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，且以HCl (1N，2.5當量，4.52毫莫耳，4.52毫升)使反應淬滅。以1N HCl調整pH值至~1-2，及在迴轉式蒸發器上移除揮發性物質。使所形成之固體懸浮於水(10毫升)中，攪拌，濾出，並以水洗滌。使粗產物在真空烘箱中乾燥，獲得6-甲基-1H-噻吩并[3,2-c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物(257毫克)，為灰白色粉末。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.46 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 6.53 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (寬廣s, 2H), 11.34 (s, 1H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.52 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 6.55 (q, J = 0.8 Hz, 1H). MS 218 (MH<sup>+</sup>).

## 實例92：5-環丙基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



515

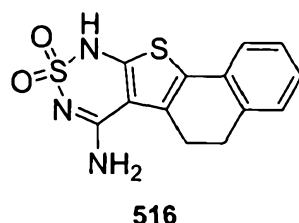
將2-胺基-6-環丙基苯甲腈(實例92a) (1.0當量，626微莫耳，99毫克)與氯化胺磺醯(1.5當量，939微莫耳，109毫克)在DMA (1毫升)中之溶液，於閃爍瓶中，在室溫下攪拌。2小時後，添加NaOH (1.5當量，939微莫耳，1N，939微升)與水(18毫升)，並將所形成之沉澱產物於室溫下攪拌過夜。濾出沉澱物，且以水(3 x 5毫升)洗滌。使經潤濕之沉澱物溶於EtOH (5毫升，200標準純度)中，並添加NaOH (2.5當量，1565微莫耳，1N，1565微升)。將反應物加熱至80°C，並攪拌過夜。使反應混合物冷卻至室溫，並將HCl (2.5當量，1565微莫耳，1N，1565微升)添加至反應小玻璃瓶中。於迴轉式蒸發器上移除乙醇與大部份水。使所形成之沉澱物懸浮於水(5毫升)中，攪拌，濾出，及以水(20毫升)洗滌。使產物在真空烘箱中乾燥，獲得5-環丙基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物(41毫克，28%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.71 (m, 2H), 1.04 (m, 2H), 2.401 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37 (t + 寬廣s, J = 8 Hz, 2H), 8.40 (寬廣s, 1H), 10.80 (s, 1H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.89 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8 Hz, 1H). MS 238 (MH<sup>+</sup>).

## 實例92a：2-胺基-6-環丙基苯甲腈

將含有2-胺基-6-溴基苯甲腈(1.0當量，1.0毫莫耳，197毫克)、環丙基二羥基硼烷(1.3當量，1.3毫莫耳，112毫克)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3.5當量，3.5毫莫耳，743毫克)之2-5毫升微波小玻璃瓶以氮沖洗。於此小玻璃瓶中，全

部於氮氣下，添加甲苯(4毫升，確實密封)、水(200微升)、三環己基膦(0.018當量，18.1微莫耳，88%純，20%，在己烷中，32微升)及醋酸鈮(II) (0.05當量"Pd"，三聚體，0.0167毫莫耳，12毫克)。將反應小玻璃瓶以氮沖洗，以捲曲頂部隔片加蓋，並在130°C下微波30分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，於EtOAc (3毫升)與水(1毫升)之間作分液處理。分離液層，將水層EtOAc (2 x 3毫升)萃取，使合併之有機層以硫酸鈉脫水乾燥。使EtOAc經過0.45微升PTFE玻料過濾，以移除細分固體，及在迴轉式蒸發器上濃縮。使粗產物於矽膠上純化(SiliaPrep 80克藥筒，10% EtOAc/己烷至40% EtOAc/己烷之梯度溶離，在1:1己烷：DCM中之溶液內裝填)。使含有產物之溶離份於迴轉式蒸發器上濃縮，獲得2-胺基-6-環丙基苯甲腈(99毫克，62.7%)，為蠟狀黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.668 (m, 2H), 0.979 (m, 2H), 1.978 (m, 1H), 5.882 (寬廣s, 2H), 6.128 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.546 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.129 (t, J = 8 Hz, 1H).

**實例93: 5,6-[4',5'-二氫萘并[1',2'-b]]-1H-噻吩并[2,3-c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



將2-胺磺醯基胺基-4,5-二氫萘并[1,2-b]噻吩-3-甲腈(實例93a) (336毫克，1.11毫莫耳)在EtOH (5毫升)中之溶液，以NaOH (2.0N，1.1毫升，2.22毫莫耳)處理，並將所形成之溶液加熱至100°C，且於該溫度下攪拌1.5小時。使其冷卻下降至室溫後，過濾透明溶液，並以10% AcOH小心地使濾液中和，同時，將其在0°C下激烈攪拌。藉過濾收集所形成之沉澱物，以溫水與水中之20% EtOH洗滌，獲得105毫克標題產物，

為灰白色固體，31%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.48 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 6.87-6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H). MS 306 (MH<sup>+</sup>).

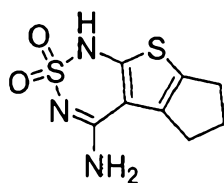
**實例93a**：2-胺磺醯基胺基-4,5-二氫萘并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

於2-胺基-4,5-二氫萘并[1,2-b]噻吩-3-甲腈(實例93b) (250毫克，1.11毫莫耳)在二甲基乙醯胺(5毫升)中之溶液內，添加氯化胺磺醯(385毫克，3.33毫莫耳)。將反應混合物在室溫及氮氣下攪拌約1小時，然後，將其以水稀釋，並以EtOAc萃取有機層，以鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得粗產物，使其繼續進行，供下一步驟使用。

**實例93b**：2-胺基-4,5-二氫萘并[1,2-b]噻吩-3-甲腈

使3,4-二氫萘-2(1H)-酮(2.2克，15.05毫莫耳)、丙二腈(994毫克，15.05毫莫耳)、硫(482毫克，15.05毫莫耳)及三乙胺(1.52克，15.05毫莫耳)在EtOH (100毫升)中之溶液，於氮氣下回流2小時。接著在減壓下移除溶劑，並使殘留物自EtOAc/己烷結晶，獲得2.91克標題產物，為褐色固體，86%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.59 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.48 (s, 2H).

**實例94**：5,6-(二氫-4'H-環戊-1'H)噻吩并[2,3-c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



517

按實例93製自2-胺磺醯基胺基-5,6-二氫-4H-環戊并[b]噻吩-3-甲腈(實例94a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.15 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 5.39 (s, 2H). MS 244 (MH<sup>+</sup>).

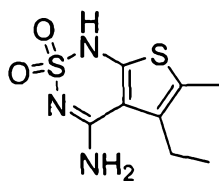
**實例 94a**：2-胺磺醯基胺基-5,6-二氫-4H-環戊并[b]噻吩-3-甲腈

按實例 93a 製自 2-胺基-5,6-二氫-4H-環戊并[b]噻吩-3-甲腈(實例 94b)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.41 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 5.46 (s, 1H).

**實例 94b**：2-胺基-5,6-二氫-4H-環戊并[b]噻吩-3-甲腈

按實例 93b 製自環戊酮。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.23 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 7.00 (s, 2H).

**實例 95**：5-乙基-6-甲基-1H-噻吩并[2,3-c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



518

按實例 93 製自 2-胺磺醯基胺基-4-乙基-5-甲基噻吩-3-甲腈(實例 95a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01 (t, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.53 (q, 2H), 5.50 (s, 2H). MS 246 (MH<sup>+</sup>).

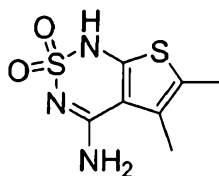
**實例 95a**：2-胺磺醯基胺基-4-乙基-5-甲基噻吩-3-甲腈

按實例 93a 製自 2-胺基-4-乙基-5-甲基噻吩-3-甲腈(實例 95b)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.59 (q, 2H), 5.45 (s, 2H).

**實例 95b**：2-胺基-4-乙基-5-甲基噻吩-3-甲腈

按實例 93b 製自戊烷-3-酮。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01 (t, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.33 (q, 2H), 6.84 (s, 2H). MS 167 (MH<sup>+</sup>).

**實例 96**：5,6-二甲基-1H-噻吩并[2,3-c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



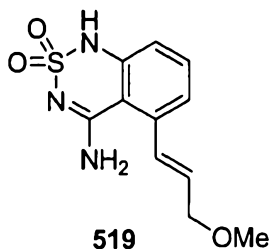
577

按實例 93 製自 2-胺磺醯基胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(實例 96a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.04 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 5.48 (s, 2H). MS 232 (MH<sup>+</sup>).

**實例 96a**：2-胺磺醯基胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈

於 2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(實例 4b) (1.0 克, 6.57 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園(50 毫升) 中之溶液內, 添加磺醯胺(3.87 克, 40.30 毫莫耳)。將反應混合物加熱至回流, 歷經 24 小時, 在冷卻至室溫後, 於減壓下移除溶劑, 及使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以 EtOAc/己烷(2:3) 溶離, 獲得 300 毫克產物, 為深紅色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 7.32 (s, 2H), 10.17 (s, 1H).

**實例 97**：(E)-5-(3-甲氧基丙-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



519

將 (E)-2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲氧基丙-1-烯基) 苯甲腈(實例 97a) (139 毫克, 0.5 毫莫耳) 在 EtOH 中之溶液, 以 NaOH (2.0N, 0.5 毫升, 1.0 毫莫耳) 處理, 並將所形成之溶液加熱至 100°C, 且於該溫度下攪拌 4 小時。使其冷卻下降至室溫後, 過濾透明反應溶液, 並以 10% AcOH 小心地使濾液中和, 同時, 將其在 0°C 下激烈攪拌。藉過濾收集所形成之沉澱物, 以溫水與水中之 20% EtOH 洗滌, 獲得標題產物 (E)-5-(3-甲氧基丙-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物 (108 毫克,

78%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.29 (s, 3H), 4.06 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 2H), 6.26 (dt, J = 16.2, 5.0 Hz, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 6.97 (bs, 1H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 58.4, 72.5, 111.6, 117.0, 122.4, 129.0, 132.5, 134.0, 138.1, 143.7, 162.9. MS 268 (MH<sup>+</sup>).

**實例97a：**(E)-2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲氧基丙-1-烯基)苯甲腈

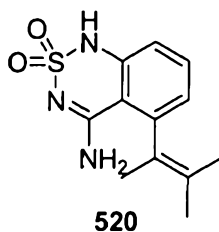
在0°C及氮氣下，於(E)-2-胺基-6-(3-甲氧基丙-1-烯基)苯甲腈(實例97b) (188毫克，1.0毫莫耳)在DMA中之溶液內，添加NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl (347毫克，3.0毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫下攪拌6小時，以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌(5x)，及以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。在減壓下蒸發溶劑，獲得(E)-2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲氧基丙-1-烯基)苯甲腈，為淡黃色固體將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

**實例97b：**(E)-2-胺基-6-(3-甲氧基丙-1-烯基)苯甲腈

在室溫及氮氣下，於2-胺基-6-溴基苯甲腈(1.0克，5.0毫莫耳)、(E)-2-(3-甲氧基丙烯基)-4,4,5,5-四甲基-(1,3,2)-二氧硼伍園(1.2克，6.0毫莫耳)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.38克，10.0毫莫耳)在DME/H<sub>2</sub>O (4:1，20毫升)中之溶液內，添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(289毫克)。使反應混合物溫熱至85°C，並於該溫度及氮氣下攪拌過夜。使其冷卻下降至室溫後，將反應溶液以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌(2x)，及以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。在移除溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之30% EtOAc溶離，而得標題化合物，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40 (s, 3H), 4.12 (dd, J = 6.0, 1.8 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.42 (dt, J = 16.0, 5.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 58.2, 72.7, 95.4, 113.6, 115.0, 116.6, 128.5, 130.9, 133.4, 140.3, 150.1. MS 189 (MH<sup>+</sup>).

**實例98：**5-(3-甲基丁-2-烯-2-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二

## 氧化物

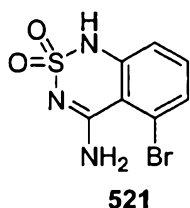


按實例97製自2-胺基-6-(3-甲基丁-2-烯-2-基)苯甲腈(實例98a)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 6.70 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 10.98 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 20.8, 21.4, 22.6, 109.4, 116.8, 124.4, 129.7, 132.0, 134.3, 144.1, 144.6, 162.1. MS 266 (MH<sup>+</sup>).

## 實例98a：2-胺基-6-(3-甲基丁-2-烯-2-基)苯甲腈

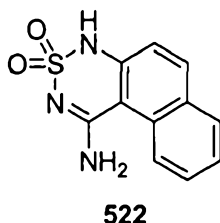
按實例1a製自2-胺基-6-溴基苯甲腈與3-甲基-2-丁烯-2-基二羥基硼烷，為橘色油。MS 187 (MH<sup>+</sup>).

## 實例99：5-溴基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例97製自2-胺基-6-溴基苯甲腈，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.03-7.07 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 11.19 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 113.3, 118.0, 121.0, 129.0, 135.0, 145.5, 161.3. MS 275, 277 (MH<sup>+</sup>).

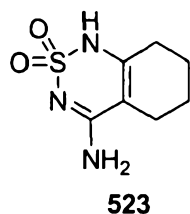
## 實例100：4H-萘并[2,1-c][1,2,6]噻二吡-1-胺-2,2-二氧化物





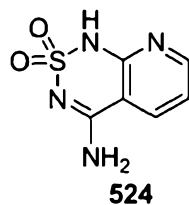
按實例97製自2-胺基-1-萘甲腈，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, H), 11.42 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 106.3, 118.2, 124.9, 125.4, 129.2, 129.8, 130.0, 130.2, 135.9, 143.7, 163.2. MS 248 (MH<sup>+</sup>).

**實例101：5,6,7,8-四氫-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



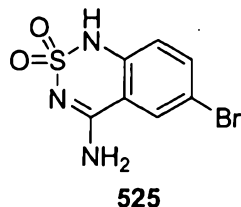
按實例97製自2-胺基環己-1-烯甲腈(實例10b)，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.54-1.62 (m, 4H), 2.08 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 10.53 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 21.6, 22.5, 28.3, 97.6, 150.3, 163.4. MS 202 (MH<sup>+</sup>).

**實例102：1H-吡啶并[2,3-c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



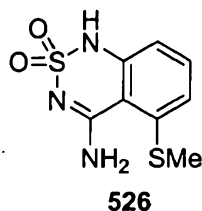
將2-胺基菸鹼腈(238毫克，2.0毫莫耳)、磺醯胺(192毫克，2.0毫莫耳)及1毫升DBU之經攪拌混合物，在160°C及氮氣下加熱過夜。使其冷卻下降至室溫後，以水稀釋反應混合物，並以EtOAc萃取三次。使水層在真空下乾燥下降，及使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之15% MeOH溶離，而得標題化合物，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (brs, 2H), 8.22 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 12.58 (brs, 1H). MS 199 (MH<sup>+</sup>).

**實例103：6-溴基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺**



按實例 97 製自 2-胺基-5-溴基苯甲脞。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.28 (brs, 2H), 11.9 (s, 1H). MS 275, 277 (MH<sup>+</sup>).

**實例 104 : 5-(甲硫基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



按實例 97 製自 2-胺磺醯基胺基-6-(甲硫基)苯甲脞(實例 104a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.39 (s, 3H), 6.38-6.36 (m, 1H), 6.47-6.45 (m, 1H), 6.59 (brs, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H). MS 244 (MH<sup>+</sup>).

**實例 104a : 2-胺磺醯基胺基-6-(甲硫基)苯甲脞**

按實例 1 製自 2-胺基-6-(甲硫基)苯甲脞(實例 8b)與氯化胺磺醯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.56 (s, 3H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 9.51 (s, 1H).

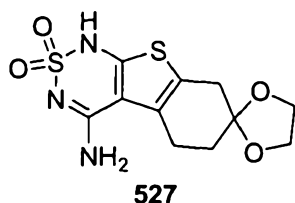
**實例 104b : 2-胺基-6-(甲硫基)苯甲脞**

於 2-(甲硫基)-6-硝基苯甲脞(實例 104c) (1.5 克, 7.73 毫莫耳)在 EtOH (150 毫升)/THF (50 毫升)/EtOAc (50 毫升)中之溶液內, 添加 200 毫克 10% Pd/C。使反應混合物於部份振盪器上氫化過夜。在過濾後, 使經過濾之溶液在真空下乾燥下降, 及使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以 EtOAc/己烷溶離, 而得標題化合物(79%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.51 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.53-6.51 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H).

**實例 104c : 2-(甲硫基)-6-硝基苯甲脞**

在氮氣及0°C下，於2,6-二硝基苯甲腈(5.0克，25.89毫莫耳)在100毫升無水MeOH中之懸浮液內，經過添液漏斗逐滴添加NaSMe (2.0克，在100毫升MeOH中)。在添加完成後，將反應混合物在0°C下攪拌1小時。然後，將250毫升水添加至反應混合物中，藉過濾收集所形成之沉澱物，及在空氣中乾燥，獲得標題產物，為黃色固體(93%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.64 (s, 3H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.70 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H).

**實例105**：5,6-(1',2',3',4'-四氫-2',2'-次乙基二氧化物-苯并)-1H-噻吩并[2,3-c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物

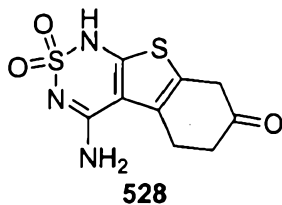


按實例97製自2-胺基-5,7-二氫-4H-螺[苯并[b]噻吩-6,2'-[1,3]二氧伍圓]-3-甲腈(實例105a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94-3.91 (m, 4H), 5.99 (brs, 2H). MS 316 (MH<sup>+</sup>).

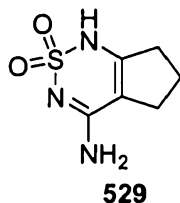
**實例105a**：2-胺基-5,7-二氫-4H-螺[苯并[b]噻吩-6,2'-[1,3]二氧伍圓]-3-甲腈

將1,4-二氧螺[4.5]癸-8-酮(5.0克，32.0毫莫耳)、丙二腈(2.11克，32.01毫莫耳)、硫(1.03克，32.0毫莫耳)及三乙胺(4.5毫升，32.0毫莫耳)在EtOH (100毫升)中之溶液，於室溫及氮氣下攪拌1小時。接著在減壓下移除溶劑，並將殘留物以EtOAc處理。藉過濾收集所形成之沉澱物，及在空氣中乾燥，獲得標題產物，為淺綠色固體(44%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.77 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 ((t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 6.99 (s, 2H). MS 237 (MH<sup>+</sup>).

**實例106**：5,6-(1',2',3',4'-四氫-2'-氧化物-苯并)-1H-噻吩并[2,3-c]

**[1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**

使 5,6-(1',2',3',4'-四氫-2',2'-次乙基二氧化物-苯并)-1H-噻吩并 [2,3-c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物(實例105) (130毫克, 0.41毫莫耳)、5毫升THF及1毫升2N HCl之經攪拌混合物, 於氮氣下回流2小時。使其冷卻下降至室溫後, 藉過濾收集所形成之沉澱物, 及在空氣中乾燥, 獲得標題產物, 為粉紅色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 6.91 (brs, 1H), 7.88 (brs, 1H), 11.81 (brs, 1H). MS 272 (MH<sup>+</sup>).

**實例107: 1,5,6,7-四氫環戊[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**

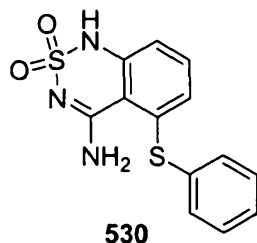
將2-胺磺醯基胺基環戊-1-烯甲腈(實例107a) (108毫克, 0.57毫莫耳)在EtOH中之溶液, 以NaOH (2.0N, 0.5毫升)處理, 並將所形成之溶液加熱至100°C, 且於該溫度下攪拌4小時。使其冷卻下降至室溫後, 以2N HCl小心地使反應溶液中和, 同時, 將其在0°C下激烈攪拌。使反應溶液在真空下乾燥下降, 及使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以二氯甲烷中之10% MeOH溶離, 而得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69-1.63 (m, 2H), 2.2 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.3 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H). MS 188 (MH<sup>+</sup>).

**實例107a: 2-胺磺醯基胺基環戊-1-烯甲腈**

於2-胺基環戊-1-烯甲腈(440毫克, 4.07毫莫耳)在10毫升DMA中之溶液內, 添加氯化胺磺醯(941.3毫克, 8.15毫莫耳), 並將所形成之混

合物於室溫及氬氣下攪拌2小時。然後，將其以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌有機層，且在真空下乾燥下降，及使殘留物於矽膠上藉層析純化，以EtOAc/己烷溶離，而得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04-1.97 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.9-2.86 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 8.04 (s, 1H).

**實例108：5-(苯硫基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



按實例97製自2-胺磺醯基胺基-6-(苯硫基)苯甲腈(實例108a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.43-6.40 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 6.75 (brs, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.3-7.26 (m, 2H). MS 306 (MH<sup>+</sup>)

**實例108a：2-胺磺醯基胺基-6-(苯硫基)苯甲腈**

按實例104a製自2-胺基-6-(苯硫基)苯甲腈(實例108b)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.85-6.82 (m, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.47-7.42 (m, 6H), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 9.63 (s, 1H).

**實例108b：2-胺基-6-(苯硫基)苯甲腈**

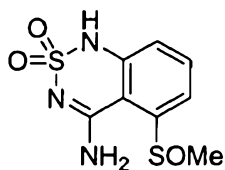
按實例104b製自2-硝基-6-(苯硫基)苯甲腈(實例108c)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.20 (brs, 2H), 6.32-6.30 (m, 1H), 6.69- 6.67 (m, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.4-7.34 (m, 5H).

**實例108c：2-硝基-6-(苯硫基)苯甲腈**

在氬氣及0°C下，於2,6-二硝基苯甲腈(2.0克，10.36毫莫耳)與K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.43克，10.36毫莫耳)在5毫升無水DMF中之混合物內，逐滴添加PhSH (1.14毫升，在5毫升DMF中)。在添加完成後，將反應混合物

在0°C下攪拌0.5小時。然後，將反應混合物倒入50毫升水中，藉過濾收集所形成之沉澱物，以水洗滌，及在空氣中乾燥，獲得標題產物。

**實例109**：5-(甲基亞磺醯基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



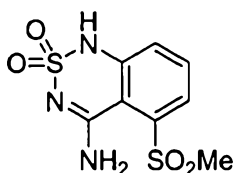
531

按實例107製自2-胺磺醯基胺基-6-(甲基亞磺醯基)苯甲腈(實例109a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.58 (s, 3H), 6.51 (brs, 2H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H). MS 260 (MH<sup>+</sup>)

**實例109a**：2-胺磺醯基胺基-6-(甲基亞磺醯基)苯甲腈

將2-胺磺醯基胺基-6-(甲磺基)苯甲腈(實例104a) (48毫克，0.2毫莫耳)與MCPBA (69毫克，0.4毫莫耳)在二氯甲烷(16毫升)中之混合物加熱回流過夜。於冷卻下來後，藉過濾收集沉澱物，以二氯甲烷沖洗，在空氣中乾燥，而得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83 (s, 3H), 7.35 (brs, 2H), 7.72- 6.69 (m, 2H), 7.92 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 9.87 (brs, 1H).

**實例110**：5-(甲磺醯基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



532

按實例107製自2-胺磺醯基胺基-6-(甲磺醯基)苯甲腈(實例110a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.30 (s, 3H), 6.95-6.93 (m, 1H), 7.01 (bs, 2H), 7.17-7.17 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 1H). MS 276 (MH<sup>+</sup>)

**實例110a**：2-胺磺醯基胺基-6-(甲磺醯基)苯甲腈

按實例107a製自2-胺基-6-(甲磺醯基)苯甲脞(實例109b)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.37 (s, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 9.92 (s, 1H).

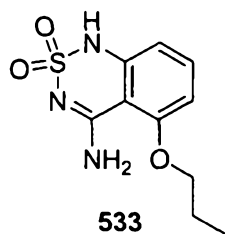
**實例110b**：2-胺基-6-(甲磺醯基)苯甲脞

按實例107b製自2-(甲磺醯基)-6-硝基苯甲脞(實例110c)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.26 (s, 3H), 6.63 (brs, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H).

**實例110c**：2-(甲磺醯基)-6-硝基苯甲脞

按實例109a製自2-(甲磺基)-6-硝基苯甲脞(實例104c)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.48 (s, 3H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H).

**實例111**：4-胺基-5-(丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



於2-胺磺醯基胺基-6-丙氧基苯甲脞(實例111a) (4.73克，18.53毫莫耳)在乙醇(65毫升)中之懸浮液內，添加NaOH水溶液(2N，18.6毫升，37.06毫莫耳)。使所形成之透明溶液於氮氣下回流3小時。於冷卻至室溫後，過濾所形成之溶液，使濾液冷卻至0°C，並以10%醋酸中和。藉過濾收集所形成之沉澱物，懸浮於50毫升乙醇/水(1:1)中，並溫熱至40°C，歷經20分鐘。藉過濾收集固體，以提供4-胺基-5-(丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(4克，85%)，為淡黃色粉末。熔點：229-230°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.81 (六重峰, J = 7.3 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.6

Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.07, 22.18, 71.41, 100.93, 105.64, 110.21, 135.53, 145.16, 158.47, 161.10. MS 256 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例111a**：2-胺磺醯基胺基-6-丙氧基苯甲腈

在 $\text{N}_2$ 下，於2-胺基-6-丙氧基苯甲腈(實例111b) (4.23克，24.01毫莫耳)在二甲基乙醯胺(20毫升)中之溶液內，添加氯化胺磺醯(5.56克，48.02毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌4小時。於完成時，藉由添加冰/水(250毫升)使反應淬滅。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水沖洗，及乾燥，而產生2-胺磺醯基胺基-6-丙氧基苯甲腈(4.73克，77%)，為淡黃色固體。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.01 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.76 (六重峰,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.08 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 9.46 (s, 1H). MS 256 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例111b**：2-胺基-6-丙氧基苯甲腈

使2-硝基-6-丙氧基苯甲腈(實例111c) (4.95克，24.01毫莫耳)溶於EtOH (50毫升)與THF (15毫升)中。添加10% Pd/C (255毫克，2.4毫莫耳)，並將反應物使用帕爾裝置，於40 psi下氫化12小時。於完成時，經過矽藻土過濾反應物，及使濾液濃縮，以提供2-硝基-6-丙氧基苯甲腈(4.3克，100%)，為淡褐色凝膠。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.83 (六重峰,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.96 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.38 (br s, 2H), 6.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.28 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H).

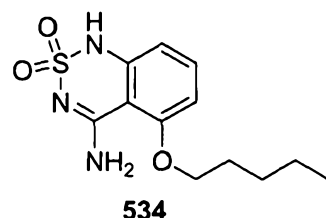
**實例111c**：2-硝基-6-丙氧基苯甲腈

於2,6-二硝基苯甲腈(6克，31.07毫莫耳)在無水DMF (45毫升)中之溶液內，在 $0^\circ\text{C}$ 下，逐滴添加鈉(815毫克，35.42毫莫耳)在正-丙醇(23.5



毫升)中之溶液，歷經30分鐘。在完成添加後，使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌2.5小時。將反應物倒入冰/水混合物(250毫升)中，且藉過濾收集沉澱物，及乾燥，而產生2-硝基-6-丙氧基苯甲腈(4.95克，77%)，為淡褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.11 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.93 (六重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

**實例112：4-胺基-5-(戊氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-戊氧基苯甲腈(實例112a)，以提供4-胺基-5-(戊氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(59毫克，43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.80 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H). MS 284 (MH<sup>+</sup>).

**實例112a：2-胺磺醯基胺基-6-戊氧基苯甲腈**

按實例1a製自2-胺基-6-戊氧基苯甲腈，以提供2-胺磺醯基胺基-6-戊氧基苯甲腈。

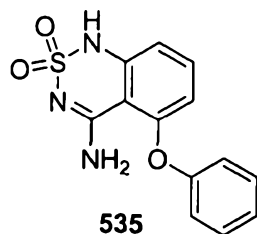
**實例112b：2-胺基-6-(戊氧基)苯甲腈**

按實例111b製自2-硝基-6-(戊氧基)苯甲腈，以提供2-胺基-6-(戊氧基)苯甲腈。MS 205 (MH<sup>+</sup>).

**實例112c：2-硝基-6-(戊氧基)苯甲腈**

按實例111c製自2,6-二硝基苯甲腈與戊醇，以提供2-硝基-6-(戊氧基)苯甲腈。

**實例113：4-胺基-5-(苯氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-苯氧基苯甲腈(實例113a)，以提供4-胺基-5-(苯氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(29毫克，50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.39 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H). MS 290 (MH<sup>+</sup>).

#### 實例113a：2-胺磺醯基胺基-6-苯氧基苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-苯氧基苯甲腈(實例113b)，以提供2-胺磺醯基胺基-6-苯氧基苯甲腈(250毫克，100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.50 (t, J = 8.6 Hz, 1H). MS 290 (MH<sup>+</sup>).

#### 實例113b：2-胺基-6-苯氧基苯甲腈

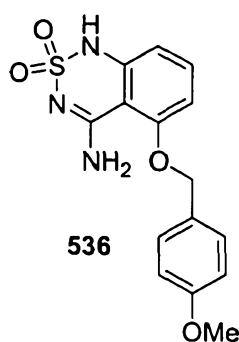
於2-硝基-6-(苯氧基)苯甲腈(實例113c) (1.94克，8.08毫莫耳)在MeOH (164毫升)中之溶液內，慢慢添加濃HCl (7.23毫升)，接著為鐵粉(1.58克，28.3毫莫耳)。使反應物回流30分鐘，及在真空中濃縮。使殘留物溶於EtOAc中，並以1N NaOH、水及鹽水洗滌。使有機層以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，濃縮，及藉急驟式層析1:1己烷：EtOAc純化，而產生2-胺基-6-苯氧基苯甲腈(384毫克，22.6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 5.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.40 (m, 2H). MS 210 (MH<sup>+</sup>).

#### 實例113c：2-硝基-6-苯氧基苯甲腈

將2,6-二硝基苯甲腈(2.0克，10.5毫莫耳)、酚(1.42克，15.1毫莫耳)

及 $K_2CO_3$ (1.45克, 10.5毫莫耳)在DMF (20毫升)中之溶液, 於室溫及 $N_2$ 下攪拌4.5小時。於完成時, 將反應物以EtOAc (100毫升)稀釋, 以 $H_2O$ 洗滌, 以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物自己烷/EtOAc再結晶, 以提供2-硝基-6-苯氧基苯甲脞(1.94克, 77%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.20 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J = 8.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.78 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J = 8.2, 0.8$  Hz, 1H).

**實例114: 4-胺基-5-(4-甲氧基苄氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲脞(實例114a), 以提供4-胺基-5-(4-甲氧基苄氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(12毫克, 10%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.76 (s, 3H), 6.72 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 6.95 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 10.89 (br s, 1H), 11.0 (br s, 1H). MS 334 ( $MH^+$ ).

**實例114a: 2-胺磺醯基胺基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲脞**

在 $N_2$ 下, 於異氰酸氨基磺醯酯(212毫克, 1.50毫莫耳)在 $CH_2Cl_2$ (0.55毫升)中之溶液內, 在 $0^\circ C$ 下添加甲酸(0.575毫升)。將反應物攪拌30分鐘, 並在 $0^\circ C$ 下, 添加2-胺基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲脞(實例114b)(191毫克, 0.75毫莫耳)在 $CH_2Cl_2$ (4毫升)中之溶液, 接著為 $Et_3N$ (0.627毫升, 4.50毫莫耳)。30分鐘後, 使反應物在真空中濃縮, 並以水稀釋。以濃HCl調整pH值至7, 及藉逆相HPLC純化(10-90%乙腈在水中), 以提供2-胺磺醯基胺基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲脞(130毫克,

52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.80 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H).

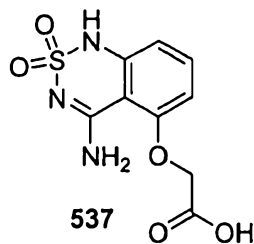
**實例114b**：2-胺基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲腈

按實例113b製自2-硝基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲腈(實例114c)，以提供2-胺基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲腈(451毫克，22%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.80 (s, 3H), 5.06 (s, 2H), 6.33 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H).

**實例114c**：2-硝基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲腈

按實例112c製自2,6-二硝基苯甲腈與4-甲氧基苯甲醇，以提供2-硝基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲腈(2.40克，81%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.82 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.65 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H).

**實例115**：4-胺基-5-氧基醋酸-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



以如實例111之類似方式，製自2-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)醋酸乙酯(實例115a)，以提供4-胺基-5-氧基醋酸-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物(74.9毫克，15%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.88 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H) 11.02 (br s, 1H), 13.49 (br s, 1H). MS 272 (MH<sup>+</sup>).

**實例115a**：2-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)醋酸乙酯

以如實例111a之類似方式，製自2-(3-胺基-2-氰基苯氧基)醋酸乙酯(實例5b)，以提供2-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)醋酸乙酯(567毫克，79%)，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.56 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 9.53 (br s, 1H).

**實例115b：2-(3-胺基-2-氰基苯氧基)醋酸乙酯**

以如實例111b之類似方式，製自2-(3-胺基-2-硝基苯氧基)醋酸乙酯(實例115c)，以提供2-(3-胺基-2-氰基苯氧基)醋酸乙酯(539毫克，56%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.17 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.06 (br s, 2H), 6.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H).

**實例115c：2-(3-胺基-2-硝基苯氧基)醋酸乙酯**

於2-羥基-6-硝基苯甲腈(實例115d) (616毫克，4.33毫莫耳)與K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(718毫克，5.20毫莫耳)在丙酮(8毫升)中之溶液內，添加溴醋酸乙酯(0.576毫升，5.20毫莫耳)。使反應物於N<sub>2</sub>下回流4.5小時。於完成時，過濾反應物，並使濾液濃縮，及乾燥，而產生乙基2-(3-胺基-2-硝基苯氧基)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.69 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H).

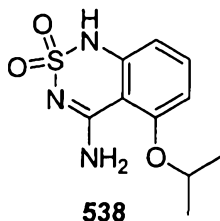
**實例115d：2-羥基-6-硝基苯甲腈**

於2,6-二硝基苯甲腈(10.0克，52.3毫莫耳)在MeOH (215毫升)中之溶液內，添加Na (1.32克，57.5毫莫耳)在MeOH (23.3毫升)中之溶液。使反應物於N<sub>2</sub>下回流2.5小時，冷卻至室溫，並藉過濾收集沉澱物。將所形成之殘留物與吡啶鹽酸鹽(15.1克，130毫莫耳)合併，且使固體於200°C下溶解18小時。於完成時，使反應物冷卻至室溫，以鹽水(1 x 300

毫升)洗滌，並以EtOAc (2 x 500毫升)萃取。合併有機層，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮，以提供2-羥基-6-硝基苯甲腈(6.70克，87%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H).

**實例116：4-胺基-5-(異丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



以如實例111之類似方式，製自2-胺磺醯基胺基-6-異丙氧基苯甲腈(實例116a)，以提供4-胺基-5-(異丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(50毫克，171%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (d, J = 5.8 Hz, 6H), 4.84 (七重峰, J = 5.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 10.94 (br s, 1H). MS 256 (MH<sup>+</sup>).

**實例116a：2-胺磺醯基胺基-6-異丙氧基苯甲腈**

以如實例111a之類似方式，製自2-胺基-6-異丙氧基苯甲腈(實例6b)，以提供2-胺磺醯基胺基-6-異丙氧基苯甲腈(21毫克，8%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.37 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 4.67 (七重峰, J = 6.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H).

**實例116b：2-胺基-6-異丙氧基苯甲腈**

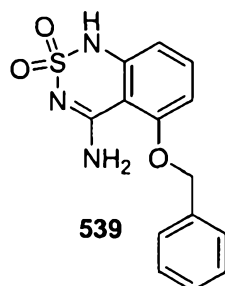
以如實例113b之類似方式，製自2-硝基-6-異丙氧基苯甲腈(實例116c)，以提供2-胺基-6-異丙氧基苯甲腈(201毫克，76%)，為黃色油。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 4.64 (七重峰, J = 6.1 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.18

(t,  $J = 8.3$  Hz, 1H).

**實例116c**：2-硝基-6-異丙氧基苯甲腈

以如實例115c之類似方式，製自2-羥基-6-硝基苯甲腈(實例115d)與2-溴丙烷，以提供2-硝基-6-異丙氧基苯甲腈(324毫克，64%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  1.43 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H), 4.89 (七重峰,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 7.80 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1H).

**實例117**：4-胺基-5-(苄氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(苄氧基)苯甲腈(實例117a)，以提供4-胺基-5-(苄氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(42毫克，61%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  5.32 (s, 2H), 6.65 (dd,  $J = 8.3, 1.2$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 8.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.36-7.52 (m, 6H). MS 304 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例117a**：2-胺磺醯基胺基-6-(苄氧基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-(苄氧基)苯甲腈(實例117b)，以提供2-胺磺醯基胺基-6-(苄氧基)苯甲腈(74毫克，30%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  5.22 (s, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.51 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

**實例117b**：2-胺基-6-(苄氧基)苯甲腈

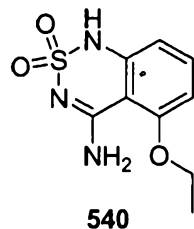
按實例113b製自2-硝基-6-(苄氧基)苯甲腈(實例117c)，以提供2-胺基-6-(苄氧基)苯甲腈(215毫克，63%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  5.15

(s, 2H), 6.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H). MS 225 ( $MH^+$ ).

**實例117c**：2-硝基-6-(苄氧基)苯甲腈

於2-羥基-6-硝基苯甲腈(實例115) (1.0克, 6.09毫莫耳)與 $CS_2CO_3$ (2.16克, 6.64毫莫耳)在丙酮(14毫升)中之溶液內, 添加溴化苄(1.16克, 6.76毫莫耳)。使反應物於 $N_2$ 下回流1.5小時, 然後過濾, 並濃縮濾液。使殘留物藉急驟式層析3:2己烷: EtOAc純化, 以提供2-硝基-6-(苄氧基)苯甲腈(500毫克, 32%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  5.40 (s, 2H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.69 (dd,  $J = 8.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.82 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (t,  $J = 8.2, 0.8$  Hz, 1H).

**實例118**：4-胺基-5-(乙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-乙氧基苯甲腈(實例118a), 以提供4-胺基-5-乙氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(120毫克, 50%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.37 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 4.18 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.27 (br s, 2H), 7.57 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 9.44 (br s, 1H). MS 242 ( $MH^+$ ).

**實例118a**：2-胺磺醯基胺基-6-乙氧基苯甲腈

以如實例111a之類似方式, 製自2-胺基-6-乙氧基苯甲腈(實例8b), 以提供2-胺磺醯基胺基-6-乙氧基苯甲腈(161毫克, 67%)。MS 242 ( $MH^+$ ).

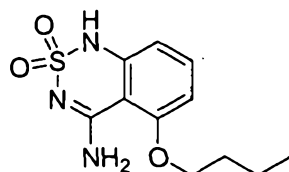
**實例118b**：2-胺基-6-乙氧基苯甲腈



以如實例111b之類似方式，製自2-硝基-6-乙氧基苯甲腈(實例8c)，以提供2-胺基-6-乙氧基苯甲腈(162毫克，100%)。MS 163 (MH<sup>+</sup>)。實例118c：2-硝基-6-乙氧基苯甲腈

以如實例115c之類似方式，製自2-羥基-6-硝基苯甲腈(實例115d)與溴乙烷，以提供2-硝基-6-乙氧基苯甲腈(192毫克，50%)。

實例119：4-胺基-5-(丁氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



541

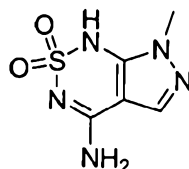
以如實例111之類似方式，製自2-胺磺醯基胺基-6-丁氧基苯甲腈(實例119a)，以提供4-胺基-5-丁氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(67毫克，50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.44 (六重峰, J = 7.4 Hz, 2H), 1.81 (五重峰, J = 7.9 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H). MS 270 (MH<sup>+</sup>)。實例119a：2-胺磺醯基胺基-6-丁氧基苯甲腈

以如實例111a之類似方式，製自2-胺基-6-丁氧基苯甲腈(實例9b)，以提供2-胺磺醯基胺基-6-丁氧基苯甲腈。MS 270 (MH<sup>+</sup>)。實例119b：2-胺基-6-丁氧基苯甲腈

以如實例111b之類似方式，製自2-硝基-6-丁氧基苯甲腈(實例9c)，以提供2-胺基-6-丁氧基苯甲腈(190毫克，71%)。MS 191 (MH<sup>+</sup>)。實例119c：2-硝基-6-丁氧基苯甲腈

以如實例115c之類似方式，製自2-羥基-6-硝基苯甲腈(實例115d)與丁基溴，以提供2-硝基-6-丁氧基苯甲腈。

以如實例115c之類似方式，製自2-羥基-6-硝基苯甲腈(實例115d)與丁基溴，以提供2-硝基-6-丁氧基苯甲腈。

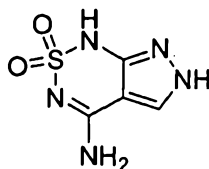
**實例120：4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**

542

以如實例111之類似方式，製自5-胺磺醯基胺基-1-甲基-1H-吡啶-4-甲腈(實例120a)，以提供4-胺基-1-甲基-1H-吡啶并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(100毫克，50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.76 (s, 3H), 7.43 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

**實例120a：5-胺磺醯基胺基-1-甲基-1H-吡啶-4-甲腈**

以如實例111a之類似方式，製自5-胺基-1-甲基-1H-吡啶-4-甲腈，以提供5-胺磺醯基胺基-1-甲基-1H-吡啶-4-甲腈。

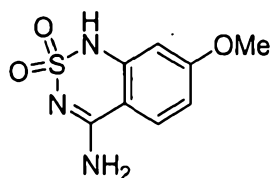
**實例121：4-胺基-2H-吡啶并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**

543

以如實例111之類似方式，製自3-胺磺醯基胺基-1H-吡啶-4-甲腈(實例11a)，以提供4-胺基-2H-吡啶并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(90毫克，48%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.97 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 13.36 (s, 1H).

**實例121a：3-胺磺醯基胺基-1H-吡啶-4-甲腈**

以如實例111a之類似方式，製自3-胺基-1H-吡啶-4-甲腈，以提供3-胺磺醯基胺基-1H-吡啶-4-甲腈。

**實例122：4-胺基-7-甲氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**

544

以如實例111之類似方式，製自2-胺磺醯基胺基-4-甲氧基苯甲腈(實例122a)，以提供4-胺基-7-甲氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(49毫克，65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.81 (s, 3H), 6.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.85 (br s, 1H), 10.99 (brs, 1H). MS 228 (MH<sup>+</sup>).

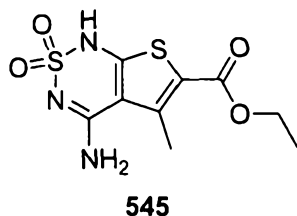
**實例122a：2-胺磺醯基胺基-4-甲氧基苯甲腈**

以如實例114a之類似方式，製自2-胺基-4-甲氧基苯甲腈(實例122b)，以提供2-胺磺醯基胺基-4-甲氧基苯甲腈，為白色結晶(111毫克，44%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.85 (s, 3H), 6.73 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H). MS 228 (MH<sup>+</sup>).

**實例122b：2-胺基-4-甲氧基苯甲腈**

以如實例111b之類似方式，製自2-硝基-4-甲氧基苯甲腈，以提供2-胺基-4-甲氧基苯甲腈(910毫克，78%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.79 (s, 3H), 4.73 (br s, 2H), 6.20 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

**實例123：4-胺基-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫噻吩并[c][1,3,6]噻二吡-2,2-二氧化物-6-羧酸乙酯**



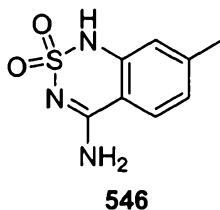
以如實例111之類似方式，製自5-胺磺醯基胺基-4-氰基-3-甲基噻吩-2-羧酸乙酯(實例123a)，以提供4-胺基-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫噻吩并[c][1,3,6]噻二吡-2,2-二氧化物-6-羧酸乙酯(1.22克，72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2H). MS 290 (MH<sup>+</sup>).

**實例123a**：5-胺磺醯基胺基-4-氰基-3-甲基噻吩-2-羧酸乙酯

以如實例114a之類似方式，製自5-胺基-4-氰基-3-甲基噻吩-2-羧酸乙酯(實例123b)，以提供5-胺磺醯基胺基-4-氰基-3-甲基噻吩-2-羧酸乙酯(1.73克，80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H).

**實例123b**：5-胺基-4-氰基-3-甲基噻吩-2-羧酸乙酯

於3-酮基丁酸乙酯(3.0毫升，23.5毫莫耳)、丙二腈(1.55克，23.5毫莫耳)及硫(753毫克，23.5毫莫耳)在EtOH (39毫升)中之溶液內，添加Et<sub>3</sub>N (3.28毫升，23.5毫莫耳)。使反應物於N<sub>2</sub>下回流3小時，然後藉急驟式層析直接純化(99:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : EtOAc)，以提供5-胺基-4-氰基-3-甲基噻吩-2-羧酸乙酯(2.18克，44%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H).

**實例124**：4-胺基-7-甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物

以如實例111之類似方式，製自2-胺磺醯基胺基-4-甲基苯甲腈(實例124a)，以提供4-胺基-7-甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(50毫克，50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.40 (s, 3H), 6.92 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H). MS 212 (MH<sup>+</sup>).

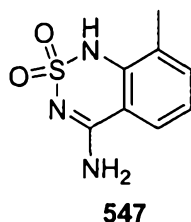
**實例124a**：2-胺磺醯基胺基-4-甲基苯甲腈

以如實例114a之類似方式，製自2-胺基-4-甲基苯甲腈(實例14b)，以提供2-胺磺醯基胺基-4-甲基苯甲腈(205毫克，82%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35 (s, 3H); 6.88 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.37 (s, 1H),. MS 212 (MH<sup>+</sup>).

**實例124b**：2-胺基-4-甲基苯甲腈

使2-溴基-4-甲基苯甲腈(2.0克, 10.7毫莫耳)與CuCN (1.92克, 21.4毫莫耳)在NMP (10毫升)中之溶液, 於微波中, 在200°C下反應20分鐘。於完成時, 使反應物冷卻至0°C, 並慢慢添加15% NH<sub>4</sub>OH水溶液(215毫升)。將混合物在室溫下攪拌30分鐘, 然後以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將有機層以H<sub>2</sub>O、鹽水洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥, 過濾, 及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(3:1己烷: EtOAc), 以提供2-胺基-4-甲基苯甲腈(1.24克, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (s, 3H), 5.70 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 6.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

**實例125: 4-胺基-8-甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**

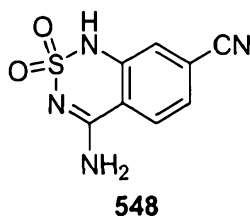


以如實例111之類似方式, 製自2-胺磺醯基胺基-3-甲基苯甲腈(實例125a), 以提供4-胺基-8-甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(9毫克, 8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.37 (s, 3H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.7 Hz, 1H). MS 212 (MH<sup>+</sup>).

**實例125a: 2-胺磺醯基胺基-3-甲基苯甲腈**

以如實例114a之類似方式, 製自2-胺基-3-甲基苯甲腈(實例15b), 以提供2-胺磺醯基胺基-3-甲基苯甲腈(115毫克, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.34 (s, 3H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H). MS 212 (MH<sup>+</sup>).

**實例126: 4-胺基-7-氰基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**

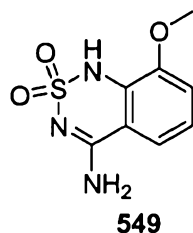


以如實例114a之類似方式，製自2-胺基對苯二腈(實例126a)，以提供4-胺基-7-氰基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(40毫克，16%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.51 (br s, 2H), 11.51 (s, 1H). MS 223 (MH<sup>+</sup>).

**實例126a：2-胺基對苯二腈**

以如實例124b之類似方式，製自2,5-二溴基苯胺，以提供2-胺基對苯二腈(1.14克，100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.91 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

**實例127：4-胺基-8-甲氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



以如實例111之類似方式，製自2-胺磺醯基胺基-3-甲氧基苯甲腈(實例127a)，以提供4-胺基-8-甲氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(11毫克，15%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.97 (s, 3H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H). MS 228 (MH<sup>+</sup>).

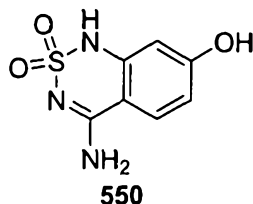
**實例127a：2-胺磺醯基胺基-3-甲氧基苯甲腈**

以如實例114a之類似方式，製自2-胺基-3-甲氧基苯甲腈(實例127b)，以提供2-胺磺醯基胺基-3-甲氧基苯甲腈(113毫克，45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.85 (s, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H). MS 228 (MH<sup>+</sup>).

**實例127b：2-胺基-3-甲氧基苯甲腈**

以如實例111b之類似方式，製自3-甲氧基-2-硝基苯甲腈，以提供2-胺基-3-甲氧基苯甲腈(346毫克，60%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.87 (s, 3H), 6.65 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H). MS 149 (MH<sup>+</sup>).

**實例128：4-胺基-7-羥基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



以如實例111之類似方式，製自2-胺磺醯基胺基-4-羥基苯甲腈(實例128a)，以提供4-胺基-7-羥基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(7毫克，14%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H). MS 214 (MH<sup>+</sup>).

