

# 發明專利說明書 200418841

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：092/136405

※ 申請日期：

※IPC 分類：

C07D 403/12  
C07D 239/22  
C07D 413/12  
C07D 417/12  
A61K 31/501  
A61P 11/06  
A61P 17/02  
A61P 17/06

壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎噻嗪-3(2H)-酮衍生物

NEW PYRIDAZIN-3(2H)-ONE DERIVATIVES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

西班牙商歐米洛寶達發馬公司

ALMIRALL PRODESFARMA, S. A.

代表人：(中文/英文)

1.彼羅 博嘉

BERGA, PEDRO

2.帕拉西歐絲 M 裘賽

PALACIOS, JOSE M

住居所或營業所地址：(中文/英文)

西班牙巴塞隆那市主教路151號

RONDA DEL GENERAL MILITRE 151, 08022 BARCELONA, SPAIN

國 籍：(中文/英文)

西班牙 SPAIN

**參、發明人：(共 7 人)**

**姓 名：(中文/英文)**

- 1.維多利歐 戴爾 皮雅  
DAL PIAZ, VITTORIO
- 2.姆里亞 阿西拉 依奎杜  
AGUILAR IZQUIERDO, MURIA
- 3.瑪里亞 安東尼 普爾 愛博羅  
BUIL ALBERO, MARIA ANTONIA
- 4.馬大 凱列凱爾 里拉  
CARRASCAL RIERA, MARTA
- 5.喬迪 葛希亞 弗瑞  
GRACIA FERRER, JORDI
- 6.瑪里亞 寶拉 吉瓦諾尼  
GIOVANNONI, MARIA PAOLA
- 7.克勞帝亞 唯吉尼  
VERGELLI, CLAUDIA

**住居所地址：(中文/英文)**

- 1.義大利英普納達市波吉憂諾路7/A號  
VIA POGGIO UGOLINO 7/A, I-50015, IMPRUNETA, ITALY
- 2.西班牙巴塞隆那市愛斯邦達路31-37號  
C/ESPRONCEDA 31-37, ESC. 2 4 3, 08005 BARCELONA, SPAIN
- 3.西班牙巴塞隆那市巴黎路50號  
C/PARIS 50, 1 4, 08029 BARCELONA, SPAIN
- 4.西班牙巴塞隆那市聖特格維斯路1號  
P SANT GERVASI 1, 3 2, 08022 BARCELONA, SPAIN
- 5.西班牙巴塞隆那市戴萊納瓦廣場5號  
PLAZA DE LAS NAVAS 5, 4 2, 08004 BARCELONA, SPAIN
- 6.義大利斯坎迪席市龐德戴弗米克拉路91號  
VIA PONTE DI FORMICOLA 91, I-50018, SCANDICCI, ITALY
- 7.義大利般諾里寶市寶卡希奧路11號  
VIA BOCCACCIO 11, 50012, GRASSINA, BAGNO A RIPOLI  
(FIRENZE), ITALY

**國 籍：(中文/英文)**

- 1.6.7.均義大利 ITALY
- 2.3.4.5.均西班牙 SPAIN

#### 肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 西班牙；2002年12月26日；P200203003
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 西班牙；2002年12月26日；P200203003
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明有關新的治療有用之噁嗪-3(2H)-酮衍生物，有關其製法及含其之醫藥組合物。該等化合物為磷酸二酯酶4 (PDE4)之強效及選擇性之抑制劑且因此可用於治療、預防或壓抑已知可藉抑制PDE4而改善之病理性病況、疾病及障礙。

### 【先前技術】

磷酸二酯酶(PDEs)包括負責第二信使環狀腺苷單磷酸酯(cAMP)及環狀鳥苷單磷酸酯(cGMP)之水解及去活化之酵素超族群。迄今已鑑定出11種不同PDE族群(PDE1至PDE11)，其差異為受值偏好性、催化活性、對內生性活化劑及抑制劑之選擇性，及編碼基因。

該PDE4同功酶族群對環狀AMP展現高親和性但對環狀GMP展現弱親和性。因PDE4抑制作用引起之環狀AMP量增加伴隨著廣範圍發炎及免疫細胞之細胞活化抑制作用，包含淋巴細胞、巨嗜細胞、嗜鹼性白血球、嗜中性白血球及嗜酸性紅血球。再者，PDE4抑制作用降低了細胞素腫瘤壞死因子 $\alpha$  (TNF $\alpha$ )釋出。PDE4之生物學描述於數個最近回顧中，例如M. D. Houslay, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 2001, 69, 249-315；J. E. Souness等人之免疫藥理學，2000, 47, 127-162；或M. Conti及S. L. Jin, Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1999, 63, 1-38。

鑒於該等生理效果，經改變之化學結構之PDE4抑制劑近

來揭示可用於治療或預防慢性及急性發炎疾病及其他已知可藉抑制PDE而舒緩之病理病況、疾病及障礙。例如參見US 5449686, US 5710170, WO 98/45268, WO 99/06404, WO 01/57025, WO 01/57036, WO 01/46184, WO 97/05105, WO 96/40636, US 5786354, US 5773467, US 5753666, US 5728712, US 5693659, US 5679696, US 5596013, US 5541219, US 5508300, US 5502072或H. J. Dyke及J. G. Montana, Exp. Opin. Invest. Drugs 1999, 8, 1301-1325。

具有選擇性抑制磷酸二酯酶4之少數化合物正被活躍發展。該等化合物實例為希帕菲啉(cipamfylline)(歐洲專利號0 389 282 B1)、歐諾菲啉(arofylline)(歐洲專利號0 435 811 B1)、希羅米勒特(cilomilast)、羅芙米勒特(roflumilast)(歐洲專利號0 706 513 B1)、美梭普蘭(mesopram)(歐洲專利號0 859 766 B1)及普馬分催(pumafentrine)(PCT專利申請號98/21208 A1)。

#### 【發明內容】

吾人已發現新一系列之噁嗪-3(2H)-酮衍生物為PDE4之強效且選擇性之抑制劑且因此可用於治療或預防該等病理病況、疾病及障礙，尤其是氣喘、慢性阻塞性肺疾病、風濕性關節炎、特應性皮膚炎、牛皮癬或刺激性腸疾病。

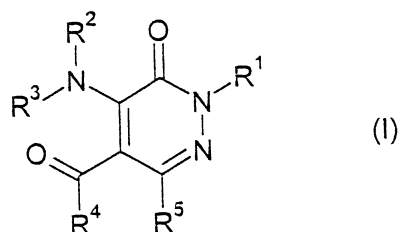
本發明化合物亦可與其他已知可有效治療該等疾病之藥物組合使用，例如其可與類固醇或免疫抑制劑如環孢子素A、雷帕黴素(rapamycin)或T-細胞受體阻斷劑組合使用。此例中，投予該化合物可減少其他藥劑之劑量，因此預防因類固醇及免疫抑制劑兩者所伴隨之不利副作用。

類似其他PDE4抑制劑(參見上述文獻)，本發明化合物亦

可用以阻斷因各種病原劑(類固醇或非類固醇消炎劑)、壓力、氨、乙醇及濃酸所誘發之潰瘍形成效果。其可單獨使用或與制酸劑及/或抗分泌藥物組合使用以預防及/或治癒性治療胃腸病理如藥物誘發之潰瘍、敗血性潰瘍、幽門螺旋菌(H. Pylori)-相關潰瘍、食道炎及胃-食道逆流疾病。

其亦可用於治療其中因例如缺氧症或產生過量游離基之病況所引起之對細胞或組織損傷之病理病況。此有利效果之實例為冠狀動脈阻塞後保護心肌組織或當本發明化合物添加至欲儲存移植器官之保存溶液或體液如血液或精子時，可延長細胞及組織之存活性。其對組織修復及傷口癒合液具有效益。

據此，本發明提供一種式(I)之新穎化合物：



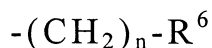
其中

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>彼此獨立代表：

- 氫原子；
- 選自醯基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺基甲醯基、單烷基胺基甲醯基或二烷基胺基甲醯基所成組群之基；
- 烷基、烯基或炔基，其視情況經一或多個，例如1、2、3或4個選自鹵素原子及羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、胺基、單-或二-烷基胺基、醯胺基、胺

甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基所成組群之取代基取代；

- 芳基或雜芳基，其視情況經一或多個，例如1、2、3或4個選自鹵素原子及羥基、羥基烷基、羥基羰基、烷氧基、伸烷二氧基、烷氧基醯基、芳氧基、醯基、醯氧基、烷硫基、胺基、硝基、氰基、單-或二-烷基胺基、醯基胺基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基所成組群之取代基取代；
- 飽和或不飽和雜環基，其視情況經一或多個，例如1、2、3或4個選自鹵素原子及羥基、羥基烷基、羥基羰基、烷氧基、伸烷二氧基、烷氧基醯基、芳氧基、醯基、醯氧基、烷硫基、氧代基、胺基、硝基、氰基、單-或二-烷基胺基、醯基胺基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基所成組群之取代基取代；
- 下式之基：



其中n為0至4之整數且 $\text{R}^6$ 代表：

- 環烷基或環烯基；
- 芳基，其視情況經一或多個，例如1、2、3或4個選自鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、伸烷二氧基、烷硫基、胺基、單-或二-烷基胺基、硝基、醯基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基、氰

基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基所成組群之取代基取代；

- 或包括 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子之 3-至 7-員環，該環視情況經一或多個例如 1、2、3 或 4 個選自鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、伸烷二氧基、胺基、單-或二-烷胺基、硝基、氰基或三氟甲基所成組群之取代基取代；

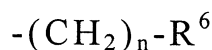
$R^3$  代表單環或多環芳基或雜芳基，其視情況經一或多個例如 1、2、3 或 4 個選自下列之取代基取代：

- 鹵素原子；
- 烷基及伸烷基，其視情況經一或多個例如 1、2、3 或 4 個選自鹵素原子；及苯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、胺基、單-或二-烷胺基、鹽基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲鹽基、單-或二-烷基胺甲鹽基之取代基取代；
- 苯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、環烷氧基、硝基、芳氧基、烷硫基、烷基亞磺鹽基、烷基磺鹽基、烷基胺磺鹽基、鹽基、胺基、單-或二-烷胺基、鹽基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲鹽基、單-或二-烷基胺甲鹽基、脲基、 $N'$ -烷基脲基、 $N',N'$ -二烷基脲基、烷基磺鹽胺基、胺基磺鹽基、單-或二-烷基胺基磺鹽基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

$R^5$  代表式  $-COOR^7$  之基或單環或多環芳基或雜芳基，其視情況經一或多個例如 1、2、3 或 4 個選自下列之取代基取代：

- 鹵素原子；
- 烷基及烯基，其視情況經一或多個例如 1、2、3 或 4 個選自鹵素原子；及苯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、胺基、單-或二-烷基胺基、鹽基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲鹽基、單-或二-烷基胺甲鹽基之取代基取代；
- 苯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、環烷氧基、硝基、芳氧基、烷硫基、烷基亞磺鹽基、烷基磺鹽基、烷基胺磺鹽基、鹽基、胺基、單-或二-烷基胺基、鹽基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲鹽基、單-或二-烷基胺甲鹽基、脲基、N'-烷基脲基、N',N'-二烷基脲基、烷基磺鹽胺基、胺基磺鹽基、單-或二-烷基胺基磺鹽基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

其中  $R^7$  代表烷基，其視情況經一或多個例如 1、2、3 或 4 個選自鹵素原子及羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、胺基、單-或二-烷基胺基、鹽基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲鹽基及單-或二-烷基胺甲鹽基或下式基所成組群之取代基取代：



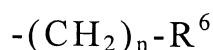
其中  $n$  及  $R^6$  如前述定義，及

$R^4$  代表：

- 氫原子；
- 羥基、烷氧基、胺基、單-或二-烷基胺基；
- 烷基、烯基或炔基，其視情況經一或多個例如 1、2、3

或4個選自鹵素原子及羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、胺基、單-或二-烷胺基、醯基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲醯基及單-或二-烷基胺甲醯基所成組群之取代基取代；

• 或下式基：



其中n及R<sup>6</sup>如前述定義，及

以及存在於該結構中之該等雜芳基包括N原子時由該雜芳基所獲得之N-氧離子及其醫藥可接受性鹽，

但條件為當R<sup>5</sup>不為視情況經取代之雜芳基亦不為COOR<sup>7</sup>之基時，該R<sup>3</sup>為視情況經取代之雜芳基。

不落入本發明範圍內之某些噻嗪-3(2H)-酮衍生物已揭示於醫藥科學期刊，1991，80，341-348及醫藥化學期刊，1999，42，1894-1900。

本發明又一目的係提供製備該化合物之方法；包括有效量之該化合物之醫藥組合物；該化合物用於製造供治療可藉抑制PDE4而改善之疾病之醫藥用途；及治療可藉抑制PDE4而改善之疾病之方法，該方法包括對需此治療之個體投予本發明化合物。

### 【實施方式】

本文所用之烷基一詞包含含1至20個碳原子或較好1至12個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支基。更好烷基為含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳烷基"。

實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二

丁基、第三丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、異戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基及異己基。

本文所用之烯基一詞包含含1至20個碳原子或較好1至12個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支、單或多不飽和基。更好烯基為含2至8個，較好2至6個且更好2至4個碳原子之"低碳烯基"。尤其較好為該烯基為單或二不飽和者。

實例包含乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基及4-戊烯基。

本文所用之炔基一詞包含含1至20個碳原子或較好1至12個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支、單或多不飽和基。更好，炔基為含2至8個，較好2至6個且更好2至4個碳原子之"低碳炔基"。尤其較好為該炔基為單或二不飽和者。

實例包含1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及3-丁炔基。

當述及烷基、烯基或炔基可視情況經取代時，其意指包含上述定義之直鏈或分支烷基、烯基或炔基可為未經取代或在任何位置經一或多個例如1、2或3個取代基取代。當存在有兩個或多個取代基時，各取代基可相同或不同。

該視情況經取代之烯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原

子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上烯基上之取代基本身為未經取代。

該視情況經取代之炔基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上炔基上之取代基本身為未經取代。

該視情況經取代之烷基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上烷基上之取代基本身為未經取代。較好該視情況經取代之烷基為未經取代或經1、2或3個氟原子取代。

本文所用之伸烷基一詞包含含1至6個例如1至4個碳原子之二價基。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>伸烷基實例包含伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基及伸己基。

該視情況經取代之伸烷基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。

當伸烷基存在於其他基上作為取代基時，其應視為單一取代基而非由兩個取代基所形成之基。

本文所用之烷氧基(或烷基氧基)包含各具有含1至10碳原子之烷基部分之視情況經取代之直鏈或分支含氧基。更佳之烷氧基為含1至8個，較好含1至6個且更好含1至4個碳原子之"低碳烷氧基"。

烷氧基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之

取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上烷氧基上之取代基本身為未經取代。

較佳之烷氧基包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羥基甲氧基、2-羥基乙氧基及2-羥基丙氧基。

本文所用之烷硫基包含含有附接至二價硫原子之含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基之基。更佳之烷硫基為含1至8個碳原子，較好1至6個碳原子且更好1至4個碳原子之"低碳烷硫基"。

烷硫基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上烷硫基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之烷硫基包含甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、三氟甲硫基、二氟甲硫基、羥基甲硫基、2-羥基乙硫基及2-羥基丙硫基。

本文所用之單烷胺基包含含有附接至二價-NH-基之含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基之基。更佳之單烷胺基為含1至8個碳原子，較好1至6個碳原子且更好1至4個碳原子之"低碳單烷胺基"。

單烷胺基典型上含有未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代之烷基。該取代基較好選自鹵素原子、較

好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上單烷胺基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之單烷胺基包含甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、正丁胺基、第二丁胺基、第三丁胺基、三氟甲基胺基、二氟甲基胺基、羥基甲胺基、2-羥基乙胺基及2-羥基丙胺基。

本文所用之二烷胺基包含含有三價氮原子且其上附接兩個含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基之基。更佳之二烷胺基為各烷基含1至8個碳原子，較好1至6個碳原子且更好1至4個碳原子之"低碳二烷胺基"。

二烷胺基典型上含有兩個各為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代之烷基。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上二烷胺基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之二烷胺基包含二甲胺基、二乙胺基、甲基(乙基)胺基、二(正丙基)胺基、正丙基(甲基)胺基、正丙基(乙基)胺基、二(異丙基)胺基、異丙基(甲基)胺基、異丙基(乙基)胺基、二(正丁基)胺基、正丁基(甲基)胺基、正丁基(乙基)胺基、正丁基(異丙基)胺基、二(第二丁基)胺基、第二丁基(甲基)胺基、第二丁基(乙基)胺基、第二丁基(正丙基)胺基、第二丁基(異丙基)胺基、二(第三丁基)胺基、第三丁基(甲基)胺基、第三丁基(乙基)胺基、第三丁基(正丙基)胺基、第三丁基(異丙基)胺基、三氟甲基(甲基)胺基、三氟甲基(乙基)胺基、三氟甲基(正丙基)胺基、三氟甲基(異

丙基)胺基、三氟甲基(正丁基)胺基、三氟甲基(第二丁基)胺基、二氟甲基(甲基)胺基、二氟甲基(乙基)胺基、二氟甲基(正丙基)胺基、二氟甲基(異丙基)胺基、二氟甲基(正丁基)胺基、二氟甲基(第二丁基)胺基、二氟甲基(第三丁基)胺基、二氟甲基(三氟甲基)胺基、羥基甲基(甲基)胺基、乙基(羥基甲基)胺基、羥基甲基(正丙基)胺基、羥基甲基(異丙基)胺基、正丁基(羥基甲基)胺基、第二丁基(羥基甲基)胺基、第三丁基(羥基甲基)胺基、二氟甲基(羥基甲基)胺基、羥基甲基(三氟甲基)胺基、羥基乙基(甲基)胺基、乙基(羥基乙基)胺基、羥基乙基(正丙基)胺基、羥基乙基(異丙基)胺基、正丁基(羥基乙基)胺基、第二丁基(羥基乙基)胺基、第三丁基(羥基乙基)胺基、二氟甲基(羥基乙基)胺基、羥基乙基(三氟甲基)胺基、羥基丙基(甲基)胺基、乙基(羥基丙基)胺基、羥基丙基(正丙基)胺基、羥基丙基(異丙基)胺基、正丁基(羥基丙基)胺基、第二丁基(羥基丙基)胺基、第三丁基(羥基丙基)胺基、二氟甲基(羥基丙基)胺基、羥基丙基(三氟甲基)胺基。

本文所用之羥基烷基一詞包含含1至10個碳原子較好1至6個碳原子之直鏈或分支烷基，其任一個可經一或多個羥基取代。

此基實例包含羥基甲基、羥基乙基、羥基丙基、羥基丁基及羥基乙基。

本文所用之烷氧基羰基一詞包含各含有1至10個碳原子且附接至氧羰基之烷基之視情況經取代之直鏈或分支基。

更佳之烷氧基羰基為其中烷基部分含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳烷氧基羰基"。

烷氧基羰基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上烷氧基羰基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之烷氧基羰基包含甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、三氟甲氧基羰基、二氟甲氧基羰基、羥基甲氧基羰基、2-羥基乙氧基羰基及2-羥基丙氧基羰基。

本文所用之單烷基胺基甲醯基一詞包含含有1至10個碳原子且附接至-NHCO-之氮之視情況經取代之直鏈或分支烷基之基。更佳之單烷基胺基甲醯基為其中烷基部分含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳單烷基胺基甲醯基"。

單烷基胺基甲醯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上單烷基胺基甲醯基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之烷基胺基甲醯基包含甲基胺基甲醯基、乙基胺基甲醯基、正丙基胺基甲醯基、異丙基胺基甲醯基、正丁基胺基甲醯基、第二丁基胺基甲醯基、第三丁基胺基甲醯基、三氟甲基胺基甲醯基、二氟甲基胺基甲

醯基、羥基甲基胺基甲醯基、2-羥基乙基胺基甲醯基及2-羥基丙基胺基甲醯基。

本文所用之二烷基胺基甲醯基包含含有NCO-基之基其中該氮附接至兩個含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基。更佳之二烷基胺基甲醯基為各烷基含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳二烷基胺基甲醯基"。

二烷基胺基甲醯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上二烷基胺基甲醯基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之二烷基胺基甲醯基包含二甲基胺基甲醯基、二乙基胺基甲醯基、甲基(乙基)胺基甲醯基、二(正丙基)胺基甲醯基、正丙基(甲基)胺基甲醯基、正丙基(乙基)胺基甲醯基、二(異丙基)胺基甲醯基、異丙基(甲基)胺基甲醯基、異丙基(乙基)胺基甲醯基、二(正丁基)胺基甲醯基、正丁基(甲基)胺基甲醯基、正丁基(乙基)胺基甲醯基、正丁基(異丙基)胺基甲醯基、二(第二丁基)胺基甲醯基、第二丁基(甲基)胺基甲醯基、第二丁基(乙基)胺基甲醯基、第二丁基(正丙基)胺基甲醯基、第二丁基(異丙基)胺基甲醯基、二(第三丁基)胺基甲醯基、第三丁基(甲基)胺基甲醯基、第三丁基(乙基)胺基甲醯基、第三丁基(正丙基)胺基甲醯基、第三丁基(異丙基)胺基甲醯基、三氟甲基(甲基)胺基甲醯基、三氟甲基(乙基)胺基甲醯基、三氟甲基(正丙基)

胺基甲醯基、三氟甲基(異丙基)胺基甲醯基、三氟甲基(正  
 丁基)胺基甲醯基、三氟甲基(第二丁基)胺基甲醯基、二氟  
 甲基(甲基)胺基甲醯基、二氟甲基(乙基)胺基甲醯基、二氟  
 甲基(正丙基)胺基甲醯基、二氟甲基(異丙基)胺基甲醯基、  
 二氟甲基(正丁基)胺基甲醯基、二氟甲基(第二丁基)胺基甲  
 醯基、二氟甲基(第三丁基)胺基甲醯基、二氟甲基(三氟甲  
 基)胺基甲醯基、羥基甲基(甲基)胺基甲醯基、乙基(羥基甲  
 基)胺基甲醯基、羥基甲基(正丙基)胺基甲醯基、羥基甲基  
 (異丙基)胺基甲醯基、正丁基(羥基甲基)胺基甲醯基、第二  
 丁基(羥基甲基)胺基甲醯基、第三丁基(羥基甲基)胺基甲醯  
 基、二氟甲基(羥基甲基)胺基甲醯基、羥基甲基(三氟甲基)  
 胺基甲醯基、羥基乙基(甲基)胺基甲醯基、乙基(羥基乙基)  
 胺基甲醯基、羥基乙基(正丙基)胺基甲醯基、羥基乙基(異  
 丙基)胺基甲醯基、正丁基(羥基乙基)胺基甲醯基、第二丁  
 基(羥基乙基)胺基甲醯基、第三丁基(羥基乙基)胺基甲醯  
 基、二氟甲基(羥基乙基)胺基甲醯基、羥基乙基(三氟甲基)  
 胺基甲醯基、羥基丙基(甲基)胺基甲醯基、乙基(羥基丙基)  
 胺基甲醯基、羥基丙基(正丙基)胺基甲醯基、羥基丙基(異  
 丙基)胺基甲醯基、正丁基(羥基丙基)胺基甲醯基、第二丁  
 基(羥基丙基)胺基甲醯基、第三丁基(羥基丙基)胺基甲醯  
 基、二氟甲基(羥基丙基)胺基甲醯基、羥基丙基(三氟甲基)  
 胺基甲醯基。

本文所用之烷基亞磺醯基包含含有附接至二價-SO-基之  
 含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基之

基。更佳之烷基亞磺醯基為含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳烷基亞磺醯基"。

烷基亞磺醯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上烷基亞磺醯基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之烷基亞磺醯基包含甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、正丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、正丁基亞磺醯基、第二丁基亞磺醯基、第三丁基亞磺醯基、三氟甲基亞磺醯基、二氟甲基亞磺醯基、羥基甲基亞磺醯基、2-羥基乙基亞磺醯基及2-羥基丙基亞磺醯基。

本文所用之烷基磺醯基包含含有附接至二價-SO<sub>2</sub>-基之含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基之基。更佳之烷基磺醯基為含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳烷基磺醯基"。

烷基磺醯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上烷基磺醯基上之取代基本身為未經取代。

本文所用之單烷胺基磺醯基包含含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基且附接至-NHSO<sub>2</sub>-基之氮之基。更佳之單烷胺基磺醯基為含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳單烷胺基磺醯基"。

單烷胺基磺醯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同

或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上單烷胺基磺醯基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之單烷胺基磺醯基包含甲胺基磺醯基、乙胺基磺醯基、正丙胺基磺醯基、異丙胺基磺醯基、正丁胺基磺醯基、第二丁胺基磺醯基、第三丁胺基磺醯基、三氟甲胺基磺醯基、二氟甲胺基磺醯基、羥基甲胺基磺醯基、2-羥基乙胺基磺醯基及2-羥基丙胺基磺醯基。

本文所用之二烷胺基磺醯基包含含有 $\text{NSO}_2$ -基之基其中該氮附接至兩個含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基。更佳之二烷胺基磺醯基為各烷基含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳二烷胺基磺醯基"。

二烷胺基磺醯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上二烷胺基磺醯基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之二烷胺基磺醯基包含二甲胺基磺醯基、二乙胺基磺醯基、甲基(乙基)胺基磺醯基、二(正丙基)胺基磺醯基、正丙基(甲基)胺基磺醯基、正丙基(乙基)胺基磺醯基、二(異丙基)胺基磺醯基、異丙基(甲基)胺基磺醯基、異丙基(乙基)胺基磺醯基、二(正丁基)胺基磺醯基、正丁基(甲基)胺基磺醯基、正丁基(乙基)胺基磺醯基、正丁基(異丙基)胺基磺醯基、二(第二丁基)胺基磺醯基、第二丁基(甲基)胺基磺醯基、第二丁基(乙基)胺基磺醯基、第二丁

基(正丙基)胺基磺醯基、第二丁基(異丙基)胺基磺醯基、二  
 (第三丁基)胺基磺醯基、第三丁基(甲基)胺基磺醯基、第三  
 丁基(乙基)胺基磺醯基、第三丁基(正丙基)胺基磺醯基、第  
 三丁基(異丙基)胺基磺醯基、三氟甲基(甲基)胺基磺醯基、  
 三氟甲基(乙基)胺基磺醯基、三氟甲基(正丙基)胺基磺醯  
 基、三氟甲基(異丙基)胺基磺醯基、三氟甲基(正丁基)胺基  
 磺醯基、三氟甲基(第二丁基)胺基磺醯基、二氟甲基(甲基)  
 胺基磺醯基、二氟甲基(乙基)胺基磺醯基、二氟甲基(正丙  
 基)胺基磺醯基、二氟甲基(異丙基)胺基磺醯基、二氟甲基  
 (正丁基)胺基磺醯基、二氟甲基(第二丁基)胺基磺醯基、二  
 氟甲基(第三丁基)胺基磺醯基、二氟甲基(三氟甲基)胺基磺  
 醯基、羥基甲基(甲基)胺基磺醯基、乙基(羥基甲基)胺基磺  
 醯基、羥基甲基(正丙基)胺基磺醯基、羥基甲基(異丙基)  
 胺基磺醯基、正丁基(羥基甲基)胺基磺醯基、第二丁基(羥  
 基甲基)胺基磺醯基、第三丁基(羥基甲基)胺基磺醯基、二  
 氟甲基(羥基甲基)胺基磺醯基、羥基甲基(三氟甲基)胺基磺  
 醯基、羥基乙基(甲基)胺基磺醯基、乙基(羥基乙基)胺基磺  
 醯基、羥基乙基(正丙基)胺基磺醯基、羥基乙基(異丙基)  
 胺基磺醯基、正丁基(羥基乙基)胺基磺醯基、第二丁基(羥  
 基乙基)胺基磺醯基、第三丁基(羥基乙基)胺基磺醯基、二  
 氟甲基(羥基乙基)胺基磺醯基、羥基乙基(三氟甲基)胺基磺  
 醯基、羥基丙基(甲基)胺基磺醯基、乙基(羥基丙基)胺基磺  
 醯基、羥基丙基(正丙基)胺基磺醯基、羥基丙基(異丙基)  
 胺基磺醯基、正丁基(羥基丙基)胺基磺醯基、第二丁基(羥

基丙基)胺基磺醯基、第三丁基(羥基丙基)胺基磺醯基、二氟甲基(羥基丙基)胺基磺醯基、羥基丙基(三氟甲基)胺基磺醯基。

本文所用之烷基胺磺醯基包含含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基且附接至-NSO<sub>2</sub>-基之氮之基。更佳之烷基胺磺醯基為含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳烷基胺磺醯基"。

烷基胺磺醯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上烷基胺磺醯基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之烷基胺磺醯基包含甲基胺磺醯基、乙基胺磺醯基、正丙基胺磺醯基、異丙基胺磺醯基、正丁基胺磺醯基、第二丁基胺磺醯基、第三丁基胺磺醯基、三氟甲基胺磺醯基、二氟甲基胺磺醯基、羥基甲基胺磺醯基、2-羥基乙基胺磺醯基及2-羥基丙基胺磺醯基。

本文所用之烷基磺醯胺基包含含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基且附接至-NHSO<sub>2</sub>NH-基之氮之一之基。更佳之烷基磺醯胺基為含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳烷基磺醯胺基"。

烷基磺醯胺基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上烷基磺醯胺基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之烷基磺醯胺基包含甲基磺醯胺基、乙基磺醯胺基、正丙基磺醯胺基、異丙基磺醯胺基、正丁基磺醯胺基、第二丁基磺醯胺基、第三丁基磺醯胺基、三氟甲基磺醯胺基、二氟甲基磺醯胺基、羥基甲基磺醯胺基、2-羥基乙基磺醯胺基及2-羥基丙基磺醯胺基。

本文所用之N'-烷基脲基包含含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基且附接至-NHCONH-基之末端氮之基。更佳之N'-烷基脲基為含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳N'-烷基脲基"。

N'-烷基脲基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上N'-烷基脲基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之N'-烷基脲基包含N'-甲基脲基、N'-乙基脲基、N'-正丙基脲基、N'-異丙基脲基、N'-正丁基脲基、N'-第二丁基脲基、N'-第三丁基脲基、N'-三氟甲基脲基、N'-二氟甲基脲基、N'-羥基甲基脲基、N'-2-羥基乙基脲基及N'-2-羥基丙基脲基。

本文所用之N',N'-二烷基脲基包含含有NHCON-基之基其中末端氮附接至兩個含1至10個碳原子之視情況經取代之直鏈或分支烷基。更佳之N',N'-二烷基脲基為各烷基含1至8個，較好1至6個且更好1至4個碳原子之"低碳N',N'-二烷基脲基"。

N',N'-二烷基脲基典型上為未經取代或經1、2或3個可相

同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上N',N'-二烷基脲基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之N',N'-二烷基脲基包含N',N'-二甲基脲基、N',N'-二乙基脲基、N'-甲基,N'-乙基脲基、N',N'-二(正丙基)基脲基、N'-正丙基,N'-甲基脲基、N'-正丙基,N'-乙基脲基、N',N'-二(異丙基)脲基、N'-異丙基,N'-甲基脲基、N'-異丙基,N'-乙基脲基、N',N'-二(正丁基)脲基、N'-正丁基,N'-甲基脲基、N'-正丁基,N'-乙基脲基、N'-正丁基,N'-(異丙基)脲基、N',N'-二(第二丁基)脲基、N'-第二丁基,N'-甲基脲基、N'-第二丁基,N'-乙基脲基、N'-第二丁基,N'-(正丙基)脲基、N'-第二丁基,N'-(異丙基)脲基、N',N'-二(第三丁基)脲基、N'-第三丁基,N'-甲基脲基、N'-第三丁基,N'-乙基脲基、N'-第三丁基,N'-(正丙基)脲基、N'-第三丁基,N'-(異丙基)脲基、N'-三氟甲基,N'-甲基脲基、N'-三氟甲基,N'-乙基脲基、N'-三氟甲基,N'-(正丙基)-脲基、N'-三氟甲基,N'-(異丙基)脲基、N'-三氟甲基,N'-(正丁基)脲基、N'-三氟甲基,N'-(第二丁基)脲基、N'-二氟甲基,N'-甲基脲基、N'-二氟甲基,N'-乙基脲基、N'-二氟甲基,N'-(正丙基)脲基、N'-二氟甲基,N'-(異丙基)脲基、N'-二氟甲基,N'-(正丁基)脲基、N'-二氟甲基,N'-(第二丁基)脲基、N'-二氟甲基,N'-(第三丁基)脲基、N'-二氟甲基,N'-三氟甲基脲基、N'-羥基甲基,N'-甲基脲基、N'-乙基,N'-羥基甲基脲基、N'-羥基甲基,N'-(正丙基)脲基、N'-羥基甲基,N'-(異丙基)脲基、N'-正丁基,N'-羥基甲

