

公告本

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：92136414

C07D 43/06, 417/06,

※申請日期：92.12.22

※IPC 分類：413/06, 289/80, C07C 225/22,

A61K 31/498, A61P 19/00

壹、發明名稱：(中文/英文)

芳基-喹唑啉 / 芳基-2-胺基-苯基甲酮衍生物

ARYL-QUINAZOLINE/ARYL-2-AMINO-PHENYL METHANONE
DERIVATIVES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：(中文/英文)

1. 漢斯 魯道夫 豪斯

HAUS, HANS-RUDOLF

2. 亨里特 布魯諾

BRUNNER, HENRIETTE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 伊娃 雅特曼
ALTMANN, EVA
2. 瑞芮 伯黎
BEERLI, RENE
3. 馬克 葛斯史帕奇
GERSPACHER, MARC
4. 約翰尼 瑞納德
RENAUD, JOHANNE
5. 史文 威勒
WEILER, SVEN
6. 里歐 威德勒
WIDLER, LEO

住居所地址：(中文/英文)

1. 瑞士瑞納奇市坦尼威區 5 號
TANNENWEG 5, 4153 REINACH, SWITZERLAND
2. 瑞士賓尼根市克奇威區 29 號
KIRCHWEG 29, 4102 BINNINGEN, SWITZERLAND
3. 瑞士坎培爾市葛洛斯麥特區 8 號
GROSSMATT 8, 4616 KAPPEL, SWITZERLAND
4. 瑞士波明根市努斯堡威區 24 號
NUSSBAUMWEG 24, 4103 BOTTMINGEN, SWITZERLAND
5. 德國拉洛奇市雅德葛斯泉區 6 號
ADLERGASSCHEN 6, 79539 LORRACH, GERMANY
6. 瑞士慕泉史汀市梅崔勒伯尼街 11 號
MELCHIOR-BERRI STRASSE 11, 4142 MUENCHENSTEIN,
SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND
2. 瑞士 SWITZERLAND
3. 瑞士 SWITZERLAND

4. 加拿大 CANADA
5. 德國 GERMANY
6. 瑞士 SWITZERLAND

肆、聲明事項：

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

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 英國 2002/12/23 0230015.0
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國 2002/12/23 0230015.0
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於4-芳基-2(1H)-噻唑啉酮衍生物與芳基-(2-胺基-苯基)-甲酮衍生物，及其醫藥用途。

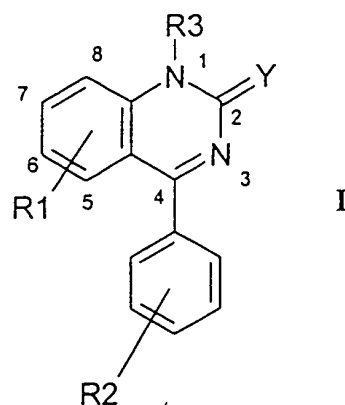
【先前技術】

4-芳基-2(1H)-噻唑啉酮衍生物與2-取代-4-芳基-噻唑啉衍生物已與其作為PTH(甲狀旁腺激素)釋出之促進劑之用途，一起被描述於本案申請人之共待審國際專利申請案WO 02/102782中。

【發明內容】

吾人目前已合成另外之新穎4-芳基-2(1H)-噻唑啉酮衍生物與芳基-(2-胺基-苯基)-甲酮衍生物，其具有作為PTH釋出之促進劑之活性。

因此，本發明係提供式I化合物



其中 Y 為 O 或 S；

R1 表示 1 至 3 個取代基，獨立選自 OH、SH、鹵基、NO₂、視情況經取代之(低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烯基、低碳烯基氧基、低碳炔基、低碳炔基氧基、低碳烷醯基、環烷基

、低碳烷基磺、低碳烷基亞磺或胺基)；

R2 表示 1 至 3 個取代基，選自鹵基、視情況經取代之(低碳烷基、低碳烯基、環烷基或低碳烷氧基)；

R3 為

A) 低碳烷基，視情況被 1 至 3 個取代基取代，取代基選自環烷基、低碳次烷基、低碳烷基、Br、F、CF₃、CN、COOH、低碳烷基-羧酸酯、OH、低碳烷氧基或 -O_x-(CH₂)_y-SO_z-低碳烷基，其中 x 為 0 或 1，y 為 0、1 或 2，且 z 為 0、1 或 2；或

B) 苺基，其係

a. 被 -O_x-(CH₂)_y-SO_z-低碳烷基或 -O_x-(CR, R')_y-COO-R'' 單-或二-(較佳為單-)取代，其中 x、y 及 z 均如上文定義，且 R、R' 或 R'' 為 H 或低碳烷基(較佳為 x=0, y=1, R, R' 及 R''=H)，

b. 被 1 或 2 個取代基取代，取代基選自嗎福啉基-低碳烷氧基、芳基-低碳烷氧基、視情況經 N-低碳烷基取代之芳胺基-低碳烷氧基，

c. 於 2-位置被低碳烷氧基-、羥基-低碳烷氧基-或低碳烷氧基-低碳烷氧基取代，

d. 於其 -CH₂-基團上被取代；或

C) 視情況經取代之(芳基-C₂-C₈-烷基、芳基-C₂-C₈-烯基、雜芳基甲基或 4-雜芳基苺基)；或

當 R1 為 2 個取代基，其中一個為 OH，較佳係在 6-位置處，而其中另一個為視情況經取代之(低碳烷基、環烷基-低碳烷

基或低碳烯基)，較佳係在5-位置處時，R3為H或視情況經取代之(低碳烷基、芳基、芳基-低碳烷基、芳基環烷基、環烷基-低碳烷基、環烯基-低碳烷基、雜芳基-低碳烷基、雜芳基或羰基低碳烷基)；或

當R1為2-丙炔基氧基，且R2為異丙基時，R3亦為苄基，其係被1至3個取代基取代，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、鹵基-低碳烷基，例如CF₃；或

當R1為2-丙炔基氧基，且R2為異丙基時，R3亦為苄基，其係被OH及第二個與視情況選用之第三個取代基取代，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、-O-CH(H或低碳烷基)-COO(H或低碳烷基)；或

當R1為2-丙炔基氧基，且R2為環丙基時，R3亦為視情況經取代之低碳烷基或苄基(較佳情況是，R3亦為苄基，其係被1至3個取代基取代，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、-O-CH(H或低碳烷基)-COO(H或低碳烷基))；或

當Y為S，且R1係如上文定義但不為甲氧基時，R3亦為視情況經取代之苄基；或

一種化合物，選自4-(4-異丙基-苯基)-1-(3,4-二胺基-苄基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，1-(2,6-二氯-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，1-苄基-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮；1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，或1-[3-(2-羥基-乙氧基)-苄基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮；或

其藥學上可接受且可分解之酯或酸加成鹽；而

其條件是，當Y為O，且R3為低碳烷基或環烷基時，R3不為異丙基或環戊基；或

其條件是，式I化合物不為4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-3-基甲基-1.H.-喹唑啉-2-酮，4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-2-基甲基-1.H.-喹唑啉-2-酮，1-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1.H.-喹唑啉-2-酮，4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1-(5-硝基-呋喃-2-基甲基)-1.H.-喹唑啉-2-酮，或1-[2-(1.H.-吡啶-2-基)-乙基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1.H.-喹唑啉-2-酮，4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1-苯乙基-1H-喹唑啉-2-酮，1-(2-羥基-2-苯基-乙基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，甲烷磺酸2-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯酯，或醋酸2-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-喹唑啉-1-基]-1-苯基-乙酯，5-烯丙基-6-羥基-1-異丙基-4-(4-異丙基-苯基)-1.H.-喹唑啉-2-酮，1-環丙基甲基-4-(鄰-甲苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮，1-乙基-4-(鄰-甲苯基)-6-氯基-2(1H)-喹唑啉酮，1-環丙基甲基-4-(鄰-甲苯基)-6-氯基-2(1H)-喹唑啉酮，1-環丙基甲基-4-(鄰-氯苯基)-6-氯基-2(1H)-喹唑啉酮，1-環丙基甲基-4-(間-氯苯基)-6-氯基-2(1H)-喹唑啉酮，1-環丙基甲基-4-(鄰-氯苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮。

在上文及本說明文別處中，下述術語具有下述意義：鹵基或鹵素表示I、Br、Cl或F。上文與後文所指與有機基團或化合物有關之"低碳"一詞，係個別定義譬如分枝或未分枝，具有至高且包含7個，較佳為至高且包含4個，而有利地

為一或兩個之碳原子。低碳烷基為分枝或未分枝，且含有1至7個碳原子，較佳為1-4個碳原子。低碳烷基表示例如甲基、乙基、丙基、丁基、異丙基、異丁基或第三丁基。鹵基取代之低碳烷基為C₁-C₇低碳烷基，被至高6個鹵基原子取代。低碳烷氧基為分枝或未分枝，且含有1至7個碳原子，較佳為1-4個碳原子。低碳烷氧基表示例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、異丙氧基、異丁氧基或第三丁氧基。低碳烯烴、烯基或烯氧基為分枝或未分枝，且含有1至7個碳原子，較佳為1-4個碳原子，並含有至少一個碳-碳雙鍵。低碳烯烴、低碳烯基或低碳烯基氧基表示例如乙烯基、丙-1-烯基、烯丙基、丁烯基、異丙烯基或異丁烯基及其氧基相當物。低碳炔烴、炔基或炔氧基為分枝或未分枝，且含有1至7個碳原子，較佳為1-4個碳原子，並含有至少一個碳-碳參鍵。低碳炔烴或炔基表示例如乙炔基、丙-1-炔基、炔丙基、丁炔基、異丙炔基或異丁炔基及其氧基相當物(於本說明文中，含氧取代基，例如烷氧基、烯氧基、炔氧基、羰基等，係涵蓋其含硫同系物，例如硫代烷氧基、硫代烯氧基、硫代炔氧基、硫代羰基、碲、亞碲等)。芳基表示碳環狀或雜環狀芳基。碳環族芳基表示單環狀、雙環狀或三環狀芳基，例如苯基或被一、二或三個基團單-、二-或三-取代之苯基，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、芳基、羥基、鹵素、氰基、三氟甲基、低碳次烷二氧基及氧基-C₂-C₃-次烷基；或1-或2-萘基；或1-或2-菲基。低碳次烷二氧基為連接至苯基之兩個相鄰碳原子之二價取代基，例如亞甲二

氧基或次乙二氧基。氧基- C_2 - C_3 -次烷基亦為連接至苯基之兩個相鄰碳原子之二價取代基，例如氧次乙基或氧次丙基。關於氧基- C_2 - C_3 -次烷基-苯基之實例為2,3-二氫苯并呋喃-5-基。

較佳作為碳環族芳基者為萘基、苯基，或被低碳烷氧基、苯基、鹵素、低碳烷基或三氟甲基單-、二-或三取代之苯基，尤其是苯基或被低碳烷氧基、鹵素或三氟甲基單-或二-取代之苯基，且特別是苯基。

雜環族芳基表示單環狀或雙環狀雜芳基，例如吡啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并硫代吡喃基、苯并噻二唑基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、嘧啶基、異嘧啶基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基，或任何如上文定義經取代尤其是單-或二取代之基團。

雜環族芳基較佳為吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、苯并噻二唑基、吡咯基、噻唑基、異嘧啶基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基，或任何如上文定義經取代尤其是單-或二取代之基團。

環烷基表示飽和環狀烴，視情況被低碳烷基取代，其含有3至10個環碳，且可有利地為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基，視情況被低碳烷基取代。

R1可表示1至3個取代基；惟更佳係表示1或2個取代基。R1取代基可存在於5、6、7或8之任何位置；例如位置5、6或7，例如，當R1表示2個取代基時，其可存在於5與6或6與7位置。較佳為R1取代基之一係在6位置。R1當為視情況經取

代之(低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烯基、低碳烯基氧基、低碳炔基、低碳炔基氧基、低碳烷醯基或胺基)時，可被1或2個取代基取代，取代基獨立選自鹵基，例如Cl，低碳烷基，例如乙基或甲基，低碳烯基、低碳炔基、環烷基，例如C₃-C₆環烷基或氰基。

在一特定具體實施例中，R1為2個取代基，其中一個為OH，較佳係在6-位置，而其中另一個為視情況經取代之(低碳烷基、環烷基、低碳烷基或低碳烯基)，例如乙基、丙基、環丙基、甲基或烯丙基，較佳係在5-位置。

關於R1之特佳意義為：炔丙基氧基、羥基、甲氧基、乙氧基、烯丙氧基、2-氯基乙氧基、異丙氧基、正-丙氧基、環丙基甲氧基、3-氯基丙氧基、2-甲基-烯丙氧基、正-丁氧基、烯丙基、胺基、乙腈氧基、甲胺基、二甲胺基、炔丙基胺基或烯丙基胺基；特別是例如後文實例中所述者。

R2表示1、2或3個；例如1個取代基，在2-位置或3-位置上，或更佳係在4-位置上，選自鹵基、視情況經取代之(低碳烷基或胺基)，其中低碳烷基較佳為未經取代，例如分枝狀低碳烷基，及胺基較佳係被低碳烷基單-或二取代。關於R2之較佳意義包括：甲基、乙基、異丙基、第三-丁基、環丙基或氰基。R2最佳為在4-位置上之異丙基。

R3為被-O_x-(CH₂)_y-SO₂-低碳烷基取代之烷基時，可被-SO₂-低碳烷基取代，例如-S-低碳烷基。

R3為被-O_x(CH₂)_y-SO₂-低碳烷基單-或二-(較佳為單-)取代之苄基時，可為被-SO₂低碳烷基例如-S(O)-CH₃或-S(O₂)-CH₃單取

代之苄基。

R3 為苄基時，可在其 $-\text{CH}_2-$ 基團上，被 1 或 2 個取代基取代，取代基獨立選自鹵素、OH，低碳烷基，例如甲基，或低碳烷氧基，例如甲氧基。

R3 為視情況經取代之(芳基- C_2 - C_8 -烷基、芳基- C_2 - C_8 -烯基、雜芳基甲基或 4-雜芳基苄基)時，可被至高 8 個，典型上為至高 5 個，通常為 1、2 或 3 個取代基取代，取代基獨立選自鹵基、硝基、氰基、胺基、OH、SH、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳硫代烷氧基、低碳烷氧基羰基、低碳烷基磺醯基、低碳烷氧基磺醯基、低碳烷基羰基氧基、三氟甲基、視情況經鹵基取代之芳基、視情況經酮基取代之四氫吡咯基或 $-\text{X}-\text{A}-\text{Z}$ ，

其中

$-\text{X}-$ 為 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O}_2)-$ 、 $-\text{SO}-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}_5-$ 、 $-\text{NR}_5-\text{CO}-$ 、 $\text{NR}_5\text{S}(\text{O})-$ 、 $\text{NR}_5\text{S}(\text{O}_2)-$ 或 $-\text{O}-\text{CO}-$ ，其中 R_5 為 H 或視情況經取代之(低碳烷基、低碳烯基、低碳烷氧基-低碳烷基、芳基低碳烷基或視情況經單-或二-低碳烷基取代之胺基低碳烷基)，

$-\text{A}-$ 為

C_1 - C_{10} 烷基，較佳為 C_3 - C_8 烷基，視情況被一或多個，例如至高 4 個，較佳為 1、2 或 3 個 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 NR_5 - 插入，或 $\text{HO}-(\text{低碳烷氧基})_p-$ ，例如 $\text{HO}(\text{乙氧基})_p$ ，或低碳烷氧基- $(\text{低碳烷氧基})_p-$ ，例如甲氧基- $(\text{乙氧基})_p$ ，其中 p 為整數 1 至高

達(且包含)10，較佳為1至高達(且包含)4，且

Z為H、鹵基、羥基、低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷氧基、-NR₅R₅'、-N⁺R₅R₅'R₅"、-COOH、咪唑基、視情況經R₅取代之-六氫吡咩基、-CH(COOH)₂、-SO₃⁻、-NR₅-(CH₂)_n-CH₂-NR₅R₅'、-NR₅-(CH₂)_n-CH₂-OR₅、嗎福啉基或四氫吡喃基，

其中R₅、R₅'及R₅"係獨立為H或視情況經取代之(低碳烷基、低碳烷氧基-低碳烷基或芳基低碳烷基，例如吡啶基乙基)，或R₅、R₅'或R₅"可一起連接在視情況經取代之N-雜環中，其含有3至8個環原子，其中一或多個可包含另一個雜原子，選自O、S或-NR₅-，其中R₅係如上文定義。

R₃為視情況經取代之(芳基-C₂-C₈-烷基)時，可為碳環族芳基-C₂-C₈-烷基，例如苯基-C₂-C₈-烷基，或雜環族芳基-C₂-C₈-烷基，例如吡啶基-C₂-C₈-烷基，全部均視情況經取代。

R₃為視情況經取代之(芳基-C₂-C₈-烷基)時，可為芳基乙基、芳基丙基、芳基丁基等，例如苯基乙基或吡啶基乙基，全部均視情況經取代。

R₃為視情況經取代之(芳基-C₂-C₈-烯基)時，可為碳環族芳基-C₂-C₈-烯基，例如苯基-C₂-C₈-烯基，或雜環族芳基-C₂-C₈-烯基，例如吡啶基-C₂-C₈-烯基，全部均視情況經取代。

R₃為視情況經取代之(芳基-C₂-C₈-烯基)時，可為芳基乙烯基、芳基丙烯基、芳基丁烯基等，例如苯乙烯基或吡啶基乙烯基，全部均視情況經取代。

R₃為視情況經取代之(芳基-C₂-C₈-烷基與芳基-C₂-C₈-烯基)

時，可在芳基環上經取代，較佳係被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵素、硝基、氰基、胺基、OH、SH、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基-SO₂-(CH₂)_y-O_x-，其中x為0或1，y為0、1或2，且z為0、1或2，或如上文定義之-X-A-Z、HO-(低碳烷氧基)_p或低碳烷氧基-(低碳烷氧基)_p。

R3為視情況經取代之(芳基-C₂-C₈-烷基與芳基-C₂-C₈-烯基)時，係視情況在C₂-C₈-烷基或在C₂-C₈-烯基上，被1至6個，較佳為1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵素、硝基、氰基、胺基、OH、SH、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷基-SO₂-(CH₂)_y-O_x-，其中x為0或1，y為0、1或2，且z為0、1或2，或如上文定義之-X-A-Z、HO-(低碳烷氧基)_p或低碳烷氧基-(低碳烷氧基)_p。例如，當C₂-C₈-烷基為乙基時，其可例如在2-位置處，較佳被1或2個取代基取代，取代基獨立選自鹵素、OH，低碳烷基，例如甲基，或低碳烷氧基，例如甲氧基。

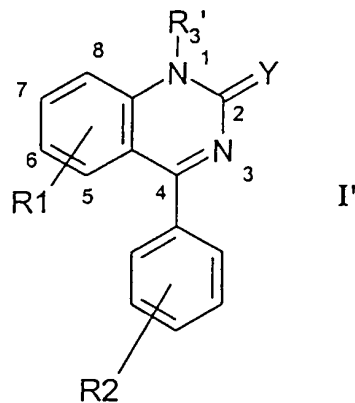
R3為雜芳基甲基時，較佳為吡啶基甲基，例如吡啶-2-基甲基、吡啶-3-基甲基或吡啶-4-基甲基，咪唑基甲基，例如咪唑-4-基甲基，喹啉基甲基，例如喹啉-6-基甲基，硫苯基甲基，例如噻吩-2-基甲基，吡唑基甲基，例如吡唑-3-基甲基，嘧啶基甲基，例如嘧啶-5-基甲基，吡啶基甲基或呋喃基甲基，例如呋喃-2-基甲基。

R3為雜芳基甲基時，係視情況在雜芳基環上，較佳係被1、2或3個取代基取代，取代基獨立選自鹵素、硝基、氰基、胺基(視情況被低碳烷基取代)、OH、SH、低碳烷基(視

情況被鹵素、硝基、胺基、OH或SH取代)、低碳烷氧基、低碳硫代烷氧基、羥基-低碳烷氧基、低碳烷氧基-低碳烷氧基、羥基-低碳烷氧基-低碳烷氧基或芳基，或如上文定義之-X-A-Z、HO-(低碳烷氧基)_p或低碳烷氧基-(低碳烷氧基)_p。

R₃為4-雜芳基苄基時，可包括4-吡咩基苄基，例如4-吡咩-2-基苄基，或4-三唑基苄基，例如4-(1,2,3)三唑-2-基苄基。

因此，在特定具體實施例中，本發明係提供式I'化合物



其中Y為O或S；

R₁與R₂均如上文關於式I之定義；

R₃'為

A) 低碳烷基，被1至3個取代基取代，取代基獨立選自-S-低碳烷基、低碳次烷基、環烷基、Br、F或CF₃；或

B) 苄基，其係

a. 被-O_x-(CH₂)_y-SO_z-低碳烷基單-或二-(較佳為單-)取代，其中x為0或1，y為0、1或2，且z為0、1或2，

b. 被1或2個取代基取代，取代基選自嗎福啉基-低碳烷氧基、芳基-低碳烷氧基、視情況經N-低碳

烷基取代之芳胺基-烷氧基，

c. 於2-位置上被低碳烷氧基-、羥基-低碳烷氧基-或低碳烷氧基-低碳烷氧基取代；或

C) 視情況經取代之(芳基乙烯基、芳基乙基、雜芳基甲基或4-雜芳基苄基)；或

當R1為2個取代基，其中一個為OH，較佳係在6-位置處，而其中另一個為視情況經取代之(低碳烷基或低碳烯基)，較佳係在5-位置處時，R3'為H或視情況經取代之(低碳烷基、芳基、芳基-低碳烷基、芳基環烷基、環烷基-低碳烷基、環烯基-低碳烷基、雜芳基-低碳烷基、雜芳基或羰基低碳烷基)；或

當R1為2-丙炔基，且R2為異丙基時，R3'亦為苄基，其係被1至3個取代基取代，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、鹵基-低碳烷基，例如CF₃、-O-CH(H或低碳烷基)-COO(H或低碳烷基)；或

當R1為2-丙炔基，且R2為異丙基時，R3'亦為苄基，其係被OH及第二個與視情況選用之第三個取代基取代，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、-O-CH(H或低碳烷基)-COO(H或低碳烷基)；或

當R1為2-丙炔基，且R2為環丙基時，R3'亦為視情況經取代之苄基(較佳情況是，R3亦為苄基，其係被1至3個取代基取代，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、-O-CH(H或低碳烷基)-COO(H或低碳烷基))；或

當X為S，且R1係如上文定義但不為甲氧基時，R3'亦為視情

沉經取代之苄基；或

一種化合物，選自 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3,4-二胺基-苄基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，1-(2,6-二氯-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，1-苄基-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮；1-(3-二-第三-丁基-4-羥基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，或 1-[3-(2-羥基-乙氧基)-苄基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮；或

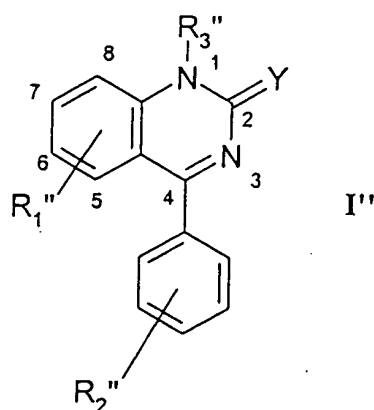
其藥學上可接受且可分解之酯或酸加成鹽；而

其條件是，當 Y 為 O，且 R3' 為低碳烷基或環烷基時，R3' 不為異丙基或環戊基；或

其條件是，式 I' 化合物不為 4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-3-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮，4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1-吡啶-2-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮，1-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1H-喹唑啉-2-酮，4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1-(5-硝基-呋喃-2-基甲基)-1H-喹唑啉-2-酮，或 1-[2-(1H-吡啶-2-基)-乙基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1H-喹唑啉-2-酮，4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1-苯乙基-1H-喹唑啉-2-酮，1-(2-羥基-2-苯基-乙基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，甲烷磺酸 2-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯酯，或醋酸 2-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-喹唑啉-1-基]-1-苯基-乙酯，5-烯丙基-6-羥基-1-異丙基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮，1-環丙基甲基-4-(鄰-甲苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮，1-乙基-4-(鄰-甲苯基)-6-氯基-

2(1H)-喹唑啉酮，1-環丙基甲基-4-(鄰-甲苯基)-6-氯基-2(1H)-喹唑啉酮，1-環丙基甲基-4-(鄰-氯苯基)-6-氯基-2(1H)-喹唑啉酮，1-環丙基甲基-4-(間-氯苯基)-6-氯基-2(1H)-喹唑啉酮，1-環丙基甲基-4-(鄰-氯苯基)-6-硝基-2(1H)-喹唑啉酮。

因此，在特定具體實施例中，本發明係進一步提供式 I'' 化合物



其中 Y 為 O 或 S；

R1'' 為 2 個取代基，其中一個為 OH，較佳係在 6-位置處，而其中另一個為視情況經取代之（低碳烷基或低碳烯基），較佳係在 5-位置處；或 R1'' 為 2-丙炔基氧基，較佳係在 6-位置處；

R2'' 為異丙基、第三丁基或環丙基；

R3'' 為苄基，其係被 1 至 3 個取代基取代，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、鹵基-低碳烷基，例如 CF₃、-CH(H 或低碳烷基)-COO(H 或低碳烷基)；-COO(H 或低碳烷基)；或

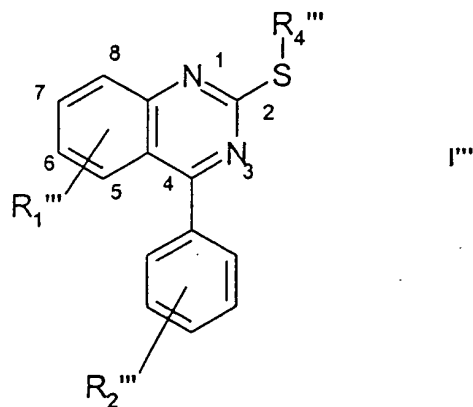
R3'' 為苄基，其係被 OH 及第二個與視情況選用之第三個取代基取代，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、-CH(H 或低碳烷基)-COO(H 或低碳烷基)；或

當 R1" 為 2-丙炔基，且 R2" 為環丙基時，R3" 為苄基，其係被 1 至 3 個取代基取代，取代基選自低碳烷基、低碳烷氧基、鹵基、-CH(H 或低碳烷基)-COO(H 或低碳烷基))；或

當 X 為 S，且 R1" 係如上文定義但不為甲氧基時，R3" 亦為視情況經取代之苄基；或

其藥學上可接受且可分解之酯或酸加成鹽。

再者，本發明之進一步具體實施例係提供式 I''' 化合物



其中 R1''' 為 1 至 2 個取代基，選自低碳烷氧基、低碳烯氧基、低碳炔氧基、低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基、OH 或鹵基(較佳情況是，R1''' 為丙炔基氧基，較佳係在 6 位置處)；

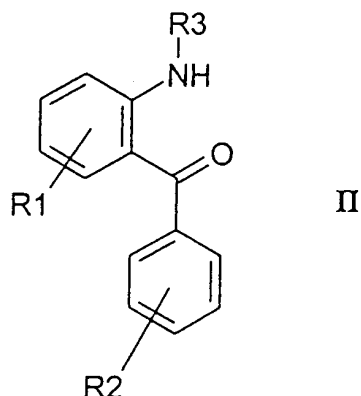
R2''' 為 1 至 3 個取代基，選自鹵基、低碳烷基或低碳烷氧基，其條件是一個取代基為異丙基、第三丁基或環丙基；

R4''' 為視情況經取代之(芳基-低碳烷基、芳基、雜芳基、雜芳基-低碳烷基、低碳烷基、環烷基、環烷基-低碳烷基、低碳烯基、低碳炔基)；或

其藥學上可接受且可分解之酯或酸加成鹽；

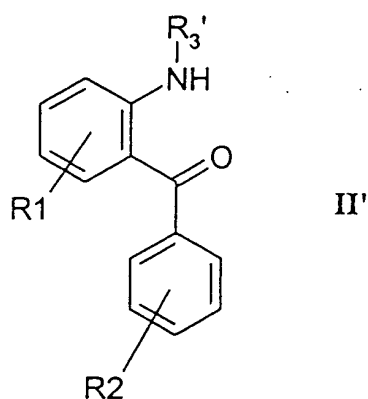
其條件是，式 I''' 化合物不為 4-(4-異丙基-苯基)-2-異丙基硫基-6,7-二甲氧基-喹啉。

如後文所述，式I化合物可藉由式II化合物之環化作用製成



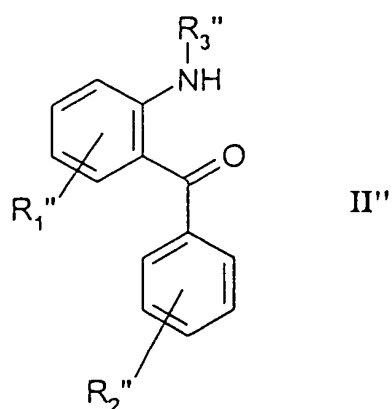
其中R1、R2及R3均如上文定義。式II化合物具有作為PTH釋出之促進劑之活性，且被包含在本發明中，例如作為PTH釋出促進劑使用。

如後文所述，式I'化合物可藉由式II'化合物之環化作用製成



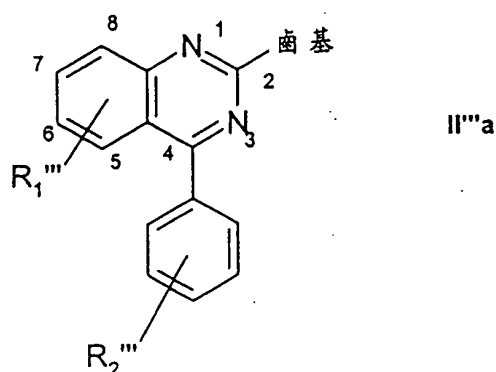
其中R1、R2及R3'均如上文定義。式II'化合物具有作為PTH釋出之促進劑之活性，且被包含在本發明中，例如作為PTH釋出促進劑使用。

如後文所述，式I''化合物可藉由式II''化合物之環化作用製成



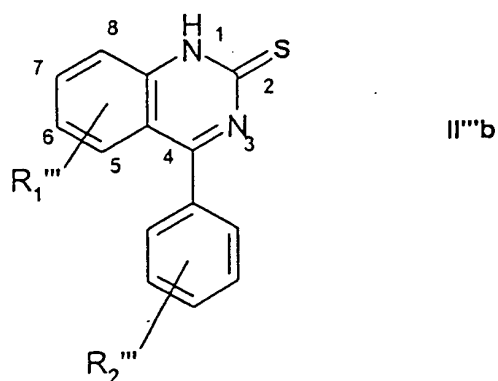
其中 R1''、R2'' 及 R3'' 均如上文定義。式 II'' 化合物具有作為 PTH 釋出之促進劑之活性，且被包含在本發明中，例如作為 PTH 釋出促進劑使用。

如後文所述，式 I''' 化合物可藉由式 II'''a 化合物



其中 R1''' 與 R3''' 均如上文定義，與 HS-R4''' 之反應而製成，其中 R4''' 係如上文定義。

或者，式 I''' 化合物可藉由式 II'''b

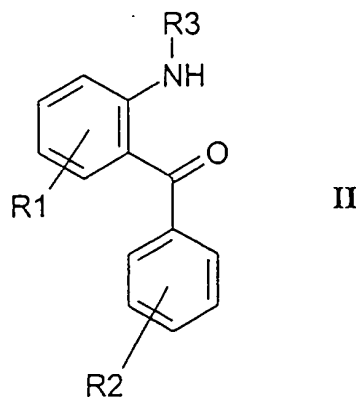


其中 R1''' 與 R2''' 均如上文定義，

與鹵基 R4''' 之反應而製成，其中 R4''' 係如上文定義。

式 II'''a 化合物或式 II'''b 化合物具有作為 PTH 釋出之促進劑之活性，且被包含在本發明中，例如作為 PTH 釋出促進劑使用。

因此，於進一步方面，本發明係提供式 II 化合物



其中 R1、R2 及 R3 均如上文定義；

其條件是，式 II 化合物不為 {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙胺基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮，(4-異丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-苯基}-甲酮，(4-異丙基-苯基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-苯基}-甲酮；或一種化合物，選自 {2-[2-(2-羥基-乙氧基)-苄胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮或 {2-[(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮；或其藥學上可接受且可分解之酯或酸加成鹽。

關於式 II 中 R1、R2 及 R3 之較佳意義係如上文關於式 I 中之 R1、R2 及 R3 所述者。

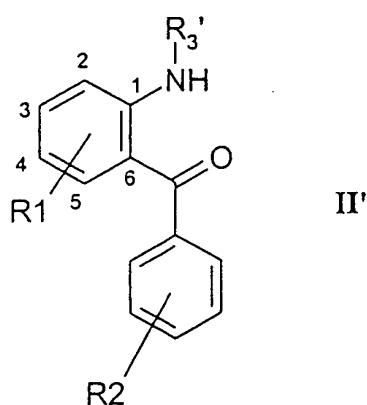
關於式 II 中 R3 之特定意義包括：

視情況經取代之芳基-C₂-C₈-烷基；例如，視情況經取代之苯基乙基，例如視情況經單-或二-低碳烷氧基取代之苯基乙

基，其中乙基係視情況被鹵素、OH、低碳烷基(例如甲基)或低碳烷氧基(例如甲氧基)單-或二取代(例如在2-位置處)；視情況經取代之雜芳基甲基；例如視情況經取代之吡啶基甲基或喹啉基甲基，例如視情況被鹵素、OH、低碳烷基(例如甲基)、低碳烷氧基(例如甲氧基)、羥基-低碳烷氧基(例如羥基-乙氧基)或低碳烷氧基-低碳烷氧基(例如甲氧基-乙氧基)單-或二-二取代；且

苄基，其係於2-位置處，被低碳烷氧基-、羥基-低碳烷氧基-或低碳烷氧基-低碳烷氧基取代，例如2-(2-羥基-乙氧基)-苄基。

因此，在特定具體實施例中，本發明係提供式II'化合物



其中R1與R2均如上文關於式I之定義；

R₃'係如上文關於式I'之定義

其條件是，式II'化合物不為{2-[2-(3,5-二甲氧基-苄基)-2-甲基-丙胺基]-4,5-二甲氧基-苄基}-(4-異丙基-苄基)-甲酮，(4-異丙基-苄基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-苄基}-甲酮，(4-異丙基-苄基)-{5-甲氧基-2-[(吡啶-2-基甲基)-胺基]-苄基}-甲酮；或一種化合物，選自{2-[2-(2-羥基-乙氧基)-苄胺基]-5-丙-2-炔基氧

基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮或{2-[(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮；或其藥學上可接受且可分解之酯或酸加成鹽。

於R3'上之取代基與選用取代基均如上文關於R3上之選用取代基所述者，包括其較佳意義。

特定言之，本發明係包括如後文實例中所述之式I與式II化合物，或其藥學上可接受且可分解之酯類或酸加成鹽。

式I與II化合物及其鹽與酯類，特別是如在實例中所確認者，係於後文稱為本發明之藥劑。

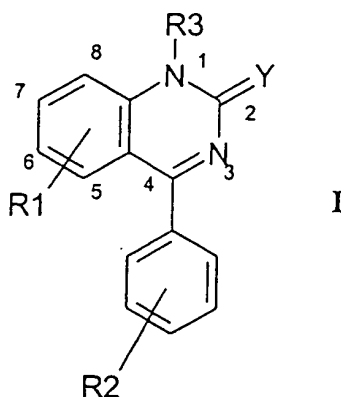
包含自由態羥基之本發明藥劑，亦可以藥學上可接受、生理學上可分解之酯類形式使用，而其本身以及其中為新穎者係被包含在本發明之範圍內。此種藥學上可接受之酯類較佳為前體藥物酯衍生物，其可於生理學條件下，藉由溶劑分解或分裂，轉化成本發明包含自由態羥基之相應藥劑。適當藥學上可接受之前體藥物酯類係衍生自羧酸、碳酸單酯或胺甲基酸，可有利地為衍生自視情況經取代之低碳烷酸或芳基羧酸之酯類。

本發明之藥劑亦可以藥學上可接受之鹽形式存在，而其本身以及其中為新穎者係被包含在本發明之範圍內。藥學上可接受之鹽包括與習用酸類之酸加成鹽，例如礦酸，例如鹽酸、硫酸或磷酸，或有機酸類，例如脂族或芳族羧或磺酸，例如醋酸、三氟醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙酮酸、雙羥萘酸、甲烷磺

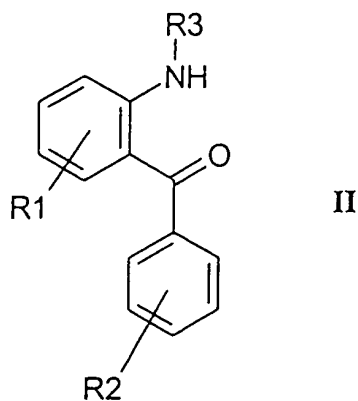
酸、甲苯磺酸、苯磺酸、磺胺酸或環己基胺基磺酸；以及胺基酸類，譬如精胺酸與離胺酸。對本發明具有酸性基團例如自由態羧基之化合物而言，藥學上可接受之鹽亦表示金屬或銨鹽，譬如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，以及銨鹽，其係與鹵或適當有機胺類形成。

本發明式I與II之藥劑可按下述製成：

本發明之式I藥劑



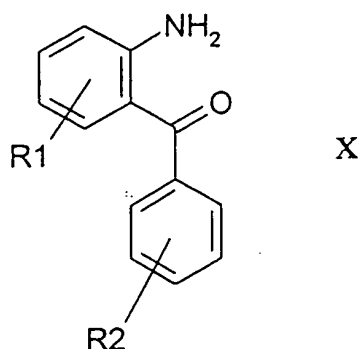
其中R1、R2及R3均如上文定義，可經由使式II化合物



以縮合試劑，譬如異氰酸氯基磺醯酯(ClSO_2NCO)、氰酸鈉、異硫氰酸苯甲醯酯，在THF中環化，接著以 K_2CO_3 / 甲醇或硫氰酸鈉及醋酸處理，然後若需要，則使R1、R2或R3殘基轉化成替代之R1、R2或R3殘基而製成，獲得替代之式II化

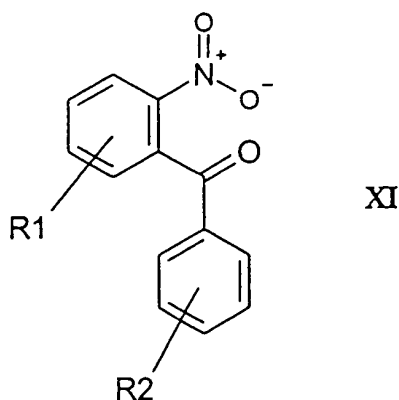
合物。例如，在環化反應中，係將在溶液中之式II二苯甲酮，以氰酸鈉在例如醋酸中之溶液，於室溫下處理。

式II二苯甲酮化合物可經由將相應之式X胺



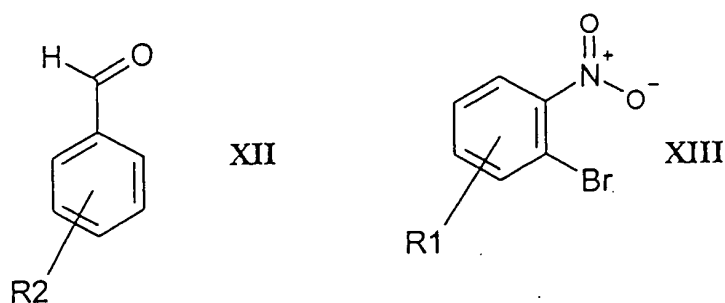
以其相應之鹵化物，例如溴化物 $R3Br$ ，及適當鹼譬如 K_2CO_3 處理而製成。特定言之，式X化合物，其中R1為6位置上之OH，且R1亦為2-丙烯基、環丙基-甲基或丙基，可按例如實例中關於化合物5-烯丙基-1-苄基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-噻唑啉-2-酮及下文所述者製成。

或者，式II化合物可藉由其相應醛以胺X之還原胺化作用，使用 $Ti(Oi-pr)_4$ 或分子篩作為脫水劑，及 $NaBH(OAc)_3$ 或 $NaCNBH_3$ 作為還原劑而製成。胺X可藉由例如以鐵在醋酸中之還原作用，得自其相應之硝基衍生物(參閱下文式XI化合物)。



