200836743

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：97103383

※ 申請日期：97. 1. 29

※IPC 分類：A61K 31/517 (2006.01), C07D 403/02 (2006.01), A61K 31/4188 (2006.01), C07D 403/10 (2006.01), A61K 31/5377 (2006.01), C07D 401/10 (2006.01), A61K 31/496 (2006.01), C07D 413/10 (2006.01), A61K 31/519 (2006.01), C07D 239/88 (2006.01), C07D 495/04 (2006.01), C07D 487/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

喹唑啉酮及稠合嘧啶酮化合物及彼等在治療鈉通道調節之疾病或症狀之用途

QUINAZOLINONE AND FUSED PYRIMIDINONE COMPOUNDS AND THEIR USE IN TREATING SODIUM CHANNEL-MEDIATED DISEASES OR CONDITIONS

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

加拿大商再諾製藥公司

XENON PHARMACEUTICALS INC.

代表人：（中文/英文）

賽門 N 皮史東

PIMSTONE, SIMON N.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

加拿大哥倫比亞省柏納比市吉爾摩路 3650 號

3650 GILMORE WAY, BURNABY, BRITISH COLUMBIA, CANADA, V5G 4W8

國　籍：（中文/英文）

加拿大　CANADA

三、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 劉欣方
   LIU, SHIFENG
2. 孫建宇
   SUN, JIANYU
3. 羅伯特 法瑟
   FRASER, ROBERT
4. 符江明
   FU, JIANMIN
5. 雷傑德 坎柏
   KAMBOJ, RAJENDER
6. 胡頓吉
   HOU, DUANJIE
7. 塞格 瑟多夫
   SVIRDOV, SERGUEI

國　籍：（中文/英文）

1. 加拿大　CANADA
2. 中華人民共和國　P.R.C.
3. 加拿大　CANADA
4. 美國　U.S.A./加拿大　CANADA
5. 加拿大　CANADA
6. 加拿大　CANADA
7. 加拿大　CANADA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007 年 01 月 29 日；60/887,120
2. 美國；2007 年 02 月 22 日；60/891,188

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.
2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對喹唑啉酮與稠合嘧啶酮化合物，包含該化合物之醫藥組合物，及使用該化合物與醫藥組合物以治療鈉通道所媒介之疾病或症狀，譬如疼痛，以及其他與鈉通道之媒介有關聯疾病與症狀之方法。

【先前技術】

會在神經、肌肉及其他電易激細胞中引發作用電位之電壓選通鈉通道跨膜蛋白質，係為正常知覺、情感、思考及動作之必要成份(Catterall, W.A., *Nature* (2001), 第409卷, 第988-990頁)。此等通道包含高度經處理之α亞單位，其係與輔助β亞單位有關聯。會形成孔隙之α亞單位係足供通道功能用，但通道選通之動力學與電壓依存性，係一部份被β亞單位修改(Goldin等人, *Neuron* (2000), 第28卷, 第365-368頁)。各α-亞單位含有四個同系功能部位I至IV，各具有六個預測之跨膜鏈段。會形成離子傳導孔隙且含有會調節鈉離子傳導之電壓感測器之鈉通道α-亞單位，具有相對分子質量為260,000。電生理學記錄、生物化學純化及分子無性繁殖，已確認十種不同鈉通道α亞單位與四種β亞單位(Yu, F.H. 等人, *Sci. STKE* (2004), 253；與Yu, F.H. 等人, *Neurosci.* (2003), 20：7577-85)。

鈉通道之正字標記包括當越過易激細胞漿膜之電壓被去極化(電壓依賴性選通)，且鈉離子有效與選擇性傳導經過對蛋白質結構固有之傳導孔隙時之快速活化與失活(Sato, C.

等人, *Nature* (2001), 409, 1047-1051)。在負或過度極化膜電位下，鈉通道係被關閉。在細胞膜去極化作用後，鈉通道會迅速地開啟，然後失活。通道僅在開啟狀態中傳導電流，而一旦失活，在其可重開之前，即必須返回靜止狀態，藉由細胞膜過度極化作用促成。不同鈉通道亞型係在其活化與失活下之電壓範圍以及其活化與失活動力學中改變。

蛋白質之鈉通道族群已被廣泛地研究，且証實係涉及多種生命體功能。在此領域上之研究已確認 α 亞單位之變型，其會造成通道功能與活性上之主要改變，其最終可導致主要病理生理學症狀。隨著功能所隱含，此蛋白質族群係被視為治療介入之引動點。Na_V 1.1 與 Na_V 1.2 係高度地表現於腦部中 (Raymond, C.K. 等人, *J. Biol. Chem.* (2004), 279(44)：46234-41)，且對正常腦部功能為重要的。在人類中，於 Na_V 1.1 與 Na_V 1.2 中之突變，會造成嚴重癲癇狀態，而在一些情況中，為精神衰退 (Rhodes, T.H. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2004), 101 (30)：11147-52；Kamiya, K. 等人, *J. Biol. Chem.* (2004), 24(11)：2690-8；Pereira, S. 等人, *Neurology* (2004), 63(1)：191-2)。因此，兩種通道已被認為是用於治療癲癇之經確認有效標的(參閱 PCT 公告之專利公報案號 WO 01/38564)。

Na_V 1.3 係廣泛地表現於全身中 (Raymond, C.K. 等人, *在上文引述之著作中*)。已証實在神經系統損傷後，於大白鼠之背側角感覺神經元中，具有其向上調節之表現 (Hains, B.D. 等人, *J. Neurosc.* (2003), 23(26)：8881-92)。在此領域中之許多專家已將 Na_V 1.3 視為疼痛治療劑之適當標的 (Lai, J. 等人, *Curr. Opin.*

Neurobiol. (2003), (3)：291-72003；Wood, J.N. 等人，*J. Neurobiol.* (2004), 61(1)：55-71；Chung, J.M. 等人，*Novartis Found Symp.* (2004), 261：19-27；討論 27-31, 47-54)。

Na_V1.4 表現基本上係受限於肌肉(Raymond, C.K. 等人，*在上文引述之著作中*)。在此基因中之突變已被証實對於肌肉功能具有深遠作用，包括麻痺(Tamaoka, A., *Intern. Med.* (2003), (9)：769-70)。因此，此通道可被視為用於治療異常肌肉收縮性、痙攣或麻痺之標的。

心臟鈉通道 Na_V1.5 係主要被表現於心室與心房中(Raymond, C.K. 等人，*在上文引述之著作中*)，且可被發現於竇房節、室節及可能之浦金埃氏細胞中。心臟作用電位之快速上衝與快速脈衝傳導經過心臟組織，係由於 Na_V1.5 之打開所致。因此，Na_V1.5 係為心節律不齊起源之中樞。於人類 Na_V1.5 中之突變會造成多發性節律不齊徵候簇，包括例如長 QT3 (LQT3)、Brugada 徵候簇 (BS)、遺傳心臟傳導缺陷、突然意外夜間死亡徵候簇 (SUNDS) 及突然嬰兒死亡徵候簇 (SIDS) (Liu, H. 等人，*Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3)：173-9)。鈉通道阻斷劑療法已被廣泛地使用於治療心節律不齊。於 1914 年發現之第一種抗節律不齊藥物奎尼定，係被分類為鈉通道阻斷劑。

Na_V1.6 係使在整個中樞與末梢神經系統中發現，群集於神經軸索之 Ranvier 節中之大量廣泛地分佈之電壓選通鈉通道編碼 (Caldwell, J.H. 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (2000), 97(10)：5616-20)。雖然在人類中未曾檢出突變型，但 Na_V1.6

係被認為在與多發性硬化有關聯病徵之表象中扮演一項角色，且已被認為是治療此疾病之標的(Craner, M.J. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (2004), 101(21)：8168-73)。

Na_V1.7係首先無性繁殖自親鉻細胞瘤PC12細胞系(Toledo-Aral, J.J. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (1997), 94：1527-1532)。其在高含量下存在於小直徑神經元之生長錐細胞中，指出其可在感受傷害訊息之傳遞中扮演一項角色。惟這已被此領域之專家挑戰，因Na_V1.7亦被表現於與自主系統有關聯之神經內分泌細胞中(Klugbauer, N. 等人, *EMBO J.* (1995), 14(6)：1084-90)，且其本身已牽連自主過程。於自主功能中之隱含角色係以無Na_V1.7突變種之產生而証實；刪除所有感官與交感神經元中之Na_V1.7會造成致死出生前後表現型(Nassar 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (2004), 101(34)：12706-11)。對照上而言，在主要為感受傷害之感覺神經元之一個子集中，藉由刪除Na_V1.7表現，在疼痛機制中之一種角色，係經証實(Nassar 等人, *在上文引述之著作中*)。進一步支持Na_V1.7阻斷劑在神經元之一個子集中為活性，係被以下發現所支持，兩種人類可遺傳之疼痛症狀，原發性肢端紅痛病與家族性直腸疼痛，已被証實係形成圖譜至Na_V1.7 (Yang, Y. 等人, *J. Med. Genet.* (2004), 41(3)：171-4)。

Na_V1.8之表現基本上係被限制於DRG (Raymond, C.K. 等人, *在上文引述之著作中*)。關於Na_V1.8沒有經確認之人類突變型。但是，無Na_V1.8之突變老鼠係存活、能生育及正常外觀。對有害機械刺激之顯著止痛，在有害熱感受上之小缺

失，及炎性痛覺過敏之延遲發展，係對研究人員指出$Na_V1.8$在疼痛發出訊息上係扮演一項主要角色(Akopian, A.N.等人，*Nat. Neurosci.* (1999), 2(6)：541-8)。此通道之阻斷係廣泛地被接受為對疼痛之潛在治療(Lai, J等人，*在上文引述之著作中*；Wood, J.N.等人，*在上文引述之著作中*；Chung, J.M.等人，*在上文引述之著作中*)。PCT公告之專利申請案WO 03/037274A2係描述吡唑-醯胺類與磺醯胺類，用於治療中樞或末梢神經系統症狀，特別是疼痛與慢性疼痛，其方式是阻斷與所顯示症狀之展開或復發有關聯之鈉通道。PCT公告之專利申請案WO 03/037890A2係描述六氫吡啶類，以治療中樞或末梢神經系統症狀，特別是疼痛與慢性疼痛，其方式是阻斷與所顯示症狀之展開或復發有關聯之鈉通道。此等發明之化合物、組合物及方法係特別可用於治療神經病原性或炎性疼痛，其方式是抑制離子通量經過包含PN3 ($Na_V1.8$)亞單位之通道。

由Dib-Hajj, S.D.等人所揭示之河豚毒素不敏感之末梢鈉通道$Na_V1.9$(參閱Dib-Hajj, S.D.等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (1998), 95(15)：8963-8)係經証實僅留駐在背側根部神經節中。已証實$Na_V1.9$係成為神經營養素(BDNF)所引起之去極化作用與興奮之基礎，且為經証實被配位體所媒介電壓選通鈉通道超族群之唯一成員(Blum, R., Kafitz, K.W., Konnerth, A., *Nature* (2002), 419(6908)：687-93)。表現此通道之有限型式已使其成為治療疼痛之候選標的(Lai, J等人，*在上文引述之著作中*；Wood, J.N.等人，*在上文引述之著作中*；Chung, J.M.等人，*在*

上文引述之著作中)。

NaX為推斷之鈉通道，其尚未經証實為電壓選通。除了表現於肺臟、心臟、背側根部神經節及末梢神經系統之Schwann細胞中以外，NaX已被發現於神經元與室管膜細胞中，在CNS之限制區域中，特別是在室周圍器官中，其係涉及體液等穩性(Watanabe, E.等人, *J. Neurosci.* (2000), 20(20)：7743-51)。無NaX之老鼠在水-與鹽-耗乏之條件下，顯示異常攝取高滲性鹽水。此等發現指出NaX在體液鈉含量之中樞感覺與鹽攝取行為之調節上，扮演一項重要角色。其表現型式與功能建議其作為治療膽囊纖維變性及其他相關鹽調節病恙之標的。

以用來降低腦部某些區域中神經元活性之鈉通道阻斷劑河豚毒素(TTX)之研究，顯示其在上癮治療上之潛在用途。藥物配對之刺激會在大白鼠中誘出藥物癖好與上癮之復發及藥物尋找行為。底與外側扁桃體(BLA)之功能完整性，係為藉由古柯鹼所調節刺激所誘出之古柯鹼尋找行為之恢復所必須，但並非藉由古柯鹼本身。BLA在海洛因尋找行為之恢復上，係扮演類似角色。BLA對於在大白鼠模式中已消失海洛因尋找行為之經調節與海洛因引動恢復之TTX-所引致失活(Fuchs, R.A.與See, R.E., *Psychopharmacology* (2002) 160(4)：425-33)。

此密切相關蛋白質族群長久以來已被認定為治療介入之標的。鈉通道係被各種不同陣列之藥理劑作為標的。其包括神經毒素、抗節律不齊藥、抗搐搦藥及局部麻醉劑(Clare,

J.J. 等人，*現代藥物發現*(2000) 5：506-520)。作用於鈉通道之所有現行藥理劑，具有受體位置在 α 亞單位上。至少六個不同受體位置供神經毒素用，與一個受體位置供局部麻醉劑及相關藥物用，已被確認(Cestele, S. 等人，*Biochimie* (2000), 第 82 卷：883-892)。

小分子鈉通道阻斷劑或局部麻醉劑及相關抗癲癇藥與抗節律不齊藥物，會與位於鈉通道孔隙內腔中之重疊受體位置交互作用(Catterall, W.A., *神經元*(2000), 26：13-25)。在得自四個功能部位之至少三個之S6鏈段中之胺基酸殘基，係有助於此複合藥物受體位置，其中IVS6鏈段係扮演優勢角色。此等區域係高度地保守，且因此迄今已知之大部份鈉通道阻斷劑，會以類似功效，與所有通道亞型交互作用。雖然如此，已能夠產生具有治療選擇性與足夠治療窗口之鈉通道阻斷劑，以治療癲癇(例如拉莫三寧(lamotrignine)、苯妥英及胺甲醯氮䓬)與某些心節律不齊藥(例如利多卡因、托卡因奈得(tocainide)及慢心利(mexiletine))。但是，此等阻斷劑之功效與治療指數並非最適宜，且已限制此等化合物在其中鈉通道阻斷劑係為理想上適合之多種治療領域中之實用性。

急性與慢性疼痛之處理

藥物療法為在所有年齡群中，包括新生兒、嬰兒及兒童，處理急性與慢性疼痛之唯一依靠。疼痛藥物係被美國疼痛學會分類成三個主要種類：1)非類阿片止痛劑-乙醯胺吩(acetaminophen)與非類固醇消炎藥物(NSAID)，包括柳酸鹽(例

如阿斯匹靈)，2)類阿片止痛劑，及3)共止痛劑。

非類阿片止痛劑，譬如乙醯胺吩，與NSAID，可用在由於多種原因所致之急性與慢性疼痛，包括手術、創傷、關節炎及癌症。NSAID為涉及發炎之疼痛所需要，因為乙醯胺吩缺乏消炎活性。類阿片亦缺乏消炎活性。所有NSAID均會抑制環氧化酶(COX)，於是抑制前列腺素合成，且降低炎性疼痛回應。有至少兩種COX異構重組物，COX-1與COX-2。常用非選擇性COX抑制劑包括異丁苯丙酸(ibuprofen)與那丙新(naproxen)。COX-1係被發現於血小板、GI道、腎臟及大部份其他人類組織中，其抑制係被認為是與不利作用譬如胃腸出血有關聯。選擇性COX-2 NSAID之發展，譬如塞拉庫西比(celecoxib)、維德庫西比(valdecoxib)及羅費庫西比(rofecoxib)，具有非選擇性NSAID之利益，伴隨著降低腸與腎臟中之不利作用形態。但是，目前証據指出某些選擇性COX-2抑制劑之慢性用途可能會造成增加中風發生之危險。

類阿片止痛劑之利用係由美國疼痛學會所建議，以疼痛指向之病歷及包括重複疼痛評估之身體為基礎被引發。由於伴隨著阿片製劑利用之寬廣不利作用形態，故療法應包括診斷、整合各學科間治療計劃及適當現行病患監測。進一步建議類阿片應被添加至非類阿片，以處理急性疼痛及對單獨非類阿片不會回應之癌症相關疼痛。類阿片止痛劑係在中樞與末梢神經系統中，對μ與κ類型之專一受體充作催動劑。依類阿片及其配方或投藥模式而定，其可具有較短或較長延續時間。所有類阿片止痛劑均具有會造成呼

吸抑鬱、肝衰竭、上癮及依賴性之危險，且其本身對長期或慢性疼痛處理並不理想。

許多其他藥物種類可加強類阿片或NSAID之作用，在某些狀況中具有獨立止痛活性，或會中和止痛劑之副作用。不管藥物具有其中何種作用，其係被總稱為"共止痛劑"。三環狀抗抑鬱劑、抗癲癇藥藥物、局部麻醉劑、類皮質糖、骨骼肌鬆弛劑、抗痙攣劑、抗組織胺類、苯并二氮七圜類、咖啡鹼、局部藥劑(例如辣椒素)、右旋安非他命及酚噻吡類，全被使用於臨床上，作為輔助療法或個別用於治療疼痛。特別是抗癲癇藥物在治療疼痛症狀上已享有若干程度之成功。例如，加巴潘亭(Gabapentin)，其具有未經確認之治療標的，其係為神經病原性疼痛所需要。其他臨床試驗正嘗試確立中樞神經病原性疼痛可回應離子通道阻斷劑，譬如鈣、鈉及/或NMDA(N-甲基-D-天冬胺酸鹽)通道之阻斷劑。目前在發展中者係為低親和力NMDA通道阻斷劑，用於治療神經病原性疼痛。文獻係提供實質臨証前電生理學証據，支持利用NMDA拮抗劑以治療神經病原性疼痛。此種藥劑亦發現可在對類阿片止痛法之耐藥性發生後，用於控制疼痛，特別是在癌症病患中。

系統止痛劑，譬如NSAID與類阿片，係欲與僅可作為局部止痛劑/麻醉劑使用之治療劑區別。習知局部止痛劑，譬如利多卡因與賽羅卡因係為非選擇性離子通道阻斷劑，當以系統方式投藥時，其可致死。非選擇性鈉通道阻斷劑之良好描述可參閱Madge, D.等人, *J. Med. Chem.* (2001), 44(2)：

115-37。

已知數種鈉通道調制劑作為抗搐搦藥或抗抑鬱劑使用，譬如胺甲醯氮草、阿米替林(amitriptyline)、拉莫三金臬(lamotrigine)及利魯唑(riluzole)，其全部均以腦部河豚毒素-敏感性(TTX-S)鈉通道為標的。此種TTX-S劑係遭受到限制劑量副作用，包括眩暈、失調及倦睡，主要是由於對腦中TTX-S通道之作用所致。

於疼痛中之鈉通道角色

鈉通道在保持正常與病理學狀態上係扮演各式各樣組合之角色，包括電壓選通鈉通道在發生異常神經元活性與神經病原性或病理學疼痛中所扮演之長久以來經認定之角色(Chung, J.M.等人，*在上文引述之著作中*)。在創傷或疾病之後，對末梢神經之傷害，可能會造成對鈉通道活性與發展異常傳入活性之改變，包括自軸索切除傳入與敏化完整感受傷害體之自發活性之異位排放。此等改變可產生對正常無害刺激之長持續異常過敏性，或感覺異常。神經病原性疼痛之實例包括但不限於疱疹後神經痛、三叉神經痛、糖尿病患者之神經病、慢性下方背痛、幻想肢疼痛及癌症與化學療法所造成之疼痛、慢性骨盆疼痛、複合區域性疼痛徵候簇及相關神經痛。

在治療神經病原性疼痛徵候上，利用藥療法已有某種程度之成功，譬如加巴潘亭(gabapentin)，及最近之普瑞加巴林(pregabalin)，作為短期第一線治療藥品。但是，對於神經病原性疼痛之藥療法，一般而言，具有有限之成功，對常用

疼痛降低藥物，譬如NSAID與阿片製劑，幾乎無回應。因此，發掘新穎治療形態，仍然有相當可觀需求。

只有有限數目之潛在有效鈉通道阻斷劑在臨床上伴隨著最少不利事件。亦有未達到之醫療需求，以有效且未具有不利副作用地治療神經病原性疼痛及其他鈉通道有關聯之病理學狀態。本發明係提供化合物，使用方法，及包含此等化合物之組合物，以符合此等重要需求。

相關文獻

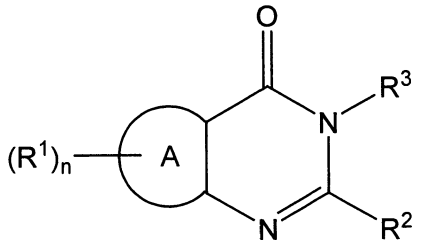
PCT公告之專利申請案WO 05/077905係揭示新穎稠合環4-酮基嘧啶衍生化合物。

【發明內容】

本發明係針對本發明之喹唑啉酮與稠合嘧啶酮化合物，包含該化合物之醫藥組合物，及使用該化合物與組合物以治療及/或預防鈉通道所媒介疾病或症狀(譬如疼痛)之方法。本發明亦針對本發明之喹唑啉酮與稠合嘧啶酮化合物，包含該化合物之醫藥組合物，及使用該化合物與組合物以治療其他鈉通道所媒介疾病或症狀之方法，該疾病或症狀包括但不限於中樞神經症狀，譬如癲癇、焦慮、抑鬱及兩極疾病；心血管症狀，譬如節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動；神經肌肉症狀，譬如不安寧腳部徵候簇、自發性震顫及肌肉麻痺或破傷風；抵抗中風之神經保護、青光眼、神經損傷及多發性硬化；及通道病，譬如肢端紅痛病與家族性直腸疼痛徵候簇。本發明亦針對本發明之喹唑啉酮與稠合嘧啶酮化合物，包含該化合物之醫藥組合物，

及使用該化合物與組合物以治療及/或預防疾病或症狀之方法，該疾病或症狀譬如高膽固醇血症、良性攝護腺增生、瘙癢病及癌症。

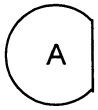
因此，於一方面，本發明係針對式(I)化合物：



(I)

其中：

n為1至4；



為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)-OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取

代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基

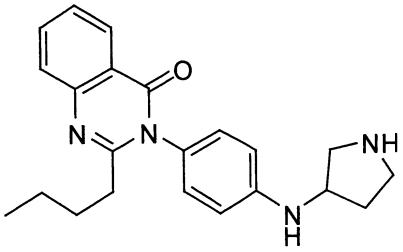
鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係提供醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑，與治療上有效量之如上述之式(I)化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係提供下式(I-1)化合物：



(I-1)，

意即2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

於另一方面，本發明係提供醫藥組合物，其包含治療上有效量之如上述之式(I-1)化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及一或多種藥學上可接受之賦形劑。於一項具體實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含式(I-1)化合物在藥學上可接受之賦形劑中，且當被投

予動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類時，其量可有效治療與疼痛有關聯之疾病或症狀。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物中治療、預防或改善疾病或症狀之方法，該疾病或症狀選自包括疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病及精神病學疾病，及其組合，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中治療疼痛之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供一種在哺乳動物中治療或減輕疾病、症狀或病症嚴重性之方法，其中一或多種 $Na_V1.1$, $Na_V1.2$, $Na_V1.3$, $Na_V1.4$, $Na_V1.5$, $Na_V1.6$, $Na_V1.7$, $Na_V1.8$ 或 $Na_V1.9$ 之活化作用或活動過度係牽連該疾病、症狀或病症，其中此

方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物中治療一範圍鈉通道所媒介疾病或症狀之方法，該疾病或症狀例如與HIV有關聯之疼痛、HIV治療所引致之神經病、三叉神經痛、疱疹後神經痛、正常疼痛、熱敏感性、局部肉狀瘤病、刺激性腸徵候簇、克隆氏病、與多發性硬化(MS)有關聯之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病患者之神經病、末梢神經病、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥瘤硬化、陣發性肌緊張不足、肌無力徵候簇、肌強直、惡性高熱、膽囊纖維變性、假醛固酮過多症、橫紋肌溶解、甲狀腺機能減退症、兩極抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性肢端紅痛病、原發性肢端紅痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部份與一般緊張發作、不安寧腳部徵候簇、節律不齊、纖維肌痛、在因中風所造成之絕血狀態下之神經保護、青光眼或神經損傷、快速節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物，較佳為人類，投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變

異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，經由在哺乳動物中抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道，以治療一範圍鈉通道所媒介疾病或症狀之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防高膽固醇血症之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防良性攝護腺增生之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防瘙癢病之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防癌症之方法，其中此方法係包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之

鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

於另一方面，本發明係提供醫藥療法，且併用一或多種其他本發明化合物或一或多種其他已接受之療法，或作為其任何組合以增加現有或未來藥物療法之功效，或降低伴隨著已接受療法之不利事件。於一項具體實施例中，本發明係關於將本發明化合物與已確立或未來療法結合之醫藥組合物，供本發明中所列示之適應徵用。

於另一方面，本發明係針對如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑與如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，於藥劑製備上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療鈉通道所媒介之疾病或症狀。

發明詳述

定義

本文中指稱之某些化學基團係以簡寫符號置於前，指示欲在所指示化學基團中發現之碳原子總數。例如，C_7-C_{12}烷基係描述如下文定義之烷基，具有總共7至12個碳原子，而C_4-C_{12}環烷基烷基係描述如下文定義之環烷基烷基，具有總共4至12個碳原子。於簡寫符號中之碳總數並不包含可能存在於所描述基團之取代基中之碳。

除了前述以外，當使用於本專利說明書與隨文所附請求

項中時，除非有相反之指定，否則下列術語具有所指示之意義：

"胺基"係指 $-NH_2$ 基團。

"氰基"係指 -CN 基團。

"羥基"係指 -OH 基團。

"亞胺基"係指 =NH 取代基。

"硝基"係指 $-NO_2$ 基團。

"酮基"係指 =O 取代基。

"硫酮基"係指 =S 取代基。

"三氟甲基"係指 $-CF_3$ 基團。

"烷基"係指直鏈或分枝狀烴鏈基團，僅由碳與氫原子組成，未含有不飽和性，具有一至十二個碳原子，較佳為一至八個碳原子或一至六個碳原子，且其係藉由單鍵連接至分子之其餘部份，例如甲基、乙基、正-丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正-丁基、正-戊基、1,1-二甲基乙基(第三-丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烷基可視情況被下列基團之一取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{14}$、$-OC(O)-R^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中 t 為 1 至 2)、$-S(O)_tOR^{16}$(其中 t 為 1 至 2)、$-S(O)_pR^{16}$(其中 p 為 0 至 2) 及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中 t 為 1 至 2)，其中各 R^{14} 係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳

基或雜芳烷基；且各R^{16}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"烯基"係指直鏈或分枝狀烴鏈基團，僅由碳與氫原子組成，含有至少一個雙鍵，具有二至十二個碳原子，較佳為一至八個碳原子，且其係藉由單鍵連接至分子之其餘部份，例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則烯基可視情況被下列基團之一取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{14}$、$-OC(O)-R^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$（其中t為1至2）、$-S(O)_tOR^{16}$（其中t為1至2）、$-S(O)_pR^{16}$（其中p為0至2）及$-S(O)_tN(R^{14})_2$（其中t為1至2），其中各R^{14}係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且各R^{16}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"炔基"係指直鏈或分枝狀烴鏈基團，僅由碳與氫原子組成，含有至少一個參鍵，視情況含有至少一個雙鍵，具有二至十二個碳原子，較佳為二至八個碳原子，且其係藉由單鍵連接至分子之其餘部份，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非本專利說明書中另有明確述及，否則炔基可視情況被一或多個下列取代基取代：烷基、

烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{14}$、$-OC(O)-R^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中t為1至2)、$-S(O)_tOR^{16}$(其中t為1至2)、$-S(O)_pR^{16}$(其中p為0至2)及$-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中t為1至2)，其中各R^{14}係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且各R^{16}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"次烷基"或"次烷基鏈"係指直鏈或分枝狀二價烴鏈，連結分子之其餘部份至基團，僅由碳與氫組成，未含有不飽和性，且具有一至十二個碳原子，例如亞甲基、次乙基、次丙基、正-次丁基等。次烷基鏈係經過單鍵連接至分子之其餘部份，及經過單鍵至該基團。次烷基鏈對分子其餘部份及對該基團之連接點可經過鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本專利說明書中另有明確述及，否則次烷基鏈可視情況被下列基團之一取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{14}$、$-OC(O)-R^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中t為1至2)、$-S(O)_tOR^{16}$(其中t為1至2)、$-S(O)_pR^{16}$(其中p為0至2)及$-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中t為1至2)，其中各R^{14}係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、

雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且各R^{16}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"次烯基"與"次烯基鏈"係指直鏈或分枝狀二價烴鏈，連結分子之其餘部份至基團，僅由碳與氫組成，含有至少一個雙鍵，且具有二至十二個碳原子，例如次乙烯基、次丙烯基、正-次丁烯基等。次烯基鏈係經過單鍵連接至分子之其餘部份，及經過雙鍵或單鍵至該基團。次烯基鏈對分子之其餘部份及對該基團之連接點，可經過鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本專利說明書中另有明確述及，否則次烯基鏈可視情況被下列基團之一取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{14}$、$-OC(O)-R^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中t為1至2)、$-S(O)_tOR^{16}$(其中t為1至2)、$-S(O)_pR^{16}$(其中p為0至2)及$-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中t為1至2)，其中各R^{14}係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且各R^{16}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"次炔基"或"次炔基鏈"係指直鏈或分枝狀二價烴鏈，連結分子之其餘部份至基團，僅由碳與氫所組成，含有至少一個參鍵，且具有二至十二個碳原子，例如次丙炔基、正-次丁炔基等。次炔基鏈係經過單鍵連接至分子之其餘部

份，且經過雙鍵或單鍵至該基團。次炔基鏈對分子之其餘部份及對該基團之連接點，可經過鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本專利說明書中另有明確述及，否則次炔基鏈可視情況被下列基團之一取代：烷基、烯基、鹵基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、環烷基、雜環基、雜芳基、酮基、三甲基矽烷基、$-OR^{14}$、$-OC(O)-R^{14}$、$-N(R^{14})_2$、$-C(O)R^{14}$、$-C(O)OR^{14}$、$-C(O)N(R^{14})_2$、$-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$（其中t為1至2）、$-S(O)_tOR^{16}$（其中t為1至2）、$-S(O)_pR^{16}$（其中p為0至2）及$-S(O)_tN(R^{14})_2$（其中t為1至2），其中各R^{14}係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；且各R^{16}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"烷氧基"係指式$-OR_a$基團，其中R_a為如上文定義之烷基，含有一至十二個碳原子。烷氧基之烷基部份可視情況如上文關於烷基所定義經取代。

"烷氧烷基"係指式$-R_b-O-R_a$基團，其中R_b為如上文定義之次烷基鏈，且R_a為如上文定義之烷基。氧原子可結合至次烷基鏈與烷基中之任何碳。烷氧烷基之烷基部份可視情況如上文關於烷基所定義經取代。烷氧烷基之次烷基鏈部份可視情況如上文關於次烷基鏈所定義經取代。

"芳基"係指烴環系統基團，包含氫、6至18個碳原子及至少一個芳族環。對本發明之目的而言，芳基可為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統，其可包括經稠合或橋接

之環系統。芳基包括但不限於衍生自苊烯蒽、苊烯萘、苊烯菲、蒽、蓂、苯、鎔、芴、as-茚茚、s-茚茚、氫茚、茚、萘、葩、菲、腭、蒎及苯并菲之芳基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則"芳基"一詞或字首"芳-"(譬如在"芳烷基"中)係意謂包括芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、硝基、芳基、雜芳基、雜芳烷基、$-R^{15}-OR^{14}$、$-R^{15}-OC(O)-R^{14}$、$-R^{15}-N(R^{14})_2$、$-R^{15}-C(O)R^{14}$、$-R^{15}-C(O)OR^{14}$、$-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中t為1至2)、$-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$、$-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$(其中t為1至2)、$-R^{15}-S(O)_pR^{16}$(其中p為0至2)及$-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中t為1至2)，其中各$R^{14}$係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；各R^{15}係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈；且各R^{16}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"芳烷基"係指式$-R_b-R_c$基團，其中R_b為如上文定義之次烷基鏈，且R_c為如上文定義之一或多個芳基，例如苄基、二苯甲基等。芳烷基之次烷基鏈部份可視情況如上文關於次烷基鏈所述經取代。芳烷基之芳基部份可視情況如上文關於芳基所述經取代。

"芳烯基"係指式$-R_d-R_c$基團，其中R_d為如上文定義之次烯基鏈，且R_c為如上文定義之一或多個芳基。芳烯基之芳基

部份可視情況如上文關於芳基所述經取代。芳烯基之次烯基鏈部份可視情況如上文關於次烯基所定義經取代。

"芳炔基"係指式$-R_eR_c$基團，其中R_e為如上文定義之次炔基鏈，且R_c為如上文定義之一或多個芳基。芳炔基之芳基部份可視情況如上文關於芳基所述經取代。芳炔基之次炔基鏈部份可視情況如上文關於次炔基鏈所定義經取代。

"環烷基"係指安定非芳族單環狀或多環狀烴基，僅由碳與氫原子組成，其可包含經稠合或橋接之環系統，具有三至十五個碳原子，較佳係具有三至十個碳原子，且其係為飽和或不飽和，並藉由單鍵連接至分子之其餘部份。單環狀基團包括例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚及環辛基。多環狀基團包括例如金鋼烷基、正莰基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環并[2.2.1]庚烷基等。除非在本專利說明書中另有明確述及，否則"環烷基"一詞係意謂包括環烷基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、硝基、酮基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-R^{15}-OR^{14}$、$-R^{15}-OC(O)-R^{14}$、$-R^{15}-N(R^{14})_2$、$-R^{15}-C(O)R^{14}$、$-R^{15}-C(O)OR^{14}$、$-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中t為1至2)、$-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$、$-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$(其中t為1至2)、$-R^{15}-S(O)_pR^{16}$(其中p為0至2)及$-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中t為1至2)，其中各$R^{14}$係獨立為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、

雜芳基或雜芳烷基；各R^{15}係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈；且各R^{16}為烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"環烷基烷基"係指式$-R_bR_g$基團，其中R_b為如上文定義之次烷基鏈，且R_g為如上文定義之環烷基。次烷基鏈與環烷基可視情況如上文定義經取代。

"環烷基烯基"係指式$-R_dR_g$基團，其中R_d為如上文定義之次烯基鏈，且R_g為如上文定義之環烷基。次烯基鏈與環烷基可視情況如上文定義經取代。

"環烷基炔基"係指式$-R_eR_g$基團，其中R_e為如上文定義之次炔基，且R_g為如上文定義之環烷基。次炔基鏈與環烷基可視情況如上文定義經取代。

"經稠合"係指本文中所述之任何環系統，其係稠合至本發明化合物中之現存環結構。當稠合環系統為雜環基或雜芳基時，會變成稠合環系統之一部份之現存環結構上之任何碳原子可被氮原子置換。

"鹵基"係指溴基、氯基、氟基或碘基。

"鹵烷基"係指如上文定義之烷基，其係被一或多個如上文定義之鹵基取代，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟基甲基-2-氟基乙基、3-溴基-2-氟基丙基、1-溴基甲基-2-溴基乙基等。鹵烷基之烷基部份可視情況如上文關於烷基所定義經取代。

"鹵烯基"係指如上文定義之烯基，其係被一或多個如上

文定義之鹵基取代。鹵烷基之烯基部份可視情況如上文關於烯基所定義經取代。

"鹵炔基"係指如上文定義之炔基，其係被一或多個如上文定義之鹵基取代。鹵烷基之炔基部份可視情況如上文關於炔基所定義經取代。

"雜環基"係指安定3-至18-員非芳族環基團，其包含二至十二個碳原子與一至六個選自包括氮、氧及硫之雜原子。除非本專利說明書中另有明確述及，否則雜環基可為單環狀、雙環狀、三環狀或四環狀環系統，其可包含經稠合或橋接之環系統；且在雜環基中之氮、碳或硫原子可視情況被氧化；氮原子可視情況被四級化；及雜環基可為部份或完全飽和。此種雜環基之實例包括但不限於二氧伍圜基、噻吩基[1,3]二硫陸圜基、十氫異喹啉基、二氫咪唑基、四氫咪唑基、異噻唑啶基、異四氫噚唑基、嗎福啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-酮基六氫吡呯基、2-酮基六氫吡啶基、2-酮基四氫吡咯基、四氫噚唑基、六氫吡啶基、六氫吡呯基、4-六氫吡啶酮基、四氫吡咯基、四氫吡咯酮基、四氫吡唑基、哌啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三硫陸圜基、四氫哌喃基、硫代嗎福啉基、硫基嗎福啉基、1-酮基-硫代嗎福啉基及1,1-二酮基-硫代嗎福啉基。除非本專利說明書中另有明確述及，否則"雜環基"一詞係意謂包括如上文定義之雜環基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、酮基、硫酮基、硝基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷

基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-R^{15}-OR^{14}$、$-R^{15}-OC(O)-R^{14}$、$-R^{15}-N(R^{14})_2$、$-R^{15}-C(O)R^{14}$、$-R^{15}-C(O)OR^{14}$、$-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中t為1至2)、$-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$、$-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$(其中t為1至2)、$-R^{15}-S(O)_pR^{16}$(其中p為0至2)及$-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中t為1至2)，其中各$R^{14}$係獨立為氫、烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基；各R^{15}係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈；且各R^{16}為烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"N-雜環基"係指如上文定義之雜環基，含有至少一個氮，且其中雜環基對分子其餘部份之連接點係經過雜環基中之氮原子。N-雜環基可視情況如上文關於雜環基所述經取代。

"雜環基烷基"係指式$-R_bR_h$基團，其中R_b為如上文定義之次烷基鏈，且R_h為如上文定義之雜環基，而若雜環基為含氮雜環基，則雜環基可連接至烷基，在該氮原子上。雜環基烷基之次烷基鏈可視情況如上文關於次烷基鏈所定義經取代。雜環基烷基之雜環基部份可視情況如上文關於雜環基所定義經取代。

"雜環基烯基"係指式$-R_dR_h$基團，其中R_d為如上文定義之次烯基鏈，且R_h為如上文定義之雜環基，而若雜環基為含氮雜環基，則雜環基可連接至次烯基鏈，在該氮原子上。雜環基烯基之次烯基鏈可視情況如上文關於次烯基鏈所定

義經取代。雜環基烯基之雜環基部份可視情況如上文關於雜環基所定義經取代。

"雜環基炔基"係指式-R_eR_h基團，其中R_e為如上文定義之次炔基鏈，且R_h為如上文定義之雜環基，而若雜環基為含氮雜環基，則雜環基可連接至炔基，在該氮原子上。雜環基炔基之次炔基鏈部份可視情況如上文關於次炔基鏈所定義經取代。雜環基炔基之雜環基部份可視情況如上文關於雜環基所定義經取代。

"雜芳基"係指5-至14-員環系統基團，包含氫原子，一至十三個碳原子，一至六個選自包括氮、氧及硫之雜原子，及至少一個芳族環。對本發明之目的而言，雜芳基可為單環狀、雙環狀或三環狀環系統，其可包含經稠合或橋接之環系統；而在雜芳基中之任何氮、碳或硫原子可視情況被氧化；且任何氮原子可視情況被四級化。對本發明之目的而言，雜芳基之芳族環未必含有雜原子，只要雜芳基之一個環含有雜原子即可。實例包括但不限於一氮七圜烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧伍圜烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧氮七圜烯基、1,4-苯并二氧陸圜基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧伍圜烯基、苯并二氧陸圜烯基、苯并哌喃基、苯并哌喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并硫苯基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑啉酮基、咔唑基、啡啉基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、

呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、異吲哚基、二氫吲哚基、異吲哚啉基、異喹啉基、吲哢基、異噁唑基、嗪啶基、噁二唑基、2-氧一氮七圜烯基、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡哢基、1-氧化嗒哢基、1-苯基-1H-吡咯基、啡哢基、啡噻哢基、啡噁哢基、呔哢基、喋啶基、喋啶酮基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡哢基、嘧啶基、嘧啶酮基、嗒哢基、吡咯基、吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基、喹唑啉基、喹唑啉酮基、喹喏啉基、喹喏啉酮基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮基、2-硫酮基苯并咪唑基、三唑基、四唑基、三哢基及硫苯基(意即噻吩基)。除非本專利說明書中另有明確述及，否則"雜芳基"一詞係意謂包括如上文定義之雜芳基，其係視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、烷氧基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、氰基、酮基、硫酮基、硝基、硫酮基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基、雜芳烷基、$-R^{15}-OR^{14}$、$-R^{15}-OC(O)-R^{14}$、$-R^{15}-N(R^{14})_2$、$-R^{15}-C(O)R^{14}$、$-R^{15}-C(O)OR^{14}$、$-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$、$-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$(其中t為1至2)、$-R^{15}-N=C(OR^{14})R^{14}$、$-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$(其中t為1至2)、$-R^{15}-S(O)_pR^{16}$(其中p為0至2)及$-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$(其中t為1至2)，其中各$R^{14}$係獨立為氫、烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷

基、雜芳基或雜芳烷基；各R^{15}係獨立為直接鍵結或直鏈或分枝狀次烷基或次烯基鏈；且各R^{16}為烷基、烯基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。

"N-雜芳基"係指如上文定義之雜芳基，含有至少一個氮，且其中雜芳基對分子其餘部份之連接點係經過雜芳基中之氮原子。N-雜芳基可視情況如上文關於雜芳基所述經取代。

"雜芳烷基"係指式$-R_bR_i$基團，其中R_b為如上文定義之次烷基鏈，且R_i為如上文定義之雜芳基。雜芳烷基之雜芳基部份可視情況如上文關於雜芳基所定義經取代。雜芳烷基之次烷基鏈部份可視情況如上文關於次烷基鏈所定義經取代。

"雜芳基烯基"係指式$-R_dR_i$基團，其中R_d為如上文定義之次烯基鏈，且R_i為如上文定義之雜芳基。雜芳基烯基之雜芳基部份可視情況如上文關於雜芳基所定義經取代。雜芳基烯基之次烯基鏈部份可視情況如上文關於次烯基鏈所定義經取代。

"雜芳基炔基"係指式$-R_eR_i$基團，其中R_e為如上文定義之次炔基鏈，且R_i為如上文定義之雜芳基。雜芳基炔基之雜芳基部份可視情況如上文關於雜芳基所定義經取代。雜芳基炔基之次炔基鏈部份可視情況如上文關於次炔基鏈所定義經取代。

"羥烷基"係指如上文定義之烷基，被一或多個羥基取代。

"止痛法"係指於正常情況下回應刺激會痛苦之疼痛不存

在。

"感覺異常"係指其中於正常情況下無害之知覺，譬如壓力或輕微接觸，被感覺為極端地痛苦之症狀。

"前體藥物"係意欲表示可在生理學條件下或藉由溶劑分解被轉化成本發明生物活性化合物之化合物。因此，"前體藥物"一詞係指本發明化合物之代謝先質，其係為藥學上可接受。前體藥物當被投予有需要之病患時可為不活性，但在活體內被轉化成本發明之活性化合物。前體藥物典型上係於活體內迅速地轉變，而產生本發明之母體化合物，例如經由在血液中水解。前體藥物化合物經常在哺乳動物生物體中提供溶解度、組織相容性或延遲釋出之優點(參閱Bundgard, H., 前體藥物之設計(1985), 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam))。前體藥物之討論係提供於Higuchi, T.等人,"前體藥物作為新穎傳輸系統", A.C.S.論集系列, 第14卷，與藥物設計中之生物可逆載劑, Edward B. Roche編著, 美國醫藥協會與Pergamon出版社, 1987，此兩者均全部併於本文供參考。

"前體藥物"一詞亦意謂包括任何共價結合之載體，當此種前體藥物被投予哺乳動物病患時，其會在活體內釋出本發明之活性化合物。本發明化合物之前體藥物可藉由改變存在於本發明化合物上之官能基而製成，其方式係致使此等改質物係被分裂，無論是在例行操作中或於活體內，成為本發明之母體化合物。前體藥物包括本發明之化合物，其中羥基、胺基或巯基係結合至任何基團，當本發明化合物之前體藥物被投予哺乳動物病患時，其會個別分裂以形

成自由態羥基、自由態胺基或自由態巯基。前體藥物之實例包括但不限於本發明化合物中之醇官能基之醋酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物，或胺官能基之醯胺衍生物等。

於本文中所揭示之發明亦意謂涵蓋式(I)之所有藥學上可接受之化合物係以同位素方式標識，其方式是使一或多個原子被具有不同原子質量或質量數之原子置換。可被併入所揭示化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘，譬如個別為^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I及^{125}I。此等放射性標識化合物可用以幫助測定或度量化合物之有效性，例如藉由特徵鑒定作用在鈉通道上之位置或模式，或對作用在鈉通道上之藥理學上重要位置之結合親和力。某些以同位素方式標識之式(I)化合物，例如併入放射性同位素者，可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚，意即^{3}H，與碳-14，意即^{14}C，鑒於其易於併入與立即偵測裝置，故特別可用於此項目的。

以較重質同位素取代，譬如氘，意即^{2}H，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可能較佳。

以陽電子發射同位素取代，譬如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N，可用於陽電子發射表面形態(PET)研究，以檢驗受質受體佔領。以同位素方式標識之式(I)化合物可一般性地藉熟諳此藝者已知之習用技術或藉類似如下文陳述之實例與製備中

所述之方法，使用適當以同位素方式標識之試劑替代先前所採用之未經標識試劑而製成。

於本文中所揭示之發明亦意欲涵蓋所揭示化合物之活體內代謝產物。此種產物可由於例如所投予化合物之氧化作用、還原作用、水解作用、醯胺化作用、酯化作用等所造成，主要是由於酵素過程。因此，本發明係包括藉由一種過程所產生之化合物，其包括使本發明之化合物與哺乳動物接觸，歷經一段足以產生其代謝產物之時間。此種產物典型上係以下述方式確認，將本發明之放射性標識化合物以可偵測劑量投予動物，譬如大白鼠、老鼠、天竺鼠、猴子，或投予人類，允許足夠時間發生新陳代謝作用，並自尿液、血液或其他生物試樣單離其轉化產物。

"安定化合物"與"安定結構"係意欲表示一種化合物，其足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，及調配成有效治療劑。

"哺乳動物"包括人類，與家中動物，譬如實驗室動物與家庭寵物(例如貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔子)，及非家中動物，譬如野生動物等。

"選用"或"視情況"係意謂隨後描述之事件或狀況可以或可以不發生，且說明文係包括其中該事件或狀況發生之情況及其中未發生之情況。例如"視情況經取代之芳基"係意謂芳基可以或可以不經取代，且說明文係包括經取代之芳基與未具有取代之芳基。當官能基係被描述為"視情況經取代"，且接著於官能基上之取代基亦"視情況經取代"等等

時，對本發明之目的而言，此種迭代係被限制為五次。

"藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑"係包括但不限於任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、增甜劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、矯味增強劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、安定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑，其已被美國食品藥物管理局許可為可接受供使用於人類或家畜動物。

"藥學上可接受之鹽"包括酸與鹼加成鹽兩者。

"藥學上可接受之酸加成鹽"係指保持自由態鹼之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面是不期望的，且其係與無機酸類及有機酸類形成，該無機酸類譬如但不限於鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，該有機酸類譬如但不限於醋酸、2,2-二氯醋酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天門冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、桂皮酸、檸檬酸、環己烷胺基磺酸、十二基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-酮基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、丙二酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、半乳糖二酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、柳酸、4-胺基柳酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、

硫氰酸、對-甲苯磺酸、三氟醋酸、十一烯酸等。

"藥學上可接受之鹼加成鹽"係指保持自由態酸之生物有效性與性質之鹽，其不會在生物學上或在其他方面是不期望的。此等鹽係製自添加無機鹼或有機鹼至自由態酸。衍生自無機鹼之鹽，包括但不限於鈉、鉀、鋰、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳、鋁鹽等。較佳無機鹽為銨、鈉、鉀、鈣及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽，包括但不限於以下之鹽，一級、二級及三級胺類，經取代胺類，包括天然生成之經取代胺類、環狀胺類及鹼性離子交換樹脂，譬如氨、異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲胺乙醇、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己基胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因、海巴胺、膽鹼、甜菜鹼、苄苯乙胺、苄星(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可鹼、三乙醇胺、丁三醇胺、嘌呤、六氫吡呯、六氫吡啶、N-乙基六氫吡啶、聚胺樹脂等。特佳有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己基胺、膽鹼及咖啡鹼。

通常，結晶化作用會產生本發明化合物之溶劑合物。於本文中使用之"溶劑合物"一詞係指包含一或多個本發明化合物分子與一或多個溶劑分子之聚集體。溶劑可為水，於此種情況中，溶劑合物可為水合物。或者，溶劑可為有機溶劑。因此，本發明化合物可以水合物存在，包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及其相應之溶劑化合形式。本發明化合物可為

真實溶劑合物，而在其他情況中，本發明化合物可僅只是保留偶發之水或水加上一部份偶發溶劑之混合物。

"醫藥組合物"係指本發明化合物與此項技藝中一般所接受用於傳輸生物活性化合物至哺乳動物例如人類之媒質之配方。此種媒質包括所有供其使用之藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

"治療上有效量"係指本發明化合物之量，當其被投予哺乳動物，較佳為人類時，足以在哺乳動物較佳為人類中達成鈉通道所媒介疾病或症狀之治療，如下文定義。構成"治療上有效量"之本發明化合物量，係依化合物、症狀及其嚴重性，投藥方式，以及欲被治療哺乳動物之年齡而改變，但可例行性地由一般熟諳此藝者關於其自有知識及本揭示內容而決定。

於本文中使用之"進行治療"或"治療作業"係涵蓋在具有吾人感興趣疾病或症狀之哺乳動物中較佳為人類，治療吾人感興趣之疾病或症狀，且包括：

(i) 防止疾病或症狀發生於哺乳動物中，特別是當此種哺乳動物易罹患該症狀，但尚未被診斷為具有該疾病時；

(ii) 抑制疾病或症狀，意即遏制其發展；

(iii) 舒解疾病或症狀，意即造成此疾病或症狀之復原；或

(iv) 減輕由於此疾病或症狀所造成之病徵，意即減輕疼痛而未著重於所從屬之疾病或症狀。於本文中使用"疾病"與"症狀"術語可交換地使用，或可為不同，在於該特定病

恙或症狀可能未具有已知病因劑(以致尚未研究出病因學)，且其因此尚未被認為是疾病，而僅為不期望之症狀或徵候簇，其中或多或少之特定病徵組合已被臨床家確認。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且因此可獲致對掌異構物、非對映異構物及其他立體異構形式，其可以絕對立體化學為觀點，被定義為(R)-或(S)-，或對胺基酸為(D)-或(L)-。本發明係意謂包括所有可能之異構物，以及其外消旋與光學上純形式。光學活性(+)與(-)、(R)-與(S)-或(D)-與(L)-異構物可使用對掌性合成單位或對掌性試劑製成，或使用習用技術解析，例如層析與分級結晶。製備/單離個別對掌異構物之習用技術，包括自適當光學上純先質之對掌性合成，或外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)之解析，使用例如對掌性高壓液相層析法(HPLC)。當本文中所述之化合物含有烯烴雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另有指定，否則此等化合物係意欲包括E與Z幾何異構物。同樣地，所有互變異構形式亦意欲被包含在內。

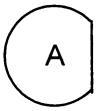
"立體異構物"係指由相同原子組成，藉相同鍵結結合，但具有不同三次元結構之化合物，其係不可交換。本發明意欲涵蓋各種立體異構物及其混合物，且包括"對掌異構物"，其係指兩種立體異構物，其分子係為彼此不可重疊鏡像。

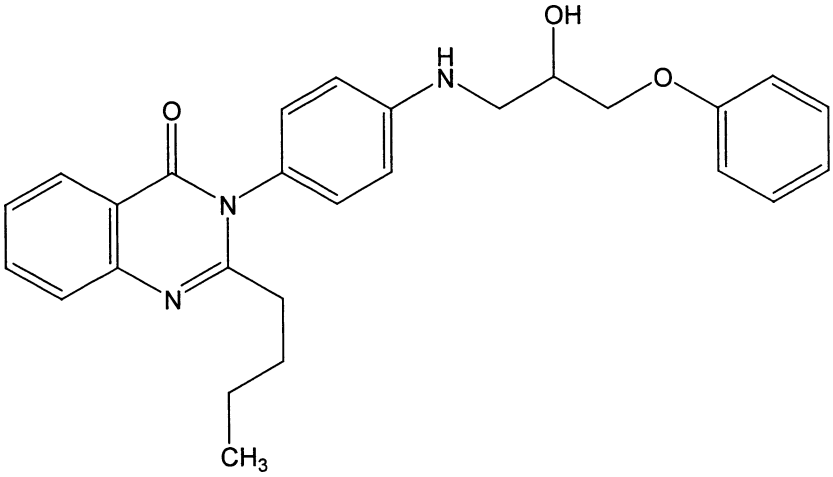
"互變異構物"係指質子從分子之一個原子移轉至相同分子之另一個原子。本發明包括任何該化合物之互變異構物。

亦在本發明範圍內者為式(I)之中間化合物，及前文所提

及物種之所有多晶型物，與其結晶型。

於本文中使用之化學命名擬案與結構圖係為I.U.P.A.C.命名系統之修正形式，使用ACD/命名9.07版軟體程式及/或化學製圖(ChemDraw) 10.0版軟體命名程式，其中本發明化合物係於本文中稱為中央核心結構(意即喹唑啉酮或稠合嘧啶酮結構)之衍生物。對本文所採用之複雜化學名稱，取代基係在其所連接基團之前被指稱。例如，環丙基乙基係包含乙基主鏈，具有環丙基取代基。在化學結構圖中所有鍵結均被確認，惟一些被假定結合至足夠氫原子以完成價鍵之碳原子除外。

因此，例如，式(I)化合物，其中  為苯基，n為0，R^2為丁基，且R^3為4-[(2-羥基-3-苯氧基丙基)胺基]苯基；意即下式化合物：



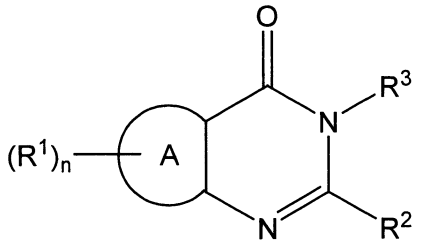
係於本文中命名為2-丁基-3-{4-[(2-羥基-3-苯氧基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮。

本發明之具體實施例

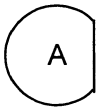
在上文發明內容中所提出本發明之各方面中，某些具體

實施例為較佳。

一項具體實施例為式(I)化合物：

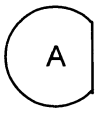


(I)

其中n,  , R^1, R^2及R^3均如上文在發明內容中所敘述，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1至4；

 為稠合芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)N-(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、

$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)-C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、

視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各 p 係獨立為 0, 1 或 2，且各 t 係獨立為 1 或 2；

各 R^4 與 R^5 係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

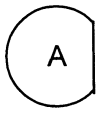
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1至4；



為稠合苯基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)-C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t

係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代

之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

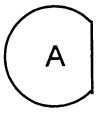
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各 R^6 為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7 為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n 為 1；



為稠合苯基；

R^1 為氫；

R^2 為氫或烷基；

R^3 為芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、

$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

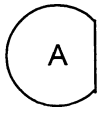
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經

取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

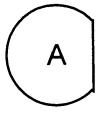
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、鹵基、鹵烷基、$-R^6-CN$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、鹵烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基及視情況經取代之雜芳基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

2-丁基-3-(4-甲氧苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲醯胺；

2-胺基苯甲酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯；

2-[(1-甲氧基亞戊基)胺基]苯甲酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯；

(1Z)-N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]戊亞胺酸甲酯；

三氟甲烷磺酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯磺醯胺；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酸甲酯；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酸；

3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(3-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]脲；

2-丁基-3-[4-(甲胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(3-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-戊基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丙基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-[4-(吡啶-2-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(2-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胍；

2-丁基-3-(4-氯苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]-3-氰胍；

3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-[4-(4-甲基六氫吡呯-1-基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-六氫吡呯-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基-2,5-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-乙基喹唑啉-4(3H)-酮；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2,3,5,6-四甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基-2,5-二氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-溴基-2-氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-[4-(胺基甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯；

3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-[4-溴基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-溴基-2,6-二氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-溴基-2-甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-[4-嗎福啉-4-基-2-(三氟甲基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2,6-二氟-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2-甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2,6-二甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2-氟基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-六氫吡啶-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-[4-(六氫吡啶-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

3-[4-胺基-3-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[(2-羥基-3-苯氧基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[2-(苯氧基甲基)嗎福啉-4-基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基)甲基]胺基}苯基)

喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[(2,3-二羥基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲烷磺醯胺；

N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]乙醯胺；

N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]-N-(甲磺醯基)甲烷磺醯胺；

3-[4-(一氮四圜-3-基胺基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽；

2-丁基-3-{4-[(7a,S)-3-酮基四氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-2(3H)-基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[(3R)-六氫吡啶-3-基胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽；

2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基氧基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽；

3-丁基-2-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽；

(R)-2-丁基-3-(4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；及

(S)-2-丁基-3-(4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

2-丁基-3-(4-羥苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[(二苯亞甲基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(4-酮基-2-丙基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-乙基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲基胺基甲酸第三-丁酯；

[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[(第三-丁氧羰基)胺基]{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}亞甲基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

4-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]六氫吡呯-1-羧酸第三-丁酯；

3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯；

(3R)-3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

3-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

2-(4-溴苯基)-3-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-(3-丁基-4-酮基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)苯基胺基)四氫吡咯

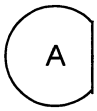
-1-羧酸第三-丁酯；

(R)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；及

(S)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為萘基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、

$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

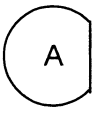
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係為3-(5-胺基萘-1-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：n為1；


為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為雜芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、

羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1羧酸第三-丁酯；

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯；

2-丁基-3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯；

2-丁基-3-(2-硫酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(1H-吲唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(1H-苯并三唑-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯；

2-丁基-3-(6-酮基-5,6-二氫吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；及

2-丁基-3-(1-羥基-1,2-二氫吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

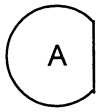
2-丁基-3-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁酯；及

2-丁基-3-(1-氧化吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷

基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之

N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

2-丁基-3-[1-(2-羥基-3-苯氧基丙基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-4(3H)-酮；

3-{1-[3-(苄氧基)-2-羥丙基]六氫吡啶-4-基}-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

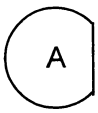
3-[1-(2-羥基-3-苯氧基丙基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-4(3H)-酮；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；及

2-丁基-3-六氫吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵

炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之

N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

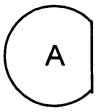
另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

3-(4-胺基環己基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；與

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)環己基]胺基甲酸第三-丁酯。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為芳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜

環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

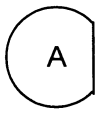
各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直

鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；


為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為芊基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、

$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

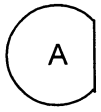
另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

3-(4-胺基苄基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；與

2-丁基-3-(4-硝基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；且

R^3為羥烷基。

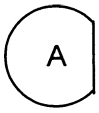
另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

2-丁基-3-(2,3-二羥基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；與

3-(2,3-二羥基丙基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；且

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況

經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

[3-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯；

[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯；

3-(2-胺基乙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(3-胺基丙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

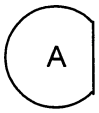
2-丁基-3-(2-六氫吡啶-1-基乙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(3-六氫吡啶-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；及

2-丁基-3-(3-四氫吡咯-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為雜環基烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經

取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

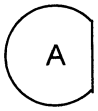
R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直

鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係為2-丁基-3-[2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基]喹唑啉-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；


為稠合苯基；

R^1為氫、鹵基、$-R^6-NO_2$或$-R^6-N(R^4)R^5$；

R^2為烷基或芳基；

R^3為芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$

、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

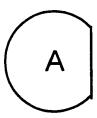
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫、鹵基、$-R^6-NO_2$或$-R^6-N(R^4)R^5$；

R^2為烷基或芳基；

R^3為苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況

經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

3-(4-胺基苯基)-2-丁基-6-氯基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基-7-氯基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-7-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-6-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

7-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

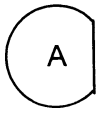
6-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-{3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；及

3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1至4；



為稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷

基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)-C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜

環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-N(R^4)R^5$，或$-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-$

$C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

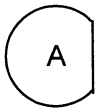
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合雜芳基；

R^1為氫或烷基；

R^2為氫或烷基；

R^3為芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包

括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

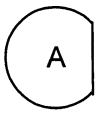
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文所示之式(I)化合物，其中：

n為1；



為稠合雜芳基；

R^1為氫或烷基；

R^2為氫或烷基；

R^3為苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$及$-R^6-N(R^4)R^5$；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；且

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基

鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

3-(4-胺基苯基)-2-丁基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基喋啶-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮；及

3-(4-胺基苯基)-2-丁基-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。

另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其係選自包括：

[4-(2-丁基-4-酮基吡啶[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喋啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；及

3-(4-胺基苯基)-2-丁基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。

本發明之另一項具體實施例為如上文在發明內容中所提出之式(I-1)化合物。

本發明之另一項具體實施例為在哺乳動物較佳為人類中，治療、預防或改善疾病或症狀之方法，其中疾病或症狀係選自包括疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病與精神病學疾病及其組合，且其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一

種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

此具體實施例之一項具體實施例係為其中疾病或症狀係選自包括神經病原性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學療法疼痛、損傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、生產疼痛、分娩疼痛、神經發生性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持續性疼痛、末梢媒介之疼痛、中樞媒介之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇房結頭痛、緊張頭痛、幻想肢疼痛、末梢神經損傷及其組合。

此具體實施例之另一項具體實施例係為其中疾病或症狀係選自包括與HIV有關聯之疼痛、HIV治療所引致之神經病、三叉神經痛、疱疹後神經痛、正常疼痛、熱敏感性、局部肉狀瘤病、刺激性腸徵候簇、克隆氏病、與多發性硬化(MS)有關聯之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病患者之神經病、末梢神經病、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥瘤硬化、陣發性肌緊張不足、肌無力徵候簇、肌強直、惡性高熱、膽囊纖維變性、假醛固酮過多症、橫紋肌溶解、甲狀腺機能減退症、兩極抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性肢端紅痛病、原發性肢端紅痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部份與一般緊張發作、不安寧腳部徵候簇、節律不齊、纖維肌痛、在因中風所造成之絕血狀態下之神經保護、青光眼或神經損

傷、快速節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，藉由在該哺乳動物中抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道以治療疼痛之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防高膽固醇血症之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防良性攝護腺增生之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互

變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防瘙癢病之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物較佳為人類中，治療或預防癌症之方法，其中此方法包括對有需要之哺乳動物投予治療上有效量之如上述本發明化合物之具體實施例，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，或一種醫藥組合物，其包含如上述之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及藥學上可接受之賦形劑。

本發明之另一項具體實施例為一種在哺乳動物之細胞中

降低離子通量經過電壓依賴性鈉通道之方法，其中此方法包括使細胞與如上述本發明化合物之具體實施例接觸，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

本發明化合物之特殊具體實施例係更詳細描述於下文式(I)化合物之製備中。

本發明化合物之利用性與測試

本發明化合物會在哺乳動物中，尤其是在類中調制，較佳為抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道。任何此種調制，無論其係為部份或完全抑制或預防離子通量，於本文中有時係被稱為"阻斷"，而相應化合物為"阻斷劑"。一般而言，本發明化合物會調制鈉通道之活性向下，抑制鈉通道之電壓依賴性活性，及/或降低或預防鈉離子通量越過細胞膜，其方式是預防鈉通道活性，譬如離子通量。

本發明化合物會抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道。此等化合物較佳為鈉通道之狀態或頻率依賴性改變劑，對靜止/密閉狀態具有低親和力，而對失活狀態具有高親和力。此等化合物可能會與位於通道之鈉傳導孔隙之內腔中之重疊位置交互作用，類似關於其他狀態依賴性鈉通道阻斷劑所述(Cestele, S. 等人，*在上文引述之著作中*)。此等化合物亦可能會與內腔外部之位置交互作用，且對於鈉離子傳導經過通道孔隙具有異位作用。

任何此等結果最終可負責藉由此等化合物所提供之整體治療利益。

因此，本發明化合物為鈉通道阻斷劑，且因此可在哺乳動物較佳為人類及其他生物體中用於治療疾病與症狀，包括其係為迷行電壓依賴性鈉通道生物學活性之結果，或其可藉由調制電壓依賴性鈉通道生物學活性而被改善之所有人類疾病與症狀。

如本文定義，鈉通道所媒介之疾病或症狀係指在哺乳動物較佳為人類中，於調制鈉通道時會被改善之疾病或症狀，且包括但不限於疼痛，中樞神經症狀，譬如癲癇、焦慮、抑鬱及兩極疾病；心血管症狀，譬如節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動；神經肌肉症狀，譬如不安寧腳部徵候簇與肌肉麻痺或破傷風；抵抗中風、神經損傷及多發性硬化神經保護；及通道病，譬如肢端紅痛病與家族性直腸疼痛徵候簇。

因此，本發明係關於化合物，醫藥組合物，及使用此等化合物與醫藥組合物以在哺乳動物較佳為人類中治療鈉通道所媒介疾病之方法，且較佳為相關於疼痛之疾病，中樞神經症狀，譬如癲癇、焦慮、抑鬱及兩極疾病；心血管症狀，譬如節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動；神經肌肉症狀，譬如不安寧腳部徵候簇與肌肉麻痺或破傷風；抵抗中風、神經損傷及多發性硬化之神經保護；及通道病，譬如肢端紅痛病與家族性直腸疼痛徵候簇，其方式是對需要此種治療之哺乳動物，較佳為人類，投予有效量之鈉通道阻斷劑調制(尤其是抑制)劑。

因此，本發明係提供治療哺乳動物或保護哺乳動物免於

發展鈉通道所媒介疾病(尤其是疼痛)之方法，其包括對有需要之哺乳動物，尤其是人類，投予治療上有效量之本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組合物，其中化合物係調制一或多種電壓依賴性鈉通道之活性。

本發明化合物在媒介，尤其是抑制鈉通道離子通量上之一般數值，可使用下文在生物學檢測段落中所述之檢測測定。或者，化合物在治療症狀與疾病上之一般數值，可在用於証實化合物治療疼痛功效之工業標準動物模式中確立。人類神經病原性疼痛症狀之動物模式已被發展，其會造成可重現之感官短缺(感覺異常、痛覺過敏及自發性疼痛)，歷經持續之一段時間，其可藉由感官測試評估。藉由建立所存在機械、化學及溫度所引致之感覺異常與痛覺過敏之程度，在人類中所發現之數種生理與病理症狀可被製作模型，允許評估藥療法。

在末梢神經損傷之大白鼠模式中，於受傷害神經中之異位活性，係相應於疼痛之行為跡象。在此等模式中，鈉通道阻斷劑與局部麻醉劑利多卡因之靜脈內應用，可在不會影響一般行為與運動神經功能之濃度下壓抑異位活性且逆轉觸覺感覺異常(Mao, J. 與 Chen, L.L, *Pain* (2000), 87： 7-17)。在此等大白鼠模式中有效劑量之體形變化比例法，係轉化成類似在人類中經証實有效之劑量(Tanelian, D.L. 與 Brose, W.G., *Anesthesiology* (1991), 74(5)： 949-951)。再者，以皮膚貼藥形式應用之Lidoderm®利多卡因，目前為一種供疱疹後神經痛用之FDA許可治療藥物(Devers, A. 與 Glaler, B.S., *Clin. J. Pain* (2000),

16(3)：205-8)。

鈉通道所媒介之疾病或症狀亦包括與HIV有關聯之疼痛、HIV治療所引致之神經病、三叉神經痛、舌與咽神經痛、轉移性浸潤續發之神經病、肥胖病痛楚、丘腦損傷、高血壓、自身免疫疾病、氣喘、藥癮(例如阿片製劑、苯并二氮七圜、安非他命、古柯鹼、酒精、丁烷吸入)、阿耳滋海默氏病、癡呆症、與老化有關聯之記憶力減弱、Korsakoff徵候簇、再狹窄、尿機能障礙、失禁、巴金生氏病、腦血管絕血、神經官能症、胃腸疾病、鐮狀細胞貧血病、移植排斥、心臟衰竭、心肌梗塞、再灌注損傷、間歇性跛行、絞痛、搐搦、呼吸病症、大腦或心肌絕血、長-QT徵候簇、兒茶酚胺能多型心室搏動過速、眼部疾病、痙攣狀態、痙攣性截癱、肌病、重症肌無力、先天性肌強直性痙攣病、高血鈣症週期性麻痺、低血鉀症週期性麻痺、禿髮、焦慮病症、精神病症、躁狂、妄想狂、季節性情感病症、恐懼病症、迷亂性強迫病症(OCD)、恐怖症、孤獨癖、Aspergers徵候簇、Retts徵候簇、崩潰病症、注意力不足病症、攻擊性、衝動控制病症、血栓形成、預箝制病、充血性心力衰竭、心動停止、Freidrich氏失調症、脊髓與小腦失調症、脊髓病、神經根病、系統性紅斑狼瘡、肉芽腫疾病、橄欖體-橋腦-小腦萎縮、脊髓與小腦失調症、偶發失調症、肌纖維顫動、進行性淡蒼球萎縮、進行性核上麻痺與痙攣狀態、外傷性腦部傷害、腦水腫、水腦損傷、脊髓損傷、神經性厭食、善飢、Prader-Willi徵候簇、肥胖、視神經炎、白內障、

視網膜出血、絕血性視網膜病、色素性視網膜炎、急性與慢性青光眼、斑點變性、視網膜動脈閉塞、舞蹈病、亨丁頓氏舞蹈症、大腦水腫、直腸炎、疱疹後神經痛、正常疼痛、熱敏感性、肉狀瘤病、刺激性腸徵候簇、杜萊德徵候簇、茨納二氏綜合症、Brugado徵候簇、Liddle徵候簇、克隆氏病、多發性硬化及與多發性硬化(MS)有關聯之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、散佈性硬化、糖尿病患者之神經病、末梢神經病、Charcot-Marie牙齒徵候簇、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、軟骨石灰沉著病、動脈粥瘤硬化、陣發性肌緊張不足、肌無力徵候簇、肌強直、肌強直病失養症、肌肉營養不良、惡性高熱、膽囊纖維變性、假醛固酮過多症、橫紋肌溶解、精神障礙、甲狀腺機能減退症、兩極抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性肢端紅痛病、原發性肢端紅痛病、直腸疼痛、癌症、癲癇、部份與一般緊張發作、發熱發作、失神發作(癲癇小發作)、肌陣攣發作、無緊張發作、陣攣發作、Lennox Gastaut、West Syndome(嬰兒痙攣)、多重抵抗性發作、發作預防(抗-產生癲癇發作)、家族性地中海熱徵候簇、痛風、不安寧腳部徵候簇、節律不齊、纖維肌痛、在因中風或神經損傷所造成之絕血狀態下之神經保護、快速節律不齊、心房纖維顫動與心室纖維顫動及因一般或局部麻醉劑。

於本文中使用之"疼痛"一詞係指所有種類之疼痛，且被認為包括但不限於神經病原性疼痛、炎性疼痛、感受傷害疼痛、自發性疼痛、神經性疼痛、口面疼痛、灼傷疼痛、

灼痛口部徵候簇、軀體疼痛、內臟疼痛、肌面疼痛、牙痛、癌症疼痛、化學療法疼痛、損傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、生產疼痛、分娩疼痛、反射交感性失養症、臂神經叢撕除、神經發生性膀胱、慢性疼痛、持續性疼痛、末梢媒介之疼痛、中樞媒介之疼痛、急性疼痛(例如肌骨與手術後疼痛)、慢性頭痛、偏頭痛、家族性偏癱偏頭痛、與頭痛有關聯之症狀、竇房結頭痛、緊張頭痛、幻想肢疼痛、末梢神經損傷、中風後疼痛、丘腦損傷、神經根病、HIV疼痛、疱疹後疼痛、非心臟病胸痛、刺激性腸徵候簇及與腸病症和消化不良有關聯之疼痛，與麻醉藥上癮戒除有關聯之疼痛及其組合。

除了疼痛以外，鈉通道阻斷劑具有臨床用途。癲癇與心節律不齊經常為鈉通道阻斷劑之標的。得自動物模式之最近証據，指出鈉通道阻斷劑亦可在因中風或神經損傷所造成之絕血狀態下及在患有多發性硬化(MS)之病患中用於神經保護(Clare, J.J.等人，*在上文引述之著作中*，與Anger, T.等人，*在上文引述之著作中*)。

本發明亦關於化合物，醫藥組合物，及使用此等化合物與醫藥組合物以治療或預防疾病或症狀之方法，譬如良性攝護腺增生(BPH)、高膽固醇血症、癌症及搔癢病(癢症)。

良性攝護腺增生(BPH)，亦稱為良性前列腺肥大，係為影響老化男性之最常見疾病之一。BPH為進行性症狀，其特徵為攝護腺組織之結狀腫大，造成尿道之阻塞。BPH之影響可包括膀胱平滑肌之肥大、代償失調之膀胱、急性尿滯

留及尿道感染之經增加發生率。

BPH具有高大眾健康衝擊，且為在年長男性中關於手術介入之最常見原因之一。已進行嘗試以闡明病因學與發病原理，且因此實驗模式已被發展出。自發性動物模式係被限制於黑猩猩與狗。在人類與狗中之BPH係共有許多共同特徵。在兩物種中，BPH之發展係隨著已進展之年齡自然地發生，且可藉由早期/前發身期閹割而被預防。對手術之醫療替代方式係為治療BHP及其影響所極為期望的。

在男性與狗兩者中之攝護腺上皮增生係為雄激素敏感性，遭受伴隨著雄激素喪失之退化，及當雄激素被取代時恢復上皮增生。得自攝護腺之細胞已被証實會表現高含量之電壓選通鈉通道。免疫染色研究清楚地証實關於電壓選通鈉通道在攝護腺組織中之証據(*Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005；8(3)：266-73)。

高膽固醇血症，意即經提高之血液膽固醇，在例如動脈粥瘤硬化、冠狀動脈疾病、血脂肪過多、中風、胰島素過多、高血壓、肥胖、糖尿病、心血管疾病(CVD)、心肌絕血及心臟病發作之發展上，係為經確立之危險因素。因此，已知在具有高膽固醇含量之個體中降低總血清膽固醇之含量會降低此等疾病之風險。低密度脂蛋白膽固醇之降低特別是在預防CVD上之一個必要步驟。雖然有多種高膽固醇血症療法，但在此技藝領域中有持續需求且持續搜尋替代療法。

本發明係提供化合物，其可作為抗高膽固醇血症劑使用，

及其相關症狀。本發明化合物可以多種方式發生作用。雖然不希望被束縛於任何特定作用機制，但該化合物可為酵素醯基CoA：膽固醇醯基轉移酶(ACAT)之直接或間接抑制劑，其會造成抑制膽固醇之酯化作用及輸送越過腸壁。另一種可能性可為本發明化合物可為在肝臟中膽固醇生物合成之直接或間接抑制劑。可能情況是，本發明之一些化合物可充作ACAT與膽固醇生物合成之直接或間接抑制劑兩者。

搔癢病，一般稱為癢症，係為常見皮膚症狀。雖然搔癢病之確實原因係為複雜且缺乏瞭解，但長久以來係被認知為與疼痛有交互作用。特定言之，咸認鈉通道多半沿著神經軸索傳達或傳播癢症信號沿著皮膚。癢症脈衝之傳遞會造成令人不舒服之感覺，其會誘發對抓癢之需求或反射。

從神經生物學層次，一般認為有特定介體之共有複雜性、相關神經元途徑及癢症與疼痛之中央過程，且最近數據指出在疼痛-與癢症-有關聯之末梢介體及/或受體之間有寬廣重疊(Ikoma等人, *Nature Reviews Neuroscience*, 7：535-547, 2006)。顯著地，疼痛與癢症在末梢神經系統與中樞神經系統中具有神經元敏化作用之類似機制，但亦顯示情節差異。

例如，得自抓癢之溫和疼痛刺激在消除癢症感覺上是有效的。對照上而言，止痛劑譬如類阿片可產生嚴重搔癢病。在疼痛與癢症間之拮抗交互作用，可被利用於搔癢病療法上，且目前研究係集中於未來止痛劑與止癢藥療法之共同標的之確認。

已証實本發明化合物在許多動物模式中，於口服劑量範圍為1毫克/公斤至100毫克/公斤下具有止痛作用。本發明化合物亦可用於治療搔癢病。

癢症或皮膚刺激之類型包括但不限於：

a) 牛皮癬搔癢病、由於血液透析所致之癢症、瘧原搔癢病，及因皮膚病症(例如接觸性皮膚炎)、系統病症、神經病、精神原因素或其混合所造成之搔癢；

b) 因過敏性反應、昆蟲咬傷、過敏性(例如乾燥皮膚、痤瘡、濕疹、牛皮癬)、炎性症狀或損傷所造成之癢症；

c) 與女陰前庭炎有關聯之癢症；及

d) 來自投予另一種治療劑之皮膚刺激或炎性作用，例如抗生素、抗病毒劑及抗組織胺類。

本發明化合物亦可在哺乳動物較佳為人類中用於治療或預防某些激素敏感性癌症，譬如攝護腺癌(腺癌)、乳癌、卵巢癌、睪丸癌、甲狀腺腫瘤形成。電壓選通鈉通道已被証實係被表現在攝護腺與乳癌細胞中。初生$Na_V1.5$之向上調節係在人類乳癌中發生，作為轉移性過程之一個完整部份，且可同時充作轉移性表現型與治療標的之新穎標記物(*Clin. Cancer Res.* 2005年8月1日；11(15)：5381-9)。電壓選通鈉通道α-亞單位，特別是$Na_V1.7$之功能性表現，係伴隨著在攝護腺癌(CaP)中，於活體外強轉移可能性。電壓選通鈉通道α-亞單位免疫染色，使用對鈉通道α亞單位專一之抗體，在攝護腺組織中係為顯著，且在CaP相對於非CaP病患中顯著地較強(*Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2005；8(3)：266-73)。

本發明化合物亦可在伴隨著BPH之哺乳動物中用於治療或預防病徵，譬如但不限於急性尿滯留與尿道感染。

本發明化合物亦可用於治療或預防某些內分泌平衡缺失或內分泌病，譬如先天性腎上腺增生、甲狀腺機能亢進、甲狀腺機能減退症、骨質疏鬆症、骨軟化症、佝僂病、Cushing氏徵候簇、Conn氏徵候簇、醛固酶過多症、性腺機能減退、生殖腺官能過旺、不孕症、生育力及糖尿病。

本發明係容易地提供許多不同方式，以確認可作為治療劑使用之鈉通道調制劑。鈉通道調制劑之確認可使用多種活體外與活體內檢測評估，例如，度量電流、度量膜電位、度量離子通量(例如鈉或胍鹽)、度量鈉濃度、度量第二信使與轉錄含量，及使用例如電壓敏感性染料、放射性示蹤劑及貼片夾持電生理學。

一種此類擬案係涉及篩檢化學劑關於調制鈉通道活性之能力，於是確認其作為調制劑。

於Bean等人, *J. General Physiology* (1983), 83：613-642與Leuwer, M.等人, *Br. J. Pharmacol* (2004), 141(1)：47-54中所述之典型檢測，係利用貼片夾持技術，以研究通道之行為。此種技術係為熟諳此藝者所已知，且可使用現行技術，被發展至低或中通過量檢測中，以評估化合物關於其調制鈉通道行為之能力。

使用已知鈉通道毒素之競爭性結合檢測，譬如河豚毒素、α-蝎毒素、烏頭素、BTX等，可適合用於確認對特定鈉通道具有高選擇性之潛在治療劑。在此種結合檢測中利用

BTX係為習知，且係被描述於McNeal, E.T.等人, *J. Med. Chem.* (1985), 28(3)：381-8；與Creveling, C.R.等人, *神經科學上之方法, 第8卷：神經毒素*(Conn PM版)(1992): 25-37, 大學出版社, New York中。

此等檢測可在天然內源環境或在重組環境中，於表現吾人感興趣通道之細胞或細胞或組織萃取物中進行。可使用之檢測包括板檢測，其係度量經過替代標記物之Na+流入量，譬如^{14}C-胍流入量，或測定細胞去極化作用，使用螢光染料，譬如FRET為基礎者，及其他螢光檢測或放射性標識結合檢測，採用放射性標識之烏頭素、BTX、TTX或STX。更直接度量可以手動或自動化電生理學系統施行。胍流入量檢測係更詳細地解釋於下文生物學檢測段落中。

待測化合物之通過量為在選擇欲被使用篩選檢測上之一項重要考量。在一些策略中，於數千種化合物中之數百種欲被測試之情況中，一般不期望使用低通過量方式。但是，在其他情況中，低通過量係令人滿意地鑒別有限數目化合物間之重要差異。經常必須合併檢測類型，以確認特定通道調制化合物。