**實例128a：2-胺磺醯基胺基-4-羥基苯甲腈**

以如實例114a之類似方式，製自2-胺基-4-羥基苯甲腈(實例18b)，以提供2-胺磺醯基胺基-4-羥基苯甲腈(51毫克，22%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.56 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H). MS 214 (MH<sup>+</sup>).

**實例128b：2-胺基-4-羥基苯甲腈**

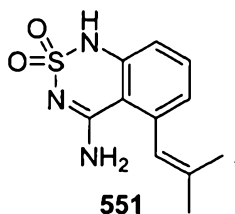
以如實例111b之類似方式，製自4-羥基-2-硝基苯甲腈(實例128c)，以提供2-胺基-4-羥基苯甲腈(286毫克，100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 6.15 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

**實例128c：4-羥基-2-硝基苯甲腈**

將4-甲氧基-2-硝基苯甲腈(820毫克，4.6毫莫耳)與吡啶鹽酸鹽(755毫克，4.6毫莫耳)之混合物，在200°C及N<sub>2</sub>下加熱18小時。於完成時，使反應物冷卻至室溫，以鹽水洗滌，並以EtOAc (2 x 100毫升)萃取。

合併有機層，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(1:1己烷：EtOAc)，以提供4-羥基-2-硝基苯甲腈(200毫克，26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.24 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

**實例129：4-胺基-5-(2-甲基丙-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物**



在室溫下，於2-胺磺醯基胺基-6-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈(實例129a) (1.69克，6.73毫莫耳)在EtOH (29.0毫升)中之經攪拌溶液內，在氮大氣下，添加NaOH之水溶液(2.0M，6.73毫升，13.45毫莫耳)。將所獲得之混合物於回流下加熱4小時，冷卻至室溫，並以10% AcOH中和(pH~6)。使已中和之混合物於冰浴中保持30分鐘。過濾所獲得之沉澱物，以冷水洗滌，及乾燥，獲得1.49克(88%)標題化合物，為白色固體。使產物藉由自乙醇結晶而純化。熔點：>260°C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.91 (寬廣s, 1H), 8.30 (寬廣s, 1H), 7.46 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 6.96 (寬廣s, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.46 (寬廣s, 1H), 1.89-1.87 (m, 3H), 1.65-1.63 (m, 3H)。<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.1, 143.1, 138.8, 137.6, 132.9, 124.4, 123.3, 115.7, 110.7, 25.8及19.2。MS 252 (MH<sup>+</sup>)。

**實例129a：2-胺磺醯基胺基-6-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈**

於室溫下，將2-胺基-6-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈(實例129b) (1.24克；7.23毫莫耳)在N,N-二甲基乙醯胺(DMA) (20.0毫升)中之溶液，在氮大氣下，以氯化胺磺醯(1.67克；14.45毫莫耳)處理。將所獲得之混合物於室溫下攪拌2小時，並以水(40毫升)使反應淬滅。以EtOAc (4 x 80



毫升)萃取混合物，將合併之萃液以水(2 x 20毫升)與鹽水洗滌，並以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用梯度液(己烷/EtOAc 1:0至1:1)純化，獲得1.69克(93%)標題化合物，為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.42 (寬廣s, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (寬廣s, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (寬廣s, 1H), 1.92-1.95 (m, 3H), 1.76-1.79 (m, 3H).

**實例129b**：2-胺基-6-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈

於室溫下，將濃HCl (65.5毫升)慢慢添加至2-硝基-6-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈(實例129c) (2.00克；9.89毫莫耳)在EtOH (120.2毫升)中之溶液內。然後在相同溫度下，將所獲得之混合物以少量分次添加鐵粉(5.52克；98.91毫莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌15分鐘，接著於回流下加熱30分鐘。使混合物冷卻至室溫，蒸發EtOH，及以NaOH水溶液(2.0M)調整pH值至pH~10。將鹼化之混合物以EtOAc (4 x 100毫升)萃取，且使合併之萃液以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用梯度液己烷至己烷/EtOAc (8:2)純化，而得1.32克(77%)標題化合物，為黃色油。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.19-7.25 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.23 (寬廣s, 1H), 5.91 (寬廣s, 2H), 1.86-1.88 (m, 3H), 1.72-1.74 (m, 3H).

**實例129c**：2-硝基-6-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈

將三氟甲烷磺酸2-氰基-3-硝基苯酯(實例129d) (4.80克；16.21毫莫耳)、2-甲基-1-丙烯基二羥基硼烷(2.43克；24.32毫莫耳)、肆(三苯膦)鈀(0) (1.87克；1.62毫莫耳)、碳酸鈉(1.89克；17.83毫莫耳)及水(33.0毫升)在二甲氧基乙烷(DME) (132.0毫升)中之懸浮液，於回流及氮大氣下加熱4小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以水(100毫升)與EtOAc (250毫升)稀釋。分離有機相，且以EtOAc (3 x 100毫升)萃取水相。將合併之萃液以鹽水洗滌，並以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使

殘留物於矽膠上藉層析，使用梯度液己烷至己烷/EtOAc (7:3)純化，獲得2.01克(61%)標題化合物，為黃色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.19-8.23 (m, 1H), 7.83-7.93 (m, 2H), 6.45 (寬廣s, 1H), 1.95-1.98 (m, 3H), 1.75-1.79 (m, 3H).

**實例129d**：三氟甲烷磺酸2-氰基-3-硝基苯酯

於2-羥基-6-硝基苯甲腈(實例129e) (2.90克，17.67毫莫耳)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(90.0毫升)中之溶液內，在0°C及氮大氣下，添加三乙胺(3.58克，4.93毫升，35.34毫莫耳)，接著逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(7.48克，4.46毫升，26.51毫莫耳)。將反應混合物在0°C下攪拌30分鐘，並以飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(100毫升)使反應淬滅。分離有機層，且以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x 100毫升)萃取水相。使合併之萃液以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析，使用梯度液己烷至己烷/EtOAc (6:4)純化，而得5.23克(100%)標題化合物，為褐色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.49-8.53 (m, 1H), 8.23-8.27 (m, 1H), 8.13-8.19 (m, 1H).

**實例129e**：2-羥基-6-硝基苯甲腈

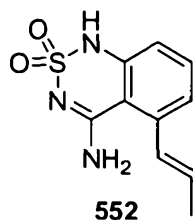
於氮氣下，將2-甲氧基-6-硝基苯甲腈(實例129f) (10.73克，60.2毫莫耳)與吡啶鹽酸鹽(16.0克，138毫莫耳)以固體混合在一起，然後在200°C下預熱之油浴中，加熱40分鐘。於冷卻至室溫後，添加水(200毫升)與CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(200毫升)，並激烈攪拌1小時。接著，藉過濾收集已沉澱之產物，及自水再結晶，獲得8.2克(83%) 2-羥基-6-硝基苯甲腈，為褐色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.13 (寬廣s, 1H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H).

**實例129f**：2-甲氧基-6-硝基苯甲腈

於氮氣及室溫下，將藉由添加鈉(1.68克，73.1毫莫耳)至無水MeOH (73毫升)中，所獲得之甲醇鈉溶液，添加至無水MeOH (284毫升)中之2,6-二硝基苯甲腈(13.20克，68.4毫莫耳)內，歷經10分鐘。使反應物回

流1小時，然後在真空下移除MeOH。添加二氯甲烷(400毫升)，並濾出不溶性固體。將有機層以鹽水(100毫升)洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及在真空下移除，獲得11.45克(94%) 2-甲氧基-6-硝基苯甲腈，使用之而無需進一步純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.87-7.94 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 4.01 (s, 3H).

**實例130：4-胺基-5-((E)-丙-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物**



在室溫下，於(E)-2-胺磺醯基胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈(實例130a) (0.82克，3.45毫莫耳)在EtOH (15.0毫升)中之經攪拌溶液內，在氮大氣下添加NaOH之水溶液(2.0M，3.45毫升，6.90毫莫耳)。將所獲得之混合物於回流下加熱4小時。使混合物冷卻至室溫，並以10% AcOH中和(pH~6)。使已中和之混合物於冰浴中保持30分鐘。過濾所獲得之沉澱物，以水洗滌，及乾燥，而得0.70克(86%)標題化合物。使產物藉由自乙醇結晶而純化。熔點：>260°C。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.90 (寬廣s, 1H), 8.32 (寬廣s, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (寬廣s, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 15.6 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 6.23 (dq, J = 15.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 6.8 Hz, J = 1.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 162.2, 142.9, 138.3, 133.2, 131.2, 128.8, 121.7, 115.8, 110.4及18.7. MS 238 (MH<sup>+</sup>).

**實例130a：(E)-2-胺磺醯基胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈**

於室溫下，將(E)-2-胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈(實例130b) (0.60克，3.82毫莫耳)在N,N-二甲基乙醯胺(DMA) (15.5毫升)中之溶液，於

氮大氣下以氯化胺磺醯(0.88克，7.63毫莫耳)處理。將所獲得之混合物於室溫下攪拌2小時，並以水(20毫升)使反應淬滅。以EtOAc (4 x 80毫升)萃取混合物，將合併之萃液以水(2 x 20毫升)與鹽水洗滌，且以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用梯度液己烷至己烷/EtOAc (1:1)純化，獲得0.83克(92%)標題化合物，為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.39 (寬廣s, 1H), 7.48-7.60 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.21 (寬廣s, 2H), 6.51-6.65 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 3H).

**實例130b：**(E)-2-胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈

於室溫下，將濃HCl (34.5毫升)慢慢添加至(E)-2-硝基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈(實例2c) (0.98克，5.21毫莫耳)在EtOH (63.5毫升)中之溶液內。然後在相同溫度下，將所獲得之混合物以少量分次添加鐵粉(2.91克，52.08毫莫耳)處理。將混合物於室溫下攪拌15分鐘。接著於回流下加熱30分鐘。使混合物冷卻至室溫，蒸發EtOH，及以NaOH之水溶液(2.0M)調整pH值至pH~10。將鹼化之混合物以EtOAc (4 x 100毫升)萃取，且使合併之萃液以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用梯度液己烷至己烷/EtOAc (8:2)純化，而得0.67克(81%)標題化合物，為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.16-7.23 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 6.35-6.53 (m, 2H), 5.92 (寬廣s, 2H), 1.83-1.89 (m, 3H).

**實例130c：**(E)-2-硝基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈

將2-碘基-6-硝基苯甲腈(實例130d) (1.52克，5.53毫莫耳)、肆(三苯膦)鈾(0) (0.64克，0.55毫莫耳)、反式-1-丙烯-1-基二羥基硼烷(0.95克，11.06毫莫耳)、碳酸鈉(0.65克，6.08毫莫耳)及水(10.0毫升)在二甲氧基乙烷(DME) (40.0毫升)中之懸浮液，於回流及氮大氣下加熱15小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以水(20毫升)與EtOAc (100毫升)稀

釋。分離有機相，

且以EtOAc (3 x 50毫升)萃取水相。將合併之萃液以鹽水洗滌，且以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用梯度液己烷至己烷/EtOAc (7:3)純化，獲得0.98克(94%)標題化合物，為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16-8.24 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 1H), 6.71-6.84 (m, 2H), 1.90-2.02 (m, 3H).

#### 實例130d：2-碘基-6-硝基苯甲腈

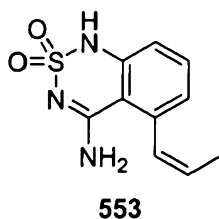
於45°C下，將2-胺基-6-硝基苯甲腈(實例130e) (4.32克，26.5毫莫耳)以少量分次添加至亞硝酸鈉(2.19克，31.7毫莫耳)在濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(43毫升)與醋酸(43毫升)中之懸浮液內。將反應物在45°C下加熱1小時，然後以少量分次添加至碘化鉀(7.47克，45.0毫莫耳)在H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1M，43毫升)中之溶液內。於室溫下攪拌1.5小時後，將冰水添加至反應物中，並藉過濾收集已沉澱之產物。使產物於矽膠上藉層析純化，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離，獲得2-碘基-6-硝基苯甲腈(3.86克，53%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46-8.52 (m, 1H), 8.34-8.38 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H).

#### 實例130e：2-胺基-6-硝基苯甲腈

於70°C下，將濃HCl (39毫升)添加至2,6-二硝基苯甲腈(11.3克，58.5毫莫耳)在MeOH (235毫升)與1,4-二氧陸園(145毫升)中之溶液內。移除外部加熱，並在保持溫度為70°C之速率下，慢慢分次添加鐵粉(11.44克，205毫莫耳)。於完成鐵之添加後，將反應物於回流下再加熱30分鐘，然後冷卻至室溫，並倒入EtOAc (400毫升)與水(400毫升)中。濾出固體，且以煮沸之EtOAc (300毫升)萃取兩次。使合併之有機萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發，而得2-胺基-6-硝基苯甲腈(6.5克，68%)，為紅色固體，使用之而無需進一步純化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.48-7.54 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H),

6.74 (寬廣s, 2H).

**實例131**：4-胺基-5-((Z)-丙-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例129製自(Z)-2-胺磺醯基胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈(實例131a)，以提供4-胺基-5-((Z)-丙-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物(28.2毫克，91%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.92 (寬廣s, 1H), 8.30 (寬廣s, 1H), 7.44-7.51 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.65-6.73 (m, 1H), 5.88-5.99 (m, 1H), 1.60-1.66 (m, 3H).

**實例131a**：(Z)-2-胺磺醯基胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈

按實例129a製自(Z)-2-胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈(實例3b)，其量為32.7毫克(92%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (寬廣s, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 6.50-6.57 (m, 1H), 5.99-6.09 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 3H).

**實例131b**：(Z)-2-胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈

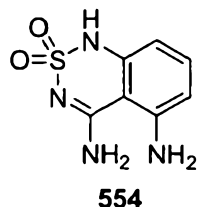
在室溫下，將濃HCl (1.54毫升)添加至(Z)-2-硝基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈(實例3c) (0.35克，1.86毫莫耳)在MeOH (30毫升)與1,4-二氧陸園(15毫升)中之懸浮液內，接著分次添加鐵粉(0.73克，13.0毫莫耳)。將所獲得之混合物在回流下加熱2.5小時，冷卻至0°C，並以NaOH之50%水溶液調整pH值至pH~10。以EtOAc (3 x 50毫升)萃取混合物，使合併之萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之梯度液0%至100% DCM溶離，獲得0.24克(80%) (Z)-2-胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈，為黃色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

7.24-7.30 (m, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.42-6.48 (m, 1H), 5.98 (寬廣s, 2H), 5.89-5.97 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 3H). MS 159 (MH<sup>+</sup>).

**實例131c**：(Z)-2-硝基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈

按實例129c製自三氟甲烷磺酸2-氰基-3-硝基苯酯實例(129d)與順式-1-丙烯-1-基二羥基硼烷。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之溶劑梯度液0%至100% DCM溶離，獲得0.80克(97%) (Z)-2-硝基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈(97%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.25-8.30 (m, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 6.25-6.70 (m, 1H), 6.17-6.28 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 3H).

**實例132**：4,5-二胺基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例129製自2-胺磺醯基胺基-6-胺基苯甲腈(實例132a)，其量為95.3毫克(84%)，為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10.55 (寬廣s, 1H), 7.80 (寬廣s, 2H), 7.09-7.16 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.79 (寬廣s, 2H).

**實例132a**：2-胺磺醯基胺基-6-胺基苯甲腈

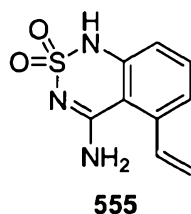
按實例129a製自2,6-二胺基苯甲腈(實例132b)，其量為129.4毫克(60%)，為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.00 (寬廣s, 1H), 7.18 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.08 (寬廣s, 2H), 6.62-6.67 (m, 1H), 6.49-6.54 (m, 1H), 5.95 (寬廣s, 2H).

**實例132b**：2,6-二胺基苯甲腈

於70°C下，將濃HCl (44.3毫升)添加至2,6-二硝基苯甲腈(12.9克，67.1毫莫耳)在MeOH (269毫升)與1,4-二氧陸園(166毫升)中之溶液內。

移除外部加熱，並在保持溫度為70°C之速率下。慢慢分次添加鐵粉(13.1克，235毫莫耳)，於完成鐵之添加後，將反應物於回流下再加熱30分鐘，然後冷卻至室溫，並倒入EtOAc (400毫升)與水(400毫升)中。濾出固體，且以煮沸之EtOAc (300毫升)萃取兩次。合併有機層，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物藉逆相層析純化(0-100% CH<sub>3</sub>CN在H<sub>2</sub>O中)，而得標題化合物(1.0克，11%)，使用之而無需進一步純化。MS 134 (MH<sup>+</sup>).

**實例133：4-胺基-5-乙烯基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物**



按實例129製自2-胺磺醯基胺基-6-乙烯基苯甲腈(實例133a)，其量為30.0毫克(48%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95 (寬廣s, 1H), 8.33 (寬廣s, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 5.78 (dd, J = 17.6, 1.6 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H).

**實例133a：2-胺磺醯基胺基-6-乙烯基苯甲腈**

按實例129a製自2-胺基-6-乙烯基苯甲腈(實例133b)，其量為63.0毫克(81%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (寬廣s, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.23 (寬廣s, 2H), 6.93 (dd, J = 17.2, 10.8 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 11.2 Hz, 1H).

**實例133b：2-胺基-6-乙烯基苯甲腈**

按實例129b製自2-硝基-6-乙烯基苯甲腈(實例133c)，其量為123.9毫克(71%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 17.2, 11.6 Hz, 1H),

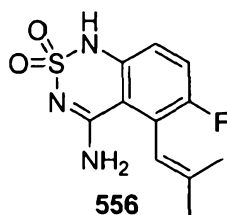


6.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.00 (寬廣s, 2H), 5.92 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H).

**實例 133c** : 2-硝基-6-乙烯基苯甲腈

按實例 129c 製自三氟甲烷磺酸 2-氰基-3-硝基苯酯實例 (129d), 其量為 0.61 克 (86%), 為黃色固體。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.26-8.34 (m, 2H), 7.90-7.98 (m, 1H), 7.09 (dd,  $J = 17.6, 11.2$  Hz, 1H), 6.26 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H).

**實例 134** : 4-胺基-6-氟基-5-(2-甲基丙-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例 129 製自 3-氟基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-6-胺磺醯基胺基苯甲腈 (實例 134a), 其量為 125.0 毫克 (86%), 為白色固體。熔點:  $>250^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.51 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (寬廣s, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.35 (寬廣s, 1H), 10.95 (寬廣s, 1H). MS 270 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 134a** : 3-氟基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-6-胺磺醯基胺基苯甲腈

按實例 129a 製自 6-胺基-3-氟基-2-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈 (實例 134b), 其量為 156.0 毫克 (88%), 為白色固體。MS 270 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 134b** : 6-胺基-3-氟基-2-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈

按實例 129b 製自 3-氟基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-6-硝基苯甲腈 (實例 134c), 其量為 0.38 克 (84%), 為白色固體。MS 191 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 134c** : 3-氟基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-6-硝基苯甲腈

於氮氣下, 使 2-溴基-3-氟基-6-硝基苯甲腈 (實例 134d) (0.62 克, 2.53 毫莫耳)、2-甲基丙-1-烯基二羥基硼烷 (0.50 克, 5.05 毫莫耳)、醋酸

鈹(II) (0.023克, 0.102毫莫耳)、 $K_3PO_4$ (1.61克, 7.58毫莫耳)及二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯-2-基)膦(0.083克, 0.202毫莫耳)懸浮於無水THF (16毫升)中, 並在70°C下加熱4.5小時。在真空下移除溶劑, 及使產物於矽膠上藉層析純化, 以己烷中之梯度液0%至100%醋酸乙酯溶離, 獲得3-氟基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-6-硝基苯甲腈0.44克(78%), 為黃色固體。MS 221 ( $MH^+$ ).

**實例134d: 2-溴基-3-氟基-6-硝基苯甲腈**

將三乙胺(2.53毫升, 18.2毫莫耳)添加至2-溴基-3-氟基-6-硝基苯甲醯胺(實例6e) (1.60克, 6.08毫莫耳)在 $POCl_3$ (32毫升)中之懸浮液內, 並將混合物在75°C下加熱1.5小時。將混合物小心地倒入冰與水之混合物(400毫升)中, 且以 $CH_2Cl_2$ 萃取兩次。使合併之萃液以 $MgSO_4$ 脫水乾燥, 過濾, 及在真空下濃縮。使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以己烷中之溶劑梯度液0%至100% EtOAc溶離, 獲得2-溴基-3-氟基-6-硝基苯甲腈0.95克(64%), 為黃色固體。

**實例134e: 2-溴基-3-氟基-6-硝基苯甲醯胺**

於氮大氣及室溫下, 使2-溴基-3-氟基-6-硝基苯甲酸(實例134f) (24.83克, 94.0毫莫耳) (兩種區域異構物之混合物)溶於無水THF (200毫升)中。添加無水DMF (0.75毫升), 並使所獲得之混合物冷卻至0°C。慢慢添加氯化草醯(12.3毫升, 141毫莫耳), 並將反應混合物在0°C下攪拌10分鐘, 且於室溫下再2小時。使反應物蒸發至乾涸, 懸浮於無水THF (100毫升)中, 並在0°C下, 慢慢地添加至濃氫氧化銨(350毫升)中。在0°C下攪拌45分鐘後, 以 $CH_2Cl_2$ (5 x 100毫升)萃取混合物, 然後拋棄有機萃液。此時, 所要之區域異構物以不溶性沉澱物存在於水層中, 將其藉過濾收集, 獲得10.3克(42%) 2-溴基-3-氟基-6-硝基苯甲醯胺, 使用之而無需進一步純化。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.27 (dd,  $J = 8.8, 4.4$  Hz, 1H), 8.10 (寬廣s, 1H), 7.95 (寬廣s, 1H), 7.66 (dd,  $J = 9.6,$

7.6 Hz, 1H).

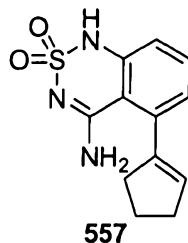
**實例 134f：2-溴基-3-氟基-6-硝基苯甲酸**

於裝有滴液漏斗與溫度計之1升三頸燒瓶中，添加2-溴基-3-氟苯甲酸(實例 134g) (28.23克，0.13莫耳)與濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(200毫升)。於冷卻至0℃後，逐滴添加HNO<sub>3</sub>(70%，16.0毫升)，歷經30分鐘，保存溫度在0至10℃之間。1小時後，將反應混合物倒入碎冰中，保持溫度低於20℃。以EtOAc (2 x 200毫升)萃取混合物，將合併之萃液以鹽水洗滌，且以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，獲得27.27克(77%) 2-溴基-3-氟基-6-硝基苯甲酸與2-溴基-3-氟基-5-硝基苯甲酸之混合物(1:0.4)，為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.33 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 1H).

**實例 134g：2-溴基-3-氟苯甲酸**

於裝有滴液漏斗與溫度計之1升三頸燒瓶中，添加2-胺基-3-氟苯甲酸(20.0克，0.13莫耳)與乙腈(160毫升)。於冷卻至0℃後，逐滴添加HBr (47%，160毫升)，歷經10分鐘。於所形成之溶液中，逐滴添加NaNO<sub>2</sub>(10.0克，0.14莫耳)在水(20.0毫升)中之溶液，歷經1小時。在添加後，將反應混合物在0℃下攪拌5分鐘，並分次添加溴化銅(I)(22.0克，0.15莫耳)，歷經30分鐘。在70℃下之油浴中持續攪拌1小時。於冷卻至0℃後，添加700毫升水，並過濾沉澱物，以冷水洗滌，及在真空下乾燥，獲得28.23克(100%)標題化合物，為白色固體。將此粗產物使用於下一步驟中，無需純化。

**實例 135：4-胺基-5-(環戊烯-1-基)-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物**



按實例 129 製自 2-胺磺醯基胺基-6-(環戊烯-1-基)苯甲脞(實例 135a)，其量為 36.0 毫克(33%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.97 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 5.94 (m, 1H), 6.83 (寬廣s, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 8.25 (寬廣s, 1H), 11.02 (寬廣s, 1H). MS 264 (MH<sup>+</sup>).

**實例 135a**：2-胺磺醯基胺基-6-(環戊烯-1-基)苯甲脞

按實例 129a 製自 2-胺基-6-(環戊烯-1-基)苯甲脞(實例 135b)，其量為 156.0 毫克(88%)，為白色固體。

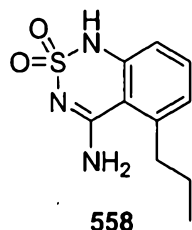
**實例 135b**：2-胺基-6-(環戊烯-1-基)苯甲脞

按實例 129b 製自 2-(環戊烯-1-基)-6-硝基苯甲脞(實例 135c)，其量為 0.44 克(84%)，為白色固體。MS 185 (MH<sup>+</sup>).

**實例 135c**：2-(環戊烯-1-基)-6-硝基苯甲脞

按實例 129c 製自三氟甲烷磺酸 2-氟基-3-硝基苯酯(實例 129d)，其量為 0.62 克(84%)，為白色固體。

**實例 136**：4-胺基-5-正-丙基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例 129 製自 2-胺磺醯基胺基-6-正-丙基苯甲脞(實例 136a)，其量為 144.3 毫克(66%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.73 (寬廣s, 1H), 8.14 (寬廣s, 1H), 7.44 (寬廣s, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 7.6

Hz, 2H), 1.51 (六重峰,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 0.81 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

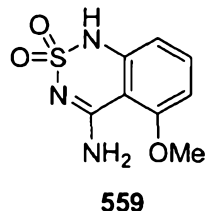
**實例 136a** : 2-胺磺醯基胺基-6-正-丙基苯甲腈

按實例 129a 製自 2-胺基-6-正-丙基苯甲腈(實例 136b), 其量為 238.4 毫克(91%), 為白色固體。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.37 (寬廣 s, 1H), 7.55 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.17- 7.23 (m, 3H), 2.71 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 1.60 (六重峰,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

**實例 136b** : 2-胺基-6-正-丙基苯甲腈

將(Z)-2-胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈(實例 131b) (0.45 克, 2.82 毫莫耳)與 10% Pd/C (0.17 克)在 EtOH (15 毫升)中, 於氫大氣下攪拌 4 小時。濾出觸媒, 並使有機層於真空下濃縮, 獲得 0.43 克(96%) 2-胺基-6-正-丙基苯甲腈, 為黃色油, 使用之而無需進一步純化。MS 161 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例 137** : 4-胺基-5-甲氧基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例 129 製自 2-胺磺醯基胺基-6-甲氧基苯甲腈(實例 137a), 其量為 138.9 毫克(93%), 為白色固體。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.09 (寬廣 s, 1H), 8.28 (寬廣 s, 1H), 8.03 (寬廣 s, 1H), 7.44 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

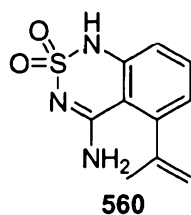
**實例 137a** : 2-胺磺醯基胺基-6-甲氧基苯甲腈

按實例 129a 製自 2-胺基-6-甲氧基苯甲腈(實例 137b), 其量為 175.9 毫克(84%), 為白色固體。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.44 (寬廣 s, 1H), 7.56 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.25 (寬廣 s, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

**實例 137b** : 2-胺基-6-甲氧基苯甲腈

使2-甲氧基-6-硝基苯甲腈(1.01克, 5.69毫莫耳)、環己烯(2.84克, 3.51毫升, 34.58毫莫耳)及10% Pd/C (0.58克)在EtOH (25毫升)中之溶液回流1.5小時。使混合物冷卻至室溫, 過濾, 及蒸發, 而得標題化合物0.83克(98%)。將此粗產物使用於下一步驟中, 無需進一步純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31-6.35 (m, 1H), 6.17-6.21 (m, 1H), 5.97 (寬廣s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

**實例138: 4-胺基-5-(丙-1-烯-2-基)-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物**



按實例129製自2-胺磺醯基胺基-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲腈(實例138a), 其量為63.8毫克(82%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.05 (寬廣s, 1H), 8.32 (寬廣s, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.82 (寬廣s, 1H), 5.16-5.19 (m, 1H), 5.31-5.35 (m, 1H), 2.00 (s, 3H)。

**實例138a: 2-胺磺醯基胺基-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲腈**

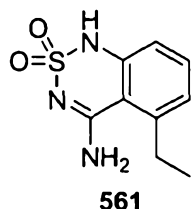
按實例129a製自2-胺基-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲腈(實例138b), 其量為80.5毫克(100%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.40 (寬廣s, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.25 (寬廣s, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 5.34-5.40 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H)。

**實例138b: 2-胺基-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲腈**

按實例129b製自2-硝基-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲腈(實例138c), 其量為303.4毫克(83%), 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.18-7.25 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.47-6.51 (m, 1H), 5.97 (寬廣s, 2H), 5.24-5.27 (m, 1H), 5.07-5.10 (m, 1H), 2.03-2.06 (m, 3H)

**實例 138c**：2-硝基-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲腈

將三氟甲烷磺酸2-氰基-3-硝基苯酯(實例129d) (0.93克, 3.15毫莫耳)、三氟(丙-1-烯-2-基)硼酸鉀(0.70克, 4.73毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈹(II) (0.26克, 0.32毫莫耳)、碳酸銫(3.08克, 9.45毫莫耳)及水(5.6毫升)在THF (56毫升)中之懸浮液, 於回流及氮大氣下加熱25分鐘。使反應混合物冷卻至室溫, 並以水(100毫升)與EtOAc (100毫升)稀釋。分離有機相, 且以EtOAc (3 x 100毫升)萃取水相。將合併之萃液以稀HCl (1.5M)、鹽水洗滌, 並以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液, 及使殘留物於矽膠上藉層析, 使用梯度液己烷至己烷/EtOAc (7:3)純化, 獲得0.30克(49%)標題化合物, 為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24-8.29 (m, 1H), 7.86-7.95 (m, 2H), 5.47-5.52 (m, 1H), 5.20-5.23 (m, 1H), 2.12-2.15 (m, 3H).

**實例 139**：4-胺基-5-乙基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物

按實例129製自2-胺磺醯基胺基-6-乙烯基苯甲腈(實例139a), 其量為84.2毫克(80%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.74 (寬廣s, 1H), 8.16 (寬廣s, 1H), 7.24-7.52 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

**實例 139a**：2-胺磺醯基胺基-6-乙烯基苯甲腈

按實例129a製自2-胺基-6-乙基苯甲腈(實例139b), 其量為280.3毫克(98%), 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.36 (寬廣s, 1H), 7.52-7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.197.24 (m, 1H), 7.19 (寬廣s, 2H), 2.75 (q, J = 8.0, 2H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

**實例 139b**：2-胺基-6-乙基苯甲腈

按實例129b製自2-乙基-6-硝基苯甲腈(實例139c)，其量為0.46克(74%)，為橘色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.89 (寬廣s, 2H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

#### 實例139c：2-乙基-6-硝基苯甲腈

將2-乙基-6-硝基苯胺(實例139d) (1.96克，11.80毫莫耳)在HCl溶液(3.0M，24.5毫升)中之懸浮液，於室溫下攪拌20分鐘。在冷卻至0-5°C後，添加NaNO<sub>2</sub>(1.63克，23.6毫莫耳)在水(12.25毫升)中之溶液，歷經10分鐘期間。將所獲得之混合物在0-5°C下攪拌30分鐘，並將所獲得之均勻溶液轉移至CuCN (2.63克，29.5毫莫耳)與KCN (5.06克，77.8毫莫耳)在水(60毫升)與EtOH (31.0毫升)中之溶液。將所形成之混合物在室溫下激烈攪拌30分鐘，然後於70°C下再加熱30分鐘，以完成反應。過濾冷混合物，並以EtOAc (3 x 100毫升)萃取。將合併之萃液以NaOH (0.5M)與鹽水洗滌，並以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之30% EtOAc溶離，而得0.66克(33%)標題化合物，為橘色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18-8.24 (m, 1H), 7.85-7.97 (m, 2H), 2.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

#### 實例139d：2-乙基-6-硝基苯胺

使N-(2-乙基-6-硝基苯基)乙醯胺(實例139e) (0.62克，2.98毫莫耳)在EtOH (21毫升)與濃HCl (13毫升)中之溶液回流24小時。蒸發EtOH，將殘留物以水(10毫升)稀釋，並以NaOH (2.0M水溶液)調整pH值至pH~8。將已中和之溶液以EtOAc (3 x 50毫升)萃取，以水與鹽水洗滌合併之萃液，並以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於HPLC上純化，獲得0.32克(64%) 2-乙基-6-硝基苯胺，為橘色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82-7.87 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.16 (寬廣



s, 2H), 6.55-6.62 (m, 1H), 2.55 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

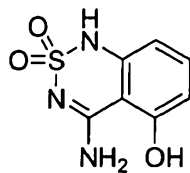
**實例 139e** : N-(2-乙基-6-硝基苯基)乙醯胺

於0°C下，將硝酸(4.2毫升)在冰醋酸(5.2毫升)中之溶液逐滴添加至N-(2-乙基苯基)乙醯胺(實例139f) (1.00克，6.13毫莫耳)在AcOH (22毫升)與醋酸酐(18毫升)中之溶液內。將反應物在0°C下攪拌1小時，以水(50毫升)稀釋，並以Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和(pH~8)。將已中和之混合物以EtOAc (3 x 50毫升)萃取，以水與鹽水洗滌合併之萃液，並以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於HPLC上純化，獲得0.62克(48%)標題化合物，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.81 (寬廣s, 1H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.39 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.64 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.10 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H).

**實例 139f** : N-(2-乙基苯基)乙醯胺

將2-乙胺基苯(9.70克，80.0毫莫耳)添加至冰AcOH (30毫升)與醋酸酐(20毫升)之混合物中，並使所形成之混合物在120°C下回流3小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，並倒入水與EtOH (各20毫升)之經煮沸混合物中。將混合物在室溫下攪拌1小時，接著冷卻(0-5°C)過夜。蒸發EtOH，並將混合物之其餘部份以水(100毫升)稀釋。以Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>使所獲得之混合物中和，且以EtOAc萃取。將合併之萃液以鹽水洗滌，以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之5% MeOH溶離，而得5.50克(42%)標題化合物，為粉紅色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.25 (寬廣s, 1H), 7.05-7.40 (m, 4H), 2.55 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).

**實例 140** : 4-胺基-5-羥基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



562

按實例129製自2-胺磺醯基胺基-6-羥基苯甲脞(實例140a)，其量為50.6毫克(20%)，為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00 (寬廣s, 1H), 9.24 (寬廣s, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (寬廣s, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

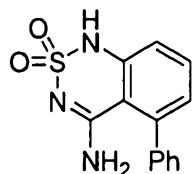
**實例140a**：2-胺磺醯基胺基-6-羥基苯甲脞

按實例129a製自2-胺基-6-羥基苯甲脞(實例140b)，其量為0.25克(99%)，為褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.01 (寬廣s, 1H), 9.25 (寬廣s, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (寬廣s, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H).

**實例140b**：2-胺基-6-羥基苯甲脞

使2-甲氧基-6-硝基苯甲脞(實例129f) (1.11克，6.76毫莫耳)在EtOH (120毫升)中之溶液，於催化量之10% Pd/C (0.15克)上，在室溫及氫(1大氣壓)下氫化。2小時後，過濾混合物，並將觸媒以EtOAc (150毫升)洗滌。使合併之萃液蒸發，獲得1.11克(100%)標題化合物，為褐色固體。將此粗產物使用於下一步驟中，無需進一步純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.39 (寬廣s, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.12-6.17 (m, 1H), 6.01- 6.05 (m, 1H), 5.77 (寬廣s, 2H).

**實例141**：4-胺基-5-苯基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



563

按實例129製自2-胺磺醯基胺基-6-苯基苯甲脞(實例141a)，其量為114.7毫克(90%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.12

(寬廣s, 1H), 8.04 (寬廣s, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 5.61 (寬廣s, 1H).

**實例141a**：2-胺磺醯基胺基-6-苯基苯甲脞

按實例129a製自3-胺基聯苯基-2-甲脞(實例141b)，其量為142.3毫克(94%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49 (寬廣s, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.44-7.53 (m, 5H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.29 (寬廣s, 2H).

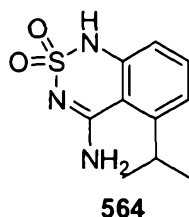
**實例141b**：3-胺基聯苯基-2-甲脞

按實例129b製自3-硝基聯苯基-2-甲脞(實例141c)，其量為117.0毫克(80%)，為白色固體。MS 195 (MH<sup>+</sup>).

**實例141c**：3-硝基聯苯基-2-甲脞

按實例129c製自三氟甲烷磺酸2-氟基-3-硝基苯酯(實例129d)與苯基二羥基硼烷。

**實例142**：4-胺基-5-異丙基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例129製自2-胺磺醯基胺基-6-異丙基苯甲脞(實例142a)，其量為53.7毫克(49%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.74 (寬廣s, 1H), 8.19 (寬廣s, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (寬廣s, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 3.71 (七重峰, J = 6.4 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

**實例142a**：2-胺磺醯基胺基-6-異丙基苯甲脞

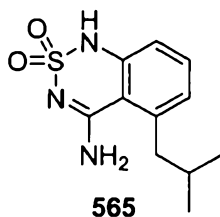
按實例129a製自2-胺基-6-異丙基苯甲脞(實例142b)，其量為112.0毫克(97%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.35 (寬廣

s, 1H), 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (寬廣s, 2H), 3.20 (七重峰, J = 6.8 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

**實例142b**：2-胺基-6-異丙基苯甲腈

按實例136b製自2-胺基-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲腈(實例138b)，其量為112.0毫克(97%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.87 (寬廣s, 2H), 3.03 (七重峰, J = 6.8 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

**實例143**：4-胺基-5-異丁基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例129製自2-胺磺醯基胺基-6-異丁基苯甲腈(實例143a)，其量為32.5毫克(63%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.70 (寬廣s, 1H), 8.08 (寬廣s, 1H), 7.55 (寬廣s, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 2.87 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.69-1.81 (m, 1H), 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

**實例143a**：2-胺磺醯基胺基-6-異丁基苯甲腈

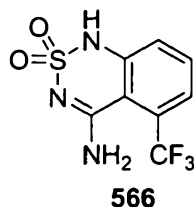
按實例129a製自2-胺基-6-異丁基苯甲腈(實例143b)，其量為52.0毫克(91%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.36 (寬廣s, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (寬廣s, 2H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.82-1.96 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

**實例143b**：2-胺基-6-異丁基苯甲腈

按實例136b製自2-胺基-6-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈(實例129b)，其

量為76.4毫克(98%)，為黃色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (寬廣s, 2H), 2.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78-1.92 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

**實例144**：4-胺基-5-三氟甲基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例129製自2-胺磺醯基胺基-6-三氟甲基苯甲腈(實例144a)，其量為114.8毫克(96%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.41 (寬廣s, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.68 (寬廣s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.10-3.60 (寬廣s, 1H).

**實例144a**：2-胺磺醯基胺基-6-三氟甲基苯甲腈

按實例129a製自2-胺基-6-三氟甲基苯甲腈(實例144b)，其量為138.5毫克(82%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.91 (寬廣s, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.42 (寬廣s, 2H).

**實例144b**：2-胺基-6-三氟苯甲腈

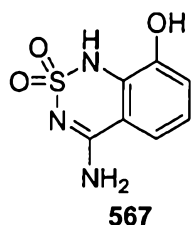
於0°C下，將2-(4-甲氧基苄胺基)-6-(三氟甲基)苯甲腈(實例144c) (3.49克，11.4毫莫耳)以三氟醋酸(TFA) (35毫升)處理，接著於室溫下攪拌20分鐘。在真空下移除TFA，並使殘留物溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150毫升)中，且以1M NaOH洗滌。使有機層以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及在真空下移除。使粗產物於矽膠上藉層析純化，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離，獲得2.12克(99%) 2-胺基-6-(三氟甲基)苯甲腈，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.45 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.60 (br s, 2H).

**實例144c**：2-(4-甲氧基苄胺基)-6-(三氟甲基)苯甲腈

使2-氟基-6-(三氟甲基)苯甲腈(2.44克，12.9毫莫耳)與4-甲氧基苄

胺(7.09克, 51.7毫莫耳)懸浮於1,4-二氧陸園(10毫升)中,並在微波中,於180°C下加熱30分鐘。在真空下移除1,4-二氧陸園,及使粗製物質於矽膠上藉層析純化,以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶離,獲得3.71克2-(4-甲氧基苄胺基)-6-(三氟甲基)苯甲脞(94%),為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.71 (s, 3H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.48 (m, 1H).

**實例145: 4-胺基-8-羥基-1H-苯并[c][1,2,3]噻二吡-2,2-二氧化物**



按實例129製自2-胺磺醯基胺基-3-羥基苯甲脞(實例145a),其量為53.9毫克(66%),為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.14 (寬廣s, 2H), 8.04 (寬廣s, 2H), 7.31-7.39 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 6.88 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

**實例145a: 2-胺磺醯基胺基-3-羥基苯甲脞**

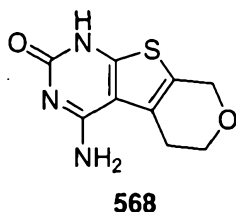
按實例129a製自2-胺基-3-羥基苯甲脞(實例145b),其量為83.5毫克(39%),為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.23 (寬廣s, 1H), 8.66 (寬廣s, 1H), 7.14-7.27 (m, 3H), 6.71 (寬廣s, 2H).

**實例145b: 2-胺基-3-羥基苯甲脞**

在-78°C及氮大氣下,於2-胺基-3-甲氧基苯甲脞(實例127b) (0.98克, 6.59毫莫耳)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25.0毫升)中之溶液內,逐滴添加BBr<sub>3</sub>在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之溶液(1.0M, 19.8毫升, 19.77毫莫耳)。將所獲得之混合物於-78°C下攪拌30分鐘,然後在室溫下過夜。以水使反應淬滅,以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液鹼化(pH~8),並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。使合併之萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥,過濾,及蒸發。獲得標題化合物,其量為0.80克(91%),為

橘色固體，並使用於下一步驟，無需進一步純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.86 (寬廣s, 1H), 6.82-6.87 (m, 2H), 6.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.34 (寬廣s, 2H).

**實例146：4-胺基-5,6-(5',7'-二氫-4'H-[2',3'-c]咪喃并)噻吩并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮**



將N-(3-氰基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]咪喃-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例146a) (500毫克，1.53毫莫耳)與NaOH (2N，2.1毫升)在EtOH (40毫升)中之溶液，於100°C及氮氣下攪拌過夜。於冷卻至室溫後，過濾透明反應溶液，並以10% AcOH小心地使濾液中和，且在0°C下激烈攪拌。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水，接著以水中之20% EtOH洗滌，獲得最後產物(280毫克，82%)，為灰白色固體，使其在真空下乾燥過夜。熔點：>260°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.23 (brs, 2H), 11.56 (brs, 1H). MS 224 (MH<sup>+</sup>).

**實例146a：N-(3-氰基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]咪喃-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺**

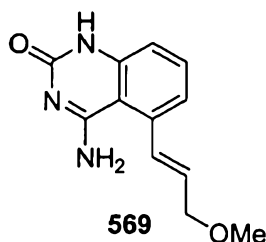
於2-胺基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]咪喃-3-甲腈(實例146b) (400毫克，2.22毫莫耳)在1,4-二氧陸園(30毫升)中之溶液內，添加異氰酸苯甲醯酯(327毫克，2.22毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。藉過濾收集沉澱物，以1,4-二氧陸園洗滌，並在空氣中乾燥，而得標題化合物(577毫克，80%)，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.62 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 11.60

(brs, 1H), 12.13 (brs, 1H).

**實例146b**：2-胺基-5,7-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]哌喃-3-甲腈

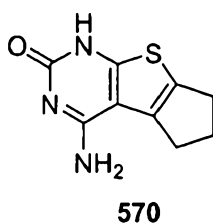
於二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(820毫克，8.19毫莫耳)、丙二腈(541毫克，8.19毫莫耳)及硫(263毫克，8.19毫莫耳)在乙醇(50毫升)中之混合物內，添加三乙胺(1.14毫升，8.19毫莫耳)。然後，使反應混合物於氮氣下回流過夜。於冷卻至室溫後，藉過濾收集沉澱物，以乙醇洗滌，及在空氣中乾燥，而得標題化合物(1.15克，78%)，為淡褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.43-2.40 (m, 2H), 3.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H). MS 181 (MH<sup>+</sup>).

**實例147**：(E)-4-胺基-5-(3-甲氧基丙-1-烯基)喹啉-2(1H)-酮



按實例146製自(E)-2-胺基-6-(3-甲氧基丙-1-烯基)苯甲腈(實例97a)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.28 (s, 3H), 4.02 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 2H), 6.13 (dt, J = 16.0, 3.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H), 11.13 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 58.0, 72.9, 111.4, 115.5, 121.9, 129.9, 131.2, 134.7, 140.2, 142.7, 150.6, 164.1.

**實例148**：4-胺基-5,6-(2',3'-二氫-1'H-環戊并[b])-噻吩并[2,3-d]嘓啉-2(1H)-酮-2,2-二氧化物



按實例4製自N-(3-氰基-5,6-二氫-4H-環戊并[b])噻吩-2-基胺甲醯



基)苯甲醯胺(實例148a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.33 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 7.51 (br-s, 2H), 11.56 (br-s, 1H). MS 208 (MH<sup>+</sup>).

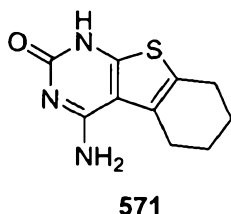
**實例148a**：N-(3-氰基-5,6-二氫-4H-環戊并[b]噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例4a製自2-胺基-5,6-二氫-4H-環戊并[b]噻吩-3-甲腈(實例148b)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.34 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.01 (d, 2H), 11.56 (s, 1H), 12.06 (s, 1H)

**實例148b**：2-胺基-5,6-二氫-4H-環戊并[b]噻吩-3-甲腈

按實例5b製自環戊酮。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.23 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 7.00 (s, 2H)

**實例149**：4-胺基-5,6-(1',2',3',4'-四氫苯并[b])-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮-2,2-二氧化物

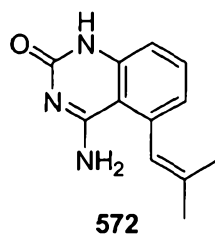


按實例4製自N-(3-氰基-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例149a)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.73 (m, 4H), 2.57 (t, 2H), 2.72 (t, 2H). MS 222 (MH<sup>+</sup>).

**實例149a**：N-(3-氰基-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例4a製自2-胺基-4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩-3-甲腈(實例5b)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.75 (m, 4H), 2.51 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.66 (t, 1H), 8.02 (d, 2H), 11.57 (s, 1H), 12.06 (s, 1H).

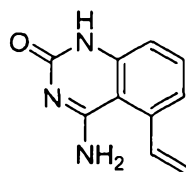
**實例150**：4-胺基-5-(2-甲基丙-1-烯基)噻啉-2(1H)-酮



於室溫下，將N-(2-氰基-3-(2-甲基丙-1-烯基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例150a) (0.133克，0.416毫莫耳)在EtOH (3毫升)中之懸浮液，以NaOH溶液(2M，0.416毫升，0.832毫莫耳)處理。將所獲得之混合物在90°C下加熱30分鐘，冷卻至室溫，並以10% AcOH中和。藉過濾收集已沉澱之產物，獲得69.0毫克(77%) 4-氨基-5-(2-甲基丙-1-烯基)喹啉-2(1H)-酮，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.60 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.93 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.67 (寬廣s, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.93 (寬廣s, 1H), 10.72 (寬廣s, 1H). MS 216 (MH<sup>+</sup>).

**實例150a**：N-(2-氰基-3-(2-甲基丙-1-烯基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺於氬氣下，將異氰酸苯甲醯酯(88.1毫克，0.60毫莫耳)添加至2-氨基-6-(2-甲基丙-1-烯基)苯甲腈(實例129b) (75.2毫克，0.44毫莫耳)在無水1,4-二氧陸園中之溶液內，並在室溫下攪拌12小時。使混合物在真空下濃縮，及在矽膠上藉層析純化，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之溶劑梯度液0%至15% MeOH溶離，獲得125.0毫克(86%) N-(2-氰基-3-(2-甲基丙-1-烯基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.80 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.95 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 6.40 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 8.03 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 11.33 (s, 1H), 11.48 (s, 1H).

**實例151**：4-氨基-5-乙炔基喹啉-2(1H)-酮



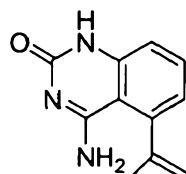
573

按實例150製自N-(2-氰基-3-乙炔基苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例151a)，其量為20.0毫克(33%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.53 (m, 1H), 5.64 (m, 1H), 6.50 (寬廣s, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.0 (寬廣s, 1H), 10.75 (寬廣s, 1H). MS 188 (MH<sup>+</sup>).

**實例151a**：N-(2-氰基-3-乙炔基苯胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例150a製自2-胺基-6-乙炔基苯甲腈(實例133b)，其量為99.3毫克(83%)，為白色固體。

**實例152**：4-胺基-5-(丙-1-烯-2-基)喹啉-2(1H)-酮

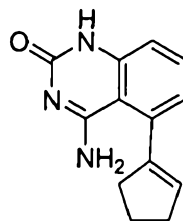


574

按實例150製自N-(2-氰基-3-(丙-1-烯-2-基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例152a)，其量為30.0毫克(47%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.07 (s, 3H), 5.14 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 6.67 (寬廣s, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.99 (寬廣s, 1H), 10.81 (寬廣s, 1H). MS 202 (MH<sup>+</sup>).

