



(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 201040148 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

- (21)申請案號：099110927 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 08 日
- (51)Int. Cl. : C07D239/96 (2006.01) C07D405/04 (2006.01)
C07D409/04 (2006.01) A61K31/517 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01) A61P25/00 (2006.01)
- (30)優先權：2009/04/09 法國 0901760
- (71)申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)
法國
- (72)發明人：克勞斯 安妮 CLAUSS, ANNIE (FR)；格萊斯 克里斯多夫 GLAESS,
CHRISTOPHE (FR)；馬森納克 吉爾伯特 MARCINIAK, GILBERT (FR)；納夫
尚 法蘭柯斯 NAVE, JEAN-FRANCOIS (FR)；維韋特 柏特恩德 VIVET,
BERTRAND (FR)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 123 頁

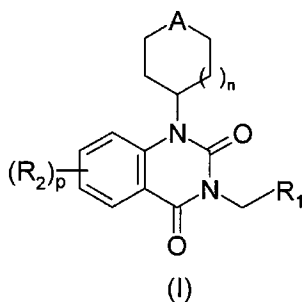
(54)名稱

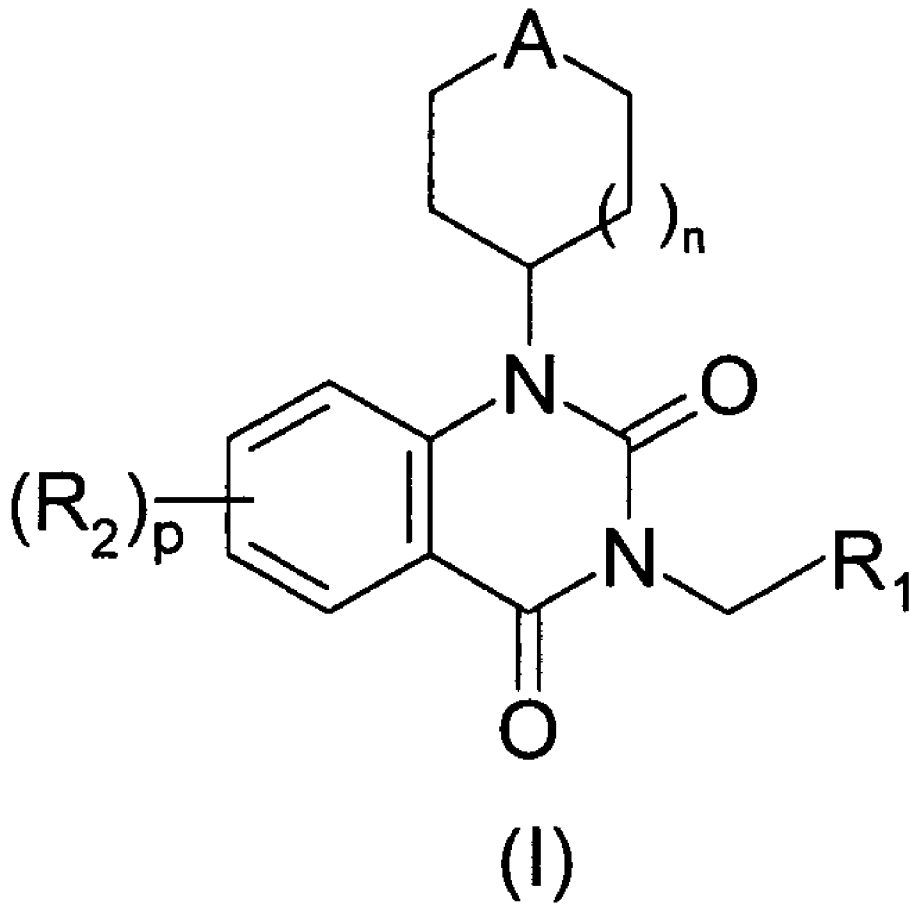
喹唑啉二酮衍生物、其製備及其多種治療用途

QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND VARIOUS
THERAPEUTIC USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於通式(I)之喹唑啉二酮衍生物，其中 A 係硫或氧原子或亞砷或砷基團；獲得其之方法及其治療用途，例如尤其用於治療癌症、糖尿病、肌肉疾病、骨疾病或心血管疾病、中樞神經系統疾病或外周神經系統疾病。







(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 201040148 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 16 日

- (21)申請案號：099110927 (22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 04 月 08 日
- (51)Int. Cl. : C07D239/96 (2006.01) C07D405/04 (2006.01)
C07D409/04 (2006.01) A61K31/517 (2006.01)
A61P9/00 (2006.01) A61P25/00 (2006.01)
- (30)優先權：2009/04/09 法國 0901760
- (71)申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)
法國
- (72)發明人：克勞斯 安妮 CLAUSS, ANNIE (FR)；格萊斯 克里斯多夫 GLAESS,
CHRISTOPHE (FR)；馬森納克 吉爾伯特 MARCINIAK, GILBERT (FR)；納夫
尚 法蘭柯斯 NAVE, JEAN-FRANCOIS (FR)；維韋特 柏特恩德 VIVET,
BERTRAND (FR)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：0 共 123 頁

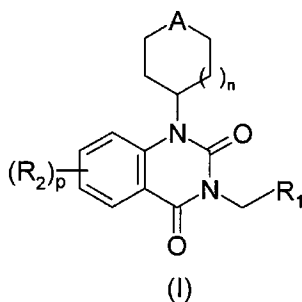
(54)名稱

喹唑啉二酮衍生物、其製備及其多種治療用途

QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND VARIOUS THERAPEUTIC USES THEREOF

(57)摘要

本發明係關於通式(I)之喹唑啉二酮衍生物，其中 A 係硫或氧原子或亞砷或砷基團；獲得其之方法及其治療用途，例如尤其用於治療癌症、糖尿病、肌肉疾病、骨疾病或心血管疾病、中樞神經系統疾病或外周神經系統疾病。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於喹唑啉二酮衍生物、獲得其之方法、其合成中間體及其治療用途。

本發明係關於可為磷酸二酯酶7(縮寫為PDE7)抑制劑之喹唑啉二酮衍生物。一些該等衍生物亦可抑制磷酸二酯酶8(縮寫為PDE8)。

本發明亦係關於此等喹唑啉二酮衍生物之用途，其能夠用作磷酸二酯酶7(PDE7)抑制劑，或甚至對於一些該等衍生物而言，倘若不排除該等相同喹唑啉二酮衍生物亦能夠經由其他生物/生物化學途徑起作用，則其甚至亦能夠用作磷酸二酯酶8(PDE8)抑制劑。

【先前技術】

磷酸二酯酶(PDE)係負責將第二信使cAMP(環腺苷-3',5'-單磷酸)及cGMP(環鳥苷-3',5'-單磷酸)水解為無活性5'-單磷酸核苷酸之細胞內酶。cAMP及cGMP在細胞信號傳導途徑中具有關鍵作用且參與多種生理過程。

對磷酸二酯酶之抑制反映為cAMP及cGMP細胞內濃度之上升，此導致各種功能性反應中所涉及磷酸化途徑之特異性激活。對於各種疾病治療而言，藉助選擇性磷酸二酯酶抑制劑來提高cAMP或cGMP之細胞內濃度似乎為有前景之方法(Bender及Beavo, Pharmacol. Rev. (2006) 58, 488-520)。因此磷酸二酯酶抑制劑可作為治療藥劑及藥理學工具而受人關注。

目前，人們已識別出11個磷酸二酯酶家族。其係藉由其一級結構、其受質特異性及其對各種特異性PDE效應物及抑制劑之敏感性來區分。每個家族係由一或多種在各組織中以剪接變體形式表現之基因形成(Bender及Beavo, Pharmacol. Rev. (2006) 58, 488-520; Lugnier, Pharmacol. Therapeut. (2006) 109, 366-398)。

PDE4、7及8特異性水解cAMP，且PDE5、6及9特異性水解cGMP。

PDE7家族之代表為源自兩種獨特基因之同種型PDE7A及PDE7B。

人類PDE7A(Michaeli等人, J. Biol. Chem. (1993) 268, 12925-12932; Han等人, J. Biol. Chem. (1997) 272, 16152-16157; Wang等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 276, 1271-1277)及人類PDE7B(Sasaki等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000), 271, 575-583; Gardner等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. (2000) 272, 186-192)分別以0.1 μM 至0.2 μM 及0.13 μM 至0.2 μM 之米氏常數(Michaelis constant) (K_m)選擇性水解cAMP。PDE7B之催化部分與PDE7A之催化部分表現約67%之同源性。

已知PDE7A存在三種剪接變體。PDE7A1及PDE7A3主要在免疫系統及肺之細胞中表現，而PDE7A2基本上在骨骼肌、心臟及腎臟中表現。對於PDE7B而言，最近亦已識別出三種變體(Giembycz及Smith, Drugs Future (2006) 31,

207-229)。

PDE7A與PDE7B之組織分佈特徵極為不同，表明該兩種同種型具有不同的生理功能。PDE7A在造血細胞、肺、胎盤、萊迪希細胞(Leydig cell)、脾臟、腎集合管及腎上腺中大量表現，而在胰腺、心臟、甲狀腺及骨骼肌中檢測到PDE7B之強烈表現(Giembycz及Smith，*Drugs Future* (2006) 31, 207-229)。

PDE7在上述器官中之定位表明選擇性PDE7抑制劑可用於肌肉疾病、腎臟疾病、心臟疾病或胰腺疾病之領域，例如用於糖尿病之治療及/或預防。

然而，在某些組織中觀察到PDE7A之信使RNA (mRNA)與PDE7B之信使RNA共表現。此乃成骨細胞中(Ahlstrom等人，*Cell Mol. Biol. Lett.* (2005) 10, 305-319)及以下大腦某些區域中之情形：若干皮質區域、齒狀回、大部分嗅覺系統組件、紋狀體、多個丘腦核及海馬椎體細胞(Miro等人，*Synapse* (2001) 40, 201-214；Reyes-Irisarri等人，*Neuroscience* (2005) 132, 1173-1185)。另一方面，在某些大腦區域中，僅表現兩種同種型中之一者。因此，在多個腦幹核中僅存在PDE7A之mRNA。同樣，PDE7B之mRNA以高濃度存在於依伏神經核(nucleus accumbens)及迷走神經之背側運動核中，而在彼等位置未檢測到PDE7A之mRNA(Miro等人，*Synapse* (2001) 40, 201-214；Reyes-Irisarri等人，*Neuroscience* (2005) 132, 1173-1185)。

蛋白質PDE7A1在血液T淋巴細胞、支氣管上皮細胞系、

肺成纖維細胞及嗜酸性粒細胞中大量表現(Smith等人, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. (2003) 284: L279-L289)。若干報導表明, PDE7A可在激活T淋巴細胞中發揮作用(Li等人, Science (1999) 283, 848-851; Glavas等人, PNAS (2001) 98, 6319-6324; Nakata等人, Clin. Exp. Immunol., (2002) 128, 460-466; Smith等人, Mol. Pharmacol. (2004) 66, 1679-1689)。在哮喘及慢性阻塞性肺病(COPD)發病機制中具有關鍵作用之細胞中亦表現蛋白質PDE7A1, 例如T淋巴細胞(CD4+及CD8+)、單核細胞、嗜中性粒細胞、肺泡巨噬細胞、及氣道及肺血管之平滑肌細胞(Smith等人, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. (2003) 284: L279-L289)。PDE7A在促炎症細胞及免疫系統細胞中之定位及其在激活T淋巴細胞中之潛在作用表明, 選擇性PDE7抑制劑可應用於T淋巴細胞相關疾病之領域及肺途徑疾病之領域。

蛋白質PDE7A亦存在於源自患有慢性淋巴細胞性白血病患者之B淋巴細胞及WSU-CLL B淋巴細胞細胞系中。用IC242(PDE7之特異性抑制劑)處理WSU-CLL細胞可提高PDE7A之表現(Lee等人, Cell Signal (2002) 14, 277-284)。此外, 已顯示, 蛋白質PDE7B之表現在患有慢性淋巴細胞性白血病(CLL-PBMC)之外周血單核細胞(PBMC)中比在自正常個體血液分離之PBMC中高約5至90倍(WO 2007/067 946)。BRL-50481(一種選擇性PDE7抑制劑)誘導CLL-PBMC之劑量依賴性細胞凋亡, 但其對正常個體之PBMC

無任何作用。該等觀察表明，選擇性PDE7抑制劑可有效治療該類型之白血病。

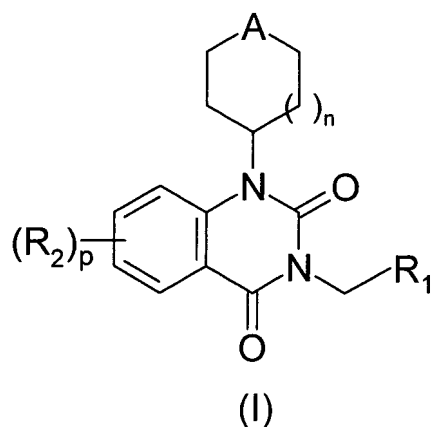
選擇性PDE4抑制劑提高大鼠及小鼠中之骨礦物質密度，且其效應似乎與破骨細胞活性降低相關並且與成骨細胞活性升高相關(Miyamoto等人，Biochem. Pharmacol. (1997) 54, 613-617；Waki等人，Jpn J. Pharmacol. (1999) 79, 477-483；Kinoshita等人，Bone (2000) 27, 811-817)。在成骨細胞中檢測到PDE7活性(Ahlström等人，Cell Mol. Biol. Lett. (2005) 10, 305-319)。已證明藉由提高cAMP之細胞內濃度，PDE7抑制劑及PDE4抑制劑可有效治療骨質減少及骨質疏鬆。

此外，近期研究(WO 2006/092 691、WO 2006/092 692)報導各種PDE7抑制劑在大鼠神經性疼痛模型中之藥理學活性，此表明其在治療各種類型疼痛且更具體而言在治療神經性疼痛中之應用。

此外，文獻WO 2008/119 057闡述治療與神經運動障礙病狀(例如帕金森氏病(Parkinson's disease))相關之運動異常之方法，該治療方法包含向患者投與一定量的有效抑制PDE7酶活性之PDE7抑制劑。

【發明內容】

本發明之一個標的係以下通式(I)化合物：



其中 A 表示氧或硫原子、或亞碲官能團 (SO 官能團) 或碲官能團 (SO₂ 官能團)；

➤ n 表示數值 0、1 或 2；

➤ R₂ 表示選自以下之原子或基團：

- 氫原子，
- 鹵素原子，
- 氰基，
- 硝基，
- 芳基、芳基烷基或雜芳基，
- 基團 (C₁-C₆) 烷基，其視情況經官能團 -NH₂、經一或多個鹵素原子、經一或多個羥基、經炔基、經烯基、經基團 -NHC(O)R_b 及 / 或經基團 -NHC(O)-NR_bR_c 取代，R_b 及 R_c 如下文所定義，
- 基團 -OR_a，R_a 如下文所定義，
- 基團 NR_bR_c，R_b 及 R_c 如下文所定義，
- 基團 C(O)(C₁-C₆) 烷基，
- 烯基或炔基，該等基團視情況經至少一個羥基或經至少一個鹵素原子取代；

- 基團烷基-S-
- 烷基-S(O)-, 及
- 烷基-S(O)₂-,

▶ p表示數值1、2或3，應瞭解，當p等於2或3時，則原子R₂或基團R₂可分別相同或不同；

▶ R₁表示芳基、芳基烷基或雜芳基，該等基團視情況經以下取代：(i)原子R₃或基團R₃、或(ii)2或3個原子及/或基團R₃，該等原子或基團R₃分別相同或不同，

其條件為R₃表示：

- 氫原子，
- 鹵素原子，
- 羥基，
- 氰基，
- 基團-SCF₃，
- 硝基，
- 基團-S(O)₀₋₂-烷基、基團-S(O)₀₋₂-雜環烷基、基團-O-SO₂-芳基或O-SO₂-芳基烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；
- 烷基-胺基-烷基或-環烷基-胺基-烷基，該等基團視情況在末端烷基上經取代，
- 視情況經取代之磺醯胺基團，
- 芳基、芳基烷基或雜芳基，該基團係單環或多環基團，且此外視情況經基團(C₁-C₆)烷基、經一或多個羥基、經一或多個鹵素原子、經一或多個氰基及/或經一

或多個基團(C₁-C₆)烷氧基取代，

■雜環烷基，其視情況經基團(C₁-C₆)烷基取代，

■基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經以下取代：

-一或多個鹵素原子，

-芳基或芳基烷基，其可經一或多個鹵素原子、經一或多個基團(C₁-C₆)烷氧基、經一或多個基團(C₁-C₆)烷基、經一或多個氰基及/或經一或多個羥基取代，

-雜芳基，

-一或多個羥基，其可經芳基或芳基烷基取代，該芳基或芳基烷基本身視情況經一或多個鹵素原子取代，或

-雜環烷基，其視情況經基團CO(O)Ra、或經基團(C₁-C₆)烷基取代，Ra如下文所定義，

■基團-C(O)NRbRc，Rb及Rc如下文所定義，

■基團-C(O)ORc或基團-O-C(O)ORc，Rc如下文所定義，

■基團(C₁-C₆)烷氧基，其視情況經以下取代：

-胺基-烷基、胺基-環烷基，

-環烷基，

-雜環烷基，

-單環或多環雜芳基，

-一或多個羥基，

-一或多個鹵素原子，

-基團(C₁-C₆)烷氧基，

-基團-C(O)ORc，Rc如下文所定義，

-基團-C(O)NRbRc，Rb及Rc如下文所定義，及/或

-芳基或芳基烷基，其本身視情況經至少一個原子及/
或至少一個基團取代，該等原子及基團選自鹵素原子、
氰基、基團(C₁-C₆)烷氧基、-O-鹵代烷基及鹵代烷基，

■基團-O-環烷基、-O-芳基或-O-芳基烷基、或基團-O-
雜環烷基，該等基團視情況經以下取代：

-芳基或芳基烷基，其本身視情況經一或多個鹵素原
子或經基團(C₁-C₆)烷基取代，

-一或多個鹵素原子，及/或

-基團(C₁-C₆)烷基，其本身可經芳基或芳基烷基取
代，

■基團-NH-CO-NH-芳基、基團-NH-CO-NH-芳基烷基、
基團-NH-CO-NH-雜芳基或基團-NH-CO-NH-(C₁-C₆)烷基，
該芳基、芳基烷基、雜芳基及烷基視情況經至少一個原子
及/或至少一個基團取代，該等原子及基團選自鹵素原
子、氰基、硝基、羥基及基團(C₁-C₆)烷氧基，

■基團-N-(C₁-C₆)烷基，基團(C₁-C₆)烷基可經至少一個芳
基或芳基烷基取代，該芳基或芳基烷基視情況經至少一個
鹵素原子及/或經至少一個基團SO₂取代，或

■基團-NH-C(O)-芳基、基團-NH-C(O)-芳烷基或基團
-NH-C(O)-雜芳基，該等基團視情況經至少一個鹵素原子
取代；

► Ra表示：

○ 氫原子，

○ 基團(C₁-C₆)烷基或基團(C₁-C₆)環烷基，該等基

團視情況經一或多個鹵素原子、經一或多個羥基、經芳基或芳基烷基、經一或多個氰基及/或經基團 $-C(O)NRbRc$ 取代，Rb及Rc如下文所定義，

- 基團 (C_2-C_6) 炔基，
- 芳基或芳基烷基，

► Rb 表示：

- 氫原子，
- 基團 (C_1-C_6) 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子、經一或多個羥基、氰基、胺基、雜環烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基或經視情況經一或多個鹵素原子取代之芳基或芳基烷基取代，
- 基團 (C_3-C_6) 環烷基，
- 基團 (C_2-C_6) 烯基或炔基，
- 基團 (C_1-C_6) 烷氧基，
- 芳基或芳基烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；

► Rc 表示氫原子、或視情況經一或多個鹵素原子取代之基團 (C_1-C_6) 烷基；

► 其條件為在基團 $-NRbRc$ 中，Rb及Rc可與氮原子形成雜芳基或雜環烷基，則雜芳基或雜環烷基視情況經取代；其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

根據一個實施例，本發明化合物之特徵在於n等於1；其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

根據一個實施例，本發明化合物之特徵在於p表示數值1或2，應瞭解，當p等於2時，則可能組合為(i)兩個相同或不同的原子 R_2 、或(ii)原子 R_2 與基團 R_2 、或(iii)兩個相同或不同的基團 R_2 ；其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

根據一個實施例，本發明化合物之特徵在於 R_2 表示選自以下之原子或基團：

- 鹵素原子，
- 氫原子，
- 硝基，
- 氰基，
- 芳基、芳基烷基或雜芳基，
- 基團 (C_1-C_6) 烷基，其視情況經官能團 $-NH_2$ 、經一或多個羥基、經炔基、經一或多個鹵素原子、經基團 $-NHC(O)Rb$ (其中Rb係視情況經取代之基團 (C_1-C_6) 烷基)、經基團 $-NHC(O)-NRbRc$ (其中Rb及Rc係氫原子)及/或經烯基取代，
- 基團 $-ORa$ ，Ra選自：
 - 氫原子，
 - 基團 (C_1-C_6) 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子、經一或多個羥基、經芳基或芳基烷基、經一或多個氰基及/或經基團 $-C(O)NRbRc$ 取代，
 - 基團 (C_1-C_6) 環烷基，
 - 基團 (C_2-C_6) 炔基，
 - 芳基，

- 芳基烷基，
- 基團 NRbRc ，Rb 選自 氫原子及視情況經基團 $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基取代之基團 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基且 Rc 係 氫原子，或 Rb 及 Rc 與 氫原子形成視情況經羥基取代之雜環烷基；
- 基團 $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，及
- 烯基，其視情況經至少一個鹵素原子取代；
其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

根據另一實施例，本發明化合物之特徵在於 R_2 表示選自以下之原子或基團：

- 鹵素原子，其選自溴、氟及碘，
- 氫原子，
- 硝基，
- 氰基，
- 芳基或雜芳基，其選自苯基及吡啶基，
- 基團 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，其視情況經官能團 $-\text{NH}_2$ 、經一或多個羥基、經炔基、經一或多個氟原子、經基團 $-\text{NHC}(\text{O})\text{Rb}$ (其中 Rb 係視情況經取代之基團 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基)、經基團 $-\text{NHC}(\text{O})\text{-NRbRc}$ (其中 Rb 及 Rc 係 氫原子) 及/或經烯基取代，
- 基團 $-\text{ORa}$ ，Ra 選自：
 - 氫原子，
 - 基團 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，其視情況經一或多個鹵素原子、經一或多個氟原子、經一或多個羥基、經苄基或苯基、經一或多個氰基及/或經基團 $-\text{C}(\text{O})\text{NRbRc}$ 取

