



(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 201006815 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123438

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P17/10 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/15 法國 0854794

(71)申請人：皮爾法伯製藥公司 (法國) PIERRE FABRE MEDICAMENT (FR)
法國

(72)發明人：洛伊 伊莎貝爾 LEROY, ISABELLE (FR)；都彭 帕莎拉吉 伊利莎白 DUPONT-PASSELAIGUE, ELISABETH (FR)；維拉力 卡倫尼 VALEILLE, KARINE (FR)；
瑞佛 葉弗斯 RIVAL, YVES (FR)；匠奎若 迪迪爾 JUNQUERO, DIDIER (FR)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 118 頁

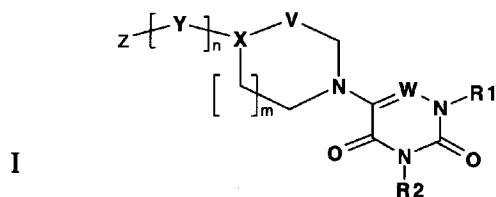
(54)名稱

三吡及尿嘧啶衍生物、其之製備及其於人類治療之應用

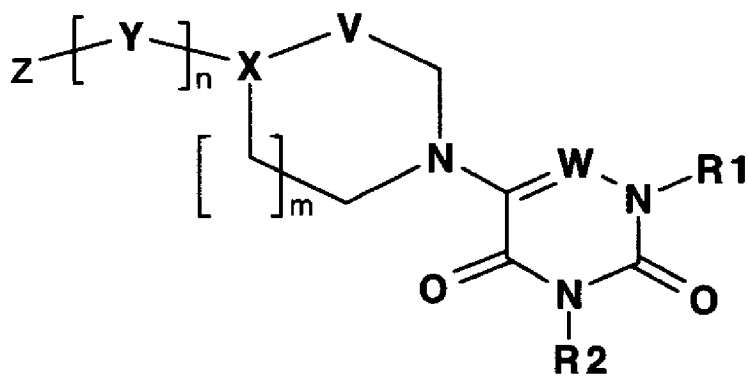
DERIVATIVES OF TRIAZINES AND URACILS, THEIR PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN HUMAN THERAPEUTICS

(57)摘要

本發明係有關於通式 I 之衍生物：



其中：-W 代表氮，-R₁ 代表：• 氫或支鏈或分支鏈 C₁-C₅ 烷基或，• 經，諸如三氟甲基、腈、羥基、C₁-C₃ 醇基、C₃-C₆ 烷氧烷氧基、吡嗪基、苯硫基、側氧基苯硫基、C₁-C₃ N-烷基胺甲醯基取代之 C₁-C₃ 烷，或 • 可選擇性經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈 C₁-C₄ 烷基、直鏈或分支鏈 C₁-C₃ 烷氧基取代之苯基或吡啶基或蔡基或苯硫基。• C₆ 2-側氧基環烷基，-R₂ 代表甲基或庚基，-m, n 等於 1，-V 代表 CH₂，-X-Y 代表-N(C=O)-、-CH-O-，-Z 代表經一或多個三氟甲基、鹵原子或直鏈 C₁-C₄ 烷基取代之苯基。



I



(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 201006815 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123438

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/04 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P17/10 (2006.01)

A61P17/06 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/15 法國 0854794

(71)申請人：皮爾法伯製藥公司 (法國) PIERRE FABRE MEDICAMENT (FR)
法國

(72)發明人：洛伊 伊莎貝爾 LEROY, ISABELLE (FR)；都彭 帕莎拉吉 伊利莎白 DUPONT-PASSELAIGUE, ELISABETH (FR)；維拉力 卡倫尼 VALEILLE, KARINE (FR)；
瑞佛 葉弗斯 RIVAL, YVES (FR)；匠奎若 迪迪爾 JUNQUERO, DIDIER (FR)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 118 頁

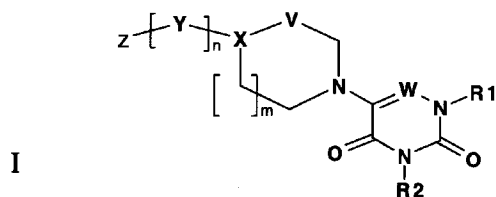
(54)名稱

三吡及尿嘧啶衍生物、其之製備及其於人類治療之應用

DERIVATIVES OF TRIAZINES AND URACILS, THEIR PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN HUMAN THERAPEUTICS

(57)摘要

本發明係有關於通式 I 之衍生物：



其中：-W 代表氮，-R₁ 代表：• 氫或支鏈或分支鏈 C₁-C₅ 烷基或，• 經，諸如三氟甲基、腈、羥基、C₁-C₃ 醇基、C₃-C₆ 烷氧烷氧基、吡啶基、苯硫基、側氧基苯硫基、C₁-C₃ N-烷基胺甲醯基取代之 C₁-C₃ 烷，或 • 可選擇性經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈 C₁-C₄ 烷基、直鏈或分支鏈 C₁-C₃ 烷氧基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基。• C₆ 2-側氧基環烷基，-R₂ 代表甲基或庚基，-m, n 等於 1，-V 代表 CH₂，-X-Y 代表-N(C=O)-、-CH-O-，-Z 代表經一或多個三氟甲基、鹵原子或直鏈 C₁-C₄ 烷基取代之苯基。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明之目標為可抑制SCD-1酶活性之三吡啶及尿嘧啶衍生物及其於人類治療之應用。

【先前技術】

發明背景

代謝症候群為對胰島素之外周抗性增加的結果，且其特徵為肥胖症、對葡萄糖之耐受不良、與動脈性高血壓及血管炎症有關之特定血脂異常。這些多危險因素的結合會引起血栓性發作之起端的粥瘤性病變，並導致周圍性、冠狀、腦血管及動脈的疾病(Grundy, S.M. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov* 5, 295-309 (2006))。

在轉錄因子SREBP_{1C}控制下，硬脂醯基-輔酶A去飽和酶-1(SCD-1)，亦稱為 $\Delta 9$ -去飽和酶，為可限制單不飽和脂肪酸之合成的酶(Miyazaki, M., Kim, Y.C., Ntambi, J.M.體內硬脂醯基-輔酶A去飽和酶-1基因破裂的小鼠之生成脂肪的飲食顯示用於三酸甘油酯合成之內源性單不飽和脂肪酸的迫切需求(A lipogenic diet in mice with a disruption of the stearoyl-CoA desaturase-1 gene reveals a stringent requirement of endogenous monounsaturated fatty acids for triglyceride synthesis). *J Lipid Res* 42, 1018-1024 (2001))。小鼠體內該SCD-1基因之無效使其對遺傳性肥胖或藉飲食而

引發之肥胖具抗性；瘦體素(leptin)對能量耗費之增加、減重及胰島素之敏感性之周圍性影響與該SCD-1基因之表現性及酶催活性呈反比關係(Cohen, P., Miyazaki, M., Socci, N.D.等人，硬脂醯基-輔酶A去飽和酶-1在經瘦體素媒介之減重中之作用(Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss). *Science* 297, 240-243 (2002), Ntambi, J.M., Miyazaki, M., Stoeckl, J.P.等人，硬脂醯基-輔酶A去飽和酶-1機能之損失可保護小鼠免於肥胖(Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity). *Proc Natl Acad Sci* 99, 11482-11486 (2002), Biddinger, S.B., Miyazaki, M., Boucher, J.等人，瘦體素可藉與胰島素及硬脂醇調節元素結合蛋白質-1c無關之機制而抑制硬脂醯基-輔酶A去飽和酶1-(Leptin suppresses stearoyl-CoA desaturase-1 by mechanisms independent of insulin and sterol regulatory element-binding protein-1c), *Diabetes* 55, 2032-2041 (2006))

兒童之肥胖症發病機制中SCD-1之涉入係藉軟脂油酸之血漿濃度及腹部肥胖間之相互關係而強化(Okada, T., Furuhashi, N., Kuromori, Y.等，兒童體內之血漿軟脂油酸含量及肥胖症(Plasma palmitoleic acid content and obesity in children.)。 *Am J Clin Nutr* 82, 747-750 (2005))，肥胖成人的骨骼肌內，SCD-1之過度表現與脂肪酸的不當分配之結合會導致肝 β -氧化作用之抑制(Hulver, M.W., Berggren, J.R., Carper, M.J.等人，骨骼肌內增高之硬脂醯基-輔酶A去飽和

酶-1表現性為胖子體內之異常脂肪酸分配的主因(Elevated stearoyl-CoA desaturase-1 expression in skeletal muscle contributes to abnormal fatty acid partitioning in obese humans). *Cell Metab* 2, 251-261 (2005))。該血漿比率18:1/18:0(亦稱為“去飽和指數”)係以人類體內之SCD-1的生物標記顯示且與血漿之三酸甘油酯含量有關且與HDL之含量呈反比(Attie, A.D., Krauss, R.M., Gray-Keller, M.P.等人, 人類及小鼠高三酸甘油酯血症內之硬脂醯基輔酶A去飽和酶活性與血漿三酸甘油酯間的關係(Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia.) *J Lipid Res* 43, 1899-1907 (2002))。因此, SCD-1之抑制作用係以肥胖症、第2型肥胖症、及與代謝症候群有關之脂質病症之治療所選用的治療標靶顯示。

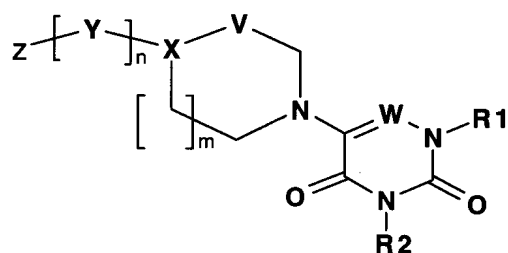
【發明內容】

發明概要

本發明該等化合物之特徵為其可抑制SCD-1酶之活性的性質、及其藥理。

本發明該等化合物相當於通式I。

本發明係有關於可作為SCD-1之活性之抑制劑的2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮及H-嘧啶-2,4-二酮之衍生物且其相當於通式I：



I

其中：

-W代表氮或CH，

- R_1 及 R_2 互相獨立代表：

- 氮或
- 直鏈或分支鏈 C_1 - C_7 烷基或烯基或
- 經以下基團取代之 C_1 - C_3 烷基；諸如
 - 三氟甲基、腈、羥基、 C_1 - C_3 醇基、 C_3 - C_6 烷氧烷氧基、吡啶基、苯硫基、側氧基苯硫基、 C_1 - C_3 N-烷基或N-二烷基胺甲鹽基或，
 - 苯基或芳鹽基或苄氧基或N-芳基胺甲鹽基(其中該苯基環可選擇性經一或多種基團(諸如直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基、硝基、鹵原子)取代)，
- 可選擇性經一或多種基團，諸如鹵素、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈分支鏈 C_1 - C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_3 烷氧基、苯基、 C_1 - C_3 N-單-或二-烷基胺甲鹽基、 C_1 - C_4 烷基羧鹽胺基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基。
- 可選擇性經苯基稠合之 C_5 - C_6 2-側氧基環烷基，

-m等於0或1

-V代表 CH_2 、 $CHCH_3$ 或 $C=O$

-當 $n=1$ 時

X-Y 代表 $-N-(C=O)-$ 、 $-N-CH_2-$ 、 $-CH-CH_2-$ 、 $-CH-O-$ 、 $-CH-(C=O)-$ ，

Z 代表可選擇性經一或多種三氟甲基、鹵素、直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷氧基取代之苯基，

-當 $n=0$ 時

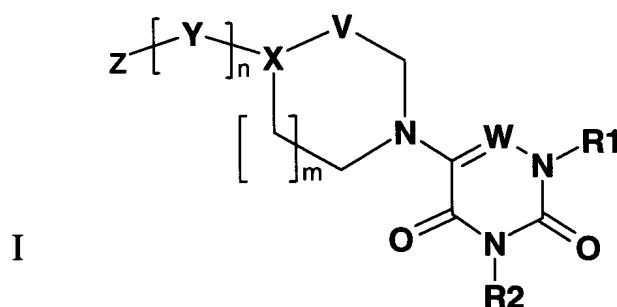
X 代表 N，

Z 代表其中芳香族基團可選擇性經一或多種三甲基、鹵素、直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷氧基、硝基取代之苯基或桂皮基或芳氧基羰基或 2-苯基乙醯基(其第 2 位置可選擇性經直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基取代)，

以及具有藥學上可接受鹼及酸之加成鹽、及具有不對稱碳之該等化合物的不同鏡像異構物、以及呈任何比例之其等的混合物，且其特別包括外消旋混合物。

本發明亦有關於 2H-[1,2,4] 三吡啶-3,5-二酮及 H-嘧啶-2,4-二酮之新穎衍生物、其之製備及其於人類治療之應用。

這些化合物相當於通式 I：



其中：

-W代表氮或CH

-R₁及R₂代表：

- 呈非並行方式之氮、或直鏈或分支鏈C₁-C₇烷基或烯基或，
- 經以下基團取代之C₁-C₃烷基：諸如
 - 三氟甲基、腈、羥基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₆烷氧烷氧基、吡啶基、苯硫基、側氧基苯硫基、C₁-C₃ N-烷基或N-二烷基胺甲鹽基或，
 - 苯基或芳鹽基或苄氧基或N-芳基胺甲鹽基(其中該苯基環可經一或多種基團，諸如直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、硝基、鹵原子取代)，
- 可經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、直鏈或分支鏈C₁-C₃烷氧基、苯基、C₁-C₃ N-單-或二-烷基胺甲鹽基、C₁-C₄烷基羧鹽胺基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基，
- 可選擇性經苯基稠合之C₅-C₆ 2-側氧芳環烷基，

-m等於0或1

-V代表CH₂、CHCH₃或C=O

-當n=1時

X-Y代表 -N-(C=O)-、-N-CH₂-、-CH-CH₂-、-CH-O-、
-CH-(C=O)-、

Z除了以下化合物：6-[4-(4-異丙基-苄基)-吡啶-1-

基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮及2,4-二甲基-6-[4-(3-三氟-甲基-苄基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮外，代表經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、直鏈或分支鏈C₁-C₃烷氧基取代之苯基

X代表N，

Z代表其中芳香族基團經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、直鏈或分支鏈C₁或C₃烷氧基、硝基取代之苯基或桂皮基或芳氧基羰基或2-苯基乙醯基(其第2位置可選擇性經直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基取代)，且其以下化合物除外：

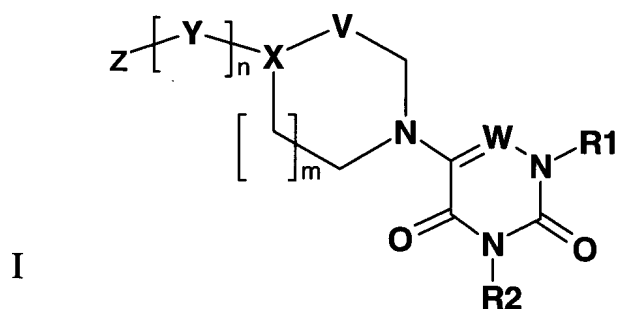
6-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

6-[4-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

6-[4-(2-氯-苯基)-吡啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮)

以及具有藥學上可接受鹼及酸之加成鹽、及具有不對稱碳之該等化合物的不同鏡像異構物、以及呈任何比例之其等的混合物，且其特別包括外消旋混合物。

本發明更特定地係有關於相當於通式I之2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮及H-嘧啶-2,4-二酮之衍生物：



其中：

-W代表氮或CH

-R₁及R₂代表：

- 氫(呈非並方式)或直鏈或支鏈C₁-C₇烷基或烯基，
- 經以下基團取代之C₁-C₃烷基：諸如
 - 三氟甲基、腈、羥基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₆烷氧烷氧基、吡啶基、苯硫基、側氧基苯硫基、C₁-C₃ N-烷基或N-二烷基胺甲醯基或，
 - 苯基或芳醯基或苄氧基或N-芳基胺甲醯基(其中該苯基環可經一或多種基團，諸如直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、硝基、鹵原子取代)，
- 可經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、直鏈或分支鏈C₁-C₃烷氧基、苯基、C₁-C₃ N-單-或二-烷基胺甲醯基、C₁-C₄烷基羧醯胺基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基，
- 可選擇性經苯基稠合之C₅-C₆ 2-側氧芳環烷基，

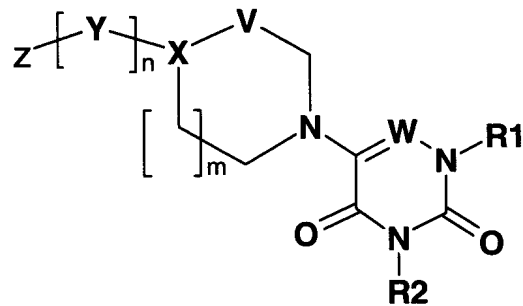
-m，n等於1

-V代表CH₂

-X-Y代表-N-(C=O)-、-CH-CH₂-、-CH-O-、-CH-(C=O)-、

-Z代表經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_3 烷氧基取代之苯基。

本發明又更特定地係有關於相當於通式I之2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮及H-嘓啶-2,4-二酮衍生物



其中：

-W代表氮或CH

- R_1 及 R_2 代表：

- 氫(呈非並行方式)或直鏈或分支鏈 C_1 - C_7 烷基或，
- 經以下基團，諸如三氟甲基、腈、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_6 烷氧烷氧基、吡啶基、側氧基苯硫基、 C_1 - C_3 N-烷基或N-二烷基胺甲鹽基取代之 C_1 - C_3 烷基，
- 可選擇性經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基硫基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 N-單-或二-烷基胺甲鹽基、 C_1 - C_4 烷基羧鹽胺基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基，
- 可選擇性經苯基稠合之 C_5 - C_6 2-側氧基環烷基，

-m, n等於1

-V代表 CH_2

-X-Y代表-N-(C=O)-、-CH-O-

-Z代表經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基取代之苯基。

本發明尤其係有關於相當於通式I之2H-[1,2,4]三吡
-3,5-二酮衍生物，其中：

-W代表氮，

-R₁代表：

- 氫或直鏈或分支鏈 C_1-C_5 烷基或，
- 經基團，諸如三氟甲基、腈、羥基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_3-C_6 烷氧烷氧基、吡啶基、側氧基苯硫基、 C_1-C_3 N-烷基胺甲鹽基取代 C_1-C_3 之烷基，
- 可選擇性經一或多種基團，諸如鹵素、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷氧基、苯基、 C_1-C_3 N-單-或二-烷基胺甲鹽基、 C_1-C_4 烷基羧鹽胺基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基，
- C_5-C_6 2-側氧基環烷基，

-R₂代表直鏈或分支鏈 C_1-C_7 烷基、且較佳為甲基，

-m，n等於1，

-V代表 CH_2 ，

-X-Y代表-N-(C=O)-、-CH-O-，

-Z代表經一或多種三氟甲基、鹵原子或直鏈 C_1-C_4 烷基取代之苯基。

本發明又更特定地係有關於相當於通式I之2H-[1,2,4]

三吡-3,5-二酮衍生物，其中：

-W代表氮，

-R₁代表：

- 氫或直鏈或分支鏈C₁-C₅烷基或，
- 經基團，諸如三氟甲基、腈、羥基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₆烷氧烷氧基、吡啶基、側氧基苯硫基、C₁-C₃ N-烷基胺甲鹽基取代C₁-C₃之烷基，
- 可經一或多種基團，諸如鹵原子、腈、直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、直鏈或分支鏈C₁-C₃烷氧基取代之苯基或吡啶基或苯硫基，
- C₆ 2-側氧基環烷基，

-R₂代表甲基或庚基，

-m，n等於1，

-V代表CH₂，

-X-Y代表-N-(C=O)-、-CH-O-，

-Z代表經一或多種三氟甲基、鹵原子或直鏈C₁-C₄烷基取代之苯基。

本發明係有關於通式I化合物，其特徵在其係選自：

- 4-庚基-2-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲鹽基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 2-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲鹽基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 4-甲基-2-(4,4,4-二氟-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲鹽基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

- 4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 2,4-二甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 2,4-二甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 3-{4-庚基-3,5-二侧氧基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-4,5-二氮-3H-[1,2,4]三唑-2-基}-丙腈
- 2-丁基-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- N-甲基-2-{4-甲基-3,5-二侧氧基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-4,5-二氮-3H-[1,2,4]三唑-2-基}-乙酰胺
- 2-(2-乙氧基-乙基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 2-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 4-甲基-2-(4-侧氧基-4-苯硫-2-基-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 3-{6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-4-甲基-3,5-二侧氧基-4,5-二氮-3H-[1,2,4]三唑-2-基}-丙腈
- 6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

- 6-[4-(2-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 6-[4-(2-氯-5-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 6-[4-(2-氯-5-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 2,4-二甲基-6-(4-邻-甲苯基氧基-哌啶-1-基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 6-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2-(3-甲基-丁基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 2,4-二甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
- 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

- 6-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 6-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 2-丁基-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-4-庚基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 4-甲基-2-鄰-甲苯基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 2-(4-氟-苯基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 4-甲基-2-吡啶-3-基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 4-甲基-2-苯硫-3-基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 4-{4-甲基-3,5-二側氧基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三唑-2-基}-苯甲腈
- 2-(2-甲氧基-苯基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 4-甲基-2-(2-側氧基-環己基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 2-[2-(2-乙氧基-乙氧基)-乙基]-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