**實例152a**：N-(2-氰基-3-(丙-1-烯-2-基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例150a製自2-胺基-6-(丙-1-烯-2-基)苯甲腈(實例138b)，其量為96.0毫克(72%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.15 (s, 3H), 5.23 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 8.19 (m, 1H), 11.35 (s, 1H), 11.54 (s, 1H).

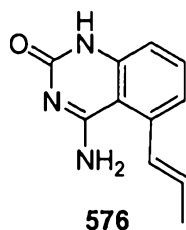
**實例153：4-胺基-5-環戊烯基喹啉-2(1H)-酮**

575

按實例150製自N-(氰基-3-環戊烯基苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例153a)，其量為60.0毫克(75%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.01 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.49 (寬廣s, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.88 (寬廣s, 1H), 10.76 (s, 1H). MS 228 (MH<sup>+</sup>).

**實例153a：N-(氰基-3-環戊烯基苯胺甲醯基)苯甲醯胺**

按實例150a製自2-胺基-6-(環戊烯-1-基)苯甲腈(實例135b)，其量為117.0毫克(93%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.99 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 11.34 (br s, 1H), 11.51 (s, 1H).

**實例154：(E)-4-胺基-5-(丙-1-烯基)喹啉-2(1H)-酮**

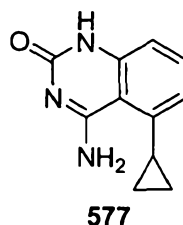
576

按實例150製自(E)-N-(2-氰基-3-(丙-1-烯基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例154a)，其量為13.0毫克(8%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.91 (m, 3H), 6.09 (m, 1H), 6.40 (寬廣s, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.9 (寬廣s, 1H), 10.70 (s, 1H). MS 202 (MH<sup>+</sup>).

**實例154a：(E)-N-(2-氰基-3-(丙-1-烯基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺**

按實例150a製自(E)-2-胺基-6-(丙-1-烯基)苯甲腈(實例130b)，其量為0.22克(88%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.50 (寬廣s, 1H), 11.34 (寬廣s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50-5.18 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 3H).

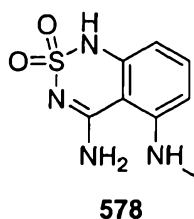
**實例155：4-胺基-5-環丙基喹啉-2(1H)-酮**



將2-胺基-6-環丙基苯甲腈(實例92a) (1.0當量，1.0毫莫耳，158毫克)與異氰酸苯甲醯酯(90%純，1.0當量，1.0毫莫耳，1.171克/毫升，140微升)在二氧陸園(15毫升)中之溶液，於室溫下攪拌。2小時後，於迴轉式蒸發器上移除揮發性物質。使所形成之粗製N-苯甲醯脲懸浮於EtOH (10毫升，200標準純度)中，並添加NaOH (2.5當量，2.5毫莫耳，1N，2.50毫升)。將反應物加熱至75°C，並攪拌7小時。蒸發溶劑，且將殘留物以水(10毫升)稀釋。以10%檸檬酸/水溶液使反應混合物酸化，並以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液小心地滴定至pH 7-8。藉真空過濾收集已沉澱之產物，以水洗滌。使殘留物懸浮於EtOH (3毫升，200標準純度)中，並添加HCl (12.1N，3毫升)。將混合物加熱至90°C，歷經1小時。使反應混合物冷卻至室溫，並以水(20毫升)稀釋，過濾(0.45微米PTFE玻料)，及在迴轉式蒸發器上濃縮濾液。使殘留物藉預備之TLC進一步純化(1000微米，10/90 MeOH/DCM)，並於室溫下以甲醇研製。反應獲得25毫克(12.4%)標題化合物，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.802 (m, 2H), 1.086 (m, 2H), 2.345 (m, 1H), 6.922 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.000 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.253 (寬廣s, 1H), 7.397 (t, J = 8 Hz,

1H), 8.022 (寬廣s, 1H), 10.644 (s, 1H). MS 202 (MH<sup>+</sup>).

**實例156**：N<sup>5</sup>-甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物



按實例90製自2-胺基-6-(甲胺基)苯甲脞磺醯胺(實例156a)，獲得N<sup>5</sup>-甲基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物(27.7毫克，45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.67 (d, J = 2 Hz, 3H), 5.91 (bs, NH), 6.21-6.17 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.51 (bs, 2H), 10.6 (bs, NH). MS 227 (MH<sup>+</sup>).

**實例156a**：2-胺基-6-(甲胺基)苯甲脞磺醯胺

按實例90a製自2-胺基-6-(甲胺基)苯甲脞(實例156b)，獲得2-胺基-6-(甲胺基)苯甲脞磺醯胺(65毫克，30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.88 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 4.23 (bs, NH), 4.66 (bs, NH), 4.87 (bs, 2H), 6.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1H). MS 227 (MH<sup>+</sup>).

**實例156b**：2-胺基-6-(甲胺基)苯甲脞

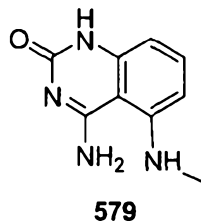
按實例90b製自2-甲胺基-6-硝基苯甲脞(實例156b)，獲得2-胺基-6-(甲胺基)苯甲脞(0.30克，85%)，為褐色油，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.87 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 4.25 (bs, 2H), 4.47 (bs, NH), 5.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8 Hz, 1H). MS 148 (MH<sup>+</sup>).

**實例156c**：2-甲胺基-6-硝基苯甲脞

按實例90c製自2,6-二硝基苯甲脞與甲胺，獲得2-甲胺基-6-硝基苯甲脞(0.42克，79%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.85 (d, J = 5.2 Hz,

3H), 6.75 (d, J = 4.8 Hz, NH), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H).

**實例157：4-胺基-5-(甲胺基)喹啉-2(1H)-酮**

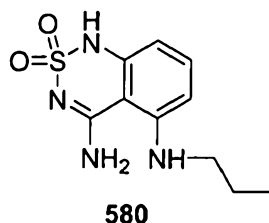


將N-(2-氰基-3-(甲胺基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例157a) (0.05克, 0.17毫莫耳)與NaOH (2N, 0.17毫升)在EtOH (6毫升)中之溶液, 於90°C及氮氣下攪拌半小時。使反應混合物冷卻下降至室溫, 並在真空下濃縮。添加H<sub>2</sub>O (1毫升), 且以10% AcOH使反應混合物中和至pH~4。過濾所形成之沉澱物, 及在真空下乾燥。使粗產物藉預備薄層層析純化, 使用DCM/MeOH (9:1)溶液作為溶離劑, 獲得4-胺基-5-(甲胺基)喹啉-2(1H)-酮(18.2毫克, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.76 (s, 3H), 6.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (bs, NH), 9.66 (bs, NH) 10.13 (bs, 2H). MS 191 (MH<sup>+</sup>).

**實例157a：N-(2-氰基-3-(甲胺基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺**

於2-胺基-6-(甲胺基)苯甲腈(實例156b) (0.14克, 0.97毫莫耳)在1,4-二氧陸園(3毫升)中之溶液內, 添加異氰酸苯甲醯酯(0.17克, 1.17毫莫耳)。將反應混合物在室溫及氮氣下攪拌過夜。過濾所獲得之沉澱物, 及在真空下乾燥, 獲得N-(2-氰基-3-(甲胺基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺(57毫克, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 6.26 (d, J = 4.8 Hz, NH), 6.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.63-7.65 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 11.23 (s, NH), 11.30 (s, NH). MS 295 (MH<sup>+</sup>).

**實例158：N<sup>5</sup>-丙基-1H-苯并[c][1,2,6]嘓二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物**



按實例90製自2-胺基-6-(丙胺基)苯甲脞磺醯胺(實例158a)，獲得N<sup>5</sup>-丙基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物(183毫克，74%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 2.48 (q, J = 7.2, 2H), 5.85-5.88 (m, NH), 6.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.87 (bs, 2H), 10.65 (bs, NH). MS 255 (MH<sup>+</sup>).

**實例158a**：2-胺基-6-(丙胺基)苯甲脞磺醯胺

按實例90a製自2-胺基-6-(丙胺基)苯甲脞(實例158b)，獲得2-胺基-6-(丙胺基)苯甲脞磺醯胺(254毫克，43%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.48-1.57 (m, 2H), 3.10 (q, J = 6, J = 5.6, 2H), 5.86-5.89 (m, NH), 6.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.29 (t, J = 8 Hz, 1H), 9.06 (s, NH). MS 255 (MH<sup>+</sup>).

**實例158b**：2-胺基-6-(丙胺基)苯甲脞

按實例90b製自2-丙胺基-6-硝基苯甲脞(實例158c)，獲得2-胺基-6-(丙胺基)苯甲脞(0.41克，91%)，為褐色油，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。MS 175 (MH<sup>+</sup>).

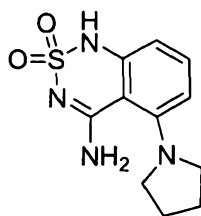
**實例158c**：2-丙胺基-6-硝基苯甲脞

按實例90c製自2,6-二硝基苯甲脞與丙胺2-丙胺基-6-硝基苯甲脞(0.53克，86%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.51-1.57 (m, 2H), 3.22 (q, J = 5.6, J = 6.4, 2H), 6.60-6.63 (m, NH), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H).

**實例159**：5-(四氫吡咯-1-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化



物



581

按實例 90 製自 2-胺基-6-(四氫吡咯-1-基)苯甲脞磺醯胺(實例 159a)，獲得 5-(四氫吡咯-1-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物(14.2毫克，11%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.88-1.86 (m, 4H), 3.16-3.10 (m, br, 4H), 6.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.14 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 10.79 (s, 1NH). MS 267 (MH<sup>+</sup>).

**實例 159a**：2-胺基-6-(四氫吡咯-1-基)苯甲脞磺醯胺

按實例 90a 製自 2-胺基-6-(四氫吡咯-1-基)苯甲脞(實例 159b)，獲得 2-胺基-6-(四氫吡咯-1-基)苯甲脞磺醯胺(0.34克，100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94-1.91 (m, 4H), 3.48-3.45 (m, 4H), 6.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.9 (s, 1NH). MS 267 (MH<sup>+</sup>).

**實例 159b**：2-胺基-6-(四氫吡咯-1-基)苯甲脞

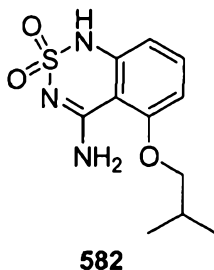
按實例 90b 製自 2-硝基-6-(四氫吡咯-1-基)苯甲脞(實例 159c)，獲得 2-胺基-6-(四氫吡咯-1-基)苯甲脞(0.48克，85%)，為褐色油，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.91-1.88 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 4H), 5.61 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H). MS 188 (MH<sup>+</sup>).

**實例 159c**：2-硝基-6-(四氫吡咯-1-基)苯甲脞

按實例 90c 製自 2,6-二硝基苯甲脞與四氫吡咯，獲得 2-硝基-6-(四氫

吡咯-1-基)苯甲腈，將其使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.97-1.94 (m, 4H), 3.60-3.57 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H). MS 218 (MH<sup>+</sup>).

**實例160：4-胺基-5-異丁氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



以如實例111之相同方式，製自2-胺磺醯基胺基-6-異丁氧基苯甲腈(實例160a)，以提供4-胺基-5-異丁氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(65毫克，50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.06 (七重峰, J = 6.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (br s, 2H), 7.56 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H). MS 270 (MH<sup>+</sup>).

**實例160a：2-胺磺醯基胺基-6-異丁氧基苯甲腈**

以如實例111a之類似方式，製自2-胺基-6-異丁氧基苯甲腈(實例160b)，以提供2-胺磺醯基胺基-6-異丁氧基苯甲腈(130毫克，50%)。MS 191 (MH<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>).

**實例160b：2-胺基-6-異丁氧基苯甲腈**

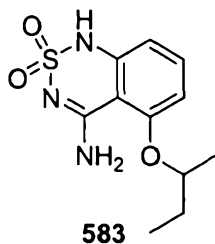
以如實例111b之類似方式，製自2-異丁氧基-6-硝基苯甲腈(實例160c)，以提供2-胺基-6-異丁氧基苯甲腈。MS 191 (MH<sup>+</sup>).

**實例160c：2-異丁氧基-6-硝基苯甲腈**

以如實例160c之類似方式，製自2,6-二硝基苯甲腈與異丁醇，以提供2-異丁氧基-6-硝基苯甲腈。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.11 (七重峰, J = 6.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 6.5 Hz,

2H), 7.75 (dd,  $J = 8.0, 1.9$  Hz, 1H), 7.91 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 8.2, 1.9$  Hz, 1H).

**實例161**：4-胺基-5-第二-丁氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



以如實例111之類似方式，製自2-胺磺醯基胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈(實例161a)，以提供4-胺基-5-第二-丁氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(57毫克, 44%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 3H), 1.28 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 1.67 (m,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.57 (六重峰,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.27 (br s, 2H), 7.55 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H); 9.41 (s, 1H). MS 270 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例161a**：2-胺磺醯基胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈

以如實例1a之類似方式，製自2-胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈(實例20b)，以提供2-胺磺醯基胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈。MS 191 ( $\text{MH}^+ - \text{NH}_2\text{SO}_2$ ).

**實例161b**：2-胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈

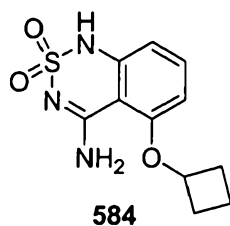
以如實例111b之類似方式，製自2-第二-丁氧基-6-硝基苯甲腈(實例161c)，以提供2-胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈。MS 191 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例161c**：2-第二-丁氧基-6-硝基苯甲腈

以如實例161c之類似方式，製自2,6-二硝基苯甲腈與第二-丁醇，以提供2-第二-丁氧基-6-硝基苯甲腈。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.33 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 1.73 (m, 2H), 4.76 (六

重峰,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J = 6.8, 2.8$  Hz, 1H), 7.90 (m, 2H).

**實例162：4-胺基-環丁氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



以如實例111之類似方式，製自2-胺磺醯基胺基-6-環丁氧基苯甲腈(實例162a)，以提供4-胺基-環丁氧基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物(19.4毫克，10%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.65 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.19 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 6.52 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.31 (brs, 1H), 10.92 (br s). MS 268 ( $MH^+$ ).

**實例162a：2-胺磺醯基胺基-6-環丁氧基苯甲腈**

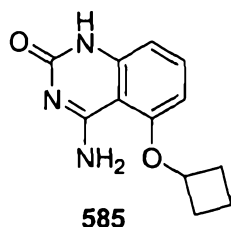
以如實例111a之類似方式，製自2-胺基-6-環丁氧基苯甲腈(實例162b)，以提供2-胺磺醯基胺基-6-環丁氧基苯甲腈(231毫克，100%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.67 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 4.83 (五重峰,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.54 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 9.46 (br s, 1H). MS 268 ( $MH^+$ ).

**實例162b：2-胺基-6-環丁氧基苯甲腈**

以如實例111b之類似方式，製自2-環丁氧基-6-硝基苯甲腈(實例162c)，以提供2-胺基-6-環丁氧基苯甲腈(174毫克，70%)，為白色針狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.65 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 4.72 (五重峰,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.00 (br s, 2H), 6.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 8.2, 0.8$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H). MS 189 ( $MH^+$ ).

**實例 162c**：2-環丁氧基-6-硝基苯甲腈

以如實例111c之類似方式，製自2,6-二硝基苯甲腈與環丁醇，以提供2-胺基-6-環丁氧基苯甲腈(298毫克, 34%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 4.98 (五重峰, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H).

**實例 163**：4-胺基-5-環丁氧基喹啉-2(1H)-酮

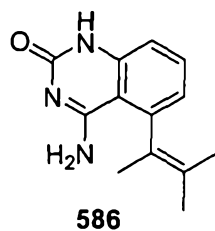
以如實例111之類似方式，製自N-(2-氰基-3-環丁氧基苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例163a)，以提供4-胺基-5-環丁氧基喹啉-2(1H)-酮(19.4毫克, 76%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 4.87 (五重峰, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.88 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H). MS 232 (MH<sup>+</sup>).

**實例 163a**：N-(2-氰基-3-環丁氧基苯胺甲醯基)苯甲醯胺

於2-胺基-6-環丁氧基苯甲腈(實例162b) (30毫克, 0.16毫莫耳)在1,4-二氧陸園(2毫升)中之溶液內，添加異氰酸苯甲醯酯(23毫克, 0.16毫莫耳)。將反應物在室溫及N<sub>2</sub>下攪拌19小時。於完成時，將反應物以EtOAc稀釋，以飽和NaHCO<sub>3</sub>(2x)、水、鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮，以提供N-(2-氰基-3-環丁氧基苯胺甲醯基)苯甲醯胺(38毫克, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 4.71 (五重峰, J = 7.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (m,

1H), 7.56 (m, 2H), 7.87 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 11.35 (s, 1H).

**實例164：4-胺基-5-(3-甲基丁-2-烯-2-基)噻唑啉-2(1H)-酮**

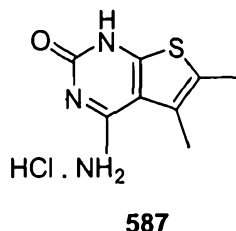


以類似實例146之方式，製自1N-(2-氰基-3-(3-甲基丁-2-烯-2-基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例164a)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 6.65 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 6.69 (bs, 2H), 7.04 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 10.74 (s, 1H). MS 230 (MH<sup>+</sup>).

**實例164a：N-(2-氰基-3-(3-甲基丁-2-烯-2-基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺**

以類似實例146a之方式，製自2-胺基-6-(3-甲基丁-2-烯-2-基)苯甲腈(實例98a)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.47 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.62-7.69 (m, 3H), 8.01-8.04 (m, 2H), 8.12-8.15 (m, 1H), 11.32 (s, 1H), 11.49 (s, 1H). MS 334 (MH<sup>+</sup>).

**實例165：4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮鹽酸鹽之經改良合成**



此實例係描述關於製備化合物1之HCl鹽之經改良方法。明確言之，此改良方法係涉及HCl鹽之特定洗滌擬案與形成，作為最後步驟。當與製備HCl鹽之一般方法比較時，此方法係顯著地提供具

有經改良之溶解度與容易處理性之更純物質。

於4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(實例165a)(1082克, 5.54莫耳)在水(8.1升)中之溶液內, 添加HCl之含乙醇溶液(1.25N, 在200標準純度乙醇中)。將所形成之漿液加熱至回流, 歷經15分鐘, 而得透明溶液(在一些情況中, 必須添加另外之乙醇中之1:1 H<sub>2</sub>O: 1.25N HCl, 以獲得透明溶液)。將溶液趁熱過濾, 並使濾液冷卻至0°C, 同時攪拌。藉過濾收集所形成之沉澱物, 並以丙酮(3 x 5.4升)與庚烷(3 x 5.4升)洗滌。將固體置於乾燥淺盤中, 及在真空下乾燥過夜, 獲得4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮鹽酸鹽, 為灰白色粉末(1176克, 92%產率)。當藉HPLC測定時, >99%純。熔點: >260°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30 (s, 6H), 8.56 (bs, 1H), 9.54 (bs, 1H), 12.92 (bs, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.2, 13.3, 106.5, 125.5, 125.7, 146.1, 154.9, 155.3。MS 196.2 (MH<sup>+</sup>)。當藉HPLC測定時, 純度為99.64%。

**實例165a:** 4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。

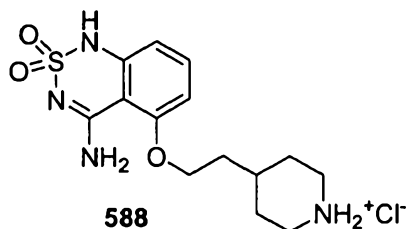
將乙醇添加至50升三頸瓶(30.8升)中, 並開始攪拌。添加N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺(實例165b)(933克, 3.12莫耳), 接著添加NaOH (2N, 4.5升)。將反應混合物加熱至回流(~77°C), 並於氮氣下攪拌2.5小時。然後, 使溶液冷卻至65°C, 且以炭(233克)處理。在攪拌30分鐘後, 過濾熱溶液, 及使濾液慢慢冷卻至室溫。以4N HCl小心地使濾液中和, 並激烈攪拌, 接著從-5°C再冷卻至5°C。藉過濾收集所形成之沉澱物, 以水(3 x 14升)、DMF (1 x 18.7升)、丙酮(3 x 14升)及水(3 x 14升)洗滌。將固體置於乾燥之淺盤中, 及在真空下乾燥過夜, 獲得4-胺基-5,6-二甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-硫酮(573克, 87%), 為灰白色固體。熔點: >260°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (bs, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。MS 196 (MH<sup>+</sup>)。當藉HPLC測定

時，純度為99.64%。

**實例 165b**：N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺

於2-胺基-4,5-二甲基噻吩-3-甲腈(1680克，11.04莫耳)在1,4-二氧陸園(42升)中之溶液內，添加異氰酸苯甲醯酯(1624克，11.04莫耳)。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。藉過濾收集所形成之沉澱物，以1,4-二氧陸園(3 x 1.7升)與庚烷(3 x 1.7升)洗滌，及在真空下乾燥過夜，獲得N-(3-氰基-4,5-二甲基噻吩-2-基胺甲醯基)苯甲醯胺，為白色固體(2800克，84.7%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.10 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 2H), 11.57 (brs, 1H), 12.05 (brs, 1H). MS 300 (MH<sup>+</sup>).

**實例 166**：氯化4-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)乙基)六氫吡錠



使4-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)乙基)六氫吡錠-1-羧酸第三-丁酯(實例166a) (20毫克，0.047毫莫耳)溶於HCl在EtOH中之溶液(1毫升，1.25M)內。將反應物於回流及N<sub>2</sub>下攪拌。於完成時，藉真空過濾收集沉澱物，提供所要之產物(17毫克，100%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.38 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 10.99 (br s, 1H). MS 325 (MH<sup>+</sup>).

**實例 166a**：4-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-



基氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

按實例111製自4-(2-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例166b), 15%產率, 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.07 (qd, J = 12.8, 4.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.79 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H).

**實例166b**: 4-(2-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

按實例111a製自4-(2-(3-胺基-2-氰基苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例166c), 72%產率, 為透明漿液。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.08 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.71 (m, 5H), 2.70 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.57 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 9.45 (br s, 1H).

**實例166c**: 4-(2-(3-胺基-2-氰基苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯:

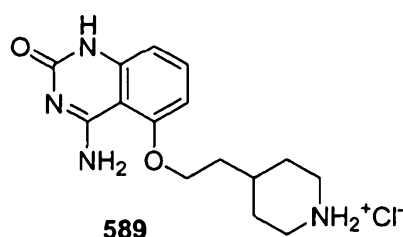
按實例111b製自4-(2-(2-氰基-3-硝基苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例166d), 36%, 為白色泡沫物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.06 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.68 (m, 5H), 2.70 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.98 (br s, 2H), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H).

**實例166d**: 4-(2-(2-氰基-3-硝基苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯:

於4-(2-羥乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(769微升, 3.50毫莫耳)與NaH (118毫克, 3.50毫莫耳, 在礦油中之60%分散液)在無水DMF (5毫升)中之懸浮液內, 在0°C下添加2,6-二硝基苯甲腈(614毫克, 3.18毫

莫耳)在無水DMF (4毫升)中之溶液。將反應物於N<sub>2</sub>下攪拌，溫熱至室溫。於完成時，以H<sub>2</sub>O (50毫升)使反應淬滅，並藉真空過濾收集沉澱物，以提供4-(2-(2-氰基-3-硝基苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(955毫克，80%)，為黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.73 (m, 5H), 2.70 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.92 (m, 2H).

**實例167：氯化4-(2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-5-基氧基)乙基)六氫吡啶**



按實例166製自4-(2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-5-基氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例167a)，92%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.36 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.83 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 4.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 11.99 (br s, 1H). MS 289 (MH<sup>+</sup>).

**實例167a：4-(2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-5-基氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯**

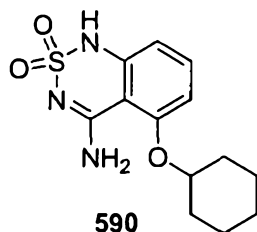
按實例111製自4-(2-(3-(3-苯甲醯基脲基)-2-氰基苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例167b)，31%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.08 (qd, J = 12.8, 4.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.79 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.73 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H),

7.93 (br s, 1H), 10.73 (br s, 1H).

**實例167b**：4-(2-(3-(3-苯甲醯基脲基)-2-氰基苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

按實例146a製自4-(2-(3-胺基-2-氰基苯氧基)乙基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例167c)，100%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 5H), 2.71 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (tt, J = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 11.35 (br s, 1H), 11.49 (br s, 1H).

**實例168**：4-胺基-5-(環己基氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-己氧基苯甲腈(實例168a)，63%產率，為白色結晶性固體。熔點：215-216°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30-1.71 (m, 8H), 1.99 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.95 (br s, 1H). MS 296 (MH<sup>+</sup>).

**實例168a**：2-胺磺醯基胺基-6-環己基氧基苯甲腈：

按實例111a製自2-胺基-6-環己基氧基苯甲腈(實例168b)，91%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.37 (m, 3H), 1.51 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H),

7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.24 (br s, 2H), 7.51 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 9.39 (s, 1H).

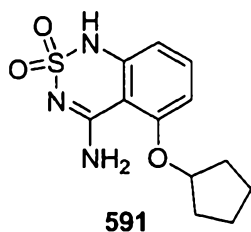
**實例168b**：2-胺基-6-環己基氧基苯甲腈：

按實例111b製自2-硝基-6-環己基氧基苯甲腈，以提供2-胺基-6-環己基氧基苯甲腈(420毫克，27%)，為綠色漿液。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (m, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 5.94 (br s, 2H), 6.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H). MS 215 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例168c**：2-硝基-6-環己基氧基苯甲腈：

按實例166d製自2-硝基-6-環己基氧基苯甲腈與環己醇，100%產率，為淡黃褐色固體。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.89 (m, 2H).

**實例169**：4-胺基-5-(環戊氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-戊氧基苯甲腈(實例169a)，38%產率，為灰白色針狀物。熔點： $>260^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.67 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H). MS 282 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例169a**：2-胺磺醯基胺基-6-環戊氧基苯甲腈：

按實例111a製自2-胺基-6-環戊氧基苯甲腈(實例169b)，100%產率，為淡褐色漿液。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.61 (m, 2H), 1.74

(m, 4H), 1.93 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.55 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 9.43 (s, 1H).

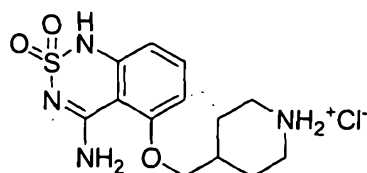
**實例169b**：2-胺基-6-環戊氧基苯甲腈：

按實例111b製自2-硝基-6-環戊氧基苯甲腈(實例169c)，84%產率，為綠色漿液。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 5.94 (br s, 2H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 1H).

**實例169c**：2-硝基-6-環戊氧基苯甲腈：

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲腈與環戊醇，78%產率，為淡黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.88 (m, 2H).

**實例170**：氯化4-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)六氫吡啶



592

按實例166製自4-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例170a)，89%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.49 (m, 2H), 1.90 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.89 (q, J = 11.6 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.09 (br s, J = 6.6 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.92 (m, 1H), 11.01 (s, 1H). MS 272 (MH<sup>+</sup>).

**實例170a**：4-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

按實例111製自4-((2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例170b)，91%，為白色固體。MS 355 (MH<sup>+</sup>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**實例170b**：4-((2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

按實例111a製自4-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例170c)，56%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.20 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.76 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.97 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.57 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H).

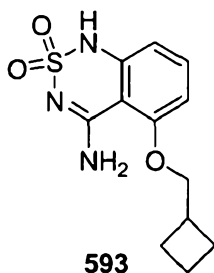
**實例170c**：4-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

按實例111b製自4-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例170d)，74%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18 (qd, J = 12.6, 3.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.74 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.88 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.99 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 6.00 (br s, 2H), 6.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H).

**實例170d**：4-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

按實例111c製自2,6-二硝基苯甲腈與4-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，73%，為黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.24 (qd, J = 12.8, 4.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.78 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 4.00 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H).

實例171：4-胺基-5-(環丁基甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-環丁基甲氧基苯甲腈(實例171a)，21%產率，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.88 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.86 (七重峰, J = 7.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.62 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H). MS 282 (MH<sup>+</sup>).

**實例171a**：2-胺磺醯基胺基-6-環丁基甲氧基苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-環丁基甲氧基苯甲腈(實例171b)，94%產率，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.86 (七重峰, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31, (br s, 2H), 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H).

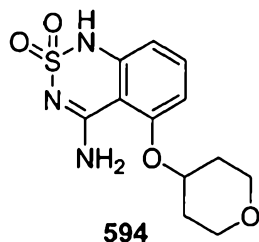
**實例171b**：2-胺基-6-環丁基甲氧基苯甲腈

按實例111b製自2-硝基-6-環丁基甲氧基苯甲腈(實例171c)，41%產率，為黃色油。MS 203 (MH<sup>+</sup>).

**實例171c**：2-硝基-6-環丁基甲氧基苯甲腈

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲腈與環丁基甲醇，68%，為黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.93 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 4.25 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H).

實例172：4-胺基-5-(四氫-2H-咪喃-4-基氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二  
吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(四氫-2H-咪喃-4-基氧基)苯甲腈(實例172a)，69%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.77 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 3.51 (td, J = 11.6, 2.1 Hz, 2H), 3.85 (dt, J = 11.4, 3.9 Hz, 2H), 4.83 (七重峰, J = 4.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H). MS 298 (MH<sup>+</sup>).

**實例172a**：2-胺磺醯基胺基-6-(四氫-2H-咪喃-4-基氧基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-(四氫-2H-咪喃-4-基氧基)苯甲腈(實例172b)，58%，為淡橘色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 3.53 (ddd, J = 11.6, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.80 (七重峰, J = 4.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.56 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 9.47 (br s, 1H).

**實例172b**：2-胺基-6-(四氫-2H-咪喃-4-基氧基)苯甲腈

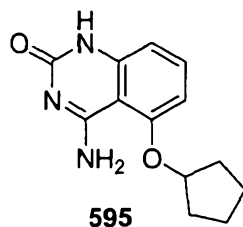
按實例111b製自2-硝基-6-(四氫-2H-咪喃-4-基氧基)苯甲腈(實例172c)，49%，為橘色漿液。MS 219 (MH<sup>+</sup>).

**實例172c**：2-硝基-6-(四氫-2H-咪喃-4-基氧基)苯甲腈

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲腈與四氫-2H-咪喃-4-醇，100%產率，為黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.69 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.98 (七重峰, J = 3.8 Hz, 1H), 7.90 (m, 3H).



## 實例173：4-氨基-5-(環戊氧基)喹啉-2(1H)-酮

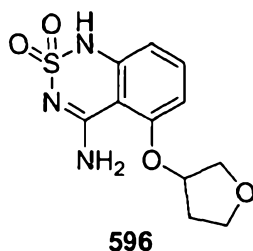


按實例111製自N-(2-氨基-3-(環戊氧基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例173a)，45%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H).

## 實例173a：N-(2-氨基-3-(環戊氧基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例146a製自2-氨基-6-環戊氧基苯甲腈(實例173b)，70%產率，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 5.03 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (tt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 11.37 (br s, 1H), 11.54 (br s, 1H).

## 實例174：4-氨基-5-(四氫呋喃-3-基氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(四氫呋喃-3-基氧基)苯甲腈(實例174a)，33%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.07 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.74 (td, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H),

10.97 (br s, 1H). MS 284 (MH<sup>+</sup>).

**實例174a**：2-胺磺醯基胺基-6-(四氫呋喃-3-基氧基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-(四氫呋喃-3-基氧基)苯甲腈(實例174b)，40%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.99 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 3.77 (td, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.58 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 9.49 (br s, 1H).

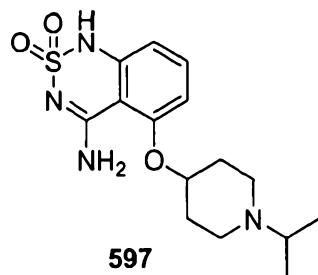
**實例174b**：2-胺基-6-(四氫呋喃-3-基氧基)苯甲腈

按實例111b製自2-硝基-6-(四氫呋喃-3-基氧基)苯甲腈(實例174c)，97%產率，為淡褐色漿液。MS 205 (MH<sup>+</sup>).

**實例174c**：2-硝基-6-(四氫呋喃-3-基氧基)苯甲腈

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲腈與四氫呋喃-3-醇，50%產率，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.04 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.81 (td, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 10.8, 4.5 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H).

**實例175**：4-胺基-5-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯甲腈(實例175b)，12%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 2.11 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 3.13

(m, 4H), 4.87 (m, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.49 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H). MS 339 ( $MH^+$ ).

**實例175a**：2-胺磺醯基胺基-6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯甲腈(實例175b)。使產物進行至下一步驟，無需進一步純化。

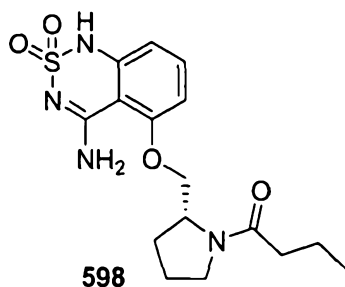
**實例175b**：2-胺基-6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯甲腈

按實例111b製自2-硝基-6-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)苯甲腈(實例175c)，80%產率，為褐色漿液。MS 260 ( $MH^+$ ).

**實例175c**：2-硝基-(1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基)-6-苯甲腈

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲腈與1-異丙基六氫吡啶-4-醇，90%產率，為黃褐色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.99 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H), 1.72 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.71 (m, 3H), 4.80 (m, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz, 1H), 7.89 (m, 2H).

**實例176**：(R)-4-胺基-5-((1-丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



於(R)-2-胺基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈(84毫克，0.29毫莫耳)(實例176a)在乙腈(9毫升)中之溶液內，添加氯化胺磺醯(70毫克，0.60毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌20小時，並於完成時，在真空中濃縮。使所形成之殘留物溶於EtOH (1毫升)中，並添加2N

NaOH水溶液(4毫升)。使混合物回流2小時，且於完成時，冷卻至室溫，以1N HCl中和，及在0°C下攪拌。藉真空過濾收集所形成之沉澱物，提供所要之產物(38毫克，35%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.54 (六重峰, J = 7.3 Hz, 2H), 1.94 (m, 4H), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H). MS 367 (MH<sup>+</sup>).

**實例 176a**：(R)-2-胺基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈  
按實例111b製自(R)-2-((1-丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-6-硝基苯甲腈(實例176b)，77%產率。MS 274 (MH<sup>+</sup>).

**實例 176b**：氯化(R)-2-((1-丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-6-硝基苯甲腈

於(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯錠(140毫克，0.49毫莫耳)(實例176c)在THF (3毫升)中之懸浮液內，添加Et<sub>3</sub>N (143微升，1.03毫莫耳)與氯化丁醯(56微升，0.54毫莫耳)。將反應物於室溫及N<sub>2</sub>下攪拌72小時。於完成時，過濾反應物，及使濾液濃縮，以提供(R)-2-((1-丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-6-硝基苯甲腈(127毫克，82%)，為黃色漿液。MS 318 (MH<sup>+</sup>).

**實例 176c**：氯化(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯錠

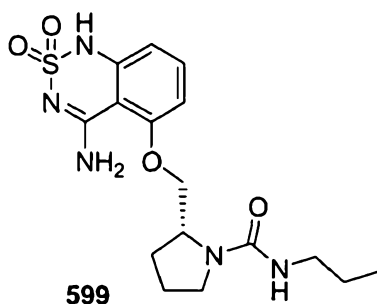
按實例166製自(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(實例176d)，71%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.92 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.50 (dd, J = 710.6, 6.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 9.36 (br s, 1H), 9.74 (br s, 1H).

**實例 176d**：(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第

## 三-丁酯

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲腈與(R)-2-(羥甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，87%產率，為黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39 (s, 9H), 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H).

**實例177：**(R)-2-((4-氨基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)-N-丙基四氫吡咯-1-羧醯胺



按實例176製自(R)-2-((3-氨基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基四氫吡咯-1-羧醯胺(實例177a)，57%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.83 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.42 (六重峰, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 10.91 (s, 1H). MS 382 (MH<sup>+</sup>).

**實例177a：**(R)-2-((3-氨基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基四氫吡咯-1-羧醯胺

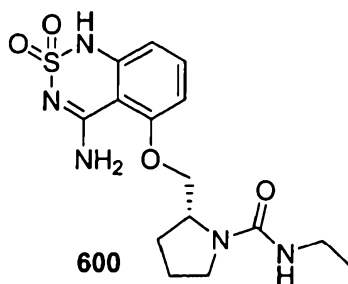
按實例111b製自(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-N-丙基四氫吡咯-1-羧醯胺(實例177b)，14%產率。MS 303 (MH<sup>+</sup>).

**實例177b：**(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-N-丙基四氫吡咯-1-羧醯胺

按實例176b製自氯化(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯鎓

(實例176c)與異氰酸丙酯，100%產率，為淡黃色固體。MS 333 (MH<sup>+</sup>).

**實例178：**(R)-2-((4-氨基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)-N-乙基四氫吡咯-1-羧醯胺



按實例176製自(R)-2-((3-氨基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-乙基四氫吡咯-1-羧醯胺(實例178a)，60%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.02 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.90 (m, 4H), 3.08 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 10.91 (s, 1H). MS 368 (MH<sup>+</sup>).

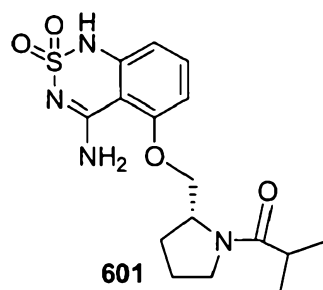
**實例178a：**(R)-2-((3-氨基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-乙基四氫吡咯-1-羧醯胺

按實例111b製自(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-N-乙基四氫吡咯-1-羧醯胺(實例178b)，62%產率。MS 289 (MH<sup>+</sup>).

**實例178b：**(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-N-乙基四氫吡咯-1-羧醯胺

按實例176b製自氯化(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯鎓(實例176c)與異氰酸乙酯，95%產率，為淡黃色固體。MS 319 (MH<sup>+</sup>).

**實例179：**(R)-4-氨基-5-((1-異丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例176製自(R)-2-胺基-6-((1-異丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈(實例179b)，100%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.94 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 6.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H). MS 367 (MH<sup>+</sup>).

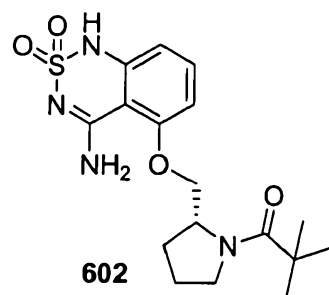
**實例179a**：(R)-2-胺基-6-((1-異丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈

按實例111b製自(R)-2-((1-異丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-6-硝基苯甲腈(實例179b)，80%產率，為透明漿液。MS 288 (MH<sup>+</sup>).

**實例179b**：(R)-2-((1-異丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例176b製自氯化(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯鎓與氯化異丁醯，100%產率，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.96 (dd, J = 6.6, 3.5 Hz, 6H), 1.93 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.66 (七重峰, J = 6.6 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 4.28 (m, 3H), 7.79 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (m, 2H).

**實例180**：(R)-4-胺基-5-((1-三甲基乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例176製自(R)-2-胺基-6-((1-三甲基乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲脞(實例180a)，64%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18 (s, 9H), 1.92 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H). MS 381 (MH<sup>+</sup>).

**實例180a**：(R)-2-胺基-6-((1-三甲基乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲脞

按實例111b製自(R)-2-((1-三甲基乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-6-硝基苯甲脞(實例180b)，91%產率，為透明漿液。MS 302 (MH<sup>+</sup>).

**實例180b**：(R)-2-((1-三甲基乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-6-硝基苯甲脞

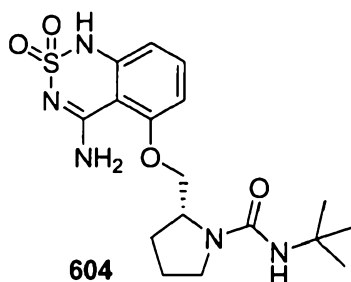
按實例176b製自氯化(R)-2-((2-氟基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯錠與氯化三甲基乙醯，99%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.16 (s, 9H), 1.91 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 4.35 (m, 3H), 7.81 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (m, 2H).

**實例181**：(R)-2-((4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)-N-異丙基四氫吡咯-1-羧醯胺





實例182：(R)-2-((4-氨基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)-N-第三-丁基四氫吡咯-1-羧醯胺



按實例176製自(R)-2-((3-氨基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-第三-丁基四氫吡咯-1-羧醯胺(實例182a)，56%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.27 (s, 9H), 1.89 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 10.91 (s, 1H). MS 396 (MH<sup>+</sup>).

實例182a：(R)-2-((3-氨基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-第三-丁基四氫吡咯-1-羧醯胺

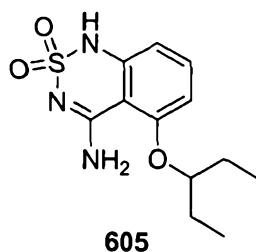
按實例111b製自(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-N-第三-丁基四氫吡咯-1-羧醯胺(實例182b)，96%產率，為白色固體。MS 317 (MH<sup>+</sup>).

實例182b：(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-N-第三-丁基四氫吡咯-1-羧醯胺

按實例176b製自氯化(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯錠(實例176c)與異氰酸第三-丁酯，100%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.57 (s, 9H), 1.86 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 16.0, 6.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 9.7, 2.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H).

實例183：4-氨基-5-(戊烷-3-基氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧

化物



按實例 111 製自 2-胺磺醯基胺基-6-(戊烷-3-基氧基)苯甲脞(實例 183a), 48.7%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.91 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.73 (m, 4H), 4.54 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H). MS 284 (MH<sup>+</sup>).

**實例 183a** : 2-胺磺醯基胺基-6-(戊烷-3-基氧基)苯甲脞 :

按實例 111a 製自 2-胺基-6-(戊烷-3-基氧基)苯甲脞(實例 183b), 68.1%產率。MS 284 (MH<sup>+</sup>).

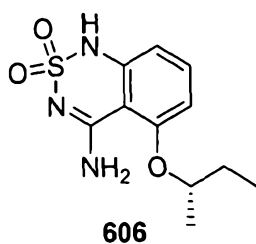
**實例 183b** : 2-胺基-6-(戊烷-3-基氧基)苯甲脞 :

按實例 111b 製自 2-硝基-6-(戊烷-3-基氧基)苯甲脞(實例 183c), 100%產率。MS 205 (MH<sup>+</sup>).

**實例 183c** : 2-硝基-6-(戊烷-3-基氧基)苯甲脞 :

按實例 111c 製自 戊烷-3-醇與 2,6-二硝基苯甲脞, 86.5%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.70 (m, 4H), 4.62 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (m, 2H).

**實例 184** : (S)-4-胺基-5-(第二-丁氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自(S)-2-胺磺醯基胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈(實例184a)，43.2%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.69 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.96 (s, 1H). MS 270 (MH<sup>+</sup>).

**實例184a**：(S)-2-胺磺醯基胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈：

按實例111a製自(S)-2-胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈(實例184b)，69.1%產率。MS 270 (MH<sup>+</sup>).

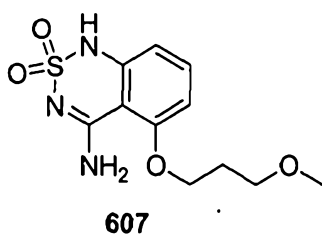
**實例184b**：(S)-2-胺基-6-第二-丁氧基苯甲腈：

按實例111b製自(S)-2-第二-丁氧基-6-硝基苯甲腈(實例184c)，100%產率。MS 191 (MH<sup>+</sup>).

**實例184c**：(S)-2-第二-丁氧基-6-硝基苯甲腈：

按實例111c製自(S)-丁-2-醇與2,6-二硝基苯甲腈，85.2%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.69 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H).

**實例185**：(S)-4-胺基-5-(甲氧基丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲氧基丙氧基)苯甲腈(實例185a)，69.3%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.03 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.58 (dd, J =

8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H), 7.43 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.90 (s, 1H). MS 286 ( $MH^+$ ).

**實例 185a** : 2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲氧基丙氧基)苯甲脞 :

按實例 111a 製自 2-胺基-6-(3-甲氧基丙氧基)苯甲脞(實例 185b), 69.7%產率。MS 286 ( $MH^+$ ).

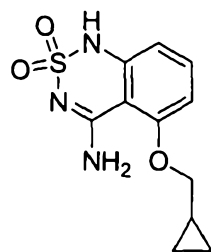
**實例 185b** : 2-胺基-6-(3-甲氧基丙氧基)苯甲脞 :

按實例 111b 製自 2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯甲脞(實例 185c), 100%產率。MS 207 ( $MH^+$ ).

**實例 185c** : 2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯甲脞 :

按實例 111c 製自 3-甲氧基丙-1-醇與 2,6-二硝基苯甲脞, 63.6%產率。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.16 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.63 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.29 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.35 (dd,  $J = 8.8, 0.8$  Hz, 1H), 7.69 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H).

**實例 186** : (S)-4-胺基-5-(環丙基甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



608

按實例 111 製自 2-胺磺醯基胺基-6-(環丙基甲氧基)苯甲脞(實例 186a), 49.4%產率。熔點 : 246-247°C。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.39 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 4.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.60 (dd,  $J = 8.4, 0.8$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.99 (br d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.41 (br d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 10.96 (br s, 1H). MS 268 ( $MH^+$ ).

**實例 186a** : 2-胺磺醯基胺基-6-(環丙基甲氧基)苯甲脞 :

按實例111a製自2-胺基-6-(環丙基甲氧基)苯甲腈(實例186b)，87.5%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.18 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 3.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H), 7.37 (t, 8.0 Hz, 1H). MS 268 (MH<sup>+</sup>).

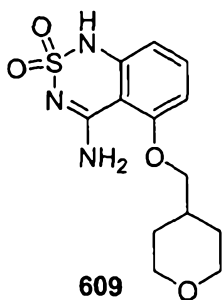
**實例186b**：2-胺基-6-(環丙基甲氧基)苯甲腈：

按實例111b製自2-(環丙基甲氧基)-6-苯甲腈(實例186c)，100%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.35 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 3.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.98 (br s, 2H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 7.17 (t, 8.8 Hz, 1H) MS 189 (MH<sup>+</sup>).

**實例186c**：2-(環丙基甲氧基)-6-苯甲腈：

按實例111c製自2,6-二硝基苯甲腈與環丙基甲醇，90%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.40 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 4.14 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.9 (m, 2H).

**實例187**：4-胺基-5-(甲氧基四氫-2H-咪喃-4-基)-1H-苯并[c][1,2,6]嘓二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(四氫-2H-咪喃-4-基)苯甲腈(實例187a)，92%產率，為乳黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (m, 4H), 1.63 (br m, 4H), 3.31 (br m, 2H), 3.86 (br m, 2H), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (br, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.90 (br, 1H). MS 312 (MH<sup>+</sup>).

**實例187a**：2-胺磺醯基胺基-6-(四氫-2H-咪喃-4-基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-((四氫-2H-咪喃-4-基)甲氧基)苯甲腈(實例187b)，51%產率，為橘色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.35 (m, 2H), 1.66 (br, 2H), 2.01 (br, 1H), 3.32 (br, 2H), 3.87 (br m, 2H), 3.96 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (br s, 2H), 7.52 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.44 (br s, 1H).

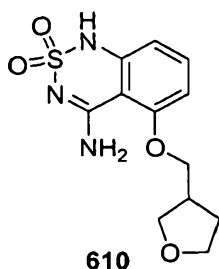
**實例187b**：2-胺基-6-((四氫-2H-咪喃-4-基)甲氧基)苯甲腈

按實例111b製自2-硝基-6-((四氫-2H-咪喃-4-基)甲氧基)苯甲腈(實例187c)，80%產率，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.97 (br, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 5.97 (s, 2H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H).

**實例187c**：2-硝基-6-((四氫-2H-咪喃-4-基)甲氧基)苯甲腈：

在-78°C及氮氣下，於四氫咪喃-4-甲醇(782毫克，6.73毫莫耳)在THF (25毫升)中之溶液內，慢慢添加己烷中之1.38M nBuLi (4.13毫升，5.70毫莫耳)。在一小時之時，添加2,6-二硝基苯甲腈(1.00克，5.18毫莫耳)在THF (25毫升)中之溶液。將反應物於N<sub>2</sub>及室溫下攪拌過夜，然後以水(100毫升)使反應淬滅。藉過濾收集沉澱物，以提供2-硝基-6-((四氫-2H-咪喃-4-基)甲氧基)苯甲腈(1.13克，83%)，為淡褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (m, 2H), 2.06 (br, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89-7.85 (m, 2H).

**實例188**：4-胺基-5-(甲氧基四氫呋喃-3-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(甲氧基四氫呋喃-3-基)苯甲腈(實例188a)，26%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.64 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H), MS 298 (MH<sup>+</sup>).

**實例188a**：2-胺磺醯基胺基-6-(甲氧基四氫呋喃-3-基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例188b)，14%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.62 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

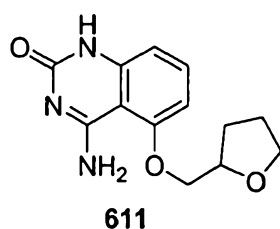
**實例188b**：2-胺基-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲腈：

按實例111b製自2-硝基-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例188c)，99%產率，為金褐色油。MS 219 (MH<sup>+</sup>).