基脲基、N'-第二丁基,N'-羥基甲基脲基、N'-第三丁基,N'-羥基甲基脲基、N'-二氟甲基,N'-羥基甲基脲基、N'-羥基甲基,N'-三氟甲基脲基、N'-羥基乙基,N'-甲基脲基、N'-乙基,N'-羥基乙基脲基、N'-羥基乙基,N'-(正丙基)脲基、N'-羥基乙基,N'-(異丙基)脲基、N'-(正丁基),N'-羥基乙基脲基、N'-(第二丁基),N'-羥基乙基脲基、N'-(第三丁基),N'-羥基乙基脲基、N'-二氟甲基,N'-羥基乙基脲基、N'-羥基乙基,N'-三氟甲基脲基、N'-羥基丙基,N'-甲基脲基、N'-乙基,N'-羥基丙基脲基、N'-羥基丙基,N'-(正丙基)脲基、N'-羥基丙基,N'-(異丙基)脲基、N'-(正丁基),N'-羥基丙基脲基、N'-(第二丁基),N'-羥基丙基脲基、N'-(第三丁基),N'-羥基丙基脲基、N'-二氟甲基,N'-羥基丙基脲基、N'-羥基丙基,N'-三氟甲基脲基。

本文所用之醯基一詞包含含2至20碳原子或較好含2至12個碳原子之附接至羰基之視情況經取代之直鏈或分支基。更佳之醯基為式-COR且其中R為含2至8個，較好含2至6個且更好含2至4個碳原子之烴基較好為烷基之"低碳醯基"。

醯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子、較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上醯基上之取代基本身為未經取代。

較佳之視情況經取代之醯基包含乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基、戊醯基、月桂醯基、肉荳蔻醯基、硬脂醯基及棕櫚醯基。

本文所用之芳基一詞包含典型上微C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>之單環或多環芳基如苯基、萘基、蒽基及菲基。以苯基較佳。

該視情況經取代之芳基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子較好氟原子、羥基、其中烷基含1至4個碳原子之烷氧基羰基、羥基羰基、胺基甲鹽基、硝基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>羥基烷基。當芳基帶有2個或多個取代基時，該取代基可相同或不同。除非另有說明，該芳基上之取代基典型上本身為未經取代。

本文所用之雜芳基包含包括有至少一個雜芳族環且含至少一個選自O、S及N之雜原子之5-至14-員環系統，較好為5-至10-員環系統。雜芳基可為單環或兩個或多個稠合環其中至少一個環含有雜原子。

該視情況經取代之雜芳基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子較好氟、氯或溴原子、其中烷基含1至4個碳原子之烷氧基羰基、硝基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。當雜芳基帶有2個或多個取代基時，該取代基可相同或不同。除非另有說明，該雜芳基上之取代基典型上本身為未經取代。

實例包含吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、呋喃基、苯并呋喃基、喹二唑基、喹唑基、異喹唑基、苯并喹唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、苯并噻唑基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、

喹啉嗪基、嘓啉基、三唑基、吲哚嗪基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異吲哚基、咪唑啉基、喋啉基、噻蒾基、吡啉基、2H-吡啉并[3,4-d]嘓啉基、1H-吡啉并[3,4-d]嘓啉基、噻吩并[2,3-d]嘓啉基其各種吡咯并吡啉基。

本發明中述及視情況經取代之雜芳基或其餘者當其包括有N-原子時，欲包含由該等基所得之N-氧離子。

以噁二唑基、噁唑基、吡啉基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、異喹基、吲哚基、苯并噁唑基、萘啉基、苯并呋喃基、吡嗪基、嘓啉基及各種吡咯并吡啉基較佳。

本文所用之環烷基一詞包含飽和碳環基且除非另有說明，否則該環烷基典型上具有3至7個碳原子。

環烷基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。當雜環烷基帶有2個或多個取代基時，該取代基可相同或不同。典型上該環烷基上之取代基本身為未經取代。

實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。較好為環丙基、環戊基及環己基。

本文所用之環烯基一詞包含部分不飽和碳環基且除非另有說明，否則該環烯基典型上具有3至7個碳原子。

環烯基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。當雜環烷基帶有2個或多個

取代基時，該取代基可相同或不同。典型上該環烯基上之取代基本身為未經取代。

實例包含環丁烯基、環戊烯基、環己烯基及環庚烯基。較好為環戊烯基、環己烯基。

本文所用之雜環基一詞典型上包含非芳族、飽和或不飽和 $C_3-C_{10}$ 碳環，如5、5或7員基其中一或多個例如1、2、3或4個碳原子較好1或2個碳原子經選自N、O及S之雜原子置換。以飽和雜環基較佳。雜環基可為單環或兩或多個稠合環其中至少一個環含雜原子。當雜環基帶有2個或多個取代基時，該取代基可為相同或不同。

該視情況經取代之雜環基典型上為未經取代或經1、2或3個可相同或不同之取代基取代。該取代基較好選自鹵素原子較好氟原子、羥基及含1至4個碳原子之烷氧基。典型上該雜環基上之取代基本身為未經取代。

雜環基實例包含派啉基、吡咯啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、吡咯基、吡唑啉基、吡唑啉基、喹寧環基、三唑基、吡唑基、四唑基、色滿基、異色滿基、咪唑啉基、咪唑基、環氧乙基、氮雜環庚基、4,5-二氫-呋唑基及3-氮雜-四氫呋喃基。

當雜環基帶有2個或多個取代基時，該取代基可為相同或不同。

本文中，本發明之一般結構中所存在之有些原子、基、基團、鏈及環係"視情況經取代"。其意指該等原子、基、基團、鏈及環可為未經取代或經一或多個例如1、2、3或4

個取代基取代，因而結合至該未取代之原子、基、基團、鏈及環之氫原子係經化學可接受之原子、基、基團、鏈及環置換。當存在兩個或多個取代基時，各取代基可相同或不同。該取代基典型上本身未經取代。

典型上當環狀基由伸烷基或伸烷二氧基所橋接時，該橋接之伸烷基附接至環之不相鄰原子。

本文所用之鹵素原子一詞包含氯、氟、溴及碘原子。鹵素原子典型上為氯、氟或溴原子，最好為氯或氟。當使用鹵基作為字首時，意指相同意義。

本文所用之醯基胺基典型上為附接至胺基之醯基。

本文所用之伸烷二氧基典型上為-O-R-O-，其中R為該伸烷基。

本文所用之烷氧基醯基典型上為附接至該醯基之烷氧基。

本文所用之醯氧基典型上為附接至氧原子之醯基。

本文所用之環烷氧基典型上為附接至氧原子之環烷基。

含一或多個不對稱中心之化合物可使用對映異構或非對映異構上純態，或為異構物之混合物態。

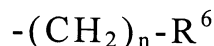
本文所用之醫藥可接受性鹽包含與醫藥可接受性酸或鹼之鹽。醫藥可接受性酸同時包含無機酸例如鹽酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸、氫碘酸及硝酸以及有機酸例如檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、抗壞血酸、草酸、丁二酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸或對-甲苯磺酸。醫藥可接受性鹼包含鹼

金屬(如鈉或鉀)及鹼土金屬(如鈣或鎂)氫氧化物以及有機鹼如烷基胺、芳基烷基胺及雜環基胺。

依據本發明一具體例，式(I)化合物中 $R^2$ 代表氫原子或芳基例如苯基，其視情況經一或多個例如1、2、3或4個選自鹵素原子及硝基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 羥基烷基及 $-CO_2-(C_1-C_4$ 烷基)之取代基取代。更好 $R^2$ 為氫原子或為未經取代或視情況經1或2個選自氟、氯、硝基、 $C_1$ - $C_4$ 羥基烷基及 $-CO_2-(C_1-C_2$ 烷基)之取代基取代之苯基。最好 $R^2$ 為氫。

本發明另一具體例中，式(I)化合物中 $R^1$ 代表選自下列之基：

- ( $C_{1-4}$ )烷基，其視情況經一或多個例如1、2、3或4個羥基取代；
- 下式基：



其中n為1至3之整數且 $R^6$ 代表( $C_{3-6}$ )環烷基。

更好 $R^1$ 為未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 羥基烷基或未經取代之環丙基- $(C_1-C_4$ 烷基)。

本發明又另一具體例，式(I)化合物中 $R^3$ 代表選自單環或多環芳基或雜芳基之基，其視情況經一或多個例如1、2、3或4個選自下列之取代基取代：

- 鹵素原子；
- ( $C_1$ - $C_4$ )烷基，其視情況經一或多個例如1、2、3或4個羥基取代；
- 及( $C_1$ - $C_4$ )烷氧基、硝基、羥基、羥基羰基、胺基甲醯

基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-羰基及氰基。

本發明又另一具體例，式(I)化合物中R<sup>3</sup>代表選自單環或多環芳基或雜芳基之基，其視情況經一或多個例如1、2、3或4個選自下列之取代基取代：

- 鹵素原子；
- 烷基及伸烷基，其視情況經一或多個例如1、2、3或4個選自鹵素原子之取代基取代；
- 及苯基、羥基、羥基羰基、羥基烷基、烷氧基羰基、烷氧基、環烷氧基、硝基、芳氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺磺醯基、醯基、胺基、單-或二-烷基胺基、醯基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基、脲基、N'-烷基脲基、N',N'-二烷基脲基、烷基磺醯胺基、胺基磺醯基、單-或二-烷基胺基磺醯基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

更好，R<sup>3</sup>代表苯基、萘基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5-至14-員單環或多環雜芳基，該苯基、萘基及雜芳基未經取代或經1或2個選自下列之取代基取代：

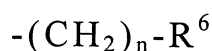
- 鹵素原子例如氟及氯原子；
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基；及
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、硝基、羥基、羥基羰基、胺甲醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-羰基及氰基。

又更佳R<sup>3</sup>代表苯基、萘基或經取代或未經取代之雜芳基其係選自經取代或未經取代之噁二唑基、噁唑基、吡啶基、

吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并呋唑基、萘啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、嘧啶基及各種吡咯并吡啶基。

本發明又另一具體例，式(I)化合物中， $R^4$ 代表：

- 未經取代之單-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)胺基或二-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)胺基；
- $C_1$ - $C_4$ 烷基，其未經取代或經一或多個例如1或2個選自羥基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、胺基、單-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)胺基及二-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)胺基之取代基取代；
- 未經取代之苯基-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)；或
- 下式之基：



其中n為0至4之整數且 $R^6$ 代表選自視情況經一或多個選自鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、伸烷二氧基、胺基、單-或二-烷基胺基、硝基、氰基及三氟甲基之取代基取代之苯基、吡啶基及噻吩基。

更好， $R^4$ 代表含1至6個碳原子且未經取代或經一或多個例如1、2、3或4個選自鹵素原子及羥基之取代基取代之烷基。

本發明又另一具體例，式(I)化合物中， $R^5$ 代表 $COOR^7$ 之基或單環或多環芳基或雜芳基，其視情況經一或多個選自鹵素原子、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基羰基、羥基羰基及 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基之取代基取代，其中 $R^7$ 如上述定義。

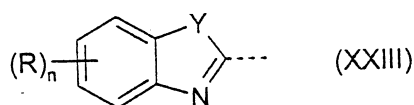
本發明又較佳具體例，式(I)化合物中， $R^5$ 代表 $COOR^7$ 之

基或單環或多環芳基或雜芳基，其視情況經一或多個例如 1、2、3 或 4 個選自鹵素原子及  $C_1$ - $C_4$  烷氧基之取代基取代，其中  $R^7$  如上述定義。

更好， $R^5$  代表  $-CO_2R^7$ ，其中  $R^7$  代表未經取代  $C_1$ - $C_4$  烷基，或  $R^5$  代表苯基或含 1 或 2 個選自 N、O 及 S 之雜原子之 5-至 10-員單環或多環雜芳基，該苯基及雜芳基未經取代或經 1 或 2 個選自  $C_1$ - $C_4$  烷氧基及鹵素原子例如氯及氟原子之取代基取代。

又更好  $R^5$  代表苯基或經取代或未經取代之雜芳基其係選自經取代或未經取代之噁二唑基、噁唑基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并噁唑基、萘啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、嘧啶基及各種吡唑并吡啶基。

最後，本發明另一具體例，當  $R^5$  代表多環狀雜芳基時，其典型上為式 (XXIII) 之基：



其中 Y 代表 O 原子、S 原子或  $-NH$ -基， $n$  為 0、1 或 2 且各 R 為相同或不同且為鹵素原子或  $C_1$ - $C_4$  烷氧基。

本發明特佳化合物包含：

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-氟苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪

-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1-萘基胺基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氯苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲脒；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-[(2-氯苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-

二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲腈；

4-{[5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲酸甲酯；

5-乙醯基-4-[(2-氟苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲腈；

5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲腈；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二

氢噻嗪-4-基]胺基}苯甲腈；

5-乙酞基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羟基乙基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酞基-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-2-(2-羟基乙基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酞基-2-(2-羟基乙基)-4-{[4-(羟基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酞基-2-乙基-4-[(3-氯苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酞基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酞基-2-乙基-4-(1-萘基胺基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酞基-2-乙基-4-[(2-甲基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙酞基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸甲酯；

5-乙酞基-2-乙基-4-[(2-甲氧基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酞基-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酞基-2-乙基-4-[(2-氟苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酞基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪

-3(2H)-酮；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲腈；

5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-[(2-氟苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氟苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲腈；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氟苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氟苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氟苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲腈；

5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺

基}-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(4-甲氧基羰基苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-{雙[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-硝基苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3,5-二氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(4-甲氧基羰基苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶

-4-基 噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -6-苯 基 -4-(吡 啶 -3-基 胺 基)噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -4-[(3,5-二 氯 吡 啶 -4-基)胺 基]-2-乙 基 -6-苯 基 噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -6-苯 基 -4-(吡 嗪 -2-基 胺 基)噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -6-苯 基 -4-(嘧 啶 -2-基 胺 基)噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -6-苯 基 -4-(喹 啉 -8-基 胺 基)噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -4-[(5-硝 基 吡 啶 -2-基)胺 基]-6-苯 基 噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -4-(1H-引 哌 -4-基 胺 基)-6-苯 基 噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -4-(1,3-苯 并 噻 唑 -6-基 胺 基)-2-乙 基 -6-苯 基 噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -6-苯 基 -4-(噻 吩 -1-基 胺 基)噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

3-[(5-乙 醯 基 -2-乙 基 -3-氧 代 -6-苯 基 -2,3-二 氢 噻 嗪 -4-基)胺 基]噻 吩 -2-甲 酸 甲 酯 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -4-[(4-甲 基 吡 啶 -2-基)胺 基]-6-苯 基 噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -6-苯 基 -4-(1H-1,2,4-三 唑 -5-基 胺 基)噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -4-[(6-甲 氧 基 吡 啶 -3-基)胺 基]-6-苯 基 噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

5-乙 醯 基 -2-乙 基 -4-(2H-引 哌 -5-基 胺 基)-6-苯 基 噻 嗪 -3(2H)-酮 ；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢噻嗪-4-基)氨基]噻吩-3-甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-2-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；  
3-[{5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢噻嗪-4-基)氨基]噻吩-2-甲酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲基咪唑-5-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基咪唑-8-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(咪唑-5-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡咯-5-基氨基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(异咪唑-5-基氨基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-甲氧基咪唑-8-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(5-溴咪唑-8-基)氨基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基咪唑-2-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-(环丙基甲基)-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氟苯基)-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氟苯基)-2-異丙基-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(3-氟苯基)-4-(吡啶-3-基胺  
基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-氟苯基)胺基]-2-  
乙基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-[(3-氟苯基)胺基]-2-  
乙基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-乙基-4-[(3-氟苯基)胺  
基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-苯并噁唑-2-基-4-[雙-(3-氟苯基)胺基]-2-乙  
基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-苯并噁唑-2-基-4-[雙-(3-氟苯基)胺基]-2-乙  
基噻嗪-3(2H)-酮；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪  
-4-基)胺基]苄醯胺；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-1-基胺基)-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-丁基喹啉-4-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-(1,2-苯并異噻唑-3-基氨基)-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-4-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-羥基-7H-嘌呤-6-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹唑啉-4-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(4-氯-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(7-氯喹啉-4-基)氨基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(4,6-二氯嘧啶-2-基)氨基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-羥基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基喹啉-4-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-咪唑-2-基氨基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-4-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-(嘧啶-4-基氨基)-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)

噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-引唑-6-基氨基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-乙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]氨基}-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-6-噻吩-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-4-[(3-氯苯基)氨基]噻嗪-3(2H)-酮；

1-乙基-5-[(3-甲氧基苯基)氨基]-N,N-二甲基-6-氧代-3-吡啶-3-基-1,6-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

5-[(3-氯苯基)氨基]-1-乙基-N-甲基-6-氧代-3-吡啶-4-基-1,6-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

2-乙基-4-[(3-氯苯基)氨基]-5-乙醇醯基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-4-[(3-氯苯基)氨基]-5-(甲氧基乙醯基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(二甲氨基)乙醯基]-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-4-[(3-氯苯基)氨基]-5-[(甲氨基)乙醯基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[2-乙基-3-氧代-5-(3-苯基丙醯基)-6-吡啶-4-基-2,3-二

氮噻嗪-4-基]胺基}苄醯胺；

4-乙醯基-5-[(3-氯苯基)胺基]-1-乙基-6-氧代-1,6-二氮噻嗪-3-甲酸乙酯；

4-乙醯基-5-胺基-1-乙基-6-氧代-1,6-二氮噻嗪-3-甲酸乙酯；

5-乙醯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1,6-萘啶-8-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(5-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-4-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-吡啶-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(喹啉-5-基胺基)-6-噻吩-2-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噻吩-2-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-噻吩-2-基-2,3-二氫噻嗪  
-4-基)胺基]苯甲腈；

5-乙醯基-2-乙基-6-噻吩-2-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-(雙(4-氟基苯基)胺基)-2-乙基-6-噻吩-2-基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-(喹啉-5-基胺基)-6-噻吩-2-  
基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噻吩-2-  
基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(喹啉-5-基胺基)-6-噻吩-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氟基苯基)胺基]-2-乙基-6-噻吩-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噻吩-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-噻吩-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲腈；

5-乙醯基-2-乙基-6-噻吩-3-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-6-苯基-5-(3-苯基丙醯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-6-苯基-5-(3-苯基丙醯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-苯基-5-(3-苯基丙醯基)噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-5-基胺基)-5-(3-噻吩-3-基丙醯基)噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-3-基胺基)-5-(3-噻吩-3-基丙醯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1,3-苯并噻唑-2-基)-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1-苯并呋喃-2-基)-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(1-氧離子吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

3-(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫-噻嗪-4-基胺基)苯甲酸乙酯；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苄醯胺；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-氟吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-{[2-(二甲胺基)吡啶-3-基]胺基}-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]吡啶-2-甲酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡啶-4-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(5-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基噻嗪-4-基)胺基]菸鹼醯胺；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1,7-萘啶-8-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-5-乙醇醯基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]菸鹼酸甲酯；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]菸鹼酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1,5-萘啶-3-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(8-羥基-1,7-萘啶-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩-2-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-[(2-苯基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

{5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]吡啶-2-基}乙酸乙酯；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-羥基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氟吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪

-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-羥基吡啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-8-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-7-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(5-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-(3-氟苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲氧基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-(4-氟苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(2-氟吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲氧基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(2-氟吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]喹啉-8-甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(4-甲氧基苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-(1-氧基喹啉-5-基胺基)-2H-噻嗪-3-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(3-甲氧基苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(4-甲基苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(3-甲基苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-(喹啉-5-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)  
氨基]噻嗪-3(2H)-酮；

4-[4-乙醯基-1-乙基-5-(異喹啉-4-基氨基)-6-氧代-1,6-二  
氫噻嗪-3-基]苯甲酸甲酯；

4-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基氨基)-1,6-二氫  
噻嗪-3-基]苯甲酸甲酯；

4-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基氨基)-1,6-二氫  
噻嗪-3-基]苯甲酸；

4-{4-乙醯基-1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-氧代  
-1,6-二氫噻嗪-3-基}苯甲酸甲酯；

4-{4-乙醯基-1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-氧代  
-1,6-二氫噻嗪-3-基}苯甲酸；

3-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基氨基)-1,6-二氫  
噻嗪-3-基]苯甲酸甲酯；

3-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基氨基)-1,6-二氫  
噻嗪-3-基]苯甲酸；

5-乙醯基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-4-基  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯-4-氟苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-4-  
基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯-4-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

[4-乙醯基-6-氧代-3-苯基-5-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-1(6H)-基]乙酸甲酯；

[4-乙醯基-6-氧代-3-苯基-5-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-1(6H)-基]乙酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲基吡啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(1H-吡唑-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(9H-嘌呤-6-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲基異𪗇唑-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(8-羥基喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-𪗇唑-7-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(6-溴喹啉-8-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(5-甲基異𪗇唑-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異噁唑-3-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-苯基-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-苯基-4-(喹啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氧離子喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(喹啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-4-基-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(8-氟喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-(喹啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-(喹啉-5-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-(喹啉-8-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-(喹啉-5-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)氨基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基喹啉-5-基)氨基]-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(異喹啉-5-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)氨基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氟苯基)-4-(喹啉-5-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氟苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)氨基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)氨基]喹啉-8-甲酸；

及其醫藥可接受性鹽。

更有興趣之化合物為：

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-氟苯基)氨基]-6-吡啶-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1-萘基氨基)-6-吡啶-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1-萘基氨基)-6-吡啶-4-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基苯基)氨基]-6-吡啶-4-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-6-吡啶-4-基噻  
嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪  
-4-基)氨基]苯甲酸；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-4-  
基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-乙基-6-噻吩-2-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-8-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡啶-4-基氨基)-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-5-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氟苯基)-2-異丙基-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(3-氟苯基)-4-(吡啶-3-基胺

基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

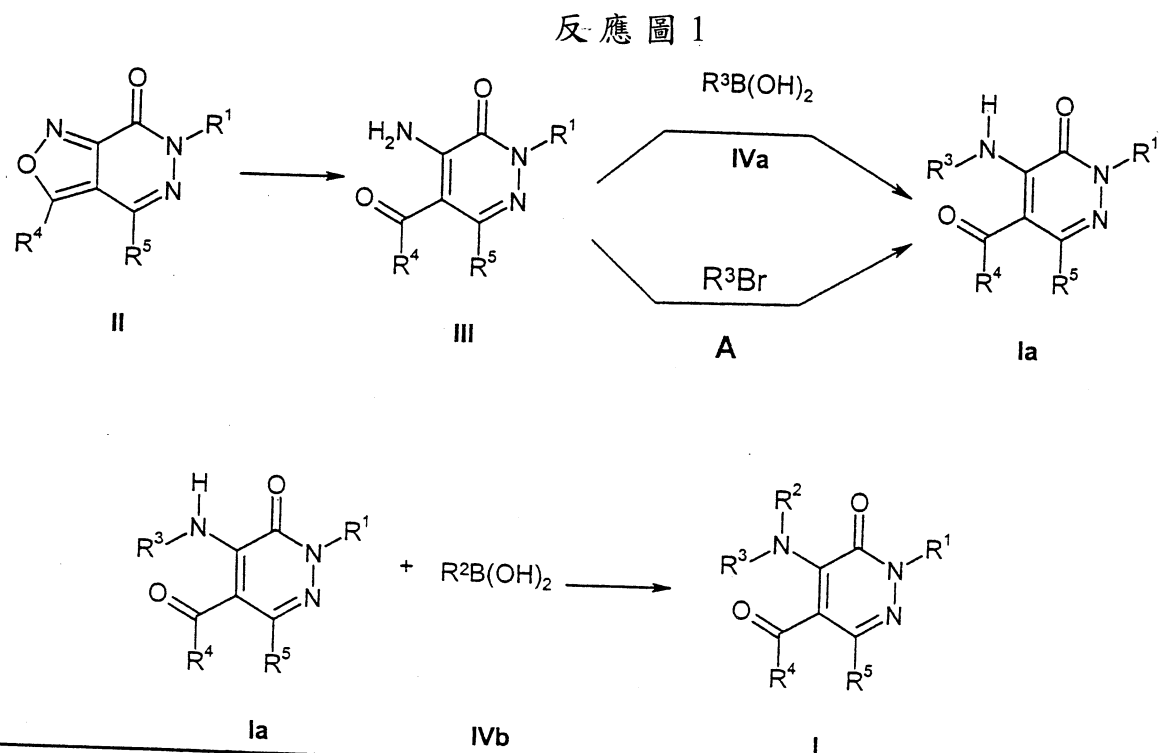
5-乙醯基-2-乙基-4-(異噻啉-5-基氨基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基-4-[(3-氟苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

及其醫藥可接受性鹽。

本發明化合物可藉下述方法之一製備：

化合物(I)可如反應圖1所示般製備。



其中  $R^1$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前述定義之式(II)異噻唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮予以氫化獲得其中  $R^1$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前述定義之4-胺基噻嗪-3(2H)-酮衍生物(III)。該氫化可使用例如氫在觸媒存在下藉本身已知之方法進行，例如參見 V. Dal Piaz 等人，

雜環, 1991, 32, 1173。或者, 該反應可使用有機氫給予體及轉移劑如甲酸銨或聯胺藉本身已知方法經轉移氫化進行, 例如參見 V. Dal Piaz 等人, 雜環, 1991, 32, 1173。

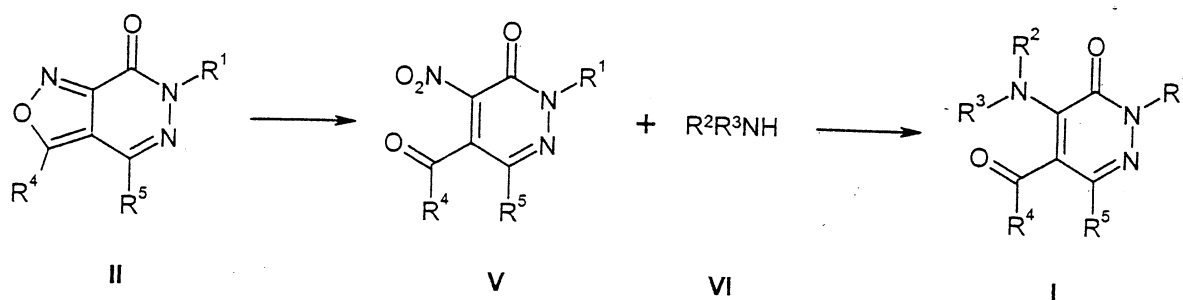
4-胺基嘓嗪-3(2H)-酮(III)與式(A)之芳基或雜芳基溴(其中  $R^3$  如前述定義)縮合獲得其中  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前述定義之式(Ia)化合物。該反應在銅鹽如碘化亞銅及無機鹼如磷酸鉀、碳酸鉀或碳酸鈉存在下進行且亦可在有機鹼較好在二胺鹼如 N,N-二甲基伸乙二胺存在下在惰性溶劑如甲苯、二噁烷或二甲基甲醯胺中, 在  $-20^{\circ}\text{C}$  至溶劑沸點間之溫度進行。亦可在無溶劑之下進行。

或者, 4-胺基嘓嗪-3(2H)-酮衍生物(III)(其中  $R^1$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前述定義)與式(IVa)之硼酸(其中  $R^3$  如前述定義)縮合獲得化合物(Ia)(其中  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前述定義)。該反應在銅鹽如乙酸銅及有機鹼較好胺鹼如三乙胺存在下在惰性溶劑如二噁烷、二氯甲烷或四氫呋喃中, 在  $-20^{\circ}\text{C}$  至溶劑沸點間之溫度進行。化合物(Ia)相同於其中  $R^2$  為氫之化合物(I)。

4-胺基嘓嗪-3(2H)-酮衍生物(Ia)(其中  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前述定義)與式(IVb)之硼酸(其中  $R^2$  如前述定義)縮合獲得化合物(I)(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前述定義)。該反應在銅鹽如乙酸銅及有機鹼較好胺鹼如三乙胺存在下在惰性溶劑如二噁烷、二氯甲烷或四氫呋喃中, 在  $-20^{\circ}\text{C}$  至溶劑沸點間之溫度進行。

或者, 化合物(I)可如反應圖2所示般獲得。

反應圖 2

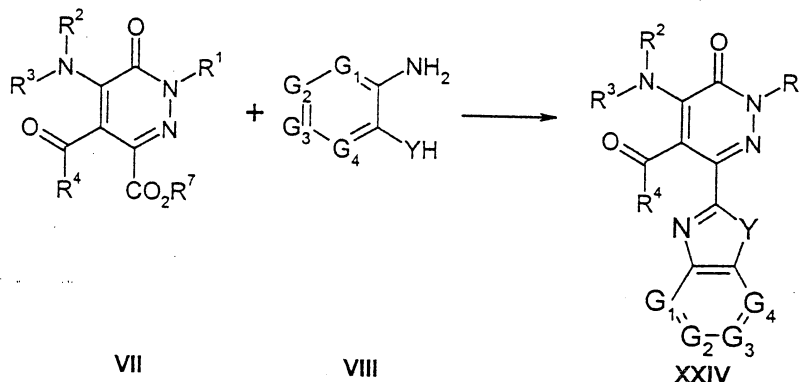


其中 R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及 R<sup>5</sup>如前述定義之式(II)之異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮氧化，獲得式(V)之4-硝基噻嗪-3(2H)-酮衍生物(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及 R<sup>5</sup>如前述定義)。該反應可使用氧化劑如硝酸鉍銨在酸性條件下藉本身已知方法進行，例如參見 V. Dal Piaz 等人，合成，1989，213。

式(V)之4-硝基噻嗪-3(2H)-酮衍生物(其中 R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及 R<sup>5</sup>如前述定義)與對應之胺(VI)(其中 R<sup>2</sup>及 R<sup>3</sup>如前述定義)依循本身已知方法縮合，例如參見 G. Ciciani 等人，Farmaco 1991，46，873，獲得其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及 R<sup>5</sup>如前述定義之式(I)化合物。

依據本發明一目的，某些特定式(I)化合物且尤其是式(XXIV)者亦可如反應圖3所示般獲得。

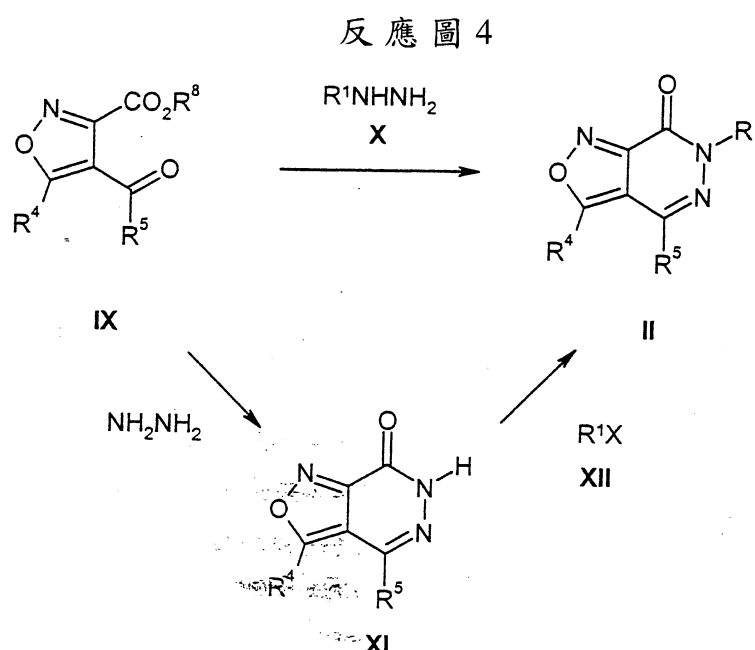
反應圖 3



化合物(VII)(其中 R<sup>7</sup>為烷基)與式(VIII)之鄰-取代之芳基或雜芳基胺(其中 G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>及 G<sub>4</sub>各獨立代表氮或碳原子且

-YH代表胺基、氫硫基或羥基取代基)在脫水劑如三甲基鋁存在下縮合，獲得式(I)之噻嗪-3(2H)-酮(其中 $R^1$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 如前述定義且Y代表硫原子、氧原子或-NH-基)。該反應較好在溶劑如甲苯中在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至室溫間之溫度進行。