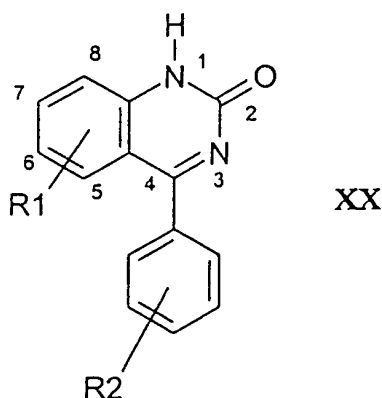
其中R2係如前文定義，且R1為活化基團。

式XI化合物可依次藉由其相應醇以例如Jones試劑之氧化作用獲得，該相應醇可依次個別經由使衍生自式XIII之相應溴化物之有機金屬化合物與式XII醛偶合而獲得；例如，按實例中所述。



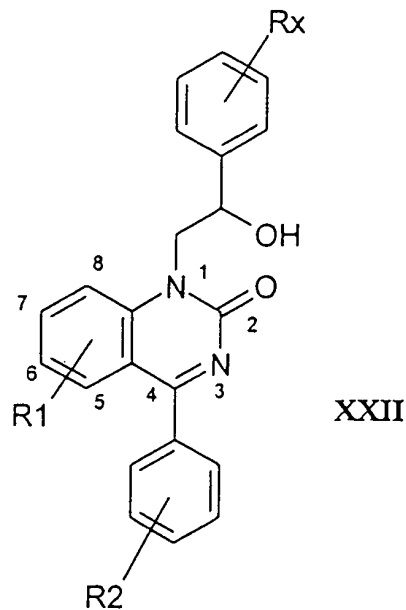
在進一步替代方式中，式II化合物，特別是其中R3為經取代之吡啶基-甲基者，可經由使其相應之醇R3-OH，例如吡啶基-甲基-氫氧化物，與相應之式X胺，例如於Hunig氏鹼與氯化甲烷磺鹽存在下反應而製成；例如按後文實例中所述。

在又進一步替代方式中，本發明式II藥劑，其中R3為視情況經取代之芳基-低碳烷基者，可經由本發明式XX藥劑



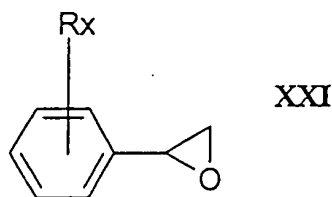
在1-位置上，以其相應視情況經取代之芳基-低碳烷基鹵化物之烷基化作用而製成；譬如，於例如LiHMDS與NaI存在下，在溶液中，例如THF/DMF，並溫和加熱。

或者，式XXII化合物



其中 Rx 為鹵基、低碳烷基或低碳烷氧基；

可經由使式 XX 化合物與相應之式 XXI 環氧乙烷

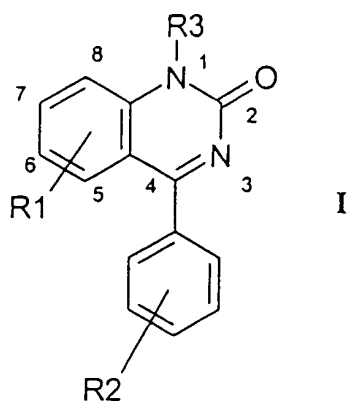


其中 Rx 為在苯環上之選用取代基；例如於氯化苄基三乙基銨與碳酸鉀存在下反應而製成，例如按後文實例中所述。相應之式 II 化合物，其中 R3 為視情況經取代苯乙烯基，可經由將式 XXII 化合物以試劑譬如三氟甲烷磺酸酐處理而製成。

式 XX 化合物可經由以縮合試劑譬如氰酸鈉處理，製自相應之式 II 化合物，其中 R3 為 H。

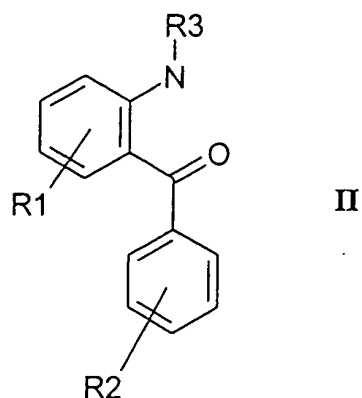
本發明之式 II 藥劑可在本發明式 I 藥劑之製備中，以中間物製成，按上文所述或按後文實例中所述。

因此，本發明係包括製備本發明式 I 藥劑之方法



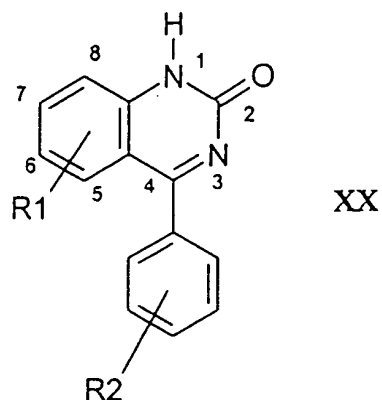
其中符號均如上文定義，其包括

a) 使式II化合物



以縮合試劑譬如異氰酸氯基磺醯酯 (ClSO₂NCO) 或氰酸鈉或硫
 氰酸鈉環化；或

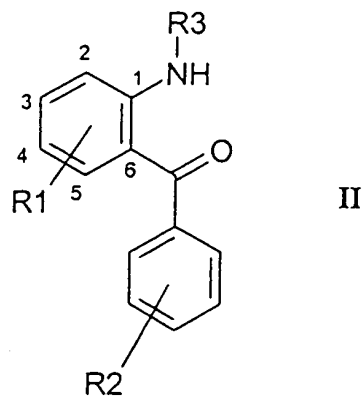
b) 對本發明之式I藥劑，其中R3為視情況經取代之芳基-低
 碳烷基，係將式XX化合物



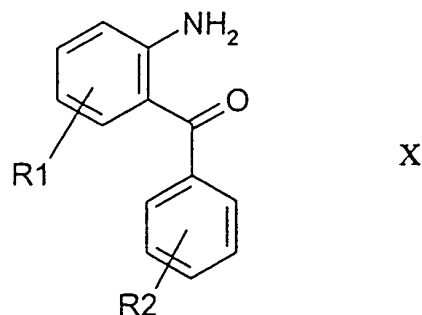
在1-位置處，以其相應之視情況經取代之芳基-低碳烷基鹵化物烷基化；然後，若需要，則使R1、R2或R3殘基轉化成替代之R1、R2或R3殘基，而得替代之式I化合物。

如上述本發明式II藥劑之製備亦被包含在本發明內。

因此，於進一步方面，本發明係提供製備本發明式II藥劑之方法



其中R1、R2及R3均如上文定義，其包括式X相應胺基二苯甲酮化合物之烷基化



其中R1與R2均如上文定義，然後，若需要，則使R1、R2或R3殘基轉化成替代之R1、R2或R3殘基，獲得替代之式II化合物。

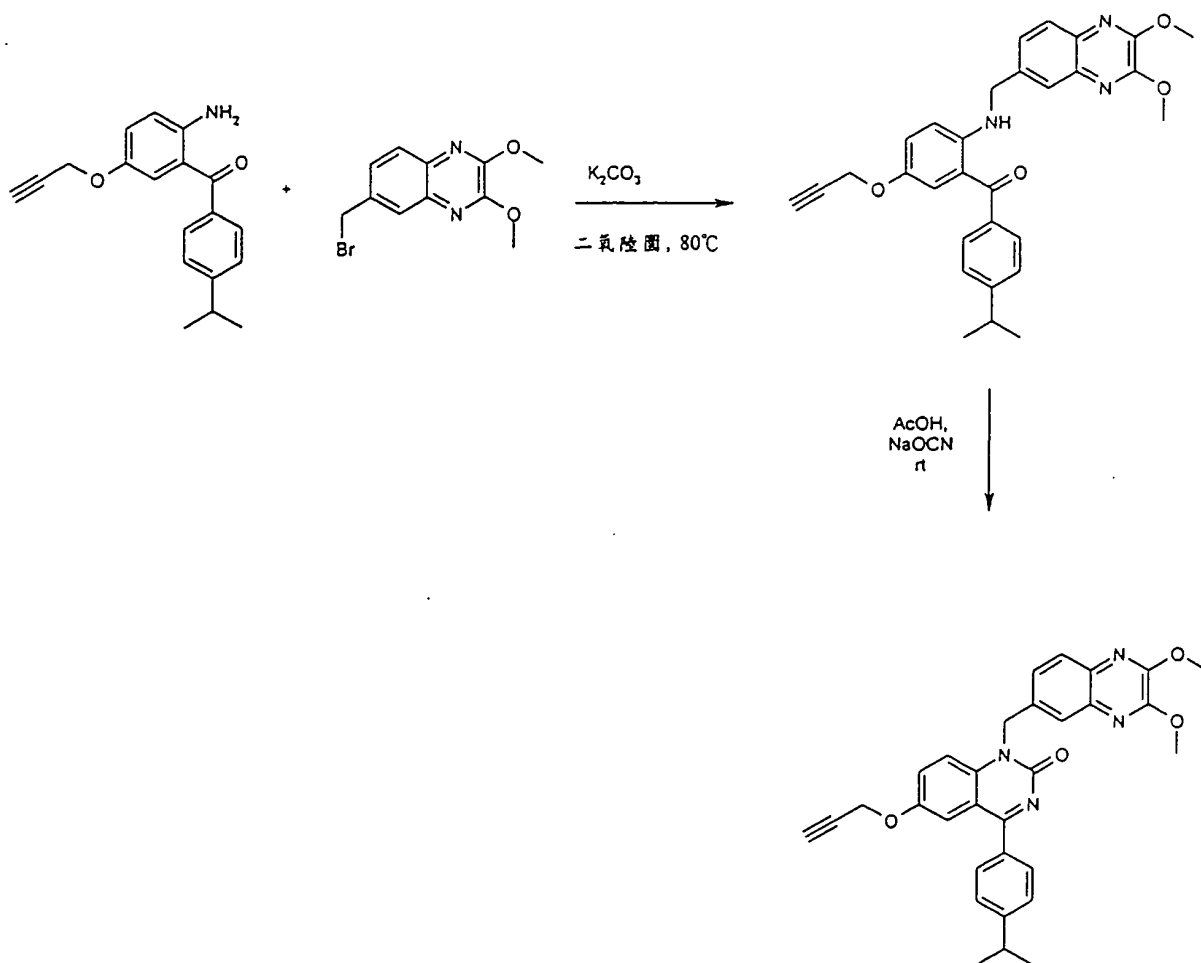
【實施方式】

本發明係僅藉由說明方式，描述於下文關於製備本發明式

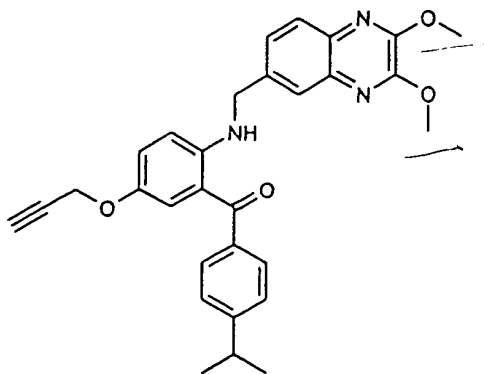
I與II化合物之非限制性實例中。

實例

實例 1：1-(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



A. {2-[(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成

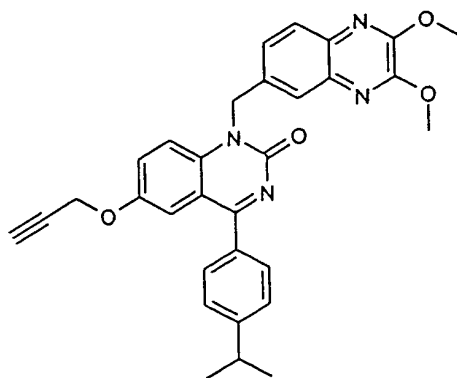


於 82 毫克 (0.280 毫莫耳) (2-胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 3 毫升二氧陸園中之溶液內，添加 193 毫克 (1.40 毫莫耳) 碳酸鉀與 119 毫克 (0.419 毫莫耳) 6-溴基甲基-2,3-二甲氧基-喹啉。將混合物於 80°C 下攪拌兩天，以水稀釋，並以 CH_2Cl_2 萃取。使粗產物藉層析 (醋酸乙酯 / 己烷 1 : 1) 純化，提供黃色油。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.04-7.60 (m, 10H), 4.94 (s, 2H), 4.52 (d, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 496 ($\text{M}+1$)⁺

B. 1-(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮之合成



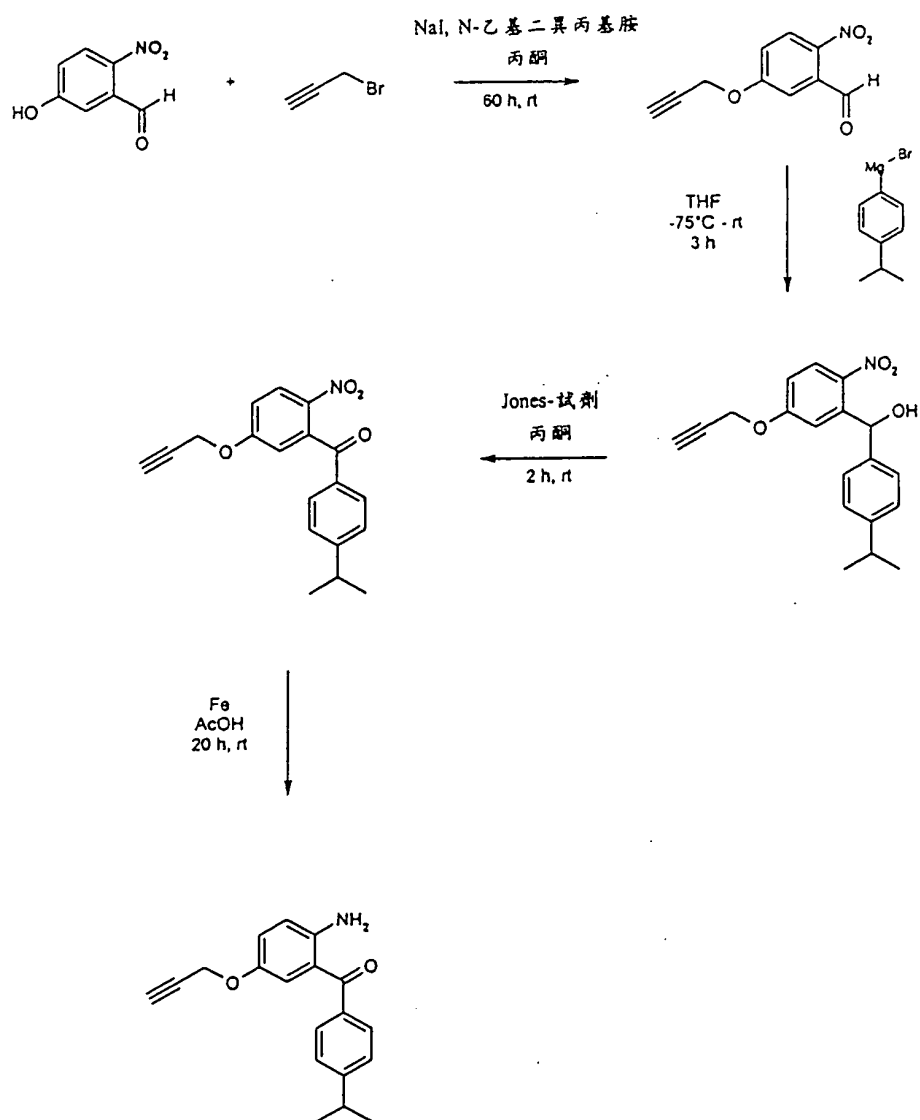
於 52 毫克 (0.105 毫莫耳) {2-[(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 1 毫升醋酸中之溶液內，添加 14 毫克 (0.210 毫莫耳) 氰酸鈉。在攪拌 2 小時後，於真空中移除溶劑，並使殘留物在 CH_2Cl_2 與水之間作分液處理。將有機層以 2M 氫氧化鈉萃取，並蒸發。粗產物藉急驟式層析 (醋酸乙酯 / 己烷 9 : 1) 純化，獲得黃色油。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.78 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.14-7.51 (m, 6H), 6.10 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.01 (七重

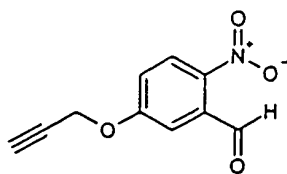
峰, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 521 (M+1)⁺

(2-氨基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮結構單位
係按下述製成:



A. 2-硝基-5-炔丙基氧基-苯甲醛之合成

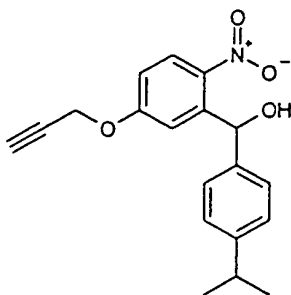


將 25 克 (150 毫莫耳) 5-羥基-2-硝基-苯甲醛、44.9 克 (299 毫莫

耳)碘化鈉、44.5克炔丙基溴(在甲苯中之80%)、42毫升N-乙基-二異丙基胺及400毫升丙酮之混合物於室溫下攪拌6天。過濾反應混合物，濃縮，溶於1M鹽酸水溶液中，並以醋酸乙酯萃取，而產生2-硝基-5-炔丙基氧基-苯甲醛。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.49 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.60 (s, 1H).

B. (4-異丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙基氧基-苯基)-甲醇之合成

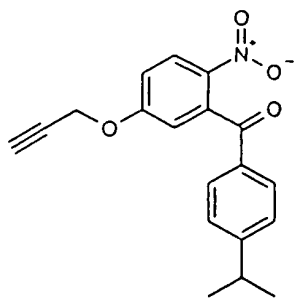


於30.7克(150毫莫耳)2-硝基-5-炔丙基氧基-苯甲醛在200毫升THF中之溶液內，於 -75°C 下，在40分鐘期間，添加200毫升(175毫莫耳)4-異丙基溴化鎂在THF中之0.88M溶液。於 -75°C 下攪拌1小時後，添加飽和氯化銨水溶液，並以數份醋酸乙酯萃取反應混合物。使有機相蒸發，產生(4-異丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙基氧基-苯基)-甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.09 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.52 (寬廣, 1H), 4.80 (d, 2H), 2.88 (七重峰, 1H), 2.71 (寬廣, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.23 (d, 6H).

MS: 308 (100)(M-OH) $^+$, 294 (50)

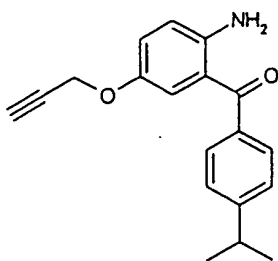
C. (4-異丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙基氧基-苯基)-甲酮之合成



於(4-異丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙基氧基-苯基)-甲醇在200毫升丙酮中之冰冷溶液內，逐滴添加60毫升Jones試劑。於室溫下攪拌2小時後，藉由添加異丙醇與亞硫酸氫鈉溶液(40%)使反應淬滅。以二氯甲烷萃取，提供(4-異丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙基氧基-苯基)-甲酮。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.27 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.81 (d, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.59 (t, 1H), 1.27 (d, 6H).

D. (2-胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成



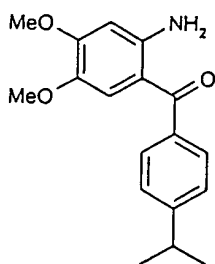
於10.59克(30.7毫莫耳)(4-異丙基-苯基)-(2-硝基-5-炔丙基氧基-苯基)-甲酮在250毫升醋酸中之溶液內，添加13.6克(246毫莫耳)鐵粉。於室溫下攪拌20小時後，藉由添加2M氫氧化鈉溶液使反應混合物鹼化，過濾，並以二氯甲烷萃取。藉層析，使用己烷/醋酸乙酯(7:3)作為溶離劑純化後，獲得(2-胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.64 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.71 (寬廣, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 2.48 (s,

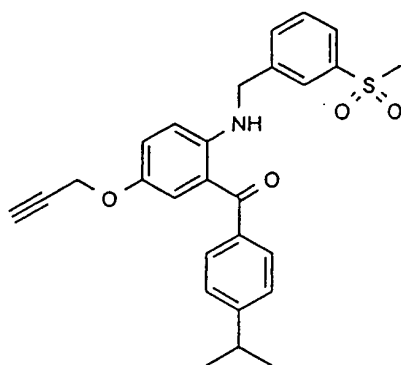
1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 294 (M+1)⁺

(2-胺基-4,5-二甲氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮結構單位係按照緊接上文所概述之程序合成。



實例 2：4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-甲炔磺基-苄基)-5-炔丙基氧基-苯基-甲酮



將 100 毫克 (0.34 毫莫耳) (2-胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮、80 毫克 (0.58 毫莫耳) K_2CO_3 及 77 毫克 (0.375 毫莫耳) 1-氯-甲基-3-甲炔磺基-苯在 1 毫升二甲基甲醯胺中之混合物，於 80°C 下攪拌 6 小時，及在 100°C 下 3 小時。然後，將反應混合物傾倒在水上，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析 (己烷：EtOAc = 2：1) 純化，而得標題化合物，為黃色泡沫物。

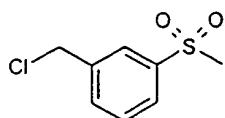
^1H -NMR (300 MHz, DMSO) : 8.34 (t, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (d,

1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.61-4.53 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS: 462 (M+1)⁺

起始物質可按下述製成：

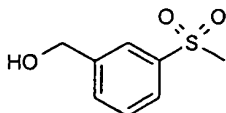
A. 1-氯基甲基-3-甲磺醯基-苯之合成



將 0.267 毫升 (3.45 毫莫耳) 氯化甲磺醯基添加至 584 毫克 (3.14 毫莫耳) (3-甲磺醯基-苯基)-甲醇與 0.66 毫升 (4.71 毫莫耳) 三乙胺在 6 毫升二氯甲烷中之溶液內。將此反應混合物於室溫下攪拌 1 小時，及在 50°C 下再 3 小時。然後，將反應混合物倒入水中，並以二氯甲烷萃取兩次。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 7.98 (寬廣 s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64 (t, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

B. (3-甲磺醯基-苯基)-甲醇之合成

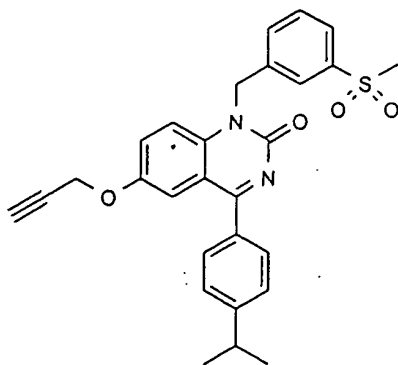


將 NaBH₄ 添加至 750 毫克 (4.08 毫莫耳) 3-甲磺醯基-苯甲醛在 20 毫升乙醇中之溶液內 (參閱 P.L. Ornstein, T.J. Bleisch, M.B. Arnold, R.A. Wright, B.G. Johnson, J.P. Tizzano, D.R. Helton, M.J. Kallman, D. Schoepp, M. Herin, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*(3), 358-378 或 B. Eistert, W. Schade, H. Selzer, *Ber.* **1964**, *97*(5), 1470-81)。將反應混合物於室溫下

攪拌1小時。將反應混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取三次。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，使用於下一步驟無需進一步純化。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 7.85 (寬廣 s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.59 (t, 1H), 5.45 (t, 3H), 4.58 (d, 2H), 3.19 (s, 3H).

○ 實例 3: 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-甲烷-磺醯基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

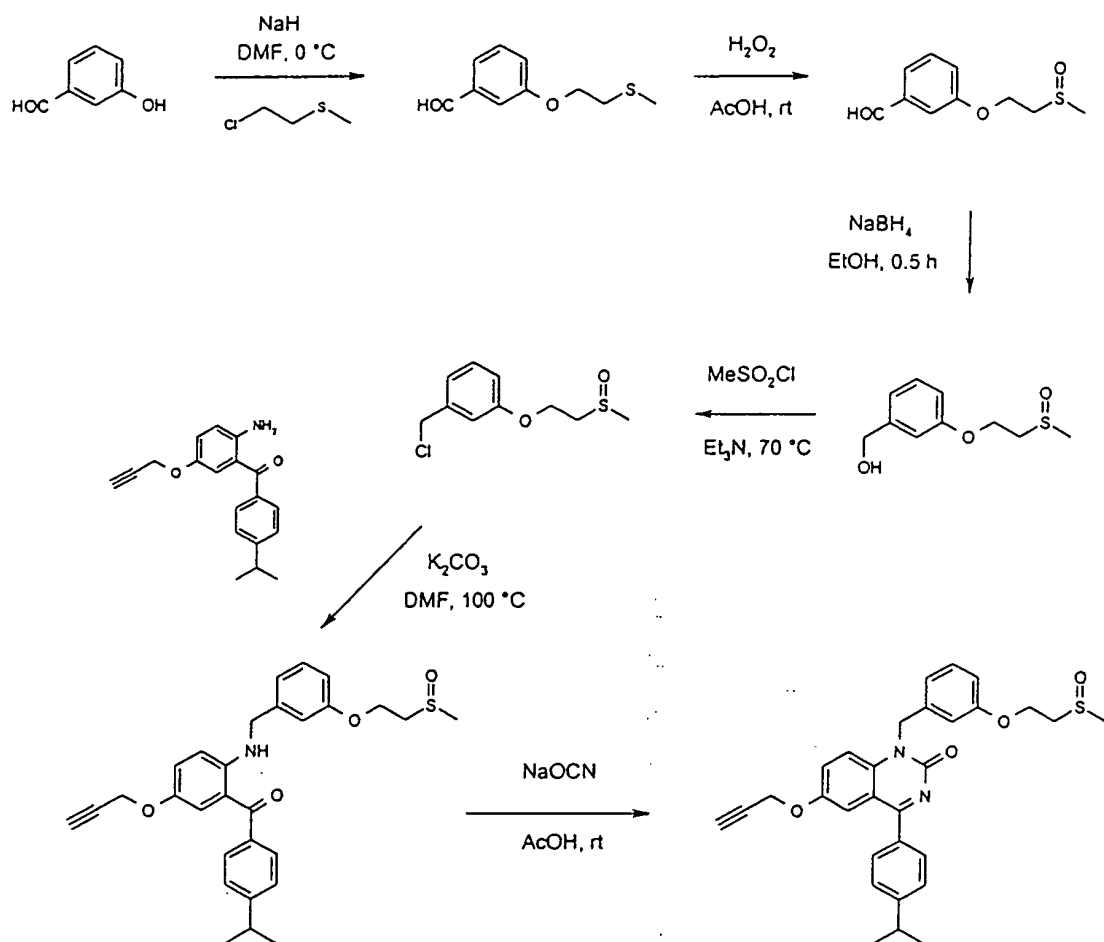


將 97 毫克 (0.21 毫莫耳) 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-甲烷-磺醯基-苄基)-5-炔丙基氧基-苯基-甲酮與 17 毫克 (0.25 毫莫耳) 氰酸鈉在 3 毫升醋酸中之混合物，於室溫下攪拌 72 小時。然後，將反應混合物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析 (己烷: EtOAc 1: 3) 純化，而得標題化合物，為黃色泡沫物。

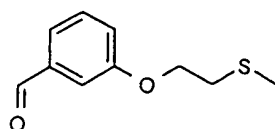
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO): 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 5.59 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS: 487 ($\text{M}+1$)⁺

實例 4：4-(4-異丙基-苯基)-1-[3-(2-甲硫基-乙氧基)-苄基]-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



A. 3-(2-甲基硫基-乙氧基)-苯甲醛之合成

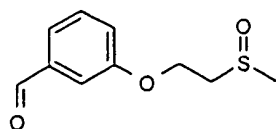


於 0°C 下，將 NaH (1.3 克，54 毫莫耳) 添加至 5.0 克 (41 毫莫耳) 3-羥基苯甲醛在 30 毫升 DMF 中之溶液內。於攪拌 1 小時後，添加 4.44 毫升 (45 毫莫耳) 硫化 2-氯乙基甲烷。使反應混合物溫熱至室溫，並持續攪拌 16 小時。然後，將反應混合物傾倒在水上，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留

物於矽膠上藉急驟式層析(己烷 / EtOAc = 3 : 1)純化，而得標題化合物，為無色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 9.94 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.27 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.18 (s, 3H).

B. 3-(2-甲氧基亞磺基-乙氧基)-苯甲醛之合成

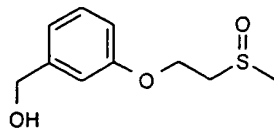


將 1.6 克 (8.15 毫莫耳) 3-(2-甲基硫基-乙氧基)-苯甲醛與 1 毫升 (9.78 毫莫耳) 過氧化氫溶液在 30 毫升醋酸中之溶液於室溫下攪拌 2 小時。然後，將反應混合物傾倒在 4 N NaOH 上，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以亞硫酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題化合物，為無色固體，其對下一步驟係足夠純。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 9.96 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.30 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.26 與 3.08 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

MS: 213 ($\text{M}+1$) $^+$

C. [3-(2-甲氧基亞磺基-乙氧基)-苯基]-甲醇之合成

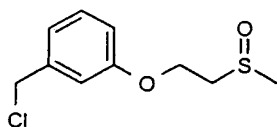


於 1.1 克 (5.18 毫莫耳) 3-(2-甲氧基亞磺基-乙氧基)-苯甲醛在 20 毫升乙醇(無水)中之溶液內，添加 NaBH_4 (0.215 克，5.7 毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 0.5 小時。然後，將其傾倒在水上，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，而得標題

化合物，為無色油，其對下一步驟係足夠純。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.20 (t, 1H), 6.90 (bs, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.18 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.25 與 3.04 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).

D. 1-氯基甲基-3-(2-甲烷亞磺醯基-乙氧基)-苯之合成

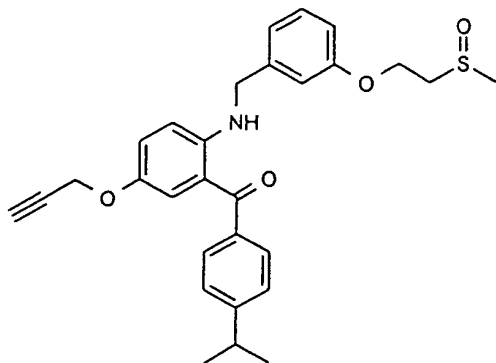


於 0.7 克 (3.27 毫莫耳) 與 1.7 毫升三乙胺在 30 毫升二氯甲烷中之溶液內，在 0°C 下，添加 MeSO_2Cl (0.315 毫升，4 毫莫耳)。將反應混合物於 0°C 下攪拌 1 小時，及在室溫下 70 小時。然後，將反應混合物傾倒在水上，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析 (二氯甲烷 / $\text{MeOH} = 9:1$) 純化，而得標題化合物，為無色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.28 (t, 1H), 7.04 (bs, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.26 與 3.04 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)

MS: 233 ($\text{M}+1$) $^+$

E. (4-異丙基-苯基)-{2-[3-(2-甲烷亞磺醯基-乙氧基)-苄胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-甲酮之合成

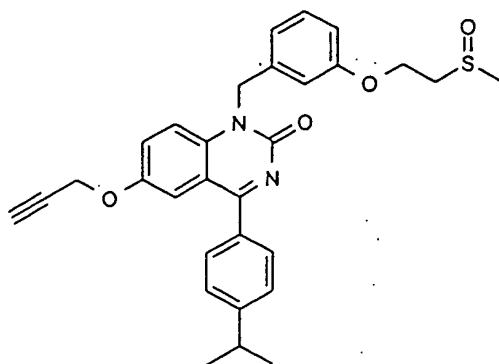


標題化合物係按關於實例2之製備所述者，製自2-胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮與1-氯基甲基-3-(2-甲烷亞磺醯基-乙氧基)-苯。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 8.32 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.00 (bs, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.24-3.00 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.24 (d, 6H).

MS: 490 (M+1) $^+$

F. 4-(4-異丙基-苯基)-1-[3-(2-甲烷亞磺醯基-乙氧基)-苄基]-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮之合成



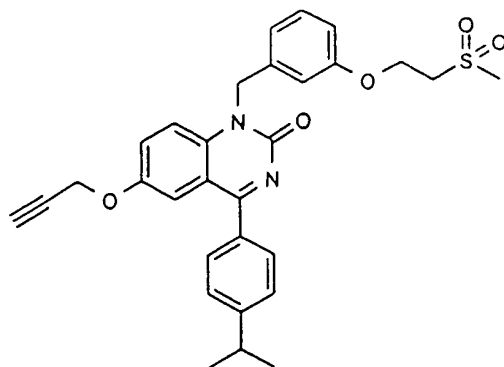
標題化合物(黃色油)係按關於實例3之製備所述者，製自(4-異丙基-苯基)-{2-[3-(2-甲烷亞磺醯基-乙氧基)-苄胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-甲酮與氰酸鈉。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 7.72 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.35 (bs, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (bs, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.46 (bs, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.24-3.00 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.29 (d, 6H).

MS: 515 (M+1) $^+$

實例5: 4-(4-異丙基-苯基)-1-[3-(2-甲烷磺醯基-乙氧基)-苄基]-6-

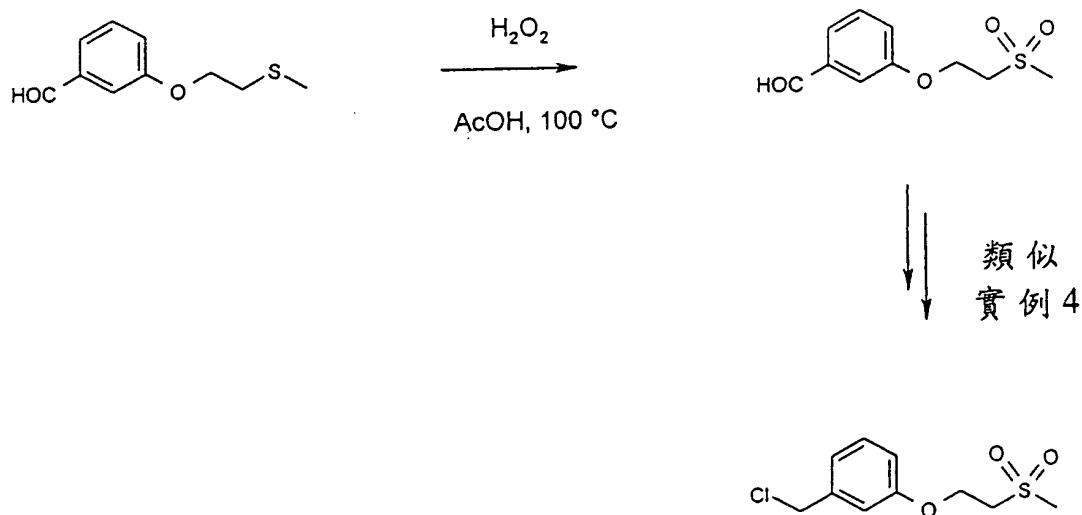
丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.66 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.30 (bs, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.95 (bs, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.56 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 1.24 (d, 6H).

MS : 531 ($\text{M}+1$) $^+$

1-氯基甲基-3-(2-甲磺酰基-乙氧基)-苯可按關於1-氯基甲基-3-(2-甲磺基-乙氧基)-苯(實例4B)之製備所述者，製自3-(2-甲磺基-乙氧基)-苯甲醛。



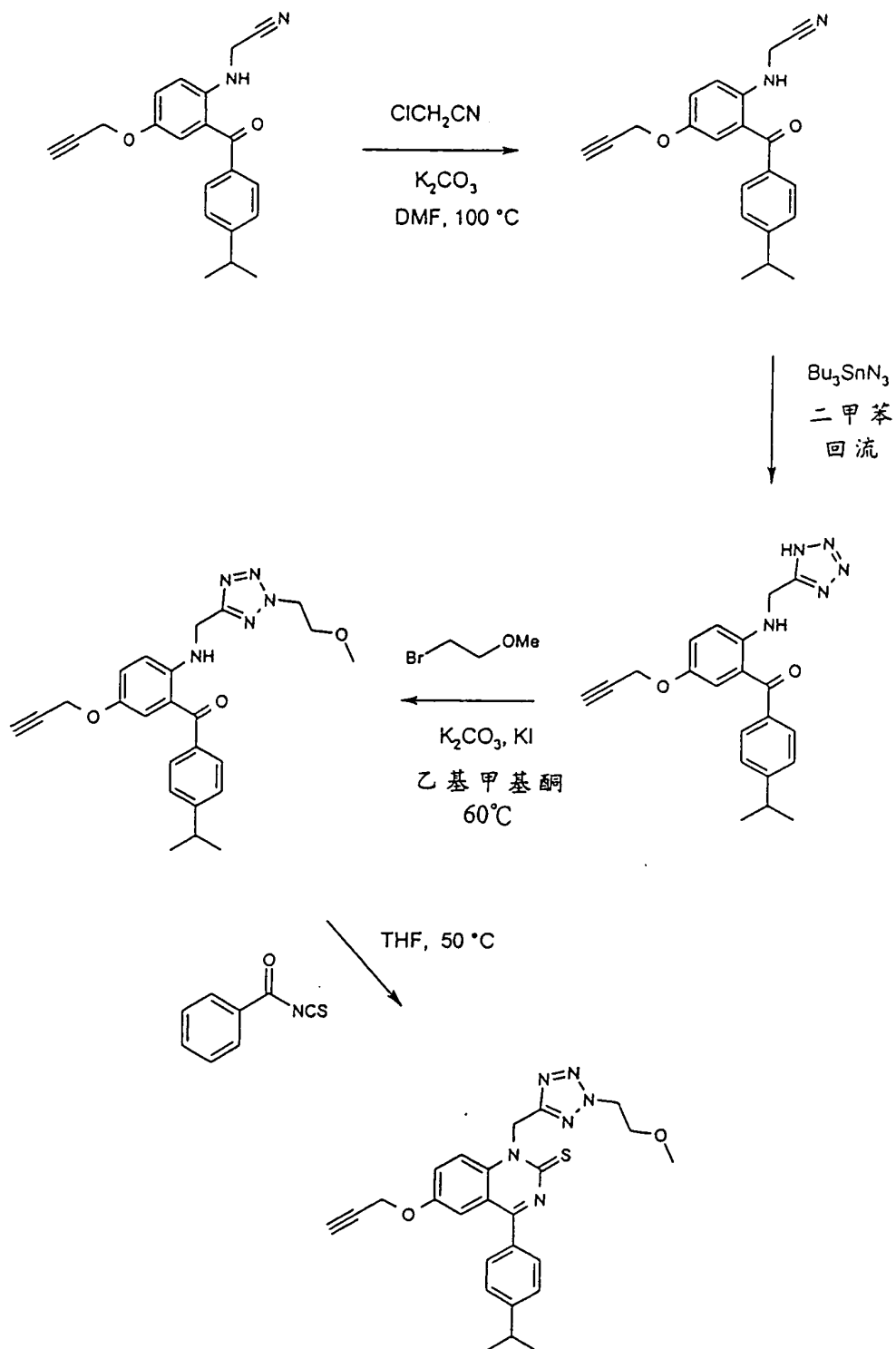
將2.0克(10.2毫莫耳)3-(2-甲基硫基-乙氧基)-苯甲醛與2.3毫升(22.4毫莫耳)過氧化氫溶液在10毫升醋酸中之溶液，於100 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2小時。然後，將反應混合物傾倒在2N NaOH上，

並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以亞硫酸氫鈉溶液、水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析 (己烷 / EtOAc = 3 : 1) 純化，而得標題化合物，為白色結晶性化合物。

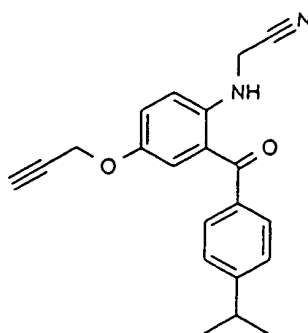
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 9.96 (s, 1H), 7.54 (2d, 2H), 7.46 (bs, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.06 (s, 3H)

MS : 229 ($\text{M}+1$)⁺

實例 6 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮



A. [2-(4-異丙基-苯甲醯基)-4-丙-2-炔基氧基-苯基胺基]-乙腈之合成

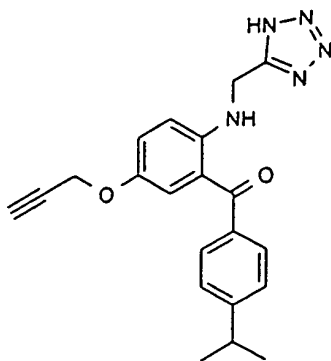


將 2.0 克 (6.83 毫莫耳) 2-胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮、0.516 克 (7.5 毫莫耳) 氯乙腈及 1.6 克 K_2CO_3 在 20 毫升 DMF 中之混合物加熱至 $100^\circ C$ ，並於此溫度下攪拌 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並傾倒在水上，且以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 $MgSO_4$ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析 (己烷 / EtOAc = 3 : 1) 純化，而得 1.26 克標題化合物，為黃色結晶性固體。

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 7.60 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS : 333 ($M+1$) $^+$

B. (4-異丙基-苯基)-{5-丙-2-炔基氧基-2-[(1H-四唑-5-基甲基)-胺基]-苯基}-甲酮之合成

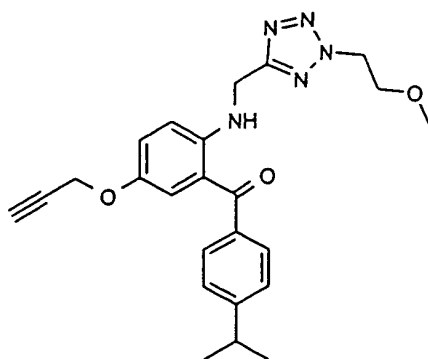


使 0.82 克 (2.47 毫莫耳) [2-(4-異丙基-苯甲醯基)-4-丙-2-炔基氧基-苯基-胺基]-乙腈與 0.8 毫升 (3.31 毫莫耳) Bu_3SnN_3 在 20 毫升間-二甲苯中之溶液，於回流溫度下攪拌 5 小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，並添加 15 毫升 2N KOH 與 2 毫升 MeOH。將此混合物激烈攪拌 15 分鐘。接著分離液相，並於水層中添加 4N HCl，直到達到 pH~1 為止。將水層以二氯甲烷/異丙醇=3:1 萃取。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使所形成之固體懸浮於乙醚中，攪拌 0.5 小時，過濾，及乾燥，而得 0.89 克標題化合物，為黃色結晶。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 8.22 (t, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.81 (d, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.98 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS: 376 ($\text{M}+1$)⁺

C. (4-異丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-胺基}-5-丙-2-炔基氧基-苯基)-甲酮之合成



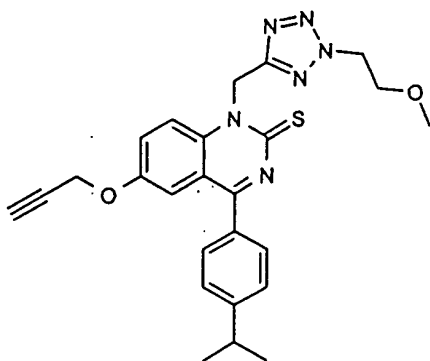
將 1.04 克 (2.77 毫莫耳) (4-異丙基-苯基)-{5-丙-2-炔基氧基-2-[(1H-四唑-5-基甲基)-胺基]-苯基}-甲酮、0.85 克 K_2CO_3 、0.25 克 KI 與 0.41 克 (2.95 毫莫耳) 氯乙腈及 40 毫升乙基甲基酮之混合物

，於 60°C 下攪拌 20 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並傾倒在水上，且以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析(己烷 / EtOAc = 2 : 1)純化，而得 0.65 克 (4-異丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-胺基}-5-丙-2-炔基氧基-苯基)-甲酮(黃色油，標題化合物)，與 0.3 克 (4-異丙基-苯基)-(2-{[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-四唑-5-基甲基]-胺基}-5-丙-2-炔基氧基-苯基)-甲酮(黃色油)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 8.32 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.02 (bs, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.78 (t, 2H), 4.72 (d, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 1.24 (d, 6H).