• 2-(2-羥基-乙基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

【實施方式】

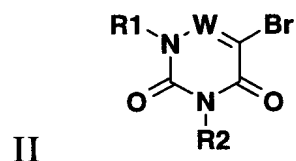
較佳實施例之詳細說明

合成法

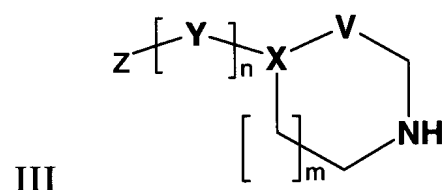
可藉使用下述合成方法或藉使用熟悉本項技藝者已知之合成方法而合成本發明該等化合物。

方法1

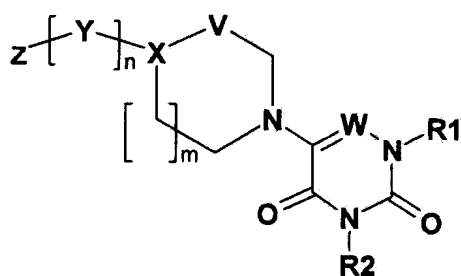
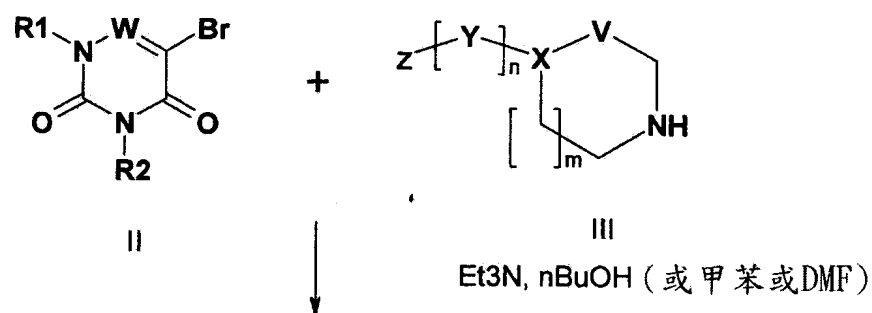
通式I化合物之合成法的特徵(圖解1)在通式II衍生物



其中W、R₁及R₂代表如先前通式I中所述之基團，係經通式III衍生物稠合



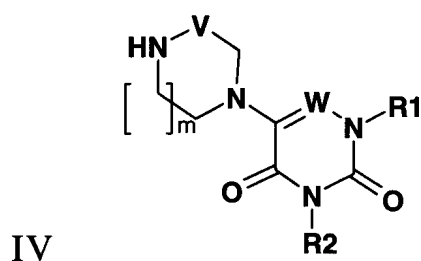
其中m、n、X、Y、V、及Z如先前通式I中所述。本反應可在鹼，諸如三乙胺存在下，在正-丁醇或甲苯或二甲基甲醯胺中進行；



圖解 1

方法 2

用於通式 I 化合物 (其中 X 代表氮) 之本合成法 (圖解 2) 的特徵在通式 IV 衍生物



其中 m 、 V 、 W 、 R_1 及 R_2 如先前通式 I 中所述，
係經通式 V 化合物稠合

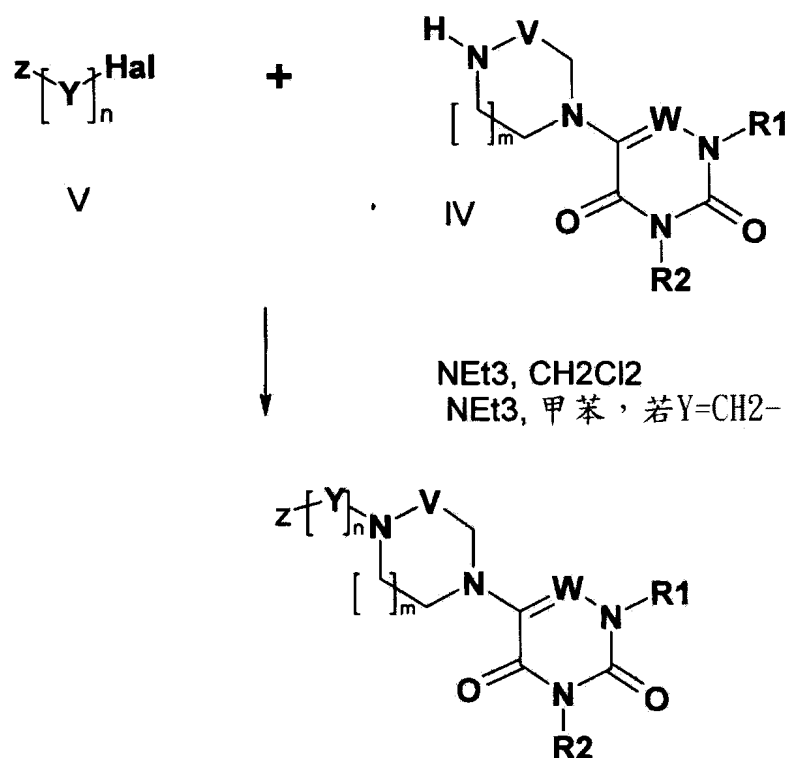


其中 Hal 代表鹵素，諸如 Cl、Br 或 I，

當 $n=1$ 時，Y 代表 $-(C=O)-$ 、 $-CH_2-$ ，且 Z 如先前通式 I 中所述，
且當 $n=0$ 時，Z 代表桂皮基或芳氧基羰基或 2-苯基乙基 (其

第2位置可選擇性經直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基取代)，其中該芳香族基團係經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、直鏈或分支鏈C₁-C₃烷氧基、硝基取代。

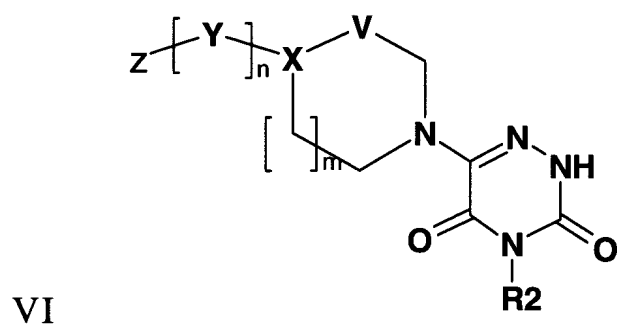
本反應可在三乙胺存在下，在二氯甲烷或甲苯(當Y為-CH₂-時)中進行。



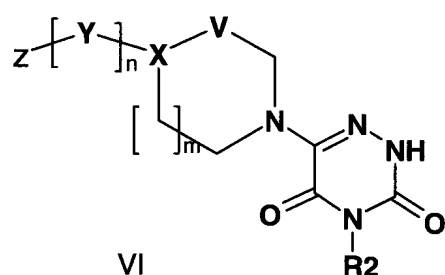
圖解2

方法3

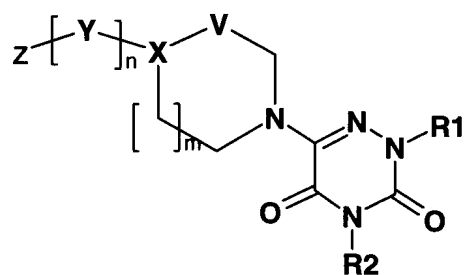
通式I化合物，其中W代表氮之合成法(圖解3)的特徵為在操作條件，諸如NaH或tBuOK，下在二甲基甲醯胺中藉通式R₁Hal鹵化衍生物，其中Hal代表鹵素，諸如Cl、Br或I，且R₁如先前在通式I中所述，而烷化根據合成法1(其中R₁代表氮)所獲得之化合物VI之第2位置中的氮



其中X、Y、V、Z、m、n及R₂如先前在式I中所述。



NaH, DMF, R₁Hal



圖解3

若必要，可根據一或多種選自萃取、過濾、矽凝膠層析法、製備性正或逆相HPLC、結晶反應之純化方法而純化該等中間及最終化合物。

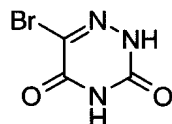
用於上述方法中之原料係市售或可輕易地由熟悉本項技藝者根據該文獻內所述之方法而取得。

以下實例闡明本發明且不會限制其範圍。

元素分析及質量與NMP光譜可確認該等化合物之結構。

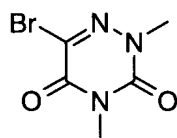
中間產物1：

a)6-溴-2h-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(1a)



於90°C下，在過溴化吡錠存在下將2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(20克，177毫莫耳)放入200毫升水中，費時4小時。然後以乙酸乙酯萃取反應介質並在MgSO₄上乾燥有機相。過濾並乾燥濃縮後，離析呈白色固體之1a(27克，產率=80%)。TLC矽凝膠60F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 90-10, R_f=0.32。

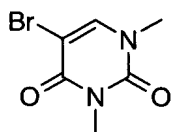
b)6-溴-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(1b)



於0°C在氮氣下，將11.8克(0.95毫莫耳)NaH(在石蠟中60%)放入250DMF懸浮液內。一滴滴倒入25.80克(135毫莫耳)中間產物1a經150毫升DMF稀釋之溶液。於室溫下放置該溶液，然後一滴滴倒入18.4毫升(296毫莫耳)甲基碘。攪拌一夜並乾燥濃縮該反應介質後，使所獲得殘留物經水溶解並經乙酸乙酯萃取。以鹽液清洗有機相，在硫酸鎂上乾燥，然後乾燥濃縮。使所獲得殘留物經醚萃取，晶化並離析第一餾份之晶體。乾燥濃縮濾液，然後在矽石上藉驟層分析法(庚烷-AcOEt: 50-50)而純化。藉此離析呈固體之中間產物1b(24克，產率81%)。

TLC矽凝膠60F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt: 80-20, $R_f=0.59$ 。

c) 5-溴-1,3-二甲基-1H-嘓啶-2,4-二酮(1c)

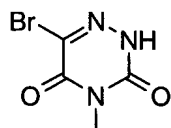


根據用於合成1b之操作程序，自5-溴-1H-嘓啶-2,4-二酮合成中間產物1c(固體，產率82%)。

TLC矽凝膠60F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 90-10, $R_f=0.8$ 。

中間產物2：

a) 6-溴-4-甲基-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(2a)

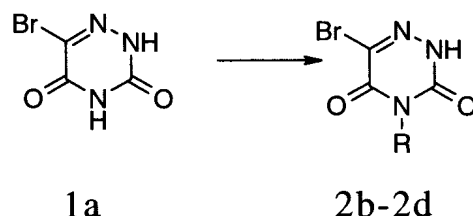


在回流下將20.3克(105.7毫莫耳)三嘓1a放入150毫升乙酸酐內，費時4.5小時。乾燥濃縮反應介質後，離析沈澱法，然後自醚再晶化：離析24.3克晶體(產率=98%)，在氮氣下將4.5克(114.2毫莫耳)NaH(在石蠟中60%)放入50毫升DMF中。一滴滴倒入先前離析之24.3克(103.8毫莫耳)晶體在150毫升DMF中之溶液。於室溫下攪拌該反應介質，費時45分鐘，然後添加7毫升(114.2毫莫耳)甲基碘，接著於室溫下持續攪拌21小時。乾燥濃縮後，使所獲得殘留物經水溶解並經乙酸乙酯萃取。在 MgSO_4 上乾燥後，蒸發有機相並在矽石上藉驟層分析法(CH_2Cl_2 -AcOEt: 90-10)而純化所獲得清澈油。離析22.9克晶體(產率=89%)，在0.6克對甲苯磺酸存在下將該等晶體放入300毫升乙醇中。在回流下加熱本混合物，費時4.5小時，然後乾燥濃縮。使殘留物經水溶解，然

後經乙酸乙酯萃取。乾燥並蒸發有機相後，離析呈固體之中間產物2a(17克，產率=89%)。

TLC矽凝膠60F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt: 90-10, $R_f=0.29$ 。

b) 中間產物2b-2d



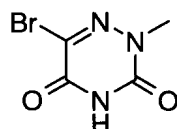
根據2a之合成法所述的操作程序，藉使用各種烷化劑RX而自1a合成2b-2d中間產物。

表1 中間產物2b-2d

RX	總產率	TLC	狀態	中間產物2b-2d
	76%	CH_2Cl_2 -AcOEt: 90-10 $R_f=0.45$	固體	2b: 6-溴-4-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	84%	EP-AcOEt: 70-30 $R_f=0.73$	固體	2c: 6-溴-4-庚基-2基-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	81%	EP-AcOEt: 50-50 $R_f=0.61$	固體	2d: 4-苄氧基甲基-6-溴-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

TLC: 矽凝膠60F 254 Merck, EP=石油醚

c) 6-溴-2-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(2e)



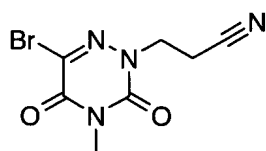
於室溫下將10克(88毫莫耳)2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮放入177毫升六甲基二矽氮烷中。添加17.7毫升(132毫莫耳)三甲基甲矽烷基氯化物。將該混合物加熱至125℃，費時2.5小時，然後於置於60℃下並添加55毫升(880毫莫耳)甲基

碘。於60°C下攪拌該介質，費時15小時。冷卻至0°C後，緩慢添加400毫升乙酸。在攪拌下留下該混合物，費時30分鐘。乾燥濃縮該反應介質後。在矽石上藉驟層分析法(CH₂Cl₂-MeOH：95-5)而純化所獲得殘留物。離析4.7克晶體(產率=43%)。在7.6高升溴(148.8毫莫耳)存在下，將4.7克(37.2毫莫耳)所獲得固體放入50毫升水中。將該介質加熱至60°C，費時14小時。然後緩慢將該反應介質倒入已冷卻至0°C之Na₂SO₃ 10%溶液(pH高至7)上。接著使其經乙酸乙酯萃取並在MgSO₄上乾燥有機相。過濾並乾燥濃縮後，離析呈白色粉末之2e(6.6克，產率=85%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH：90-10, R_f=0.75。

中間產物3：

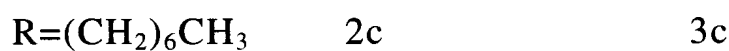
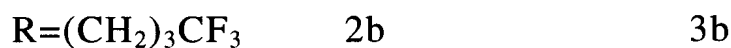
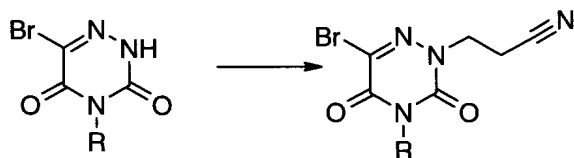
a)3-(6-溴-4-甲基-3,5-二側氧基-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡啶-2-基)-丙腈(3a)



在回流下將2.4克(11.6毫莫耳)三吡啶2a及7毫升(106毫莫耳)丙烯腈放入24毫升之吡啶及水(1/1)溶液中，費時3小時。濃縮後，使該反應介質經AcOEt萃取，然後在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮有機相。以醚清洗所獲得固體後，獲得2.8克中間產物3a(產率=93%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, 石油醚AcOEt：70-30, R_f=0.18。

b)中間產物3b及3c：



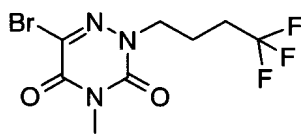
分別根據3a之合成法所述的操作程序而自中間產物2b及2c合成中間產物3b及3c。

開始合成例	產率	TLC	狀態	中間產物3b-3c
2b	91%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0.34	固體	3b:3-[6-溴-3,5-二側氧基-4-(4,4,4-三氟-丁基)-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基]-丙腈
2c	95%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt:70-30 Rf=0.51	固體	3c:3-(6-溴-4-庚基-3,5-二側氧基-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基)-丙腈

TLC：矽凝膠60 F 254 Merck，EP=石油醚

中間產物4：

a)6-溴-4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(4a)

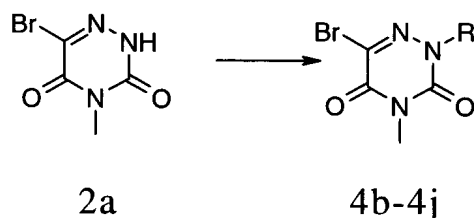


在氮氣下將0.85克(21.3毫莫耳)NaH(在石蠟中60%)放入10毫升DMF中。一滴滴倒入4克(19.4毫莫耳)中間產物2a在40毫升DMF中之溶液。於室溫下攪拌該反應介質，費時1小時，然後一滴滴添加5克(21.3毫莫耳)1,1,1-三氟-4-碘-丁烷，並於室溫下持續攪拌3小時。乾燥濃縮後，使所獲得殘留物經水溶解並經乙酸乙酯萃取。在MgSO₄上乾燥後，蒸發有機相並在矽石上藉驟層分析法(石油醚-AcOEt：80-20)

而純化所獲得油。離析相當於化合物4a之晶體(5-3克，產率87%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck，石油醚AcOEt：70-30，Rf=0.58。

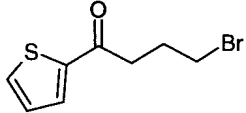
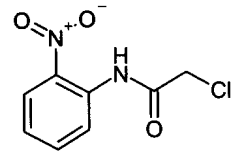
b) 中間產物4b-4j



根據4a之合成法所述的操作程序，藉使用各種烷化劑RX而自2a合成中間產物4b-4j。

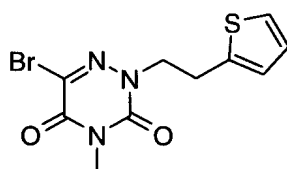
表3 中間產物4b-4j

RX	總產率	TLC	狀態	中間產物4b-4j
	88%	EP-AcOEt:50-50 Rf=0.37	固體	4b:2-(6-溴-4-甲基-3,5-二側氧基-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基甲基)-異吲哚-1,3-二酮
	90%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.82	固體	4c:6-溴-2-丁基-4-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	65%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 90-10 Rf=0.49	固體	4d:2-(6-溴-4-甲基-3,5-二側氧基-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基)-N-甲基-乙醯胺
	80%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.76	油	4e:6-溴-2-(2-乙氧基-乙基)-4-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	54%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.72	固體	4f:6-溴-2-[2-(1H-吲哚-3-基)-乙基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	86%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.79	油	4g:6-溴-4-甲基-2-(3-甲基-丁基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	42%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.61	固體	4h:6-溴-4-甲基-2-[2-(2-硝基-苯基)-2-側氧基-乙基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

	43%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.49	固體	4i:6-溴-4-甲基-2-(4-側氧基-4-苯硫-2-基-丁基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	79%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.58	固體	4j:2-(6-溴-4-甲基-3,5-二側氧基-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基)-N-(2-硝基-苯基)-乙醯胺

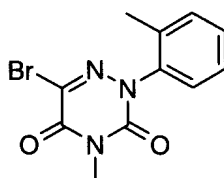
TLC：矽凝膠60 F 254 Merck，EP=石油醚

c)6-溴-4-甲基-2-(2-苯硫-2-基-乙基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(4k)



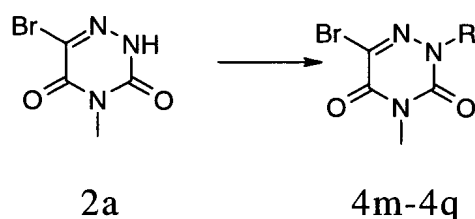
在0.24毫升(2.14毫莫耳)2-苯硫-2-基-乙醇、0.16克(2.33毫莫耳)三苯基膦存在下，將0.4克(1.94毫莫耳)中間產物2a放入4毫升THF內。於0°C下，一滴滴添加0.52毫升(2.33毫莫耳)DEAD在甲苯中之溶液。於70°C下加熱該反應混合物，費時7小時。濃縮後，使所獲得殘留物經乙酸乙酯萃取並經水清洗。在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮有機相。在矽石上藉驟層分析法(CH₂Cl₂/MeOH，梯度100/0至97/3，費時30分鐘)而純化所獲得殘留物。獲得相當於化合物4k之晶體(0.48克，產率：79%)。

d)6-溴-4-甲基-2-鄰-甲苯基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(4l)



在0.4毫升(4.85毫莫耳)吡啶、0.66克(4.85毫莫耳)鄰-甲基二羥基硼酸、0.66克(3.64毫莫耳)乙酸銅存在下，將0.5克(2.43毫莫耳)中間產物2a放入50毫升CH₂Cl₂內。於室溫下攪拌該反應介質，費時24小時，然後在賽力特矽藻土(celite)上過濾。先後以水及0.01N鹽酸清洗濾液。在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮有機相。以二乙醚清洗所獲得殘留物後，離析相當於化合物4l之白色固體(0.54克，產率75%)。

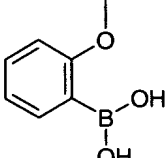
e) 中間產物4m-4q



根據4l之合成法所述的操作程序，藉使用各種二羥基硼酸RB(OH)₂而自2a合成中間產物4m-4q。

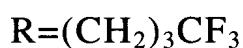
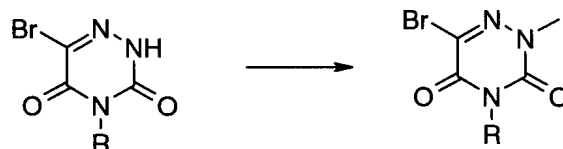
表4：中間產物4m-4q

RB(OH) ₂	產率	TLC	狀態	中間產物4m-4q
	93%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 90-10 Rf=0.61	固體	4m:6-溴-2-(4-氟-苯基)-4-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	62%	EP-AcOEt: 5-5 Rf=0.2	固體	4n:6-溴-4-甲基-2-吡啶-3-基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	62%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.62	固體	4o:6-溴-4-甲基-2-苯硫-3-基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
	74%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.48	固體	4p:4-(6-溴-4-甲基-3,5-二側氧基-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基)-苯甲腈