代，Rb及Rc係氫原子，

- 基團(C₁-C₆)環烷基，
- 基團(C₂-C₆)炔基，
- 苄基，
- 基團NRbRc，Rb選自氫原子及視情況經基團(C₂-C₆)炔基取代之基團(C₁-C₆)烷基且Rc係氫原子，或Rb及Rc與氮原子形成視情況經羰基取代之雜環烷基；
- 基團C(O)(C₁-C₆)烷基，及
- 烯基，其視情況經至少一個氟原子取代；
其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

根據另一實施例，如前述技術方案中任一項之化合物之特徵在於p等於2且兩個基團及/或原子R₂選自：

- 鹵素原子，及
- 基團-ORa，Ra選自：
 - 氫原子，及
 - 基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經一或多個鹵素原子或經芳基取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

根據另一實施例，本發明化合物之特徵在於p等於2且兩個基團及/或原子R₂選自：

- 氟原子，及
- 基團-ORa，Ra選自：
 - 氫原子，及
 - 基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經一或多個氟原子或經

苯基取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

根據另一實施例，本發明化合物之特徵在於R₁係苯基或吡啶基，其視情況經(i)原子R₃或基團R₃或(ii)經兩個原子及/或基團R₃取代，則可能組合為：

- 兩個相同或不同的原子R₃，
- 或原子R₃及基團R₃，
- 兩個相同或不同的基團R₃，

R₃選自羥基及(C₁-C₆)烷氧基，該等基團(C₁-C₆)烷氧基視情況經芳基或芳基烷基取代，該芳基或芳基烷基本身視情況經至少一個鹵素原子取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

根據另一實施例，本發明化合物之特徵在於R₁係苯基或吡啶基，其視情況經(i)原子R₃或基團R₃或(ii)經兩個原子及/或基團R₃取代，則可能組合為：

- 兩個相同或不同的原子R₃，
- 或原子R₃及基團R₃，
- 兩個相同或不同的基團R₃，

R₃選自羥基及(C₁-C₆)烷氧基，該等基團(C₁-C₆)烷氧基視情況經苄基取代，該苄基本身視情況經至少一個氯原子取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

在作為本發明標的之式(I)化合物中，可提及下列化合物：

- 化合物 1 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 2 : {[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈 ;
- 化合物 3 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-吡啶-4-基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽 ;
- 化合物 4 : 3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-6-吡啶-4-基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 5 : 6-溴-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 6 : 6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 7 : 2-({3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}氧基)丙腈 ;
- 化合物 8 : 2-{{3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}氧基}丙腈 ;
- 化合物 9 : ({3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}氧基)乙腈 ;
- 化合物 10 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 11 : {[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈 ;

- 化合物 12 : 2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈 ;
- 化合物 13 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 14 : {[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈 ;
- 化合物 15 : 2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈(異構體 1) ;
- 化合物 16 : 2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈(異構體 2) ;
- 化合物 17 : {[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈(異構體 1) ;
- 化合物 18 : {[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈(異構體 2) ;
- 化合物 19 : 2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈甲烷(1 : 1)(對映異構體 1) ;
- 化合物 20 : 2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-

- (四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈
甲烷(1:1)(對映異構體2)；
- 化合物 21：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 22：2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}-2-甲基丙腈；
 - 化合物 23：2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}-2-甲基丙醯胺；
 - 化合物 24：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羥基乙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 25：6-(環丙基甲氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 26：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 27：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 28：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(丙-2-炔-1-基胺基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 29：3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲腈；
 - 化合物 30：N-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-

(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}乙醯胺；

- 化合物 31：1-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}脲；

- 化合物 32：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (對映異構體 1)；

- 化合物 33：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (對映異構體 2)；

- 化合物 34：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-碘-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

- 化合物 35：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)胺基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

- 化合物 36：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-丙氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

- 化合物 37：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-甲基丙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

- 化合物 38：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-甲基乙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

- 化合物 39：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基乙基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

- 化合物 40：6-乙醯基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-

- 吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
- 化合物 41：6-(2,3-二羥基丙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 42：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羥基丙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 43：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基-1-甲基乙基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 44：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-乙烯基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 45：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(羥基甲基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 46：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基-1-甲基丁-3-炔-1-基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 47：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羥基乙基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 48：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1R)-2-羥基-1-甲基乙氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 49：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-乙氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 50：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-氟乙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
 - 化合物 51：3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

- 化合物 52 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1S)-2-羧基-1-甲基乙氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 53 : 6-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 54 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-(3,3,3-三氟丙氧基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 55 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-{[(1R)-1-甲基丙基]氧基}-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 56 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-{[(1S)-1-甲基丙基]氧基}-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 57 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 58 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1S)-2-氟-1-甲基乙氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 59 : 6-(2,2-二氟乙烯基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 60 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(氟甲基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 61 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-6-羧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 62 : 6-(苄氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;
- 化合物 63 : 6-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;

- 化合物 64：3-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苄基]-6-[(1,3-二氟丙-2-基)氧基]-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
- 化合物 65：3-{4-[(3,4-二氯苄基)氧基]-3-甲氧基苄基}-6-[(1,3-二氟丙-2-基)氧基]-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
- 化合物 66：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-硝基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
- 化合物 67：6-胺基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；
- 化合物 68：6-[(1,3-二氟丙-2-基)氧基]-7-氟-3-(4-羥基-3-甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

端視衍生物而定，可證明為本發明標的之喹唑啉二酮衍生物為強效PDE7抑制劑或PDE7及PDE8抑制劑，或可經由其他生物途徑起作用，其可用作藥劑或用於製備藥劑。

通式(I)化合物可包含一或多個不對稱中心。因此，其可以對映異構體或非對映異構體形式存在。該等對映異構體及非對映異構體亦及其混合物(包括外消旋混合物)構成本發明之一部分。

本發明化合物之純對映異構體可自對映異構純的前體或藉由手性相層析法來獲得，或另一選擇為當該等化合物包含酸或胺官能團時經由非對映異構鹽(藉由化合物(I)分別

與手性胺或手性酸反應來獲得)之選擇性結晶來獲得。

根據通式(I)化合物之結構，其亦可以旋轉異構體或滯轉異構體類型之異構體形式存在。

式(I)之化合物亦可以鹼形式或酸加成鹽之形式存在。此等加成鹽構成本發明之一部分。

有利地，用醫藥上可接受之酸製備該等鹽，但用於(例如)純化或分離式(I)化合物之其他酸之鹽亦構成本發明之一部分。

通式(I)化合物亦可以晶體形式、非晶形形式或油狀形式存在，該等形式構成本發明之一部分。

通式(I)之化合物亦可以水合物或溶劑合物形式(即，以與一個或多個水分子或與溶劑締合或組合之形式)存在。此等水合物及溶劑合物亦構成本發明之一部分。

根據本發明，包含胺之化合物的N-氧化物亦構成本發明之一部分。

本發明之式(I)化合物亦包括彼等化合物，其中一或多個氫原子、碳原子或鹵素(尤其氯或氟)原子已經其放射性同位素代替，例如用氚或氙代替氫，或用碳-14代替碳-12。此等經標記化合物可在研究、代謝或藥物動力學研究中或在生物及藥理學試驗中用作工具，或甚至用作藥劑，對於包含氚之化合物而言尤其如此。

在本發明上下文中，下列定義適用：

➤ 在(C₁-C₆)中，數字下標確定所定義基團中可能存在之碳原子數。因此，舉例而言，(C₁-C₆)烷基表示如前文所

定義之基團，其可含有1至6個碳原子；

➤ 術語「烷基」意指直鏈或具支鏈、飽和脂肪族基團；例如，1至6個碳原子之直鏈或具支鏈碳基鏈，具體而言甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基或戊基；當烷基係經一或多個鹵素原子取代或經一或多個定義中所指示基團取代時，該等取代可由相同碳原子及/或由不同碳原子來實施；

➤ 烯基意指包含(例如)一或兩個烯系不飽和鍵之直鏈或具支鏈、單不飽和或多不飽和脂肪族基團。舉例而言，(C₂-C₆)炔基可表示乙炔基、丙炔基等；

➤ 烯基意指包含(例如)一或兩個乙烯系不飽和鍵之直鏈或具支鏈、單不飽和或多不飽和脂肪族基團。舉例而言，基團C₂-C₆烯基可表示乙烯基、丙烯基、丁烯基等；

➤ 術語「烷氧基」及「烷基氧基」意指含有飽和的直鏈或具支鏈脂肪族鏈之基團-O-烷基。因此，舉例而言，(C₁-C₆)烷氧基表示基團-O-(C₁-C₆)烷基，基團(C₁-C₆)烷基係如前文所定義；

➤ 術語「鹵素原子」意指氟、氯、溴或碘；

➤ 術語「雜環烷基」意指視情況經取代之飽和環，其包含3至8個原子且包含至少一個雜原子(例如氮、硫或氧)或若干相同或不同的雜原子。舉例而言，雜環烷基可係單環雜環烷基，例如：氮雜環丁烷、吡咯啉、六氮吡啉、四氮吡喃、嗎啉、六氮吡嗪、氮呋等；

➤ 術語「環烷基」意指較佳含有3至8個碳原子之碳基

環，該環飽和且視情況經取代。舉例而言，可提及環丙基、甲基環丙基、環丁基、環戊基及環己基；

➤ 術語「芳基」意指含有6個與10個之間之碳原子的環狀芳香族基團。芳基之實例可提及苯基及萘基；

➤ 芳基烷基：經至少一個如上文所定義烷基取代的如上文所定義芳基。有利地，其係-伸烷基-芳基基團。可提及之一實例係苄基，即基團-CH₂-Ph；

➤ 術語「雜芳基」意指芳香族系統，其包含一或多個雜原子(例如氮、氧或硫原子)且可能係單環或多環，即包含2至5個環。當該系統係多環時，該等環中至少一者係芳香族環。氮原子可呈N-氧化物形式。

可提及的單環雜芳基之實例包括單環雜芳基，例如噻唑、噻二唑、噻吩、咪唑、三唑、四唑、吡啶、呋喃、噁唑、異噁唑、噁二唑、吡咯、吡唑、嘧啶及嗒嗪。

可提及的多環雜芳基之實例包括二環雜芳基，例如吲哚、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并三唑、苯并噻唑、苯并噁唑、喹啉、異喹啉、吡啶、喹啉、酞嗪、喹噁啉、萘啶、2,3-二氫-1H-吲哚、2,3-二氫苯并呋喃、2,3-二氫節、四氫喹啉、四氫異喹啉或四氫異喹唑啉；

➤ 磺醯胺基團意指對應於式SO₂-N-烷基或SO₂-N-環烷基之基團，烷基及環烷基係如上文所定義；

➤ 三氟甲硫基係藉由式-S-CF₃來定義；

➤ 術語「苯氧基」及「苄氧基」分別意指C₆H₅-O-及C₆H₅-CH₂-O-，其中C₆H₅(亦藉由縮寫Ph來表示)。

在作為本發明標的物之化合物中可提及式(I)化合物群，其中R₁表示芳基，具體而言為苯基或雜芳基(具體而言為吡啶基)，且所有其他取代基及下標皆係如上文所定義通式(I)中所定義。

在下文中，術語「離去基團」意指可易於藉由斷裂異裂鍵而被置換且同時損失一對電子之基團。因此，例如在取代反應期間，此基團可易於被另一基團置換。此等離去基團係(例如)鹵素或經活化羥基，例如甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟甲磺酸根等。離去基團之實例及關於其製備之參考文獻在「Advanced Organic Chemistry」，J. March，第3版，Wiley Interscience，第310至316頁中給出。

術語「保護基團PG」意指根據彼等熟悉此項技術者已知之方法，在易於影響某官能團或位置之化學反應期間阻止該官能團或位置發生反應，且在裂解後可恢復該官能團之基團。

術語「胺或醇之臨時保護基團」意指諸如彼等闡述於以下文獻中之保護基團：*Protective Groups in Organic Synthesis*，Greene T.W. 及 Wuts P.G.M.，Wiley Intersciences出版，1999；及*Protecting Groups*，Kocienski P.J.，1994，Georg Thieme Verlag。

可提及的胺之臨時保護基團之實例包括：苄基、胺基甲酸酯基(例如可在酸性介質中裂解之第三丁氧基羰基或可藉由氫解裂解之苄氧基羰基)；羧酸之臨時保護基團：烷基酯(例如甲基、乙基或第三丁基酯，其可在鹼性或酸性

介質中水解)及可氫解之苄基；醇或酚之臨時保護基團，例如四氫吡喃基、甲基氧甲基或甲基乙氧基甲基、第三丁基及苄基；羰基衍生物之臨時保護基團，例如直鏈或環狀縮醛，例如1,3-二噁烷-2-基或1,3-二氧戊環-2-基；且可參考上文所提及 *Protective Groups* 中所述之習知一般方法。

端視情況而定，熟習此項技術者將能夠選擇適宜的保護基團。

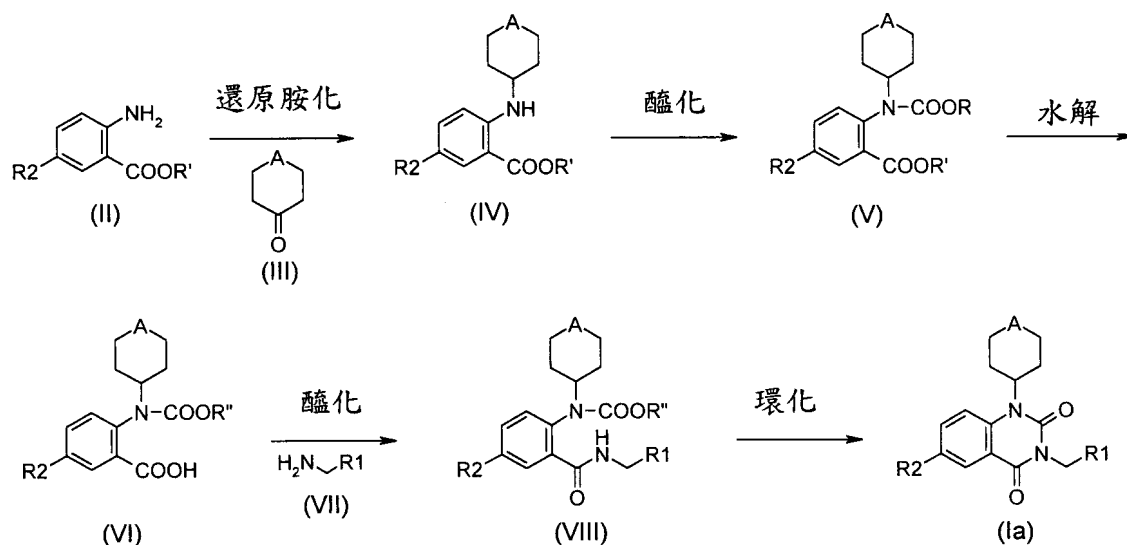
在下文一般合成反應圖中，未闡述其製備方法之起始材料及試劑係可自商品購得或已闡述於文獻中，或者可根據其中所述方法或彼等熟習此項技術者已知之方法來製備。

式(I)化合物可包含針對隨後一或多個其他步驟中所生成其他官能團之保護基團。

本發明化合物可根據下文反應圖1至7來製備。該等合成途徑僅用於例示目的，且不以任何方式進行限制。熟習此項技術者可容易採用下文教示配合式(I)化合物，其中A、 R_1 、 R_2 、 n 、 p 及視情況 R_3 、 R_a 、 R_b 及 R_c 係在通式(I)中定義。其應能夠根據其知識及文獻來選擇適宜的保護基團，以引進本發明中所述之所有基團或官能團。

為清楚起見， n 及 $p=1$ 且如反應圖中所指示選擇 R_2 之位置。

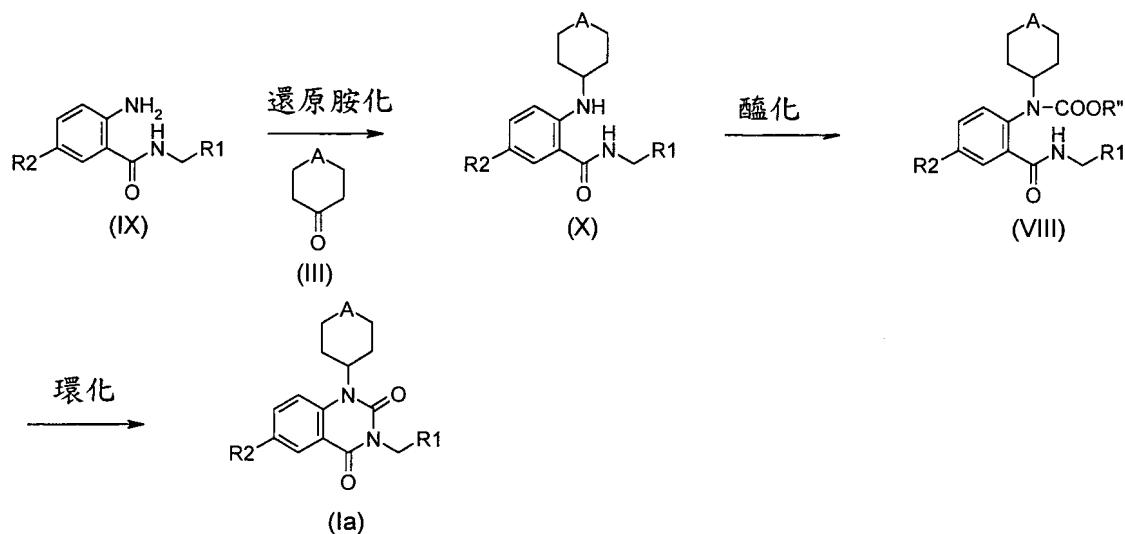
反應圖 1



可根據反應圖 1 來製備對應於式 (Ia) 之化合物，其中 A、 R_1 及 R_2 係如通式 (I) 中所定義。

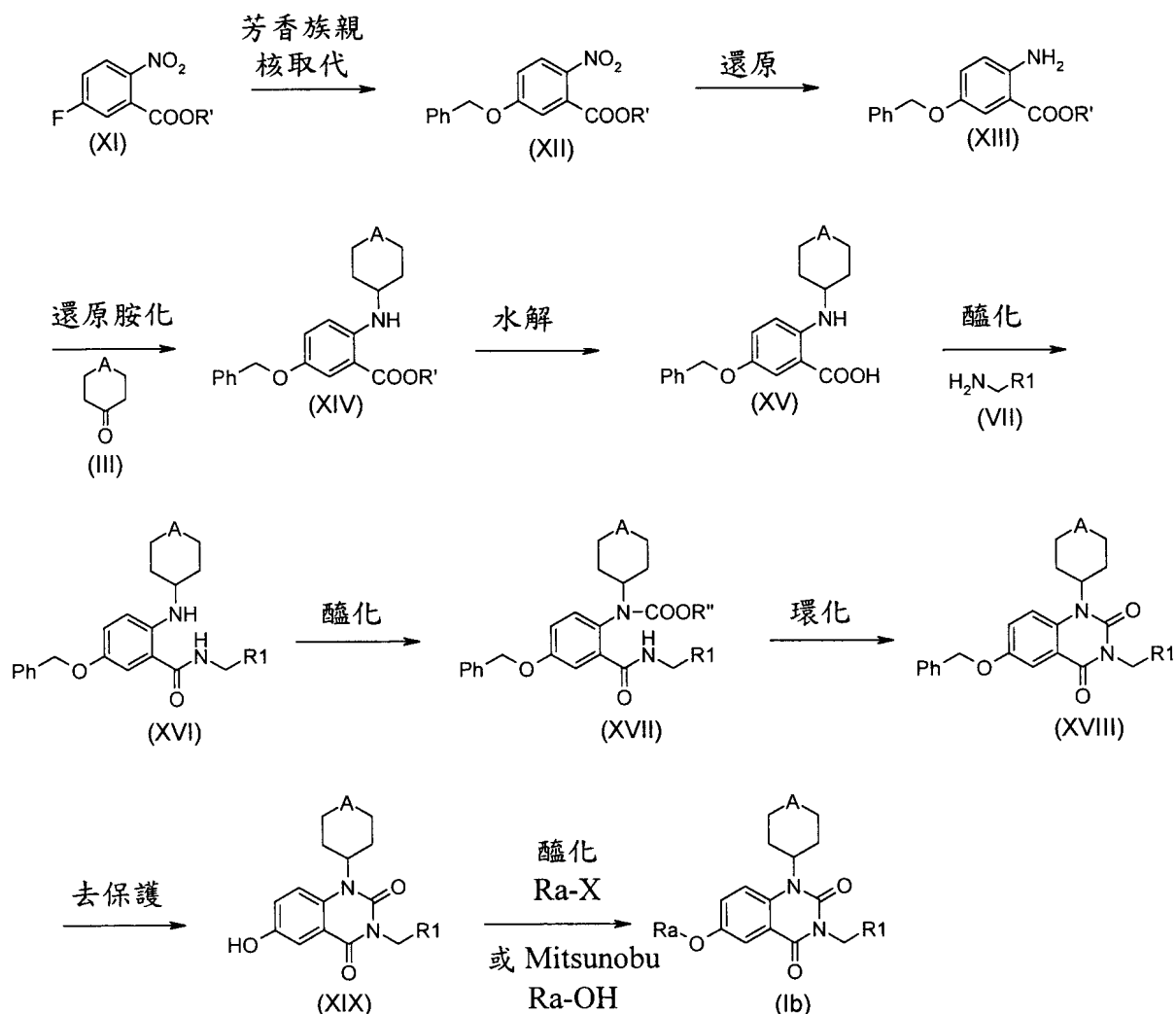
經由還原胺化反應藉由使式 (II) 化合物 (其中 R_2 係如通式 (I) 中所定義且 R' 表示 (C_1-C_6) 烷基) 與式 (III) 化合物 (其中 A 係如通式 (I) 中所定義) 在酸性介質中及在諸如三乙醃氧基硼氫化鈉等還原劑存在下反應來獲得式 (IV) 化合物。隨後根據為彼等熟習此項技術者習知之方法用氯甲酸烷基酯或芳基酯使由此形成之式 (IV) 化合物醃化以產生式 (V) 化合物，其中 R'' 表示經取代之 (C_1-C_6) 烷基或經取代之芳基。在鹼性介質中之氫解反應產生式 (VI) 化合物，其經由與式 (VII) 化合物 (其中 R_1 係如針對通式 (I) 化合物所定義) 之偶合反應產生式 (VIII) 化合物。在鹼性介質中之分子內環化反應產生式 (Ia) 之喹唑啉二酮衍生物。