式(II)之異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮可如反應圖4所示般獲得。



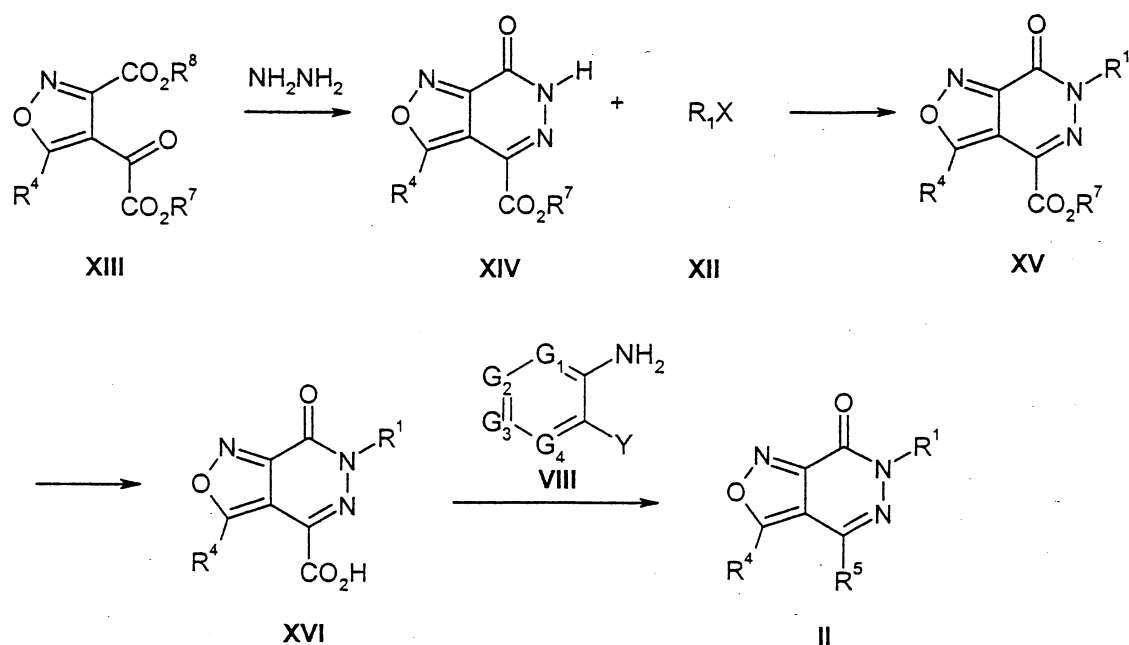
式(IX)之異噁唑衍生物(其中 $R^4$ 及 $R^5$ 如前述定義及 $R^8$ 為烷基)與唑(X)之聯胺(其中 $R^1$ 如前述定義)藉本身已知方法縮合，例如參見G. Renzi等人, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478所述般，獲得式(II)之異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮(其中 $R^1$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 如前述定義)。

或者，式(IX)之異噁唑衍生物(其中 $R^4$ 及 $R^5$ 如前述定義且 $R^8$ 為烷基)與聯胺藉本身已知方法縮合，例如參見G. Renzi等人, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478所述般，獲得式(XI)之異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮(其中 $R^4$ 及 $R^5$ 如前述定義)。隨後與式(XII)之烷化劑(其中 $R^1$ 如前述定義且X為離去基如氯或

溴原子或甲烷磺酸根、對-甲苯磺酸根或苯磺酸根)藉本身已知方法反應，例如參見 V. Dal Piaz 等人, Drug Des. Discovery 1996, 14, 53；或與式 (XII) 之醇(其中  $R^1$  如前述定義且 X 為羥基)在三苯膦及偶氮二羧酸二乙酯存在下藉本身已知方法縮合，例如 G. O. Mitsunobu 等人, 美國化學協會期刊, 1972, 94, 679；獲得式 (II) 之異喹啉并 [3,4-d] 噻嗪-7(6H)-酮(其中  $R^1$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前述定義)。

式 (II) 之異喹啉并 [3,4-d] 噻嗪-7(6H)-酮亦可如反應圖 5 所示般獲得。

反應圖 5

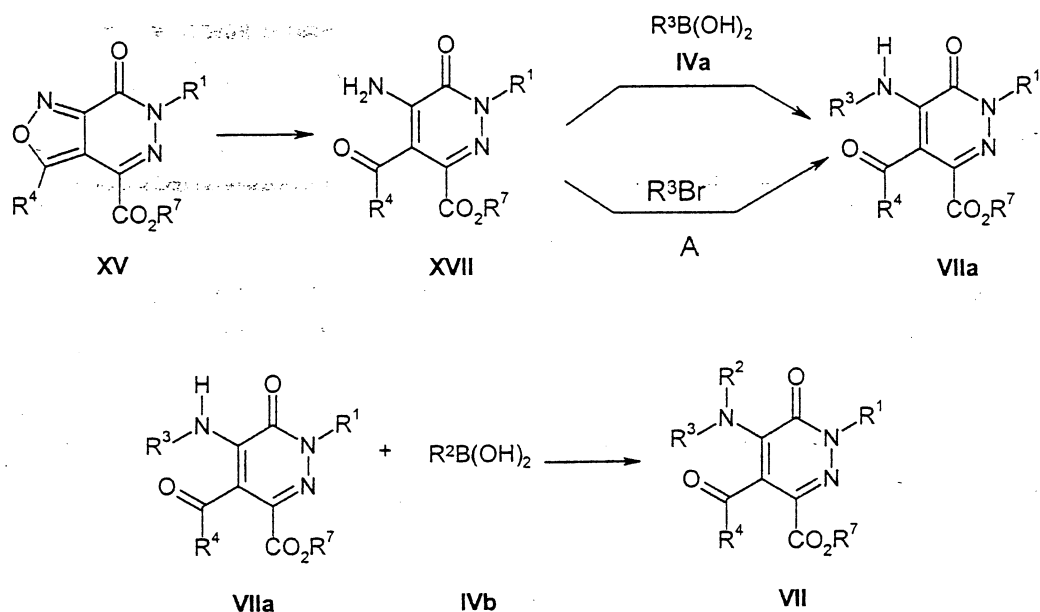


式 (XIII) 之異喹啉衍生物(其中  $R^4$  如前述定義且  $R^7$  及  $R^8$  為烷基)與聯胺藉本身已知方法縮合，例如參見 G. Renzi 等人, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478 所述般，獲得式 (XIV) 之異喹啉并 [3,4-d] 噻嗪-7(6H)-酮(其中  $R^4$  如前述定義及  $R^7$  為烷基)。隨後與式 (XII) 之烷化劑(其中  $R^1$  如前述定義且 X 為離去基如氯或溴原子或甲烷磺酸根、對-甲苯磺酸根或苯磺酸根)

藉本身已知方法反應，例如參見 V. Dal Piaz 等人, Drug Des. Discovery 1996, 14, 53；或與式 (XII) 之醇 (其中  $R^1$  如前述定義且 X 為羥基) 在三苯膦及偶氮二羧酸二乙酯存在下藉本身已知方法縮合，例如 G. O. Mitsunobu 等人, 美國化學協會期刊, 1972, 94, 679；獲得式 (XV) 之異喹啉并 [3,4-d] 噻嗪-7(6H)-酮 (其中  $R^1$  及  $R^4$  如前述定義及  $R^7$  為烷基)。化合物 (XV) 以氫氧化鈉或氫氧化鉀處理再以無機酸如鹽酸或硫酸中和，獲得對應之式 (XVI) 之羧酸衍生物 (其中  $R^1$  及  $R^4$  如前述定義)。該反應較好在溶劑如甲醇、乙醇、四氫呋喃或上述溶劑之一之含水混合物中，在其沸點之溫度進行。化合物 (XVI) 與式 (VIII) 之鄰-取代之芳基或雜芳基胺 (其中  $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$  及  $G_4$  各獨立代表氮或碳原子且 Y 代表胺基、氫硫基或羥基取代基) 在脫水劑如聚磷酸或三甲基矽烷基磷酸鹽存在下縮合，獲得式 (II) 之異喹啉并 [3,4-d] 噻嗪-7(6H)-酮 (其中  $R^1$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如前述定義)。該反應較好在高沸點溶劑如 1,2-二氯苯中在其沸點溫度進行。

式 (VII) 之噻嗪-3(2H)-酮可如反應圖 6 所示般獲得。

反應圖 6

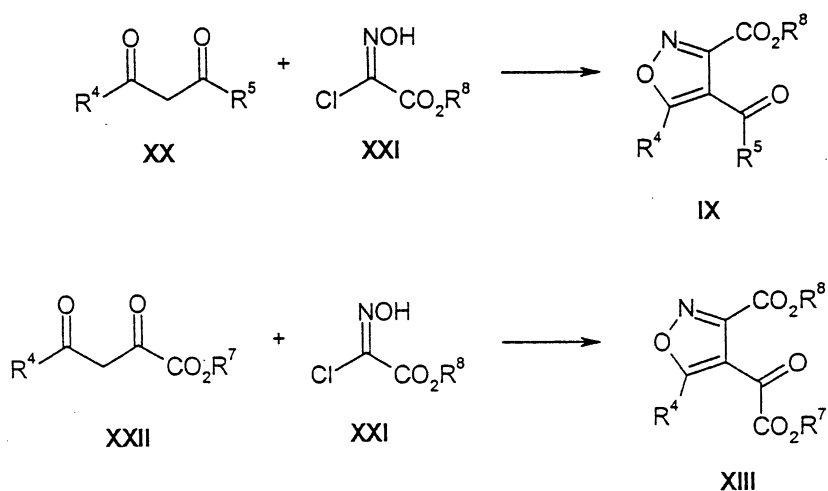


式(XV)之異噁唑并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-酮(其中 $R^1$ 及 $R^4$ 如前述定義及 $R^7$ 為烷基)氫化獲得式(XVII)之4-氨基嘧啶-3(2H)-酮(其中 $R^1$ 及 $R^4$ 如前述定義及 $R^7$ 為烷基)。該氫化可使用例如氫在觸媒存在下藉本身已知方法如 V. Dal Piaz 等人, 雜環, 1991, 32, 1173 進行。或者, 該反應可藉轉移氫化使用有機氫給予體及轉移劑如甲酸銨或聯胺藉本身已知方法完成, 如 V. Dal Piaz 等人, 雜環, 1991, 32, 1173。式(XVII)之4-氨基嘧啶-3(2H)-酮(其中 $R^1$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 如前述定義及 $R^7$ 為烷基)與式(A)之芳基或雜芳基溴(其中 $R^3$ 如前述定義)縮合, 獲得式(VIIa)化合物(其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 如前述定義)。該反應在銅鹽如碘化亞銅及無機鹼如磷酸鉀、碳酸鉀或碳酸鈉存在下進行且亦可在有機鹼較好在二胺鹼如 N,N-二甲基伸乙二胺存在下在惰性溶劑如甲苯、二噁烷或二甲基甲醯胺中, 在 $-20^\circ\text{C}$ 至溶劑沸點間之溫度進行或在無溶劑下進行。或者, 4-氨基嘧啶-3(2H)-酮衍生物(XVII)(其中 $R^1$ 、 $R^3$

及 $R^4$ 如前述定義及 $R^7$ 為烷基)與式(IVa)之硼酸(其中 $R^3$ 如前述定義)縮合獲得化合物(VIIa)(其中 $R^1$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 如前述定義及 $R^7$ 為烷基)。該反應在銅鹽如乙酸銅及有機鹼較好胺鹼如三乙胺存在下在惰性溶劑如二噁烷、二氯甲烷或四氫呋喃中，在 $-20^{\circ}\text{C}$ 至溶劑沸點間之溫度進行。化合物(VIIa)相同於其中 $R^2$ 為氫之化合物(VII)。4-胺基噻嗪-3(2H)-酮衍生物(VIIa)(其中 $R^1$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 如前述定義及 $R^7$ 為烷基)與式(IVb)之硼酸(其中 $R^2$ 如前述定義)縮合獲得化合物(VII)(其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^4$ 如前述定義及 $R^7$ 為烷基)。該反應在銅鹽如乙酸銅及有機鹼較好胺鹼如三乙胺存在下在惰性溶劑如二噁烷、二氯甲烷或四氫呋喃中，在 $-20^{\circ}\text{C}$ 至溶劑沸點間之溫度進行。

式(IX)及(XIII)之異噁唑衍生物可如反應圖7所示般獲得。

反應圖7



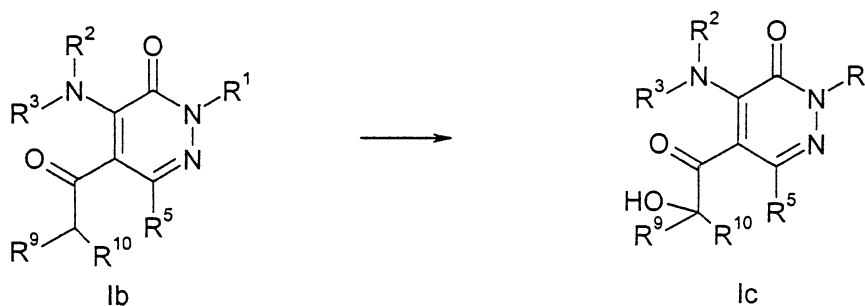
通式(XX)之1,3-二碳酸化合物(其中 $R^4$ 及 $R^5$ 如前述定義)與式(XXI)之2-氯-2-(羥基亞胺基)乙酸酯衍生物(其中 $R^8$ 如

前述定義)依循本身已知方法反應，例如參見G. Renzi等人, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478所述，獲得式(IX)之異嘔唑衍生物(其中 $R^4$ 及 $R^5$ 如前述定義及 $R^8$ 為烷基)。

通式(XXII)之2,4-二氧代酯衍生物(其中 $R^4$ 如前述定義且 $R^7$ 為烷基)與式(XXI)之2-氯-2-(羥基亞胺基)乙酸酯衍生物(其中 $R^8$ 如前述定義)依循本身已知方法反應，例如參見G. Renzi等人, Gazz. Chim. Ital. 1965, 95, 1478所述，獲得式(XIII)之異嘔唑衍生物(其中 $R^4$ 如前述定義及 $R^7$ 與 $R^8$ 為烷基)。

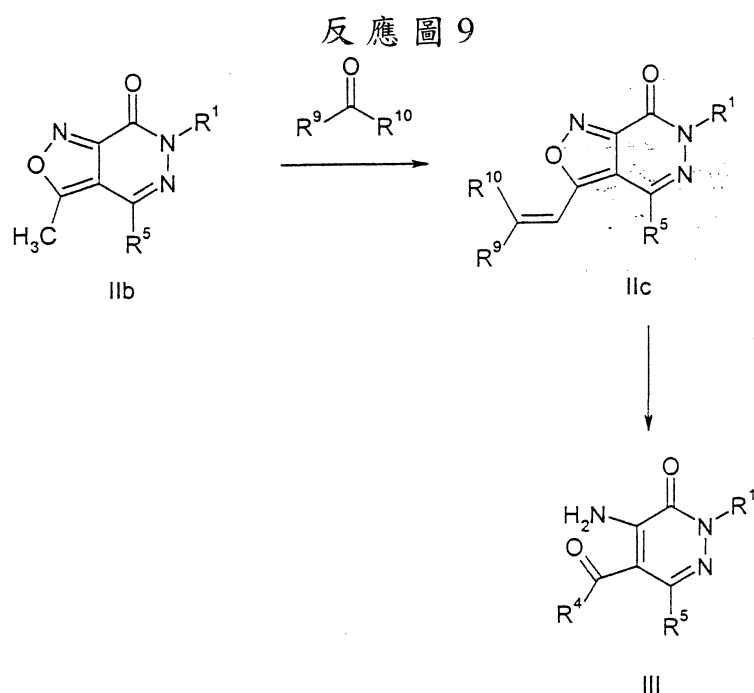
依據本發明一目的，有些特定式(I)化合物且尤其是式(Ic)之化合物亦可如反應圖8所示般獲得。

反應圖 8



式(Ib)之噻嗪酮(其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^5$ 如前述定義且 $R^4$ 為其餘之 $-\text{CHR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 $R^9$ 及 $R^{10}$ 為烷基或芳基)與全價碘化合物藉本身已知方法(Moriarty, R. M; Hu, H; Gupta S. C., 四面體通訊, 1981, 22, 1283-86)反應，獲得 $\alpha$ -羥基化之衍生物(Ic)(其中其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及 $R^5$ 如前述定義)。

式(III)之4-胺基噻嗪-3(2H)-酮亦可如反應圖9所示般獲得。



式(IIb)之異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮(其中 $R^1$ 及 $R^5$ 如前述定義及 $R^7$ 為烷基)與式 $R^9COR^{10}$ 之醛或酮藉本身已知方法縮合，例如參見G. Ciciani等人, *II Farmaco* 1991, 46, 873，獲得式(IIc)之經取代乙烯基衍生物，其接著使用例如氫在觸媒如鈀/碳存在下，在溶劑如甲醇、乙醇或乙酸乙酯中還原，獲得對應之4-氨基噻嗪-3(2H)-酮(III)。

當所定義之基 $R^1$ 至 $R^5$ 易在前述方法所述之條件下接受化學反應或與該方法不相容時，可依據標準操作例如參見T. W. Greene及P. G. M. Wuts在"有機化學保護基"第3版, John Wiley & Sons(1999)所述般使用習知保護基。可能在式(I)化合物之合成最後步驟中形成去保護反應。

本發明另一目的包括可用於合成式(I)化合物之式(XVII)、(VIIa)及(VII)之中間化合物。

式(IVa)、(IVb)、(VI)、(X)、(XII)、(VIII)、(XX)及(XXII)化合物為已知化合物或可藉已知方法類似地製備。

## 藥理活性

## PDE4分析程序

欲試驗之化合物以1 mM之原料濃度懸浮於DMSO中。化合物在10  $\mu$ M至10 pM間變化之不同濃度下測試以計算IC<sub>50</sub>。該等稀釋於96-洞盤中進行。有些例中，含稀釋化合物之盤在分析其予以冷凍。該等例中，該盤在室溫解凍並攪拌15分鐘。

10微升稀釋化合物倒入"低結合之"分析盤中。於各洞中添加含50 mM Tris pH 7.5、8.3 mM MgCl<sub>2</sub>、1.7 mM EGTA及15 nM [<sup>3</sup>H]-cAMP之反應混合物80微升。添加10微升之含PDE4之溶液起始反應。該盤接著攪拌下在室溫培育1小時。培育後以50微升SPA珠粒終止反應並使反應在室溫又培育20分鐘後，使用標準設備測量放射活性。

藉添加90毫升H<sub>2</sub>O至10毫升10X分析緩衝液(500 mM Tris pH 7.5, 83 mM MgCl<sub>2</sub>, 17 mM EGTA)及40微升1  $\mu$ Ci/微升[<sup>3</sup>H]-cAMP中製備反應混合物。藉添加500毫克SPA珠粒至28毫升H<sub>2</sub>O(使終濃度為20毫克/毫升珠粒)及18 mM硫酸鋅中製備SPA珠粒溶液。

結果示於表1。

| 實例 | IC <sub>50</sub> PDE4 (nM) |
|----|----------------------------|
| 1  | 2.3                        |
| 4  | 6.8                        |
| 31 | 4.5                        |
| 32 | 0.59                       |
| 33 | 0.11                       |
| 36 | 6.4                        |
| 41 | 16                         |
| 51 | 29                         |
| 52 | 5.2                        |
| 63 | 24                         |
| 67 | 10                         |
| 69 | 2                          |
| 82 | 0.3                        |
| 84 | 2.6                        |
| 91 | 9.4                        |
| 92 | 11                         |
| 93 | 8.3                        |
| 96 | 5.1                        |

由表1可看出式(I)化合物為磷酸二酯酶4 (PDE4)之強效抑制劑。本發明較佳之噁嗪-3(2H)-酮衍生物對PDE4抑制作用之IC<sub>50</sub>值(如上述測定)小於100 nM，較好小於50 nM且最好小於30 nM。該化合物亦可阻斷有些發炎原細胞素例如TNF  $\alpha$  產生。

因此，其可用以治療過敏、發炎及免疫學疾病以及阻斷發炎原細胞素或PDE4之選擇性抑制作用具有效益之該等疾病或病況。該等疾病狀態包含氣喘、慢性阻塞性肺疾病、過敏性鼻炎、風濕性關節炎、骨關節炎、骨質疏鬆症、骨形成障礙、絲球體腎炎、多發性硬化、關節黏連性椎骨炎、格雷氏(Graves)眼疾病、重症肌無力、尿崩病、移植排斥、胃腸障礙如刺激性腸疾病、結腸潰瘍或科隆氏疾病、敗血性休克、成人窘迫呼吸徵候群及皮膚疾病如特應性皮膚

炎、接觸性皮膚炎、急性皮膚炎及牛皮癬。其亦可使用作為心肌功能之改善劑以及用於治療其他CNS相關疾病如痴呆、阿茲海默氏疾病、抑鬱及作為抗痴呆藥。

本發明化合物當與其他藥物如類固醇及免疫抑制劑如環孢素A、帕雷黴素或T-細胞受體阻斷劑組合使用時亦具有效益。此例中，投予化合物可降低其他藥物之劑量，因此避免因類固醇與免疫抑制劑兩者所伴隨之不利副作用出現。

類似其他PDE4抑制劑(參見上述文獻)，在預防性及/或治癒性治療後，本發明化合物亦可用以阻斷因各種病原劑如消炎藥(類固醇或非類固醇消炎劑)、壓力、氨、乙醇及濃酸所誘發之潰瘍形成效果。

其可單獨使用或與制酸劑及/或抗分泌藥物組合使用以預防及/或治癒性治療胃腸病理如藥物誘發之潰瘍、敗血性潰瘍、幽門螺旋菌(H. Pylori)-相關潰瘍、食道炎及胃-食道逆流疾病。

其亦可用於治療其中因例如缺氧症或產生過量游離基之病況所引起之對細胞或組織損傷之病理病況。此有利效果之實例為冠狀動脈阻塞後保護心肌組織或當本發明化合物添加至欲儲存移植器官之保存溶液或體液如血液或精子時，可延長細胞及組織之存活性。其對組織修復及傷口癒合液具有效益。

據此，本發明之噻嗪-3(2H)-酮衍生物及其醫藥可接受性鹽，及包括此化合物及/或其鹽之醫藥組合物可用於治療人類身體障礙之方法中，該方法包括對需要此治療之病患投

有效量之本發明噻嗪-3(2H)-酮衍生物或其醫藥可接受性鹽。

表I結果顯示式(I)化合物為磷酸二酯酶4(PDE4)之強效抑制劑且因此可用於治療或預防已知可藉抑制PDE4而舒緩之該等病理病況、疾病及障礙，如氣喘、慢性阻塞性肺疾病、風濕性關節炎、特應性皮膚炎、牛皮癬或刺激性腸疾病。

本發明化合物亦可與其他已知可有效治療該等疾病之藥物組合使用。例如，與類固醇、免疫抑制劑、T-細胞受體阻斷劑及/或消炎藥同時、分別獲依序組合使用於治療人類或動物體。

據此，本發明另一具體例係式(I)化合物用於製造供治療或預防已知可藉抑制PDE4而舒緩之該等病理病況、疾病及障礙之醫藥之用途，以及治療個體罹患有可藉抑制PDE4而舒緩之病理病況或疾病之方法，包括對該個體投予有效量之式(I)化合物。

本發明亦提供醫藥組合物，其至少包括式(I)之噻嗪-3(2H)-酮衍生物或其醫藥可接受性鹽作為活性成分以及至少一種醫藥可接受性賦形劑如載劑或稀釋劑。該活性成分可包括組合物之0.001%至99重量%，較佳0.01%至90重量%，視調配物性質及使用前是否需進一步稀釋而定。較好該組合物作成適合經口、局部、經鼻、經直腸、經皮或可注射投藥之形式。

可予活性化合物或此化合物之鹽混合而形成本發明組合物之醫藥可接受性賦形劑為本身已知者且所用之確實賦形

劑視化合物之所欲投藥方法而定。

經口投藥之組合物可作成錠劑、延遲錠劑、舌下錠劑、膠囊、吸入氣溶膠、吸入溶液、乾粉劑吸入或液體製劑如混合物、甘甜味劑、糖漿或懸浮液，均含有本發明化合物；此製劑可藉本技藝熟知方法製備。

可用以製備該組合物之稀釋劑包含可與活性成分相容之液體及固體稀釋劑，及若需要之著色劑或矯味劑。錠劑或膠囊宜含2至500毫克活性成分或等量之其鹽。

採用於口服用途之液體組合物可為溶液或懸浮液形式。溶液可為活性化合物之可溶性鹽或其他衍生物與例如蔗糖之水溶液以形成糖漿。該懸浮液可包括本發明之不溶活性化合物或其醫藥可接受性鹽以及水以及若需要之懸浮劑或矯味劑。

非經腸道注射之組合物可自可溶鹽製備，其可為或不為冷凍乾燥者且其可溶於無熱原之水性藉值或其他適當非經腸道注射流體中。

局部投藥之組合物可作成軟膏、乳霜或乳液，均含本發明化合物；此製劑可藉本技藝已知方法製備。

有效劑量通常為每天10-600毫克活性成分之範圍。日劑量可以一或多次治療投藥，較好每天1至4次治療。

本發明藉下列實例進一步說明。該實例僅用以說明而非用以限制。

本發明化合物之合成及其中所用之中間物藉下列實例(包含製備例(製備例1至99))加以說明，其不用以限制本發

明範圍。

$^1\text{H}$ 核磁共振光譜在 Varian Gemini 300 分光計上記錄。

低解析質譜 ( $m/z$ ) 在 Micromass ZMD 質譜分光計上使用 ESI 離子化記錄。

熔點使用 Perkin Elmer DSC-7 裝置記錄。

使用配備有 Symmetry C18 (2.1x10 毫米, 3.5 mM) 管柱之 Waters 2695 或 2795 系統使用下列方法之一獲得層析分離：

方法 A)：移動相為甲酸(0.4 毫升)、氨(0.1 毫升)、甲醇(500 毫升)及乙腈(500 毫升)(B)及甲酸(0.46 毫升)、氨(0.115 毫升)及水(1000 毫升)(A)：最初於 10.5 分鐘內以流速 0.4 毫升/分鐘自 0% 至 95%B，10.5 至 11.0 分鐘內流速線性地增加至 0.8 毫升/分鐘並在該等條件下維持至 12.0 分鐘。兩次注射之再平衡時間為 2 分鐘。注射體積為 5 微升。在 210 nm 收集二極陣列層析圖。

方法 B)：移動相為甲酸(0.4 毫升)、氨(0.1 毫升)、甲醇(500 毫升)及乙腈(500 毫升)(B)及甲酸(0.46 毫升)、氨(0.115 毫升)及水(1000 毫升)(A)：最初於 20 分鐘內自 0% 至 95%B，接著 4 分鐘以 95% 之 B。兩次注射之再平衡時間為 5 分鐘。流速為 0.4 毫升/分鐘。注射體積為 5 微升。在 210 nm 收集二極陣列層析圖。

製備例

#### 製備例 1(反應圖 7)

5-甲基-4-(吡啶-3-基羰基)異噁唑-3-甲酸乙酯

於乙氧化鈉(5.9 克, 110 毫莫耳)之絕對乙醇(150 毫升)冰冷卻

溶液中，逐次添加1-吡啶-3-基-丁烷-1,3-二酮(Ohta, S.等人, Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 2762)(16.4克，100毫莫耳)且混合物在0℃攪拌30分鐘。滴加氯(羥基亞胺基)乙酸乙酯(16.7克，110毫莫耳)之絕對乙醇(50毫升)溶液且最終混合物在室溫攪拌隔夜。混合物濃縮且所得殘留物懸浮於乙酸乙酯中，以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液、水及食鹽水洗滌，脫水並濃縮獲得黃色固體之標題化合物(25.7克，98%產率)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.42 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.95 (m, 1H).

#### 製備例2(反應圖7)

5-甲基-4-(吡啶-2-基羰基)異噁唑-3-甲酸乙酯

自1-吡啶-2-基-丁烷-1,3-二酮(Chiswell等人, Inorg. Chim. Acta 1972, 6, 629)及氯(羥基亞胺基)乙酸乙酯依循製備例1所述之實驗程序獲得黃色固體(99%)。

LRMS:  $m/z$  261 (M+1)<sup>+</sup>。

#### 製備例3(反應圖4)

3-甲基-4-吡啶-3-基異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

聯胺單水合物(6.0克，120毫莫耳)滴加至製備例1標題化合物(26.0克，100毫莫耳)之無水乙醇(500毫升)溶液中且所得混合物攪拌隔夜。以冰浴冷卻後，形成沉澱，其藉過濾收集並以乙醚洗滌獲得黃色固體之標題化合物(17.2克，76%產率)。

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.57 (s, 3H), 7.58 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.80 (s, 1H).

#### 製備例4(反應圖4)

3-甲基-4-吡啶-2-基異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自製備例2標題化合物使用製備例3所述之實驗程序獲得黃色固體(60%)。

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.92 (s, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.77 (m, 1H).

#### 製備例5(反應圖4)

6-乙基-3-甲基-4-吡啶-3-基異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮於製備例3標題化合物(17.2克, 75.6毫莫耳)及無水碳酸鉀(62克, 453毫莫耳)之無水二甲基甲醯胺(100毫升)之懸浮液中添加乙基溴(57.0克, 525毫莫耳)且所得混合物在室溫攪拌隔夜。混合物濃縮且所得殘留物懸浮於二氯甲烷中, 以水及食鹽水洗滌, 脫水並濃縮獲得黃色固體之標題化合物(8.44克, 44%產率)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.80 (m, 2H).

#### 製備例6(反應圖4)

6-乙基-3-甲基-4-吡啶-2-基異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮自製備例4標題化合物依循製備例5所述之實驗程序獲得(27%)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (t, 3H), 2.98 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.68 (m, 1H).

#### 製備例7(反應圖4)

6-乙基-3-甲基-4-吡啶-4-基異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮自3-甲基-4-吡啶-4-基-6H-異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮(V. Dal Piaz等人, J. Pharmac. Sci., 1991, 80, 341-348)依循製備例5所述之實驗程序獲得(82%)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 7.52 (d, 2H), 8.80 (d, 2H).

#### 製備例8(反應圖4)

6-(環丙基甲基)-3-甲基-4-吡啶-3-基異喹啉并[3,4-d]噻嗪  
-7(6H)-酮

自製備例3標題化合物及環丙基甲基溴依循製備例5所述之  
實驗程序獲得(44%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 0.40 (m, 4H), 1.32 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 7.60 (m, 1H),  
8.10 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 8.11 (m, 1H).

製備例9(反應圖4)

6-(環丙基甲基)-3-甲基-4-吡啶-2-基異喹啉并[3,4-d]噻嗪  
-7(6H)-酮

自製備例4標題化合物及環丙基甲基溴依循製備例5所述之  
實驗程序獲得(98%)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0.55 (m, 4H), 1.42 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 7.40 (m, 1H),  
7.82 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.72 (m, 1H).

製備例10(反應圖4)

6-(環丙基甲基)-3-甲基-4-吡啶-4-基異喹啉并[3,4-d]噻嗪  
-7(6H)-酮

自3-甲基-4-吡啶-4-基-6H-異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮  
(V. Dal Piaz等人, J. Pharmac. Sci., 1991, 80, 341-348)及環丙基甲基  
溴依循製備例5所述之實驗程序獲得(85%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 0.54 (m, 4H), 1.35 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.01 (d, 2H), 7.65 (d, 2H),  
8.78 (d, 2H).

製備例11(反應圖4)

6-(2-羥基乙基)-3-甲基-4-吡啶-3-基異喹啉并[3,4-d]噻嗪  
-7(6H)-酮

自製備例3標題化合物及2-溴乙醇依循製備例5所述之實驗  
程序獲得(66%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 2.60 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.41 (t, 3H), 7.52 (m, 1H), 7.95 (m, 1H),  
8.10 (m, 1H), 8.60 (m, 2H).

## 製備例 12(反應圖 4)

6-(2-羥基乙基)-3-甲基-4-吡啶-2-基異喹啉并[3,4-d]噻嗪  
-7(6H)-酮

自製備例 4 標題化合物及 2-溴乙醇依循製備例 5 所述之實驗  
程序獲得(92%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2.41 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 7.42 (m, 1H),  
7.85 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.70 (m, 1H).

## 製備例 13(反應圖 4)

6-(2-羥基乙基)-3-甲基-4-吡啶-4-基異喹啉并[3,4-d]噻嗪  
-7(6H)-酮

自 3-甲基-4-吡啶-4-基-6H-異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮  
(V. Dal Piaz 等人, J. Pharmac. Sci., 1991, 80, 341-348) 及 2-溴乙醇依  
循製備例 5 所述之實驗程序獲得(70%)。

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 2.60 (s, 3H), 3.78 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.83 (t, 1H), 7.68 (d, 2H),  
8.78 (d, 2H).

## 製備例 14(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

製備例 5 標題化合物(8.44 克, 33 毫莫耳)及 10% 鈹/碳(1.7 克)  
之乙醇(400 毫升)混合物在氫氣下在室溫及 2 巴壓力下搖晃 6  
小時。濾除觸媒且減壓移除溶劑獲得標題化合物(6.43 克,  
76% 產率)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.42 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.70  
(m, 2H).