	38%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 Rf=0.56	solid	4q:6-溴-2-(2-甲氧基-苯基)-4-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
---	-----	--	-------	--

TLC：矽凝膠60 F 254 Merck，EP=石油醚

中間產物5



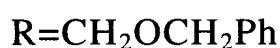
2b

5a



2c

5b



2d

5c

根據4a之合成法所述的操作程序，藉使用碘甲烷作為烷化劑而自2b-2d分別合成中間產物5a-5c。

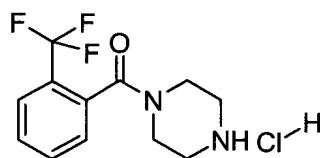
表5：中間產物5a-5c

起始合成例	產率	TLC	狀態	中間產物5a-5b
2b	91%	EP-AcOEt:70-30 Rf=0.61	固體	5a:6-溴-2-甲基-4-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
2c	92%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.65	油	5b:6-溴-4-庚基-2-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮
2d	87%	EP-AcOEt: 80-20 Rf=0.49	固體	5c:4-苯氧基甲基-6-溴-2-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

TLC：矽凝膠60 F 254 Merck，EP=石油醚

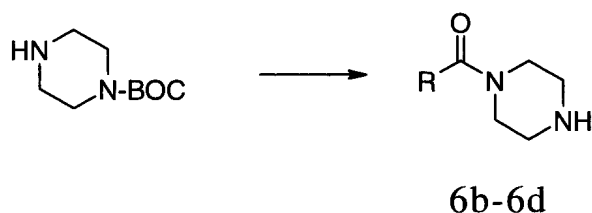
中間產物6

a) 吡啶-1-基(2-三氟甲基-苯基)-甲酮鹽酸鹽(6a)



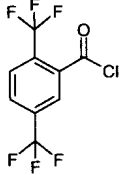
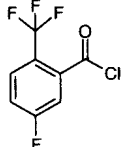
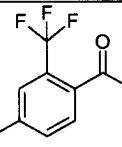
於0°C下在26毫升(186毫莫耳)三乙胺存在下，將23.44克(125毫莫耳)BOC-哌啶放入250毫升二氯甲烷內。一滴滴添加25克(119.8毫莫耳)2-三氟甲基-苯甲酰氯，於0°C下攪拌該反應介質，費時30分鐘，然後於室溫在攪拌下留下該反應介質，費時1小時30分。濃縮後，使所獲得殘留物經AcOEt萃取，經水清洗，然後經NaCl飽和之水清洗。在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮有機相。以石油醚清洗所獲得殘留物後，離析40.5克米黃色固體(產率=94%)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck，石油醚-AcOEt：50-50 R_f=0.4。於室溫在65毫升(877毫莫耳)三氟乙酸存在下，將所獲得固體放入100毫升二氯甲烷內，費時一小時。濃縮後，使所獲得殘留物經水溶解，然後藉添加NaHCO₃而使pH達7。先後以AcOEt及二氯甲烷萃取該介質。在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮有機相。使所獲得殘留物經EtOH萃取，藉添加2.3N HCl在異丙醇中之溶液而鹽化。藉添加醚而使該介質飽和，過濾所形成晶體。藉此離析呈白色粉末之中間產物4a(29.45克，產率88%)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂/MeOH 85/15, R_f=0.43。

b) 中間產物6b-6d



根據6a之合成法所述的操作程序，藉使用各種醯氯 RCOCl，但未進行用於鹽化該胺之最終步驟，而自 BOC 哌啶合成中間產物 6b-6d。

表6：中間產物 6b-6d

RCOCl	產率	TLC	狀態	中間產物 6b-6d
	91%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 R _f =0.02	油	6b:(2,5-雙-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基-甲酮
	77%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 95-5 R _f =0.02	油	6c:(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基-甲酮
	41%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 R _f =0.07	油	6d:(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基-甲酮

TLC：矽凝膠 60 F 254 Merck。

中間產物 7

a) 1-(2-三氟甲基-苄基)-哌啶 (7a)

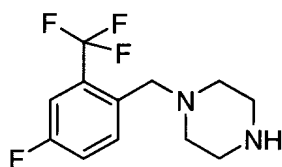


在 1 克 (4.2 毫莫耳) 1-溴甲基-2-三氟甲基-苯及 0.64 毫升 (4.6 毫莫耳) 二乙胺存在下，將 1.08 克 (12.5 毫莫耳) 哌啶放入 10 毫升甲苯內。於室溫下攪拌該反應介質，費時 30 分鐘，然後加熱至 110°C，費時 6 小時。乾燥濃縮後，使所獲得殘留經 AcOEt 萃取並經水清洗。在 MgSO₄ 上乾燥後，乾燥濃縮有機相，在矽石上藉驟層分析法 (CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH：90-9-1) 而純化所獲得殘留物。離析呈清澈油之中間產物

7a(0.7克，產率68%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 90-9-1, $R_f=0.27$ 。

b)1-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-哌啶(7b)

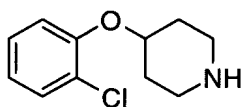


根據4a之合成法所述的操作程序，自1-溴甲基-4-氟-2-三氟甲基-苯合成中間產物7b(清澈油，產率70%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 95-5, $R_f=0.15$ 。

中間產物8

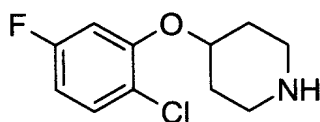
a)4-(2-氯-苯氧基)-哌啶(8a)



在5.5毫升(54.65毫莫耳)2-氯酚、15.6克(59.62毫莫耳)三苯基磷存在下，將10克(49.68毫莫耳)BOC-4-羥基-哌啶放入160毫升THF內。於 0°C 下，一滴滴添加20毫升(59.62毫莫耳)DEAD(在甲苯中55%溶液)。於 65°C 下加熱該反應介質，費時8小時，然後於室溫下攪拌16小時。濃縮後，使所獲得殘留物經醚萃取，經蘇打(soda)(1N)溶液清洗，然後經NaCl飽和之溶液清洗。在 MgSO_4 乾燥後，乾燥濃縮有機相，然後經石油醚- Et_2O 混合物(65-35)萃取以移除氧化三苯基磷。過濾後，濃縮濾液，在矽石上藉驟層分析法(石油醚- Et_2O ，梯度100-0至65-35，費時30分鐘)而純化所獲得殘留

物。獲得9.1克清澈油(產率59%)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt : 90-10, $R_f=0.75$ 。在8.67毫升(116.7毫莫耳)TFA存在下, 將該油放入80毫升二氯甲烷內, 並於室溫下攪拌本溶液, 費時24小時。濃縮該介質, 使所獲得殘留物經AcOEt萃取, 經蘇打(1N)溶液清洗, 然後經NaCl飽和之水清洗。在 MgSO_4 上乾燥後, 乾燥濃縮有機相。因此離析呈清澈油之中間產物8a(6.5克, 定量產率)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 90-9-1, $R_f=0.24$ 。

b)4-(2-氯-5-氟-二苯氧基)-哌啶(8b)

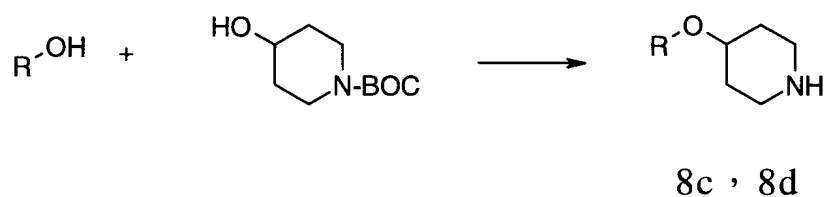


於 0°C 下將9克(44.7毫莫耳)BOC-4-羥基-哌啶放入30毫升二氯甲烷內。緩慢添加3.5毫升(44.7毫莫耳)甲磺醯氯及8毫升(58.1毫莫耳)三乙胺。於 0°C 下攪拌該反應混合物, 費時3小時, 然後在玻料(frit)上過濾。以水清洗濾液。在 MgSO_4 上乾燥後, 濃縮有機相。獲得12.48克油(定量產率)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH : 95-5, $R_f=0.60$ 。在0.50毫升(2.48毫莫耳)2-氯-5-氟酚及3克(4.78毫莫耳)碳酸鉀存在下, 將1.34克(4.78毫莫耳)該油放入5毫升DMF中。於 70°C 下攪拌本溶液, 費時24小時。濃縮該反應介質後, 藉驟層分析法(石油醚-AcOEt, 梯度100-0至85-15, 費時60分鐘)而純化所獲得殘留物。獲得0.84克清澈油(產率: 53%)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt : 95-5, $R_f=0.72$ 。在0.76毫升(10.2毫莫耳)TFA存在下, 將該油放入5毫升

CH₂Cl₂內。於室溫下攪拌該溶液，費時6小時。濃縮該反應介質後，使殘留物經AcOEt萃取，先後經蘇打(1N)溶液及經NaCl飽和之水清洗。在MgSO₄上乾燥有機相後，獲得呈清澈油之中間產物8b(0.4克，產率69%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f=0.19。

c) 中間產物8c及8d



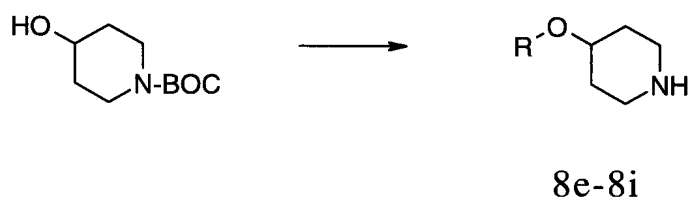
根據8a之合成法所述的操作程序，藉使用各種酚R-OH而合成中間產物8c及8d。

表7：中間產物8c-8d

ROH	產率	TLC	狀態	中間產物8c-8d
	65%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90-9-1 R _f =0.24	固體	8c:4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶
	71%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH-NH ₄ OH: 90-9-1 R _f =0.22	固體	8d:4-(4-氟-苯氧基)-哌啶

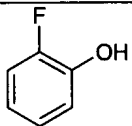
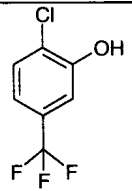
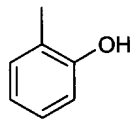
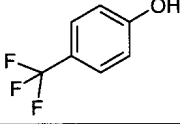
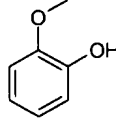
TLC：矽凝膠60 F 254 Merck。

d) 中間產物8e-8i



根據8b之合成法所述的操作程序，藉使用各種酚R-OH而合成中間產物8e-8i。

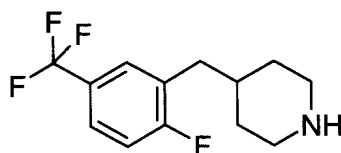
表8：中間產物8e-8i

ROH	產率	TLC	狀態	中間產物8e-8i
	48%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 90-10 Rf=0.14	油	8e:4-(2-氟-苯氧基)-哌啶
	38%	CH ₂ Cl ₂ -AcOEt: 90-10 Rf=0.18	油	8f:4-(2-氯-5-三氟甲基-苯氧基)-哌啶
	30%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.17	油	8g:4-鄰-甲苯基氧基-哌啶
	43%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.34	油	8h:4-(4-三氟甲基-苯氧基)-哌啶
	32%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 95-5 Rf=0.11	油	8i:4-(2-甲氧基-苯氧基)-哌啶

TLC：矽凝膠60 F 254 Merck。

中間產物9：

a)4-(2-氟-5-三氟甲基-苄基)-哌啶(9a)

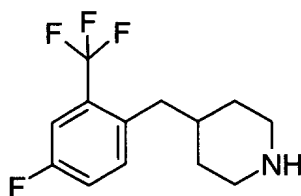


於150°C下在0.9毫升(5.36毫莫耳)亞磷酸三乙酯存在下，放入0.8克(3.1毫莫耳)2-溴甲基-1-氟-4-三氟-甲基苯。在矽石上藉層分析法(CH₂Cl₂-MeOH，梯度100-0至95-5，費時45分鐘)而純化該反應介質。獲得0.96克清澈油(定量產率)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH：95-5, Rf=0.75。於0°C在幾滴15-冠-5冠狀酸存在下，將該油放入10毫升THF中並添加0.15克(3.98毫莫耳)NaH(在石蠟中

60%)。於0°C下攪拌該反應介質，費時30分鐘，然後於0°C下添加0.55毫升(3.06毫莫耳)苄基-哌啶-4-酮。接著於室溫下攪拌該混合物，費時24小時，然後於0°C下倒入水中並經AcOEt萃取。先後以飽和NaHCO₃溶液及飽和NaCl溶液清洗有機相。在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮該等有機相。在矽石上藉驟層分析法(石油醚-AcOEt，梯度100-0至90-10，費時45分鐘)而純化所獲得殘留物。獲得0.64克清澈油(產率60%)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck石油醚：AcOEt：90-10, R_f：0,32。在5巴氬壓下，在0.12克炭載鈀存在下，將油放入5毫升MeOH中，並於室溫下攪拌本溶液，費時3天。在賽力特矽藻土上過濾後，濃縮該反應介質。在矽石上藉驟層分析法(CH₂Cl₂-MeOH，梯度100-0至90-10，費時30分鐘，然後CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH，梯度100-0至90-9-1)而純化所獲得殘留物。獲得呈清澈油之中間產物9a(0.30克，產率63%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：90-10, R_f=0.14。

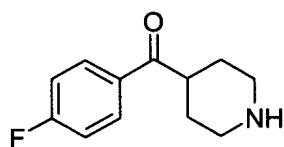
b)4-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-哌啶(9b)



根據9a之合成法所述的操作程序，自1-溴甲基-4-氟-2-三氟甲基苯合成中間產物9b(固體，產率11%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH：90-9-1, R_f=0.26。

中間產物10：(4-氟-苯基)-哌啶-4-基-甲酮(10)

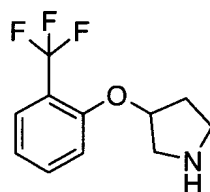


在40毫升乙酸酐存在下，放入6.4克(49.5毫莫耳)異六氫菸鹼酸。將該反應介質加熱至130℃，費時5小時，然後乾燥濃縮。經石油醚濕磨後，過濾所形成晶體。獲得7.79克固體(92%)。在0.92毫升(12.56毫莫耳)亞硫醯氯存在下，將0.5克(2.92毫莫耳)所獲得固體放入1毫升1,2-二氯乙烷中，並於室溫下攪拌該溶液，費時1小時。乾燥濃縮該介質，然後以2毫升1,2-二氯乙烷萃取殘留物。添加本溶液至0.90克(6.72毫莫耳)AlCl₃及1.29毫升(13.73毫莫耳)氟苯在1毫升1,2-二氯乙烷中之混合物內。將該溶液加熱至80℃，費時3小時。該溶液已返回室溫後，將其倒在冰水上，然後以二氯甲烷萃取該介質。在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮有機相，在矽石上藉驟層分析法(CH₂Cl₂-MeOH: 95-5)而純化所獲得殘留物。離析0.44克油(60%)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f=0.38。將所獲得油放入6毫升6N鹽酸內並將該混合物加熱至100℃，費時18小時。藉添加濃縮蘇打溶液而中和該介質並經乙酸乙酯萃取，在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮該等有機相。獲得如油之中間產物10(0.23克，62%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f=0.13。

中間產物11

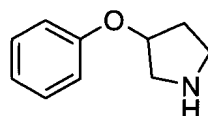
a)3-(2-三氟甲基-苯氧基)-吡咯啶(11a)



在0.71克(1.4毫莫耳)2-三氟甲基-酚及1.26克(4.8毫莫耳)三苯基膦存在下，將0.67毫升(4毫莫耳)1-苄基-吡咯啉-3-醇放入10毫升THF中。於0°C下，一滴滴添加2毫升(4.8毫莫耳)DEAD(在甲苯中40%溶液)。於65°C下加熱該反應介質，費時6小時，然後於室溫下攪拌16小時。濃縮後，使所獲得殘留物經醚萃取，並先後經蘇打(1N)溶液及NaCl溶液清洗。在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮有機相，然後使殘留物經石油醚-Et₂O(65-35)混合物萃取以移除氧化三苯基膦。過濾後，濃縮濾液，在矽石上藉驟層分析法(石油醚-Et₂O，梯度100-0至60-40，費時45分鐘)而純化所獲得殘留物。獲得1.06克清澈油(產率82%)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck，石油醚-Et₂O 65-35, R_f=0.18。於室溫在5巴氬壓下，在炭載鈀存在下，將該油放入10毫升乙醇/THF 50/50混合物中，費時18小時。在賽力特矽藻土上過濾該反應介質。乾燥濃縮濾液。在矽石上藉驟層分析法(CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 90-9-1)而純化所獲得殘留物。獲得如清澈油之中間產物11a(0.51克，產率83%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂/MeOH 90/10, R_f=0.13。

b)3-苯氧基-吡咯啉(1/6)

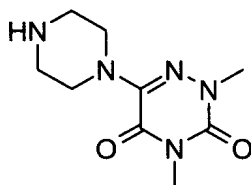


根據11a之合成法所述的操作程序，自酚合成中間產物11b(固體，產率24%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 90-10, $R_f=0.21$ 。

中間產物12

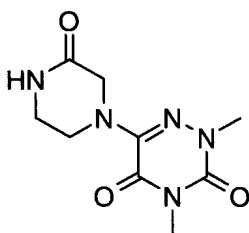
a)2,4-二甲基-6-哌啶-1-基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(12a)



於室溫下，在4.05克(18.4毫莫耳)中間產物1b存在下將4.75克(55.15毫莫耳)哌啶放入甲苯中，費時30分鐘。添加2.8毫升(20.1毫莫耳)三乙胺於110°C下加熱該混合物，費時18小時。濃縮該反應介質後，使所獲得殘留物經二氯甲烷萃取並經水清洗。在 MgSO_4 上乾燥後，乾燥濃縮有機相。藉驟層分析法(CH_2Cl_2 -MeOH: 60-40)而純化所獲得殘留物。獲得如白色粉末之中間產物12a(3.3克，產率：79%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 50-50, $R_f=0.4$ 。

b)2,4-二甲基-6-(3-側氧基-哌啶-1-基)-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(12b)

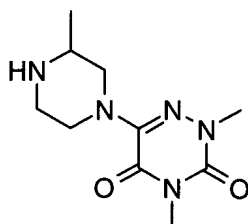


根據12a之合成法所述的操作程序，於120°C下，在正-

丁醇中費時24小時自哌啶-2-酮合成中間產物12b(固體，產率55%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 90-10, $R_f=0.44$ 。

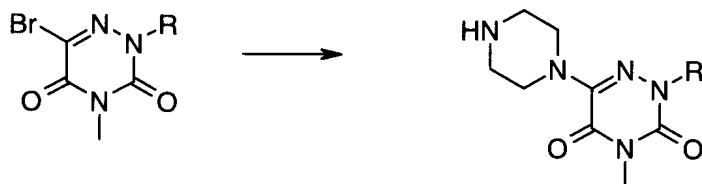
c) 2,4-二甲基-6-(3-甲基-哌啶-1-基)-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(12c)



根據12a之合成法所述的操作程序，自2-甲基-哌啶合成中間產物12c(固體，產率：58%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 90-10, $R_f=0.19$ 。

d) 中間產物12d-12f



$\text{R}=(\text{CH}_2)_3\text{CF}_3$	4a	12d
$\text{R}=(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	4c	12e
$\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	4g	12f

根據12a之合成法所述的操作程序，分別自中間產物4a、4c及4g合成中間產物12d-12f。

表9：中間產物12d-12f

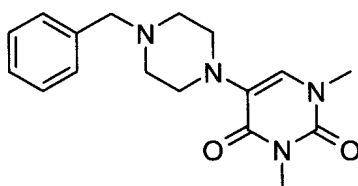
起始合成例	產率	TLC	狀態	中間產物12d-12f
4a	64%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 90-10 Rf=0.28	固體	12d:4-甲基-6-哌啶-1-基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
4c	88%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 90-10 Rf=0.18	固體	12e:2-丁基-4-甲基-6-哌啶-1-基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
4g	53%	CH ₂ Cl ₂ -MeOH: 90-10 Rf=0.27	油	12d:4-甲基-2-(3-甲基-丁基)-6-哌啶-1-基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

TLC：矽凝膠60 F 254 Merck

中間產物13

a)5-(4-苄基-哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-嘓啶-2,4-二酮

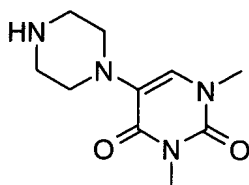
(13a)



於0℃下將9.6克(33.53毫莫耳)5-(4-苄基-哌啶-1-基)-1H-嘓啶-2,4-二酮放入10毫升二甲基甲醯胺中。一份一份地添加2.95克(73.56毫莫耳)氫化鈉(在石蠟中60%)。於0℃下攪拌該混合物，費時40分鐘。添加5毫升(80.5毫莫耳)甲基碘，於室溫下攪拌該介質，費時7小時。濃縮該反應介質後，使所獲得殘留物經AcOEt萃取經水清洗。在MgSO₄上乾燥後，濃縮有機相。以醚濕磨所獲得殘留物，然後藉過濾而離析沈澱物。獲得呈米黃色粉末之中間產物13a(4克，產率：38%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH：90-9-1, Rf=0.64。

b) 1,3-二甲基-5-哌啶-1-基-1H-嘓啶-2,4-二酮(13b)

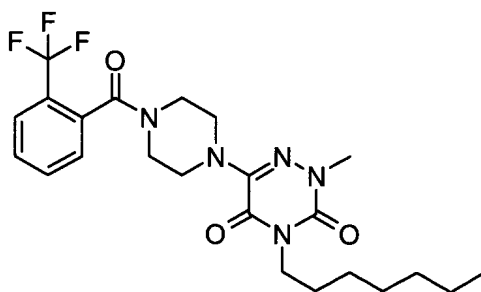


於室溫下，在1.3克鈹及130毫升甲酸存在下，將2.6克(8.26毫莫耳)化合物13a放入300毫升乙酸中，費時4小時。將該混合物加熱至100℃，費時2小時30分鐘。經10%蘇打溶液中中和後，以CHCl₃萃取該反應介質。先後以水及飽和NaCl溶液清洗有機相。在MgSO₄上乾燥後，濃縮該有機相。藉驟層分析法(CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH，梯度90-10-0至90-9-1，費時30分鐘)而純化所獲得殘留物。獲得如米黃色固體之中間產物13b(1.05克，產率：56%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH：90-9-1, R_f=0.07。

實例

實例1：4-庚基-2-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(1)



根據合成法1而製成化合物(1)：在0.55毫升(3.93毫莫耳)NEt₃存在下，將0.33克(1.12毫莫耳)衍生物6a及0.41克(1.35毫莫耳)三嘓5b放入10毫升丁醇-1中。於120℃下攪拌

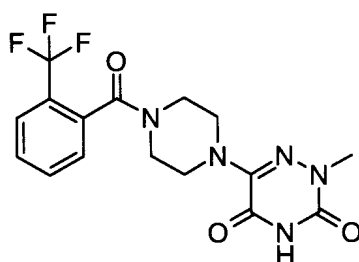
本混合物，費時24小時。濃縮該反應介質後，使所獲得殘留物經AcOEt萃取並先後經水及NaCl飽和的溶液清洗。在MgSO₄上乾燥後，濃縮有機相。在矽石上藉驟層分析法(石油醚-AcOEt：60-40)而純化所獲得殘留物。離析0.53克清澈油(產率：98%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, 石油醚-AcOEt：50-50, R_f=0.43。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.87 (t, 3H, J=6.57Hz) 1.21-1.38 (m, 8H), 1.57-1.66 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 4H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 4H), 3.82-3.95 (m, 3H), 3.98-4.05 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J=7.83Hz), 7.54 (t, 1H, J=8.08Hz) 7.62 (t, 1H, J=7.07Hz), 7.72 (d, 1H, J=7.33Hz).