反應圖 2



或者，可根據反應圖 2 來製備對應於式 (Ia) 之化合物，其中 A、R₁ 及 R₂ 係如通式 (I) 中所定義。式 (IX) 化合物 (其中 R₁ 及 R₂ 係如通式 (I) 中所定義) 與式 (III) 化合物 (其中 A 係如通式 (I) 中所定義) 之間在酸性介質中及在諸如三乙醃氧基硼氫化鈉等還原劑存在下發生還原胺化反應，產生式 (X) 化合物。隨後用氯甲酸烷基酯或芳基酯使式 (X) 化合物醃化以產生式 (VIII) 化合物，其中 R'' 表示 (C₁-C₆) 烷基或經取代之芳基，該式 (VIII) 化合物經由在鹼性介質中之分子內環化反應產生 (如前文所述) 式 (Ia) 之喹啉二酮衍生物。

反應圖 3

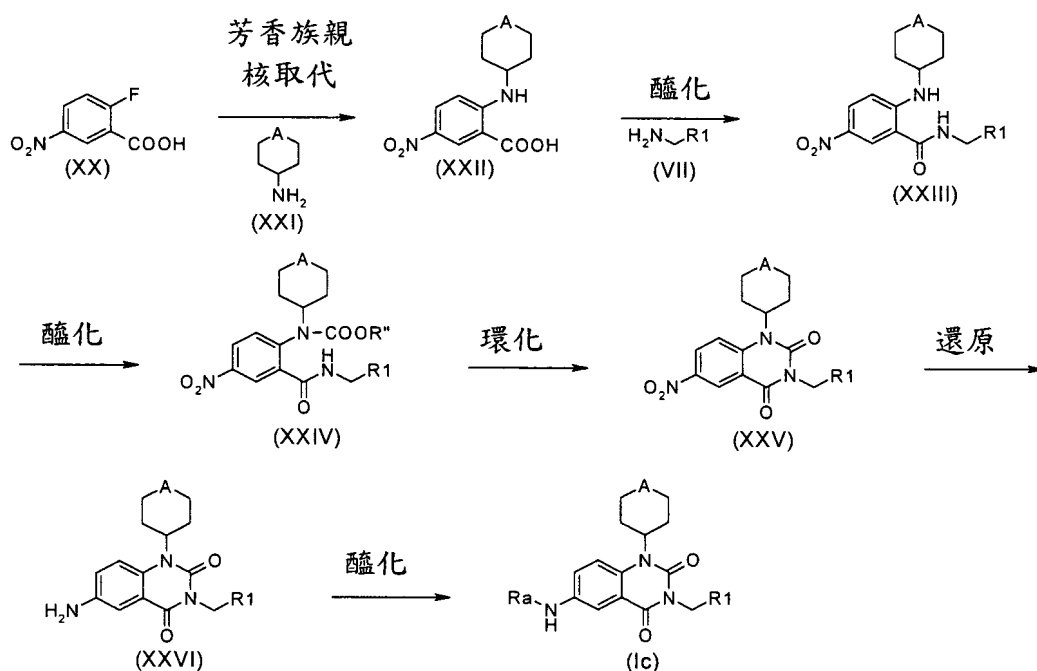


可根據反應圖 3 來製備式 (Ib) 化合物，其中 R_2 表示 $-\text{ORa}$ ， Ra 係如針對通式 (I) 化合物所定義。

經由涉及式 (XI) 化合物（其中 R' 表示基團 ($\text{C}_1\text{-C}_6$) 烷基）與苄基醇在鹼存在下之芳香族親核取代反應獲得式 (XII) 化合物。式 (XII) 化合物硝基之還原產生對應苯胺基衍生物 (XIII)。在酸性介質中及在諸如三乙醃氧基硼氫化鈉等還原劑存在下用式 (III) 化合物（其中 A 係如通式 (I) 中所定義）實施還原胺化反應產生式 (XIV) 化合物，其經由在鹼性介質中之氫解反應產生式 (XV) 化合物。此後用式 (VII) 化合物

實施醃化反應，從而產生式(XVI)化合物且隨後用氯甲酸烷基酯或芳基酯實施第二醃化反應產生式(XVII)化合物，且最後在鹼存在下實施分子內環化反應產生式(XVIII)化合物。在諸如碳酸銫(Cs_2CO_3)等鹼存在下用Ra-X型烷基化試劑(其中Ra係如針對通式(I)化合物所定義且X表示離去基團(例如鹵素原子))對藉由使式(XVIII)化合物之苄氧基去保護獲得之式(XIX)化合物實施(例如)烷基化反應，或另一選擇為用Ra-OH型醇(Ra係如針對式(I)化合物所定義)對該式(XIX)化合物實施Mitsunobu反應(Synthesis, 1981, 1)，以產生式(Ib)化合物。

反應圖 4

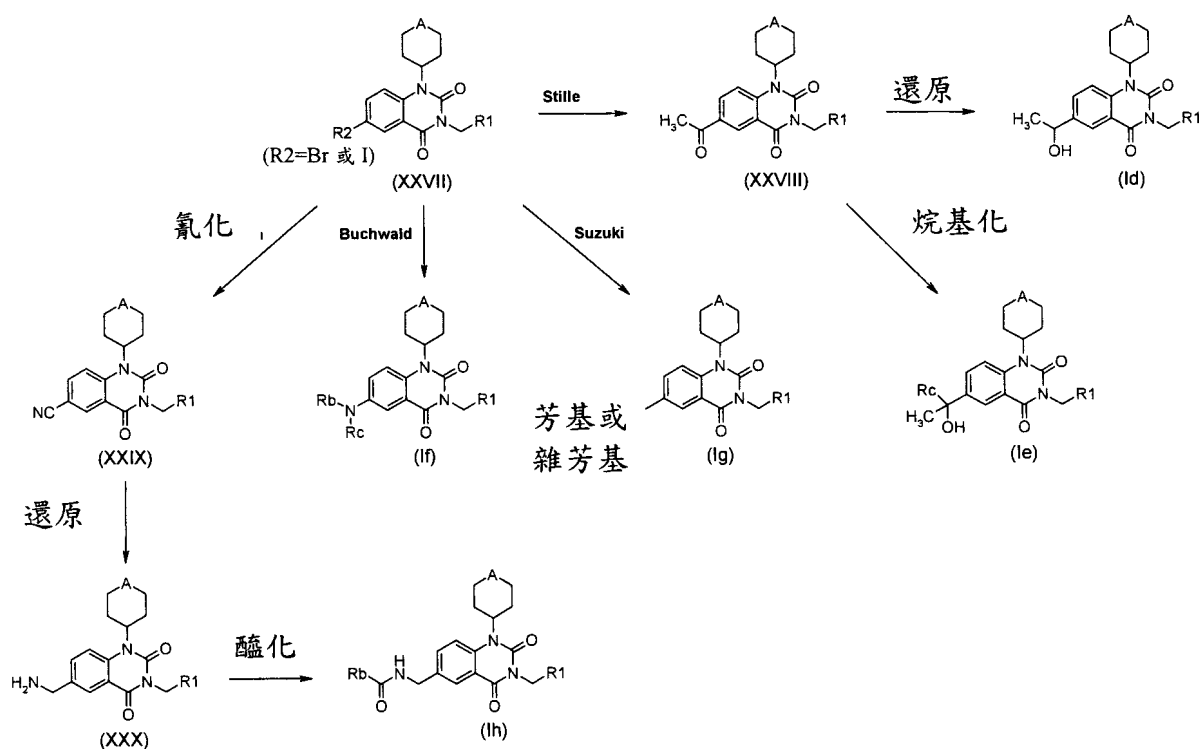


可根據反應圖 4 來製備式 (Ic) 化合物，其中 R_2 表示 $-\text{NHRa}$ ，Ra、A 及 R_1 係如針對通式 (I) 化合物所定義。

式 (XX) 化合物與式 (XXI) 化合物間之親核取代反應產生式 (XXII) 化合物，其隨後經由等效於彼等在上述反應圖中

所述者之反應順序轉化為式 (XXV) 化合物，即 (i) 用式 (VII) 之胺 (其中 R_1 係如針對通式 (I) 所定義) 對式 (XXII) 化合物實施第一醯化反應，產生式 (XXIII) 化合物，(ii) 用氯甲酸烷基酯或芳基酯實施第二醯化反應以形成式 (XXIV) 化合物及隨後 (iii) 實施環化反應，以形成該等式 (XXV) 化合物。然後，在諸如碳酸銫 (Cs_2CO_3) 等鹼存在下用 Ra-X 型烷基化試劑 (其中 Ra 係如針對通式 (I) 化合物所定義且 X 表示離去基團 (例如鹵素原子)) 對經由使式 (XXV) 化合物之硝基還原為胺所獲得之式 (XXVI) 化合物實施烷基化反應，以產生式 (Ic) 化合物。

反應圖 5



可根據反應圖 5 來製備式 (Id)、(Ie)、(If)、(Ig) 及 (Ih) 之

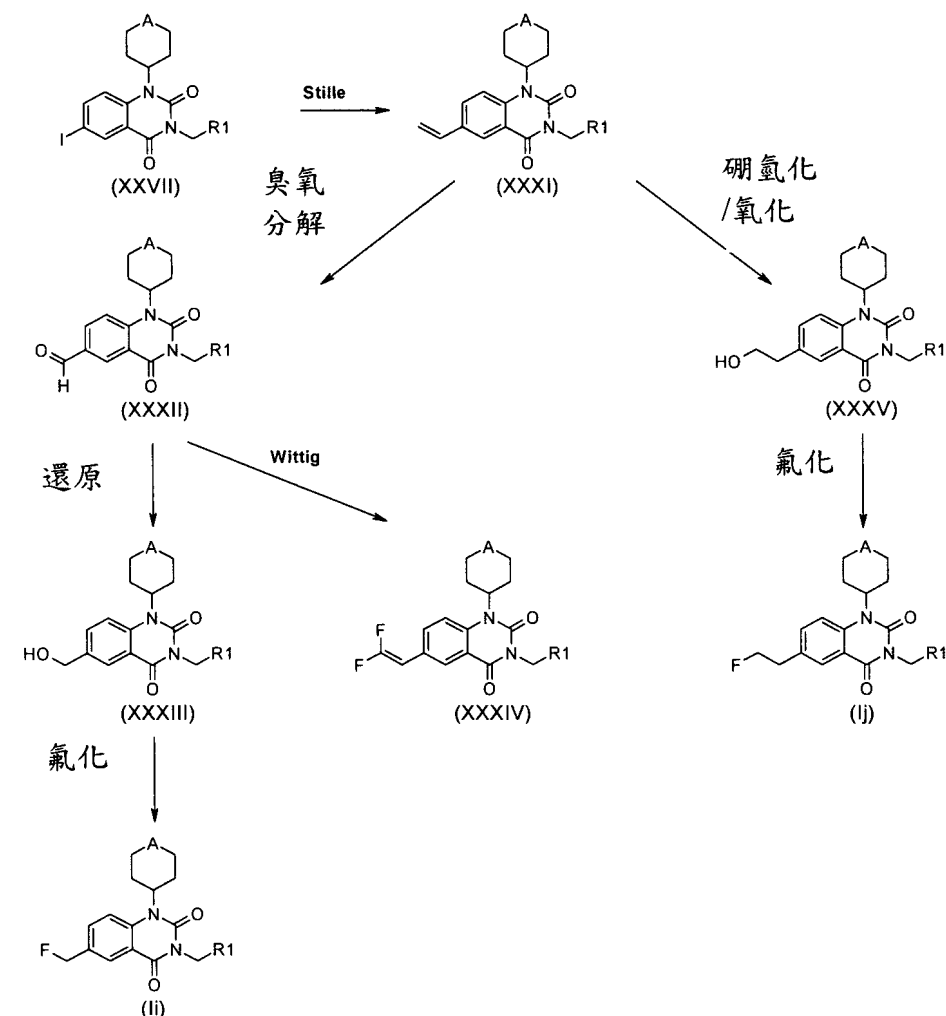
化合物，其中A、R₁、R_b及R_c係如針對通式(I)化合物所定義。該等化合物係自式(XXVII)化合物(其中R₂表示鹵素原子，較佳溴或碘原子)獲得。

式(XXVIII)化合物係自式(XXVII)化合物經由Stille型反應獲得(參見(例如)Chemical Review 2007, 107, 133-173)。羰基之還原或烷基化使得可分別獲得式(Id)及(Ie)之化合物。

式(If)及(Ig)之化合物係自式(XXVII)化合物經由Buchwald或Suzuki型反應獲得(參見(例如)Chemical Review 2007, 107, 133-173)。

經由對式(XXVII)化合物實施氰化反應(參見(例如)Chemical Review 2007, 107, 133-173)獲得之式(XXIX)化合物經由還原反應產生式(XXX)化合物。最後，式(XXX)化合物之醯化反應產生式(Ih)化合物。

反應圖 6



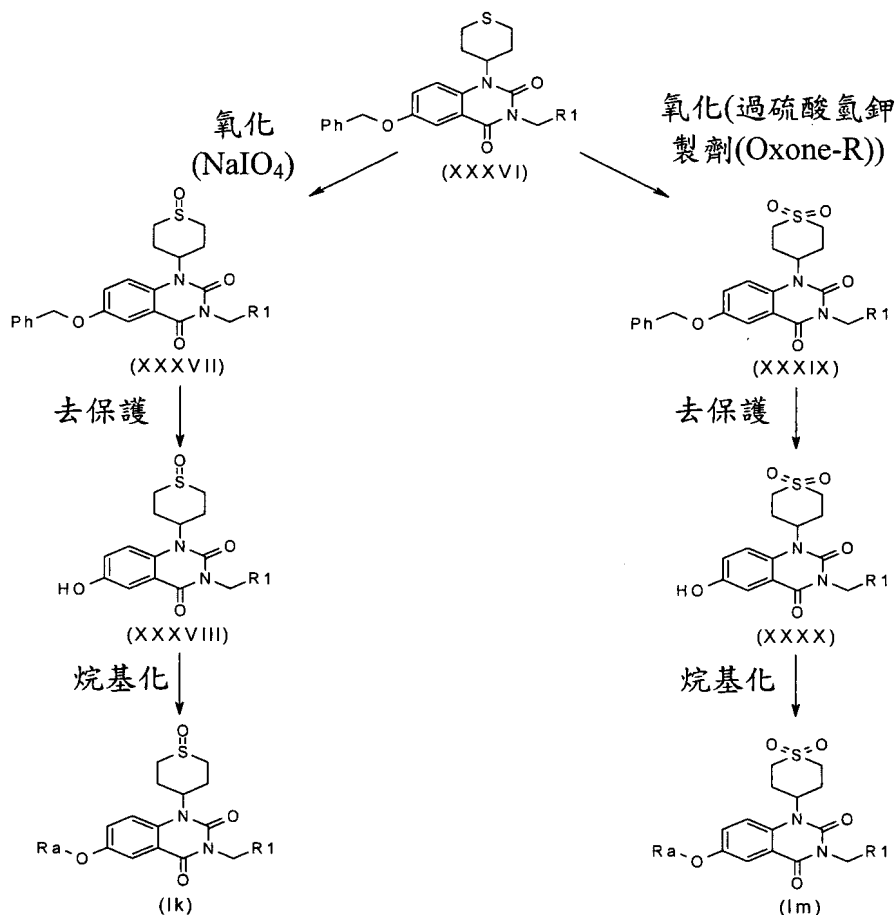
可根據反應圖 6 來製備式 (Ii) 及 (Ij) 之化合物，其中 A 及 R₁ 係如通式 (I) 中所定義且 R₂ 係如反應圖 6 中所指示。

自式 (XXVII) 化合物經由 Stille 反應獲得之式 (XXXI) 化合物經由臭氧分解反應產生式 (XXXII) 之醛。式 (XXXIII) 化合物係經由使用 (例如) 氫化硼作為還原劑對該等式 (XXXII) 之醛實施還原反應來獲得。式 (Ii) 化合物係自式 (XXXIII) 化合物經由使用 (例如) DAST 作為氟化劑實施氟化反應來獲得。式 (XXXIV) 化合物係自式 (XXXII) 化合物經由 Wittig 反應來獲得。

最後，自式 (XXXI) 化合物經由硼氫化/氧化反應獲得之

式(XXXV)化合物經由氟化反應轉化為式(Ij)化合物。

反應圖 7



可根據反應圖 7 來製備式 (Ik) 及 (Im) 之化合物，其中 A 表示 SO 或 SO_2 。為清楚起見，如反應圖 7 中所指示選擇通式 (I) 之 R_2 基團。

式 (XXXVI) 化合物在高碘酸鉀存在下之氧化產生式 (XXXVII) 之亞磺衍生物。經由(例如)氫解反應使苄氧基去保護產生式 (XXXVIII) 化合物，其經由在諸如碳酸鈉 (Cs_2CO_3) 等鹼存在下用 Ra-X 型烷基化試劑(其中 Ra 係如針對通式 (I) 化合物所定義且 X 表示離去基團(例如鹵素原子))

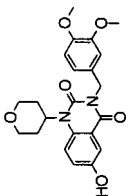
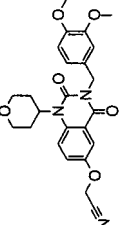
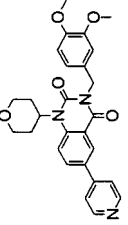
實施烷基化反應產生式(Ik)化合物。

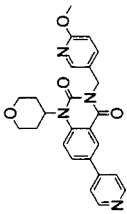
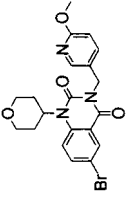
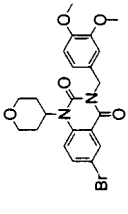
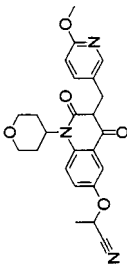
類似地，可根據相同合成反應圖(除氧化步驟外)來製備式(Im)之碓衍生物，氧化步驟可用Oxone[®]實施以產生式(XXXIX)化合物。

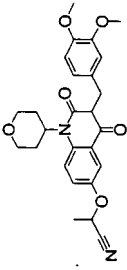
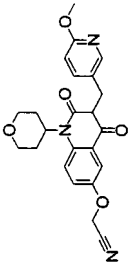
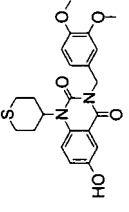
所闡釋化合物之編號係指彼等下表1中所給出者，其闡釋本發明許多化合物之化學結構及物理性質。

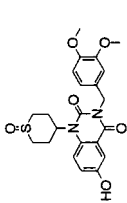
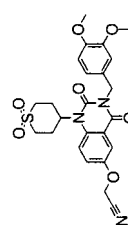
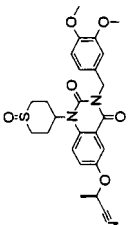
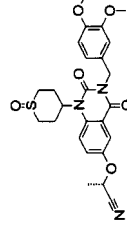
用於命名本發明中之所命名化合物之軟體係ACD/Name[®] (www.acdlabs.com)。

表 1

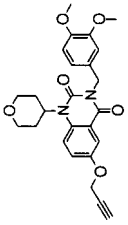
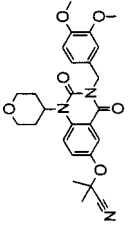
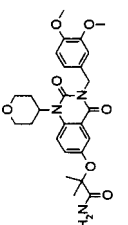
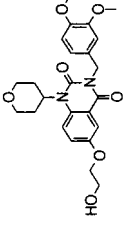
化合物 編號	結構	名稱	NMR	MASS
1		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4-(1H,3H)-二酮	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.61 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.69 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.18 (dd, 1 H) 7.40 (d, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 10.20 (br. s., 1 H)	413
2		{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}乙腈	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.57 (br. s., 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.71 (br. t., 1 H) 4.88 (s, 2 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 7.62 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	452
3		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-吡啶-4-基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹唑啉-2,4-(1H,3H)-二酮鹽酸鹽	$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.70 (d, 2 H) 2.71 (qd, 2 H) 3.57 (t, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.98 (dd, 2 H) 4.86 (t, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 6.88 (s, 2 H) 7.02 (s, 1 H) 8.01 (d, 1 H) 8.36 (d, 3 H) 8.63 (d, 1 H) 8.90 (d, 2 H)	474

4		3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-6-吡啶-4-基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.69 (d, 2 H) 2.70 (dq, 2 H) 3.55 (t, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.97 (dd, 2 H) 4.83 (t, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 6.77 (d, 1 H) 7.72 (dd, 1 H) 7.78 (d, 2 H) 7.93 (d, 1 H) 8.20 (dd, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 8.44 (d, 1 H) 8.66 (d, 2 H)	445
5		6-溴-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.63 (qd, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.73 (br. t., 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.75 (d, 1 H) 7.68 (dd, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.89 (dd, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 8.18 (s, 1 H)	446
6		6-溴-3-(3,4,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.65 (qd, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.72 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.82 - 6.84 (m, 1 H) 6.84 - 6.86 (m, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.89 (dd, 1 H) 8.12 (d, 1 H)	475
7		2-({3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}氧基)丙醇	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 1.71 (d, 3 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.74 (br. t., 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.59 (q, 1 H) 6.77 (d, 1 H) 7.50 (dd, 1 H) 7.70 (dd, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 8.20 (d, 1 H)	437

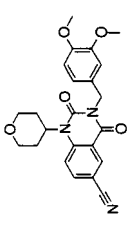
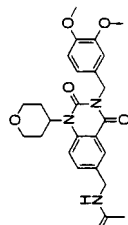
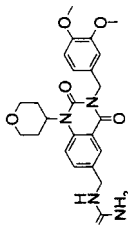
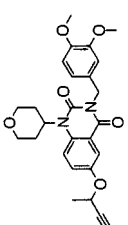
8		2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 1.70 (d, 3 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.72 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.58 (q, 1 H) 6.83 (m, 1 H) 6.86 (m, 4 H) 6.99 (s, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.81 (d, 1 H)	466
9		{[3-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}氧基乙腈	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (dd, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.74 (br. t., 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.76 (d, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.70 (m, 2 H) 7.81 (d, 1 H) 8.20 (d, 1 H)	423
10		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)喹啉-2,4-二酮	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.98 (d, 2 H) 2.72 (br. m., 4 H) 2.92 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 4.31 (br. m., 1 H) 5.02 (s, 2 H) 6.79 - 6.81 (d, 1 H) 6.84 - 6.86 (d, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.18 (dd, 1 H) 7.41 (d, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 9.78 (br. s., 1 H)	429
11		{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.02 (d, 2 H) 2.70 (m, 4 H) 2.95 (br. t., 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.82 - 6.85 (d, 1 H) 6.85 - 6.88 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.70 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H)	468
12		2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基-四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.74 (d, 3 H) 2.10 (d, 2 H) 3.17 (m, 4 H) 3.54 (t, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 4.83 (br. s., 1 H) 5.08 (s, 2 H) 5.65 (q, 1 H) 6.89 (m, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 7.59 (dd, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.85 (d, 1 H)	514