**實例188c**：2-硝基-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯甲腈：

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲腈與3-羥甲基四氫呋喃，48%產率，為橘紅色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.68 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H).

**實例189**：4-胺基-5-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)喹啉-2(1H)-酮



按實例111製自N-(2-氰基-3-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯胺甲醯基)



苯甲醯胺(實例189a), 39%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d-DMSO)  $\delta$  1.65 (br m, 1H), 1.85 (br m, 2H), 1.99 (br m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

**實例189a**: N-(2-氰基-3-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例146a製自2-胺基-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯甲腈(實例189b), 45%產率, 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d-DMSO)  $\delta$  1.98-1.74 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 3H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.51 (m, 4H).

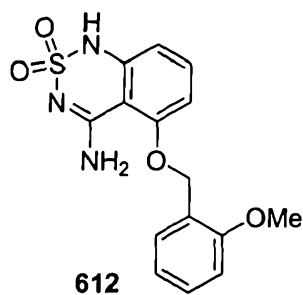
**實例189b**: 2-胺基-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯甲腈

按實例111b製自2-硝基-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯甲腈(實例189c), 92%產率, 為淡藍色透明油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  1.97-1.68 (m, 4H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 6.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H).

**實例189c**: 2-硝基-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯甲腈:

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲腈與四氫呋喃甲醇, 68%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  2.10-1.70 (m, 7H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 3H), 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H).

**實例190**: 4-胺基-5-(2-甲氧基苄氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(4-甲氧基苄氧基)苯甲腈(實例190a)，85%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.81 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46- 7.42 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.96 (s, 1H). MS 334 (MH<sup>+</sup>).

**實例190a**：2-胺磺醯基胺基-6-(2-甲氧基苄氧基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯甲腈(實例190b)，23%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 3.80 (s, 3H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 5H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 11.20 (s, 1H).

**實例190b**：2-胺基-6-(2-甲氧基苄氧基)苯甲腈

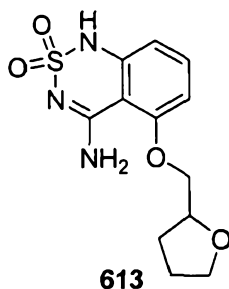
按實例111b製自2-硝基-6-(2-甲氧基苄氧基)苯甲腈(實例190c)，56%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.79 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.30-6.26 (m, 2H), 7.06-6.94 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.54 (s, 1H).

**實例190c**：2-硝基-6-(2-甲氧基苄氧基)苯甲腈

按實例111c製自2,6-二硝基苯甲腈與2-甲氧基苯甲醇，58%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.82 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.99 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H).

**實例191**：4-胺基-5-(甲氧基四氫呋喃-2-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二

吡-2,2-二氧化物

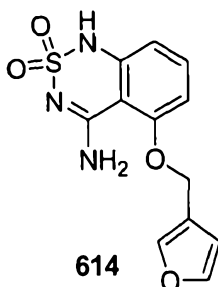


按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(甲氧基四氫呋喃-2-基)苯甲腈(實例191a)，100%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.65 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.98 (m, 1H) 4.25 (m, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

實例191a：2-胺磺醯基胺基-6-(甲氧基四氫呋喃-2-基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)苯甲腈(實例189b)，79%產率，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.02-1.68 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 4.20-4.03 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.34 (br s, 1H).

實例192：4-胺基-5-(呋喃-3-基甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(呋喃-3-基甲氧基)苯甲腈(實例192a)，45%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.11 (s, 2H), 6.54 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.23 (s,

1H), 10.90 (s, 1H). MS 294 (MH<sup>+</sup>).

**實例192a**：2-胺磺醯基胺基-6-(呋喃-3-基甲氧基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-(呋喃-3-基甲氧基)苯甲腈(實例192b)，57%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 5.04 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 10.91 (s, 1H).

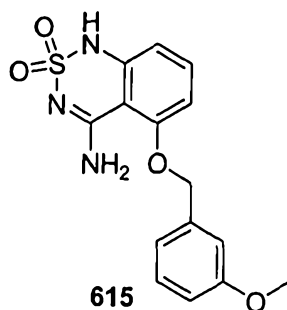
**實例192b**：2-胺基-6-(呋喃-3-基甲氧基)苯甲腈

按實例111b製自2-硝基-6-(呋喃-3-基甲氧基)苯甲腈(實例192c)，21%產率，為淡黃色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 4.92 (s, 2H), 6.31-6.26 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).

**實例192c**：2-硝基-6-(呋喃-3-基甲氧基)苯甲腈。

按實例111c製自2,6-二硝基苯甲腈與3-呋喃甲醇，100%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 5.27 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.91-7.84 (m, 4H).

**實例193**：4-胺基-5-(3-甲氧基苄氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲氧基苄氧基)苯甲腈(實例193a)，54%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 3.74 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0

Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H). MS 334 (MH<sup>+</sup>).

**實例193a**：2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲氧基苄氧基)苯甲脞

按實例111a製自2-胺基-6-(3-甲氧基苄氧基)苯甲脞(實例193b)，17%產率，為白色固體。MS 334 (MH<sup>+</sup>)。

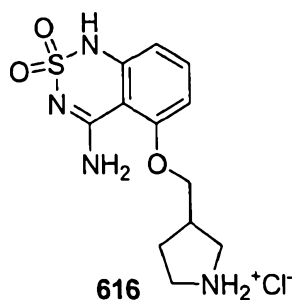
**實例193b**：2-胺基-6-(3-甲氧基苄氧基)苯甲脞

於2-硝基-6-(3-甲氧基苄氧基)苯甲脞(實例193c) (480毫克，1.69毫莫耳)在5:1丙酮：水(9毫升)中之混合物內，添加鋅(552毫克，8.44毫莫耳)與氯化銨(911毫克，16.9毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌30分鐘，然後過濾，及濃縮。使殘留物藉急驟式層析純化(55:45 EtOAc：己烷)，以提供2-胺基-6-(苄氧基)苯甲脞(337毫克，78%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 3.73 (s, 3H), 5.04 (s, 1H), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.55 (s, 1H)。

**實例193c**：2-(3-甲氧基苄氧基)-6-硝基苯甲脞

按實例111c製自2,6-二硝基苯甲脞與3-甲氧基苯甲醇，83%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d-DMSO) δ 3.75 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.93-7.87 (m, 2H)。

**實例194**：氯化4-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)吡咯鎓



按實例166製自3-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(實例194a)，27%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.94-2.74 (m, 3H), 3.79 (m, 2H), 6.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H).

**實例194a**：3-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

按實例111製自3-((2-氟基-3-(胺磺醯基甲基)苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(實例194b)，94%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.37 (s, 9H), 1.66 (br m, 1H), 1.97 (br m, 1H), 2.78 (br m, 1H), 3.48-3.20 (br m, 4H), 4.12 (br m, 2H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

**實例194b**：3-((2-氟基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

按實例111a製自3-((3-胺基-2-氟基苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(實例194c)，47%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.37 (s, 9H), 1.70 (br, 1H), 1.97 (br, 1H), 2.63 (br, 1H), 3.47-2.98 (br m, 4H), 4.08 (br m, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.54 (t, J = 8.0, 1H), 9.48 (br s, 1H).

**實例194c**：3-((3-胺基-2-氟基苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

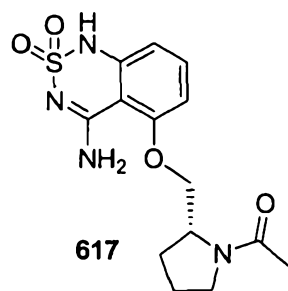
按實例111b製自((2-氟基-3-硝基苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(實例194d)，100%產率，為透明油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.37 (s, 9H), 1.69 (br, 1H), 1.96 (br, 1H), 2.59 (br, 1H), 3.07 (br, 1H), 3.23 (br, 1H), 3.35 (br, 1H), 3.40 (br, 1H), 3.96 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

**實例194d**：((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲腈與3-(羥甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯，69%產率，為黃色固體。MS 347 ( $MH^+$ ).

**實例195**：(R)-4-胺基-5-((1-乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例176製自(R)-2-胺基-6-((1-乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈(實例195a)，31%產率，為白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.90 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 4.09 (dd,  $J = 9.7, 6.1$  Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 9.8, 5.7$  Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 6.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H). MS 339 ( $MH^+$ ).

**實例195a**：(R)-2-胺基-6-((1-乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈

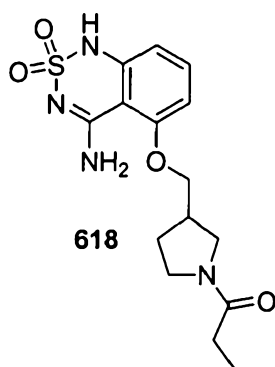
按實例111b製自(R)-2-((1-乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-6-硝基苯甲腈(實例195b)，77%產率，為透明漿液。MS 260 ( $MH^+$ ).

**實例195b**：(R)-2-((1-乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例176b製自氯化(R)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯鎓與

氯化乙醯，100%產率，為黃色漿液。MS 290 (MH<sup>+</sup>)。

**實例196：4-胺基-5-(甲氧基-3-四氫吡咯-1-丙醯基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-((1-丙醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例196a)，29%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.95 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.21 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.63-3.23 (m, 4H), 4.13 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 10.94 (s, 1H)。

**實例196a：2-胺磺醯基胺基-6-((1-丙醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈**

按實例111a製自2-胺基-6-((1-丙醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例196b)，27%產率，為白色固體。MS 353 (MH<sup>+</sup>)。

**實例196b：2-胺基-6-((1-丙醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈：**

按實例111b製自2-硝基-6-((1-丙醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例196c)，100%產率，為透明油。MS 274 (MH<sup>+</sup>)。

**實例196c：2-硝基-6-((1-丙醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈：**

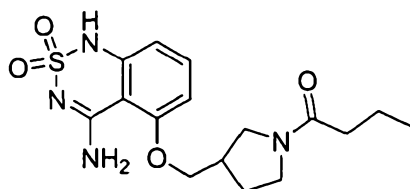
按實例176b製自2-硝基-6-(四氫吡咯-3-基甲氧基)苯甲腈鹽酸鹽(實例196d)與氯化丙醯，51%，為黃色固體。MS 304 (MH<sup>+</sup>)。

**實例196d：2-硝基-6-(四氫吡咯-3-基甲氧基)苯甲腈鹽酸鹽：**



按實例166製自((2-氨基-3-硝基苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(實例194d)，100%產率，為黃色固體。MS 248 (MH<sup>+</sup>)。

**實例197：4-氨基-5-(甲氧基-3-四氫吡咯-1-丁醯基)-1H-苯并[c][1,2,6]嘓二吡-2,2-二氧化物**



619

按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例197a)，73%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.48 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.64-3.23 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 10.94 (s, 1H)。

**實例197a：2-胺磺醯基胺基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈：**

按實例111a製自2-胺基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例197b)，19%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.48 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.13-1.64 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.75-2.53 (m, 2H), 3.65-3.18 (m, 4H), 4.09 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 9.45 (m, 1H)。

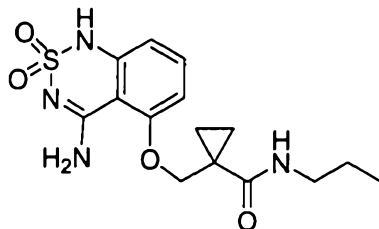
**實例197b：2-胺基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈：**

按實例111b製自2-硝基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例197c)，100%產率，為褐色油。MS 288 (MH<sup>+</sup>)。

**實例197c：2-硝基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-3-基)甲氧基)苯甲腈：**

按實例176b製自2-硝基-6-(四氫吡咯-3-基甲氧基)苯甲腈鹽酸鹽(實例196d)與氯化丁醯，100%產率，為橘色固體。MS 318 (MH<sup>+</sup>)。

**實例198：**(E)-4-胺基-5-(1-(丙基胺甲醯基)環丙基甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



620

按實例111製自1-((2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)甲基)-N-丙基環丙烷羧醯胺(實例198a)，94%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95 (寬廣s, 1H), 8.35 (寬廣s, 1H), 7.95 (寬廣s, 1H), 7.76 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.01 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.40 (六重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 0.88-0.95 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS 353 (MH<sup>+</sup>).

**實例198a：**1-((2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)甲基)-N-丙基環丙烷羧醯胺

按實例111a製自1-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基環丙烷羧醯胺(實例198b)與氯化胺磺醯，78%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (寬廣s, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.26 (寬廣s, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.04 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (六重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 1.08-1.14 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

**實例198b：**1-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基環丙烷羧醯胺於0°C及氮大氣下，將1-(羥甲基)-N-丙基環丙烷羧醯胺(實例198c)(0.67克，4.25毫莫耳)在無水THF (10毫升)中之溶液，以NaH (0.17克，

4.25毫莫耳，在礦油中之60%懸浮液)處理。將所獲得之混合物在0°C下攪拌10分鐘，並在室溫下，歷經30分鐘。然後，添加2-胺基-6-氟基苯甲腈(0.53克，3.86毫莫耳)在THF (5.0毫升)中之溶液，並將所獲得之混合在回流下加熱過夜。以飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20毫升)使冷混合物淬滅，且以EtOAc (3 x 50毫升)萃取。將合併之萃液以鹽水洗滌，以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析，使用梯度液己烷→己烷/EtOAc (4:6)純化，獲得0.75克(71%)標題化合物，為黃色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.51 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.97 (寬廣s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.04 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.43 (六重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.78-0.86 (m, 5H).

**實例198c**：1-(羥甲基)-N-丙基環丙烷羧醯胺

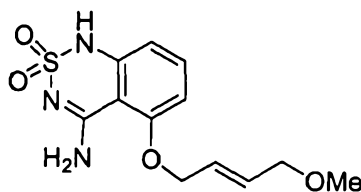
在室溫下，於1-(丙基胺甲醯基)環丙烷羧酸乙酯(實例198d) (1.65克，8.27毫莫耳)在EtOH (70毫升)中之溶液內，添加NaBH<sub>4</sub>(0.97克，25.64毫莫耳)。將所獲得之混合物在室溫下攪拌2天，以1.5M HCl使反應淬滅，及在減壓下濃縮。將已濃縮之混合物以EtOAc (4 x 70毫升)萃取，以飽和NaHCO<sub>3</sub>與鹽水洗滌合併之萃液，且以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用溶劑梯度液己烷→己烷/EtOAc (1:9)純化，提供1.14克(88%)產物，為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.49 (寬廣s, 1H), 5.09 (寬廣s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.05 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.41 (六重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 0.86-0.91 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.55-0.60 (m, 2H).

**實例198d**：1-(丙基胺甲醯基)環丙烷羧酸乙酯

在氮大氣下，於1-(乙氧羰基)環丙烷羧酸(Wheeler, T. N.; Ray, J. A. *合成通信期刊(Synthetic Communications)* **1988**, *18*(2), 141) (1.52克，9.62毫莫耳)與正-丙基胺(0.63克，10.58毫莫耳)在無水DMF (65毫升)

中之溶液內，在室溫下，添加 $\text{NaHCO}_3$ (4.04克，48.11毫莫耳)、 $N$ -(3-二甲胺基丙基)- $N'$ -乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(2.21克，11.54毫莫耳)及1-羥基苯并三唑水合物(1.77克，11.54毫莫耳)。於室溫下攪拌過夜後，使混合物於水(100毫升)與EtOAc(300毫升)之間作分液處理。分離有機相，以水與鹽水洗滌，及以無水 $\text{MgSO}_4$ 脫水乾燥。蒸發濾液，獲得1.65克(86%)粗產物，將其使用於下一步驟無需純化。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.33 (寬廣s, 1H), 4.08 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.07 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.43 (六重峰,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.31 (s, 4H), 1.17 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**實例199：**(*E*)-4-胺基-5-(4-甲氧基丁-2-烯基氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



621

按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(4-甲氧基丁-2-烯基氧基)苯甲脞(實例199a)，91%產率，為白色固體。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.94 (寬廣s, 1H), 8.34 (寬廣s, 1H), 7.90 (寬廣s, 1H), 7.45 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.88-6.02 (m, 2H), 4.75-4.81 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 3.22 (s, 3H). MS 298 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例199a：**2-胺磺醯基胺基-6-(4-甲氧基丁-2-烯基氧基)苯甲脞

按實例111a製自(*E*)-2-胺基-6-(4-甲氧基丁-2-烯基氧基)苯甲脞(實例199b)，93%產率，為白色固體。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.46 (寬廣s, 1H), 7.56 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.26 (寬廣s, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.84-6.00 (m, 2H), 4.68-4.76 (m, 2H), 3.89-3.95 (m, 2H), 3.23 (s, 3H).

**實例199b**：(E)-2-胺基-6-(4-甲氧基丁-2-烯基氧基)苯甲腈

在室溫下，於(E)-2-(4-甲氧基丁-2-烯基氧基)-6-硝基苯甲腈(實例199c) (0.25克，1.00毫莫耳)在AcOH·EtOH及水之混合物(33毫升，1:1:1)中之溶液內，添加鐵粉(0.56克，10.00毫莫耳)。將所獲得之混合物在室溫下攪拌20分鐘，然後再加熱至50°C，歷經15分鐘，並使其冷卻。使此懸浮液在減壓下濃縮；將殘留物以水(50毫升)處理，並以EtOAc (4 x 50毫升)萃取。將合併之萃液以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液與鹽水洗滌，及以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，並使殘留物藉矽膠急驟式層析，使用梯度液己烷→己烷/EtOAc (1:1)純化，獲得0.19克(86%)標題化合物，為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (寬廣s, 2H), 5.82-5.96 (m, 2H), 4.56-4.62 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 3.23 (s, 3H).

**實例199c**：(E)-2-(4-甲氧基丁-2-烯基氧基)-6-硝基苯甲腈

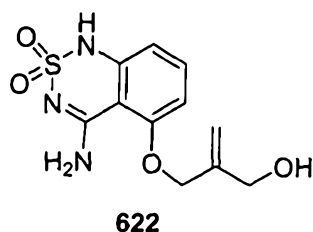
在氮大氣下，於(E)-2-(4-羥基丁-2-烯基氧基)-6-硝基苯甲腈(實例199d) (0.50克，2.13毫莫耳)與2,6-二-第三-丁基-4-甲基吡啶(2.18克，10.65毫莫耳)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15.0毫升)中之溶液內，在室溫下，添加四氟硼酸三甲基鎗(1.58克，10.65毫莫耳)。於室溫下1小時後，以水(50毫升)使反應淬滅，並以EtOAc (4 x 50毫升)萃取。將合併之萃液以水、1.5M HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液及鹽水洗滌，並以無水MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用溶劑梯度液己烷→己烷/EtOAc (3:7)純化，獲得0.25克(72%)標題化合物，為黃色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.84-7.92 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 1H), 5.82-6.03 (m, 2H), 4.82-4.88 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 3.21 (s, 3H).

**實例199d**：(E)-2-(4-羥基丁-2-烯基氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例166d製自(E)-丁-2-烯-1,4-二醇(Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627)，30%產率，為黃

色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83-7.94 (m, 2H), 7.67- 7.74 (m, 1H), 5.97-6.07 (m, 1H), 5.78-5.89 (m, 1H), 4.80-89 (m, 3H), 3.94-4.02 (m, 2H).

**實例200: 4-胺基-5-(2-(羥甲基)烯丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物**



按實例111製自醋酸2-((2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)甲基)丙烯酸酯(實例200a), 44%產率, 為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.95 (寬廣s, 1H), 8.34 (寬廣s, 1H), 8.01 (寬廣s, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.14 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.03 (d, J = 5.2 Hz, 2H). MS 284 (MH<sup>+</sup>).

**實例200a:** 醋酸2-((2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)甲基)丙烯酸酯

按實例111a製自醋酸2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)丙烯酸酯(實例200b), 87%產率, 為白色固體。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.50 (寬廣s, 1H), 7.57 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (寬廣s, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 (寬廣s, 1H), 5.33 (寬廣s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.05 (s, 3H).

**實例200b:** 醋酸2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)丙烯酸酯

按實例199b製自醋酸2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)丙烯酸酯(實例200c), 76%產率, 為黃色油。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.03 (寬廣s, 2H), 5.34-5.38 (m, 1H), 5.28-5.31 (m, 1H), 4.61 (s, 4H), 2.05 (s,

3H).

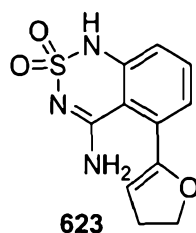
**實例 200c**：醋酸 2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)丙烯酸酯

在氮大氣下，於 2-(2-(羥甲基)烯丙氧基)-6-硝基苯甲腈(實例 200d) (0.40 克, 1.73 毫莫耳)、4-二甲胺基吡啶(0.21 克, 1.73 毫莫耳)及吡啶(0.68 克, 8.64 毫莫耳)在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 毫升) 中之溶液內，在  $0^\circ\text{C}$  下，添加  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.53 克, 5.19 毫莫耳)。於  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 10 分鐘後，將混合物在室溫下攪拌過夜。以 EtOAc (100 毫升) 稀釋反應混合物，以 1.5M HCl、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液及鹽水洗滌，且以  $\text{MgSO}_4$  脫水乾燥。蒸發濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用溶劑梯度液己烷→己烷/EtOAc (3:7) 純化，提供 0.40 克 (84%) 標題化合物，為黃色固體。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.95 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.91 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.43-5.46 (m, 1H), 5.36-5.40 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.05 (s, 3H).

**實例 200d**：2-(2-(羥甲基)烯丙氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例 166d 製自 2,6-二硝基苯甲腈與 2-亞甲基丙烷-1,3-二醇，55% 產率，為白色固體。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.93 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.89 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 5.23-5.29 (m, 2H), 5.03 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.06 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H).

**實例 201**：4-胺基-5-(4,5-二氫呋喃-2-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例 111 製自 2-胺磺醯基胺基-6-(4,5-二氫呋喃-2-基)苯甲腈(實例 201a)，31% 產率，為白色固體。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$

2.75-2.81 (m, 2H), 4.43 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 5.35-5.36 (m, 1H), 7.07 (dd,  $J = 1.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 8.2-8.4 (寬廣s, 1H), 11.09 (s, 1H). MS 266 ( $MH^+$ ).

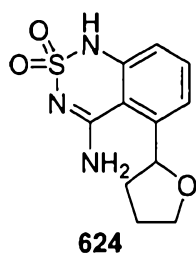
**實例201a**：2-胺磺醯基胺基-6-(4,5-二氫呋喃-2-基)苯甲脞

按實例111a製自2-胺基-6-(4,5-二氫呋喃-2-基)苯甲脞(實例201b)，19%產率，為白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.82-2.88 (m, 2H), 4.45 (t,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 5.89 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 9.42 (s, 1H). MS 266 ( $MH^+$ ).

**實例201b**：2-胺基-6-(4,5-二氫呋喃-2-基)苯甲脞

使2-胺基-6-溴基苯甲脞(0.75克，3.81毫莫耳)、(4,5-二氫呋喃-2-基)三甲基錫烷(Menez, P ; Fargeas, V. ; Poisson, J. ; Ardisson, J. ; Lallemand, J.-Y. ; Pancrazi, A. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35(42), 7767) (1.02克，4.38毫莫耳)及鈹肆(三苯膦) (0.33克，0.28毫莫耳)，在甲苯(10.0毫升)中，於氮氣下回流1.5小時。添加飽和氯化銨(12毫升)與氫氧化銨(4毫升)，並以EtOAc萃取混合物。於真空下濃縮有機層，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用35% EtOAc/己烷純化，獲得0.48克(68%)標題化合物，為黃色油。 $^1H$  NMR (400 MHz, 丙酮- $d_6$ )  $\delta$  2.78-2.83 (m, 2H), 4.40 (t,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 5.76 (t,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 6.77-6.80 (m, 2H), 7.28 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H). MS 187 ( $MH^+$ ).

**實例202**：4-胺基-5-(四氫呋喃-2-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



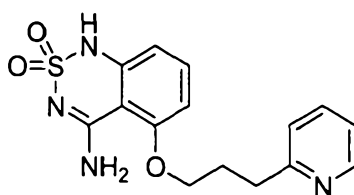


按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(四氫呋喃-2-基)苯甲腈(實例202a)，52%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94-2.05 (m, 3H), 2.21-2.28 (m, 1H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 5.23-5.27 (m, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.9-8.5 (寬廣, 2H), 10.94 (s, 1H). MS 268 (MH<sup>+</sup>).

**實例202a**：2-胺磺醯基胺基-6-(四氫呋喃-2-基)苯甲腈

使2-胺基-6-(4,5-二氫呋喃-2-基)苯甲腈(實例202b) (0.24克，1.28毫莫耳)、10% Pd/C (0.24克)及甲酸銨(2.40克，38.1毫莫耳)，在MeOH (25毫升)中，於氮氣下回流1.5小時。濾出不溶性固體，並拋棄，且在真空下移除溶劑。使所形成之殘留物溶於EtOAc中，以飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>與鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及在真空下濃縮。使殘留物溶於無水DMA (2.0毫升)中，並以氯化胺磺醯(0.11克，0.97毫莫耳)處理。將反應混合物於氮氣下攪拌30分鐘，以水(5.0毫升)使反應淬滅，且以EtOAc (3 x 50毫升)萃取。使合併之萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及在真空下濃縮。使粗產物藉矽膠預備-TLC，使用65% EtOAc/己烷純化，獲得45.0毫克(13%)標題化合物，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 1.71-1.78 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 5.08 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.6-6.8 (寬廣, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.62-7.63 (m, 2H), 8.22 (寬廣s, 1H). MS 268 (MH<sup>+</sup>).

**實例203**：4-胺基-5-(3-(吡啶-2-基)丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



625

按實例 111 製自 2-胺磺醯基胺基-6-(3-(吡啶-2-基)丙氧基)苯甲腈(實例 203a)，58%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.37 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 10.94 (寬廣s, 1H). MS 333 (MH<sup>+</sup>).

**實例 203a**：2-胺磺醯基胺基-6-(3-(吡啶-2-基)丙氧基)苯甲腈

按實例 111a 製自 2-胺基-6-(3-(吡啶-2-基)丙氧基)苯甲腈(實例 203b)，97%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.15 (五重峰, J = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 4H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.49 (寬廣s, 1H). MS 333 (MH<sup>+</sup>).

**實例 203b**：2-胺基-6-(3-(吡啶-2-基)丙氧基)苯甲腈

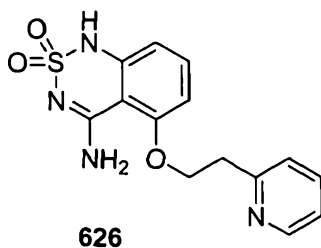
按實例 199b 製自 2-硝基-6-(3-(吡啶-2-基)丙氧基)苯甲腈(實例 203c)，85%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.12 (五重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 6.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H). MS 254 (MH<sup>+</sup>).

**實例 203c**：2-硝基-6-(3-(吡啶-2-基)丙氧基)苯甲腈

按實例 187c 製自 3-(吡啶-2-基)丙-1-醇、2,6-二硝基苯甲腈，86%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.21 (五重峰, J = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.48

(d,  $J = 4.8$  Hz, 1H). MS 284 ( $MH^+$ ).

**實例 204** : 4-胺基-5-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二  
 嘓-2,2-二氧化物



按實例 111 製自 2-胺磺醯基胺基-6-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)苯甲  
 腈(實例 204a), 22%產率, 為白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  
 $\delta$  3.29 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.46 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 6.59 (d,  $J = 8.0$  Hz,  
 1H), 6.75 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H),  
 7.75-7.80 (m, 1H), 8.33-8.52 (m, 3H), 10.91 (s, 1H). MS 319 ( $MH^+$ ).

**實例 204a** : 2-胺磺醯基胺基-6-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)苯甲腈

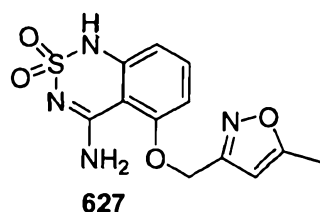
按實例 111a 製自 2-胺基-6-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)苯甲腈(實例  
 204b), 67%產率, 為白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.22 (t,  
 $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.48 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.14 (d,  
 $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.39 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.55 (t,  $J =$   
 $8.4$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 9.42 (s,  
 1H). MS 319 ( $MH^+$ ).

**實例 204b** : 2-胺基-6-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)苯甲腈

按實例 2b 製自 2-硝基-6-(2-(吡啶-2-基)丙氧基)苯甲腈(實例  
 221c), 60%產率, 為白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.18 (t,  
 $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.36 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.25 (d,  $J = 8.4$  Hz,  
 1H), 6.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H),  
 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 8.51 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H). MS  
 240 ( $MH^+$ ).

**實例204c**：2-硝基-6-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)苯甲腈

按實例187c製自2-(吡啶-2-基)乙醇與2,6-二硝基苯甲腈，82%產率，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.27 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.86-7.91 (m, 2H), 8.50-8.52 (m, 1H). MS 270 (MH<sup>+</sup>).

**實例205**：4-胺基-5-((5-甲基異噁唑-3-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物

按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-((5-甲基異噁唑-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例205a)，83%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.02 (s, 1H). MS 309 (MH<sup>+</sup>).

**實例205a**：2-胺磺醯基胺基-6-((5-甲基異噁唑-3-基)甲氧基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-((5-甲基異噁唑-3-基)甲氧基)苯甲腈(實例222b)，85%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.59 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H). MS 309 (MH<sup>+</sup>).

**實例205b**：2-胺基-6-((5-甲基異噁唑-3-基)甲氧基)苯甲腈

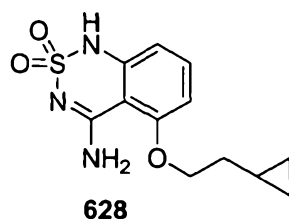
按實例199b製自2-((5-甲基異噁唑-3-基)甲氧基)-6-硝基苯甲腈(實例205c)，52%產率，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.42 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.07 (s, 2H), 6.31-6.33 (m, 2H), 6.37 (d, J = 8.4 Hz,

1H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H). MS 230 (MH<sup>+</sup>).

**實例 205c** : 2-((5-甲基異喹啉-3-基)甲氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例 187c 製自 (5-甲基異喹啉-3-基) 甲醇與 2,6-二硝基苯甲腈，86% 產率，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.43 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.38 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.91-7.98 (m, 2H). MS 260 (MH<sup>+</sup>).

**實例 206** : 4-胺基-5-(2-環丙基乙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例 111 製自 2-胺磺醯基胺基-6-(2-環丙基乙氧基) 苯甲腈 (實例 206a)，94% 產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.11-0.15 (m, 2H), 0.43-0.48 (m, 2H), 0.77-0.81 (m, 1H), 1.73 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.96 (s, 1H). MS 282 (MH<sup>+</sup>).

**實例 206a** : 2-胺磺醯基胺基-6-(2-環丙基乙氧基) 苯甲腈

按實例 111a 製自 2-胺基-6-(2-環丙基乙氧基) 苯甲腈 (實例 206b)，80% 產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.13-0.17 (m, 2H), 0.41-0.46 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 1H), 1.64 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.56 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 9.44 (s, 1H). MS 282 (MH<sup>+</sup>).

**實例 206b** : 2-胺基-6-(2-環丙基乙氧基) 苯甲腈

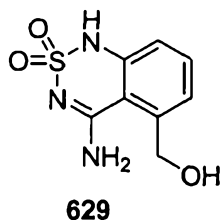
按實例 199b 製自 2-(2-環丙基乙氧基)-6-硝基苯甲腈 (實例 206c)，

90%產率，為黃色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.13-0.16 (m, 2H), 0.40-0.45 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 1H), 1.61 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H). MS 203 (MH<sup>+</sup>).

**實例206c**：2-(2-環丙基乙氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例187c製自2-環丙基乙醇與2,6-二硝基苯甲腈，85%產率，為黃色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.15-0.20 (m, 2H), 0.43-0.47 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 1H), 1.69 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H). MS 233 (MH<sup>+</sup>).

**實例207**：4-氨基-5-(羥甲基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自醋酸2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苄酯(實例207a)，53%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.60 (s, 2H), 6.62-6.63 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.33 (寬廣s, 1H), 8.86 (寬廣s, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 228 (MH<sup>+</sup>).

**實例207a**：醋酸2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苄酯

按實例111a製自醋酸3-胺基-2-氰基苄酯(實例207b)，90%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 2.09 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 6.76 (寬廣s, 2H), 7.38 (dd, J = 0.8, 7.2 Hz, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 8.40 (寬廣s, 1H). MS 270 (MH<sup>+</sup>).

**實例207b**：醋酸3-胺基-2-氰基苄酯

按實例199b製自醋酸2-氰基-3-硝基苄酯(實例207c)，84%產率，為

黃色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 2.10 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 1H). MS 191 (MH<sup>+</sup>).

**實例207c**：醋酸2-氰基-3-硝基苄酯

將醋酸酐(0.84毫升，8.87毫莫耳)添加至2-(羥甲基)-6-硝基苯甲腈(實例207d) (0.31克，1.77毫莫耳)、吡啶(0.86毫升，10.6毫莫耳)及DMAP (0.22克，1.77毫莫耳)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫升)中之溶液內，並在室溫下攪拌24小時。將混合物以AcOH (1M，20毫升)洗滌一次，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，濃縮，及在矽膠上藉層析，使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>純化，而得標題化合物，其量為0.36克(92%)，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.12 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H).

**實例207d**：2-(羥甲基)-6-硝基苯甲腈

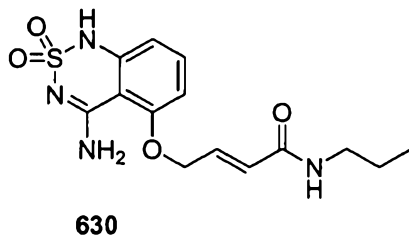
於-8°C下，將硼氫化鈉(92.0毫克，2.43毫莫耳)添加至2-甲醯基-6-硝基苯甲腈(實例207e) (0.86克，4.88毫莫耳)在MeOH (38毫升)與THF (38毫升)中之溶液內，並在該溫度下攪拌不超過30分鐘。以HCl (6M，4.88毫升)使反應淬滅，接著添加水(50毫升)與鹽水(50毫升)。將混合物以EtOAc萃取，使合併之萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗產物於矽膠上藉層析，使用溶劑梯度液CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>→CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (8:2)純化，而得標題化合物，其量為0.32克(37%)，將其直接使用於下一步驟中。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 0.4, 8.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H).

**實例207e**：2-甲醯基-6-硝基苯甲腈

於氮氣下，將1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(13.56毫升，102毫莫耳)添加至2-甲基-6-硝基苯甲腈(15.0克，92.5毫莫耳)在無水DMF (60毫

升)中之溶液內，並在130°C下加熱15小時。添加冰水(300毫升)，並藉過濾收集所形成之暗色深沉澱物，及在真空下乾燥。將磷酸鹽緩衝劑(pH 7, 350毫升)，接著NaIO<sub>4</sub>(40克, 187毫莫耳)添加至暗色沉澱物在THF中之溶液(350毫升)內，並於室溫下攪拌3小時。以EtOAc萃取混合物，將合併之萃液以鹽水洗滌，且以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥。濃縮濾液，及使殘留物於矽膠上藉層析，使用溶劑梯度液己烷→EtOAc純化獲得3.07克(19%)標題化合物，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H).

**實例 208：**(E)-4-胺基-5-(4-酮基-4-(丙胺基)丁-2-烯基氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自(E)-4-(2-氨基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)-N-丙基丁-2-烯醯胺(實例208a)，19%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 丙酮-d<sub>6</sub>) δ 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (六重峰, J = 7.6 Hz, 2H), 3.11-3.17 (m, 4H), 5.35 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.2-7.5 (寬廣s, 2H), 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (寬廣s, 1H), 9.5-10.5 (寬廣s, 1H). MS 339 (MH<sup>+</sup>).

**實例 208a：**(E)-4-(2-氨基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)-N-丙基丁-2-烯醯胺

按實例111a製自(E)-4-(3-胺基-2-氨基苯氧基)-N-丙基丁-2-烯醯胺(實例208b)，87%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.43 (六重峰, J = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (q, J = 6.8



Hz, 2H), 4.90 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 6.15 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.27 (寬廣 s, 2H), 7.57 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 9.52 (寬廣 s, 1H). MS 339 ( $MH^+$ ).

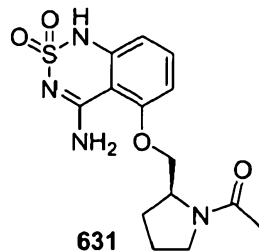
**實例 208b** : (E)-4-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N-丙基丁-2-烯醯胺

按實例 199b 製自 (E)-4-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-N-丙基丁-2-烯醯胺 (實例 208c), 73% 產率, 為黃色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.42 (六重峰,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.06 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.77-4.79 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 6.11-6.20 (m, 2H), 6.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.67-6.74 (m, 1H), 7.18 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H). MS 260 ( $MH^+$ ).

**實例 208c** : (E)-4-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-N-丙基丁-2-烯醯胺

使 (E)-4-溴-N-丙基丁-2-烯醯胺 (Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Johnson, D. M.; Pulman, D. A. *Pesticide Science* **1987** *18*(4) 229) (0.14 克, 0.70 毫莫耳)、2-羥基-6-硝基苯甲腈 (0.14 克, 0.88 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.39 克, 2.81 毫莫耳) 及 18-冠-6 醚 (0.11 克, 0.42 毫莫耳), 在丙酮 (6 毫升) 中回流 2 小時, 然後倒入冰水 (45 毫升) 中。藉過濾收集所形成之沉澱物, 獲得 0.16 克 (79%) 標題化合物, 為灰白色固體。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.42 (六重峰,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.06 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 5.07 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 6.16 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 8.11-8.14 (m, 1H).

**實例 209** : (S)-4-胺基-5-((1-乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-1H-苯并 [c][1,2,6] 嘧二吡-2,2-二氧化物



按實例176製自(S)-2-胺基-6-((1-乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲脞(實例209a), 10%產率, 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.93 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 10.0, 6.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H). MS 339 (MH<sup>+</sup>).

**實例209a** : (S)-2-胺基-6-((1-乙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲脞於氯化(S)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯錠(130毫克, 0.46毫莫耳) (實例209b)在THF (5毫升)中之懸浮液內, 添加Et<sub>3</sub>N (135微升, 0.97毫莫耳)與氯化乙醯(36微升, 0.50毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌18小時, 過濾, 並以EtOH (20毫升)稀釋。使所形成之溶液氫化(20巴), 使用10% Pd/C作為觸媒。於完成時, 使反應混合物濃縮, 以提供標題化合物(61毫克, 51%), 為透明漿液。MS 260 (MH<sup>+</sup>).

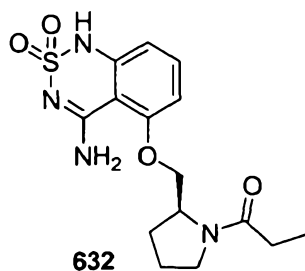
**實例209b** : 氯化(S)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯錠

按實例166製自(S)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(實例209c), 81%產率, 為灰白色固體。MS 248 (MH<sup>+</sup>-HCl).

**實例209c** : (S)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

按實例166d製自2,6-二硝基苯甲脞與(S)-2-(羥甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯, 89%產率, 為黃褐色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.40 (s, 9H), 1.81 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.33 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H).

實例 210：(S)-4-胺基-5-((1-丙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物

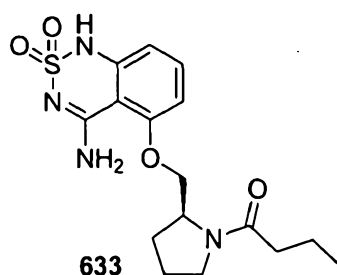


按實例 176 製自 (S)-2-胺基-6-((1-丙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈(實例 210a)，17% 產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.95 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 10.95 (br s, 1H). MS 353 (MH<sup>+</sup>).

實例 210a：(S)-2-胺基-6-((1-丙醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈

按實例 209a 製自氯化(S)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯鎓(實例 210b)與氯化丙醯，90% 產率，為透明漿液。MS 274 (MH<sup>+</sup>).

實例 211：(S)-4-胺基-5-((1-丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



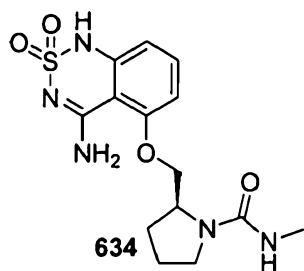
按實例 176 製自 (S)-2-胺基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈(實例 211a)，78% 產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.54 (q, J = 7.5 Hz), 1.94 (m, 4H), 2.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.43

(m, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 10.93 (br s, 1H). MS 367 (MH<sup>+</sup>).

**實例211a**：(S)-2-胺基-6-((1-丁醯基四氫吡咯-2-基)甲氧基)苯甲腈

按實例209a製自氯化(S)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯錠(實例209b)與氯化丁醯，90%產率，為白色固體。MS 288 (MH<sup>+</sup>)。

**實例212**：(S)-2-((4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)-N-甲基四氫吡咯-1-羧醯胺

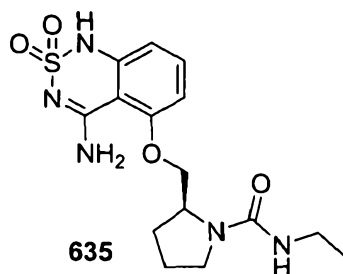


按實例176製自(S)-2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-甲基四氫吡咯-1-羧醯胺(實例212a)，30%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.89 (m, 4H), 2.60 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 354 (MH<sup>+</sup>).

**實例212a**：(S)-2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-甲基四氫吡咯-1-羧醯胺

按實例209a製自氯化(S)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯錠(實例209b)與異氰酸甲酯，53%產率，為白色固體。MS 275 (MH<sup>+</sup>)。

**實例213**：(S)-2-((4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)-N-乙基四氫吡咯-1-羧醯胺

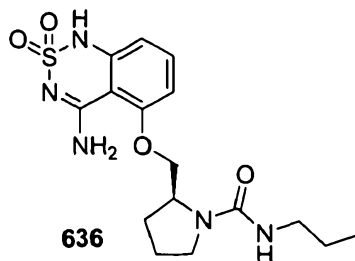


按實例276製自(S)-2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-乙基四氫吡咯-1-羧醯胺(實例213a)，68%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.03 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.90 (m, 4H), 3.08 (五重峰, J = 6.6 Hz, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 6.27 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 10.91 (s, 1H). MS 368 (MH<sup>+</sup>).

**實例213a:** (S)-2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-乙基四氫吡咯-1-羧醯胺。

按實例209a製自氯化(S)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯鎂(實例209b)與異氰酸乙酯，100%產率，為白色固體。MS 289 (MH<sup>+</sup>).

**實例214:** (S)-2-((4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物-5-基氧基)甲基)-N-丙基四氫吡咯-1-羧醯胺



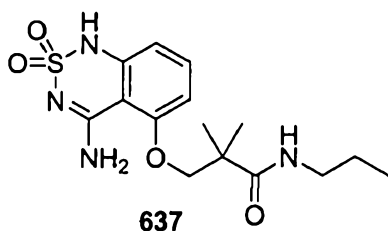
按實例276製自(S)-2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基四氫吡咯-1-羧醯胺(實例214a)，37%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.84 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.43 (六重峰, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 6.27 (d, J = 5.6 Hz,

1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 10.91 (s, 1H). MS 382 (MH<sup>+</sup>).

**實例214a:** (S)-2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基四氫吡咯-1-羧醯胺

按實例209a製自氯化(S)-2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)吡咯錠(實例209b)與異氰酸丙酯，100%產率，為白色固體。MS 303 (MH<sup>+</sup>).

**實例215:** 3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2',2'-二甲基-N-丙基丙醯胺



在室溫下，於3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基-N-丙基丙醯胺(18.52克，52.55毫莫耳)(實例215a)在EtOH (150毫升)中之經攪拌溶液內，添加NaOH溶液(2.0N，52.3毫升)。然後，使反應混合物回流2小時，直到反應藉TLC已完成為止。使溶液冷卻至0°C，並小心地以10%醋酸中和，且藉過濾收集沉澱物，及以水洗滌。使產物進一步藉由自EtOH/H<sub>2</sub>O (1:4)再結晶而純化，在真空下乾燥，而得標題化合物，為白色固體(13.5克，73%)。熔點：225-226°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.38 (m, 2H), 3.01 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). MS 355 (MH<sup>+</sup>).

**實例215a:** 3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基-N-丙基丙醯胺

在0°C及氨氣下，於3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基-N-丙基

丙醯胺(16.5克, 59.92毫莫耳)(實例215b)在DMA (50毫升)中之溶液內, 添加氯化胺磺醯(13.85克, 119.84毫莫耳)。然後, 將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌3小時, 接著以EtOAc稀釋, 以NaHCO<sub>3</sub>、鹽水連續洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得標題化合物, 為灰白色固體(18.52克, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.38 (m, 2H), 3.01 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H). MS 355 (MH<sup>+</sup>).

**實例215b**: 3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基-N-丙基丙醯胺

方法A: 於3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基-N-丙基丙醯胺(305毫克, 1.0毫莫耳)(實例215c)在EtOAc (20.0毫升)中之溶液內, 添加10% Pd/C (50毫克)。將此懸浮液於H<sub>2</sub>大氣及室溫下攪拌過夜。濾出Pd/C, 並以EtOAc洗滌。在減壓下濃縮濾液, 及使殘留物於矽膠上藉層析純化, 以己烷中之50% EtOAc溶離, 而得標題化合物(267毫克, 97%), 為白色固體。MS 276 (MH<sup>+</sup>).

方法B: 在0°C及氮氣下, 於3-羥基-2,2-二甲基-N-丙基丙醯胺(20.2克, 0.127莫耳)(實例215d)在無水THF (500毫升)中之溶液內, 以少量分次小心添加NaH (60%, 在礦油中, 7.64克, 0.191莫耳)。然後, 使反應混合物溫熱至室溫, 並於氮氣下攪拌1小時。於此溶液中, 在室溫下, 慢慢添加THF (100毫升)中之2-胺基-6-氟基苯甲腈(17.3克, 0.127莫耳), 並使反應混合物於氮氣下回流過夜, 接著冷卻至室溫, 以鹽水使反應淬滅, 且以EtOAc萃取(3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥, 蒸發, 及使殘留物自EtOAc/己烷結晶, 獲得化合物, 為白色固體(16.5克, 48%)。MS 276 (MH<sup>+</sup>).

**實例215c**: 3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基-N-丙基丙醯胺

在0°C及氮氣下, 於3-羥基-2,2-二甲基-N-丙基丙醯胺(1.59克, 10.0

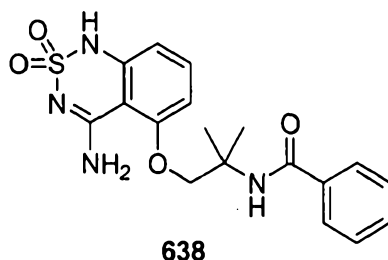
毫莫耳) (實例215d)在無水THF (30毫升)中之溶液內，以少量分次小心添加NaH (60%，在礦油中，400毫克，10.0毫莫耳)。將反應混合物在0℃及氮氣下攪拌2小時。於此溶液中，添加2,6-二硝基苯甲腈(1.93克，10.0毫莫耳)，並將反應溶液於氮氣下，在0℃-室溫下攪拌過夜。以鹽水使反應混合物淬滅，且以EtOAc萃取(3x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。於蒸發溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之60% EtOAc溶離，而得標題化合物，為淡黃色固體(2.21克，72%)。MS 306 (MH<sup>+</sup>)。

**實例215d：3-羥基-2,2-二甲基-N-丙基丙醯胺**

方法A：將3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯(2.64克，20毫莫耳)與正-丙基胺(1.81克，30毫莫耳)之溶液，在微波下，於190℃下加熱10小時。在真空下移除過量胺，而得標題化合物，為無色油(3.18克，100%)。MS 160 (MH<sup>+</sup>)。

方法B：在室溫及氮氣下，於3-羥基-2,2-二甲基丙酸(20.0克，0.169莫耳)、丙胺(15.3毫升，0.186莫耳)及HOBt (25.1克，0.186莫耳)在無水二氯甲烷(500毫升)中之溶液內，添加EDCI (35.6克，0.186毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。以鹽水使反應淬滅，且以EtOAc萃取(8x)。將合併之有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、稀HCl、鹽水洗滌，及以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。在減壓下蒸發溶劑，獲得標題化合物，為無色油(19.2克，71%)。MS 160 (MH<sup>+</sup>)。

**實例216：N-(1-(4-氨基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2'-甲基丙-2'基)苯甲醯胺**





按實例215製自N-(1-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺(實例216a)，93%產率，為白色固體。熔點：235-236°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.47 (s, 6H), 4.38 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.51 (m, 4H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.97 (s, 1H). MS 389 (MH<sup>+</sup>).

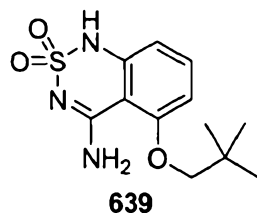
**實例216a**：N-(1-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺

按實例215a製自N-(1-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺(實例216b)，98%產率，為白色固體。MS 389 (MH<sup>+</sup>).

**實例216b**：N-(1-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺  
按實例215b (方法A)製自N-(1-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺(實例216c)，96%產率，為白色固體。MS 310 (MH<sup>+</sup>).