## 製備例 15(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 6 標題化合物依循製備例 14 所述程序經管柱層析  
純化後獲得(40%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.50 (m, 1H).

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.41 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.05 (bs, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.62 (m, 1H).

#### 製備例 16(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 7 標題化合物依循製備例 14 所述程序獲得(92%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.37 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 7.44 (d, 2H), 8.70 (d, 2H).

#### 製備例 17(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

製備例 9 標題化合物(1.0 克, 3.50 毫莫耳)、10%鈀/碳(56 毫克)及甲酸銨(3.97 克, 63 毫莫耳)之甲醇(30 毫升)混合物回流 2 小時。接著濾除觸媒且減壓移除溶劑。所得殘留物分配於二氯甲烷及水之間且有機層以水洗滌 2 次。脫水並減壓移除溶劑獲得標題化合物(471 毫克, 47%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.45 (m, 4H), 1.37 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 4.02 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), (m, 1H), 8.72 (m, 2H).

#### 製備例 18(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 9 標題化合物依循製備例 17 所述程序獲得(90%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.45 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 7.01 (bs, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.62 (m, 1H).

#### 製備例 19(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 10 標題化合物依循製備例 14 所述程序獲得(96%)。

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 0.41 (m, 4H), 1.28 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 3.97 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.82 (bs, 2H), 8.65 (d, 2H).

#### 製備例 20(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 11 標題化合物依循製備例 17 所述程序獲得

(50%)。其回流2小時接著在室溫攪拌隔夜。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.78 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 4.41 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.78 (m, 2H).

#### 製備例 21(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 12 標題化合物依循製備例 17 所述程序獲得 (64%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.78 (s, 3H), 4.13 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.10 (bs, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.62 (m, 1H).

#### 製備例 22(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 13 標題化合物依循製備例 14 所述程序獲得 (55%)。

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 1.82 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.81 (bs, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.85 (bs, 1H), 8.63 (d, 2H).

#### 製備例 23(反應圖 7)

5-甲基-4-(噻吩-2-基羰基)異噁唑-3-甲酸乙酯

自 1-噻吩-2-基-丁烷-1,3-二酮 (Gash, V. W.; Can J. Chem., 1967, 45, 2109-12) 及 氯(羥基亞胺基)乙酸乙酯依循製備例 1 所述實驗程序獲得固體 (50%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.15 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.20-7.70 (m, 3H).

#### 製備例 24(反應圖 4)

3-甲基-4-噻吩-2-基異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自製備例 23 標題化合物使用製備例 3 所述實驗程序獲得固體 (57%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2.78 (s, 3H), 7.18-7.59 (m, 3H), 9.62 (s, 1H).

#### 製備例 25(反應圖 4)

6-乙基-3-甲基-4-噻吩-2-基異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自製備例 24 標題化合物依循製備例 5 所述實驗程序獲得

(83%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.41 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.18-7.59 (m, 3H).

#### 製備例 26(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 25 標題化合物依循製備例 14 所述程序獲得(50%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.41 (t, 3H), 1.98 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.10-7.41 (m, 3H).

#### 製備例 27(反應圖 7)

4-(4-氟苯甲醯基)-5-甲基異噁唑-3-甲酸乙酯

自 1-(4-氟苯基)丁烷-1,3-二酮(Joshi, K. C.; Pathak, V. N.; Garg, U. J. Indian Chem. Soc. 1983, 60, 1074-1076)及氯(羥基亞胺基)乙酸乙酯依循製備例 1 所述實驗程序獲得(95%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.1 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.80 (m, 2H).

#### 製備例 28(反應圖 4)

4-(4-氟苯基)-3-甲基異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自製備例 27 標題化合物使用製備例 3 所述之實驗程序獲得(87%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2.55 (s, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.60 (m, 2H).

#### 製備例 29(反應圖 4)

6-乙基-4-(4-氟苯基)-3-甲基異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

於製備例 28 標題化合物(0.49 克, 2.0 毫莫耳)及無水碳酸鉀(0.55 克, 4.0 毫莫耳)之無水二甲基甲醯胺(5.3 毫升)懸浮液中添加乙基溴(0.44 克, 4.03 毫莫耳)且所得混合物在 110°C 加熱 40 分鐘。接著添加冰水(30 毫升)且所得沉澱藉過濾收集獲得黃色固體之標題化合物(0.47 克, 86%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.40 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.58 (m, 2H).

#### 製備例 30(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-硝基噻嗪-3(2H)-酮

於製備例 29 標題化合物(0.5 克, 1.83 毫莫耳)之乙酸(7.3 毫升)、水(7.3 毫升)及硝酸(2.5 毫升)之混合物之攪拌懸浮液中, 於 40 分鐘內逐次添加硝酸鉍銨(6.0 克, 11 毫莫耳)。添加冰冷水獲得粗沉澱物, 其經過濾並以冷水洗滌獲得標題產物(45%產率)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.43 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.48 (m, 2H).

#### 製備例 31(反應圖 7)

4-(3-氟苯甲醯基)-5-甲基異噁唑-3-甲酸乙酯

自 1-(3-氟苯基)丁烷-1,3-二酮(Joshi, K. C.; Pathak, V.N.; Garg, U. J. Indian Chem. Soc. 1983, 60, 1074-1076)及氯(羥基亞胺基)乙酸乙酯依循製備例 1 所述實驗程序獲得(79%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.10 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.30 (m, 4H).

#### 製備例 32(反應圖 4)

4-(3-氟苯基)-3-甲基異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自製備例 31 標題化合物依循製備例 3 所述之實驗程序獲得(81%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2.60 (s, 3H), 7.3 (m, 4H), 9.90 (s, 1H).

#### 製備例 33(反應圖 4)

6-乙基-4-(3-氟苯基)-3-甲基異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自製備例 32 標題化合物依循製備例 5 所述之實驗程序獲得(84%)。

## 製備例 34(反應圖 4)

6-(環丙基甲基)-4-(3-氟苯基)-3-甲基異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自製備例 32 標題化合物及環丙基甲基溴依循製備例 5 所述之實驗程序獲得(37%)。該產物藉管柱層析純化。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.52 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.07 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.55 (m, 1H).

## 製備例 35(反應圖 4)

4-(3-氟苯基)-6-異丙基-3-甲基異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮於製備例 32 標題化合物(2.0 克, 8.16 毫莫耳)之 30 毫升無水 THF 攪拌溶液中, 添加三苯膦(2.16 克, 8.24 毫莫耳)及異丙醇(0.68 毫升, 8.97 毫莫耳)。混合物冷卻至 0°C 接著滴加偶氮二羧酸二乙酯(1.3 毫升, 8.24 毫莫耳)。最終混合物溫至室溫並攪拌 24 小時。最後移除溶劑且藉管柱層析以 37% 產率單離最終產物。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.38 (d, 6H), 2.58 (s, 3H), 5.41 (h, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.52 (m, 1H).

## 製備例 36(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氟苯基)-4-硝基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 33 標題化合物依循製備例 30 所述實驗程序獲得(40%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.50 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.46 (m, 1H).

## 製備例 37(反應圖 2)

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(3-氟苯基)-4-硝基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 34 標題化合物依循製備例 30 所述實驗程序獲得

(23%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.54 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 4.16 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.45 (m, 1H).

#### 製備例 38(反應圖 2)

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-異丙基-4-硝基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 35 標題化合物依循製備例 30 所述實驗程序獲得 (40%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.44 (d, 6H), 2.20 (s, 3H), 5.45 (h, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.50 (m, 1H).

#### 製備例 39(反應圖 4)

4-(3-氯苯基)-6-(環丙基甲基)-3-甲基異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自 4-(3-氯苯基)-3-甲基-6H-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7-酮 (Dal Piaz, V 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及環丙基甲基溴依循製備例 5 所述之實驗程序獲得 (97%)。該產物藉管柱層析純化。

LRMS:  $m/z$  316 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

#### 製備例 40(反應圖 2)

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-(環丙基甲基)-4-硝基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 39 標題化合物依循製備例 30 所述實驗程序獲得 (21%)。

LRMS:  $m/z$  348 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

#### 製備例 41(反應圖 7)

4-[乙氧基(氧代)乙醯基]-5-甲基異噁唑-3-甲酸乙酯

於甲氧化鈉 (10.5 克, 0.15 莫耳) 之 100 毫升無水乙醇之充分攪拌溶液中, 滴加草酸二乙酯 (21 毫升, 0.15 莫耳) 且混合物

溫至45℃。接著添加無水丙酮(45毫升, 0.60莫耳)且30分鐘後, 最終混合物回流3小時並在室溫攪拌隔夜。移除最終溶劑並添加100毫升新鮮無水乙醇。混合物冷卻至0℃並滴加氯(羥基亞胺基)乙酸乙酯(27.2克, 0.18莫耳)之25毫升乙醇溶液。接著在0℃攪拌30分鐘並在室溫攪拌3天。移除最終溶劑且所得粗產物分配於乙酸乙酯及水之間。脫水並移除溶劑獲得橘色油之所需產物(90%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.39 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 4.40 (m, 4H).

#### 製備例 42(反應圖 5)

3-甲基-7-氧代-6,7-二氫異喹啉并[3,4-d]噻嗪-4-甲酸乙酯  
自製備例 41 標題化合物依循製備例 3 所述實驗程序獲得固體(57%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.41 (t, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.50 (q, 2H), 6.30 (s, 1H).

#### 製備例 43(反應圖 5)

6-乙基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氫異喹啉并[3,4-d]噻嗪-4-甲酸乙酯

自製備例 42 標題化合物依循製備例 5 所述實驗程序獲得(90%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.42 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 4.48 (q, 2H).

#### 製備例 44(反應圖 6)

4-乙醯基-5-胺基-1-乙基-6-氧代-1,6-二氫噻嗪-3-甲酸乙酯

自製備例 43 標題化合物依循製備例 14 所述實驗程序獲得(98%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.38 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.42 (q, 2H), 7.50 (bs, 2H).

## 製備例 45(反應圖 6)

4-乙醯基-5-[(3-氯苯基)胺基]-1-乙基-6-氧代-1,6-二氫噻嗪  
-3-甲酸乙酯

製備例 44 標題化合物(506 毫克, 2.0 毫莫耳)、3-氯苯基硼酸  
(626 毫克, 4.0 毫莫耳)、無水乙酸銅(540 毫克, 3.0 毫莫耳)、  
三乙胺(0.56 毫升, 4.0 毫莫耳)及活化分子篩(1.6 克, 4 埃)之  
無水二氯甲烷(25 毫升)混合物在空氣及室溫攪拌 48 小時。過  
濾反應且減壓移除溶劑。所得殘留物自乙酸乙酯再結晶  
(202 毫克, 64% 產率)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.38 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.42 (m, 4H), 6.97 (m, 1H),  
7.16 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.05 (s, 1H).

## 製備例 46(反應圖 5)

6-乙基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氫異喹啉并[3,4-d]噻嗪-4-甲酸  
於製備例 43 標題化合物(2.73 克, 11 毫莫耳)之 90 毫升 2:1 甲  
醇/THF 混合物之攪拌溶液中, 滴加氫氧化鋰(1.87 克, 45 毫  
莫耳)之 6 毫升水溶液。最終混合物在室溫攪拌 5 小時接著以  
些許水稀釋並以 2N HCl 酸化。以乙酸乙酯萃取, 脫水並移  
除溶劑, 獲得標題化合物(89%)。

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 1.35 (t, 3H), 2.98 (s, 3H), 4.15 (q, 2H).

## 製備例 47(反應圖 5)

4-(1,3-苯并喹啉-2-基)-6-乙基-3-甲基異喹啉并[3,4-d]噻嗪  
-7(6H)-酮

於 PPSE(6 克)之 10 毫升 1,2-二氯苯之 100°C 預溫熱懸浮液  
中, 添加 2-胺基酚(0.48 克, 4.4 毫莫耳)之 10 毫升 1,2-二氯苯  
溶液且混合物攪拌一會兒。接著逐次添加製備例 46 標題化

合物(1.08克, 4.84毫莫耳)且混合物回流隔夜。接著冷卻並倒入激烈攪拌之冰水中。以碳酸鉀中合併以二氯乙烷萃取。有機層脫水並移除溶劑獲得粗產物, 其藉管柱層析純化。單離標題產物(44%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.42 (t, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.82 (m, 1H).

#### 製備例 48(反應圖 1)

5-乙醯基-4-胺基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基噻吩-3(2H)-酮

自製備例 47 標題化合物依循製備例 14 所述程序獲得(98%)。

#### 製備例 49

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-苯基噻吩-3(2H)-酮

6-乙基-3-甲基-4-苯基異呋唑并[3,4-d]噻吩-7(6H)-酮 (Dal Piaz, V 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)(2.0克, 7.83毫莫耳)及 10%鈀/碳(400毫克)之乙醇(400毫升)混合物在氫氣下在室溫及 2 巴壓力下搖晃 3 小時。濾除觸媒且減壓移除溶劑獲得標題化合物(1.97克, 98%產率)。

m.p. 150.8-152.7°C

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.43 (t, 3H), 1.67 (bs, 2H), 1.78 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.45 (s, 5H).

#### 製備例 50

5-乙醯基-4-胺基-6-噻吩-2-基-2H-噻吩-3-酮

自製備例 24 標題化合物依循製備例 17 所述程序獲得(78%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2.00 (s, 3H), 7.07-7.50 (m, 3H).

#### 製備例 51

5-乙醯基-4-胺基-2-環丙基甲基-6-噻吩-2-基-2H-噻吩-3-酮

自製備例50標題化合物及環丙基甲基溴依循製備例5所述程序獲得(60%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.42-0.62 (m, 4H), 1.40 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 4.06 (d, 2H), 7.04-7.50 (m, 3H).

#### 製備例 52

5-甲基-4-(噻吩-3-基羰基)異呋唑-3-甲酸乙酯

自1-噻吩-3-基-丁烷-1,3-二酮(Harris, J; Levine, H;美國化學協會期刊, 1948, 70, 3360)及氯(羥基亞胺基)乙酸乙酯依循製備例1所述實驗程序獲得固體(70%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.17 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.36-7.70 (m, 3H).

#### 製備例 53

3-甲基-4-噻吩-3-基異呋唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自製備例52標題化合物使用製備例3所述實驗程序獲得固體(38%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2.60 (s, 3H), 7.36-8.00 (m, 3H), 12.62 (s, 1H).

#### 製備例 54

6-乙基-3-甲基-4-噻吩-3-基異呋唑并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮

自製備例53標題化合物使用製備例5所述實驗程序獲得(71%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.42 (t, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.30-7.62 (m, 3H).

#### 製備例 55

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-噻吩-3-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例54標題化合物依循製備例14所述程序獲得(84%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.41 (t, 3H), 1.88 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.17-7.48 (m, 3H).

#### 製備例 56

6-乙基-4-苯基-3-苯乙烯基-6H-異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7-酮  
於甲氧化鈉(108毫克, 1.96毫莫耳)之甲醇(2毫升)之新鮮製  
備溶液中, 添加6-乙基-3-甲基-4-苯基-6H-異喹啉并[3,4-d]  
噻嗪-7-酮(500毫克, 1.96毫莫耳)(Dal Piaz, V.; Giovannoni, M. P.;  
Castellana, C.; 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417-1421)之無  
水甲醇(2毫升)溶液且混合物攪拌一會兒。接著滴加苯甲醛  
(0.40毫升, 3.92毫莫耳)且最終混合物回流2小時。所得懸  
浮液冷卻並藉過濾收集最終產物(514毫克, 76%產率)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.40 (t, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.68 (m, 6H).

#### 製備例 57

6-乙基-4-苯基-3-(2-噻吩-3-基-乙烯基)-6H-異喹啉并[3,4-d]  
噻嗪-7-酮

自6-乙基-3-甲基-4-苯基-6H-異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7-酮(500  
毫克, 1.96毫莫耳)(Dal Piaz, V.; Giovannoni, M.P.; Castellana, C.;  
等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417-1421)及噻吩-3-甲醛依  
循製備例 56之程序獲得(75%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.42 (t, 3H), 4.30 (q, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.28 (m, 1H),  
7.42 (m, 1H), 7.63 (m, 6H).

#### 製備例 58

4-胺基-2-乙基-6-苯基-5-(3-苯基丙醯基)噻嗪-3(2H)-酮

製備例 56 標題化合物(514毫克, 1.50毫莫耳)及10%鈹/碳  
(100毫克)之乙醇(100毫升)混合物在氫氣中在室溫及2巴搖  
晃隔夜。濾除觸媒並減壓移除溶劑獲得標題化合物(487毫  
克, 95%產率)。

m.p. 115.1-116.1°C

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.40 (t, 3H), 2.28 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 6.78 (m, 2H), 7.05  
(m, 3H), 7.45 (m, 5H).

## 製備例 59

4-胺基-2-乙基-6-苯基-5-(3-噻吩-3-基丙醯基)噻嗪-3(2H)-酮  
自製備例 57 標題化合物依循製備例 58 所述程序獲得 (67%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.41 (t, 3H), 2.30 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 6.08 (d, 1H), 6.54-6.62 (m, 2H), 7.08-7.58 (m, 7H).

## 製備例 60

4-(苯并呋喃-2-羰基)-5-甲基-異噁唑-3-甲酸乙酯  
自 1-苯并呋喃-2-基-丁烷-1,3-二酮 (Richard, F.; Carreyre, H.; Coustard, J. M.; Bachmann, C.; Perot, G., 四面體 1998, 54(49), 14757-14766) 及 氯(羥基亞胺基)乙酸乙酯依循製備例 1 所述實驗程序獲得固體 (80%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.10 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.16-7.80 (m, 5H).

## 製備例 61

4-苯并呋喃-2-基-3-甲基-6H-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7-酮  
自製備例 60 標題化合物使用製備例 3 所述實驗程序獲得固體 (65%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2.99 (s, 3H), 7.29-7.49 (m, 3H), 7.70-7.080 (m, 2H).

## 製備例 62

4-苯并呋喃-2-基-6-乙基-3-甲基-6H-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7-酮  
自製備例 61 標題化合物依循製備例 5 所述實驗程序獲得 (67%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.44 (t, 3H), 3.07 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 7.27-7.76 (m, 5H).

## 製備例 63

5-乙醯基-4-胺基-6-苯并呋喃-2-基-2-乙基-2H-噻嗪-3-酮

自製備例 62 標題化合物依循製備例 17 所述程序獲得 (90%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.44 (t, 3H), 1.99 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.27-7.72 (m, 6H).

## 製備例 64

6-(環丙基甲基)-4-(4-氟苯基)-3-甲基異呔唑并 [3,4-d] 噻嗪-7(6H)-酮

自製備例 28 標題化合物及環丙基甲基溴依循製備例 5 所述實驗程序獲得 (46%)。產物藉管柱層析純化。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.54 (m, 4H), 1.38 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 4.08 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.57 (dd, 2H).

## 製備例 65

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-硝基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 64 標題化合物依循製備例 30 所述實驗程序獲得 (37%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.46 (m, 2H), 0.62 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.45 (m, 2H).

## 製備例 66

4-硝基-[2,7]萘啶-1-醇

於 2H-[2,7]萘啶-1-酮 (300 毫克, 2.05 毫莫耳) (Baldwin, J. J.; Mensler, K.; Ponticello, G. S, 有機化學期刊, 1978, 43(25), 4878-80) 之 98% 硫酸 (2 毫升) 攪拌溶液中, 添加 60% 硝酸 (0.30 毫升) 且混合物在 3 小時期間內溫至 85°C。添加冰冷卻水且鹼化至 pH7 獲得沉澱, 其經過濾並以乙醚洗滌獲得黃色固體之標題化合物 (87%)。

$\delta(\text{DMSO-d}_6)$ : 8.23 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.18 (d, 1H).

## 製備例 67

## 4-胺基-[2,7]萘啶-1-醇

製備例 66 標題化合物(100 毫克, 0.52 毫莫耳)及阮尼鎳(10 毫克)之甲醇(15 毫升)混合物在氫氣下在室溫及 1atm 搖晃隔夜。接著濾除觸媒且減壓移除溶劑獲得標題化合物(100%)。

LRMS:  $m/z$  162 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

## 製備例 68

## 4-(4-甲氧基-苯甲醯基)-5-甲基-異噁唑-3-甲酸乙酯

自 1-(4-甲氧基-苯基)-丁烷-1,3-二酮(Popic, V. V. 等人, 合成 1991(3), 195)及氯(羥基亞胺基)乙酸乙酯依循製備例 1 所述實驗程序獲得黃色油(63%)。產物藉管柱層析純化(*n*-Hex/EtOAc 9:1 至 1:1)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.95 (d, 2H), 7.80 (d, 2H).

## 製備例 69

## 4-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-6H-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7-酮

自製備例 68 標題化合物使用製備例 3 所述實驗程序獲得白色固體(91%)。

$\delta$ (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2.54 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.09 (d, 2H), 7.56 (d, 2H).

LRMS ( $m/z$ ): 258 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

## 製備例 70

## 6-乙基-4-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6H-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7-酮

自製備例 69 標題化合物依循製備例 5 所述實驗程序獲得黃色固體(79%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.30 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.60 (d, 2H).

LRMS (m/z): 286 (M+1)<sup>+</sup>。

#### 製備例 71

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-(4-甲氧基-苯基)-2H-噻嗪-3-酮

自製備例 70 標題化合物依循製備例 14 所述程序獲得 (84%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.29 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.35 (d, 2H).

#### 製備例 72

4-(3-甲氧基苯甲醯基)-5-甲基-異噁唑-3-甲酸乙酯

自 1-(3-甲氧基苯基)-丁烷-1,3-二酮 (Popic, V. V. 等人, 合成, 1991(3), 195) 依循製備例 1 所述程序合成標題化合物 (76%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.00 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.45 (m, 1H).

#### 製備例 73

4-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-6H-異噁唑并 [3,4-d] 噻嗪-7-酮

自製備例 72 標題化合物使用製備例 3 所述實驗程序獲得固體 (69%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 2.57 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 12.75 (s, NH).

#### 製備例 74

6-乙基-4-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-6H-異噁唑并 [3,4-d] 噻嗪-7-酮

自製備例 73 標題化合物使用製備例 5 所述實驗程序獲得固體 (80%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.35 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.10-7.25 (m, 3H), 7.45 (t, 1H).

#### 製備例 75

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-(3-甲氧基-苯基)-2H-噻嗪-3-酮

自製備例 74 標題化合物使用製備例 14 所述實驗程序獲得固體 (72%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.35 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.90-7.10 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.78 (bs, 2H,  $NH_2$ ).

#### 製備例 76

5-甲基-4-(4-甲基苯甲醯基)-異噁唑-3-甲酸乙酯

自 1-對-甲苯基-丁烷-1,3-二酮 (Popic, V. V. 等人, 合成, 1991(3), 195) 依循製備例 1 所述程序合成標題化合物 (83%)。

$\delta$ ( $CDCl_3$ ): 1.10 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.70 (d, 2H).

#### 製備例 77

3-甲基-4-對-甲苯基-6H-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7-酮

自製備例 76 標題化合物使用製備例 3 所述實驗程序獲得固體 (38%)。

$\delta$ ( $CDCl_3$ ): 2.48 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.42 (d, 2H).

#### 製備例 78

6-乙基-3-甲基-4-對-甲苯基-6H-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-7-酮

自製備例 77 標題化合物使用製備例 5 所述實驗程序獲得固體 (89%)。

$\delta$ ( $CDCl_3$ ): 1.42 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.45 (d, 2H).

LRMS (m/z): 270 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：9.60 分鐘。

#### 製備例 79

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-對-甲苯基-2H-噻嗪-3-酮

自製備例 78 標題化合物使用製備例 14 所述實驗程序獲得固體 (91%)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.38 (d, 2H).

LRMS (m/z): 272 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：9.27分鐘。

#### 製備例 80

5-甲基-4-(3-甲基苯甲醯基)-異呋唑-3-甲酸乙酯

自 1-間-甲苯基-丁烷-1,3-二酮(Popic, V. V.等人,合成, 1991(3), 195)依循製備例 1 所述程序合成標題化合物(73%)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.10 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.30-7.50 (m, 3H), 7.58 (m, 1H).

#### 製備例 81

3-甲基-4-間-甲苯基-6H-異呋唑并[3,4-d]噻嗪-7-酮

自製備例 80 標題化合物使用製備例 3 所述實驗程序獲得固體(73%)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.45 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 7.30-7.50 (m, 4H), 10.05 (bs, 1H, NH).

#### 製備例 82

6-乙基-3-甲基-4-間-甲苯基-6H-異呋唑并[3,4-d]噻嗪-7-酮

自製備例 81 標題化合物使用製備例 5 所述實驗程序獲得固體(88%)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.30-7.50 (m, 4H).

#### 製備例 83

5-乙醯基-4-胺基-2-乙基-6-間-甲苯基-2H-噻嗪-3-酮

自製備例 82 標題化合物使用製備例 14 所述實驗程序獲得固體(80%)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 7.20-7.40 (m, 4H).

LRMS (m/z): 272 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：9.25分鐘。

#### 製備例 84

##### 4-(3-氧代丁醯基)-苯甲酸甲酯

對-苯二甲酸二甲酯(10克，51.5毫莫耳)及丙酮(4.15毫升，56.6毫莫耳)之甲苯/二甲氧基乙烷(75毫升/25毫升)混合物之溶液在氮氣下添加至NaH 60%(2.68克，66.9毫莫耳)之無水甲苯(25毫升)懸浮液中。混合物在100℃加熱4小時。反應混合物冷卻至室溫並添加25毫升水。pH以2N HCl調整至3-4且混合物倒入水(300毫升)中。水性混合物以乙酸乙酯(3x150毫升)萃取，以無水硫酸鈉脫水並蒸發獲得黃色固體，其藉管柱層析(n-Hex/EtOAc 9:1至7:3)純化，獲得黃色固體之標題化合物(2.78克，25%產率)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.25 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H).

LRMS (m/z): 221 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：9.42分鐘。

#### 製備例 85

##### 4-(4-甲氧基羰基-苯甲醯基)-5-甲基-異噁唑-3-甲酸乙酯

自製備例84標題化合物依循製備例1所述程序合成標題化合物(64%)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.10 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.15 (d, 2H).

#### 製備例 86

##### 4-(3-甲基-7-氧代-6,7-二氫-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-4-基)-苯甲酸甲酯

自製備例85標題化合物依循製備例3所述程序獲得固體

(91%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.62 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 9.85 (bs, 1H, NH).

#### 製備例 87

4-(6-乙基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氫-異喹啉并[3,4-d]噻嗪-4-基)-苯甲酸甲酯

自製備例 86 標題化合物使用製備例 5 所述程序獲得固體 (70%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.42 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.62 (d, 2H), 8.20 (d, 2H).

#### 製備例 88

4-(4-乙醯基-5-胺基-1-乙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基)-苯甲酸甲酯

自製備例 87 標題化合物使用製備例 14 所述實驗程序獲得固體 (97%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.42 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.55 (d, 2H), 8.14 (d, 2H).

LRMS (m/z): 316 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：8.80 分鐘。

#### 製備例 89

3-(3-氧代-丁醯基)-苯甲酸甲酯

間-苯二甲酸二甲酯 (12 克, 61.85 毫莫耳) 及丙酮 (5 毫升, 68 毫莫耳) 之甲苯/二甲氧基乙烷 (90 毫升/30 毫升) 混合物之溶液在氮氣下添加至 NaH 60% (2.97 克, 74.23 毫莫耳) 之無水甲苯 (30 毫升) 懸浮液中。混合物在 100°C 加熱 4 小時。反應混合物冷卻至室溫並添加 25 毫升水。混合物倒入水 (250 毫升) 中且 pH 以 2N HCl 調整至 3-4。水性混合物以乙酸乙酯 (2x250

毫升)萃取，以食鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水並蒸發獲得黃色固體，其藉管柱層析(n-Hex/EtOAc 9:1至8:2)純化，獲得黃色固體之標題化合物(1.78克，11%產率)。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 2.23 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.51 (s, 1H).

LRMS (m/z): 221 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：9.32分鐘。

#### 製備例 90

4-(3-甲氧基羰基-苯甲醯基)-5-甲基-異噁唑-3-甲酸乙酯  
自製備例 89 標題化合物依循製備例 1 所述程序合成標題化合物(62%)。

LRMS (m/z): 318 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：9.07分鐘。

#### 製備例 91

3-(3-甲基-7-氧代-6,7-二氫-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-4-基)-苯甲酸甲酯  
自製備例 90 標題化合物依循製備例 3 所述程序獲得固體(80%)。

LRMS (m/z): 286 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：7.73分鐘。

#### 製備例 92

3-(6-乙基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氫-異噁唑并[3,4-d]噻嗪-4-基)-苯甲酸甲酯  
自製備例 91 標題化合物使用製備例 5 所述程序獲得固體(99%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.42 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.65 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

LRMS (m/z): 314 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：9.02分鐘。

#### 製備例 93

3-(4-乙醯基-5-胺基-1-乙基-6-氧代-1,6-二氫-噻嗪-3-基)-苯甲酸甲酯

自製備例 92 標題化合物使用製備例 14 所述實驗程序獲得固體 (98%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.42 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 7.45-7.70 (m, 4H), 8.15 (d, 1H), 8.18 (s, 1H).

LRMS (m/z): 316 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：8.68分鐘。

#### 製備例 94

(3-甲基-7-氧代-4-苯基-7H-異喹啉并[3,4-d]噻嗪-6-基)-乙酸甲酯

自 3-甲基-4-苯基異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7(6H)-酮 (Renzi, G.; Pinzauti, S., II Farmaco Ed. Sci. 1969, 24, 885-889) 及溴乙酸甲酯依循至備例 5 所述程序，獲得白色固體 (89%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 2.55 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 7.57 (m, 5H).

#### 製備例 95

(4-乙醯基-5-胺基-6-氧代-3-苯基-6H-噻嗪-1-基)-乙酸甲酯  
自製備例 94 標題化合物依循製備例 14 所述實驗程序獲得白色固體 (99%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.80 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.42 (m, 5H).

#### 製備例 96

6-環丙基甲基-3-甲基-4-苯基-6H-異喹啉并[3,4-d]噻嗪-7-酮

自 3-甲基-4-苯基-6H-異喹啉[3,4-d]噻嗪-7-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 烷丙基甲基溴依循製備例 5 所述實驗程序獲得 (91%)。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.50 (m, 4H), 1.4 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.50 (m, 5H).

#### 製備例 97

5-乙醯基-2-環丙基甲基-4-胺基-6-苯基-2H-噻嗪-3-酮

自製備例 96 標題化合物依循製備例 30 所述實驗程序獲得 (15.4%)。粗產物藉管柱層析 (矽膠, 己烷/乙酸乙酯 8:1) 純化。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 0.50 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 1.4 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.50 (m, 5H).

#### 製備例 98

5-硝基喹啉-8-甲酸甲酯

於 300 毫克 (1.375 毫莫耳) 之 5-硝基喹啉-8-甲酸 (Breckenridge, J. G. 等人, Canadian J. of Research Sect. B, 1947, 25, 49) 之 DMF (6 毫升) 攪拌溶液中, 添加 546 毫克 (3.850 毫莫耳) 碘甲烷及 190 毫克 (1.375 毫莫耳) 碳酸鉀。所得混合物在室溫攪拌 1 小時。添加水 (10 毫升) 且過濾收集產物。殘留物以水洗滌並乾燥獲得標題化合物 (250 毫克, 78.4%)。

LRMS:  $m/z$  233 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 4.05 (s, 3H), 7.70 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.15 (m, 1H).