13		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(1-氧離子基-四氫-2H-喹啉-4-基)喹啉-2,4-(1H,3H)-二酮	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.48 (d, 1.2 H) 1.74 (d, 0.8 H) 2.54 - 2.81 (m, 4 H) 3.12 (br. t, 2 H) 3.48 (s, 6 H) 4.29 (br. s., 0.4 H) 4.45 (br. s., 0.6 H) 4.78 (s, 0.8 H) 4.81 (s, 1.2 H) 6.56 - 6.65 (m, 2 H) 6.73 (d, 0.4 H) 6.76 (d, 0.6 H) 6.98 (dd, 1 H) 7.19 (d, 0.4 H) 7.21 (d, 0.6 H) 7.43 (d, 1 H) 9.68 (br. s, 1 H)</p>	445
14		{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基-四氫-2H-喹啉-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙脞	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 2.06 (d, 2 H) 3.07 (br. m., 2 H) 3.14 (br. d, 2 H) 3.51 (br. t., 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.80 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.79 - 6.89 (m, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.71 (d, 1 H) 7.82 (d, 1 H)</p>	500
15		2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-喹啉-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙脞(異構體1)	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.72 (d, 3 H) 1.76 (d, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 3.03 (d, 2 H) 3.24 (br. s., 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.62 (br. s., 1 H) 5.07 (s, 2 H) 5.61 (q, 1 H) 6.87 (s, 2 H) 7.01 (s, 1 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.82 (br. d., 1 H)</p>	498
16		2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-喹啉-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙脞(異構體2)	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.71 (d, 3 H) 2.01 (d, 2 H) 2.81 (dt, 2 H) 2.99 (t., 2 H) 3.36 (d, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.75 (br. s., 1 H) 5.03 (s, 2 H) 5.61 (q, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.53 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.85 (d, 1 H)</p>	498

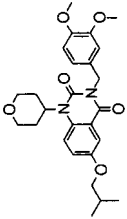
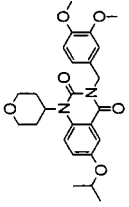
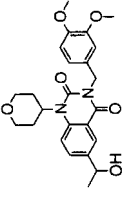
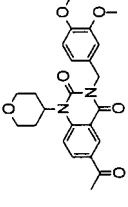
17		{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-嘓喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈(異構體1)	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.75 (d, 2 H) 2.91 (dt, 2 H) 3.03 (d, 2 H) 3.20 (br. s., 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 4.65 (br. s, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.87 (s, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.54 (dd, 1 H) 7.72 (d, 1 H) 7.82 (d, 1 H)	484
18		{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧四氫-2H-嘓喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈(異構體2)	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.00 (d, 2 H) 2.81 (dt, 2 H) 3.00 (t, 2 H) 3.36 (d, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.75 (br. s., 1 H) 5.03 (s, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.52 (dd, 1 H) 7.69 (d, 1 H) 7.84 (d, 1 H)	484
19		2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈甲烷(1:1)(對映異構體1)	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 1.70 (d, 3 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.72 (t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 5.58 (q, 1 H) 6.83 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.81 (d, 1 H)	466
20		2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈甲烷(1:1)(對映異構體2)	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 1.70 (d, 3 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.72 (br. t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 5.58 (q, 1 H) 6.83 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.49 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.81 (d, 1 H)	466

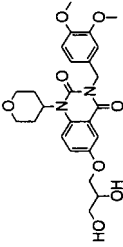
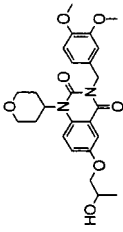
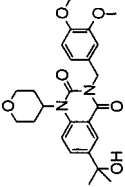
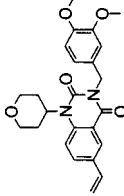
21		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.57 (br. s, 1H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.71 (br. t., 1 H) 4.88 (s, 2 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 7.62 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	451
22		2-([3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基)-2-甲基丙脞	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.66 (d, 2 H) 1.70 (s, 6 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.73 (t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.83 (s, 1 H)	480
23		2-([3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基)-2-甲基丙脞胺	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.43 (s, 6 H) 1.63 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.70 (br. t., 1 H) 5.02 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.33 (dd, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	498
24		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羥基乙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.72 (dt, 2 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.05 (t, 2 H) 4.71 (br. t., 1 H) 4.86 (t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.37 (dd, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	457

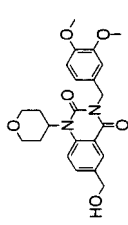
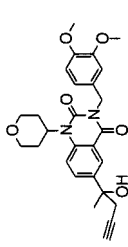
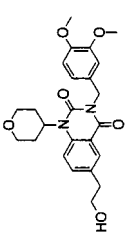
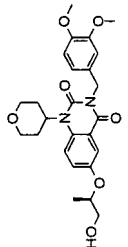
25		6-(3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.32 - 0.35 (m, 2 H) 0.55 - 0.58 (m, 2 H) 1.19 - 1.24 (m, 1 H) 1.62 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.88 (d, 2 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.71 (t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.37 (dd, 1 H) 7.49 (d, 1 H) 7.71 (d, 1 H)	467
26		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.70 (d, 3 H) 1.77 (d, 2 H) 2.81 (qd, 2 H) 3.64 (t, 2 H) 3.68 (d, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.08 (dd, 2 H) 4.85 (t, 1 H) 5.15 (d, 1 H) 5.19 (d, 1 H) 5.31 (qd, 1 H) 6.96 (dd, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.12 (d, 1 H) 7.54 (dd, 1 H) 7.79 (d, 1 H) 7.88 (d, 1 H)	465
27		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(3-羥基丙基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.60 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (m, 4 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.11 (t, 2H) 4.56 (tt, 1 H) 4.67 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 5.61 (d, 1 H) 6.81 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.90 (dd, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.01 (d, 1 H) 7.61 (d, 1 H)	468
28		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(丙-2-炔-1-基胺基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.61 (d, 2 H) 2.69 (qd, 2 H) 3.06 (t, 1 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.92 (dd, 2 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.61 - 4.74 (br. t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.26 (t, 1 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.13 (dd, 1 H) 7.28 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H)	450

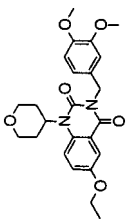
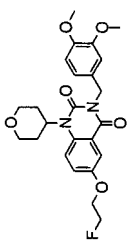
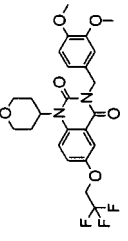
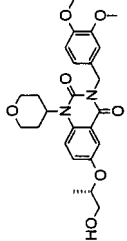
29		3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲脞	1H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67 (d, 2 H) 2.65 (qd, 2 H) 3.53 (t, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.78 (br. t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.86 (m, 2 H) 6.99 (s, 1 H) 7.97 (d, 1 H) 8.16 (dd, 1 H) 8.43 (d, 1 H)	444
30		N-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}乙醯胺	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 1.86 (s, 3 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.29 (d, 2 H) 4.74 (br t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.81 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.43 (t, 1 H)	468
31		1-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}脲	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.22 (d, 2 H) 4.74 (br. t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 6.52 (t, 1 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.64 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.97 (d, 1 H)	469
32		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4-(1H,3H)-二酮 (對映異構體1)	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.57 (d, 3 H) 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.55 (d, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.72 (br. t, 1 H) 5.02 (d, 1 H) 5.05 (d, 1 H) 5.18 (qd, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.41 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	465

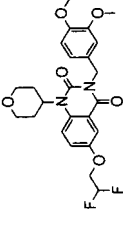
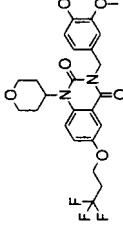
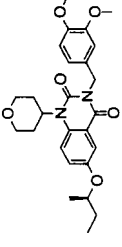
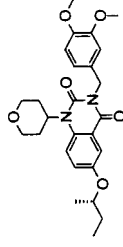
33		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氨基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮 (對映異構體2)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.57 (d, 3 H) 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.55 (d, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.72 (br. t, 1 H) 5.02 (d, 1 H) 5.05 (d, 1 H) 5.18 (qd, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.41 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	465
34		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-碘-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.65 (dq, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.71 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.83 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.62 (dd, 1 H) 8.03 (d, 1 H) 8.30 (d, 1 H)	523
35		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氨基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.43 (d, 3 H) 1.61 (d, 2 H) 2.69 (dq, 2 H) 3.06 (d, 1 H) 3.50 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.18 - 4.27 (m, 1 H) 4.66 (br. t, 1 H) 4.99 - 5.08 (m, 2 H) 6.11 (d, 1 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.15 (dd, 1 H) 7.32 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H)	464
36		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-丙氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.98 (t, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 3.99 (t, 2 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	455

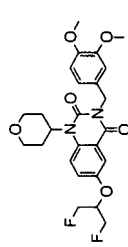
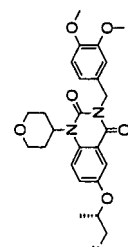
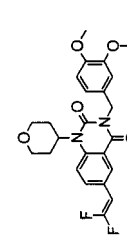
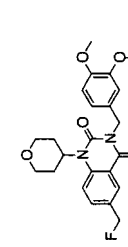
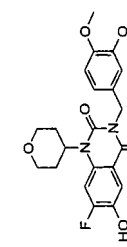
37		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-甲基丙氧基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.99 (d, 6 H) 1.63 (d, 2 H) 2.03 (dt, 1 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.81 (d, 2 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (dd, 3 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.37 (dd, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	469
38		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-甲基乙氧基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.28 (d, 6 H) 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.64 - 4.69 (m, 1 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 - 6.84 (dd, 1 H) 6.85 - 6.87 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.34 (dd, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	455
39		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羟基乙基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.33 (d, 3 H) 1.64 (d, 2 H) 2.69 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.75 (br. s., 1 H) 4.80 (m, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.31 (d, 1 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 8.06 (s, 1 H)	441
40		6-乙基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.68 (d, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.67 (dq, 2 H) 3.54 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.82 (t, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 6.85 - 6.88 (m, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 8.24 (dd, 1 H) 8.60 (d, 1 H)	439

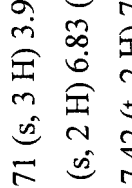
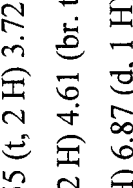
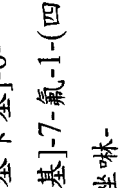
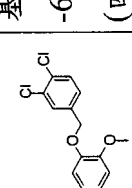
41		6-(2,3-二羟基丙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.66 (d, 2 H) 2.71 (dq, 2 H) 3.47 (t, 2 H) 3.54 (t, 2 H) 3.73 (br. s., 3 H) 3.73 (br. s., 3 H) 3.82 (br. m., 1 H) 3.89 - 4.02 (m, 3 H) 4.10 (dd, 1 H) 4.71 (br. s, 1 H) 4.75 (br. s, 1 H) 5.00 (d, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 6.75 - 6.93 (m, 2 H) 7.02 (d, 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H)	487
42		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羟基丙氧基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.15 (d, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 2.68 (dq, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.87 (d, 2 H) 3.94 - 3.96 (m, 3 H) 4.72 (br. s., 1 H) 4.89 (d, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.38 (dd, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	471
43		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羟基乙基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.49 (s, 6 H) 1.69 (d, 2 H) 2.70 (dq, 2 H) 3.57 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.01 (dd, 2 H) 4.80 (br. s., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.25 (s, 1 H) 6.87 (dd, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.88 (dd, 1 H) 8.21 (d, 1 H)	455
44		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-乙炔基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.68 (dq, 2 H) 3.53 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.76 (br. t., 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.31 (d, 1 H) 5.89 (d, 1 H) 6.80 - 6.87 (m, 3 H) 7.00 (d, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.90 (dd, 1 H) 8.11 (d, 1 H)	423

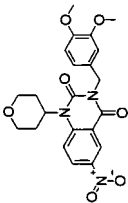
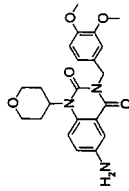
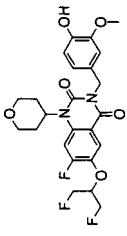
45		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羟基甲基)-1-(四氢-2H-吡啶-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.68 (dq, 2 H) 3.58 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.01 (dd, 2 H) 4.59 (d, 2 H) 4.79 (br. t, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 5.35 (t, 1 H) 6.87 (m, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 7.72 (d, 1 H) 7.78 (d, 1 H) 8.08 (s, 1 H)	427
46		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羟基-1-甲基-3-炔-1-基)-1-(四氢-2H-吡啶-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.50 (s, 3 H) 1.62 (d, 2 H) 2.57 (t, 2 H) 2.66 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.49 (t, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.92 (dd, 2 H) 4.72 (br. s., 1 H) 5.02 (s, 2 H) 5.44 (s, 1 H) 6.78 - 6.81 (dd, 1 H) 6.81 - 6.84 (d, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 7.69 (d, 1 H) 7.83 (dd, 1 H) 8.17 (d, 1 H)	479
47		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羟基乙基)-1-(四氢-2H-吡啶-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.61 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 2.77 (t, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.60 (dt, 2 H) 3.68 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.62 (t, 1 H) 4.72 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.80 (dd, 1 H) 6.84 (d, 1 H) 6.97 (d, 1 H) 7.62 (dd, 1 H) 7.67 (d, 1 H) 7.91 (d, 1 H)	441
48		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1R)-2-羟基-1-甲基乙氧基]-1-(四氢-2H-吡啶-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.22 (d, 3 H) 1.64 (d, 2 H) 2.69 (qd, 2 H) 3.47 - 3.58 (m, 4 H) 3.71 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.47 (m, 1 H) 4.73 (t, 1 H) 4.89 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.84 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.38 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	471

49		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-乙氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.34 (t, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.09 (q, 2 H) 4.72 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.36 (dd, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	441
50		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-氟乙氧基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.32 (dt, 2 H) 4.73 (br. t, 1 H) 4.75 (dt, 2 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.42 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H)	459
51		3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.70 (d, 2 H) 2.74 (qd, 2 H) 3.59 (t, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H) 4.01 (dd, 2 H) 4.80 (t, 1 H) 4.95 (q, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 6.91 (dd, 1 H) 6.93 (d, 1 H) 7.06 (d, 1 H) 7.56 (dd, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 7.86 (d, 1 H)	495
52		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1S)-2-羟基-1-甲基乙氧基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 (d, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.46 - 3.57 (m, 4 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.43 - 4.61 (m, 1 H) 4.72 (t, 1 H) 4.88 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.81 - 6.85 (m, 1 H) 6.85 - 6.87 (m, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.37 (dd, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	471

53		6-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(4-氫-2H-吡喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.42 (td, 2 H) 4.73 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.40 (tt, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.00 (dd, 1 H) 7.45 (dd, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 7.77 (d, 1 H)	477
54		3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-(3,3,3-三氟丙氧基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.68 (dq, 2 H) 2.80 (m, 2 H) 3.52 (t, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.29 (t, 2 H) 4.73 (t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.75 (d, 1 H)	509
55		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-([(1R)-1-甲基丙基]氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.97 (t, 3 H) 1.28 (d, 3 H) 1.59 - 1.75 (m, 4 H) 2.72 (qd, 2 H) 3.55 (t, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.99 (dd, 2 H) 4.48 (m, 1 H) 4.76 (t, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 6.87 (dd, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 7.03 (d, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.54 (d, 1 H) 7.76 (d, 1 H)	469
56		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-([(1S)-1-甲基丙基]氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.92 (t, 3 H) 1.24 (d, 3 H) 1.51 - 1.75 (m, 4 H) 2.68 (dq, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.43 (m, 1 H) 4.72 (br. t, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.35 (dd, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.72 (d, 1 H)	469

57		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[2-(2-氟-1-(氟甲基)乙氧基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.64 - 2.72 (m, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.61 - 4.81 (m, 5 H) 5.01 (br. t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.83 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 7.47 (dd, 1 H) 7.66 (d, 1H) 7.76 (d, 1 H)	491
58		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1S)-2-氟-1-甲基乙氧基]-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.24 (d, 3 H) 1.63 (d, 2 H) 2.67 (qd, 2 H) 3.51 (t, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 (dd, 2 H) 4.54 (m, 2 H) 4.71 (br t, 1 H) 4.76 - 4.83 (m, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 6.82 (d, 1 H) 6.85 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.73 (d, 1 H)	473
59		6-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.58 - 2.74 (m, 2 H) 3.52 (t, 2 H) 3.70 (br. s, 6 H) 3.96 (d, 2 H) 4.75 (br. s, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 5.97 (dd, 1 H) 6.80 - 6.91 (m, 2 H) 6.99 (br. s, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 8.10 (br. s, 1 H)	459
60		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-氟-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.67 (d, 2 H) 2.69 (qd, 2 H) 3.53 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.96 (dd, 2 H) 4.78 (br. t, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.49 (d, 1 H) 6.84 (d, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H) 8.14 (s, 1 H)	429
61		3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-(2-氟-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.61 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.55 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.93 (dd, 2 H) 4.57 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 6.82 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.61 (d, 1 H) 7.74 (d, 1 H) 10.40 (br. s, 1H)	431

62		6-(苄氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	<p>1H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.65 (d, 2 H) 2.68 - 2.72 (m, 2 H) 3.55 (dd, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.93 (dd, 2 H) 4.60 (br. s, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 5.28 (s, 2 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 6.99 (s, 1H) 7.35 (t, 1 H) 7.42 (t, 2 H) 7.48 (dd, 2 H) 7.79 (d, 1 H) 7.87 (d, 1 H)</p>	521
63		6-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.64 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.55 (t, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.93 (dd, 2 H) 4.53 (td, 2 H) 4.61 (br. t, 1 H) 5.05 (s, 2 H) 6.44 (tt, 1 H) 6.83 (dd, 1 H) 6.87 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.80 (d, 1 H) 7.92 (d, 1 H)</p>	495
64		3-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苄基]-6-[(1,3-二氟丙-2-基)氧基]-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.59 (d, 2 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 3.50 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.49 (t, 2 H) 3.94 (dd, 5 H) 4.64 (br. t, 1 H) 5.02 (s, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.83 (d, 1 H) 6.80 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.03 (dd, 1H) 7.26 (dd, 1 H)</p>	585
65		3-{4-[(3,4-二氟苄基)氧基]-3-甲氧基苄基}-6-[(1,3-二氟丙-2-基)氧基]-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	<p>1H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 1.62 (d, 2 H) 2.63 - 2.70 (m, 2 H) 3.53 (t, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.92 (dd, 2 H) 4.58 (br. t, 1 H) 4.65 (dd, 1 H) 4.72 (dd, 2 H) 4.80 (dd, 1 H) 5.01 (m, 1 H) 5.05 (d, 2 H) 5.10 (d, 2 H) 6.79 (d, 1 H) 6.91 (dd, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.62 (dd, 1H) 7.66 (d, 1 H) 7.85 (dd, 1 H) 7.88 (d, 1 H)</p>	653

66		3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-硝基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.69 (d, 2 H) 2.66 (qd, 2 H) 3.54 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.97 (dd, 2 H) 4.84 (br. t, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 6.87 (s, 2 H) 7.01 (s, 1 H) 8.02 (d, 1 H) 8.49 (dd, 1 H) 8.75 (d, 1 H)	442
67		6-氨基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.59 (d, 2 H) 2.68 (qd, 2 H) 3.49 (t, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.95 (dd, 2 H) 4.64 (br. t, 1 H) 5.03 (s, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 6.81 (dd, 1 H) 6.86 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.03 (dd, 1 H) 7.26 (d, 1 H) 7.48 (d, 1 H)	412
68		6-[(1,3-二氟丙-2-基)氧基]-7-氟-3-(4-羟基-3-甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 (d, 2 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 3.54 (t, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.92 (dd, 2 H) 4.60 (br. t, 1 H) 4.65 (m, 1 H) 4.73 (m, 2H) 4.81 (dd, 1 H) 4.99 (s, 2 H) 5.09 (br. m, 1 H) 6.67 (d, 1 H) 6.72 (dd, 1 H) 6.96 (d, 1 H) 7.86 (d, 1 H) 7.89 (s, 1H) 8.88 (s, 1 H)	495

【實施方式】**實例**

以下程序及實例闡述本發明某些化合物之製備。該等程序及實例並非限制且僅用於闡釋本發明。

熟習此項技術者可容易地使下文教示適應於通式(I)化合物。其應能夠根據其一般知識及文獻來選擇適宜的保護基團，以引入本發明中所述之所有基團或官能團。

在以下程序及實例中：

- 在 Platform LCZ 型 (Waters) 或 ZQ 4000 型 (Waters) 四極波譜儀中以正電噴霧離子化模式獲得質譜；
- 使用傅立葉變換波譜儀 (Fourier transform spectrometer) (Brüker) 在 300 K 溫度下產生 NMR (核磁共振) 譜 (未記錄可交換質子)；
- s=單峰；
- d=雙峰；
- m=多重峰；
- br=寬信號；
- t=三重峰；
- q=四重峰；
- DMSO- d_6 =氘代二甲基亞砜；
- $CDCl_3$ =氘代氯仿。

以體積比量化溶劑混合物。

NMR 譜及質譜驗證根據以下實例所獲得化合物之結構。

在下述實例中使用以下縮寫：

ACN：乙腈

EtOAc：乙酸乙酯

AcOH：乙酸

DAST：(二乙基胺基)三氟化硫

DBU：1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯

DCM：二氯甲烷

DCE：1,2-二氯乙烷

DEAD：偶氮二甲酸二乙酯

DIAD：偶氮二甲酸二異丙酯

DIEA：二異丙胺

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

PE：石油醚

Et₂O：二乙醚

EtOH：乙醇

HBTU：六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脬

鎊鹽

IBCF：氯甲酸異丁基酯

MeOH：甲醇

NaBH(OAc)₃：三乙醯氧基硼氫化鈉

RT：室溫

min：分鐘

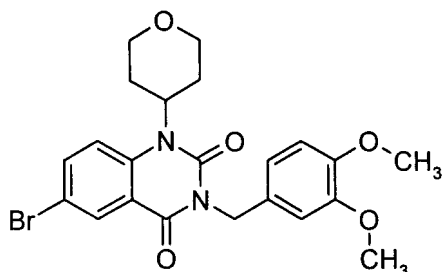
THF：四氫呋喃

NEt₃：三乙胺

TFA：三氟乙酸

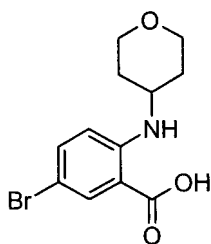
實例 1：化合物 6

6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之合成



步驟 1.1：

5-溴-2-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)苯甲酸

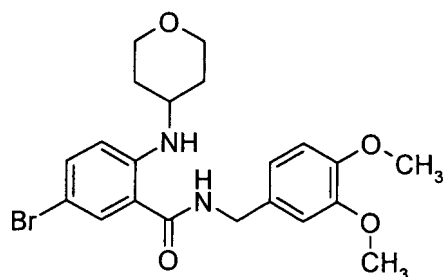


在室溫下將 5 g 2-氨基-5-溴苯甲酸、9.27 g 四氫-4H-吡喃-4-酮及 32 g Na_2SO_4 存於 50 ml 乙酸中之混合物攪拌過夜。將反應混合物過濾。進一步添加 9.27 g 四氫-4H-吡喃-4-酮及 32 g Na_2SO_4 並在室溫下將所得混合物攪拌過夜。將該等混合物過濾並添加 9.81 g $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。經 2 小時將所得混合物冷卻至室溫。在減壓下蒸發反應介質且將殘餘物吸收於 EtOAc 中。將其用 1 N HCl 水溶液洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機相，將其過濾並在減壓下蒸發，得到 3.35 g 預期產物。