**實例216c**：N-(1-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺  
按實例215c製自N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)苯甲醯胺(Boyd, R.N.; Hansen, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5896)與2,6-二硝基苯甲腈，91%產率，為淡黃色固體。MS 340 (MH<sup>+</sup>).

**實例217**：5-(新戊氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例215製自2-胺磺醯基胺基-6-(新戊氧基)苯甲腈(實例217a)，73%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.01 (s, 9H), 3.86 (s, 2H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.99 (s, 1H). MS 284 (MH<sup>+</sup>).

**實例217a**：2-胺磺醯基胺基-6-(新戊氧基)苯甲腈

按實例215a製自2-胺基-6-(新戊氧基)苯甲腈(實例217b)，92%產率。MS 284 (MH<sup>+</sup>)。

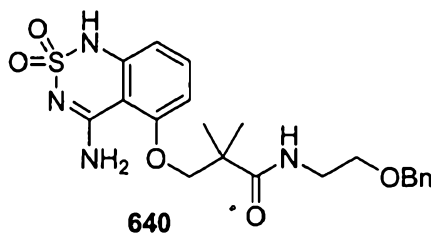
**實例217b**：2-胺基-6-(新戊氧基)苯甲腈

按實例215b (方法A)製自2-(新戊氧基)-6-硝基苯甲腈(實例217c)，96%產率。MS 205 (MH<sup>+</sup>)。

**實例217c**：2-(新戊氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自2,2-二甲基丙-1-醇與2,6-二硝基苯甲腈，80%產率。MS 235 (MH<sup>+</sup>)。

**實例218**：3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-N-(2''-(苄氧基)乙基)-2',2'-二甲基丙醯胺



按實例215製自3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-N-(2-(苄氧基)乙基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例218a)，92%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (s, 6H), 3.26 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.28 (m, 4H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). MS 447 (MH<sup>+</sup>)。

**實例218a**：3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-N-(2-(苄氧基)乙基)-2,2-二甲基丙醯胺

按實例215a製自3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N-(2-(苄氧基)乙基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例218b)，100%產率。MS 447 (MH<sup>+</sup>)。

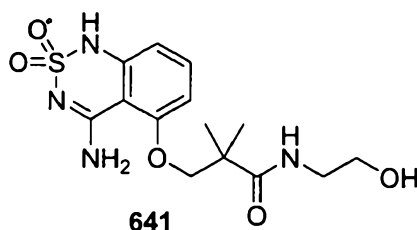
**實例218b**：3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N-(2-(苄氧基)乙基)-2,2-二甲基-丙醯胺

按實例215b (方法B)製自N-(2-(苄氧基)乙基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺(實例218c)與2-胺基-6-氟基苯甲腈，82%產率。MS 368 (MH<sup>+</sup>).

**實例218c：N-(2-(苄氧基)乙基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺**

在室溫及氮氣下，於3-羥基-2,2-二甲基丙酸(2.36克，20毫莫耳)、2-(苄氧基)乙胺(3.02克，20毫莫耳)及HOBt (2.71克，20毫莫耳)在無水二氯甲烷(100毫升)中之溶液內，添加EDCI (3.82克，20毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。以鹽水使反應淬滅，且以EtOAc萃取(3x)。將合併之有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、稀HCl、鹽水洗滌，及以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。於蒸發溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之40% EtOAc溶離，而得標題化合物，為無色油(4.89克)，97%產率。MS 252 (MH<sup>+</sup>).

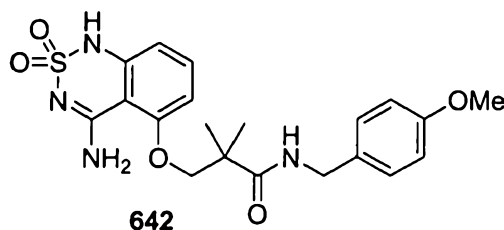
**實例219：3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-N-(2''-羥乙基)-2',2'-二甲基丙醯胺**



於3-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2,2-二氧化物-N-(2''-(苄氧基)乙基)-2',2'-二甲基丙醯胺(實例218，112毫克，0.25毫莫耳)在EtOAc/EtOH/THF (1:1:1，20.0毫升)中之溶液內，添加10% Pd/C (50毫克)。並將此懸浮液於H<sub>2</sub>大氣及室溫下攪拌2小時。濾出Pd/C，且以MeOH洗滌。在減壓下濃縮濾液，及使殘留物藉由自EtOH再結晶而純化，而得標題化合物，為白色固體(81毫克)，90%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (s, 6H), 3.11 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H),

7.93 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). MS 357 (MH<sup>+</sup>).

**實例 220**：3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-N-(4''-甲氧基苄基)-2',2'-二甲基丙醯胺



按實例215製自3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-N-(4-甲氧基苄基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例220a)，92%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.21 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H). MS 433 (MH<sup>+</sup>).

**實例 220a**：3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-N-(4-甲氧基苄基)-2,2-二甲基丙醯胺

按實例215a製自3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N-(4-甲氧基苄基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例220b)，100%產率。MS 433 (MH<sup>+</sup>).

**實例 220b**：3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N-(4-甲氧基苄基)-2,2-二甲基-丙醯胺

在0°C下，於3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-N-(4-甲氧基苄基)-2,2-二甲基-丙醯胺(1.15克，3.0毫莫耳)(實例220c)在二乙二醇二甲醚(30毫升)中之溶液內，逐滴添加SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O(2.03克，9.0毫莫耳)在濃HCl(15毫升)中之溶液。然後，將反應混合物於0°C下再攪拌1小時。在0°C下，以2N NaOH使反應溶液中和，且以EtOAc萃取(2x)。將合併之有機層以鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。於蒸發溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之50% EtOAc溶離，而得標題化合物，為白色固

體(0.91克)，86%產率。MS 354 (MH<sup>+</sup>)。

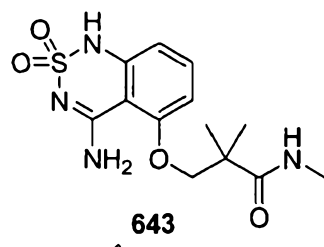
**實例220c**: 3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-N-(4-甲氧基苄基)-2,2-二甲基-丙醯胺

按實例215c製自3-羥基-N-(4-甲氧基苄基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例220d)與2,6-二硝基苯甲腈，95%產率，為淡黃色固體。MS 384 (MH<sup>+</sup>)。

**實例220d**: 3-羥基-N-(4-甲氧基苄基)-2,2-二甲基丙醯胺

按實例4c製自3-羥基-2,2-二甲基丙酸與4-甲氧基苄胺，97%產率，為白色固體。MS 238 (MH<sup>+</sup>)。

**實例221**: 3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-N,2,2'-三甲基丙醯胺



按實例215製自3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-N,2,2-三甲基丙醯胺(實例221a)，62%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (s, 6H), 2.58 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). MS 327 (MH<sup>+</sup>)。

**實例221a**: 3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-N,2,2-三甲基丙醯胺

按實例215a製自3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N,2,2-三甲基丙醯胺(實例221b)，69%產率。MS 327 (MH<sup>+</sup>)。

**實例221b**: 3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N,2,2-三甲基丙醯胺

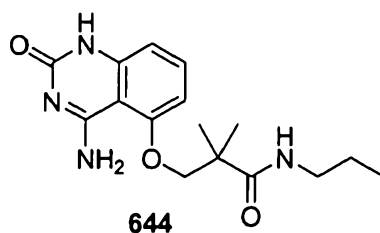
按實例215b (方法A)製自3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-N,2,2-三甲基丙醯胺(實例221c)，95%產率，為白色固體。MS 248 (MH<sup>+</sup>)。

**實例221c**：3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-N,2,2-三甲基丙醯胺

按實例215c製自3-羥基-N,2,2-三甲基丙醯胺(實例221d)與2,6-二硝基苯甲腈，77%產率，為淡黃色固體。MS 378 (MH<sup>+</sup>).

**實例221d**：3-羥基-N,2,2-三甲基丙醯胺

按實例215d製自3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯與甲胺，51%產率。MS 132 (MH<sup>+</sup>).

**實例222**：3-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-5-基氧基)-2,2-二甲基-N-丙基丙醯胺

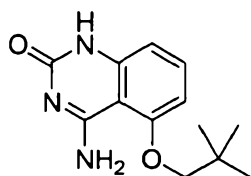
將N-(2-氰基-3-(2,2-二甲基-3-酮基-3-(丙胺基)丙氧基)-苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例222a) (141毫克，0.3毫莫耳)與NaOH (2N，0.3毫升)在EtOH (5毫升)中之溶液，於氮氣及100°C下攪拌2小時。於冷卻至室溫後，過濾透明反應溶液，並以10% AcOH小心地使濾液中和，且在0°C下激烈攪拌。藉過濾收集所形成之沉澱物，以水，接著以水中之20% EtOH洗滌，獲得最後產物(81毫克)，76%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.33-1.41 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 10.60 (s, 1H). MS 319 (MH<sup>+</sup>).

**實例222a**：N-(2-氰基-3-(2,2-二甲基-3-酮基-3-(丙胺基)丙氧基)苯基-胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例146a製自3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基-N-丙基-丙醯胺(實例215b方法A)與異氰酸苯甲醯酯，85%產率，為白色固體。MS

423 (MH<sup>+</sup>).

**實例223**：4-氨基-5-(新戊氧基)喹啉-2(1H)-酮



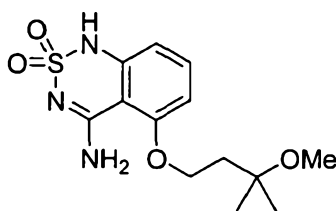
645

按實例222製自N-(2-氰基-3-(新戊氧基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺(實例223a)，90%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.03 (s, 9H), 3.90 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 11.22 (s, 1H). MS 248 (MH<sup>+</sup>).

**實例223a**：N-(2-氰基-3-(新戊氧基)苯胺甲醯基)苯甲醯胺

按實例146a製自2-氨基-6-(新戊氧基)-苯甲腈(實例217b)與異氰酸苯甲醯酯，96%產率，為白色固體。MS 352 (MH<sup>+</sup>).

**實例224**：5-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



646

按實例215製自2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)苯甲腈(實例224a)，52%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.16 (s, 6H), 1.98 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 4.18 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.89 (s, 1H). MS 314 (MH<sup>+</sup>).

**實例224a**：2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)苯甲腈

按實例215a製自2-胺基-6-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)苯甲腈(實例224b)，95%產率。MS 314 (MH<sup>+</sup>).

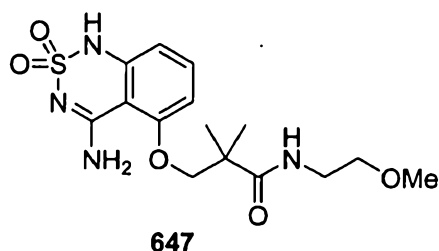
**實例224b**：2-胺基-6-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)苯甲腈

按實例215b (方法A)製自2-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)-6-硝基苯甲腈(實例224c)，62%產率。MS 235 (MH<sup>+</sup>)。MS 235 (MH<sup>+</sup>)。MS 235 (MH<sup>+</sup>)。

**實例224c**：2-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自3-甲氧基-3-甲基丁-1-醇與2,6-二硝基苯甲腈，52%產率。MS 265 (MH<sup>+</sup>)。MS 265 (MH<sup>+</sup>)。MS 265 (MH<sup>+</sup>)。

**實例225**：3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-N-(2''-甲氧基乙基)-2',2'-二甲基丙醯胺



按實例215製自3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例225a)，12%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (s, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.17-3.22 (m, 2H), 3.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 371 (MH<sup>+</sup>)。MS 371 (MH<sup>+</sup>)。MS 371 (MH<sup>+</sup>)。

**實例225a**：3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-2,2-二甲基丙醯胺

按實例215a製自3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例225b)，41%產率。MS 371 (MH<sup>+</sup>)。MS 371 (MH<sup>+</sup>)。MS 371 (MH<sup>+</sup>)。

**實例225b**：3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-2,2-二甲基-丙醯胺

按實例215b (方法A)製自3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例225c)，91%產率。MS 292 (MH<sup>+</sup>)。MS 292 (MH<sup>+</sup>)。MS 292 (MH<sup>+</sup>)。



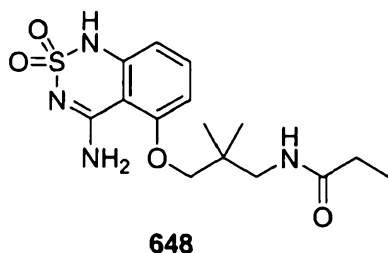
**實例 225c**：3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-N-(2-甲氧基乙基)-2,2-二甲基-丙醯胺

按實例 215c 製自 3-羥基-N-(2-甲氧基乙基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例 225d)與 2,6-二硝基苯甲腈，55%產率。MS 322 (MH<sup>+</sup>)。MS 322 (MH<sup>+</sup>)。MS 322 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 225d**：3-羥基-N-(2-甲氧基乙基)-2,2-二甲基丙醯胺

按實例 215d (方法 A)製自 3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯與 2-甲氧基乙胺，100%產率。MS 176 (MH<sup>+</sup>)。MS 176 (MH<sup>+</sup>)。MS 176 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 226**：N-(3-(4-氨基-)-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基-2',2'-二甲基丙基)丙醯胺



按實例 215a 製自 N-(3-(3-氨基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)丙醯胺(實例 226a)與氯化胺磺醯，17%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.93-0.96 (m, 9H), 2.06-2.11 (m, 2H), 3.07 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 10.91 (br s, 1H). MS 355 (MH<sup>+</sup>)。MS 355 (MH<sup>+</sup>)。MS 355 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 226a**：N-(3-(3-氨基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)丙醯胺

按實例 215b (方法 A)製自 N-(3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)丙醯胺(實例 226b)，100%產率。MS 276 (MH<sup>+</sup>)。MS 276 (MH<sup>+</sup>)。MS 276 (MH<sup>+</sup>)。

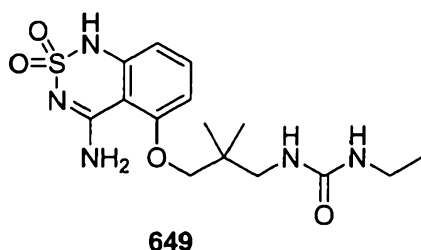
**實例 226b**：N-(3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)丙醯胺

按實例 215c 製自 N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)丙醯胺(實例 226c)與 2,6-二硝基苯甲腈，68%產率。MS 306 (MH<sup>+</sup>)。MS 306 (MH<sup>+</sup>)。MS 306 (MH<sup>+</sup>)。

**實例 226c**：N-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)丙醯胺

根據文獻(Boyd, R.N.; Hansen, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5896)製自2-胺基-2-甲基丙-1-醇與氯化苯甲醯，84%產率，為白色固體。MS 160 (MH<sup>+</sup>).

**實例227**：1-(3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2',2'-二甲基丙基)-3'-乙脲



按實例215製自1-(3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-乙脲(實例227a)，55%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88-0.96 (m, 9H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 5.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 10.89 (s, 1H). MS 370 (MH<sup>+</sup>).

**實例227a**：1-(3-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-乙脲

按實例215a製自1-(3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-乙脲(實例227b)，100%產率。MS 370 (MH<sup>+</sup>).

**實例227b**：1-(3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-乙脲

按實例215b (方法A)製自1-(3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-乙脲(實例227c)，90%產率。MS 291 (MH<sup>+</sup>).

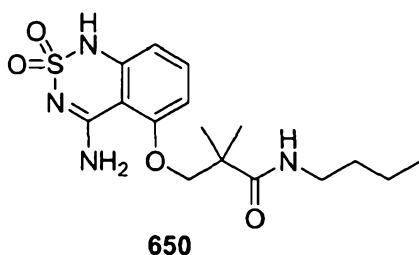
**實例227c**：1-(3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-乙脲

按實例215c製自1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)脲(實例227d)與2,6-二硝基苯甲腈，47%產率。MS 321 (MH<sup>+</sup>).

**實例227d**：1-乙基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)脲

在室溫及氮氣下，於3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇(1.03克，10毫莫耳)在無水1,4-二氧陸園(20毫升)中之溶液內，逐滴添加異氰酸乙酯(0.71克，10毫莫耳)。然後，將反應混合物於室溫及氮氣下攪拌過夜。於減壓下移除溶劑，而得標題化合物，為無色油(1.74克，100%)。MS 175 (MH<sup>+</sup>).

**實例 228：** 3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-N-丁基-2',2'-二甲基丙醯胺



按實例215與1a製自3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N-丁基-2,2-二甲基丙醯胺(實例228a)與氯化胺磺醯，14%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.14-1.22 (m, 8H), 1.33-1.37 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 369 (MH<sup>+</sup>).

**實例 228a：** 3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-N-丁基-2,2-二甲基丙醯胺

按實例215b (方法A)製自N-丁基-3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙醯胺(實例228b)，89%產率。MS 290 (MH<sup>+</sup>).

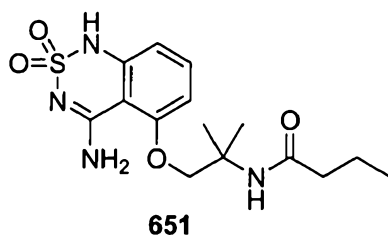
**實例 228b：** N-丁基-3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙醯胺

按實例215c製自N-丁基-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺(實例228c)與2,6-二硝基苯甲腈，66%產率。MS 320 (MH<sup>+</sup>).

**實例 228c：** N-丁基-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺

按實例215d (方法A)製自3-羥基-2,2-二甲基丙酸甲酯與正-丁基胺，100%產率。MS 174 (MH<sup>+</sup>).

**實例229**：N-(1-(4-氨基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2'-甲基丙-2'-基)丁醯胺



按實例215製自N-(1-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)丁醯胺(實例229a)與氫氧化鈉，54%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.43-1.44 (m, 2H), 2.00 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.97 (s, 1H). MS 355 (MH<sup>+</sup>).

**實例229a**：N-(1-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)-丁醯胺

按實例215a製自N-(1-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)丁醯胺(實例229b)與氯化胺磺醯，100%產率。MS 355 (MH<sup>+</sup>).

**實例229b**：N-(1-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)丁醯胺

按實例215b (方法A)製自N-(1-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)丁醯胺(實例229c)，100%產率。MS 276 (MH<sup>+</sup>).

**實例229c**：N-(1-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)丁醯胺

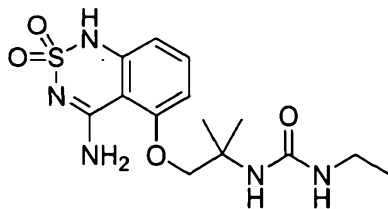
按實例215c製自N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)丁醯胺(實例229d)與2,6-二硝基苯甲脒，72%產率。MS 306 (MH<sup>+</sup>).

**實例229d**：N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)丁醯胺

根據文獻(Boyd, R.N.; Hansen, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5896)製自2-胺基-2-甲基丙-1-醇與氯化丁醯，32%產率。MS 160 (MH<sup>+</sup>).

**實例230**：1-(1-(4-氨基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧

基)-2'-甲基丙-2'基)-3'-乙脲



652

按實例215製自1-(1-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-乙脲(實例230a)，37%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H), 2.90-2.93 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 5.63 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.94 (s, 1H). MS 356 (MH<sup>+</sup>).

**實例 230a**：1-(1-(3-胺磺醯基胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-乙脲

按實例215a製自1-(1-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-乙脲(實例230b)與氯化胺磺醯，100%產率。MS 356 (MH<sup>+</sup>).

**實例 230b**：1-(1-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-乙脲

按實例215b (方法A)製自1-(1-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-乙脲(實例230c)，86%產率。MS 277 (MH<sup>+</sup>).

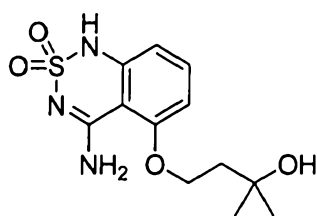
**實例 230c**：1-(1-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙-2-基)-3-乙脲

按實例215c製自1-乙基-3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)脲(實例230d)與2,6-二硝基苯甲腈，65%產率。MS 307 (MH<sup>+</sup>).

**實例 230d**：1-乙基-3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)脲

按實例227d製自2-胺基-2-甲基丙-1-醇與異氰酸乙酯，94%產率。MS 161 (MH<sup>+</sup>).

**實例 231**：4-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2'-甲基丁-2'-醇



653

按實例215製自醋酸4-(2-氨基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)-2-甲基丁-2-基酯(實例231a)，20%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (s, 6H), 1.89 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.87 (s, 1H). MS 300 (MH<sup>+</sup>).

**實例231a**：醋酸4-(2-氨基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)-2-甲基丁-2-基酯

按實例215a製自醋酸4-(3-氨基-2-氨基苯氧基)-2-甲基丁-2-基酯(實例231b)與氯化胺磺醯，100%產率。MS 342 (MH<sup>+</sup>).

**實例231b**：醋酸4-(3-氨基-2-氨基苯氧基)-2-甲基丁-2-基酯

按實例215b (方法A)製自醋酸4-(2-氨基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丁-2-基酯(實例231c)。MS 263 (MH<sup>+</sup>).

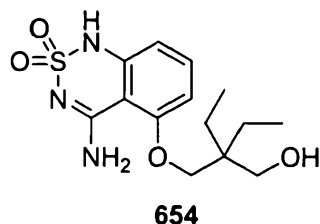
**實例231c**：醋酸4-(2-氨基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丁-2-基酯

在0°C及氮氣下，於2-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-6-硝基苯甲腈(實例231d) (250毫克，1毫莫耳)、三乙胺(3當量)及DMAP (0.1當量)在無水二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，逐滴添加氯化乙醯(1.5當量)。然後，將反應混合物在0°C-室溫下攪拌過夜。將反應物以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌，及以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。於蒸發溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之20% EtOAc溶離，而得標題化合物(137毫克，47%)。MS 293 (MH<sup>+</sup>).

**實例231d**：2-(3-羥基-3-甲基丁氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自3-甲基丁烷-1,3-二醇與2,6-二硝基苯甲腈，81%產率。MS 251 (MH<sup>+</sup>)。

**實例232：**2-((4-氨基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)甲基)-2'-乙基丁-1'-醇



按實例215製自醋酸2-乙基-2-((2-甲基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)甲基)丁酯(實例232a)，20%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.73-0.80 (m, 6H), 1.21-1.37 (m, 4H), 3.31-3.33 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.92 (brs, 1H), 6.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (brs, 2H), 10.91 (brs, 1H). MS 328 (MH<sup>+</sup>).

**實例232a：**醋酸2-((2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)甲基)-2-乙基丁酯

按實例215a製自醋酸2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-2-乙基丁酯(實例232b)與氯化胺磺醯，90%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.80 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.37-1.43 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H).

**實例232b：**醋酸2-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-2-乙基丁酯

按實例215b (方法A)製自醋酸2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-2-乙基丁酯(實例232c)，91%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.79 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.34-1.41 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15

(t, J = 8.0 Hz, 1H). MS 291 (MH<sup>+</sup>).

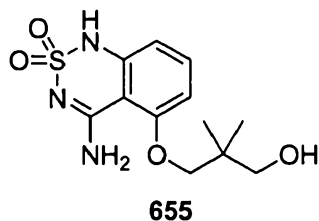
**實例232c**：醋酸2-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-2-乙基丁酯

按實例231c製自2-(2-乙基-2-(羥甲基)丁氧基)-6-硝基苯甲腈(實例232d)與氯化乙醯，82%產率。MS 321 (MH<sup>+</sup>).

**實例232d**：2-(2-乙基-2-(羥甲基)丁氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自2,2-二乙基丙烷-1,3-二醇與2,6-二硝基苯甲腈，86%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.80 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 1.34 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 3.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H).

**實例233**：3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2',2'-二甲基丙-1'-醇



按實例215製自醋酸3-(2-氰基-3-(胺磺醯基-胺基)苯氧基)-2,2-二甲基丙酯(實例233a)，30%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.94 (s, 6H), 3.29-3.31 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 5.01 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 300 (MH<sup>+</sup>).

**實例233a**：醋酸3-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)-2,2-二甲基丙酯

按實例215a製自醋酸3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基丙酯(實例233b)與氯化胺磺醯，60%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.99 (s, 6H), 1.98 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 9.45 (s,



1H).

**實例 233b**：醋酸3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2,2-二甲基丙酯

按實例 215b (方法A)製自醋酸3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙酯(實例 233c)，77%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.98 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 6.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

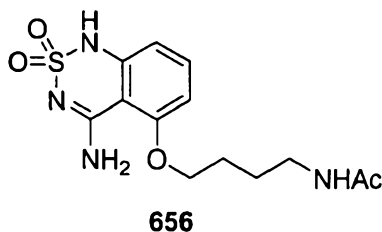
**實例 233c**：醋酸3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2-二甲基丙酯

按實例 231c製自2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-6-硝基苯甲腈(實例 233d)與氯化乙醯，66%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.04 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 7.70- 7.72 (m, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H).

**實例 233d**：2-(3-羥基-2,2-二甲基丙氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例 215c製自2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇與2,6-二硝基苯甲腈：73%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.94 (s, 6H), 3.29-3.31 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H).

**實例 234**：N-(4-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)丁基)-乙醯胺



按實例 215製自N-(4-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)丁基)乙醯胺(實例 234a)，30%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.48-1.51 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 5H), 3.03-3.08 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78

(s, 1H). 7.84 (brs, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). MS 327 (MH<sup>+</sup>).

**實例234a**：N-(4-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)丁基)乙醯胺

按實例215a製自N-(4-(3-胺基-2-氰基苯氧基)丁基)乙醯胺(實例234b)與氯化胺磺醯，100%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.51-1.54 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 3.04-3.09 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (brs, 1H), 9.42 (s, 1H).

**實例234b**：N-(4-(3-胺基-2-氰基苯氧基)丁基)乙醯胺

按實例215b (方法A)製自N-(4-(2-氰基-3-硝基苯氧基)丁基)乙醯胺(實例234c)，85%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.49-1.54 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 3.03-3.08 (m, 2H), 3.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H).

**實例234c**：N-(4-(2-氰基-3-硝基苯氧基)丁基)乙醯胺

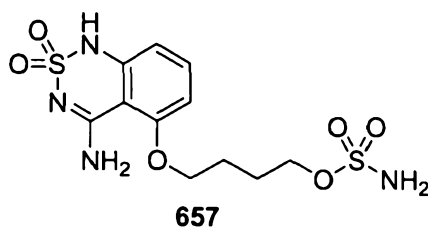
在0°C及氮氣下，於2-(4-胺基丁氧基)-6-硝基苯甲腈(實例234d)(235毫克，1.0毫莫耳)、三乙胺(3當量)及DMAP (0.1當量)在無水二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，逐滴添加氯化乙醯(1.5當量)。然後，將反應混合物在0°C-室溫下攪拌過夜。將反應物以EtOAc稀釋，以鹽水洗滌，及以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。於蒸發溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之50% EtOAc溶離，而得標題化合物(158毫克，57%)。MS 278 (MH<sup>+</sup>).

**實例234d**：2-(4-胺基丁氧基)-6-硝基苯甲腈

將第三-丁基4-(2-氰基-3-硝基苯氧基)胺基甲酸丁酯(實例234e)(671毫克，2毫莫耳)在DCM/TFA (1:1，20毫升)中之溶液，於室溫下攪拌2小時。在真空下移除溶劑，而得標題化合物(698毫克，100%)。MS 236 (MH<sup>+</sup>).

**實例 234e**：4-(2-氰基-3-硝基苯氧基)丁基胺基甲酸第三-丁酯

按實例215c製自4-羥丁基胺基甲酸第三-丁酯與2,6-二硝基苯甲腈，7%產率，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.35 (s, 9H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 4.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.86 (br s, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H).

**實例 235**：胺基磺酸4-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)丁酯

按實例215製自胺基磺酸4-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)丁酯(實例235a)，31%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74-1.79 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.58-6.60 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). MS 365 (MH<sup>+</sup>).

**實例 235a**：胺基磺酸4-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)丁酯

按實例215a製自2-胺基-6-(4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)丁氧基)苯甲腈(實例235b)與氯化胺磺醯，63%產率。MS 382 (M<sup>+</sup>+H<sub>2</sub>O).

**實例 235b**：2-胺基-6-(4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)丁氧基)苯甲腈

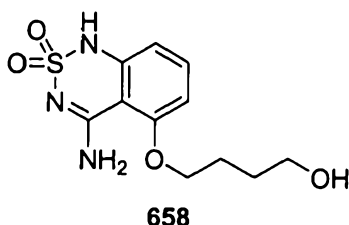
按實例215b (方法A)製自2-(4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)丁氧基)-6-硝基苯甲腈(實例235c)，76%產率。MS 321 (MH<sup>+</sup>).

**實例 235c**：2-(4-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)丁氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自4-(第三-丁基二甲基-矽烷基氧基)丁-1-醇與2,6-

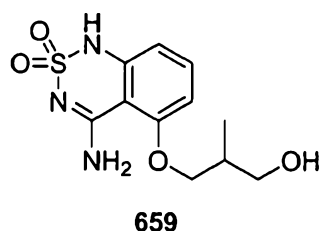
二硝基苯甲脒，25%產率，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.01 (s, 6H), 0.81-0.83 (m, 9H), 1.61-1.66 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 2H), 3.63 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.68- 7.70 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H).

**實例 236**：4-(4-氨基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-丁-1'-醇



按實例215製自氨基磺酸4-(2-氨基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)丁酯(實例235a)，2%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.69-1.73 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 2H), 3.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.61-6.63 (m, 1H), 6.75-6.77 (m, 1H), 7.45 (m, J = 8.0 Hz, 1H). MS 286 (MH<sup>+</sup>).

**實例 237**：3-(4-氨基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2'-甲基丙-1'-醇



按實例215製自醋酸3-(2-氨基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)-2-甲基丙酯(實例237a)，41%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.09-2.13 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 4.05 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.84 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.24 (brs, 1H), 10.91 (s, 1H). MS 286 (MH<sup>+</sup>).

**實例 237a**：醋酸 3-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)-2-甲基丙酯

按實例 215a 製自醋酸 3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙酯(實例 237b)與氯化胺磺醯，78%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.23-2.27 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H).

**實例 237b**：醋酸 3-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2-甲基丙酯

按實例 215b (方法 A)製自醋酸 3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙酯(實例 237c)，73%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.19-2.24 (m, 1H), 3.91 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.97-4.06 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

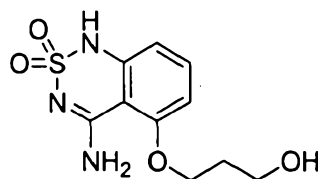
**實例 237c**：醋酸 3-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2-甲基丙酯

按實例 231c 製自 2-(3-羥基-2-甲基丙氧基)-6-硝基苯甲腈(實例 237d)與氯化乙醯，41%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.28-2.33 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 2H), 4.18 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.71-7.73 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 2H).

**實例 237d**：2-(3-羥基-2-甲基丙氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例 215c 製自 2-甲基丙烷-1,3-二醇與 2,6-二硝基苯甲腈，37%產率。MS 237 (MH<sup>+</sup>).

**實例 238**：3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)丙-1'-醇



660

按實例215製自胺基磺酸3-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)丙酯(實例238a)，6%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.92-1.97 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.79 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 6.71-6.73 (m, 1H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.28 (brs, 1H), 10.90 (s, 1H). MS 272 (MH<sup>+</sup>).

**實例238a**：胺基磺酸3-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)丙酯

按實例215a製自2-胺基-6-(3-羥基丙氧基)苯甲腈(實例238b)與氯化胺磺醯，30%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.11-2.14 (m, 2H), 4.16-4.21 (m, 4H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H).

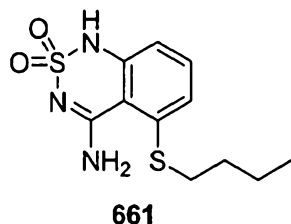
**實例238b**：2-胺基-6-(3-羥基丙氧基)苯甲腈

按實例215b (方法A)製自2-(3-羥基丙氧基)-6-硝基苯甲腈(實例238c)，100%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.79-1.85 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

**實例238c**：2-(3-羥基丙氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自丙烷-1,3-二醇與2,6-二硝基苯甲腈，61%產率，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.89-1.93 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 4.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H).

**實例239**：5-(丁基硫基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例215製自2-胺磺醯基胺基-6-(丁基硫基)苯甲脞(實例239a)，12%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.34-1.41 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (brs, 2H), 11.02 (brs, 1H). MS 286 (MH<sup>+</sup>).

**實例239a**：2-胺磺醯基胺基-6-(丁基硫基)苯甲脞

按實例215a製自2-胺基-6-(丁基硫基)苯甲脞(實例239b)，76%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.54-1.61 (m, 2H), 3.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.57 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H).

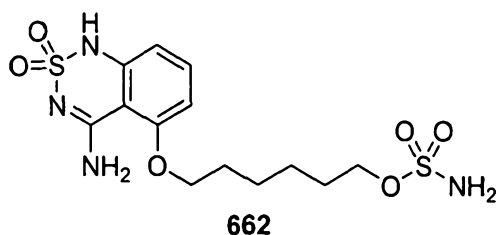
**實例239b**：2-胺基-6-(丁基硫基)苯甲脞

按實例215b (方法A)製自2-硝基-6-(丁基硫基)苯甲脞(實例239c)，87%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 2.97 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (brs, 2H), 6.52-6.54 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H).

**實例239c**：2-硝基-6-(丁基硫基)苯甲脞

按實例215c製自丁烷-1-硫醇與2,6-二硝基苯甲脞，90%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.70-1.77 (m, 2H), 3.09 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.99-8.01 (m, 1H).

**實例240**：胺基磺酸6-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)己酯



按實例215製自胺基磺酸6-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)己酯(實例240a)，46%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.03-1.05 (m, 4H), 1.28 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 3.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 10.56 (s, 1H). MS 393 (MH<sup>+</sup>).

**實例240a**：胺基磺酸6-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)己酯

按實例215a製自2-胺基-6-(6-羥基-己氧基)苯甲腈(實例240b)與氯化胺磺醯，20%產率。MS 393 (MH<sup>+</sup>).

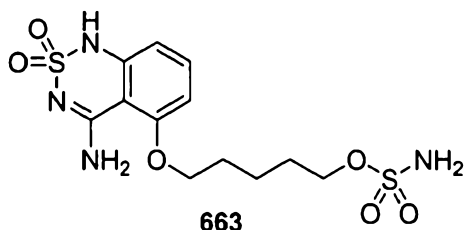
**實例240b**：2-胺基-6-(6-羥己基氧基)苯甲腈

按實例215b (方法A)製自2-(6-羥己基氧基)-6-硝基苯甲腈(實例240c)，99%產率。MS 235 (MH<sup>+</sup>).

**實例240c**：2-(6-羥己基氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自己烷-1,6-二醇與2,6-二硝基苯甲腈，88%產率，為淡黃色固體。MS 265 (MH<sup>+</sup>).

**實例241**：胺基磺酸5-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)戊酯



按實例215製自胺基磺酸5-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)-苯氧基)戊酯(實例241a)，44%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.07 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 10.57 (s, 1H). MS 379



(MH<sup>+</sup>).

**實例 241a**：胺基磺酸 5-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)戊酯

按實例 215a 製自 2-胺基-6-(5-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)戊氧基)苯甲腈(實例 241b)與氯化胺磺醯，26%產率。MS 379 (MH<sup>+</sup>).

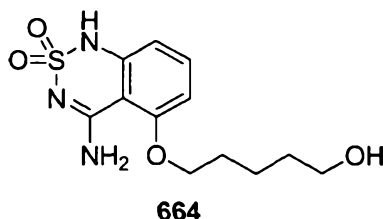
**實例 241b**：2-胺基-6-(5-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)戊氧基)苯甲腈

按實例 215b (方法 A)製自 2-(5-(第三-丁基二甲基-矽烷基氧基)戊氧基)-6-硝基苯甲腈(實例 241c)，93%產率。MS 335 (MH<sup>+</sup>).

**實例 241c**：2-(5-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)戊氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例 215c 製自 5-(第三-丁基二甲基-矽烷基氧基)戊烷-1-醇與 2,6-二硝基苯甲腈，為淡黃色固體，46%產率。MS 365 (MH<sup>+</sup>).

**實例 242**：5-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)戊烷-1'-醇

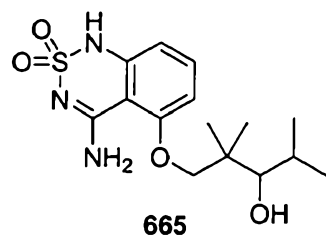


按實例 215 製自 2-胺磺醯基胺基-6-(5-羥基-戊氧基)苯甲腈(實例 242a)，32%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39-1.49 (m, 4H), 1.77-1.84 (m, 2H), 3.31-3.44 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). MS 300 (MH<sup>+</sup>).

**實例 242a**：2-胺磺醯基胺基-6-(5-羥基戊氧基)苯甲腈

按實例 215a 製自 2-胺基-6-(5-(第三-丁基二甲基矽烷基氧基)戊氧基)苯甲腈(實例 241b)與氯化胺磺醯，4%產率。MS 300 (MH<sup>+</sup>).

**實例 243**：1-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2',2',4'-三甲基戊烷-3'-醇



按實例215製自醋酸1-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)-苯氧基)-2,2,4-三甲基戊烷-3-基酯(實例243a)，35%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.76-0.78 (d, 3H), 0.93 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 1H), 3.18-3.19 (d, 1H), 3.73-3.75 (d, 1H), 3.99-4.02 (d, 1H), 4.98-4.99 (d, 1H), 6.57-6.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.70-6.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.88 (s, 1H). MS 342 (MH<sup>+</sup>).

**實例243a**：醋酸1-(2-氰基-3-(胺磺醯基胺基)苯氧基)-2,2,4-三甲基戊烷-3-基酯

按實例215a製自醋酸1-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2,2,4-三甲基戊烷-3-基酯(實例243b)與氯化胺磺醯，90%產率。MS 384 (MH<sup>+</sup>).

**實例243b**：醋酸1-(3-胺基-2-氰基苯氧基)-2,2,4-三甲基戊烷-3-基酯

按實例215b (方法A)製自醋酸1-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2,4-三甲基戊烷-3-基酯(實例243c)，83%產率。MS 305 (MH<sup>+</sup>).

**實例243c**：醋酸1-(2-氰基-3-硝基苯氧基)-2,2,4-三甲基戊烷-3-基酯

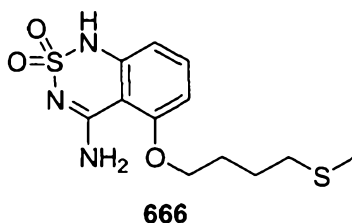
按實例231c製自2-(3-羥基-2,2,4-三甲基戊氧基)-6-硝基苯甲腈(實例243d)與氯化乙醯，50%產率。MS 335 (MH<sup>+</sup>).

**實例243d**：2-(3-羥基-2,2,4-三甲基戊氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自2,2,4-三甲基戊烷-1,3-二醇與2,6-二硝基苯甲腈，

90%產率。MS 293 (MH<sup>+</sup>).

**實例244: 5-(4-(甲硫基)丁氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



按實例215製自2-胺磺醯基胺基-6-(4-(甲硫基)丁氧基)苯甲腈(實例244a)，79%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.63-1.67 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.48-2.53 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.57-6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72-6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 316 (MH<sup>+</sup>).

**實例244a: 2-胺磺醯基胺基-6-(4-(甲硫基)丁氧基)苯甲腈**

按實例215a製自2-胺基-6-(4-(甲硫基)-丁氧基)苯甲腈(實例244b)與氯化胺磺醯，66%產率。MS 316 (MH<sup>+</sup>).

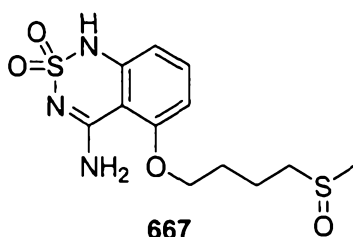
**實例244b: 2-胺基-6-(4-(甲硫基)丁氧基)苯甲腈**

按實例215b (方法A)製自2-(4-(甲硫基)丁氧基)-6-硝基苯甲腈(實例244c)，95%產率。MS 237 (MH<sup>+</sup>).

**實例244c: 2-(4-(甲硫基)丁氧基)-6-硝基苯甲腈**

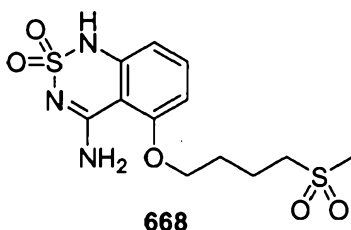
按實例215c製自4-(甲硫基)丁-1-醇與2,6-二硝基苯甲腈，89%產率。MS 267 (MH<sup>+</sup>).

**實例245: 5-(4-(甲基亞磺醯基)丁氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



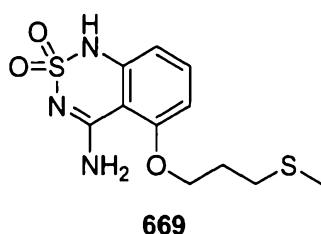
在室溫下，於5-(4-(甲硫基)丁氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物(實例244) (79毫克，0.25毫莫耳)在DCM/ CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (20:1，20毫升)中之溶液內，添加MCPBA (1.0當量)。然後，將反應混合物在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發溶劑，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，以二氯甲烷中之15% MeOH溶離，而得標題化合物(74毫克，90%)，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.74-1.77 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.68-2.73 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 6.58-6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73-6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 332 (MH<sup>+</sup>).

**實例246：5-(4-(甲磺基)丁氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



按實例245，經由與3當量MCPBA反應，製自5-(4-(甲硫基)丁氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物(實例244)，為白色固體，88%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.80-1.82 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.18 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 6.58-6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73-6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 348 (MH<sup>+</sup>).

**實例247：5-(3-(甲硫基)丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物**



按實例215製自2-胺磺醯基胺基-6-(3-(甲硫基)丙氧基)苯甲腈(實例247a)，69%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.05 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.59-6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). MS 302 (MH<sup>+</sup>).

**實例247a**：2-胺磺醯基胺基-6-(3-(甲硫基)丙氧基)苯甲腈

按實例215a製自2-胺基-6-(3-(甲硫基)丙氧基)苯甲腈(實例247b)與氯化胺磺醯，69%產率。MS 302 (MH<sup>+</sup>).

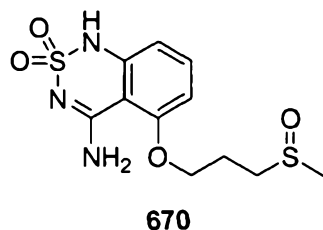
**實例247b**：2-胺基-6-(3-(甲硫基)丙氧基)苯甲腈

按實例215b (方法A)製自2-(3-(甲硫基)丙氧基)-6-硝基苯甲腈(實例247c)，98%產率。MS 223 (MH<sup>+</sup>).

**實例247c**：2-(3-(甲硫基)丙氧基)-6-硝基苯甲腈

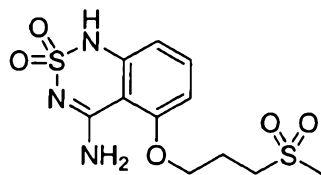
按實例215c製自4-(甲硫基)丁-1-醇與2,6-二硝基苯甲腈，89%產率。MS 253 (MH<sup>+</sup>).

**實例248**：5-(3-(甲基亞磺醯基)丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例245，經由與1.0當量MCPBA反應，製自5-(3-(甲硫基)丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物(實例247)，為白色固體，90%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18-2.22 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.75-2.78 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 4.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.60-6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73-6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 318 (MH<sup>+</sup>).

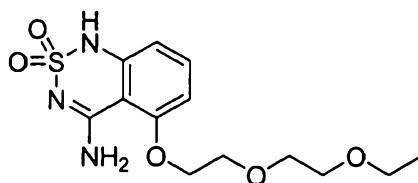
實例 249：5-(3-(甲磺基)丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



671

按實例 245，經由與 3.0 當量 MCPBA 反應，製自 5-(3-(甲硫基)丙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物(實例 247)，87% 產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.24-2.27 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.60-6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72-6.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.93 (s, 1H). MS 334 (MH<sup>+</sup>).

實例 250：5-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



672

按實例 215 製自 2-胺磺基胺基-6-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)苯甲脞(實例 250a)，52% 產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.60-6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.73-6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 10.97 (s, 1H). MS 330 (MH<sup>+</sup>).

實例 250a：2-胺磺基胺基-6-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)苯甲脞

按實例 215a 製自 2-胺基-6-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)苯甲脞(實例 250b)與氯化胺磺基，69% 產率。MS 330 (MH<sup>+</sup>).

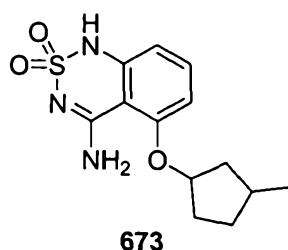
**實例250b**：2-胺基-6-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)苯甲腈

按實例215b (方法A)製自2-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)-6-硝基苯甲腈(實例250c)，98%產率。MS 251 (MH<sup>+</sup>)。

**實例250c**：2-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇與2,6-二硝基苯甲腈，66%產率。MS 281 (MH<sup>+</sup>)。

**實例251**：5-(3-甲基環戊氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例215製自2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲基環戊氧基)苯甲腈(實例251a)，45%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.97- 1.04 (m, 3H), 1.28-1.37 (m, 2H), 1.75-2.03 (m, 4H), 2.31-2.38 (m, 1H), 4.95-5.02 (m, 1H), 6.56-6.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67-6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 8.30-8.36 (m, 1H), 10.92 (s, 1H). MS 296 (MH<sup>+</sup>)。

**實例251a**：2-胺磺醯基胺基-6-(3-甲基環戊氧基)苯甲腈

按實例215a製自2-胺基-6-(3-甲基環戊氧基)苯甲腈(實例251b)與氯化胺磺醯，52%產率。MS 296 (MH<sup>+</sup>)。

**實例251b**：2-胺基-6-(3-甲基環戊氧基)苯甲腈

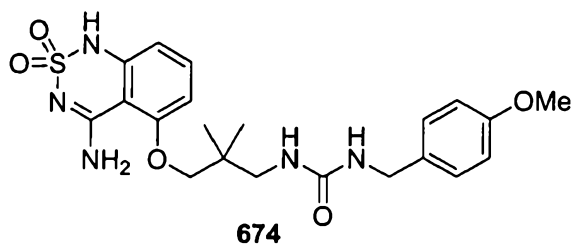
按實例215b (方法A)製自2-(3-甲基環戊氧基)-6-硝基苯甲腈(實例251c)，98%產率。MS 217 (MH<sup>+</sup>)。

**實例251c**：2-(3-甲基環戊氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自3-甲基環戊醇與2,6-二硝基苯甲腈，70%產率。

MS 247 (MH<sup>+</sup>).

**實例 252**：1-(3-(4-胺基-2,2-二氧化物-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)-2',2'-二甲基丙基)-3'-(4''-甲氧基苄基)脲



按實例 215 製自 1-(3-(3-胺磺醯基胺基-2-氟基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-(4-甲氧基苄基)脲(實例 252a)，77% 產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.92 (s, 6H), 3.06 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.06 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.90 (s, 1H). MS 462 (MH<sup>+</sup>).

**實例 252a**：1-(3-(3-胺磺醯基胺基-2-氟基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-(4-甲氧基苄基)脲

按實例 215a 製自 1-(3-(3-胺基-2-氟基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-(4-甲氧基苄基)脲(實例 252b)與氯化胺磺醯，100% 產率。MS 462 (MH<sup>+</sup>).

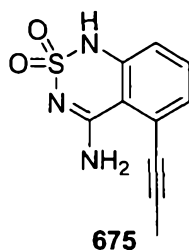
**實例 252b**：1-(3-(3-胺基-2-氟基苯氧基)-2,2-二甲基丙基)-3-(4-甲氧基苄基)脲

按實例 215b (方法 B)製自 1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-3-(4-甲氧基苄基)脲(實例 252c)與 2-胺基-6-氟基苯甲脞，60% 產率。MS 383 (MH<sup>+</sup>).

**實例 252c**：1-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-3-(4-甲氧基苄基)脲按實例 227d 製自 3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇與異氰酸 4-甲氧基苄酯，100% 產率。MS 267 (MH<sup>+</sup>).



## 實例253：5-(丙-1-炔基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例215製自2-胺磺醯基胺基-6-(3-(三甲基矽烷基)丙-1-炔基)苯甲腈(實例253a)，10%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 6.99-7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H). MS 236 (MH<sup>+</sup>).

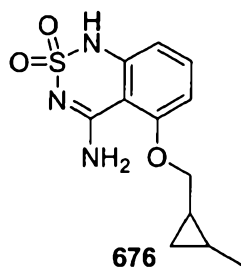
**實例253a:** 2-胺磺醯基胺基-6-(3-(三甲基矽烷基)丙-1-炔基)苯甲腈使2-胺基-6-(3-(三甲基矽烷基)丙-1-炔基)苯甲腈(實例253b) (557毫克，2.0毫莫耳)與NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>(0.96克，10毫莫耳)在無水1,4-二氧陸園(50毫升)中之溶液，於氮氣下回流2天。在減壓下蒸發溶劑，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之70% EtOAc溶離，而得標題化合物(31毫克，5%)，為白色固體。MS 308 (MH<sup>+</sup>).