#### 製備例 99

5-胺基喹啉-8-甲酸甲酯

製備例 98 標題化合物 (100 毫克, 0.431 毫莫耳) 及 10% 鈀/碳 (46 毫克) 之乙醇 (5 毫升) 混合物在氫氣中在室溫及 1 巴下搖晃 15 分鐘。濾除觸媒並減壓移除溶劑獲得標題化合物 (84 毫

克，96%)。

LRMS:  $m/Z$  203 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

實例

下表中有某些符號使用下列意義：

| 頭字語                      | 意義           |
|--------------------------|--------------|
| 2-Pyr                    | 2-吡啶基        |
| 3-Pyr                    | 3-吡啶基        |
| 4-Pyr                    | 4-吡啶基        |
| Ph                       | 苯基           |
| (2-F)Ph                  | 2-氟苯基        |
| (3-F)Ph                  | 3-氟苯基        |
| (4-F)Ph                  | 4-氟苯基        |
| (2-Cl)Ph                 | 2-氯苯基        |
| (3-Cl)Ph                 | 3-氯苯基        |
| (2-Me)Ph                 | 2-甲基苯基或鄰-甲苯基 |
| (3-Me)Ph                 | 3-甲基苯基或間-甲苯基 |
| (4-Me)Ph                 | 4-甲基苯基或對-甲苯基 |
| (2-MeO)Ph                | 2-甲氧基苯基      |
| (3-MeO)Ph                | 3-甲氧基苯基      |
| (4-MeO)Ph                | 4-甲氧基苯基      |
| (3-CO <sub>2</sub> Me)Ph | 3-甲氧基羧基苯基    |
| (4-CO <sub>2</sub> Me)Ph | 4-甲氧基羧基苯基    |
| (4-CO <sub>2</sub> H)Ph  | 4-羧基羧基苯基     |
| (4-CH <sub>2</sub> OH)Ph | 4-羧基甲基苯基     |

|                                               |          |
|-----------------------------------------------|----------|
| (3-CN)Ph                                      | 3-氰基苯基   |
| (4-CN)Ph                                      | 4-氰基苯基   |
| (3-NO <sub>2</sub> )Ph                        | 3-硝基苯基   |
| 1-Naph                                        | 1-萘基     |
| (3,5-diCl)Ph                                  | 3,5-二氯苯基 |
| C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | 環丙基甲基    |

除了表中所示之R<sup>3</sup>或R<sup>5</sup>基之結構式以外，符號X未代表任何原子且僅用以代表該基鍵結點。

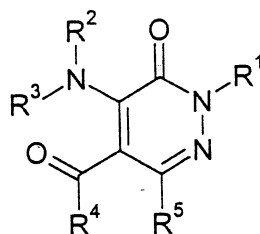


表 2

| 實例 | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>           | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> |
|----|----------------|----------------|--------------------------|----------------|----------------|
| 1  | Et             | H              | (3-F)Ph                  | Me             | 3-Pyr          |
| 2  | Et             | H              | (3-Cl)Ph                 | Me             | 3-Pyr          |
| 3  | Et             | H              | (3,5-diCl)Ph             | Me             | 3-Pyr          |
| 4  | Et             | H              | 1-Naph                   | Me             | 3-Pyr          |
| 5  | Et             | H              | (4-CO <sub>2</sub> Me)Ph | Me             | 3-Pyr          |
| 6  | Et             | H              | (2-F)Ph                  | Me             | 3-Pyr          |

| 實 例 | R1                                            | R2 | R3                       | R4 | R5    |
|-----|-----------------------------------------------|----|--------------------------|----|-------|
| 7   | Et                                            | H  | (2-Cl)Ph                 | Me | 3-Pyr |
| 8   | Et                                            | H  | (4-CH <sub>2</sub> OH)Ph | Me | 3-Pyr |
| 9   | Et                                            | H  | (3-CN)Ph                 | Me | 3-Pyr |
| 10  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (3-Cl)Ph                 | Me | 3-Pyr |
| 11  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (3,5-diCl)Ph             | Me | 3-Pyr |
| 12  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (2-F)Ph                  | Me | 3-Pyr |
| 13  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (2-Cl)Ph                 | Me | 3-Pyr |
| 14  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (3-CN)Ph                 | Me | 3-Pyr |

| 實 例 | R1                                            | R2 | R3                       | R4 | R5    |
|-----|-----------------------------------------------|----|--------------------------|----|-------|
| 15  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>             | H  | (4-CO <sub>2</sub> Me)Ph | Me | 3-Pyr |
| 16  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>             | H  | (2-F)Ph                  | Me | 3-Pyr |
| 17  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>             | H  | (2-Cl)Ph                 | Me | 3-Pyr |
| 18  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>             | H  | (3-Cl)Ph                 | Me | 3-Pyr |
| 19  | Et                                            | H  | (3-Cl)Ph                 | Me | 2-Pyr |
| 20  | Et                                            | H  | (3-CN)Ph                 | Me | 2-Pyr |
| 21  | Et                                            | H  | (4-CH <sub>2</sub> OH)Ph | Me | 2-Pyr |
| 22  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (3-CN)Ph                 | Me | 2-Pyr |

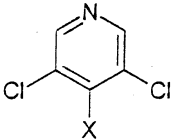
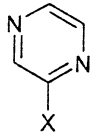
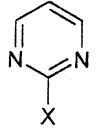
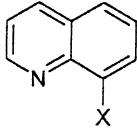
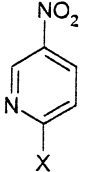
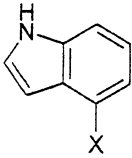
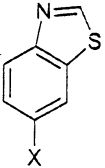
| 實 例 | R1                                | R2 | R3                             | R4 | R5    |
|-----|-----------------------------------|----|--------------------------------|----|-------|
| 23  | $\text{C}_3\text{H}_5\text{CH}_2$ | H  | (3-Cl)Ph                       | Me | 2-Pyr |
| 24  | $\text{C}_3\text{H}_5\text{CH}_2$ | H  | (4- $\text{CH}_2\text{OH}$ )Ph | Me | 2-Pyr |
| 25  | $\text{C}_3\text{H}_5\text{CH}_2$ | H  | (3,5-diCl)Ph                   | Me | 2-Pyr |
| 26  | $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$        | H  | (3-CN)Ph                       | Me | 2-Pyr |
| 27  | $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$        | H  | (3-Cl)Ph                       | Me | 2-Pyr |
| 28  | $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$        | H  | (3,5-diCl)Ph                   | Me | 2-Pyr |
| 29  | $\text{HOCH}_2\text{CH}_2$        | H  | (4- $\text{CH}_2\text{OH}$ )Ph | Me | 2-Pyr |
| 30  | Et                                | H  | (3-F)Ph                        | Me | 4-Pyr |

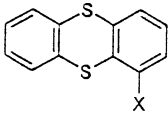
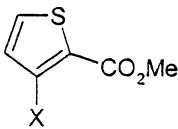
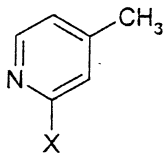
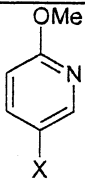
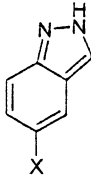
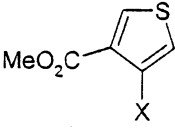
| 實 例 | R1 | R2 | R3                       | R4 | R5    |
|-----|----|----|--------------------------|----|-------|
| 31  | Et | H  | (3-Cl)Ph                 | Me | 4-Pyr |
| 32  | Et | H  | 1-Naph                   | Me | 4-Pyr |
| 33  | Et | H  | (2-Me)Ph                 | Me | 4-Pyr |
| 34  | Et | H  | (4-CO <sub>2</sub> Me)Ph | Me | 4-Pyr |
| 35  | Et | H  | (2-MeO)Ph                | Me | 4-Pyr |
| 36  | Et | H  | (3-MeO)Ph                | Me | 4-Pyr |
| 37  | Et | H  | (2-F)Ph                  | Me | 4-Pyr |
| 38  | Et | H  | (2-Cl)Ph                 | Me | 4-Pyr |

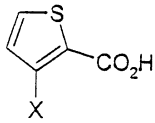
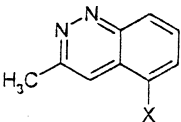
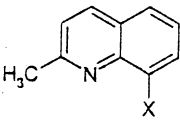
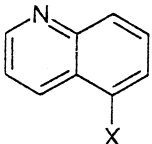
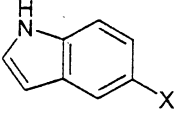
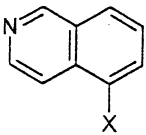
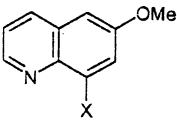
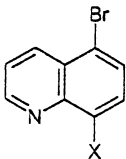
| 實 例 | R1                                            | R2 | R3                       | R4 | R5    |
|-----|-----------------------------------------------|----|--------------------------|----|-------|
| 39  | Et                                            | H  | (3-CN)Ph                 | Me | 4-Pyr |
| 40  | Et                                            | H  | (4-CH <sub>2</sub> OH)Ph | Me | 4-Pyr |
| 41  | Et                                            | H  | (4-CO <sub>2</sub> H)Ph  | Me | 4-Pyr |
| 42  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (2-F)Ph                  | Me | 4-Pyr |
| 43  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (2-Cl)Ph                 | Me | 4-Pyr |
| 44  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (3-CN)Ph                 | Me | 4-Pyr |
| 45  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (4-CH <sub>2</sub> OH)Ph | Me | 4-Pyr |
| 46  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | H  | (3-Cl)Ph                 | Me | 4-Pyr |

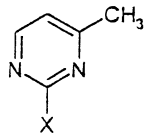
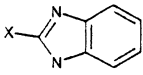
| 實 例 | R1                                | R2                       | R3                       | R4 | R5        |
|-----|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|----|-----------|
| 47  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                        | (2-F)Ph                  | Me | 4-Pyr     |
| 48  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                        | (2-Cl)Ph                 | Me | 4-Pyr     |
| 49  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                        | (3-CN)Ph                 | Me | 4-Pyr     |
| 50  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                        | (4-CH <sub>2</sub> OH)Ph | Me | 4-Pyr     |
| 51  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> | H                        | (3-Cl)Ph                 | Me | 4-Pyr     |
| 52  | Et                                | H                        | (3-Cl)Ph                 | Me | 2-Thienyl |
| 53  | Et                                | (3-F)Ph                  | (3-F)Ph                  | Me | 3-Pyr     |
| 54  | Et                                | (4-CO <sub>2</sub> Me)Ph | (4-CO <sub>2</sub> Me)Ph | Me | 3-Pyr     |

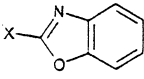
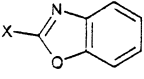
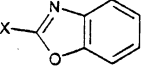
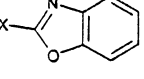
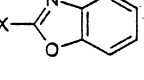
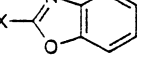
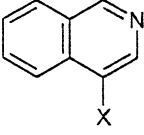
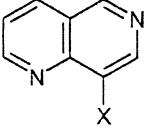
| 實 例 | R1                                            | R2                       | R3                       | R4 | R5    |
|-----|-----------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----|-------|
| 55  | Et                                            | (4-CH <sub>2</sub> OH)Ph | (4-CH <sub>2</sub> OH)Ph | Me | 3-Pyr |
| 56  | Et                                            | (3-NO <sub>2</sub> )Ph   | (3-NO <sub>2</sub> )Ph   | Me | 4-Pyr |
| 57  | Et                                            | (3-F)Ph                  | (3-F)Ph                  | Me | 4-Pyr |
| 58  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | (3-Cl)Ph                 | (3-Cl)Ph                 | Me | 3-Pyr |
| 59  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | (3,5-diCl)Ph             | (3,5-diCl)Ph             | Me | 3-Pyr |
| 60  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>             | (4-CO <sub>2</sub> Me)Ph | (4-CO <sub>2</sub> Me)Ph | Me | 3-Pyr |
| 61  | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>             | (3-Cl)Ph                 | (3-Cl)Ph                 | Me | 2-Pyr |
| 62  | C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | (3-Cl)Ph                 | (3-Cl)Ph                 | Me | 4-Pyr |

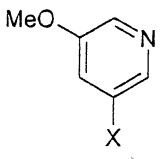
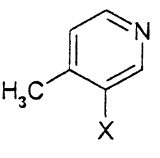
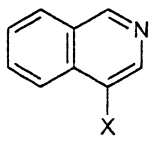
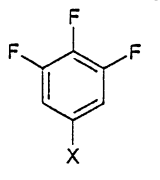
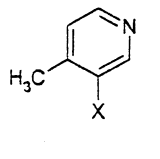
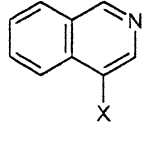
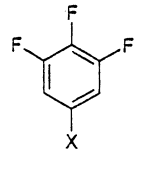
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5 |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 63  | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Me | Ph |
| 64  | Et | H  |    | Me | Ph |
| 65  | Et | H  |    | Me | Ph |
| 66  | Et | H  |   | Me | Ph |
| 67  | Et | H  |  | Me | Ph |
| 68  | Et | H  |  | Me | Ph |
| 69  | Et | H  |  | Me | Ph |
| 70  | Et | H  |  | Me | Ph |

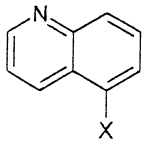
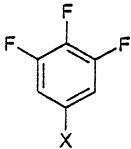
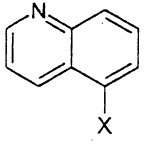
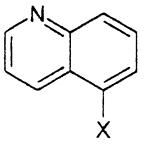
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5 |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 71  | Et | H  |    | Me | Ph |
| 72  | Et | H  |    | Me | Ph |
| 73  | Et | H  |    | Me | Ph |
| 74  | Et | H  |                                                                                     | Me | Ph |
| 75  | Et | H  |  | Me | Ph |
| 76  | Et | H  |  | Me | Ph |
| 77  | Et | H  |  | Me | Ph |
| 78  | Et | H  | 2-Pyr                                                                               | Me | Ph |

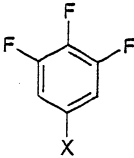
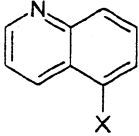
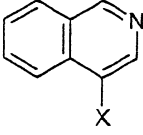
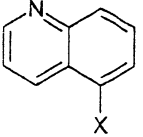
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5 |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 79  | Et | H  |    | Me | Ph |
| 80  | Et | H  |    | Me | Ph |
| 81  | Et | H  |    | Me | Ph |
| 82  | Et | H  |   | Me | Ph |
| 83  | Et | H  |  | Me | Ph |
| 84  | Et | H  |  | Me | Ph |
| 85  | Et | H  |  | Me | Ph |
| 86  | Et | H  |  | Me | Ph |

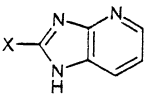
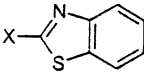
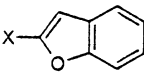
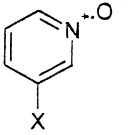
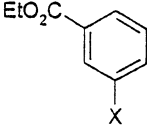
| 實 例 | R1      | R2 | R3                                                                                | R4 | R5                                                                                    |
|-----|---------|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 87  | Et      | H  |  | Me | Ph                                                                                    |
| 88  | Et      | H  | 3-Pyr                                                                             | Me | (3-Cl)Ph                                                                              |
| 89  | C3H5CH2 | H  | 3-Pyr                                                                             | Me | (3-Cl)Ph                                                                              |
| 90  | Et      | H  | 3-Pyr                                                                             | Me | (3-F)Ph                                                                               |
| 91  | iPr     | H  | 3-Pyr                                                                             | Me | (3-F)Ph                                                                               |
| 92  | C3H5CH2 | H  | 3-Pyr                                                                             | Me | (3-F)Ph                                                                               |
| 93  | Et      | H  | 3-Pyr                                                                             | Me | (4-F)Ph                                                                               |
| 94  | Et      | H  | (3-Cl)Ph                                                                          | Me |  |

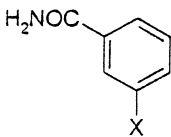
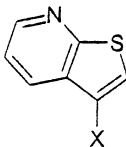
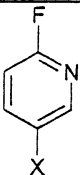
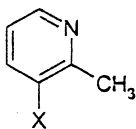
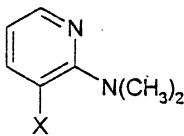
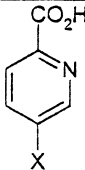
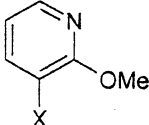
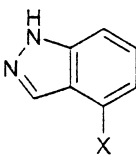
| 實 例 | R1 | R2       | R3                                                                                  | R4 | R5                                                                                    |
|-----|----|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 95  | Et | H        | (3-Cl)Ph                                                                            | Me |    |
| 96  | Et | H        | (3-F)Ph                                                                             | Me |    |
| 97  | Et | (3-Cl)Ph | (3-Cl)Ph                                                                            | Me |    |
| 98  | Et | (3-F)Ph  | (3-F)Ph                                                                             | Me |   |
| 99  | Et | H        | (3-MeO)Ph                                                                           | Me |  |
| 100 | Et | H        | (4-CH <sub>2</sub> OH)Ph                                                            | Me |  |
| 101 | Et | H        |  | Me | Ph                                                                                    |
| 102 | Et | H        |  | Me | Ph                                                                                    |

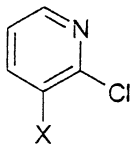
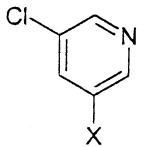
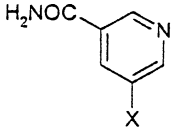
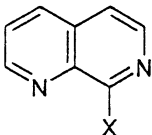
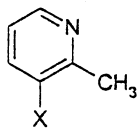
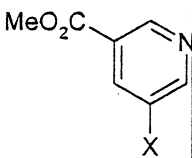
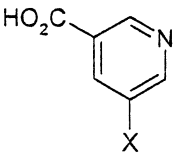
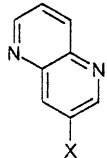
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5    |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|
| 103 | Et | H  |    | Me | Ph    |
| 104 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Me | 4-Pyr |
| 105 | Et | H  |    | Me | 4-Pyr |
| 106 | Et | H  |   | Me | 4-Pyr |
| 107 | Et | H  |  | Me | 4-Pyr |
| 108 | Et | H  |  | Me | 3-Pyr |
| 109 | Et | H  |  | Me | 3-Pyr |
| 110 | Et | H  |  | Me | 3-Pyr |

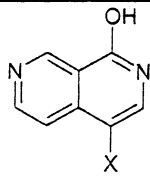
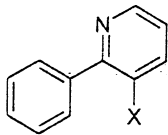
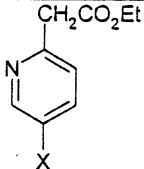
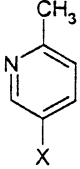
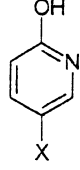
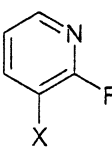
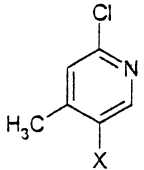
| 實 例 | R1      | R2       | R3                                                                                  | R4 | R5        |
|-----|---------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|
| 111 | Et      | H        |    | Me | 2-Thienyl |
| 112 | Et      | H        | 3-Pyr                                                                               | Me | 2-Thienyl |
| 113 | Et      | H        | (4-CN)Ph                                                                            | Me | 2-Thienyl |
| 114 | Et      | H        |   | Me | 2-Thienyl |
| 115 | Et      | (4-CN)Ph | (4-CN)Ph                                                                            | Me | 2-Thienyl |
| 116 | C3H5CH2 | H        |  | Me | 2-Thienyl |
| 117 | C3H5CH2 | H        | 3-Pyr                                                                               | Me | 2-Thienyl |
| 118 | Et      | H        |  | Me | 3-Thienyl |

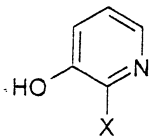
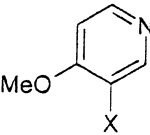
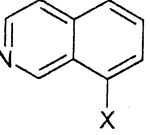
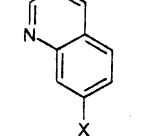
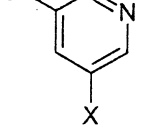
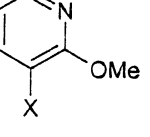
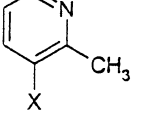
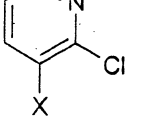
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4                                                                                   | R5        |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 119 | Et | H  | (3-Cl)Ph                                                                            | Me                                                                                   | 3-Thienyl |
| 120 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Me                                                                                   | 3-Thienyl |
| 121 | Et | H  | (4-CN)Ph                                                                            | Me                                                                                   | 3-Thienyl |
| 122 | Et | H  |   | Me                                                                                   | 3-Thienyl |
| 123 | Et | H  |  | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                                    | Ph        |
| 124 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                                    | Ph        |
| 125 | Et | H  |  | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>                                                    | Ph        |
| 126 | Et | H  |  |  | Ph        |

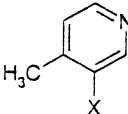
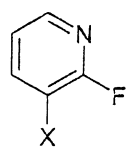
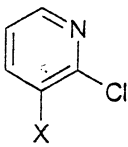
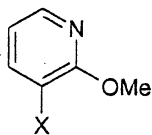
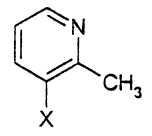
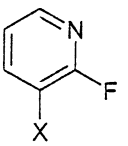
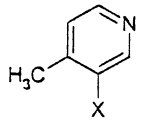
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4                                                                                  | R5                                                                                   |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 127 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               |  | Ph                                                                                   |
| 128 | Et | H  | (3-Cl)Ph                                                                            | Me                                                                                  |   |
| 129 | Et | H  | (3-Cl)Ph                                                                            | Me                                                                                  |   |
| 130 | Et | H  | (3-Cl)Ph                                                                            | Me                                                                                  |  |
| 131 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Me                                                                                  | 3-Pyr                                                                                |
| 132 | Et | H  | (4-CO <sub>2</sub> H)Ph                                                             | Me                                                                                  | 3-Pyr                                                                                |
| 133 | Et | H  |  | Me                                                                                  | Ph                                                                                   |
| 134 | Et | H  |  | Me                                                                                  | 4-Pyr                                                                                |

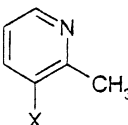
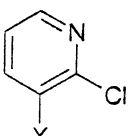
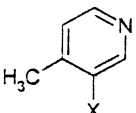
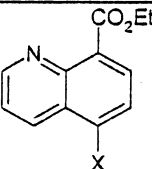
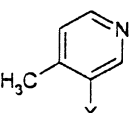
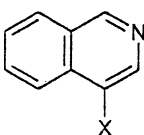
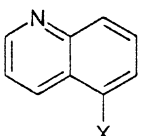
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5    |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|
| 135 | Et | H  |    | Me | 4-Pyr |
| 136 | Et | H  |    | Me | Ph    |
| 137 | Et | H  |    | Me | Ph    |
| 138 | Et | H  |   | Me | Ph    |
| 139 | Et | H  |  | Me | Ph    |
| 140 | Et | H  |  | Me | Ph    |
| 141 | Et | H  |  | Me | Ph    |
| 142 | Et | H  |  | Me | Ph    |

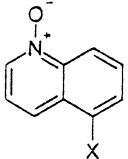
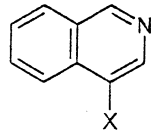
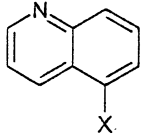
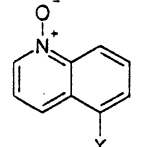
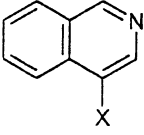
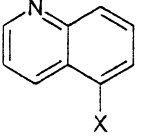
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4    | R5 |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----|
| 143 | Et | H  |    | Me    | Ph |
| 144 | Et | H  |    | Me    | Ph |
| 145 | Et | H  |    | Me    | Ph |
| 146 | Et | H  |   | Me    | Ph |
| 147 | Et | H  |  | CH2OH | Ph |
| 148 | Et | H  |  | Me    | Ph |
| 149 | Et | H  |  | Me    | Ph |
| 150 | Et | H  |  | Me    | Ph |

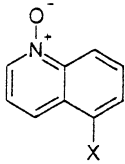
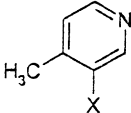
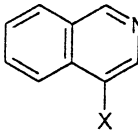
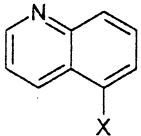
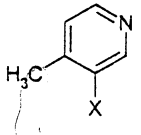
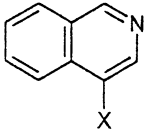
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5 |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 151 | Et | H  |    | Me | Ph |
| 152 | Et | H  | 2-Thienyl                                                                           | Me | Ph |
| 153 | Et | H  |    | Me | Ph |
| 154 | Et | H  |   | Me | Ph |
| 155 | Et | H  |  | Me | Ph |
| 156 | Et | H  |  | Me | Ph |
| 157 | Et | H  |  | Me | Ph |
| 158 | Et | H  |  | Me | Ph |

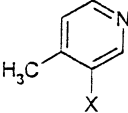
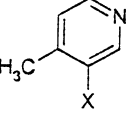
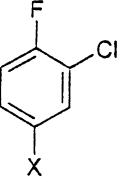
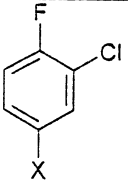
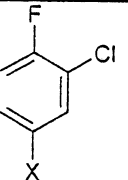
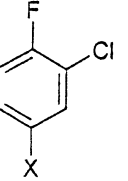
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5      |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 159 | Et | H  |    | Me | Ph      |
| 160 | Et | H  |    | Me | Ph      |
| 161 | Et | H  |    | Me | Ph      |
| 162 | Et | H  |   | Me | Ph      |
| 163 | Et | H  |  | Me | (3-F)Ph |
| 164 | Et | H  |  | Me | (4-F)Ph |
| 165 | Et | H  |  | Me | (4-F)Ph |
| 166 | Et | H  |  | Me | (4-F)Ph |

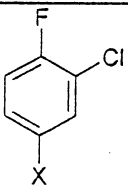
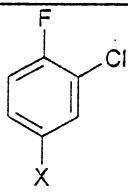
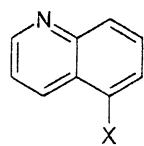
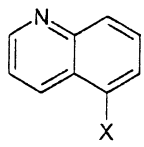
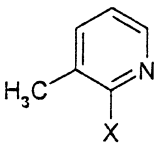
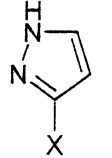
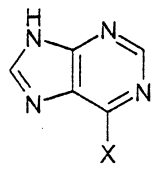
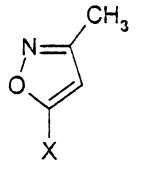
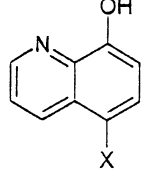
| 實 例 | R1      | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5      |
|-----|---------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 167 | Et      | H  |    | Me | (4-F)Ph |
| 168 | Et      | H  |    | Me | (4-F)Ph |
| 169 | C3H5CH2 | H  |    | Me | (4-F)Ph |
| 170 | C3H5CH2 | H  |   | Me | (4-F)Ph |
| 171 | C3H5CH2 | H  |  | Me | (4-F)Ph |
| 172 | C3H5CH2 | H  |  | Me | (4-F)Ph |
| 173 | C3H5CH2 | H  |  | Me | (4-F)Ph |
| 174 | C3H5CH2 | H  | 3-Pyr                                                                               | Me | (4-F)Ph |

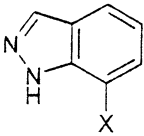
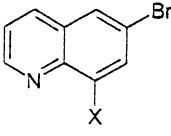
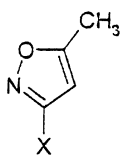
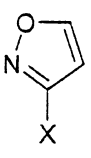
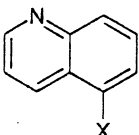
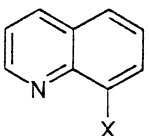
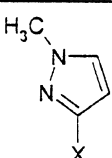
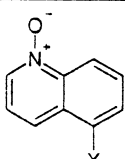
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5        |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|
| 175 | Et | H  |    | Me | (3-Cl)Ph  |
| 176 | Et | H  |    | Me | (3-Cl)Ph  |
| 177 | Et | H  |    | Me | (3-Cl)Ph  |
| 178 | Et | H  |   | Me | Ph        |
| 179 | Et | H  |  | Me | Ph        |
| 180 | Et | H  |  | Me | (4-MeO)Ph |
| 181 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Me | (4-MeO)Ph |
| 182 | Et | H  |  | Me | (4-MeO)Ph |

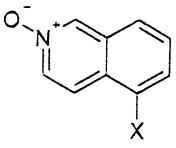
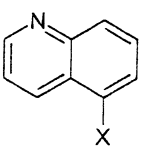
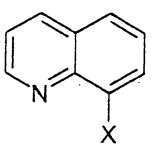
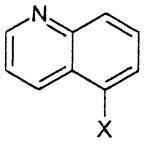
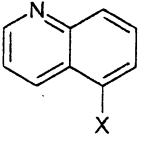
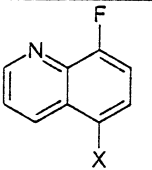
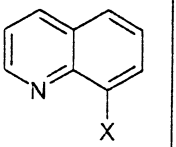
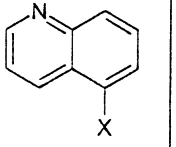
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5        |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|
| 183 | Et | H  |    | Me | (4-MeO)Ph |
| 184 | Et | H  |    | Me | (3-MeO)Ph |
| 185 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Me | (3-MeO)Ph |
| 186 | Et | H  |   | Me | (3-MeO)Ph |
| 187 | Et | H  |  | Me | (3-MeO)Ph |
| 188 | Et | H  |  | Me | (4-Me)Ph  |
| 189 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Me | (4-Me)Ph  |
| 190 | Et | H  |  | Me | (4-Me)Ph  |

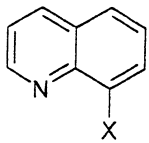
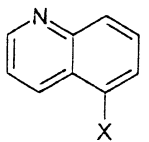
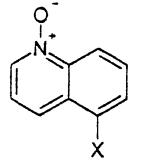
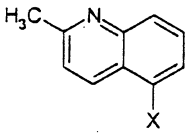
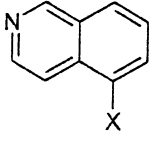
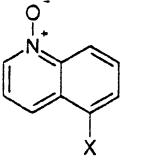
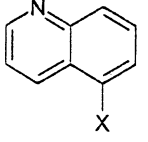
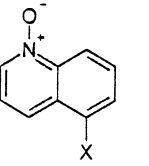
| 實 例 | R1 | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5          |
|-----|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------|
| 191 | Et | H  |    | Me | (4-Me)Ph    |
| 192 | Et | H  |    | Me | (4-Me)Ph    |
| 193 | Et | H  |    | Me | (3-Me)PH    |
| 194 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Me | (3-Me)PH    |
| 195 | Et | H  |  | Me | (3-Me)PH    |
| 196 | Et | H  |  | Me | (3-Me)PH    |
| 197 | Et | H  |  | Me | (4-CO2Me)Ph |
| 198 | Et | H  | 3-Pyr                                                                               | Me | (4-CO2Me)Ph |

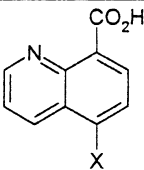
| 實 例 | R1 | R2                                                                                  | R3                                                                                  | R4 | R5                       |
|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------|
| 199 | Et | H                                                                                   | 3-Pyr                                                                               | Me | (4-CO <sub>2</sub> H)Ph  |
| 200 | Et | H                                                                                   |    | Me | (4-CO <sub>2</sub> Me)Ph |
| 201 | Et | H                                                                                   |    | Me | (4-CO <sub>2</sub> H)Ph  |
| 202 | Et | H                                                                                   | 3-Pyr                                                                               | Me | (3-CO <sub>2</sub> Me)Ph |
| 203 | Et | H                                                                                   | 3-Pyr                                                                               | Me | (3-CO <sub>2</sub> H)Ph  |
| 204 | Et | H                                                                                   |  | Me | 4-Pyr                    |
| 205 | Et |  |  | Me | 4-Pyr                    |
| 206 | Et | H                                                                                   |  | Me | 3-Pyr                    |

| 實 例 | R1                                 | R2                                                                                | R3                                                                                  | R4 | R5    |
|-----|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|
| 207 | Et                                 |  |    | Me | 3-Pyr |
| 208 | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me | H                                                                                 |    | Me | Ph    |
| 209 | CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H  | H                                                                                 |    | Me | Ph    |
| 210 | Et                                 | H                                                                                 |   | Me | Ph    |
| 211 | Et                                 | H                                                                                 |  | Me | Ph    |
| 212 | Et                                 | H                                                                                 |  | Me | Ph    |
| 213 | Et                                 | H                                                                                 |  | Me | Ph    |
| 214 | Et                                 | H                                                                                 |  | Me | Ph    |

| 實 例 | R1      | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5 |
|-----|---------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 215 | Et      | H  |    | Me | Ph |
| 216 | Et      | H  |    | Me | Ph |
| 217 | Et      | H  |    | Me | Ph |
| 218 | Et      | H  |   | Me | Ph |
| 219 | C3H5CH2 | H  |  | Me | Ph |
| 220 | C3H5CH2 | H  |  | Me | Ph |
| 221 | Et      | H  |  | Me | Ph |
| 222 | Et      | H  |  | Me | Ph |

| 實 例 | R1      | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5       |
|-----|---------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----------|
| 223 | Et      | H  |    | Me | Ph       |
| 224 | Et      | H  |    | Me | (3-Cl)Ph |
| 225 | Et      | H  |    | Me | (3-Cl)Ph |
| 226 | Et      | H  |   | Me | 4-Pyr    |
| 227 | Et      | H  |  | Me | 3-Pyr    |
| 228 | Et      | H  |  | Me | Ph       |
| 229 | C3H5CH2 | H  |  | Me | (4-F)Ph  |
| 230 | Et      | H  |  | Me | (4-F)Ph  |

| 實 例 | R1      | R2 | R3                                                                                  | R4 | R5       |
|-----|---------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----------|
| 231 | Et      | H  |    | Me | (4-F)Ph  |
| 232 | C3H5CH2 | H  |    | Me | (4-F)Ph  |
| 233 | Et      | H  |    | Me | (3-Cl)Ph |
| 234 | Et      | H  |   | Me | Ph       |
| 235 | Et      | H  |  | Me | (3-Cl)Ph |
| 236 | Et      | H  |  | Me | (4-F)Ph  |
| 237 | Et      | H  |  | Me | (3-F)Ph  |
| 238 | Et      | H  |  | Me | (3-F)Ph  |

| 實例  | R1 | R2 | R3                                                                                | R4 | R5 |
|-----|----|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|----|
| 239 | Et | H  |  | Me | Ph |

## 實例 1(反應圖 1)

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-氟苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

製備例 14 標題化合物(520 毫克, 2.0 毫莫耳)、3-氟苯基硼酸(560 毫克, 4.0 毫莫耳)、無水乙酸銅(540 毫克, 3.0 毫莫耳)、三乙胺(0.56 毫升, 4.0 毫莫耳)及活化分子篩(1.6 克, 4 埃)之無水二氯甲烷(25 毫升)混合物在空氣中在室溫攪拌 48 小時。過濾反應且減壓移除溶劑。所得殘留物自乙酸乙酯再結晶(202 毫克, 30% 產率)。

m.p. 196.6-197.7°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.46 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.68 (bs, 2H).