步驟 1.2：

5-溴-N-(3,4-二甲氧基苄基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)苯

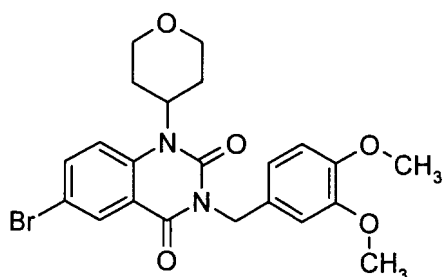
甲醯胺



在室溫下將 1 g 在步驟 1.1 中獲得之化合物、0.646 g 藜蘆基胺 (veratrylamine)、1.152 g DIEA 及 1.69 g HBTU 存於 50 ml DMF 中之混合物攪拌 2 天。在減壓下蒸發反應介質。在矽膠上層析殘餘物，用 (100/0, v/v) 至 (80/20, v/v) 之 DCM/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 1.2 g 固體，其未經純化即用於下一步驟。

步驟 1.3：

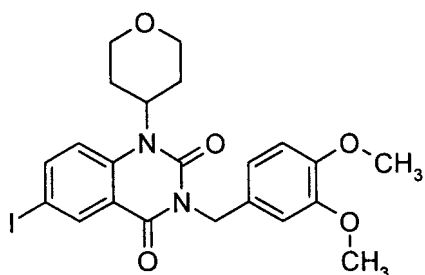
6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



1.67 g IBCF、1.1 g 在步驟 1.2 中獲得之化合物、3.23 g NaOH 及 0.83 g 四丁基半硫酸銨存於 150 ml DCE 中之混合物攪拌過夜。將反應介質過濾並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 (100/0, v/v) 至 (80/20, v/v) 之 DCM/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 0.649 g 預期產物。

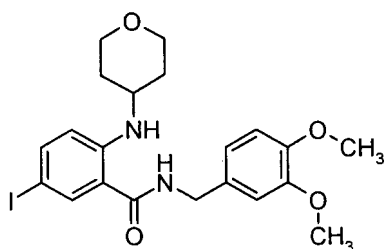
實例 2：化合物 34

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-碘-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之合成



步驟 2.1 :

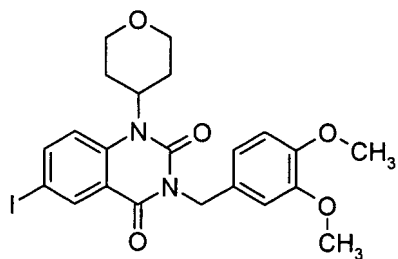
N-(3,4-二甲氧基苄基)-5-碘-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)苯甲醯胺



在室溫下將 14.22 g 5-碘-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)苯甲醯胺、18.4 g HBTU、21.28 g DIEA及9.18 g 藜蘆基胺存於 200 ml DMF 中之混合物攪拌過夜。在減壓下蒸發反應介質。將殘留物吸收於 3000 mL EtOAc 中。將該溶液用 0.5 N HCl 水溶液洗滌，用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌，且隨後用飽和 NaCl 水溶液洗滌。將有機相經 MgSO₄ 乾燥，過濾並在減壓下蒸發，得到 18 g 預期產物。

步驟 2.2 :

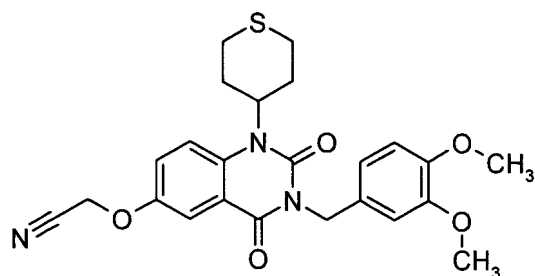
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-碘-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



向 18 g 在步驟 2.1 中獲得之化合物存於 200 ml DCE 中之溶液中添加 2.9 g NaOH 並在室溫下使該混合物反應 30 分鐘。添加 1.5 g NaH 並在室溫下使該混合物反應 30 分鐘。添加 51.1 g IBCF 並在 80°C 下將反應混合物加熱 4 小時。在減壓下蒸發所得混合物並將殘餘物吸收於 200 ml DMF 中。添加 8.7 g NaOH 及 12.3 g 四丁基半硫酸銨。在 80°C 下將混合物加熱 4 小時且隨後在室溫下攪拌過夜。在矽膠上層析殘餘物，用 (100/0, v/v) 至 (80/20, v/v) 之 DCM/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 9 g 預期產物。

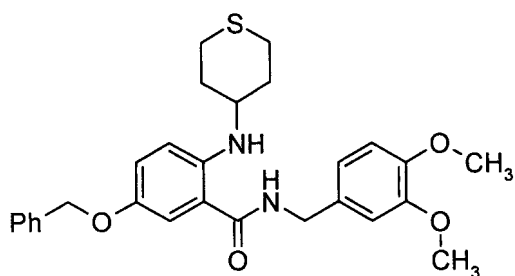
實例 3：化合物 11

{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈之合成



步驟 3.1：

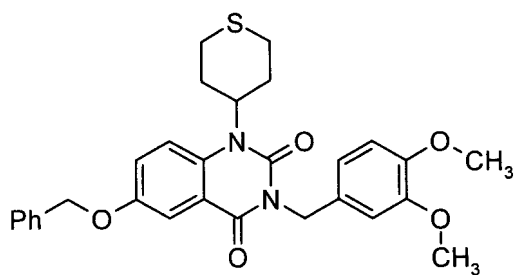
5-(苄氧基)-N-(3,4-二甲氧基苄基)-2-(四氫-2H-噻喃-4-基胺基)苯甲醯胺



在微波場中於130°C下將0.235 g 2-胺基-5-(苄氧基)-N-(3,4-二甲氧基苄基)苯甲醯胺、0.090 g四氫-4H-噻喃-4-酮及0.78 g三乙醯氧基硼氫化鈉存於0.5 ml乙酸中之混合物輻照5分鐘。添加1 N HCl並用EtOAc萃取混合物。經MgSO₄乾燥有機相並將其過濾，並在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(90/10, v/v)至(20/80, v/v)之庚烷/EtOAc混合物實施洗脫，得到0.2 g預期產物。

步驟3.2：

6-(苄氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

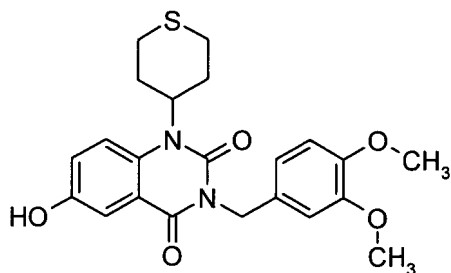


在室溫下將2.5 g在步驟3.1中獲得之化合物及6.7 g NaOH存於100 ml DCE中之混合物攪拌30分鐘。隨後添加2.77 g IBCF並在室溫下將混合物攪拌2小時。再次添加相同量之NaOH及IBCF，並在室溫下將所得混合物攪拌過夜。由於反應不完全，因此添加6.7 g NaOH、1.39 g IBCF及0.05 g四丁基硫酸銨，且隨後在室溫下將混合物攪拌3

天。過濾所得混合物，且在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(100/0, v/v)至(80/20, v/v)之DCM/EtOAc混合物實施洗脫，得到2.07 g預期產物。

步驟3.3：

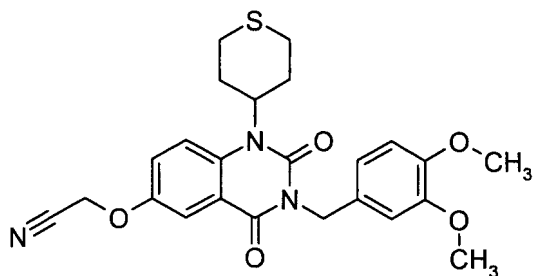
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



在微波場中於180°C下將0.200 g在步驟3.2中獲得之化合物與1.22 g甲酸之混合物輻照2分鐘。將反應混合物吸收入EtOAc中且隨後在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用(100/0, v/v)至(97/3, v/v)之CH₂Cl₂/MeOH混合物實施洗脫，得到預期產物。

步驟3.4：

{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}乙腈

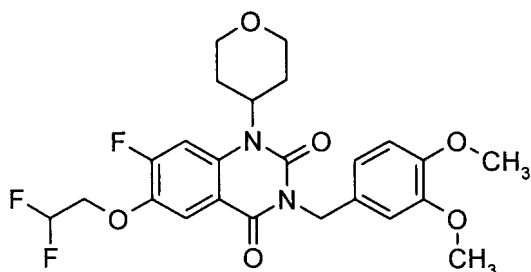


在微波場中於100°C下將0.16 g在步驟3.3中獲得之化合物、0.054 g溴乙腈及0.243 g Cs₂CO₃存於1 ml DMF中之混

合物輻照15分鐘。在減壓下蒸發反應混合物。將殘餘物吸收於DCM中，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並過濾，並且在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(10/90, v/v)至(20/80, v/v)之EtOAc/DCM混合物實施洗脫，得到0.138 mg 預期產物。

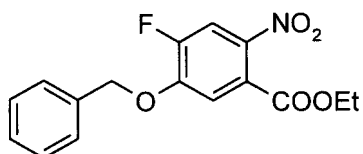
實例4：化合物63

6-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之合成



步驟4.1：

5-(苄氧基)-4-氟-2-硝基苯甲酸乙酯

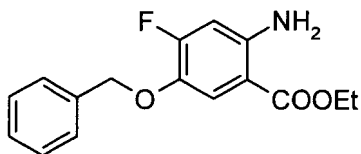


向2.61 g 苄醇存於20 ml THF中之溶液中添加8.25 g Verkade鹼。在室溫下將混合物攪拌10分鐘，且向該溶液中添加5.3 g 4,5-二氟-2-硝基苯甲酸乙酯及2.55 g Et_3N 存於150 ml THF中之溶液。在室溫下將混合物攪拌1小時。在減壓下蒸發反應介質。將殘餘物吸收於DCM中並用1 N HCl水溶液洗滌3次，且隨後用水洗滌。經 MgSO_4 乾燥有機相並將其過濾，並在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘

物，用(100/0, v/v)至(0/100, v/v)之PE/DCM混合物實施洗脫，得到4.5 g預期產物。

步驟4.2：

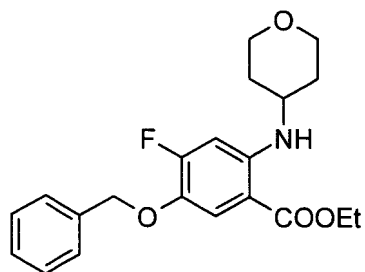
2-氨基-5-(苄氧基)-4-氟苯甲酸乙酯



向加熱至90°C的7.0 g在步驟4.1中獲得之化合物及4.44 g Fe(0)存於400 ml異丙醇及100 ml THF中之混合物中添加溶解於21 ml水中之1.76 g NH₄Cl。在90°C下將反應混合物加熱4小時。再添加0.88 g NH₄Cl並在90°C下將混合物加熱2小時。將所得混合物熱過濾，並在減壓下蒸發濾液。將殘餘物吸收於EtOAc中並用飽和NaHCO₃溶液洗滌2次。經MgSO₄乾燥有機相並將其過濾，並在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(100/0, v/v)至(40/60, v/v)之PE/EtOAc混合物實施洗脫，得到5.2 g預期產物。

步驟4.3：

5-(苄氧基)-4-氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)苯甲酸乙酯

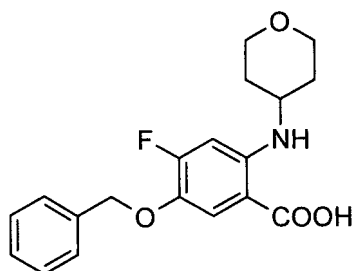


在室溫下將10.5 g在步驟4.2中獲得之化合物、29.07 g四氫-4H-吡喃-4-酮及51.56 g Na₂SO₄存於360 ml乙酸中之混

合物攪拌過夜。隨後添加 34.62 g 三乙醯氧基硼氫化鈉並在室溫下將混合物攪拌 3 小時。在減壓下蒸發所得混合物並將殘餘物吸收於 EtOAc 中。用水洗滌該溶液且隨後用飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌 4 次。經 MgSO₄ 乾燥所得溶液並將其過濾，並在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用 (100/0, v/v) 至 (50/50, v/v) 之 PE/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 10.55 g 預期產物。

步驟 4.4：

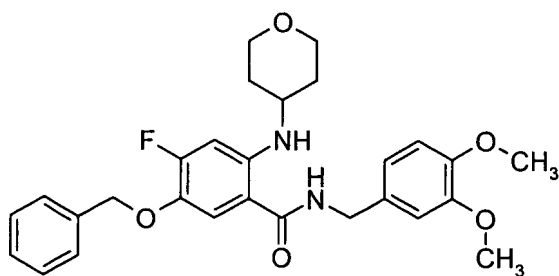
5-(苄氧基)-4-氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)苯甲酸



在微波場中於 130°C 下將 1.0 g 在步驟 4.3 中獲得之化合物及 0.45 g KOH 存於 16 ml 異丙醇及 4 ml 水中之混合物輻照 20 分鐘。在減壓下蒸發反應介質。添加水，用 1 N HCl 水溶液將所得混合物酸化至 pH 3 並用 EtOAc 萃取該混合物。經 Na₂SO₄ 乾燥有機相並將其過濾，並在減壓下蒸發濾液，得到 0.91 g 預期產物。

步驟 4.5：

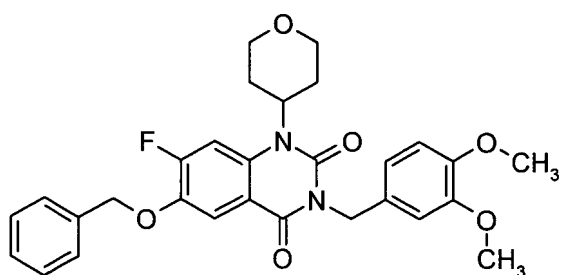
5-(苄氧基)-N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-氟-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)苯甲醯胺



在室溫下將 14 g 在步驟 4.4 中獲得之化合物、7.46 g 藜蘆基胺 (veratrylamine)、19.99 g HBTU 及 13.1 g DIEA 存於 300 ml DMF 中之混合物攪拌 2 小時。在減壓下蒸發掉溶劑且將殘餘物吸收於 DCM 中。用飽和 NaHCO_3 水溶液將所得溶液洗滌 2 次。經 Na_2SO_4 乾燥有機相並將其過濾，並在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用 (90/10, v/v) 至 (40/60, v/v) 之 PE/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 16 g 預期產物。

步驟 4.6：

6-(苄氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

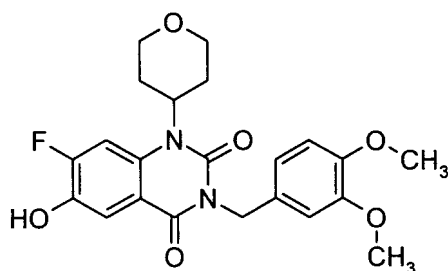


在微波場中於 80°C 下將 1.0 g 在步驟 4.5 中獲得之化合物、1.223 g 氯甲酸 4-硝基苯基酯及 0.915 g DIEA 存於 15 ml THF 中之混合物輻照 15 分鐘。隨後添加 0.616 g DBU 並在室溫下將混合物攪拌 1 小時。在減壓下蒸發反應介質。將殘餘物吸收於 EtOAc 中並用飽和 NaHCO_3 水溶液洗滌 2 次，然後用 1 M KHSO_4 水溶液洗滌且隨後用水洗滌。經 Na_2SO_4 乾

燥有機相並將其過濾，並在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(100/0, v/v)至(60/40, v/v)之DCM/EtOAc混合物實施洗脫，得到0.74 g預期產物。

步驟 4.7：

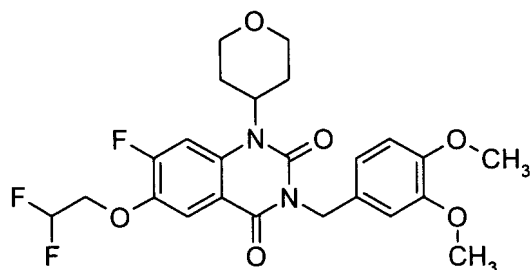
3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-6-羥基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



在微波場中於60°C下將0.2 g在步驟4.6中獲得之化合物、0.036 g甲酸鉍及0.041 g Pd/C (10%)存於4 ml EtOH中之混合物輻照5分鐘。添加DCM，將混合物過濾並在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(95/5, v/v)至(0/100, v/v)之PE/EtOAc混合物實施洗脫，得到0.11 g預期產物。

步驟 4.8：

6-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(四氫吡啶-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

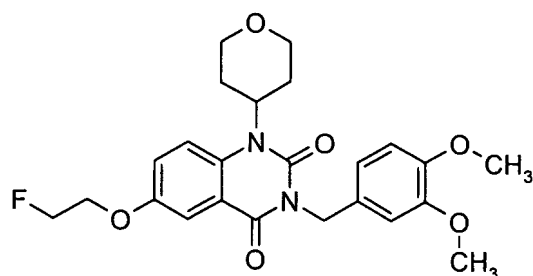


向0.4 g在步驟4.7中獲得之化合物存於15 ml THF中之溶

液中相繼添加 0.125 g 二氟乙醇、0.47 g 三丁基磷及 0.38 g DIAD。在室溫下將該混合物攪拌過夜。在減壓下蒸發反應介質。在矽膠上層析殘餘物，用 (100/0, v/v) 至 (30/70, v/v) 之 PE/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 0.38 g 預期產物。

實例 5：化合物 50

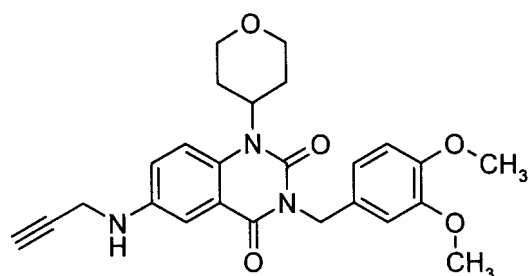
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-氟乙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之合成



在微波場中於 100°C 下將 0.2 g 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮及 0.32 g Cs₂CO₃ 存於 10 ml DMF 中之混合物輻照 1 分鐘。隨後添加 0.169 g 氟乙醇並在微波場下於 140°C 下將混合物輻照 5 分鐘。在減壓下蒸發反應介質。將殘餘物吸收於 EtOAc 中並用水洗滌且隨後用飽和 NaCl 溶液洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥所得溶液，將其過濾，並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 (80/20, v/v) 之 DCM/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 0.212 g 預期產物。

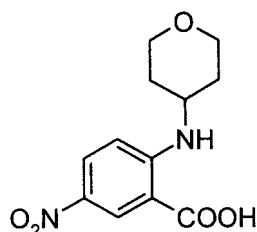
實例 6：化合物 28

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(丙-2-炔-1-基胺基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



步驟 6.1 :

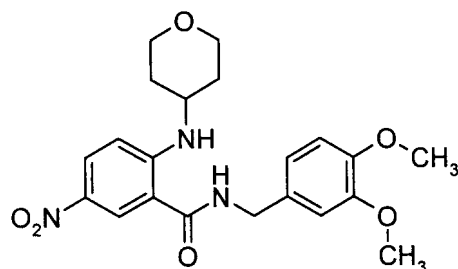
5-硝基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)苯甲酸



在微波場中於100°C下將5.1 g 2-氟-5-硝基苯甲酸及6.21 g 四氫-2H-吡喃-4-胺存於5 ml DMF中之混合物輻照15分鐘。於100°C下將混合物再次輻照15分鐘。對相同量之試劑重複同一反應。將所有反應混合物彙集起來並在減壓下蒸發掉溶劑。自EtOAc重結晶殘餘物，得到6 g預期產物。

步驟 6.2 :

N-(3,4-二甲氧基苄基)-5-硝基-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)苯甲醯胺

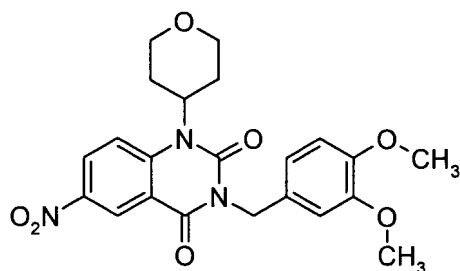


在室溫下將5.8 g在步驟6.1中獲得之化合物、7.02 g DIEA及12.38 g HBTU之混合物攪拌30分鐘。隨後添加4.37 g 藜蘆基胺並在室溫下將所得混合物攪拌過夜。在減壓下

蒸發所得混合物並將殘餘物吸收於EtOAc中。將該溶液用水洗滌，且隨後依次用1 N HCl溶液洗滌、用水洗滌、用飽和NaHCO₃溶液洗滌、用水洗滌及用飽和NaCl溶液洗滌。經Na₂SO₄乾燥所得溶液並將其過濾，並在減壓下蒸發掉溶劑。在矽膠上層析殘餘物，用(50/50, v/v)至(70/30, v/v)之EtOAc/庚烷混合物實施洗脫，得到7.7 g預期產物。

步驟6.3：

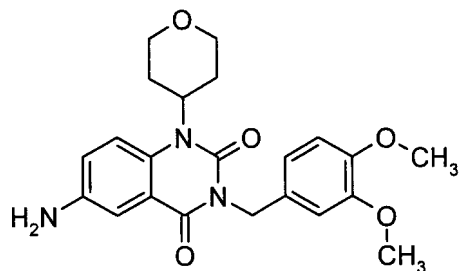
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-硝基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



向7.7 g在步驟6.2中獲得之化合物、29.65 g NaOH及3.14 g 四丁基硫酸銨存於618 ml DCE中之混合物中添加15.19 g IBCF。在室溫下將該混合物攪拌過夜。將所得混合物過濾並用1 N HCl溶液洗滌濾液，用水洗滌並用飽和NaCl溶液洗滌。經Na₂SO₄乾燥所得溶液並將其過濾，並在減壓下蒸發掉溶劑。在矽膠上層析殘餘物，用(5/95, v/v)至(100/0, v/v)之EtOAc/DCM混合物實施洗脫，得到7.35 g預期產物。