MS : 434 ($\text{M}+1$)⁺

D. 4-(4-異丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮之合成



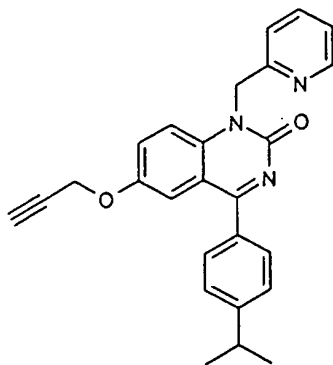
標題化合物(紅色泡沫物)係按關於實例 111 之製備所述者，製自 (4-異丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙基)-2H-四唑-5-基甲基]-胺基}-5-丙-2-炔基氧基-苯基)-甲酮與異硫氰酸苯甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7.74 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.40 (bs, 2H), 4.88 (bs, 2H), 4.77 (t, 2H), 3.76 (t,

—

MS : 471 (M+1)⁺

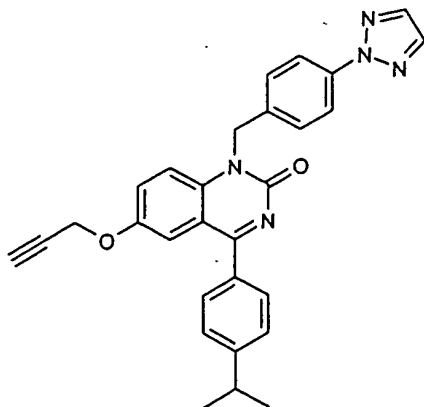
實例 9 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-吡啶-2-基甲基-1H-噻唑啉-2-酮



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.58 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.20-7.70 (m, 8H)
5.68 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 410 (M+1)⁺

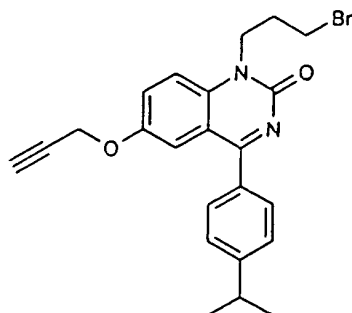
實例 10 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-(4-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-1H-噻唑啉-2-酮



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.04 (d, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.20-7.52 (m, 8H), 5.60 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS : 476 (M+1)⁺

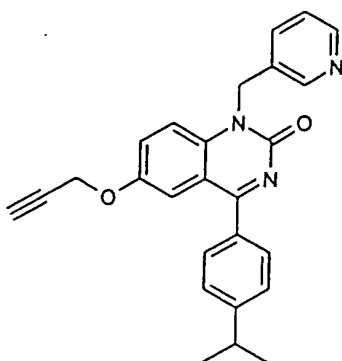
實例 11 : 1-(3-溴-丙基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.69 (d, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.30 (d, 6H).

MS : 441 ($\text{M}+1$) $^+$

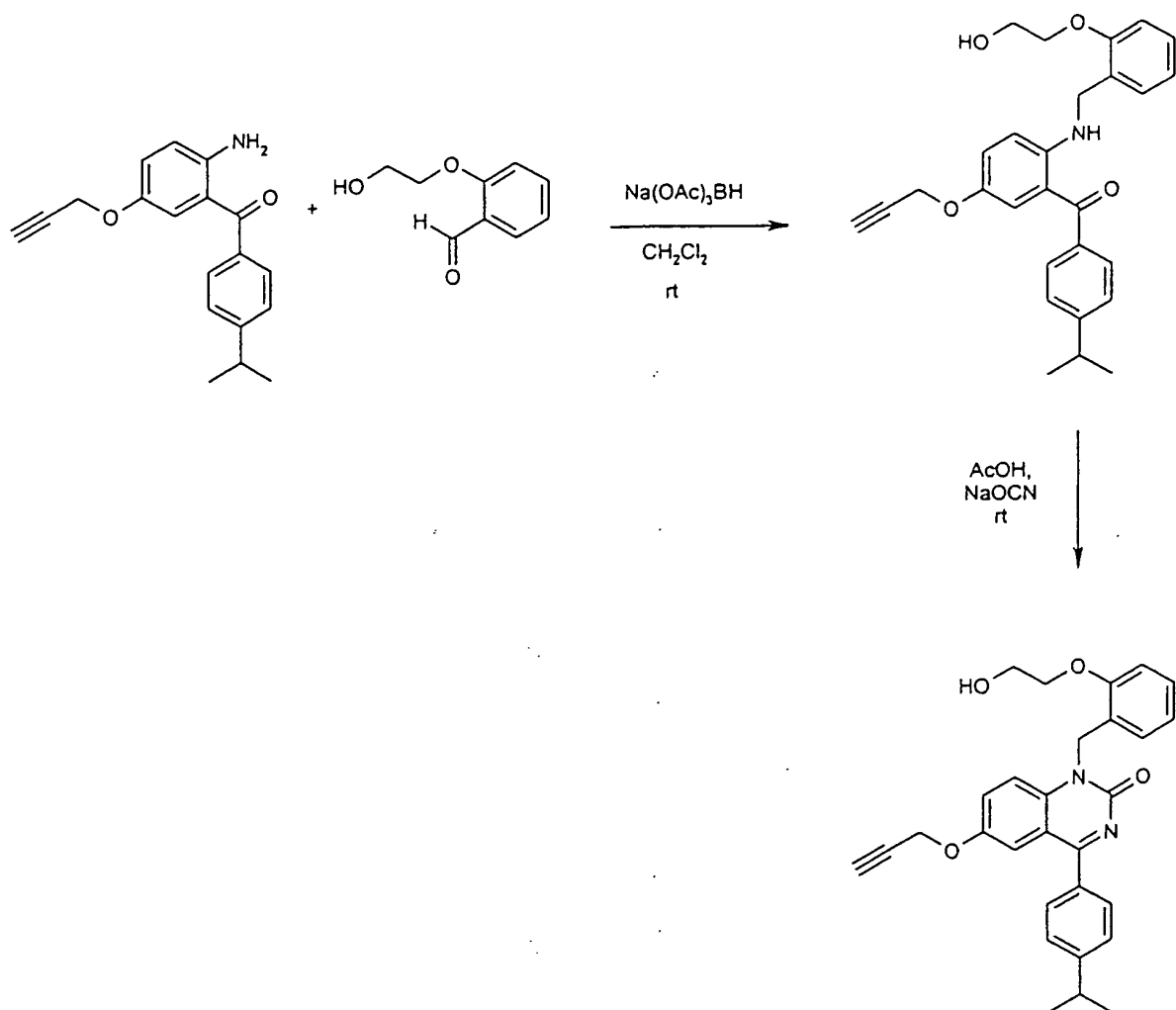
實例 12：4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-吡啶-3-基甲基-1H-噻唑啉-2-酮



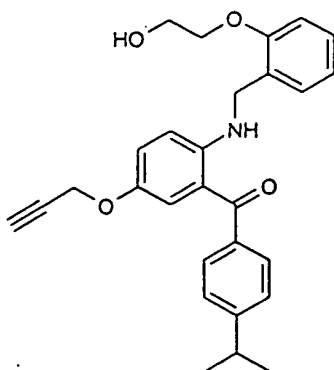
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 8.78 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 5.60 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 410 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 13：1-[2-(2-羥基-乙氧基)-苄基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



A. {2-[2-(2-羥基-乙氧基)-苄胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成



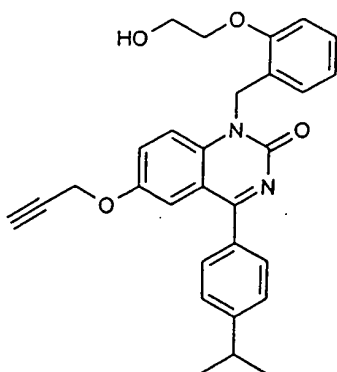
於 100 毫克 (0.341 毫莫耳) (2-胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 1.5 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液內，添加 61 毫克 (0.36 毫莫耳) 2-(2-羥乙氧基)苯甲醛與 84 毫克 (0.38 毫莫耳) 三乙醯氧

基硼氫化鈉。將混合物於室溫下攪拌兩天，以水稀釋，並以 CH_2Cl_2 萃取。使粗產物藉層析(醋酸乙酯 / 己烷 1:1)純化，提供黃色固體。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.56 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.16-7.30 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.84-7.00 (m, 3H), 4.50-4.54 (m, 4H), 4.12 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.92 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 444 ($\text{M}+1$)⁺

B. 1-[2-(2-羥基-乙氧基)-苄基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮之合成

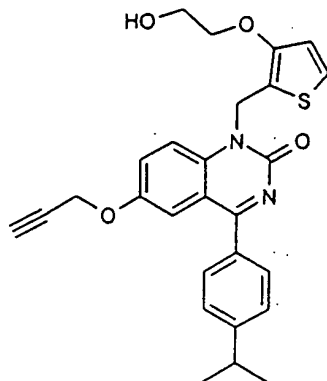


於 85 毫克 (0.192 毫莫耳) {2-[2-(2-羥基-乙氧基)-苄胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 2 毫升醋酸中之溶液內，添加 25 毫克 (0.383 毫莫耳) 氰酸鈉。於攪拌 2 小時後，在真空中移除溶劑，並使殘留物於 CH_2Cl_2 與水之間作分液處理。將有機層以 2 M 氫氧化鈉溶液萃取。蒸發有機相後，以黃色油獲得產物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.20-7.56 (m, 6H), 6.94 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 469 ($\text{M}+1$)⁺

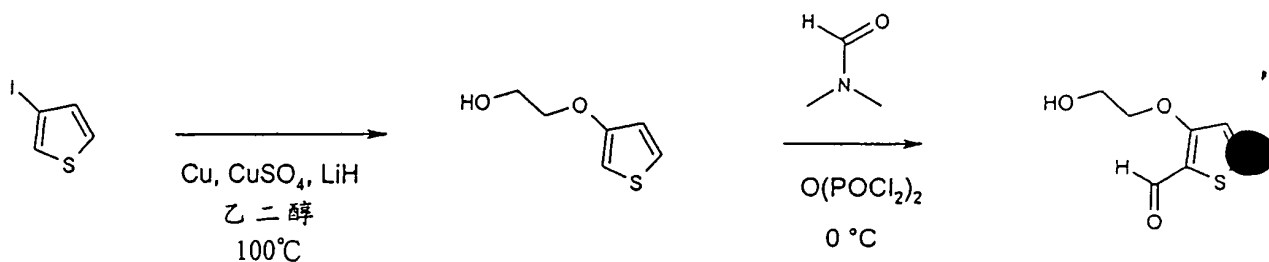
實例 14：1-[3-(2-羥基-乙氧基)-噻吩-2-基甲基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



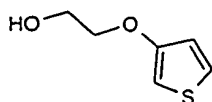
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.64-7.84 (m, 3H), 7.22-7.50 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.42 (寬廣 s, 1H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 475 ($\text{M}+1$) $^+$

起始物質可按下述製成：



A. 2-(噻吩-3-基氧基)-乙醇之合成

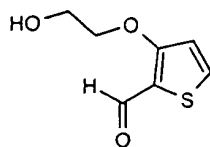


於 1.0 克 (4.76 毫莫耳) 3-碘基噻吩在 5 毫升乙二醇中之溶液內，添加 109 毫克 (1.71 毫莫耳) 銅粉、114 毫克 (0.714 毫莫耳) 硫酸銅 (II) 及 151 毫克 (19.0 毫莫耳) 氫化鋰。將反應混合物在密封燒瓶中，於 100°C 下加熱過夜。經過矽藻土過濾反應混合物

，並蒸發。然後，經過 50 克矽膠墊片過濾所形成之油，並以醋酸乙酯 / 己烷 (7:3) 溶離，於蒸發後，而得 750 毫克橘色液體，將其直接使用於下一反應，無需純化。

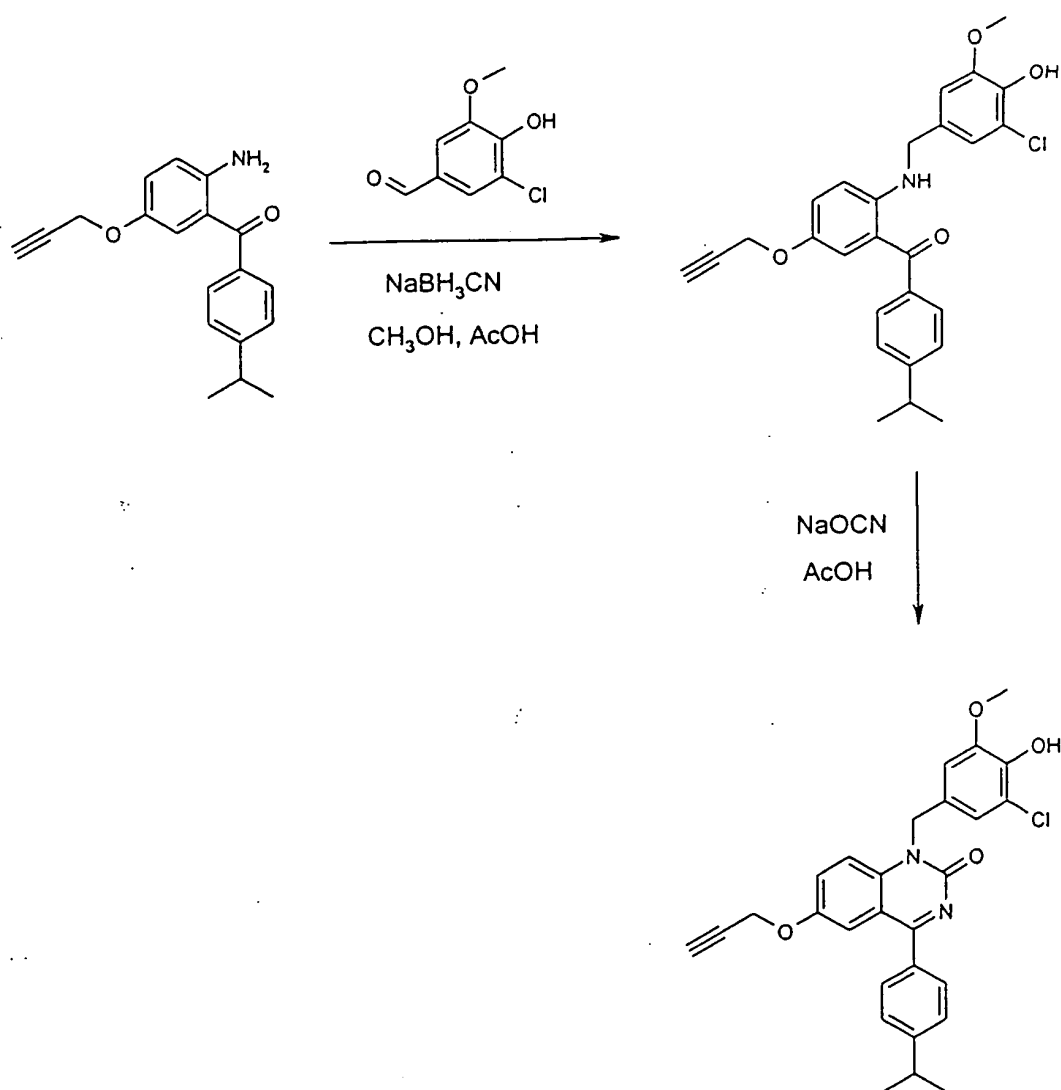
HPLC-MS: $t = 1.31$ 分鐘 ($(M+1)^+ = 145$)

B. 3-(2-羥基-乙氧基)-噻吩-2-羧醛之合成

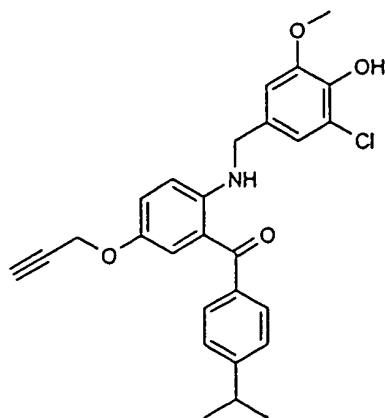


於 0°C 下，將上述反應中所獲得之粗製物質 (750 毫克) 逐滴添加至 1.15 毫升 (8.32 毫莫耳) 氯化二磷醯與 1 毫升 (13 毫莫耳) DMF 之混合物中。將反應混合物於室溫下攪拌兩小時。添加 50 毫升冷 2N NaHCO_3 溶液，並將所形成之混合物以二氯甲烷萃取，脫水乾燥，經過矽藻土過濾，及在真空中蒸發。急驟式層析 (己烷 / 醋酸乙酯)，獲得黃色油，將其使用於還原胺化反應，無需進一步純化。

實例 15: 1-(3-氯基-4-羥基-5-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



A. [2-(3-氯基-4-羥基-5-甲氧基-苄胺基)-5-丙-2-炔基氧基-苯基]-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成

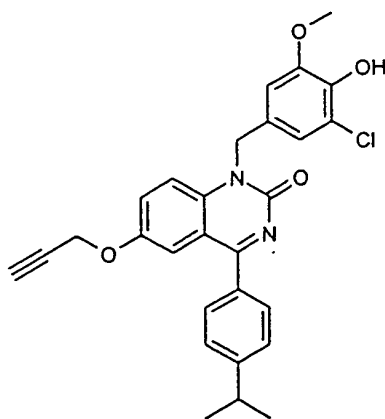


於 146.7 毫克 (0.5 毫莫耳) (2-胺基-5-丙-2-炔基氧基-苯基)-4-異

丙基-苯基)-甲酮與 28.6 微升 (0.5 毫莫耳) 醋酸在 1.5 毫升甲醇中之經攪拌混合物內，添加 93.3 毫克 (0.5 毫莫耳) 5-氯基香草醛，接著是 31.4 毫克 (0.5 毫莫耳) 氰基硼氫化鈉。於室溫下攪拌 40 小時後，以 1N HCl 使反應淬滅，接著以 1N NaOH 水溶液使其呈鹼性。於真空中移除甲醇，將殘留物以水稀釋，並以醋酸乙酯萃取兩次。使合併之有機層脫水乾燥 (Na_2SO_4)，並蒸發。殘留物之急驟式層析 (SiO_2 ，己烷 / 醋酸乙酯)，提供標題化合物，為黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 9.28 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.59 (d, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 2.97 (m, 1H), 1.24 (d, 6H).
MS: 464 ($\text{M}+1$)⁺

B. 1-(3-氯基-4-羥基-5-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮之合成



於 43.1 毫克 (0.093 毫莫耳) [2-(3-氯基-4-羥基-5-甲氧基-苄基-胺基)-5-丙-2-炔基氧基-苯基]-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 1 毫升醋酸中之混合物內，添加 12.1 毫克 (0.186 毫莫耳) 氰酸鈉。於室溫下攪拌 12 小時後，在真空中移除溶劑，並使殘留物於飽和

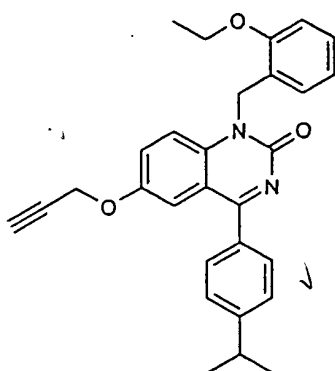
NaHCO₃ 溶液與醋酸乙酯之間作分液處理。分離有機層，並將水相以醋酸乙酯萃取兩次。使合併之有機萃液脫水乾燥 (Na₂SO₄)，並於真空中蒸發。急驟式層析 (SiO₂，己烷 / 醋酸乙酯)，獲得標題化合物，為非晶質黃色固體。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.41 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.39 (寬廣 s, 2H), 4.81 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS: 489 (M+1)⁺

下述實例之化合物係以類似方式製成。

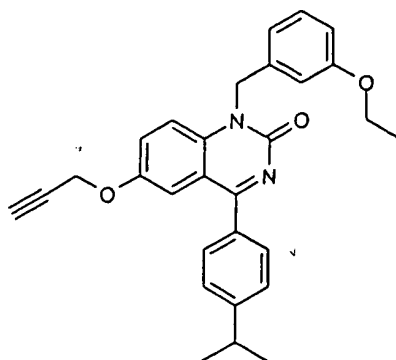
實例 16: 1-(2-乙氧基苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.73 (d, 2H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 5.39 (寬廣 s, 2H), 4.79 (d, 2H), 4.16 (q, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.41 (t, 3H), 1.29 (d, 6H).

MS: 453 (M+1)⁺

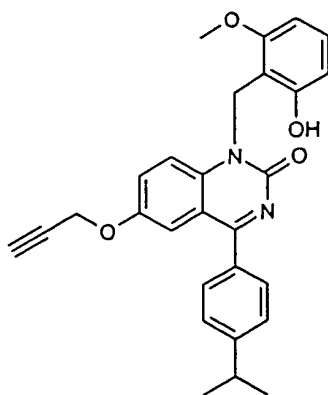
實例 17: 1-(3-乙氧基苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 7.72 (d, 2H), 7.46-7.50 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 5.45 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.26-1.30 (m, 9H).

MS : 453 (M+1) $^+$

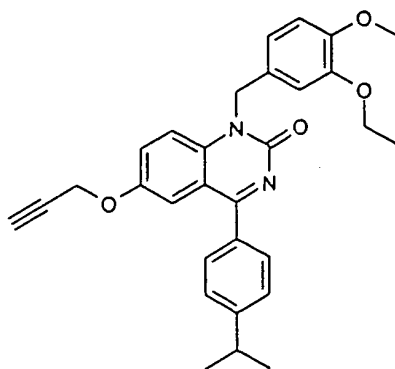
實例 18 : 1-(2-羥基-6-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 9.90 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.43 (d, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.75 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.63 (t, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.27 (d, 6H).

MS : 455 (M+1) $^+$

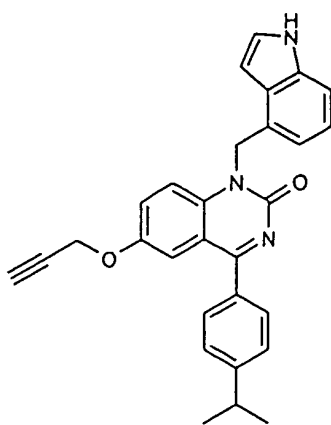
實例 19 : 1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.71 (d, 2H), 7.47-7.55 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 5.41 (寬廣 s, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.26-1.32 (m, 9H).

MS : 483 ($\text{M}+1$) $^+$

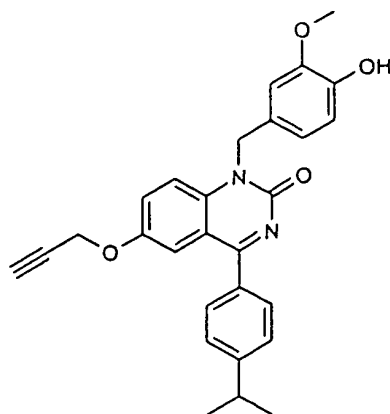
實例 20 : 1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 11.10 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.29-7.42 (m, 5H), 6.96 (t, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 5.74 (寬廣 s, 2H), 4.76 (d, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS : 448 ($\text{M}+1$) $^+$

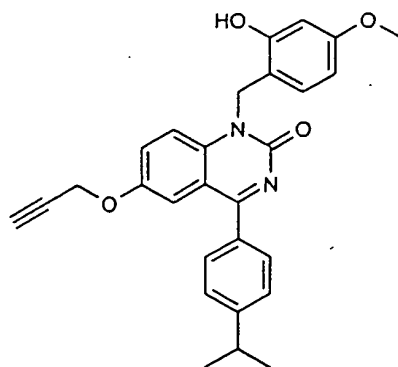
實例 21 : 1-(4-羥基-3-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.70 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.61-6.69 (m, 2H), 5.37 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 455 (M+1) $^+$

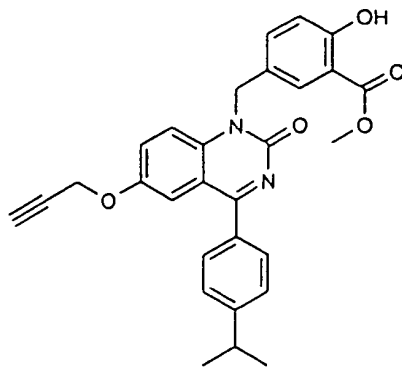
實例 22 : 1-(2-羥基 -4-甲氧基 -苄基)-4-(4-異丙基 -苯基)-6-丙 -2-炔基氧基 -1H-噻唑啉 -2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.05 (寬廣 s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.29 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 455 (M+1) $^+$

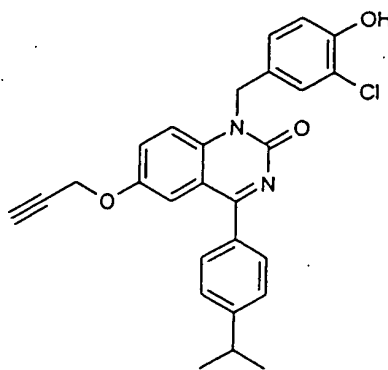
實例 23 : 2-羥基 -5-[4-(4-異丙基 -苯基)-2-酮基 -6-丙 -2-炔基氧基 -2H-噻唑啉 -1-基甲基]-苯甲酸甲酯



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.44 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.47-7.56 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.44 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 483 (M+1) $^+$

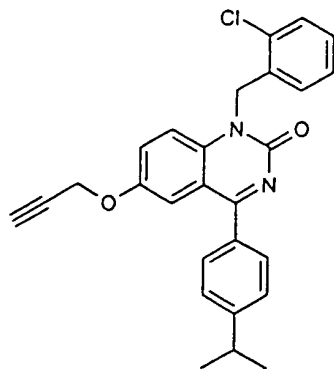
實例 24 : 1-(3-氯基-4-羥基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基
氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 10.15 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.37 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 459 (M+1) $^+$

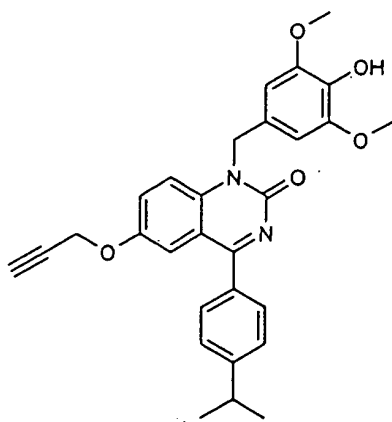
實例 25 : 1-(2-氯-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹
唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.74 (d, 2H), 7.56 (dd, 1H), 7.47-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (dt, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.48 (寬廣 s, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS : 443 (M+1) $^+$

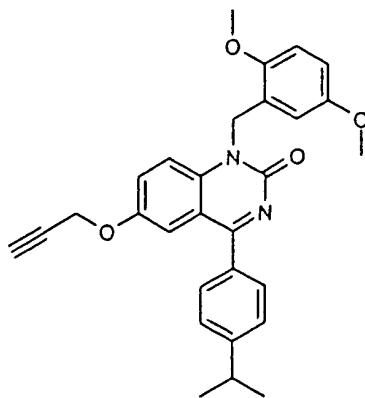
實例 26 : 1-(4-羥基-3,5-二甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.34 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.46-7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 6.66 (s, 2H), 5.37 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.66 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 485 (M+1) $^+$

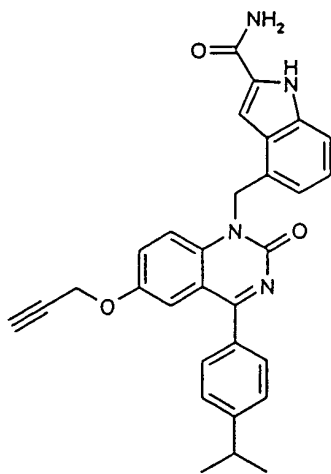
實例 27 : 1-(2,5-二甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.72 (d, 2H), 7.46-7.49 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.35 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (t, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 469 (M+1) $^+$

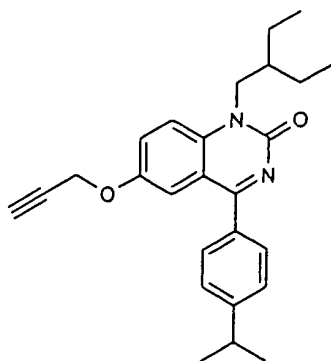
實例 28 : 4-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-噻唑啉-1-基甲基]-1H-吡咯-2-羧酸鹽胺



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 11.50 (s, 1H), 8.03 (寬廣 s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.47 (d, 2H), 5.72 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS : 491 (M+1) $^+$

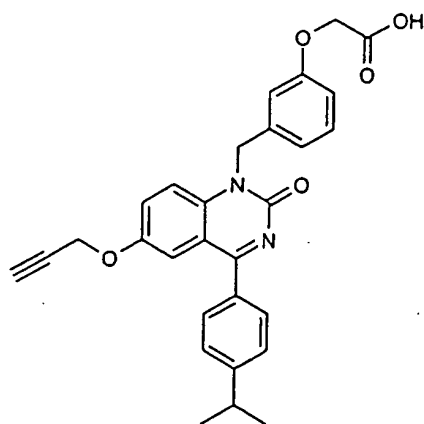
實例 29 : 1-(2-乙基-丁基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.68 (d, 2H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.20 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.30-1.38 (m, 4H), 1.28 (d, 6H), 0.87 (t, 6H).

MS : 403 (M+1) $^+$

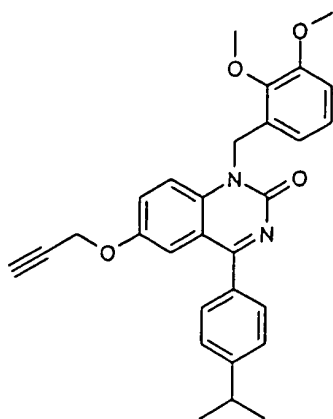
實例 30 : {3-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-喹啶啉-1-基甲基]-苯氧基}-醋酸



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.71 (d, 2H), 7.45-7.48 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.81 (寬廣 s, 1H), 6.69-6.76 (m, 2H), 5.43 (寬廣 s, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 483 (M+1) $^+$

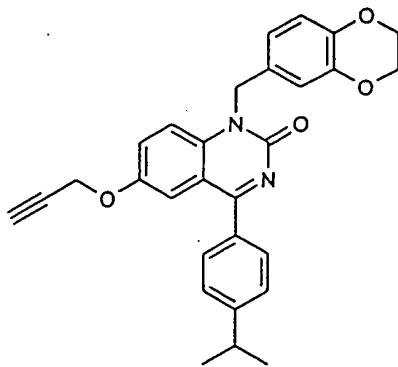
實例 31 : 1-(2,3-二甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹啶啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 7.72 (d, 2H), 7.47-7.50 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H), 5.45 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 469 ($\text{M}+1$) $^+$

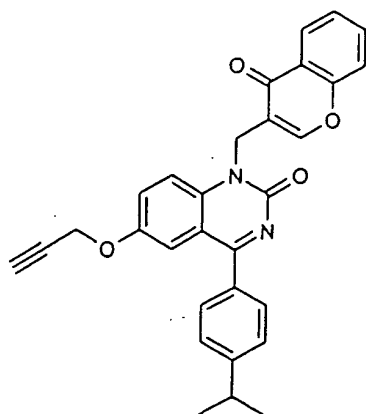
實例 32 : 1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧陸園烯-6-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 7.70 (d, 2H), 7.46-7.51 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 6.77-6.82 (m, 3H), 5.37 (寬廣 s, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.66 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 467 ($\text{M}+1$) $^+$

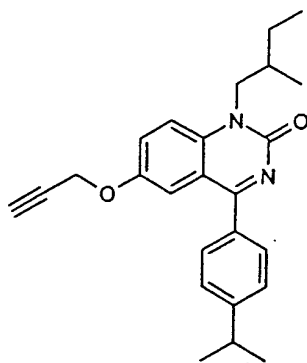
實例 33 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(4-酮基-4H-吡啶, 色原烯-3-基甲基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 8.23 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.82 (dt, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 477 ($\text{M}+1$) $^+$

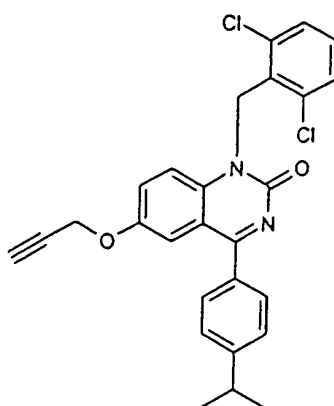
實例 34 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(2-甲基-丁基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 7.62-7.68 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.80 (d, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.68 (t, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.37-1.45 (m, 1H), 1.27 (d, 6H), 1.18-1.26 (m, 1H), 0.88 (m, 6H).

MS : 389 ($\text{M}+1$) $^+$

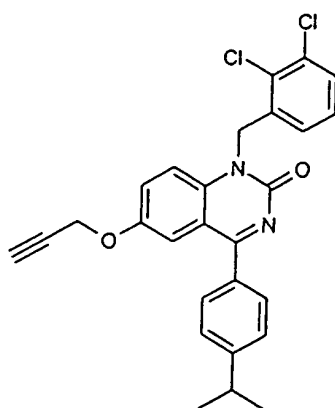
實例 35 : 1-(2,6-二氯-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.78 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.15-7.40 (m, 5H), 5.90 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 477 ($\text{M}+1$) $^+$

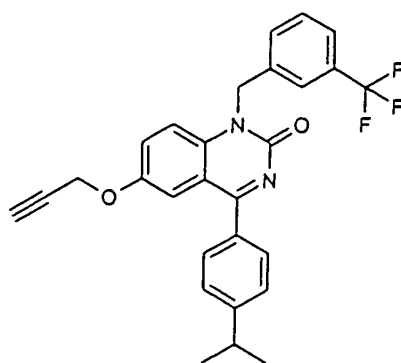
實例 36: 1-(2,3-二氯-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 7.74 (d, 2H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.80 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.03 (m, 1H), 1.29 (d, 6H).

MS : 477/479 ($\text{M}+1$) $^+$

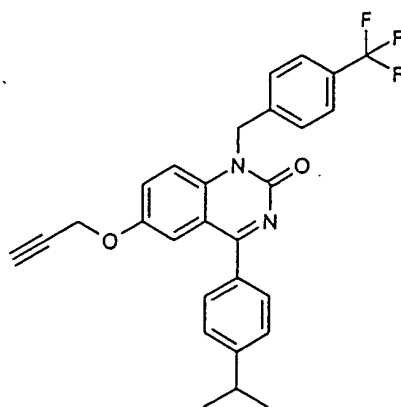
實例 37: 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.47-7.58 (m, 6H), 7.38 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 477 (M+1) $^+$

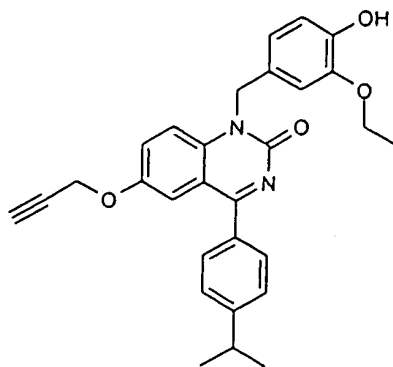
實例 38 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 7.71 (m, 4H), 7.43-7.51 (m, 6H), 7.37 (d, 1H), 5.59 (寬廣 s, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 477 (M+1) $^+$

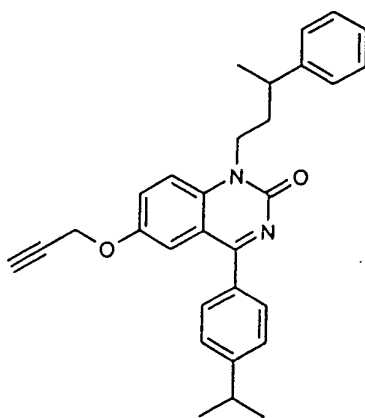
實例 39 : 1-(3-乙氧基-4-羥基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 8.86 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.46-7.55 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.63-6.70 (m, 2H), 5.36 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.29 (t, 3H), 1.28 (d, 6H).

MS : 469 ($\text{M}+1$) $^+$

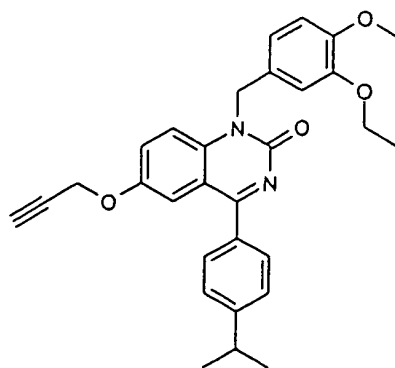
實例 40 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-苯基-丁基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 7.63 (d, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.28-7.32 (m, 5H), 7.17-7.21 (m, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.68 (t, 1H), 2.91-3.03 (m, 2H), 1.86-2.01 (m, 2H), 1.27 (m, 9H).