## 實例 2(反應圖 1)

5-乙醯基-4-[(3-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 14 標題化合物及 3-氟苯基硼酸依循實例 1 之程序獲得固體(27%)。

m.p. 180.2-180.8°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.46 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.67 (bs, 2H).

## 實例 3(反應圖 1)

5-乙醯基-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪

## -3(2H)-酮

自製備例14標題化合物及3,5-二氯苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(30%)。

m.p. 219.9-220.4°C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (t, 3H), 1.88 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.60 (bs, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.72 (bs, 2H).

## 實例4-9(反應圖1)

4. 5-乙醯基-2-乙基-4-(1-萘基胺基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮
5. 4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸甲酯
6. 5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氯苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮
7. 5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮
8. 5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮
9. 3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲腈

自製備例14標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表2。

表 2

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 4  | 385                           | 8.1      |
| 5  | 393                           | 7.2      |
| 6  | 353                           | 7.1      |
| 7  | 369                           | 7.7      |
| 8  | 365                           | 5.7      |
| 9  | 360                           | 6.8      |

實例 10-14(反應圖 1)

10.5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

11.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

12.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-[(2-氯苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

13.5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

14.3-{[5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲脒

自製備例 17 標題化合物及對應硼酸依循實例 1 之程序合成標題化合物。ESI/MS 數據及 HPLC 滯留時間概述於表 3。

表 3

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 10 | 395                           | 8.6      |
| 11 | 430                           | 9.4      |
| 12 | 379                           | 7.9      |
| 13 | 395                           | 8.5      |
| 14 | 386                           | 7.6      |

實例 15-18(反應圖 1)

15.4-{[5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲酸甲酯

16.5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

17.5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

18.5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例20標題化合物及4-甲氧基羰基苯基硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表4。

表 4

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 15 | 408                           | 6.1      |
| 16 | 368                           | 5.9      |
| 17 | 384                           | 6.5      |
| 18 | 384                           | 6.9      |

實例 19(反應圖 1)

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例15標題化合物及3-氯苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(27%)。

LRMS: m/z 369 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 7.82 (m, 3H), 8.42 (d, 1H).

實例 20(反應圖 1)

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氫噻嗪-4-

基)胺基]苯甲腈

自製備例15標題化合物及3-氰基苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(53%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (t, 3H), 2.09 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.42 (m, 5H), 7.92 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 8.89 (s, 1H).

#### 實例21(反應圖1)

5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例15標題化合物及4-羥基甲基苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(13%)。

LRMS:  $m/z$  364 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：4.9分鐘。

#### 實例22(反應圖1)

3-{[5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基]苯甲腈

自製備例18標題化合物及3-氰基苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(40%)。

m.p. 168.1-169.6°C.

$\delta$ (CD<sub>3</sub>OD): 0.49 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 4.13 (d, 2H), 7.38 (m, 5H), 7.92 (m, 32H), 8.44 (m, 1H).

#### 實例23-25(反應圖1)

23.5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮

24.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮

25.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-6-吡

啖-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例18標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表5。

表 5

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 23 | 394                           | 8.5      |
| 24 | 390                           | 8.9      |
| 25 | 429                           | 9.7      |

實例 26(反應圖 1)

3-{[5-乙醯基-2-(羥基乙基)-3-氧代-6-吡啖-2-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲腈

自製備例21標題化合物及3-氯基苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(26%)。

m.p. 194.3-195.0°C.

$\delta$ (CD<sub>3</sub>OD): 2.10 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.92 (m, 2H), 8.46 (d, 1H).

實例 27(反應圖 1)

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啖-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例21標題化合物及3-氯苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(22%)。

LRMS: m/z 385 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.0分鐘。

實例 28-29(反應圖 1)

28.5-乙醯基-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啖-2-基噻嗪-3(2H)-酮

29.5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例21標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表6。

表 6

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 28 | 420                           | 7.2      |
| 29 | 381                           | 4.0      |

實例 30(反應圖 1)

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-氟苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例16標題化合物及3-氟苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(15%)。

m.p. 195.1-195.9°C.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.33 (t, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.88 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 8.58 (d, 2H), 9.24 (s, 1H).

實例 31(反應圖 1)

5-乙醯基-4-[(3-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例16標題化合物及3-氟苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(68%)。

m.p. 176.4-177.0°C.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.33 (t, 3H), 1.87 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.01 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 8.60 (m, 2H), 9.24 (s, 1H).

實例 32(反應圖 1)

5-乙醯基-2-乙基-4-(1-萘基胺基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例16標題化合物及萘-1-硼酸依循實例1之程序獲得

固體 (53%)。

m.p. 177.6-179.3°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ , 75°C): 1.37 (m, 6H), 4.23 (q, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.89 (s, 1H).

#### 實例 33(反應圖 1)

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 16 標題化合物及 2-甲基苯基硼酸依循實例 1 之程序獲得固體 (17%)。

m.p. 187.8-189.4°C.

$\delta$ (CD<sub>3</sub>OD): 1.42 (t, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 8.54 (m, 2H).

#### 實例 34-40(反應圖 1)

34.4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸甲酯

35.5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲氧基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

36.5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

37.5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氟苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

38.5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

39.3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲晴

40.5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶

## -4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例16標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表7。

表 7

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 34 | 392                           | 7.0      |
| 35 | 364                           | 6.9      |
| 36 | 364                           | 6.9      |
| 37 | 352                           | 6.8      |
| 38 | 368                           | 7.5      |
| 39 | 359                           | 6.4      |
| 40 | 364                           | 5.4      |

## 實例41(水解：無反應圖)

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸

於實例34標題化合物(0.38克，0.97毫莫耳)之40毫升3:2 MeOH/THF混合物之攪拌溶液中，添加氫氧化鋰(0.25克，5.88毫莫耳)之4毫升水溶液且混合物在室溫攪拌隔夜。以2N HCl酸化直至pH 6且以二氯甲烷萃取並以水及食鹽水洗滌。以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並移除溶劑獲得粗產物，其藉SiO<sub>2</sub>管柱層析使用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH作為溶離液純化。以16%產率獲得標題產物。

m.p. 251.6-252.6°C.

δ(DMSO-d<sub>6</sub>): 1.34 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.60 (d, 2H), 9.38 (s, 1H).

## 實例42-46(反應圖1)

42.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-[(2-氟苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

43.5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

44.3-{[5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲脒

45.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

46.5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例19標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表8。

表 8

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 42 | 378                           | 7.8      |
| 43 | 394                           | 8.5      |
| 44 | 385                           | 7.4      |
| 45 | 390                           | 6.4      |
| 46 | 394                           | 8.4      |

實例 47-51(反應圖 1)

47.5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

48.5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

49.3-{[5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲脒

50.5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

51.5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例22標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表9。

表 9

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 47 | 368                           | 5.5      |
| 48 | 384                           | 6.2      |
| 49 | 375                           | 5.2      |
| 50 | 380                           | 4.3      |
| 51 | 384                           | 6.4      |

實例 52(反應圖1)

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例26標題化合物及3-氯苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(20%)。

LRMS: m/z 374 (M+1)<sup>+</sup>。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.46 (t, 3H), 1.88 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.98 (m, 1H).

實例 53-55(反應圖1)

53.5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

54.5-乙醯基-4-[雙(4-甲氧基羰基苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

55.5-乙醯基-4-{雙[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例14標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表10。

表 10

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 53 | 446                           | 8.9      |
| 54 | 526                           | 8.7      |
| 55 | 470                           | 6.2      |

## 實例 56-57(反應圖 1)

56.5-乙醯基-4-[雙(3-硝基苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻吩-3(2H)-酮

57.5-乙醯基-4-[雙(3-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻吩-3(2H)-酮

自製備例 16 標題化合物及過量對應芳基硼酸依循實例 1 之程序合成標題化合物。ESI/MS 數據及 HPLC 滯留時間概述於表 11。

表 11

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 56 | 501                           | 8.5      |
| 57 | 447                           | 8.9      |

## 實例 58-59(反應圖 1)

58.-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻吩-3(2H)-酮

59.-乙醯基-4-[雙(3,5-二氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻吩-3(2H)-酮

自製備例 17 標題化合物及過量對應芳基硼酸依循實例 1 之程序合成標題化合物。ESI/MS 數據及 HPLC 滯留時間概述於表 12。

表 12

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 58 | 505                           | 10.2     |
| 59 | 574                           | 11.0     |

## 實例 60(反應圖 1)

5-乙醯基-4-[雙(4-甲氧基羰基苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 20 標題化合物及過量 4-甲氧基羰基苯基硼酸依循實例 1 之程序合成標題化合物。

LRMS: m/z 542 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：8.0 分鐘。

## 實例 61(反應圖 1)

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 21 標題化合物及過量 3-氯苯基硼酸依循實例 1 之程序合成標題化合物。

LRMS: m/z 495 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：9.6 分鐘。

## 實例 62(反應圖 1)

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 19 標題化合物及過量 3-氯苯基硼酸依循實例 1 之程序合成標題化合物。

LRMS: m/z 505 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：10.2 分鐘。

## 實例 63(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮於200毫克(0.7毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(10毫升)攪拌溶液中,逐次添加3-胺基吡啶(0.098毫克,1.04毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌5小時。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠,二氯甲烷/甲醇97:3)純化,獲得標題化合物(60毫克,26%產率)。

m.p. 185.6-186.3 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.34 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.41 (m, 4H) 8.26 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.10 (s, 1H).

## 實例 64(反應圖 2)

5-乙醯基-4-[(3,5-二氯吡啶-4-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於50毫克(1.25毫莫耳)氫化鈉之5毫升THF攪拌懸浮液中,添加100毫克(0.62毫莫耳)4-硝基-3,5-二氯吡啶之5毫升THF。混合物在室溫攪拌30分鐘接著冷卻至0°C。添加150毫克(0.52毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之10毫升THF。反應溫至室溫並繼續攪拌12小時。混合物以2N HCl酸化至pH2。添加乙酸乙酯且有機層以水、食鹽水洗滌,以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並蒸發。所得殘留物(210毫克)藉管柱層析(矽膠,己烷/乙酸乙酯1:1)純化,獲得標題化合物(35毫克,16.7%產率)。

m.p. 195.5-197.1 °C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.45 (bs, 5H), 8.40 (s, 2H), 8.80 (s, 1H).

## 實例 65(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡嗪-2-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮於75毫克(0.261毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之4毫升乙醇攪拌溶液中,添加37毫克(0.392毫莫耳)胺基吡嗪。所得混合物在室溫攪拌3天且最終產物藉過濾收集並以乙醚洗滌獲得標題化合物(12毫克,13.6%產率)。

m.p. 228.9-229.7°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.34 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 8.12 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 9.93 (s, 1H).

## 實例 66(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(嘧啶-2-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮於100毫克(0.348毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之5毫升乙醇攪拌溶液中,添加430毫克(4.524毫莫耳)2-胺基嘧啶。所得混合物在50°C攪拌5天且最終產物藉過濾收集並以乙醚洗滌獲得標題化合物(42毫克,35.6%產率)。

m.p. 197.1-198.3 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 8.52 (m, 2H), 9.02 (s, 1H).

## 實例 67(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮於100毫克(0.348毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之5毫升乙醇攪拌溶液中,添加75毫克(0.522毫莫耳)8-

胺基喹啉。所得混合物在室溫攪拌2小時且最終產物藉過濾收集並以乙醚洗滌獲得標題化合物(100毫克, 74.6%產率)。

m.p. 179.2-180.3°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.49 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (m, 7H), 7.56 (m, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.55 (s, 1H).

#### 實例 68(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-4-[(5-硝基吡啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於80毫克(0.278毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)之4毫升乙醇攪拌溶液中, 添加77毫克(0.556毫莫耳)2-胺基-5-硝基吡啶。所得混合物在120°C之微波爐中照射7小時。最終產物藉過濾收集並以乙醚洗滌獲得標題化合物(36毫克, 34.3%產率)。

m.p. 200.3-201.1°C.

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 1.35 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 8.41-8.45 (dd, 1H), 8.92 (d, 1H), 10.34 (s, 1H).

#### 實例 69(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡啶-4-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮  
於80毫克(0.278毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)之4毫升乙醇攪拌溶液中, 添加55毫克(0.417毫莫耳)4-胺基吡啶。所得混合物在室溫攪拌1小時且最終產物藉過濾收集並以乙醚洗滌獲得標題化合物(83毫克, 79.8%產率)。

m.p. 223.2-224.9°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.27 (s, 3H), 1.36 (m, 3H), 4.19 (q, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.66-6.67 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 4H), 8.76 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).

## 實例 70-78(反應圖 2)

70.5-乙醯基-4-(1,3-苯并噻唑-6-基胺基)-2-乙基-6-苯基噻  
 嗪-3(2H)-酮

71.5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻蒾-1-基胺基)噻嗪-3(2H)-  
 酮

72.3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)  
 胺基]噻吩-2-甲酸甲酯

73.5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-2-基)胺基]-6-苯基噻  
 嗪-3(2H)-酮

74.5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(1H-1,2,4-三唑-5-基胺基)噻  
 嗪-3(2H)-酮

75.5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基  
 噻嗪-3(2H)-酮

76.5-乙醯基-2-乙基-4-(2H-吡唑-5-基胺基)-6-苯基噻嗪  
 -3(2H)-酮

77.4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)  
 胺基]噻吩-3-甲酸甲酯

78.5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-2-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮  
 自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz,  
 V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)及對應苯胺或胺基吡  
 啶依循實例 67 之程序合成標題化合物。ESI/MS 數據及 HPLC  
 滯留時間概述於表 13。

表 13

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 70 | 390                           | 8.2      |
| 71 | 471                           | 10.5     |
| 72 | 397                           | 9.1      |
| 73 | 348                           | 5.0      |
| 74 | 324                           | 7.5      |
| 75 | 364                           | 8.3      |
| 76 | 373                           | 7.7      |
| 77 | 398                           | 8.8      |
| 78 | 335                           | 4.8      |

實例 79(水解：無反應圖)

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]噻吩-2-甲酸

自實例 72 標題化合物依循實例 41 所述實驗程序合成標題化合物。

LRMS: m/z 383 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：8.5 分鐘。

實例 80(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲基吡啶-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於 80 毫克 (0.278 毫莫耳) 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 之 4 毫升乙醇攪拌溶液中, 添加 66 毫克 (0.417 毫莫耳) 3-甲基吡啶-5-胺。所得混合物在室溫攪拌 1 天。最終產物藉過濾收集並藉管柱層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷 2:1) 純化獲得標題化合物 (65 毫克, 58.6% 產率)。

m.p. 235.4-237.7°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.25 (m, 2H) 7.35-7.40 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.67-7.72 (t, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.19 (s, 1H).

#### 實例 81(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基喹啉-8-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於 80 毫克 (0.278 毫莫耳) 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 之 4 毫升乙醇攪拌溶液中, 添加 66 毫克 (0.417 毫莫耳) 2-甲基喹啉-8-胺。所得混合物在室溫攪拌 1 天且最終產物藉過濾收集並以乙醚洗滌獲得標題化合物 (97 毫克, 93.3% 產率)。

m.p. 172.2-172.6°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.22 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.21-7.30 (m, 6H), 7.35 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.15 (s, 1H).

#### 實例 82(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮  
於 80 毫克 (0.278 毫莫耳) 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 之 4 毫升乙醇攪拌溶液中, 添加 60 毫克 (0.417 毫莫耳) 5-胺基喹啉。所得混合物在室溫攪拌 4 小時且最終產物藉過濾收集並藉乙醚洗滌獲得標題化合物 (80 毫克, 74.8% 產率)。

m.p. 219.9-221.1°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.31 (s, 3H), 1.38 (m, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.24 (m, 2H) 7.34-7.38 (m, 4H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 9.19 (s, 1H).

#### 實例 83(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡啶-5-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮  
 於80毫克(0.278毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻  
 嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40,  
 1417)之4毫升乙醇攪拌溶液中, 添加55毫克(0.417毫莫耳)5-  
 胺基吡啶。所得混合物在室溫攪拌1小時且最終產物藉過濾  
 收集並藉乙醚洗滌獲得標題化合物(97毫克, 93.3%產率)。

m.p. 242.6-243.1°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.34 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.33 (bs, 1H), 6.83  
 (d, 1H), 7.24-7.37 (m, 8H), 8.77 (s, 1H), 11.09 (s, 1H).

#### 實例 84(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-5-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮  
 於80毫克(0.278毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻  
 嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40,  
 1417)之4毫升乙醇攪拌溶液中, 添加60毫克(0.417毫莫耳)5-  
 異喹啉胺。所得混合物在室溫攪拌3天。最終產物藉過濾收  
 集並藉管柱層析(矽膠, 乙酸乙酯/己烷7:3)純化獲得標題化  
 合物(20毫克, 12.4%產率)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.31 (s, 3H), 1.38 (m, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.24 (m, 2H) 7.38 (m,  
 3H), 7.53 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

#### 實例 85(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-甲氧基喹啉-8-基)胺基]-6-苯基噻嗪  
 -3(2H)-酮

於80毫克(0.278毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻  
 嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40,  
 1417)之4毫升乙醇攪拌溶液中, 添加73毫克(0.417毫莫耳)8-  
 胺基-6-甲氧基喹啉。所得混合物在室溫攪拌2小時且最終產

物藉過濾收集並藉乙醚洗滌獲得標題化合物(88毫克，76.5%產率)。

m.p. 183.1-184.0°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.34 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 5H), 7.53-7.57 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.31 (s, 1H).

#### 實例 86(反應圖 2)

5-乙醯基-4-[(5-溴喹啉-8-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於40毫克(0.139毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(4毫升)攪拌溶液中,添加8-胺基-5-溴喹啉(47毫克,0.209毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌5天並在50°C加熱4天。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠,乙酸乙酯/己烷4:1)純化獲得標題化合物(16毫克,25%產率)。

m.p. 148.1-149.0°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.35 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.39-7.46 (m, 5H), 7.76 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.99 (d, 1H), 9.41 (s, 1H).

#### 實例 87(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基嘧啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於80毫克(0.278毫莫耳)5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(4毫升)攪拌溶液中,添加2-胺基-4-甲基嘧啶(46毫克,0.417毫莫耳)。所得混合物在50°C攪拌5天。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠,乙酸乙酯/己烷2:1)純化獲

得標題化合物(11毫克, 11.3%產率)。

LRMS:  $m/z$  350 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 7.4分鐘。

#### 實例 88(反應圖 2)

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)-噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)及吡啶-3-基胺依循實例 67所述程序獲得。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

LRMS:  $m/z$  369 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 8.2分鐘。

#### 實例 89(反應圖 2)

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-環丙基甲基-4-(吡啶-3-基胺基)-噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 40 標題化合物及吡啶-3-基胺依循實例 67 所述程序獲得。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

LRMS:  $m/z$  395 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 9.1分鐘。

#### 實例 90(反應圖 2)

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氯苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)-噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 36 標題化合物及吡啶-3-基胺依循實例 67 所述程序獲得。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

LRMS:  $m/z$  353 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.4分鐘。

#### 實例 91(反應圖 2)

5-乙醯基-6-(3-氟苯基)-2-異丙基-4-(吡啶-3-基胺基)-噻吩-3(2H)-酮

自製備例 38 標題化合物及吡啶-3-基胺依循實例 67 所述程序獲得。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

LRMS:  $m/z$  367 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：8.3分鐘。

#### 實例 92(反應圖 2)

5-乙醯基-2-環丙基甲基-6-(3-氟苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)-噻吩-3(2H)-酮

自製備例 37 標題化合物及吡啶-3-基胺依循實例 67 所述程序獲得。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

LRMS:  $m/z$  379 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：8.4分鐘。

#### 實例 93(反應圖 2)

5-乙醯基-6-(4-氟苯基)-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)-噻吩-3(2H)-酮

自製備例 30 標題化合物及吡啶-3-基胺依循實例 67 所述程序獲得。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

LRMS:  $m/z$  353 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.4分鐘。

#### 實例 94

5-乙醯基-6-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(3-氟苯基-胺基)-2-乙基

## -2H-噻嗪-3-酮

於10毫升無水甲苯中，在氮氣下添加三甲基鋁(1.05毫升之2M甲苯溶液)且溶液冷卻至0℃。接著逐次添加1,2-二胺基苯(68毫克，0.63毫莫耳)且混合物在0℃攪拌30分鐘及在15℃攪拌1小時。接著一次添加製備例45標題化合物(150毫克，0.42毫莫耳)且最終混合物回流1.5小時。接著溫至室溫並小心添加水及甲醇。過濾所形成之白色沉澱且母液以2N HCl中和並移除溶劑。最後殘留物分配於水及二氯甲烷之間且有機層以食鹽水洗滌。脫水及移除溶劑獲得粗產物，其藉管柱層析純化。

LRMS:  $m/z$  408 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：8.0分鐘。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (t, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 6.85 (m, 2H), 7.10 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H)

## 實例95-96(反應圖1)

95.5-乙醯基-6-苯并呋唑-2-基-4-(3-氯苯基胺基)-2-乙基-噻嗪-3(2H)-酮

96.5-乙醯基-6-苯并呋唑-2-基-4-(3-氯苯基胺基)-2-乙基-噻嗪-3(2H)-酮

自製備例48標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表14。

表 14

| 實例 | ESI/MS $m/e$ (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|---------------------------------|----------|
| 95 | 408                             | 9.7      |
| 96 | 392                             | 9.4      |

## 實例97-98(反應圖1)

97.5-乙醯基-6-苯并呋唑-2-基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-噻嗪-3(2H)-酮

98.5-乙醯基-6-苯并呋唑-2-基-4-[雙(3-氟苯基)胺基]-2-乙基-噻嗪-3(2H)-酮

自製備例48標題化合物及過量芳基硼酸依循實例1之實驗程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表15。

表 15

| 實例 | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|----|-------------------------------|----------|
| 97 | 519                           | 10.9     |
| 98 | 486                           | 10.4     |

實例 99-100(反應圖 1)

99. 5-乙醯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

100. 5-乙醯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}噻嗪-3(2H)-酮

自製備例48標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表16。

表 16

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 99  | 405                           | 9.4      |
| 100 | 405                           | 8.2      |

實例 101

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-苯基噻嗪-3-酮

製備例49標題化合物(2.2克, 8.56毫莫耳)、4-溴異喹啉(2.14克, 10.3毫莫耳)、無水碘化亞銅(170毫克, 0.89毫莫耳)、

N,N'-二甲基伸乙二胺(0.185毫升, 0.89毫莫耳)及碳酸鉀(1.73克, 12.5毫莫耳)之無水二噁烷混合物在氫氣下於密封管中在130℃攪拌24小時。過濾反應且減壓移除溶劑。所得殘留物藉快速管柱層析(SiO<sub>2</sub>, 二氯甲烷-乙酸乙酯)純化獲得標題產物(450毫克, 14%產率)。

m.p. 215.9-216.5°C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (s, 3H), 1.48 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.70 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.29 (m, 2H), 9.16 (s, 1H).

#### 實例 102-103

102. 5-乙醯基-2-乙基-4-(1,6-萘啶-8-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

103. 5-乙醯基-2-乙基-4-[(5-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例49標題化合物及對應溴化物依循實例101之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表17。

表 17

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 102 | 386                           | 15*      |
| 103 | 365                           | 7.9      |

\*層析方法B

#### 實例 104

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-4-基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例16標題化合物及3-溴吡啶依循實例101所述程序獲得黃色固體(69%)。

LRMS: m/Z 336 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6分鐘\*。

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.45 (t, 3H), 1.79 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 8.42 (m, 3H), 8.68 (m, 2H).

#### 實例 105

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 16 標題化合物及 3-溴-4-甲基吡啶依循實例 101 所述程序獲得固體(31%)。

m.p. 207.8-208.9°C.

$\delta(\text{DMSO}-d_3)$ : 1.33 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 8.17 (m, 2H), 8.57 (m, 2H), 8.82 (m, 1H).

#### 實例 106-107

106. 5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

107. 5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-4-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 16 標題化合物及對應溴化物依循實例 101 之程序合成標題化合物。ESI/MS 數據及 HPLC 滯留時間概述於表 18。

表 18

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 106 | 386                           | 6.4      |
| 107 | 388                           | 7.9      |

#### 實例 108

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 14 標題化合物及 3-溴-4-甲基吡啶依循實例 101 所述程序獲得固體(21%)。

m.p. 194.7-195.4°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.35 (t, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.87 (s, 1H).

#### 實例 109-110

109. 5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮

110. 5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 14 標題化合物及對應溴化物依循實例 101 之程序合成標題化合物。ESI/MS 數據及 HPLC 滯留時間概述於表 19。

表 19

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 109 | 386                           | 6.6      |
| 110 | 389                           | 15*      |

\*層析方法 B。

#### 實例 111

5-乙醯基-2-乙基-4-(喹啉-5-基胺基)-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 26 標題化合物及喹啉-5-硼酸依循實例 1 所述程序獲得固體(50%)。

m.p. 214.2-215.0°C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, 3H), 1.51 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.42 (m, 1H), 9.00 (m, 1H).

#### 實例 112-114

112. 5-乙醯基-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮

113. 4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-噻吩-2-基-2,3-二氫噻

嗪-4-基)胺基]苯甲腈

114.5-乙醯基-2-乙基-6-噁吩-2基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]

噻嗪-3(2H)-酮

自製備例26標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表20。

表 20

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 112 | 341                           | 12*      |
| 113 | 365                           | 8.9      |
| 114 | 394                           | 10.2     |

#### 實例 115

5-乙醯基-4-(雙(4-氟基苯基)胺基)-2-乙基-6-噁吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例26標題化合物及4-氟基苯基硼酸依循實例1所述程序獲得固體。

LRMS: m/Z 466 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：9.9分鐘。

#### 實例 116-117

116.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-(喹啉-5-基胺基)-6-噁吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮

117.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噁吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例51標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表21。

表 21

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 116 | 417                           | 15*      |
| 117 | 367                           | 14*      |

\*層析方法 B。

## 實例 118

5-乙醯基-2-乙基-4-(喹啉-5-基胺基)-6-噻吩-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮

自製備例 55 標題化合物及喹啉-5-硼酸依循實例 1 所述程序  
獲得固體 (52%)。

m.p. 186.6-187.3°C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (s, 3H), 1.51 (t, 3H), 4.34 (q, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.30 (m, 3H),  
7.52 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.99 (m, 1H).

## 實例 119-122

119. 5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-噻吩-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮

120. 5-乙醯基-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噻吩-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮

121. 4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-噻吩-3-基-2,3-二氫噻  
嗪-4-基)胺基]苯甲腈

122. 5-乙醯基-2-乙基-6-噻吩-3-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]  
噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 55 標題化合物及對應硼酸依循實例 1 之程序合成  
標題化合物。ESI/MS 數據及 HPLC 滯留時間概述於表 22。

表 22

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 119 | 374                           | 9.4      |
| 120 | 341                           | 6.9      |
| 121 | 365                           | 9.3      |
| 122 | 394                           | 10.1     |

## 實例 123

2-乙基-6-苯基-5-(3-苯基丙基)-4-(喹啉-5-基氨基)噻吩-3(2H)-酮

自製備例 58 標題化合物及喹啉-5-硼酸依循實例 1 所述程序獲得固體 (50%)。

m.p. 164.0-165.8°C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.48 (t, 3H), 1.79 (t, 2H), 2.01 (t, 2H), 4.35 (q, 2H), 6.42 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.32 (m, 6H), 7.51 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.46 (m, 1H), 9.00 (m, 1H).

## 實例 124-125

124. 2-乙基-6-苯基-5-(3-苯基丙基)-4-(吡啶-3-基氨基)噻吩-3(2H)-酮

125. 2-乙基-4-(異喹啉-4-基氨基)-6-苯基-5-(3-苯基丙基)噻吩-3(2H)-酮

自製備例 58 標題化合物及對應溴化物依循實例 101 之程序合成標題化合物。ESI/MS 數據及 HPLC 滯留時間概述於表 23。

表 23

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 124 | 425                           | 17*      |
| 125 | 475                           | 17*      |

\*層析方法 B。

## 實例 126-127

126. 2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-5-基氨基)-5-(3-噻吩-3-基丙醯基)噻嗪-3(2H)-酮

127. 2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)-5-(3-噻吩-3-基丙醯基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例59標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表24。

表 24

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘)        |
|-----|-------------------------------|-----------------|
| 126 | 481                           | 17 <sup>*</sup> |
| 127 | 431                           | 16 <sup>*</sup> |

<sup>\*</sup>層析方法B。

## 實例 128

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-乙基-6-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例45標題化合物及2,3-二氨基吡啶酸依循實例94所述實驗程序獲得固體(7%)。

LRMS: m/Z 409 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：6.3分鐘。

## 實例 129

5-乙醯基-6-(1,3-苯并噻唑-2-基)-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例45標題化合物及2-氨基苯硫醇依循實例94所述實驗程序獲得固體(22%)。

LRMS: m/Z 425 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：10.5分鐘。

## 實例 130

5-乙醯基-6-(1-苯并呋喃-2-基)-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 63 標題化合物及 3-氯苯基硼酸依循實例 1 所述程序獲得固體 (31%)。

LRMS:  $m/Z$  408 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：10.2 分鐘。

## 實例 131

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 14 標題化合物及 3-吡啶硼酸依循實例 1 所述程序獲得固體。

LRMS:  $m/Z$  334 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：4.9 分鐘。

## 實例 132

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸

自實例 5 標題化合物依循實例 41 所述實驗程序獲得固體。

LRMS:  $m/Z$  379 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.1 分鐘。

## 實例 133

5-乙醯基-2-乙基-4-[(1-氧離子吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於 50-55% 間-氯過氧苯甲酸 (130 毫克，約 0.38 毫莫耳) 之二氯

甲烷(2毫升)攪拌溶液中，滴加實例63標題產物(126毫克，0.38毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液且所得混合物在室溫攪拌隔夜。接著以二氯甲烷稀釋並倒入10%亞硫酸氫鈉溶液中。有機層又以飽和碳酸氫鈉溶液及食鹽水洗滌。接著脫水並移除溶劑獲得粗產物，其藉製備性HPLC/MS純化。

LRMS:  $m/Z$  351 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：6.9分鐘。

#### 實例 134

3-(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基胺基)苯甲酸乙酯

自製備例16標題化合物及3-乙氧基羰基苯基硼酸依循實例1所述程序獲得固體(67%)。

LRMS:  $m/Z$  407 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (t, 3H), 1.46 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.35 (m, 4H), 7.28 (m, 3H), 7.41 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.63 (m, 2H).