步驟6.4：

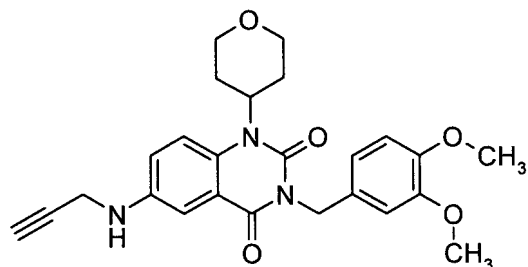
6-氨基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



在微波場中於80°C下將1 g在步驟6.3中獲得之化合物、0.36 g 甲酸銨及0.24 g Pd/C (10%)存於預先用氮吹掃之10ml EtOH中之混合物輻照10分鐘。將所得混合物過濾並在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(0/100, v/v)至(100/0, v/v)之EtOAc/DCM混合物實施洗脫，得到預期產物。

步驟6.5：

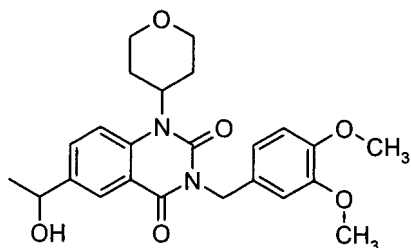
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(丙-2-炔-1-基氨基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮



在微波場中於100°C下將0.25 g在步驟6.4中獲得之化合物、0.094 g 炔丙基溴、0.12 g K₂CO₃及0.009 g 碘化鈉存於8.25 ml DMF中之混合物輻照3小時。在減壓下蒸發所得混合物。在矽膠上層析殘餘物，用(0/100)至(2/98, v/v)之MeOH/DCM混合物實施洗脫，得到0.155 g預期產物。

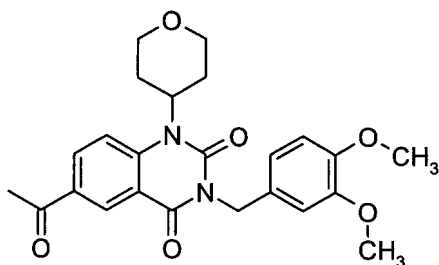
實例7：化合物39

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基乙基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-

基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之合成

步驟 7.1 :

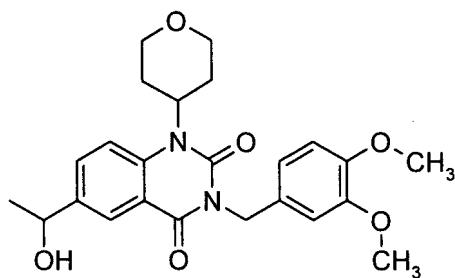
6-乙醯基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



在 130°C 下將 1 g 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-碘-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮、1.3 ml 三丁基(1-乙氧基乙烯基)錫及 0.04 g Pd(PPh₃)₄ 存於 20 ml 甲苯中之混合物加熱 1 小時並隨後在室溫下攪拌 48 小時。在減壓下蒸發掉溶劑。將殘餘物吸收於 EtOAc 中並用 4 N HCl 洗滌 4 次，且隨後用水洗滌。經 Na₂SO₄ 乾燥有機相，將其過濾，並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 (80/20, v/v) 之 DCM/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 0.84 g 預期產物。

步驟 7.2 :

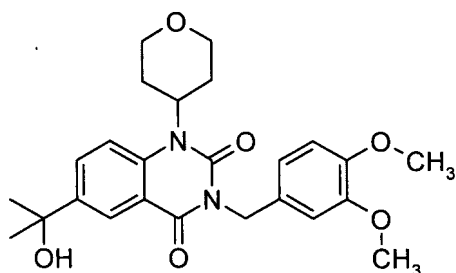
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基乙基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



在室溫下將 0.154 g 在步驟 7.1 中獲得之化合物及 0.026 g NaBH_4 存於 30 ml MeOH 中之混合物攪拌 2 小時。添加水並用 1 N HCl 中和混合物。在減壓下蒸發所得混合物並將殘餘物吸收於 DCM 中。將該溶液過濾並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 EtOAc 實施洗脫，得到 0.14 g 預期產物。

實例 8：化合物 43

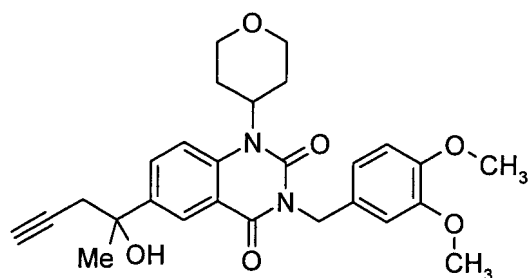
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基-1-甲基乙基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之合成



向 0.143 g 甲基碘化鎂存於 1 ml Et_2O 中之溶液中添加 0.1 g 6-乙醯基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。在 0°C 下將該混合物攪拌 30 分鐘且隨後在室溫下攪拌過夜。在減壓下蒸發反應混合物。在矽膠上層析殘餘物，用 EtOAc 實施洗脫，得到 0.01 g 預期產物。

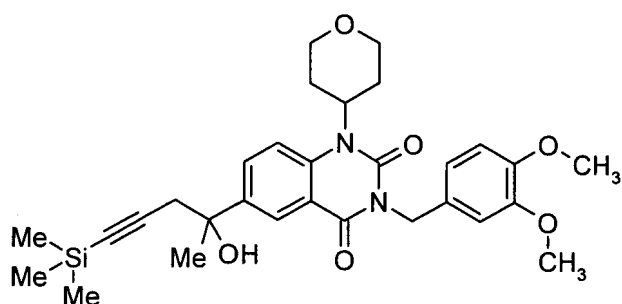
實例 9：化合物 46

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基-1-甲基丁-3-炔-1-基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之合成



步驟 9.1 :

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[1-羥基-1-甲基-4-(三甲基甲矽烷基)丁-3-炔-1-基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

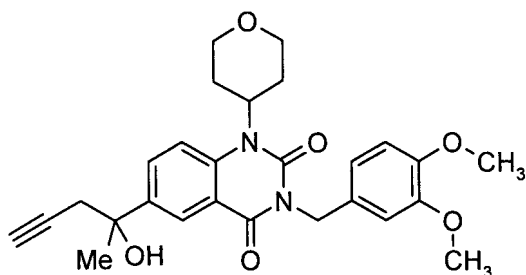


將 0.1 g 6-乙醯基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、0.057 g 碘化鉀、0.01 g 氯化鋰、0.019 g 鎳及 0.065 g 三甲基甲矽烷基炔丙基溴存於 1 ml THF 中之混合物回流 2 小時且隨後在室溫下靜置 2 天。藉助矽藻土 (Celite) 將反應混合物過濾並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 (70/30, v/v) 之 DCM/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 0.112 g 預期產物。

步驟 9.2 :

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基-1-甲基丁-3-炔-1-基)-1-

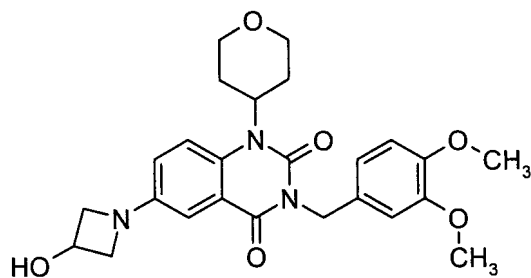
(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



在室溫下將 0.112 g 在步驟 9.1 中獲得之化合物、0.031 g 氟化銫及 0.003 g 四丁基氟化銨存於 5 ml DMF 中之混合物攪拌過夜。在減壓下蒸發所得混合物。將殘餘物吸收於 DCM 中。用水洗滌該溶液，且經 $MgSO_4$ 乾燥有機相，將其過濾並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 EtOAc 實施洗脫，得到 0.084 g 預期產物。

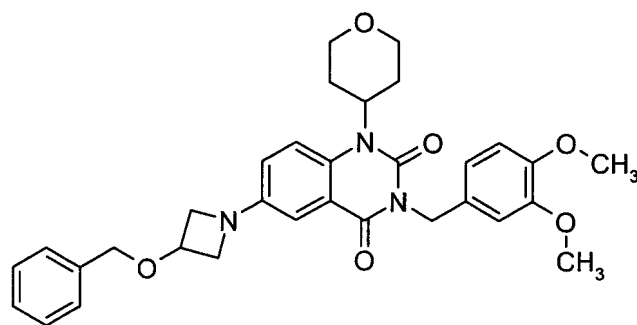
實例 10：化合物 27

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之合成



步驟 10.1：

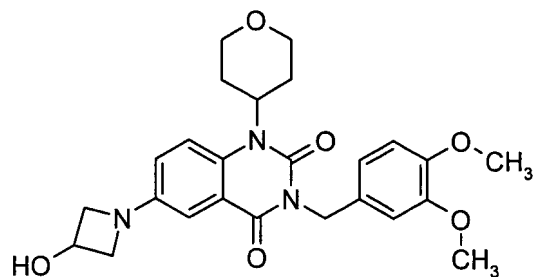
6-[3-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



在室溫下將 0.2 g 6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮、0.096 g 3-苄氧基氮雜環丁烷、0.006 g 乙酸鈣、0.055 g 第三丁醇鈉及 0.01 ml 三丁基膦存於 4 ml DMF 中之混合物攪拌 4 天。將反應混合物過濾並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 (100/0, v/v) 至 (20/80, v/v) 之 DCM/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 0.041 g 預期產物。

步驟 10.2 :

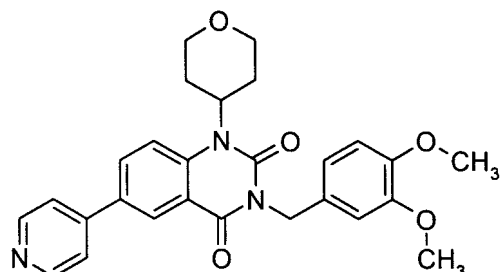
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



在微波場中於 120°C 下將 0.04 g 在步驟 10.1 中獲得之化合物、0.007 g 甲酸銨及 0.008 g Pd/C (10%) 存於 7.2 ml EtOH 中之混合物輻照 1 小時。將反應混合物過濾並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 (100/0, v/v) 至 (95/5, v/v) 之 DCM/MeOH 混合物實施洗脫，得到 0.017 g 預期產物。

實例 11：化合物 3

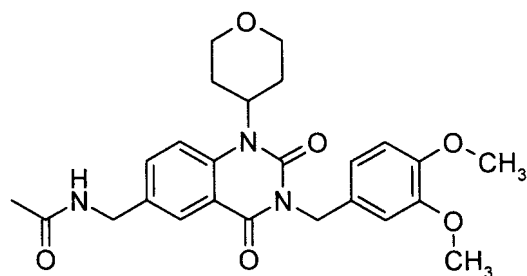
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-吡啶-4-基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽之合成



在 90°C 下將 0.25 g 6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、0.0776 g 4-吡啶硼酸、1 ml 2 N K_2CO_3 水溶液及 0.025 g 四(三苯基磷)鈰(0) 存於 10 ml DMF 中之混合物加熱 3 小時。將反應混合物過濾並隨後在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 (0/100, v/v) 至 (5/95, v/v) 之 MeOH/EtOAc 混合物實施洗脫，得到 0.17 g 呈游離鹼形式之預期產物。將產物溶解於 1 ml EtOAc 中，並添加 1 ml Et_2O ，之後添加 HCl 存於 Et_2O 中之 0.5 ml 2 N 溶液。獲得 0.193 g 預期產物之鹽酸鹽。

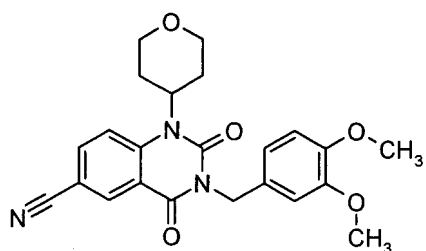
實例 12：化合物 30

N-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]甲基}乙醯胺之合成



步驟 12.1：

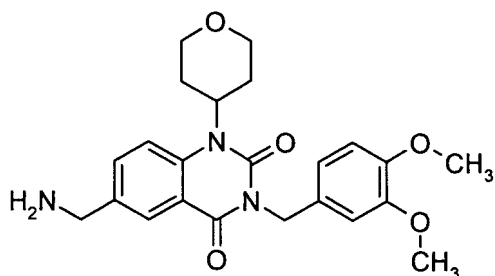
3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-甲腈



在微波場中於170°C下將1.22 g 6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮、0.3 g 氰化鋅及0.089 g四(三苯基膦)鈹(0)存於10 ml DMF中之混合物輻照3分鐘。添加EtOAc並用水將混合物洗滌6次。經Na₂SO₄乾燥所得溶液，將其過濾，並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用(100/0, v/v)至(80/20, v/v)之DCM/EtOAc混合物實施洗脫，得到0.804 g預期產物。

步驟12.2：

6-(胺基甲基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

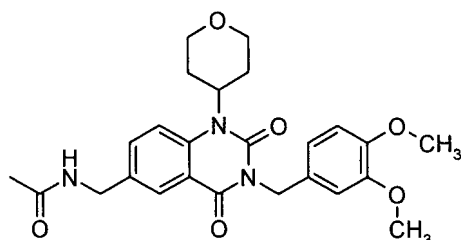


在微波場中於100°C下將0.55 g在步驟12.1中獲得之化合物及存於THF中之2.94 ml 2 M硼烷/二甲基硫醚複合物存於15 ml THF中之混合物輻照1分鐘。將反應介質吸收於DCM中。添加50 ml 1 N HCl並在室溫下將混合物攪拌2小時。

用 2 N 氫氧化鈉溶液中中和所得混合物。用 DCM 萃取該所得混合物，將其經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在減壓下蒸發。在 RP18 管柱上層析殘餘物，用 (90/10, v/v) 至 (50/50, v/v) 之水/ACN 混合物實施洗脫，得到 0.23 g 預期產物。

步驟 12.3：

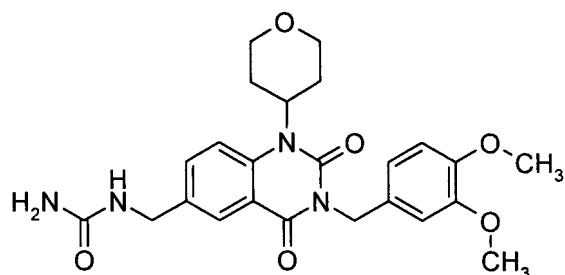
N-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}乙醯胺



在 0°C 下向 0.23 g 在步驟 12.2 中獲得之化合物及 0.11 g Et_3N 存於 5 ml DCM 中之溶液中添加 0.066 g 乙酸酐。在室溫下將混合物攪拌 2 小時。經飽和 NH_4Cl 溶液洗滌有機相，將其過濾並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用 (99/1, v/v) 至 (95/5, v/v) 之 DCM/MeOH 混合物實施洗脫，得到 0.195 g 預期產物。

實例 13：化合物 31

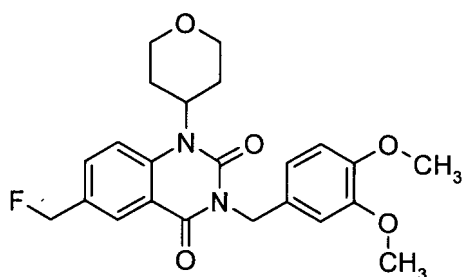
1-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}脲之合成



在微波場中於120°C下將0.1 g 6-(胺基甲基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮及0.025 g 氫酸鉀存於2 ml 乙酸中之混合物輻照4分鐘。在減壓下蒸發所得混合物。在矽膠上層析殘餘物，用(100/0, v/v)至(93/7, v/v)之DCM/MeOH混合物實施洗脫，得到0.06 g 預期產物。

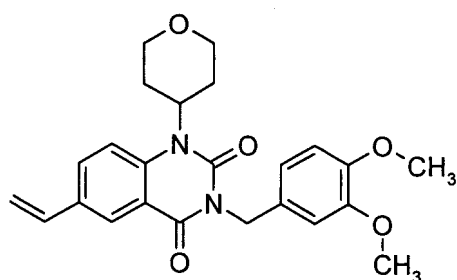
實例 14：化合物 60

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(氟甲基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之合成



步驟 14.1：

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-乙烯基-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮

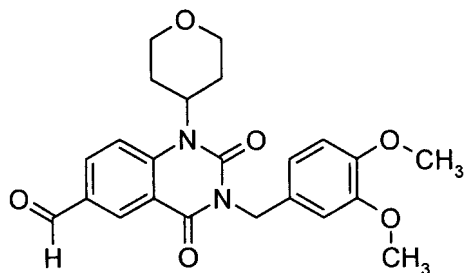


在微波場中於130°C下將3.0 g 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-碘-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮、3.64 g 三丁基乙烯基錫及Pd(PPh₃)₄存於2 ml 甲苯中之混合物輻照30分鐘。在減壓下將反應混合物過濾並蒸發。在矽膠上層

析殘餘物，用(100/0, v/v)至(80/20, v/v)之DCM/EtOAc混合物實施洗脫，得到1.4 g預期產物。

步驟14.2：

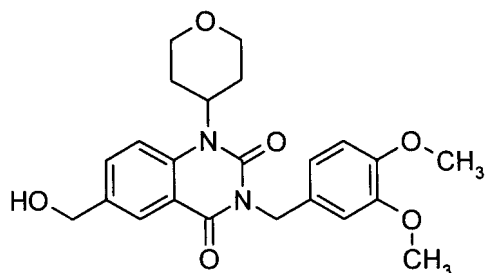
3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-甲醛



將臭氧流通過1.4 g在步驟14.1中獲得之化合物存於冷卻至-78°C的100 ml DCM中之溶液達10分鐘。用氮將反應介質脫氣，添加40 ml二甲基硫醚並在室溫下將所得混合物攪拌過夜。在減壓下蒸發反應介質。在矽膠上層析殘餘物，用(100/0, v/v)至(60/40, v/v)之DCM/EtOAc混合物實施洗脫，得到0.58 g預期產物。

步驟14.3：

3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(羥基甲基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

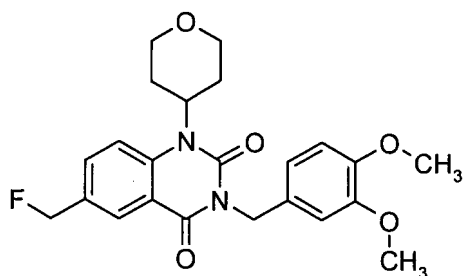


在室溫下將0.575 g在步驟14.2中獲得之化合物及0.077 g NaBH₄存於20 ml MeOH與10 ml THF之混合物中之混合物

攪拌30分鐘。在減壓下蒸發反應介質。將殘餘物吸收於DCM中。用飽和NH₄Cl溶液洗滌該溶液。經Na₂SO₄乾燥有機相，將其過濾並在減壓下蒸發，得到0.554 g預期產物。

步驟14.4：

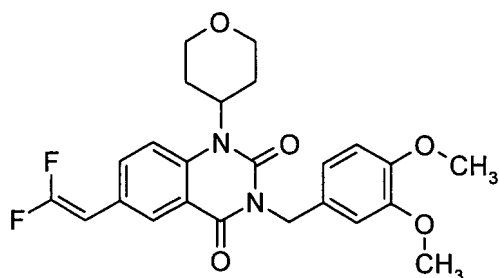
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(氟甲基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



向0.1 g在步驟14.3中獲得之化合物存於冷卻至-78°C的2 ml DCM中之溶液中逐滴添加0.11 ml DAST。在-78°C下將反應介質攪拌2小時並隨後使其升溫至室溫。用飽和NaHCO₃溶液將其中和。用DCM萃取所得混合物。經Na₂SO₄乾燥有機相，將其過濾，並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用(95/5, v/v)至(30/70, v/v)之DCM/EtOAc混合物實施洗脫，得到0.032 g預期產物。

實例15：化合物59

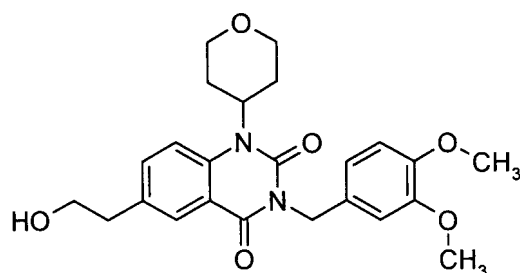
6-(2,2-二氟乙基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮之合成



在0°C下向0.12 g 3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲醛及0.096 g HMPT存於0.5 ml DMF中之溶液中添加0.121 mg CBr₂F₂及0.096 g HMPT存於0.5 ml DME中溶液。在室溫下將該混合物攪拌過夜。在0°C下添加10% NaHCO₃水溶液。用DCM萃取所得混合物。經Na₂SO₄乾燥有機相，將其過濾，並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用(80/20, v/v)之DCM/EtOAc混合物實施洗脫，得到0.023 g預期產物。

實例16：化合物24

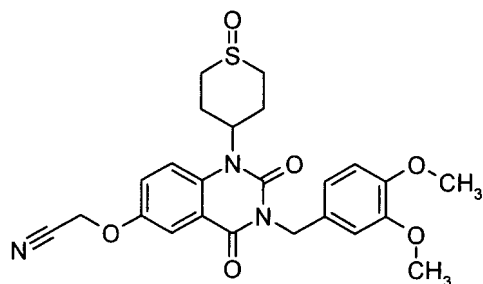
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羥基乙基)-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮之合成



在0°C下向0.1 g 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-乙基-1-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1*H*,3*H*)-二酮存於2 ml THF中之混合物中添加BH₃-THF複合物存於THF中之0.95 ml 1 N溶液。使反應介質升溫至室溫並將其攪拌1小時。首先添加2 ml 1 N氫氧化鈉並隨後添加2 ml 30%過氧化氫水溶液。將所得混合物回流1小時並隨後用DCM萃取。經Na₂SO₄乾燥有機相，將其過濾，並在減壓下蒸發。在矽膠上層析殘餘物，用(80/20, v/v)至(40/60, v/v)之DCM/EtOAc混合物實施洗脫，得到0.057 g預期產物。