**實例253b:** 2-胺基-6-(3-(三甲基矽烷基)丙-1-炔基)苯甲腈

在室溫及氮氣下，於三甲基(丙-2-炔基)矽烷(1.12克，10毫莫耳)、2-胺基-6-溴基苯甲腈(Klaubert, D. H.; Sellstedt, J. H.; Guinasso, C. J.; Capetola, R. J.; Bell, S. C. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 742) (1.0克，5毫莫耳)、CuI (0.01當量)在三乙胺(50毫升)中之經攪拌溶液內，添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1當量)。然後，使反應混合物於氮氣下回流過夜。蒸發溶劑，並將殘留物以EtOAc/水滴定。分離有機層，以鹽水洗滌，及以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水乾燥。於蒸發溶劑後，使殘留物於矽膠上藉層析純化，以己烷中之15% EtOAc溶離，而得標題化合物(1.43克，63%)，為液體。MS 229 (MH<sup>+</sup>).

**實例254:** 5-((2-甲基環丙基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-

## 二氧化物



按實例111製自2-胺基-6-((2-甲基環丙基)甲氧基)苯甲脞磺醯胺(實例254a)，68%產率(非對映異構物之混合物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.17-0.40 (m, 1H), 0.54-0.58 (m, 1H), 0.76-0.85 (m, 1H), 0.99-1.12 (m, 4H), 3.96-4.33 (m, 2H), 6.58-6.61 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.97 (s, NH), 8.38 (s, NH), 10.97 (s, NH). MS 282 (MH<sup>+</sup>).

**實例254a**：2-胺基-6-((2-甲基環丙基)甲氧基)苯甲脞磺醯胺

按實例90a製自2-胺基-6-((2-甲基環丙基)甲氧基)苯甲脞(實例254b)，100%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.34-0.36 (m, 1H), 0.51-0.53 (m, 1H), 0.77-0.79 (m, 1H), 0.95-0.97 (m, 1H), 1.04-1.09 (m, 3H), 3.92-4.03 (m, 2H), 6.86-6.88 (bm, 1H), 7.11-7.18 (bm, 3H), 7.48-7.52 (bm, 1H), 9.53 (bs, NH). MS 282 (MH<sup>+</sup>).

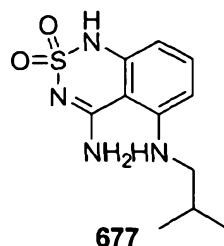
**實例254b**：2-胺基-6-((2-甲基環丙基)甲氧基)苯甲脞

使2-((2-甲基環丙基)甲氧基)-6-硝基苯甲脞(實例254c) (0.29克，1.25毫莫耳)在EtOAc/EtOH 1:1 (30毫升)中之溶液，於H-立方體裝置中氫化，使用10% Pd/C作為觸媒。蒸發溶液，獲得2-胺基-6-((2-甲基環丙基)甲氧基)苯甲脞(0.20克，79%)，為黃色油。MS 203 (MH<sup>+</sup>).

**實例254c**：2-((2-甲基環丙基)甲氧基)-6-硝基苯甲脞

按實例166d製自(2-甲基環丙基)甲醇與2,6-二硝基苯甲脞，81%產率。MS 233 (MH<sup>+</sup>).

**實例255**：N5-異丁基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺基-6-(異丁基胺基)苯甲脞磺醯胺(實例255a)，23%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.87 (t, J = 6.4 Hz, NH), 6.31 (dd, J = 0.8 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, NH<sub>2</sub>), 10.70 (s, NH). MS 269 (MH<sup>+</sup>).

**實例255a**：2-胺基-6-(異丁基胺基)苯甲脞磺醯胺

按實例90a製自2-胺基-6-(異丁基胺基)苯甲脞(實例255b)，並使用於下一步驟，未進行任何進一步純化。MS 269 (MH<sup>+</sup>).

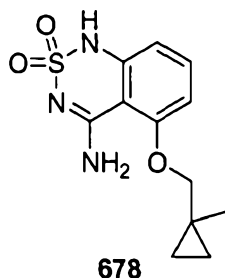
**實例255b**：2-胺基-6-(異丁基胺基)苯甲脞

按實例90b製自2-(異丁基胺基)-6-硝基苯甲脞(實例255)，66%產率。MS 190 (MH<sup>+</sup>).

**實例255c**：2-(異丁基胺基)-6-硝基苯甲脞

按實例90c製自2,6-二硝基苯甲脞與甲胺，92%產率。MS 220 (MH<sup>+</sup>).

**實例256**：5-((1-甲基環丙基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺基-6-((1-甲基環丙基)甲氧基)苯甲脞磺醯胺(實例256a)，39%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.44-0.46 (m,

2H), 0.59-0.62 (m, 2H), 1.2 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (bs, NH), 8.40 (bs, NH), 9.45 (bs, NH). MS 282 (MH<sup>+</sup>).

**實例256a**：2-胺基-6-((1-甲基環丙基)甲氧基)苯甲脞磺醯胺

按實例90a製自2-胺基-6-((1-甲基環丙基)甲氧基)苯甲脞(實例256b)，100%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.40-0.43 (m, 2H), 0.53-0.56 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.23 (bs, NH<sub>2</sub>), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 9.45 (bs, NH). MS 282 (MH<sup>+</sup>).

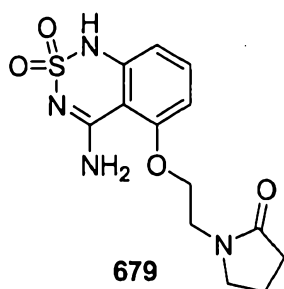
**實例256b**：2-胺基-6-((1-甲基環丙基)甲氧基)苯甲脞

按實例254b製自2-((1-甲基環丙基)甲氧基)-6-硝基苯甲脞(實例256c)，88%產率，為黃色油。MS 203 (MH<sup>+</sup>).

**實例256c**：2-((1-甲基環丙基)甲氧基)-6-硝基苯甲脞

按實例166d製自(1-甲基環丙基)甲醇與2,6-二硝基苯甲脞，65%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.44-0.46 (m, 2H), 0.57-0.59 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 7.67 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.92 (m, 2H).

**實例257**：1-(2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)乙基)四氫吡咯-2-酮-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺基-6-(2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯甲脞磺醯胺(實例257a)，45%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (t,

J = 4.4 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (bs, NH), 8.21 (bs, NH), 10.98 (bs, NH). MS 325 (MH<sup>+</sup>).

**實例257a**：2-胺基-6-(2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯甲脞磺醯胺

按實例90a製自2-胺基-6-(2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯甲脞(實例257b)，100%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.94 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.50-3.58 (m, 4H), 4.21 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 6.94 (bs, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (bs, NH<sub>2</sub>), 7.54 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 9.49 (bs, NH). MS 325 (MH<sup>+</sup>).

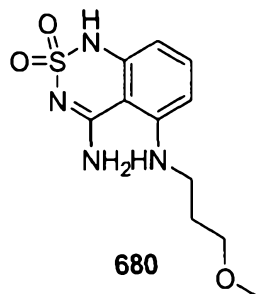
**實例257b**：2-胺基-6-(2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯甲脞

按實例254b製自2-硝基-6-(2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯甲脞(實例257c)，使用三氟乙醇/六氟異丙醇(1:1)作為溶劑，100%產率MS 246 (MH<sup>+</sup>).

**實例257c**：2-硝基-6-(2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯甲脞

按實例166d製自1-(2-羥乙基)四氫吡咯-2-酮與2,6-二硝基苯甲脞，74%產率。MS 276 (MH<sup>+</sup>).

**實例258**：N5-(3-甲氧基丙基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物



按實例90製自2-胺基-6-(3-甲氧基丙胺基)苯甲脞磺醯胺(實例258a)，69%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.79-1.85 (m, 2H), 3.06 (q, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H),

5.94 (t,  $J = 5.0$  Hz, NH), 6.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88 (s, NH<sub>2</sub>), 10.64 (s, NH). MS 285 (MH<sup>+</sup>).

**實例258a** : 2-胺基-6-(3-甲氧基丙胺基)苯甲脞磺醯胺

按實例90a製自2-胺基-6-(3-甲氧基丙胺基)苯甲脞，65%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.74-1.79 (m, 2H), 3.19 (q,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.39 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 5.96 (t,  $J = 5.6$  Hz, NH), 6.47 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.09 (s, NH<sub>2</sub>), 7.31 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 9.09 (s, NH). MS 285 (MH<sup>+</sup>).

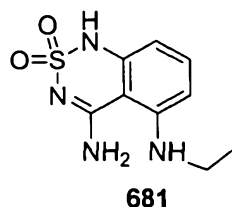
**實例258b** : 2-胺基-6-(3-甲氧基丙胺基)苯甲脞

於2-(3-甲氧基丙胺基)-6-硝基苯甲脞(實例258c) (0.58克, 2.48毫莫耳)在EtOH (20毫升)中之溶液內，添加環己烯(1.26毫升, 12.4毫莫耳)。然後添加10% Pd/C (1.32克)，並使反應混合物在100°C下回流20分鐘，冷卻至室溫，經過矽藻土過濾，將其以EtOH (3 x 20毫升)洗滌，及蒸發，獲得2-胺基-6-(3-甲氧基丙胺基)苯甲脞(0.43克, 84%)，為無色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.71-1.77 (m, 2H), 3.10 (q,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.37 (t,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 5.55 (t,  $J = 5.2$  Hz, NH), 5.63 (s, NH<sub>2</sub>), 5.79 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H). MS 206 (MH<sup>+</sup>).

**實例258c** : 2-(3-甲氧基丙胺基)-6-硝基苯甲脞

按實例90c製自2,6-二硝基苯甲脞與3-甲氧基丙胺，83%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.76-1.81 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.40 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 6.66 (t,  $J = 4.8$  Hz, NH), 7.30 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H).

**實例259** : N5-乙基-1H-苯并[c][1,2,6]嘓二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺基-6-(乙胺基)苯甲脞磺醯胺(實例259a)，57%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.18 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.99-3.06 (m, 2H), 5.87 (t, J = 5.2 Hz, NH), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, NH<sub>2</sub>), 10.68 (s, NH). MS 241 (MH<sup>+</sup>).

**實例259a**：2-胺基-6-(乙胺基)苯甲脞磺醯胺

按實例90a製自2-胺基-6-(乙胺基)苯甲脞(實例259b)，47%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.15-3.22 (m, 2H), 5.84 (bs, NH), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (bs, NH<sub>2</sub>), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 9.14 (bs, NH). MS 241 (MH<sup>+</sup>).

**實例259b**：2-胺基-6-(乙胺基)苯甲脞

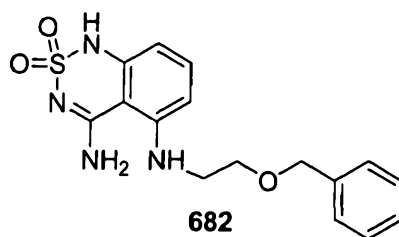
按實例254b製自2-(乙胺基)-6-硝基苯甲脞(實例259c)，使用三氟乙醇/六氟異丙醇(2:1)作為溶劑，81%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.15-3.22 (m, 2H), 5.41 (bt, J = 5.2 Hz, NH), 5.64 (s, NH<sub>2</sub>), 5.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H). MS 162 (MH<sup>+</sup>).

**實例259c**：2-(乙胺基)-6-硝基苯甲脞

按實例90c製自THF中之2,6-二硝基苯甲脞與2M乙胺溶液，88%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.13 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 3.26-3.33 (m, 2H), 6.59 (bt, J = 5.2 Hz, NH), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H). MS 162 (M-Et).

**實例260**：N5-(2-(苄氧基)乙基)-1H-苯并[c][1,2,6]嘓二吡-4,5-二胺-2,2-

## 二氧化物



按實例90製自2-胺基-6-(2-(苄氧基)乙胺基)苯甲脒磺醯胺(實例260a)，68%產率。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.25 (q,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.64 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.91 (t,  $J = 5.2$  Hz, NH), 6.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.90 (s,  $\text{NH}_2$ ), 10.68 (s, NH). MS 347 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例260a**：2-胺基-6-(2-(苄氧基)乙胺基)苯甲脒磺醯胺

按實例90a製自2-胺基-6-(2-(苄氧基)乙胺基)苯甲脒(實例260b)，45%。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.36 (q,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.57 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.76 (t,  $J = 5.6$  Hz, NH), 6.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.12 (s,  $\text{NH}_2$ ), 7.25-7.32 (m, 6H), 9.12 (s, NH). MS 347 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例260b**：2-胺基-6-(2-(苄氧基)乙胺基)苯甲脒

按實例90b製自2-(2-(苄氧基)乙胺基)-6-硝基苯甲脒(實例260c)，100%產率，為褐色油。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.27 (q,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.56 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.34 (t,  $J = 5.6$  Hz, NH), 5.67 (s,  $\text{NH}_2$ ), 5.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 5H). MS 268 ( $\text{MH}^+$ ).

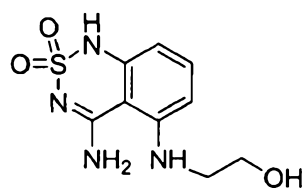
**實例260c**：2-(2-(苄氧基)乙胺基)-6-硝基苯甲脒

按實例90c製自2-(苄氧基)乙胺與2,6-二硝基苯甲脒，77%產率。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.49 (q,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.47 (t,  $J = 5.8$  Hz, NH), 7.23-7.31 (m,



6H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

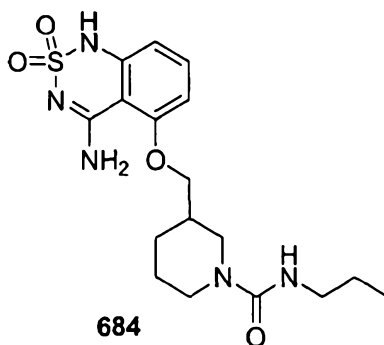
實例261：2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基胺基)乙醇-2,2-二氧化物



683

於 $N^5$ -(2-(苄氧基)-乙胺基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4,5-二胺-2,2-二氧化物(實例260) (0.10克, 0.29毫莫耳)在EtOH (20毫升)中之溶液內, 裝填30毫克10% Pd/C與 $H_2$ 氣瓶, 並於室溫下攪拌24小時。使反應混合物經過矽藻土過濾, 將其以EtOH洗滌, 蒸發合併之有機相, 及使殘留物藉急驟式層析純化, 使用DCM/MeOH (9:1)溶液作為溶離劑, 獲得2-(4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基胺基)乙醇-2,2-二氧化物 (64.8毫克, 87%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.11 (q,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.58-3.59 (m, 2H), 4.84 (bs, 1H), 5.84 (t,  $J = 5.2$  Hz, NH), 6.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.86 (s,  $NH_2$ ), 10.65 (bs, NH). MS 257 ( $MH^+$ ).

實例262：3-((4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺-2,2-二氧化物



684

按實例111製自3-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺磺醯胺(實例262a), 88%產率。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.23-1.43 (m, 4H), 1.60-1.63 (bm, 1H),

1.81-1.84 (bm, 1H), 1.99-2.05 (bm, 1H), 2.67-2.75 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.71 (bd,  $J = 12.8$ , 1H), 3.90 (bd,  $J = 10.8$ , 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 6.44 (d,  $J = 6.0$  Hz, NH), 6.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.80 (s, NH), 8.37 (s, NH), 10.95 (s, NH). MS 396 ( $MH^+$ ).

**實例 262a** : 3-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺磷醯胺

按實例 90a 製自 3-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺(實例 262b), 100% 產率。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.31-1.44 (m, 4H), 1.61-1.64 (bm, 1H), 1.85-1.87 (bm, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 2H), 3.78 (bd,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 2H), 6.38 (d,  $J = 6.0$  Hz, NH), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.27 (s, NH), 7.41 (s, NH), 7.57 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 9.48 (s, NH). MS 396 ( $MH^+$ ).

**實例 262b** : 3-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺

按實例 254b 製自 3-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺(實例 262c), 94% 產率。MS 317 ( $MH^+$ ).

**實例 262c** : 3-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺

於 2-硝基-6-(六氫吡啶-3-基甲氧基)苯甲腈鹽酸鹽(實例 262d) (0.10 克, 0.34 毫莫耳) 在 THF (6 毫升) 中之溶液內, 添加三乙胺 (0.10 毫升, 0.76 毫莫耳) 與異氰酸丙酯 (0.05 毫升, 0.52 毫莫耳), 並將反應混合物在室溫及氮氣下攪拌 3 小時, 然後過濾, 及蒸發, 而得 3-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)-N-丙基六氫吡啶-1-羧醯胺 (0.13 克, 100%)。  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.34-1.41 (m, 4H), 1.62-1.64

(bm, 1H), 1.87-1.95 (bm, 2H), 2.64-2.77 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.77 (bd,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 3.98 (bd,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 6.38 (d,  $J = 5.6$  Hz, NH), 7.74 (bdd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H). MS 347 ( $MH^+$ ).

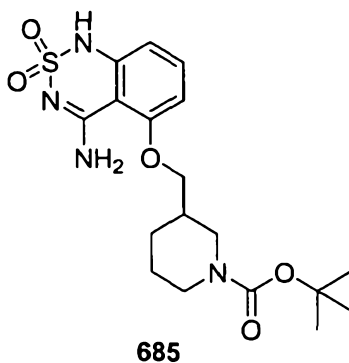
**實例 262d**：2-硝基-6-(六氫吡啶-3-基甲氧基)苯甲腈鹽酸鹽

按實例166製自3-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例262e)，98%產率。MS 262 ( $MH^+$ ).

**實例 262e**：3-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

按實例215c製自3-(羥甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯與2,6-二硝基苯甲腈，58%產率。MS 263 [ $M+H-Boc$ ] $^+$ .

**實例 263**：3-((4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯-2,2-二氧化物



按實例111製自3-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯磺醯胺(實例263a)，於酸化作用時，保持pH值高於3，獲得3-((4-胺基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯-2,2-二氧化物(33毫克，23%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.27-1.40 (bs, 11H), 1.62-1.66 (bm, 1H), 1.78-1.83 (bm, 1H), 2.05-2.12 (bm, 1H), 2.87-2.94 (m, 2H), 3.64-3.71 (bm, 1H), 3.83-3.86 (bm, 1H), 4.04 (bd,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.4$  Hz,

1H), 7.46 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.76 (bs, NH), 8.37 (bs, NH), 10.95 (s, NH).  
MS 311 [M+H-Boc]<sup>+</sup>.

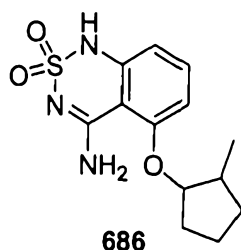
**實例263a**：3-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯磺醯胺

按實例90a製自3-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例263b)。於萃取時，將NaOH 1M (1.56毫升，1.56毫莫耳)添加至冰冷反應媒質中，觸發黏性橘色物質形成。傾倒出水，並在EtOAc中稀釋殘留物，且萃取，獲得3-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯磺醯胺(0.15克，84%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.35-1.40 (bs, 11H), 1.63-1.66 (bm, 1H), 1.79-1.83 (bm, 1H), 1.88-1.93 (bm, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.74-3.78 (bm, 1H), 3.92-4.04 (m, 3H), 6.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.27 (s, NH<sub>2</sub>), 7.56 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 9.47 (s, NH). MS 311 [M+H-Boc]<sup>+</sup>:

**實例263b**：3-((3-胺基-2-氰基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

按實例254b製自3-((2-氰基-3-硝基苯氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(實例262e)，100%產率，為油狀物。MS 232 [M+H-Boc]<sup>+</sup>.

**實例264**：4-胺基-5-(反式-2-甲基環戊氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



於2-胺基-6-(反式-2-甲基環戊氧基)苯甲腈(實例264a) (150毫克，0.694毫莫耳)在二甲基乙醯胺(3毫升)中之溶液內，在N<sub>2</sub>下添加氯化胺磺醯(3當量)。將反應混合物在室溫及N<sub>2</sub>下攪拌2小時，以醋酸乙酯(50

毫升)稀釋，並以水(20毫升)使反應淬滅。分離液層。使有機萃液蒸發。將乙醇(3毫升)與NaOH水溶液(2N，2.5當量)連續添加至殘留物中。將所形成之混合物在90°C下加熱16小時。處理係按實例111進行，提供所要之產物(160毫克，78%)，為白色粉末。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.71 (br s, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H). MS 296 (MH<sup>+</sup>).

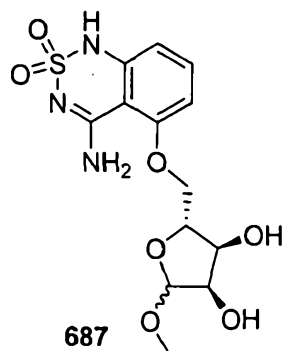
**實例264a**：2-胺基-6-(反式-2-甲基環戊氧基)苯甲腈

按實例111b製自2-(反式-2-甲基環戊氧基)-6-硝基苯甲腈(實例264b)，而得標題化合物，定量產率，為無色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.36 (br s, 2H), 6.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.4 Hz, 1H). MS 296 (MH<sup>+</sup>)

**實例264b**：2-(反式-2-甲基環戊氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例111c製自2,6二硝基苯甲腈與反式-2-甲基環戊醇，65%，為黃色固體。MS 247 (MH<sup>+</sup>).

**實例265**：4-胺基-5-(((2R,3S,4R)-3,4-二羥基-5-甲氧基四氫呋喃-2-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]嘧啶-2,2-二氧化物



於4-胺基-5-(((2R,3S,4R)-3,4,5-三羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)-1H-

苯并[c][1,2,6]嘧二吡-2,2-二氧化物(實例265a) (7毫克, 0.020毫莫耳)在無水甲醇(1毫升)中之溶液內, 添加三氟醋酸(0.2毫升), 並使混合物回流過夜。使所形成之溶液蒸發至乾涸, 以提供標題化合物, 為白色粉末(7.28毫克, 100%, 非對映異構物~4/1之混合物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [3.17 (s, 3/4H)], 3.22 (s, 3H), 3.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), [3.93 (m, 1/2H)], 4.12 (m, 3H), 4.39 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), [4.85 (d, J = 4.0 Hz, 1/4H)], 5.44 (br s, 2H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), [11.01 (s, 1/4H)].

**實例265a**: 4-胺基-5-(((2R,3S,4R)-3,4,5-三羥基四氫呋喃-2-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]嘧二吡-2,2-二氧化物

於4-胺基-5-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧伍圓烯-4-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]嘧二吡-2,2-二氧化物(實例265b) (15毫克, 0.038毫莫耳)在水(1毫升)中之懸浮液內, 添加三氟醋酸(0.2毫升), 並將混合物在80°C下加熱過夜。使反應混合物蒸發至乾涸, 提供標題化合物, 為白色固體, 定量產率(非對映異構物~10/1之混合物)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.71 (m, 4H), 4.12 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 10.96 (br s, 1H), [11.00 (br s, 0.1H)].

**實例265b**: 4-胺基-5-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧伍圓烯-4-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]嘧二吡-2,2-二氧化物

按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧伍圓烯-4-基)甲氧基)苯甲腈(實例265c), 78%產率, 為米黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28

(s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.00 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 5.2, 10.0$  Hz, 1H), 4.59 (dd,  $J = 5.2, 8.8$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 11.02 (br s, 1H).

**實例 265c** : 2-胺磺醯基胺基-6-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧伍園烯-4-基)甲氧基)苯甲脞

按實例 111a 製自 2-胺基-6-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧伍園烯-4-基)甲氧基)苯甲脞(實例 265d), 77%產率, 為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.34 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.51 (dd,  $J = 6.4, 7.6$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.25 (br s, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.51 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

**實例 265d** : 2-胺基-6-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧伍園烯-4-基)甲氧基)苯甲脞

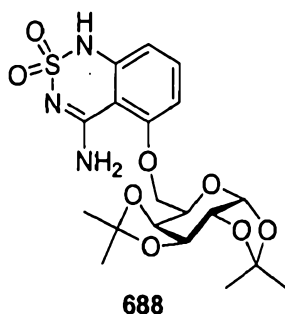
按實例 111b 製自 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧伍園烯-4-基)甲氧基)-6-硝基苯甲脞(實例 252e), 40%產率, 為無色黏性物質。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.33 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.56 (dd,  $J = 6.0, 8.0$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.82 (br d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 6.21 (dd,  $J = 0.8, 8.4$  Hz, 1H), 6.33 (dd,  $J = 0.8, 8.4$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H).

**實例 265e** : 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧伍園烯-4-基)甲氧基)-6-硝基苯甲脞

按實例 111c 製自 2,6-二硝基苯甲脞與((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基

-2,2-二甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧伍園烯-4-基)甲醇，70%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.60 (br t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.86 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H).

**實例 266**：4-胺基-5-(((3aR,5aS,8aS,8bS)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍園烯并[4,5-b : 4',5'-d]呋喃-5-基)甲氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]嘓二吡-2,2-二氧化物



按實例 264 製自 2-胺基-6-(((3aR,5aS,8aS,8bS)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍園烯并[4,5-b : 4',5'-d]呋喃-5-基)甲氧基)苯甲腈(實例 266a)，72%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.19 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H). MS 456 (MH<sup>+</sup>).

**實例 266a**：2-胺基-6-(((3aR,5aS,8aS,8bS)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍園烯并[4,5-b : 4',5'-d]呋喃-5-基)甲氧基)苯甲腈

按實例 111b 製自 2-硝基-6-(((3aR,5aS,8aS,8bS)-2,2,7,7-四甲基四氫

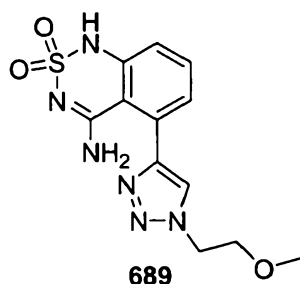


-3aH-雙[1,3]二氧伍園烯并[4,5-b : 4',5'-d]哌喃-5-基)甲氧基)苯甲脒(實例266b), 定量產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.28 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 4.0, 8.8 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.01 (br s, 2H), 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.4 Hz, 1H).

**實例266b** : 2-硝基-6-(((3aR,5aS,8aS,8bS)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍園烯并[4,5-b : 4',5'-d]哌喃-5-基)甲氧基)苯甲脒

按實例111c製自2,6二硝基苯甲脒與((3aR,5aS,8aS,8bS)-2,2,7,7-四甲基四氫-3aH-雙[1,3]二氧伍園烯并[4,5-b : 4',5'-d]哌喃-5-基)甲醇, 59%產率, 為白色黏性物質。MS 408 (MH<sup>+</sup>), 424 (MH<sub>2</sub>O<sup>+</sup>).

**實例267** : 4-胺基-5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲脒(實例267a), 78%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.27 (s, 3H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 6.90 (br s, 1H), 7.09 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.09 (br s, 1H). MS 323 (MH<sup>+</sup>).

**實例267a** : 2-胺磺醯基胺基-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲脒

按實例111a製自2-胺基-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈(實例267b)，90%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.28 (s, 3H), 3.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.66 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.32 (br s, 2H), 7.60 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.52 (br s, 1H).

**實例267b**：2-胺基-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯甲腈

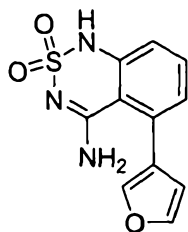
於1-溴基-2-甲氧基乙烷(5.00克，35.97毫莫耳)在DMF (25毫升)中之溶液內，添加疊氮化鈉(3當量)，並將混合物在50°C下加熱48小時。以水(75毫升)稀釋反應混合物，並以乙醚萃取。使有機萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及濃縮，提供1-疊氮基-2-甲氧基乙烷，為黃色液體。將此疊氮化物(200毫克，1.94毫莫耳)添加至2-胺基-6-乙炔基苯甲腈(250毫克，1.76毫莫耳)(實例267c)在H<sub>2</sub>O/第三-BuOH = 1:2 (15毫升)中之溶液內，並將溶液以抗壞血酸鈉(0.264毫莫耳)與CuSO<sub>4</sub>(0.035毫莫耳)連續處理。將反應混合物在室溫下攪拌48小時，以水稀釋，且以醋酸乙酯萃取。使有機萃液以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及在矽膠上純化(醋酸乙酯/己烷6:4)，提供標題化合物，為白色固體，88%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.26 (s, 3H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 6.13 (br s, 2H), 6.80 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H). MS 244 (MH<sup>+</sup>).

**實例267c**：2-胺基-6-乙炔基苯甲腈

於2-胺基-6-溴基苯甲腈(1.25克，6.34毫莫耳)與乙炔基三甲基矽烷(2.42克，12.7毫莫耳)在無水Et<sub>3</sub>N (15毫升)中之溶液內，在N<sub>2</sub>下添加Cu(I) (60毫克)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(360毫克)，並將混合物在80°C下攪拌20小時。使反應混合物冷卻下降至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以鹽水洗滌。蒸發有機層，及使殘留物溶於甲醇(20毫升)中，以1M NaOH水溶液(1.05

當量)處理，並於室溫下攪拌1小時。蒸發出甲醇，且將含水殘留物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取，以MgSO<sub>4</sub>脫水乾燥，及在矽膠上純化(醋酸乙酯/己烷75/25)，提供所要之產物，93%產率，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.54 (s, 1H), 6.24 (br s, 2H), 6.76 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 8.4 Hz, 1H). MS 143 (MH<sup>+</sup>).

**實例268**：4-胺基-5-(呋喃-3-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



690

按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(呋喃-3-基)苯甲腈(實例268a)，47%產率，為米黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.34 (br s, 1H), 6.51 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 11.09 (s, 1H). MS 264 (MH<sup>+</sup>)

**實例268a**：2-胺磺醯基胺基-6-(呋喃-3-基)苯甲腈

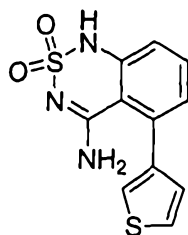
按實例111a製自2-胺基-6-(呋喃-3-基)苯甲腈(實例268b)，63%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.97 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (br s, 2H), 7.46 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H).

**實例268b**：2-胺基-6-(呋喃-3-基)苯甲腈

按實例129c製自呋喃-3-基二羥基硼烷與2-胺基-6-溴基苯甲腈，74%產率，為黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.51 (br s, 2H), 6.66 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 1.2, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J =

1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.2, 1.6 Hz, 1H).

**實例269**：4-胺基-5-(噻吩-3-基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-2,2-二氧化物



691

按實例111製自2-胺磺醯基胺基-6-(噻吩-3-基)苯甲腈(實例269a)，52%產率，為米黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.82 (br s, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 11.13 (s, 1H). MS 280 (MH<sup>+</sup>).

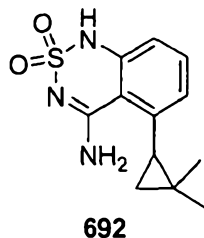
**實例269a**：2-胺磺醯基胺基-6-(噻吩-3-基)苯甲腈

按實例111a製自2-胺基-6-(噻吩-3-基)苯甲腈(實例269b)，60%產率，為白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.31 (br s, 2H), 7.42 (dd, J = 1.2, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 0.8, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.8, 4.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.2, 2.8 Hz, 1H), 9.48 (br s, 1H).

**實例269b**：2-胺基-6-(噻吩-3-基)苯甲腈

按實例129c製自噻吩-3-基二羥基硼烷與2-胺基-6-溴基苯甲腈，94%產率，為米黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.08 (br s, 2H), 6.70 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.8, 4.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.2, 2.8 Hz, 1H).

**實例270**：5-(2,2-二甲基環丙基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



將2-胺基-6-(2,2-二甲基環丙基)苯甲脞(381微莫耳，71毫克)(實例270a)與氯化胺磺醯(572微莫耳，66毫克)在DMA (1毫升)中之溶液，於室溫下攪拌。1小時後，將反應混合物以NaOH (1N，572微莫耳，572微升)與水(~30毫升)稀釋。濾出沉澱物，以水(3 x 5毫升)洗滌，然後溶於EtOH (10毫升)中，並添加NaOH (1N，953微升)。將反應物加熱至80℃，並攪拌。於完成後，蒸發溶劑，及使殘留物於水(20毫升)與醚(5毫升)之間作分液處理。將水層以醚(2 x 5毫升)萃取，接著以1N HCl酸化至pH~3。收集沉澱物，以水洗滌，在真空中乾燥，而得所要之產物(59毫克，58%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.610 (m, 1H), 0.63 (s, 3H), 0.89 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (寬廣s, 1H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.42 (寬廣s, 1H), 10.74 (s, 1H). MS 266 (MH<sup>+</sup>).

#### 實例270a：2-胺基-6-環丙基苯甲脞

在氮氣下，於2-胺基-6-溴基苯甲脞(851微莫耳，168毫克)、2,2-二甲基環丙基二羥基硼烷(1.106微莫耳，126毫克)(實例270b)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.979毫莫耳，970毫克)在DME (3.4毫升)與水(850微升)中之經脫氣溶液內，添加肆(三苯基膦基)鈾(0) (43微莫耳，50毫克)，並將反應混合物在160℃下微波2小時。使反應混合物冷卻至室溫，且以EtOAc (3 x 5毫升)萃取。將合併之有機層以鹽水(5毫升)洗滌一次，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物於矽膠上純化(EtOAc/己烷10%-40%)，而得所要之產物(71毫克，45%)，為蠟狀黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82 (m, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.85 (m, 1H), 1.33 (s, 3H),

1.92 (m, 1H), 4.36 (寬廣s, 2H), 6.47 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 8$  Hz, 1H).

**實例270b**：2,2-二甲基環丙基二羥基硼烷

在 $-78^{\circ}\text{C}$ 及氮氣下，於1-溴基-2,2-二甲基環丙烷(7.48毫莫耳，1.115克)(實例270c)在無水THF (20毫升)中之溶液內，逐滴添加tBuLi (8.23毫莫耳，1.7M，在戊烷中，4.85毫升)。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下1小時後，添加硼酸三甲酯(8.23毫莫耳，920微升)，並將反應混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2小時，溫熱至室溫，攪拌1小時，及以飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液(20毫升)使反應淬滅。將反應混合物以DCM稀釋至總體積為100毫升，並以HCl (6N，在水中，22.45毫莫耳，3.74毫升)處理。分離液層，以二氯甲烷(2 x 50毫升)萃取水層，將合併之有機層以鹽水(25毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。將殘留物以丙酮(50毫升)與數滴水稀釋，然後在真空中小心地濃縮，而得214毫克(25.1%)產物，為灰白色固體。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 丙酮- $\text{d}_6$ )  $\delta$  0.00 (m, 1H), 0.13 (m, 1H), 0.755 (d之d,  $J = 4$  Hz, 8 Hz, 1H), 0.865 (d之d,  $J = 4$  Hz, 8 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 6.81 (s, 2H).

**實例270c**：1-溴基-2,2-二甲基環丙烷

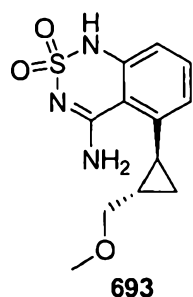
在 $0^{\circ}\text{C}$ 下，於鋅(粉劑，319.4毫莫耳，20.88克)在EtOH (20毫升)中之懸浮液內，添加HCl (12N，5毫升)。將1,1-二溴基-2,2-二甲基環丙烷(18.2克)(實例270d)在EtOH (20毫升)中之溶液添加至混合物中，歷經5分鐘，並攪拌。使反應混合物慢慢溫熱至室溫過夜。經過矽藻土墊濾出鋅鹽，將將矽藻土以EtOH (50毫升)洗滌，並使所形成之溶液於水(200毫升)與戊烷(200毫升)之間作分液處理。以戊烷(2 x 100毫升)進一步萃取水層，並將合併之有機萃液以水(4 x 75毫升)、鹽水(25毫升)連續洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發，獲得產物(1.115克，9.4%)，為揮發性無色液體。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 丙酮- $\text{d}_6$ )  $\delta$  0.602 (d之d,  $J = 4$

Hz, 6 Hz, 1H), 1.025 (d之d,  $J = 6$  Hz, 8 Hz, 1H), 1.116 (s, 3H), 1.233 (s, 3H), 2.963 (d之d,  $J = 4$  Hz, 8 Hz, 1H).

**實例270d**：1,1-二溴基-2,2-二甲基環丙烷

於戊烷(200毫升)之已冷卻至 $-5^{\circ}\text{C}$ 溶液中，添加異丁烯(457.7毫莫耳，25.68克)，接著為第三-丁醇鉀(549.2毫莫耳，61.63克)。然後逐滴添加溴仿(457.7毫莫耳，40.0毫升)，並在 $-5^{\circ}\text{C}$ 下激烈攪拌約1小時。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，接著於戊烷(100毫升)與水(200毫升)之間作分液處理。以戊烷(2 x 50毫升)水層萃取，且將合併之有機層以水(4 x 75毫升)、鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。將橘色殘留物推送經過矽膠填充柱，以戊烷溶離。蒸發溶劑，而得所要之產物(65.70克，57.3%)，為無色油。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 丙酮- $\text{d}_6$ )  $\delta$  1.392 (s, 6H), 1.505 (s, 2H).

**實例271**：(±)-反式-5-(2-(甲氧基甲基)環丙基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例270製自(±)-反式-2-胺基-6-(2-(甲氧基甲基)環丙基)苯甲脞(實例271a)與氯化胺磺醯，34%，為灰白色固體。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  0.976 (m, 1H), 1.172 (m, 1H), 1.340 (m, 1H), 2.282 (m, 1H), 3.175 (d之d,  $J = 8$  Hz, 10 Hz, 1H), 3.252 (s, 3H), 3.576 (d之d,  $J = 5$  Hz, 10 Hz, 1H), 6.802 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.855 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.376 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.396 (寬廣s, 1H), 8.473 (寬廣s, 1H), 10.823 (s, 1H). MS 282 ( $\text{MH}^+$ ).

**實例271a**：(±)-反式-2-胺基-6-(2-(甲氧基甲基)環丙基)苯甲脞

按實例270a製自(±)-反式-2-(甲氧基甲基)環丙基二羥基硼烷(實例271b)與2-胺基-6-溴基苯甲脞，64%產率，為帶黃褐色蠟狀固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.932 (m, 2H), 1.341 (m, 1H), 1.879 (m, 1H), 2.324 (s, 3H), 3.351 (d, J = 6 Hz, 2H), 5.896 (寬廣s, 2H), 6.148 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.550 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.130 (t, J = 8 Hz, 1H).

**實例271b**：(±)-反式-2-(甲氧基甲基)環丙基二羥基硼烷

在已溶於THF (64毫升)中之(±)-反式-2-(甲氧基甲基)環丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓(10.0毫莫耳，2.121克)(實例271c)之溶液內，添加NaIO<sub>4</sub>(30.0毫莫耳，6.417克)與水(16毫升)。將反應混合物在室溫下攪拌3分鐘，然後以HCl水溶液(2N，3.33毫升)處理。將反應混合物在室溫下攪拌一小時，

以EtOAc (100毫升)分配，將水層以EtOAc (2 x 50毫升)萃取，以鹽水(25毫升)洗滌合併之有機層，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使混合物溶於丙酮中，以數滴水處理，並小心地蒸發成黏稠油，其係在室溫下慢慢地固化，獲得所要之產物，定量產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -0.467 (m, 1H), 0.324 (m, 1H), 0.532 (m, 1H), 1.055 (m, 1H), 3.099 (d之d, J = 7 Hz, 10 Hz, 1H), 3.186 (d之d, J = 7 Hz, 10 Hz, 1H), 3.206 (s, 3H), 7.344 (s, 2H).

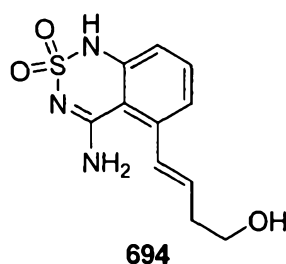
**實例271c**：(±)-反式-2-(甲氧基甲基)環丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓

於(E)-2-(3-甲氧基丙-1-烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圓(32.2毫莫耳，6.3710克)在無水甲苯(50毫升)中之溶液內，在氮氣下添加二乙鋅(0.59M，在己烷中，32.2毫莫耳，54.6毫升)，接著為CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(45.08毫莫耳，3.63毫升)。將燒瓶於氮氣下加熱至50°C。4小時後，添加另一份之二乙鋅(54.6毫升)與CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>(3.63毫升)，並於氮氣下加熱過夜。使



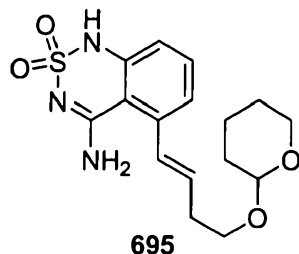
反應混合物冷卻至室溫，且以飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50毫升)使反應淬滅。使反應混合物以醚(200毫升)分配，分離液層，將有機層以鹽水(25毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化(EtOAc/己烷1%至15%)，而得所要之產物(5.552克，81.3%)，為淡黃色油。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 0.012 (m, 1H), 0.804 (m, 1H), 0.944 (m, 1H), 1.172 (m, 1H), 3.484 (dd, J = 6 Hz, 10 Hz, 1H), 3.553 (dd, J = 6 Hz, 10 Hz, 1H), 3.570 (s, 3H).

**實例272：**(E)-4-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基)丁-3-烯-1-醇



於(E)-5-(4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丁-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物(322微莫耳，43毫克)(實例273)在THF(860微升)中之溶液內，添加AcOH(1.7毫升)與水(430微升)，並將溶液在45°C下加熱過夜。使溶液冷卻至室溫，及蒸發溶劑。將殘留物以沸水研製，然後冷卻至室溫。收集所形成之固體，並以水洗滌，而得所要之產物(69毫克，80%)，為淡黃色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.365 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.568 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.681 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.186 (t之d, J = 7 Hz, 16 Hz, 1H), 6.786 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.922 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.022 (寬廣s, 1H), 7.088 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.468 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.388 (寬廣s, 1H), 10.935 (s, 1H). MS 268 (MH<sup>+</sup>).

**實例273：**(E)-5-(4-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丁-1-烯基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例270製自(E)-2-胺基-6-(4-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丁-1-烯基)苯甲腈(實例273a)與氯化胺磺醯，61%產率，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.459 (m, 4H), 1.610 (m, 2H), 1.700 (m, 2H), 2.479 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.428 (m, 1H), 3.528 (m, 1H), 3.765 (m, 2H), 4.579 (m, 1H), 6.200 (t之d, J = 7 Hz, 16 Hz, 1H), 6.823 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.867 (寬廣s, 1H), 6.931 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.087 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.472 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.401 (寬廣s, 1H), 10.945 (s, 1H). MS 352 (MH<sup>+</sup>).

**實例273a**：(E)-2-胺基-6-(4-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丁-1-烯基)苯甲腈

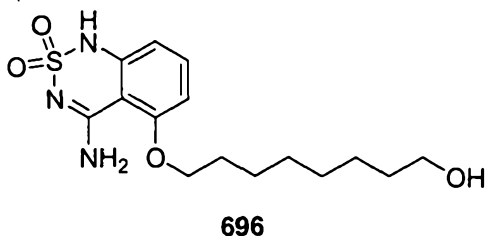
按實例270a製自(E)-4,4,5,5-四甲基-2-(4-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丁-1-烯基)-1,3,2-二氧硼伍園(實例273b)與2-胺基-6-溴基苯甲腈，47%產率，為黃色膠質。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.570 (m, 4H), 1.727 (m, 2H), 1.837 (m, 2H), 2.565 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.541 (m, 2H), 3.879 (m, 2H), 4.387 (寬廣s, 2H), 4.635 (m, 1H), 6.423 (t之d, J = 7 Hz, 16 Hz, 1H), 6.586 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.710 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.905 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.237 (t, J = 8 Hz, 1H).

**實例273b**：(E)-4,4,5,5-四甲基-2-(4-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丁-1-烯基)-1,3,2-二氧硼伍園

於60°C及氮氣下，將不含溶劑之2-(丁-3-炔基氧基)四氫-2H-吡喃(12.8毫莫耳，2.0毫升)以二甲基丁二醇硼烷(19.1毫莫耳，2.78毫升)處理。2小時後，添加另一份之二甲基丁二醇硼烷(12.8毫莫耳，1.86毫

升)，並在 60°C 下持續加熱。8 小時後，將反應混合物以己烷(30 毫升)稀釋，且以水(1 毫升)逐滴處理，攪拌，直到氣體釋出停止。分離液層，將水層以己烷(2 x 5 毫升)萃取，以鹽水(5 毫升)洗滌合併之有機層，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗產物於矽膠上純化(EtOAc/己烷 10%至30%)，獲得產物(1.73 克，48%產率)，為油狀物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.262 (s, 3H), 1.531 (m, 2H), 1.699 (m, 1H), 1.812 (m, 1H), 2.469 (q 之 d, J = 2 Hz, 7 Hz, 2H), 3.495 (m, 1H), 3.832 (m, 2H), 4.593 (d 之 d, J = 3 Hz, 4 Hz, 1H), 5.523 (t 之 d, J = 2 Hz, 18 Hz, 1H), 6.634 (t 之 d, J = 7 Hz, 18 Hz, 1H).

**實例 274：8-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)辛-1-醇**



於醋酸 8-(3-胺基-2-氰基苯氧基)辛酯(746 微莫耳，227 毫克)在 DMA (3 毫升)中之溶液內，添加氯化胺磺醯(1.492 毫莫耳，172 毫克)與吡啶(4.476 毫莫耳，362 微升)。將反應混合物在室溫下攪拌，直到完成為止，然後，以飽和 NaHCO<sub>3</sub>(15 毫升)使反應淬滅，並添加固體 NaCl。收集沉澱物，且以水洗滌。使經潤濕之沉澱物懸浮於 EtOH (15 毫升)中，並以 NaOH (8.952 毫莫耳，1N，8.95 毫升)處理。使反應混合物回流，直到完成為止，接著冷卻至室溫。於真空中移除大部份 EtOH 與水，然後，使反應混合物溶於水(15 毫升)中，以醚(3 x 5 毫升)萃取，經過 0.45 微米 PTFE 玻料過濾，接著以 10% 檸檬酸/水溶液酸化至 pH 4-5。濾出沉澱物，以水洗滌，及乾燥，而得所要之產物 146 毫克(57.3%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.265 (m, 6H), 1.380 (m, 4H),

1.785 (五重峰,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.348 (q,  $J = 6$  Hz, 2H), 4.303 (t,  $J = 5$  Hz, 2H), 6.580 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.724 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.428 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.796 (寬廣s, 1H), 8.329 (寬廣s, 1H), 10.922 (s, 1H). MS 342 ( $MH^+$ ).

**實例274a**：醋酸8-(3-胺基-2-氰基苯氧基)辛酯

使醋酸8-(2-氰基-3-硝基苯氧基)辛酯(802微莫耳，268毫克) (實例274c)在EtOH (15毫升)中之溶液，於H-立方體裝置中氫化，使用10% Pd/C作為觸媒。蒸發溶液，獲得醋酸8-(3-胺基-2-氰基苯氧基)辛酯(244毫克，244毫克)。MS 305 ( $MH^+$ )

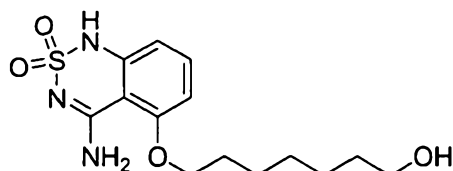
**實例274b**：醋酸8-(2-氰基-3-硝基苯氧基)辛酯

使2-(8-羥辛基氧基)-6-硝基苯甲腈(804微莫耳，235毫克) (實例274c)溶於無水DCM (10毫升)中，冷卻至 $0^{\circ}C$ ，並以吡啶(3.216毫莫耳，260微升)與氯化乙醯(1.608毫莫耳，114微升)連續處理。將反應混合物攪拌，且使其慢慢溫熱至室溫。當反應已完成時，在真空中移除揮發性物質，及使粗產物於矽膠上純化(10%至50% EtOAc在己烷中)，而得所要之產物(268毫克，100%)。MS 335 ( $MH^+$ ).

**實例274c**：2-(8-羥辛基氧基)-6-硝基苯甲腈

於1,8-辛二醇(3.87毫莫耳，566毫克)在THF (無水，10毫升)中之溶液內，添加2,6-二硝基苯甲腈(1.29毫莫耳，250毫克)與DBU (1.30毫莫耳，194微升)。將反應混合物在室溫下攪拌24小時，並蒸發。將油狀殘留物以10%檸檬酸/水研製，並添加固體NaCl。收集沉澱物，以水洗滌，在真空中乾燥，及在矽膠上純化(40%至100% EtOAc在己烷中)，而得所要之產物(235毫克，62.3%)，為略帶粉紅色固體。MS 293 ( $MH^+$ ).

**實例275**：7-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]嘓二吡-5-基氧基)庚-1-醇



697

按實例274製自醋酸7-(3-胺基-2-羧基苯氧基)庚酯(實例275a)與氯化胺磺醯，79.4%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.320 (m, 4H), 1.405 (m, 4H), 1.811 (五重峰, J = 7 Hz, 2H), 3.378 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.154 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.331 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.605 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.752 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.454 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.823 (寬廣s, 1H), 8.358 (寬廣s, 1H), 10.946 (s, 1H). MS 328 (MH<sup>+</sup>).

**實例275a**：醋酸7-(3-胺基-2-羧基苯氧基)庚酯

按實例274a製自醋酸7-(2-羧基-3-硝基苯氧基)庚酯(實例275b)，89%產率。MS 291 (MH<sup>+</sup>)

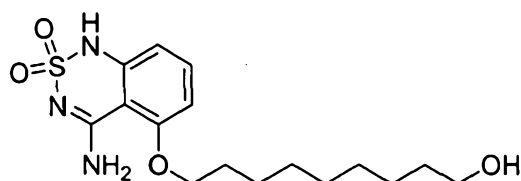
**實例275b**：醋酸7-(2-羧基-3-硝基苯氧基)庚酯

按實例274b製自2-(7-羥庚基氧基)-6-硝基苯甲腈(實例275c)，100%產率。MS 321 (MH<sup>+</sup>).