#### 實例 135

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苄醯胺

於0°C預冷卻之飽和氫之THF(2毫升)溶液中，在氫氣下添加三甲基鋁(0.307毫升，0.615毫莫耳)且混合物攪拌30分鐘。接著滴加實例134標題化合物(50毫克，0.123毫莫耳)之無水THF(1毫升)溶液且最終混合物在室溫攪拌隔夜。又添加些許三甲基鋁(0.307毫升，0.615毫莫耳)且混合物回流隔夜。接著冷卻並添加水。所形成之固體過濾移除且母液以水稀釋，以0.1 M HCl中和並以二氯甲烷萃取。有機層以水及食

鹽水洗滌並脫水。最後移除溶劑獲得粗產物，其藉製備性 HPLC/MS 純化 (20% 產率)。

LRMS:  $m/Z$  78 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：5.1 分鐘。

#### 實例 136

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基胺基)噻吩-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻吩-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基胺 (Klemm, L. H., Zell, R., Barnish, I.T., Klemm, R. A., 雜環化學期刊, 1970, 373-379) 依循實例 67 所述程序獲得 (27%)。

LRMS:  $m/Z$  391 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：14 分鐘\*。

\*層析方法 B。

#### 實例 137

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-氟吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻吩-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻吩-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 6-氟吡啶-3-基胺 (Rewcastle, G. W., Denny, W. A., Winter, R. T, J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 1996, 18,2221-2226) 依循實例 67 所述程序獲得 (65%)。

m.p. 183.1-184.3°C

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.54 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.61 (s, 1H)

## 實例 138

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 2-甲基吡啶-3-基胺 (Nantka-Namirski, P., Kaczmarczyk, C., Tpba, L., Acta Poloniae Pharmaceutica. 1967, 24(3), 231-237) 依循實例 63 所述程序獲得 (17%)。產物藉管柱層析(矽膠, 己烷/乙酸乙酯 1:1)純化。

m.p. 167.9-168.6°C

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 8.39 (m, 1H)

## 實例 139

5-乙醯基-4-{[2-(二甲胺基)吡啶-3-基]胺基}-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 3-胺基-2-二甲胺基吡啶依循實例 63 所述程序獲得 (20%)。產物藉管柱層析(矽膠, 己烷/乙酸乙酯 5:1)純化。

m.p. 135.1-137.0°C

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 4.31 (q, 2H), 6.88 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.05 (m, 1H), 8.19 (m, 1H)

## 實例 140

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]吡啶-2-甲酸

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 5-胺基吡啶-2-甲

酸 (De Waal, A., Hartog. A.F., De Jong, L., Biochemica et Biophysica Acta, 1988, 953(1), 20-25) 依循實例 67 所述程序獲得 (43%)。

m.p. 226.1-226.8°C

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.38 (m, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 7.86 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 12.92 (1H, s).

#### 實例 141

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 2-甲氧基吡啶-3-基胺 (Hwu, J. R., Wong, F. F., Shiao, M.J., 有機化學期刊 1992, 57(19), 5254-5255) 依循實例 67 所述程序獲得 (43%)。

m.p. 170.2-170.5°C

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.98 (m, 1H), 8.32 (s, 1H)

#### 實例 142

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-引啞-4-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 1H-引啞-4-基胺 (Gamage, S. A.; Spicer. J. A.; Rewcastle, G. W.; Milton, J.; 醫藥化學期刊, 2002, 45(3), 740-743) 依循實例 67 所述程序獲得 (83%)。

m.p. 217.8-219.0°C

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.48 (t, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 6.82 (dd, 1H), 7.35 (m, 7H), 8.22 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)

#### 實例 143

5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 2-氯吡啶-3-基胺 依循實例 63 所述程序獲得 (30%)。產物藉管柱層析 (矽膠, 己烷/乙酸乙酯 2:1) 純化。

m.p. 153.0-153.6°C

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, 3H), 1.81 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.39 (m, 6H), 8.45 (m, 1H), 8.2 (s, 1H)

#### 實例 144

5-乙醯基-4-[(5-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 5-氯吡啶-3-基胺 (Heindl, J., Kessler, H. J., DE2607012) 依循實例 63 所述程序獲得。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

LRMS: m/z 369 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間: 15.0 分鐘\*。

\*層析方法 B。

#### 實例 145

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]菸鹼醯胺

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 5-胺基菸鹼醯胺 (Ueno, Y. *Chemica Scripta* 1984, 24(4-5), 185-7) 依循實例 67 所述程序獲得 (54%)。

m.p. 235.8-236.8°C

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.30 (q, 2H), 5.64 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.73 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.76 (d, 1H)

## 實例 146

5-乙醯基-2-乙基-4-(1,7-萘啶-8-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及 [1,7] 萘啶-8-基胺 (Van den Haak, H. J. W.; Van der Plas, H. C.; Van Veldhuizen, B. 雜環化學期刊 1981, 18(7), 1349-52) 依循實例 63 所述程序獲得。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

LRMS:  $m/z$  386 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：10.0 分鐘\*。

\*層析方法 B。

## 實例 147

2-乙基-5-乙醇醯基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於氫氧化鉀(510 毫克, 9 毫莫耳)之甲醇(15 毫升) 0°C 攪拌溶液中, 以 10 分鐘內滴加實例 138 標題化合物(348 毫克, 1 毫莫耳)溶液。接著, 逐次添加二乙醯氧基碘苯(644 毫克, 2 毫莫耳)且最中混合物在室溫攪拌隔夜。減壓移除溶劑且殘留物懸浮於乙酸乙酯並以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液及食鹽水洗滌。有機層脫水並移除溶劑獲得粗產物, 其藉管柱層析純化(10% 產率)。

LRMS:  $m/z$  365 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：13 分鐘\*。

\*層析方法 B。

## 實例 148

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]菸鹼酸甲酯

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)及 5-胺基菸鹼酸甲酯(Jensen H. H.; Lyngbye, L.; Jensen, A.; Bols, M. Chemistry-A European Journal 2002, 8(5), 1218-1226)依循實例 63 所述程序獲得 (21%)。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

m.p. 144.6-145.8°C

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.92 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.05 (d, 1H)

## 實例 149

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]菸鹼酸

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)及 5-胺基菸鹼酸(Delarge, J. Pharmaceutica Acta Helvetiae(1969), 44(10), 637-43)依循實例 63 所述程序獲得。產物藉製備性 HPLC/MS 純化。

LRMS: m/z 379 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間: 12.0 分鐘\*。

\*層析方法 B。

## 實例 150

5-乙醯基-2-乙基-4-(1,5-萘啶-3-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz,

V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)及[1,5]茶啉-3-基胺 (Czuba W., Akad, M., Wroclaw, P., Rocniki Chemii, 1967, 41(2), 289-297) 依循實例63所述程序獲得。產物藉製備性HPLC/MS純化。

LRMS:  $m/z$  386 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 13.0分鐘\*。

\*層析方法B。

#### 實例151

5-乙醯基-2-乙基-4-[(8-羥基-1,7-茶啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)及製備例67標題化合物依循實例67所述程序獲得(43%)。

m.p. 269.5-271.3°C

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.35 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.44 (m, 6H), 8.59 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.66 (s, 1H)

#### 實例152

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩-2-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮於噻吩-2-基胺基甲酸第三丁酯(157毫克, 0.78毫莫耳)(Binder, D., Habison, G., Noe, C. R., Synthesis, 1977, 4, 255-256)之乙醚(6.5毫升)溶液中,添加12N鹽酸(2.8毫升)。混合物攪拌30分鐘,並移除溶劑獲得去保護之氯化噻吩-2-基胺。接著添加5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(150毫克, 0.52毫莫耳)(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(9毫升)及三乙胺(0.26毫升, 3.6毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌3小時。過濾收集最終產物並以乙醚

洗滌獲得黃色固體之標題化合物(38%)。

m.p. 182.6-183.5

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.33 (m, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.73 (m, 1H),  
6.82 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 8.89 (s, 1H)

#### 實例 153

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-[(2-苯基吡啶-3-基)胺基]噻嗪  
-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz,  
V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)及 2-苯基吡啶-3-基  
胺(Miller, J. A. Farrell, R. P.,四面體通訊,1998,39(36),6441-6444)  
依循實例 67 所述程序獲得(46%)。

m.p. 181.8-182.4°C

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.25 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.37 (m,  
7H), 7.67 (m, 3H), 8.48 (m, 1H), 8.95 (s, 1H)

#### 實例 154

{5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)  
胺基]吡啶-2-基}乙酸乙酯

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz,  
V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)及 5-胺基吡啶-2-甲  
酸乙酯(Cooper, G. H.; Richard, R. L,化學協會期刊,1971,  
19,3257-3260)依循實例 67 所述程序獲得(46%)。

LRMS: m/Z 421 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間: 14.0分鐘\*。

\*層析方法 B。

#### 實例 155

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪

-3(2H)-酮

於實例154標題化合物(77毫克, 0.18毫莫耳)之2毫升乙醇攪拌溶液中, 添加1M NaOH溶液(0.5毫升)且混合物在室溫攪拌1小時及在60°C攪拌1小時。接著冷卻, 酸化至pH 6並回流3天。鹼化至pH 8並以二氯甲烷萃取。有機層最後以水及食鹽水洗滌並移除溶劑獲得標題產物(20%)。

LRMS:  $m/z$  349 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 12分鐘\*。

\*層析方法B。

#### 實例156-162

156. 5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-羥基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

157. 5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氟吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

158. 5-乙醯基-4-[(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

159. 5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-羥基吡啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

160. 5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

161. 5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-8-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

162. 5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-7-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

自 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 及對應胺類依循實例 67 之程序合成標題化合物。ESI/MS 數據及 HPLC 滯留時間概述於表 25。

表 25

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 156 | 351                           | 6.9      |
| 157 | 353                           | 8.3      |
| 158 | 383                           | 9.0      |
| 159 | 351                           | 8.5      |
| 160 | 365                           | 6.5      |
| 161 | 385                           | 6.5      |
| 162 | 385                           | 9.6      |

## 實例 163

5-乙醯基-4-[(5-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-(3-氟苯基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 36 標題化合物及 5-氯吡啶-3-基胺 (Heindl, J.; Kessler, H. J. DE 2607012) 依循實例 67 之程序獲得固體 (54%)。

m.p. 146.3-147.3°C.

$\delta$ (DMSO-d<sub>3</sub>): 1.33 (t, 3H), 1.90 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 8.27 (m, 2H), 9.25 (m, 1H).

## 實例 164

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲氧基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 30 標題化合物及 2-甲氧基吡啶-3-基胺 (Hwu, J. R.; Wong, F. F.; Shiao, M. J., 有機化學期刊, 1992, 57, 5254-5) 依循實例 67 之程序獲得固體 (90%)。

m.p. 168.8-169.7°C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).

## 實例 165-168

165. 5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲基吡啶-3-基)

胺基]噻嗪-3(2H)-酮

166. 5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-(4-氟苯

基)噻嗪-3(2H)-酮

167. 5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)

胺基]噻嗪-3(2H)-酮

168. 5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(2-氟吡啶-3-基)胺

基]噻嗪-3(2H)-酮

自製備例30標題化合物及對應吡啶基胺依循實例93之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表26。

表 26

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 165 | 367                           | 7.4      |
| 166 | 387                           | 8.7      |
| 167 | 367                           | 8.4      |
| 168 | 371                           | 8.9      |

## 實例 169

5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟

苯基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例65標題化合物及2-氯吡啶-3-胺依循實例67所述程序獲得固體(20%)。

LRMS: m/Z 413 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：16分鐘\*。

\*層析方法B。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0.47 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 4.09 (d, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 8.21 (m, 1H), 8.63 (s, 1H).

## 實例 170

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲氧基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 65 標題化合物及 2-甲氧基吡啶-3-基胺 (Hwu, J. R.; Wong, F. F.; Shiao, M. J., 有機化學期刊, 1992, 57, 5254-5) 依循實例 67 所述程序獲得固體 (66%)。

m.p. 148.1-148.8°C.

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0.46 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 6.85 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.22 (s, 1H).

## 實例 171

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 65 標題化合物及 2-甲基吡啶-3-胺 (Nantka-Namirski, P.; Kaczmarczyk, C.; Toba, L., Acta Poloniae Pharmaceutica 1967, 24, 231-7) 依循實例 67 所述程序獲得固體 (23%)。

LRMS: m/Z 393 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：14 分鐘\*。

\*層析方法 B。

$\delta$ (CDCl<sub>3</sub>): 0.50 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.10 (d, 2H), 7.09 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.38 (m, 1H).

## 實例 172-174

172.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(2-氟吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

173.5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

174. 5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(吡啶-3-基)氨基]噻嗪-3(2H)-酮

自製備例65標題化合物及對應吡啶基胺依循實例93之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表27。

表 27

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 172 | 397                           | 9.2      |
| 173 | 393                           | 9.2      |
| 174 | 379                           | 8.3      |

## 實例 175-177

175. 5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)氨基]噻嗪-3(2H)-酮

176. 5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-4-[(2-氯吡啶-3-基)氨基]-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮

177. 5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]噻嗪-3(2H)-酮

自5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)及對應吡啶胺依循實例93之程序合成標題化合物。ESI/MS數據及HPLC滯留時間概述於表28。

表 28

| 實例  | ESI/MS m/e (M+H) <sup>+</sup> | 滯留時間(分鐘) |
|-----|-------------------------------|----------|
| 175 | 383                           | 8.3      |
| 176 | 404                           | 9.3      |
| 177 | 383                           | 9.1      |

## 實例 178

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺

基]喹啉-8-甲酸甲酯

5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(160毫克, 0.556毫莫耳)(Dal Piaz, V.等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)、5-胺基喹啉-8-甲酸甲酯(226毫克, 1.114毫莫耳)(製備例99)及乙醇(8毫升)之混合物導入微波爐中。混合物在120°C攪拌45分鐘。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠, 二氯甲烷/甲醇100:1)及製備性HPLC/MS純化獲得標題化合物(7毫克, 3%產率)。

LRMS:  $m/z$  443 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 13分鐘\*。

\*層析方法B。

#### 實例 179

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

製備例49標題化合物(2.0克, 7.77毫莫耳)、3-溴-4-甲基吡啶(1.8毫升, 15.5毫莫耳)、無水碘化亞銅(100毫克, 0.52毫莫耳)及碳酸鉀(1.60克, 11.6毫莫耳)之混合物在145°C攪拌12小時。冷卻並分配於乙酸乙酯及水之間。有機層以水及食鹽水洗滌, 脫水並真空移除溶劑。所得固體以溫乙醚充分洗滌並自甲醇再結晶獲得乳狀固體之終產物(0.97克, 34%產率)。

m.p. 215.9-216.3°C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.18 (t, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 8.12 (m, 2H), 8.62 (s, 1H).

#### 實例 180

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(4-甲氧基苯基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 71 標題化合物及 4-溴異喹啉依循實例 101 之程序獲得固體 (13%)。

m.p. 210.8-212.7 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.28 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 6.9 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.7 (t, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

#### 實例 181

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 71 標題化合物及 3-溴吡啶依循實例 101 之程序獲得固體 (33%)。

m.p. 175.0-175.7 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t, 3H), 1.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.04 (s, 1H, NH).

#### 實例 182

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 71 標題化合物及 5-喹啉基硼酸依循實例 1 之程序獲得固體 (15%)。

m.p. 233.2-233.9 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 3.74 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.13 (s, 1H, NH).

#### 實例 183

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-(1-氧代-喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

間-氯過氧苯甲酸(36.4毫克, 0.16毫莫耳)之無水二氯甲烷(1毫升)溶液添加至實例182標題化合物(70毫克, 0.16毫莫耳)之2毫升二氯甲烷溶液且混合物在室溫及氬氣中攪拌隔夜。減壓移除溶劑且殘留物藉管柱層析(C-18逆相Biotage<sup>®</sup>匣(水(0.1M乙酸銨)/乙腈99:1至1:99))純化獲得固體之標題化合物(43毫克, 62%產率)。

m.p. 259.7-261.3 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.19 (s, 1H, NH).

#### 實例 184

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(3-甲氧基苯基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例75標題化合物及4-溴異喹啉依循實例101之程序獲得固體(24%)。

m.p. 190.0-190.5 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.28 (s, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.17 (s, 1H, NH), 9.18 (s, 1H).

#### 實例 185

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例75標題化合物及3-溴吡啶依循實例101之程序獲得固體(33%)。

m.p. 152.7-153.8 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (t, 3H), 1.73 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.08 (s, 1H, NH).

## 實例 186

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 75 標題化合物及 5-喹啉基硼酸依循實例 1 之程序獲得固體 (28%)。

m.p. 194.3-195.8 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.32 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.18 (s, 1H, NH).

## 實例 187

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自實例 186 標題化合物依循實例 183 之程序獲得黃色固體 (58%)。

m.p. 215.5-216.1 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.24 (s, 1H, NH).

## 實例 188

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(4-甲基苯基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 79 標題化合物及 4-溴異喹啉依循實例 101 之程序獲得固體 (18%)。

m.p. 201.7-202.1 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.27 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.15 (s, 1H, NH), 9.17 (s, 1H).

## 實例 189

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻吩-3(2H)-酮

自製備例 79 標題化合物及 3-溴吡啶依循實例 101 之程序獲得固體 (18%)。

m.p. 187.8-189.1 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.20 (q, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.05 (s, 1H, NH).

## 實例 190

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻吩-3(2H)-酮

自製備例 79 標題化合物及 5-喹啉硼酸依循實例 1 之程序獲得固體 (40%)。

LRMS (m/z): 399 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：15 分鐘\*。

\*層析方法 B。

m.p. 268.8-271.6°C。

## 實例 191

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻吩-3(2H)-酮

自實例 190 標題化合物依循實例 183 之程序獲得固體 (48%)。

m.p. 231.7-232.5 °C.

$\delta$ (MeOH- $d_4$ ): 1.44 (t, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 7.20 (s, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

## 實例 192

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 79 標題化合物及 4-甲基-3-溴吡啶依循實例 101 之程序獲得固體 (9%)。

m.p. 196.1-197.3 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.34 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.72 (s, 1H, NH).

## 實例 193

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(3-甲基苯基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 83 標題化合物及 4-溴異喹啉依循實例 101 之程序獲得固體 (27%)。

滯留時間：15分鐘\*。

\*層析方法 B。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.26 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.17 (s, 2H).

## 實例 194

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 83 標題化合物及 3-溴吡啶依循實例 101 之程序獲得固體 (21%)。

m.p. 134.9-136.1 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.08 (s, 1H, NH).

## 實例 195

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 83 標題化合物及 5-喹啉硼酸依循實例 1 之程序獲得固體 (25%)。

LRMS (m/z): 399 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：14 分鐘\*。

\*層析方法 B。

m.p. 245.0-246.1°C。

## 實例 196

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 83 標題化合物及 4-甲基-3-溴吡啶依循實例 1 之程序獲得固體 (24%)。

m.p. 171.1-172.0 °C.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.34 (t, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.75 (s, 1H, NH).

## 實例 197

4-[4-乙醯基-1-乙基-5-(異喹啉-4-基胺基)-6-氧代-1,6-二氫噻嗪-4-基]苯甲酸甲酯 m.p. 245.0-246.1°C。

自製備例 88 標題化合物及 4-溴異喹啉依循實例 101 之程序獲得固體 (18%)。

m.p. 182.9-183.6 °C.

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.28 (s, 3H), 1.36 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.22 (s, 1H, NH).

## 實例 198

4-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基胺基)-1,6-二氫噻  
 嗪-3-基]苯甲酸甲酯

自製備例 88 標題化合物及 3-溴吡啶依循實例 101 之程序獲得固體 (15%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.3 (t, 3H), 1.7 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.27 (m, 1H),  
 7.44 (d, 3H), 7.97 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.18 (s, 1H, *NH*).

LRMS (m/z): 393 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：13 分鐘\*。

\*層析方法 B。

## 實例 199

4-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基胺基)-1,6-二氫噻  
 嗪-3-基]苯甲酸。

自實例 198 標題化合物依循實例 41 之程序獲得固體 (46%)。

m.p. 237.5-238.8 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.34 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.44 (d, 3H),  
 7.95 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.16 (s, 1H, *NH*), 13.09 (s, 1H, *COOH*).

## 實例 200

4-{4-乙醯基-1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-氧代  
 -1,6-二氫噻嗪-3-基}苯甲酸甲酯

自製備例 88 標題化合物及 4-甲基-3-溴吡啶依循實例 101 之  
 程序獲得固體 (32%)。

m.p. 195.5-197.0 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.35 (t, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.19 (q, 2H),  
 7.24 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.80 (s, 1H, *NH*).

## 實例 201

4-{4-乙醯基-1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-氧代

## -1,6-二氫噻嗪-3-基}苯甲酸

自實例200標題化合物依循實例41之程序獲得固體(13%)。

m.p. 242.7-243.3 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.35 (t, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.80 (s, 1H, NH).

## 實例202

## 3-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基胺基)-1,6-二氫噻嗪-3-基]苯甲酸甲酯

自製備例93標題化合物及3-溴吡啶依循實例101之程序獲得固體(20%)。

m.p. 148.8-150.2 °C.

$\delta$ (MeOH- $d_4$ ): 1.33 (t, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.25 (s, 1H).

## 實例203

## 3-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基胺基)-1,6-二氫噻嗪-3-基]苯甲酸

自實例202標題化合物依循實例41之程序獲得固體(42%)。

m.p. 269.1-270.3 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.34 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.13 (s, 1H, NH), 13.13 (s, 1H, COOH).

## 實例204

## 5-乙醯基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮

自製備例16標題化合物及3-氯-4-氟苯基硼酸依循實例1之程序獲得固體(12%)。

m.p. 168.6-169.6 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 4H), 8.60 (d, 2H), 9.19 (s, 1H, NH).

## 實例 205

5-乙醯基-4-[雙(3-氯-4-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基  
噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 16 標題化合物及過量 3-氯-4-氟苯基硼酸依循實例  
1 之程序獲得固體(4%)。

m.p. 155.7-156.2 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (t, 3H), 2.18 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.31-7.41 (m, 6H), 8.65 (bs, 2H).

## 實例 206

5-乙醯基-4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻  
嗪-3(2H)-酮

自製備例 14 標題化合物及 3-氯-4-氟苯基硼酸依循實例 1 之  
程序獲得固體(10%)。

m.p. 159.8-160.3 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.34 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.43 (bs, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.61 (bs, 1H), 9.18 (s, 1H, *NH*).

## 實例 207

5-乙醯基-4-[雙(3-氯-4-氟苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基  
噻嗪-3(2H)-酮

自製備例 14 標題化合物及 3-氯-4-氟苯基硼酸依循實例 1 之  
程序獲得固體(11%)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.48 (bs, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.61 (bs, 2H).

LRMS (m/z): 515 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間：18分鐘\*。

\*層析方法 B。

## 實例 208

[4-乙醯基-6-氧代-3-苯基-5-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-1(6H)-基]  
乙酸甲酯

自製備例95標題化合物及喹啉-5-硼酸依循實例1之程序獲得固體(44%)。

m.p. 193.6-194.3°C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ : 1.40 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.98 (m, 1H).

#### 實例 209

[4-乙醯基-6-氧代-3-苯基-5-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-1(6H)-基]  
乙酸

自實例208標題化合物依循實例41之程序獲得。

LRMS  $m/z$  415 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.7分鐘。

#### 實例 210

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲基吡啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於80毫克(0.278毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(4毫升)攪拌溶液中,逐次添加2-胺基-3-甲基吡啶(45毫克,0.417毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌5天。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠,己烷/乙酸乙酯2:1)純化獲得標題化合物(26毫克,27%產率)。

$\delta(\text{DMSO}-d_6)$ : 1.35 (t, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.50 (s, 1H).

#### 實例 211

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(1H-吡唑-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於80毫克(0.278毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)之乙醇(4毫升)在氮氣攪拌溶液中, 添加3-胺基吡唑(35毫克, 0.417毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌30分鐘且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(50毫克, 55.7%產率)。

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.29 (t, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 5.73 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 6H), 10.80 (s, 1H).

#### 實例 212

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(9H-嘌呤-6-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮於250毫克(0.870毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)之乙醇(12毫升)攪拌溶液中, 添加腺甘(235毫克, 1.740毫莫耳)。所得混合物攪拌回流2天。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠, 二氯甲烷/甲醇95:5)純化獲得標題化合物(4.4毫克, 1.4%產率)。

LRMS:  $m/z$  376 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間: 7.5分鐘。

#### 實例 213

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲基異噁唑-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於200毫克(0.696毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)之乙醇(10毫升)攪拌溶液中, 添加5-胺基-3-甲基異噁唑(204毫克, 2.088毫莫耳)。所得混合物在50℃攪拌4天。

蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯2:1)純化，獲得標題化合物(35毫克，14.9%產率)。

m.p. 177.6-178.7 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.71 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 10.02 (s, 1H).

#### 實例 214

5-乙醯基-2-乙基-4-[(8-羥基喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於80毫克(0.278毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(4毫升)攪拌溶液中，添加5-胺基-8-喹啉(67毫克，0.417毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌40小時且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(100毫克，90%產率)。

m.p. 261.9-262.6 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.25 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.90 (d, 1H); 7.22-7.36 (m, 6H), 7.60 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.80 (m, 2H), 9.97 (s, 1H).

#### 實例 215

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡啶-7-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於80毫克(0.278毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(4毫升)攪拌溶液中，添加1H-吡啶-7-胺(56毫克，0.417毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌1小時且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(90毫克，86.5%產率)。

m.p. 262.6-263.8 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.12 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.57 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 13.08(s, 1H).

## 實例 216

5-乙醯基-4-[(6-溴喹啉-8-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於 80 毫克 (0.279 毫莫耳) 之 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 之乙醇 (4 毫升) 攪拌溶液中, 添加 8-胺基-6-溴喹啉 (93 毫克, 0.417 毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌 1 天。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析 (矽膠, 己烷/乙酸乙酯 3:1) 純化獲得標題化合物 (110 毫克, 85.3% 產率)。

m.p. 146.8-147.5 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.35 (t, 3H), 1.76 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 5H), 7.65 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.36 (s, 1H).

## 實例 217

5-乙醯基-2-乙基-4-[(5-甲基異噁唑-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於 80 毫克 (0.278 毫莫耳) 之 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 之乙醇 (4 毫升) 攪拌溶液中, 添加 3-胺基-5-甲基異噁唑 (96 毫克, 0.978 毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌 4 天且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物 (35 毫克, 37.2% 產率)。

m.p. 170.1-170.8 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.33 (t, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 9.36 (s, 1H).

## 實例 218

5-乙醯基-2-乙基-4-(異噁唑-3-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於80毫克(0.278毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(4毫升)攪拌溶液中,添加3-胺基異喹啉(70毫克,0.834毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌4天且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(58毫克,63.7%產率)。

m.p. 176.4-177.1 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.34 (t, 3H), 1.84 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 6.43 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), 8.67 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

#### 實例 219

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-苯基-4-(噻啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於100毫克(0.319毫莫耳)製備例97標題化合物之乙醇(4毫升)攪拌溶液中,添加5-胺基噻啉(69毫克,0.479毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌1天且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(53毫克,40.4%產率)。

m.p. 203.9-205.1 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 0.46 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 4.06 (q, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.21 (s, 1H).

#### 實例 220

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-苯基-4-(噻啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於100毫克(0.319毫莫耳)製備例97標題化合物之乙醇(4毫升)攪拌溶液中,添加8-胺基噻啉(69毫克,0.479毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌22小時。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠,己烷/乙酸乙酯3:1)純化獲得標題化合物(110毫

克，84.6%產率)。

m.p. 123.1-124.7 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 0.45 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.37-7.49 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.35 (s, 1H).

#### 實例 221

5-乙醯基-2-乙基-4-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於80毫克(0.278毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(4毫升)攪拌溶液中,添加3-胺基-1-甲基吡唑(40毫克,0.417毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌3小時且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(56毫克,59.6%產率)。

m.p. 202.8-203.9 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.32 (t, 3H), 1.72 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 5.94 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

#### 實例 222

5-乙醯基-2-乙基-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

實例82合成之化合物(210毫克,0.546毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)溶液滴加至3-氯過氧苯甲酸(111毫克,0.546毫莫耳)之二氯甲烷(7毫升)冷卻溶液中。混合物在室溫攪拌27小時並添加KHSO<sub>4</sub>之水溶液(20毫升,25%)。有機層以水洗滌,以無水硫酸鈉脫水並蒸發。殘留物藉管柱層析(矽膠,二氯甲烷/甲醇110:5)純化,獲得160毫克(0.399毫莫耳)標題化合物。

物 (73%)。

m.p. 264.0-264.8 °C.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.26 (bs, 2H), 7.39 (bs, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.61 (m, 1H), 9.24 (s, 1H).

#### 實例 223

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氧離子異喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

自實例 84 標題化合物依循實例 222 之程序合成標題化合物。所得粗產物藉製備性 HPLC/MS 純化，獲得標題化合物 (24%)

LRMS:  $m/z$  401 ( $M+1$ )<sup>+</sup>。

滯留時間：7.3 分鐘。

#### 實例 224

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(噻啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於 100 毫克 (0.311 毫莫耳) 之 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417) 之乙醇 (5 毫升) 攪拌溶液中，添加 5-胺基噻啉 (67 毫克, 0.467 毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌 2 小時且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物 (67 毫克, 51.5% 產率)。

m.p. 186.2-186.9 °C.

$\delta$  (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (m, 6H), 4.22 (q, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.33-7.45 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.28 (s, 1H).

#### 實例 225

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(噻啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於100毫克(0.311毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(4毫升)攪拌溶液中,添加8-氨基喹啉(67毫克,0.467毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌2小時。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠,己烷/乙酸乙酯2:1)純化,獲得標題化合物(65毫克,50%產率)。

m.p. 127.0-127.7 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.36 (t, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.36 (s, 1H).

#### 實例 226

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-4-基-4-(喹啉-5-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例16標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。所得殘留物藉管柱層析(矽膠,二氯甲烷/甲醇96:4)純化,獲得標題化合物(62.6%產率)。

m.p. 214.0-215.5 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.38 (m, 6H), 4.23 (q, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.92 (m, 1H), 9.35 (s, 1H).

#### 實例 227

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-(喹啉-5-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮

自製備例14標題化合物及對應硼酸依循實例1之程序合成標題化合物。所得殘留物藉管柱層析(矽膠,二氯甲烷/甲醇97:3)純化,獲得標題化合物(32%產率)。

m.p. 180.7-181.6 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.38 (m, 6H), 4.23 (q, 2H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.56-7.67 (m, 3H), 7.87 (d, 1H), 8.46 (m, 2H), 8.56 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.32 (s, 1H).

## 實例 228

5-乙醯基-2-乙基-4-[(8-氟喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於150毫克(0.522毫莫耳)之5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊,1997,40,1417)之乙醇(8毫升)攪拌溶液中,添加5-胺基-8-氟喹啉(127毫克,0.783毫莫耳)(Lee, Jae Keun等人,Bull. Korean Chem. Soc., 1996, 17(1), 90)。所得混合物在室溫攪拌5小時。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠,己烷/乙酸乙酯3:1)純化,獲得標題化合物(140毫克,66.7%產率)。

m.p. 245.7-246.6 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.36 (m, 6H), 4.22 (q, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 5H), 7.70 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.99 (m, 1H), 9.16 (s, 1H).

## 實例 229

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-(喹啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於150毫克(0.453毫莫耳)製備例65標題化合物之乙醇(8毫升)攪拌溶液中,添加8-胺基喹啉(98毫克,0.680毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌4小時且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(115毫克,59.3%產率)。

m.p. 149.7-150.6 °C.

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 0.44 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.93 (m, 1H), 9.35 (s, 1H).

## 實例 230

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪

## -3(2H)-酮

於150毫克(0.491毫莫耳)製備例30標題化合物之乙醇(8毫升)攪拌溶液中，添加5-胺基喹啉(106毫克，0.737毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌2小時且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(140毫克，70.7%產率)。

m.p. 217.5-218.3 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (m, 6H), 4.21 (q, 2H), 7.17-7.36 (m, 5H), 7.58 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.23 (s, 1H).

## 實例 231

## 5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-(喹啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於150毫克(0.491毫莫耳)製備例30標題化合物之乙醇(8毫升)攪拌溶液中，添加8-胺基喹啉(106毫克，0.737毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌1小時且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(130毫克，65.6%產率)。

m.p. 153.5-154.3 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.36 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.35 (s, 1H).

## 實例 232

## 5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於150毫克(0.453毫莫耳)製備例30標題化合物之乙醇(8毫升)攪拌溶液中，添加5-胺基喹啉(98毫克，0.680毫莫耳)。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠，己烷/乙酸乙酯1:1)純化，獲得標題化合物(174毫克，89.7%產率)。

m.p. 169.2-170.0 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 0.45 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 1.36 (m, 4H), 4.05 (q, 2H), 7.18-7.37 (m, 5H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), .92 (m, 1H), 9.23 (s, 1H).

## 實例 233

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自實例 224 標題化合物(390 毫克, 0.931 毫莫耳)依循實例 222 之程序合成標題化合物。所得粗產物藉管柱層析(矽膠, 二氯甲烷/甲醇 160:5)純化, 獲得標題化合物(300 毫克, 74.1% 產率)。

m.p. 244.0-244.9 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (t, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.35-7.52 (m, 5H), 7.66 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.32 (s, 1H).