MS (+ESI) m/z 482 (MH⁺)

實例2：2-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌咻-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(2)



根據合成法1，在甲苯中自三吡2e及中間產物6a製成化合物2(黃色粉末，產率：25%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, 石油醚-AcOEt：80-20, R_f=0.2。

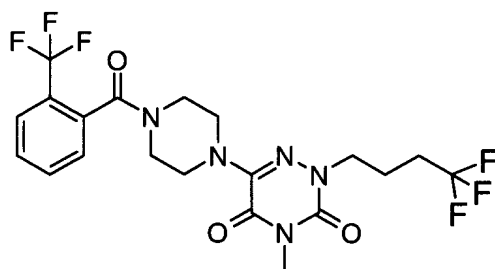
MP=146°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 3.24-3.42 (m, 4H), 3.42-3.52 (m, 4H), 3.52-3.61 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H),

7.35 (d, 1H, J=7.32Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.57Hz) 7.61 (t, 1H, J=7.57Hz), 7.72 (d, 1H, J=7.83Hz), 8.58 (s, 1H).

MS (+ESI) m/z 384 (MH⁺)

實例3：4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(3)



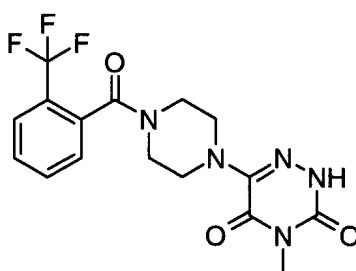
根據合成法1，在正-丁醇中自三唑4a及中間產物6a製成化合物3(油，產率：19%)。

TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f=0.28。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95-2.05 (m, 2H), 2.08-2.22, (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.95 (t, 2H, J=6.82Hz), 3.98-4.08 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J=7.83Hz), 7.55 (t, 1H, J=7.83Hz), 7.62 (t, 1H, J=7.83Hz), 7.73 (d, 1H, J=7.32Hz).

MS (+APCI) m/z 494 (MH⁺)

實例4：4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(4)



根據合成法1，在甲苯中自三吡2a及中間產物6a製成化合物4(固體，產率：27%)。

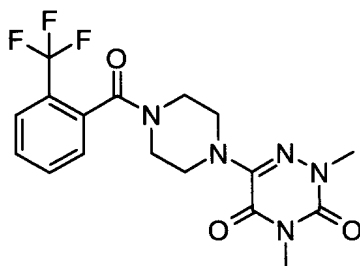
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 70-30, R_f=0.26。

MP=235°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.28-3.34 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.80-3.91 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J=7.58Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.83Hz) 7.62 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.72 (d, 1H, J=7.58Hz), 8.77 (s, 1H).

MS (+ESI) m/z 384 (MH⁺)

實例5：2,4-二甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(5)



根據合成法，在甲苯中自三吡1b及中間產物6a製成化合物5(固體，產率：55%)。

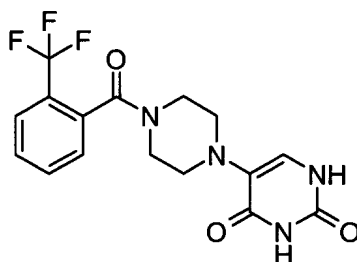
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, AcOEt: 100, R_f=0.37。

MP=76°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 3.26-3.33 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 3H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J=7.07Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.83Hz) 7.61 (t, 1H, J=7.83Hz), 7.73 (d, 1H, J=8.08Hz).

MS (+ESI) m/z 398 (MH⁺)

實例6：5-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-2,4-二酮(6)



根據合成法1，在二甲基甲醯胺中自5-溴-1H-嘧啶-2,4-二酮及中間產物6a製成化合物6(固體，產率：47%)。

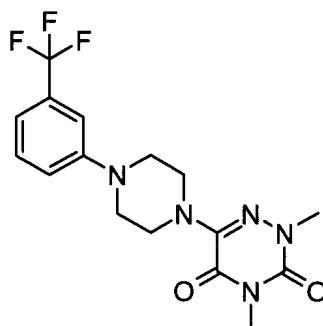
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH：90-10, R_f=0.3。

MP=285°C

¹H NMR (DMSO) ppm: 2.59-2.69 (m, 1H), 2.72-2.87 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J=7.07Hz), 7.66 (t, 1H, J=7.83Hz), 7.76 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.82 (d, 1H, J=7.58Hz), 10.53 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).

MS (+APCI) m/z 369 (MH⁺)

實例7：2,4-二甲基-6-[4-(3-三氟甲基-苯基)-哌嗪-1-基]-2H-[1,2,4]三嘧-3,5-二酮(7)



根據合成法1，在正-丁醇中自三嘧1b及1-(3-三氟甲基-

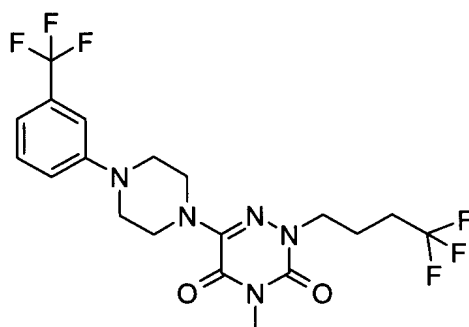
苯基)-哌啶製成化合物7(固體，產率：63%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f=0.78。

MP=163°C

MS (+ESI) m/z 370 (MH⁺)

實例8: 4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-6-[4-(3-三氟甲基-苯基)-
哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(8)

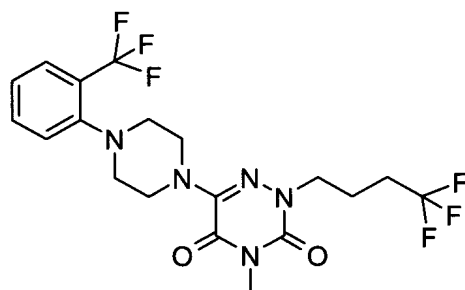


根據合成法1，在正-丁醇中自三唑4a及1-(3-三氟甲基-
苯基)-哌啶製成化合物8(油，產率：76%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 90-10, R_f=0.59。

MS (+ESI) m/z 466 (MH⁺)

實例9: 4-甲基-2-(4,4,4-三氟丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯基)-
哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(9)

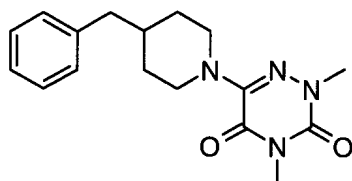


根據合成法1，在正-丁醇中自三唑4a及1-(2-三氟甲基-
苯基)-哌啶製成化合物9(固體，產率：82%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 90-10, R_f=0.54。

MS (+ESI) m/z 466 (MH⁺)

實例 10：6-(4-苄基-哌啶-1-基)-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(10)

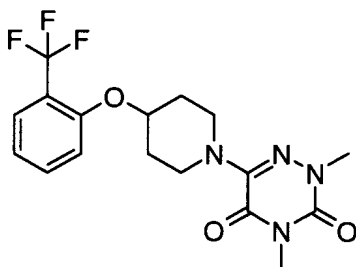


根據合成法 1，在正-丁醇中自三嘓 1b 及 4-苄基-哌啶製成化合物 10(油，產率：93%)。

TLC 矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.28。

MS (+ESI) m/z 315 (MH⁺)

實例 11：2,4-二甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(11)



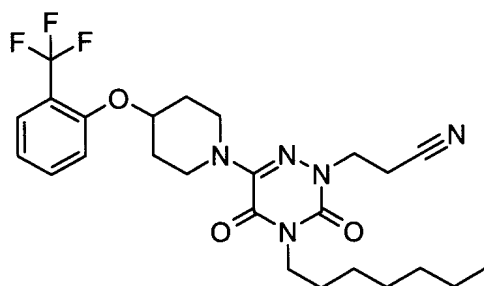
根據合成法 1，在正-丁醇中自三嘓 1b 及中間產物 8c 製成化合物 11(油，產率：56%)。

TLC 矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.27。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95-2.11 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.49-3.57 (m, 7H), 4.70 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, J=7.07Hz) 7.00 (d, 1H, J=7.07Hz), 7.47 (t, 1H, J=8.08Hz), 7.58 (d, 1H, J=7.58Hz).

MS (+ESI) m/z 385 (MH⁺)

實例 12：3-{4-庚基-3,5-二側氧基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基}-丙腈(12)

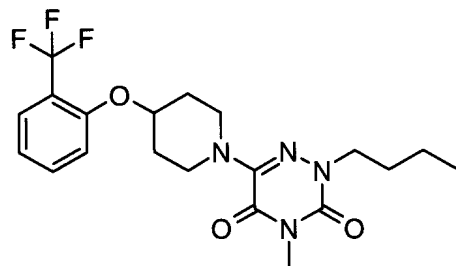


根據合成法 1，在正-丁醇中自三吡 3c 及中間產物 8c 製成化合物 12(油，產率：46%)。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 0.87 (t, 3H, $J=6.31\text{Hz}$), 1.24-1.36 (m, 8H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 4H), 2.80 (t, 2H, $J=7.83\text{Hz}$), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, $J=7.07\text{Hz}$), 4.18 (t, 2H, $J=6.57\text{Hz}$), 4.72 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.47 (t, 1H, $J=7.83\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=7.07\text{Hz}$).

MS (+ESI) m/z 508 (MH^+)

實例 13：2-丁基-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(13)



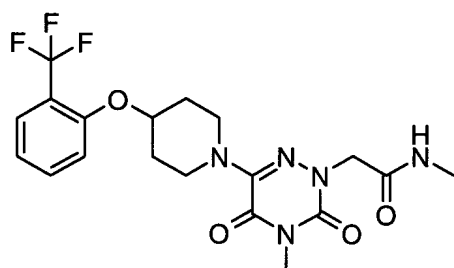
根據合成法 1，在正-丁醇中自三吡 4c 及中間產物 8c 製成化合物 13(油，產率：44%)。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 0.95 (t, 3H, $J=7.58\text{Hz}$), 1.31-1.41 (m, 2H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 4H), 3.35 (s, 3H),

3.47-3.55 (m, 4H), 3.89 (t, 2H, J=7.58Hz), 4.70 (m, 1H),
6.99 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.00 (d, 1H, J=7.32Hz), 7.47 (t, 1H,
J=8.08Hz), 7.58 (d, 1H, J=7.32Hz).

MS (+ESI) m/z 427 (MH⁺)

實例14：N-甲基-2-{4-甲基-3,5-二側氧基-6-[4-(2-三氟甲基-
苯氧基)-哌啶-1-基]-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三嘓-2-基}-乙醯胺
(14)



根據合成法1，在正-丁醇中自三嘓4d及中間產物8c製
成化合物14(油，產率：52%)。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.94-2.09 (m, 4H), 2.85 (d, 3H,
J=5.05Hz), 3.36 (s, 3H), 3.48-3.63 (m, 4H), 4.51 (s, 2H),
4.70 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, J=7.32Hz), 7.00 (t,
1H, J=6.82Hz), 7.47 (t, 1H, J=7.83Hz), 7.58 (d, 1H,
J=7.83Hz).

MS (+ESI) m/z 442 (MH⁺)

實例15：2-(2-乙氧基-乙基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧
基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(15)

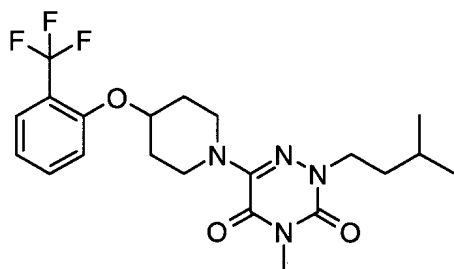
1. 在 1990 年 12 月 31 日以前，

— 1932, 1933, 1934, 1935, 1936, 1937, 1938, 1939, 1940, 1941, 1942, 1943, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948, 1949, 1950, 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956, 1957, 1958, 1959, 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965, 1966, 1967, 1968, 1969, 1970, 1971, 1972, 1973, 1974, 1975, 1976, 1977, 1978, 1979, 1980, 1981, 1982, 1983, 1984, 1985, 1986, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613,

1H, J=7.32Hz), 7.34 (d, 1H, J=8.08Hz), 7.48 (t, 1H, J=7.83Hz), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.99 (s br, 1H).

MS (+ESI) m/z 514 (MH⁺)

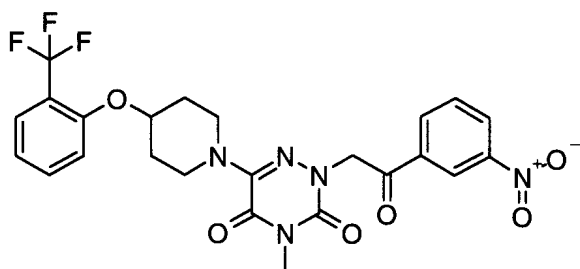
實例17: 4-甲基-2-(3-甲基-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(17)



根據合成法1，在正-丁醇中自三唑4g及中間產物8c製成化合物17(油，產率：42%)。

MS (+ESI) m/z 441 (MH⁺)

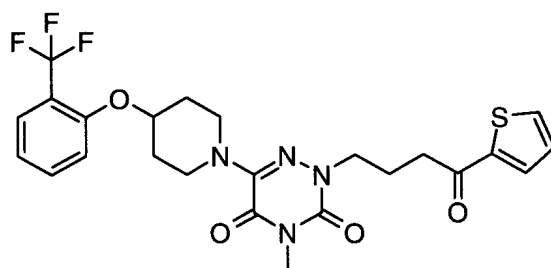
實例18: 4-甲基-2-[2-(3-硝基-苯基)-2-側氧基-乙基]-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(18)



根據合成法1，在正-丁醇中自三唑4h及中間產物8c製成化合物18(油，產率：32%)。

MS (+ESI) m/z 534 (MH⁺)

實例19: 4-甲基-2-(4-側氧基-4-苯硫-2-基-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(19)

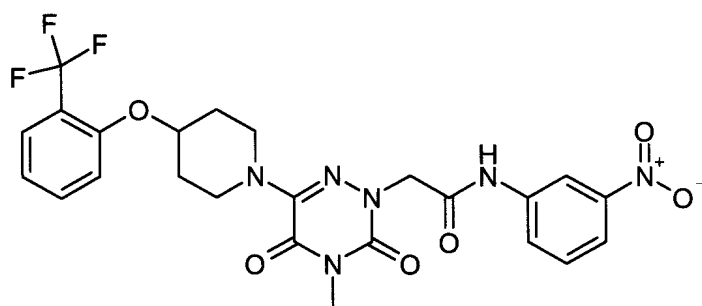


根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4i及中間產物8c製成化合物19(油，產率：51%)。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.91-2.07 (m, 4H), 2.21 (m, 2H, $J=6.82\text{Hz}$), 3.00 (t, 2H, $J=7.32\text{Hz}$), 3.31 (s, 3H), 3.42-3.54 (m, 4H), 4.01 (t, 2H, $J=6.31\text{Hz}$), 4.67 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=8.08\text{Hz}$), 6.99 (t, 1H, $J=7.59\text{Hz}$), 7.11 (m, 1H), 7.47 (t, 1H, $J=7.83\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=7.83\text{Hz}$), 7.61 (d, 1H, $J=5.30\text{Hz}$), 7.69 (m, 1H).

MS (+ESI) m/z 523 (MH^+)

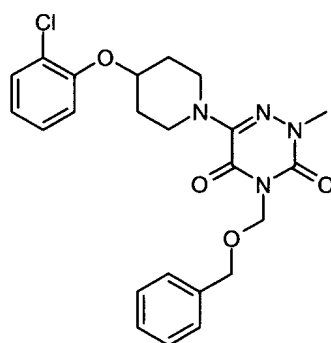
實例20：2-{4-甲基-3,5-二側氧基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基}-N-(3-硝基-苯基)-乙醯胺(20)



根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4j及中間產物8c製成化合物20(油，產率：67%)。

MS (+ESI) m/z 549 (MH^+)

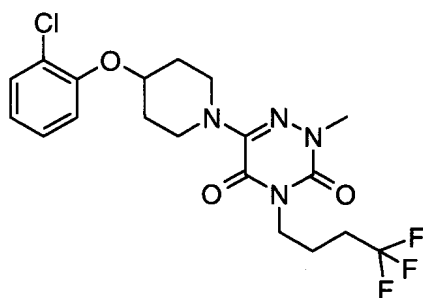
實例21：4-苄氧基甲基-6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-2-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(21)



根據合成法1，在正-丁醇中自三吡5c及中間產物8a製成化合物21(油，產率：60%)。

MS (+ESI) m/z 457 (MH⁺)

實例22：6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-2-甲基-4-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(22)

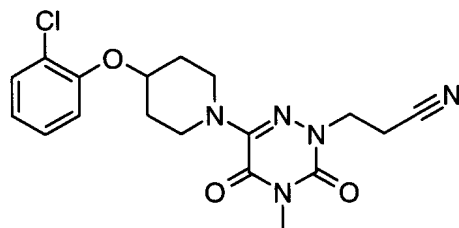


根據合成法1，在正-丁醇中自三吡5a及中間產物8a製成化合物22(油，產率：39%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.71。

MS (+APCI) m/z 447 (MH⁺)

實例23：3-{6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-4-甲基-3,5-二側氧基-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基}-丙腈(23)



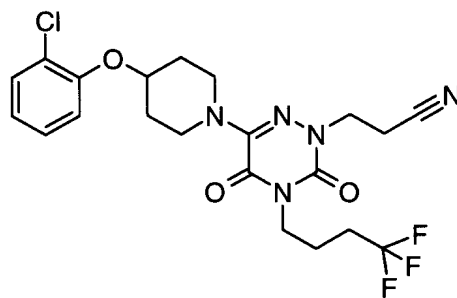
根據合成法1，在正-丁中自三吡3a及中間產物8a製成化合物23(油，產率：58%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck，石油醚-AcOEt：80-20，Rf=0.36。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.94-2.11 (m, 4H), 2.81 (t, 2H, $J=6.57\text{Hz}$), 3.36 (s, 3H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.64-3.73 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, $J=7.07\text{Hz}$), 4.56-4.63 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, $J=7.07\text{Hz}$), 6.97 (d, 1H, $J=8.33\text{Hz}$), 7.20 (t, 1H, $J=8.34\text{Hz}$), 7.38 (d, 1H, $J=7.32\text{Hz}$).