MS : 451 ($\text{M}+1$) $^+$

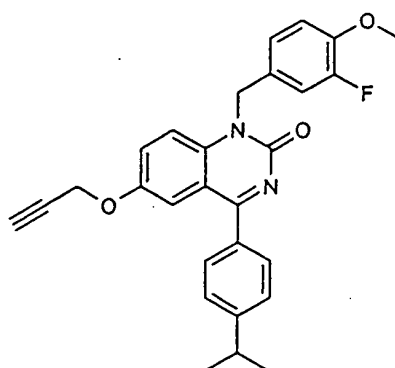
實例 41 : 1-(3,4-二乙氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.70 (d, 2H), 7.46-7.54 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.39 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.91-4.00 (m, 4H), 3.65 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.25-1.30 (m, 12H).

MS : 497 ($\text{M}+1$) $^+$

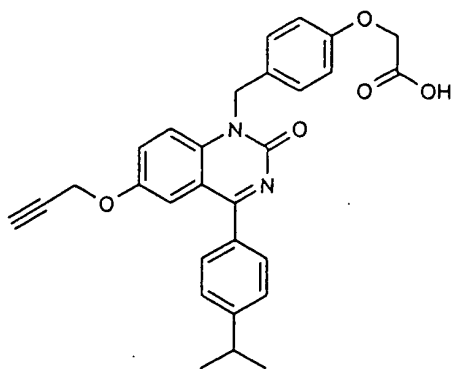
實例 42 : 1-(3-氟基-4-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苄基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 7.71 (d, 2H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 5.42 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 457 ($\text{M}+1$) $^+$

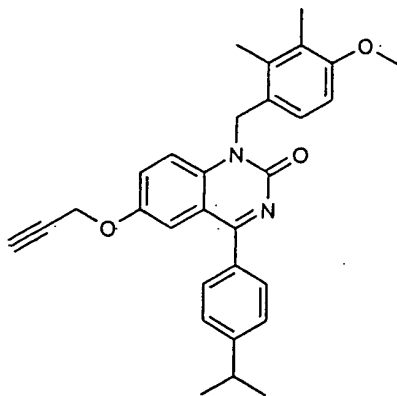
實例 43 : {4-[4-(4-異丙基-苄基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-噻唑啉-1-基甲基]-苄氧基}-醋酸



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): 7.69 (d, 2H), 7.45-7.52 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 5.40 (寬廣 s, 2H), 4.77 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.65 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 483 ($\text{M}+1$) $^+$

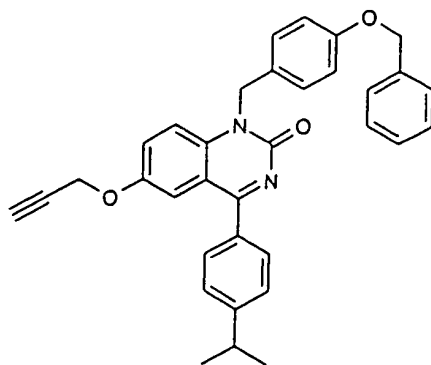
實例 44 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(4-甲氧基-2,3-二甲基-苄基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 5.37 (寬廣 s, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.69 (t, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.29 (d, 6H).

MS : 467 ($\text{M}+1$) $^+$

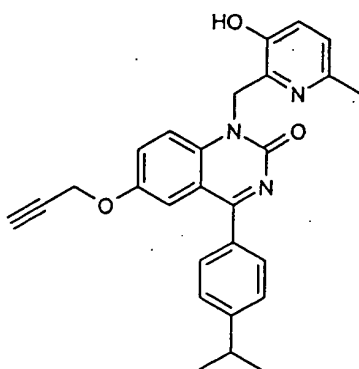
實例 45 : 1-(4-苄氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 7.71 (d, 2H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.24-7.53 (m, 8H), 6.97 (d, 2H), 5.43 (寬廣 s, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.78 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 515 ($\text{M}+1$) $^+$

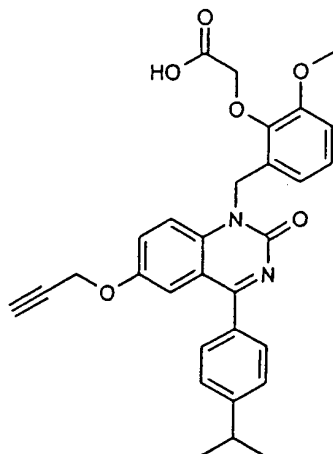
實例 46 : 1-(3-羥基-6-甲基-吡啶-2-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 10.06 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.46 (寬廣 s, 2H), 4.79 (d, 2H), 3.67 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.28 (d, 6H).

MS : 440 ($\text{M}+1$) $^+$

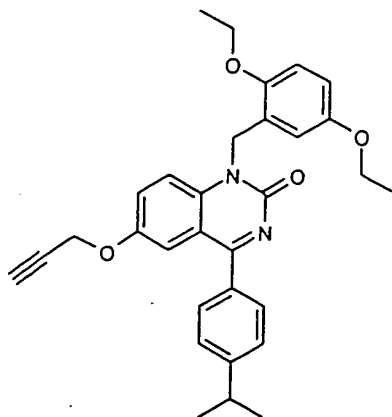
實例 47 : {2-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-6-甲氧基-苯氧基}-醋酸



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 7.71 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.68 (寬廣 s, 2H), 4.78 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (t, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 513 (M+1) $^+$

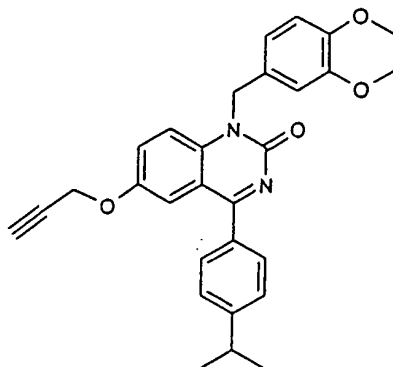
實例 48 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-甲氧基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.75 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.20-7.34 (m, 3H), 6.76-6.92 (m, 3H), 5.53 (寬廣, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS : 439 (M+1) $^+$

實例 49：4-(4-異丙基-苯基)-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

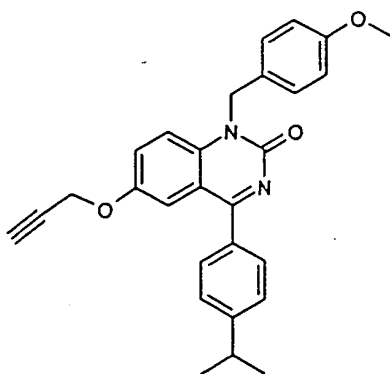


熔點 97°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.75 (d, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.48 (寬廣, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.65 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 469 ($\text{M}+1$) $^+$

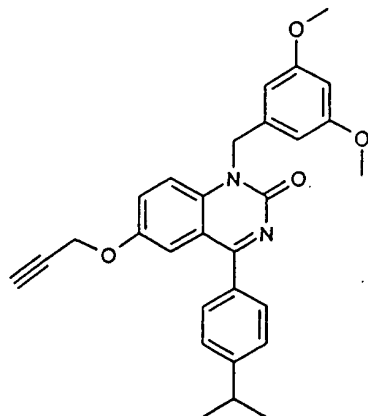
實例 50：4-(4-異丙基-苯基)-1-(4-甲氧基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.48 (寬廣 s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.24-7.34 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 5.49 (寬廣, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 439 ($\text{M}+1$) $^+$

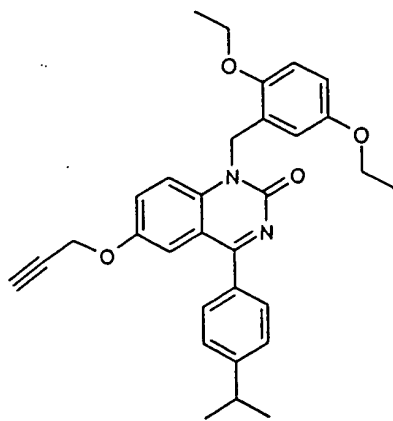
實例 51：4-(4-異丙基-苯基)-1-(3,5-二甲氧基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.46 (d, 2H), 6.35 (t, 1H), 5.48 (寬廣, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS : 469 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 52：4-(4-異丙基-苯基)-1-(3,5-二甲氧基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



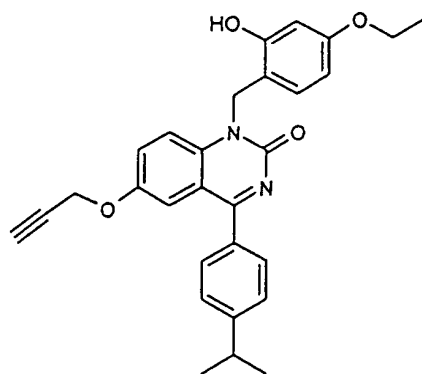
熔點 77-78°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.54 (寬廣, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.85 (q, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.49 (t,

3H), 1.33 (d, 6H), 1.28 (t, 3H).

MS : 497 (M+1)⁺

實例 53 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(4-乙氧基-2-羥基-苄基)-6-炔丙基
氧基-1H-喹唑啉-2-酮

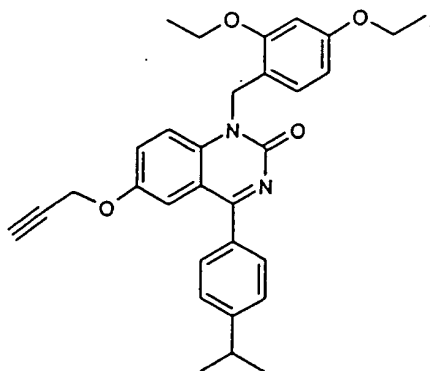


熔點 186-187°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 10.13 (寬廣, OH), 7.88 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 3H), 6.51 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.41 (寬廣, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 469 (M+1)⁺

實例 54 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(2,4-二乙氧基-苄基)-6-炔丙基氧基
-1H-喹唑啉-2-酮

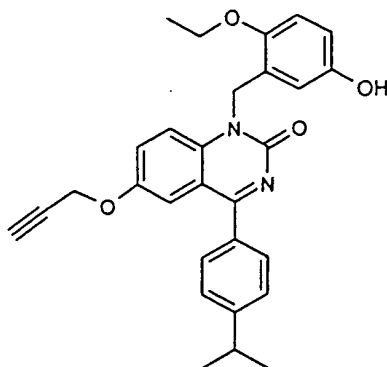


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.74 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 5.49 (寬廣,

2H), 4.64 (d, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.51 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 497 (M+1)⁺

實例 55 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(2,4-二乙氧基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

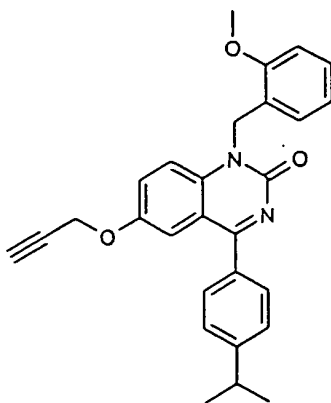


熔點 199-201°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 9.15 (寬廣, OH), 7.85 (d, H), 7.71 (d, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 5.44 (寬廣, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.39 (t, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 469 (M+1)⁺

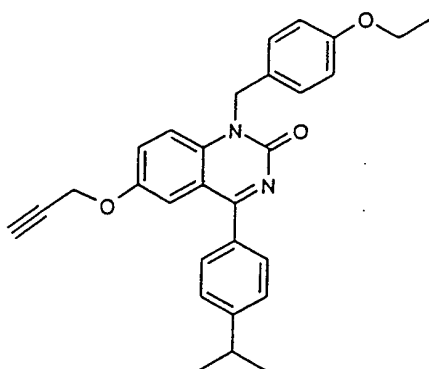
實例 56 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(2-甲氧基-苄基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.18-7.32 (m, 3H), 6.76-7.02 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 439 ($\text{M}+1$)⁺

實例 57 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(4-乙氧基苄基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

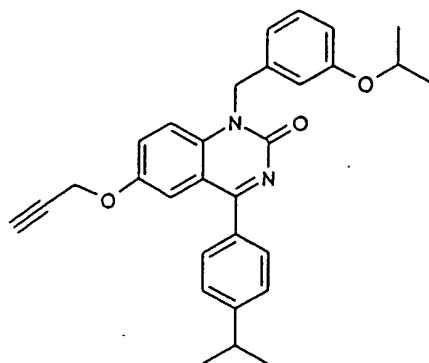


熔點 181-183°C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.73 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.47 (寬廣, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.53 (寬廣, 1H), 1.38 (t, 3H), 1.31 (d, 6H).

MS : 453 ($\text{M}+1$)⁺

實例 58 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-異丙氧基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

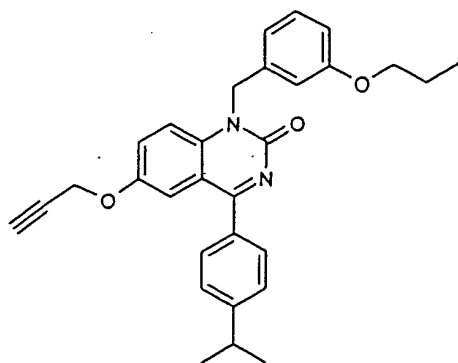


熔點 69°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.28 (td, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.74-6.88 (m, 3H), 5.50 (寬廣, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.50 (七重峰, 1H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.29 (d, 6H).

MS : 467 (M+1) $^+$

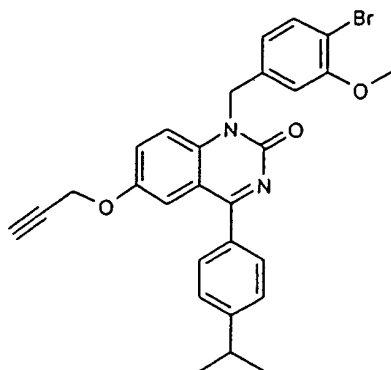
實例 59 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(2,4-二乙氧基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 5.51 (寬廣, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.76 (己, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.00 (t, 3H).

MS : 467 (M+1) $^+$

實例 60 : 1-(4-溴基-3-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

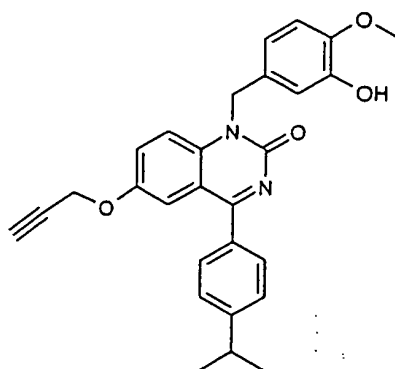


熔點 72-74°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 5.53 (寬廣 s, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 517/519 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 61 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-羥基-4-甲氧基-苄基)-6-炔丙基
氧基-1H-喹唑啉-2-酮

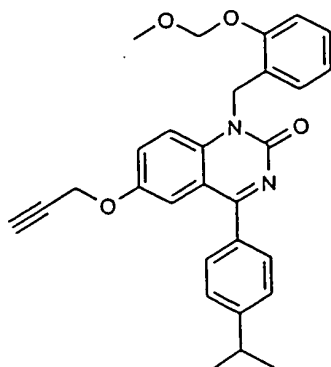


熔點 112°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.73 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.25-7.33 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.60 (s, OH), 5.45 (寬廣 s, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 455 ($\text{M}+1$) $^+$

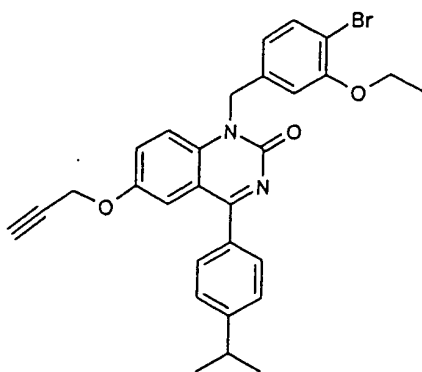
實例 62 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(2-甲氧基甲氧基-苄基)-6-丙-2-炔
基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.10-7.32 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 469 ($\text{M}+1$)⁺

實例 63 : 1-(4-溴基-3-乙氧基苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基
氧基-1H-喹唑啉-2-酮

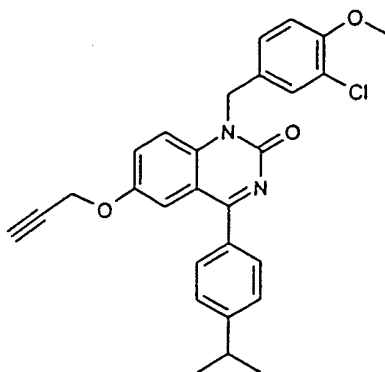


熔點 144-146°C.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.77 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.53 (寬廣 s, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.84 (q, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.28 (t, 3H).

MS : 532 ($\text{M}+1$)⁺

實例 64 : 1-(4-氯基-4-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基
氧基-1H-喹唑啉-2-酮

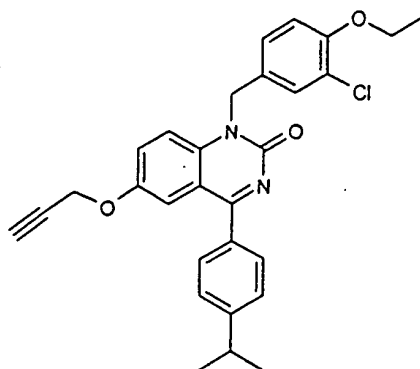


熔點 159-161°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.17-7.28 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.45 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 487 ($\text{M}+1$)⁺

實例 65 : 1-(3-氯基-4-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基
氧基-1H-喹唑啉-2-酮

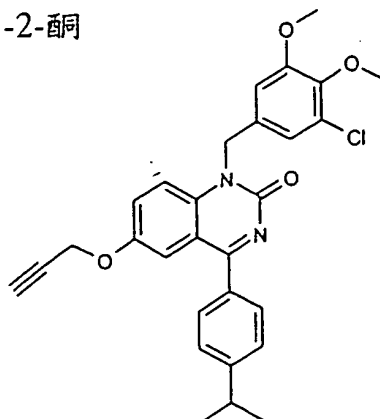


熔點 147-149°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 5.44 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 473 ($\text{M}+1$)⁺

實例 66 : 1-(3-氯基-4,5-二甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基
氧基-1H-喹唑啉-2-酮

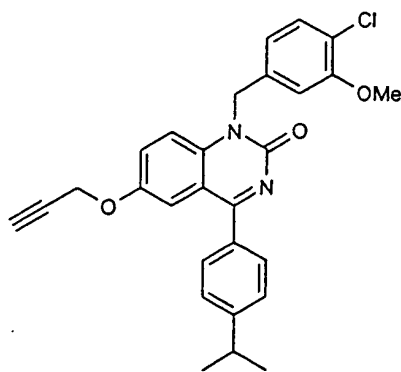


熔點 80°C .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.33-7.41 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (dd, 2H), 5.43 (寬廣 s, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 503, 505 ($\text{M}+1$)⁺

實例 67 : 1-(4-氯基-3-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

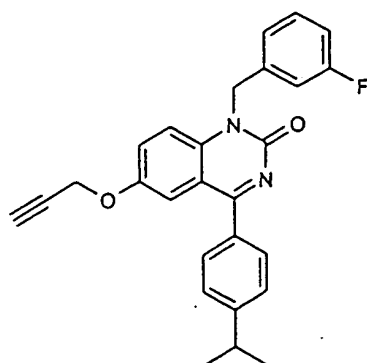


熔點 133-135°C .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.22-7.36 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 5.49 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 473 ($\text{M}+1$)⁺

實例 68 : 1-(3-氟-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

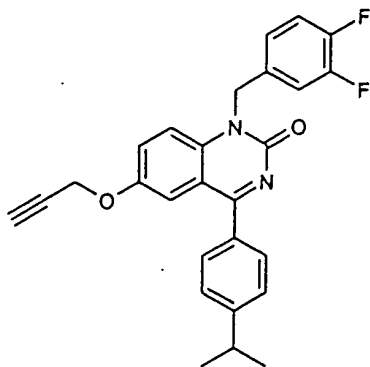


熔點 72-73°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (td, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.90-7.02 (m, 2H), 5.53 (寬廣 s, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 427 ($\text{M}+1$)⁺

實例 69: 1-(3,4-二氟-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

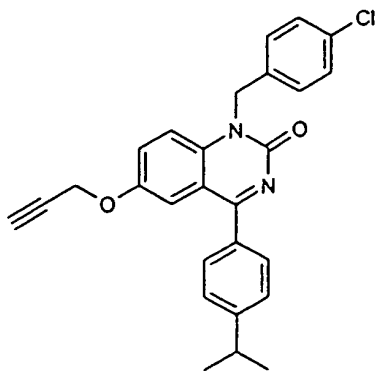


熔點 84°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.02-7.22 (m, 4H), 5.48 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 445 ($\text{M}+1$)⁺

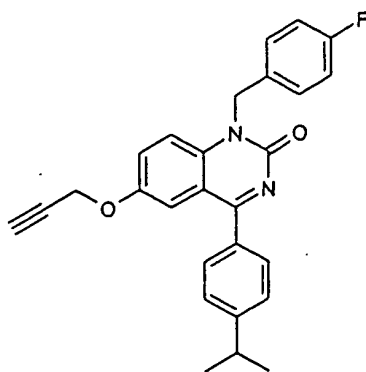
實例 70: 1-(4-氯-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.74 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.02-7.22 (m, 4H), 5.48 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 443, 445 ($\text{M}+1$)⁺

實例 71: 1-(4-氟-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

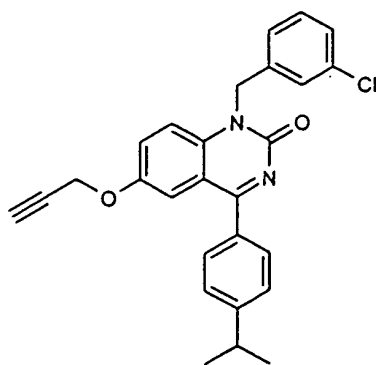


熔點 71-73°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.73 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.20-7.34 (m, 4H), 7.00 (t, 2H), 5.50 (寬廣 s, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (寬廣 t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 427 ($\text{M}+1$)⁺

實例 72: 1-(3-氯-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

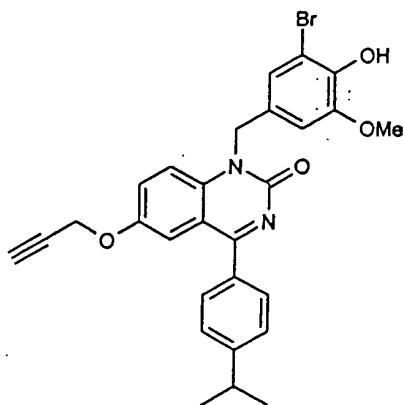


熔點 110-112°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.75 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.18 (d, 2H), 5.51 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (寬廣 t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 443, 445 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 73 : 1-(3-溴基-4-羥基-5-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

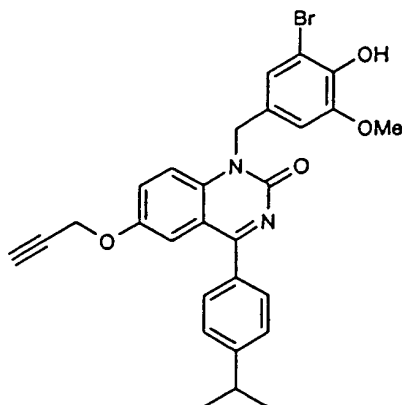


熔點 175-177°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.07 (寬廣 d, 1H), 6.89 (寬廣 d, 1H), 5.42 (寬廣 s, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (寬廣 t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 533, 535 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 74 : 1-(3-溴基-4-羥基-5-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

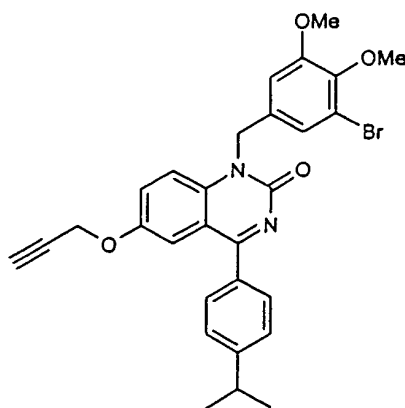


熔點 144-146°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.75 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (寬廣 s, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.14-7.25 (m, 3H), 5.51 (寬廣 s, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (寬廣 t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 487, 489 ($\text{M}+1$)⁺

實例 77 : 1-(3-溴基-4,5-二甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

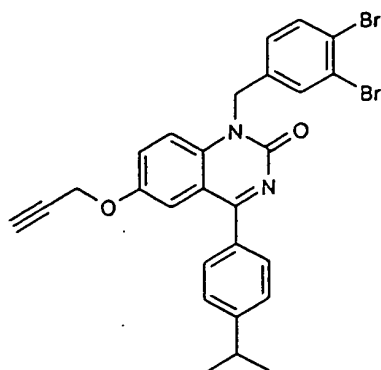


熔點 132-142°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.80 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.12 (br d, 1H), 5.48 (寬廣 s, 2H), 4.70 (d, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.06 (七重峰, 1H), 2.60 (寬廣 t, 1H), 1.36 (d, 6H).

MS : 546, 548 ($\text{M}+1$)⁺

實例 78 : 1-(3,4-二溴-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

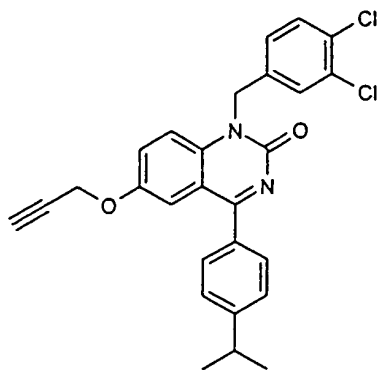


熔點 86-88°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.75 (d, 2H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 2H), 5.46 (寬廣 s, 2H), 4.66 (寬廣 s, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (寬廣, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 565, 567, 569 ($\text{M}+1$)⁺ (Br_2 -同位素圖樣)

實例 79 : 1-(3,4-二氯-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

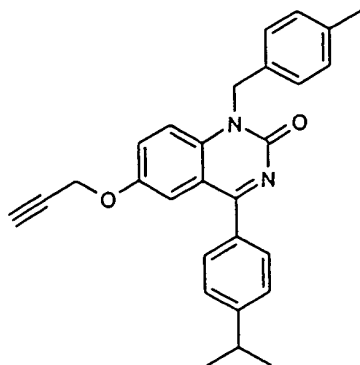


熔點 73-74°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.75 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H), 7.16 (d, 2H), 5.48 (寬廣 s, 2H), 4.65 (寬廣 d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (寬廣, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 477, 479, 481 ($\text{M}+1$)⁺ (Cl_2 -同位素圖樣)

實例 80 : 1-(4-甲基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

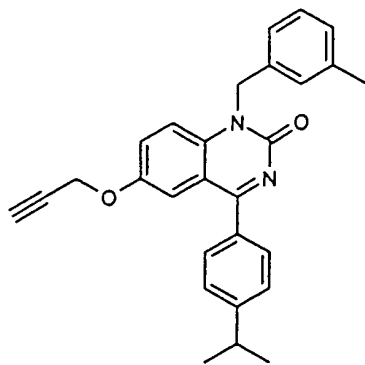


熔點 92-93°C .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 5.51 (寬廣 s, 2H), 4.63 (寬廣 d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (寬廣, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 423 ($\text{M}+1$)⁺

實例 81 : 1-(3-甲基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹啉-2-酮

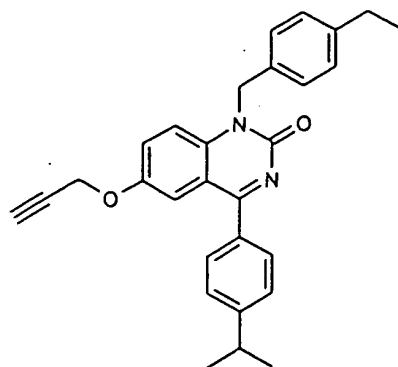


熔點 115-116°C .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.03-7.14 (m, 3H), 5.51 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (寬廣, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 423 ($\text{M}+1$)⁺

實例 82 : 1-(4-乙基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹啉-2-酮

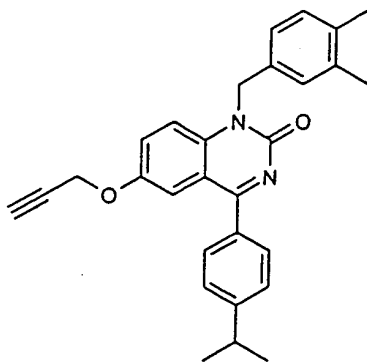


熔點 75-76°C .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 5.52 (寬廣 s, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.61 (q, 2H), 2.54 (寬廣 t, 1H), 1.32 (d, 6H), 1.20 (t, 3H).

MS : 437 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 83: 1-(3,4-二甲基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

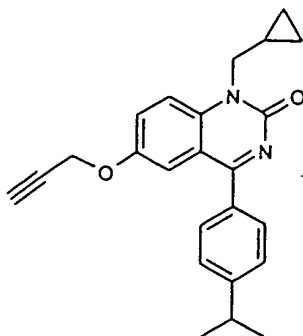


熔點 143-144°C .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.31 (寬廣 d, 2H), 7.02-7.12 (m, 3H), 5.48 (寬廣 s, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.54 (寬廣 t, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.32 (d, 6H).

MS : 437 ($\text{M}+1$) $^+$

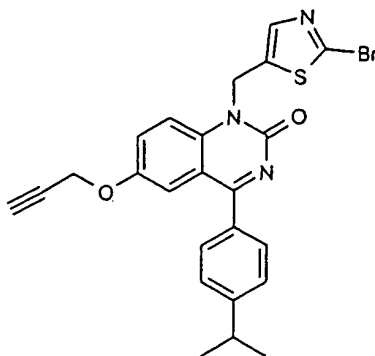
實例 84: 1-環丙基甲基-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.70 (d, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.30 (d, 6H), 0.52-0.67 (m, 4H).

MS : 373 ($\text{M}+1$) $^+$

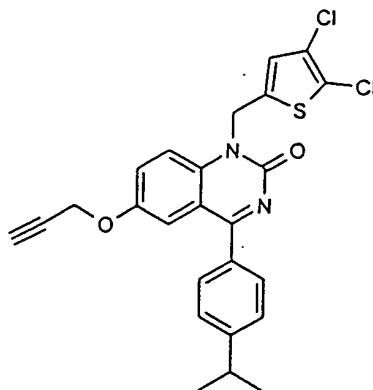
實例 85 : 1-(2-溴-噻唑-5-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基
氧基-1H-喹啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.66-7.72 (m, 3H), 7.32-7.52 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 496 ($\text{M}+1$) $^+$

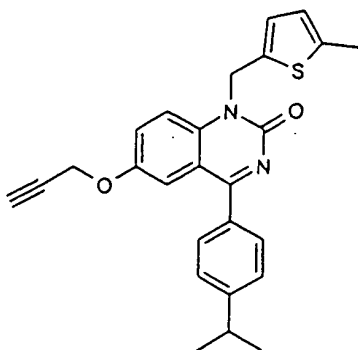
實例 86 : 1-(4,5-二氯-噻吩-2-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔
基氧基-1H-喹啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.36-7.54 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 483 (M+1)⁺

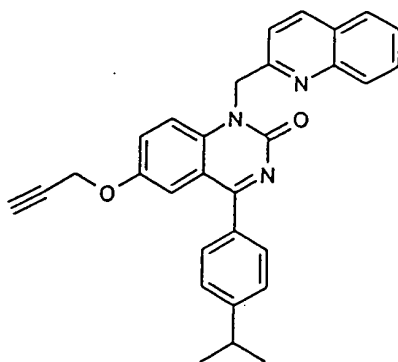
實例 87 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.72 (d, 2H), 7.30-7.60 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (d, 6H).

MS : 429 (M+1)⁺

實例 88 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-喹啉-2-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮

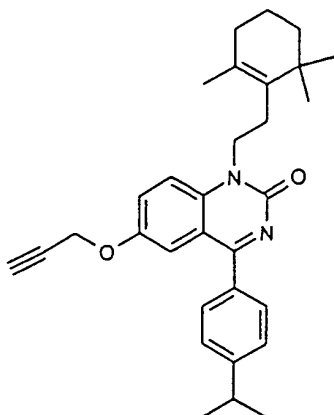


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.16 (d, 2H), 7.62-7.82 (m, 5H), 7.56 (d, 2H), 7.26-7.52 (d, 4H), 5.92 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.52 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 460 (M+1)⁺

實例 89 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-[2-(2,6,6-三甲基-

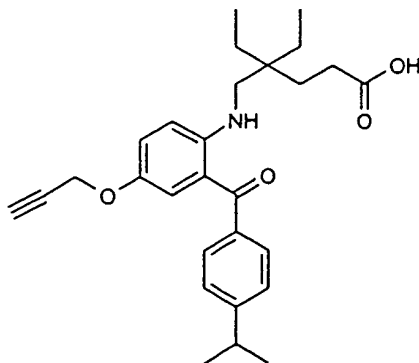
環己-1-烯基)-乙基]-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.72 (d, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 4.68 (d, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 2.50 (t, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.62 (d, 2H), 1.48 (d, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.16 (s, 3H).

MS : 469 ($\text{M}+1$) $^+$

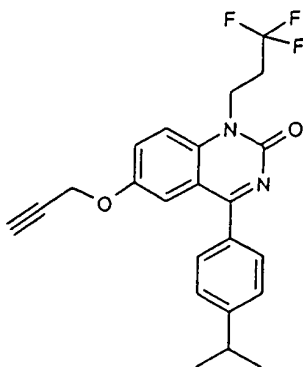
實例 90 : 4-乙基-4-{[2-(4-異丙基-苯甲醯基)-4-丙-2-炔基氧基-苯基胺基]-甲基}-己酸



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.62 (d, 2H), 7.36-7.82 (m, 5H), 4.58 (d, 2H), 2.84-3.08 (m, 3H), 2.48 (t, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.32 (d, 6H), 0.82 (m, 6H).

MS : 450 ($\text{M}+1$) $^+$

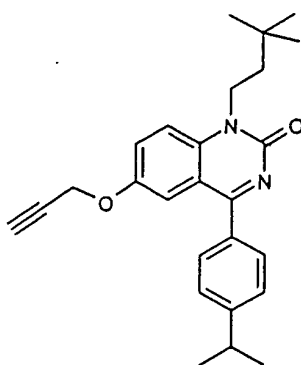
實例 91 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1-(3,3,3-三氟-丙基)-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.69 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.47-4.56 (m, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.57 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS: 415 ($\text{M}+1$)⁺

實例 92: 1-(3,3-二甲基-4-氧-4-(4-乙炔基-苯基)-1H-喹唑啉-2-基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

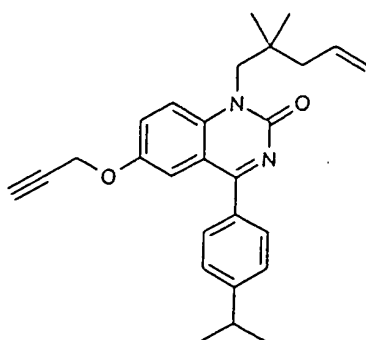


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.68 (d, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.25-4.35 (m, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.31 (d, 6H), 1.10 (s, 9H).

熔點 69°C

MS: 403 ($\text{M}+1$)⁺

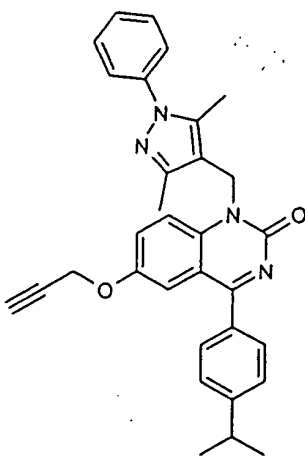
實例 93: 1-(2,2-二甲基-4-烯基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.78 (d, 2H), 7.36-7.52 (m, 5H), 5.90 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.68 (d, 2H), 4.32 (寬廣 s, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.18 (d, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.02 (s, 6H).

MS : 415 ($\text{M}+1$)⁺

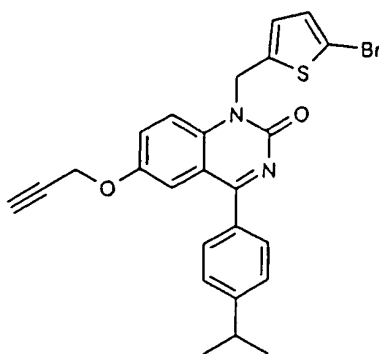
實例 94 : 1-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.78 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.26-7.50 (m, 9H), 5.48 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 503 ($\text{M}+1$)⁺

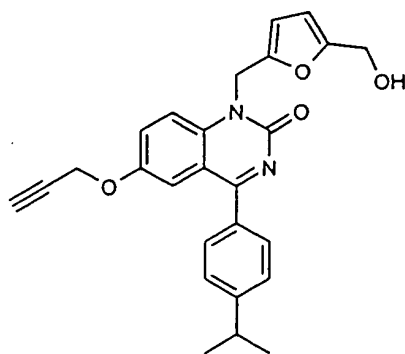
實例 95 : 1-(5-溴-噻吩-2-基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.68 (d, 2H), 7.31-7.50 (m, 5H), 7.34 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (m, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 495 ($\text{M}+1$) $^+$

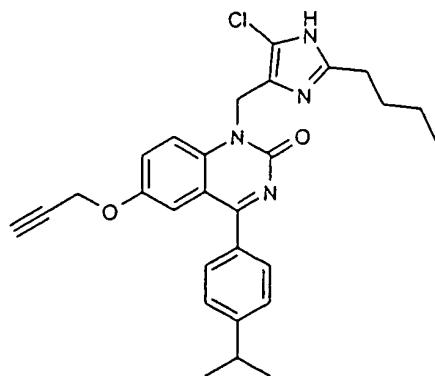
實例 96 : 1-(5-羥甲基-呋喃-2-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.52-4.70 (m, 4H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 429 ($\text{M}+1$) $^+$

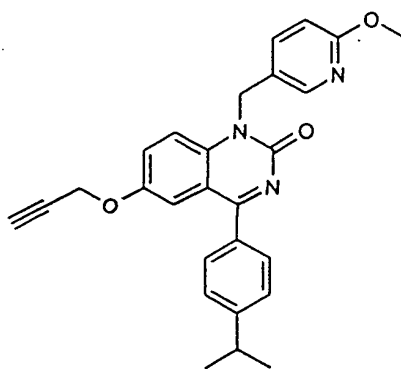
實例 97 : 1-(2-丁基-5-氯基-1H-咪唑-4-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.72 (d, 1H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.56 (t, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 0.86 (t, 3H).

MS : 489 ($\text{M}+1$)⁺

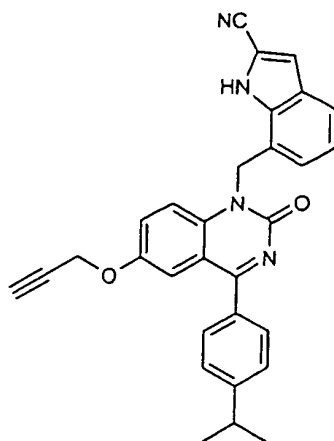
實例 98 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.22 (m, 1H), 7.64-7.78 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.30-7.42 (m, 4H), 6.72 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 440 ($\text{M}+1$)⁺

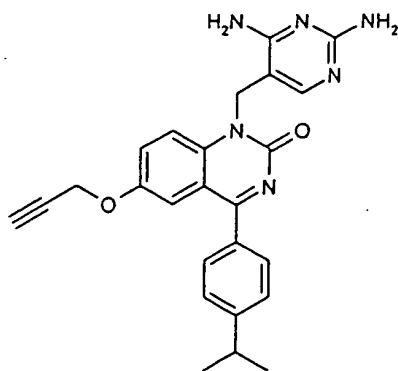
實例 99 : 7-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-喹唑啉基甲基]-1H-吡啶-2-甲腈



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 11.52 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.64 (t, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.12-7.26 (m, 2H), 6.76 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 473 ($\text{M}+1$) $^+$

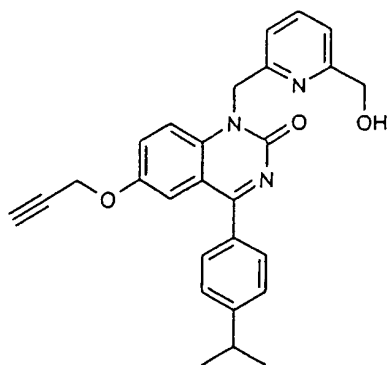
實例 100: 1-(2,4-二胺基-嘧啶-5-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : 7.40-7.80 (m, 8H), 5.36 (s, 2H), 4.74 (d, 2H), 2.98-3.12 (m, 2H), 1.32 (d, 6H).