## 實例 234

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮

於 100 毫克(0.348 毫莫耳)之 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)之乙醇(5 毫升)攪拌溶液中, 添加 5-胺基-2-甲基喹啉(83 毫克, 0.522 毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌 3 小時且過濾收集終產物並以乙醚洗滌獲得標題化合物(80 毫克, 57.6% 產率)。

m.p. 204.5-205.1 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.30 (s, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).

## 實例 235

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(異喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於 100 毫克(0.311 毫莫耳)之 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-(3-

氣苯基)噻嗪-3(2H)-酮(Dal Piaz, V.等人,醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)之乙醇(4毫升)攪拌溶液中,添加5-胺基異噻啉(67毫克, 0.467毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌2小時。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析(矽膠, 己烷/乙酸乙酯1:2)純化,獲得標題化合物(28毫克, 21.5%產率)。

m.p. 189.2-190.6 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (m, 6H), 4.22 (q, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.34-7.58 (m, 5H), 7.86 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.33 (s, 1H).

#### 實例 236

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(1-氧離子噻啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自實例230標題化合物(430毫克, 1.069毫莫耳)依循實例222之程序合成標題化合物。所得粗產物藉管柱層析(矽膠, 二氯甲烷/甲醇110:5)純化,獲得標題化合物(360毫克, 80.5%產率)。

m.p. 245.1-246.0 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.37 (t, 3H), 1.44 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.20-7.31 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.28 (s, 1H).

#### 實例 237

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氟苯基)-4-(噻啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮

於400毫克(1.31毫莫耳)製備例36標題化合物之乙醇(20毫升)攪拌溶液中,添加5-胺基噻啉(283毫克, 1.965毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌2小時並過濾收集終產物並以乙醚洗滌,獲得標題化合物(320毫克, 60.7%產率)。

m.p. 205.3-206.7 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.38 (m, 6H), 4.20 (q, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.95 (m, 1H), 9.25 (s, 1H).

## 實例 238

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氟苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮

自實例 237 標題化合物 (200 毫克, 0.497 毫莫耳) 依循實例 222 之程序合成標題化合物。所得粗產物藉管柱層析 (矽膠, 二氯甲烷/甲醇 200:5) 純化, 獲得標題化合物 (150 毫克, 72.1% 產率)。

m.p. 249.4-250.6 °C

$\delta$ (DMSO- $d_6$ ): 1.23 (t, 3H), 1.33 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

## 實例 239

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]喹啉-8-甲酸

160 毫克 (0.556 毫莫耳) 之 5-乙醯基-2-乙基-4-硝基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮 (Dal Piaz, V. 等人, 醫藥化學期刊, 1997, 40, 1417)、5-胺基喹啉-8-甲酸 (210 毫克, 1.114 毫莫耳) (Breckenridge, J. G. 等人, Canadian J. of Research Sect. B, 1947, 25, 49) 之混合物及乙醇 (8 毫升) 導入微波爐中。混合物在 120°C 攪拌 45 分鐘。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析 (矽膠, 二氯甲烷/甲醇 300:1) 純化, 獲得標題化合物 (50 毫克, 41.7% 產率)。

LRMS: m/z 429 (M+1)<sup>+</sup>。

滯留時間: 14 分鐘\*。

\*層析方法 B。

下列實例說明本發明之醫藥組合物。

## 組合物實例：

## 組合物實例 1

## 錠劑之製備

## 配方：

|        |         |
|--------|---------|
| 本發明化合物 | 5.0毫克   |
| 乳糖     | 113.6毫克 |
| 微晶纖維素  | 28.4毫克  |
| 輕質無水矽酸 | 1.5毫克   |
| 硬脂酸鎂   | 1.5毫克   |

使用混合機，使15克本發明化合物與340.8克乳糖及85.2克微晶纖維素混合。混合物使用輥加壓器進行壓縮模製獲得似片狀壓縮物質。似片狀壓縮物質使用錘磨機粉碎且該粉碎材料經20網目篩過篩。於篩過之物質中添加4.5克部分之輕質無水矽酸及4.5克硬脂酸鎂並混合。混合產物接受配備有7.5毫米直徑之模頭/衝打系統之製錠機，因而獲得3,000錠各具有重量150毫克之錠劑。

## 組合物實例 2

## 包衣錠劑製備

## 配方：

|            |        |
|------------|--------|
| 本發明化合物     | 5.0毫克  |
| 乳糖         | 95.2毫克 |
| 玉米澱粉       | 40.8毫克 |
| 聚乙烯吡咯烷酮K25 | 7.5毫克  |
| 硬脂酸鎂       | 1.5毫克  |

|          |       |
|----------|-------|
| 羥丙基纖維素   | 2.3毫克 |
| 聚乙二醇6000 | 0.4毫克 |
| 二氧化鈦     | 1.1毫克 |
| 純化滑石     | 0.7毫克 |

使用流體化床造粒機，使15克本發明化合物與285.6克乳糖及122.4克玉米澱粉混合。另外，將22.5克聚乙烯吡咯烷酮溶於127.5克水中製備黏合劑溶液。使用流體化床造粒機，將黏合劑溶液噴霧在上述混合物中獲得顆粒。於所得顆粒中添加4.5克部分硬脂酸鎂並混合。所得混合物接受配備有6.5毫米直徑之模頭/衝打系統之製錠機，因而獲得3,000錠各具有重量150毫克之錠劑。

另外藉懸浮6.9克羥丙基甲基纖維素2910、1.2克聚乙二醇6000、3.3克二氧化鈦及2.1克純化滑石至72.6克水中製備包衣溶液。使用高度塗佈，以該塗佈溶液塗佈上述製備之3,000顆錠劑，獲得膜包衣錠劑，各重154.5毫克。

### 組合物實例3

#### 膠囊之製備

配方：

|        |       |
|--------|-------|
| 本發明化合物 | 5.0毫克 |
| 乳糖單水合物 | 200毫克 |
| 膠體二氧化矽 | 2毫克   |
| 玉米澱粉   | 20毫克  |
| 硬脂酸鎂   | 4毫克   |

25克活性化合物、1公斤乳糖單水合物、10克膠體二氧化

矽、100克玉米澱粉及20克硬脂酸鎂予以混合。混合物經60網目篩過篩，接著填入5,000個明膠膠囊中。

#### 組合物實例4

##### 乳霜之製備

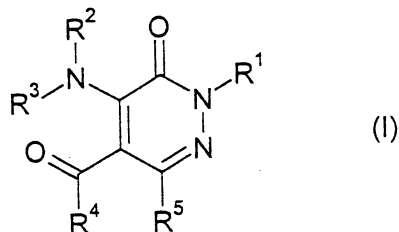
配方：

|                |       |
|----------------|-------|
| 本發明化合物         | 1%    |
| 鯨蠟醇            | 3%    |
| 硬脂醇            | 4%    |
| 單硬脂酸縮水甘油酯      | 4%    |
| 山梨糖醇酐單硬脂酸酯     | 0.8%  |
| 山梨糖醇酐單硬脂酸酯 POE | 0.8%  |
| 液體凡士林          | 5%    |
| 對-羥基苯甲酸甲酯      | 0.18% |
| 對-羥基苯甲酸丙酯      | 0.02% |
| 甘油             | 15%   |
| 純水至            | 100%  |

以上述成分使用習知方法製備水包油乳霜。

## 伍、中文發明摘要：

經發現一種式(I)之嘓嗪-3(2H)-酮衍生物可抑制PDE-4：

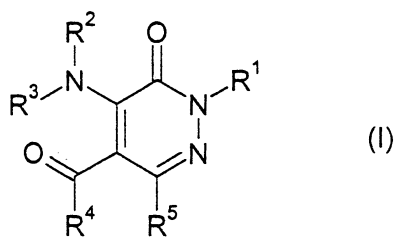


其中

$R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 為有機基， $R^3$ 為環狀基，及 $R^5$ 為酯或芳基或雜芳基。

## 陸、英文發明摘要：

Pyridazin-3(2H)-one derivatives of formula (I) are found to inhibit PDE-4:

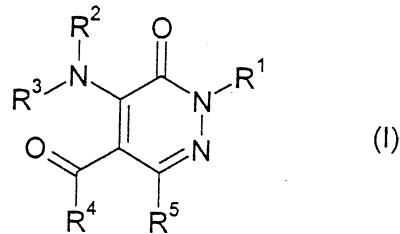


wherein

$R^1$ ,  $R^2$  and  $R^4$  are organic radicals,  $R^3$  is a cyclic group, and  $R^5$  is an ester or an aryl or heteroaryl group.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種式(I)之噻嗪-3(2H)-酮衍生物，



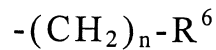
其中

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>彼此獨立代表：

- 氫原子；
- 選自醯基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺基甲醯基、單烷基胺基甲醯基或二烷基胺基甲醯基所成組群之基；
- 烷基、烯基或炔基，其視情況經一或多個選自鹵素原子及羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、胺基、單-或二-烷基胺基、醯胺基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基所成組群之取代基取代；
- 芳基或雜芳基，其視情況經一或多個選自鹵素原子及羥基、羥基烷基、羥基羰基、烷氧基、伸烷二氧基、烷氧基醯基、芳氧基、醯基、醯氧基、烷硫基、胺基、硝基、氰基、單-或二-烷基胺基、醯基胺基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基所成組群之取代基取代；
- 飽和或不飽和雜環基，其視情況經一或多個選自鹵

素原子及羥基、羥基烷基、羥基羰基、烷氧基、伸烷二氧基、烷氧基鹼基、芳氧基、鹼基、鹼氧基、烷硫基、氧代基、胺基、硝基、氰基、單-或二-烷胺基、鹼基胺基、胺甲鹼基、單-或二-烷基胺甲鹼基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基所成組群之取代基取代；

- 下式之基：



其中  $n$  為 0 至 4 之整數且  $\text{R}^6$  代表：

- 環烷基或環烯基；
- 芳基，其視情況經一或多個選自鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、伸烷二氧基、烷硫基、胺基、單-或二-烷胺基、硝基、鹼基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲鹼基、單-或二-烷基胺甲鹼基、氰基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基所成組群之取代基取代；
- 或包括 1 至 4 個選自氮、氧及硫之雜原子之 3-至 7-員環，該環視情況經一或多個選自鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、伸烷二氧基、胺基、單-或二-烷胺基、硝基、氰基或三氟甲基所成組群之取代基取代；

$\text{R}^3$  代表單環或多環芳基或雜芳基，其視情況經一或多個選自下列之取代基取代：

- 鹵素原子；
- 烷基及伸烷基，其視情況經一或多個選自鹵素原

子；及苯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、胺基、單-或二-烷胺基、醯基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基之取代基取代；

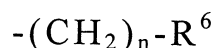
- 苯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、環烷氧基、硝基、芳氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺磺醯基、醯基、胺基、單-或二-烷胺基、醯基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基、脲基、N'-烷基脲基、N',N'-二烷基脲基、烷基磺醯胺基、胺基磺醯基、單-或二-烷基胺基磺醯基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

$R^5$ 代表式- $COOR^7$ 之基或單環或多環芳基或雜芳基，其視情況經一或多個選自下列之取代基取代：

- 鹵素原子；
- 烷基及烯基，其視情況經一或多個選自鹵素原子；及苯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、胺基、單-或二-烷胺基、醯基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基之取代基取代；及
- 苯基、羥基、羥基烷基、烷氧基、環烷氧基、硝基、芳氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺磺醯基、醯基、胺基、單-或二-烷胺基、醯基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲醯基、單-或二-烷基胺甲醯基、脲基、N'-烷基脲基、N',N'-二烷基

脲基、烷基磺醯胺基、胺基磺醯基、單-或二-烷基  
胺基磺醯基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基；

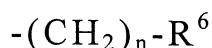
其中R<sup>7</sup>代表烷基，其視情況經一或多個選自鹵素原子及  
羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、胺基、單-或  
二-烷胺基、醯基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲醯  
基及單-或二-烷基胺甲醯基或下式基所成組群之取代基  
取代：



其中n及R<sup>6</sup>如前述定義，及

R<sup>4</sup>代表：

- 氫原子；
- 羥基、烷氧基、胺基、單-或二-烷胺基；
- 烷基、烯基或炔基，其視情況經一或多個選自鹵素  
原子及羥基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、氧代基、  
胺基、單-或二-烷胺基、醯基胺基、羥基羰基、烷  
氧基羰基、胺甲醯基及單-或二-烷基胺甲醯基所成  
組群之取代基取代；
- 或下式基：

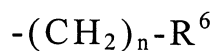


其中n及R<sup>6</sup>如前述定義，及

以及由存在於該結構中之該等雜芳基包括N原子時由該  
雜芳基所獲得之N-氧離子及其醫藥可接受性鹽，  
但條件為當R<sup>5</sup>不為視情況經取代之雜芳基亦不為COOR<sup>7</sup>  
之基時，該R<sup>3</sup>為視情況經取代之雜芳基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^2$ 代表氫原子或芳基，其視情況經一或多個選自鹵素原子及硝基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_4$ 羥基烷基及 $-CO_2-(C_1-C_4$ 烷基)之取代基取代。
3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 $R^2$ 為氫原子或為未經取代或視情況經1或2個選自氟或氯原子及硝基、 $C_1$ - $C_4$ 羥基烷基及 $-CO_2-(C_1-C_2$ 烷基)之取代基取代之苯基。
4. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 $R^1$ 代表選自下列之基：

- ( $C_{1-4}$ )烷基，其視情況經一或多個羥基取代；及
- 下式基：



其中 $n$ 為1至3之整數且 $R^6$ 代表( $C_{3-6}$ )環烷基。

5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中 $R^1$ 為未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 烷基、未經取代之 $C_1$ - $C_4$ 羥基烷基或未經取代之環丙基- $(C_1-C_4$ 烷基)。
  6. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 $R^3$ 代表選自單環或多環芳基或雜芳基之基，其視情況經一或多個選自下列之取代基取代：
- 鹵素原子；
  - 烷基及伸烷基，其視情況經一或多個選自鹵素原子之取代基取代；
  - 苯基、羥基、羥基羰基、羥基烷基、烷氧基羰基、烷氧基、環烷氧基、硝基、芳氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺磺醯基、醯基、胺

基、單-或二-烷基胺基、鹽基胺基、羥基羰基、烷氧基羰基、胺甲鹽基、單-或二-烷基胺甲鹽基、脲基、N'-烷基脲基、N',N'-二烷基脲基、烷基磺鹽基、胺基磺鹽基、單-或二-烷基胺基磺鹽基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中 $R^3$ 代表選自單環或多環芳基或雜芳基之基，其視情況經一或多個選自下列之取代基取代：

- 鹵素原子；
- $(C_1-C_4)$ 烷基，其視情況經一或多個羥基取代；
- 及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、硝基、羥基、羥基羰基、胺基甲鹽基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基)-羰基或氰基。

8. 如申請專利範圍第7項之化合物，其中 $R^3$ 代表苯基、萘基或含有1、2或3個選自N、O及S之雜原子之5-至14-員單環或多環雜芳基，該苯基、萘基及雜芳基未經取代或經1或2個選自下列之取代基取代：

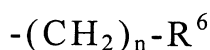
- 鹵素原子；
- $C_1-C_4$ 烷基及 $C_1-C_4$ 烷氧基；及
- $C_1-C_4$ 烷氧基、硝基、羥基、羥基羰基、胺甲鹽基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基)-羰基及氰基。

9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中 $R^3$ 代表苯基、萘基或經取代或未經取代之雜芳基其係選自經取代或未經取代之嘮二唑基、嘮唑基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、

吡啶基、苯并呋啉基、萘啶基、苯并呋喃基、吡嗪基、嘧啶基及各種吡咯并吡啶基。

10. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 $R^4$ 代表：

- 未經取代之單 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 胺基或二 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 胺基；
- $C_1-C_4$ 烷基，其未經取代或經一或多個選自羥基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、胺基、單 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 胺基及二 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 胺基之取代基取代；
- 未經取代之苯基 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ ；或
- 下式之基：



其中 $n$ 為0至4之整數且 $R^6$ 代表選自視情況經一或多個選自鹵素原子及烷基、羥基、烷氧基、伸烷二氧基、胺基、單-或二-烷基胺基、硝基、氰基及三氟甲基之取代基取代之苯基、吡啶基及噻吩基。

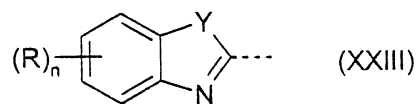
11. 如申請專利範圍第10項之化合物，其中 $R^4$ 代表含1至6個碳原子且未經取代或經一或多個選自鹵素原子及羥基之取代基取代之烷基。

12. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中 $R^5$ 代表 $COOR^7$ 之基或單環或多環芳基或雜芳基，其視情況經一或多個選自鹵素原子、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基羰基、羥基羰基及 $C_1-C_4$ 烷氧基之取代基取代，其中 $R^7$ 如申請專利範圍第1項之定義。

13. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中 $R^5$ 代表 $COOR^7$ 之

基或單環或多環芳基或雜芳基，其視情況經一或多個例如1、2、3或4個選自鹵素原子及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基之取代基取代，其中R<sup>7</sup>如申請專利範圍第1項之定義。

14. 如申請專利範圍第12或13項之化合物，其中R<sup>5</sup>代表-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>，其中R<sup>7</sup>代表未經取代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，或R<sup>5</sup>代表苯基或含1或2個選自N、O及S之雜原子之5-至10-員單環或多環雜芳基，該苯基及雜芳基未經取代或經1或2個選自C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基及鹵素原子例如氯及氟原子之取代基取代。
15. 如申請專利範圍第14項之化合物，其中R<sup>5</sup>代表苯基或經取代或未經取代之雜芳基其係選自經取代或未經取代之嘮二唑基、嘮唑基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯并嘮唑基、茶啖基、苯并呋喃基、吡嗪基、嘧啶基及各種吡唑并吡啶基。
16. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，其中當R<sup>5</sup>代表多環狀雜芳基時，其典型上為式(XXIII)之基：



其中Y代表O原子、S原子或-NH-基，n為0、1或2且各R為相同或不同且為C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或鹵素原子。

17. 如前述申請專利範圍中任一項之化合物，係下列之一者：  
5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-氟苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3,5-二氯苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1-萘基氨基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氢噻嗪-4-基)氨基]苯甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氯苯基)氨基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氢噻嗪-4-基)氨基]苯甲腈；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-(环丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(环丙基甲基)-4-[(3,5-二氯苯基)氨基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(环丙基甲基)-4-[(2-氯苯基)氨基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)氨基]-2-(环丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲腈；

4-{[5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲酸甲酯；

5-乙醯基-4-[(2-氟苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲腈；

5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氫噻嗪-4-基]胺基}苯甲腈；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氢噻嗪-4-基]胺基}苯甲腈；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3,5-二氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-氯苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1-萘基胺基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲氧基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氯苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪-4-基)氨基]苯甲腈；

5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪-4-基)氨基]苯甲酸；

5-乙醯基-2-(环丙基甲基)-4-[(2-氯苯基)氨基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)氨基]-2-(环丙基甲基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(环丙基甲基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪-4-基]氨基}苯甲腈；

5-乙醯基-2-(环丙基甲基)-4-{[4-(羟基甲基)苯基]氨基}-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-(环丙基甲基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)氨基]-2-(2-羟基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯苯基)氨基]-2-(2-羟基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[5-乙醯基-2-(2-羟基乙基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪-4-基]氨基}苯甲腈；

5-乙醯基-2-(2-羥基乙基)-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(4-甲氧基羰基苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-{雙[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-硝基苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3,5-二氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(4-甲氧基羰基苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羥基乙基)-6-吡啶-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯苯基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3,5-二氯吡啶-4-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡嗪-2-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(嘧啶-2-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(5-硝基吡啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡咯-4-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-(1,3-苯并噻唑-6-基胺基)-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩-1-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]噻吩-2-甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(1H-1,2,4-三唑-5-基氨基)噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(2H-吡唑-5-基氨基)-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢噻嗪-4-基)  
氨基]噻吩-3-甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-2-基氨基)噻嗪-3(2H)-  
酮；

3-[{5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氢噻嗪-4-基)  
氨基]噻吩-2-甲酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲基嘧啶-5-基)氨基]-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基喹啉-8-基)氨基]-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-5-基氨基)噻嗪-3(2H)-  
酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡咯-5-基氨基)-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-5-基氨基)-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-甲氧基喹啉-8-基)氨基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(5-溴喹啉-8-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基嘧啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-(環丙基甲基)-4-(吡啶-3-基胺  
基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氯苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-異丙基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(3-氯苯基)-4-(吡啶-3-基胺  
基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氯苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙  
基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-  
乙基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基-4-[(3-氯苯基)胺  
基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-苯并呋唑-2-基-4-[雙-(3-氯苯基)胺基]-2-乙  
基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-苯并嘧啶-2-基-4-[雙-(3-氟苯基)胺基]-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮；

3-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苄醯胺；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-1-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-丁基喹啉-4-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-(1,2-苯并異噻唑-3-基胺基)-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-4-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-羥基-7H-嘌呤-6-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-4-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(4-氯-1H-吡唑-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(7-氯喹啉-4-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(4,6-二氯嘧啶-2-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-羥基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基喹啉-4-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-咪唑-2-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-4-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-(嘧啶-4-基胺基)-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡唑-6-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-(2-甲氧基吡啶-4-基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-{[4-(羥基甲基)苯基]胺基}-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)胺基]-6-噻吩-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-4-[(3-氯苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

1-乙基-5-[(3-甲氧基苯基)胺基]-N,N-二甲基-6-氧代-3-吡啶-3-基-1,6-二氫噻嗪-4-甲醯胺；

5-[(3-氯苯基)氨基]-1-乙基-N-甲基-6-氧代-3-吡啶-4-基-1,6-二氢噻嗪-4-甲酰胺；

2-乙基-4-[(3-氟苯基)氨基]-5-乙醇酯基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-4-[(3-氟苯基)氨基]-5-(甲氧基乙酯基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(二甲氨基)乙酯基]-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-4-[(3-氟苯基)氨基]-5-[(甲氨基)乙酯基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

3-{[2-乙基-3-氧代-5-(3-苯基丙酯基)-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪-4-基]氨基}苄酰胺；

4-乙酯基-5-[(3-氯苯基)氨基]-1-乙基-6-氧代-1,6-二氢噻嗪-3-甲酸乙酯；

4-乙酯基-5-氨基-1-乙基-6-氧代-1,6-二氢噻嗪-3-甲酸乙酯；

5-乙酯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)氨基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基-4-{[4-(羟基甲基)苯基]氨基}噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基氨基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙酯基-2-乙基-4-(1,6-萘啶-8-基氨基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(5-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-吡啶-4-基  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-吡啶-4-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-4-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-吡啶-3-基  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-吡啶-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(喹啉-5-基胺基)-6-噻吩-2-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噻吩-2-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-噻吩-2-基-2,3-二氫噻嗪  
-4-基)胺基]苯甲腈；

5-乙醯基-2-乙基-6-噻吩-2-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-(雙(4-氟苯基)胺基)-2-乙基-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-(喹啉-5-基胺基)-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(喹啉-5-基胺基)-6-噻吩-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-噻吩-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噻吩-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-噻吩-3-基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]苯甲腈；

5-乙醯基-2-乙基-6-噻吩-3-基-4-[(3,4,5-三氟苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-6-苯基-5-(3-苯基丙醯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-6-苯基-5-(3-苯基丙醯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-苯基-5-(3-苯基丙醯基)噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-5-基胺基)-5-(3-噻吩-3-基丙醯基)噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-3-基氨基)-5-(3-噻吩-3-基丙基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙基-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-乙基-6-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙基-6-(1,3-苯并噻唑-2-基)-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙基-6-(1-苯并呋喃-2-基)-4-[(3-氯苯基)氨基]-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-(吡啶-3-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙基-2-乙基-6-吡啶-3-基-2,3-二氢噻嗪-4-基)氨基]苯甲酸；

5-乙基-2-乙基-4-[(1-氧离子吡啶-3-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

3-(5-乙基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-噻嗪-4-基氨基)苯甲酸乙酯；

3-[(5-乙基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪-4-基)氨基]苄胺；

5-乙基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基氨基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙基-2-乙基-4-[(6-氟吡啶-3-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙基-2-乙基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-{[2-(二甲氨基)吡啶-3-基]胺基}-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]吡啶-2-甲酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡啶-4-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(5-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基噻嗪-4-基)胺基]菸鹼醯胺；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1,7-萘啶-8-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

2-乙基-5-乙醇醯基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]菸鹼酸甲酯；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]菸鹼酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1,5-萘啶-3-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(8-羥基-1,7-萘啶-5-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩-2-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-[(2-苯基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

{5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]吡啶-2-基}乙酸乙酯；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(6-羥基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氟吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-羥基吡啶-2-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-8-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-7-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(5-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-(3-氟苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲氧基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-(4-氟苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(2-氟吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲氧基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(2-氟吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-4-[(吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)  
胺基]喹啉-8-甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(4-甲氧基苯基)  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-(1-氧基喹啉-5-基  
胺基)-2H-噻嗪-3-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(3-甲氧基苯基)  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲氧基苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(4-甲基苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(3-甲基苯基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

4-[4-乙醯基-1-乙基-5-(異喹啉-4-基胺基)-6-氧代-1,6-二氫噻嗪-3-基]苯甲酸甲酯；

4-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基胺基)-1,6-二氫噻嗪-3-基]苯甲酸甲酯；

4-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基氨基)-1,6-二氫噻嗪-3-基]苯甲酸；

4-{4-乙醯基-1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-氧代-1,6-二氫噻嗪-3-基}苯甲酸甲酯；

4-{4-乙醯基-1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-氧代-1,6-二氫噻嗪-3-基}苯甲酸；

3-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基氨基)-1,6-二氫噻嗪-3-基]苯甲酸甲酯；

3-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基氨基)-1,6-二氫噻嗪-3-基]苯甲酸；

5-乙醯基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯-4-氟苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[雙(3-氯-4-氟苯基)氨基]-2-乙基-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

[4-乙醯基-6-氧代-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)噻嗪-1(6H)-基]乙酸甲酯；

[4-乙醯基-6-氧代-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)噻嗪-1(6H)-基]乙酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲基吡啶-2-基)氨基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(1H-吡唑-3-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(9H-嘌呤-6-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲基異噁唑-5-基)氨基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(8-羥基喹啉-5-基)氨基]-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡唑-7-基氨基)-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(6-溴喹啉-8-基)氨基]-2-乙基-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(5-甲基異噁唑-3-基)氨基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異噁唑-3-基氨基)-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-苯基-4-(喹啉-5-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-苯基-4-(喹啉-8-基氨基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]-6-苯基  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)氨基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-氧離子喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(喹啉-8-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-4-基-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(8-氯喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氯苯基)-4-(喹啉-8-基  
胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氯苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氯苯基)-4-(喹啉-8-基胺基)噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(環丙基甲基)-6-(4-氯苯基)-4-(喹啉-5-基  
胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)  
胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氯苯基)-2-乙基-4-(異喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氯苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氯苯基)-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氯苯基)-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)胺基]喹啉-8-甲酸；

及其醫藥可接受性鹽。

18. 如申請專利範圍第17項之化合物，其係下列之一：

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-氯苯基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1-萘基胺基)-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1-萘基胺基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(3-甲氧基苯基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

4-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢噻嗪-4-基)胺基]苯甲酸；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-(2-羟基乙基)-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-4-[(3-氯苯基)胺基]-2-乙基-6-噻吩-2-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-8-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(1H-吡咯-4-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(喹啉-5-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(3-氟苯基)-2-异丙基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-(环丙基甲基)-6-(3-氟苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(异喹啉-5-基胺基)-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-6-(1,3-苯并呋唑-2-基)-2-乙基-4-[(3-氟苯基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(1-氧離子喹啉-5-基)胺基]-6-苯基噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

2-乙基-6-苯基-5-(3-苯基丙醯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(3-甲基苯基)噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-吡啶-4-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(異喹啉-4-基胺基)-6-(4-甲基苯基)噻  
嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(4-氟苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]  
噻嗪-3(2H)-酮；

5-[(5-乙醯基-2-乙基-3-氧代-6-苯基-2,3-二氫噻嗪-4-基)  
胺基]喹啉-8-甲酸；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪  
-3(2H)-酮；

3-[4-乙醯基-1-乙基-6-氧代-5-(吡啶-3-基胺基)-1,6-二氫  
噻嗪-3-基]苯甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺  
基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-(吡啶-3-基胺基)-6-噻吩-3-基噻嗪  
-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(2-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

3-(4-乙醯基-5-胺基-1-乙基-6-氧代-1,6-二氫噻嗪-3-基)苯甲酸甲酯；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-甲基苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-(3-氟苯基)-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-吡啶-4-基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]-6-吡啶-3-基噻嗪-3(2H)-酮；

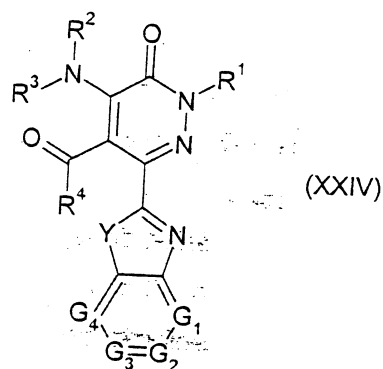
5-乙醯基-4-[(2-氯吡啶-3-基)胺基]-2-乙基-6-苯基噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-吡啶-3-基-4-(吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮；

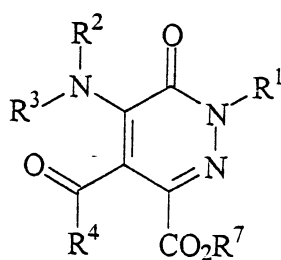
5-乙醯基-2-乙基-6-(4-甲基苯基)-4-[(4-甲基吡啶-3-基)胺基]噻嗪-3(2H)-酮；

5-乙醯基-2-乙基-6-苯基-4-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基胺基)噻嗪-3(2H)-酮。

19. 一種製備式(XXIV)化合物之方法，

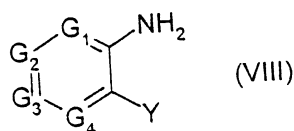


其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  具有如申請專利範圍第1至14項中任一項之定義，其中  $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$  及  $G_4$  各獨立代表氮或碳原子且  $Y$  代表 O 原子、S 原子或 -NH- 基且苯環視情況經一或多個取代基取代，該方法包括使式 (VII) 之羧酸酯：



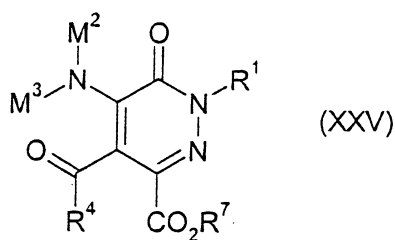
VII

(其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及  $R^4$  具有如申請專利範圍第1至12項中任一項之定義)，與式 (VIII) 之鄰-取代之芳基或雜芳基胺在脫水劑存在下反應：



(其中  $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$  及  $G_4$  各獨立代表氮或碳原子且  $Y$  代表胺基、氫硫基或羥基)。

20. 一種式 (XXV) 之化合物，



其中  $M^2$  為氫原子或  $R^2$  基之一且  $M^3$  為氫原子或  $R^3$  基之一，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及  $R^7$  具有如申請專利範圍第1至15項中任一項之定義。

21. 如申請專利範圍第20項之化合物，係4-乙醯基-5-胺基-1-乙基-6-氧代-1,6-二氫嘧啶-3-甲酸乙酯。
22. 如申請專利範圍第1至18項中任一項之化合物，係用於治療人類或動物體。
23. 一種醫藥組合物，包括如申請專利範圍第1至18項中任一項之化合物與醫藥可接受性稀釋劑或載劑混合。
24. 一種如申請專利範圍第1至18項中任一項之化合物之用途，係用於製造供預防或治療可藉抑制磷酸二酯酶4而舒緩之病理病況或疾病之醫藥者。
25. 如申請專利範圍第24項之用途，其中該醫藥係用於治療或預防氣喘、慢性阻塞性肺疾病、風濕性關節炎、特應性皮膚炎、牛皮癬或刺激性腸疾病之障礙者。
26. 一種治療罹患有可藉抑制磷酸二酯酶4而舒緩之病理病況或疾病之個體之方法，該方法包括對該個體投予有效量之如申請專利範圍第1至18項中任一項之化合物。
27. 如申請專利範圍第26項之方法，其中該病理病況或疾病係氣喘、慢性阻塞性肺疾病、風濕性關節炎、特應性皮

膚炎、牛皮癬或刺激性腸疾病者。

28. 一種組合產物，包括：

(i) 如申請專利範圍第1至18項中任一項之化合物；及

(ii) 選自(a)類固醇、(b)免疫抑制劑、(c)T-細胞受體阻斷劑及(d)消炎藥之其他化合物，其係同時、分別或依序用於治療人類或動物體者。

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

**捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**