MS (+APCI) m/z 390 (MH^+)

實例24：3-[6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-3,5-二側氧基-4-(4,4,4-三氟-丁基)-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基]-丙腈
(24)

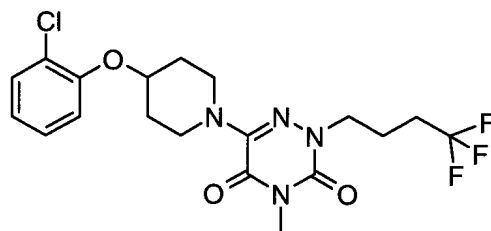


根據合成法1，在正-丁醇中自三吡3b及中間產物8a製成化合物24(油，產率：76%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck，石油醚-AcOEt：80-20，Rf=0.11。

MS (+APCI) m/z 486 (MH^+)

實例25：6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(25)



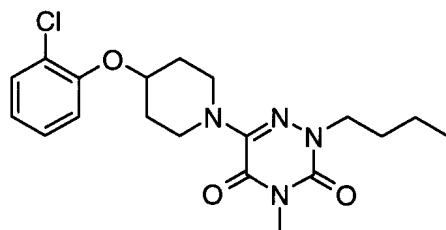
根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4a及中間產物8a製成化合物25(油，產率：77%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.69。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95-2.10 (m, 6H), 2.10-2.24 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.60-3.69 (m, 2H), 3.96 (t, 2H, J=7.32Hz), 4.56-4.62 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, J=7.58Hz), 6.97 (d, 1H, J=8.33Hz), 7.20 (t, 1H, J=8.33Hz), 7.38 (d, 1H, 7.83Hz).

MS (+APCI) m/z 447 (MH⁺)

實例26：2-丁基-6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(26)

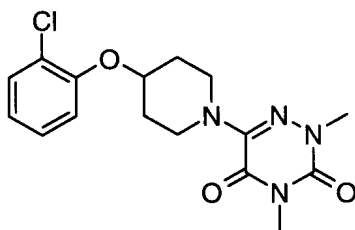


根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4c及中間產物8a製成化合物26(油，產率：44%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.62。

MS (+APCI) m/z 393 (MH⁺)

實例 27：6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(27)



根據合成法1，在正-丁醇中自三唑1b及中間產物8a製成化合物27(固體，產率：60%)。

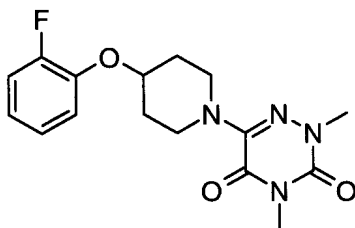
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.51。

F = 109°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.96-2.08 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.61-3.64 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.97 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.2 (t, 1H, J=7.8Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.88Hz).

MS (+ESI) m/z 351 (MH⁺)

實例 28：6-[4-(2-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(28)



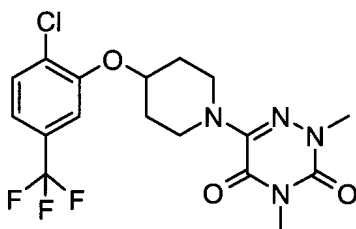
根據合成法1，在正-丁醇中自三唑1b及中間產物8c製成化合物28(油，產率：63%)。

TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt : 95-5, R_f=0.29。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.94-1.99 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 3.26-3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.99-7.12 (m, 3H).

MS (+ESI) m/z 335(MH⁺)

實例 29：6-[4-(2-氯-5-三氟甲基-苄氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(29)



根據合成法1，在正-丁醇中自三唑1b及中間產物8f製成化合物29(固體，產率：58%)。

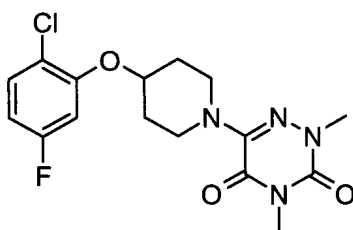
TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt : 95-5, R_f=0.44。

MD = 160°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.98-2.03 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, J=8.08Hz).

MS (+ESI) m/z 419(MH⁺)

實例 30：6-[4-(2-氯-5-氟-苄氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(30)



根據合成法1，在正-丁醇中自三吡1b及中間產物8b製成化合物30(固體，產率：77%)。

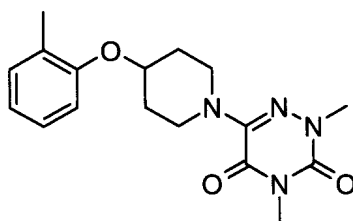
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.55。

MD = 168°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.99-2.11 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.61-3.3,67 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 6.62-6.72 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H).

MS (+ESI) m/z 369(MH⁺)

實例31：2,4-二甲基-6-(4-鄰-甲苯氧基-哌啶-1-基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(31)



根據合成法1，在正-丁醇中自三吡1b及中間產物8g製成化合物31(固體，產率：56%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.67。

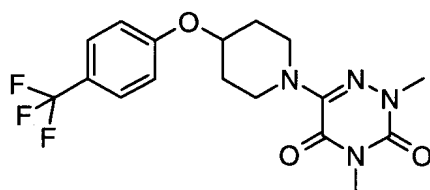
MD = 102°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.93-1.98 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.54 (s, 3H),

3.55-3.64 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H),
7.12-7.17 (m, 2H).

MS (+ESI) m/z 331(MH⁺)

實例 32：2,4-二甲基-6-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(32)

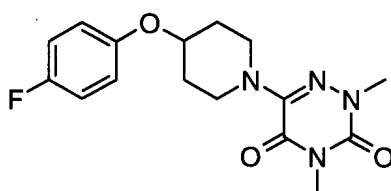


根據合成法 1，在正-丁醇中自三唑 1b 及中間產物 8h 製成化合物 32(油，產率：51%)。

TLC 矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f=0.49。

MS (+ESI) m/z 385 (MH⁺)

實例 33：6-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(33)



根據合成法 1，在正-丁醇中自三唑 1b 及中間產物 8d 製成化合物 33(固體，產率：35%)。

TLC 矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 90-10, R_f=0.35。

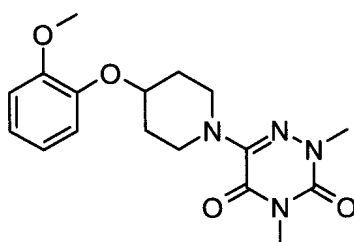
MD = 70°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.83-1.94 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 2H),
3.26-3.34 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.63-3.73 (m,
2H), 4.37-4.44 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.98 (t, 2H,

$J=8.08\text{Hz}$).

MS (+ESI) m/z 335 (MH⁺)

實例34：6-[4-(2-甲氧基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(34)



根據合成法1，在正-丁醇中自三唑1b及中間產物8i製成化合物34(固體，產率：77%)。

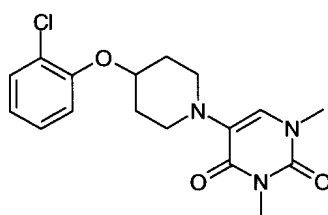
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.45。

MD=78°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.90-1.98 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.76-3.83 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.41-4.44 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H).

MS (+ESI) m/z 347(MH⁺)

實例35：5-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-1,3-二甲基-1H-嘓啶-2,4-二酮(35)

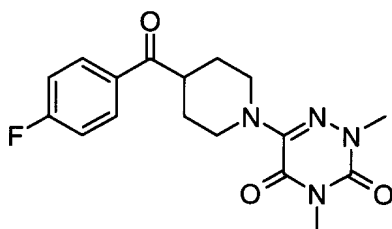


根據合成法1，在正-丁醇中自尿嘓啶1c及中間產物8a製成化合物35(油，產率：17%)。

TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH : 95-9-1, $R_f=0.25$ 。

MS (+ESI) m/z 350 (MH^+)

實例 36 : 6-[4-(4-氟-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(36)



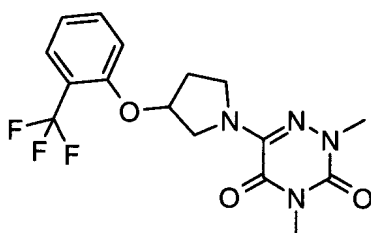
根據合成法 1，在正-丁醇中自三吡 1b 及中間產物 10 製成化合物 36(固體，產率：50%)。

TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 90-10, $R_f=0.78$ 。

MP = 129°C

MS (+ESI) m/z 347 (MH^+)

實例 37 : 2,4-二甲基-6-[3-(2-三氟甲基-苯氧基)-吡咯啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(37)



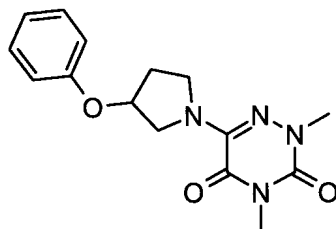
根據合成法 1，在正-丁醇中自三吡 1b 及中間產物 11a 製成化合物 37(固體，產率：60%)。

TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt : 90-10, $R_f=0.4$ 。

MP=84°C

MS (+ESI) m/z 371 (MH⁺)

實例38：2,4-二甲基-6-(3-苯氧基-吡咯啉-1-基)-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(38)



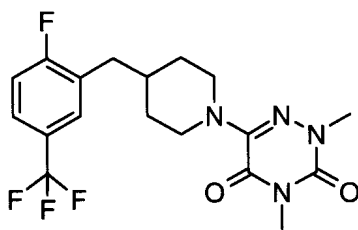
根據合成法1，在正-丁醇中自三吡1b及中間產物11b製成化合物38(固體，產率：72%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：90-10, R_f=0.4。

MP=80°C

MS (+ESI) m/z 303 (MH⁺)

實例39：6-[4-(2-氟-5-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(39)



根據合成法1，在正-丁醇中自三吡1b及中間產物9製成化合物39(油，產率：78%)。

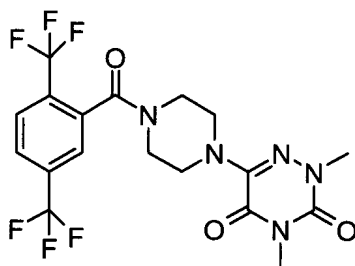
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.46。

MP=116°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.39-1.47 (m, 2H), 1.66-1.71 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.52 (s,

3H), 4.05 (d, 2H, J= 12.76Hz), 7.13 (t, 1H, J= 8.90Hz), 7.43 (d, 1H, J= 6.48Hz), 7.45-7.48 (m, 1H).

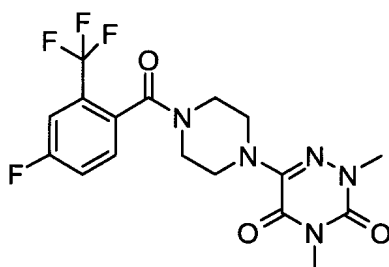
實例40：6-[4-(2,5-雙-三氟甲基-苯甲醯基)-哌咻-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(40)



根據合成法2製成化合物40：於0℃下，在0.15毫升(1.08毫莫耳)NEt₃存在下，放入0.16克(0.72毫莫耳)衍生物12a。添加0.2克(0.72毫莫耳)2,5-雙-三氟甲基-苯甲醯氯。於0℃下攪拌本混合物，費時15分鐘，然後於室溫下攪拌1小時。使該介質經水溶解並經CH₂Cl₂萃取。在MgSO₄上乾燥後，濃縮有機相。在矽石上藉驟層分析法(CH₂Cl₂-AcOEt：90-10)而純化所獲得殘留物。離析0.24克白色晶體(產率：71%)。TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.19。MP=90℃

MS (+ESI) m/z 466 (MH⁺)

實例41：6-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌咻-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(41)



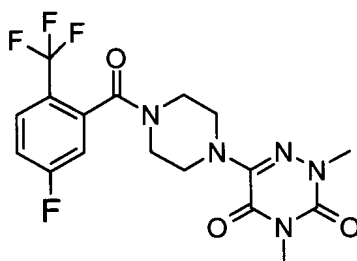
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自4-氟-2-三氟甲基-苯甲醯氯及中間產物12a製成化合物41(固體，產率：61%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt : 95-5, R_f=0.23。

MP=128°C

MS (+ESI) m/z 416 (MH⁺)

實例42：6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌咩-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三咩-3,5-二酮(42)



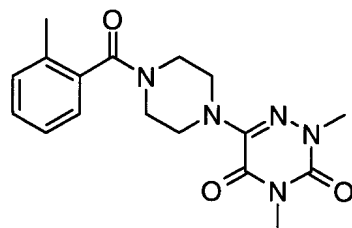
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自5-氟-2-三氟甲基-苯甲醯氯及中間產物12a製成化合物42(固體，產率：86%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt : 95-5, R_f=0.10。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 3.32 (s br, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 4H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, J=8.08Hz), 7.23 (t, 1H, J=8.34Hz), 7.74 (dd, 1H, J=8.59Hz and J=5.30Hz).

MS (+ESI) m/z 416 (MH⁺)

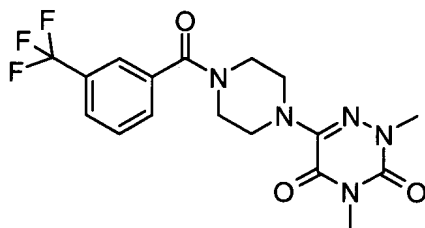
實例43：2,4-二甲基-6-[4-(2-甲基-苯甲醯基)-哌咩-1-基]-2H-[1,2,4]三咩-3,5-二酮(43)



在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自2-甲基-
 苯甲醯氯及中間產物12a製成化合物43(固體，產率：70%)。
 TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 70-30, R_f=0.30。
 MP=60°C

MS (+ESI) m/z 344 (MH⁺)

實例44：2,4-二甲基-6-[4-(3-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(44)

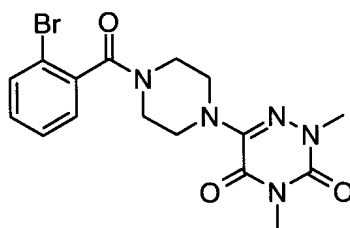


在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自3-三氟甲
 基-苯甲醯氯及中間產物12a製成化合物44(固體，產率：
 75%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 70-30, R_f=0.30。
 MP=92°C

MS (+APCI) m/z 398 (MH⁺)

實例45：6-[4-(2-溴-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-
 -2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(45)



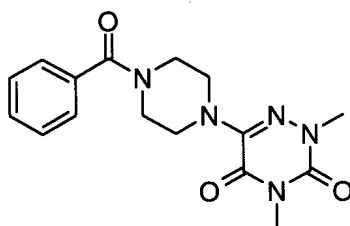
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自2-溴-苯甲醯氯及中間產物12a製成化合物45(固體，產率：87%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 70-30, R_f=0.30。

MP=119°C

MS (+APCI) m/z 408 (MH⁺)

實例46：6-(4-苯甲醯基-哌咍-1-基)-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三咍-3,5-二酮(46)



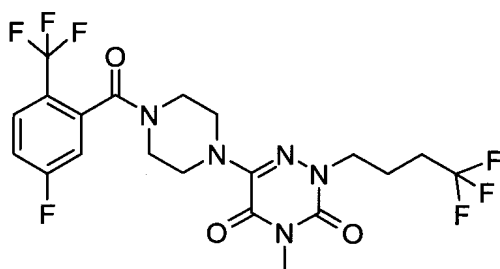
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自苯甲醯氯及中間產物12a製成化合物46(固體，定量產量)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 70-30, R_f=0.26。

MP=132°C

MS (+APCI) m/z 330 (MH⁺)

實例47：6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌咍-1-基]-4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三咍-3,5-二酮(47)



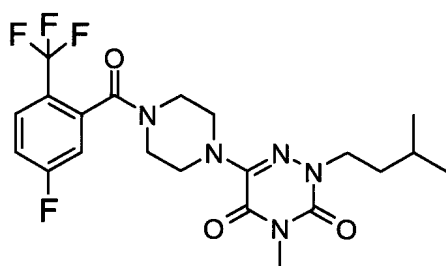
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自5-氟-2-三氟甲基-苯甲醯氯及中間產物12d製成化合物47(固體，產率：91%)。

TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 90-10, $R_f=0.78$ 。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.95-2.07 (m, 2H), 2.07-2.22 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.43-3.59 (m, 2H), 3.81-3.91 (m, 1H), 3.91-4.03 (m, 3H), 7.07 (d, 1H, $J=7.58\text{Hz}$), 7.23 (t, 1H, $J=8.83\text{Hz}$), 7.74 (dd, 1H, $J=8.84\text{Hz}$ 且 $J=5.05\text{Hz}$)。

MS (+ESI) m/z 512 (MH^+)

實例48：6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2-(3-甲基-丁基)-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(48)



在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自5-氟-2-三氟甲基-苯甲醯氯及中間產物12f製成化合物48(油，產率：58%)。

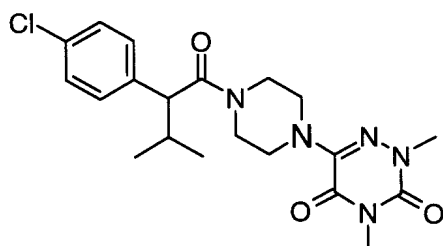
TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 90-10, $R_f=0.28$ 。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 0.93-0.97 (m, 6H), 1.56-1.63 (m, 3H),

3.29-3.33 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.43-3.56 (m, 2H), 3.82-3.93 (m, 3H), 4.02-3.93 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, $J=7.83$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J=8.34$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J=8.33$ Hz and $J=5.05$ Hz).

MS (+ESI) m/z 472 (MH⁺)

實例 49：6-{4-[2-(4-氯-苯基)-3-甲基-丁醯基]-哌啶-1-基}-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(49)



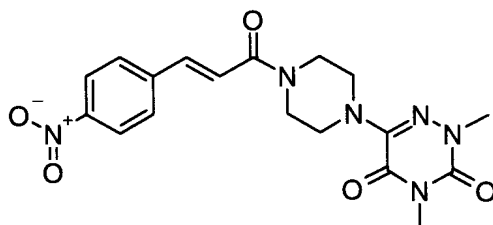
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自2-(4-氯-苯基)-3-甲基-丁醯氯及中間產物12a製成化合物49(固體，產率：90%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck，石油醚-AcOEt：60-40， $R_f=0.36$ 。

MP = 58°C

MS (+APCI) m/z 420 (MH⁺)

實例50：2,4-二甲基-6-{4-[(E)-3-(4-硝基-苯基)-丙烯酸醯基]-哌啶-1-基}-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(50)



在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自(E)-3-(4-硝基-苯基)-丙烯酸醯氯及中間產物12a製成化合物50(固

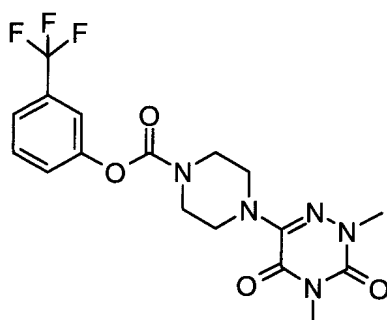
體，產率：8%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 80-20, R_f=0.19。

MP=198°C

MS (+ESI) m/z 401 (MH⁺)

實例51：4-(2,4-二甲基-3,5-二側氧基-2,3,4,5-四氫-[1,2,4]三
吡-6-基)-哌啶-1-羧酸3-三氟甲基-苯基酯(51)



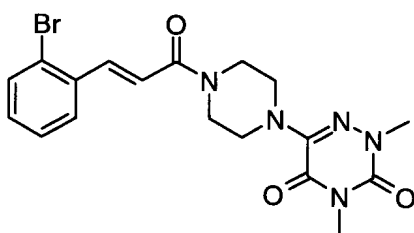
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自氯甲酸3-
三氟甲基-苯酯及中間產物12a製成化合物51(固體，產率：
27%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90-9-1,
R_f=0.9。

MP=93°C

MS (+ESI) m/z 414 (MH⁺)

實例52：6-{4-[(E)-3-(2-溴-苯基)-丙烯醯基]-哌啶-1-基}-2,4-
二甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(52)

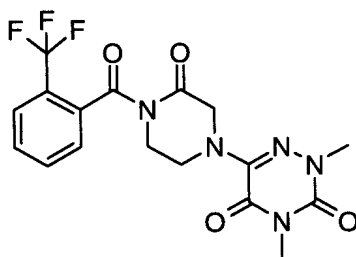


在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自己轉化成
 醯氯之(E)-3-(2-溴-苯基)的丙烯酸(SOCl_2 ，甲苯， 100°C ，3
 小時)及中間產物12a製成化合物52(玻璃狀固體，產率：
 90%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt: 80-20, $R_f=0.7$ 。

MS (+ESI) m/z 546 (MH^+)

實例53：2,4-二甲基-6-[3-側氧基-4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-
 哌咻-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(53)



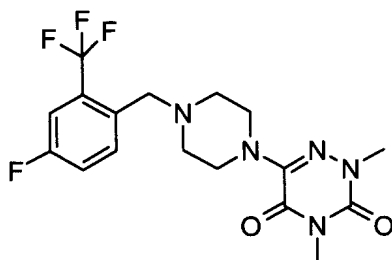
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自2-三氟甲
 基-苯甲醯氯及中間產物12b製成化合物53(固體，產率：
 77%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 90-10, $R_f=0.83$ 。

MP= 90°C

MS (+ESI) m/z 412 (MH^+)

實例54：6-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-哌咻-1-基]-2,4-二甲
 基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(54)

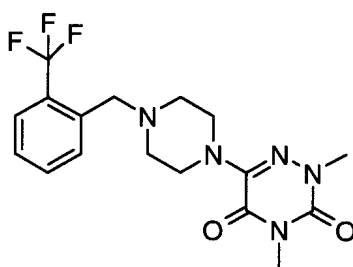


根據合成法2製成化合物54：在0.24毫升(1.75毫莫耳)NEt₃及0.3克(1.17毫莫耳)1-溴甲基-4-氟-2-三氟甲基苯存在下，將0.26克(1.17毫莫耳)衍生物12a放入3毫升甲苯中。於110℃下攪拌本混合物。使該介質經水溶解並經AcOEt萃取。在MgSO₄上乾燥後，乾燥濃縮有機相。在矽石上藉驟層分析法(CH₂Cl₂-AcOEt：95-5)而純化所獲得殘留物。離析0.37克黃色油(產率：79%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.29。

MS (+ESI) m/z 402 (MH⁺)

實例55：2,4-二甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(55)



在實例54所述之操作條件，根據合成法2自1-溴甲基-2-三氟甲基-苯及中間產物12a製成化合物55(固體，產率：92%)。

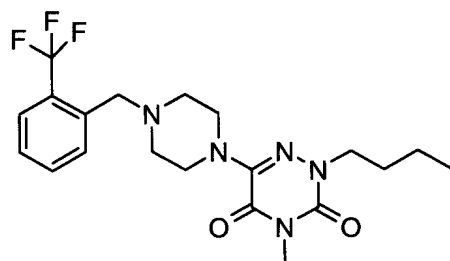
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, 石油醚-AcOEt：80-20, R_f=0.25。

MD=92℃

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.56-2.64 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 7.34 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.52 (t, 1H, J=7.83Hz) 7.63 (d, 1H, J=7.83Hz), 7.80 (d, 1H, J=7.58Hz).