使用貼片夾持技術之電生理學檢測，係被接受為詳細特徵鑒定鈉通道化合物交互作用之金標準，且如Bean等人, *在上文引述之著作中*，與Leuwer, M.等人, *在上文引述之著作中*所述者。有一種手動低通過量篩檢(LTS)方法，其每天可比較2-10種化合物；一種關於自動化中等通過量篩檢(MTS)之最近發展系統，在每天20-50個貼片(意即化合物)

下；及一種來自分子裝置公司(Sunnyvale, CA)之技術，其允許自動化高通過量篩檢(HTS)，在每天1000-3000個貼片(意即化合物)下。

一種自動化貼片夾持系統係利用平面狀電極技術，以加速藥物發現之速率。平面狀電極係能夠達成高電阻，細胞貼附密封，接著為安定、低噪聲全細胞記錄，其可與習用記錄比較。適當儀器為PatchXpress 7000A (Axon儀器公司, Union City, CA)。多種細胞系與培養技術，其包括黏連細胞以及自發性地於懸浮液中生長之細胞，係被分等級，以提供密封成功率與安定性。安定地表現高程度有關聯鈉離子通道之不滅細胞(例如HEK與CHO)可被接合至高密度懸浮培養物中。

可選擇其他檢測，其允許研究人員確認會阻斷特定通道狀態之化合物，譬如開啟狀態、關閉狀態或靜止狀態，或其會阻斷從開啟至關閉、關閉至靜止或靜止至開啟之轉移。熟諳此藝者一般係熟悉此種檢測。

結合檢測亦可採用，但是，此等只具有有限之功能性價值與信息量。設計包括傳統放射性濾器為基礎之結合檢測，或同焦點為基礎之螢光系統，可得自Evotec OAI公司集團(Hamburg, Germany)，此兩者均為HTS。

放射性通量檢測亦可使用。在此項檢測中，通道係以渥特里丁(veratridine)或烏頭素刺激而開啟，並以毒素保持在安定化開啟狀態下，而通道阻斷劑係藉由其預防離子流入之能力而被確認。此檢測可利用放射性^{22}[Na]與^{14}[C]胍鹽離

子作為示蹤劑。在活細胞中之FlashPlate & Cytostar-T板係避免分離步驟且適合HTS。閃爍板技術亦已進展此方法至HTS適合性。由於此檢測之功能性方面，故信息量係合理地良好。

又另一種格式係使用FLIPR系統膜電位套組(HTS)度量膜電位之再分佈，其可得自分子動態學(Molecular Dynamics)(Amersham Biosciences之一個部門, Piscataway, NJ)。此方法係被限制於減緩膜電位改變。一些問題可由於化合物之螢光背景所造成。待測化合物亦可直接影響細胞膜之流動性，且會導致增加胞內染料濃度。又由於檢測之功能性方面，故信息量係合理地良好。

可使用鈉染料以度量鈉離子流入經過通道之速率或量。此類型之檢測係提供關於潛在通道阻斷劑之極高信息量。此檢測為功能性，且直接度量Na+流入量。CoroNa紅色、SBFI及/或鈉綠色(Molecular Probes公司, Eugene OR)可用以度量Na流入量；全部均為Na回應性染料。其可與FLIPR儀器合併使用。此等染料於篩檢中之利用未曾於先前被描述於文獻中。鈣染料在此格式中亦可具有潛力。

在另一種檢測中，係使用FRET為基礎之電壓感測器以度量待測化合物直接阻斷Na流入之能力。市購可得之HTS系統包括VIPR™II FRET系統(Aurora生物科技公司, San Diego, CA, Vertex醫藥公司之一個部門)，其可搭配FRET染料使用，其亦可得自Aurora生物科技。此項檢測係度量對電壓改變之亞秒回應。無需通道功能之改變劑。此檢測係度量去極化作用與過度極化，且提供比例計輸出，以供定量。此項檢

測之稍微較不昂貴MTS變型係採用FLEXstation™(分子裝置公司)，並搭配得自Aurora生物科技之FRET染料。測試本文中所揭示化合物之其他方法，亦為熟諳此藝者所立即已知且可採用。

此等結果係提供分析待測化合物與鈉通道間之結構-活性關係(SAR)之基礎。於待測化合物核心結構上之某些取代基，有助於提供更有效抑制化合物。SAR分析為熟諳此藝者目前可採用工具之一，以確認本發明化合物之較佳具體實施例作為治療劑使用。

然後，將經如此確認之調制劑在多種活體內模式中測試，以測定其是否會減輕疼痛，尤其是慢性疼痛或其他症狀，譬如節律不齊與癲癇、良性攝護腺增生(BPH)、高膽固醇血症、癌症及搔癢病(癢症)，伴隨著最少不利事件。下文在生物學檢測段落中所述之檢測，可使用於評估本發明化合物之生物學活性。

典型上，本發明之成功治療劑將符合一部份或全部下列標準。口服使用性應在於或高於20%。動物模式功效係低於約0.1微克/公斤至約100毫克/公斤體重，而標的人類劑量係在0.1微克/公斤至約100毫克/公斤體重之間，惟在此範圍外之劑量為可接受的("毫克/公斤"係意謂被投予病患每千克身體質量之化合物毫克數)。治療指數(或中毒量對治療劑量之比例)應大於100。功效(當藉由IC_{50}值表示時)應低於10 μM，較佳係低於1 μM，而最佳係低於50 nM。IC_{50}("抑制濃度-50%")為在本發明之一項檢測中，於特定時期內，為達

成離子通量經過鈉通道之50%抑制作用所需要化合物量之一種度量。在胍流入量檢測中，本發明化合物已証實IC-50範圍係從低於一毫微莫耳濃度至低於10微莫耳濃度。

在本發明之一種替代用途中，本發明化合物可用於活體外或活體內研究，作為舉例劑，供比較目的，以發現其他亦可用於治療或保護以防止本文中所揭示各種疾病之化合物。

本發明之另一方面係關於在生物試樣或哺乳動物(較佳為人類)中抑制Na_V1.1, Na_V1.2, Na_V1.3, Na_V1.4, Na_V1.5, Na_V1.6, Na_V1.7, Na_V1.8或Na_V1.9活性，此方法包括對該哺乳動物，較佳為人類，投予式I化合物或包含該化合物之組合物，或使該生物試樣與其接觸。於本文中使用之"生物試樣"一詞，係包括但不限於細胞培養物或其萃取物；得自哺乳動物或其萃取物之活體組織檢查物質；及血液、唾液、尿液、糞便、精液、眼淚或其他體液或其萃取物。

生物試樣中Na_V1.1, Na_V1.2, Na_V1.3, Na_V1.4, Na_V1.5, Na_V1.6, Na_V1.7, Na_V1.8或Na_V1.9活性之抑制，可用於熟諳此藝者已知之多種目的。此種目的之實例包括但不限於鈉離子通道在生物學與病理學現象中之研究；及新穎鈉離子通道抑制劑之比較評估。

如上文在發明內容中所提出之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，及/或本文中所述之醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑，與一或多種

如上文在發明內容中所提出之本發明化合物，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物，或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，可用於製備藥劑，以在哺乳動物中治療鈉通道所媒介之疾病或症狀。

本發明之醫藥組合物與投藥

本發明亦關於含有本文中所揭示本發明化合物之醫藥組合物。於一項具體實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含本發明化合物，在藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑中，而當被投予動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類時，其量可有效調制，較佳為抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道，以治療鈉通道所媒介之疾病，譬如疼痛。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，呈純形式或在適當醫藥組合物中之投藥，可經由充作類似利用性之藥劑之任何所接受投藥模式進行。本發明之醫藥組合物可經由將本發明化合物與適當藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑合併而製成，且可被調配成製劑，呈固體、半固體、液體或氣體形式，譬如片劑、膠囊、粉末、顆粒、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸藥、凝膠、微球體及氣溶膠。投予此種醫藥組合物之典型途徑包括但不限於口服、局部、經皮、吸入、非經腸、舌下、直腸、陰道及鼻內。於本文中使用之非經腸一詞，包括皮下注射、靜脈內、肌內、胸骨內注射或灌注技術。本發明之醫藥組合物係經調配，以允許其中所包含之活性成份在對病患投予該組合物時係為生物可利用。被投予患者或病患之組合物係採取一或多種劑

量單位形式，其中例如片劑可為單一劑量單位，而呈氣溶膠形式之本發明化合物之容器可容納多個劑量單位。製備此種劑型之實際方法係為熟諳此藝者所已知或將為其所明瞭；例如，參閱*製藥科學與實務*，第20版(Philadelphia製藥學與科學學院，2000)。欲被投予之組合物無論如何將含有治療上有效量之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，以根據本發明之陳述內容治療吾人感興趣之疾病或症狀。

可用於此處之醫藥組合物亦含有藥學上可接受之載劑，包括任何適當稀釋劑或賦形劑，其包含任何本身不會引致產生對接受組合物之個體有害抗體之藥劑，且其可投予而無不當毒性。藥學上可接受之載劑包括但不限於液體，譬如水、鹽水、甘油及乙醇等。藥學上可接受之載劑、稀釋劑及其他賦形劑之充分討論，係呈現於**REMINGTON氏醫藥科學**(Mack出版公司，N.J.，現行版本)中。

本發明之醫藥組合物可呈固體或液體形式。於一方面，載劑為微粒子，以致組合物係例如呈片劑或粉末形式。載劑可為液體，其中組合物為例如口服糖漿、可注射液體或可用於例如吸入投藥之氣溶膠。

當欲供口服投藥時，醫藥組合物較佳係呈無論是固體或液體形式，其中半固體、半液體、懸浮液及凝膠形式係被包含在本文中被視為無論是固體或液體之形式中。

作為供口服投藥用之固體組合物，醫藥組合物可被調配成粉末、顆粒、壓縮片劑、丸劑、膠囊、口香糖、扁片或其類似形式。此種固體組合物典型上含有一或多種惰性稀

釋劑或可食用載劑。此外，一或多種下列物質可以存在：黏合劑，譬如羧甲基纖維素、乙基纖維素、微晶性纖維素、西黃著樹膠或明膠；賦形劑，譬如澱粉、乳糖或糊精，崩解劑，譬如海藻酸、海藻酸鈉、Primogel、玉米澱粉等；潤滑劑，譬如硬脂酸鎂或Sterotex；助流劑，譬如膠態二氧化矽；增甜劑，譬如蔗糖或糖精；矯味劑，譬如薄荷、柳酸甲酯或橘子矯味劑；及著色劑。

當醫藥組合物係呈膠囊之形式，例如明膠膠囊時，除了上述類型之物質以外，其可含有液體載劑，譬如聚乙二醇或油。

醫藥組合物可呈液體之形式，例如酏劑、糖漿、溶液、乳化液或懸浮液。此液體可供口服投藥，或藉由注射傳輸，作為兩種實例。當欲供口服投藥時，較佳組合物除了本發明化合物以外，含有一或多種增甜劑、防腐劑、染料/著色劑及矯味增強劑。在意欲藉由注射投予之組合物中，一或多種界面活性劑、防腐劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、緩衝劑、安定劑及等滲劑可被加入。

本發明之液體醫藥組合物，無論其係為溶液、懸浮液或其他類似形式，可包含一或多種下列佐劑：無菌稀釋劑，譬如注射用水，鹽水溶液，較佳為生理食鹽水，林格氏溶液，等滲氯化鈉，不揮發油，譬如合成單或二酸甘油酯，其可充作溶劑或懸浮媒質，聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他溶劑；抗細菌劑，譬如苄醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，譬如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，譬如乙二胺

四醋酸；緩衝劑，譬如醋酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，及調整滲透性之作用劑，譬如氯化鈉或右旋糖。非經腸製劑可被裝在由玻璃或塑膠製成之安瓿瓶、用後即棄注射器或多重劑量小玻瓶中。生理食鹽水為較佳佐劑。可注射醫藥組合物較佳為無菌。

欲供無論是非經腸或口服投藥用之本發明液體醫藥組合物應含有一數量之本發明化合物，以致將獲得適當劑量。典型上，此量係為至少0.01%之本發明化合物在組合物中。當欲供口服投藥時，此量可在組合物重量之0.1與約70%之間改變。較佳口服醫藥組合物係含有約4%與約50%間之本發明化合物。根據本發明之較佳醫藥組合物與製劑係被製成，以致在本發明稀釋之前，非經腸劑量單位含有0.01至10重量%間之化合物。

本發明之醫藥組合物可能欲供局部投藥，於此種情況中，載劑可適當地包括溶液、乳化液、軟膏或凝膠基料。例如，此基料可包括一或多種下列物質：石蠟油、羊毛脂、聚乙二醇、蜂蠟、礦油，稀釋劑，譬如水與醇，及乳化劑與安定劑。增稠劑可存在於供局部投藥之醫藥組合物中。若欲供經皮投藥，則組合物可包括經皮貼藥或離子電滲裝置。局部配方可含有本發明化合物之濃度為約0.1至約10% w/v (每單位體積之重量)。

本發明之醫藥組合物可能欲供直腸投藥，呈例如栓劑形式，其將在直腸中熔解，並釋出藥物。供直腸投藥之組合物可含有油質基料，作為適當無刺激性賦形劑。此種基料

係包括但不限於羊毛脂、可可豆脂及聚乙二醇。

本發明之醫藥組合物可包含各種物質，其係修改固體或液體劑量單位之物理形式。例如，此組合物可包含會形成塗層外殼環繞活性成份之物質。形成塗層外殼之物質典型上為惰性，且可選自例如糖、蟲膠及其他腸溶性塗覆劑。或者，活性成份可被裝入明膠膠囊中。

呈固體或液體形式之本發明醫藥組合物可包含一種會結合至本發明化合物，且藉以幫助化合物傳輸之作用劑。可以此能力發生作用之適當作用劑包括單株或多株抗體、蛋白質或微脂粒。

本發明之醫藥組合物可包含劑量單位，其可以氣溶膠投予。氣溶膠一詞係用以表示多種系統，範圍從膠態性質者至包含加壓包裝之系統。傳輸可藉由液化或壓縮氣體，或藉由會分配活性成份之適當泵系統。本發明化合物之氣溶膠可以單相、兩相或三相系統傳輸，以傳輸活性成份。氣溶膠之傳輸包括必要之容器、促動器、活門、亞容器等，其可一起構成套件。熟諳此藝者無需過度實驗即可決定較佳氣溶膠。

本發明之醫藥組合物可藉由醫藥技藝上所習知之操作法製成。例如，意欲藉由注射投予之醫藥組合物，可藉由將本發明化合物與無菌蒸餾水合併以形成溶液而製成。可添加界面活性劑，以幫助均勻溶液或懸浮液之形成。界面活性劑為以非共價方式與本發明化合物交互作用，以促進化合物在水溶液傳輸系統中之溶解或均勻懸浮之化合物。

本發明化合物或其藥學上可接受之鹽係以治療上有效量投予，其將依多種因素而改變，包括所採用特定化合物之活性；化合物之代謝安定性與作用長度；病患之年齡、體重、一般健康狀態、性別及飲食；投藥模式與時間；排泄速率；藥物組合；特定病症或症狀之嚴重性；及接受治療之病患。一般而言，治療上有效之日服劑量為(對70公斤哺乳動物而言)約0.001毫克/公斤(意即0.07毫克)至約100毫克/公斤(意即7.0克)；治療上有效劑量較佳為(對70公斤哺乳動物而言)約0.01毫克/公斤(意即0.7毫克)至約50毫克/公斤(意即3.5克)；治療上有效劑量更佳為(對70公斤哺乳動物而言)約1毫克/公斤(意即70毫克)至約25毫克/公斤(意即1.75克)。

本文中所提供之有效劑量範圍並非意欲成為限制，而係代表較佳劑量範圍。但是，最佳劑量係針對個別病患作修訂，其係為熟諳有關聯技藝者所明瞭且可測定(參閱，例如Berkow等人編著，Merck手冊，第16版，Merck公司，Rahway, N.J., 1992；Goodmanetna編著，Goodman與Cilman氏治療學之藥理學基礎，第10版，Pergamon出版公司，Elmsford, N.Y., (2001)；Avery氏藥物治療：臨床藥理學與治療學之原理與實務，第3版，ADIS出版公司，Williams與Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi藥理學，Little, Brown公司，Boston (1985)；Osolci al.編著，Remington氏醫藥科學，第18版，Mack出版公司(Easton, PA) (1990)；Katzung, 基礎與臨床藥理學，Appleton與Lange, Norwalk, CT (1992))。

對於各治療所需要之總劑量可藉由多劑量或以單一劑量，在當天期間內(若需要)投予。一般而言，治療係以較少劑量起始，其係低於此化合物之最適宜劑量。然後，藉由小增量，增加此劑量，直到在此等狀況下達到最適宜效果為止。診斷醫藥化合物或組合物可單獨或搭配針對該病理學疾病或針對該病理學疾病其他病徵之其他診斷劑及/或醫藥投予。本發明化合物及/或組合物投藥之接受者，可為任何脊椎動物，譬如哺乳動物。在哺乳動物中，較佳接受者為靈長類動物目(包括人類、無尾猿及猴子)、偶蹄類動物目(包括馬、山羊、母牛、綿羊、豬)、齧齒動物目(包括老鼠、大白鼠、兔子及大頰鼠)及食肉類動物目(包括貓與狗)之哺乳動物。在鳥類中，較佳接受者為火雞、雞及相同目之其他成員。最佳接受者為人類。

對局部應用而言，較佳係投予有效量之根據本發明醫藥組合物至標的區域，例如皮膚表面、黏膜等，其係鄰近欲被治療之末梢神經元。一般而言，此量之範圍為每次塗敷約0.0001毫克至約1克之本發明化合物，依欲被治療之面積而定，無論其用途為診斷、預防或治療，病徵嚴重性及所採用局部媒劑之性質。較佳局部製劑為軟膏，其中每cc軟膏基料係使用約0.001至約50毫克活性成份。醫藥組合物可被調配成經皮組合物或經皮傳輸裝置("貼藥")。此種組合物包括例如背襯、活性化合物儲器、控制膜、內襯及接觸黏著劑。此種經皮貼藥可用以提供連續搏動，或依要求傳輸本發明化合物，按需要而定。

本發明之組合物可藉由採用此項技藝中已知之程序進行調配，以在對病患投藥後，提供活性成份之快速、持續或延遲釋出。受控釋出藥物傳輸系統包括滲透泵系統與溶解系統，含有聚合體塗覆之儲器或藥物-聚合體基質配方。受控釋出系統之實例係示於美國專利3,845,770與4,326,525中，及在P.J. Kuzma等人，*區域性麻醉*22 (6)：543-551 (1997)中，其全部均併於本文供參考。

本發明之組合物亦可經過鼻內藥物傳輸系統傳輸，供局部、系統及鼻子至腦部醫藥療法用。受控粒子分散(CPD)™技術、傳統鼻噴霧劑瓶、吸入器或霧化罐係為熟諳此藝者已知，以提供藥物之有效局部與系統傳輸，其方式是以嗅覺區域與鼻旁竇作為標的。

本發明亦關於適合投予女性人類或動物之陰道內殼層或核芯藥物傳輸裝置。此裝置可包含活性醫藥成份在聚合體基質中，被護套圍繞，且能夠以實質上零級型式，以每日為基礎釋出化合物，類似用以施加睪酮之設計，如PCT專利WO 98/50016中所述。

供眼部傳輸之現行方法包括局部投藥(眼藥水)、結合膜下注射、眼周圍注射、玻璃狀體內注射、手術植入物及離子電滲法(利用小電流以輸送離子化藥物進入且經過身體組織)。熟諳此藝者將合併最良好適合賦形劑與該化合物，以提供安全且有效眼內投藥。

最適合途徑係依被治療症狀之性質與嚴重性而定。熟諳此藝者亦熟悉決定投藥方法(口腔、靜脈內、吸入、皮下、

直腸等)、劑型、適當醫藥賦形劑及與化合物傳輸至有需要病患有關聯之其他事項。

組合療法

本發明化合物可有用地併用一或多種其他本發明化合物或一或多種其他治療劑或作成其任何組合，以治療鈉通道所媒介之疾病與症狀。例如，式(I)化合物可併用其他治療劑，同時、相繼或個別地投予，其包括但不限於：

- 阿片製劑止痛劑，例如嗎啡、海洛因、古柯鹼、氧基嗎啡、羥甲左嗎南(levorphanol)、烯丙左嗎喃(levallorphan)、羥基二氫待因酮(oxycodone)、可待因、二氫可待因、丙氧吩、那美吩(nalmefene)、芬太尼(fentanyl)、二氫可待因酮、氫莫風(hydromorphone)、美利皮定(meripidine)、美沙酮(methadone)、丙烯嗎啡、那諾松(naloxone)、那瑞克松(naltrexone)、丁潑諾吩(buprenorphine)、環丁甲二羥嗎喃、那布吩(nalbuphine)及戊唑星(pentazocine)；
- 非阿片製劑止痛劑，例如乙醯美尼吩(acetomeniphen)、柳酸鹽(例如阿斯匹靈)；
- 非類固醇消炎藥物(NSAID)，例如異丁苯丙酸(ibuprofen)、那丙新(naproxen)、菲諾丙吩(fenoprofen)、酮基丙吩(ketoprofen)、塞拉庫西比(celecoxib)、二可吩拿克(diclofenac)、二氟新諾(diflusinal)、依托多拉克(etodolac)、聯苯丁酮酸、菲諾丙吩(fenoprofen)、氟吩尼索(flufenisal)、氟雙丙吩、異丁苯丙酸(ibuprofen)、吲哚

美薩辛(indomethacin)、酮基丙吩(ketoprofen)、酮洛拉克(ketorolac)、甲氣滅酸、甲滅酸、美氧胺(meloxicam)、那布美東(nabumetone)、那丙新(naproxen)、尼美沙利得(nimesulide)、硝基氣雙丙吩、歐沙呄(olsalazine)、噚普羅辛(oxaprozin)、苯基保泰松(phenylbutazone)、吡氧胺(piroxicam)、硫酸沙呄(sulfasalazine)、沙林達克(sulindac)、四苯醯吡咯乙酸(tolmetin)及周美皮克(zomepirac)；

- 抗搐搦藥，例如胺甲醯氮草、羧一氮七圜烯、拉莫三金臬(lamotrigine)、法普酸鹽、托皮拉美(topiramat)、加巴潘亭(gabapentin)及普瑞加巴林(pregabalin)；
- 抗抑鬱劑，譬如三環狀抗抑鬱劑，例如阿米替林(amitriptyline)、可洛米胺(clomipramine)、迪斯普胺(despramine)、丙咪呄及諾三替林(nortriptyline)；
- COX-2選擇性抑制劑，例如塞拉庫西比(celecoxib)、羅費庫西比(rofecoxib)、培瑞庫西比(parecoxib)、維德庫西比(valdecoxib)、德拉庫西比(deracoxib)、依托庫西比(etoricoxib)及魯米庫西比(lumiracoxib)；
- α-腎上腺素能藥物，例如多氧唑辛(doxazosin)、塔蘇羅辛(tamsulosin)、可樂寧(clonidine)、胍發辛(guanfacine)、迪美托米定(dexmetatomidine)、蒙達非尼(modafinil)及4-胺基-6,7-二甲氧基-2-(5-甲烷磺醯胺基-1,2,3,4-四氫異喹啉-2-基)-5-(2-吡啶基)喹唑啉；
- 巴比妥酸鹽鎮靜藥，例如阿莫巴比妥(amobarbital)、烯丙異丙巴比妥、仲丁巴比妥、布塔必妥(Butabital)、美

發巴比妥(Mephobarbital)、美沙必妥(metharbital)、美梭赫西妥(methohexital)、戊巴比妥、吩巴比妥(phenobartital)、司可巴比妥(secobarbital)、塔布妥(talbutal)、席爾密拉(theamylal)及硫戊妥(thiopental)；

- 速激肽(NK)拮抗劑，特別是NK-3、NK-2或NK-1拮抗劑，例如(αR,9R)-7-[3,5-雙(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氫-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮八圜烯并[2,1-g][1,7]啎啶-6-13-二酮(TAK-637)、5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]乙氧基-3-(4-氟苯基)-4-嗎福啉基]甲基]-1,2-二氫-3H-1,2,4-三唑-3-酮(MK-869)、阿瑞皮坦特(aprepitant)、蘭尼皮坦特(lanepitant)、達皮坦特(dapitant)及3-[[2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲胺基]-2-苯基-六氫吡啶(2S,3S)；
- 煤焦油止痛劑，特別是捕熱息痛(paracetamol)；
- 血清素再攝取抑制劑，例如帕西汀(paroxetine)、色他林(sertraline)、去甲氟西汀(norfluoxetine)(氟西汀(fluoxetine)脫甲基新陳代謝產物)、新陳代謝產物去甲基色他林(demethylsertraline)、'3-氟伯斯胺(fluvoxamine)、帕西汀(paroxetine)、西塔洛蘭(citalopram)、西塔洛蘭(citalopram)新陳代謝產物脫甲基西塔洛蘭(citalopram)、約西塔洛蘭(escitalopram)、d,l-芬弗拉胺(fenfluramine)、非莫西汀(femoxetine)、愛弗西汀(ifoxetine)、氰基多硫七圜烯(cyanodothiepin)、利多西汀(litoxetine)、達波西汀(dapoxetine)、那發坐酮(nefazodone)、些利可胺(cericlamine)

、搓唑酮(trazodone)及氟西汀(fluoxetine)；

- 去甲腎上腺素(正腎上腺素)再攝取抑制劑，例如馬普洛替林(maprotiline)、洛非丙胺(lofepramine)、莫塔吉平(mirtazepine)、氧普替林(oxaprotiline)、非坐胺(fezolamine)、托莫西汀(tomoxetine)、米安斯林(mianserin)、布若普利翁(buproprion)、布若普利翁(buproprion)新陳代謝產物羥基布若普利翁(hydroxybuproprion)、諾米吩辛(nomifensine)及威氧呻(viloxazine)(Vivalan®))，尤其是選擇性去甲腎上腺素再攝取抑制劑，譬如瑞玻西汀(reboxetine)，特別是(S,S)-瑞玻西汀(reboxetine)，及溫拉發辛(venlafaxine)杜奧西汀(duloxetine)致類神經病症鎮靜劑/解焦慮劑；
- 雙血清素-去甲腎上腺素再攝取抑制劑，譬如溫拉發辛(venlafaxine)、溫拉發辛(venlafaxine)新陳代謝產物O-脫甲基溫拉發辛(venlafaxine)、可洛米胺(clomipramine)、可洛米胺(clomipramine)新陳代謝產物脫甲基可洛米胺(clomipramine)、杜奧西汀(duloxetine)、米那西普蘭(milnacipran)及丙咪呻；
- 乙醯膽鹼酯酶抑制劑，譬如多臭佩吉(donepezil)；
- 5-HT3拮抗劑，譬如翁丹西從(ondansetron)；
- 代謝移變麩胺酸酯受體(mGluR)拮抗劑；
- 局部麻醉劑，譬如慢心利(mexiletine)與利多卡因；
- 皮質類固醇，譬如地塞米松；
- 抗節律不齊藥，例如慢心利(mexiletine)與苯妥英；
- 蠅蕈鹼拮抗劑，例如托帖洛定(tolterodine)、普吡維林

(propiverine)、搓普席姆(tropsium)t氯化物、達里吩那新(darifenacin)、梭利吩那新(solifenacin)、鐵米伯林(temiverine)及依普拉搓品(ipratropium)；

- 類大蔴苷；
- 類香草素受體催動劑(例如瑞新非拉素(resinferatoxin))或拮抗劑(例如辣椒氮平(capsazepine))；
- 鎮靜藥，例如苯乙哌啶酮、胺甲丙二酯、安眠酮(methaqualone)及二氯拉吩腙(dichloralphenazone)；
- 解焦慮劑，譬如苯并二氮七圜類，
- 抗抑鬱劑，譬如莫塔札平(mirtazapine)
- 局部藥劑(例如利多卡因、卡伯沙辛(capsacin)及樹脂非洛素(resiniferotoxin))；
- 肌肉鬆弛劑，譬如苯并二氮七圜類、氯苯胺丁酸(baclofen)、異丙安寧(carisoprodol)、氯噚腙(chlorzoxazone)、環苯雜林(cyclobenzaprine)、甲卡巴摩(methocarbamol)及歐弗瑞那定(orphrenadine)；
- 抗組織胺或H_1拮抗劑；
- NMDA受體拮抗劑；
- 5-HT受體催動劑/拮抗劑；
- PDEV抑制劑；
- Tramadol®；
- 膽鹼能(菸鹼酸)止痛劑；
- α-2-δ配位體；
- 前列腺素E2亞型拮抗劑；

- 白三烯素B4拮抗劑；
- 5-脂肪氧化酶抑制劑；及
- 5-HT_3拮抗劑。

可使用此種組合治療及/或預防之鈉通道所媒介疾病與症狀，包括但不限於疼痛，中樞與末梢所媒介，急性、慢性、神經病原性，以及具有有關聯疼痛之其他疾病，及其他中樞神經病症，譬如癲癇、焦慮、抑鬱及兩極疾病；或心血管病症，譬如節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動；神經肌肉病症，譬如不安寧腳部徵候簇與肌肉麻痺或破傷風；抵抗中風、神經損傷及多發性硬化之神經保護；及通道病，譬如肢端紅痛病與家族性直腸疼痛徵候簇。

於本文中使用之"組合"係指一或多種本發明化合物與一或多種其他本發明化合物或一或多種其他治療劑之任何混合物或替換。除非內文另有澄清，否則"組合"可包括同時或相繼地傳輸本發明化合物與一或多種治療劑。除非內文另有澄清，否則"組合"可包括本發明化合物與另一種治療劑之劑型。除非內文另有澄清，否則"組合"可包括本發明化合物與另一種治療劑之投藥途徑。除非內文另有澄清，否則"組合"可包括本發明化合物與另一種治療劑之配方。劑型、投藥途徑及醫藥組合物係包括但不限於本文中所述者。

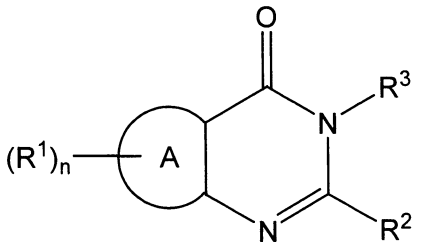
配件套組

本發明亦提供套組，其含有醫藥組合物，其包含一或多種上式化合物。此套組亦包含關於利用該醫藥組合物以調

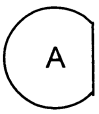
制離子通道活性，治療疼痛，以及如本文中所揭示其他利用性之說明書。商業包裝較佳係含有一或多個單位劑量之醫藥組合物。例如，此種單位劑量可為足供製備靜脈內注射之量。一般熟諳此項技藝者將顯見的是，光線及/或空氣敏感之化合物可能需要特殊包裝及/或調配。例如，可使用對光不透明及/或經密封以免與環境空氣接觸及/或以適當塗層或賦形劑調配之包裝。

本發明化合物之製備

下列反應圖式係說明製造本發明化合物之方法，該化合物意即式(I)化合物：



(I)

其中 

, n, R^1, R^2及R^3均如上文在發明內容中關於式(I)化合物所定義，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，其係被使用於本發明之方法中。

應明瞭的是，於下文說明中，所描繪化學式之取代基及/或變數之組合只有在此種組合會造成安定化合物時才可允許。

熟諳此藝者亦應明瞭的是，在下文所述之方法中，中間化合物之官能基可能必須藉由適當保護基保護。此種官能基包括羥基、胺基、巯基及羧酸。對羥基之適當保護基包

括三烷基矽烷基或二芳基烷基矽烷基(例如第三-丁基二甲基矽烷基、第三-丁基二苯基矽烷基或三甲基矽烷基)、四氫哌喃基、苄基等。對胺基、甲脒基及胍基之適當保護基包括第三-丁氧羰基、苄氧羰基等。對巯基之適當保護基包括-C(O)-R" (其中R"為烷基、芳基或芳烷基)、對-甲氧基苄基、三苯甲基等。對羧酸之適當保護基包括烷基、芳基或芳烷基酯類。

保護基可根據標準技術添加或移除，其係為熟諳此藝者所已知且如本文中所述。

保護基之使用係詳細描述於Green, T.W. 與P.G.M. Wuts, *Greene氏有機合成上之保護基*(2006), 第4版, Wiley中。保護基亦可為聚合體樹脂，譬如Wang樹脂或氯化2-氯基三苯甲烷樹脂。

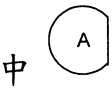
熟諳此藝者亦應明瞭的是，雖然本發明化合物之此種經保護衍生物本身可能未具有藥理學活性，但其可被投予哺乳動物，接著在身體中經生物代謝，以形成具藥理學活性之本發明化合物。此種衍生物可因此被描述為"前體藥物"。本發明化合物之所有前體藥物係被包含在本發明之範圍內。

下列反應圖式係說明製造本發明化合物之方法。應明瞭的是，熟諳此藝者將能夠藉類似方法或藉熟諳此藝者已知之方法製造此等化合物。亦應明瞭的是，熟諳此藝者係能夠以類似如下文所述之方式，利用適當起始成份，並修正合成參數，按需要而定，製造未明確地說明於下文之其他

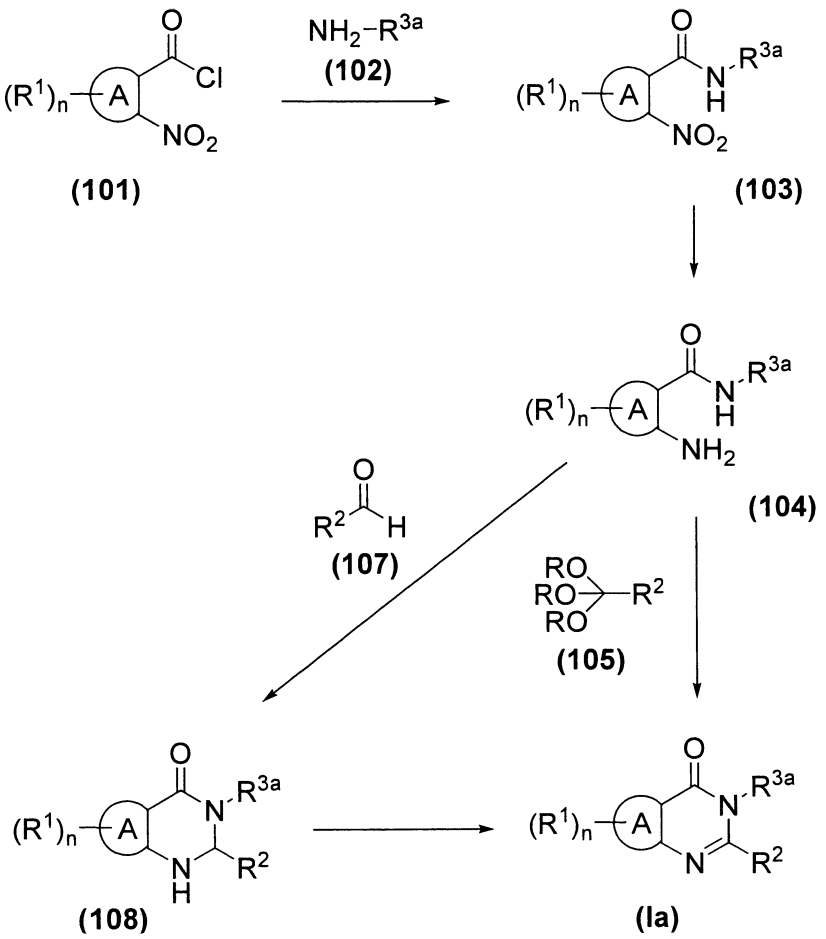
本發明化合物。一般而言，起始成份可得自一些來源，譬如 Sigma Aldrich, Lancaster 合成公司, Maybridge, Matrix Scientific, TCI, 及 FluoroChem USA 等，或根據熟諳此藝者所已知之來源合成(參閱，例如 Smith, M.B. 與 J. March, *高等有機化學：反應、機制及結構*, 第 5 版 (Wiley, 2000 年 12 月)) 或按本文中所述製備。

於下列反應圖式中， , n, R^1, R^2 及 R^3 均如上文在發明內容中關於式(I)化合物所定義，除非另有明確定義。

式(Ia)化合物之製備

式(Ia)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中 R^3 為芳基或雜芳基。式(Ia)化合物可按照下文反應圖式1中所述之一般程序合成，其中  , n, R^1 及 R^2 均如上文在發明內容中關於式(I)化合物所定義，R^{3a} 為如上文關於式(I)化合物中之 R^3 所定義之芳基或雜芳基，且R為烷基：

反應圖式1



式(101)、式(102)、式(105)及式(107)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法或藉由本文中所揭示之方法製備。

一般而言，式(Ia)化合物係如上文在反應圖式1中所述製成，其方式是首先使式(102)胺化合物與式(101)硝基取代之氯化醯化合物，於鹼譬如但不限於三乙胺存在下反應，而得式(103)醯胺化合物。然後，可使式(103)化合物中之硝基還原成其相應之胺基，以產生式(104)化合物，藉由標準還原方法，譬如但不限於鈀催化之氫化作用、亞硫酸氫鈉還原作用、氯化錫(II)還原作用或鋅還原作用。式(104)化合物以式(105)三烷基原酸酯化合物，較佳為三甲基原酸酯，於

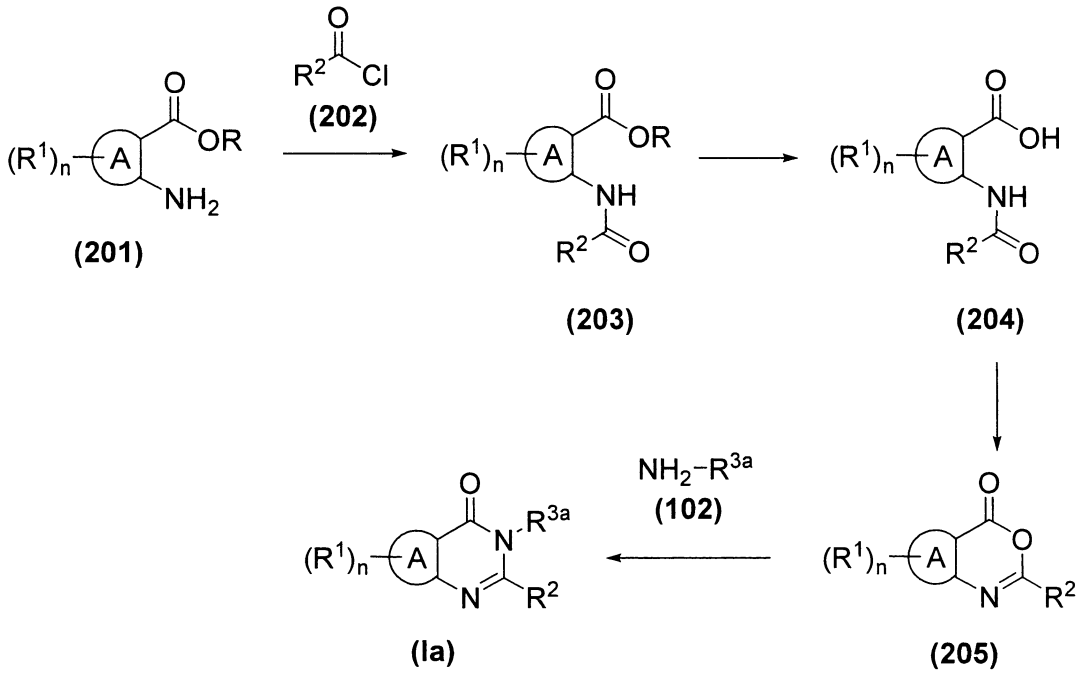
酸譬如但不限於醋酸存在下處理，提供式(Ia)稠合嘧啶酮化合物。

或者，式(104)化合物可以式(107)醛化合物處理，以形成經環化之式(108)化合物。然後，可將式(108)化合物以氧化劑，譬如但不限於2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌處理，而得式(Ia)化合物。

式(Ia)化合物，其中R^{3a}為含氮雜芳基，可進一步以氧化劑，譬如但不限於尿素過氧化氫加成化合物，在溶劑譬如但不限於二氯甲烷中處理，以產生式(Ia)化合物，其中R^{3a}為經氧化之含氮雜芳基，譬如1-氧化吡啶基。

或者，式(Ia)化合物可如下文在反應圖式2中所述製成，其中 (A), n, R, R^1, R^2及R^{3a}均如上文在發明內容中所定義：

反應圖式2



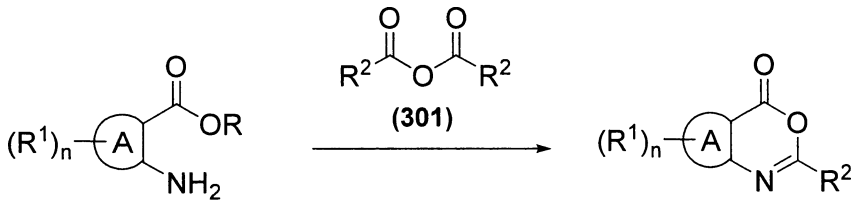
式(201)、式(202)及式(102)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法或藉由本文中所揭示之方法製