MS : 441 ($\text{M}+1$) $^+$

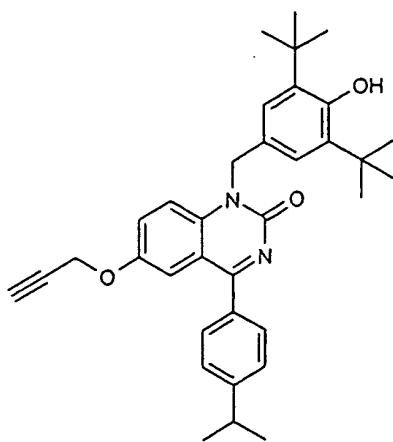
實例 101: 1-(6-羥甲基-吡啶-2-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.20-7.52 (m, 6H), 7.16 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 440 (M+1)

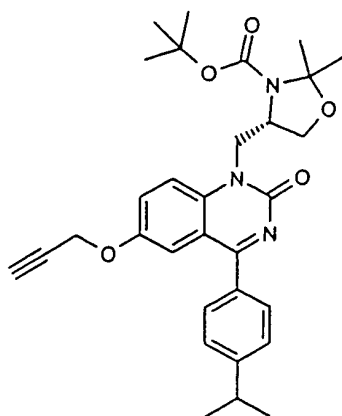
實例 102 : 1-(3,5-二-第三-丁基-4-羥基-苄基)-4-(4-異丙基-苄基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.30-7.52 (m, 5H), 7.16 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 537 (M+1)⁺

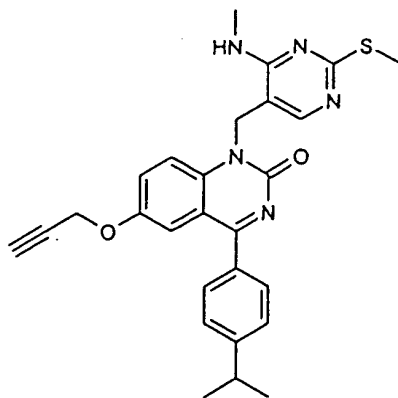
實例 103 : 4-[4-(4-異丙基-苄基)-2-酮基-6-丙-2-炔基氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-2,2-二甲基-𪗇唑啉,四氫𪗇唑-3-羧酸第三-丁酯



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.20 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.30-7.58 (m, 4H), 4.94 (dd, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.40-1.64 (m, 15H), 1.32 (d, 6H).

MS : 532 ($\text{M}+1$) $^+$

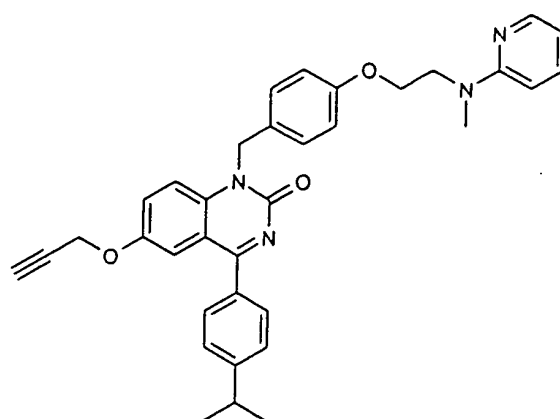
實例 104 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(4-甲胺基-2-甲基硫基-嘓啶-5-基甲基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-嚕唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 5.34 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.96 (d, 3H), 2.58 (t, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 486 ($\text{M}+1$) $^+$

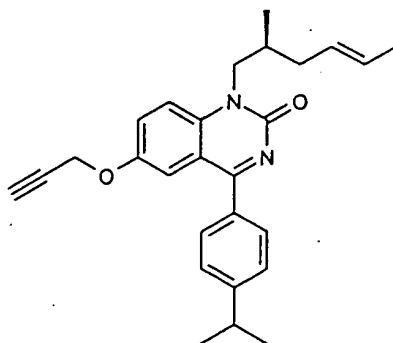
實例 105 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-{4-[2-(甲基-吡啶-2-基-胺基)-乙氧基]-苄基}-6-丙-2-炔基氧基-1H-嚕唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.12 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.20-7.50 (m, 7H), 6.84 (d, 2H), 6.46-6.56 (m, 2H), 5.46 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.40-1.64 (m, 15H), 1.32 (d, 6H).

MS : 559 (M+1) $^+$

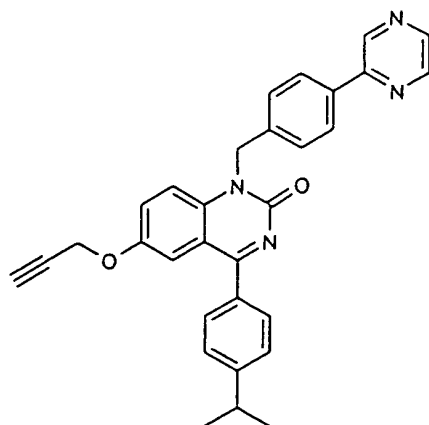
實例 106 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(2-甲基-6-4-烯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.72 (d, 2H), 7.30-7.52 (m, 5H), 5.42 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.00-2.22 (m, 3H), 1.62 (d, 3H), 1.30 (d, 6H), 0.98 (d, 3H).

MS : 415 (M+1) $^+$

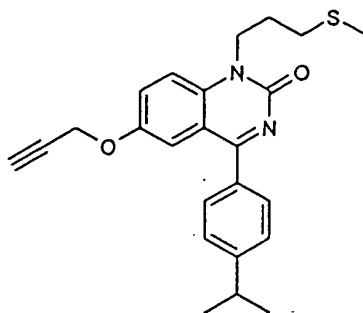
實例 107 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-(4-吡啶-2-基-苄基)-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.88 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 7.20-7.58 (m, 6H), 5.62 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 487 ($\text{M}+1$) $^+$

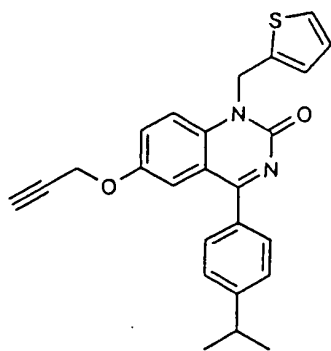
實例 108 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-甲基硫基-丙基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.72 (d, 2H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 4.43 (dd, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.08-2.32 (m, 5H), 1.31 (d, 6H).

MS : 407 ($\text{M}+1$) $^+$

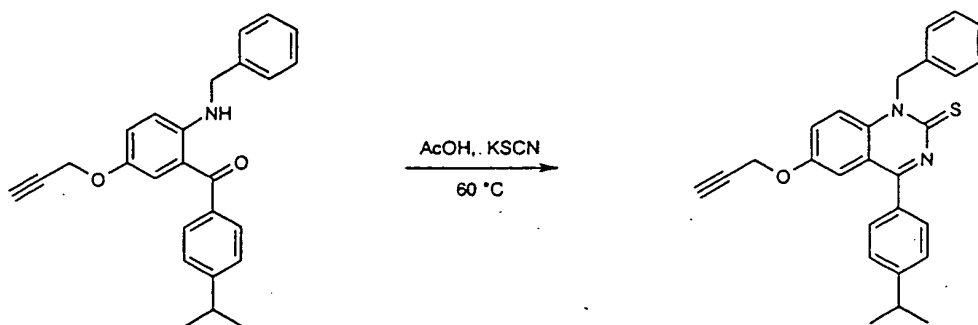
實例 109 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-噻吩-2-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.72 (d, 2H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 415 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 110 : 1-苄基-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮

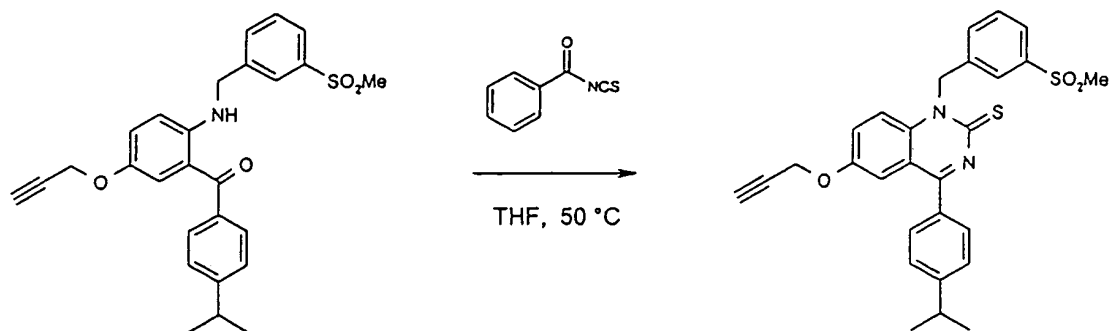


於 140 毫克 (0.365 毫莫耳) (2-苄胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 5 毫升醋酸中之溶液內，添加 68 毫克 (0.695 毫莫耳) 硫基氰酸鉀。將反應物於 60°C 下攪拌兩天。移除溶劑，並以水 / 二氯甲烷萃取殘留物。於蒸發有機相後，使粗產物藉急驟式層析 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1 : 9) 純化，而得 25 毫克 (16 %) 黃色油。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.82 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.20-7.43 (m, 9H), 6.22 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 425 (M+1)⁺

實例 111 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-甲氧基-磺基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮



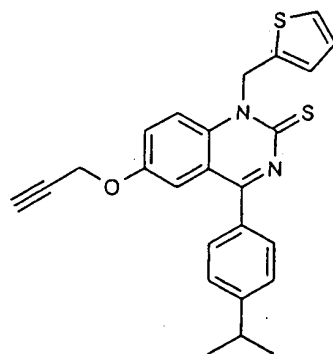
將 1.87 克 (4.06 毫莫耳) 4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-甲氧基-磺基-苄基)-5-炔丙基氧基-苯基-甲酮 (實例 2) 與 0.72 克 (4.42 毫莫耳) 異硫氰酸苯甲酯在 9 毫升 THF 中之溶液，於 50°C 下攪拌 2 小時。然後，使反應混合物冷卻至室溫，並添加 K₂CO₃ (1.2 克，懸浮於 17 毫升 MeOH 中)，且持續攪拌 20 小時。接著，將反應混合物傾倒在水上，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機層以水及鹽水洗滌，以 MgSO₄ 脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析 (己烷 / EtOAc = 1 : 1) 純化，而得標題化合物，為暗黃色泡沫物。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.58-7.38 (m, 7H), 4.80 (s, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 1.22 (d, 6H).

MS : 503 (M+1)⁺

下述實例之化合物係由此類推製成：

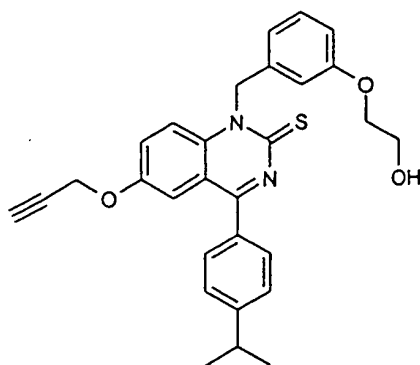
實例 112 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-噻吩-2-基甲基-1H-噻唑啉-2-硫酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.12-7.30 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.32 (寬廣 s, 2H), 4.68 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 431 ($\text{M}+1$) $^+$

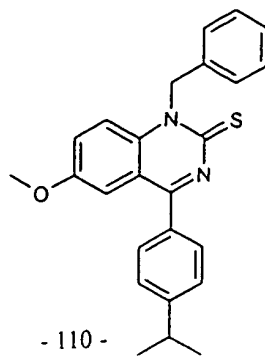
實例 113 : 1-[3-(2-羥基-乙氧基)-苄基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮



^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.82 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H), 6.76-6.94 (m, 3H), 6.18 (寬廣 s, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 485 ($\text{M}+1$) $^+$

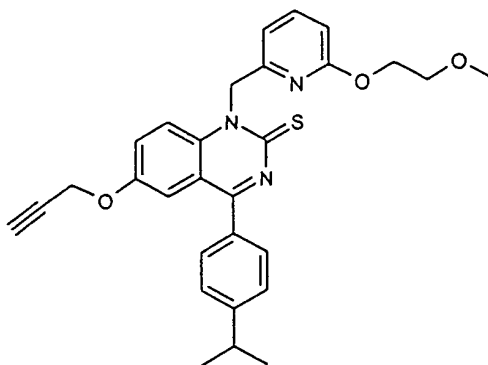
實例 114 : 1-苄基-4-(4-異丙基-苯基)-6-甲氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.39-7.23 (m, 10H), 6.21 (s, 寬廣, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.00 (七重峰, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 401 ($\text{M}+1$) $^+$

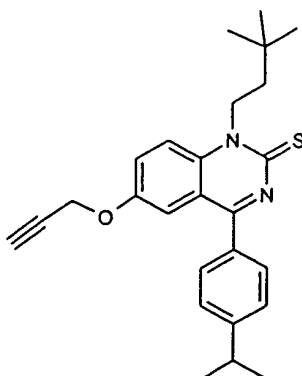
實例 115 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 3H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 500 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 116 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮



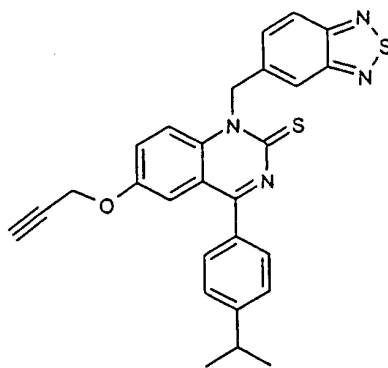
熔點 174-175°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.72 (d, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 4.69 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.85 (極寬廣, 2H), 1.29 (d,

6H), 1.12 (s, 9H).

MS : 419 (M+1)⁺

實例 117 : 1-苯并[1,2,5]噻二唑-5-基甲基-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮

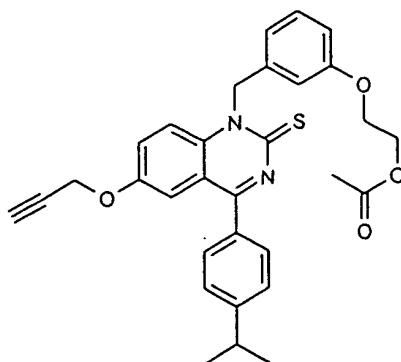


熔點 102-106°C.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.02 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.70 (寬廣 s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 483 (M+1)⁺

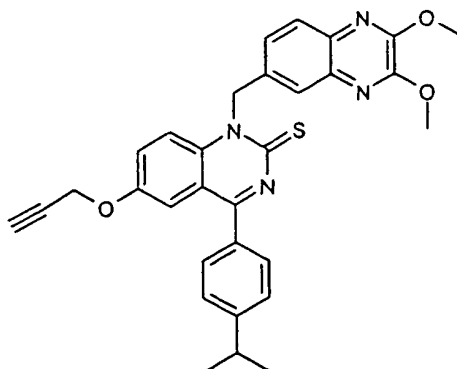
實例 118 : 醋酸 2-{3-[4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-2-硫酮基-2H-噻唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-乙酯



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.79 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.21-7.41 (m, 5H), 6.76-6.93 (m, 3H), 6.18 (bs, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.04 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 527 (M+1)⁺

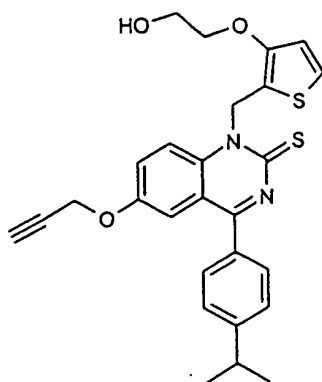
實例 119 : 1-(2,3-二甲氧基-喹啉-6-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.80 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16-7.40 (m, 6H), 6.76 (bs, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.52 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 537 (M+1)⁺

實例 120 : 1-[3-(2-羥基-乙氧基)-噻吩-2-基甲基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : 8.02 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.22 (bs, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 491 (M+1)⁺

實例 121：1-異丙基-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮

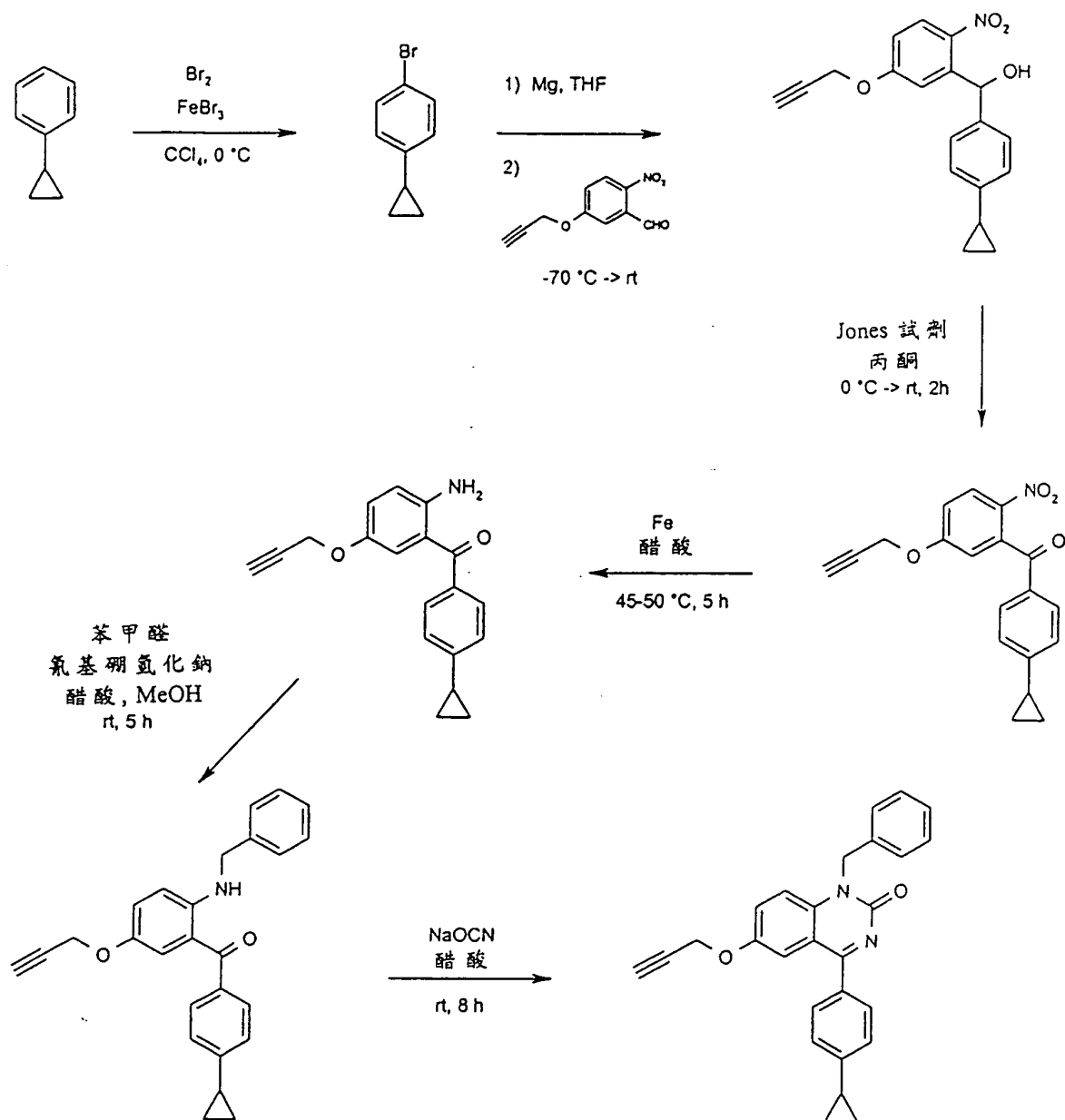


將 50 毫克 (0.139 毫莫耳) 1-異丙基-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮與 56 毫克 (0.139 毫莫耳) Lawesson 氏試劑在 2 毫升苯中之懸浮液加熱至 70°C 過夜。萃取 (水 / 二氯甲烷) 反應混合物，並使有機層脫水乾燥，及蒸發。急驟式層析 (己烷 / 醋酸乙酯) 產生產物，為橘色油。

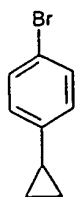
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.78 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.52 (七重峰, 1H), 4.72 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.78 (d, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS : 377 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 122：1-苄基-4-(4-環丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



A. 1-溴基-4-環丙基-苯之合成

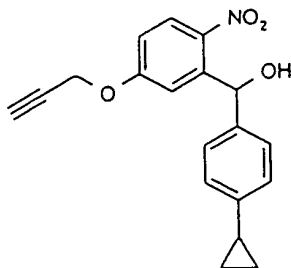


使 5.0 克 (42.3 毫莫耳) 環丙基苯與 300 毫克觸媒溴化鐵 (III) 在 30 毫升四氯化碳中之溶液冷卻至 0°C ，並以 6.76 克 (42.3 毫莫耳)

溴(以等體積 CCl_4 稀釋)逐滴處理。於 1/2 小時後，完成溴化。以二氯甲烷與硫代硫酸鈉溶液萃取處理，提供黃色油，使其藉急驟式層析(石油醚)純化，而產生微黃色液體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.35 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 0.94-1.01 (m, 2H), 0.63-0.70 (m, 2H).

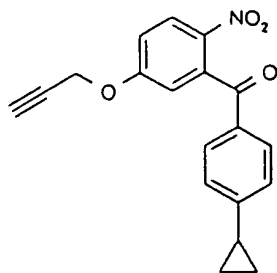
B. (2-硝基-5-炔丙基氧基苯基)-(4-環丙基-苯基)-甲醇之合成



將 407 毫克 (16.7 毫莫耳) 鎂錠屑在 5 毫升無水 THF 中之懸浮液，以 1-溴基-4-環丙基-苯在 20 毫升 THF 中之溶液，在保持溫和回流之速率下處理。於添加完成後，再持續攪拌 1/2 小時。然後，於 -75°C 下，將所形成之 *Grignard* 試劑慢慢添加至 2-硝基-5-炔丙基氧基-苯甲醛在 30 毫升 THF 中之溶液內。使反應物於整個添加期間保持在 -75°C 與 -65°C 之間，接著緩慢溫熱至室溫。然後，將混合物倒入飽和氯化銨水溶液中，並以乙醚萃取。使粗產物藉急驟式層析(己烷 / 二氯甲烷)純化，產生黃褐色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.06 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 2.68 (d, OH), 2.55 (t, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 0.91-0.99 (m, 2H), 0.64-0.70 (m, 2H).

C. (2-硝基-5-炔丙基氧基苯基)-(4-環丙基-苯基)-甲酮之合成



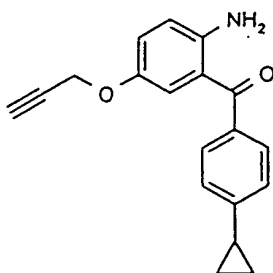
將 2.8 克 (8.66 毫莫耳) 步驟 B 中製成之醇在 20 毫升丙酮中之溶液，以 4.3 毫升 2.6 M Jones 試劑逐滴處理。發生放熱反應，且混合物轉暗。2 小時後，分離所形成之鉻鹽，並以二氯甲烷沖洗數次。使合併之有機相濃縮，並使所獲得之粗產物藉層析(己烷 / 二氯甲烷)純化，而產生白色結晶。

熔點 107°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.24 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.03-1.12 (m, 2H), 0.75-0.83 (m, 2H).

MS: 322 ($\text{M}+1$)⁺

D. (2-氨基-5-炔丙基氧基苯基)-(4-環丙基-苯基)-甲酮之合成



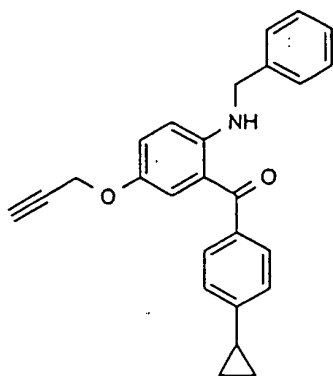
將 2.2 克 (6.85 毫莫耳) (2-硝基-5-炔丙基氧基苯基)-(4-環丙基-苯基)-甲醇(上文步驟 C)在 40 毫升冰醋酸中之溶液加熱至 50°C，並以 3.06 克 (8 當量)鐵粉處理。於該溫度下攪拌 5 小時後，反應完成。使綠灰色懸浮液冷卻至室溫，藉由添加 500 毫升水與 200 毫升醋酸乙酯進行稀釋，並經過矽藻土墊過濾。分

離液層，並以水與飽和重碳酸鹽溶液洗滌有機相。使黃色且黏性粗產物藉層析(二氯甲烷 / MeOH)純化，而產生黏稠黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.60 (d, 2H), 7.07-7.14 (m, 3H), 7.04 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.67 (寬廣, 2H), 4.53 (d, 2H), 2.48 (t, 1H), 1.91-1.20 (m, 1H), 1.02-1.11 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H).

MS: 292 ($\text{M}+1$)⁺

E. (2-苄胺基-5-炔丙基氧基苯基)-(4-環丙基-苯基)-甲酮之合成

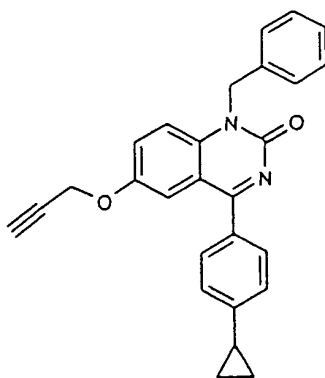


將490毫克(1.68毫莫耳)步驟D中製成之苯胺、256微升苯甲醛及150微升AcOH在5毫升MeOH中之混合物，以200毫克95%氰基硼氫化鈉處理。藉由冷卻浴使溫度保持約室溫。5小時後，使反應混合物分佈於水與醋酸乙酯之間。使真空濃縮後所獲得之粗製橘色油藉層析(己烷 / 醋酸乙酯)純化，而產生黃色固體。熔點116-118°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.24 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.03-1.10 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H).

MS: 382 ($\text{M}+1$)⁺

F. 1-苄基-4-(4-環丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹啉-2-酮之合成



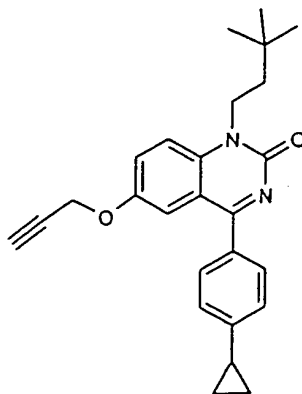
將 460 毫克 (1.21 毫莫耳) (2-苄胺基-5-炔丙基氧基苯基)-(4-環丙基-苯基)-甲酮 (步驟 E) 與 118 毫克 (1.81 毫莫耳) 氰酸鈉在 20 毫升冰醋酸中之溶液於室溫下攪拌 8 小時。然後以水與醋酸乙酯稀釋混合物。分離液層，並將有機相以水與重碳酸鹽溶液洗滌。使粗產物層析 (二氯甲烷 / MeOH)，提供黃色泡沫物。熔點 112-113°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.72 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.18-7.35 (m, 9H), 5.56 (寬廣, 2H), 4.63 (d, 2H), 2.55 (t, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 2H), 0.79-0.86 (m, 2H).

MS : 407 ($\text{M}+1$)⁺

下述實例之化合物係由此類推製成：

實例 123：4-(4-環丙基-苯基)-1-(3,3-二甲基-丁基)-6-炔丙基氧基-1H-喹啉-2-酮

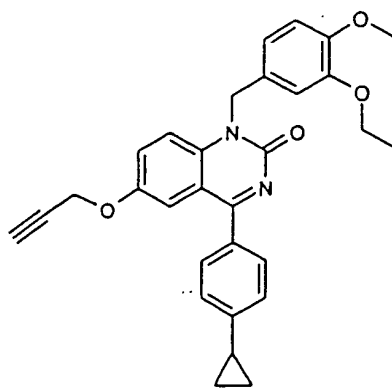


熔點 159-160°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.65 (d, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.26-4.34 (m, 2H), 2.56 (t, 1H), 1.92-2.04 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.10 (s, 9H), 1.02-1.08 (m, 2H), 0.76-0.83 (m, 2H).

MS : 401 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 124 : 4-(4-環丙基-苯基)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苄基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

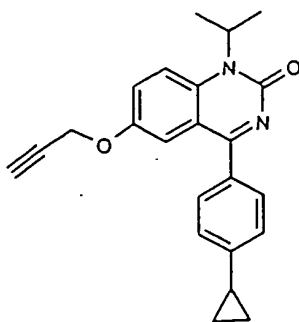


熔點 66-68°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.70 (d, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.45 (寬廣, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.04 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.54 (t, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.41 (t, 3H), 1.03-1.11 (m, 2H), 0.77-0.84 (m, 2H).

MS : 481 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 125 : 4-(4-環丙基-苯基)-1-異丙基-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

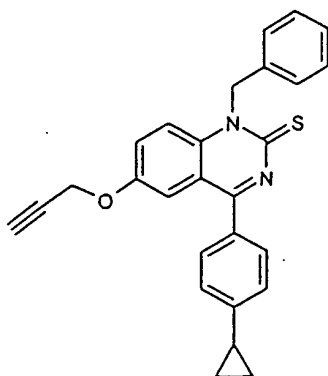


熔點 124-125°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.68 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 5.20 (寬廣七重峰, 1H), 4.66 (d, 2H), 2.56 (t, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 1.69 (d, 6H), 1.03-1.11 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H).

MS : 359 (M+1)⁺

實例 126 : 1-苄基-4-(4-環丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮

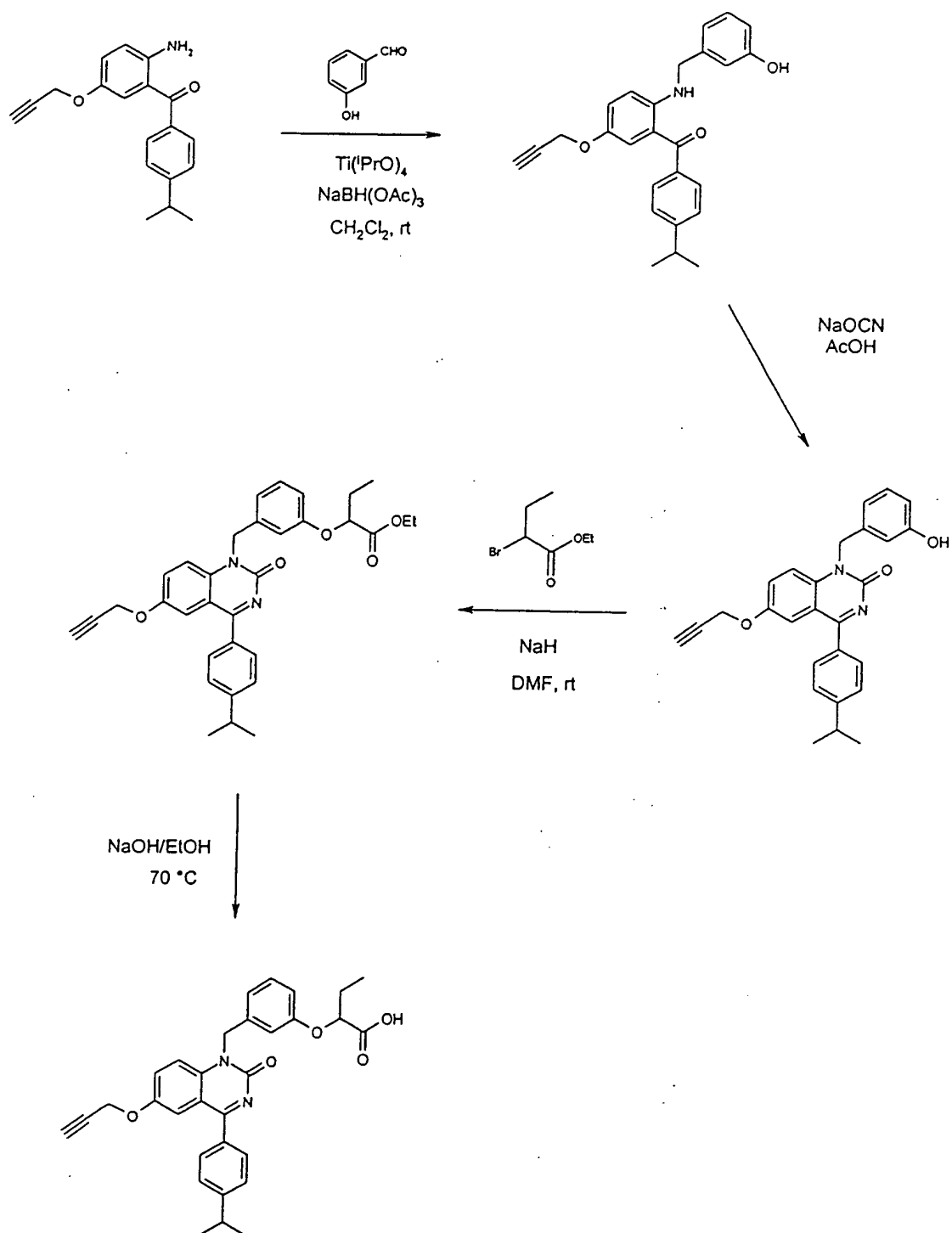


熔點 104-106°C.

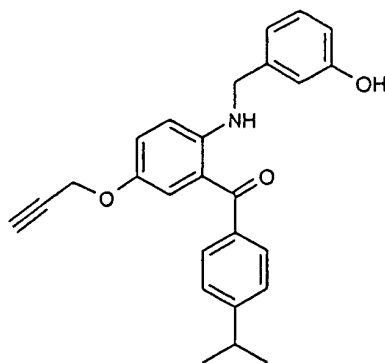
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.77 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.23-7.37 (m, 7H), 7.20 (d, 2H), 6.22 (寬廣, 2H), 4.66 (d, 2H), 2.57 (t, 1H), 1.94-2.05 (m, 1H), 1.05-1.13 (m, 2H), 0.78-0.85 (m, 2H).

MS : 423 (M+1)⁺

實例 127 : 2-{3-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-炔丙基氧基-2H-噻唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-丁酸



A. [2-(3-羟基-苄胺基)-5-炔丙基氧基-苯基]-(4-异丙基-苯基)-甲酮
之合成

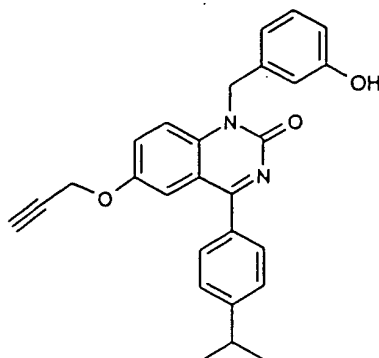


於 267 毫克 (0.91 毫莫耳) [2-(3-羥基-苄胺基)-5-炔丙基氧基-苯基]-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 5 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液內，添加 122 毫克 (1.00 毫莫耳) 3-羥基-苯甲醛與 404 微升 (1.37 毫莫耳) 四-異丙氧基-鈦。將此深紅色溶液於室溫下攪拌 6 小時。然後，添加 289 毫克 (1.37 毫莫耳) 三乙醯氧基硼氫化鈉與 200 微升 EtOH，並持續攪拌過夜。使所形成之黃橘色懸浮液分佈於水與 CH_2Cl_2 之間。經過 Hiflo 過濾有機層，接著以重碳酸鹽溶液洗滌，及在真空中濃縮。使粗產物藉層析 (己烷 / 醋酸乙酯) 純化，而產生紅色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.57 (寬廣 t, NH), 7.61 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.07 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.84 (寬廣 s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.78 (寬廣 s, OH), 4.51-4.53 (m, 2H), 4.43 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.39 (d, 6H).

MS : $(\text{M}+1)^+$

B. 1-(3-羥基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹啉-2-酮之合成

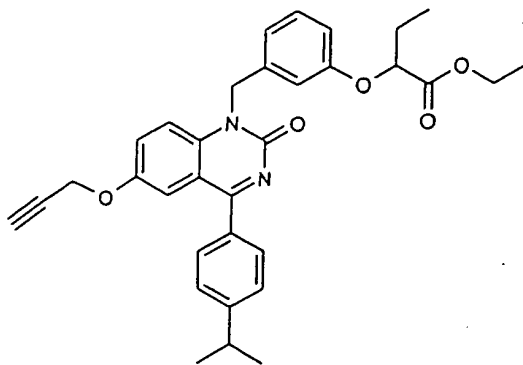


將 3.0 克 (7.51 毫莫耳) 步驟 A 中製成之產物在 45 毫升 AcOH 中之溶液，以 732 毫克 (11.3 毫莫耳) 氰酸鈉處理。將深紅色溶液於室溫下攪拌 2 小時。將所形成之黃橘色懸浮液以水稀釋，並過濾。以水與乙醚充分洗滌橘色產物，而產生橘色固體。熔點 230°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): 9.36 (寬廣, OH), 7.68 (d, 2H), 7.36-7.49 (m, 4H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 6.64 (dd, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.39 (寬廣 s, 2H), 4.76 (d, 2H), 3.65 (t, 1H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.47 (t, 1H), 1.26 (d, 6H).

MS: 539 (M+1)⁺

C. 2-{3-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-炔丙基氧基-2H-喹唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-丁酸乙酯之合成



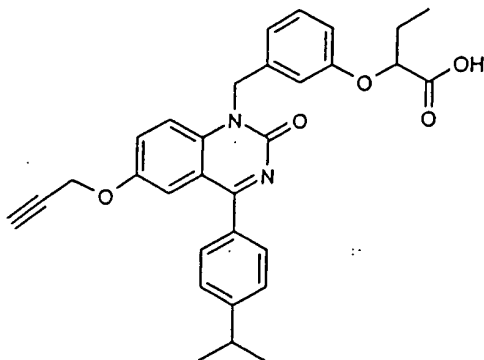
使 200 毫克 (0.47 毫莫耳) 步驟 B 中製成之酚在 3 毫升 DMF 中之懸浮液以冰 / 水浴冷卻，並以 27 毫克 (0.61 毫莫耳) 氫化鈉處理。15 分鐘後，於所形成之黃色溶液中，添加 83 微升 (0.56 毫莫耳) 2-溴-丁酸乙酯。快速反應開始，並於再 15 分鐘後，藉由添加 2 毫升水與 5 毫升醋酸乙酯使反應混合物水解。萃取處理提供黃色樹脂，使其層析 (己烷 / 醋酸乙酯)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

7.75 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (寬廣 s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.50 (寬廣, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.51 (t, 1H), 4.14 (q, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.54 (t, 1H), 1.94 (五重峰, 2H), 1.32 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.05 (t, 3H).

MS: 539 (M+1)⁺

D. 2-{3-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-炔丙基氧基-2H-噻唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-丁酸之合成



將 140 毫克 (0.26 毫莫耳) 步驟 D 中製成之酯在 3 毫升 MeOH 中之溶液，以 2 毫升 2N NaOH 處理。加熱至 70°C 歷經 2 小時後，使反應混合物分佈於醋酸乙酯與水之間。藉由添加 1N HCl 將水相調整至 pH 1。層析 (MeOH/CH₂Cl₂) 粗產物，獲得其相應之酸。熔點 189°C (分解)。

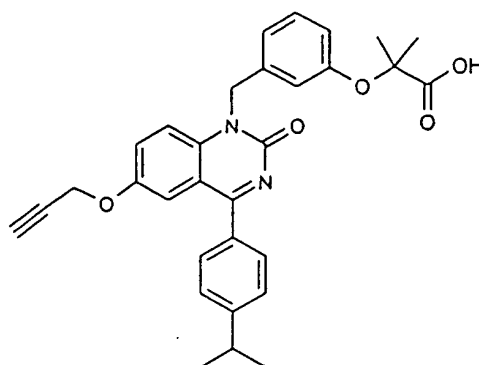
¹H-NMR (300 MHz, DMSO): 7.70 (d, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.34 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.77 (寬廣 s, 1H), 6.69 (t, 2H), 5.40 (寬廣, 2H), 4.76 (d, 2H), 4.29 (寬廣 t, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 1.67-1.86 (m, 1H), 1.27 (d, 6H), 0.92 (t, 3H).