**實例275c**：2-(7-羥庚基氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例274c (惟以KOtBu置換DBU)製自1,7-庚二醇，65%產率。MS 279 (MH<sup>+</sup>).

**實例276**：9-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)壬-1-醇



698

按實例274製自醋酸9-(3-胺基-2-羧基苯氧基)壬酯(實例276a)與氯化胺磺醯，62.3%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.250 (m, 8H),

1.381 (m, 4H), 1.791 (五重峰,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.349 (q,  $J = 6$  Hz, 2H), 4.135 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 4.301 (t,  $J = 5$  Hz, 1H), 6.585 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.728 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.434 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.798 (寬廣s, 1H), 8.329 (寬廣s, 1H), 10.924 (s, 1H). MS 356 ( $MH^+$ ).

**實例276a**：醋酸9-(3-胺基-2-氰基苯氧基)壬酯

按實例274a製自醋酸9-(2-氰基-3-硝基苯氧基)壬酯(實例276b)，99.3%產率。MS 319 ( $MH^+$ )

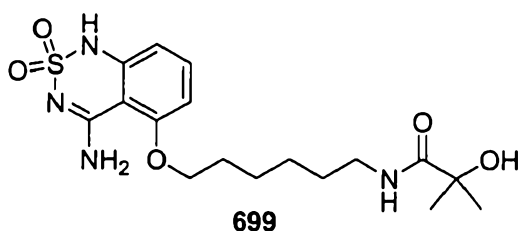
**實例276b**：醋酸9-(2-氰基-3-硝基苯氧基)壬酯

按實例274b製自2-(9-羥壬基氧基)-6-硝基苯甲腈(實例276c)，100%產率。MS 349 ( $MH^+$ )

**實例276c**：2-(9-羥壬基氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例274c (惟以1,1,3,3-四甲基胍置換DBU)製自1,9-壬烷二醇與2,6-二硝基苯甲腈，30.7%產率。MS 307 ( $MH^+$ )

**實例277**：N-(6-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)己基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺



按實例274製自醋酸1-(6-(3-胺基-2-氰基苯氧基)己基胺基)-2-甲基-1-酮基丙烷-2-基酯(實例277a)，65.5%產率。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.201 (s, 6H), 1.289 (m, 2H), 1.399 (m, 4H), 1.790 (五重峰,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.036 (q,  $J = 6$  Hz, 2H), 4.130 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 5.272 (s, 1H), 6.587 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 6.728 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.436 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.594 (寬廣 t, 1H), 7.804 (寬廣s, 1H), 8.326 (寬廣s, 1H), 10.924 (s, 1H). MS 399 ( $MH^+$ ).

**實例277a**：醋酸1-(6-(3-氨基-2-氰基苯氧基)己基胺基)-2-甲基-1-酮基丙烷-2-基酯

按實例274a製自醋酸1-(6-(2-氰基-3-硝基苯氧基)己基胺基)-2-甲基-1-酮基丙烷-2-基酯(實例274b)，94.4%產率。MS 362 (MH<sup>+</sup>)

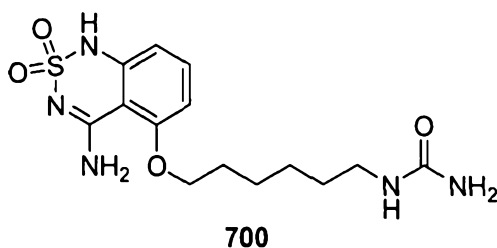
**實例277b**：醋酸1-(6-(2-氰基-3-硝基苯氧基)己基胺基)-2-甲基-1-酮基丙烷-2-基酯

於6-(2-氰基-3-硝基苯氧基)己基胺基甲酸第三-丁酯(333微莫耳，121毫克)(實例277c)在二氧陸園(2毫升)中之溶液內，添加濃HCl (1毫升)。15分鐘後，使溶液在真空中濃縮，並在高真空下乾燥。使粗製HCl鹽懸浮於DCM (無水，10毫升)中，並以吡啶(2.664毫莫耳，215微升)與醋酸1-氨基-2-甲基-1-酮基丙烷-2-基酯(1.332毫莫耳，193微升)處理。使反應混合物在氮大氣下回流，直到透明為止(6小時)，然後冷卻至室溫，及在真空中移除揮發性物質。使殘留物於矽膠上純化(40%至100% EtOAc在己烷中)，獲得產物(117毫克，90%)，為淡黃色重油。MS 392 (MH<sup>+</sup>)。

**實例277c**：6-(2-氰基-3-硝基苯氧基)己基胺基甲酸第三-丁酯

按實例215c製自6-羥己基胺基甲酸第三-丁酯，53.8%產率，為淡黃色固體。MS 364 (MH<sup>+</sup>)。

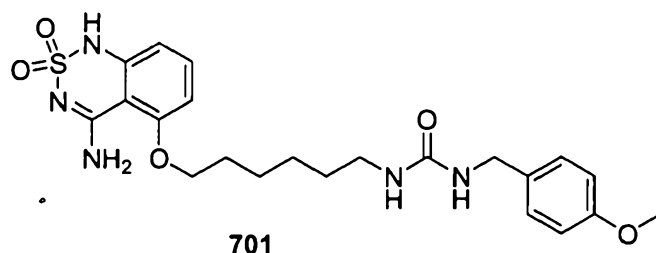
**實例278**：1-(6-(4-氨基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)己基)脲



將1-(6-(4-氨基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)己基)-3-(4-甲氧基苄基)脲(122微莫耳，58毫克)(實例279)在DCM (2.5毫

升)中之溶液，以TFA (2.5毫升)處理。將反應混合物在室溫下攪拌4小時，然後在氮氣流下移除揮發性物質。將油狀殘留物以醚研製，收集沉澱物，以醚洗滌，接著溶於MeOH中，及蒸發，獲得所要之產物(44毫克，100%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.364 (m, 6H), 1.812 (五重峰, J = 7 Hz, 2H), 2.943 (br t, 2H), 4.154 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.131 (t, J = 7 Hz, 2H), 5.349 (寬廣s, 2H), 5.894 (寬廣s, 1H), 6.607 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.752 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.456 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.824 (寬廣s, 1H), 8.351 (寬廣s, 1H), 10.945 (s, 1H). MS 356 (MH<sup>+</sup>).

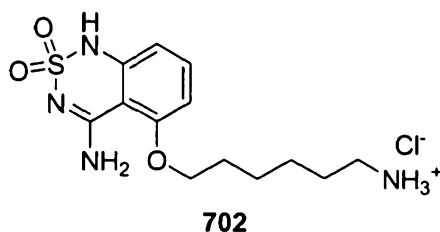
**實例279：1-(6-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)己基)-3-(4-甲氧基苄基)脲**



於氯化6-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)己烷-1-胺(166微莫耳，52毫克)(實例280)在無水DCM (6毫升)中之懸浮液內，連續添加Et<sub>3</sub>N (332微莫耳，46微升)與1-(異氰酸基甲基)-4-甲氧基苯(183微莫耳，26微升)。將反應物在室溫下攪拌48小時，然後在真空中濃縮。以水洗滌殘留物，乾燥，接著於矽膠上純化(20%至100% EtOAc在己烷中)，而得所要之產物(64毫克，81.0%產率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.296 (m, 2H), 1.371 (m, 4H), 1.791 (五重峰, J = 8 Hz, 2H), 2.980 (q, J = 6 Hz, 2H), 3.695 (s, 3H), 4.086 (d, J = 6 Hz, 2H), 4.131 (t, J = 6 Hz, 2H), 5.836 (寬廣 t, J = 5 Hz, 1H), 6.141 (寬廣 t, J = 6 Hz, 1H), 6.585 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.727 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.840 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.137 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.433 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.803 (寬廣s, 1H), 8.321 (寬廣s, 1H), 10.926 (s, 1H). MS 476 (MH<sup>+</sup>).

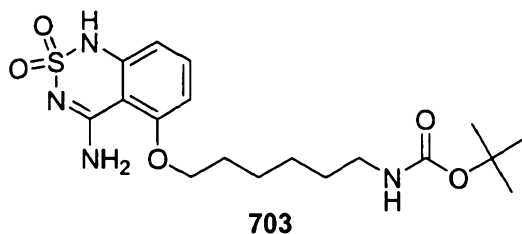


實例280：氯化6-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)己烷-1-銨



於6-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)己基胺基甲酸第三-丁酯(118毫克，286微莫耳)(實例281)在二氧陸園(2毫升)中之溶液內，添加濃HCl(1毫升)，並將溶液於室溫下攪拌15分鐘。在真空中移除溶劑，且以熱乙醇研製殘留物。於冷卻至室溫後，收集沉澱物，以熱乙醇洗滌，及在真空中乾燥，而得所要之產物56毫克(62.9%)，為灰白色粉末。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.367 (m, 4H), 1.529 (五重峰, J = 7 Hz, 2H), 1.795 (五重峰, J = 7 Hz, 2H), 2.741 (br m, 2H), 4.144 (t, J = 7 Hz, 2H), 6.596 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.733 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.440 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.725 (寬廣s, 3H), 7.795 (寬廣s, 1H), 8.350 (寬廣s, 1H), 10.954 (s, 1H). MS 313 (MH<sup>+</sup>).

實例281：6-(4-胺基-2,2-二酮基-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-5-基氧基)己基胺基甲酸第三-丁酯



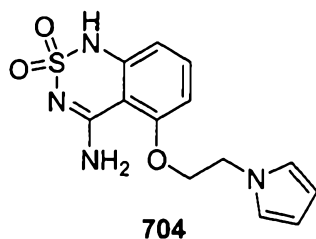
按實例274製自6-(3-胺基-2-氰基苯氧基)己基胺基甲酸第三-丁酯(實例281a)與氯化胺磺醯，59.5%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.274 (m, 2H), 1.339 (s, 9H), 1.361 (m, 4H), 1.779 (五重峰, J = 7 Hz, 2H), 2.878 (q, J = 6 Hz, 2H), 4.122 (t, J = 6 Hz, 2H), 6.580 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.722 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.75 (br t, J = 6 Hz, 1H), 7.428 (t, J = 8 Hz,

1H), 7.798 (寬廣s, 1H), 8.323 (寬廣s, 1H), 10.921 (s, 1H). MS 413 (MH<sup>+</sup>).

**實例281a**：6-(3-胺基-2-氰基苯氧基)己基胺基甲酸第三-丁酯

按實例274a製自6-(2-氰基-3-硝基苯氧基)己基胺基甲酸第三-丁酯(實例277c)，定量產率。MS 334 (MH<sup>+</sup>).

**實例282**：5-(2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例274製自2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基)-6-胺基苯甲腈(實例282a)與氯化胺磺醯，66.6%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.392 (m, 4H), 5.992 (t, J = 2 Hz, 2H), 6.595 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.693 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.816 (t, J = 2 Hz, 2H), 7.428 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.482 (寬廣s, 1H), 8.288 (寬廣s, 1H), 10.930 (s, 1H). MS 307 (MH<sup>+</sup>).

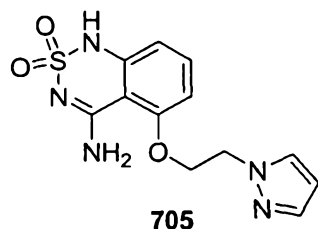
**實例282a**：2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基)-6-胺基苯甲腈

按實例274a製自2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基)-6-硝基苯甲腈(實例282b)，85.2%產率。MS 228 (MH<sup>+</sup>).

**實例282b**：2-(2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例166d製自2-(1H-吡咯-1-基)乙醇與2,6-二硝基苯甲腈，42.5%產率。MS 258 (MH<sup>+</sup>).

**實例283**：5-(2-(1H-吡啶-1-基)乙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例274製自2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-6-胺基苯甲腈(實例283a)與氯化胺磺醯，54.5%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.406 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.630 (t, J = 5 Hz, 2H), 6.266 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.593 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.689 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.445 (br s, 1H), 7.425 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.805 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.224 (寬廣s, 1H), 8.301 (寬廣s, 1H), 10.904 (s, 1H). MS 308 (MH<sup>+</sup>).

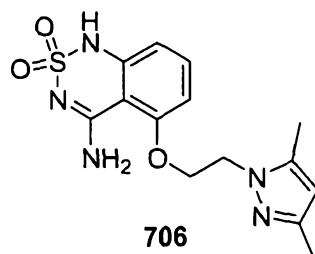
**實例283a**：2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-6-胺基苯甲腈

按實例274a製自2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-6-硝基苯甲腈(實例283b)，46.2%產率。MS 229 (MH<sup>+</sup>).

**實例283b**：2-(2-(1H-吡唑-1-基)乙氧基)-6-硝基苯甲腈

按實例215c製自2-(1H-吡唑-1-基)乙醇與2,6-二硝基苯甲腈，89.2%產率。MS 259 (MH<sup>+</sup>).

**實例284**：5-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-1H-苯并[c][1,2,6]噻二吡-4-胺-2,2-二氧化物



按實例274製自2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-6-胺基苯甲腈(實例284a)與氯化胺磺醯，18.2%產率。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.066 (s, 3H), 2.215 (s, 3H), 4.313 (t, J = 4 Hz, 2H), 4.397 (t, J = 4 Hz, 2H), 5.801 (s, 1H), 6.584 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.645 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.418 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.395 (寬廣s, 1H), 8.677 (寬廣s, 1H),

10.885 (s, 1H). MS 336 (MH<sup>+</sup>).

**實例284a**：2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-6-胺基苯甲腈  
按實例274a製自2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-6-硝基苯  
甲腈(實例284b)，69.3%產率。MS 257 (MH<sup>+</sup>).

**實例284b**：2-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙氧基)-6-硝基苯甲腈  
按實例215c製自2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙醇與2,6-二硝基苯  
甲腈，90.7%產率。MS 287 (MH<sup>+</sup>).

#### 實驗4：生物學檢測

將一種會安定地表現Ga15與hT1R2/hT1R3 (Li等人, *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 4692-4696, 2002) (亦參閱國際公報WO 03/001876)之HEK293細胞系衍生物(Chandrashekar等人, *Cell* 100, 703-711, 2000)使用於與確認具有甜味增強性質之化合物有關聯之生物學檢測中。

化合物係首先以其對於hT1R2/hT1R3-HEK293-Ga15細胞系(Li等人, *同前文出處*)之活性為基礎作選擇。活性係使用自動化螢光計成像檢測，在FLIPR儀器(螢光計強度板讀取器, Molecular Devices, Sunnyvale, CA)上測定(稱為FLIPR檢測)。將得自一份無性繁殖系(稱為無性繁殖系S-9)之細胞接種至384-井板中(在每井大約50,000個細胞下)，於含有DMEM低葡萄糖(Invitrogen, Carlsbad, CA)、10%經滲析牛胎兒血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)、100單位/毫升青黴素G及100微克/毫升鏈黴素(Invitrogen, Carlsbad, CA) (Li等人, 2002) (亦參閱國際公報WO 03/001876)之培養基中。

使S-9細胞在37°C下生長24小時。然後，使S-9細胞負載鈣染料Fluo-3AM (Molecular Probes, Eugene, OR)，4 μM在磷酸鹽緩衝之鹽水(D-PBS) (Invitrogen, Carlsbad, CA)中，在室溫下歷經1小時。以25微升D-PBS替代後，在FLIPR儀器上，且於室溫下，藉由添加25微升D-PBS，經補充化合物，在相應於三倍所要最後含量之濃度下，進行刺激(刺激

1)。

將細胞以化合物培養7.5分鐘，然後在FLIPR儀器上，藉由添加25微升D-PBS，經補充亞最適宜濃度之增甜劑(產生約5%至20%受體活性)，進行另一次刺激(刺激2)。

或者，以每井25微升D-PBS替代後，在FLIPR儀器上，於室溫下，藉由添加經補充不同刺激物之25微升D-PBS，進行刺激。

所使用之典型增甜劑包括但不限於D-葡萄糖、D-果糖、蘇可洛糖、天冬醯苯丙胺酸甲酯及蔗糖。接著，受體活性係藉由測定最高螢光增加(使用480毫微米激發，與535毫微米發射)，在正規化至刺激前所度量之基底螢光強度後定量。產生增甜劑所媒介之受體活性上增加之化合物係經選擇，以供潛在增強性質之進一步特徵鑒定與定量。

在此下文檢測中，係將固定濃度之化合物於刺激1期間以重複方式添加至連續10行中(總共20個井)。所測試之典型化合物濃度為300  $\mu\text{M}$ 、100  $\mu\text{M}$ 、50  $\mu\text{M}$ 、30  $\mu\text{M}$ 、10  $\mu\text{M}$ 、3  $\mu\text{M}$ 與1  $\mu\text{M}$ 、0.3  $\mu\text{M}$ 、0.1  $\mu\text{M}$ 或0.03  $\mu\text{M}$ 。於7.5分鐘培養期之後，增加濃度之增甜劑(為產生劑量回應曲線)係於刺激2期間，以重複方式呈現在相同井中。化合物在增強受體上之相對功效係藉由計算增甜劑 $\text{EC}_{50}$ 之轉變量而測得。增強係被定義為相當於待測化合物不存在下所測得之增甜劑 $\text{EC}_{50}$ ，除以待測化合物存在下所測得之增甜劑 $\text{EC}_{50}$ 之比例( $\text{EC}_{50}\text{R}$ )。於一些具體實施例中，化合物係具有 $\text{EC}_{50}\text{R}$ 在約1 (例如>1)與約1000之間。於其他具體實施例中，化合物係具有 $\text{EC}_{50}\text{R}$ 在約1.25與約500之間。於又其他具體實施例中，化合物係具有 $\text{EC}_{50}\text{R}$ 在約1.50與約100之間。於又再其他具體實施例中，化合物係具有 $\text{EC}_{50}\text{R}$ 在約1 (例如>1)與約50之間。

於又其他具體實施例中，在約50  $\mu\text{M}$ 下之化合物係具有 $\text{EC}_{50}\text{R}$ 在約1 (例如>1)與約1000之間，在約1.25與約500之間，在約1.50與約100之間，或在約1 (例如>1)與約50之間。關於化合物之檢測結果係示於下表

A中。

在一項說明例中，對於一組本發明特定化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之預培養蘇可洛糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為0.73至5.20，然而對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蘇可洛糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為0.72至4.46。在另一項說明例中，對於一組本發明特定化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蔗糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為1.30至4.35，對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蘇可洛糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為1.73至24.09，及對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激果糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為0.81至4.46。在另一項說明例中，對於一組本發明特定化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蔗糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為1.05至2.44，對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蘇可洛糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為1.57至11.63，及對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激果糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為0.99至1.78。在另一項說明例中，對於一組本發明特定化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蔗糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為1.27至116.56，對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蘇可洛糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為1.48至157.63。及對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激果糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為0.68至9.56。在另一項說明例中，對於一組本發明特定化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蔗糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為0.88至36.66，對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蘇可洛糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為1.07至101.15，及對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激果糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為0.71至7.09。在另一項說明例中，對於一組本發明特定化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蔗糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為1.39至17.17，對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蘇可洛糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為3.80至49.89，及對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激果糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為0.92至6.07。在另一項說明例中，對於一組本發明特定化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共刺激蔗糖 $\text{EC}_{50}\text{R}$ ，其範圍通常為1.30至56.27，對於相同組化合物之50  $\mu\text{M}$ 下之共

刺激蘇可洛糖 $EC_{50}R$ ，其範圍通常為1.26至204.98，及對於相同組化合物之50  $\mu M$ 下之共刺激果糖 $EC_{50}R$ ，其範圍通常為1.14至8.37。

### 實驗5: 使用人類測試小組人員進行分尺度試驗之甜風味與甜風味增強作用度量

將含有實驗化合物之測試試樣與增甜劑(例如蘇可洛糖、蔗糖、果糖及其他增甜劑)濃度之所感覺甜味強度之劑量回應曲線比較，以測定相等甜味強度。

一組八位或更多位測試小組人員係品嚐一些溶液，其包含在不同濃度下之增甜劑，以及實驗化合物，具有與未具有外加之增甜劑。然後，測試小組人員係將所有試樣之甜味強度，在經結構化之水平線尺度下，錨定0至15進行分級，其中0等於無甜味，而15等於相當於15%蔗糖試樣之甜味。關於甜味強度之評分係橫越測試小組人員作平均。然後，使用平均評分及/或關於增甜劑劑量回應曲線之線條方程式，對含有實驗化合物之試樣測定相當甜度濃度。

受實驗者已預先熟習主要特質味道，且受過訓練，以使用0至15點線性尺度。在試驗之前，受實驗者係避免進食或喝飲料(惟水除外)，歷經至少1小時。受實驗者係進食蘇打餅，並以水沖洗數次，以清潔口部。

增甜劑溶液係在廣範圍濃度下提供，譬如對於蘇可洛糖為100 ppm、200 ppm、300 ppm、400 ppm及500 ppm，或對於蔗糖或果糖為0%與12%之間，以建立劑量回應曲線。含有實驗化合物之試樣係單獨及在100 ppm蘇可洛糖溶液或6%蔗糖或果糖溶液中製備。所有試樣係在低鈉緩衝劑pH 7.1中構成。為幫助分散，溶液可在0.1%乙醇中構成。

溶液係以20毫升體積分配至1盎司試樣杯中，並在室溫下供應至受實驗者。所有試樣均以隨機均衡順序呈現，以減少回應偏差。再者，可使用兩個測試期，以檢查試驗小組精確度。

受實驗者係個別地品嚐各試樣，並在品嚐下一試樣之前，以線性尺度將甜味強度分級。所有試樣均被吐出。受實驗者可再品嘗試樣，但僅可使用所予之試樣體積。受實驗者必須在試樣之間以水沖洗。在試樣之間，可能需要進食未加鹽之蘇打餅，依所品嚐之試樣而定。

對各試樣之評分係橫越受實驗者作平均，並計算標準誤差。劑量回應曲線係以圖形方式作圖，並可將其用以確保試驗小組係正確地評價中；意即，增加蘇可洛糖之濃度應相應於對甜度增加之平均評分。2-向ANOVA (因數為試樣與測試小組人員)與多重比較試驗(譬如Tukey氏忠實顯著差異試驗)可用以測定試樣及/或測試小組人員中之差異。3-向ANOVA，以期數作為第三項因數，可用以測定在數期間之間，於等級上是否有任何差異。

在此實驗中所測試之化合物，意即化合物C1至C21，係為本發明之代表性化合物，包括結構式(I)及其亞屬化學式之化合物。

使用化合物C1之人類味道試驗之結果可參閱下文。表1顯示100 ppm蘇可洛糖中之100  $\mu$ M化合物C1係具有相當於200 ppm蘇可洛糖之甜度。表2顯示單獨之100  $\mu$ M化合物C1不具有甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。

表1.關於不同蘇可洛糖試樣之平均甜度評分，包括具有100  $\mu$ M化合物C1之100 ppm蘇可洛糖，n = 32 (16位測試小組人員x 2次複製)。Tukey氏值= 1.409 ( $\alpha$  = 0.05)。

| 試樣                          | 平均   | 標準誤差 | Tukey氏<br>HSD<br>意義(5%) |
|-----------------------------|------|------|-------------------------|
| 100 ppm蘇可洛糖                 | 6.3  | 0.3  | A                       |
| 100 ppm蘇可洛糖+ 100 $\mu$ M C1 | 10.2 | 0.5  | B                       |
| 200 ppm蘇可洛糖                 | 10.4 | 0.5  | B                       |
| 300 ppm蘇可洛糖                 | 11.5 | 0.4  | Bc                      |
| 400 ppm蘇可洛糖                 | 12.3 | 0.4  | C                       |



表2.關於100  $\mu\text{M}$ 化合物C1與低鈉緩衝劑之平均甜度評分， $n = 15$  (15位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值 = 0.186 ( $\alpha = 0.05$ )。

| 試樣                  | 平均  | 標準誤差 | Tukey氏<br>HSD<br>意義(5%) |
|---------------------|-----|------|-------------------------|
| 低鈉緩衝劑(未含有增甜劑)       | 0.1 | 0.1  | A                       |
| 100 $\mu\text{M}$ 7 | 0.1 | 0.1  | A                       |

使用化合物C2之人類味道試驗之結果可參閱下文。表3顯示100 ppm蘇可洛糖中之100  $\mu\text{M}$ 化合物係具有相當於約600 ppm蘇可洛糖之甜度。表4顯示具有100 ppm蘇可洛糖之化合物C2之劑量回應曲線，其顯示蘇可洛糖之甜度係藉由添加增加量之化合物C2而顯著地被加強。表5顯示單獨之100  $\mu\text{M}$ 化合物C2係具有極少或無甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。

表3.平均甜度評分， $n = 12$  (12位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值 = 2.449 ( $\alpha = 0.05$ )、2.209 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                                 | 平均   | SD  | St Er | Tukey<br>(5%) | Tukey<br>(10%) |
|------------------------------------|------|-----|-------|---------------|----------------|
| 100 ppm蘇可洛糖                        | 7.4  | 1.7 | 0.5   | a             | a              |
| 200 ppm蘇可洛糖                        | 10.4 | 1.9 | 0.6   | b             | b              |
| 300 ppm蘇可洛糖                        | 10.5 | 2.8 | 0.8   | b             | b              |
| 400 ppm蘇可洛糖                        | 11.2 | 2.4 | 0.7   | bc            | bc             |
| 600 ppm蘇可洛糖                        | 13.0 | 1.4 | 0.4   | c             | c              |
| 100 $\mu\text{M}$ C2 + 100 ppm蘇可洛糖 | 13.3 | 1.6 | 0.5   | c             | c              |

表4.平均甜度評分，n = 26 (14位測試小組人員x 1次重複；12位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值 = 1.584 ( $\alpha = 0.05$ )、1.452 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                           | 平均   | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|------------------------------|------|-----|-------|------------|-------------|
| 100 ppm蘇可洛糖                  | 6.3  | 1.5 | 0.3   | a          | a           |
| 100 ppm蘇可洛糖+ 3.12 $\mu$ M C2 | 7.4  | 1.7 | 0.3   | ab         | ab          |
| 100 ppm蘇可洛糖+ 6.25 $\mu$ M C2 | 8.4  | 1.8 | 0.4   | bc         | bc          |
| 100 ppm蘇可洛糖+ 12.5 $\mu$ M C2 | 9.1  | 1.9 | 0.4   | cd         | cd          |
| 200 ppm蘇可洛糖                  | 9.5  | 2.0 | 0.4   | cd         | cd          |
| 300 ppm蘇可洛糖                  | 10.3 | 2.7 | 0.5   | d          | d           |
| 100 ppm蘇可洛糖+ 25 $\mu$ M C2   | 10.3 | 1.6 | 0.3   | d          | d           |
| 400 ppm蘇可洛糖                  | 12.1 | 1.9 | 0.4   | e          | e           |
| 100 ppm蘇可洛糖+ 50 $\mu$ M C2   | 12.3 | 1.5 | 0.3   | e          | e           |

表5.平均甜度評分，n = 12 (12位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值 = 0.809 ( $\alpha = 0.05$ )、0.723 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                  | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|---------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 0%蔗糖                | 0.0 | 0.0 | 0.0   | a          | a           |
| LSB中之100 $\mu$ M C2 | 0.2 | 0.3 | 0.1   | a          | a           |
| 2%蔗糖                | 2.4 | 1.0 | 0.3   | b          | b           |

使用化合物C3之人類味道試驗之結果可參閱下文。表6顯示100 ppm蘇可洛糖中之100  $\mu$ M化合物係具有相當於約200與300 ppm蘇可洛糖間之甜度。表7顯示單獨之100  $\mu$ M化合物C3不具有甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。

表6.平均甜度評分，n = 13 (13位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值 = 2.333 ( $\alpha = 0.05$ )、2.087 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                          | 平均   | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|-----------------------------|------|-----|-------|------------|-------------|
| 100 ppm蘇可洛糖                 | 6.5  | 1.3 | 0.4   | a          | a           |
| 200 ppm蘇可洛糖                 | 9.1  | 2.0 | 0.6   | b          | b           |
| 100 ppm蘇可洛糖+ 100 $\mu$ M C3 | 9.8  | 1.8 | 0.5   | b          | bc          |
| 300 ppm蘇可洛糖                 | 10.8 | 2.8 | 0.8   | b          | bc          |
| 400 ppm蘇可洛糖                 | 11.2 | 2.3 | 0.6   | b          | C           |

表7.平均甜度評分，n = 13 (13位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值 = 0.906 ( $\alpha = 0.05$ )、0.811 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                  | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|---------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| LSB中之100 $\mu$ M C3 | 0.0 | 0.0 | 0.0   | a          | a           |
| 0%蔗糖                | 0.0 | 0.1 | 0.0   | a          | a           |
| 2%蔗糖                | 1.8 | 1.0 | 0.3   | b          | b           |

使用化合物C4之人類味道試驗之結果可參閱下文。表8顯示6%蔗糖中之100  $\mu$ M化合物C4係具有相當於8%蔗糖之甜度。表9顯示單獨之100  $\mu$ M化合物C4不具有甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。

表8.關於不同蔗糖試樣之平均甜度評分，包括具有100  $\mu$ M化合物C4之6%蔗糖，n = 28 (14位測試小組人員x 2次複製)。Tukey氏值 = 1.091 ( $\alpha = 0.05$ )、0.976 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                    | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|-----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                  | 6.6 | 1.0 | 0.2   | a          | a           |
| 8%蔗糖                  | 8.1 | 2.1 | 0.4   | b          | b           |
| 6%蔗糖 + 100 $\mu$ M C4 | 8.1 | 1.1 | 0.2   | b          | b           |
| 9%蔗糖                  | 8.6 | 1.9 | 0.4   | bc         | b           |
| 10%蔗糖                 | 9.6 | 0.6 | 0.1   | c          | c           |

表9.平均甜度評分，n = 14 (14位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值 = 0.876 ( $\alpha = 0.05$ )、0.784 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                  | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|---------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| LSB中之100 $\mu$ M C4 | 0.3 | 0.6 | 0.2   | a          | a           |
| 0%蔗糖                | 0.3 | 1.1 | 0.3   | a          | a           |
| 2%蔗糖                | 2.2 | 0.6 | 0.2   | b          | b           |
| 4%蔗糖                | 4.0 | 0.9 | 0.2   | c          | c           |
| 6%蔗糖                | 5.5 | 0.9 | 0.2   | d          | d           |

使用化合物C5之人類味道試驗之結果可參閱下文。表10顯示6%蔗糖中之100  $\mu$ M化合物C5係具有相當於9%蔗糖之甜度。表11顯示單獨之100  $\mu$ M化合物C5不具有甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。

表10. 平均甜度，n = 24 (12位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值 = 0.832 ( $\alpha = 0.05$ )、0.744 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                  | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|---------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                | 7.3 | 1.3 | 0.3   | a          | a           |
| 8%蔗糖                | 7.9 | 1.3 | 0.3   | ab         | ab          |
| 9%蔗糖                | 8.6 | 1.1 | 0.2   | bc         | bc          |
| 6%蔗糖+100 $\mu$ M C5 | 8.8 | 0.9 | 0.2   | cd         | c           |
| 10%蔗糖               | 9.6 | 0.7 | 0.1   | d          | d           |

表11. 平均甜度，n = 14 (14位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值 = 0.981 ( $\alpha = 0.05$ )、0.877 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| LSB + 100 $\mu$ M C5 | 0.2 | 0.5 | 0.1   | a          | a           |
| 0%蔗糖                 | 0.4 | 1.5 | 0.4   | a          | a           |
| 2%蔗糖                 | 2.1 | 0.8 | 0.2   | b          | b           |
| 4%蔗糖                 | 3.9 | 0.7 | 0.2   | c          | c           |
| 6%蔗糖                 | 5.7 | 0.7 | 0.2   | d          | d           |

使用化合物C6之人類味道試驗之結果可參閱下文。表12顯示6%蔗糖中之100  $\mu$ M化合物C6係具有相當於約10%蔗糖之甜度。表13顯示單獨100  $\mu$ M化合物C6不具有甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。

表12. 平均甜度，n = 28 (14位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值 = 0.818 ( $\alpha = 0.05$ )、0.732 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                  | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|---------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                | 6.8 | 1.2 | 0.2   | a          | a           |
| 8%蔗糖                | 8.3 | 1.1 | 0.2   | b          | b           |
| 9%蔗糖                | 8.6 | 1.3 | 0.3   | bc         | bc          |
| 6%蔗糖+100 $\mu$ M C6 | 9.3 | 1.0 | 0.2   | cd         | cd          |
| 10%蔗糖               | 9.5 | 0.7 | 0.1   | d          | d           |

表13. 平均甜度，n = 14 (14位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值 = 1.238 ( $\alpha = 0.05$ )、1.107 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 0%蔗糖                 | 0.0 | 0.1 | 0.0   | a          | a           |
| LSB + 100 $\mu$ M C6 | 0.2 | 0.5 | 0.1   | a          | a           |
| 2%蔗糖                 | 1.9 | 0.9 | 0.2   | b          | b           |
| 4%蔗糖                 | 3.9 | 1.3 | 0.4   | c          | c           |
| 6%蔗糖                 | 5.5 | 2.0 | 0.5   | d          | d           |

使用化合物C7之人類味道試驗之結果可參閱下文。表14顯示6%蔗糖中之50  $\mu$ M化合物C7係具有相當於約9%蔗糖之甜度。

表14.平均甜度，n = 26 (13位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 0.762 ( $\alpha= 0.05$ )、0.682 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                 | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|--------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖               | 6.5 | 1.0 | 0.2   | a          | a           |
| 8%蔗糖               | 8.5 | 1.3 | 0.2   | b          | b           |
| 9%蔗糖               | 8.7 | 1.4 | 0.3   | b          | b           |
| 6%蔗糖+50 $\mu$ M C7 | 8.9 | 1.1 | 0.2   | bc         | b           |
| 10%蔗糖              | 9.7 | 0.9 | 0.2   | c          | c           |

使用化合物C8之人類味道試驗之結果可參閱下文。表15顯示6%蔗糖中之100  $\mu$ M化合物C8係具有相當於約8%蔗糖之甜度。表16顯示單獨之100  $\mu$ M化合物C8不具有甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。表15.平均甜度，n = 28 (14位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 0.859 ( $\alpha= 0.05$ )、0.768 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                  | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|---------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                | 7.0 | 1.3 | 0.3   | a          | a           |
| 6%蔗糖+100 $\mu$ M C8 | 8.2 | 1.3 | 0.3   | b          | b           |
| 8%蔗糖                | 8.4 | 1.5 | 0.3   | bc         | bc          |
| 9%蔗糖                | 9.0 | 1.0 | 0.2   | bc         | c           |
| 10%蔗糖               | 9.1 | 1.0 | 0.2   | c          | c           |

表16.平均甜度，n = 14 (14位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值= 1.029 ( $\alpha= 0.05$ )、0.921 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                  | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|---------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 0%蔗糖                | 0.0 | 0.0 | 0.0   | a          | a           |
| LSB中之100 $\mu$ M C8 | 0.2 | 0.3 | 0.1   | a          | a           |
| 2%蔗糖                | 2.0 | 0.9 | 0.2   | b          | b           |
| 4%蔗糖                | 4.1 | 1.4 | 0.4   | c          | c           |
| 6%蔗糖                | 5.7 | 1.4 | 0.4   | d          | d           |

使用化合物C9之人類味道試驗之結果可參閱下文。表17顯示100 ppm蘇可洛糖中之約40至約55  $\mu$ M化合物C9係具有相當於約400 ppm蘇可洛糖之甜度。表18顯示單獨之約40至約55  $\mu$ M化合物C9不具有甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。

表17.平均甜度，n = 28 (14位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 1.304 ( $\alpha= 0.05$ )、1.178 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                            | 平均   | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|-------------------------------|------|-----|-------|------------|-------------|
| 100 ppm蘇可洛糖                   | 6.5  | 2.0 | 0.4   | a          | a           |
| 200 ppm蘇可洛糖                   | 9.0  | 1.8 | 0.3   | b          | b           |
| 300 ppm蘇可洛糖                   | 10.9 | 1.6 | 0.3   | c          | c           |
| 100 ppm蘇可洛糖+ 40-55 $\mu$ M C9 | 12.2 | 1.3 | 0.3   | cd         | d           |
| 400 ppm蘇可洛糖                   | 12.3 | 1.8 | 0.3   | d          | d           |



表18. 平均甜度，n = 22 (11位測試小組人員 x 2次重複)。Tukey氏值 = 0.693 ( $\alpha = 0.05$ )、0.619 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                     | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|------------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| LSB + 40-55 $\mu$ M C9 | 0.1 | 0.4 | 0.1   | a          | a           |
| 0%蔗糖                   | 0.2 | 0.6 | 0.1   | a          | a           |
| 2%蔗糖                   | 2.4 | 0.8 | 0.2   | b          | b           |
| 4%蔗糖                   | 4.2 | 1.1 | 0.2   | c          | c           |
| 6%蔗糖                   | 5.9 | 1.1 | 0.2   | d          | d           |

使用化合物C10之人類味道試驗之結果可參閱下文。表19顯示6%蔗糖中之25  $\mu$ M化合物C10係具有相當於約8%蔗糖之甜度。

表19. 平均甜度，n = 28 (14位測試小組人員 x 2次重複)。Tukey氏值 = 0.747 ( $\alpha = 0.05$ )、0.668 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                    | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|-----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                  | 7.3 | 1.4 | 0.3   | a          | a           |
| 6%蔗糖 + 25 $\mu$ M C10 | 8.4 | 1.1 | 0.2   | b          | b           |
| 8%蔗糖                  | 8.6 | 1.2 | 0.2   | bc         | bc          |
| 9%蔗糖                  | 9.1 | 0.9 | 0.2   | cd         | cd          |
| 10%蔗糖                 | 9.7 | 0.5 | 0.1   | d          | d           |

表20顯示單獨25  $\mu$ M化合物C10不具有甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。

表20.平均甜度，n = 14 (14位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值= 0.957 ( $\alpha= 0.05$ )、0.856 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 0%蔗糖                 | 0.2 | 0.5 | 0.1   | a          | a           |
| LSB + 25 $\mu$ M C10 | 0.2 | 0.6 | 0.1   | a          | a           |
| 2%蔗糖                 | 2.8 | 1.5 | 0.4   | b          | b           |
| 4%蔗糖                 | 4.7 | 1.0 | 0.3   | c          | c           |
| 6%蔗糖                 | 5.9 | 0.5 | 0.1   | d          | d           |

使用化合物C11之人類味道試驗之結果可參閱下文。表21顯示6%蔗糖中之50  $\mu$ M化合物C11係具有相當於約8%蔗糖之甜度。

表21.平均甜度，n = 15 (15位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值= 0.905 ( $\alpha= 0.05$ )、0.810 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                 | 6.5 | 0.9 | 0.2   | a          | a           |
| 8%蔗糖                 | 8.3 | 0.9 | 0.2   | b          | b           |
| 6%蔗糖+ 50 $\mu$ M C11 | 8.4 | 1.0 | 0.2   | b          | b           |
| 10%蔗糖                | 9.4 | 0.9 | 0.2   | c          | c           |
| 9%蔗糖                 | 9.4 | 0.7 | 0.2   | c          | c           |

使用化合物C12之人類味道試驗之結果可參閱下文。表22顯示6%蔗糖中之50  $\mu$ M化合物C12係具有相當於約9%-10%蔗糖之甜度。

表22.平均甜度，n = 26 (13位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 0.492 ( $\alpha= 0.05$ )、0.440 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                 | 6.5 | 0.8 | 0.2   | a          | a           |
| 8%蔗糖                 | 8.2 | 1.0 | 0.2   | b          | b           |
| 6%蔗糖+ 50 $\mu$ M C12 | 9.0 | 0.8 | 0.2   | c          | c           |
| 9%蔗糖                 | 9.2 | 0.7 | 0.1   | c          | c           |
| 10%蔗糖                | 9.4 | 0.9 | 0.2   | c          | c           |

使用化合物C13之人類味道試驗之結果可參閱下文。表23顯示6%蔗糖中之25  $\mu$ M化合物C13係具有相當於約8%蔗糖之甜度。

表23.平均甜度，n = 26 (13位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 0.636 ( $\alpha= 0.05$ )、0.569 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                 | 6.8 | 1.0 | 0.2   | a          | a           |
| 6%蔗糖+ 25 $\mu$ M C13 | 8.6 | 1.1 | 0.2   | b          | b           |
| 8%蔗糖                 | 8.7 | 1.0 | 0.2   | b          | b           |
| 9%蔗糖                 | 9.5 | 0.7 | 0.1   | c          | c           |
| 10%蔗糖                | 9.5 | 0.8 | 0.2   | c          | c           |

使用化合物C14之人類味道試驗之結果可參閱下文。表24顯示6%蔗糖中之50  $\mu$ M化合物C14係具有相當於約8%-9%蔗糖之甜度。

表24.平均甜度，n = 26 (12位測試小組人員x 1次重複；14位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值= 0.782 ( $\alpha= 0.05$ )、0.701 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                 | 6.5 | 1.0 | 0.2   | a          | a           |
| 8%蔗糖                 | 8.4 | 1.2 | 0.2   | b          | b           |
| 6%蔗糖+ 50 $\mu$ M C14 | 8.7 | 1.3 | 0.2   | bc         | bc          |
| 9%蔗糖                 | 9.2 | 1.2 | 0.2   | c          | cd          |
| 10%蔗糖                | 9.4 | 0.7 | 0.1   | c          | d           |

使用化合物C15之人類味道試驗之結果可參閱下文。表25顯示6%蔗糖中之50  $\mu$ M化合物C15係具有相當於約9%-10%蔗糖之甜度。

表25.平均甜度，n = 25 (11位測試小組人員x 1次重複；14位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值= 0.688 ( $\alpha= 0.05$ )、0.617 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                 | 6.7 | 0.9 | 0.2   | a          | a           |
| 8%蔗糖                 | 8.1 | 1.0 | 0.2   | b          | b           |
| 6%蔗糖+ 50 $\mu$ M C15 | 9.1 | 1.1 | 0.2   | c          | c           |
| 10%蔗糖                | 9.2 | 0.9 | 0.2   | c          | c           |
| 9%蔗糖                 | 9.3 | 0.7 | 0.1   | c          | c           |

使用化合物C16之人類味道試驗之結果可參閱下文。表26顯示6%蔗糖中之25  $\mu$ M化合物C16係具有相當於約10%-12%蔗糖之甜度。表27顯示具有6%蔗糖之化合物C16之劑量回應曲線，其顯示蔗糖之甜度係藉由添加增加量之化合物C16而顯著地被增強。表28顯示50 ppm蘇可洛糖中之14.11  $\mu$ M化合物C16係具有相當於約200 ppm-300 ppm蘇可洛糖之甜度。表29顯示6%果糖中之25  $\mu$ M化合物C16係具有相當6%與8%

果糖間之甜度。表29顯示單獨之25  $\mu\text{M}$ 化合物C16係具有極少或無甜度，因此可被定義為真實甜增強劑。

表26.平均甜度， $n = 24$  (12位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 1.079 ( $\alpha = 0.05$ )、0.974 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                          | 平均   | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|-----------------------------|------|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                        | 6.2  | 1.5 | 0.3   | a          | a           |
| 8%蔗糖                        | 8.3  | 1.1 | 0.2   | b          | b           |
| 9%蔗糖                        | 9.3  | 1.4 | 0.3   | bc         | C           |
| 10%蔗糖                       | 9.8  | 1.2 | 0.2   | cd         | cd          |
| 6%蔗糖 + 25 $\mu\text{M}$ C16 | 10.6 | 1.7 | 0.3   | de         | de          |
| 12%蔗糖                       | 11.1 | 1.4 | 0.3   | e          | e           |

表27.平均甜度， $n = 30$  (15位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 1.138 ( $\alpha = 0.05$ )、1.043 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                             | 平均   | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|--------------------------------|------|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                           | 6.7  | 1.0 | 0.2   | a          | a           |
| 6%蔗糖 + 2.82 $\mu\text{M}$ C16  | 7.5  | 1.6 | 0.3   | ab         | ab          |
| 6%蔗糖 + 5.64 $\mu\text{M}$ C16  | 8.0  | 1.1 | 0.2   | b          | b           |
| 8%蔗糖                           | 8.3  | 1.7 | 0.3   | b          | b           |
| 6%蔗糖 + 11.29 $\mu\text{M}$ C16 | 10.1 | 1.5 | 0.3   | c          | c           |
| 6%蔗糖 + 19.75 $\mu\text{M}$ C16 | 10.3 | 1.7 | 0.3   | cd         | cd          |
| 10%蔗糖                          | 10.3 | 1.8 | 0.4   | cd         | cd          |
| 6%蔗糖 28.22 $\mu\text{M}$ C16   | 10.9 | 1.4 | 0.3   | cd         | cd          |
| 12%蔗糖                          | 11.2 | 1.0 | 0.2   | d          | d           |

表28. 平均甜度，n = 28 (14位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 0.969 ( $\alpha= 0.05$ )、0.881 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                            | 平均   | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|-------------------------------|------|-----|-------|------------|-------------|
| 50 ppm蘇可洛糖                    | 4.3  | 0.7 | 0.1   | a          | a           |
| 100 ppm蘇可洛糖                   | 6.2  | 1.6 | 0.3   | b          | b           |
| 150 ppm蘇可洛糖                   | 8.2  | 1.8 | 0.3   | cd         | cd          |
| 200 ppm蘇可洛糖                   | 8.9  | 1.6 | 0.3   | de         | d           |
| 50 ppm蘇可洛糖+ 14.11 $\mu$ M C16 | 9.9  | 2.3 | 0.4   | ef         | e           |
| 300 ppm蘇可洛糖                   | 10.3 | 1.7 | 0.3   | f          | e           |

表29. 平均甜度，n = 26 (13位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 0.714 ( $\alpha= 0.05$ )、0.639 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%果糖                 | 6.9 | 1.0 | 0.2   | a          | a           |
| 6%果糖+ 25 $\mu$ M C16 | 7.8 | 1.1 | 0.2   | b          | b           |
| 8%果糖                 | 8.6 | 0.8 | 0.2   | c          | c           |
| 9%果糖                 | 9.3 | 0.7 | 0.1   | cd         | d           |
| 10%果糖                | 9.5 | 0.7 | 0.1   | d          | d           |

表30. 平均甜度，n = 30 (15位測試小組人員 x 2次重複)。Tukey氏值 = 0.535 ( $\alpha = 0.05$ )、0.479 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 0%蔗糖                 | 0.2 | 0.5 | 0.1   | a          | a           |
| LSB + 25 $\mu$ M C16 | 0.6 | 0.8 | 0.2   | a          | a           |
| 2%蔗糖                 | 2.3 | 0.8 | 0.2   | b          | b           |
| 4%蔗糖                 | 4.2 | 1.2 | 0.2   | c          | c           |
| 6%蔗糖                 | 5.8 | 0.6 | 0.1   | d          | d           |

使用化合物C17之人類味道試驗之結果可參閱下文。表31顯示6%蔗糖中之8  $\mu$ M化合物C17係具有相當於約9%-10%蔗糖之甜度。表32顯示單獨之8  $\mu$ M化合物C17係具有極少或無甜度，因此可被定義為真實甜增強劑

表31. 平均甜度，n = 28 (14位測試小組人員 x 2次重複)。Tukey氏值 = 0.657 ( $\alpha = 0.05$ )、0.588 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                   | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|----------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 6%蔗糖                 | 6.8 | 1.2 | 0.2   | a          | a           |
| 8%蔗糖                 | 8.5 | 0.9 | 0.2   | b          | b           |
| 9%蔗糖                 | 8.6 | 0.8 | 0.2   | b          | b           |
| 6%蔗糖 + 8 $\mu$ M C17 | 9.0 | 1.1 | 0.2   | bc         | bc          |
| 10%蔗糖                | 9.6 | 0.6 | 0.1   | c          | c           |

表32.平均甜度，n = 28 (14位測試小組人員x 2次重複)。Tukey氏值= 0.467 ( $\alpha= 0.05$ )、0.425 ( $\alpha= 0.10$ )。

| 處理                  | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|---------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 0%蔗糖                | 0.1 | 0.4 | 0.1   | a          | a           |
| LSB + 8 $\mu$ M C17 | 0.2 | 0.5 | 0.1   | a          | a           |
| 2%蔗糖                | 2.3 | 0.7 | 0.1   | c          | c           |
| 4%蔗糖                | 4.5 | 1.0 | 0.2   | d          | d           |
| 6%蔗糖                | 5.8 | 0.6 | 0.1   | e          | e           |

**實驗6: 使用人類測試小組人員進行配對比較試驗之甜風味與甜風味增強作用度量**

含有實驗化合物之測試試樣係以配對方式對測試小組人員呈現，並詢問彼等以測定那一種試樣較甜。一組10-16位或更多位測試小組人員係參與各試驗。在試驗之前，受實驗者係避免進食或喝飲料(惟水除外)，歷經至少1小時。受實驗者係以水沖洗數次，以清潔口部。

所有試樣均以乙醇製備，以確保化合物之分散於溶液中。這包括未具有化合物之試樣；所有溶液均對0.1%乙醇達成平衡。

試樣亦以低鈉緩衝劑(pH 7.1)替代水製備。緩衝劑含有0.952克KCl、5.444克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 及0.952克 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ，在40升DIUF水中。試樣體積通常為20毫升。

在一項配對比較試驗中，係以兩種不同試樣呈現給測試小組人員，並被詢問，以確認較甜之試樣。在配對比較試驗內之試樣係以隨機均衡順序呈現。測試小組人員於味道試驗之間係具有至高1分鐘延遲，以清除口部之任何味道。