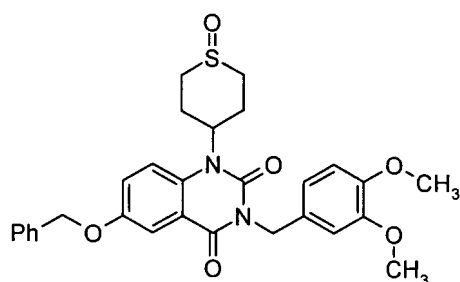
實例 17：異構體 17 及 18

{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}乙腈之合成



步驟 17.1：

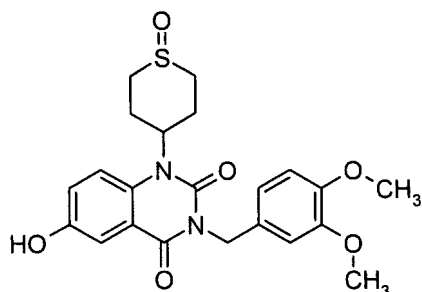
6-(苄氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



在室溫下將 0.9 g 6-(苄氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮及 0.445 g 高碘酸鈉存於 20 ml MeOH/EtOH/水混合物 (5/5/1, v/v/v) 中之混合物攪拌過夜。在減壓下蒸發所得混合物。添加水並用 DCM 萃取所得混合物。經 Na₂SO₄ 乾燥有機相。過濾所得混合物，且在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用 (100/0, v/v) 至 (95/5, v/v) 之 DCM/MeOH 混合物實施洗脫，得到 0.99 g 預期產物。

步驟 17.2 :

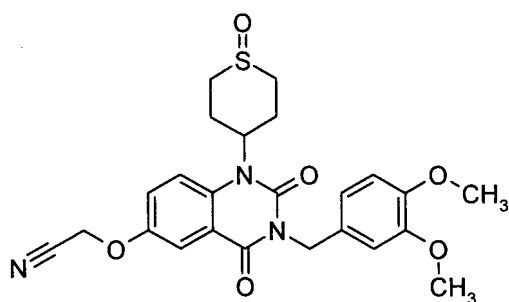
3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



在微波場中於 140°C 下將 0.57 g 步驟 17.1 之化合物與 10 ml 甲酸之混合物輻照 3 分鐘。在減壓下蒸發反應混合物。在 RP18 管柱上層析殘餘物，用 (10/90, v/v) 至 (50/50, v/v) 之 ACN/水混合物實施洗脫，得到 0.443 g 呈兩種異構體混合物形式之預期產物。

步驟 17.3 :

{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}乙腈

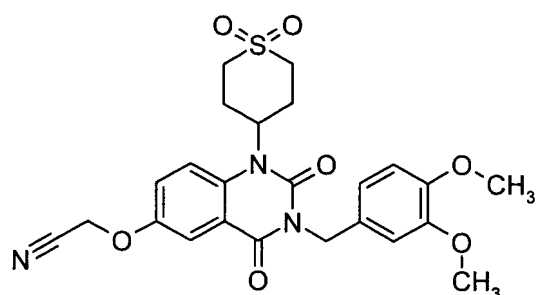


在微波場中於 100°C 下將 0.265 g 在步驟 17.2 中獲得之化合物、0.086 g 溴乙腈及 0.39 g Cs₂CO₃ 存於 1 ml DMF 中之混合物輻照 15 分鐘。在減壓下蒸發反應混合物。將殘餘物吸收於 DCM 中，用水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥並過濾，並且在減

壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(0.5/99.5, v/v)至(5/95, v/v)之MeOH/DCM混合物實施洗脫，得到128 mg極性較弱之異構體(化合物17)及98 mg極性較強之異構體(化合物18)。

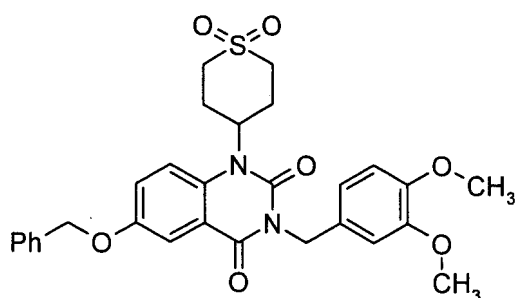
實例18：化合物14

{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈之合成



步驟18.1：

6-(苄氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

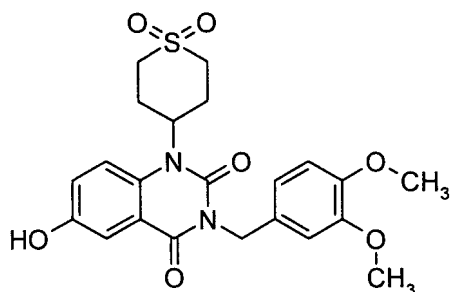


在室溫下將存於100 ml MeOH/水混合物(10/1) (v/v)中之0.55 g 6-(苄氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮及0.196 g Oxone®攪拌過夜。在減壓下蒸發所得混合物。添加水並用DCM萃取所得

混合物。經 Na_2SO_4 乾燥有機相。過濾所得溶液，且隨後在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(50/50, v/v)至(0/100, v/v)之庚烷/EtOAc混合物實施洗脫，得到0.454 g預期產物。

步驟 18.2 :

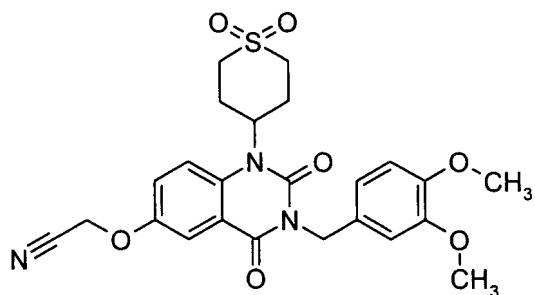
3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-6-羥基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



在微波場中於 180°C 下將0.42 g在步驟18.1中獲得之化合物與3.66 g甲酸之混合物輻照10分鐘。在減壓下蒸發反應混合物。在矽膠上層析殘餘物，用(100/0, v/v)至(90/10, v/v)之DCM/MeOH混合物實施洗脫，得到預期產物。

步驟 18.3

{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}乙腈



在微波場中於 100°C 下將0.055 g在步驟18.2中獲得之化

合物、0.017 g 溴乙腈及0.078 g Cs_2CO_3 存於2 ml DMF中之混合物輻照15分鐘。在減壓下蒸發反應混合物。將殘餘物吸收於DCM中，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥並過濾，並且在減壓下蒸發濾液。在矽膠上層析殘餘物，用(0.5/99.5, v/v)至(5/95, v/v)之MeOH/DCM混合物實施洗脫，得到0.043 g 預期產物。

本發明係關於合成通式(I)化合物之方法，該方法使用式(VIII)、(X)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)及/或(XXIV)之中間體、亦及此等前文所定義之合成中間體。

對本發明化合物實施藥理學試驗，該等試驗顯示其作為治療活性物質之價值。

1) 本發明化合物對PDE7之抑制活性之量測

式(I)化合物抑制PDE7之能力係藉助酶測試來量測，該測試係基於藉由在終止酶反應後於聚伸乙基亞胺(PEI)纖維素上實施薄層層析分離放射性cAMP(PDE7之受質)與放射性5'-AMP(酶反應產物)。以定量方式自PEI纖維素提取5'-AMP且使用液體閃爍計數器來量測其放射性。

式(I)化合物對PDE7之抑制活性係由抑制常數 IC_{50} 來表示，其定義為在試驗中測試化合物(抑制劑)可使PDE7之酶活性降低50%之濃度。 IC_{50} 值愈低，化合物之抑制能力愈強。

○ 材料

$[^3\text{H}]$ -cAMP(NET 275; 25 Ci/mmol至40 Ci/mmol)係購自Perkin-Elmer (NEN Life Sciences, Boston, United States),

咯利普蘭(rolipram)係購自Sigma (St Louis, MO, United States)且用於薄層層析之塑料聚伸乙基亞胺纖維素F膜係購自Merck (Darmstadt, Germany)。所有其他產品皆係自市場上購得。

○ 酶

藉由遵照與Bloom及Beavo (Proc. Natl Acad. Sci. USA, (1996) 93, 14188-14192)所述者相似之方法自細胞系HUT-78部分純化人類PDE7。在-80°C下將所獲得酶製劑儲存於含有20 mM Tris-HCl (pH 7.0)、5 mM MgCl₂、4 mM EDTA、1 mM二硫蘇糖醇及20%甘油之緩衝液中。由於經部分純化之PDE7受到PDE4污染，因此在酶測試中必須添加10 μm咯利普蘭(選擇性PDE4抑制劑)以完全抑制PDE4活性。使用下述放射化學測試所量測PDE7對cAMP之米氏常數(K_m)為21 nM。

○ 本發明化合物之溶液

將欲作為PDE7抑制劑測試之式(I)化合物以10 mM之濃度溶解於DMSO中。隨後將該等溶液連續稀釋於DMSO中以獲得期望濃度之溶液。隨後於測試緩衝液中將該等溶液稀釋20倍以得到含5% DMSO之溶液。最後，在酶測試中將該等溶液稀釋5倍。

以相同方式製備咯利普蘭溶液(添加至測試中以完全抑制污染物PDE4活性)且向酶測試中提供1% DMSO。

○ PDE7酶測試

在以100 μl最終體積含有40 mM Tris-HCl (pH 7.5)、15

mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.5 mg/ml牛血清白蛋白、0.25 μCi [³H]-cAMP(對應於介於60 nM與100 nM之間之cAMP濃度)、10 μM咯利普蘭及PDE7之1.5 ml Eppendorf管中實施測試。在不存在(對照試樣)或存在(經處理試樣)測試為PDE7抑制劑之化合物時實施測試。在測試中DMSO之最終濃度為2%。藉由添加酶來開始反應並在室溫下將試樣維持30分鐘。調節酶稀釋度以獲得10-15%之轉化度。藉由將加塞Eppendorf管在100°C水浴中浸漬3分鐘來終止酶反應。在每次實驗中皆包括空白(在添加酶後立即終止反應)。隨後以10 000×g將試樣離心1分鐘且將上清液之10 μl整分部分置於距PEI纖維素膜底部邊緣2 cm處，該膜上預先置有10 μg cAMP及10 μg 5'-AMP。為了幫助遷移及隨後切下含5'-AMP之PEI纖維素條帶，藉由用刮勺刮除寬度1 mm之纖維素來在每板中分隔出18個1 cm寬的遷移路徑。藉由上行層析用0.30 M LiCl水溶液在各板之整個長度上進行顯影。在254 nm UV光下使5'-AMP (Rf=0.20)及cAMP (Rf=0.47)顯現。切下含有5'-AMP之PEI纖維素帶且在計數燒瓶中用含有16 M甲酸及2 M甲酸銨之2 ml水溶液以定量方式提取核苷酸(旋轉攪拌15 min)。添加10 ml閃爍液(來自Perkin-Elmer/Wallac之OptiPhase HiSafe 3)後，使用液體閃爍計數器(Perkin-Elmer/Wallac 1414型)來計數放射性。一式兩份實施各測試。與酶反應中所形成5'-AMP特異性相關之放射性係藉由自對照(或經處理試樣)之平均值減去空白之平均值來獲得。

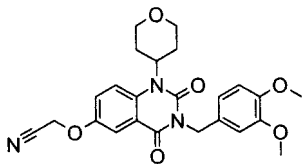
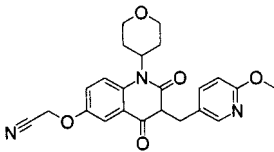
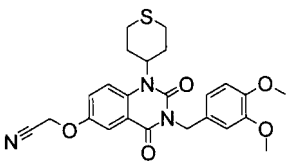
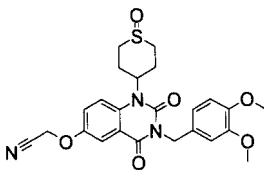
使用以下公式來計算給定濃度的測試化合物(抑制劑)對PDE7之抑制百分比： $I\% = \frac{[\text{對照之平均值} - \text{經處理試樣之平均值}]}{[\text{對照之平均值} - \text{空白之平均值}]} \times 100$ 。

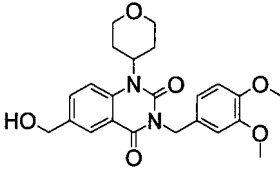
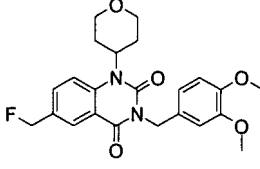
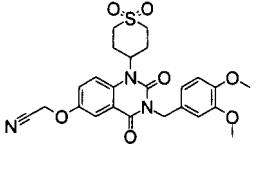
IC₅₀係在測試中測試化合物(抑制劑)可使PDE7之酶活性降低50%之濃度。

○ 結果

作為非限制性闡釋性實例，以下抑制PDE7之喹唑啉二酮之IC₅₀值在下文展示於表2中。在該等實例中，在cAMP濃度下量測IC₅₀值，該cAMP濃度等於該酶對於cAMP之K_m酶值之約4倍。

表 2

編號	本發明化合物	IC ₅₀ (μM)
2		0.0089
9		0.016
11		0.0055
17		0.0061

45		0.061
60		0.012
14		0.23

2) 本發明化合物對PDE8之抑制活性之量測

使用與針對PDE7所述之相同酶測試法，化合物64在0.1 μM 下抑制PDE8達59%。

本發明化合物顯示出其作為活性治療物質之價值。因此，本發明式之(I)化合物可用作藥劑或用於製備藥劑。

根據本發明之另一態樣，本發明係關於藥劑或醫藥組合物，其包含至少一種本發明之式(I)化合物或該化合物與醫藥上可接受之酸之加成鹽及視情況選用之至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

本發明之式(I)化合物可用作藥劑或用於製備尤其意欲用於治療及/或預防炎症性或免疫炎症性疾病之藥劑。

本發明之式(I)化合物可用作藥劑或用於製備尤其用於治療及/或預防以下疾病之藥劑：哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、過敏性鼻炎、過敏症、克隆氏病(Crohn's

disease)、潰瘍性結腸炎、重症肌無力、異位性皮炎、牛皮癬、播散性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、糖尿病及多發性硬化。

本發明化合物可用於治療及/或預防器官移植排斥之情形，尤其在此等移植後用於預防排斥及/或用於治療免疫炎症性反應，用於治療及/或預防某些類型之癌症(例如骨肉瘤及腺癌)，用於治療及/或預防骨疾病(例如骨質減少及骨質疏鬆)，用於治療及/或預防急性腎功能不全，或用於治療及/或預防疼痛(尤其神經性疼痛及內臟痛)。

本發明之式(I)化合物亦可用作藥劑或用於製備意欲用於治療至少一種心血管疾病及/或用於預防至少一種心血管疾病發作之藥劑。

可提及之心血管疾病之實例包括(i)冠心病、(ii)心肌病、(iii)心臟瓣膜病、(iv)心包膜病、(v)心律疾病及心臟傳導性疾病、及(vi)血管病。

根據本發明，本發明之式(I)化合物可用作藥劑或用於製備用於治療及/或預防以下疾病之藥劑：心肌梗塞發作、與心肌及/或骨骼肌再灌注損害相關之疾病、肺高壓、肝纖維化、血管成形術後在插入或未插入血管支架情況下的動脈再狹窄、動脈粥樣硬化及其併發症(例如斑塊破裂、動脈瘤及冠心病)、心功能不全、擴張型心臟病及病毒及/或細菌起源之心肌炎。

本發明之式(I)化合物可用作藥劑或用於製備尤其用於治療及/或預防與中樞神經系統(縮寫為CNS)有關及/或與外周

神經系統(縮寫為PNS)有關之病症之藥劑。

更具體而言，本發明之式(I)化合物可用作藥劑或用於製備用於治療及/或預防精神病症及/或神經病症之藥劑。

根據本發明，本發明之式(I)化合物可用作藥劑或用於製備用於治療及/或預防選自以下之精神病症之藥劑：焦慮、抑鬱、情緒障礙、失眠、譫妄症、強迫症、精神病、與精神分裂症有關之病症、過動兒童之注意力不足過動病症(ADHD)；與精神藥物使用相關之病症，尤其在藥物濫用及/或藥物依賴(包括酒精依賴及/或尼古丁依賴)之情況下；偏頭痛、應力、與心理起源之疾病有關之病症、恐慌發作、癲癇症、記憶病症；認知病症，尤其老年性癡呆；與阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)有關之病症；亦及注意或警戒病症、局部缺血、與頭顱損傷有關之病症、及與急性或慢性神經退化性疾病有關之病症，其包括舞蹈症及亨庭頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)。

根據本發明，本發明之式(I)化合物可用作藥劑或用於製備用於治療及/或預防神經性疾病之藥劑，該等神經性疾病可由與選自以下之病狀相關之運動異常或動作障礙來反映：運動障礙、帕金森氏病、腦炎後帕金森氏症候群、多巴敏感性肌張力障礙(dopa-sensitive dystonia)、夏伊-德雷格症候群(Shy-Drager's syndrome)、週期性肢體運動障礙(PLMD)、睡眠中週期性肢體運動(PLMS)、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)及不寧腿症候群(RLS)。

根據本發明，式(I)化合物可用作藥劑或用於製造用於治

療至少一種與帕金森氏病有關之運動異常或動作障礙之藥劑，該運動異常或該動作障礙具體而言選自休息性震顫、僵直、運動徐緩及姿勢反射缺陷。

根據本發明，式(I)化合物可用作藥劑或用於製造用於預防及/或治療神經病症之藥劑，該等神經病症係由與脊柱損傷相關之運動異常或動作障礙來反映，其尤其用於治療脊椎損傷。出於本發明之目的，術語「脊柱損傷」意指具有外部起源之急性或慢性病狀，其破壞脊徑及/或神經元且在(例如)摔倒、碰撞、壓碎性或循環事件(circulatory accident)期間發生。

本發明之式(I)化合物可尤其用作藥劑或用於製造預防及/或治療以下病症之藥劑：

- 與精神分裂症相關之病症，尤其(i)用於預防及/或治療陽性或陰性症狀及/或(ii)用於預防及/或治療記憶缺陷；
- 與帕金森氏病相關之病症，尤其(i)用於症狀性預防及/或治療動作障礙、抑鬱及/或認識病症及/或(ii)用於其基礎治療(神經保護)；及/或
- 與阿茲海默氏病有關之病症，尤其(i)用於症狀性預防及/或治療認識病症及/或行為病症(進攻、抑鬱)及/或(ii)用於其基礎治療(神經保護)。

通式(I)化合物作為藥劑或用於製備用於治療上述病況、疾病或症候群之藥劑之用途構成本發明不可缺少之一部分，且具體而言，式(I)化合物係選自上表1之化合物1至68。

根據本發明之另一態樣，本發明係關於包含至少一種本發明之式(I)化合物作為活性成份之藥劑組合物。該等藥劑組合物含有有效劑量之至少一種本發明式(I)化合物亦及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

該等賦形劑根據醫藥形式及期望投與方式選自彼等熟習該項技術者習知之常用賦形劑。

在經口服、舌下、皮下、肌內、靜脈內、外敷、局部、氣管內、鼻內、經皮或直腸投與之本發明醫藥組合物中，上述式(I)之活性成份或其可能的鹽、溶劑合物或水合物可作為與標準醫藥賦形劑之混合物以單位投與形式投與人類或動物，用於預防或治療上述病痛、病症、症候群或疾病。

適宜之單位投與形式包括：口服途徑形式(例如，錠劑、軟質或硬質明膠膠囊、粉劑、顆粒及口服溶液或懸浮液)、舌下、口腔、氣管內、眼內、鼻內或吸入投與形式、外敷、經皮、皮下、肌內或靜脈內投與形式、直腸投與形式及植入。對於外敷施用而言，本發明化合物可以乳劑、凝膠、軟膏或洗劑形式使用。

舉例而言，呈錠劑形式之本發明化合物、具體而言選自上表1之化合物1至68之式(I)化合物之單位投與形式可包含下述組份：

本發明之式(I)化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 mg

玉米澱粉	15.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.25 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg

根據醫藥形式，給予該等單位形式以使得可向每一個體每日投與 0.5 mg 至 800 mg、更具體而言 0.5 mg 至 200 mg 活性成份。

可能存在較高或較低劑量適宜之情形；此等劑量並不背離本發明範圍。根據通常實踐，適於每一患者之劑量係由醫生根據投與方式及該患者之體重及反應而定。

根據本發明之另一態樣，本發明亦係關於治療及/或預防上述病痛、病症、症候群或疾病之方法，其包含向患者投與有效量之至少一種本發明式(I)化合物及/或其至少一種鹽、水合物或溶劑合物。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99110927

※申請日：99.4.08

※IPC 分類：C07D; A61K^{31/517}

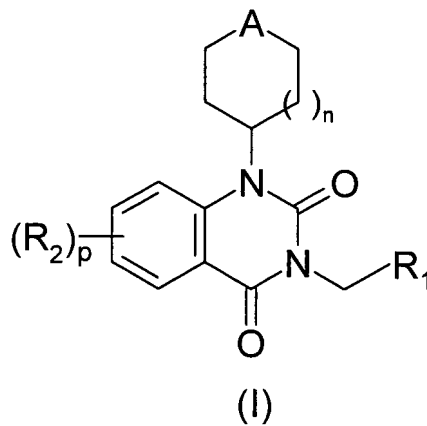
一、發明名稱：(中文/英文)

喹唑啉二酮衍生物、其製備及其多種治療用途

QUINAZOLINEDIONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF
AND VARIOUS THERAPEUTIC USES THEREOF

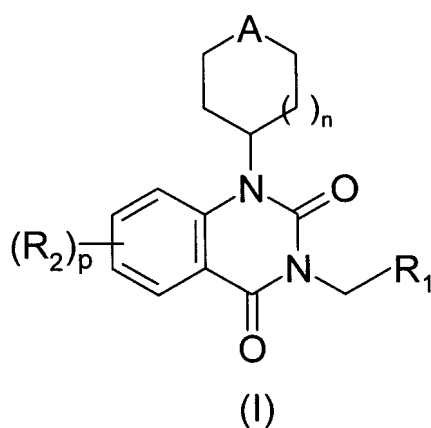
二、中文發明摘要：

本發明係關於通式(I)之喹唑啉二酮衍生物，其中A係硫或氧原子或亞砷或砷基團；獲得其之方法及其治療用途，例如尤其用於治療癌症、糖尿病、肌肉疾病、骨疾病或心血管疾病、中樞神經系統疾病或外周神經系統疾病。



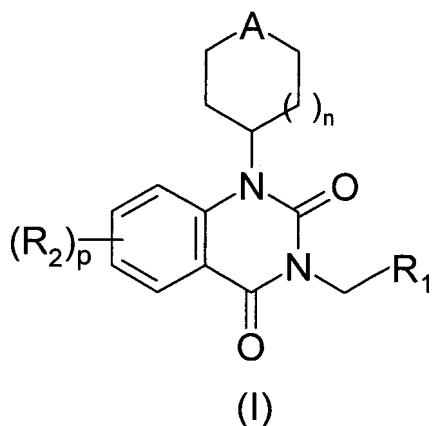
三、英文發明摘要：

The invention relates to quinazolidinedione derivatives of general formula (I) with A being a sulfur or oxygen atom or a sulfoxide or sulfone group, to processes for obtaining them and to therapeutic uses thereof such as cancer, diabetes, muscular, bone or cardiovascular diseases, central nervous system diseases or peripheral nervous system diseases, inter alia.