MS: 511 (M+1)⁺

下述實例之化合物係由此類推製成：

實例 128: 2-{3-[4-(4-異丙基-苯基)-2-酮基-6-炔丙基氧基-2H-噻唑啉-1-基甲基]-苯氧基}-丁酸之合成

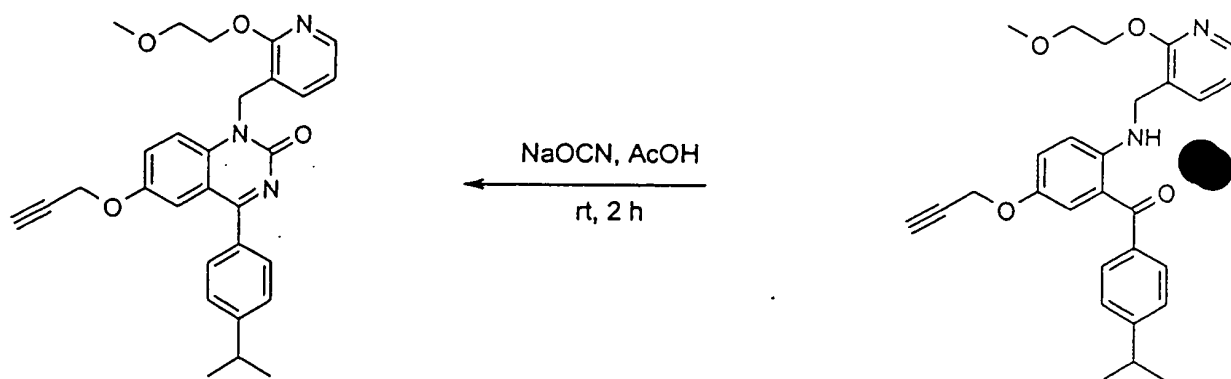
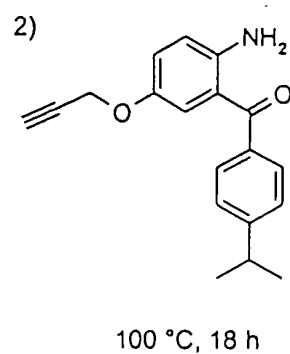
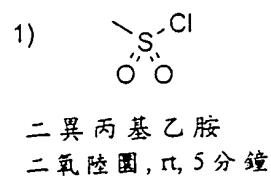
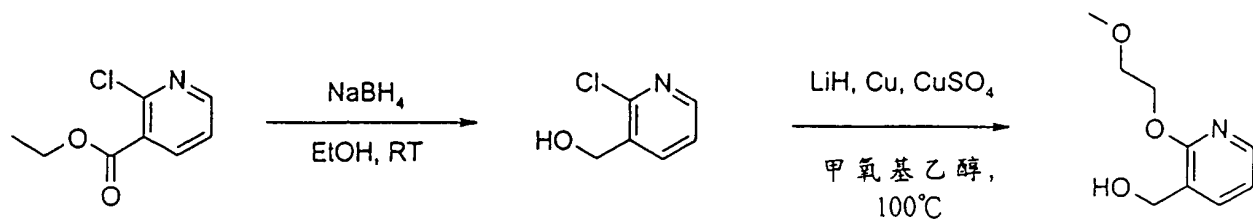
啉-1-基甲基]-苯氧基}-2-甲基-丙酸



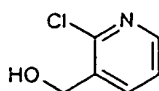
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.73 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.85 (寬廣 s, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.47 (寬廣, 2H), 4.63 (d, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.53 (寬廣 t, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.31 (d, 6H).

MS : 511 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 129 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹啉-2-酮



A. (2-氯-吡啶-3-基)-甲醇之合成



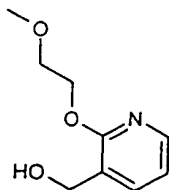
於2-氯基菸鹼酸乙酯(1克, 5.39毫莫耳)在10毫升EtOH中之溶液內, 於室溫下, 在30分鐘內, 以數份添加2.04克(53.9毫

莫耳) NaBH_4 。攪拌溶液。藉由添加甲醇使過量硼氫化淬滅。蒸發溶劑，並使殘留物於二氯甲烷與水之間作分液處理。以 10 毫升二氯甲烷將水相萃取 3 x。將合併之有機層以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在真空中蒸發，而產生淡黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.42 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 5.41 (s, 3H), 4.82 (s, 2H).

MS: 144 ($\text{M}+1$)⁺

B. [2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基]-甲醇之合成

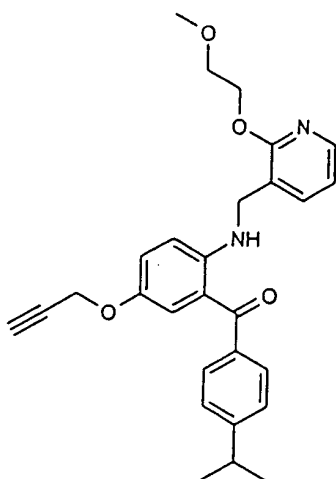


將 153 毫克 (19.2 毫莫耳) LiH 添加至 10 毫升甲氧基乙醇中，並將混合物攪拌 5 分鐘，直到氣體釋出停止。添加 690 毫克 (4.81 毫莫耳) (2-氯-吡啶-3-基)-甲醇，接著是 110 毫克 (1.73 毫莫耳) Cu 與 115 毫克 (0.721 毫莫耳) CuSO_4 ，並於 100°C 下攪拌混合物。2 天後，使反應物冷卻至室溫，並藉助於甲醇進行過濾。於蒸發後，將醚添加至殘留物中，並以鹽水萃取兩次，然後以 Na_2SO_4 脫水乾燥，過濾，及蒸發直到達成恒重為止。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.22 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.44 (s, 3H), 4.82 (d, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.58 (s, 3H).

MS: 184 ($\text{M}+1$)⁺

C. (4-異丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺基}-5-丙-2-炔基氧基-苯基)-甲酮之合成

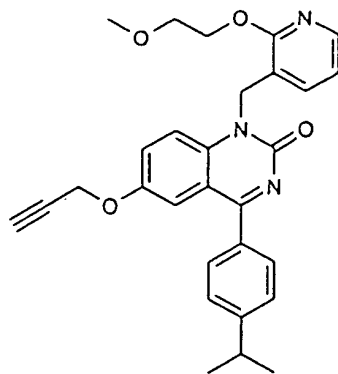


於400毫克(2.18毫莫耳)[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基]-甲醇在4毫升二氧陸園中之溶液內，在室溫下，添加1.12毫升(6.55毫莫耳)Hunig氏鹼，接著是170微升(2.18毫莫耳)氯化甲烷磺醯，並將混合物攪拌5分鐘。將641毫克(2.18毫莫耳)(2-胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮添加至此混合物中，並添加1毫升二氧陸園。然後，將反應混合物加熱至100℃，並攪拌過夜。使混合物於醚/水之間作分液處理，並將有機層以鹽水洗滌，以Na₂SO₄脫水乾燥，過濾，及蒸發。急驟式層析(醋酸乙酯/醚1:1)產生黃色油。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.04 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 459 (M+1)⁺

D. 4-(4-異丙基-苯基)-1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹啉-2-酮之合成

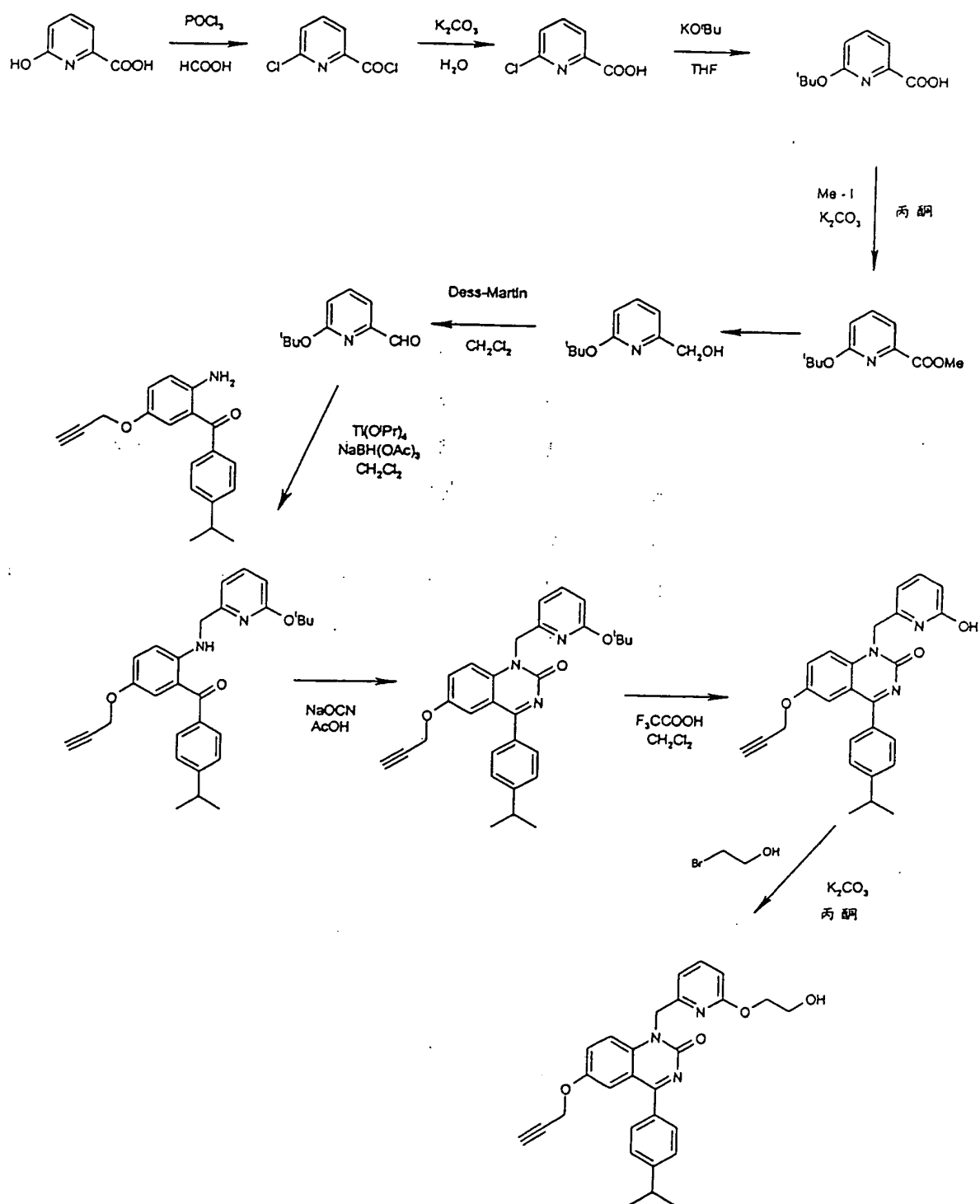


於 200 毫克 (0.436 毫莫耳) (4-異丙基-苯基)-(2-{[2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基甲基]-胺基}-5-丙-2-炔基氧基-苯基)-甲酮在 1.5 毫升醋酸中之溶液內，添加 28 毫克 (0.436 毫莫耳) 氰酸鈉。於攪拌 2 小時後，在真空中移除溶劑，並使殘留物於 CH_2Cl_2 與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥，並蒸發。使粗產物藉急驟式層析 (CH_2Cl_2 / 醚 3 : 7) 純化，提供黃色油。

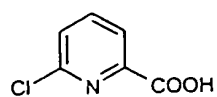
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 8.06 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.30-7.52 (m, 6H), 6.78 (dd, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.62-4.66 (m, 4H), 3.84n(dd, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 484 ($\text{M}+1$)⁺

實例 130 : 1-[6-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮之合成



A. 6-氯-吡啶-2-羧酸之合成



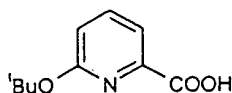
於 1.5 小時內，將 4.0 克 (28.8 毫莫耳) 6-羥基吡啶羧酸、6.0 毫

升氯化磷鹽及20克五氯化磷之懸浮液慢慢加熱至90°C。再持續攪拌12小時。於冷卻至室溫後，藉由小心添加1.4毫升甲酸使混合物淬滅。於高真空下濃縮，獲5.36克暗色固體，使其在水(50毫升)中，於5.56克(40毫莫耳)碳酸鉀存在下接受水解作用。以石油醚/水進行萃取處理，並於真空中濃縮，造成微黃色固體。熔點188-190°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.17 (dd, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.62 (dd, 1H).

MS: 158 ($\text{M}+1$)⁺

B. 6-第三-丁氧基-吡啶-2-羧酸之合成

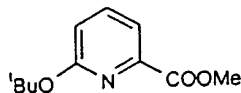


將2.70克(17.1毫莫耳)6-氯-吡啶-2-羧酸在200毫升THF中之溶液加熱至回流，歷經19小時。然後，將混合物倒入水中，並藉由添加檸檬酸調整至中性pH值。以醋酸乙酯進行萃取處理，產生微黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 1.64 (s, 9H).

MS: 140 [$\text{M}+1$]⁺-丁烯]

C. 6-第三-丁氧基-吡啶-2-羧酸甲酯之合成



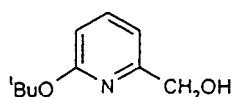
將2.60克(13.3毫莫耳)2-第三-丁氧基-吡啶-2-羧酸與2.8克(20毫莫耳)碳酸鉀在40毫升丙酮中之黃色懸浮液，於室溫下，以2.64克(18.6毫莫耳)碘甲烷處理。於40°C下攪拌4小時後，使混合物分佈於水與醋酸乙酯之間。使有機層濃縮，獲得

黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.58-7.64 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.64 (s, 9H).

MS: 154 $[(\text{M}+1)^+ - \text{丁烯}]$

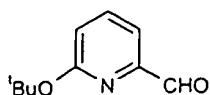
D. (6-第三-丁氧基-吡啶-2-基)-甲醇之合成



使 2.32 克 (11.1 毫莫耳) 得自步驟 C 之酯在 25 毫升乙醇中之溶液，藉由分次添加 2.09 克 (55.4 毫莫耳) 硼氫化鈉而還原。於室溫下攪拌 12 小時後，HPLC 分析顯示反應完成。將混合物以甲醇稀釋，並以醋酸乙酯 / 水萃取，而產生黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.61 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.42 (t, 1H), 1.60 (s, 9H).

E. 6-第三-丁氧基-吡啶-2-羧甲醛之合成

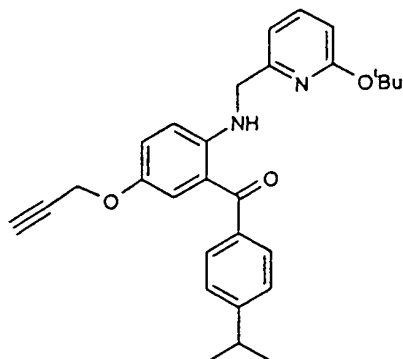


使 1.65 克 (9.10 毫莫耳) 步驟 D 中所獲得之醇在 50 毫升二氯甲烷中，以 3.86 克 (9.10 毫莫耳) Dess-Martin 過碘烷氧化。12 小時後，反應完成。以醋酸乙酯 / 硫代硫酸鈉溶液萃取反應混合物，並於真空中濃縮有機層，使粗產物急驟式層析 (石油醚 / 醋酸乙酯)，提供黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.91 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 1.66 (s, 9H).

MS: 124 $[(\text{M}+1)^+ - \text{丁烯}]$

F. {2-[(6-第三-丁氧基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-炔丙基氧基-苯基}-4-異丙基-苯基)-甲酮之合成

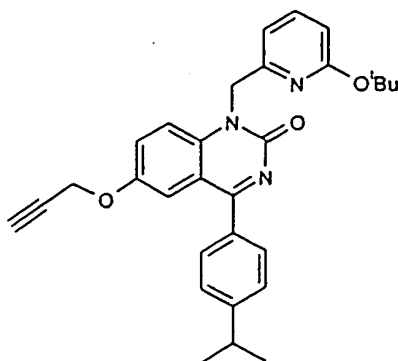


將 600 毫克 (2.05 毫莫耳) (2-胺基-5-炔丙基氧基-苯基)-4-異丙基-苯基)-甲酮與 403 毫克 (2.25 毫莫耳) 上文步驟所獲得之醛在 18 毫升二氯甲烷中之溶液，以 872 毫克 (3.07 毫莫耳) 異丙醇鈦(IV) 處理。將所獲得之亞胺於攪拌過夜後，以 650 毫克 (3.07 毫莫耳) 三乙鹽氧基硼氫化鈉，於 2.4 毫升 EtOH 存在下還原。以醋酸乙酯 / 石油醚萃取處理後，使粗產物藉急驟式層析 (醋酸乙酯 / 石油醚) 純化，而產生黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.61 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.48 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.60 (s, 9H), 1.34 (d, 6H).

MS: 457 ($\text{M}+1$)⁺

G. 1-[(6-第三-丁氧基-吡啶-2-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮之合成

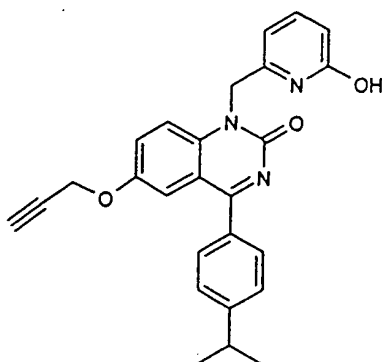


使 120 毫克 (0.26 毫莫耳) 起始物質 (步驟 F) 在 3 毫升醋酸中之溶液以 21 毫克 (0.315 毫莫耳) 氰酸鈉環化過夜，於急驟式層析 (己烷 / 醋酸乙酯) 後，獲得喹唑啉酮。熔點 62-65°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.72 (d, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.56 (寬廣 s, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (d, 6H).

MS : 482 ($\text{M}+1$)⁺

H. 1-[(6-第三-吡啶-2-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮之合成

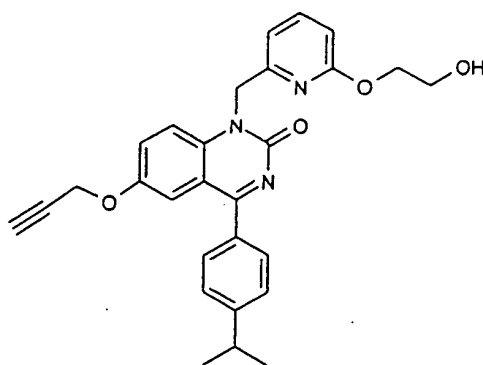


將 60 毫克 (0.13 毫莫耳) 第三-丁基醚 (步驟 G) 在 6 毫升二氯甲烷中之混合物以 15 微升三氟醋酸處理，並在室溫下攪拌過夜。以碳酸氫鈉水溶液 / 二氯甲烷萃取處理，產生黃色固體。熔點 219-222°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.76 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.32-7.48 (m, 5H), 6.50 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.38 (寬廣 s, 2H), 4.69 (d, 2H), 3.04 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.34 (d, 6H).

MS : 426 ($\text{M}+1$)⁺

I. 1-[6-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮之合成

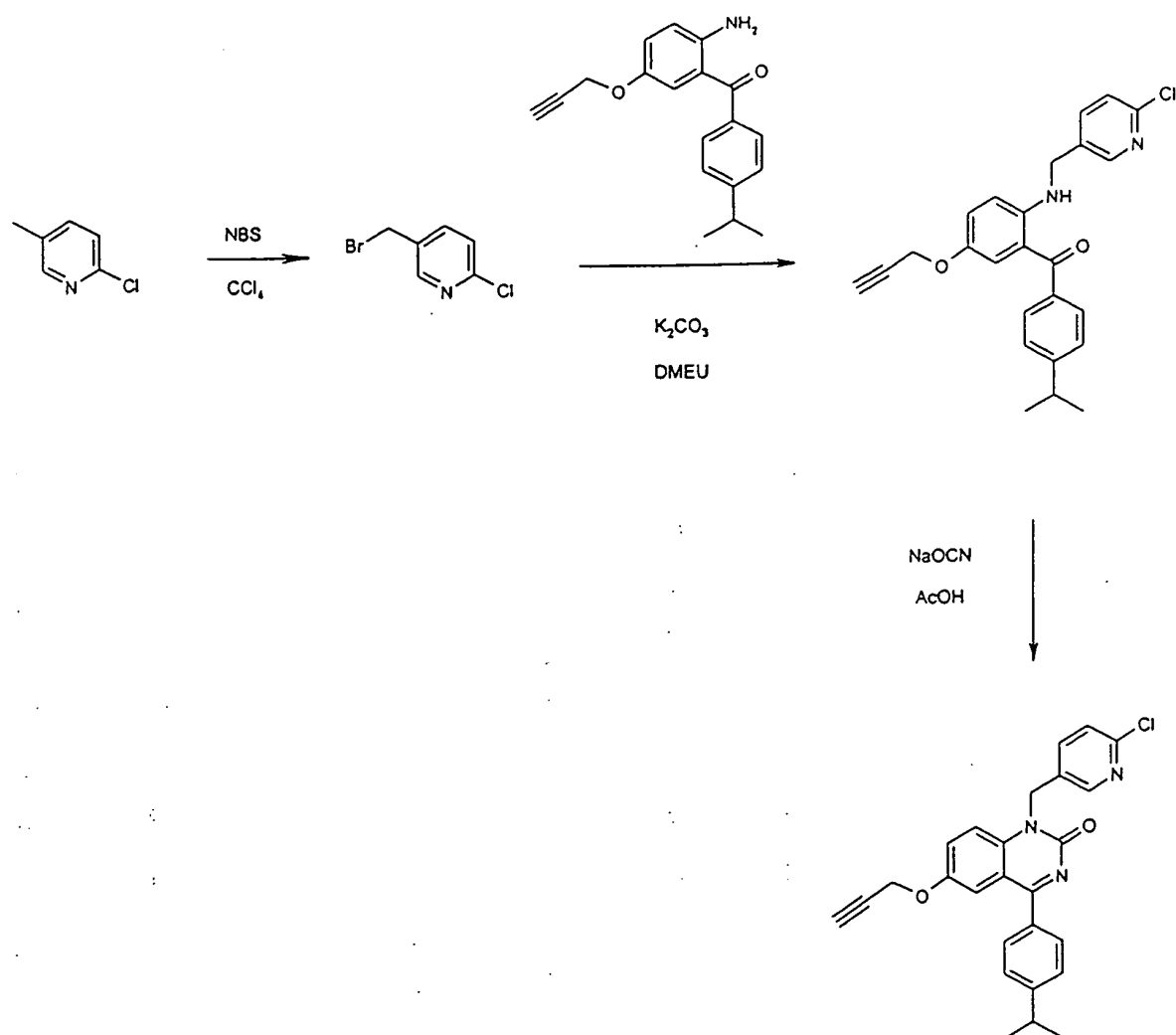


將 40 毫克 (0.094 毫莫耳) 步驟 H 所獲得之吡啶基-醇、16 毫克 (0.132 毫莫耳) 2- 溴基乙醇及 19 毫克 (0.141 毫莫耳) 碳酸鉀在 4 毫升丙酮中之懸浮液，於 70°C 下攪拌過夜。以醋酸乙酯 / 水萃取後，使所獲得之粗產物藉急驟式層析 (己烷 / 醋酸乙酯) 純化，而產生黃色油。

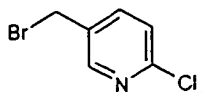
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.32-7.56 (m, 6H), 6.92 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.53 (寬廣 s, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.38-4.52 (m, 2H), 3.91 (寬廣, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.75 (寬廣, OH), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS : 470 ($\text{M}+1$)⁺

實例 131 : 1-[6-氯-吡啶-3-基甲基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



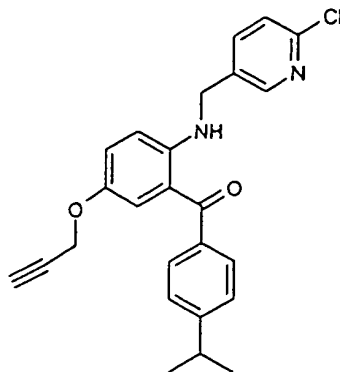
A. 2-溴基甲基-2-氯-吡啶之合成



將 1.28 克 (10.0 毫莫耳) 2-氯基-5-甲基-吡啶在 25 毫升四氯化碳中之溶液，以 1.79 克 (10.0 毫莫耳) 剛再結晶之 N-溴-琥珀醯亞胺與 30 毫克過氧化二苯甲醯處理。將混合物加熱至回流，歷經 17 小時，並過濾。將濾液以水洗滌，並濃縮。急驟式層析 (己烷 / 醋酸乙酯)，造成白色低熔點固體。熔點 $40-43^\circ\text{C}$ 。MS: 210 (2), 208 (100), 206 (75) (氯-溴基同位素圖樣) $(\text{M}+1)^+$

B. {2-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-炔丙基氧基-苯基}-(4-異丙

基-苯基)-甲酮之合成

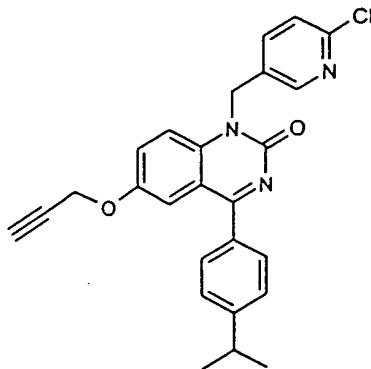


於 323 毫克 (1.10 毫莫耳) (2-氨基-5-炔丙基氧基-苯基)-4-異丙基-苯基)-甲酮與 250 毫克 (1.21 毫莫耳) 2-溴基甲基-2-氯-吡啶 (步驟 A) 在 2 毫升 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMEU) 中之溶液內，添加 213 毫克 (1.54 毫莫耳) 碳酸鉀。於 60°C 下攪拌 2 小時後，反應完成。使已冷卻之黃色懸浮液分佈於醋酸乙酯與重碳酸鹽溶液之間。急驟式層析 (己烷 / 醋酸乙酯)，提供黃色固體。熔點 96°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.49 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.53 (d, 2H), 4.48 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 419 ($\text{M}+1$)⁺

C. 1-[(6-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹啉-2-酮]之合成

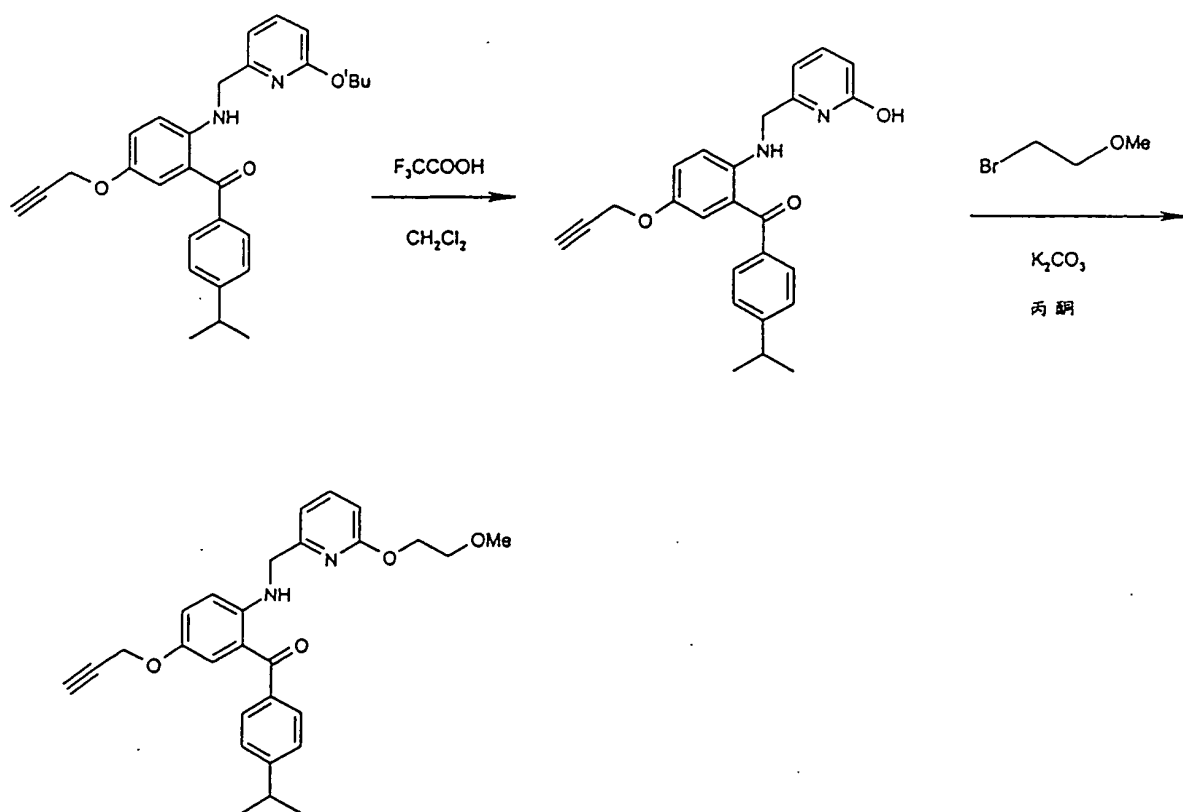


使 320 毫克 (0.764 毫莫耳) 起始物質 (步驟 B) 在 4 毫升醋酸中之溶液，以 74 毫克 (1.15 毫莫耳) 氰酸鈉環化。於 3 小時後，造成濃稠懸浮液。分佈於醋酸乙酯與重碳酸鹽溶液之間，濃縮有機層，並使粗產物急驟式層析 (己烷 / 醋酸乙酯)，產生標題喹唑啉酮，呈黃色固體形式。熔點 210°C 。

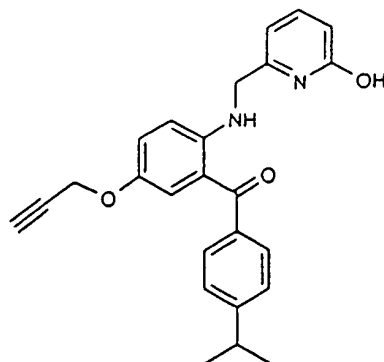
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.44 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.51 (寬廣, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 444 ($\text{M}+1$)⁺

實例 132 : (4-異丙基-苯基)-(2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-胺基}-5-炔丙基氧基-苯基)-甲酮



A. {2-[(6-羟基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-炔丙基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成

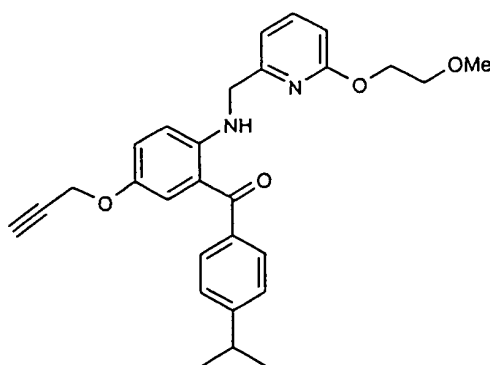


將 120 毫克 (0.263 毫莫耳) {2-[(6-第三-丁氧基-吡啶-2-基甲基)-胺基]-5-炔丙基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮 (參閱上文) 在 3 毫升二氯甲烷中之溶液以 30 微升三氟醋酸處理，並攪拌過夜。將粗產物以醋酸乙酯與重碳酸鹽溶液處理，並急驟式層析，造成黃色固體。熔點 189-193°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.65 (d, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.01 (七重峰, 1H) 2.49 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS: 401 ($\text{M}+1$)⁺

B. (4-異丙基-苯基)-(2-{[6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-基甲基]-胺基}-5-炔丙基氧基-苯基)-甲酮之合成



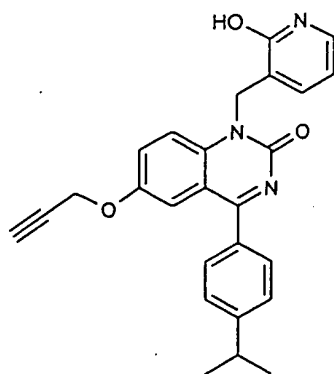
將 50 毫克 (0.125 毫莫耳) 步驟 A 中所獲得之吡啶基-醇、13 微升 (0.137 毫莫耳) 2-溴乙基甲基醚及 26 毫克 (0.187 毫莫耳) 碳酸鉀在 6 毫升丙酮中之懸浮液，於 70°C 下攪拌過夜。以醋酸乙

酯 / 水萃取後，使所獲得之粗產物藉急驟式層析(己烷 / 醋酸乙酯)純化，而產生黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.83 (t, NH), 7.62 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.69 (dd, 2H), 4.60 (dd, 2H), 4.53 (d, 2H), 4.48 (d, 2H), 3.78 (dd, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 459 (M+1) $^+$

實例 133 : 1-(2-羥基-吡啶-3-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



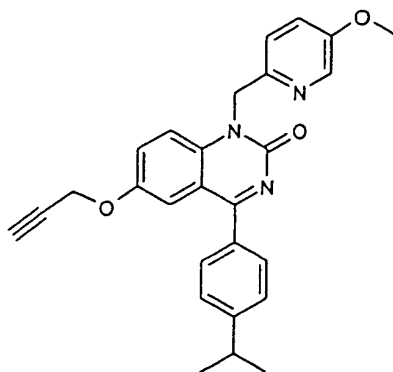
使 290 毫克 (0.635 毫莫耳) {2-[(2-第三-丁氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-5-炔丙基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 7 毫升醋酸中之溶液與 50 毫克 (0.762 毫莫耳) 氰酸鈉反應。於攪拌過夜後，使混合物分佈於醋酸乙酯與重碳酸鹽溶液之間。濃縮有機層，產生標題化合物，呈黃色固體形式。熔點 121-123°C。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 4H), 6.26 (t, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.66 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS : 426 (M+1) $^+$

下述實例之化合物係藉由類似上述實例而製成：

實例 134：4-(4-異丙基-苯基)-1-(5-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-6-炔丙基
基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

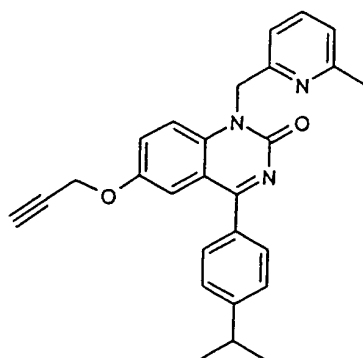


熔點 136-137°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.25 (dd, 1H), 7.68-7.74 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.14 (dd, 1H), 5.60 (寬廣, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.65 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 440 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 135：4-(4-異丙基-苯基)-1-(6-甲基-吡啶-2-基甲基)-6-炔丙基
氧基-1H-喹唑啉-2-酮

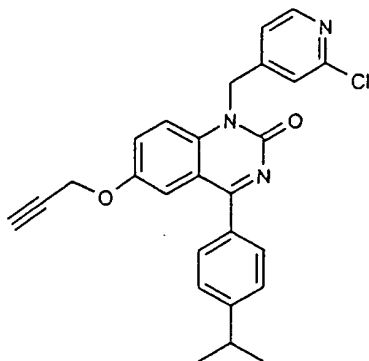


熔點 165-166°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.75 (d, 2H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.62 (寬廣, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 424 ($\text{M}+1$) $^+$

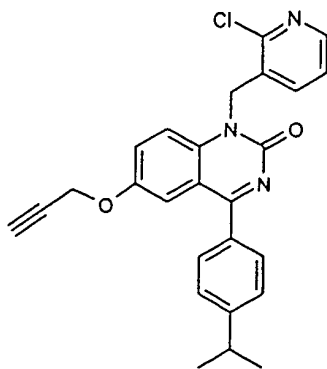
實例 136：1-(2-氯-吡啶-4-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.35 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 5.62 (寬廣 s, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.04 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.34 (d, 6H).

MS: 444 ($\text{M}+1$) $^+$

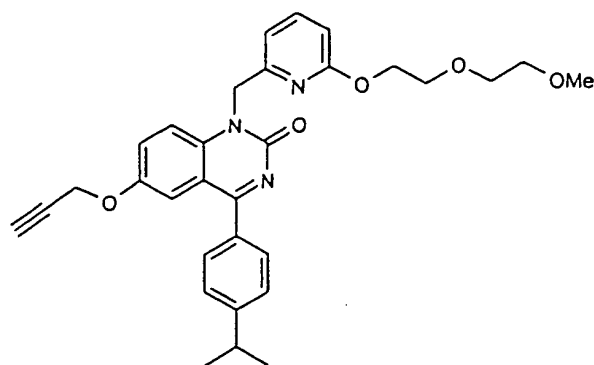
實例 137：1-(2-氯-吡啶-3-基甲基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.84 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.91 (寬廣, 2H), 3.04 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 444 ($\text{M}+1$) $^+$

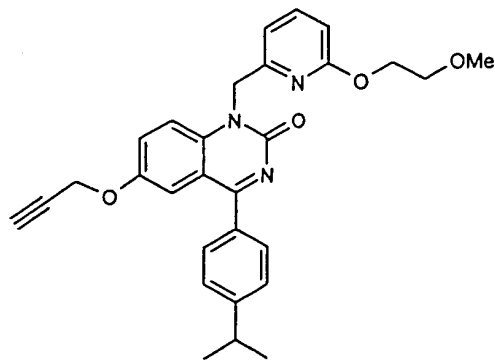
實例 138：4-(4-異丙基-苯基)-1-{6-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶-2-基甲基}-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.47-7.65 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.52 (寬廣, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.41 (dd, 2H), 3.78 (dd, 2H), 3.79 (dd, 2H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS : 528 (M+1) $^+$

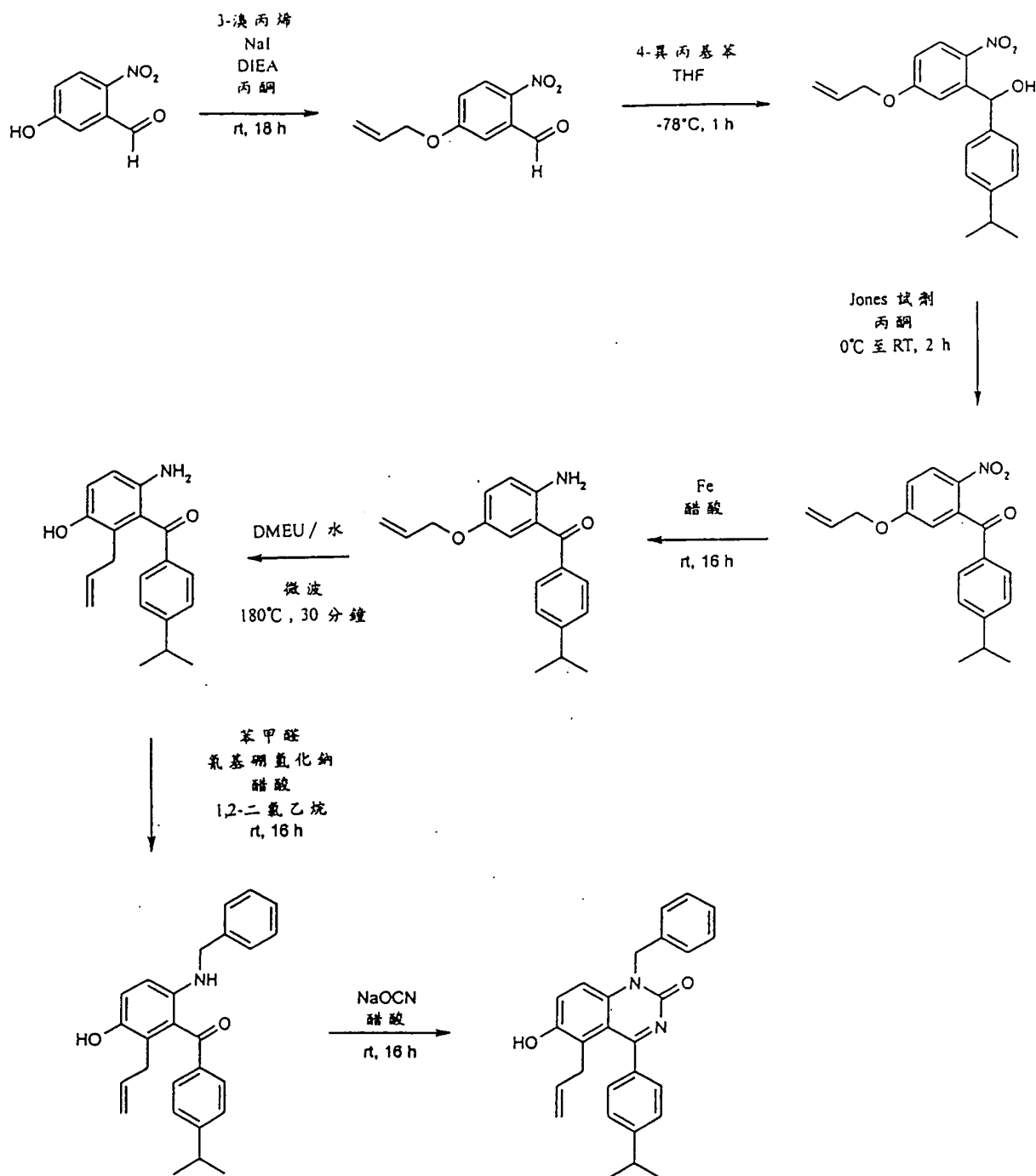
實例 139 : 4-(4-異丙基-苯基)-1-[6-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶-2-基甲基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



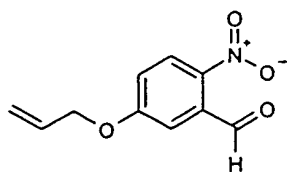
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.47-7.63 (m, 3H), 7.39 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.53 (寬廣, 2H), 4.66 (d, 2H), 4.38-4.43 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.56 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS : 484 (M+1) $^+$

實例 140 : 5-烯丙基-1-苄基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



A. 5-烯丙氧基-2-硝基-苯甲醛之合成

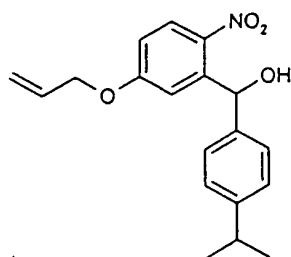


於 25 克 (150 毫莫耳) 5-羟基-2-硝基-苯甲醛與 44.8 克 (299 毫莫耳) 碘化鈉在 400 毫升丙酮中之溶液內，添加 51.2 毫升 (299 毫

莫耳) N-乙基二異丙基胺與 25.3 毫升 (299 毫莫耳) 3-溴丙烯。於室溫下攪拌 18 小時後，過濾反應混合物，並蒸發溶劑。將殘留物以 1 M 鹽酸水溶液 / 二氯甲烷萃取，接著層析 (己烷 / 醋酸乙酯)，產生 5-烯丙氧基-2-硝基-苯甲醛。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 10.45 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.03 (ddt, 1H), 5.45 (dq, 1H), 5.37 (dq, 1H), 4.69 (dt, 2H).