備。

一般而言，式(Ia)化合物可藉由上文反應圖式2中所示之方法製成，其方式是首先使式(201)烷胺基酯化合物與式(202)氯化醯化合物，於鹼譬如但不限於三乙胺存在下反應，而得式(203)醯胺化合物。在標準條件下，於皂化作用時，式(203)化合物係被轉化成相應之式(204)酸化合物。於醋酸酐存在下，式(204)化合物係接著在標準條件下被環化，以形成式(205)噁呯酮化合物。式(205)化合物與式(102)胺化合物，在溶劑譬如但不限於吡啶中之反應，係提供式(Ia)化合物。

或者，如上文在反應圖式2中所示之式(205)化合物可藉由下文在反應圖式2A中所述之方法製成，其中 , n, R^1及R^2均如上文在反應圖式2中所述：

反應圖式2A



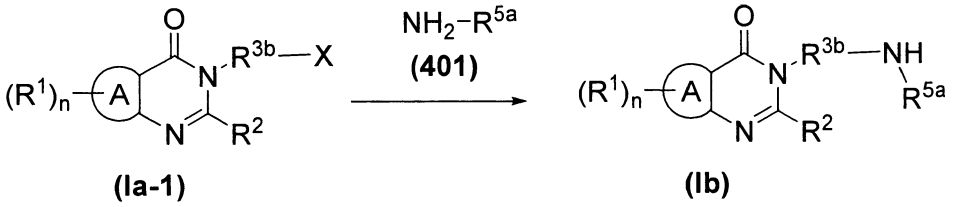
式(201a)與式(301)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法或藉由本文中所揭示之方法製備。

一般而言，式(205)化合物係藉由上文在反應圖式2A中所示之方法製成，其方式是使式(201a)胺基羧酸酯化合物與式(301)酐化合物，在環境溫度與約180℃間之溫度下，於溶劑存在或不存在下反應，以形成式(205)噁呯酮化合物。

式(Ib)化合物之製備

式(Ib)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中R^3為被$-R^{6a}-N(H)R^{5a}$取代之芳基或雜芳基，其中R^{5a}為烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基，且R^{6a}為直接鍵結。式(Ib)化合物可按照下文在反應圖式3中所述之一般程序合成，其中 (A), n, R^1及R^2均如上文在發明內容中關於式(I)化合物所述經定義，R^{3b}為如上文關於式(I)化合物中之R^3所定義之芳基或雜芳基，X為氯基、溴基、碘基或三氟甲烷硫酸鹽，且R^{5a}為烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基：

反應圖式3



式(Ia-1)化合物為如本文所製成之式(Ia)化合物。式(401)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法製備。

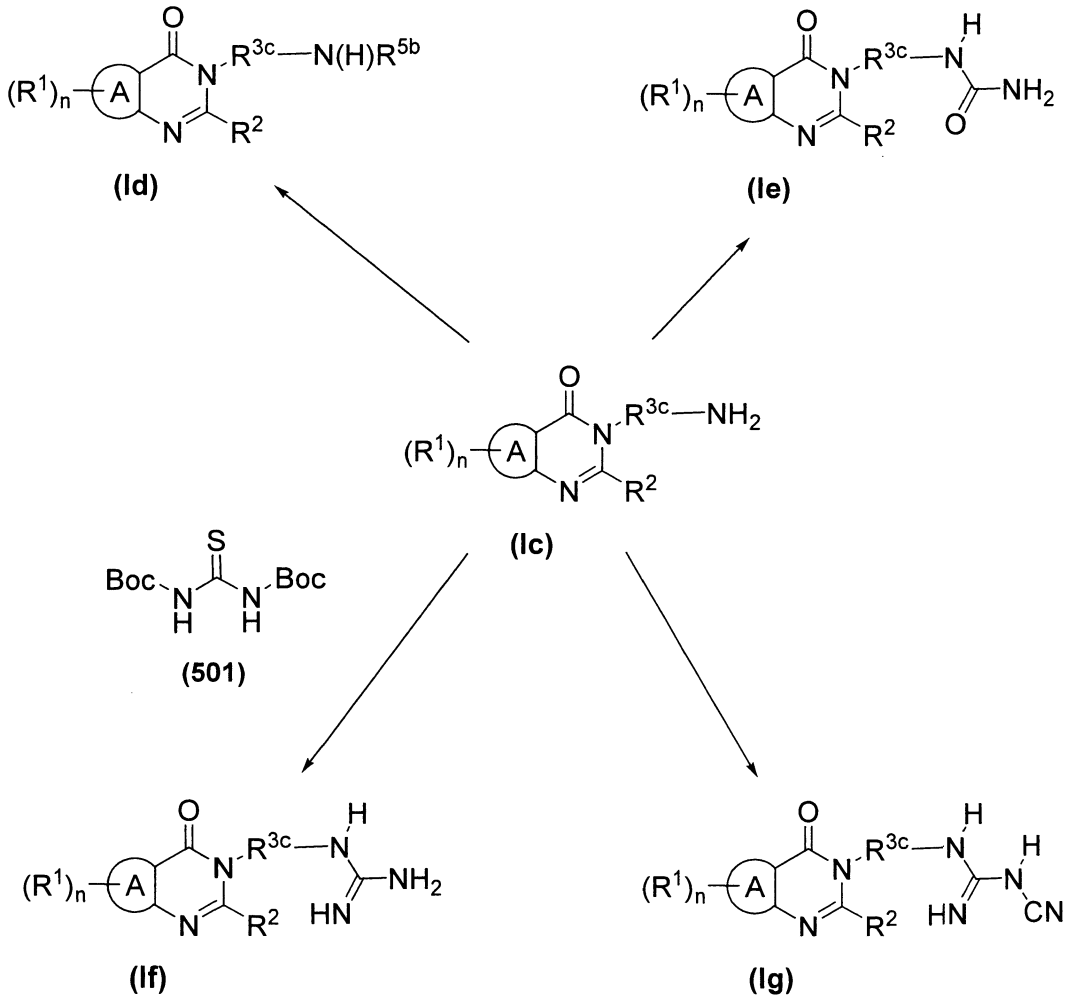
一般而言，式(Ib)化合物係藉由上文在反應圖式3中所示之方法製成，其方式是首先將式(Ia-1)化合物，其中R^{3b}為被氯基、溴基或碘基或被三氟甲烷硫酸鹽取代之芳基或雜芳基環，於標準Buchwald/Hartwig胺化反應條件(參閱Muci, A. R.等人，*現代化學論題*(2002), 219：131)下，以式(401)胺化合物，於鈀觸媒存在下，譬如但不限於肆(三苯膦)鈀(0)或參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)，使用或未使用配位體，譬如但不限

於三苯膦、三(鄰-甲苯基)膦、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵或2-(二-第三-丁基膦基)聯苯，及鹼，譬如但不限於碳酸鈉、碳酸銫或第三-丁醇鈉，在溶劑譬如但不限於二氧陸圜或四氫呋喃中處理，以產生式(Ib)化合物。

式(Id)、式(Ie)、式(If)及式(Ig)化合物之製備

式(Id)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中R^3為被$-R^{6a}-N(H)R^{5b}$取代之芳基或雜芳基，其中R^{5b}為$-C(O)R^4$、$-C(O)OR^4$或$-S(O)_tR^4$，其中t與R^4均如上文在發明內容中所定義，且R^{6a}為直接鍵結。式(Ie)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中R^3為被$-R^{6a}-N(H)C(O)NH_2$取代之芳基或雜芳基，其中R^{6a}為直接鍵結。式(If)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中R^3為被$-R^{6a}-N(H)C(=NH)NH_2$取代之芳基或雜芳基，其中R^{6a}為直接鍵結。式(Ig)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中R^3為被$-R^{6a}-N(H)C(=NH)N(H)CN$取代之芳基或雜芳基，其中R^{6a}為直接鍵結。式(Id)、式(Ie)、式(If)及式(Ig)化合物可按照下文在反應圖式4中所述之一般程序合成，其中A, n, R^1及R^2均如上文在發明內容中關於式(I)化合物所述經定義，R^{3c}為如上文關於式(I)化合物中之R^3所定義之芳基或雜芳基，Boc為第三-丁氧羰基，且R^{5b}為$-C(O)R^4$、$-C(O)OR^4$或$-S(O)_tR^4$：

反應圖式4



式(Ic)化合物可根據本文所述之方法製成。式(501)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法製備。

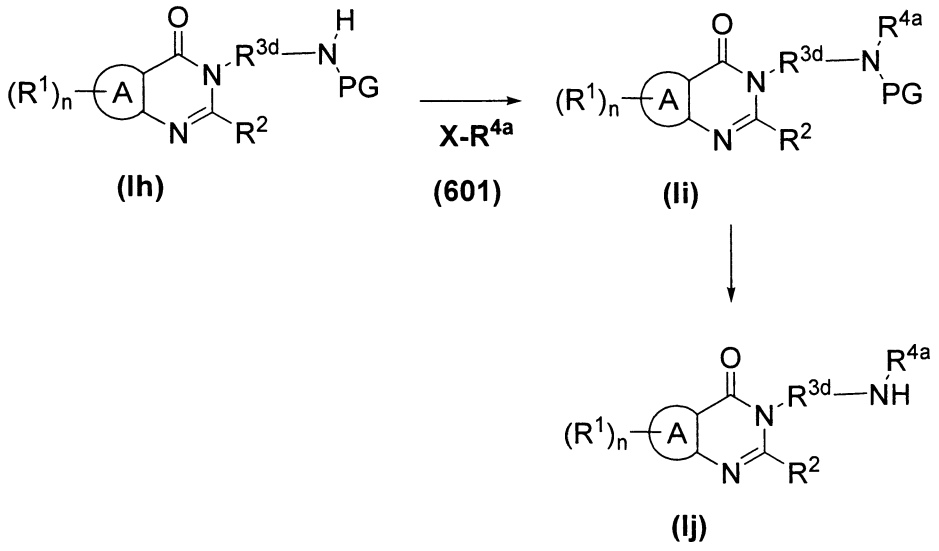
一般而言，如上文在反應圖式4中所述，式(Ic)胺基化合物可以醯基或磺醯基鹵化物試劑，於鹼譬如但不限於三乙胺或二異丙基乙胺存在下處理，以提供式(Id)化合物。或者，式(Ic)胺基化合物與氰酸鉀，於酸譬如但不限於醋酸存在下之反應，產生式(Ie)脲化合物。或者，式(Ic)胺基化合物可與試劑譬如但不限於二醯亞胺基硫基三碳酸O,O-二-第三-丁酯(式(501)化合物)，在標準條件下反應，接著為氮之去除保護，而得式(If)胍化合物。或者，式(Ic)胺基化合物可

與鈉二氰基胺，在酸性媒質中反應，以形成式(Ig)氰胍化合物。

式(Ii)與式(Ij)化合物之製備

式(Ii)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中R^3為被$-R^{6a}-N(R^{4a})PG$取代之芳基或雜芳基，其中R^{4a}為烷基、環烷基烷基、鹵烷基或雜環基烷基，R^{6a}為直接鍵結，且PG為氮保護基。式(Ij)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中R^3為被$-R^{6a}-N(R^{4a})H$取代之芳基或雜芳基，其中R^{4a}為烷基、環烷基烷基、鹵烷基或雜環基烷基，且R^{6a}為直接鍵結。式(Ii)與式(Ij)化合物可按照下文在反應圖式5中所述之一般程序合成，其中 A, n, R^1及R^2均如上文在發明內容中關於式(I)化合物所述經定義，R^{3d}為如上文關於式(I)化合物中之R^3所定義之芳基或雜芳基，X為碘基、溴基或氯基，且R^{4a}為烷基、環烷基烷基、鹵烷基或雜環基烷基：

反應圖式5



式(Ih)化合物可根據本文中所述之方法，或藉熟諳此藝者

已知之方法製成。式(601)化合物係為市購可得，或可根據熟諳此藝者已知之方法製成。

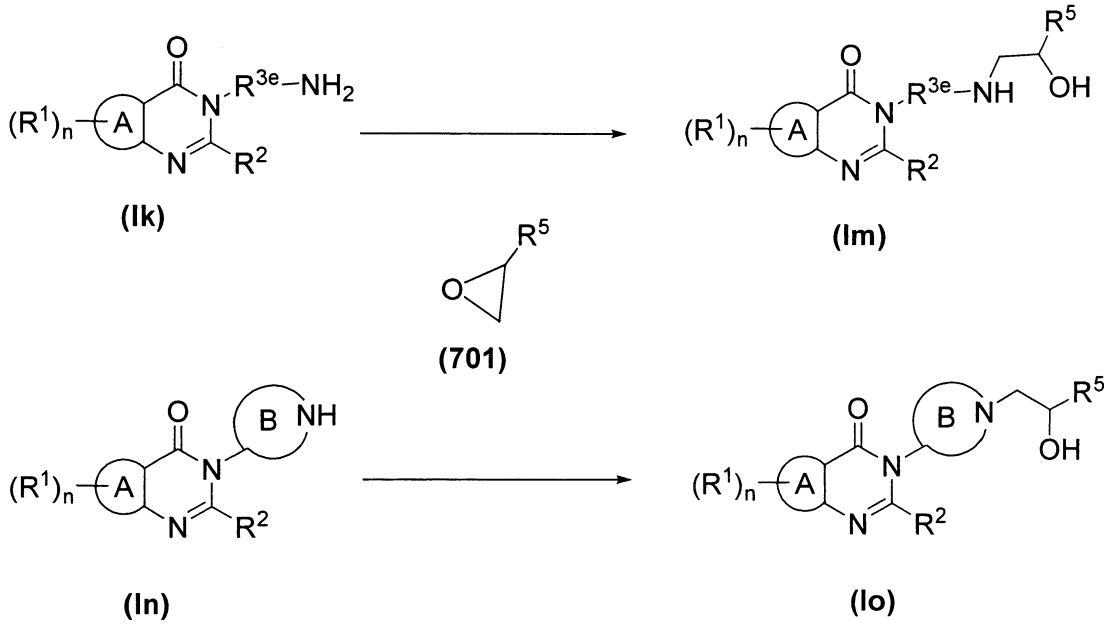
一般而言，如上文在反應圖式5中所述，式(Ih)經保護胺基化合物可以強鹼，譬如但不限於氫化鈉，在非質子性溶劑，譬如但不限於四氫呋喃或N,N-二甲基甲醯胺中處理，以形成中間物陰離子，其可與式(601)親電子性化合物反應，以形成式(Ii)化合物。式(Ii)化合物在標準條件下之去除保護，以移除保護基，係提供式(Ij)胺基化合物。

式(Im)與式(Io)化合物之製備

式(Im)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中R^3為被$-R^{6a}-N(H)-R^{6b}-OR^5$取代之芳基或雜芳基，其中R^5係如上文在發明內容中所述，R^{6a}為直接鍵結，且R^{6b}為被$-OR^{14}$取代之次烷基鏈，其中R^{14}為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。式(Io)化合物為如上文在發明內容中所提出之式(I)化合物，其中R^3為含氮雜環基，其中氮係被$-R^{6b}-OR^5$取代，其中R^5係如上文在發明內容中所述，且R^{6b}為被$-OR^{14}$取代之次烷基鏈，其中R^{14}為氫、烷基、鹵烷基、環烷基、環烷基烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或雜芳烷基。式(Im)與式(Io)化合物可按照下文在反應圖式6中所述之一般程序合成，其中 A, n, R^1, R^2及R^5均如上文在發明內容中關於式(I)化合物所述經定義，R^{3e}為如上文關於式(I)化合物中之R^3所定義之芳基或雜芳基，

且 表示含氮雜環基：

反應圖式6



式(Ik)與式(In)化合物可藉由本文中所述之方法製成。式(701)化合物係為市購可得。

一般而言，式(Ik)胺基化合物或式(In)化合物以式(701)環氧基化合物，在醇性溶劑譬如但不限於異丙醇中之處理，係個別提供式(Im)化合物與式(Io)化合物。

所有本發明化合物，其係以自由態鹼或酸形式存在，可經由以適當無機或有機鹼或酸之處理，藉由熟諳此藝者已知之方法，而被轉化成其藥學上可接受之鹽。此處所製成化合物之鹽可藉由熟諳此藝者已知之標準技術，被轉化成其自由態鹼或酸。

【實施方式】

下述製備，其係針對製備本發明化合物中所使用中間物之製備，及下述實例，其係針對本發明化合物之製備，係被提供作為一項指引，以幫助本發明之實施，並不意欲作

為對本發明範圍之限制。

製備1

2-胺基-N-(4-甲氧苯基)苯甲醯胺之合成

A. N-(4-甲氧苯基)-2-硝基苯甲醯胺之合成

將2-氯化硝基苯甲醯(2.52克，12.2毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)中之溶液，於0℃下，慢慢添加至對-甲氧基苯胺(1.5克，12.2毫莫耳)、三乙胺(3.4毫升，24.4毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(15毫升)中之冰冷溶液內。將混合物於0℃下攪拌一小時，並倒入水(300毫升)中。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取此懸浮液。將合併之有機層以飽和碳酸鈉溶液與水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液，獲得N-(4-甲氧苯基)-2-硝基苯甲醯胺(3.1克，94%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77-7.39 (m, 6H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

B. 2-胺基-N-(4-甲氧苯基)苯甲醯胺之合成

N-(4-甲氧苯基)-2-硝基苯甲醯胺(3.1克，11.4毫莫耳)在甲醇(150毫升)中之懸浮液係經由使氮起泡經過一小時而被脫氣，然後添加Pd/C (10%，0.6克，0.57毫莫耳)。連接氫氣瓶，並將反應混合物於環境溫度下攪拌十六小時。使混合物經過矽藻土墊過濾，在真空中濃縮濾液。使殘留物自醋酸乙酯與己烷再結晶，而得2-胺基-N-(4-甲氧苯基)苯甲醯胺(2.11克，76.5%)，為褐色固體：熔點115-118℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (br, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.27-7.19 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.73-6.65 (m, 2H), 5.67-5.32 (br, 2H), 3.80 (s, 3H)；^{13}C NMR (75

MHz, $CDCl_3$) δ 167.9, 157.1, 149.4, 133.1, 131.2, 127.5, 123.0, 117.9, 117.2, 116.7, 114.7, 56.0.

製備2

2-丁基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮之合成

將鄰胺基苯甲酸(10.0克，73.0毫莫耳)與戊酸酐(37.0毫升，173毫莫耳)混合，並於130℃下回流三小時。在高真空下移除過量戊酸酐，而得2-丁基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮(11.0克，74%)，為油性產物：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.14 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

製備3

2-胺基-N-(4-胺甲醯基苯基)苯甲醯胺之合成

A. N-(4-胺甲醯基苯基)-2-硝基苯甲醯胺之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-胺基苯甲醯胺置換對-甲氧基苯胺，獲得N-(4-胺甲醯基苯基)-2-硝基苯甲醯胺(72%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 286.2 (M + 1).

B. 2-胺基-N-(4-胺甲醯基苯基)苯甲醯胺之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用N-(4-胺甲醯基苯基)-2-硝基苯甲醯胺置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得2-胺基-N-(4-胺甲醯基苯基)苯甲醯胺(82%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.91-7.76 (m, 4H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H).

製備4

5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

A. 5-硝基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

於5-硝基吲哚啉(0.50克，3.0毫莫耳)與二碳酸二-第三-丁酯(0.97克，4.4毫莫耳)在無水四氫呋喃(10毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加4-二甲胺基吡啶(0.054克，0.44毫莫耳)。將反應混合物於60℃下攪拌三小時。慢慢添加水，以使反應淬滅。將反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉溶液(100毫升)中。以醋酸乙酯(3 x 30毫升)萃取混合物。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液，獲得5-硝基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(0.77克，98%)，為褐色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.94-7.50 (br, 1H), 4.06 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H).

B. 5-胺基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-硝基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得5-胺基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(100%)：MS (ES+) m/z 235.2 (M + 1).

C. 5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-胺基-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換對-甲氧

基苯胺，獲得5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(100%)：MS (ES+) m/z 384.2 (M + 1).

D. 5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基-苯甲醯胺，獲得5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(90%)：MS (ES+) m/z 354.2 (M + 1).

製備5

2-胺基-N-(4-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺之合成

A. 2-硝基-N-(4-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用對胺基苯磺醯胺置換對-甲氧基苯胺，於管柱層析純化後，獲得2-硝基-N-(4-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺(10%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 322.2 (M + 1).

B. 2-胺基-N-(4-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-硝基-N-(4-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，於管柱層析純化後，獲得2-胺基-N-(4-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺(47%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 292.2 (M + 1).

製備6

4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯甲酸甲酯之合成

A. 4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苯甲酸甲酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-胺基苯甲酸甲酯置換對-甲氧基苯胺，獲得4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苯甲酸甲酯(90%)：MS (ES+) m/z 301.1 (M + 1).

B. 4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯甲酸甲酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苯甲酸甲酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯甲酸甲酯(50%)：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 2H), 5.50 (br, 2H), 3.89 (s, 3H).

製備7

5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

A. 5-硝基-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-硝基-1H-吲哚置換5-硝基吲哚啉，獲得5-硝基-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(98%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28-8.15 (m, 2H), 7.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H).

B. 5-胺基-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-硝基-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，並縮短反應時間至五分鐘，獲得5-胺基-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(93%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 1.64 (s, 9H).

C. 5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-胺基-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換對-甲氧基苯胺，獲得5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(61%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70-7.51 (m, 4H), 7.27 (dd, 7.50 (d, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H).

D. 5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，並縮短反應時間至五分鐘，獲得5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(85%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 2H), 6.53 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 1.66 (s, 9H).

製備8

(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

A. (4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯之

合成

按照製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-胺基苯基)胺基甲酸第三-丁酯置換對-甲氧基苯胺，於自醋酸乙酯與己烷再結晶後，獲得(4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯(66%)：MS (ES+) m/z 358.1 (M + 1).

B. (4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基-苯甲醯胺，於自醋酸乙酯與己烷再結晶後，獲得(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯(52%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.66-7.54 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 1.49 (s, 9H)；MS (ES+) m/z 328.1 (M + 1).

製備9

2-胺基-N-(4-溴苯基)苯甲醯胺之合成

A. N-(4-溴苯基)-2-硝基苯甲醯胺之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-溴基苯胺置換對-甲氧基苯胺，獲得N-(4-溴苯基)-2-硝基苯甲醯胺(96%)：TLC (醋酸乙酯/己烷，1/1.5 v/v) R_f= 0.3.

B. 2-胺基-N-(4-溴苯基)苯甲醯胺之合成

於N-(4-溴苯基)-2-硝基苯甲醯胺(0.92克，2.88毫莫耳)在甲醇(50毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下，添加氯化

錫(II)二水合物(3.3克，14.4毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌過夜，然後倒入水(150毫升)中。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取此懸浮液。將合併之有機層以飽和碳酸鈉溶液與水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。自醋酸乙酯/己烷再結晶，獲得2-胺基-N-(4-溴苯基)苯甲醯胺(0.29克，35%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 5H), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 2H), 5.48 (br, 2H).

製備10

2-胺基-N-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)苯甲醯胺之合成

A. 2-硝基-N-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)苯甲醯胺之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-胺基-1H-苯并咪唑-2-硫醇置換對-甲氧基苯胺，獲得2-硝基-N-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)苯甲醯胺(100%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 2H), 10.74 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H)；MS (ES+) m/z 315.0 (M + 1).

B. 2-胺基-N-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)苯甲醯胺之合成

按照如製備9B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-硝基-N-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)苯甲醯胺置換N-(4-溴苯基)-2-硝基-苯甲醯胺，獲得2-胺基-N-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)苯甲醯胺(27%)：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H).

製備 11

2-胺基-N-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)苯甲醯胺之合成

A. 6-胺基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-硝基苯并噁唑-2(3H)-酮置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得6-胺基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮(87%)：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H).

B. 2-硝基-N-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)苯甲醯胺之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用6-胺基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮置換對-甲氧基苯胺，獲得2-硝基-N-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)苯甲醯胺(44%)：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.19-8.14 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

C. 2-胺基-N-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)苯甲醯胺之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-硝基-N-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)苯甲醯胺置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，自醋酸乙酯/己烷藉再結晶獲得2-胺基-N-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)苯甲醯胺(82%)：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J =

8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (td, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H).

製備 12

5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯之合成

A. 5-硝基-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-硝基苯并三唑置換5-硝基吲哚啉，自醋酸乙酯/己烷藉再結晶獲得5-硝基-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯(26%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04-9.00 (m, 1H), 8.52 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.76 (s, 9H).

B. 5-胺基-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-硝基-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，並縮短反應時間至二十分鐘，獲得5-胺基-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯(96%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 1.69 (s, 9H).

C. 5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-胺基-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯置換對-甲氧基苯胺，於管柱層析純化後，獲得5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯(42%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz,

1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 1.71 (s, 9H).

D. 5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，於自醋酸乙酯/己烷再結晶後，獲得5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯(56%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.14-7.98 (m, 2H), 7.55-7.38 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 6.79-6.66 (m, 2H), 5.56 (br, 2H), 1.76 (s, 9H).

製備13

5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯之合成

A. 5-硝基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-硝基吲唑置換5-硝基吲哚啉，獲得5-硝基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯(99%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70-8.67 (m, 1H), 8.44-8.38 (m, 1H), 8.35-8.29 (m, 2H), 1.73 (s, 9H).

B. 5-胺基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-硝基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得5-胺基-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯(88%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.82 (m, 2H), 6.90-6.78 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.63 (s, 9H).

C. 5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-胺基-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換對-甲氧基苯胺，獲得5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(81%)：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.37-8.33 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 3H), 1.76 (s, 9H).

D. 5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(95%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22-8.01 (m, 4H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 1H), 6.74-6.63 (m, 2H), 1.70 (s, 9H).

製備14

2-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮之合成

將鄰胺基苯甲酸(1.8克，13.1毫莫耳)與醋酸酐(20毫升，過量)混合，並於130℃下回流3小時。在高真空下移除過量醋酸酐，而得2-甲基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮(2.1克，100%)，為油性產物：TLC(醋酸乙酯/己烷，1/2 v/v) R_f= 0.3.

製備15

2-戊基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮之合成

將鄰胺基苯甲酸(1.0克，7.3毫莫耳)與己酸酐(4毫升，14.3毫莫耳)混合，並於130℃下回流3小時。在高真空下移除過量己酸酐，而得2-戊基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮(1.58克，100%)，為油性產物：TLC(醋酸乙酯/己烷，1/3 v/v) R_f= 0.7.

製備16

(2-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

A. (2-硝基苯基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-硝基苯胺置換5-硝基吲哚啉，獲得(2-硝基苯基)胺基甲酸第三-丁酯(44%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.64 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.06 (td, J = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

B. (2-胺基苯基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(2-硝基苯基)胺基甲酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得(2-胺基苯基)胺基甲酸第三-丁酯(87%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.20 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.83-6.69 (m, 2H), 6.28 (br, 1H), 3.46 (br, 2H), 1.49 (s, 9H).

C. (2-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(2-胺基苯基)胺基甲酸第三-丁酯置換對-甲氧基苯胺，獲得(2-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯(82%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz,

1H), 7.71-7.54 (m, 4H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 1.43 (s, 9H).

D. (2-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(2-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得(2-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯(94%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 4H), 6.77 (s, 1H), 6.71-6.61 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

製備17

(5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

A. (5-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-硝基吡啶-2-胺置換5-硝基吲哚啉，獲得(5-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯(46%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (s, 1H), 6.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H).

B. (5-胺基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(5-硝基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得(5-胺基吡啶-2-基)胺基甲酸第三

-丁酯 (89%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

C. (5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(5-胺基吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯置換對-甲氧基苯胺，獲得(5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯 (89%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.66-7.57 (m, 3H), 1.57 (s, 9H).

D. (5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(5-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得(5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯 (95%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44-8.39 (m, 1H), 7.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.24 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.73-6.65 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

製備18

(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

A. (4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-胺基苄基)胺基甲酸第三-丁酯置換對-甲氧基苯胺，獲得(4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯(47%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.66-7.49 (m, 5H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.84 (br, 1H), 4.27 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

B. (4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基-苯甲醯胺，獲得(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯(68%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.31-7.20 (m, 3H), 6.75-6.65 (m, 2H), 5.48 (br, 2H), 4.82 (br, 1H), 4.27 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

製備19

[4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

A. [4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-硝基-2-(三氟甲基)苯胺置換5-硝基吲哚啉，獲得[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(27%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 9.1, 2,3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 1.54 (s, 9H).

B. [4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-硝基-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(84%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91-6.78 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 1.48 (s, 9H).

C. [4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換對-甲氧基苯胺，獲得[4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(75%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77-7.60 (m, 3H), 7.57-7.40 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 1.42 (s, 9H).

D. [4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得[4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(79%)：MS (ES+) m/z 396.3 (M + 1).

製備20

[4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

A. [4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備4A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-硝基-3-(三氟甲基)苯胺置換5-硝基吲哚啉，獲得[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(81%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1, 2,3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 1.52 (s, 9H).

B. [4-胺基-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得[4-胺基-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(66%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 6.76-6.64 (m, 1H), 6.29 (br, 1H), 1.49 (s, 9H).

C. [4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-胺基-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換對-甲氧基苯胺，獲得[4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(16%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 1.49 (s, 9H).

D. [4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲

酸第三-丁酯置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，獲得[4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(72%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 1H), 6.76-6.62 (m, 3H), 1.51 (s, 9H).

製備21

(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

A. (4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

於氯化2-硝基苯甲醯(0.38克，2.05毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中之溶液內，在環境溫度下，慢慢添加4-胺基環己基胺基甲酸第三-丁酯(0.43克，2.00毫莫耳)與三乙胺(0.31毫升，2.20毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌十六小時，接著添加二氯甲烷(100毫升)。將混合物以1M檸檬酸溶液、飽和碳酸鈉溶液及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液，獲得(4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯(0.30克，41%)，為白色固體：MS (ES+) m/z 364.2 (M + 1).

B. (4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯之合成

使(4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯(0.300克，0.826毫莫耳)在甲醇(20毫升)中之溶液，於1大氣壓下，使用10% Pd/C (0.100克)作為觸媒，在環境溫度下接受氫化作用十六小時。經過矽藻土過濾混合物，並使濾液蒸

發至乾涸。使殘留物接受管柱層析(在己烷中之50%醋酸乙酯)，獲得(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯(0.100克，36%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 334.2 (M + 1).

製備22

2-丁基-4H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁嗪-4-酮之合成

A. 3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸甲酯之合成

於3-胺基噻吩-2-羧酸甲酯(3.93克，25毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中之溶液內，在0℃下逐滴添加二異丙基乙胺(5.23毫升，30毫莫耳)與氯化戊醯(3.03毫升，25.5毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌十六小時，並添加二氯甲烷(100毫升)。藉由1N鹽酸溶液、飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌混合物。使有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸，獲得3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸甲酯(6.00克，99%)，為黃色油性產物：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 242.1 (M + 1).

B. 3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸之合成

於3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸甲酯(6.00克，25毫莫耳)在甲醇(50毫升)中之溶液內，添加氫氧化鈉溶液(2N，12.5毫升，25毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌16小時。使混合物在真空中濃縮至乾涸。使殘留物溶於水中，並添加濃鹽酸，直到pH < 2為止。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取混合物。濃縮合併之有機層，獲得3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸(5.65

克，99%)，為淡黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；MS (ES-) m/z 226.0 (M-1).

C. 2-丁基-4H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁嗪-4-酮之合成

使3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸(5.65克，24.8毫莫耳)與醋酸酐(20毫升)之混合物回流2小時。使反應混合物在真空中濃縮至乾涸，獲得2-丁基-4H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁嗪-4-酮(5.20克，99%)，為淡黃色油：MS (ES+) m/z 210.1 (M + 1).

製備23

2-丁基-4H-噻吩并[2,3-d][1,3]噁嗪-4-酮之合成

A. 2-(戊醯基胺基)噻吩-3-羧酸甲酯之合成

按照如製備22A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-胺基噻吩-3-羧酸甲酯置換3-胺基噻吩-2-羧酸酯，獲得2-(戊醯基胺基)噻吩-3-羧酸甲酯(90%)，為淡黃色液體：MS (ES+) m/z 242.1 (M + 1).

B. 2-(戊醯基胺基)噻吩-3-羧酸之合成

按照如製備22B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(戊醯基胺基)噻吩-3-羧酸甲酯置換3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸甲酯，獲得2-(戊醯基胺基)噻吩-3-羧酸(90%)，為淡褐色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.76 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；MS (ES-) m/z 226.1 (M-1).

C. 2-丁基-4H-噻吩并[2,3-d][1,3]噁唑-4-酮之合成

按照如製備22C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-(戊醯基胺基)噻吩-3-羧酸置換3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸，獲得2-丁基-4H-噻吩并[2,3-d][1,3]噁唑-4-酮(75%)，為淡褐色液體：MS (ES+) m/z 210.1 (M + 1).

製備24

2-丁基-7-甲基-4H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁唑-4-酮之合成

A. 4-甲基-3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸甲酯之合成

按照如製備22A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用3-胺基-4-甲基噻吩-2-羧酸甲酯置換3-胺基噻吩-2-羧酸酯，獲得4-甲基-3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸甲酯(80%)，為淡黃色液體：MS (ES+) m/z 256.1 (M + 1).

B. 4-甲基-3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸之合成

按照如製備22B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基-3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸甲酯置換3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸甲酯，獲得4-甲基-3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸(65%)，為淡黃色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；MS (ES-) m/z 240.1 (M-1).

C. 2-丁基-7-甲基-4H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁唑-4-酮之合成

按照如製備22C中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-甲基-3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸置換3-(戊醯基胺基)噻吩-2-羧酸，獲得2-丁基-7-甲基-4H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁唑-4-酮(99%)，為淡黃色液體：MS (ES+) m/z 224.1 (M + 1).

製備25

4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成

A. 4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備21A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換4-胺基環己基胺基甲酸第三-丁酯，獲得4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(93%)，為淡黃色液體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70-7.45 (m, 3H), 5.88-5.70 (m, 1H), 4.18-3.97 (m, 3H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 11H)；MS (ES+) m/z 350.1 (M + 1).

B. 4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成

按照如製備21B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換(4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯，獲得4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(94%)，為淡黃色固體：MS (ES+) m/z 320.2 (M + 1).

製備26

3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-苯基-2,3-二氫喹唑啉-4(1H)-酮之合成

A. N-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-硝基苯甲醯胺之合成

按照如製備21A中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-嗎福啉基苯胺置換4-胺基環己基胺基甲酸第三-丁酯，獲得N-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-硝基苯甲醯胺(47%)，為無色固

體：^{1}H NMR (300 MHz, 丙酮-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.84-7.67 (m, 3H), 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.09 (t, J = 4.8 Hz, 4H)；MS (ES+) m/z 328.3 (M + 1).

B. 2-胺基-N-(4-嗎福啉-4-基苯基)苯甲醯胺之合成

按照製備21B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用N-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-硝基苯甲醯胺置換(4-{[(2-硝基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-胺基-N-(4-嗎福啉-4-基苯基)苯甲醯胺(59%)，為灰色固體：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.77 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.14 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 6.53 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 4.5 Hz, 4H)；MS (ES+) m/z 320.2 (M + 23).

C. 3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-苯基-2,3-二氫喹唑啉-4(1H)-酮之合成

於2-胺基-N-(4-嗎福啉-4-基苯基)苯甲醯胺(0.20克，0.67毫莫耳)在甲苯(5毫升)中之溶液內，添加苯甲醛(75毫升，0.74毫莫耳)。將所形成之混合物加熱至回流，歷經十八小時。在冷卻至環境溫度後，添加己烷，以產生沉澱作用。過濾混合物，而得3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-苯基-2,3-二氫喹唑啉-4(1H)-酮(0.16克，63%)，為灰色固體；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.99 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.28-7.28 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.88-6.78 (m, 3H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.83 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.10 (t,

J = 4.5 Hz, 4H).

製備27

2-(4-溴苯基)-3-丁基-2,3-二氫喹唑啉-4(1H)-酮之合成

A. N-丁基-2-硝基苯甲醯胺之合成

將氯化2-硝基-苯甲醯(2.88克，14.0毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)中之溶液慢慢添加至丁胺(2.77毫升，28.0毫莫耳)、三乙胺(2.95毫升，21.0毫莫耳)及二氯甲烷(80毫升)之冰冷攪拌混合物中。將混合物於0℃下攪拌一小時，然後倒入水(300毫升)中。以二氯甲烷(3 x 50毫升)萃取所形成之懸浮液。將合併之有機層以飽和碳酸鈉溶液與水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液，獲得N-丁基-2-硝基苯甲醯胺(3.1克，100%)，為蠟狀固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 5.87-5.74 (s br, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

B. 2-胺基-N-丁基苯甲醯胺之合成

N-丁基-2-硝基苯甲醯胺(3.1克，14.0毫莫耳)在甲醇(100毫升)中之懸浮液係經由使氮起泡經過一小時而被脫氣，然後添加Pd/C (10%，0.74克，1.4毫莫耳)。接著連接氫氣瓶，並將反應混合物於環境溫度下攪拌十六小時。經過矽藻土墊過濾混合物，使濾液在真空中濃縮至乾涸，獲得2-胺基-N-丁基苯甲醯胺(2.6克，100%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.74-6.61 (m, 2H), 6.11-5.93 (s br, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 2H), 0.94 (t,

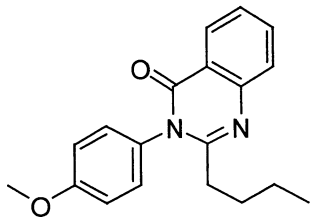
J = 7.3 Hz, 3H).

C. 2-(4-溴苯基)-3-丁基-2,3-二氫喹唑啉-4(1H)-酮之合成

於2-胺基-N-丁基苯甲醯胺(0.20克，1.0毫莫耳)在乙醇(18毫升)中之經攪拌溶液內，添加氫氧化鈉溶液(10%，3.0毫升)，接著添加4-溴基苯甲醛。使混合物回流一小時。添加水(50毫升)。以醋酸乙酯(3 x 30毫升)萃取混合物。將合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/5)，獲得2-(4-溴苯基)-3-丁基-2,3-二氫喹唑啉-4(1H)-酮(0.22克，62%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.84 (td, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 359.0 (M + 1), 357.1 (M-1).

實例1

2-丁基-3-(4-甲氧苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

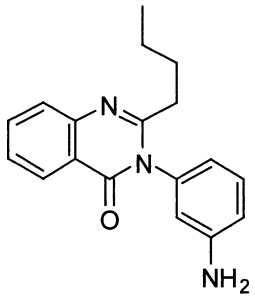


於2-胺基-N-(4-甲氧苯基)苯甲醯胺(1.00克，4.10毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(35毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加原戊酸三甲酯(5.7毫升，過量)與醋酸(8.0毫升，過量)。將反應混合物於85℃下攪拌十六小時，並倒入水(300毫升)中。以醋酸乙酯(3 x 70毫升)萃取此懸浮液。將合併之有機

層以飽和碳酸鈉溶液與水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/5)，獲得2-丁基-3-(4-甲氧苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(1.11克，88%)，為無色固體：熔點107-109℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.30-1.18 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.7, 159.8, 157.6, 147.5, 134.3, 129.8, 129.2, 127.0, 126.9, 126.4, 120.7, 115.0, 55.5, 35.5, 29.2, 22.3, 13.6；MS (ES+) m/z 309.2 (M + 1).

實例2

3-(3-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

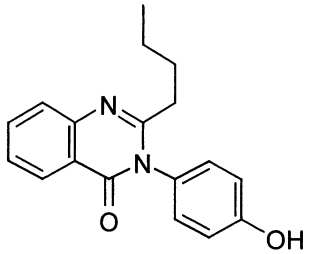


使2-丁基-4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮(0.50克，2.46毫莫耳)、1,3-苯二胺(0.28克，2.58毫莫耳)在吡啶(5.0毫升)中之混合物於110℃下回流六小時。在真空中移除吡啶。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/2)，獲得3-(3-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(0.21克，28%)，為無色固體：熔點151-153℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 2H), 7.42 (td, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78-6.72 (m, 1H), 6.61-6.55 (m, 1H), 6.53-6.49 (m, 1H), 4.05-3.61 (br, 2H), 2.47 (t, J =

7.6 Hz, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.33-1.18 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 157.8, 148.4, 147.9, 138.6, 134.8, 130.9, 127.4, 127.3, 126.8, 121.1, 118.2, 116.2, 114.9, 35.6, 29.8, 22.7, 14.1；MS (ES+) m/z 294.1 (M + 1).