MS (+APCI) m/z 384 (MH⁺)

實例 56：2-丁基-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(56)

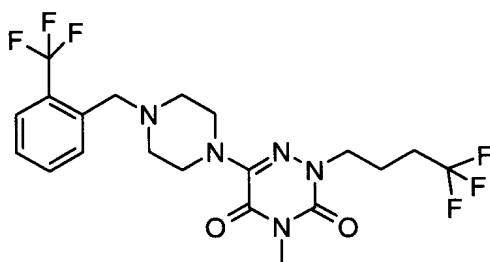


在實例45所述之操作條件下，根據合成法2自1-溴甲基-2-三氟甲基-苯及中間產物12e製成化合物56(油，產率：84%)

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.36。

MS (+ESI) m/z 426 (MH⁺)

實例 57：4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(57)



在實例54所述之操作條件下，根據合成法2自1-溴甲基-2-三氟甲基-苯及中間產物12d製成化合物57(固體，產率：66%)。

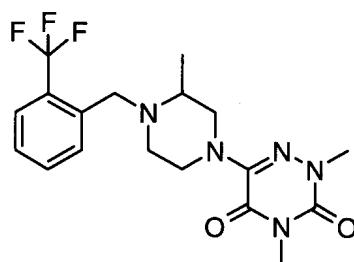
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH：90-10, R_f=0.65。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95-2.06 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.42-3.48 (m, 4H), 3.70 (s,

2H), 3.95 (t, 2H, J=6.57Hz), 7.35 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.52 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.62 (d, 1H, J=7.58Hz), 7.79 (d, 1H, J=8.08Hz).

MS (+ESI) m/z 480 (MH⁺)

實例58: 2,4-二甲基-6-[3-甲基-4-(2-三氟甲基-苄基)-哌咩-1-基]-2H-[1,2,4]三咩-3,5-二酮(58)

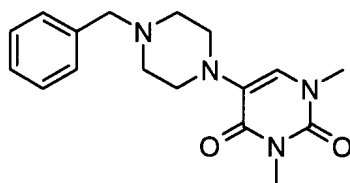


在實例54所述之操作條件下，根據合成法2自1-溴甲基-2-三氟甲基-苯及中間產物12c製成化合物58(油，產率：76%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 95-5, R_f=0.40。

MS (+ESI) m/z 398 (MH⁺)

實例59: 5-(4-苄基-哌咩-1-基)-1,3-二甲基-1H-嘓啶-2,4-二酮(59)



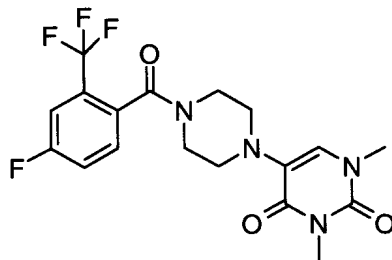
根據中間產物段落13a中所述之合成法製成化合物59(固體，產率：54%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH: 90-9-1, R_f=0.64。

MP = 162°C

MS (+ESI) m/z 315 (MH⁺)

實例60：5-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌咩-1-基]-1,3-二甲基-1H-嘓啉-2,4-二酮(60)

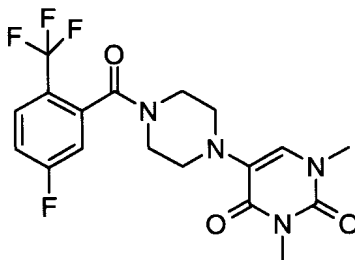


在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自4-氟-2-三氟甲基、苯甲醯氯及中間產物13b製成化合物60(固體，產率：65%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH：90-9-1, R_f=0.57。

MS (+ESI) m/z 415 (MH⁺)

實例61：5-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌咩-1-基]-1,3-二甲基-1H-嘓啉-2,4-二酮(61)



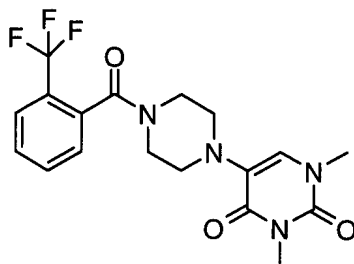
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自5-氟-2-三氟甲基-苯甲醯氯及中間產物13b製成化合物61(固體，產率：80%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH：90-9-1,

R_f=0.60。

MS (+ESI) m/z 415 (MH⁺)

實例62：1,3-二甲基-5-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌嗪-1-基]-1H-嘧啶-2,4-二酮(62)



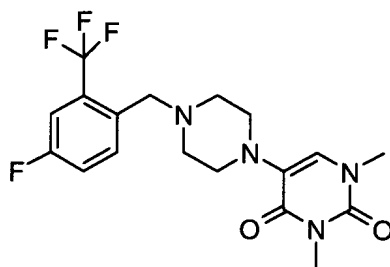
在實例40所述之操作條件下，根據合成法2自2-三氟甲基-苯甲醯氯及中間產物13b製成化合物62(固體，產率：59%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH：98-2, R_f=0.2。

MP = 163°C

MS (+APCI) m/z 397(MH⁺)

實例63：5-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-哌嗪-1-基]-1,3-二甲基-1H-嘧啶-2,4-二酮(63)

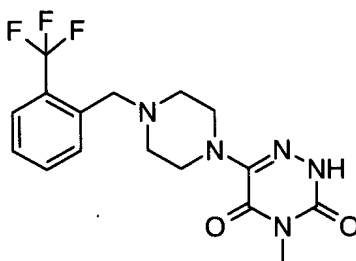


在實例54所述之操作條件下，根據合成法2自1-溴甲基-4-氟-2-三氟甲基-苯及中間產物13b製成化合物63(油，產率：67%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH：90-10, R_f=0.60。

MS (+ESI) m/z 401 (MH⁺)

實例 64：4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-哌咩-1-基]-2H-[1,2,4]三咩-3,5-二酮(64)



根據合成法1，在正-丁醇中自三咩4b及中間產物7a製成化合物64。在第2位置之氮脫除保護作用(NH₂NH₂.H₂O，EtOH，78℃，3小時)後，獲得如固體之化合物64(產率：64%)。

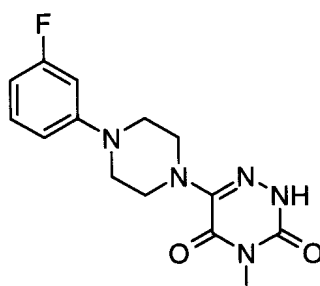
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 90-10, R_f=0.15。

MP=205℃

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.56-2.63 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 7.34 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.52 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.63 (d, 1H, J=7.58Hz), 7.79 (d, 1H, J=8.08Hz), 8.65 (s, 1H).

MS (+ESI) m/z 370 (MH⁺)

實例65：6-[4-(3-氟-苄基)-哌咩-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三咩-3,5-二酮(65)

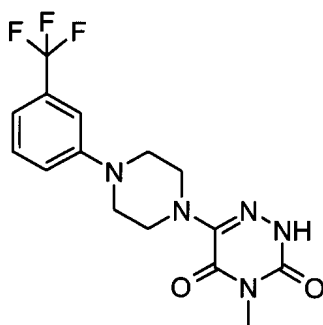


根據合成法1，在正-丁醇中自三吡啶4b及1-(3-氟-苯基)-吡啶及1-(3-氟-苯基)-吡啶製成化合物65，在第2位置之氮脫除保護作用($\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ， EtOH ， 78°C ，3小時)後，獲得如固體之化合物65(產率：17%)。

TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt: 90-10, $R_f=0.14$ 。

MS (+ESI) m/z 306 (MH^+)

實例 66：4-甲基-6-[4-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮(66)

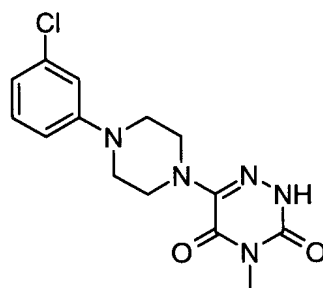


根據合成法1，在正-丁醇中自三吡啶4b及1-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶製成化合物66。在第2位置之氮脫除保護作用($\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ ， EtOH ， 78°C ，3小時)後，獲得如固體之化合物(產率：73%)。

TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH: 95-5, $R_f=0.55$ 。

MS (+ESI) m/z 356 (MH^+)

實例 67：6-[4-(3-氟-苯基)-吡啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮(67)

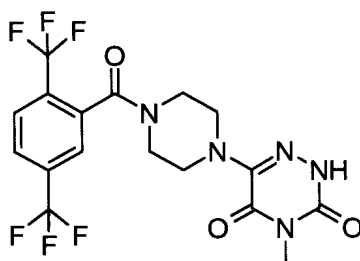


根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4b及1-(3-氯-苯基)-
哌吡製成化合物67。在第2位置之氮脫除保護作用
($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ， EtOH ， 78°C ，3小時)後，獲得如固體之化
合物67(產率：77%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH ：95-5, $R_f=0.53$ 。

MS (+ESI) m/z 322 (MH^+)

實例68：6-[4-(2,5-雙-三氟甲基-苯甲醯基)-哌吡-1-基]-4-甲
基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(68)

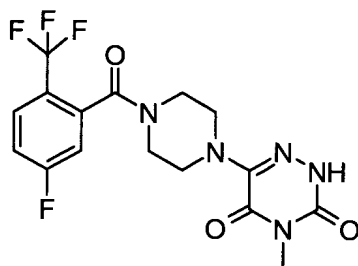


根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4b及中間產物6a製
成化合物68。在第2位置之氮脫除保護作用($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ，
 EtOH ， 78°C ，3小時)後，獲得如固體之化合物68(產率：
86%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH ：95-5, $R_f=0.62$ 。

MS (+ESI) m/z 452 (MH^+)

實例69：6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌吡-1-基]-4-甲
基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(69)



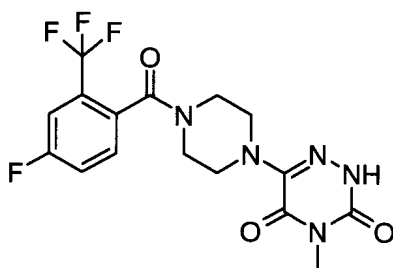
根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4b及中間產物6c製成化合物69。在第2位置之氮脫除保護作用($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ， EtOH ， 78°C ，3小時)後，獲得如固體之化合物69(產率：63%)。

TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 - MeOH : 95-5, $R_f=0.17$ 。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 3.30-3.32 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H, $J=2.05\text{Hz}$ 且 $J=8.34\text{Hz}$), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J=5.05\text{Hz}$ 且 $J=8.84\text{Hz}$), 8.62 (s, br, 1H).

MS (+ESI) m/z 402 (MH^+)

實例70：6-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(70)



根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4b及中間產物6d製成化合物70。在第2位置之氮脫除保護作用($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ， EtOH ， 78°C ，3小時)後，獲得如固體之化合物70(產率：

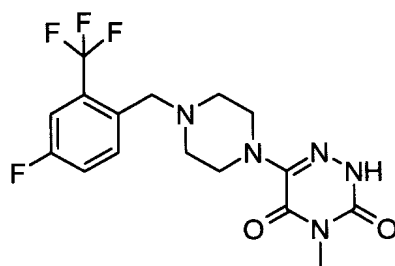
66%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH : 95-5, R_f=0.36。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 3.28-3.31 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.38-3.46 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, J=2.52Hz且J=8.84Hz), 8.62 (s, br, 1H).

MS (+APCI) m/z 402 (MH⁺)

實例71：6-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(71)



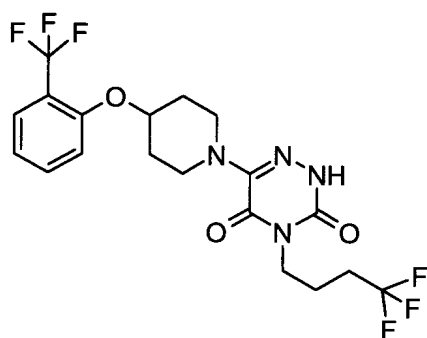
根據合成法1，在正-丁醇中自三唑4b及中間產物7b製成化合物71。在第2位置之氮脫除保護作用(NH₂NH₂·H₂O，EtOH，78℃，3小時)後，獲得如固體之化合物71(產率：34%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH : 95-5, R_f=0.64。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.56-2.62 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.34 (d, 1H, J=8.96Hz), 7.78 (t, 1H, J=6.56Hz), 8.60 (s, br, 1H).

MS (+ESI) m/z 388 (MH⁺)

實例72：4-(4,4,4-三氟-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(72)



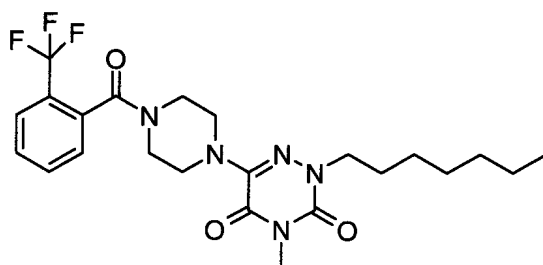
根據合成法1，在正-丁醇中自三吡3b及中間產物8c製成化合物72。在第2位置之氮脫除保護作用(Na, EtOH, 80 °C, 5小時)後，獲得如固體之化合物72(產率：38%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：90-10, R_f=0.5。

MP=102°C

MS (+ESI) m/z 467 (MH⁺)

實例73：2-庚基-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(73)



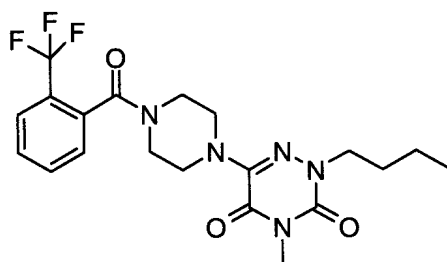
根據合成法3製備化合物73：於0°C下將0.20克(0.52毫莫耳)實例4所述之化合物放入2毫升二甲基甲醯胺內。添加0.023克(0.57毫莫耳)NaH。於室溫下攪拌該混合物，費時30分鐘。添加0.12克(0.57毫莫耳)1-溴庚烷在1毫升二甲基甲醯胺中之溶液。於室溫下攪拌本混合物，費時4小時30分鐘。濃縮後，使殘留物經水溶解並經AcOEt萃取。在MgSO₄上乾燥後，濃縮有機相。在矽石上藉驟層分析法

(CH₂Cl₂-AcOEt : 90-10)而純化所獲得殘留物。離析0.21克黃色油(產率 : 84%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH : 95-5, R_f=0.5。

MS (+ESI) m/z 482 (MH⁺)

實例74 : 2-丁基-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(74)



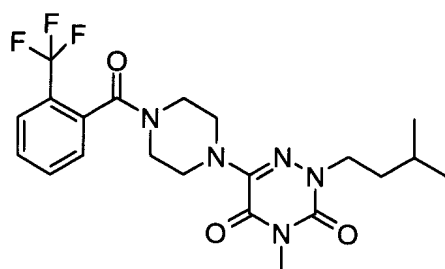
根據合成法3自1-溴丁烷及實例4所述之化合物製成化合物74(油，產率 : 70%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, 石油醚-AcOEt : 50-50, R_f=0.35。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.93-0.96 (t, 3H, J=7.6Hz) 1.29-1.40 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 3H), 3.97-4.06 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, J=7.83Hz), 7.54 (t, 1H, J=7.83Hz) 7.62 (t, 1H, J=7.07Hz), 7.72 (d, 1H, J=8.08Hz).

MS (+ESI) m/z 440 (MH⁺)

實例75 : 4-甲基-2-(3-甲基-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(75)

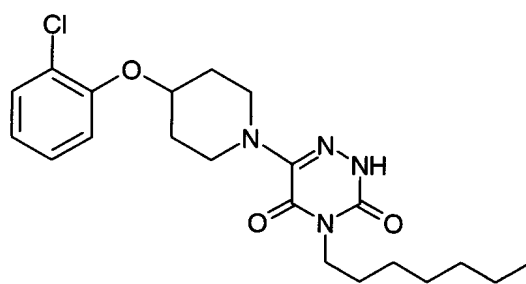


根據合成法3，自1-溴-3-甲基丁烷及實例4所述之化合物製成化合物75(油，產率：79%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck，石油醚-AcOEt：50-50, R_f=0.35。

MS (+ESI) m/z 454 (MH⁺)

實例76：6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-4-庚基-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(76)



根據合成法1，在正-丁醇中自三嘓3c及中間產物8a製成化合物76。在第2位置之氮脫除保護作用(NaH，DMF，20℃，3小時)後，獲得如固體之化合物76(產率：67%)。

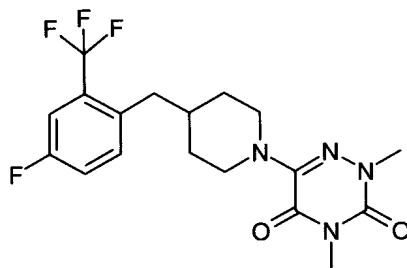
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：90-10, R_f=0.55。

MP=95℃

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 0.88 (t, 3H, J=6.82Hz), 1.22-1.38 (m, 8H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.94-2.09 (m, 4H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.91 (t, 2H, J=6.56Hz), 4.58 (m, 1H), 6.91 (t, 1H, J=7.32Hz), 7.00 (d, 1H, J=8.59Hz), 7.20 (t, 1H, J=8.08Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.08Hz), 8.72 (s br, 1H).

MS (+ESI) m/z 421 (MH⁺)

實例77：6-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(77)



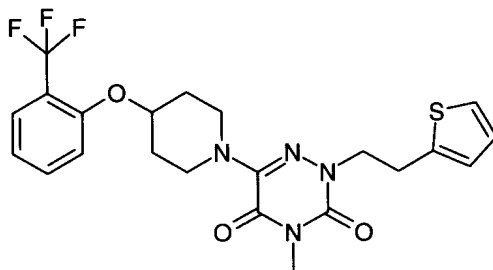
根據合成法1，在正-丁基中自三嘓1b及中間產物9b製成化合物77(油，產率：43%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.48。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.38-1.50 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 3H), 2.60 (t, 2H, J=12.6Hz), 2.72 (d, 2H, J=6.82Hz), 3.34 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.05 (d, 2H, J=12.3Hz), 7.17 (t, 1H, J=8.33Hz), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H).

MS (+ESI) m/z 401 (MH⁺)

實例78：4-甲基-2-(2-苯硫-2-基-乙基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(78)



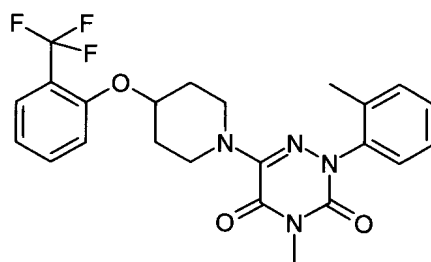
根據合成法1，在正-丁醇中自三嘓4k及中間產物8c製成化合物78(固體，產率：41%)。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.93-2.07 (m, 4H), 3.27 (t, 2H,

J=7.32Hz), 3.43 (s, 3H), 3.43-3.54 (m, 4H), 4.17 (t, 2H, J=7.20Hz), 4.69 (m, 1H), 6.83 (dd, 1H, J=3.53Hz and J=1.01Hz), 6.92 (dd, 1H, J=5.18Hz and J=3.16Hz), 7.00 (d, 1H, J=8.46Hz), 7.00 (t, 1H, J=7.58Hz), 7.14 (dd, 1H, J=5.18Hz and J=1.26 Hz), 7.48 (t, 1H, J=7.7Hz), 7.59 (d, 1H, J=7.7Hz).

MS (+ESI) m/z 481 (MH⁺)

實例79：4-甲基-2-鄰-甲苯基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(79)



根據合成法1，在正-丁醇中自三唑4l及中間產物8c製成化合物79(固體，產率：5%)。

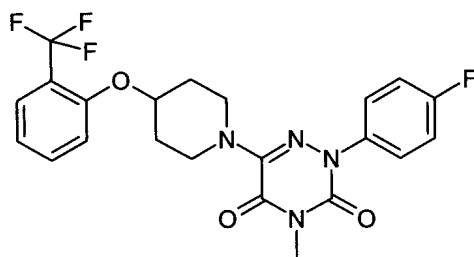
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt: 90-10, R_f=0.52。

MP=106°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.95-2.10 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.52-3.57 (m, 4H), 4.69 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J=8.56Hz), 6.99 (d, 1H, J=7.45Hz), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.46 (t, 1H, J=7.96Hz), 7.57 (d, 1H, J=7.32Hz).