B. (5-烯丙氧基-2-硝基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲醇之合成

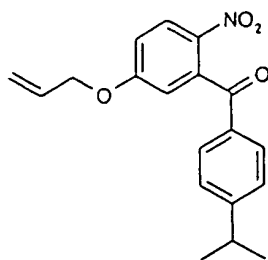


將製自 2.35 克 (96.5 毫莫耳) 鎂與 18.15 克 (96.5 毫莫耳) 1-溴基-4-異丙基苯之 4-異丙基苯基溴化鎂在 80 毫升 THF 中之溶液，於 -78°C 下，慢慢添加至 20 克 (96.5 毫莫耳) 5-烯丙氧基-2-硝基-苯甲醛在 200 毫升 THF 中之溶液內。使反應混合物溫熱至室溫後，添加飽和氯化銨水溶液。以醋酸乙酯萃取，接著於矽膠上層析 (己烷 / 醋酸乙酯) 純化，產生 (5-烯丙氧基-2-硝基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲醇。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.05 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.01 (ddt, 1H), 5.40 (d, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 2.88 (七重峰, 1H), 1.22 (d, 6H).

MS : 310 (M-OH^+)

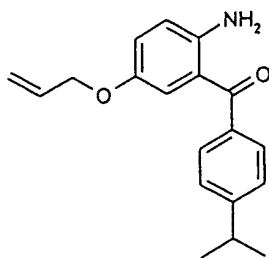
C. (5-烯丙氧基-2-硝基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成



將 16.38 克 (50 毫莫耳) (5-烯丙氧基-2-硝基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 60 毫升丙酮中之溶液，於 0°C 下，以 20 毫升 (53.4 毫莫耳) Jones 試劑處理。於室溫下攪拌 2 小時後，添加亞硫酸氫鈉之異丙醇水溶液與飽和氯化銨水溶液。以二氯甲烷萃取，提供 (5-烯丙氧基-2-硝基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.24 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.03 (ddt, 1H), 5.43 (dq, 1H), 5.36 (dq, 1H), 4.65 (dt, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 1.27 (d, 6H).

D. (5-烯丙氧基-2-胺基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成



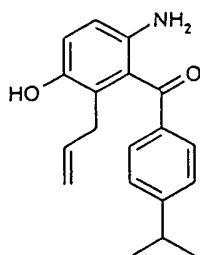
於 16 克 (5-烯丙氧基-2-硝基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 65 毫升醋酸中之冰急冷溶液內，添加 21.8 克鐵粉。藉由添加另外之醋酸，致使所形成之沉澱物溶解。於室溫下攪拌 16 小時後，過濾反應混合物，並藉由添加氫氧化鉀水溶液鹼化。以二氯甲烷萃取，產生 (5-烯丙氧基-2-胺基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.62 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H),

6.71 (d, 1H), 5.98 (ddt, 1H), 5.32 (dd, 1H), 5.25 (dd, 1H), 4.39 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 296 (M+1)⁺

E. (2-烯丙基-6-氨基-3-羥基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成

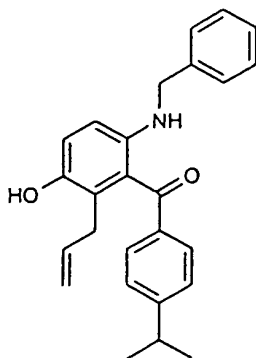


於密封管中，將 50 毫克 (0.17 毫莫耳) (5-烯丙氧基-2-硝基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮、1 毫升 DMEU 及 1 毫升水之混合物，藉由微波照射加熱至 180°C，歷經 30 分鐘。蒸發水，並使所形成之溶液藉逆相預備 HPLC 純化，而產生重排產物。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.79 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.80 (ddt, 1H), 5.03 (dq, 1H), 5.01 (dq, 1H), 3.16 (dt, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 296 (M+1)⁺

F. (2-烯丙基-6-苄胺基-3-羥基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成

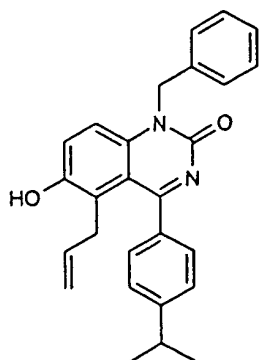


於 39 毫克 (0.13 毫莫耳) (2-烯丙基-6-胺基-3-羥基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮與 13.34 微升 (13 毫莫耳) 苯甲醛在 1.3 毫升 1,2-二

氯乙烷與0.3克分子篩(4Å孔隙大小)中之溶液內，於1小時後，添加13毫克(0.18毫莫耳)氰基硼氫化鈉與7.55微升醋酸(0.13毫莫耳)。於室溫下攪拌16小時後，添加1 M 鹽酸，以分解過量氫化相當物。藉由添加1 M NaOH使混合物鹼化。使經由以二氯甲烷萃取所獲得之粗產物，藉逆相預備層析法純化。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.78 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.28-7.16 (m, 5H), 6.82 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.79 (ddt, 1H), 5.02 (dd, 1H), 5.01 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.17 (d, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 1.30 (d, 6H).

MS : 386 ($\text{M}+1$)⁺

G. 5-烯丙基-1-苄基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹啉-2-酮之合成



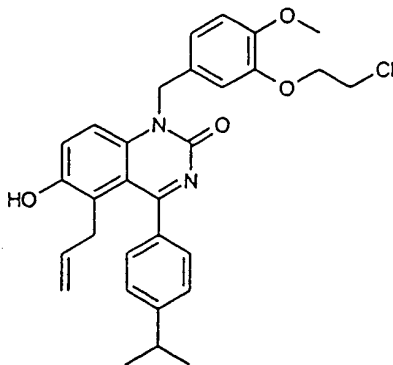
將15毫克(39微莫耳)(2-烯丙基-6-苄胺基-3-羥基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮與2.5毫克氰酸鈉在0.2毫升醋酸中之溶液，於室溫下攪拌16小時。添加氫氧化鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取產物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.48 (d, 2H), 7.33-7.24 (m, 8H), 7.14 (d, 1H), 5.65 (ddt, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.10 (dd, 1H), 4.95 (dd, 1H), 3.20 (d, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 1.28 (d, 6H).

MS : 411 ($\text{M}+1$)⁺

下述實例之化合物係藉由類似上述實例而製成：

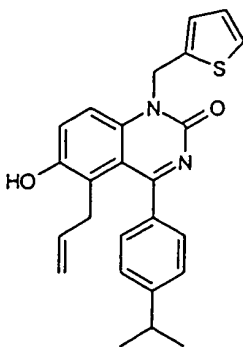
實例 141：5-烯丙基-1-[3-(2-氯-乙氧基)-4-甲氧基-苄基]-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 DMSO) : 9.66 (s, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.47-5.32 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.64 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (d, 2H), 2.94 (七重峰, 1H), 1.21 (d, 6H).

MS : 519 ($M+1$)⁺ (對一個氯基原子之同位素圖樣)

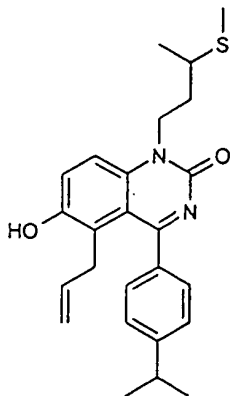
實例 142：5-烯丙基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1-噻吩-2-基甲基-1H-噻唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.13 (dt, 1H), 5.00 (dt, 1H), 3.17 (d, 2H), 2.95 (七重峰, 1H), 1.26 (d, 6H).

MS : 417 ($M+1$)⁺

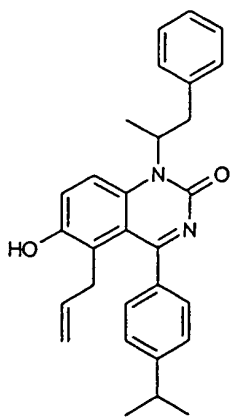
實例 143：5-烯丙基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-甲基硫基-丁基)-1H-喹啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.47 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 6.35 (s, 寬廣, 1H), 5.63 (ddt, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.20 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.94 (七重峰, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11-1.87 (m, 2H), 1.88 (d, 3H), 1.25 (d, 6H).

MS : 423 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 144：5-烯丙基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1-(1-甲基-2-苯基-乙基)-1H-喹啉-2-酮

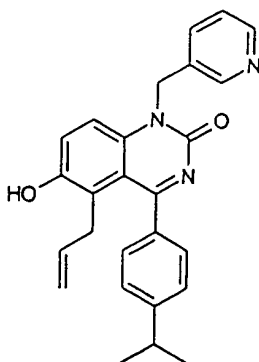


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.47-7.43 (m, 3H), 7.32-7.11 (m, 8H), 6.88 (寬廣, 1H), 5.63 (ddt, 1H), 5.00 (dd, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.83 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.94 (七重峰, 1H),

1.71 (d, 3H), 1.26 (d, 6H).

MS : 439 (M+1)⁺

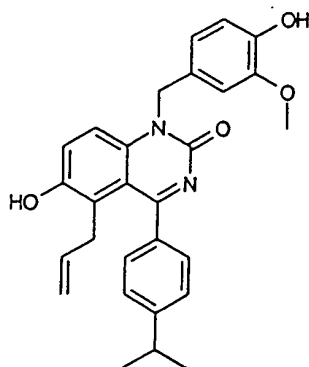
實例 145 : 5-烯丙基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1-吡啶-3-基甲基-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO) : 9.74 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.39-7.31 (m, 7H), 5.51-5.41 (m, 3H), 4.70 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.08 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS : 412 (M+1)⁺

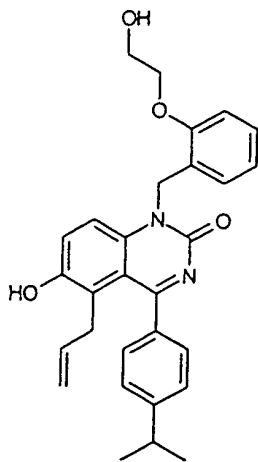
實例 146 : 5-烯丙基-6-羥基-1-(4-羥基-3-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO) : 9.71 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 6H), 6.95 (s, 1H), 6.68-6.57 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS : 457 (M+1)⁺

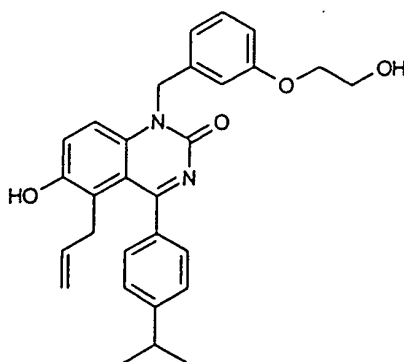
實例 147：5-烯丙基-6-羥基-1-[2-(2-羥基-乙氧基)-苄基]-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) : 9.70 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (td, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.47 (ddt, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.09 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS : 471 (M+1) $^+$

實例 148：5-烯丙基-6-羥基-1-[3-(2-羥基-乙氧基)-苄基]-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮

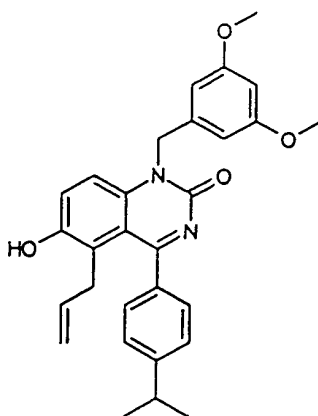


^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) : 9.71 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 3H), 5.46 (ddt, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.83 (t, 1H), 4.70 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.08 (d, 2H),

2.98 (七重峰, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS: 471 (M+1)⁺

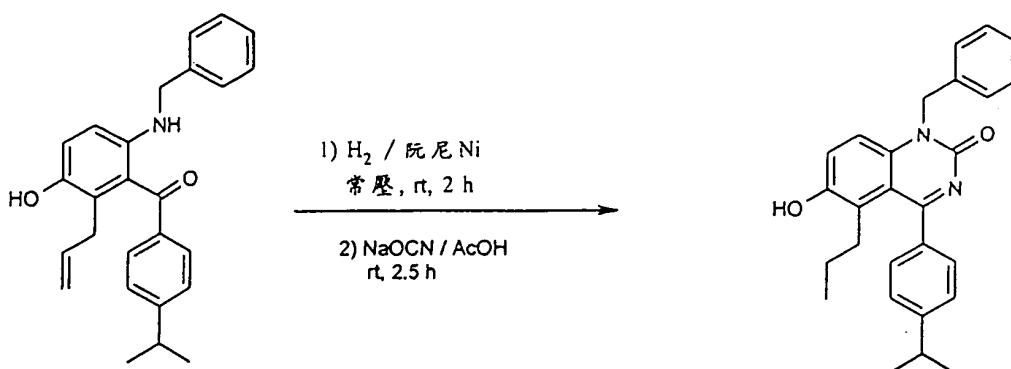
實例 149: 5-烯丙基-1-(3,5-二甲氧基-苄基)-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO): 9.72 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.36 (m, 3H), 5.47 (ddt, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.70 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 3.67 (s, 6H), 3.08 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.25 (d, 6H).

MS: 471 (M+1)⁺

實例 150: 1-苄基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-5-丙基-1H-喹唑啉-2-酮



使 200 毫克 (519 微莫耳) (2-烯丙基-6-苄胺基-3-羥基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 6 毫升甲醇中之溶液，於阮尼鎳觸媒存在下，在 2 小時期間，於常壓下氫化。濾出觸媒，並蒸發濾液。使 100 毫克部份之殘留物溶於 0.6 毫升醋酸中，並在室溫下

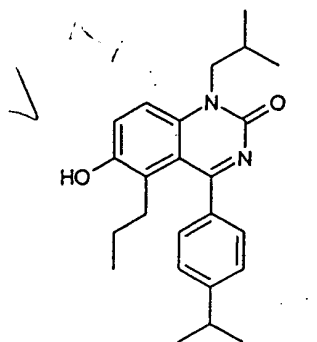
以 16.7 毫克 (258 微莫耳) 氰酸鈉處理 2.5 小時。以二氯甲烷 / 碳酸氫鈉水溶液萃取後，將所獲得之粗產物以乙醚與含有少量甲醇之二氯甲烷研製。

^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO): 9.58 (s, 1H), 7.41-7.16 (m, 11H), 5.43 (s, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.19 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.18 (m, 2H), 0.36 (t, 3H).

MS: 413 (M+1)⁺

下述實例之化合物係藉由類似上述實例而製成：

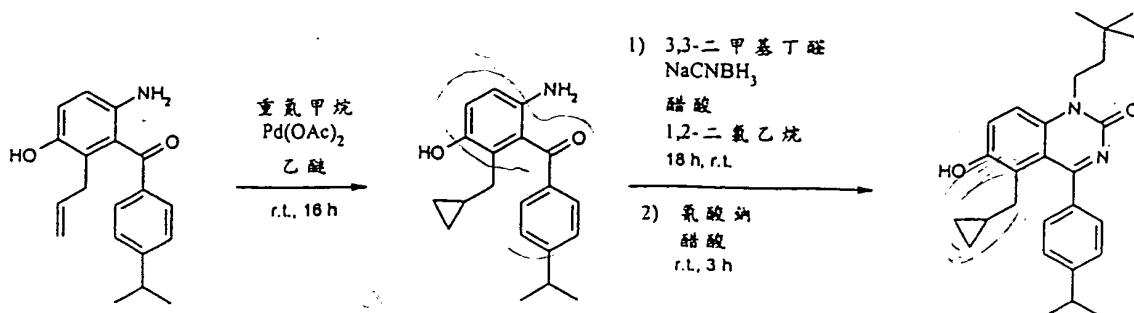
實例 151: 6-羥基-1-異丁基-4-(4-異丙基-苯基)-5-丙基-1H-喹啉-2-酮



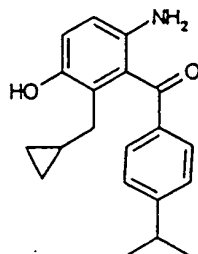
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.44 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 5.7 (寬廣, 1H), 4.17 (d, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.86 (dd, 2H), 2.26 (七重峰, 1H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.27 (d, 6H), 1.01 (d, 6H), 0.46 (t, 3H).

MS: 379 (M+1)⁺

實例 152: 5-環丙基甲基-1-(3,3-二甲基-丁基)-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹啉-2-酮



A. (6-胺基-2-環丙基甲基-3-羥基-苯基)-(4-異丙基-苯基)甲酮之合成

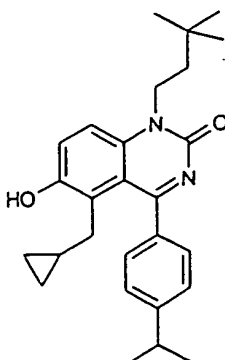


重氮甲烷溶液係以下述方式剛剛製成，將515毫克(5毫莫耳)N-亞硝基-N-甲脲於5°C下，以少量分次添加至50毫升乙醚與17.5毫升40%氫氧化鉀水溶液中之經攪拌混合物內。於最後一次添加後十分鐘，分離有機層，並以氫氧化鉀使固體脫水乾燥。將此重氮甲烷溶液添加至1.00克(3.39毫莫耳)(2-烯丙基-6-胺基-3-羥基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮在含有152毫克(0.68毫莫耳)Pd(OAc)₂之乙醚中之濃溶液內。於室溫下攪拌16小時後，過濾反應混合物，蒸發至乾涸，及藉急驟式管柱層析純化。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 7.78 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.40 (寬廣, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.35 (d, 2H), 1.27 (d, 6H), 0.88 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.09 (m, 2H).

MS : 310 (M+1)⁺

B. 5-環丙基甲基-1-(3,3-二甲基-丁基)-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹啉-2-酮之合成



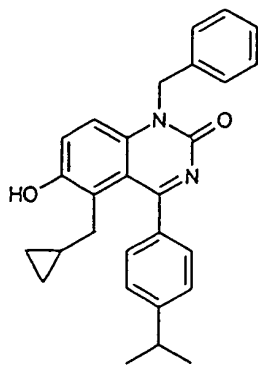
將 100 毫克 (0.32 毫莫耳) (6-胺基-2-環丙基甲基-3-羥基-苯基)-(4-異丙基-苯基)甲酮、40.5 微升 (0.32 毫莫耳) 3,3-二甲基丁醛及 28.5 毫克 (0.45 毫莫耳) NaCNBH_3 在含有 18.5 微升 (0.32 毫莫耳) 醋酸之 0.5 毫升 1,2-二氯乙烷中之混合物，於室溫下攪拌 18 小時。為分解過量氫化物，在藉由添加 0.1M 氫氧化鈉水溶液使混合物呈鹼性之前，首先添加 0.1M 鹽酸。將中間物以二氯甲烷萃取，並藉預備逆相 HPLC 純化。使 50 毫克 (0.13 毫莫耳) 部份之中間物溶於 0.1 毫升醋酸中，並以 8.3 毫克 (0.13 毫莫耳) 氰酸鈉處理。於室溫下攪拌 3 小時後，將反應混合物以二氯甲烷與重碳酸鹽溶液萃取。於蒸發有機相後，將所得之殘留物以乙醚研製，獲得純標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.44 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.34 (d, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.28 (d, 6H), 1.09 (s, 9H), 0.70 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), -0.08 (m, 2H).

MS: 419 ($\text{M}+1$)⁺

下述實例之化合物係藉由類似上述實例而製成：

實例 153: 1-苄基-5-環丙基甲基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-噻啉-2-酮

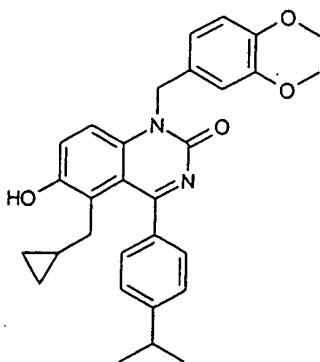


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.0 (寬廣, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.29-7.22 (m, 8H),

7.01 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.96 (七重峰, 1H), 2.36 (d, 2H), 1.27 (d, 6H), 0.69 (m, 1H), 0.17 (m, 2H), -0.18 (m, 2H).

MS : 425 (M+1)⁺

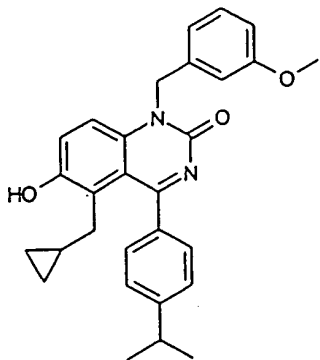
實例 154 : 5-環丙基甲基-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO) : 9.58 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.27 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (七重峰, 1H), 2.20 (d, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.60 (m, 1H), 0.05 (m, 2H), -0.36 (m, 2H).

MS : 485 (M+1)⁺

實例 155 : 5-環丙基甲基-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-喹唑啉-2-酮

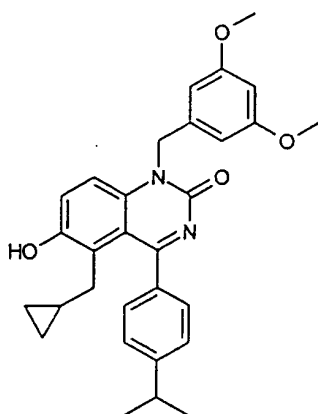


¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO) : 9.60 (s, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.82-6.74 (m, 3H), 5.87 (s, 2H), 3.67 (s, 3H),

2.96 (七重峰, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.61 (m, 1H), 0.05 (m, 2H),
-0.35 (m, 2H).

MS : 455 (M+1)⁺

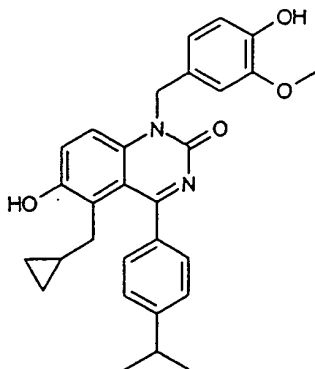
實例 156 : 5-環丙基甲基-1-(3,5-二甲氧基-苄基)-6-羥基-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮



¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO) : 9.60 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 7.28 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.35 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.95 (七重峰, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.61 (m, 1H), 0.05 (m, 2H), -0.36 (m, 2H).

MS : 485 (M+1)⁺

實例 157 : 5-環丙基甲基-6-羥基-1-(4-羥基-3-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-1H-喹唑啉-2-酮

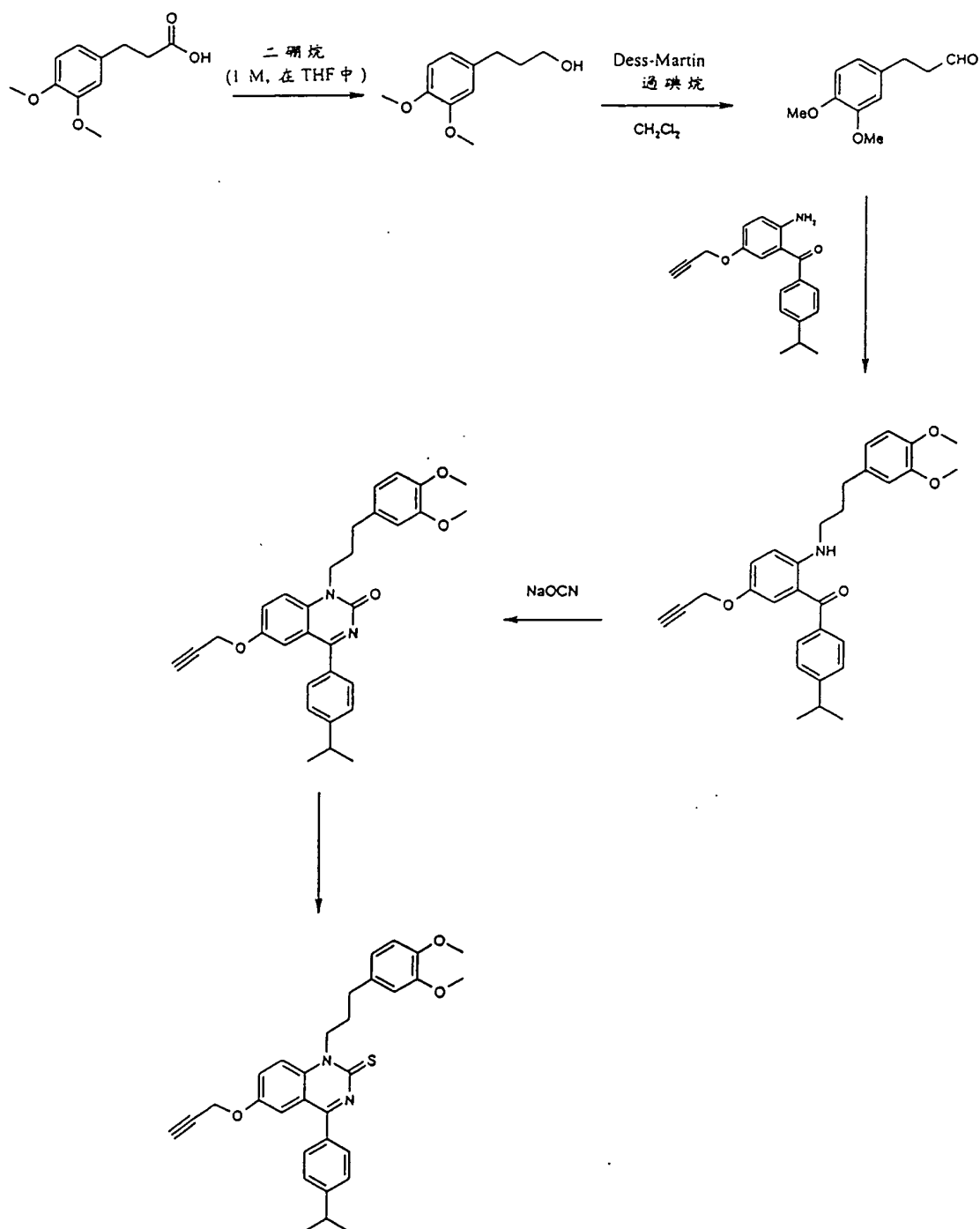


¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO) : 9.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.33 (s, 4H), 7.28 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.28 (s, 2H),

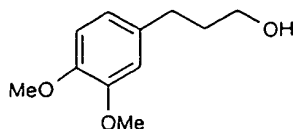
3.68 (s, 3H), 2.95 (七重峰, 1H), 2.20 (d, 2H), 1.22 (d, 6H), 0.60 (m, 1H),
0.04 (m, 2H), -0.36 (m, 2H).

MS : 471 (M+1)⁺

實例 158 : 1-[(3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙基)]-4-(4-異丙基-苯基)-6-
炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



A. 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙-1-醇之合成

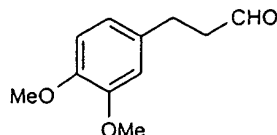


使 6.0 克 (28.5 毫莫耳) 3-(3,4-二甲氧基苯基)-丙酸在 120 毫升無水 THF 中之溶液冷卻至 0°C，並於 15 分鐘內，以 42.75 毫升硼烷 THF 複合物 (1M 溶液) 處理。於室溫下持續攪拌過夜。以冰 / 水浴使所形成之透明溶液冷卻，並藉由添加 100 毫升飽和氯化銨溶液水解。以乙醚萃取處理，獲得無色油，使其藉層析 (己烷 / 醋酸乙酯) 純化，而產生無色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.76-6.80 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (t, 2H), 2.62-2.69 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H).

MS: 197 ($\text{M}+1$)⁺

B. 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙醛之合成

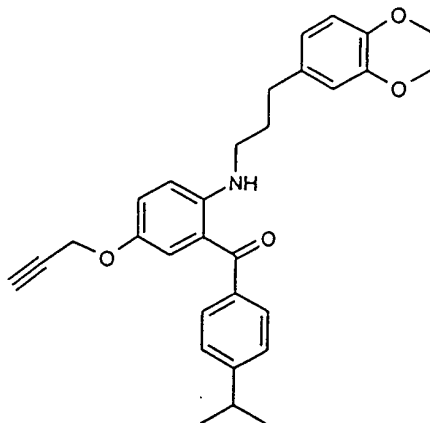


使 2.0 克 (10.2 毫莫耳) 步驟 A 中製成之醛在 40 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液，在黑暗中，藉由添加 4.32 克 (10.2 毫莫耳) Dess-Martin 過碘烷而氧化。30 分鐘後，反應完成。使所形成之懸浮液溶於 50 毫升 CH_2Cl_2 中，並以碳酸氫鈉與 20% 硫代硫酸鈉溶液洗滌兩次。濃縮有機層，提供米黃色粗產物，使其藉層析 (己烷 / 醋酸乙酯) 純化，而產生黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.80 (t, 1H), 6.70-6.81 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87-3.94 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H).

MS: 193 ($\text{M}+1$)⁺

C. {2-[3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙胺基]-5-炔丙基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成

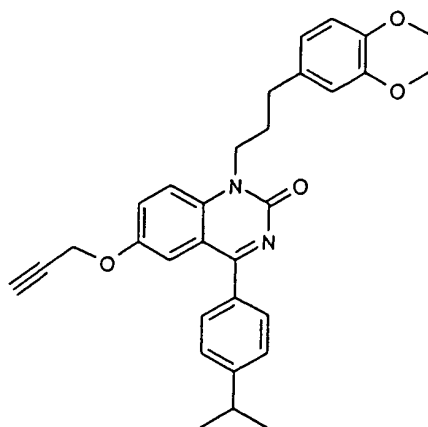


於 298 毫克 (1.02 毫莫耳) 2-胺基-炔丙基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮在 6 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液內，添加 217 毫克 (1.12 毫莫耳) 3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙醛與 450 微升 (1.52 毫莫耳) 四-異丙氧基-鈦。將深紅色溶液於室溫下攪拌 7 小時。然後，添加 323 毫克 (1.52 毫莫耳) 三乙鹽氧基-硼氫化鈉與 300 微升 EtOH，並持續攪拌過夜。將反應混合物以水與 CH_2Cl_2 萃取，並於真空中濃縮。使粗產物藉層析 (己烷 / 醋酸乙酯) 純化，而產生黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 8.24 (寬廣 t, NH), 7.67 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.65-6.80 (m, 4H), 4.51 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 2.72 (t, 2H), 2.46 (t, 1H), 2.00 (五重峰, 2H), 1.28 (d, 6H).

MS : 472 ($\text{M}+1$)⁺

D. 1-[3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮之合成

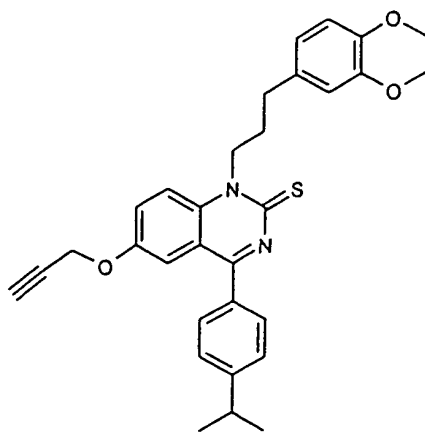


將 338 毫克 (0.72 毫莫耳) 步驟 C 中製成之產物在 6 毫升 AcOH 中之溶液以 70 毫克 (1.1 毫莫耳) 氰酸鈉處理。將混合物於室溫下攪拌 1.5 小時。在以醋酸乙酯 / 水處理後，造成黃色產物，使其藉層析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 純化，而得黃色泡沫物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.67 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.74-6.80 (m, 3H), 4.64 (d, 2H), 4.25-4.33 (寬廣 m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.55 (t, 1H), 2.14 (五重峰, 2H), 1.30 (d, 6H).

MS : 497 ($\text{M}+1$)⁺

E. 1-[3-(3,4-二甲氧基-苯基)-丙基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮之合成



將 130 毫克 (0.26 毫莫耳) 步驟 D 中製成之噻唑啉酮與 122 毫克

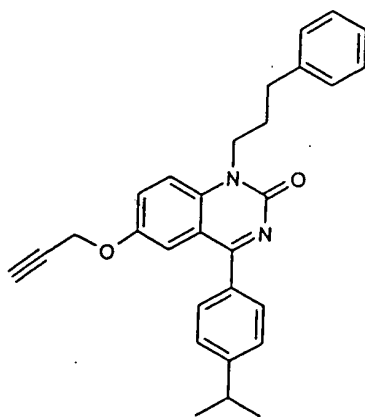
(0.30) 毫莫耳 Lawesson 試劑在 5 毫升苯中之混合物，於 70°C 下攪拌 2 小時。溶液轉變成些微紅色。於合計 3 與 5 小時後添加等量 Lawesson 試劑，但反應仍然不完全。以醋酸乙酯與水萃取處理，接著使粗製物質(己烷 / 醋酸乙酯)層析後，獲得中間物，為黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.71 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.67 (d, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.99 (七重峰, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.57 (t, 1H), 2.28 (寬廣, 2H), 1.29 (d, 6H).

MS : 513 ($\text{M}+1$)⁺

下述實例之化合物係由此類推製成：

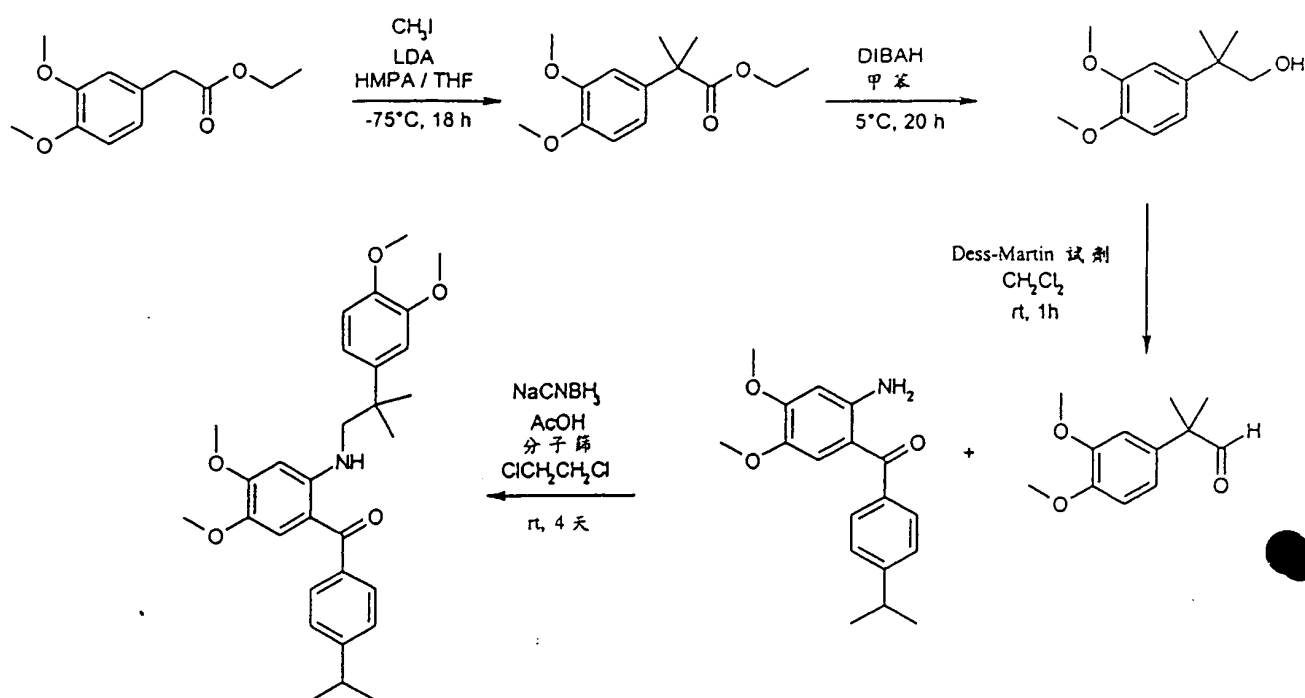
實例 159：4-(4-異丙基-苯基)-1-(3-苯基-丙基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



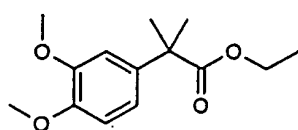
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.69 (d, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.18-7.26 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.26-4.34 (m, 2H), 3.00 (七重峰, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.55 (t, 1H), 2.16 (五重峰, 2H), 1.31 (d, 6H).

MS : 437 ($\text{M}+1$)⁺

實例 160：{2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙胺基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮



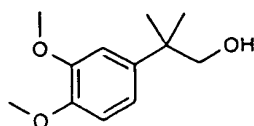
A. 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙酸乙酯之合成



將 2.00 克 (8.92 毫莫耳) 3,4-二甲氧基苯基醋酸乙酯、2.85 毫升 (17.84 毫莫耳) HMPA 及 3.34 毫升 (53.52 毫莫耳) 碘化甲烷在 50 毫升 THF 中之溶液，於 -75°C 下，以 51.9 毫升 (35.7 毫莫耳) 在 THF 中製成之 LDA 溶液處理。於 -75°C 下攪拌 18 小時後，將冷反應混合物倒入飽和氯化銨溶液中，並以醋酸乙酯萃取。於蒸發後，獲得仍然含有一些 HMPA 之粗製二甲基化合物，並如下文所述直接進一步轉變。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 6.88 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.20 (t, 3H).