實例3

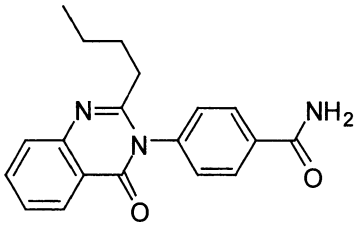
2-丁基-3-(4-羥苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-胺基-N-(4-羥基-苯基)-苯甲醯胺置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得2-丁基-3-(4-羥苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(79%)，為無色固體：熔點162-163℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 2H), 2.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.3, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.1, 158.3, 157.7, 148.0, 135.2, 129.2, 128.9, 127.38, 127.35, 127.1, 120.7, 117.7, 35.8, 29.7, 22.7, 14.0；MS (ES+) m/z 295.1 (M + 1).

實例4

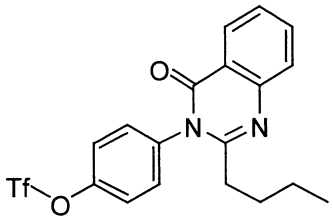
4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲醯胺之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-胺基-N-(4-胺甲醯基苯基)苯甲醯胺置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲醯胺(53%)，為無色固體：熔點215-217℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.40-5.50 (br, 2H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.3, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.6, 162.8, 156.8, 147.8, 141.0, 135.2, 134.8, 129.4, 129.3, 127.5, 127.3, 127.2, 120.9, 35.9, 29.5, 22.7, 14.1；MS (ES+) m/z 322.1 (M + 1).

實例5

三氟甲烷磺酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯之合成

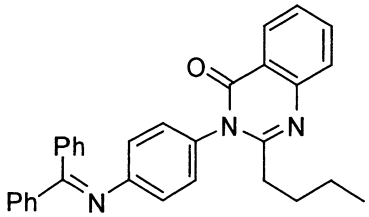


於2-丁基-3-(4-羥苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.16克，0.54毫莫耳)與三乙胺(1.0毫升，過量)在無水二氯甲烷(10毫升)中之經攪拌溶液內，在0℃下慢慢添加三氟甲烷磺酸酐(0.11毫升，0.65毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌十六小時，以水使反應淬滅。以二氯甲烷(3 x 30毫升)萃取混合物。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/5)，獲得三氟甲烷磺酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯(0.21克，91%)，為無色固體：熔點104-105℃；^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 8.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79-7.65 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.30-1.17 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.3, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.7, 156.5, 149.9, 147.7, 137.7, 135.2, 131.0, 127.5, 127.3, 127.2, 123.2, 120.8, 35.9, 29.4, 22.6, 13.9； MS (ES+) m/z 427.0 (M + 1).

實例 6

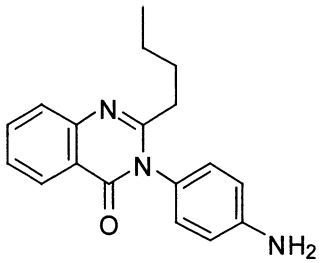
2-丁基-3-{4-[(二苯亞甲基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮之合成



使三氟甲烷磺酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯(100毫克，0.23毫莫耳)、二苯甲酮亞胺(79.6微升，0.46毫莫耳)在甲苯(10毫升)中之混合物以氮起泡一小時，接著添加醋酸鈀(5.2毫克，0.023毫莫耳)與碳酸銫(151毫克，0.46毫莫耳)。使混合物以氮再起泡二十分鐘，並於110℃下攪拌二十小時。添加水，以使反應淬滅。以醋酸乙酯(3 x 30毫升)萃取混合物。將合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/10)，獲得2-丁基-3-{4-[(二苯亞甲基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮(98毫克，93%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.80-7.63 (m, 4H), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.30-1.17 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

實例7

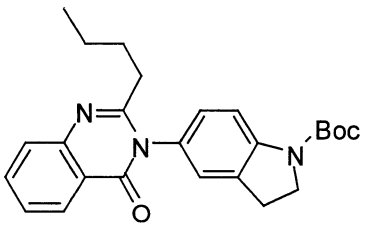
3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



於2-丁基-3-{4-[(二苯亞甲基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮(77毫克，0.17毫莫耳)在四氫呋喃(15毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下慢慢添加鹽酸(2N，5毫升)。將混合物於環境溫度下攪拌兩小時，並倒入鹽酸(1N，60毫升)中。以己烷/醋酸乙酯之混合溶劑(20/1，20毫升)萃取混合物。分離水層，且藉由緩慢添加固態碳酸氫鈉中和，直到pH值約7為止。以醋酸乙酯(3 x 30毫升)萃取混合物。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/10)，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(34毫克，68%)，為無色固體：熔點130-132℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.17-3.55 (br, 2H), 2.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.31-1.16 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.3, 158.5, 147.9, 147.5, 134.7, 129.3, 127.9, 127.4, 127.2, 126.7, 121.1, 116.1, 36.0, 29.8, 22.8, 14.1；MS (ES+) m/z 294.2 (M + 1).

實例8

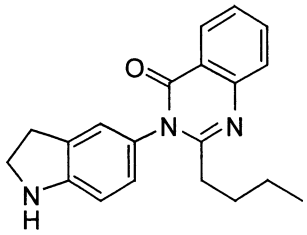
5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(82%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 8.06-7.83 (br, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.39 (ddd, J = 1.5, 8.2, 8.2 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 4.02 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.50 (m, 11H), 1.30-1.17 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.1, 157.9, 152.7, 147.8, 134.7, 131.4, 127.6, 127.3, 127.2, 126.7, 120.9, 115.6, 48.2, 35.8, 29.6, 28.7, 22.6, 14.1；MS (ES+) m/z 420.1 (M + 1).

實例9

2-丁基-3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

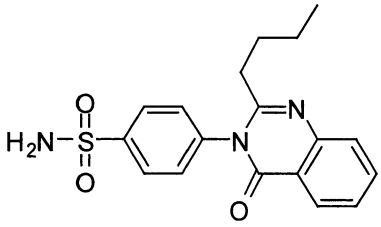


於5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(80毫克，0.19毫莫耳)在二氯甲烷(7.0毫升)中之經攪拌溶液內，在環境溫度下添加三氟醋酸(1.5毫升，過量)。將混合物於環境溫度下攪拌十六小時。使混合物在真空中濃縮至乾涸，使殘留物溶於醋酸乙酯(50毫升)中。將

混合物以飽和碳酸鈉溶液與水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/2)，獲得2-丁基-3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮(45毫克，74%)，為無色固體：熔點169-170℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.40 (ddd, J = 1.5, 8.2, 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 2.0, 7.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.38-3.24 (br, 1H), 3.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 158.7, 152.6, 147.9, 134.6, 131.1, 127.9, 127.4, 127.2, 126.6, 124.6, 121.1, 109.71, 109.70, 47.9, 35.9, 29.9, 29.7, 22.7, 14.1；MS (ES+) m/z 320.2 (M + 1).

實例10

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯磺醯胺之合成

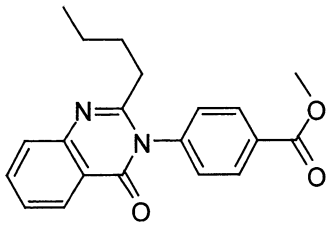


按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-胺基-N-(4-胺磺醯基苯基)苯甲醯胺置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯磺醯胺(72%)，為無色固體：熔點211-213℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.63-7.53 (m, 3H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.3, 3H)；^{13}C NMR

(75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4, 157.1, 148.1, 145.5, 141.2, 135.7, 130.6, 127.9, 127.87, 127.6, 127.2, 121.3, 35.7, 28.9, 22.5, 14.6；MS (ES+) m/z 358.1 (M + 1).

實例 11

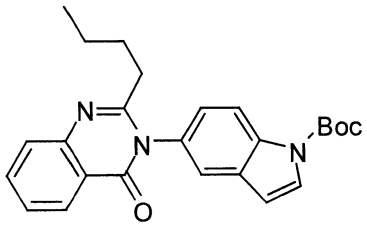
4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酸甲酯之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯甲酸甲酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酸甲酯(68%)，為無色固體：熔點200-201℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20-8.13 (m, 3H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.2, 162.4, 156.4, 147.6, 141.7, 134.8, 131.3, 131.2, 128.9, 127.3, 127.1, 126.9, 120.7, 52.6, 35.7, 29.3, 22.4, 13.9；MS (ES+) m/z 337.0 (M + 1).

實例 12

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯之合成

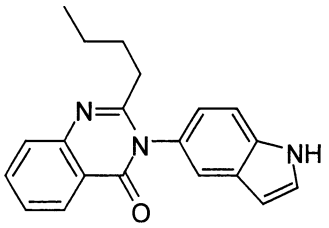


按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯(85%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 2H), 7.78-7.64 (m, 3H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.50 (m, 11H), 1.30-1.17 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.3, 3H).

實例13

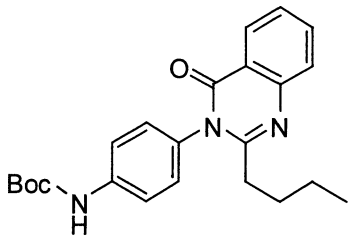
2-丁基-3-(1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-(1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮(88%)，為無色固體：熔點205-207℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.56-6.52 (m, 1H), 2.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.25-1.12 (m, 2H), 0.75 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.3, 158.4, 147.7, 135.7, 134.4, 129.3, 128.5, 127.1, 126.9, 126.4, 125.9, 121.4, 120.9, 120.1, 112.3, 103.1, 35.6, 29.4, 22.3, 13.7；MS (ES+) m/z 318.1 (M + 1).

實例 14

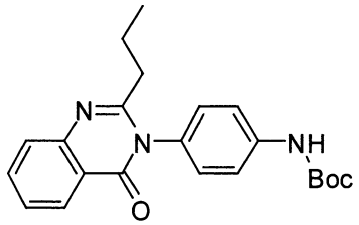
[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(77%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28-8.22 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.84-6.72 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.31-1.16 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

實例 15

[4-(4-酮基-2-丙基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

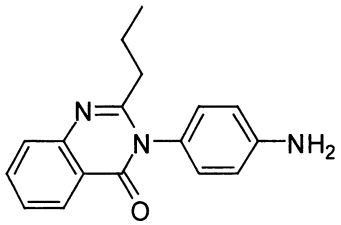


按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，及原丁酸三甲酯置換原戊酸三甲酯，獲得[4-(4-酮基-2-丙基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]

胺基甲酸第三-丁酯(94%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28-8.22 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

實例 16

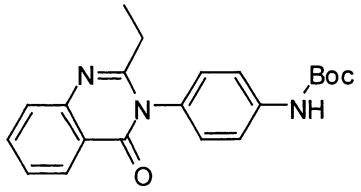
3-(4-胺基苯基)-2-丙基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-(4-酮基-2-丙基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丙基喹唑啉-4(3H)-酮(68%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 2H), 4.39-3.21 (br, 2H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 158.3, 147.8, 147.5, 134.7, 129.3, 127.9, 127.4, 127.2, 126.7, 121.1, 116.1, 38.0, 21.0, 14.2；MS (ES+) m/z 280.1 (M + 1).

實例 17

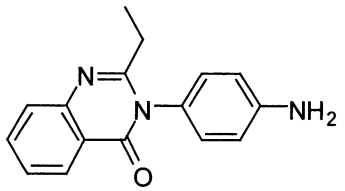
[4-(2-乙基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，及原丙酸三乙酯置換原戊酸三甲酯，獲得[4-(2-乙基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(94%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28-8.22 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 2.44 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

實例18

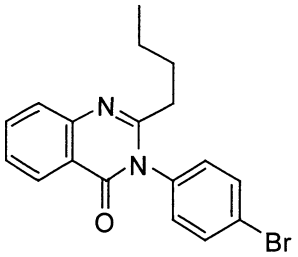
3-(4-胺基苯基)-2-乙基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-(2-乙基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得3-(4-胺基苯基)-2-乙基喹唑啉-4(3H)-酮(79%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.50 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 2.52 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.4, 162.0, 151.1, 149.6, 136.6, 130.7, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 122.4, 117.3, 30.9, 12.6；MS (ES+) m/z 266.2 (M + 1).

實例 19

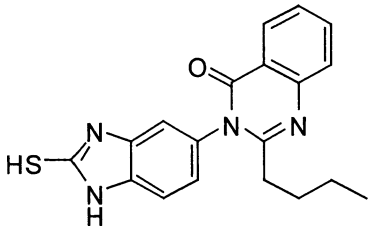
3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-胺基-N-(4-溴苯基)苯甲醯胺置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(79%)，為無色固體：熔點110-111℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23-8.18 (m, 1H), 7.76-7.63 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.1, 156.3, 147.3, 136.2, 134.4, 132.9, 130.0, 126.9, 126.8, 126.5, 123.2, 120.4, 35.4, 28.9, 22.1, 13.6；MS (ES+) m/z 357.1 (M + 1).

實例 20

2-丁基-3-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

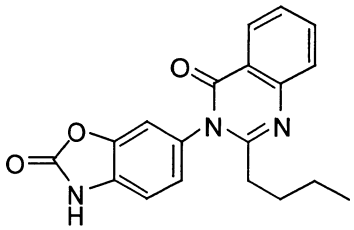


按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-胺基-N-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)苯甲醯胺置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得2-丁基-3-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮(26%)，為無色固體：熔點>230℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.76 (s, 2H), 8.13 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz,

1H), 7.87 (dt, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 1.1, 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 2.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.30-1.16 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 170.4, 162.7, 158.3, 148.1, 135.4, 133.7, 133.3, 132.8, 127.7, 127.3, 127.2, 123.8, 121.5, 111.0, 110.7, 35.6, 29.2, 22.5, 14.6；MS (ES+) m/z 351.1 (M + 1).

實例 21

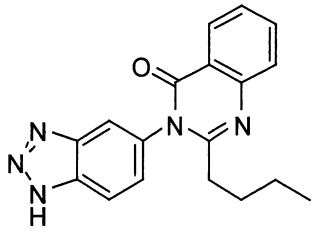
2-丁基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-胺基-N-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)苯甲醯胺置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得2-丁基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)喹唑啉-4(3H)-酮(73%)，為無色固體：熔點223-225℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.97 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 2H), 2.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6, 158.1, 155.4, 148.1, 144.4, 135.5, 132.2, 131.7, 127.8, 127.4, 127.2, 125.3, 121.4, 111.5, 110.9, 35.6, 29.1, 22.5, 14.6；MS (ES+) m/z 336.1 (M + 1).

實例22

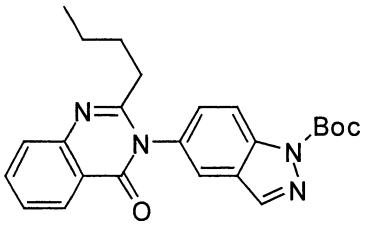
3-(1H-苯并三唑-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-苯并三唑-1-羧酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得3-(1H-苯并三唑-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(76%)，為無色固體：熔點230-232℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 8.14-8.02 (br, 2H), 7.98 (dt, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.3, 159.9, 149.6, 137.0, 128.9, 128.7, 128.5, 122.5, 37.3, 31.1, 24.1, 14.8；MS (ES+) m/z 320.0 (M + 1).

實例23

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯之合成

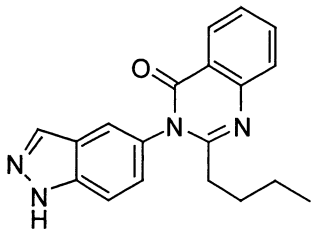


按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得5-(2-丁基-4-酮基

喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯(71%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 2H), 7.76-7.61 (m, 3H), 7.45-7.33 (m, 2H), 2.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.73-1.57 (m, 11H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6, 156.8, 148.7, 147.3, 139.3, 139.1, 134.4, 132.8, 128.9, 126.9, 126.8, 126.5, 126.3, 120.9, 120.4, 115.9, 85.4, 35.5, 28.9, 28.0, 22.1, 13.5；MS (ES+) m/z 419.0 (M + 1).

實例24

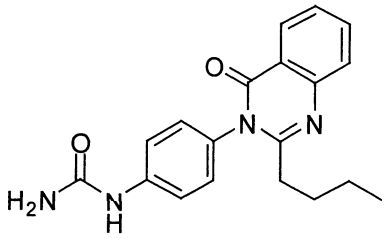
2-丁基-3-(1H-吲唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-(1H-吲唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮(97%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.91-11.22 (br, 1H), 8.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82-7.71 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 2H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 157.9, 147.9, 140.0, 135.1, 130.2, 127.4, 127.4, 127.1, 126.3, 123.6, 120.9, 120.8, 112.1, 35.9, 29.6, 22.6, 14.0；MS (ES+) m/z 319.0 (M + 1).

實例 25

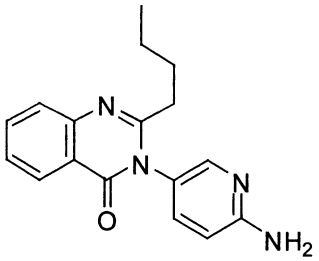
1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]脲之合成



將3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(112毫克，0.34毫莫耳)與氰酸鉀(83毫克，1.02毫莫耳)在水/醋酸(2/1 v/v)(15.0毫升)中之混合物於35℃下攪拌十六小時，並倒入水(50毫升)中。將碳酸氫鈉溶液慢慢添加至混合物中，直到鹼性為止。以醋酸乙酯萃取混合物。將有機層以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。使殘留物接受管柱層析，獲得1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]脲(50毫克，44%)，為無色固體：熔點218-221℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.85-7.67 (m, 3H), 7.50 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.1, 157.4, 156.1, 147.8, 140.4, 135.1, 130.6, 127.9, 127.4, 126.9, 126.5, 121.1, 120.1, 35.5, 29.1, 22.2, 13.7；MS (ES+) m/z 337.1 (M + 1).

實例 26

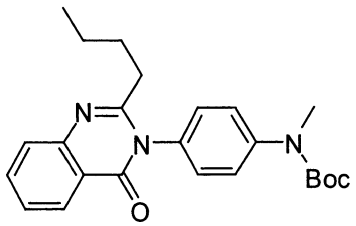
3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



使2-丁基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮(0.2克，0.99毫莫耳)、2,5-二胺基吡啶(0.15克，1.29毫莫耳)及吡啶(5毫升)之混合物於110℃下回流6小時。在真空中移除吡啶，並使殘留物接受管柱層析，而得3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(65毫克，17%)，為無色固體：熔點162-164℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.43 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.6, 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.94-4.58 (br, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 158.5, 157.5, 147.4, 147.3, 137.7, 134.6, 127.0, 127.0, 126.6, 124.7, 120.5, 109.0, 35.7, 29.1, 22.3, 13.7；MS (ES+) m/z 295.0 (M + 1).

實例27

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲基胺基甲酸第三-丁酯之合成

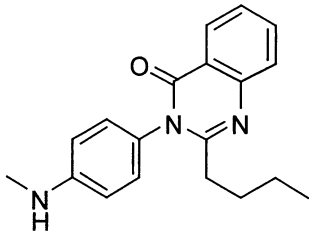


於[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(100毫克，0.25毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，添加氫化鈉(30毫克，0.75毫莫耳)。將混合物於0℃下攪拌三十分鐘，接著添加碘甲烷(16微升，0.25毫莫耳)。將溶液在環境溫度下攪拌十六小時，以醋酸乙酯(50毫升)稀釋，以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及過濾。於真空中濃縮濾

液。使殘留物接受管柱層析，而得[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲基胺基甲酸第三-丁酯(80毫克，79%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26-8.19 (m, 1H), 7.77-7.63 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.16 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

實例28

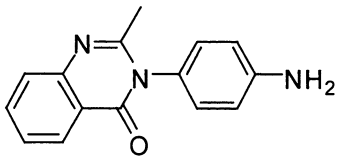
2-丁基-3-[4-(甲胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲基胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-[4-(甲胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮(99%)，為無色固體：熔點121-122℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.41 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.72-6.65 (m, 2H), 4.06-3.89 (br, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.4, 158.7, 150.0, 148.0, 134.6, 129.2, 127.4, 127.2, 126.7, 126.6, 121.2, 113.2, 36.0, 31.0, 29.8, 22.8, 14.1；MS (ES+) m/z 308.1 (M + 1).

實例29

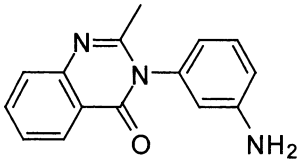
3-(4-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮置換2-丁基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮，及1,4-苯二胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(4-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(16%)，為無色固體：熔點216-220℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 4.05-3.70 (br, 2H), 2.25 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.0, 155.6, 147.8, 147.6, 134.8, 129.0, 128.4, 127.4, 127.0, 126.8, 121.2, 116.2, 24.8；MS (ES+) m/z 252.0 (M + 1).

實例30

3-(3-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

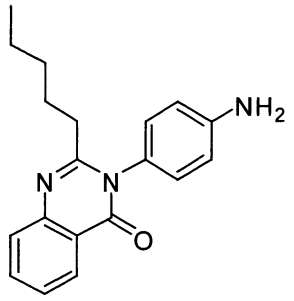


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-甲基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮置換2-丁基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮，獲得3-(3-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(27%)，為無色固體：熔點201-203℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 1H), 6.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.99-3.70 (br, 2H), 2.27 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6, 154.8, 148.6, 147.8, 139.0, 134.8, 131.0, 127.4, 127.0, 126.9, 121.1, 117.7, 116.2, 114.5, 24.5；MS

(ES+) m/z 252.0 (M + 1).

實例 31

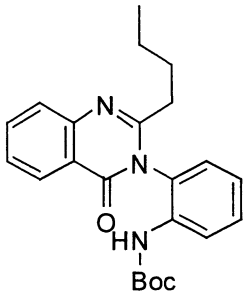
3-(4-胺基苯基)-2-戊基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-戊基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮置換2-丁基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮，及1,4-苯二胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(4-胺基苯基)-2-戊基喹唑啉-4(3H)-酮(50%)，為無色固體：熔點178-180℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 2H), 4.07-3.70 (br, 1H), 2.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.27-1.14 (m, 4H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 158.6, 147.5, 134.7, 129.3, 127.9, 127.4, 127.2, 126.7, 121.1, 116.1, 36.2, 31.8, 27.3, 22.6, 14.2；MS (ES+) m/z 308.0 (M + 1).

實例 32

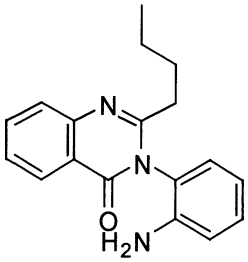
[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(2-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苯基)胺基甲酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(97%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.20 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.66-1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.29-1.13 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.3, 3H).

實例33

3-(2-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

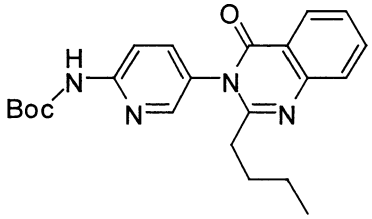


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得3-(2-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(68%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.44 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 3.72-3.57 (br, 2H), 2.50-2.41 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.9, 158.2, 147.6, 142.8, 134.6, 130.4, 128.9, 127.1, 127.0, 126.6, 123.2, 120.6, 119.5,

117.2, 34.9, 28.8, 22.3, 13.7； MS (ES+) m/z 294.0 (M + 1).

實例 34

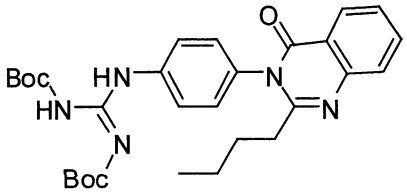
[5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(5-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}吡啶-2-基)胺基甲酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得[5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁酯(77%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 8.27-8.14 (m, 3H), 7.79-7.66 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.50 (m, 11H), 1.50 (s, 9H), 1.30-1.17 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.3, 3H).

實例 35

[(第三-丁氧羰基)胺基]{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}亞甲基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

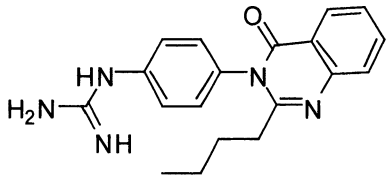


於3-(4-胺基-苯基)-2-丁基-3H-喹唑啉-4-酮(120毫克，0.41毫莫耳)、二醯亞胺基硫基三碳酸O,O-二-第三-丁酯(113毫克，0.41毫莫耳)及吡啶(0.12毫升，1.43毫莫耳)在N,N-二甲基甲醯胺(2毫升)中之混合物內，在0℃下，添加氯化汞(0.33毫

克，0.49毫莫耳)，並攪拌。將所形成之混合物在0℃下攪拌20分鐘，以醋酸乙酯稀釋，及過濾。將濾液以水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，且過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，而得[(第三-丁氧羰基)胺基]{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}亞甲基]胺基甲酸第三-丁酯(138毫克，63%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.76-7.63 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

實例36

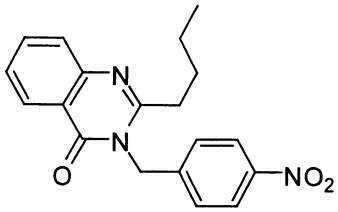
1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胍之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[(第三-丁氧羰基)胺基]-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}亞甲基]胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胍(71%)，為無色固體：熔點208-210℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.27-8.22 (m, 1H), 7.90 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 5H), 2.56 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.4, 159.4, 159.2, 149.7, 138.5, 138.4, 137.1, 132.4, 129.2, 128.9, 128.8, 128.5, 122.3, 37.4, 31.0, 24.1, 14.8；MS (ES+) m/z 335.9 (M + 1).

實例 37

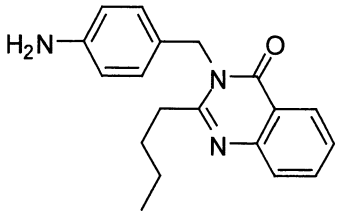
2-丁基-3-(4-硝基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-硝基苄基胺置換1,3-苯二胺，獲得2-丁基-3-(4-硝基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮(32%)，為黃色固體：熔點116-117℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.76 (dt, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 1.5, 8.2 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4, 156.5, 147.4, 147.3, 143.6, 134.7, 127.2, 127.0, 126.8, 124.2, 120.1, 46.1, 35.0, 29.2, 22.4, 13.8；MS (ES+) m/z 338.0 (M + 1).

實例 38

3-(4-胺基苄基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

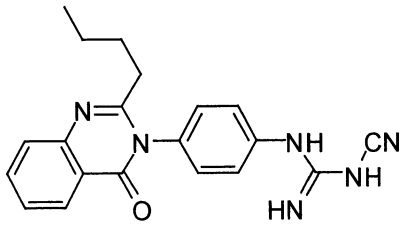


按照如製備1B中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2-丁基-3-(4-硝基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮置換N-(4-甲氧基-苯基)-2-硝基苯甲醯胺，並縮短反應時間至兩小時，於管柱層析純化後，獲得3-(4-胺基苄基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(81%)，為無色固體：熔點151-154℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ 8.27 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.62-6.56 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.04-2.92 (br, 2H), 2.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6, 157.7, 147.3, 145.9, 134.2, 127.9, 127.0, 126.8, 126.3, 126.0, 120.4, 115.3, 46.1, 35.0, 29.5, 22.5, 13.8；MS (ES+) m/z 308.0 (M + 1).

實例 39

1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]-3-氰胍之合成

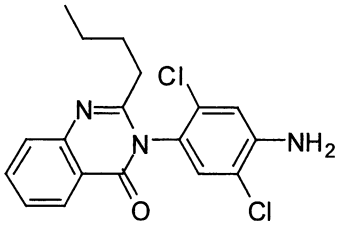


於3-(4-胺基-苯基)-2-丁基-3H-喹唑啉-4-酮(120毫克，0.41毫莫耳)與水(5毫升)之混合物中，慢慢添加鹽酸(10%，2.0毫升)，並攪拌，直到溶液變成透明為止。於此溶液中添加鈉二氰基胺(150毫克，1.76毫莫耳)在水(2.0毫升)與醋酸(3毫升)中之溶液。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌兩天，且倒入水(100毫升)中。以醋酸乙酯萃取混合物，將有機層以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物自醋酸乙酯再結晶，獲得1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]-3-氰胍(102毫克，69%)，為無色固體：熔點223-226℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 1.7, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.13 (s, 2H), 2.32 (t, J = 7.3 Hz,

2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.25-1.11 (m, 2H), 0.75 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 162.0, 159.8, 157.5, 147.6, 139.0, 135.0, 132.7, 129.5, 127.3, 126.8, 126.7, 121.8, 120.8, 117.4, 35.2, 28.6, 22.0, 14.1； MS (ES+) m/z 361.0 (M + 1).

實例 40

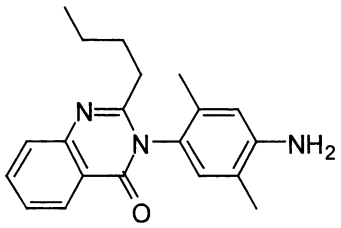
3-(4-胺基-2,5-二氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,5-二氯-1,4-苯二胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(4-胺基-2,5-二氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(13%)，為無色固體：熔點108-110℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.44 (dt, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5, 157.5, 147.8, 145.3, 135.0, 132.0, 130.5, 127.5, 127.0, 125.0, 120.8, 118.1, 116.3, 35.3, 29.0, 22.7, 14.1； MS (ES+) m/z 362.0 (M + 1).

實例 41

3-(4-胺基-2,5-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

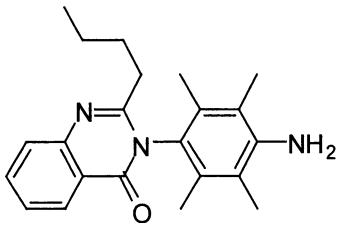


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用2,5-二甲基-1,4-苯二胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(4-胺基-2,5-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(48%)，為無色固體：熔點162-165℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.42 (dt, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.95-3.51 (br, 2H), 2.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.7, 158.6, 148.0, 145.7, 134.6, 133.9, 129.9, 127.4, 127.2, 127.0, 126.6, 121.4, 121.1, 117.3, 35.4, 29.3, 22.7, 17.5, 17.3, 14.1；MS (ES+) m/z 322.0 (M + 1).

實例42

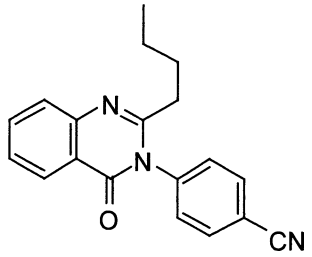
3-(4-胺基-2,3,5,6-四甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用2,3,5,6-四甲基-1,4-苯二胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(4-胺基-2,3,5,6-四甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(39%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.43 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 3.94-3.54 (br, 2H), 2.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.90 (s, 6H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5, 158.9, 143.7, 134.6, 131.0, 127.6, 127.3, 126.9, 126.6, 121.1, 119.5, 34.9, 28.8, 22.8, 15.4, 14.3, 14.2；MS (ES+) m/z 350.3 (M + 1).

實例43

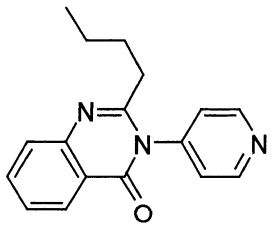
4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲腈之合成



3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(200毫克，0.56毫莫耳)、碘化鉀(186毫克，1.12毫莫耳)、氰化鈉(137毫克，2.8毫莫耳)、N,N-二甲基乙二胺(0.12毫升，1.12毫莫耳)及甲苯(5.0毫升)之混合物係經由使氮起泡二十分鐘而被脫氣，接著添加碘化銅(I) (107毫克，0.56毫莫耳)。使所形成之混合物回流二十五小時。將氫氧化銨(5毫升)添加至反應混合物中，並於環境溫度下再持續攪拌一小時，且添加水(20毫升)。以醋酸乙酯萃取混合物，將有機層以水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析，獲得4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲腈(186毫克，44%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.78 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5, 155.9, 147.7, 141.9, 135.3, 134.0, 130.1, 127.6, 127.3, 127.3, 120.7, 118.1, 113.8, 35.9, 29.3, 22.6, 14.0；MS (ES+) m/z 304.3 (M + 1).

實例44

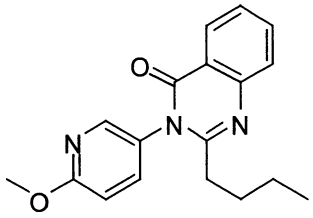
2-丁基-3-吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用4-胺基吡啶置換1,3-苯二胺，獲得2-丁基-3-吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮(22%)，為無色固體：熔點128-130℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (br, 2H), 8.23 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.47 (dt, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.2, 155.7, 152.0, 147.6, 145.8, 135.3, 127.5, 127.3, 127.3, 124.1, 120.7, 35.8, 29.4, 22.6, 14.0；MS (ES+) m/z 280.2 (M + 1).

實例45

2-丁基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

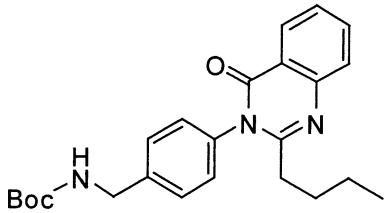


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用5-胺基-2-甲氧基吡啶置換1,3-苯二胺，獲得2-丁基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(28%)，為無色固體：熔點100-103℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.79-7.66 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.34-1.19 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.1,

162.7, 157.0, 147.4, 146.1, 138.6, 134.7, 127.5, 127.1, 127.0, 126.7, 120.4, 111.9, 54.0, 35.6, 29.0, 22.3, 13.7； MS (ES+) m/z 310.2 (M + 1).

實例 46

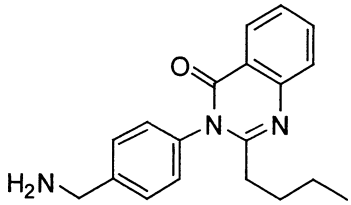
[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}苄基)胺基甲酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯(89%)，為無色固體：熔點113-115℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.0, 160.1, 159.3, 149.6, 143.5, 138.0, 136.8, 130.5, 130.3, 128.7, 128.5, 128.4, 122.4, 81.1, 45.4, 37.1, 31.1, 29.5, 24.1, 14.7； MS (ES+) m/z (%) 408.3 (M + 1).

實例 47

3-[4-(胺基甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

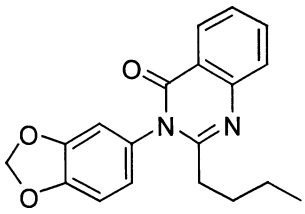


按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，

使用[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得3-[4-(胺基甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(88%)，為蠟狀固體：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 164.2, 159.3, 148.8, 145.1, 137.2, 136.0, 129.8, 129.8, 127.9, 127.7, 127.6, 121.6, 46.2, 36.4, 30.3, 23.3, 13.9；MS (ES+) m/z 308.3 (M + 1).

實例48

3-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

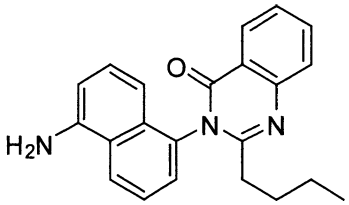


按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用苯并[d][1,3]二氧伍圜烯-5-胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(15%)，為無色固體：熔點125-126℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.43 (dt, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 6.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.0, 157.6, 149.0, 148.6, 147.7, 134.8, 131.1, 127.4, 127.3, 126.9, 122.1, 121.0, 109.5,

109.2, 102.4, 35.7, 29.7, 22.7, 14.1； MS (ES+) m/z 323.3 (M + 1).

實例 49

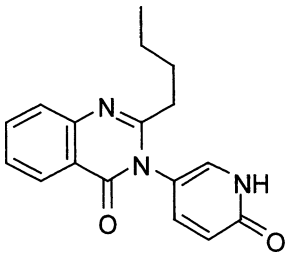
3-(5-胺基萘-1-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用萘-1,5-二胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(5-胺基萘-1-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(25%)，為無色固體：熔點151-152℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 0.9, 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.76-3.57 (br, 2H), 2.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 2H), 0.68 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9, 158.3, 148.1, 143.4, 134.9, 134.5, 131.4, 128.8, 127.5, 127.4, 126.9, 126.8, 125.1, 124.5, 123.2, 121.1, 112.5, 110.9, 35.4, 29.7, 22.5, 14.0； MS (ES+) m/z 344.2 (M + 1).

實例 50

2-丁基-3-(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

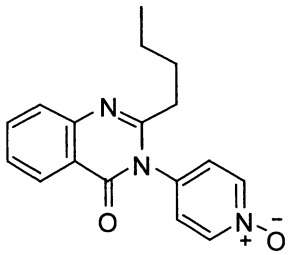


於2-丁基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(58毫克，0.19毫莫耳)在乙腈(10.0毫升)與二氯甲烷(10.0毫升)中之溶

液內，在0℃下，添加碘化鈉(57毫克，0.38毫莫耳)、氯基三甲基矽烷(0.049毫升，0.38毫莫耳)及水(0.001毫升)。將所形成之混合物於65℃下攪拌五小時，接著緩慢添加亞硫酸鈉溶液(5%，20毫升)。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取混合物。使合併之有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物以醋酸乙酯再結晶，獲得2-丁基-3-(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(40毫克，71%)，為無色固體：熔點>260℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.42-12.99 (br, 1H), 8.23 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 6.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 296.2 (M + 1).

實例51

2-丁基-3-(1-氧化吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

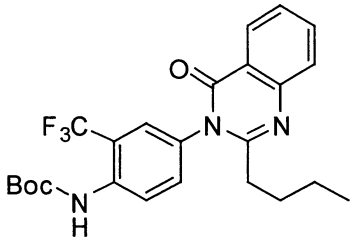


於2-丁基-3-(吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(47毫克，0.17毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液內，在0℃下，添加尿素過氧化氫加成化合物(79毫克，0.84毫莫耳)與三氟醋酸酐(0.12毫升，0.84毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌四小時。添加更多二氯甲烷(30毫升)。將此溶液以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(在醋酸乙酯中之2%甲醇)，

獲得2-丁基-3-(1-氧化吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(12毫克，24%)，為無色固體：熔點163-168℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.22 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dt, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3, 155.5, 147.6, 141.0, 135.5, 134.7, 127.7, 127.6, 127.3, 127.0, 120.5, 35.9, 29.3, 22.7, 14.1；MS (ES+) m/z 296.2 (M + 1).

實例52

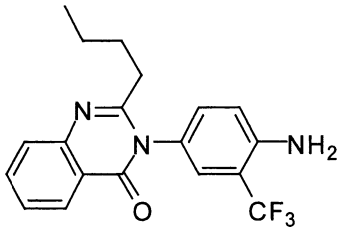
[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(100%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 462.3 (M + 1).

實例53

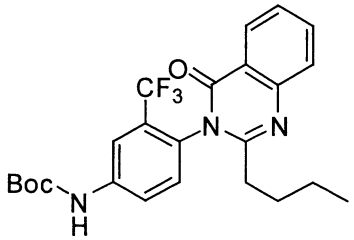
3-[4-胺基-3-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得3-[4-胺基-3-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(55%)，為無色固體：熔點143-144℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.44 (dt, J = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 157.9, 147.7, 145.6, 135.0, 133.1, 127.4, 127.0, 127.0, 126.9, 126.4, 122.8, 120.9, 118.6, 114.6 (q), 35.9, 29.6, 22.7, 14.1；MS (ES+) m/z 362.3 (M + 1).

實例54

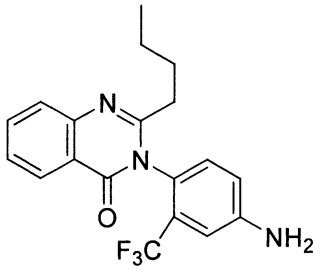
[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例1中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換2-胺基-N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲醯胺，獲得[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(100%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 462.3 (M + 1).

實例 55

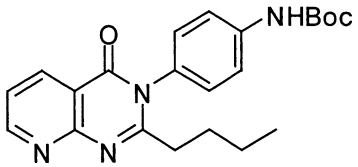
3-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，且施行無關緊要之改變，使用[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得3-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(55%)，為無色固體：熔點173-174℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79-7.65 (m, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1H), 4.36-3.80 (br, 2H), 2.57-2.22 (m, 2H), 1.83-1.59 (m, 2H), 1.38-1.17 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.1, 158.1, 148.1, 134.9, 132.0, 127.4, 127.3, 126.9, 125.0, 121.4, 120.7, 118.8, 113.7 (q), 35.4, 29.3, 22.7, 14.1；MS (ES+) m/z 362.3 (M + 1).