MS (+ESI) m/z 461 (MH⁺)

實例80：2-(4-氟-苯基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(80)



根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4m及中間產物8c製成化合物80(固體，產率：48%)。

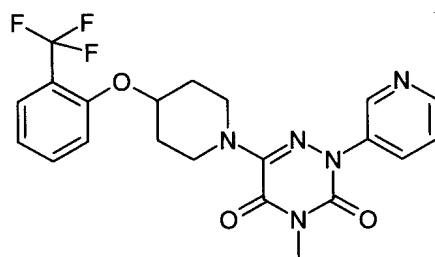
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -AcOEt : 95-5, $R_f=0.64$ 。

MP=111°C

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.99-2.12 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.60-3.69 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.11 (t, 2H, $J=8.21\text{Hz}$), 7.47 (t, 1H, $J=7.32\text{Hz}$), 7.53-7.60 (m, 3H).

MS (+ESI) m/z 465 (MH^+)

實例81：4-甲基-2-吡啶-3-基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(81)



根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4n及中間產物8c製成化合物81(固體，產率：56%)。

TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH_2Cl_2 -MeOH : 90-10, $R_f=0.62$ 。

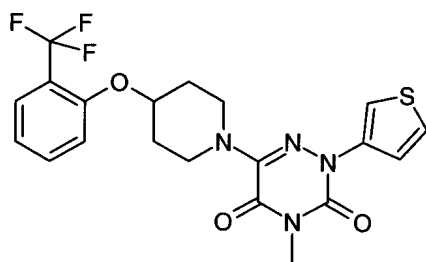
MP=63°C

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.99-2.13 (m, 4H), 3.44 (s, 3H),

3.56-3.64 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.37 (ddd, 1H, $J=0.6\text{Hz}$ 且 $J=4.67\text{Hz}$ 且 $J=8.21\text{Hz}$), 7.48 (dt, 1H, $J=1.40\text{Hz}$ 且 $J=7.20\text{Hz}$), 7.59 (dd, 1H, $J=1.40\text{Hz}$ 且 $J=8.08\text{Hz}$), 8.01 (ddd, 1H, $J=1.51\text{Hz}$ 且 $J=2.65\text{Hz}$ 且 $J=7.96\text{Hz}$), 8.53 (dd, 1H, $J=1.51\text{Hz}$ 且 $J=4.92\text{Hz}$), 8.93 (d, 1H, $J=2.65\text{Hz}$).

MS (+ESI) m/z 448 (MH⁺)

實例82：4-甲基-2-苯硫-3-基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(82)



根據合成法1，在正-丁醇中自三吡4o及自中間產物8c製成化合物82(固體，產率：57%)。

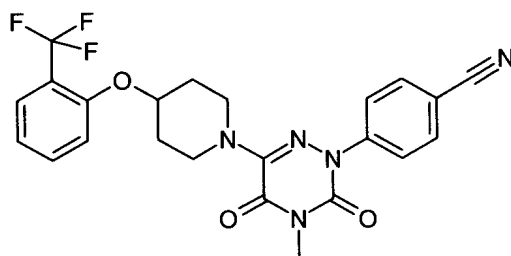
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.72。

MP=85°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.00-2.14 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.67-3.73 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.00 (t, 1H, $J=6.69\text{Hz}$), 7.01 (d, 1H, $J=8.46\text{Hz}$), 7.29 (dd, 1H, $J=3.28\text{Hz}$ 且 $J=5.30\text{Hz}$), 7.48 (dt, 1H, $J=1.64\text{Hz}$ 且 $J=7.83\text{Hz}$), 7.52 (dd, 1H, $J=1.40\text{Hz}$ 且 $J=5.43\text{Hz}$), 7.59 (dd, 1H, $J=1.51\text{Hz}$ 且 $J=8.08\text{Hz}$), 7.69 (dd, 1H, $J=1.51\text{Hz}$ 且 $J=3.28\text{Hz}$).

MS (+ESI) m/z 453 (MH⁺)

實例 83：4-{4-甲基-3,5-二側氧基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基}-苯甲腈(83)



根據合成法 1，在正-丁醇中自三吡 4p 及中間產物 8c 製成化合物 83(固體，產率：60%)。

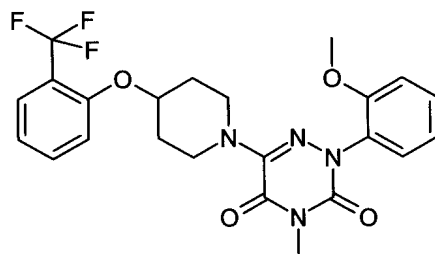
TLC 矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt：95-5, R_f=0.18.

MP=72°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 2.04-2.10 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.00 (d, 1H, J=7.58Hz), 7.01 (t, 1H, J=6.06Hz), 7.48 (t, 1H, J=7.70Hz), 7.59 (d, 1H, J=7.95Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.84Hz), 7.86 (d, 2H, J=8.84Hz).

MS (+ESI) m/z 472 (MH⁺)

實例 84：2-(2-甲氧基-苯基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(84)



根據合成法 1，在正-丁醇中自三吡 4q 及自中間產物 8c 製成化合物 84(固體，產率：74%)。

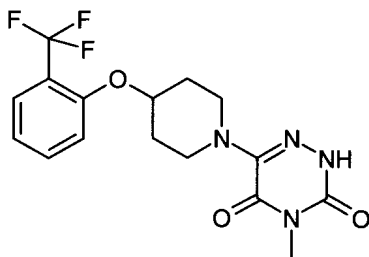
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt : 95-5, R_f=0.32。

MP=128°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.94-2.10 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.45-3.59 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 4H), 7.31 (dd, 1H, J=1.64Hz 且 J=7.58Hz), 7.39 (td, 1H, J=1.89Hz 且 J=7.70Hz), 7.45 (td, 1H, J=1.64Hz 且 J=7.96Hz), 7.57 (dd, 1H, J=1.26Hz 且 J=7.95Hz).

MS (+ESI) m/z 477 (MH⁺)

實例 85 : 4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(85)



根據合成法1, 在正-丁醇中自三唑3a及中間產物8c製成化合物85。在第2位置之氮脫除保護作用(NaH, DMF, 20°C, 20小時)後, 獲得如固體之化合物85(產率: 77%)。

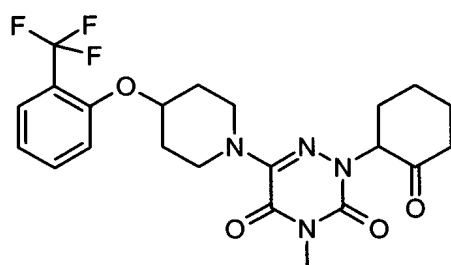
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-AcOEt : 95-5, R_f=0.16。

MP=150°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.96-2.09 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.46-3.57 (m, 4H), 4.71 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, J=7.32Hz), 7.00 (d, 1H, J=8.59Hz), 7.47 (t, 1H, J=7.56Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.08Hz), 8.99 (s br, 1H).

MS (+ESI) m/z 371 (MH⁺)

實例86：4-甲基-2-(2-側氧基-環己基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(86)



根據合成法3，自2-氯環己酮及實例85所述之化合物製成化合物86(固體，產率：31%)。

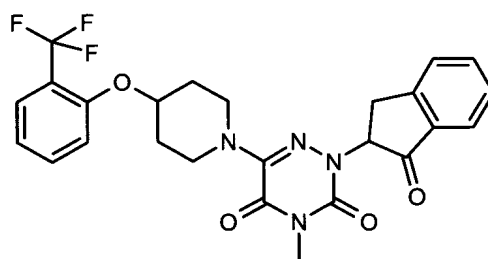
TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f=0.63。

MP=65°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.64-1.90 (m, 2H), 1.93-2.18 (m, 6H), 2.19-2.49 (m, 3H), 2.54-2.62 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.46 (t, 2H, J=6.95Hz), 3.48-3.61 (m, 2H), 4.68 (m, 1H), 5.14 (dd, 1H, J=5.93Hz and J=12.88Hz), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.46 (t, 1H, J=7.32Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.46Hz).

MS (+ESI) m/z 467 (MH+)

實例87:4-甲基-2-(1-側氧基-二氫茚-2-基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮(87)



根據合成法3，自2-溴-三氫茚-1-酮及實例85所述之化合物製成化合物87(固體，產率：38%)。

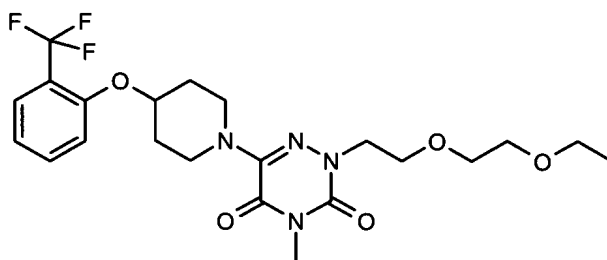
TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f=0.63。

MP=110°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.86-2.04 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.38-3.51 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, J=8.21Hz), 7.56 (d, 1H, J=7.96Hz), 7.66 (td, 1H, J=1.40Hz 且 J=7.58Hz), 7.82 (d, 1H, J=7.70Hz).

MS (+ESI) m/z 501 (MH⁺)

實例88：2-[2-(2-乙氧基-乙氧基)-乙基]-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮(88)



根據合成法3：自1-溴-2-(2-乙氧基-乙氧基)-乙烷及實例85所述之化合物製成化合物88(固體，產率：77%)。

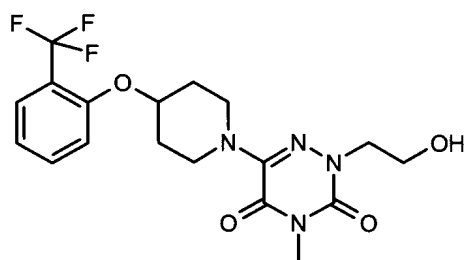
TLC矽凝膠 60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH: 95-5, R_f=0.85。

MP=44°C

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.19 (t, 3H, J=7.07Hz), 1.95-2.01 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 8H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.82 (t, 2H, J=5.81Hz), 4.10 (t, 2H, J=5.81Hz), 4.70 (m, 1H), 6.99 (t, 1H, J=7.20Hz), 7.00 (d, 1H, J=7.07Hz), 7.47 (t, 1H, J=7.96Hz), 7.58 (d, 1H, J=7.83Hz).

MS (+ESI) m/z 487 (MH⁺)

實例89：2-(2-羥基-乙基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-
哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三嘓-3,5-二酮(89)



根據合成法3，自乙酸2-溴-乙酯及實例85所述之化痰物
製成化合物89(固體，產率：68%)。

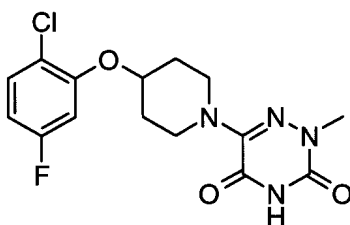
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH：95-5, R_f=0.85。

MP=112°C。

¹H NMR (CDCl₃) ppm: 1.97-2.10 (m, 4H), 2.41 (m, 1H), 3.36
(s, 3H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.94-3.99 (m,
2H), 4.11 (t, 2H, J=4.56Hz), 4.71 (m, 1H), 7.00 (d, 1H,
J=8.58Hz), 7.00 (t, 1H, J=7.56Hz), 7.48 (t, 1H, J=8.08Hz),
7.59 (d, 1H, J=7.96Hz).

MS (+ESI) m/z 415 (MH⁺)

實例90：6-(4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三
嘓-3,5(2H,4H)-二酮(90)



根據合成法1，在甲苯中自三嘓2e及中間產物8b製成化
合物90(白色粉末)。

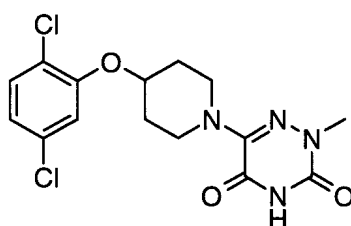
TLC矽凝膠60 F 254 Merck, CH₂Cl₂-MeOH：95-5, R_f=0.66。

MP=172°C

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.95-2.00 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 2H), 3.54 (s, 3H) 3.50-3.55 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.7 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 8.91 (s, 1H).

MS (+ESI) m/z 355 (MH^+)

實例91：6-(4-(2,5-二氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三
 吡-3,5(2H,4H)-二酮(91)

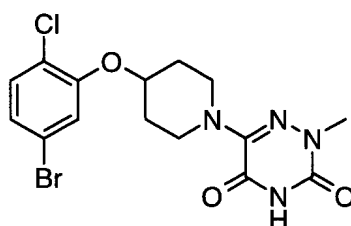


根據合成法1，在甲苯中自三吡2e及自4-(2,5-二氯苯氧基)哌啶(如在中間產物8a之製備方法下所獲得)製成化合物91(白色固體)。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.95-2.08 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.94 (s, 1H), 7.29 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.75 (s, 1H).

MS (+ESI) m/z 371 (MH^+)

實例92：6-(4-(5-溴-2-氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三
 吡-3,5(2H,4H)-二酮(92)



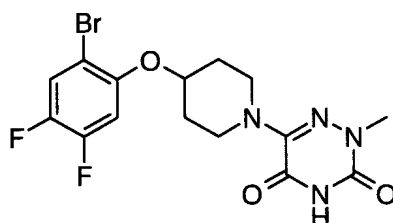
根據合成法1，在甲苯中自三吡2e及4-(5-溴-2-氯苯氧基)

哌啶(如在中間產物8a之製備條件下所獲得)製成化合物92(黃色粉末)。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.95-2.08 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 2H), 3.59-3.62 (m, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.09 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.52 (s, 1H).

MS (+ESI) m/z 416 (MH^+)

實例93：6-(4-(2-溴-4,5-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-2-甲基-1,2,4-三吡-3,5(2H,4H)-二酮(93)

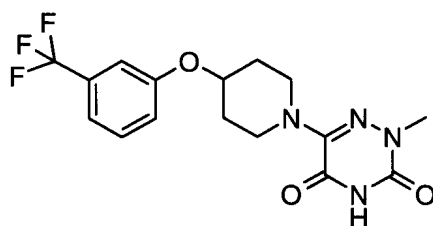


根據合成法1，在甲苯中自三吡2e及4-(2-溴-4,5-二氟苯氧基)哌啶(如在中間產物8a之製備條件下所獲得)製成化合物93(白色固體)。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.94-2.09 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 8.22-8.29 (m, 1H).

MS (+ESI) m/z 418 (MH^+)

實例94：2-甲基-6-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-三吡-3,5(2H,4H)-二酮(94)



根據合成法1，在甲苯中自三吡2e及4-(3-(三氟甲基)苯

氧基)哌啶(如在中間產物8a之製備條件下所獲得)製成化合物94(白色固體)。

^1H NMR (CDCl_3) ppm: 1.88-1.98 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.68-3.73 (m, 2H), 4.57-4.59 (m, 1H), 7.09 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.22 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.41 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 8.34-8.37 (m, 1H).

MS (+ESI) m/z 371 (MH^+)

藥學評估

活體外：經抑制性化合物處置後，得自HepG2細胞之微粒體的人類SCD-1酶催活性(抑制%)。

使人類肝細胞癌HepG2細胞(ATCC, HB-8065)成長以融合，然後經胰蛋白酶化。使該細胞小粒溶解在10mM Tris緩衝劑(pH 7.4)、蔗糖(250 mM)、DTT(1mM)中，然後藉超音波處理而溶解該等細胞。於4°C、10,000克離心力下，費時20分鐘後獲得該等微粒體，繼而於4°C、100,000克之離心力下處理上澄清液，費時60分鐘。於4°C下使該小粒溶解在10mM Tris緩衝劑(pH 7.4)、蔗糖(250mM)中，並評估該等微粒體蛋白質且貯存於-196°C(液態氮)下。

該酶催反應可藉SCD-1而測定硬脂酸(C18：0脂肪酸)轉化成油酸(C18：1脂肪酸)之作用。藉添加125微克HepG2細胞之微粒體部份至含62 μM 硬脂酸(45 μM 硬脂酸及17 μM [^{14}C]硬脂酸)在具有7.2mM之ATP、0.54mM之CoA、6mM之 MgCl_2 、0.8mM之NADH之磷酸鹽緩衝劑(100mM, pH 7.16)中的溶液、及該抑制性化合物或載劑(0.1% DMSO)的試管

(總反應體積為500微升)內而開始進行酶催反應。於37°C下培育該等試管。費時20分鐘，並藉添加KOH(12%)且於80°C下進行皂化作用。費時30分鐘而停止該酶催反應。酸化作用(3N HCl)後，以乙醚萃取該等脂肪酸共兩次，在氮氣下蒸發，然後經甲醇/二氯甲烷(3:1)混合物萃取。藉與在線之放射性檢測器(FlowOne)耦合之HPLC(Perkin Elmer, C18逆相柱)而自該反應之基質(C18:1)分離該反應之產物(C18:1)。以每分鐘及每毫克蛋白質轉化成油酸之微微莫耳硬脂酸計算酶催活化。就各抑制性化合物而言，係相對於該參考酶催活性測定抑制%(載劑:0.1% DMSO)。蘋婆酸(Sterculic acid)為該參考抑制性化合物(Gomez F.E., Bauman D.E., Ntambi J.M., Fox B.G.在分化3T3-L1脂肪細胞時，蘋婆酸對硬脂醯基、輔酶去飽和之影響(Effects of sterculic acid on stearoyl-CoA desaturase in differentiating 3T3-L1 adipocytes)。Biochem Biophys Res Commun. 300 316-326 (2003))。

表10：於10 μ M下之人類SCD-1酶催活性抑制%。

實例	HSCD-1(HEPG2) 抑制%(10 μ M)
蘋果酸	100
1	11
2	63
3	90
4	77
5	43
6	73
11	92
12	71
13	75
14	74
15	74
16	57
19	57
23	73
25	70
27	82
28	50
29	71
30	86
31	73
33	48
42	80
47	84
48	64
55	65
57	71
64	57
69	84
70	66
71	50
74	60
76	62
79	54
80	87
81	98
82	100
83	79
84	53
85	95
86	90
88	48
89	100

本發明亦有關於作為用以治療需要SCD-1酚活性之抑制劑的疾病之藥物之通式(I)化合物。

本發明亦有關於作為用以治療以下疾病：諸如肥胖症、糖尿病性血脂異常、高甘油三酯血症、高膽固醇血症、代謝症候群、動脈粥瘤硬化、肝臟脂肪變性、心血管危險之藥物的通式(I)化合物。

本發明亦有關於作為用以治療與皮膚之脂質病症有關之病變的藥物之通式(I)化合物。

本發明亦有關於作為用以治療以下疾病：諸如痤瘡、牛皮癬、多毛症之藥物的通式(I)化合物。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98123438

※申請日：98.7.10

※IPC 分類：

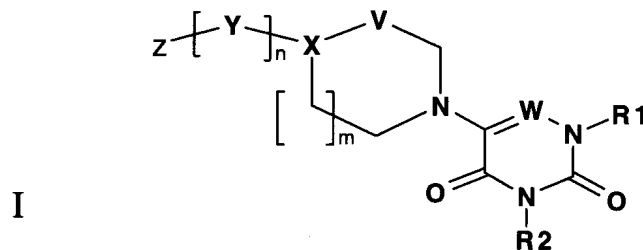
一、發明名稱：(中文/英文)

三嘧及尿嘧啶衍生物、其之製備及其於人類治療之應用
DERIVATIVES OF TRIAZINES AND URACILS, THEIR PREPARATION AND
THEIR APPLICATION IN HUMAN THERAPEUTICS

C07D	401/04	2006.01
C07D	403/04	2006.01
A61K	31/53	2006.01
A61K	31/496	2006.01
A61P	31/506	2006.01
A61P	17/10.	2006.01
A61P	17/06.	2006.01
A61P	3/00	2006.01
A61P	3/04.	2006.01
A61P	3/06.	2006.01
A61P	3/10.	2006.01
A61P	9/00	2006.01

二、中文發明摘要：

本發明係有關於通式I之衍生物：



其中：

-W 代表氮，

-R₁ 代表：

- 氫或支鏈或分支鏈C₁-C₅烷基或，
- 經，諸如三氟甲基、腈、羥基、C₁-C₃醇基、C₃-C₆烷氧烷氧基、吡啶基、苯硫基、側氧基苯硫基、C₁-C₃ N-烷基胺甲醯基取代之C₁-C₃烷，或
- 可選擇性經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、直鏈或分支鏈C₁-C₃烷氧基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基。
- C₆ 2-側氧基環烷基，

-R₂代表甲基或庚基，

-m, n 等於1，

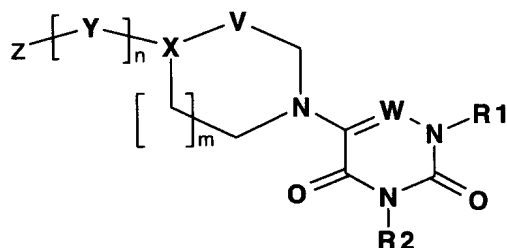
-V代表CH₂，

-X-Y代表-N(C=O)-、-CH-O-，

-Z代表經一或多個三氟甲基、鹵原子或直鏈C₁-C₄烷基取代之苯基。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to derivatives of general formula I:



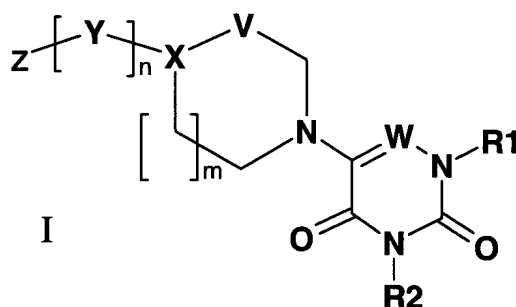
I

wherein:

- W represents nitrogen,
- R_1 represents:
 - a hydrogen or a linear or branched C_1 - C_5 alkyl radical or,
 - a C_1 - C_3 alkyl radical substituted with groups such as trifluoromethyl, nitrile, hydroxy, C_1 - C_3 alkoxy, C_3 - C_6 alkoxyalkoxy, indolyl, thiophenyl, oxothiophenyl, C_1 - C_3 N-alkylcarbamoyl groups or,
 - a phenyl or pyridyl or naphthyl, or thiophenyl group optionally substituted with one or more groups such as halogen atoms, nitro, nitrile, trifluoromethyl, vinyl, methylsulfanyl, linear branched C_1 - C_4 alkyl, linear or branched C_1 - C_3 alkoxy groups,
 - a C_6 2-oxocycloalkyl radical
- R_2 represents a methyl or heptyl,
- m, n are equal to 1,
- V represents CH_2 ,
- X-Y represents $-N-(C=O)-$, $-CH-O-$,
- Z represents a phenyl group substituted with one or more trifluoromethyl groups, halogen atoms or linear C_1 - C_4 alkyl groups.