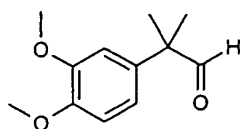
B. 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙-1-醇之合成



將 909 毫克 (約 2 毫莫耳) 就在上文描述之粗產物在 5 毫升甲苯中之溶液，於 5°C 下，以 2.69 毫升 (3.2 毫莫耳) 1.2 M DIBALH 在甲苯中之溶液處理兩次。於攪拌 20 小時後，添加飽和氯化銨溶液。過濾反應混合物，並以乙醚萃取，在蒸發溶劑後，獲得 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙-1-醇。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.94-6.91 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

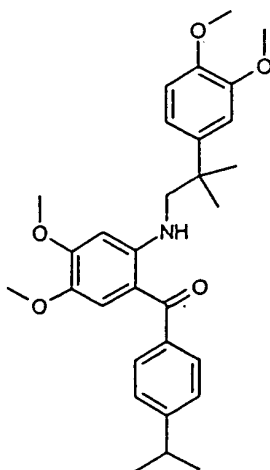
C. 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙醛之合成



於室溫下，將 100 毫克 (0.476 毫莫耳) 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙-1-醇在 1 毫升二氯甲烷中之溶液，以 202 毫克 (0.476 毫莫耳) Dess-Martin 試劑處理。1 小時後，添加碳酸氫鈉水溶液與硫代硫酸鈉溶液，並以二氯甲烷萃取產物。使有機層蒸發，並以足夠純度獲得醛，以使用於還原性胺化。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.44 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.88 (s, 6H), 1.46 (s, 6H).

D. {2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙胺基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成



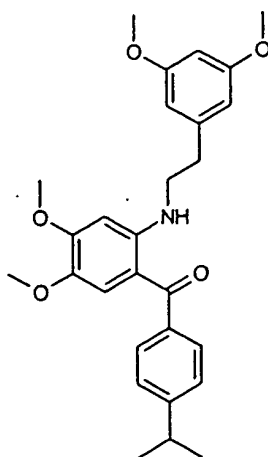
在將 143 毫克 (0.476 毫莫耳) (2-胺基-4,5-二甲氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮、98 毫克 (0.476 毫莫耳) 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙醛、1.1 克 4Å 孔隙大小之分子篩、5 毫升 1,2-二氯乙烷及 31 微升 (0.476 毫莫耳) 醋酸之混合物攪拌一小時後，添加 41 毫克 (0.666 毫莫耳) NaCNBH_3 。於 4 天期間內，添加另外三份 31 微升醋酸 (0.476 毫莫耳) 與 41 毫克 NaCNBH_3 (0.666 毫莫耳)。藉由添加 1 M 鹽酸使過量氫化物分解，並利用 1 M 氫氧化鈉使反應混合物鹼化。藉過濾分離 {2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙胺基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮，接著以二氯甲烷萃取，並進行逆相預備 HPLC。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.50 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.13-7.00 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.29 (d, 6H).

MS: 492 ($\text{M}+1$)⁺

下述實例之化合物係藉由類似上述實例製成。

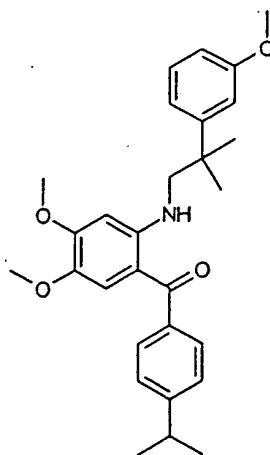
實例 161: {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙胺基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.53 (d, H), 7.30 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.46 (d, 2H), 6.35 (t, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.03-2.94 (m, 3H), 1.31 (d, 6H).

MS : 464 ($\text{M}+1$) $^+$

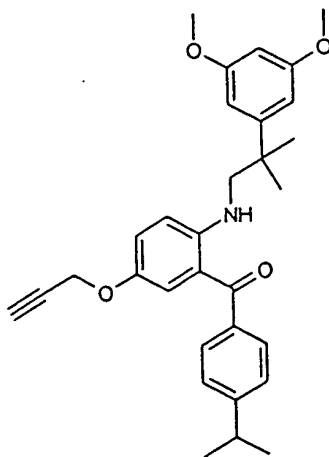
實例 162 : {4,5-二甲氧基-2-[2-(3-甲氧基-苯基)-2-甲基-丙胺基]-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.51 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS : 462 ($\text{M}+1$) $^+$

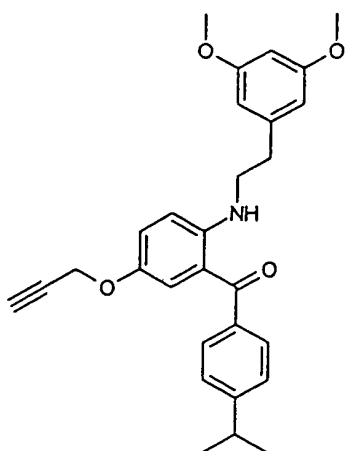
實例 163 : {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.56 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.36 (s, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 2.48 (t, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.30 (d, 6H).

MS : 486 (M+1) $^+$

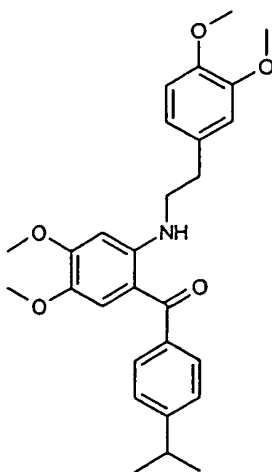
實例 164 : {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.59 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.44 (d, 2H), 6.84 (t, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.48 (t, 2H), 3.03-2.93 (m, 3H), 2.49 (t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 458 (M+1) $^+$

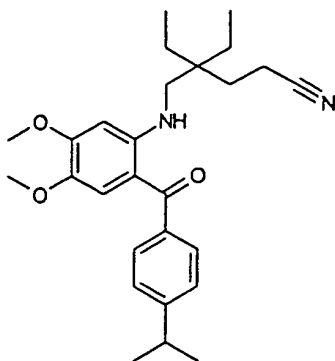
實例 165 : {2-[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙胺基]-4,5-二甲氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.56 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.84-6.83 (m, 3H), 6.67 (寬廣, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.99 (七重峰, 1H), 1.31 (d, 6H).

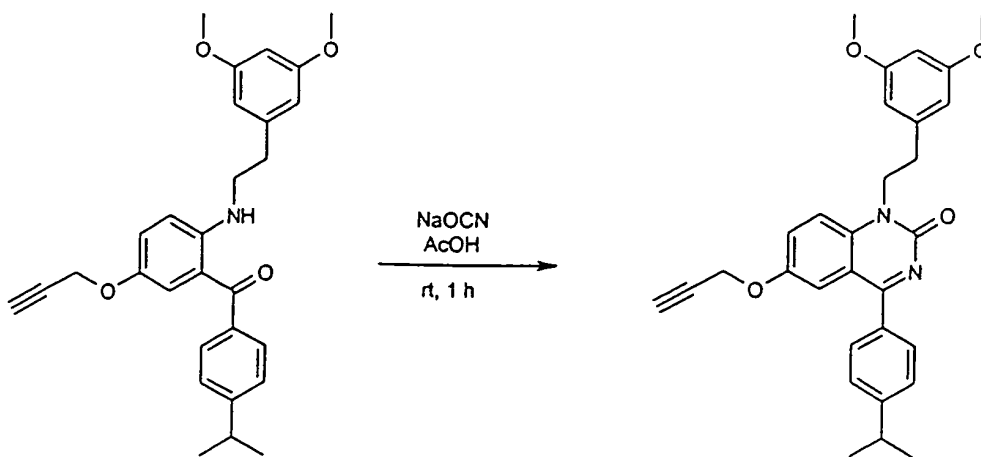
MS : 464 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 166 : 4-乙基-4-{[2-(4-異丙基-苯甲醯基)-4,5-二甲氧基-苯基氨基]-甲基}-己腈



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 9.18 (m, 寬廣, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.01 (d, 2H), 2.97 (七重峰, 1H), 2.34-2.28 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.49 (q, 4H), 1.29 (d, 6H), 0.88 (t, 6H).

實例 167 : 1-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮

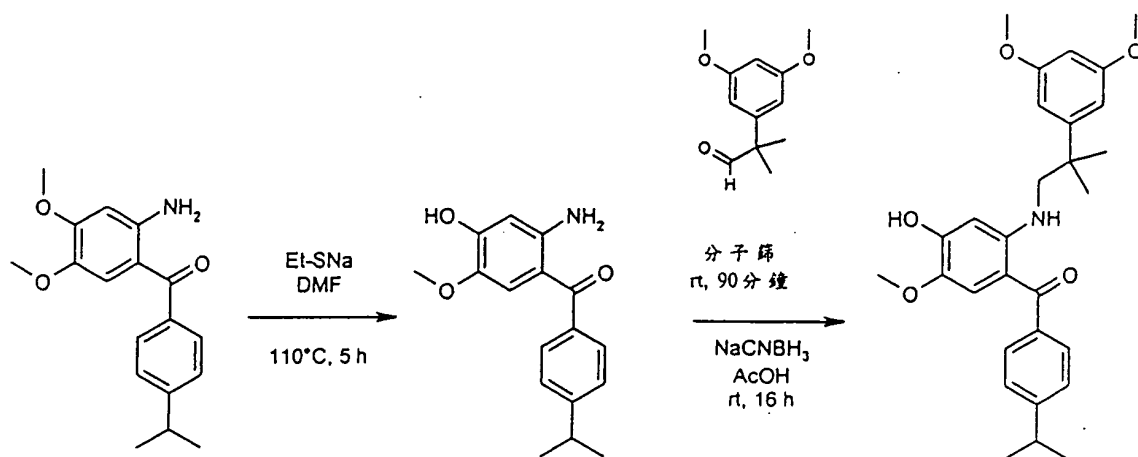


將 15 毫克 (33 微莫耳) {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-乙胺基]-5-丙-2-炔基氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮與 2.1 毫克 (33 微莫耳) NaOCN 在 300 微升醋酸中之溶液於室溫下攪拌 1 小時。蒸發溶劑，並使產物自 CH_2Cl_2 / 乙醚再結晶。

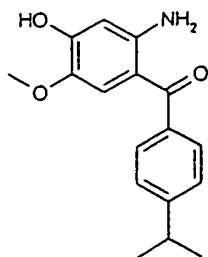
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.70 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.50 (d, 2H), 6.36 (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.48 (dd, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.57 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 483 ($\text{M}+1$)⁺

實例 168 : {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙胺基]-4-羥基-5-甲氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮



A. (2-胺基-4-羥基-5-甲氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成



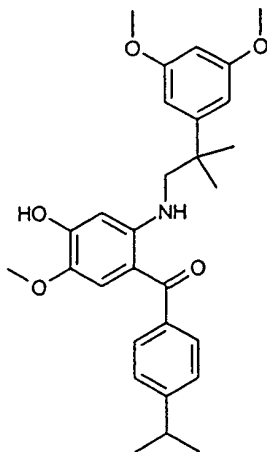
將 1.34 克 (4.48 毫莫耳) (2-胺基-4,5-二甲氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮、1.88 克乙烷硫醇化鈉及 10 毫升 DMF 之混合物加

熱至 110°C，歷經 5 小時。添加飽和重碳酸鹽溶液(10 毫升)與 100 毫升水。將產物以 CH₂Cl₂ 萃取，並於矽膠上層析(己烷 / 醋酸乙酯)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.56 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.30 (d, 6H).

MS: 286 (M+1)⁺

B. {2-[2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙胺基]-4-羥基-5-甲氧基-苯基}-(4-異丙基-苯基)-甲酮之合成



將 41.1 毫克(144 微莫耳)(2-胺基-4-羥基-5-甲氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮、45 毫克(216 微莫耳)2-(3,5-二甲氧基-苯基)-2-甲基-丙醛、180 毫克分子篩(孔隙大小 4Å)及 0.50 毫升 CH₂Cl₂ 之混合物攪拌 90 分鐘，然後添加 8.23 微升(144 微莫耳)與 22 毫克 NaCNBH₃。16 小時後，藉由添加 1 M 鹽酸使過量還原劑分解，並以 1 M 氫氧化鈉溶液使混合物鹼化。將產物以 CH₂Cl₂ 萃取，並藉逆相預備 HPLC 純化。

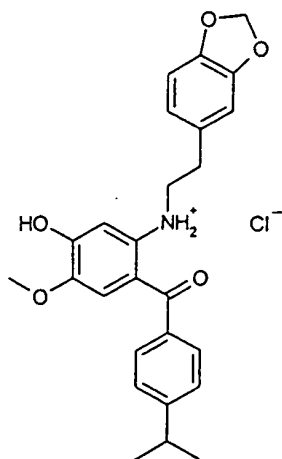
¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO): 10.07 (s, 1H), 8.71 (t, 寬廣, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.33 (t, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.71 (s, 6H),

3.50 (s, 3H), 3.27 (d, 2H), 2.94 (七重峰, 1H), 1.35 (s, 6H), 1.23 (d, 6H).

MS : 478 (M+1)⁺

下述實例之化合物係藉由類似上述實例而製成：

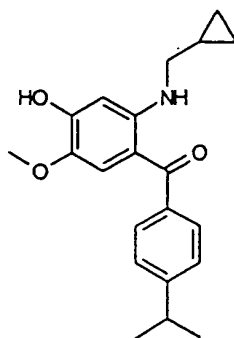
實例 169：氯化(2-苯并[1,3]二氧伍園(烯)-5-基-乙基)-[5-羥基-2-(4-異丙基-苯甲醯基)-4-甲氧基-苯基]-銨



¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : 7.71 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.08-2.99 (m, 3H), 1.32 (d, 6H).

MS : 434 (M+1)⁺

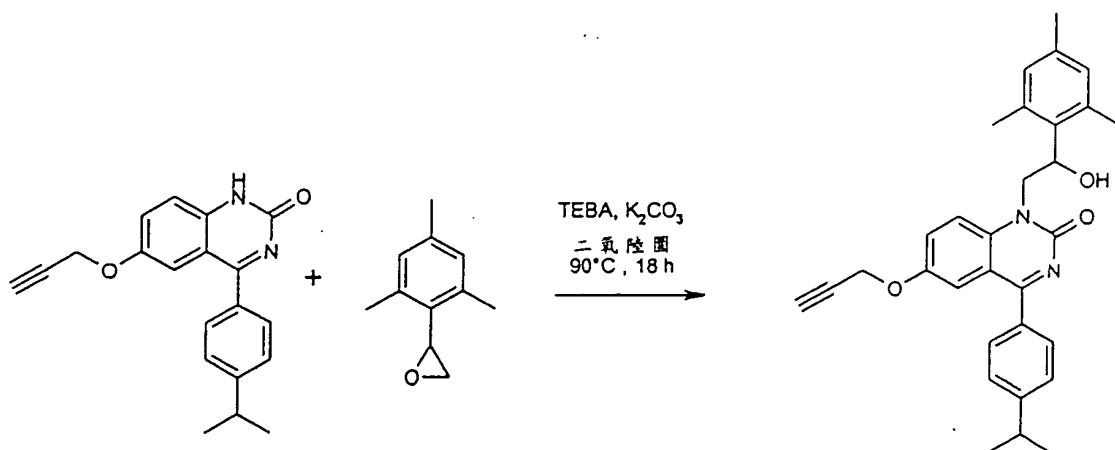
實例 170：[2-(環丙基甲基-胺基)-4-羥基-5-甲氧基-苯基]-(4-異丙基-苯基)-甲酮



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : 9.17 (寬廣, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.29 (d, 2H),

7.04 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.07 (d, 2H), 2.98 (七重峰, 1H), 1.30 (d, 6H), 1.19 (m, 1H), 0.60 (m, 2H), 0.31 (m, 2H).

實例 171: 1-[2-羥基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹啉-2-酮



將 0.5 克 (1.57 毫莫耳) 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹啉-2-酮、0.254 克 (1.57 毫莫耳) 2,4,6-三甲苯基環氧乙烷、35.7 毫克 (0.157 毫莫耳) 氯化苄基三乙基銨及 21.7 毫克 (0.157 毫莫耳) 碳酸鉀之混合物，在 1 毫升二氯陸園中，於 90°C 下攪拌 6 天。將反應混合物以水 / 二氯甲烷萃取，並於蒸發有機相後，使殘留物藉預備逆相 HPLC 純化。

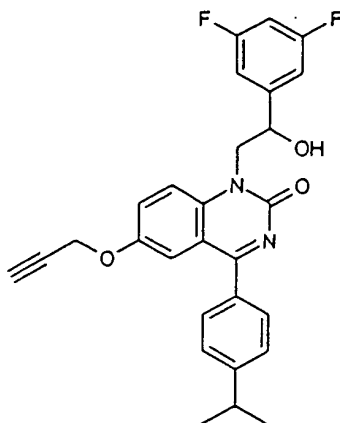
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.72 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.66 (dd, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.37 (dd, 1H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.60 (s, 6H), 2.57 (t, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.33 (d, 6H).

MS: 481 ($\text{M}+1$) $^+$

下述實例之化合物係藉由類似上述實例而製成：

實例 172: 1-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羥基-乙基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-

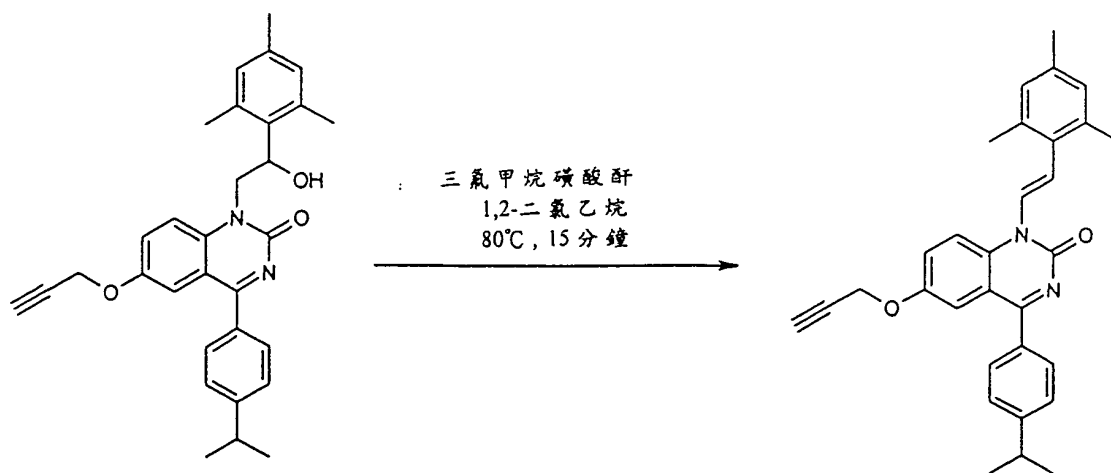
丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.67 (d, 2H), 7.49-7.43 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.74 (tt, 1H), 5.81 (dd, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.51 (dd, 2H), 4.38 (dd, 2H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 475 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 173 : 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-[(E)-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙烯基]-1H-喹唑啉-2-酮



將 50 毫克 (0.104 毫莫耳) 1-[2-羥基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-乙基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮與 34.3 微升 (0.208 毫莫耳) 三氟甲烷磺酸酐在 0.5 毫升 1,2-二氯乙烷中之溶液，加熱至 80°C，歷經 15 分鐘。以二氯甲烷 / NaHCO_3 水溶液

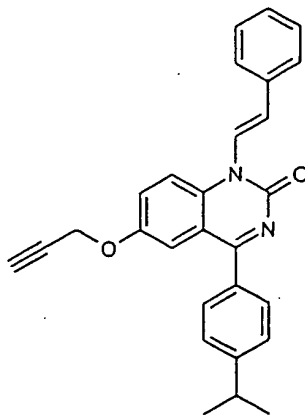
萃取，接著是預備逆相 HPLC，產生標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.76 (d, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.71 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (d, 6H).

MS: 463 ($\text{M}+1$)⁺

下述實例之化合物係藉由類似上述實例而製成：

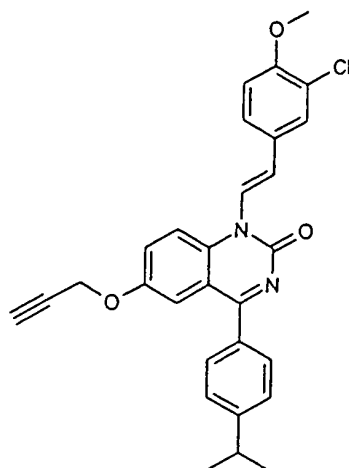
實例 174：4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1-((E)-苯乙烯基)-1H-喹唑啉-2-酮



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.78 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.43-7.35 (m, 6H), 7.25 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.34 (d, 6H).

MS: 421 ($\text{M}+1$)⁺

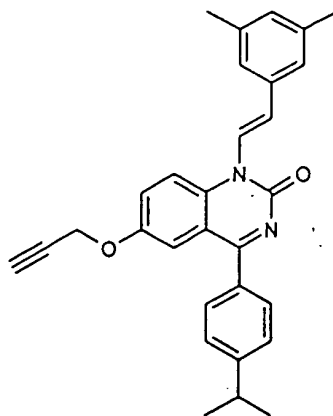
實例 175：1-[(E)-2-(3-氯基-4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.77 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

MS: 487 (30), 485 (100)($\text{M}+1$) $^+$ (氯同位素圖樣)

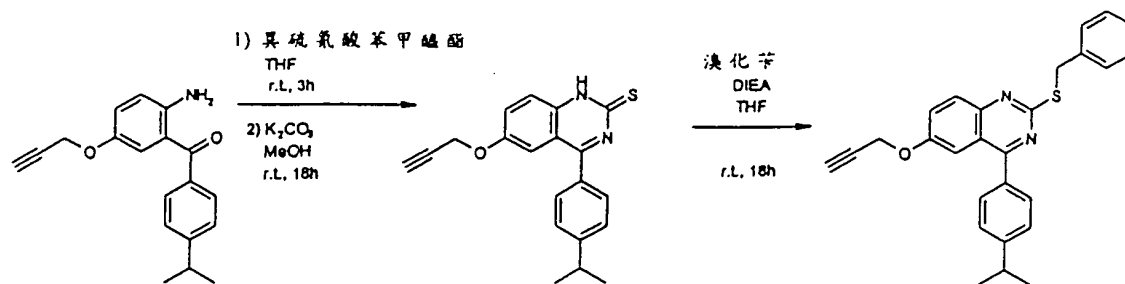
實例 176: 1-[(E)-2-(3,5-二甲基-苯基)-乙烯基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-酮



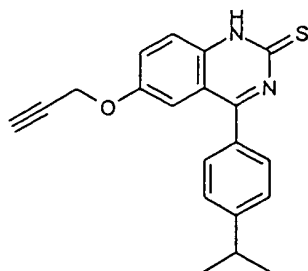
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.78 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.33 (d, 6H).

MS: 449 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 177: 2-苄基硫基-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-噻唑啉



A. 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮之合成：

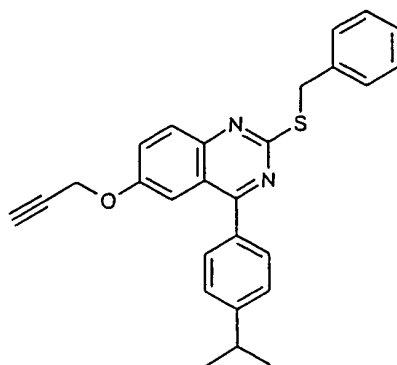


將 0.5 克 (1.71 毫莫耳) (2-胺基-5-丙-2-炔基氧基-苯基)-(4-異丙基-苯基)-甲酮與 0.23 毫升 (1.71 毫莫耳) 異硫氰酸苯甲醯酯在 5 毫升 THF 中之溶液，於室溫下攪拌 3 小時，然後添加 0.235 克碳酸鉀與 5 毫升甲醇。在攪拌 18 小時後，以 0.1 M 鹽酸水溶液使反應混合物酸化，並以二氯甲烷萃取。於蒸發有機相後，將殘留物以乙醚研製，而得標題化合物。

^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO): 13.79 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.99 (七重峰, 1H), 1.24 (d, 6H).

MS: 335 ($M+1$)⁺

B. 2-苄基硫基-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-噻唑啉之合成

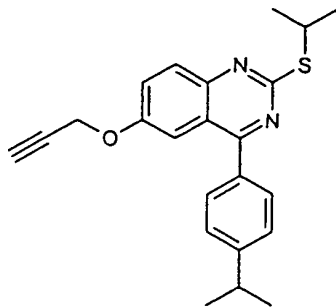


於 100 毫克 (299 微莫耳) 4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-噻唑啉-2-硫酮在 2 毫升 THF 中之溶液內，添加 35.5 微升 (299 微莫耳) 溴化苄與 76 微升 (448 微莫耳) DIEA。於室溫下攪拌 18 小時後，以二氯甲烷與水萃取反應混合物。於蒸發有機層後，使粗產物藉急驟式層析純化，使用己烷 / 醋酸乙酯 20 : 1 作為溶離劑。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.88 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.53-7.48 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.32-7.19 (m, 3H), 4.71 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 1.33 (d, 6H).

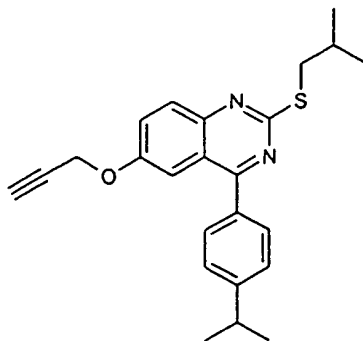
下述實例之化合物係藉由類似上述實例而製成：

實例 178：4-(4-異丙基-苯基)-2-異丙基硫基-6-丙-2-炔基氧基-噻唑啉



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.83 (dm, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.70 (d, 2H), 4.13 (七重峰, 1H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.57 (t, 1H), 1.50 (d, 6H), 1.32 (d, 6H).

實例 179：2-異丁基硫基-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-噻唑啉



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 7.84 (dd, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 4.72 (d, 2H), 3.22 (d, 2H), 3.03 (七重峰, 1H), 2.58 (t, 1H), 2.08 (九重峰, 1H), 1.34 (d, 6H), 1.10 (d, 6H).

如上文定義之本發明藥劑，例如式I或II，特別是如所舉例者，呈自由態或藥學上可接受之酸加成鹽形式，係顯示藥理學活性，並可作為醫藥使用，例如用於治療如後文所提出之疾病與症狀之療法。

肌醇磷酸鹽形成檢測：

為測定對人類甲狀旁腺鈣感覺受體(PcaR)之拮抗活性，故將化合物在功能性檢測中進行測試，其係度量在以人類PcaR安定地轉染之CCL39成纖維細胞中，鈣所引致肌醇磷酸鹽形成之抑制。

將細胞接種至24井板中，並生長至匯合。然後，將培養物以 $[\text{}^3\text{H}]$ 肌醇(74 Mbq/毫升)，在不含血清之培養基中標識24小時。於標識後，將細胞以經改性之Hepes-緩衝鹽溶液(mHBS：130 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 0.5 mM CaCl_2 , 0.9 mM MgSO_4 , 10 mM 葡萄糖, 20 mM HEPES, pH 7.4)洗滌一次，並在37°C下，於20 mM LiCl存在下，以mHBS培養，以阻斷肌醇單磷酸酶活性。在以5.5 mM鈣刺激PcaR之前3分鐘，添加待測化合物，並再持續培養20分鐘。接著，以10 mM冰冷甲酸萃取細胞，並使用陰離子交換層析與液體閃爍計數，測定所形成之肌醇磷酸鹽。

關於胞內自由態鈣之檢測：

測定對於PcaR拮抗作用之一種替代方法，係包括度量被胞外鈣刺激之胞內鈣瞬變之抑制。將以人類PcaR安定地轉染之

CCL39 成纖維細胞在 40,000 個細胞 / 井下，接種至 96- 井觀察板中，並培養 24 小時。然後移除培養基，並以含有 2 μ M fluo-3 AM (分子探測物, Leiden, Netherlands) 之新培養基置換。在例行實驗中，使細胞於 37°C 及 5% CO₂ 下培養 1 小時。接著，以 mHBS 將板洗滌兩次，並以 100 微升含有待測化合物之 mHBS 再充填井。於室溫下再持續培養 15 分鐘。為記錄胞內自由態鈣之改變，故將板轉移至螢光照影板讀取器 (分子裝置, Sunnyvale, CA, USA) 中。將包含各 0.4 秒之 5 次度量值 (雷射激發 488 毫微米) 之基線作記錄。然後，以鈣 (最後 2.5 mM) 刺激細胞，並記錄螢光改變，歷經 3 分鐘期間。

當在上述檢測中度量時，本發明藥劑典型上具有 IC₅₀ 從約 50 μ M 下降至約 10 nM 或較低之範圍內。

目前，已良好建立的是，病患以甲狀旁腺激素 (PTH) 及其類似物與片段之控制治療，可對骨質形成具有顯著合成代謝作用。因此，會促進 PTH 釋出之化合物，譬如本發明藥劑，可用於預防或治療骨質症狀，其係與增加之鈣耗竭或耗損有關聯，或其中於骨骼中之骨質形成之刺激與鈣固定係為所期望的。

因此，於進一步方面，本發明係包括一種預防或治療骨質症狀之方法，其係與增加之鈣耗竭或耗損有關聯，或其中於骨骼中之骨質形成之刺激與鈣固定係為所期望的，其中係對需要此種治療之病患投予有效量之本發明藥劑。

於又進一步方面，本發明係包括一種醫藥組合物，其係用於預防或治療骨質症狀，其係與增加之鈣耗竭或耗損有關

聯，或其中於骨骼中之骨骼形成之刺激與鈣固定係為所期望的，其包含本發明之藥劑，與藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑混合。

因此，顯示本發明藥劑係用於預防或治療所有骨質症狀，其係與增加之鈣耗竭或耗損有關聯，或其中於骨骼中之骨質形成之刺激與鈣固定係為所期望的，例如各種起源之骨質疏鬆症(例如幼年、斷經期、斷經後、外傷後，因老年或皮質類固醇治療或不活動所造成)、骨折、骨病，包括與骨骼脫礦質作用有關聯之急性與慢性狀態，骨軟化症，齒周膜骨質耗損或由於關節炎或骨關節炎所致之骨質耗損，或用於治療副甲狀腺機能減退。

可被預防或治療之進一步疾病與病症，包括例如發作、中風、頭部損傷、脊髓損傷，缺氧所引致之神經細胞傷害，譬如在心動停止或新生兒困難中，癲癇，神經變性疾病，譬如阿耳滋海默氏疾病、亨丁頓氏疾病及巴金森氏病，癡呆症、肌肉緊張、抑鬱、焦慮、恐懼病症、強迫觀念與強迫行為病症、創傷後壓力病症、精神分裂症、致類神經病症狀惡性徵候簇、鬱血性心衰竭；高血壓；腸能動性病症，譬如腹瀉與痙攣性結腸，及皮膚病症，例如在組織癒合中，例如灼傷、潰瘍及受傷。

本發明藥劑特別顯示用於預防或治療各種起源之骨質疏鬆症。

對所有上述用途而言，所指示之日服劑量係在約0.03至約300毫克之範圍內，較佳為0.03至30，更佳為0.1至10毫克之

本發明化合物。本發明藥劑可一天投藥兩次或至高一週兩次。

本發明藥劑可以自由態形式或以藥學上可接受之鹽形式投藥。此種鹽可以習用方式製備，且顯示如自由態化合物之相同活性級次。本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含本發明呈自由態鹼形式或呈藥學上可接受鹽形式之藥劑，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑。此種組合物可以習用方式調配。本發明之藥劑可藉任何習用途徑投藥，例如以非經腸方式，例如呈可注射溶液或懸浮液之形式，以經腸方式，例如經口方式，例如呈片劑或膠囊形式，或呈經皮、鼻或栓劑形式。

根據前文，本發明係進一步提供：

本發明之藥劑或其藥學上可接受之鹽，作為醫藥使用；
一種在需要治療之病患中預防或治療上文所提及病症與疾病之方法，此方法包括對該病患投予有效量之本發明藥劑或其藥學上可接受之鹽；

c) 本發明之藥劑或其藥學上可接受之鹽，係供使用於製備醫藥組合物，例如供使用於如上述b)之方法中。

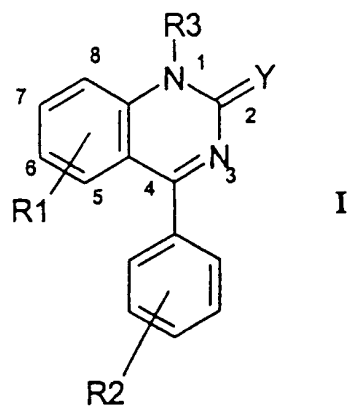
根據本發明之進一步具體實施例，本發明藥劑可被採用作為其他療法之附加物或佐劑，例如使用骨質耗損抑制劑之療法，例如在骨質疏鬆症療法中，特別是以下療法，採用鈣、降血鈣素或其類似物或衍生物，例如鮭魚、鰻魚或人類降血鈣素，類固醇激素，例如雌激素、部份雌激素催動劑或雌激素-助孕素組合，SERM(選擇性雌激素受體調制劑)

，例如瑞洛西吩(raloxifene)、拉索西吩(lasofloxifene)、TSE-424、FC1271、提玻酮(Tibolone)(Livial®)、維生素D或其類似物，或PTH、PTH片段或PTH衍生物，例如PTH(1-84)、PTH(1-34)、PTH(1-36)、PTH(1-38)、PTH(1-31)NH₂或PTS 893。

當本發明藥劑係與例如作為骨質耗損抑制療法之佐劑搭配投藥時，對共同投予抑制劑之劑量，當然係依所採用抑制劑藥物之類型，例如其是否為類固醇或降血鈣素，依待治療之症狀，其是否為治癒或預防療法，依服用法等等而改變。

伍、中文發明摘要：

式I化合物



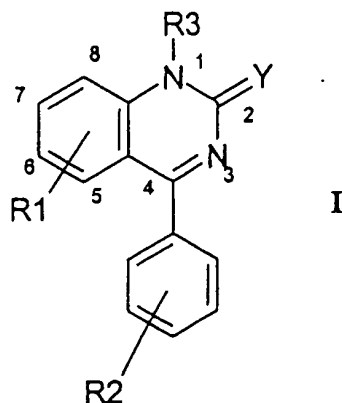
其中 R₁、R₂、R₃ 及 Y 均如本文定義，

或其藥學上可接受且可分解之酯，或酸加成鹽，

其可用於促進甲狀旁腺激素之釋出，例如預防或治療骨質
症狀，其係與增加之鈣耗竭或耗損有關聯，或其中於骨骼
中之骨質形成之刺激與鈣固定係為所期望的。

陸、英文發明摘要：

A compound of formula I



wherein R1, R2, R3 and Y are as defined herein,
or a pharmaceutically-acceptable and -cleavable ester, or acid addition salt
thereof,

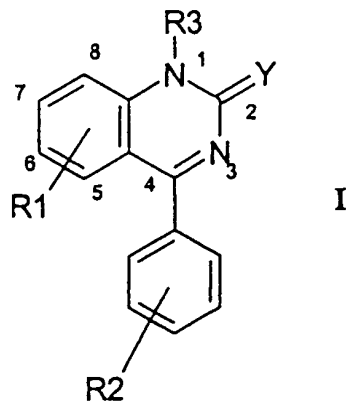
useful for promoting the release of parathyroid hormone, e.g. for preventing or
treating bone conditions which are associated with increased calcium depletion or
resorption or in which stimulation of bone formation and calcium fixation in the bone
is desirable.

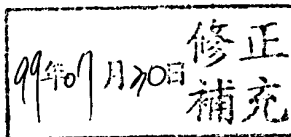
柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



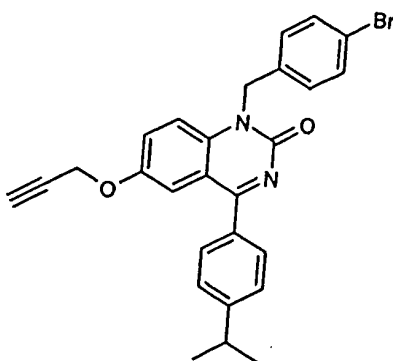


熔點 175-177°C .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.07 (寬廣 d, 1H), 6.89 (寬廣 d, 1H), 5.42 (寬廣 s, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (七重峰, 1H), 2.55 (寬廣 t, 1H), 1.31 (d, 6H).

MS : 533, 535 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 75 : 1-(4-溴-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮

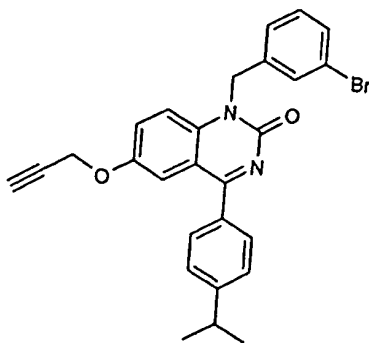


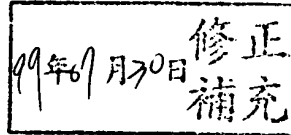
熔點 122-123°C .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 5.49 (寬廣 s, 2H), 4.64 (d, 2H), 3.02 (七重峰, 1H), 2.55 (寬廣 t, 1H), 1.32 (d, 6H).

MS : 487, 489 ($\text{M}+1$) $^+$

實例 76 : 1-(3-溴-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-噻唑啉-2-酮





拾、申請專利範圍：

1. 一種選自由下列化合物所組成之群之化合物

1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮；

1-(4-溴-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-炔丙基氧基-1H-喹唑啉-2-酮；

及1-[3-(2-羥基-乙氧基)-苄基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮；

或其藥學上可接受且可分解之酯或其醫藥上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，或其醫藥上可接受之鹽。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為1-(4-溴-苄基)-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙炔基氧基-1H-喹唑啉-2-酮，或其醫藥上可接受之鹽。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為1-[3-(2-羥基-乙氧基)-苄基]-4-(4-異丙基-苯基)-6-丙-2-炔基氧基-1H-喹唑啉-2-硫酮，或其醫藥上可接受之鹽。

5. 根據申請專利範圍第1、2、3或4項任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係作為醫藥使用。

6. 一種根據申請專利範圍第1、2、3或4項任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽於藥劑製造上之用途，

該藥劑係用於預防或治療骨質症狀，其係與增加之鈣耗竭或耗損有關聯，或其中於骨骼中之骨質形成之刺激與鈣固

修正
補充
99年07月30日

定係為所期望的；或

用於預防與治療發作、中風、頭部損傷、脊髓損傷、缺氧所致之神經細胞傷害、癲癇、神經變性疾病、阿耳滋海默氏疾病、亨丁頓氏疾病與巴金森氏病、癡呆症、肌肉緊張、抑鬱、焦慮、恐懼病症、強迫觀念與強迫行為病症、創傷後壓力病症、精神分裂症、致類神經病症狀惡性徵候簇、鬱血性心衰竭；高血壓；腸能動性病症、腹瀉、痙攣性結腸病症、皮膚病症、灼傷、潰瘍、受傷；骨質疏鬆症、幼年骨質疏鬆症、斷經期骨質疏鬆症、斷經後骨質疏鬆症、外傷後骨質疏鬆症、骨折、骨病、骨軟化症、齒周膜骨質耗損或由於關節炎或骨關節炎所致之骨質耗損，或用於治療副甲狀腺機能減退。

7. 一種醫藥組合物，

其係用於預防或治療骨質症狀，其係與增加之鈣耗竭或耗損有關聯或其中於骨骼中之骨質形成之刺激與鈣固定係為所期望的；或

用於預防與治療發作、中風、頭部損傷、脊髓損傷、缺氧所致之神經細胞傷害、癲癇、神經變性疾病、阿耳滋海默氏疾病、亨丁頓氏疾病與巴金森氏病、癡呆症、肌肉緊張、抑鬱、焦慮、恐懼病症、強迫觀念與強迫行為病症、創傷後壓力病症、精神分裂症、致類神經病症狀惡性徵候簇、鬱血性心衰竭；高血壓；腸能動性病症、腹瀉、痙攣性結腸病症、皮膚病症、灼傷、潰瘍、受傷；骨質疏鬆症、幼年骨質疏鬆症、斷經期骨質疏鬆症、斷經後骨質疏鬆

修正
補充
99年7月20日

症、外傷後骨質疏鬆症、骨折、骨病、骨軟化症、齒周膜骨質耗損或由於關節炎或骨關節炎所致之骨質耗損，或用於治療副甲狀腺機能減退；

其包含根據申請專利範圍第1、2、3或4項任一項之化合物以自由態形式或其醫藥上可接受之酸加成鹽，與藥學上可接受之賦形劑、稀釋劑或載劑混合。