實例 56

[4-(2-丁基-4-酮基吡啶[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成

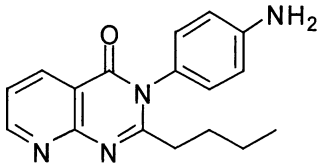


將2-胺基菸鹼酸(0.19克，1.36毫莫耳)與戊酸酐(3毫升，過量)混合，並於130℃下回流六小時。在高真空下移除過量

戊酸酐，而得油性產物。將4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯(0.20克，2.58毫莫耳)與吡啶(5.0毫升)添加至上述油性產物中。使所形成之混合物在110℃下回流六小時。於真空中移除吡啶。使殘留物接受管柱層析(在己烷中之33%醋酸乙酯)，獲得[4-(2-丁基-4-酮基吡啶[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯，為無色固體(0.082克，15%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (dd, J = 4.5, 2.1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 7.8, 4.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 395.2 (M + 1).

實例57

3-(4-胺基苯基)-2-丁基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮之合成

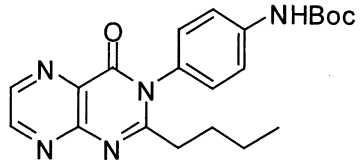


按照如實例9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用[4-(2-丁基-4-酮基吡啶[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丁基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(60%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.20-2.50 (寬廣 s, 2H), 2.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 162.1, 157.6, 156.1, 147.5, 136.7, 128.7, 126.8, 122.0, 115.8, 35.7,

31.6, 28.9, 22.3, 13.8； MS (ES+) m/z 295.4 (M + 1).

實例 58

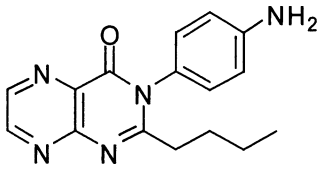
[4-(2-丁基-4-酮基喋啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-胺基吡呯-2-羧酸置換2-胺基菸鹼酸，獲得[4-(2-丁基-4-酮基喋啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯(14%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.33-1.21 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 396.2 (M + 1).

實例 59

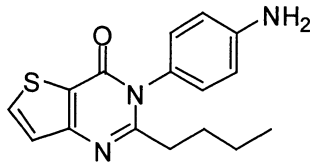
3-(4-胺基苯基)-2-丁基喋啶-4(3H)-酮之合成



按照如實例9中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用[4-(2-丁基-4-酮基喋啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯置換5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丁基喋啶-4(3H)-酮(30%)，為無色固體：熔點94-96℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 6.99 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.33-1.20 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 296.4 (M + 1).

實例 60

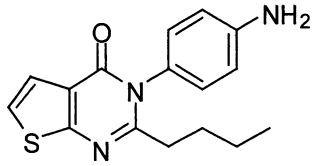
3-(4-胺基苯基)-2-丁基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮之合成



按照如實例2中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-丁基-4H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁呯-4-酮置換2-丁基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮，及1,4-苯二胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丁基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(20%)，為無色固體：熔點180-182℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 2H), 4.35-3.40 (br, 2H), 2.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.33-1.18 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 160.1, 159.1, 156.4, 147.6, 134.3, 128.9, 127.0, 125.0, 121.5, 115.7, 35.5, 19.5, 22.4, 13.7；MS (ES+) m/z 300.4 (M + 1).

實例 61

3-(4-胺基苯基)-2-丁基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮之合成

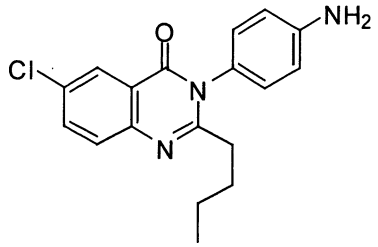


按照如實例2中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-丁基-4H-噻吩并[2,3-d][1,3]噁呯-4-酮置換2-丁基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮，及1,4-苯二胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丁基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(7%)，為無色固體：熔點185-187℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.82-6.74 (m, 2H), 4.20-3.60

(br, 2H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.9, 159.5, 159.0, 147.4, 128.9, 127.3, 122.7, 122.5, 122.4, 115.9, 35.6, 29.3, 22.4, 13.8；MS (ES+) m/z 300.4 (M + 1).

實例 62

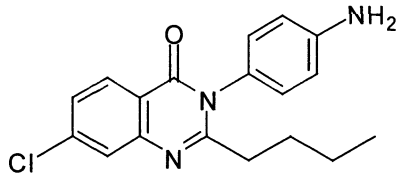
3-(4-胺基苯基)-2-丁基-6-氯基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-胺基-5-氯-苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及1,4-苯二胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丁基-6-氯基喹唑啉-4(3H)-酮(35%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.82-6.74 (m, 2H), 4.20-3.60 (br, 2H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.1, 158.6, 147.4, 146.2, 134.8, 132.1, 129.0, 128.8, 127.3, 126.4, 121.9, 115.9, 35.7, 29.3, 22.5, 13.9；MS (ES+) m/z 328.1 (M + 1), 330.1 (M + 1).

實例 63

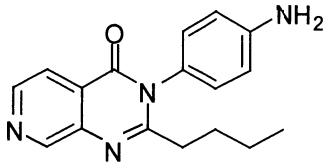
3-(4-胺基苯基)-2-丁基-7-氯基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-胺基-4-氯-苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及1,4-苯二胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丁基-7-氯基喹唑啉-4(3H)-酮(35%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 2H), 4.20-3.60 (br, 2H), 2.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.34-1.17 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5, 159.7, 148.7, 147.4, 140.6, 129.0, 128.7, 127.4, 127.1, 126.7, 119.4, 115.9, 35.7, 29.3, 22.5, 13.9；MS (ES+) m/z 328.1 (M + 1), 330.1 (M + 1).

實例64

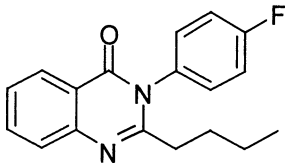
3-(4-胺基苯基)-2-丁基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-胺基-吡啶-4-羧酸置換2-胺基菸鹼酸，及1,4-苯二胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丁基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(8%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.84-6.77 (m, 2H), 2.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.37-1.21 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.9, 160.5, 151.0, 147.6, 146.0, 142.4, 128.8, 126.9, 125.8, 119.0, 115.9, 35.7, 29.2, 22.4, 13.9；MS (ES+) m/z 295.2 (M + 1).

實例65

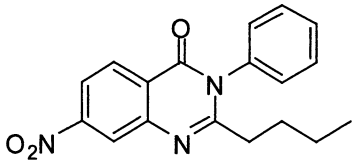
2-丁基-3-(4-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及4-氟苯胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-(4-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(26%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27-8.21 (m, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 2.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 2H), 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 164.5, 162,7, 161.2, 157.1, 147.6, 134.7, 133.4 (d, J = 15 Hz), 130.3 (d, J = 36 Hz), 127.2 (d, J = 24 Hz), 126.8, 120.7, 117.0 (d, J = 93 Hz), 35.7, 29.3, 22.5, 13.8；MS (ES+) m/z 297.2 (M + 1).

實例66

2-丁基-7-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

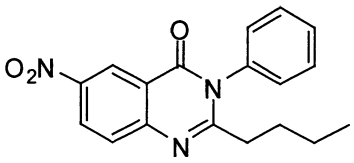


按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用4-硝基-鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及苯胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-7-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(50%)，為無色固體：熔點104-105℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, J = 2.1 Hz), 8.42 (d, J = 8.7 Hz), 8.21 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 2.44 (t,

J = 7.5 Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.4, 159.8, 151.8, 148.2, 136.7, 130.2, 129.8, 129.0, 128.2, 125.0, 127.9, 120.2, 35.7, 28.9, 22.3, 13.8；MS (ES+) m/z 324.2 (M + 1).

實例 67

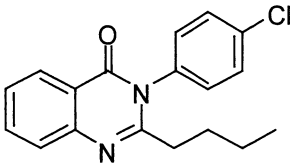
2-丁基-6-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用5-硝基-鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及苯胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-6-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(24%)，為無色固體：熔點145-146℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (d, J = 2.7 Hz), (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.5, 161.2, 151.8, 145.6, 136.6, 130.2, 129.9, 128.8, 128.6, 128.2, 123.8, 121.0, 35.9, 29.1, 22.4, 13.8；MS (ES+) m/z 324.2 (M + 1).

實例 68

2-丁基-3-(4-氯苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

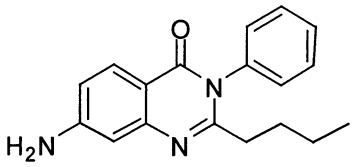


按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及4-氯苯胺置換4-胺基

苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-(4-氯苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(39%)，為無色固體：熔點90-92℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28-8.23 (m, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 2.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5, 156.7, 147.6, 136.0, 135.4, 134.8, 130.2, 129.9, 127.2, 127.1, 126.8, 120.7, 35.7, 29.3, 22.4, 13.8；MS (ES+) m/z 313.1 (M + 1), 315.1 (M + 1).

實例69

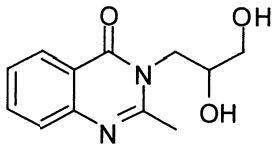
7-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



使2-丁基-7-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(0.500克，1.55毫莫耳)在甲醇中，於1大氣壓下，使用10% Pd/C (0.060克)作為觸媒，在環境溫度下氫化十六小時。經過矽藻土過濾混合物，並使濾液蒸發至乾涸。使殘留物接受管柱層析(在己烷中之50%醋酸乙酯)，獲得7-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(0.240克，53%)，為無色固體：熔點129-131℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.1, 157.6, 152.5, 149.5, 137.6, 129.7, 129.0, 128.8, 128.6, 115.2, 111.7, 108.5, 35.5, 29.4, 22.3, 13.6；MS (ES+) m/z 294.2 (M + 1).

實例 70

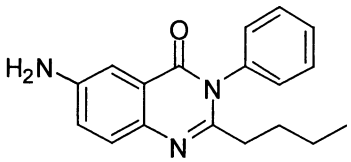
3-(2,3-二羥基丙基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及2,3-二羥基-1-胺基-丙烷置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，且醋酸酐置換戊酸酐，獲得3-(2,3-二羥基丙基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮(30%)，為無色固體：熔點126-128℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz), 7.48-7.42 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 4.12-4.00 (br, 1H), 3.78-3.52 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 1H), 3.09-2.84 (m, 1H), 2.73 (s, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.8, 158.3, 148.2, 135.7, 127.6, 127.4, 127.0, 70.6, 65.4, 48.4, 23.7；MS (ES+) m/z 234.2 (m).

實例 71

6-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

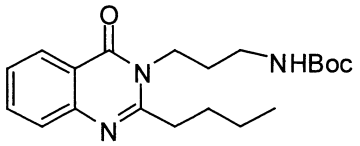


按照如實例69中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-丁基-6-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮置換2-丁基-7-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮，獲得6-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(33%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.41 (m, 5H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 2.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.62 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23-1.15 (m, 2H), 0.77 (t, J = 7.5

Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4, 153.5, 145.4, 140.3, 137.7, 129.7, 129.1, 128.4, 128.1, 123.3, 121.6, 109.2, 35.2, 29.4, 22.3, 21.1, 14.2, 13.6； MS (ES+) m/z 294.2 (M + 1).

實例 72

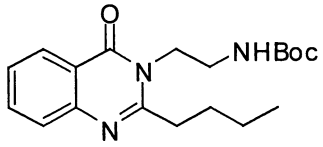
[3-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及3-胺基丙基胺基甲酸第三-丁酯置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得[3-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯(34%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.77-7.59 (m, 2H), 7.44 (td, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.29-5.15 (br, 1H), 4.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.19 (td, J = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.58-1.39 (m, 11H), 1.0 (t, J = 7.5 Hz, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9, 157.0, 156.2, 147.4, 134.4, 127.0, 126.8, 126.5, 120.3, 79.4, 41.0, 37.7, 34.9, 29.9, 29.8, 28.5, 22.7, 14.0； MS (ES+) m/z 360.2 (M + 1), 260.2 (M - Boc).

實例 73

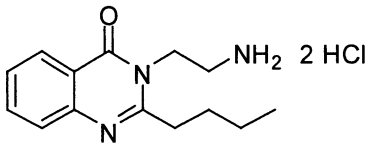
[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及2-胺基乙基胺基甲酸第三-丁酯置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯(18%)，為無色固體：熔點132-134℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.77-7.59 (m, 2H), 7.43 (td, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.97-4.81 (br, 1H), 4.25 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 (td, J = 6.0, 6.0 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.7, 157.6, 156.2, 147.3, 134.3, 126.9, 126.6, 126.4, 120.2, 43.4, 39.3, 34.9, 29.8, 28.3, 22.5, 13.9；MS (ES+) m/z 346.2 (M + 1).

實例74

3-(2-胺基乙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽之合成

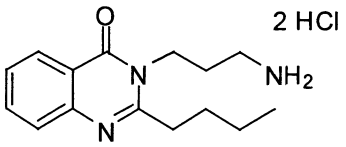


於[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯(0.300克，0.868毫莫耳)在甲醇(3.0毫升)中之溶液內，添加二氧陸圜中之4.0M HCl溶液(4毫升)。將混合物於環境溫度下攪拌三十分鐘，並在真空中蒸發至乾涸。以無水醚(50毫升)研製殘留物，而得3-(2-胺基乙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽(0.235克，85%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.87-7.72 (m, 2H), 4.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.30-3.17 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.8, 161.1, 138.4, 138.1, 130.7, 129.0, 120.3, 120.0, 43.8, 39.0, 34.0, 30.9, 23.7, 14.0； MS (ES+) m/z 246.2 (M + 1).

實例 75

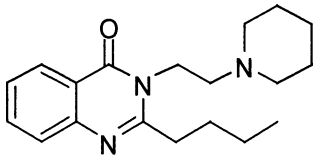
3-(3-胺基丙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽之合成



按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用[3-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(3-胺基丙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽(55%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.35 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.87-7.72 (m, 2H), 4.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.27-3.10 (m, 4H), 2.20 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.7, 160.6, 138.3, 137.9, 130.5, 128.9, 120.0, 119.9, 43.9, 38.2, 33.8, 31.0, 27.4, 23.7, 14.0; MS (ES+) m/z 260.2 (M + 1).

實例 76

2-丁基-3-(2-六氫吡啶-1-基乙基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

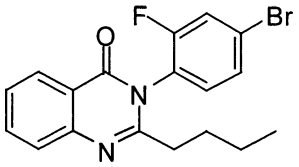


按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及2-(六氫吡啶-1-基)乙胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-(2-六氫

吡啶-1-基乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(65%)，為無色液體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.76-7.58 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52 (br4H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.69-1.38 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4, 157.5, 147.5, 134.2, 126.9, 126.7, 126.3, 120.5, 57.3, 55.2, 41.8, 35.2, 29.7, 26.1, 24.3, 22.8, 14.1；MS (ES+) m/z 314.2 (M + 1).

實例 77

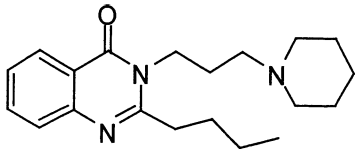
3-(4-溴基-2-氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及4-溴基-2-氟-苯胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(4-溴基-2-氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(29%)，為無色固體：熔點102-104℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 2H), 1.68 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37-1.22 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8, 159.5, 156.3, 156.1, 147.5, 135.0, 131.5, 128.8, 128.7, 127.3, 127.2, 127.0, 124.5, 124.3, 124.1, 124.0, 121.0, 120.7, 120.4, 35.2, 28.8, 22.4, 13.8; MS (ES+) m/z 375.0 (M + 1), 377.0 (M + 1).

實例 78

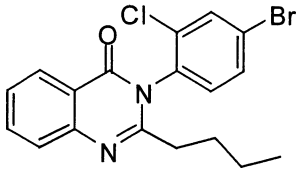
2-丁基-3-(3-六氫吡啶-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及3-(六氫吡啶-1-基)丙-1-胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-(3-六氫吡啶-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(65%)，為無色液體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26-8.19 (m, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 1H), 4.15 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.54-2.26 (m, 6H), 2.03-1.74 (m, 4H), 1.65-1.35 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5, 157.6, 147.5, 134.1, 126.9, 126.7, 126.3, 120.6, 56.2, 54.7, 42.6, 35.1, 30.0, 26.1, 24.6, 22.8, 14.0；MS (ES+) m/z 328.2 (M + 1).

實例79

3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

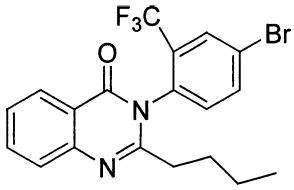


按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及4-溴基-2-氯-苯胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(24%)，為無色固體：熔點109-111℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 3H), 7.60 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47-2.27 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.7, 156.2,

147.5, 135.0, 134.5, 134.2, 133.6, 131.7, 131.5, 127.3, 127.2, 127.0, 124.0, 120.5, 35.1, 28.8, 22.4, 13.9； MS (ES+) m/z 391.0 (M + 1), 393.0 (M + 1).

實例 80

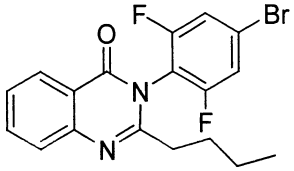
3-[4-溴基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及4-溴基-2-三氟甲基-苯胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-[4-溴基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(17%)，為無色固體：熔點122-124℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 2H), 7.48 (ddd, J = 8.1, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.44-2.16 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3, 156.1, 147.5, 136.8, 135.0, 134.6, 132.8, 131.4,(q, J = 21 Hz), 129.9 (q, J = 126 Hz), 127.4, 127.2, 127.0, 124.0 (123.9), 120.3 (120.2), 35.3, 28.9, 22.4, 13.9；MS (ES+) m/z 425.0 (M + 1), 427.0 (M + 1).

實例 81

3-(4-溴基-2,6-二氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

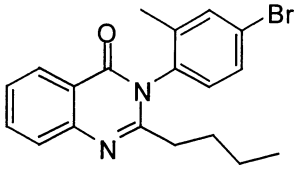


按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使

用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及4-溴基-2,6-二氟-苯胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(4-溴基-2,6-二氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(28%)，為無色固體：熔點145-147℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29-8.23 (m, 1H), 7.83-7.68 (m, 2H), 7.49 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.72 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.39-1.23 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.1, 160.2 (d, J = 21 Hz), 156.8 (d, J = 18 Hz), 156.0, 147.5, 135.2, 127.4, 127.3, 127.1, 123.8 (t, J = 45 Hz), 120.2, 116.8 (d, J = 15 Hz), 116.5 (d, J = 15 Hz), 114.1 (td, J = 66 Hz), 34.8, 28.6, 22.3, 13.8；MS (ES+) m/z 393.0 (M + 1), 395.0 (M + 1).

實例82

3-(4-溴基-2-甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

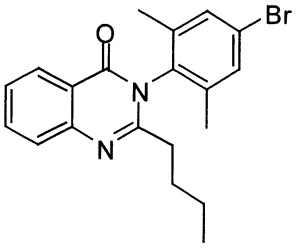


按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及4-溴基-2-甲基-苯胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(4-溴基-2-甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(46%)，為無色固體：熔點111-113℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37-1.20 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8, 156.7, 147.7, 138.1, 135.7, 134.8, 134.5, 130.7, 130.0, 127.2, 127.2, 126.8, 123.5, 120.6, 35.2, 28.9, 22.4, 17.6, 13.9；MS (ES+) m/z 371.0 (M + 1),

373.0 (M + 1).

實例 83

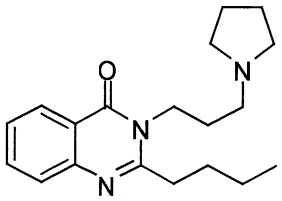
3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及4-溴基-2,6-二甲基-苯胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(29%)，為無色固體：熔點94-96℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31-8.25 (m, 1H), 7.82-7.70 (m, 2H), 7.48 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 2.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.38-1.23 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.3, 156.6, 147.8, 137.7, 134.9, 134.8, 132.0, 127.3, 126.8, 123.1, 120.7, 34.5, 28.5, 22.5, 17.8, 13.9；MS (ES+) m/z 385.0 (M + 1), 387.0 (M + 1).

實例 84

2-丁基-3-(3-四氫吡咯-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

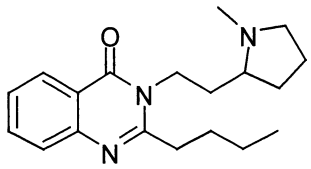


按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及3-(四氫吡咯-1-基)丙-1-胺置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-(3-

四氫吡咯-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(51%)，為無色液體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 4.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61-2.45 (m, 6H), 2.03-1.69 (m, 8H), 1.55-1.41 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4, 157.4, 147.4, 134.0, 126.8, 126.6, 126.2, 120.5, 54.1, 53.3, 42.4, 34.9, 29.8, 28.1, 23.5, 22.7, 13.9； MS (ES+) m/z 314.2 (M + 1).

實例85

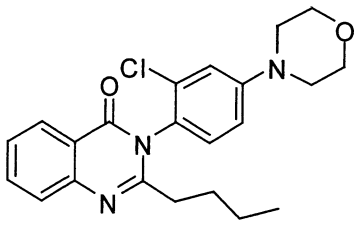
2-丁基-3-[2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基]喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例56中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用鄰胺基苯甲酸置換2-胺基菸鹼酸，及2-(2-胺基乙基)-1-甲基二氫吡咯置換4-胺基苯基胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-[2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基]喹唑啉-4(3H)-酮(32%)，為無色液體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.76-7.59 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 4.29-3.99 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.38-2.17 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.92-1.63 (m, 6H), 1.58-1.42 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4, 157.2, 147.5, 134.2, 126.9, 126.7, 126.4, 120.5, 63.99, 57.2, 41.2, 40.6, 35.0, 32.2, 30.2, 29.9, 22.8, 22.2, 14.0； MS (ES+) m/z 314.2 (M + 1).

實例86

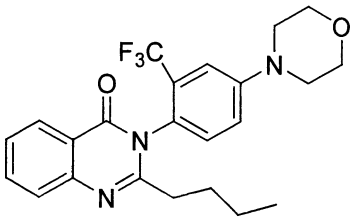
2-丁基-3-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



使3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(0.353克，0.90毫莫耳)、嗎福啉(0.118毫升，1.35毫莫耳)及2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(0.084克，0.135毫莫耳)在甲苯(10毫升)中之經攪拌溶液以氮起泡十五分鐘。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(0.041毫克，0.045毫莫耳)與第三-丁醇鈉(0.173克，1.8毫莫耳)。使反應混合物以氮再起泡十五分鐘，然後裝上冷凝器，並於氮氣下加熱至回流，歷經十六小時。使混合物蒸發至乾涸。使殘留物接受管柱層析(在己烷中之50%醋酸乙酯)，獲得2-丁基-3-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮，為無色固體(0.120克，53%)：熔點153-155℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28-8.22 (m, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.49-7.41, 1H), 7.30-7.12 (m, 3H), 3.90 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.31 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.48-2.23 (m, 2H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.39-1.19 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z , 398.1 (M + 1), 400.1 (M + 1).

實例87

2-丁基-3-[4-嗎福啉-4-基-2-(三氟甲基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮之合成

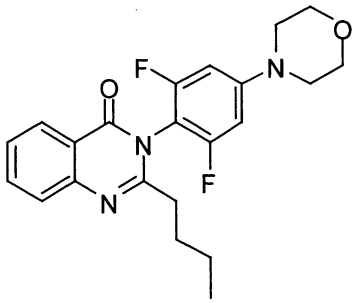


按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使

用 3-[4-溴基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換 3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，獲得 2-丁基-3-[4-嗎福啉-4-基-2-(三氟甲基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮(45%)，為無色固體：熔點 180-182℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29-8.23 (m, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.26 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.53-2.31 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.38-1.21 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.2, 157.6, 152.6, 147.6, 134.7, 133.5, 130.4, 127.3, 127.1, 126.6, 125.9, 120.7, 116.3, 114.4, 66.7, 48.4, 35.2, 28.9, 22.5, 13.9；MS (ES+) m/z 432.2 (M + 1).

實例 88

2-丁基-3-(2,6-二氟-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

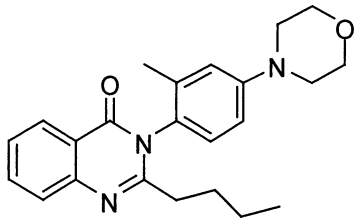


按照如實例 86 中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用 3-(4-溴基-2,6-二氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換 3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，獲得 2-丁基-3-(2,6-二氟-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(95%)，為無色固體：熔點 168-170℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29-8.23 (m, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.50-7.50 (m, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 3.87 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.25 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69 (五重峰,

J = 7.5 Hz, 2H), 1.40-1.25 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8, 160.9 (d, J = 27 Hz), 157.6 (d, J = 27 Hz), 157.5, 153.1 (t, J = 48 Hz), 147.6, 134.8, 127.3, 127.2, 126.8, 120.5, 104.5,(t, J = 72 Hz), 98.2 (d, J = 9 Hz), 97.9 (d, J = 9 Hz), 66.5, 47.8, 35.0, 28.7, 22.4, 13.9； MS (ES+) m/z 400.2 (M + 1).

實例 89

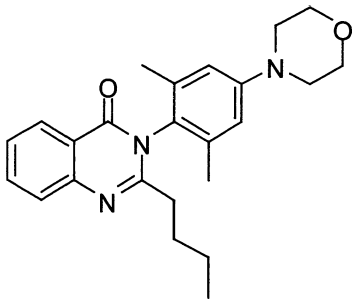
2-丁基-3-(2-甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴基-2-甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，獲得2-丁基-3-(2-甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(85%)，為無色固體：熔點168-170℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.69 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37-1.20 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4, 158.0, 151.8, 147.8, 136.3, 134.5, 128.9, 128.2, 127.2, 127.1, 126.5, 120.9, 117.7, 114.1, 67.0, 49.0, 35.3, 29.1, 22.5, 18.2, 13.9; MS (ES+) m/z 378.2 (M + 1).

實例 90

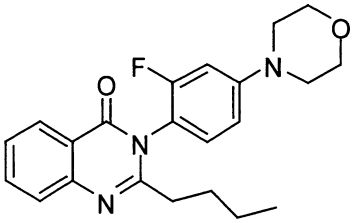
2-丁基-3-(2,6-二甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，獲得2-丁基-3-(2,6-二甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(90%)，為無色固體：熔點184-185℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81-7.68 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.22 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.31 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.69 (五重峰, J = 7.8 Hz, 2H), 1.38-1.22 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.8, 157.9, 151.4, 147.9, 135.9, 134.5, 127.7, 127.3, 127.1, 126.4, 120.9, 115.7, 67.0, 49.0, 34.6, 28.6, 22.5, 18.4, 14.0； MS (ES+) m/z 392.2 (M + 1).

實例91

2-丁基-3-(2-氟基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

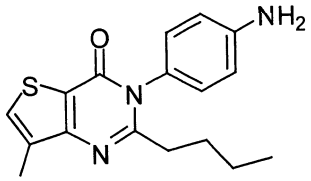


按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴基-2-氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，獲得2-丁基-3-(2-氟基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(99%)，為無色固體：熔點136-138

℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.82-6.71 (m, 2H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.25 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.54-2.45 (m, 2H), 1.68 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.36-1.22 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4, 160.2, 157.8, 156.9, 153.4 (d, J = 36 Hz), 147.6, 134.7, 130.5 (d, J = 9 Hz), 127.2, 127.1, 126.7, 120.7, 115.5 (d, J = 57 Hz), 111.0 (d, J = 12 Hz), 102.9 (d, J = 96 Hz), 66.7, 48.3, 35.3, 29.0, 22.4, 13.9；MS (ES+) m/z 382.2 (M + 1).

實例92

3-(4-胺基苯基)-2-丁基-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮之合成

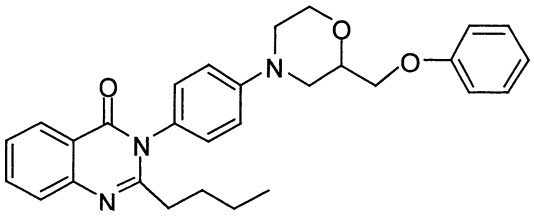


按照如實例2中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-丁基-7-甲基-4H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁呯-4-酮置換2-丁基-4H-3,1-苯并噁呯-4-酮，及1,4-苯二胺置換1,3-苯二胺，獲得3-(4-胺基苯基)-2-丁基-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮(37%)，為無色固體：熔點113-114℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.67 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.4, 159.3, 147.1, 134.1, 129.3, 128.9, 127.5, 121.4, 115.9, 35.3, 29.2, 22.3, 13.8, 12.9；MS (ES+) m/z 314.1 (M + 1).

實例93

2-丁基-3-{4-[2-(苯氧基甲基)嗎福啉-4-基]苯基}喹唑啉-4(3H)-

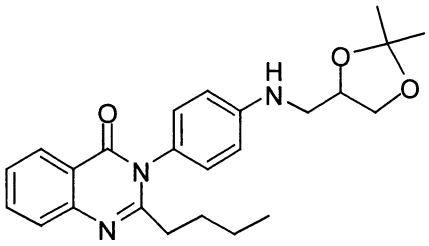
酮之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及2-(苯氧基甲基)嗎福啉置換嗎福啉，獲得2-丁基-3-{4-[2-(苯氧基甲基)嗎福啉-4-基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮(15%)，為無色固體：熔點88-90℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.18-6.92 (m, 7H), 4.20-4.02 (m, 4H), 3.89 (td, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.02 (td, J = 11.4, 2.7 Hz, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9, 158.7, 158.1, 151.5, 134.6, 129.7, 129.1, 129.0, 127.2, 127.0, 126.6, 121.4, 120.8, 116.6, 116.4, 114.7, 74.1, 68.9, 66.8, 51.1, 48.6, 35.7, 29.5, 22.5, 13.9；MS (ES+) m/z 470.2 (M + 1).

實例94

2-丁基-3-(4-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基)甲基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

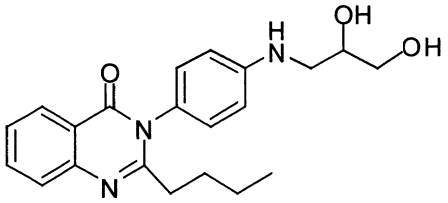


按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使

用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-甲胺置換嗎福啉，獲得2-丁基-3-(4-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基)甲基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(33%)，為無色固體：熔點148-150℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.78-6.70 (m, 2H), 4.48-4.34 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 8.1, 6.3 Hz, 1H), 3.42-3.18 (m, 2H), 2.61-2.41 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.0, 158.5, 148.6, 134.5, 129.1, 127.2, 126.9, 126.5, 120.9, 113.7, 113.6, 109.8, 74.5, 67.3, 46.7, 35.7, 29.5, 27.1, 25.4, 22.5, 13.9；MS (ES+) m/z 408.2 (M + 1).

實例95

2-丁基-3-{4-[(2,3-二羥基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮之合成

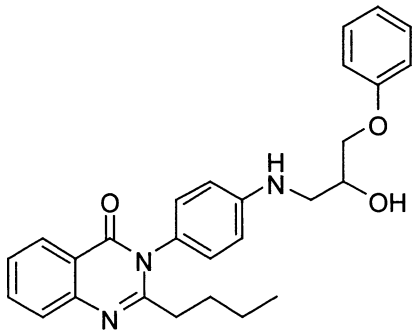


將2-丁基-3-(4-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基)甲基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.04克，0.098毫莫耳)在醋酸(80%，10毫升)中之溶液於環境溫度下攪拌十六小時。使反應混合物在真空中濃縮至乾涸，使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯)，獲得2-丁基-3-{4-[(2,3-二羥基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮，為無色固體(0.019克，53%)：熔點108-110℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28-8.21 (m, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H),

7.04-6.95 (m, 2H), 6.78-6.68 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.78-3.56 (m, 2H), 3.35-3.12 (m, 2H), 3.25-2.70 (br, 2H), 2.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 368.2 (M + 1).

實例 96

2-丁基-3-{4-[(2-羥基-3-苯氧基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮之合成

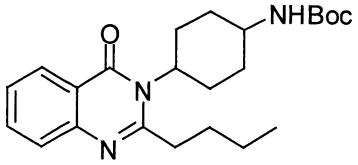


使 3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮 (0.147 克，0.50 毫莫耳) 與 1,2-環氧基-3-苯氧基丙烷 (0.068 毫升，0.50 毫莫耳) 之混合物在異丙醇 (5 毫升) 中回流三小時。使反應混合物在真空中濃縮至乾涸，使殘留物接受管柱層析 (醋酸乙酯/己烷/異丙醇，4/6/0.25)，獲得 2-丁基-3-{4-[(2-羥基-3-苯氧基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮，為無色固體 (0.150 克，68%)：熔點 89-91 ℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.68 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.05-6.88 (m, 5H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34-4.23 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.53-3.29 (m, 2H), 2.78-2.60 (br, 1H), 2.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 158.5, 148.8, 147.5, 134.5, 129.7, 129.0, 127.2, 126.9, 126.8, 126.6, 121.5, 120.8, 114.6, 113.8, 113.7, 70.0, 68.8, 46.6, 35.7, 29.5, 22.5, 13.9；MS

(ES+) m/z 444.2 (M + 1).

實例 97

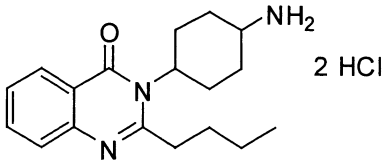
[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)環己基]胺基甲酸第三-丁酯之合成



於(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯(0.10克，0.30毫莫耳)在DMF (10毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加原戊酸三甲酯(0.18毫升，1毫莫耳)與醋酸(0.5毫升)。將反應混合物於120℃下攪拌四天，並倒入水(30毫升)中。以醋酸乙酯(3 x 50毫升)萃取此懸浮液。將合併之有機層以飽和碳酸鈉溶液與水洗滌，以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。使殘留物接受管柱層析(在己烷中之30%醋酸乙酯)，獲得[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)環己基]胺基甲酸第三-丁酯(0.063克，53%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75-7.55 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 4.51-0.80 (m, 28H)；MS (ES+) m/z 400.2 (M + 1).

實例 98

3-(4-胺基環己基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽之合成

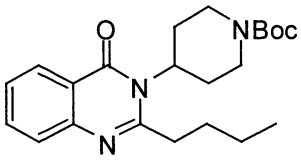


按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3 (4H)基)環己基]胺基甲酸第三-丁

酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-(4-胺基環己基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽(39%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 4.38-4.18 (m, 1H), 3.31-2.79 (m, 5H), 2.29-1.48 (m, 12H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 161.9, 137.1, 129.6, 128.3, 122.2, 121.6, 61.0, 50.3, 35.2, 31.0, 30.8, 29.6, 27.1, 23.5, 14.1；MS (ES+) m/z 300.2 (M + 1).

實例99

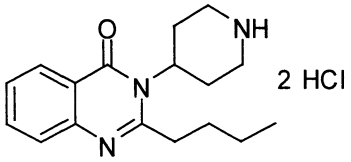
4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成



按照如實例97中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換(4-{[(2-胺基苯基)羰基]胺基}環己基)胺基甲酸第三-丁酯，獲得4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(90%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73-7.58 (m, 2H), 7.45-7.37 (m, 1H), 4.51-0.80 (m, 27H)；MS (ES+) m/z 386.2 (M + 1).

實例100

2-丁基-3-六氫吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽之合成

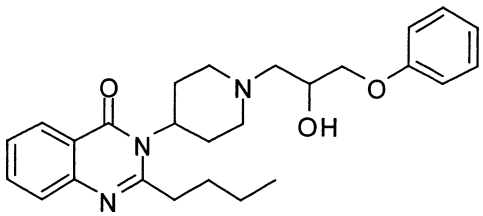


按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使

用4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-六氫吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽(88%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 286.2 (M + 1).

實例101

2-丁基-3-[1-(2-羥基-3-苯氧基丙基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-4(3H)-酮之合成

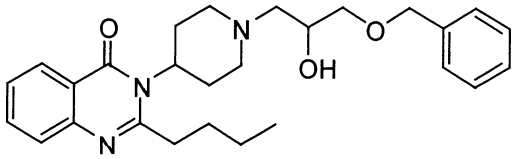


按照如實例96中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-丁基-3-六氫吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，獲得2-丁基-3-[1-(2-羥基-3-苯氧基丙基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-4(3H)-酮(56%)，為無色固體：熔點120-122℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23-8.16 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.23 (m, 3H), 7.02-6.88 (m, 3H), 4.22-3.95 (m, 4H), 3.35-3.00 (m, 4H), 2.87 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.85-1.63 (m, 4H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.0, 158.8, 157.2, 147.0, 134.3, 129.6, 126.7, 126.61, 126.58, 121.1, 114.7, 70.2, 65.9, 60.2, 55.3, 52.9, 36.5, 30.1, 28.1, 27.9, 22.7, 14.1；MS (ES+) m/z 436.2 (M + 1).

實例102

3-{1-[3-(苄氧基)-2-羥丙基]六氫吡啶-4-基}-2-丁基喹唑啉-4(3H)-

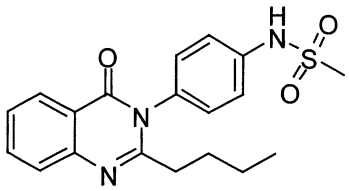
酮之合成



按照如實例98中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用2-丁基-3-六氫吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及苄基縮水甘油基醚置換1,2-環氧基-3-苯氧基丙烷，獲得3-{1-[3-(苄氧基)-2-羥丙基]六氫吡啶-4-基}-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(64%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31-7.08 (m, 6H), 4.44 (s, 2H), 3.0-4.07 (br, 1H), 3.843.72 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 2H), 3.13-2.80 (m, 5H), 2.71 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43-2.15 (m, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.71-1.27 (m, 6H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9, 157.2, 147.0, 138.2, 134.1, 128.5, 127.8, 127.7, 126.6, 126.5, 126.4, 121.8, 73.6, 72.6, 66.6, 60.3, 55.3, 52.8, 36.4, 30.0, 28.2, 28.0, 22.6, 14.0； MS (ES+) m/z 450.2 (M + 1).

實例103

N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲烷磺醯胺之合成

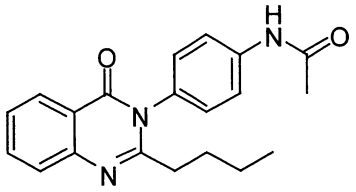


於3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(0.200克，0.683毫莫耳)在二氯甲烷(5.0毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三乙胺(0.114毫升，0.819毫莫耳)與氯化甲烷磺醯(0.064毫升，0.819毫莫耳)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌十六小時，

並添加二氯甲烷(100毫升)。以水及鹽水洗滌混合物。將有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。使殘留物接受管柱層析(在己烷中之35%醋酸乙酯)，獲得N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲烷磺醯胺(0.060克，24%)，為無色固體：熔點176-178℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41-7.17 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 2.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.68 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.35-1.19 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.2, 157.1, 147.6, 138.3, 135.0, 133.6, 129.7, 127.2, 127.17, 127.0, 121.2, 120.5, 39.9, 35.6, 29.3, 22.4, 13.8；MS (ES+) m/z 372.1 (M + 1).

實例104

N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]乙醯胺之合成

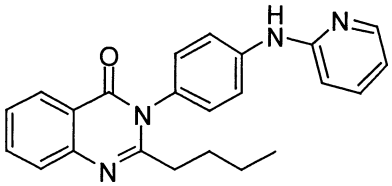


於3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(0.200克，0.683毫莫耳)在二氯甲烷(5.0毫升)中之溶液內，在0℃下，添加三乙胺(0.114毫升0.819毫莫耳)與氯化乙醯(0.058毫升，0.819毫莫耳)。將所形成之混合物於環境溫度下攪拌十六小時，並添加二氯甲烷(100毫升)。以水及鹽水洗滌混合物。將有機層以無水硫酸鈉脫水乾燥，及過濾。使濾液在真空中濃縮至乾涸。使殘留物接受管柱層析(在己烷中之35%醋酸乙酯)，獲得N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]乙醯胺(0.200

克，87%)，為無色固體：熔點206-208℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64-8.53 (br, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.58-7.44 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.66 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31-1.17 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2, 163.5, 157.5, 147.8, 139.5, 135.0, 132.1, 128.3, 127.4, 126.9, 126.8, 121.4, 120.5, 35.6, 29.3, 24.4, 22.4, 13.9；MS (ES+) m/z 337.2 (M + 1).