七、申請專利範圍：

1. 一種相當於通式 I 之作為 SCD-1 酶活性抑制劑的
2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮及H-嘧啶-2,4-二酮之衍生物



其中：

-W代表氮或CH

-R及R₂互相獨立地代表：

- 氫或直鏈或分支鏈C₁-C₇烷基或烯基或
- 經以下基團取代之C₁-C₃烷基；諸如
 - 三氟甲基、腈、羥基、C₁-C₃醇基、C₃-C₆烷氧烷
 - 氧基、吡啶基、苯硫基、側氧基苯硫基、C₁-C₃ N-
 - 烷基或N-二烷基胺甲鹽基或，
 - 苯基或芳鹽基或苄氧基或N-芳基胺甲鹽基(其
 - 中該苯基環可選擇性經一或多種基團，諸如直
 - 鏈或分支鏈C₁-C₄烷基、硝基、鹵原子取代)，
- 可選擇性經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、
- 腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分
- 支鏈C₁-C₄烷基、直鏈或分支鏈C₁-C₃烷氧基、苯
- 基、C₁-C₃ N-單-或二-烷基胺甲鹽基、C₁-C₄烷基羧
- 鹽胺基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基，

• 可選擇性經苯基稠合之 C_5-C_6 2-側氧基環烷基，

-m等於0或1

-V代表 CH_2 、 $CHCH_3$ 或 $C=O$

-當 $n=1$ 時

X-Y代表 $-N-(C=O)-$ 、 $-N-CH_2-$ 、 $-CH-CH_2-$ 、 $-CH-O-$ 、

$-CH-(C=O)-$ ，

Z代表可選擇性經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷氧基取代之苯基，

-當 $n=0$ 時

X代表N，

Z代表其中芳香族基團可選擇性經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷氧基、硝基取代之苯基或桂皮基或芳氧基羰基或2-苯基乙醯基(其第2位置可選擇性經直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基取代)，

以及具有藥學上可接受鹼及酸之加成鹽、及具有不對稱碳之該等化合物的不同鏡像異構物、以及呈任何比例之其等的混合物，且其特別包括外消旋混合物。

2. 如申請專利範圍第1項之相當於該通式I之2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮及H-嘧啶-2,4-二酮之衍生物，其中：

其中：

-W代表氮或CH

- R_1 及 R_2 代表：

- 氫(呈非並存方式)或直鏈或分支鏈 C_1 - C_7 烷基或烯基或，
- 經以下基團取代之 C_1 - C_3 烷基：諸如
 - 三氟甲基、腈、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_6 烷氧烷氧基、吡啶基、苯硫基、側氧基苯硫基、 C_1 - C_3 N-烷基或N-二烷基胺甲鹽基或，
 - 苯基或芳鹽基或苄氧基或N-芳基胺甲鹽基(其中該苯基環可經一或多種基團，諸如直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基、硝基、鹵原子取代)，
- 可經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_3 烷氧基、苯基、 C_1 - C_3 N-單-或二-烷基胺甲鹽基、 C_1 - C_4 烷基羧鹽胺基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基，
- 可選擇性經苯基稠合之 C_5 - C_6 2-側氧基環烷基，
 - m等於0或1
 - V代表 CH_2 、 $CHCH_3$ 或 $C=O$
 - 當 $n=1$ 時
 - X-Y代表 $-N-(C=O)-$ 、 $-N-CH_2-$ 、 $-CH-CH_2-$ 、 $-CH-O-$ 、 $-CH-(C=O)-$ 、
- Z除了以下化合物：6-[4-(4-異丙基-苄基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮及2,4-二甲基-6-[4-(3-三氟-甲基-苄基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮外，代表經一或多種三氟甲基、鹵原子、直

鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_3 烷氧基取代之苯基

-當 $n=0$ 時

X代表N，

Z代表其中芳香族基團經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1 或 C_3 烷氧基、硝基取代之苯基或桂皮基或芳氧基羰基或2-苯基乙醯基(其第2位置可選擇性經直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基取代)，且其以下化合物除外：

6-[4-(4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

6-[4-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

6-[4-(2-氯-苯基)-吡啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

以及具有藥學上可接受鹼及酸之加成鹽、及具有不對稱碳之該等化合物的不同鏡像異構物、以及呈任何比例之其等的混合物，且其特別包括外消旋混合物。

3. 如申請專利範圍第2項之相當於該通式I之2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮及H-嘧啶-2,4-二酮之衍生物，其中：

-W代表氮或CH

- R_1 及 R_2 代表：

- 氫(呈非並存方式)或直鏈或支鏈 C_1 - C_7 烷基或烯基或，

• 經以下基團取代之 C_1-C_3 烷基：諸如

-三氟甲基、腈、羥基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_3-C_6 烷氧基、吡啶基、苯硫基、側氧基苯硫基、 C_1-C_3 N-烷基或N-二烷基胺甲鹽基或，

-苯基或芳鹽基或苄氧基或N-芳基胺甲鹽基(其中該苯基環可選擇性經一或多種基團，諸如直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基、硝基、鹵原子取代)，

• 可經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷氧基、苯基、 C_1-C_3 N-單-或二-烷基胺甲鹽基、 C_1-C_4 烷基羧鹽胺基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基，

• 可選擇性經苯基稠合之 C_5-C_6 2-側氧基環烷基，

-m, n等於1

-V代表 CH_2

-X-Y代表-N-(C=O)-、-CH- CH_2 -、-CH-O-、-CH-(C=O)-、

-Z代表經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈 C_1-C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1-C_3 烷氧基取代之苯基。

4. 如申請專利範圍第2項之相當於通式I之2H-[1,2,4]三吡

-3,5-二酮及H-嘧啶-2,4-二酮之衍生物，其中：

-W代表氮或CH

- R_1 及 R_2 代表：

• 氫(呈非並存方式)或直鏈或分支鏈 C_1-C_7 烷基或，

• 經以下基團，諸如三氟甲基、腈、羥基、 C_1-C_3 烷氧

基、 C_3 - C_6 烷氧烷氧基、吡啶基、側氧基苯硫基、 C_1 - C_3 N-烷基或N-二烷基胺甲鹽基取代之 C_1 - C_3 烷基，

- 可選擇性經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 N-單-或二-烷基胺甲鹽基、 C_1 - C_4 烷基羧鹽胺基取代之苯基或吡啶基或萘基或苯硫基，

- 可選擇性經苯基稠合之 C_5 - C_6 2-側氧基環烷基，

-m，n等於1

-V代表 CH_2

-X-Y代表-N-(C=O)-、-CH-O-

-Z代表經一或多種三氟甲基、鹵原子、直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基取代之苯基。

5. 如申請專利範圍第2項之相當於通式I之2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮衍生物，其中：

-W代表氮，

- R_1 代表：

- 氫或直鏈或分支鏈 C_1 - C_5 烷基或，
- 經基團，諸如三氟甲基、腈、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_6 烷氧烷氧基、吡啶基、側氧基苯硫基、 C_1 - C_3 N-烷基胺甲鹽基取代 C_1 - C_3 之烷基，
- 可選擇性經一或多種基團，諸如鹵原子、硝基、腈、三氟甲基、乙烯基、甲基烷硫基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_3 烷氧基、苯基、 C_1 - C_3 N-

單-或二-烷基胺甲鹽基、 C_1 - C_4 烷基羧鹽胺基取代之
苯基或吡啶基或萘基或苯硫基，

• C_5 - C_6 2-側氧基環烷基，

- R_2 代表直鏈或分支鏈 C_1 - C_7 烷基、且較佳為甲基，

-m，n等於1，

-V代表 CH_2 ，

-X-Y代表-N-(C=O)-、-CH-O-，

-Z代表經一或多種三氟甲基、鹵原子或直鏈 C_1 - C_4 烷基取代之苯基。

6. 如申請專利範圍第2項之相當於通式I之2H-[1,2,4]三吡

-3,5-二酮衍生物，其中：

-W代表氮，

- R_1 代表：

• 氫或直鏈或分支鏈 C_1 - C_5 烷基或，

• 經基團，諸如三氟甲基、腈、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基、
 C_3 - C_6 烷氧烷氧基、吡啶基、側氧基苯硫基、 C_1 - C_3 N-
烷基胺甲鹽基取代之 C_1 - C_3 烷基，

• 可經一或多種基團，諸如鹵原子、腈、直鏈或分支
鏈 C_1 - C_4 烷基、直鏈或分支鏈 C_1 - C_3 烷氧基取代之苯基
或吡啶基或苯硫基，

• C_6 2-側氧基環烷基，

- R_2 代表甲基或庚基，

-m，n等於1，

-V代表 CH_2 ，

-X-Y代表-N-(C=O)-、-CH-O-，

-Z代表經一或多種三氟甲基、鹵原子或直鏈C₁-C₄烷基取代之苯基。

7. 如申請專利範圍第2項之通式I之衍生物，其特徵在其係選自：

- 4-庚基-2-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 2-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 2,4-二甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲醯基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 2,4-二甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- 3-{4-庚基-3,5-二側氧基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三唑-2-基}-丙腈
- 2-丁基-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮
- N-甲基-2-{4-甲基-3,5-二側氧基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三唑-2-基}-乙醯胺
- 2-(2-乙氧基-乙基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-

哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 2-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 4-甲基-2-(4-側氧基-4-苯硫-2-基-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 3-{6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-4-甲基-3,5-二側氧基-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡啶-2-基}-丙腈

• 6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 6-[4-(2-氯-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 6-[4-(2-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 6-[4-(2-氯-5-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 6-[4-(2-氯-5-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 2,4-二甲基-6-(4-鄰-甲苯基氧基-哌啶-1-基)-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 6-[4-(4-氟-苯氧基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-2,4-二甲基-2H-[1,2,4]三吡啶-3,5-二酮

• 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-4-甲基

-2-(4,4,4-三氟-丁基)-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-吡啶-1-基]-4-甲基

-2-(3-甲基-丁基)-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 2,4-二甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 4-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基)-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苄基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 6-[4-(5-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-吡啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 6-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苯甲酰基)-吡啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 6-[4-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-吡啶-1-基]-4-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 2-丁基-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 6-[4-(2-氟-苯氧基)-吡啶-1-基]-4-庚基-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 4-甲基-2-鄰-甲苯基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 2-(4-氟-苄基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-1-基]-2H-[1,2,4]三唑-3,5-二酮

• 4-甲基-2-吡啶-3-基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-吡啶-1-

基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

• 4-甲基-2-苯硫-3-基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

• 4-{4-甲基-3,5-二側氧基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-4,5-二氫-3H-[1,2,4]三吡-2-基}-苯甲腈

• 2-(2-甲氧基-苯基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

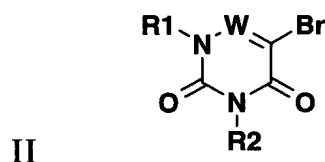
• 4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

• 4-甲基-2-(2-側氧基-環己基)-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

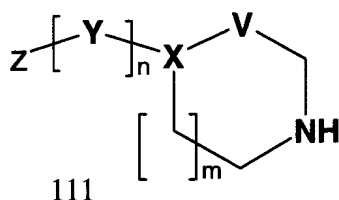
• 2-[2-(2-乙氧基-乙氧基)-乙基]-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮

• 2-(2-羥基-乙基)-4-甲基-6-[4-(2-三氟甲基-苯氧基)-哌啶-1-基]-2H-[1,2,4]三吡-3,5-二酮。

8. 一種用於製備如申請專利範圍第2至7項中任一項之化學化合物的方法，其特徵(圖解1)在通式II衍生物

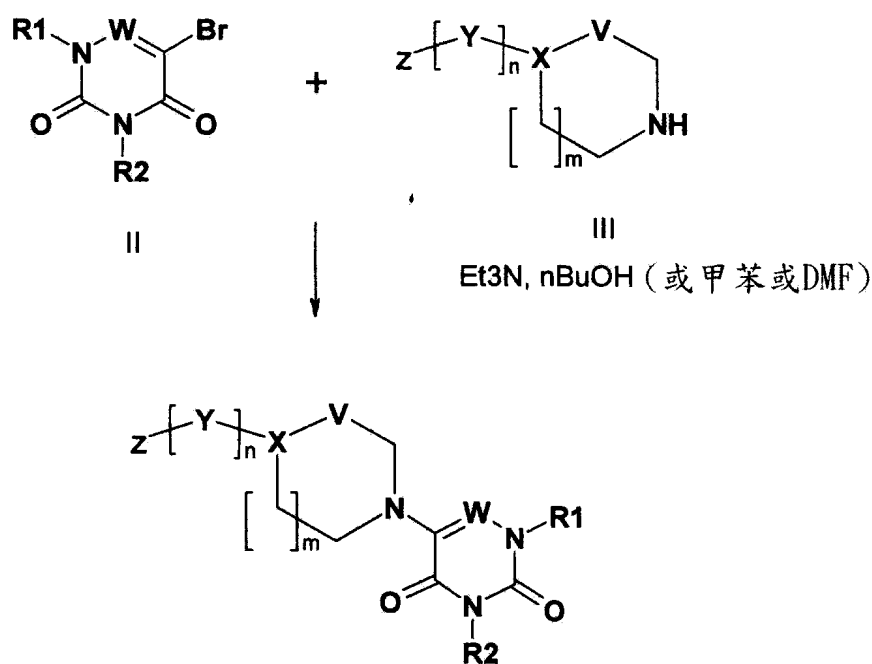


其中W、R₁及R₂代表如先前在式I中所述之基團，係經通式III之衍生物耦合



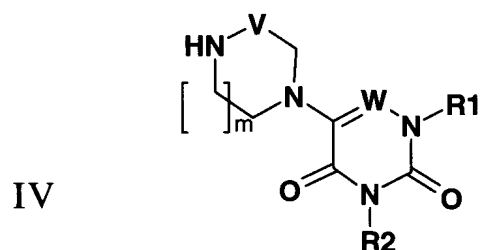
III

其中m、n、X、Y、V、及Z如先前在式I中所述，本反應較佳在鹼，諸如三乙胺存在下，在正-丁醇或甲苯或二甲基甲醯胺中進行；

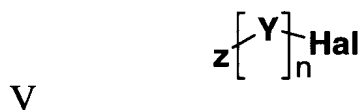


圖解1

9. 一種用於製備如申請專利範圍第2至7項中任一項之通式I，其中X代表氮之化學化合物的方法(圖解2)，其特徵在通式IV之衍生物



其中m、V、W、R₁及R₂如先前在式I中所述，係經通式V之化合物稠合



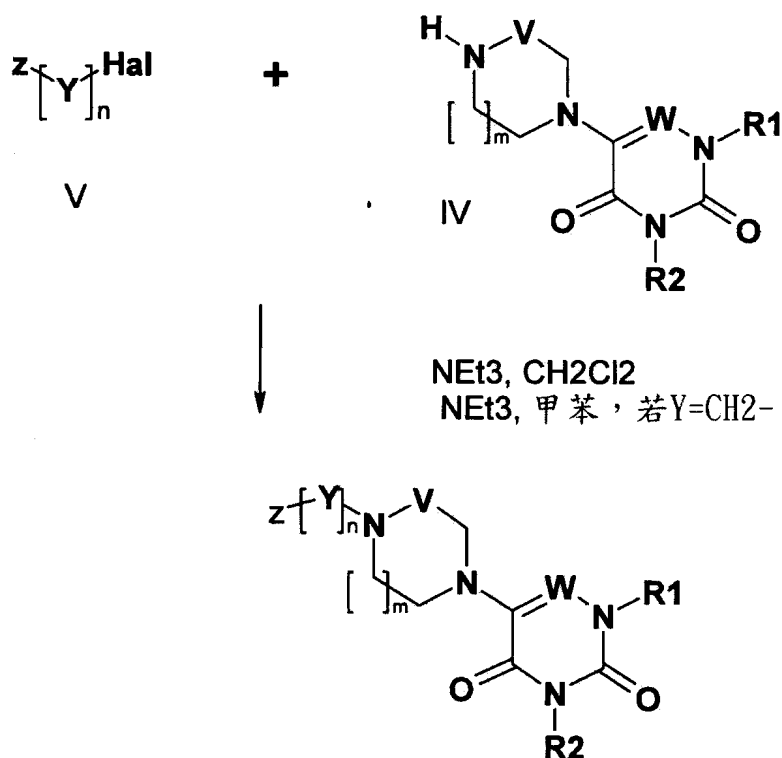
其中Hal代表鹵素，諸如Cl、Br或I，

當 $n=1$ 時，Y代表 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-$ 且當 $n=0$ 時，

Y代表 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{C}-(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-(\text{C}=\text{O})-$

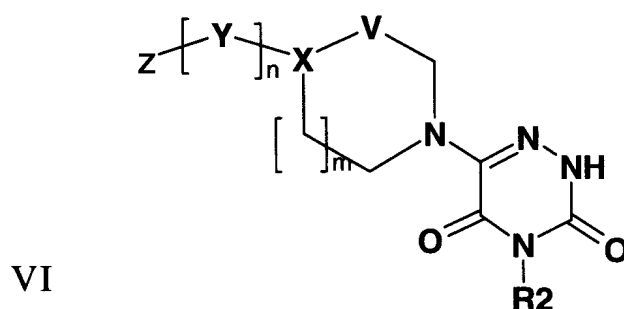
而Z如先前在式I中所述，

本反應較佳在三乙胺存在下，在二氯甲烷或在甲苯(當Y為 $-\text{CH}_2-$ 時)中進行

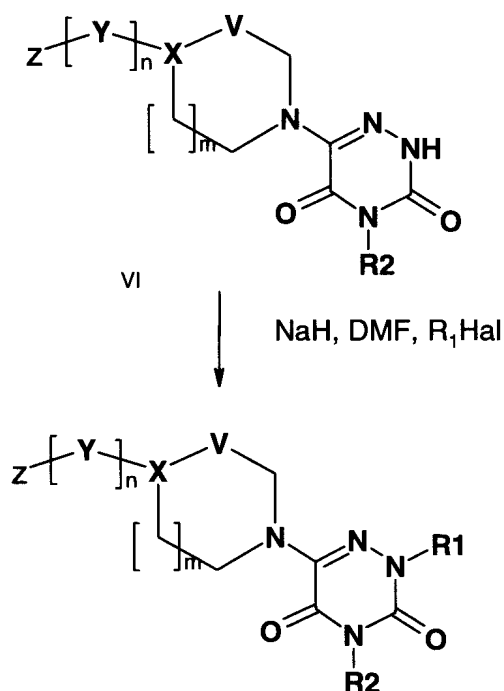


圖解2。

10. 一種用於製備如申請專利範圍第2至7項中任一項之通式I，其中W代表氮之化學化合物的方法，其特徵為在操作條件，諸如NaH或tBuOK下，在二甲基甲醯胺中依對於 R_1 代表氮之申請專利範圍第8項(合成法1)所獲得之化合物VI的氮



其中X、Y、V、Z、m、N及R₂如先前在式I中所述，係藉通式R₁Hal之鹵化衍生物烷化，其中Hal代表鹵素，諸如Cl、Br或I，且R₁如先前在通式I中所述



圖解3。

11. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)化合物，其可作為用以治療需要SCD-1酶活性抑制劑的疾病之藥物。
12. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)化合物，其可作為用以治療諸如肥胖症、糖尿病性血脂異常、高甘

油三酯血症、高膽固醇血症、代謝症候群、動脈粥瘤硬化、肝臟脂肪變性、心血管危險等疾病之藥物。

13. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)化合物，其可作為用以治療與皮膚之脂質病症有關之病變的藥物。

14. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)化合物，其可作為用以治療諸如痤瘡、牛皮癬、多毛症等疾病之藥物。

15. 一種藥學組成物，其特徵在其含有作為活性成份之如申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)化合物。

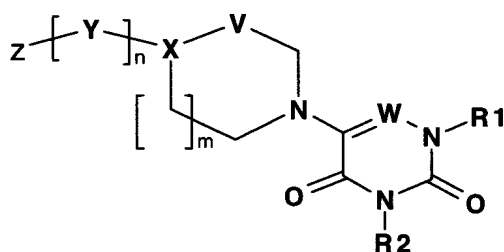
16. 一種藥學組成物，其特徵在其含有可以與任何合適賦形劑結合之如申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)化合物。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(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：



I