二項式機率表係用以測定對各試驗在 $\alpha= 0.05$ 下發生之回應之正



確數目之機率。

使用化合物**C18**之人類味道試驗之結果可參閱下文。表33顯示測試小組人員感覺6%果糖+ 100  $\mu$ M **C18**係比6%果糖之溶液顯著地較甜 ( $p < 0.05$ )。

表33.經測試小組人員選擇為較甜之試樣：n = 26 (13位測試小組人員x 2次重複)。

| 試樣                                 | 總計    |
|------------------------------------|-------|
| 6%果糖                               | 6     |
| 6%果糖+ 100 $\mu$ M <b>568</b>       | 20    |
| 總計                                 | 26    |
| 可信度                                | 0.991 |
| 6%果糖+ 100 $\mu$ M <b>C18</b> (p-值) | 0.009 |

使用化合物**C19**之人類味道試驗之結果可參閱下文。表34顯示測試小組人員感覺6%果糖+ 100  $\mu$ M**C19**係比6%果糖之溶液顯著地較甜 ( $p < 0.05$ )。

表34.經測試小組人員選擇為較甜之試樣：n = 24 (12位測試小組人員x 2次重複)。

| 試樣                                 | 總計    |
|------------------------------------|-------|
| 6%果糖                               | 6     |
| 6%果糖+ 100 $\mu$ M <b>C19</b>       | 18    |
| 總計                                 | 24    |
| 可信度                                | 0.977 |
| 6%果糖+ 100 $\mu$ M <b>C19</b> (p-值) | 0.023 |

使用化合物**C20**之人類味道試驗之結果可參閱下文。表34顯示測試小組人員感覺6%果糖+ 100  $\mu$ M**C20**係比6%果糖之溶液顯著地較甜

( $p < 0.05$ )。表36顯示單獨之100  $\mu\text{M}$ 化合物C20獨自具有極少或無甜度(實驗5)。

表35.經測試小組人員選擇為較甜之試樣：n = 19 (19位測試小組人員x 1次重複)。

| 試樣                          | 試驗 1 | 總計 |
|-----------------------------|------|----|
| 6%果糖                        | 0    | 0  |
| 6%果糖+ 100 $\mu\text{M}$ C20 | 19   | 19 |
| 總計                          | 19   | 19 |

表36.平均甜度，n = 13 (13位測試小組人員x 1次重複)。Tukey氏值= 0.753 ( $\alpha = 0.05$ )、0.674 ( $\alpha = 0.10$ )。

| 處理                          | 平均  | SD  | St Er | Tukey (5%) | Tukey (10%) |
|-----------------------------|-----|-----|-------|------------|-------------|
| 0%果糖                        | 0.2 | 0.5 | 0.1   | a          | a           |
| LSB + 100 $\mu\text{M}$ C20 | 0.2 | 0.5 | 0.1   | a          | a           |
| 2%果糖                        | 2.3 | 0.7 | 0.2   | b          | b           |
| 4%果糖                        | 4.2 | 1.1 | 0.3   | c          | c           |
| 6%果糖                        | 5.9 | 0.3 | 0.1   | d          | d           |

使用化合物C21之人類味道試驗之結果可參閱下文。表37顯示測試小組人員感覺6%果糖+ 25  $\mu\text{M}$ C21係比6%果糖之溶液顯著地較甜( $p < 0.05$ )，表38顯示測試小組人員感覺6%果糖+ 25  $\mu\text{M}$ C21係具有與7%果糖之溶液相同甜味強度。

表37.經測試小組人員選擇為較甜之試樣：n = 25 (25位測試小組人員x 1次重複)。

| 試樣                          | 試驗1   |
|-----------------------------|-------|
| 6%果糖                        | 5     |
| 6%果糖 + 25 $\mu$ M C21       | 20    |
| 總計                          | 25    |
| 可信度                         | 0.999 |
| 6%果糖 + 25 $\mu$ M C21 (p-值) | 0.001 |

表38.經測試小組人員選擇為較甜之試樣：n = 25 (25位測試小組人員x 1次重複)。

| 試樣                          | 試驗1   |
|-----------------------------|-------|
| 7%果糖                        | 13    |
| 6%果糖 + 25 $\mu$ M C21       | 12    |
| 總計                          | 25    |
| 可信度                         | 0.166 |
| 6%果糖 + 25 $\mu$ M C21 (p-值) | 0.834 |

#### 實驗7.本發明化合物及其HCl鹽在丙二醇中之溶解度測定

本發明化合物及其HCl鹽在丙二醇中之溶解度係藉由振盪燒瓶方法測定。稱量出大約50毫克待測化合物，並添加至4-毫升小玻瓶中，然後將1毫升丙二醇添加至小玻瓶中。使小玻瓶音振10分鐘，接著於設定在300 rpm下之軌道振盪器上振盪24小時。將一液份之200微升溶液從小玻瓶轉移至1.5毫升離心機小玻瓶中，並在12,500 rpm下離心10分鐘。將一液份之50微升上層清液以丙二醇稀釋達100倍。然後，將50微升此溶液以水進一步稀釋100倍，並藉液相層析法質量光譜法分析(C18管柱，使用梯度溶離，以2.0毫升/分鐘之流率，具有0.1%三氟醋

酸之水作為流動相A，及具有0.1%三氟醋酸之甲醇作為流動相B，在0.6分鐘內流動相B%自5%上升至95%，接著在95%下保持1.4分鐘)。一項舉例溶解度試驗之結果係示於表A中。

表A. 化合物C2及其HCl鹽之溶解度

| 化合物       | 溶解度平均(mM) | 標準偏差(mM) |
|-----------|-----------|----------|
| [0001] C2 | 6.2       | 1.7      |
| C2.鹽酸鹽    | 45.7      | 3.0      |

本文中所有公報與專利申請案係併入供參考，達猶如各個別公報或專利申請案係明確地且個別地顯示被併入供參考一般之相同程度。

前文詳細說明僅為了清楚明瞭而被給予，且應明瞭自其並沒有不必要之限制，因修正將為熟諳此藝者所顯而易見。非承認本文中所提供之任何資訊係為先前技藝或與目前所請求之本發明有關聯，或明確地或隱含地所引用之任何公報係為先前技藝。

除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術與科學術語均具有與一般熟諳本發明所歸屬技藝者通常所瞭解之相同意義。

本發明之具體實施例係被描述於本文中，包括本發明人所已知關於進行本發明之最良好模式。此等較佳具體實施例之變型可為一般熟諳此藝者於閱讀前文說明後而變得明瞭。本發明人預期熟練技師會按適當方式採用此種變型，且本發明人意欲本發明係以本文中所特別描述者以外之其他方式實施。因此，本發明包括隨文所附請求項中所敘述主題事項之所有修正與相當事物，如被可適用法律所允許者。再者，在其所有可能變型中之上述構件之任何組合，均被本發明涵蓋在內，除非本文另有指出，或內文另有明顯牴觸。

#### 【符號說明】

無

201700463

## 發明摘要

※ 申請案號：105128129 (由103124850分割)

※ 申請日： 097/06/06

※IPC 分類：

C07D 239/95 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 491/056 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)  
C07D 495/14 (2006.01)  
C07D 495/20 (2006.01)  
A23L 27/30 (2016.01)

## 【發明名稱】

化學感官受體及其相關配位體之調節

MODULATION OF CHEMOSENSORY RECEPTORS AND  
LIGANDS ASSOCIATED THEREWITH

## 【中文】

本發明包括確認化學感官受體及其配位體之改質劑之方法，例如藉由測定待測實體是否適合與化學感官受體之 Venus flytrap 功能部位內之一或多個交互作用位置交互作用，及能夠調節化學感官受體及其配位體之改質劑。本發明亦包括具有式(I)之化學感官受體及其配位體之改質劑，其亞屬，及特定化合物。再者，本發明包括可攝食組合物，其包含化學感官受體及其配位體之改質劑，及使用化學感官受體及其配位體之改質劑以增強可攝食組合物之甜味，或治療與化學感官受體有關聯症狀之方法。此外，本發明包括製備化學感官受體及其配位體之改質劑之方法。

## 【英文】

The present invention includes methods for identifying modifiers of chemosensory receptors and their ligands, *e.g.*, by determining whether a test entity is suitable to interact with one or more interacting sites within the Venus flytrap domains of the chemosensory receptors, and modifiers capable of modulating chemosensory receptors and their ligands. The present invention also includes modifiers of chemosensory receptors and their ligands having Formula (I), its subgenus, and specific compounds. Furthermore, the present invention includes ingestible compositions comprising the modifiers of chemosensory receptors and their ligands and methods of using the modifiers of chemosensory receptors and their ligands to enhance the sweet taste of an ingestible composition or treat a condition associated with a chemosensory receptor. In addition, the present invention include processes for preparing the modifiers of chemosensory receptors and their ligands.

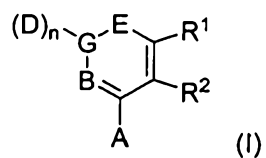
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**第（ 5 ）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

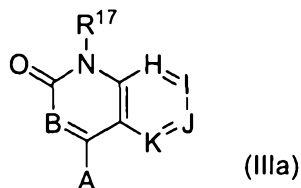
（無元件符號說明）

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**



## 申請專利範圍

1. 一種化合物，其具有結構式(IIIa)：



其中：

A為-OR<sup>9</sup>或-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>；

R<sup>9</sup>及R<sup>10</sup>係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基或經取代之芳烷基；

R<sup>17</sup>為氫、烷基或經取代之烷基；

B為-N-或-C(R<sup>12</sup>)-；

R<sup>12</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-CN、-OR<sup>13</sup>、-S(O)<sub>d</sub>R<sup>13</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>或-CONR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>；

H為-C(R<sup>35</sup>)-或-N-；

I為-C(R<sup>36</sup>)-或-N-；

J為-C(R<sup>37</sup>)-或-N-；

K為-C(R<sup>38</sup>)-或-N-；

R<sup>35</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>39</sup>、-S(O)<sub>j</sub>R<sup>39</sup>、-OCOR<sup>39</sup>、-NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>、-CONR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>或-CO<sub>2</sub>R<sup>39</sup>；

R<sup>36</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、

經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OCOR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{41}$ ；

$\text{R}^{37}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{43}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_l\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OCOR}^{43}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{CONR}^{43}\text{R}^{44}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{43}$ ；

$\text{R}^{38}$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、鹵基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^{45}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{45}$ 、 $-\text{OCOR}^{45}$ 、 $-\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{CONR}^{45}\text{R}^{46}$ 、 $-\text{COR}^{45}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{45}$ ；或者， $\text{R}^{36}$ 與 $\text{R}^{37}$ 或 $\text{R}^{37}$ 與 $\text{R}^{38}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

$d$ 、 $j$ 、 $k$ 、 $l$ 及 $m$ 係獨立為0、1或2；且

$\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{39}$ 、 $\text{R}^{40}$ 、 $\text{R}^{41}$ 、 $\text{R}^{42}$ 、 $\text{R}^{43}$ 、 $\text{R}^{44}$ 、 $\text{R}^{45}$ 及 $\text{R}^{46}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者， $\text{R}^{13}$ 與 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{39}$ 與 $\text{R}^{40}$ 、 $\text{R}^{41}$ 與 $\text{R}^{42}$ 、 $\text{R}^{43}$ 與 $\text{R}^{44}$ 或 $\text{R}^{45}$ 與 $\text{R}^{46}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環；

其條件是H、I、J及K中最多兩者為-N-。

2. 如請求項1之化合物，其中B為 $-\text{C}(\text{R}^{12})-$ 。
3. 如請求項1之化合物，其中



H為  $-C(R^{35})-$  ；

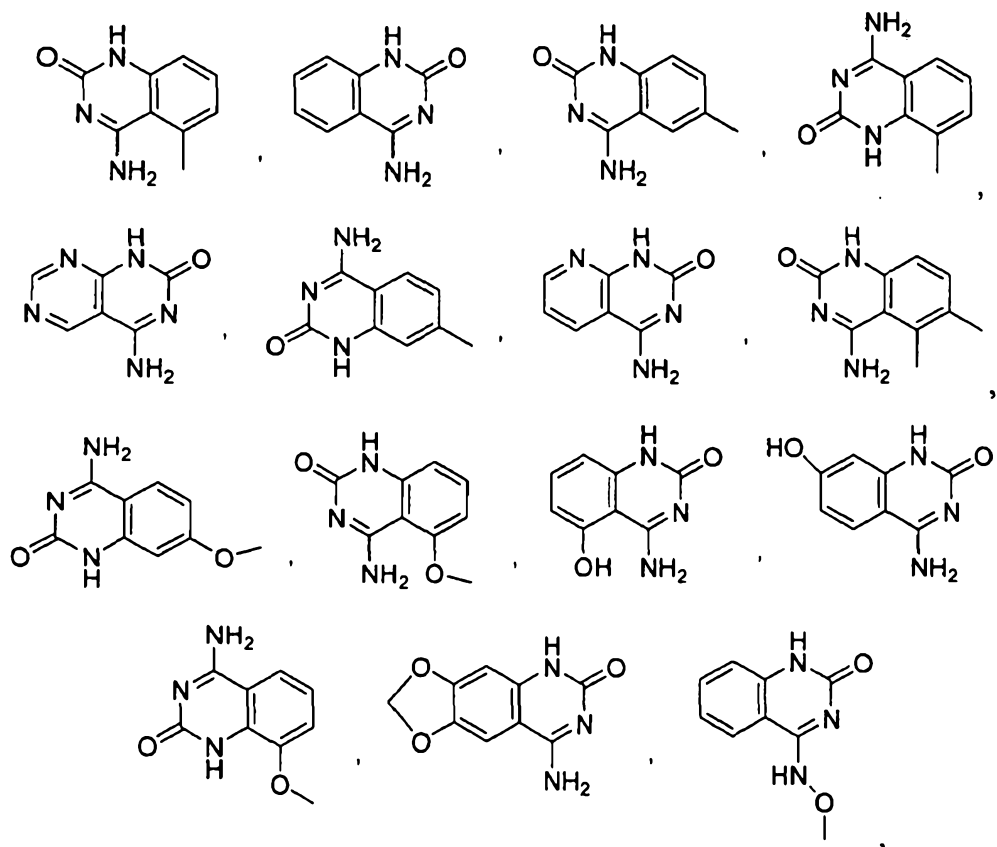
I為  $-C(R^{36})-$  ；

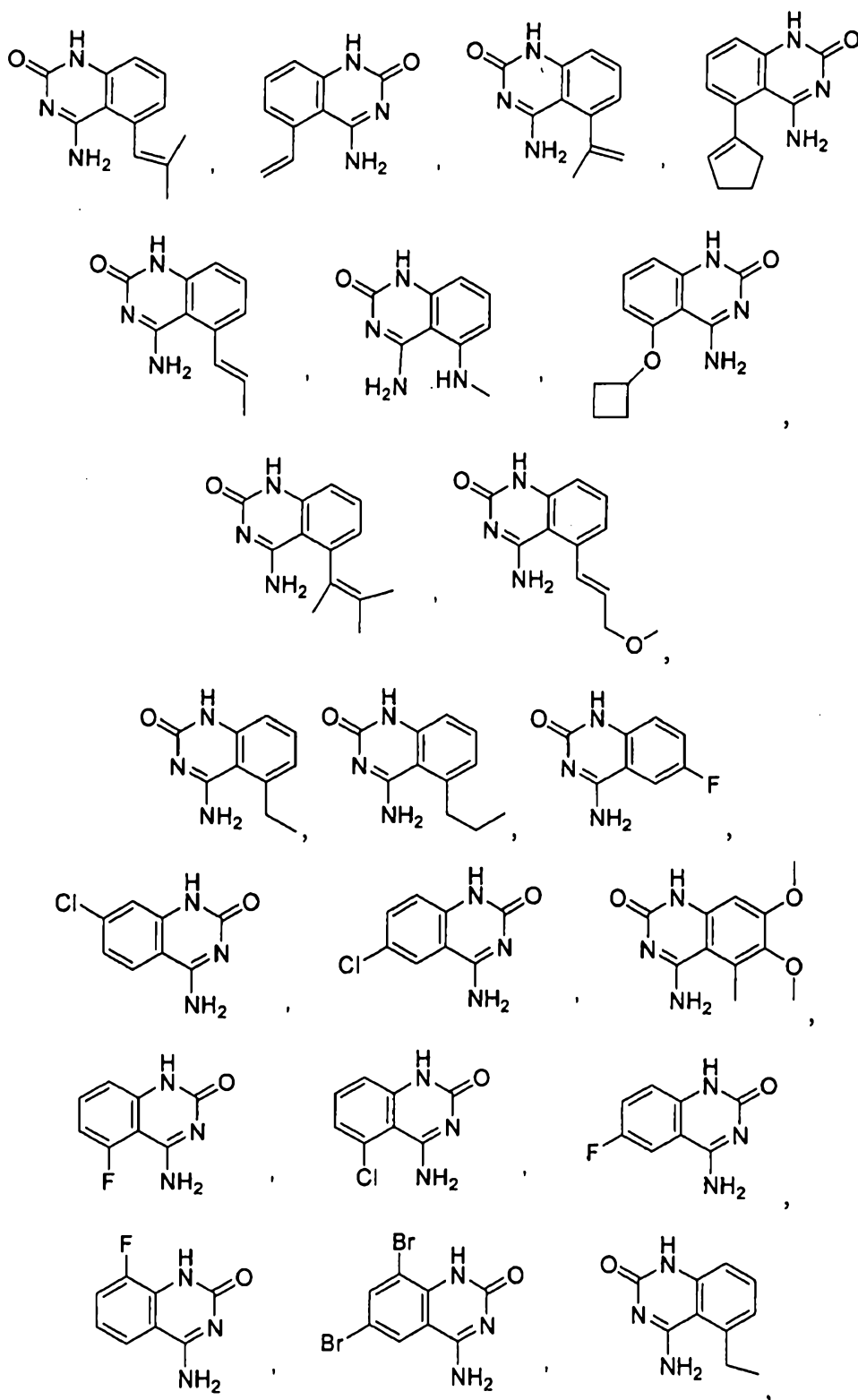
J為  $-C(R^{37})-$  ； 且

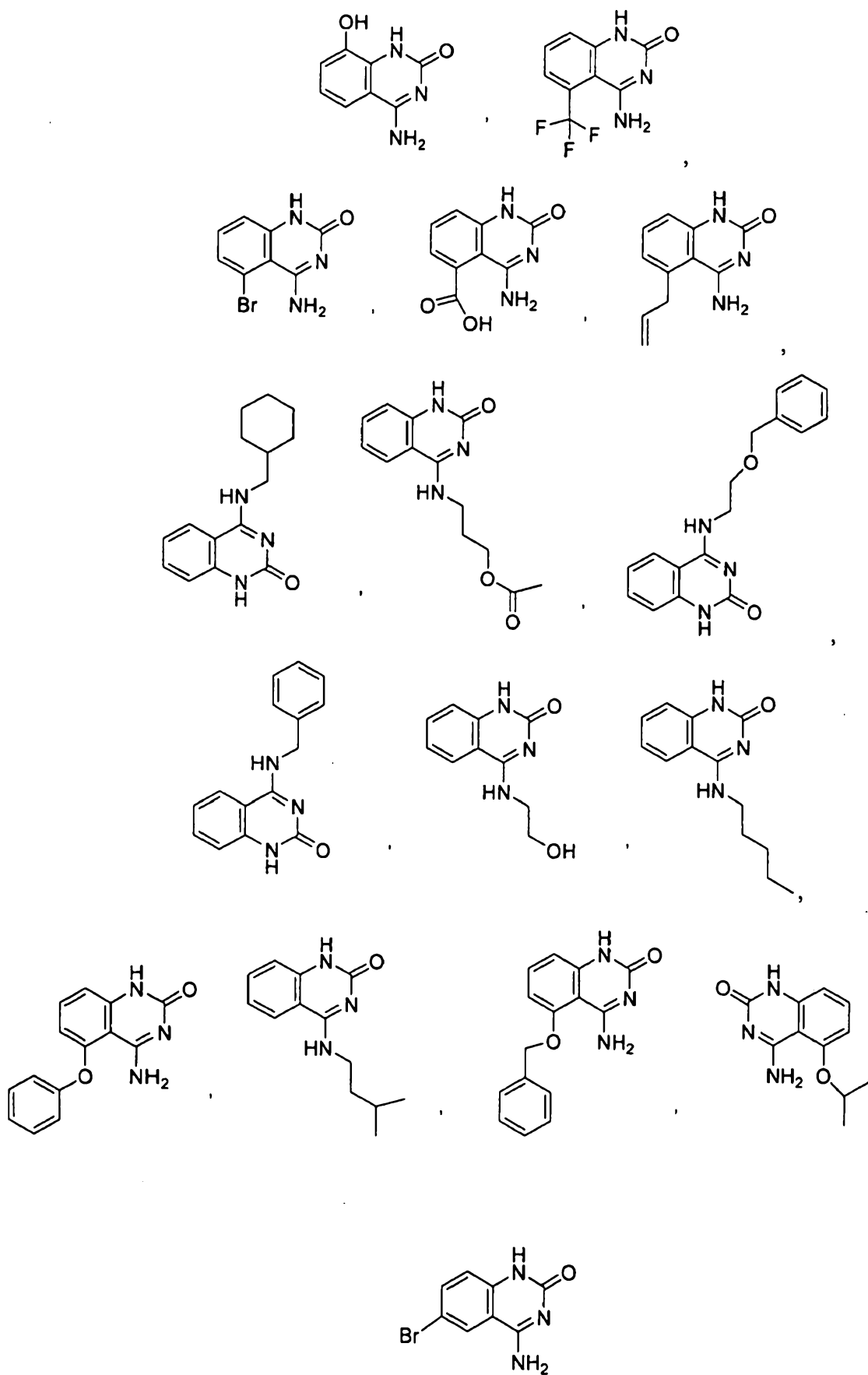
K為  $-C(R^{38})-$  。

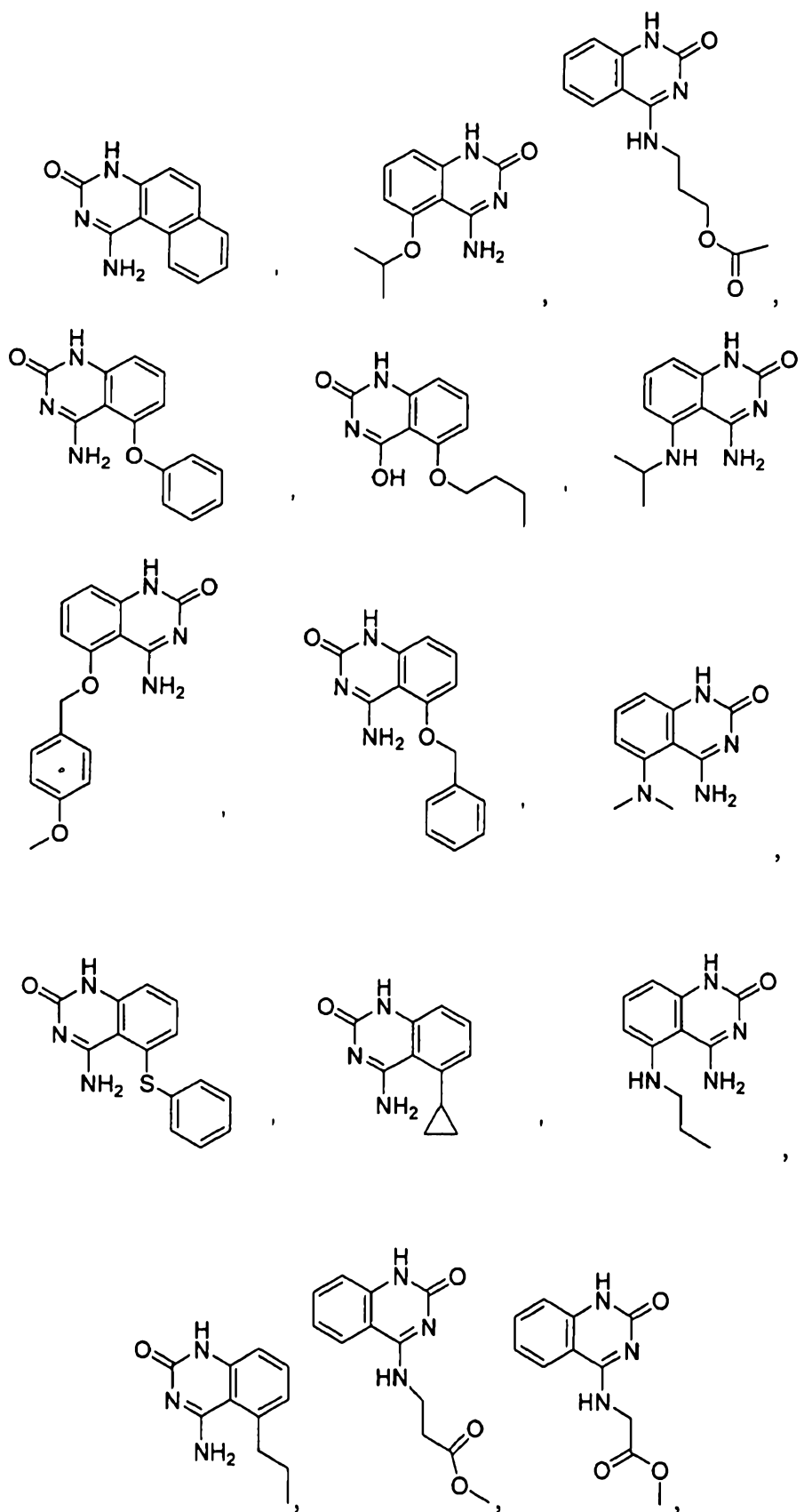
4. 如請求項1之化合物，其中B為-N-。

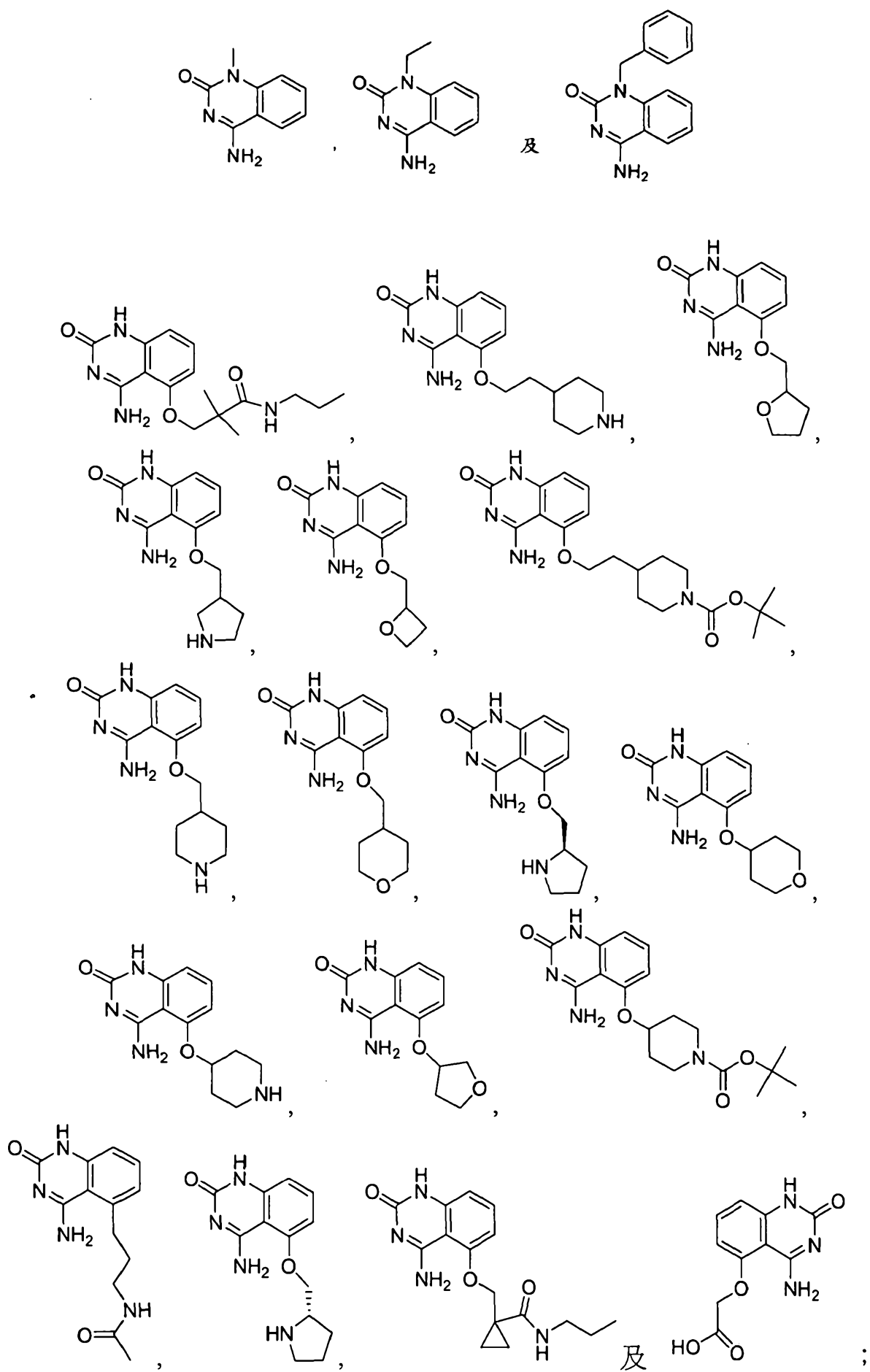
5. 如請求項1之化合物，其具有選自包括以下之結構式





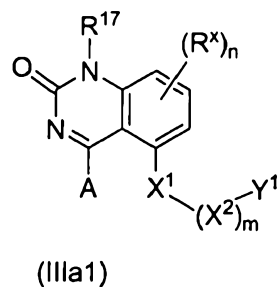






或其互變異構物、鹽及/或溶劑合物。

6. 如請求項1之化合物，其具有結構式(IIIa1)：



其中，

A為 $-NR^9R^{10}$ ；

$R^{17}$ 為氫；

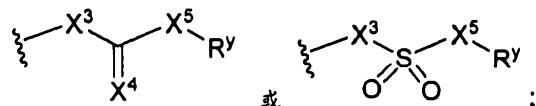
$R^9$ 及 $R^{10}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳烷基、經取代之芳烷基；

$X^1$ 為 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^9-$ ；

$X^2$ 為次烷基、經取代之次烷基、雜次烷基或經取代之雜次烷基；

m為0或1；

$Y^1$ 為環雜烷基、經取代之環雜烷基，或



$X^3$ 與 $X^5$ 係獨立為共價鍵、 $-O-$ 或 $-NR^9-$ ；

$X^4$ 為O、 $NR^9$ 、 $N-OR^9$ 或S；

$R^x$ 為鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；

n為0, 1, 2或3；

$R^y$ 為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基、 $-NR^9R^{10}$ ；及

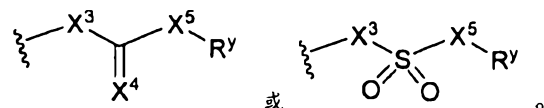
各 $R^9$ 與 $R^{10}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；

其條件是，當 $X^1$ 為-O-，且 $m$ 為零時；則 $X^3$ 不為-O-。

7. 如請求項6之化合物，其中

$X^1$ 為- $CH_2$ -；且

$Y^1$ 為



8. 如請求項6之化合物，其中

$X^1$ 為-O-或- $NR^9$ -；

$m$ 為0或1，且

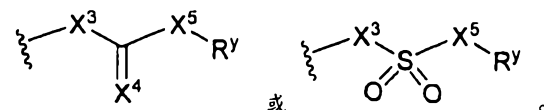
$Y^1$ 為環雜烷基或經取代之環雜烷基。

9. 如請求項6之化合物，其中

$X^1$ 為-O-或- $NR^9$ -；

$m$ 為1，且

$Y^1$ 為



10. 一種可攝食組合物，其包含如請求項1中所述具有結構式(IIIa)之化合物，或其互變異構物、鹽及/或溶劑合物。

11. 如請求項10之可攝食組合物，其係選自包括食品或飲料產物、非食用性產物、醫藥組合物及其組合。

12. 如請求項11之可攝食組合物，其中該食品或飲料產物係選自由湯汁種類；乾燥加工食品種類；飲料種類；即食餐飲種類；罐裝或保存食品種類；冷凍加工食品種類；冷卻加工食品種類；點心食

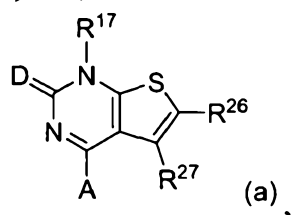
品種類；烘烤成品種類；糖果種類；乳品產物種類；冰淇淋種類；餐飲替代物種類；麵食與麵條種類；醬油、沙拉醬、調味料種類；嬰兒食品種類；塗抹種類；甜塗層、糖霜或糖汁；及其組合所組成群組。

13. 如請求項11之可攝食組合物，其中該非食用性產物係選自由營養產物與飲食補充物、非處方藥物、口腔護理產物及化粧品所組成群組。
14. 如請求項10之可攝食組合物，其中該具有如請求項1中所述結構式(IIIa)之化合物或其互變異構物、鹽及/或溶劑合物為甜風味增強量。
15. 如請求項10之可攝食組合物，其包含0.0001 ppm至10 ppm之如請求項1中所述具有結構式(IIIa)之化合物，或其互變異構物、鹽及/或溶劑合物。
16. 如請求項10之可攝食組合物，其包含0.01 ppm至100 ppm之如請求項1中所述具有結構式(IIIa)之化合物，或其互變異構物、鹽及/或溶劑合物。
17. 如請求項10之可攝食組合物，其包含10 ppm至100,000 ppm之如請求項1中所述具有結構式(IIIa)之化合物，或其互變異構物、鹽及/或溶劑合物。
18. 如請求項10之可攝食組合物，其進一步包含一或多種增甜劑。
19. 如請求項18之可攝食組合物，其中該增甜劑係選自由蔗糖、果糖、葡萄糖、半乳糖、甘露糖、乳糖、塔格糖、麥芽糖、玉米糖漿(包括高果糖玉米糖漿)、D-色胺酸、甘胺酸、赤絲藻醇、異麥芽糖、乳糖醇、甘露醇、花楸醇、木糖醇、麥芽糖糊精、麥芽糖醇、異麥芽糖、氫化葡萄糖糖漿(HGS)、氫化澱粉水解物(HSH)、斯替維苷、瑞包苷(rebaudioside) A、其他甜史提維亞(Stevia)為基

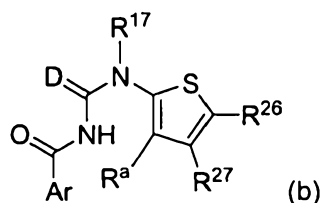


礎之糖苷、卡瑞拉美(carrelame)、其他胍為基礎之增甜劑、糖精、乙醯二甲磺胺-K、環己胺基磺酸鹽、蘇可洛糖、阿利塔美(alitame)、蒙葛洛苷(mogroside)、新塔美(neotame)、天冬醯苯丙胺酸甲酯、其他天冬醯苯丙胺酸甲酯衍生物及其組合所組成群組。

20. 一種增強可攝食組合物之甜味之方法，其包括將可攝食組合物或其先質與具有如請求項1中所述之結構式(IIIa)之化合物或其互變異構物、鹽及/或溶劑合物酯接觸。
21. 一種製備具有結構式(a)之化合物之方法：



其包括使具有結構式(b)之化合物



與鹼反應，

其中：

D為氧或硫；

A為-NH<sub>2</sub>或-OR<sup>b</sup>；

R<sup>17</sup>為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基或經取代之芳烷基；

R<sup>26</sup>與R<sup>27</sup>係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OR<sup>31</sup>、-S(O)<sub>h</sub>R<sup>31</sup>、-NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>、

$-\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$ 或 $-\text{NR}^{31}\text{SO}_2\text{R}^{32}$ ；或者， $\text{R}^{26}$ 與 $\text{R}^{27}$ 和彼等所結合之原子一起形成環烷基、經取代之環烷基、雜環烷基或經取代之雜環烷基環；

Ar為芳基或經取代之芳基；且

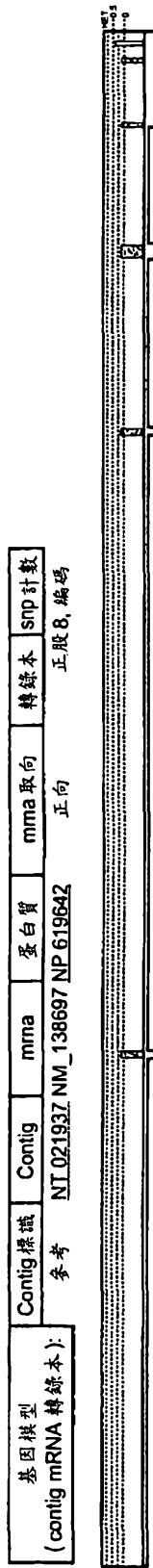
$\text{R}^a$ 為 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)_2$ ；

各 $\text{R}^b$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；

h為0、1或2；且

$\text{R}^{31}$ 與 $\text{R}^{32}$ 係獨立為氫、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、醯基、經取代之醯基、雜烷基、經取代之雜烷基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳烷基或經取代之雜芳烷基；或者， $\text{R}^{31}$ 與 $\text{R}^{32}$ 和彼等所結合之原子一起形成環雜烷基或經取代之環雜烷基環。

圖式



|                            |           |           |           |           |        |          |        |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|----------|--------|
| 基因模型<br>(contig mRNA 轉錄本): | Contig 標識 | Contig    | mna       | 蛋白質       | mna 取向 | 轉錄本      | SNP 計數 |
|                            | 參考        | NI 021937 | NM_138697 | NP_619642 | 正向     | 正股 B, 編碼 |        |

| 區域     | Contig 位置 | mRNA pos | dbSNP rs# 群集體 id | 雜接合子性 | 有效確認 | 3D | OMIM | 功能        | dbSNP 群集體 | 蛋白質 殘基  | 密碼子 pos | 胺基酸 pos |
|--------|-----------|----------|------------------|-------|------|----|------|-----------|-----------|---------|---------|---------|
| 表型序列 1 | 1152801   | 1        |                  |       |      |    |      | 起始密碼子     |           |         | 1       |         |
| 表型序列 1 | 1152811   | 11       | rs35375392       | 0.034 |      |    |      | 非同義       | A         | Tyr [M] | 2       | 4       |
|        |           |          |                  | 0.034 |      |    |      | contig 參考 | G         | Cys [C] | 2       | 4       |
| 表型序列 2 | 1168473   | 329      | rs41278020       | N.D.  |      |    |      | 非同義       | T         | Val [M] | 2       | 110     |
|        |           |          |                  | N.D.  |      |    |      | contig 參考 | C         | Ala [A] | 2       | 110     |
| 表型序列 3 | 1172598   | 1039     | rs10864628       | 0.128 | 是    |    |      | 非同義       | G         | Glu [E] | 1       | 347     |
|        |           |          |                  | 0.128 | 是    |    |      | contig 參考 | A         | Lys [K] | 1       | 347     |
|        | 1172626   | 1067     | rs41307749       | N.D.  |      |    |      | 非同義       | G         | Cys [C] | 2       | 356     |
|        |           |          |                  | N.D.  |      |    |      | contig 參考 | C         | Ser [S] | 2       | 356     |
|        | 1172673   | 1114     | rs34160967       | 0.137 |      |    |      | 非同義       | A         | Thr [T] | 1       | 372     |
|        |           |          |                  | 0.137 |      |    |      | contig 參考 | G         | Ala [A] | 1       | 372     |
| 表型序列 5 | 1174423   | 1520     | rs35118458       | 0.059 |      |    |      | 非同義       | A         | Gln [Q] | 2       | 507     |
|        |           |          |                  | 0.059 |      |    |      | contig 參考 | G         | Arg [R] | 2       | 507     |
| 表型序列 6 | 1176292   | 1807     | rs41278022       | N.D.  |      |    |      | 非同義       | T         | Cys [C] | 1       | 603     |
|        |           |          |                  | N.D.  |      |    |      | contig 參考 | C         | Arg [R] | 1       | 603     |
|        | 1176759   | 2274     | rs34857011       | 0.126 |      |    |      | 同義        | A         | Glu [E] | 3       | 758     |
|        |           |          |                  | 0.126 |      |    |      | contig 參考 | G         | Glu [E] | 3       | 758     |

圖 1



|                            |           |                               |     |         |     |           |
|----------------------------|-----------|-------------------------------|-----|---------|-----|-----------|
| 基因模型<br>(contig mRNA 轉錄本): | Contig 標識 | Contig                        | 蛋白質 | mima 取向 | 轉錄本 | snp 計數    |
|                            | 參考        | NT 004610 NM_152232 NP_689418 |     | mima 取轉 |     | 負股 17, 編碼 |



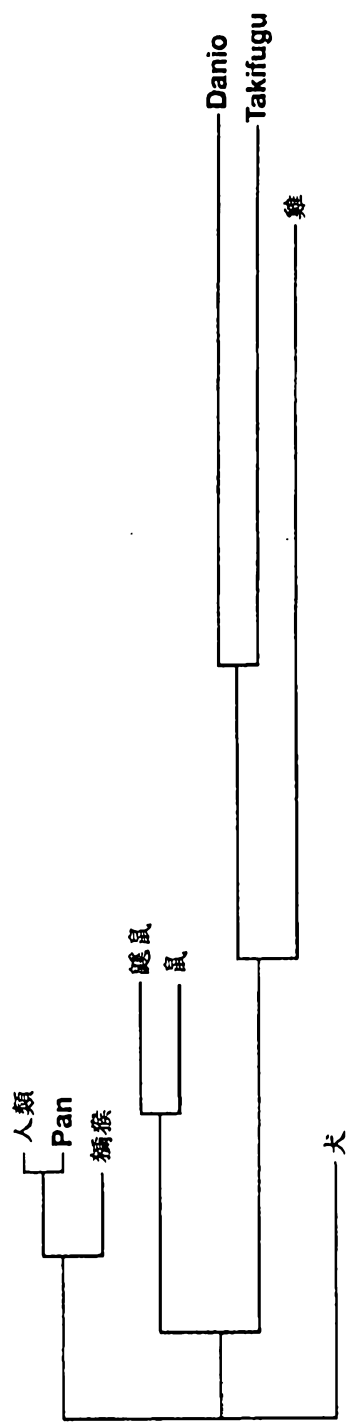
| 區域   | Contig 位置 | mRNA pos | dbSNP rs# 群集體 id | 雜接 合子性 | 有效確證 | 3D | OMIM | 功能        | dbSNP 辨別基因 | 蛋白質 殘基  | 密碼子 pos | 胺基酸 pos |
|------|-----------|----------|------------------|--------|------|----|------|-----------|------------|---------|---------|---------|
| 表現序列 | 1990442   | 2514     | rs9988418        | 0.074  | ↔    |    |      | 非同義       | A          | Lys [K] | 2       | 838     |
|      |           |          |                  | 0.074  | ↔    |    |      | contig 參考 | G          | Arg [R] | 2       | 838     |
|      | 1990585   | 2731     | rs12075191       | 0.104  | ↔    |    |      | 同義        | T          | Ile [I] | 3       | 790     |
|      |           |          |                  | 0.104  | ↔    |    |      | contig 參考 | C          | Ile [I] | 3       | 790     |
|      | 1990636   | 2320     | rs12033832       | 0.457  | ↔    |    |      | 同義        | T          | Ser [S] | 3       | 773     |
|      |           |          |                  | 0.457  | ↔    |    |      | contig 參考 | C          | Ser [S] | 3       | 773     |
|      | 1990843   | 2113     | rs34542537       | 0.030  | ↔    |    |      | 同義        | T          | Pro [P] | 3       | 704     |
|      |           |          |                  | 0.030  | ↔    |    |      | contig 參考 | C          | Pro [P] | 3       | 704     |
|      | 1991007   | 1949     | rs41273165       | N.D.   |      |    |      | 非同義       | A          | Met [M] | 1       | 650     |
|      |           |          |                  | N.D.   |      |    |      | contig 參考 | G          | Val [V] | 1       | 650     |
|      | 1991171   | 1785     | rs41273167       | N.D.   |      |    |      | 非同義       | C          | Thr [T] | 2       | 595     |
|      |           |          |                  | N.D.   |      |    |      | contig 參考 | T          | Ile [I] | 2       | 595     |
|      | 1991235   | 1721     | rs6662276        | 0.122  | ↔    |    |      | 非同義       | A          | Thr [T] | 1       | 574     |
|      |           |          |                  | 0.122  | ↔    |    |      | contig 參考 | G          | Ala [A] | 1       | 574     |
|      | 1991236   | 1720     | rs11805253       | N.D.   | ↔    |    |      | 同義        | T          | Ala [A] | 3       | 573     |
|      |           |          |                  | N.D.   | ↔    |    |      | contig 參考 | C          | Ala [A] | 3       | 573     |

圖 2A

|        |         |      |            |      |  |  |  |  |   |           |   |         |   |     |
|--------|---------|------|------------|------|--|--|--|--|---|-----------|---|---------|---|-----|
| 表現序列_4 | 2000188 | 1457 | rs28374389 | N.D. |  |  |  |  |   | 非同義       | G | Val [V] | 1 | 486 |
|        |         |      |            | N.D. |  |  |  |  |   | contig 參考 | A | Ile [I] | 1 | 486 |
|        | 2000300 | 1345 | rs9439751  | N.D. |  |  |  |  |   | 同義        | A | Leu [L] | 3 | 448 |
|        |         |      |            | N.D. |  |  |  |  |   | contig 參考 | G | Leu [L] | 3 | 448 |
|        | 2000315 | 1330 | rs35775756 | N.D. |  |  |  |  |   | 同義        | T | Asp [D] | 3 | 443 |
|        |         |      |            | N.D. |  |  |  |  |   | contig 參考 | C | Asp [D] | 3 | 443 |
| 表現序列_3 | 2005063 | 1244 | rs35605435 | N.D. |  |  |  |  |   | 非同義       | A | Ile [I] | 1 | 415 |
|        |         |      |            | N.D. |  |  |  |  |   | contig 參考 | G | Val [V] | 1 | 415 |
|        | 2005356 | 951  | rs34545913 | N.D. |  |  |  |  |   | 非同義       | C | Pro [P] | 2 | 317 |
|        |         |      |            | N.D. |  |  |  |  |   | contig 參考 | G | Arg [R] | 2 | 317 |
|        | 2005357 | 950  | rs34447754 | N.D. |  |  |  |  |   | 非同義       | G | Gly [G] | 1 | 317 |
|        |         |      |            | N.D. |  |  |  |  |   | contig 參考 | C | Arg [R] | 1 | 317 |
|        | 2005424 | 883  | rs28470550 | N.D. |  |  |  |  | 是 | 同義        | G | Thr [T] | 3 | 294 |
|        |         |      |            | N.D. |  |  |  |  | 是 | contig 參考 | T | Thr [T] | 3 | 294 |
|        | 2005735 | 572  | rs35874116 | N.D. |  |  |  |  |   | 非同義       | G | Val [V] | 1 | 191 |
|        |         |      |            | N.D. |  |  |  |  |   | contig 參考 | A | Ile [I] | 1 | 191 |
| 表現序列_1 | 2010471 | 27   | rs9701796  | N.D. |  |  |  |  |   | 非同義       | G | Cys [C] | 2 | 9   |
|        |         |      |            | N.D. |  |  |  |  |   | contig 參考 | C | Ser [S] | 2 | 9   |
| 表現序列_1 | 2010496 | 2    |            |      |  |  |  |  |   | 起始密碼子     |   |         |   | 1   |

圖 2B

9 種物種



只有哺乳動物

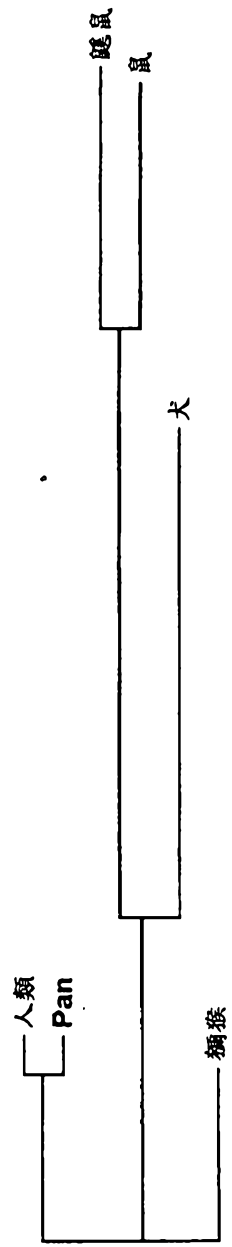


圖 3

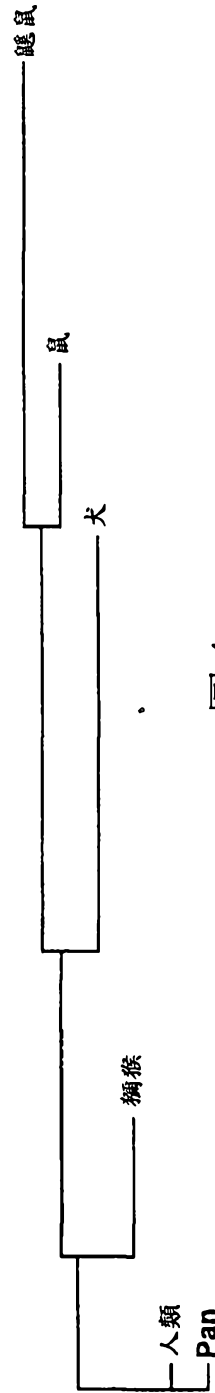


圖 4

