實例105

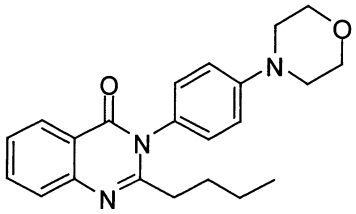
2-丁基-3-[4-(吡啶-2-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例87中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及2-胺基-吡啶置換嗎福啉，獲得2-丁基-3-[4-(吡啶-2-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮(50%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.79-7.68 (m, 2H), 7.59-7.42 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 6.6, 5.0 Hz, 1H), 2.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.67 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.33-1.18 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.0, 157.8, 155.2, 147.9, 147.6, 141.7, 137.7, 134.5, 130.4, 128.8, 127.0, 126.5, 120.7, 119.7, 115.5, 109.9, 35.6, 29.3, 23.4, 13.8；MS (ES+) m/z 371.0 (M + 1).

實例 106

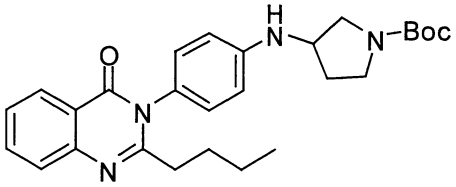
2-丁基-3-(4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，獲得2-丁基-3-(4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(59%)，為無色固體：熔點154-156℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.43 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.23 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.65 (五重峰, J = 7.8 Hz, 2H), 1.25 (六重峰, J = 7.8 Hz, 2H), 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 151.5, 134.4, 128.9, 128.7, 127.0, 126.9, 126.4, 120.7, 116.0, 66.8, 48.8, 35.6, 29.3, 22.4, 13.8；MS (ES+) m/z 364.0 (M + 1).

實例 107

3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成

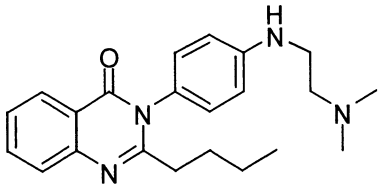


按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及3-胺基四氫吡咯-1-羧酸第三-

丁酯置換嗎福啉，獲得3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(46%)，為無色固體：熔點184-186℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.13-3.94 (m, 2H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.36-3.20 (m, 1H), 2.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.0, 158.2, 154.6, 147.5, 147.3, 134.3, 129.0, 127.0, 126.8, 126.4, 120.8, 79.6, 52.0, 43.8, 35.6, 29.4, 28.5, 22.4, 13.8；MS (ES+) m/z 463.1 (M + 1).

實例108

2-丁基-3-(4-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

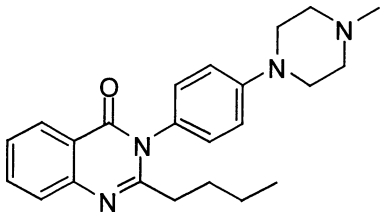


按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及N,N-二甲基乙胺置換嗎福啉，獲得2-丁基-3-(4-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(45%)，為無色固體：熔點115-116℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 2H), 4.70-4.64 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.31

(s, 6H), 1.67 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (六重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 163.0, 158.4, 148.8, 147.6, 134.2, 128.8, 127.1, 126.9, 126.4, 126.2, 120.8, 113.3, 57.7, 45.0, 40.7, 35.6, 29.4, 22.4, 13.8； MS (ES+) m/z 365.1 (M + 1).

實例 109

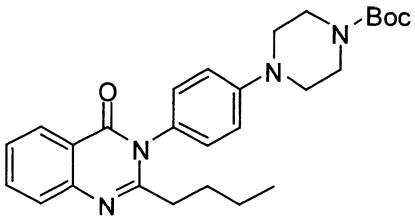
2-丁基-3-[4-(4-甲基六氫吡呯-1-基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及1-甲基六氫吡呯置換嗎福啉，獲得2-丁基-3-[4-(4-甲基六氫吡呯-1-基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮(45%)，為無色固體：熔點115-116℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (td, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 3.35 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.46-2.38 (m, 5H), 1.65 (五重峰, J = 7.8 Hz, 2H), 1.46 (六重峰, J = 7.5 /hz, 2H), 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9, 158.0, 151.4, 147.6, 134.3, 128.8, 128.4, 127.0, 126.9, 126.4, 120.8, 116.4, 54.9, 48.5, 46.1, 35.6, 29.3, 22.4, 13.8; MS (ES+) m/z 377.1 (M + 1).

實例 110

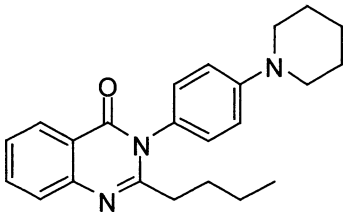
4-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]六氫吡呯-1-羧酸第三-丁酯之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及六氫吡呯-1-羧酸第三-丁酯置換嗎福啉，獲得4-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]六氫吡呯-1-羧酸第三-丁酯(55%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dt, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.43 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (J = 9.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.22 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.4 (六重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 463.3 (M + 1).

實例111

2-丁基-3-(4-六氫吡啶-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮之合成

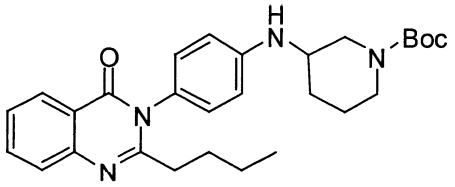


按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及六氫吡啶置換嗎福啉，獲得2-丁基-3-(4-六氫吡啶-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(50%)，為無色固體：熔點131-133℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.42 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H),

7.09-6.98 (m, 4H), 3.24 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.78-1.53 (m, 6H), 1.31-1.17 (m, 4H), 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 362.2 (M + 1).

實例 112

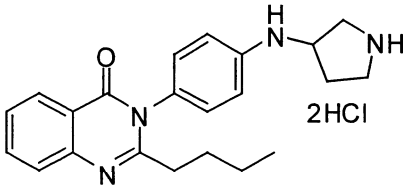
3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及3-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換嗎福啉，獲得3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(30%)，為無色固體：MS (ES+) m/z 477.4 (M + 1).

實例 113

2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽之合成

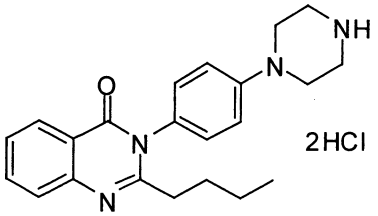


按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)

苯基]喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽(99%)，為無色固體：熔點150-153℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.46-4.27 (m, 1H), 3.63-3.20 (m, 4H), 2.81 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.41 (六重峰, J = 7.5 Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.30 (六重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 165.3, 159.4, 148.7, 136.8, 136.5, 129.1, 128.7, 123.3, 119.1, 118.6, 113.5, 113.2, 52.0, 50.0, 44.1, 32.8, 30.2, 29.0, 22.0, 12.1；MS (ES+) m/z 363.2 (M + 1).

實例114

2-丁基-3-(4-六氫吡呯-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽之合成

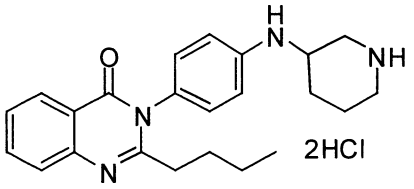


按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用4-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]六氫吡呯-1-羧酸第三-丁酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-(4-六氫吡呯-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽(99%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.06 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.5, 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.40 (t, J =

5.1 Hz, 4H), 2.79 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.67 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.29 (六重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 0.79 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 164.7, 159.5, 151.6, 137.5, 136.4, 129.0, 128.8, 127.7, 126.2, 119.1, 116.7, 45.4, 43.2, 32.9, 29.0, 22.0, 12.1；MS (ES+) m/z 363.2 (M + 1).

實例 115

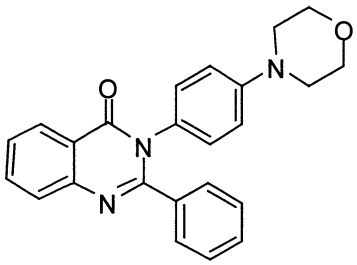
2-丁基-3-[4-(六氫吡啶-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽之合成



按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-[4-(六氫吡啶-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽(53%)，為無色固體：熔點157-159℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.8, 7.8, 0.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 3.38-3.27 (m, 1H), 3.02 (dt, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 2.93-2.77 (m, 3H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.30 (六重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 377.3 (M + 1).

實例116

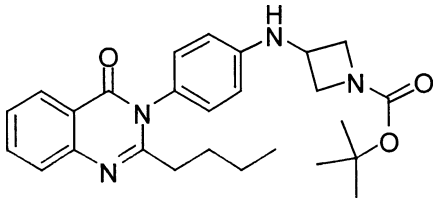
3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮之合成



於3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-苯基-2,3-二氫喹唑啉-4(1H)-酮(0.15克，0.29毫莫耳)在氯仿(5毫升)中之懸浮液內，添加2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(0.07克，0.29毫莫耳)。將反應混合物於環境溫度下攪拌兩小時。蒸發氯仿，並使殘留物接受管柱層析(在己烷中之50%醋酸乙酯)，獲得3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(0.090克，83%)，為無色固體：熔點172-174℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 3H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.11 (t, J = 4.8 Hz, 4H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 162.6, 155.6, 150.7, 147.5, 135.6, 134.6, 129.6, 129.2, 129.0, 128.0, 127.7, 127.2, 120.9, 115.4, 66.7, 48.8. MS (ES+) m/z 384.8 (M + 1).

實例117

3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯之合成

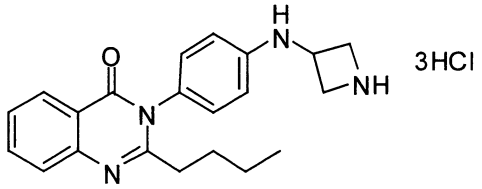


按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使

用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及3-胺基一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯置換嗎福啉，獲得3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯(49%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79-7.66 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 6.9, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.65-6.58 (m, 2H), 4.37-4.21 (m, 4H), 3.82-3.75 (m, 2H), 2.47 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 449 (M + 1).

實例118

3-[4-(一氮四圜-3-基胺基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽之合成

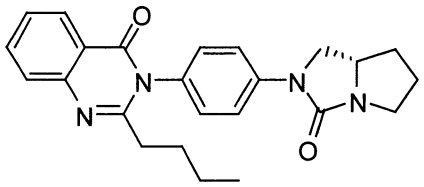


按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得3-[4-(一氮四圜-3-基胺基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽(92%)，為無色固體：熔點155-160℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.68-4.41 (m, 3H), 4.11-4.01 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.38-1.23 (m,

2H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.7, 160.8, 149.5, 138.2, 137.9, 130.5, 130.3, 129.2, 125.1, 120.5, 120.1, 114.6, 54.9, 46.4, 34.2, 30.5, 23.5, 13.6；MS (ES+) m/z 349.3 (M + 1).

實例 119

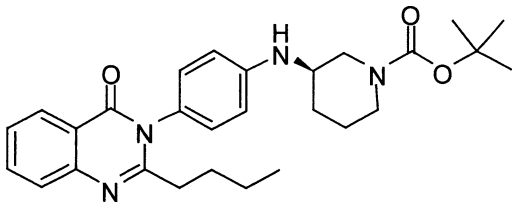
2-丁基-3-{4-[(7aS)-3-酮基四氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-2(3H)-基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及(S)-2-(胺基甲基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換嗎福啉，獲得2-丁基-3-{4-[(7aS)-3-酮基四氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-2(3H)-基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮(59%)，為無色固體：熔點150-152℃；^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29-8.22 (m, 1H), 7.83-7.66 (m, 4H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 4.11-3.71 (m, 4H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19-1.19 (m, 8H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.6, 160.4, 157.5, 147.4, 140.9, 134.4, 131.2, 128.6, 126.9, 126.8, 126.4, 120.6, 118.2, 118.1, 55.3, 47.9, 45.6, 35.5, 31.4, 29.2, 25.1, 22.3, 13.7；MS (ES+) m/z 403.2 (M + 1).

實例 120

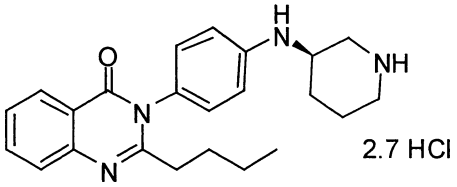
(3R)-3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及(R)-3-胺基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換嗎福啉，獲得(3R)-3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(61%)，為無色固體：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79-7.65 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.77-6.69 (m, 2H), 4.16-3.66 (m, 3H), 3.50-2.82 (m, 3H), 2.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08-1.20 (m, 17H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 477.3 (M + 1).

實例121

2-丁基-3-{4-[(3R)-六氫吡啶-3-基胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽之合成

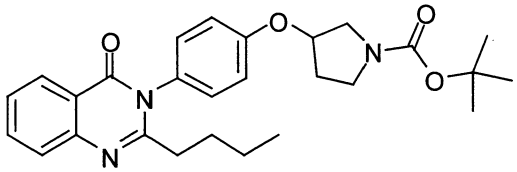


按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用(3R)-3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-{4-[(3R)-六氫吡啶-3-基胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽(80%)，為無色固體：熔點175-185℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.88-7.75 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz,

2H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.11-2.77 (m, 4H), 2.23-1.60 (m, 6H), 1.40-1.25 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.8, 160.9, 150.0, 138.3, 137.9, 130.5, 130.2, 130.1, 129.2, 124.3, 120.5, 120.1, 114.6, 114.2, 48.3, 47.7, 45.1, 34.3, 30.5, 29.7, 23.5, 22.1, 13.6； MS (ES+) m/z 377.3 (M + 1).

實例 122

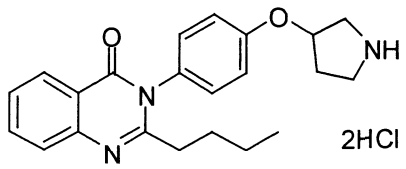
3-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成



於2-丁基-3-(4-羥苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.38克，1.29毫莫耳)在四氫呋喃(10毫升)中之溶液內，在環境溫度下，添加3-羥基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.36克，1.94毫莫耳)、三苯膦(0.51克，1.94毫莫耳)及偶氮二羧酸二乙酯(0.35毫升，1.94毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌十六小時。使混合物在真空中濃縮，產生殘留物，使其藉急驟式層析純化，獲得3-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯：MS (ES+) m/z 464.3 (M + 1).

實例 123

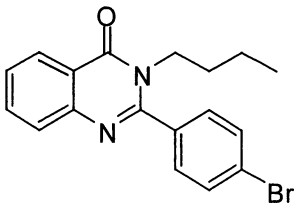
2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基氧基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽之合成



按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基氧基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽(62%)，為無色固體：熔點125-145℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 5.36-5.30 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.35-1.21 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 160.0, 158.8, 136.8, 131.2, 131.1, 129.0, 128.3, 124.9, 121.2, 118.0, 117.9, 77.4, 52.0, 45.3, 35.6, 31.7, 30.4, 23.4, 13.8；MS (ES+) m/z 364.2 (M + 1).

實例124

2-(4-溴苯基)-3-丁基喹唑啉-4(3H)-酮之合成

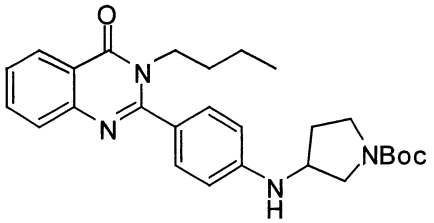


於2-(4-溴苯基)-3-丁基-2,3-二氫喹唑啉-4(1H)-酮(0.220克，0.62毫莫耳)在氯仿(15毫升)中之經攪拌溶液內，添加2,3-二氯-5,6-二氰基-對-苯醌(0.154克，0.68毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌兩小時。在真空下移除溶劑。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/8)，獲得2-(4-溴苯基)-3-丁基喹

唑啉-4(3H)-酮(0.215克，100%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34-8.27 (m, 1H), 7.79-7.62 (m, 4H), 7.54-7.45 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 357.1 (M + 1), 359.1 (M + 1).

實例125

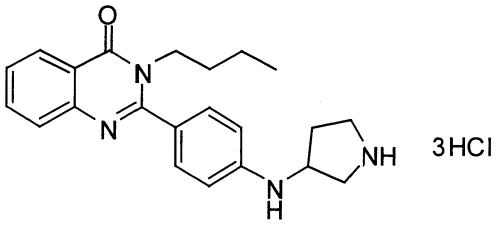
3-(4-(3-丁基-4-酮基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成



於2-(4-溴苯基)-3-丁基喹唑啉-4(3H)-酮(0.215克，0.62毫莫耳)、1-Boc-3-胺基四氫吡咯(0.173克，0.93毫莫耳)及2,2'-雙(二苯膦)-1,1'-聯萘在甲苯(15毫升)中之經攪拌溶液內，添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0.045克，0.05毫莫耳)，接著添加第三-丁醇鈉(0.179克，1.86毫莫耳)。將混合物於100℃下攪拌十八小時。使混合物經過矽藻土墊過濾，在真空中濃縮濾液。使殘留物接受管柱層析(醋酸乙酯/己烷，1/2)，獲得3-(4-(3-丁基-4-酮基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.250克，87%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32-8.26 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.83-3.61 (m, 1H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.37-3.17 (m, 1H), 2.30-2.14 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.28-1.11 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；MS (ES+) m/z 463.3 (M + 1).

實例 126

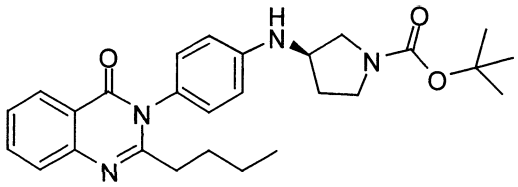
3-丁基-2-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽之合成



於3-(4-(3-丁基-4-酮基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.18克，0.39毫莫耳)在甲醇中之經攪拌溶液內，添加鹽酸鹽溶液(2毫升，4M，在二氧陸圜中，7.8毫莫耳)。將混合物於環境溫度下攪拌五小時。在真空下移除溶劑及過量氯化氫。將殘留物以甲醇與醚研製，獲得3-丁基-2-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽(0.16克，87%)，為白色固體：^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (br s, 2H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.20 (br s, 1H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.52-3.14 (m, 3H), 3.13-2.97 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.20-1.01 (m, 2H), 0.71 (t, J = 7.0 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 160.4, 159.9, 150.8, 140.1, 136.4, 130.8, 128.8, 127.4, 121.7, 119.3, 116.4, 112.3, 51.7, 49.6, 46.7, 43.8, 30.7, 29.9, 19.8, 13.8；MS (ES+) m/z 363.3 (M + 1).

實例 127

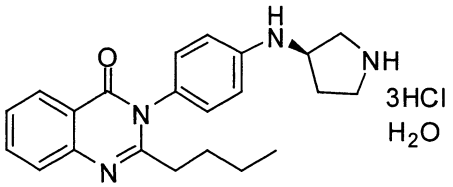
(R)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成



按照如實例86中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及(R)-3-胺基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換嗎福啉，獲得(R)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(66%)，為無色固體：熔點200-202℃；^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.37-1.36 (m, 9H), 1.24-1.11 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 463.2 (M + 1).

實例128

(R)-2-丁基-3-(4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽水合物之合成

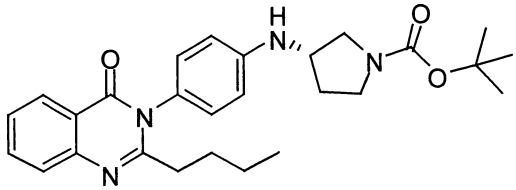


按照如實例74中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用(R)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯，獲得(R)-2-丁基-3-(4-(四氫吡咯-3-基胺基)

苯基)喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽水合物(92%)，為無色固體：熔點 159-162℃；^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.07 (dt, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 6.97-6.94 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.64-3.42 (m, 3H), 3.36-3.35 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H)；^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.7, 160.8, 149.8, 138.2, 137.9, 130.5, 130.2, 129.2, 125.1, 120.5, 120.0, 115.3, 115.0, 53.7, 51.3, 45.5, 34.2, 31.5, 30.4, 23.4, 13.5；MS (ES+) m/z 363.2 (M + 1).

實例 129

(S)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之合成

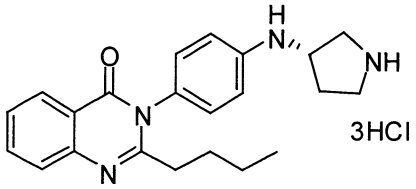


按照如實例87中所述之程序，施行無關緊要之改變，使用3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮置換3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮，及(S)-3-胺基四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯置換嗎福啉，獲得(S)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(51%)：^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29-8.23 (m, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.18-3.92 (m, 2H), 3.82-3.65 (m, 1H), 3.59-3.42 (m, 2H), 3.38-3.20 (m, 1H), 2.60-2.37 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 1H), 2.03-1.85 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 2H), 1.48 (s, 9H),

1.34-1.19 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H)； MS (ES+) m/z 463.3 (M + 1).

實例 130

(S)-2-丁基-3-(4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽之合成



使(S)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(1.66克，3.59毫莫耳)溶於甲醇中，使其以氣態氯化氫飽和。於環境溫度下二十四小時後，使溶劑在真空中蒸發至乾涸。將殘留物以己烷研製，獲得(S)-2-丁基-3-(4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽(2.03克，96%)：^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.22-8.16 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.87-6.76 (m, 2H), 4.30-4.16 (m, 1H), 3.53-3.21 (m, 3H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.66-1.49 (m, 2H), 1.28-1.12 (m, 2H), 0.70 (t, J = 7.3 Hz, 3H)； ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 166.7, 160.8, 149.2, 138.2, 137.9, 130.5, 130.2, 129.1, 125.6, 120.4, 120.0, 115.7, 115.5, 54.0, 51.1, 45.5, 34.2, 31.3, 30.4, 23.4, 13.5； MS (ES+) m/z 363.2 (M + 1).

實例 131

以如上述之類似方式，利用經適當取代之起始物質，製成下列本發明化合物：

2-胺基苯甲酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯；

2-[(1-甲氧基亞戊基)胺基]苯甲酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯；

(1Z)-N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]戊亞胺酸甲酯；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酸；

2-丁基-3-(2-硫酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2,3-二羥基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(1-羥基-1,2-二氫吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-{3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

3-[1-(2-羥基-3-苯氧基丙基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-4(3H)-酮；及

N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]-N-(甲磺醯基)甲烷磺醯胺。

生物學檢測

於此項技藝中已知各種技術，以測試本發明化合物之活性。為使本文中所述之發明可更充分地被瞭解，故提出下述生物學檢測。應明瞭的是，此等實例僅供說明目的用，而非欲被解釋為以任何方式限制本發明。

生物學實例1

胍流入量檢測(活體外檢測)

此實例係說明活體外檢測，用於測試與剖析針對安定地表現於無論是內源或重組來源之細胞中之人類或大白鼠鈉通道之試劑。此檢測亦可用於測定鈉通道阻斷化合物之IC-50。此檢測係以胍通量檢測為基礎，其係由Reddy N.L.等

人, *J Med Chem,* (1998), 41(17)：3298-302所描述。

胍流入量檢測為放射示蹤劑通量檢測，用以測定鈉通道在高通過量微板為基礎之格式中之離子通量活性。此檢測係利用^{14}C-胍鹽酸鹽，且併用各種已知鈉通道調制劑，以檢測試劑之功效。功效係藉由IC-50計算測得。選擇性係經由將化合物對於吾人感興趣通道之功效與其抵抗其他鈉通道之功效作比較而測得(亦稱為"選擇性剖析")。

各試劑係針對表現吾人感興趣通道之細胞進行檢測。電壓選通鈉通道係為無論是TTX敏感性或不敏感性。當評估吾人感興趣通道之活性時，當其駐留在具有其他鈉通道之混合群集中時，此性質係為有用的。下表1係摘錄可於TTX存在或不存在下，用於篩檢某些通道活性之細胞系。

表1

細胞系	mRNA表現	功能性特徵鑒定
CHO-K1(中國大頰鼠卵巢；所建議之宿主細胞系)ATTC收受號碼CCL-61	• Na_v1.4表現已藉由RT-PCR証實 • 無其他Na_V表現被檢出	• 於[^{14}C]胍流入量上之18-20倍增加，係使用TTX完全被阻斷(Na_V1.4為TTX敏感性通道)
L6(大白鼠肌胚細胞)ATTC號碼CRL-1458	• Nav1.4與1.5之表現	• 於[^{14}C]胍流入量上之10-15倍增加，僅部份被TTX阻斷(Na_V1.5為TTX抗藥性)

SH-SY5Y（人類神經胚細胞瘤）ATTC 號碼 CRL-2266	• 已發表之 Na_V 1.9 與 Na_V 1.7 表現 (Blum 等人)	• 於 [^{14}C] 胍流入量上，高於背景之 10-16 倍增加。 • 被 TTX 部份阻斷 (Na_V 1.9 為 TTX 抗藥性)
SK-N-BE2C（人類神經胚細胞瘤細胞系 ATCC 號碼 CRL-2268)	• Na_V 1.8 之表現	• BE2C 細胞以合成除蟲菊酯類之刺激會造成 [^{14}C] 胍流入量上高於背景之 6 倍增加。 • TTX 部份阻斷流入量 (Na_V 1.8 為 TTX 抗藥性)
PC12（大白鼠親鉻細胞瘤）ATTC 號碼 CRL-1721	• Na_V 1.2 之表現	• 於 [^{14}C] 胍流入量上之 8-12-倍增加，係使用 TTX 完全被阻斷 (Na_V 1.2 為 TTX 敏感性通道)

亦可採用表現此等鈉通道之重組細胞。重組細胞之無性繁殖與繁殖係為熟諳此藝者所已知（參閱，例如 Klugbauer, N 等人, *EMBO J.* (1995), 14(6)： 1084-90；與 Lossin, C. 等人，*神經元* (2002), 34, 第 877-884 頁）。

表現吾人感興趣通道之細胞，係根據供應商，或在重組細胞之情況中，於選擇性生長培養基譬如 G418 (Gibco/Invitrogen) 存在下生長。使細胞以酵素溶液 (1X) 胰蛋白酶/EDTA (Gibco/Invitrogen) 自培養皿分離，並使用血球計 (Neubauer) 分析密度與存活力。將已分離之細胞洗滌且再懸浮於其培養基中，然後覆蓋於閃爍板 (Scintiplate)(Beckman Coulter 公司) 中（大約 100,000 個細胞 / 井），並於 37℃ 下 /5% CO_2 下培養 20-24

小時。在以低鈉HEPES-緩衝之鹽水溶液(LNHBSS) (150 mM氯化膽鹼, 20 nM HEPES (Sigma), 1 mM氯化鈣, 5 mM氯化鉀, 1 mM氯化鎂, 10 mM葡萄糖)廣泛洗滌後，將以LNHBSS稀釋之藥劑添加至各井中(可使用不同濃度之試劑)。活化/放射性標識混合物含有烏頭素(Sigma)與^{14}C-胍鹽酸鹽(ARC)。

在將細胞裝填試劑與活化/放射性標識混合物後，將閃爍板於環境溫度下培養。在培養之後，將閃爍板廣泛地以補充胍(Sigma)之LNHBSS洗滌。使閃爍板乾燥，然後使用Wallac MicroBeta Trilux (Perkin-Elmer生命科學)計數。試劑阻斷鈉通道活性之能力，係經由比較存在於表現不同鈉通道之細胞內部之^{14}C-胍量而測得。以此數據為基礎，多種計算值，如詳述於本專利說明書中別處，可用以測定試劑對特定鈉通道是否具選擇性。

試劑對特定鈉通道之IC-50值可使用上述一般方法測定。IC-50可使用3、8、10、12或16點曲線，以兩份複製或三份複製測定，具有起始濃度為1、5或10 μM，連續性地以達到亞毫微莫耳濃度、毫微莫耳濃度及低微莫耳濃度範圍之最後濃度稀釋。典型上，試劑之中點濃度係設定於1 μM下，而係應用大於或小於半稀釋液之連續濃度(例如0.5 μM; 5 μM與0.25 μM; 10 μM與0.125 μM; 20 μM等)。IC-50曲線係使用4參數計算術模式或S形劑量-回應模式計算(吻合=(A+((B-A)/(1+((C/x)^D))))。

倍數選擇性、選擇性之因數或選擇性之倍數，係經由將待測鈉通道之IC-50值除以參考鈉通道例如Na_V1.5，計算而

得。

本發明之代表性化合物，當在上述檢測中使用會表現鈉通道之已知細胞系測試時，係展現如下文表2中所提出之IC_{50}(nM)活性含量，其中"A"係指IC_{50}活性含量從1 nM至10 nM，"B"係指IC_{50}活性含量從10 nM至100 nM，"C"係指IC_{50}活性含量從100 nM至1000 nM，及"D"係指IC_{50}活性含量等於或大於1000 nM。表2中所提供之實例數字係相應於本文之實例：

表2

實例編號	化合物名稱	IC_{50}活性含量
1	2-丁基-3-(4-甲氧苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
2	3-(3-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
3	2-丁基-3-(4-羥苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	C
4	4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲醯胺	D
5	三氟甲烷磺酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯	D
7	3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	B
8	5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯	D
9	2-丁基-3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
10	4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯磺醯胺	D
11	4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酸甲酯	D
13	2-丁基-3-(1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
16	3-(4-胺基苯基)-2-丙基喹唑啉-4(3H)-酮	B
18	3-(4-胺基苯基)-2-乙基喹唑啉-4(3H)-酮	C

實例編號	化合物名稱	IC_{50} 活性含量
19	3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
21	2-丁基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-6-基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
22	3-(1H-苯并三唑-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
23	5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯	D
24	2-丁基-3-(1H-吲唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
25	1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]脲	D
26	3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
28	2-丁基-3-[4-(甲胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮	D
29	3-(4-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮	D
30	3-(3-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮	D
31	3-(4-胺基苯基)-2-戊基喹唑啉-4(3H)-酮	B
33	3-(2-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
36	1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胍	D
37	2-丁基-3-(4-硝基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
38	3-(4-胺基苄基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
39	1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]-3-氰胍	D
40	3-(4-胺基-2,5-二氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
41	3-(4-胺基-2,5-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
42	3-(4-胺基-2,3,5,6-四甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
43	4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲腈	D

實例編號	化合物名稱	IC_{50} 活性含量
44	2-丁基-3-吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮	D
45	2-丁基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
46	[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯	D
47	3-[4-(胺基甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
48	3-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
49	3-(5-胺基萘-1-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
50	2-丁基-3-(6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
53	3-[4-胺基-3-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
55	3-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
62	3-(4-胺基苯基)-2-丁基-6-氯基喹唑啉-4(3H)-酮	C
63	3-(4-胺基苯基)-2-丁基-7-氯基喹唑啉-4(3H)-酮	D
65	2-丁基-3-(4-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
66	2-丁基-7-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮	D
67	2-丁基-6-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮	D
68	2-丁基-3-(4-氯苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
69	7-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮	D
70	3-(2,3-二羥基丙基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮	D
71	6-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮	D
72	[3-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯	D

實例編號	化合物名稱	IC_{50} 活性含量
73	[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯	D
74	3-(2-胺基乙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽	D
75	3-(3-胺基丙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽	D
76	2-丁基-3-(2-六氫吡啶-1-基乙基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
77	3-(4-溴基-2-氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
78	2-丁基-3-(3-六氫吡啶-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
79	3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
80	3-[4-溴基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
81	3-(4-溴基-2,6-二氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
82	3-(4-溴基-2-甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
83	3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
84	2-丁基-3-(3-四氫吡咯-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
85	2-丁基-3-[2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基]喹唑啉-4(3H)-酮	D
87	2-丁基-3-[4-嗎福啉-4-基-2-(三氟甲基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮	D
88	2-丁基-3-(2,6-二氟-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
89	2-丁基-3-(2-甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D

實例編號	化合物名稱	IC_{50} 活性含量
90	2-丁基-3-(2,6-二甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
91	2-丁基-3-(2-氟基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
93	2-丁基-3-{4-[2-(苯氧基甲基)嗎福啉-4-基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮	D
94	2-丁基-3-(4-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基)甲基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
95	2-丁基-3-{4-[(2,3-二羥基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮	D
96	2-丁基-3-{4-[(2-羥基-3-苯氧基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮	D
98	3-(4-胺基環己基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽	D
101	2-丁基-3-[1-(2-羥基-3-苯氧基丙基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-4(3H)-酮	D
102	3-{1-[3-(苄氧基)-2-羥丙基]六氫吡啶-4-基}-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
103	N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲烷磺醯胺	D
104	N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]乙醯胺	D
105	2-丁基-3-[4-(吡啶-2-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮	D
106	2-丁基-3-(4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	C
107	3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯	D
108	2-丁基-3-(4-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D

實例編號	化合物名稱	IC_{50} 活性含量
109	2-丁基-3-[4-(4-甲基六氫吡呯-1-基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮	D
111	2-丁基-3-(4-六氫吡啶-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
113	2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮	D
114	2-丁基-3-(4-六氫吡呯-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽	D
115	2-丁基-3-[4-(六氫吡啶-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽	D
116	3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮	D
131	2-胺基苯甲酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯	D
131	2-[(1-甲氧基亞戊基)胺基]苯甲酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯	D
131	(1Z)-N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]戊亞胺酸甲酯	B
131	4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酸	D
131	2-丁基-3-(2,3-二羥基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
131	3-(5-胺基-3,4-二氫萘-1-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮	D
131	2-丁基-3-(1-羥基-1,2-二氫吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
131	2-丁基-3-(6-氯基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮	D
131	3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-{3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮	D
131	3-[1-(2-羥基-3-苯氧基丙基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-4(3H)-酮	D

實例編號	化合物名稱	IC_{50} 活性含量
131	N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]-N-(甲磺醯基)甲烷磺醯胺	D

生物學實例2

電生理學檢測(活體外檢測)

將表現吾人感興趣通道之細胞在具有0.5毫克/毫升G418, +/-1% PSG與10%熱失活牛胎兒血清之DMEM生長培養基(Gibco)中，於37℃與5% CO_2下培養。為了電生理學記錄，將細胞覆蓋於10毫米培養皿上。

全細胞記錄係藉由已建立之全細胞電壓夾持方法(Bean等人，*在所引述之著作中*)，使用Axopatch 200B放大器與Clampex軟體(Axon儀器, Union City, CA)檢驗。所有實驗係於環境溫度下進行。使電極著火拋光至2-4 Mohm電阻，電壓誤差與電容人為產物係個別藉由串聯電阻補償作用與電容補償作用而被降至最低。數據係在40 kHz下獲取，及在5 kHz下過濾。外部(浴槽)溶液包含：NaCl (140 mM), KCl (5 mM), $CaCl_2$ (2 mM), $MgCl_2$ (1 mM), HEPES (10 mM)在pH 7.4下。內部(吸量管)溶液包含(以mM表示)：NaCl (5), $CaCl_2$ (0.1), $MgCl_2$ (2), CsCl (10), CsF (120), HEPES (10), EGTA (10)在pH 7.2下。

為估計化合物對通道之靜止與失活狀態之穩定狀態親和力(個別為K_r與K_i)，故對來自保持電位-110 mV之去極化電壓-60至+90 mV，使用12.5毫秒試驗脈衝，以建立電流-電壓關係(I-V曲線)。接近IV-曲線尖峰之電壓(-30至0 mV)係在此實驗之整個其餘部份中作為試驗脈衝使用。然後建構穩

定狀態失活(有效性)曲線，其方式是在對範圍為-110至-10 mV電位之1秒調節脈衝後，度量8.75 毫秒試驗脈衝期間所活化之電流。為監測穩定狀態下之通道，係產生具有保持電位-110 mV之單一"日記"擬案，以記錄靜止狀態電流(10毫秒試驗脈衝)，快速失活後之電流(5 毫秒前脈衝為-80至-50 mV，接著為10 毫秒試驗脈衝)，及在各種保持電位期間之電流(35 毫秒激升至試驗脈衝程度)。化合物係在"日記"擬案期間施加，而阻斷係在15 秒間隔下監測。

在化合物達成平衡後，於化合物存在下，測定穩定狀態失活之電壓依存性。會阻斷通道靜止狀態之化合物，會降低試驗脈衝期間自所有保持電位誘出之電流，然而主要是阻斷失活狀態之化合物，會降低試驗脈衝期間在較被去極化電位下所誘出之電流。於靜止狀態下之電流($I_{靜止}$)與在失活狀態期間之電流($I_{失}$)係被用以計算化合物之穩定狀態親和力。以Michaelis-Menton抑制模式為基礎，K_r與K_i係被計算為個別造成$I_{靜止}$或$I_{失}$之50%抑制所需要之化合物濃度。

$$\%抑制 = \frac{V_{max}*[藥物]^h}{[藥物]^h + K_m{}^h}$$

V_{max}為抑制速率，h為Hill係數(對交互作用位置)，K_m為Michaelis-Menten常數，及[藥物]為待測化合物之濃度。在$I_{靜止}$或$I_{失}$之50%抑制($1/2V_{max}$)下，藥物濃度係於數字上等於K_m，且個別近似K_r與K_i。

生物學實例3

藉由鈉通道阻斷劑所引致之止痛

熱引致之尾部輕彈潛伏期試驗

在此項試驗中，藉由投予本發明化合物所產生之止痛作用，係在老鼠中經過熱引致之尾部輕彈觀察。此項試驗包括熱源，其包括投影燈，具有光束，經聚焦且指向被測試老鼠尾部之一個點上。尾部輕彈潛伏期，其係在藥物治療之前評估，且回應有害熱刺激，意即從施加輻射熱於尾部之背側表面上，至發生尾部輕彈之回應時間，係在40、80、120及160分鐘下度量與記錄。

對此項研究之第一部份，65隻動物係接受基線尾部輕彈潛伏期之評估，一天一次，歷經兩個連續天。然後，將此等動物隨機地指定至11個不同處理組之一，包括媒劑對照物、嗎啡對照組及9種化合物，在30毫克/公斤下，以肌內方式投予。在劑量投藥之後，密切地監測動物之毒性跡象，包括震顫或發作、活動過度、淺臥、快速或抑制之呼吸及未能洗梳。對各化合物之最適宜誘導時間，係經由回歸分析測定。待測化合物之止痛活性係被表示為最大可能作用之百分比(%MPE)，並使用下式計算：

$$\%MPE \quad \frac{\text{服藥後潛伏期} - \text{服藥前潛伏期}}{\text{截止時間(10秒)} - \text{服藥前潛伏期}} \times 100\%$$

其中：

服藥後潛伏期＝在接受藥物後，尾部移離(輕彈)熱源前，各個別動物所花費之潛伏時間。

服藥前潛伏期＝在接受藥物之前，於尾部輕彈離開熱源之前，各個別動物所花費之潛伏時間。

截止時間(10秒)=為對熱源之最高曝露。

急性疼痛(福馬林試驗)

福馬林試驗係作為急性疼痛之動物模式使用。在福馬林試驗中，係使動物在實驗天前之當天，短暫地習慣有機玻璃試驗室20分鐘。在試驗當天，將動物隨機地注射試驗物件。於藥物投藥後30分鐘時，將50微升10%福馬林以皮下方式注射至大白鼠左後足掌之足底表面中。影像數據獲取係在福馬林投藥後立即開始，歷經90分鐘延續時間。

影像係使用Actimetrix Limelight軟體拍攝，其儲存檔案於*.llii延伸區，然後使其轉化成MPEG-4編碼。然後，使用行為分析軟體"觀察者5.1" (5.0版, Noldus資訊技術, Wageningen, The Netherlands)分析影像。影像分析係藉由注意動物行為，並根據類型將每一項記分，及界定行為長度而達成(Dubuisson與Dennis, 1977)。被評分之行為包括：(1)正常行為，(2)未置放重量於該足掌上，(3)提高該足掌，(4)舐/咬或刮搔該足掌。經注射足掌之升高、關照或過度舐、咬及刮搔，係顯示疼痛回應。若兩足掌均靜止於地板上，未具有經注射足掌之顯著關照，過度舐、咬或刮搔，則顯示來自化合物之止痛回應或保護。

福馬林試驗數據之分析，係根據兩項因數進行：(1)百分比最高可能抑制作用(%MPIE)與(2)疼痛評分。%MPIE係藉由一系列步驟計算，其中第一個係將每隻動物之非正常行為(行為1,2,3)之長度加總。媒劑組之單一數值係經由將媒劑處理組內之所有評分平均而獲得。下列計算係產生每隻動物

之 MPIE 值：

MPIE (%) = 100 - [(處理總和/平均媒劑值) X 100%]

疼痛評分係計算自如上述之加權尺度。將行為之延續時間乘以加權值(回應嚴重性之等級)，並除以觀察之總長度，以測定每隻動物之疼痛等級。計算係以下式表示：

疼痛等級 = [0(To) + 1(T1) + 2(T2) + 3(T3)]/(To + T1 + T2 + T3)