七、申請專利範圍：

1. 一種以下通式(I)化合物，



其中A表示氧或硫原子、或亞碲官能團(SO官能團)或碲官能團(SO₂官能團)；

n表示數值0、1或2；

R₂表示選自以下之原子或基團：

氫原子，

鹵素原子，

氰基，

硝基，

芳基、芳基烷基或雜芳基，

基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經官能團-NH₂、經一或多個鹵素原子、經一或多個羥基、經炔基、經烯基、經基團-NHC(O)R_b及/或經基團-NHC(O)-NR_bR_c取代，R_b

及R_c如下文所定義，

基團-OR_a，R_a如下文所定義，

基團NR_bR_c，R_b及R_c如下文所定義，

基團C(O)(C₁-C₆)烷基，

烯基或炔基，該等基團視情況經至少一個羥基或經至少一個鹵素原子取代；

基團烷基-S-

烷基-S(O)-，及

烷基-S(O)₂-，

p表示數值1、2或3，應瞭解，當p等於2或3時，則該等原子R₂或該等基團R₂可分別相同或不同；

R₁表示芳基、芳基烷基或雜芳基，該等基團視情況經以下取代：(i)原子R₃或基團R₃、或(ii)2或3個原子及/或基團R₃，該等原子或基團R₃分別相同或不同，

其條件為R₃表示：

氫原子，

鹵素原子，

羥基，

氰基，

基團-SCF₃，

硝基，

基團-S(O)₀₋₂-烷基、基團-S(O)₀₋₂-雜環烷基、基團-O-SO₂-芳基或O-SO₂-芳基烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；

烷基-胺基-烷基或-環烷基-胺基-烷基，該等基團視情況在末端烷基上經取代，

視情況經取代之磺醯胺基團，

芳基、芳基烷基或雜芳基，該基團係單環或多環基

團，且另外可視情況經基團(C₁-C₆)烷基、經一或多個羥基、經一或多個鹵素原子、經一或多個氰基及/或經一或多個基團(C₁-C₆)烷氧基取代，

雜環烷基，其視情況經基團(C₁-C₆)烷基取代，

基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經以下取代：

一或多個鹵素原子，

芳基或芳基烷基，其可經一或多個鹵素原子、經一或多個基團(C₁-C₆)烷氧基、經一或多個基團(C₁-C₆)烷基、經一或多個氰基及/或經一或多個羥基取代，

雜芳基，

一或多個羥基，其可經芳基或芳基烷基取代，該芳基或芳基烷基本身視情況經一或多個鹵素原子取代，或

雜環烷基，其視情況經基團CO(O)Ra、或經基團(C₁-C₆)烷基取代，Ra如下文所定義，

基團-C(O)NRbRc，Rb及Rc如下文所定義，

基團-C(O)ORc或基團-O-C(O)ORc，Rc如下文所定義，

基團(C₁-C₆)烷氧基，其視情況經以下取代：

胺基-烷基、胺基-環烷基，

環烷基，

雜環烷基，

單環或多環雜芳基，

一或多個羥基，

一或多個鹵素原子，

基團 (C₁-C₆) 烷氧基，

基團 -C(O)ORc，Rc 如下文所定義，

基團 -C(O)NRbRc，Rb 及 Rc 如下文所定義，及 / 或

芳基或芳基烷基，其本身視情況經至少一個原子及 / 或至少一個基團取代，該等原子及基團選自鹵素原子、氟基、基團 (C₁-C₆) 烷氧基、-O- 鹵代烷基及鹵代烷基，

基團 -O- 環烷基、-O- 芳基或 -O- 芳基烷基、或基團 -O- 雜環烷基，該等基團視情況經以下取代：

芳基或芳基烷基，其本身視情況經一或多個鹵素原子或經基團 (C₁-C₆) 烷基取代，

一或多個鹵素原子，及 / 或

基團 (C₁-C₆) 烷基，其本身可經芳基或芳基烷基取代，

基團 -NH-CO-NH- 芳基、基團 -NH-CO-NH- 芳基烷基、基團 -NH-CO-NH- 雜芳基或基團 -NH-CO-NH-(C₁-C₆) 烷基，該芳基、芳基烷基、雜芳基及烷基視情況經至少一個原子及 / 或至少一個基團取代，該等原子及基團選自鹵素原子、氟基、硝基、羥基及基團 (C₁-C₆) 烷氧基，

基團 -N-(C₁-C₆) 烷基，該基團 (C₁-C₆) 烷基可經至少一個芳基或芳基烷基取代，該芳基或芳基烷基視情況經至少一個鹵素原子及 / 或經至少一個基團 SO₂ 取代，或

基團 -NH-C(O)- 芳基、基團 -NH-C(O)- 芳烷基或基團 -NH-C(O)- 雜芳基，該等基團視情況經至少一個鹵素原

子取代；

Ra表示：

氫原子，

基團(C₁-C₆)烷基或基團(C₁-C₆)環烷基，該等基團視情況經一或多個鹵素原子、經一或多個羥基、經芳基或芳基烷基、經一或多個氰基及/或經基團-C(O)NRbRc取代，Rb及Rc如下文所定義，

基團(C₂-C₆)炔基，

芳基或芳基烷基，

Rb表示：

氫原子，

基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經一或多個鹵素原子、經一或多個羥基、氰基、胺基、雜環烷基或(C₁-C₆)烷氧基或經視情況經一或多個鹵素原子取代之芳基或芳基烷基取代，

基團(C₃-C₆)環烷基，

基團(C₂-C₆)烯基或炔基，

基團(C₁-C₆)烷氧基，

芳基或芳基烷基，其視情況經一或多個鹵素原子取代；

Rc表示氫原子、或視情況經一或多個鹵素原子取代之基團(C₁-C₆)烷基；

其條件為在基團-NRbRc中，Rb及Rc可與氫原子形成雜芳基或雜環烷基，該雜芳基或雜環烷基視情況經取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

2. 如請求項1之化合物，其特徵在於n等於1；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

3. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於p表示數值1或2，應瞭解，當p等於2時，則可能組合為(i)兩個相同或不同的原子 R_2 、或(ii)原子 R_2 與基團 R_2 、或(iii)兩個相同或不同的基團 R_2 ；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

4. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於 R_2 表示選自以下之原子或基團：

鹵素原子，

氫原子，

硝基，

氰基，

芳基、芳基烷基或雜芳基，

基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經官能團-NH₂、經一或多個羥基、經炔基、經一或多個鹵素原子、經基團-NHC(O)R_b(其中R_b係視情況經取代之基團(C₁-C₆)烷基)、經基團-NHC(O)-NR_bR_c(其中R_b及R_c係氫原子)及/或經烯基取代，

基團-OR_a，R_a選自：

氫原子，

基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經一或多個鹵素原子、經一或多個羥基、經芳基或芳基烷基、經一或多個氰基

及/或經基團 $-C(O)NRbRc$ 取代，

基團 (C_1-C_6) 環烷基，

基團 (C_2-C_6) 炔基，

芳基，

芳基烷基，

基團 $NRbRc$ ， Rb 選自氫原子及視情況經基團 (C_2-C_6) 炔基取代之基團 (C_1-C_6) 烷基且 Rc 係氫原子，或 Rb 及 Rc 與氮原子形成視情況經羥基取代之雜環烷基；

基團 $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基，及

烯基，其視情況經至少一個鹵素原子取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

5. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於 R_2 表示選自以下之原子或基團：

鹵素原子，其選自溴、氟及碘，

氫原子，

硝基，

氰基，

芳基或雜芳基，其選自苯基及吡啶基，

基團 (C_1-C_6) 烷基，其視情況經官能團 $-NH_2$ 、經一或多個羥基、經炔基、經一或多個氟原子、經基團 $-NHC(O)Rb$ (其中 Rb 係視情況經取代之基團 (C_1-C_6) 烷基)、經基團 $-NHC(O)-NRbRc$ (其中 Rb 及 Rc 係氫原子)及/或經烯基取代，

基團 $-ORa$ ， Ra 選自：

氫原子，

基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經一或多個鹵素原子、經一或多個氟原子、經一或多個羥基、經苄基或苯基、經一或多個氰基及/或經基團-C(O)NRbRc取代，Rb及Rc係氫原子，

基團(C₁-C₆)環烷基，

基團(C₂-C₆)炔基，

苄基，

基團NRbRc，Rb選自氫原子及視情況經基團(C₂-C₆)炔基取代之基團(C₁-C₆)烷基且Rc係氫原子，或Rb及Rc與氮原子形成視情況經羥基取代之雜環烷基；

基團C(O)(C₁-C₆)烷基，及

烯基，其視情況經至少一個氟原子取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

6. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於p等於2且該兩個基團及/或原子R₂選自：

鹵素原子，及

基團-ORa，Ra選自：

氫原子，及

基團(C₁-C₆)烷基，其視情況經一或多個鹵素原子或經芳基取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

7. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於p等於2且該兩個基團及/或原子R₂選自：

氟原子，及

基團 -ORa，Ra 選自：

氫原子，及

基團 (C₁-C₆) 烷基，其視情況經一或多個氟原子或經苯基取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

8. 如請求項 1 或 2 之化合物，其特徵在於 R₁ 係苯基或吡啶基，其視情況經 (i) 原子 R₃ 或基團 R₃ 或 (ii) 經兩個原子及 / 或基團 R₃ 取代，則可能組合為：

兩個相同或不同的原子 R₃，

或原子 R₃ 與基團 R₃，

或兩個相同或不同的基團 R₃，

R₃ 選自羥基及 (C₁-C₆) 烷氧基，該等基團 (C₁-C₆) 烷氧基視情況經芳基或芳基烷基取代，該芳基或芳基烷基本身視情況經至少一個鹵素原子取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

9. 如請求項 1 或 2 之化合物，其特徵在於 R₁ 係苯基或吡啶基，其視情況經 (i) 原子 R₃ 或基團 R₃ 或 (ii) 經兩個原子及 / 或基團 R₃ 取代，則可能組合為：

兩個相同或不同的原子 R₃，

或原子 R₃ 與基團 R₃，

或兩個相同或不同的基團 R₃，

R₃ 選自羥基及 (C₁-C₆) 烷氧基，該等基團 (C₁-C₆) 烷氧基視情況經苯基取代，該苯基本身視情況經至少一個氟原子

取代；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

10. 如請求項1或2之化合物，其特徵在於其係：

化合物1：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物2：{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}乙腈；

化合物3：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-吡啶-4-基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮鹽酸鹽；

化合物4：3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-6-吡啶-4-基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物5：6-溴-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物6：6-溴-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物7：2-({3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}氧基)丙腈；

化合物8：2-{{3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}氧基}丙腈；

化合物9：({3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基}氧基)乙腈；

化合物10：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(四氫-2H-噻

喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 11：{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-噻喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}乙腈；

化合物 12：2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}丙腈；

化合物 13：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-羥基-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 14：{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1,1-二氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}乙腈；

化合物 15：2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}丙腈(異構體 1)；

化合物 16：2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}丙腈(異構體 2)；

化合物 17：{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}乙腈(異構體 1)；

化合物 18：{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(1-氧離子基四氫-2H-噻喃-4-基)-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫喹唑啉-6-基]氧基}乙腈(異構體 2)；

化合物 19：2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-

(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈甲烷(1:1)(對映異構體1)；

化合物 20：2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}丙腈甲烷(1:1)(對映異構體2)；

化合物 21：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(丙-2-炔-1-基氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 22：2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}-2-甲基丙腈；

化合物 23：2-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]氧基}-2-甲基丙醯胺；

化合物 24：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羥基乙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 25：6-(環丙基甲氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 26：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 27：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(3-羥基氮雜環丁-1-基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 28：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(丙-2-炔-1-基胺基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 29 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-甲脞 ;

化合物 30 : N-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}乙醯胺 ;

化合物 31 : 1-{[3-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氫喹啉-6-基]甲基}脲 ;

化合物 32 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (對映異構體 1) ;

化合物 33 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 (對映異構體 2) ;

化合物 34 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-碘-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;

化合物 35 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1-甲基丙-2-炔-1-基)胺基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;

化合物 36 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-丙氧基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;

化合物 37 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-甲基丙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮 ;

化合物 38 : 3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-甲基乙氧基)-1-

(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 39：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基乙基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 40：6-乙醯基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 41：6-(2,3-二羥基丙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 42：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羥基丙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 43：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基-1-甲基乙基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 44：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-乙烯基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 45：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(羥基甲基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 46：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(1-羥基-1-甲基丁-3-炔-1-基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 47：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-羥基乙基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 48：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1R)-2-羥基-1-甲基乙氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 49：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-乙氧基-1-(四氫-2H-

吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 50：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(2-氟乙氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 51：3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 52：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 53：6-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 54：3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-(3,3,3-三氟丙氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 55：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-{[(1R)-1-甲基丙基]氧基}-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 56：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-{[(1S)-1-甲基丙基]氧基}-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 57：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 58：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(1S)-2-氟-1-甲基乙氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 59：6-(2,2-二氟乙烯基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 60：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-(氟甲基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 61：3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-6-羥基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 62：6-(苄氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 63：6-(2,2-二氟乙氧基)-3-(3,4-二甲氧基苄基)-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 64：3-[4-(苄氧基)-3-甲氧基苄基]-6-[(1,3-二氟丙-2-基)氧基]-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 65：3-{4-[(3,4-二氟苄基)氧基]-3-甲氧基苄基}-6-[(1,3-二氟丙-2-基)氧基]-7-氟-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 66：3-(3,4-二甲氧基苄基)-6-硝基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 67：6-胺基-3-(3,4-二甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

化合物 68：6-[(1,3-二氟丙-2-基)氧基]-7-氟-3-(4-羥基-3-甲氧基苄基)-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮；

其呈鹼形式或酸加成鹽之形式。

11. 一種藥劑，其特徵在於其包含至少一種如請求項 1 至 10 中任一項之化合物、或該化合物與醫藥上可接受之酸之加成鹽。
12. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含至少一種如請求項

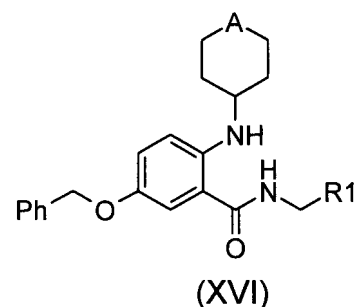
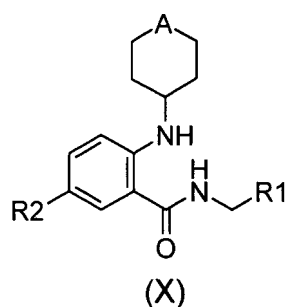
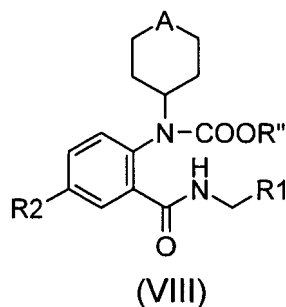
1至10中任一項之化合物、或該化合物與醫藥上可接受之酸之加成鹽、亦及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。

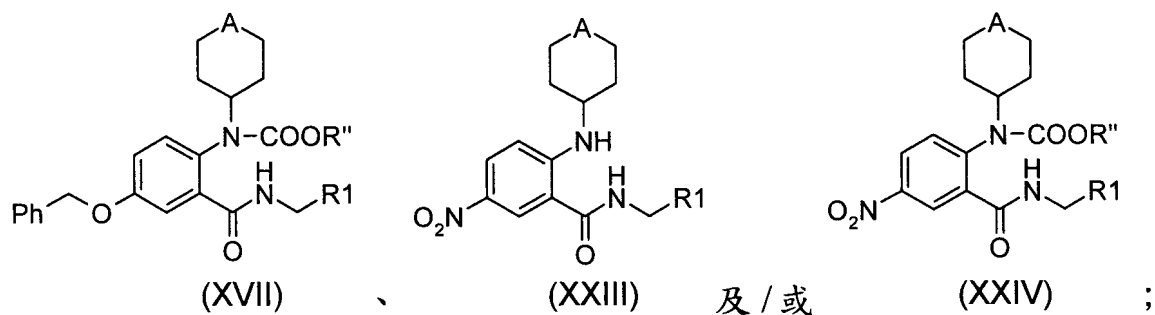
13. 一種至少一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其作為藥劑或用於製備藥劑。
14. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其作為藥劑或用於製備用於治療及/或預防至少一種炎症性或免疫炎症性疾病之藥劑。
15. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其作為藥劑或用於製備治療及/或預防以下疾病之藥劑：哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、過敏性鼻炎、過敏症、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、重症肌無力、異位性皮炎、牛皮癬、播散性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、糖尿病及多發性硬化。
16. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其作為藥劑或用於製備藥劑，該藥劑用於治療及/或預防移植後之移植排斥及/或免疫炎症性反應；用於治療及/或預防某些類型之癌症，例如骨肉瘤及腺癌；用於治療及/或預防骨疾病，例如骨質減少及骨質疏鬆；用於治療及/或預防急性腎功能不全；或用於治療及/或預防疼痛，尤其神經性疼痛及內臟痛。
17. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其作為藥劑或用於製備藥劑，該藥劑用於治療及/或預防至少一種心血管疾病及/或用於預防至少一種心血管疾病之發作。

18. 如請求項17之用途，其特徵在於該心血管疾病選自(i)冠心病、(ii)心肌病、(iii)心臟瓣膜病、(iv)心包膜病、(v)心律疾病及心臟傳導性疾病、及(vi)血管病。
19. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其作為藥劑或用於製備用於治療及/或預防以下疾病之藥劑：心肌梗塞發作、與心肌及/或骨骼肌再灌注損害相關之疾病、肺高壓、肝纖維化、血管成形術後在插入或未插入血管支架情況下的動脈再狹窄、動脈粥樣硬化及其諸如斑塊破裂、動脈瘤及冠心病等併發症、心功能不全、擴張型心臟病及病毒及/或細菌起源之心肌炎。
20. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其作為藥劑或用於製備藥劑，該藥劑用於治療及/或預防與中樞神經系統相關及/或與外周神經系統相關之病症。
21. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其作為藥劑或用於製備用於治療及/或預防精神病症及/或神經病症之藥劑。
22. 如請求項21之用途，其特徵在於(i)該精神病症選自焦慮、抑鬱、情緒障礙、失眠、譫妄症、強迫症、精神病、與精神分裂症有關之病症、過動兒童之注意力不足過動病症(ADHD)；與精神藥物使用相關之病症，尤其在藥物濫用及/或包括酒精依賴及/或尼古丁依賴在內的藥物依賴之情況下；偏頭痛、壓力、與心理起源之疾病有關之病症、恐慌發作、癲癇症、記憶病症；認知病症，尤其老年性癡呆；與阿茲海默氏病(Alzheimer's

disease)有關之病症；亦及注意或警戒病症、局部缺血、與頭顱損傷有關之病症、及與急性或慢性神經退化性疾病有關之病症，其包括舞蹈症及亨庭頓氏舞蹈症(Huntington's chorea)，且其特徵在於(ii)該神經病症可由運動異常或動作障礙來反映且其與選自以下之病狀相關：運動障礙、帕金森氏病(Parkinson's disease)、腦炎後帕金森氏症候群、多巴敏感性肌張力障礙(dopa-sensitive dystonia)、夏伊-德雷格症候群(Shy-Drager's syndrome)、週期性肢體運動障礙(PLMD)、睡眠中週期性肢體運動(PLMS)、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)及不寧腿症候群(RLS)。

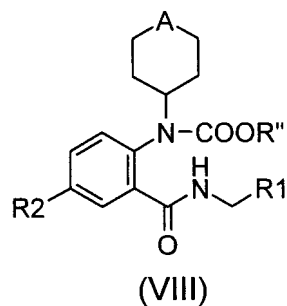
23. 一種如請求項1至10中任一項之化合物之用途，其作為藥劑或用於製備藥劑，該藥劑用於治療及/或預防與脊柱損傷相關的由運動異常或動作障礙反映之神經病症。
24. 一種合成如請求項1至10中任一項之化合物之方法，其特徵在於其使用下式之中間體：





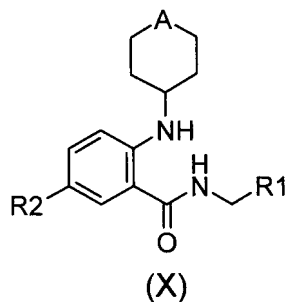
其中，A、R₁、R₂及R''係如根據請求項1至10中任一項所定義。

25. 一種下式之化合物，



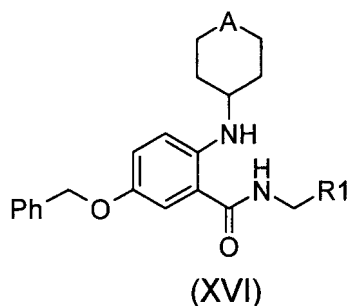
其特徵在於R₂及A係如請求項1中所定義且在於R''係基團(C₁-C₆)烷基或經取代之芳基。

26. 一種下式之化合物，



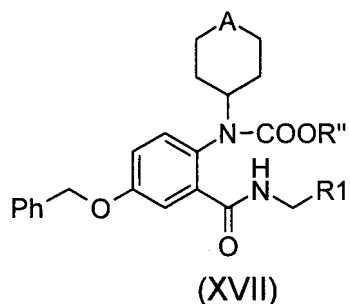
其特徵在於R₁、R₂及A係如請求項1中所定義。

27. 一種下式之化合物，



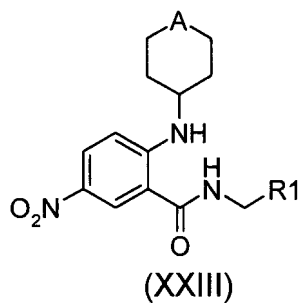
其特徵在於R1及A係如請求項1中所定義。

28. 一種下式之化合物，



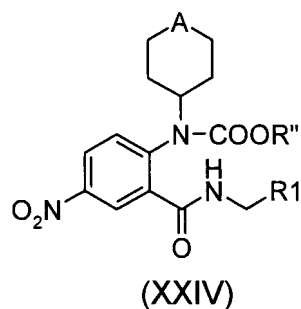
其特徵在於R1及A係如請求項1中所定義且R''係基團(C₁-C₆)烷基或經取代之芳基。

29. 一種下式之化合物，



其特徵在於R1及A係如請求項1中所定義。

30. 一種下式之化合物，



其特徵在於R1及A係如請求項1中所定義且R''係基團(C₁-C₆)烷基或經取代之芳基。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