本發明化合物在30毫克/公斤與0.1毫克/公斤之範圍內，經証實有效。

CFA所引致之慢性炎性疼痛

在此項試驗中，觸覺感覺異常係以經校準之von Frey纖絲評估。在適應飼養所設備一整週後，將150微升"完全Freund氏佐劑"(CFA)乳化液(CFA被懸浮於油/鹽水(1：1)乳化液中，在0.5毫克/毫升之濃度下)，於輕微異弗烷(isoflurane)麻醉下，以皮下方式注射至大白鼠左後足掌之足底表面中。使動物自麻醉恢復，並於CFA投藥後一週，評估所有動物之基線熱與機械感受傷害低限。於實驗開始前當天，使所有動物習慣實驗設備20分鐘。將待測與對照物件投予動物，並在藥物投予後之限定時間點下，度量感受傷害低限，以測定對六種可採用治療藥品之每一個之止痛回應。所使用之時間點係預先決定，以對各試驗化合物顯示最高止痛作用。

動物之熱感受傷害低限值係使用Hargreaves試驗評估。將動物放置在膠質玻璃封閉物中，經設置在具有加熱單元之升高玻璃平台上方。玻璃平台對所有試驗嘗試係經恒溫控制在大約30℃之溫度下。在安置至封閉物之後，允許動物

適應20分鐘，直到停止所有探查行為為止。使用226型足底/尾部刺激器止痛計(IITC, Woodland Hills, CA)，以自玻璃平台下方施加輻射熱束至後足掌之足底表面。在所有試驗嘗試期間，熱源之空轉強度與活性強度係個別設定於1與45下，且採用20秒之截止時間，以防止組織傷害。

動物對觸覺刺激之回應低限值，係按照Hargreaves試驗，使用2290型Electrovonfrey麻醉計(IITC生命科學, Woodland Hills, CA)度量。將動物放置在升高之膠質玻璃封閉物中，經設置在泥濘網片表面上。順應10分鐘後，將預先校準之Von Frey毛髮垂直施加至動物兩足掌之足底表面上，以上升順序，從0.1克毛髮開始，具有足夠力，以造成毛髮對著足掌之稍微彎曲。持續測試，直到測定出具有最低力之毛髮引致足掌之快速輕彈，或當達到截止力為大約20克為止。使用此截止力，因其表示大約10%之動物體重，且其係用以防止由於利用較僵硬毛髮所致之整個肢體升高，這將改變刺激之性質。本發明化合物經証實在30毫克/公斤與0.1毫克/公斤之範圍內為有效的。

感受傷害之手術後模式

在此模式中，係度量因在足掌中之足底內切開術所造成之痛覺過敏，其方式是對足掌施加增加之觸覺刺激，直到動物自所施加之刺激縮回其足掌。當動物在3.5%異氟烷(Isofluorane)下麻醉(其係經由鼻錐傳輸)時，使用10號解剖刀片，在左後足掌之足底方面中，造成1公分縱向切口，經過皮膚與筋膜，距腳跟之近基邊緣0.5公分開始，並延伸朝向

腳趾。於切開後，使用2, 3-0殺菌絲縫合線，使皮膚放在附近。將已受傷害之位置以多史潑菌素與貝達汀(betadine)覆蓋。使動物返回其原本籠子，供過夜恢復。

關於經手術(同側)與未經手術(對側)兩足掌，動物對觸覺刺激之縮回低限值，可使用2290型Electrovonfrey麻醉計(IITC生命科學, Woodland Hills, CA)度量。將動物放置在升高之膠質玻璃封閉物中，經設置在泥濘網片表面上。於適應至少10分鐘後，將預先校準之Von Frey毛髮垂直施加至動物兩足掌之足底表面，以上升順序，自10克毛髮開始，具有足夠力，以造成毛髮對著足掌稍微彎曲。持續測試，直到測定出毛髮以最低力引致足掌之快速輕彈，或當達到大約20克之截止力為止。使用此截止力，因其表示大約10%之動物體重，且其係用以防止由於利用較僵硬毛髮所致之整個肢體升高，這將改變刺激之性質。

本發明化合物經証實在30毫克/公斤與0.1毫克/公斤之範圍內為有效的。

神經病原性疼痛模式；慢性挾縮損傷

簡言之，係在動物左後腳之中大腿層次處，使用10號解剖刀片，經過皮膚與筋膜，造成大約3公分切口。經由鈍器解剖經過股二頭肌，使左邊坐骨神經外露，小心使出血降至最低。將四個鬆散縛線沿著坐骨神經，使用4-0不可降解經殺菌絲縫合線，每隔1至2毫米間隔打結。當在解剖顯微鏡下，於4倍放大倍率下觀察時，鬆散縛線之張力係足夠緊密，以引致坐骨神經之輕微挾縮。在模擬操作動物中，係

使左邊坐骨神經外露，而未進一步處理。將抗細菌軟膏直接塗敷至傷口中，並使用經殺菌縫合線，使肌肉閉合。將貝達汀(betadine)塗敷至肌肉及其周圍上，接著以手術夾使皮膚閉合。

動物對觸覺刺激之回應低限值，係使用2290型Electrovonfrey麻醉計(IITC生命科學, Woodland Hills, CA)度量。將動物放置在升高之膠質玻璃封閉物中，經設置在泥濘網片表面上。於順應10分鐘後，將預先校準之Von Frey毛髮垂直施加至動物兩足掌之足底表面，以上升順序，自0.1克毛髮開始，具有足夠力，以造成毛髮對著足掌之稍微彎曲。持續測試，直到測定出毛髮以最低力引致足掌之快速輕彈，或當達到大約20克之截止力為止。使用此截止力，因其表示大約10%之動物體重，且其係用以防止由於利用較僵硬毛髮所致之整個肢體升高，這將改變刺激之性質。本發明化合物經証實在30毫克/公斤與0.1毫克/公斤之範圍內為有效的。

動物之熱感受傷害低限值係使用Hargreaves試驗評估。在觸覺低限值度量之後，將動物放置在膠質玻璃封閉物中，經設置在具有加熱單元之升高玻璃平台上方。玻璃平台對所有試驗嘗試係經恒溫控制在大約24至26℃之溫度下。在安置至封閉物之後，允許動物適應10分鐘，直到停止所有探查行為為止。使用226型足底/尾部刺激器止痛計(IITC, Woodland Hills, CA)，以自玻璃平台下方施加輻射熱束至後足掌之足底表面。在所有試驗嘗試期間，熱源之空轉強度與

活性強度係個別設定於1與55下，且使用20秒之截止時間，以防止組織傷害。

生物學實例4

烏頭素所引致之節律不齊試驗

本發明化合物之抗節律不齊活性係藉由下述試驗証實。節律不齊係藉由靜脈內投予已溶於生理食鹽水中之烏頭素(2.0微克/公斤)而被誘發。待測化合物係在烏頭素投藥後，以靜脈內方式投予5分鐘。抗節律不齊活性之評估係藉由度量從烏頭素投藥至發生期外收縮(ES)之時間，與從烏頭素投藥至發生心室搏動過速(VT)之時間進行。

在異弗烷(isoflurane)(2%之1/4至1/3)麻醉下之大白鼠中，進行氣管切開術，藉由首先在頸部區域中建立切口，然後單離氣管，並造成2毫米切口，以插入氣管管件進入氣管中2公分，以致管件之開口正好位於口部上方。將管件以縫合線固定，並連接至通風器，歷經實驗期間。

然後，於股區域中造成切口(2.5公分)，並使用鈍器解剖探針，單離股血管。將兩個股靜脈插管，一個供戊巴比妥麻醉劑維持(0.02-0.05毫升)，而一個供灌注與注射藥物及媒劑。將股動脈以傳送器之血壓凝膠導管插管。

使ECG導線連接至胸肌，在導線II位置(右上方/心臟上方-白色導線，與左下方/心臟下方-紅色導線)。導線係以縫合線固定。

將所有手術區域使用以0.9%鹽水濕潤之紗布覆蓋。供應鹽水(1-1.5毫升，0.9%溶液)以濕潤手術後區域。使動物之

ECG與通氣平衡至少30分鐘。

節律不齊係以2微克/公斤/分鐘烏頭素灌注5分鐘而被引致。在此段期間內，記錄ECG並連續地監測。待測化合物之靜脈內大丸劑注射(10、30或100微克/公斤)，會造成完全返回正常基線ECG。

因此，本發明化合物，當在此模式中測試時，係展現抗-節律不齊活性。

生物學實例5

絕血引致之節律不齊試驗

心室節律不齊之齧齒動物模式，在急性心臟轉向術與預防範例兩者中，已被採用於測試潛在治療劑，供人類中之心房與心室節律不齊兩者用。會導致心肌梗塞之心臟絕血，係為發病率與死亡率之常見原因。化合物預防絕血所引致之心室搏動過速與纖維顫動之能力，係為所接受之模式，用於測定化合物在臨床環境中對於心房與心室搏動過速與纖維顫動之功效。

麻醉係首先藉由戊巴比妥(腹膜腔內)引致，並藉由靜脈內大丸劑灌注保持著。雄性SD大白鼠具有其以套管插入之氣管，以室內空氣進行人工通氣，在每搏量10毫升/公斤下，60搏/分鐘。將右邊股動脈與靜脈以PE50管件插管，個別供平均動脈血壓(MAP)記錄，與化合物之靜脈內投藥。

將在第4與第5根肋骨間之胸部打開，以產生1.5公分開口，以致心臟可見及。將各大白鼠放置在凹口平台上，並將金屬約束器鉤住肋骨骨架，打開胸腔。使用縫合針以穿

透心室，正好在升高前房下方，並在向下對角線方向上離開心室，以致將獲得>30%至<50%閉塞區帶(OZ)。出口位置係低於其中主動脈連接至左心室處下方~0.5公分。將縫合線拉緊，以致鬆散線圈(閉塞物)係環繞動脈支管形成。然後，使胸部以可進入胸部外部之閉塞物末端閉合。

將電極置於導線II位置(右邊前房至頂端)中，供ECG度量，如下述：將一個電極插入右前掌中，而另一個電極插入左後足掌中。

體溫、MAP、ECG及心跳速率係不斷地在整個實驗中記錄。一旦關鍵參數已被安定化，即取得1-2分鐘記錄，以建立基線值。一旦基線值被建立，即起始該化合物或對照物質之灌注。於化合物或對照物之5-分鐘灌注後，將縫合線拉緊以結紮LCA，並在左心室中造成絕血。於結紮後，連續記錄關鍵參數20分鐘，除非MAP達到臨界程度20-30毫米Hg，歷經至少3分鐘，於此種情況中，即停止記錄，因為動物將被宣告死亡，然後使其犧牲。此化合物預防節律不齊且維持接近正常MAP與HR之能力，係經評分並與對照組比較。

本發明化合物，當在此模式中測試時，係展現預防絕血所引致心室搏動過速與纖維顫動之能力。

生物學實例6

關於良性攝護腺增生(BPH)之活體內檢測

本發明化合物用於治療BPH之有效性係藉由下述活體內檢測証實。

使狗在0毫克/公斤與100毫克/公斤間之口服劑量下，經口服用本發明化合物，歷經4週期間。對照組係接受安慰劑。使動物犧牲，並將攝護腺解剖出來，輕拍使其乾燥，然後稱重。當與經媒劑處理(0毫克/公斤)之對照組比較時，証實本發明化合物在顯著地降低狗之攝護腺重量上，係以劑量依賴方式，於5毫克/公斤與100毫克/公斤之範圍內為有效，此等化合物沒有任何不利事件，使得彼等成為安全治療BPH與有關聯病徵(譬如但不限於急性尿滯留與尿道感染)之理想候選者。

生物學實例7

關於抗高膽固醇血症功效與抗動脈粥瘤硬化劑功效之活體內檢測

本發明化合物係具有抗高膽固醇血症功效與抗動脈粥瘤硬化劑功效，如藉由其在下述檢測中之活性所証實者。

狗具有類似人類之心血管系統，使得彼等理想地用於研究經設計以治療心血管病症之醫藥化合物之作用。

使狗在0毫克/公斤至100毫克/公斤之範圍下，每日經口服用本發明化合物，歷經2-4週期間。在2與4週後，將動物採血，並收集其血清，供總膽固醇分析，且與服用單獨媒劑(0毫克/公斤)之動物作比較。

膽固醇之度量係為臨床實驗室環境中所進行最常見試驗之一。經常使用關於血漿或血清中總膽固醇之敏感性定量之簡單螢光計方法。於一種檢測中，係首先使試樣中之膽固醇基酯類藉由膽固醇酯酶水解。然後，使所有膽固醇，

無論是預先經酯化或在循環中之現有自由態，藉由膽固醇氧化酶氧化成其相應之酮與過氧化氫。ADHP (10-乙醯基-3,7-二羥基啡噚呯)係作為過氧化氫之高度地敏感性與安定探測物使用。辣根過氧化酶會催化ADHP與過氧化氫之反應，產生高度地螢光產物瑞索如吩(resorufin)，其可使用565-580毫微米之激發波長與585-595毫微米之發射波長監控。

當在上述檢測中，以5-100毫克/公斤之每日口服劑量範圍投予狗，歷經2-與4-週期間時，本發明化合物係顯示影響總血清膽固醇上之顯著降低之能力。

生物學實例8

關於治療搔癢病之活體內檢測

本發明化合物可藉由活體內試驗，使用齧齒動物模式，評估關於其作為止癢劑之活性。關於以末梢方式誘發搔癢病之一種經建立模式，係經過血清素之注射至無毛大白鼠之嘴側背後區域(頸部)中。在血清素注射(例如2毫克/毫升，50微升)之前，本發明化合物之劑量可經過口腔、靜脈內或腹膜腔內途徑系統地或以局部方式施用至圓形區域固定直徑(例如18毫米)。在服藥之後，於局部服藥之區域中給予血清素注射。於血清素注射後，動物行為係藉由顯像記錄監控20分鐘- 1.5小時，並將此段時間中抓癢之次數與經媒劑處理之動物作比較。因此，本發明化合物之施用可在大白鼠中壓抑血清素所引致之抓癢。

*****

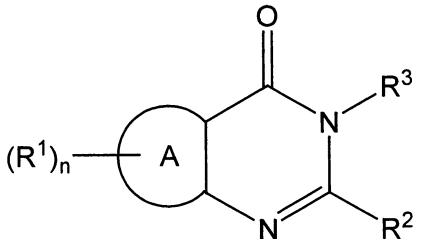
於本專利說明書中引用之所有美國專利、美國專利申請

案公報、美國專利申請案、國外專利、國外專利申請案及非專利刊物，均以其全文併於本文供參考。

雖然前述發明已大致詳細地加以描述以幫助瞭解，但應明瞭的是，某些改變與修正可在隨文所附請求項之範圍內實施。因此，所述具體實施例係被認為是說明性而非限制性，且本發明並非受限於本文中所予之詳細說明，而是可在隨文所附請求項之範圍與等效事物內修正。

五、中文發明摘要：

本發明係針對式(I)化合物：

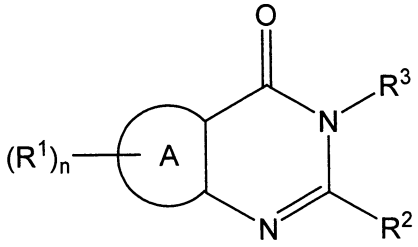


(I)

其中 A, n, R^1, R^2及R^3均如本文定義，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物，用於治療及/或預防鈉通道所媒介之疾病或症狀，譬如疼痛。

六、英文發明摘要：

This invention is directed to compounds of formula (I):

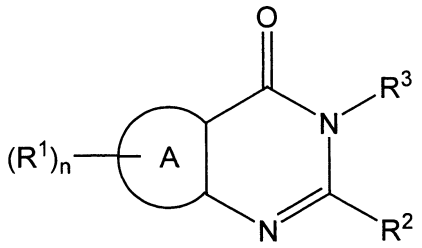


(I)

wherein A, n, R^1, R^2 and R^3 are as defined herein, as a stereoisomer, enantiomer, tautomer thereof or mixtures thereof; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or prodrug thereof, for the treatment and/or prevention of sodium channel-mediated diseases or conditions, such as pain.

十、申請專利範圍：

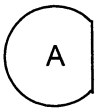
1. 一種式(I)化合物：



(I)

其中：

n為1至4；



為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)-C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一

起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、

視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

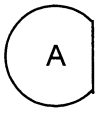
各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

2. 如請求項1之化合物，其中：

n為1至4；


為稠合芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，

而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環

基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

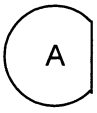
各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直

鏈或分枝狀次炔基鏈。

3. 如請求項2之化合物，其中：

n為1至4；


為稠合苯基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、

芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、

$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

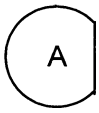
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

4. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；


為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、

羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

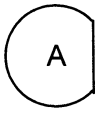
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

5. 如請求項4之化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳

炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

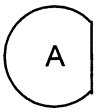
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

6. 如請求項5之化合物，其中：

n為1；


為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、鹵基、鹵烷基、$-R^6-CN$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、鹵烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基及視情況經取代之雜芳基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況

經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

7. 如請求項6之化合物，其係選自包括：

2-丁基-3-(4-甲氧苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲醯胺；

2-胺基苯甲酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯；

2-[(1-甲氧基亞戊基)胺基]苯甲酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯；

(1Z)-N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]戊亞胺酸甲酯；

三氟甲烷磺酸4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯酯；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯磺醯胺；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酸甲酯；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲酸；

3-(4-溴苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(3-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]脲；

2-丁基-3-[4-(甲胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(3-胺基苯基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-戊基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丙基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-[4-(吡啶-2-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(2-胺基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]脲；

2-丁基-3-(4-氯苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

1-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]-3-氰脲；

3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-[4-(4-甲基六氫吡呯-1-基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-六氫吡呯-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基-2,5-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-乙基喹唑啉-4(3H)-酮；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯甲腈；

3-(4-胺基-2,3,5,6-四甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基-2,5-二氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-溴基-2-氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-[4-(胺基甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯；

3-(4-溴基-2-氯苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-[4-溴基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-溴基-2,6-二氟苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-溴基-2-甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-溴基-2,6-二甲基苯基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2-氯基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-[4-嗎福啉-4-基-2-(三氟甲基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2,6-二氟-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2-甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2,6-二甲基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2-氟基-4-嗎福啉-4-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-六氫吡啶-1-基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-[4-(六氫吡啶-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮；

3-[4-胺基-3-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-[4-胺基-2-(三氟甲基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[(2-羥基-3-苯氧基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[2-(苯氧基甲基)嗎福啉-4-基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(4-{[(2,2-二甲基-1,3-二氧伍圜-4-基)甲基]胺基}苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[(2,3-二羥基丙基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲烷磺醯胺；

N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]乙醯胺；

N-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]-N-(甲磺醯基)甲烷磺醯胺；

3-[4-(一氮四圜-3-基胺基)苯基]-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸

鹽；

2-丁基-3-{4-[(7aS)-3-酮基四氫-1H-吡咯并[1,2-c]咪唑-2(3H)-基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[(3R)-六氫吡啶-3-基胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽；

2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基氧基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮二鹽酸鹽；

3-丁基-2-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽；

(R)-2-丁基-3-(4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；及

(S)-2-丁基-3-(4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮鹽酸鹽。

8. 如請求項6之化合物，其係選自包括：

2-丁基-3-(4-羥苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-{4-[(二苯亞甲基)胺基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(4-酮基-2-丙基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-乙基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]甲基胺基甲酸第三-丁酯；

[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-3-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[(第三-丁氧羰基)胺基]{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯

基]胺基}亞甲基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苄基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2-(三氟甲基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

4-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]六氫吡呯-1-羧酸第三-丁酯；

3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}一氮四圜-1-羧酸第三-丁酯；

(3R)-3-{[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基]胺基}六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；

3-[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯氧基]四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

2-(4-溴苯基)-3-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

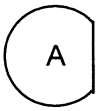
3-(4-(3-丁基-4-酮基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；

(R)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯；及

(S)-3-(4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)苯基胺基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯。

9. 如請求項4之化合物，其中：

n為1；


為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為萘基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、

羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

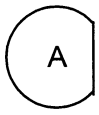
各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

10. 如請求項9之化合物，其係為3-(5-胺基萘-1-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮。

11. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為雜芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代

之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基

鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

12. 如請求項11之化合物，其係選自包括：

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯；

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯；

2-丁基-3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(1H-吲哚-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(2-酮基-2,3-二氫-1,3-苯并噁唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-1H-吲唑-1-羧酸第三-丁酯；

2-丁基-3-(2-硫酮基-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(1H-吲唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(1H-苯并三唑-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(6-胺基吡啶-3-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(1,3-苯并二氧伍圜烯-5-基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸第三-丁酯；

2-丁基-3-(6-酮基-5,6-二氫吡啶-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；及

2-丁基-3-(1-羥基-1,2-二氫吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮。

13. 如請求項11之化合物，其係選自包括：

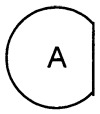
2-丁基-3-(2-硫基-1H-苯并咪唑-5-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[5-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)吡啶-2-基]胺基甲酸第三-丁酯；及

2-丁基-3-(1-氧化吡啶-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮。

14. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為雜環基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、

$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

15. 如請求項14之化合物，其係選自包括：

2-丁基-3-[1-(2-羥基-3-苯氧基丙基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-4(3H)-酮；

3-{1-[3-(苄氧基)-2-羥丙基]六氫吡啶-4-基}-2-丁基喹唑啉

-4(3H)-酮；

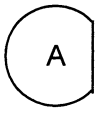
3-[1-(2-羥基-3-苯氧基丙基)六氫吡啶-4-基]喹唑啉-4(3H)-酮；

4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯；及

2-丁基-3-六氫吡啶-4-基喹唑啉-4(3H)-酮。

16. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；


為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為環烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、

$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

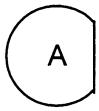
17. 如請求項16之化合物，其係選自包括：

3-(4-胺基環己基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；與

[4-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)環己基]胺基甲酸第三-丁酯。

18. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；


為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為芳烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

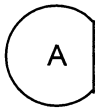
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

19. 如請求項18之化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為苄基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之

芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況

經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

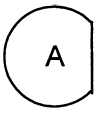
20. 如請求項19之化合物，其係選自包括：

3-(4-胺基苄基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；與

2-丁基-3-(4-硝基苄基)喹唑啉-4(3H)-酮。

21. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；且

R^3為羥烷基。

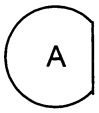
22. 如請求項21之化合物，其係選自包括：

2-丁基-3-(2,3-二羥基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；與

3-(2,3-二羥基丙基)-2-甲基喹唑啉-4(3H)-酮。

23. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、

羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；且

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈。

24. 如請求項23之化合物，其係選自包括：

[3-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)丙基]胺基甲酸第三-丁酯；

[2-(2-丁基-4-酮基喹唑啉-3(4H)-基)乙基]胺基甲酸第三-丁酯；

3-(2-胺基乙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(3-胺基丙基)-2-丁基喹唑啉-4(3H)-酮；

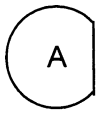
2-丁基-3-(2-六氫吡啶-1-基乙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-3-(3-六氫吡啶-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；及

2-丁基-3-(3-四氫吡咯-1-基丙基)喹唑啉-4(3H)-酮。

25. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫；

R^2為氫或烷基；

R^3為雜環基烷基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況

經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

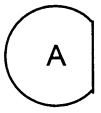
各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

26. 如請求項25之化合物，其係為2-丁基-3-[2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙基]喹唑啉-4(3H)-酮。

27. 如請求項3之化合物，其中：

n為1；



為稠合苯基；

R^1為氫、鹵基、$-R^6-NO_2$或$-R^6-N(R^4)R^5$；

R^2為烷基或芳基；

R^3為芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代

之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

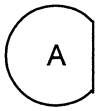
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

28. 如請求項27之化合物，其中：

n為1；


為稠合苯基；

R^1為氫、鹵基、$-R^6-NO_2$或$-R^6-N(R^4)R^5$；

R^2為烷基或芳基；

R^3為苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各

p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

29. 如請求項28之化合物，其係選自包括：

3-(4-胺基苯基)-2-丁基-6-氯基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基-7-氯基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-7-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

2-丁基-6-硝基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

7-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

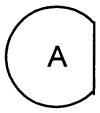
6-胺基-2-丁基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-{3-[3-(三氟甲基)苯氧基]苯基}喹唑啉-4(3H)-酮；及

3-(4-嗎福啉-4-基苯基)-2-苯基喹唑啉-4(3H)-酮。

30. 如請求項1之化合物，其中：

n為1至4；


為稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、

雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-N(R^4)R^5$或$-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、

$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

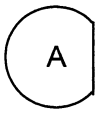
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

31. 如請求項30之化合物，其中：

n為1；


為稠合雜芳基；

R^1為氫或烷基；

R^2為氫或烷基；

R^3為芳基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)-N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$及$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、

羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

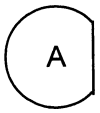
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

32. 如請求項31之化合物，其中：

n為1；



為稠合雜芳基；

R^1為氫或烷基；

R^2為氫或烷基；

R^3為苯基，視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$及$-R^6-N(R^4)R^5$；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經

取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；且

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈。

33. 如請求項32之化合物，其係選自包括：

3-(4-胺基苯基)-2-丁基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基喋啶-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-胺基苯基)-2-丁基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮；及

3-(4-胺基苯基)-2-丁基-7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-4(3H)-酮。

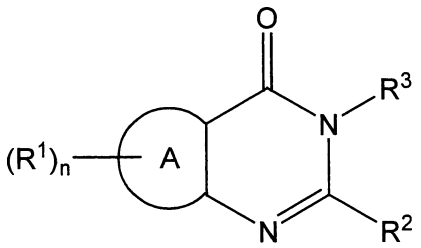
34. 如請求項32之化合物，其係選自包括：

[4-(2-丁基-4-酮基吡啶[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；

[4-(2-丁基-4-酮基喋啶-3(4H)-基)苯基]胺基甲酸第三-丁酯；及

3-(4-胺基苯基)-2-丁基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮。

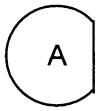
35. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑與式(I)化合物：



(I)

其中：

n為1至4；


為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳

基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-N(R^4)R^5$或$-R^6-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、

$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

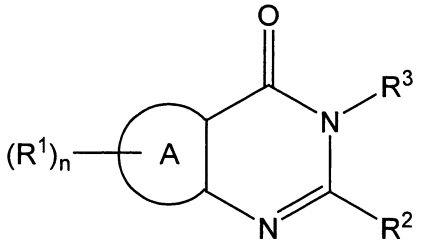
各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈；

為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

36. 一種式(I)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體

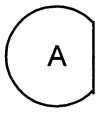
藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療、預防或改善疾病或症狀，選自包括疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病與精神病學疾病及其組合，



(I)

其中：

n為1至4；



為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情

況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況

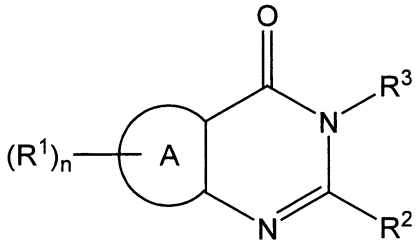
經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

37. 如請求項36之用途，其中該疾病或症狀係選自包括神經病原性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學療法疼痛、外傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、生產疼痛、分娩疼痛、神經發生性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持續性疼痛、末梢媒介之疼痛、中樞媒介之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇房結頭痛、緊張頭痛、幻想肢疼痛、末梢神經損傷及其組合。

38. 如請求項36之用途，其中該疾病或症狀係選自包括與HIV有關聯之疼痛、HIV治療所引致之神經病、三叉神經痛、疱疹後神經痛、正常疼痛、熱敏感性、局部肉狀瘤病、刺激性腸徵候簇、克隆氏病、與多發性硬化(MS)有關聯之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病患者之神經病、末梢神經病、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥瘤硬化、陣發性肌緊張不足、肌無力徵候簇、肌強直、惡性高熱、膽囊纖維變性、假醛固酮過多症、橫紋肌溶解、甲狀腺機能減退症、兩極抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性肢端紅痛病、原發性肢端紅痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部份與一般緊張發作、不安寧腳部徵候簇、節律不齊、纖維肌痛、在因中風或神經損傷所造成之絕血狀態下之神經保護、快速節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動。

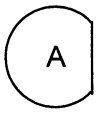
39. 一種式(I)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物在哺乳動物中治療疼痛之用途，其方式是在該哺乳動物中抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道，



(I)

其中：

n為1至4；



為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨

立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情

況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

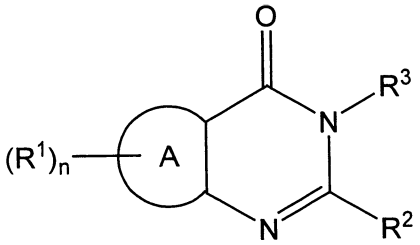
或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基

鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

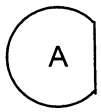
40. 一種式(I)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物在哺乳動物之細胞中降低離子通量經過電壓依賴性鈉通道之用途，



(I)

其中：

n為1至4；



為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、

$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、

鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各 p 係獨立為 0, 1 或 2，且各 t 係獨立為 1 或 2；

各 R^4 與 R^5 係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況

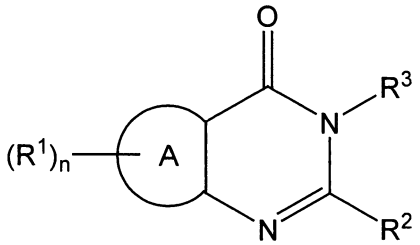
經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

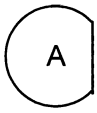
41. 一種式(I)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物在哺乳動物中治療高膽固醇血症之用途，



(I)

其中：

n為1至4；



為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、

$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基

烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況

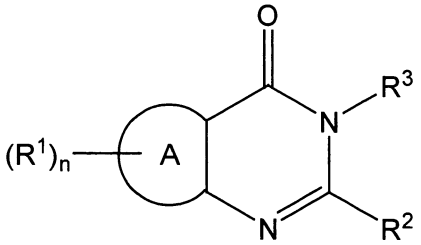
經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

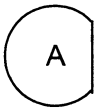
42. 一種式(I)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物在哺乳動物中治療良性攝護腺增生之用途，



(I)

其中：

n為1至4；



為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、

雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或

$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t

係獨立為1或2；

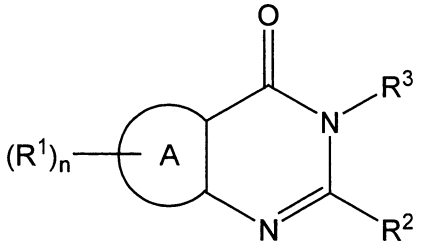
各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

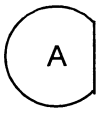
43. 一種式(I)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物在哺乳動物中治療搔癢病之用途，



(I)

其中：

n為1至4；



為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基

炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$ 或 $-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-$

$C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

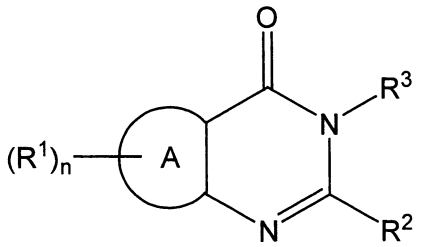
各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

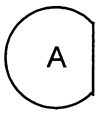
44. 一種式(I)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物在哺乳動物中治療癌症之用途，



(I)

其中：

n為1至4；



為稠合芳基或稠合雜芳基；

各R^1係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(S)R^4$、$-R^6-C(R^4)_2C(O)R^5$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-C(S)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-C(S)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)R^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(S)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(S)-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tR^4$、$-R^6-N(R^5)S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$及$-R^6-N(R^5)C(N=C(R^4)R^5)N(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

或兩個相鄰R^1基團和彼等所直接連接之碳或雜環原子一起，可形成稠合環，選自環烷基、芳基、雜環基或雜芳基，而其餘R^1基團，若存在則均如上述；

R^2為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳

基炔基；

R^3為氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、羥烷基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基、雜芳基炔基、$-R^7-N(R^4)R^5$或$-R^7-N(R^4)C(O)OR^4$；

其中環烷基、環烷基烷基、環烷基烯基、環烷基炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、雜環基、雜環基烷基、雜環基烯基、雜環基炔基、雜芳基、雜芳烷基、雜芳基烯基或雜芳基炔基可視情況被一或多個取代基取代，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、鹵基、鹵烷基、鹵烯基、鹵炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之環烷基烯基、視情況經取代之環烷基炔基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之芳烯基、視情況經取代之芳炔基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜環基烯基、視情況經取代之雜環基炔基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜芳烷基、視情況經取代之雜芳基烯基、視情況經取代之雜芳基炔基、$-R^6-CN$、$-R^6-NO_2$、$-R^6-OR^5$、$-R^6-OC(O)R^4$、$-R^6-OS(O)_2R^4$、$-R^6-C(O)R^4$、$-R^6-C(O)OR^4$、$-R^6-C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(O)R^4$、

$-R^6-N(R^5)C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)C(O)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-S(O)_tR^4$、$-R^6-N[S(O)_tR^4]_2$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)C(=NR^5)N(R^4)CN$、$-R^6-N(R^5)C[=NC(O)OR^4]-N(R^4)-C(O)OR^4$、$-R^6-N(R^5)-R^7-N(R^4)R^5$、$-R^6-N=C(OR^4)R^5$、$-R^6-N=C(R^4)R^5$、$-R^6-N(R^5)-R^6-OR^5$、$-R^6-S(O)_pR^4$ 及 $-R^6-S(O)_tN(R^4)R^5$，其中各p係獨立為0, 1或2，且各t係獨立為1或2；

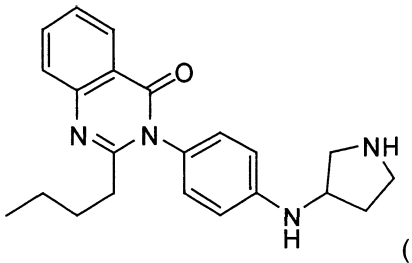
各R^4與R^5係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、鹵烷基、羥烷基、烷氧烷基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烷基烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳烷基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之雜環基烷基、視情況經取代之雜芳基及視情況經取代之雜芳烷基；

或R^4與R^5和彼兩者所連接之氮一起，形成視情況經取代之N-雜環基或視情況經取代之N-雜芳基；

各R^6為直接鍵結、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烷基鏈、視情況經取代之直鏈或分枝狀次烯基鏈或視情況經取代之直鏈或分枝狀次炔基鏈；且

R^7為直鏈或分枝狀次烷基鏈、直鏈或分枝狀次烯基鏈或直鏈或分枝狀次炔基鏈。

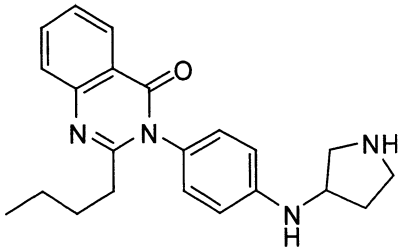
45. 一種式(I-1)化合物：



(I-1),

意即2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

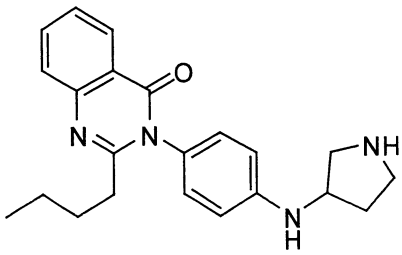
46. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之賦形劑與式(I-1)化合物：



(I-1),

意即2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮，為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物；或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物。

47. 一種式(I-1)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療、預防或改善疾病或症狀，選自包括疼痛、抑鬱、心血管疾病、呼吸道疾病與精神病學疾病及其組合，



(I-1),

其中式(I-1)化合物為2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]

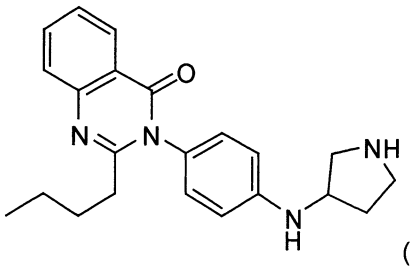
喹唑啉-4(3H)-酮。

48. 如請求項47之用途，其中該疾病或症狀係選自包括神經病原性疼痛、炎性疼痛、內臟疼痛、癌症疼痛、化學療法疼痛、損傷疼痛、手術疼痛、手術後疼痛、生產疼痛、分娩疼痛、神經發生性膀胱、潰瘍性結腸炎、慢性疼痛、持續性疼痛、末梢媒介之疼痛、中樞媒介之疼痛、慢性頭痛、偏頭痛、竇房結頭痛、緊張頭痛、幻想肢疼痛、末梢神經損傷及其組合。

49. 如請求項47之用途，其中該疾病或症狀係選自包括與HIV有關聯之疼痛、HIV治療所引致之神經病、三叉神經痛、疱疹後神經痛、正常疼痛、熱敏感性、局部肉狀瘤病、刺激性腸徵候簇、克隆氏病、與多發性硬化(MS)有關聯之疼痛、肌萎縮性側索硬化(ALS)、糖尿病患者之神經病、末梢神經病、關節炎、風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥瘤硬化、陣發性肌緊張不足、肌無力徵候簇、肌強直、惡性高熱、膽囊纖維變性、假醛固酮過多症、橫紋肌溶解、甲狀腺機能減退症、兩極抑鬱、焦慮、精神分裂症、鈉通道毒素相關疾病、家族性肢端紅痛病、原發性肢端紅痛病、家族性直腸疼痛、癌症、癲癇、部份與一般緊張發作、不安寧腳部徵候簇、節律不齊、纖維肌痛、在因中風或神經損傷所造成之絕血狀態下之神經保護、快速節律不齊、心房纖維顫動及心室纖維顫動。

50. 一種式(I-1)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前

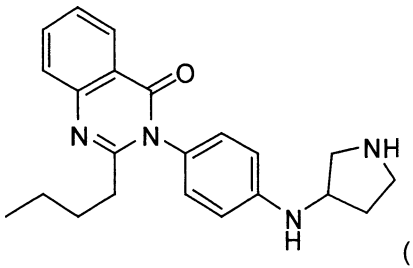
體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療疼痛，其方式是在該哺乳動物中抑制離子通量經過電壓依賴性鈉通道，



(I-1)，

其中式(I-1)化合物為2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮。

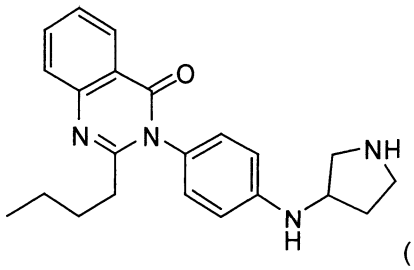
51. 一種式(I-1)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物之細胞中降低離子通量經過電壓依賴性鈉通道，



(I-1)，

其中式(I-1)化合物為2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮。

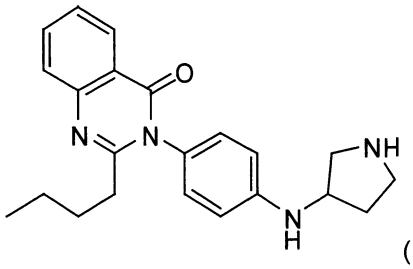
52. 一種式(I-1)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療高膽固醇血症，



(I-1),

其中式(I-1)化合物為2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮。

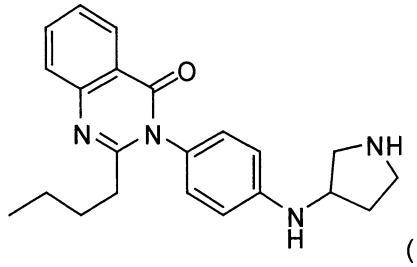
53. 一種式(I-1)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療良性攝護腺增生，



(I-1),

其中式(I-1)化合物為2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮。

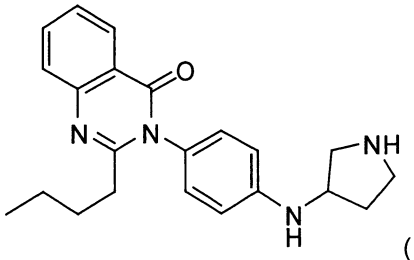
54. 一種式(I-1)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療搔癢病，



(I-1),

其中式(I-1)化合物為2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮。

55. 一種式(I-1)化合物作為其立體異構物、對掌異構物、互變異構物或其混合物或其藥學上可接受之鹽、溶劑合物或前體藥物於藥劑製造上之用途，該藥劑係在哺乳動物中治療癌症，



(I-1)，

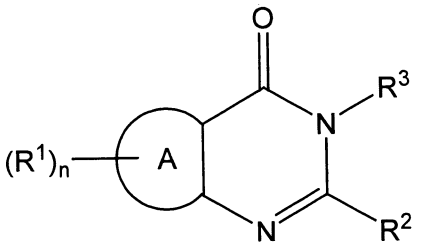
其中式(I-1)化合物為2-丁基-3-[4-(四氫吡咯-3-基胺基)苯基]喹唑啉-4(3H)-酮。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)