

200829581

(此處由本局於收  
文時黏貼條碼)

# 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： 961 44409

※申請日期： 96.11.13

※IPC 分類：

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/02 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

雜單環化合物及其用途

HETEROMONOCYCLIC COMPOUND AND USE THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

武田藥品工業股份有限公司

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

代表人：(中文/英文)(簽章) 長谷川閑史/HASEGAWA, YASUCHIKA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中心區道修町四丁目1番1號

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國籍：(中文/英文) 日本國/JAPAN

三、發明人：(共 6 人)

姓名：(中文/英文)

1. 黑板孝信 / KUROITA, TAKANOBU

2. 坂本博輝 / SAKAMOTO, HIROKI

3. 井川英之 / IGAWA, HIDEYUKI

4. 佐佐木實(佐々木実) / SASAKI, MINORU

5. 麻野耕平 / ASANO, KOUHEI

6. 前川毅志 / MAEKAWA, TSUYOSHI

國籍：(中文/英文) 1. 至 6. 日本國/JAPAN

#### 四、聲明事項：

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本國 2006年11月24日 特願2006-317839（主張優先權）
2. 日本國 2007年9月6日 特願2007-232106（主張優先權）

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

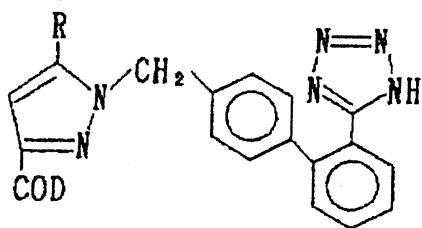
## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種具有作為藥劑之優異性質的新穎雜單環化合物，其製備方法及其用途。特別是，本發明係關於一種雜單環化合物或其鹽類或其前驅藥物，其具有特定結構與優異藥學作用，例如強效且持續的降血壓作用、胰島素增敏活性等，並具有優異性質例如結晶性與安定性等，該化合物有用於作為下列疾病之預防或治療劑：循環性疾病，例如高血壓、心臟疾病(心肌肥厚、心衰竭、心肌梗塞等)、動脈硬化、腎臟疾病(糖尿病腎病變、慢性腎絲球腎炎等)、腦溢血等；代謝性疾病，例如高脂血症、肥胖、糖尿病等；及/或中樞神經系統疾病，例如憂鬱症、失智症、阿茲海默症等，其製備方法、及其用途等。

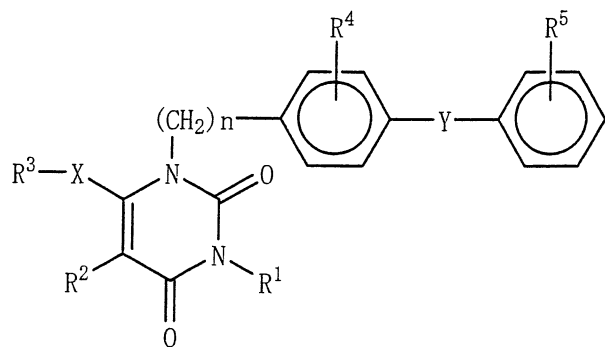
### 【先前技術】

美國專利案號 5,183,899(JP-A-3-218371)描述下式所示之化合物或其鹽類：



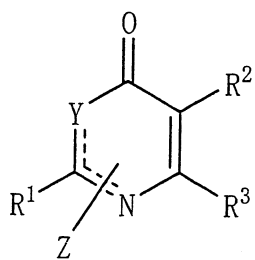
式中，R 為烷基，D 為烷氧基、羥基、鹵原子或可經取代之胺基，且該化合物具有血管收縮素 II 受器拮抗作用及降血壓作用且有用於作為循環性疾病例如高血壓、心臟疾病、腦溢血等之治療劑。

美國專利案號 5,162,326(JP-A-4-330072)描述下式所示之化合物或其鹽類：



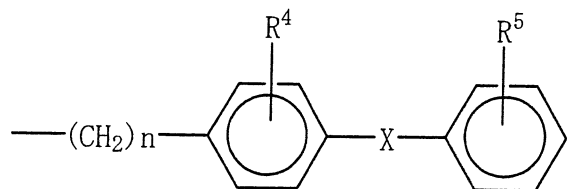
式中， $R^1$  為氫或可經取代之烴殘基； $R^2$  為氫、鹵素、硝基、可視需要經取代之胺基、甲醯基或可經取代之烴殘基； $R^3$  為可經取代之烴殘基； $R^4$  為氫、鹵素或硝基； $R^5$  為可形成陰離子之殘基或可轉化成陰離子之殘基；X 為直接鍵或具有 1 個原子長度且含有氧、氮或硫原子之間隔基；Y 為直接鍵或於伸苯基與苯基之間具有 2 個或更小原子長度之間隔基；n 為 1 或 2 之整數，且該化合物具有血管收縮素 II 受器拮抗作用及降血壓作用且有用於作為循環性疾病例如高血壓、心臟疾病、腦溢血等之治療劑。

美國專利案號 5,304,565(JP-A-5-155862)描述下式所示之化合物或其鹽：



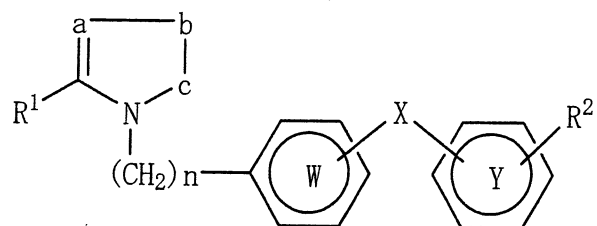
式中， $R^1$ ，其可視需要經由雜原子鍵結，為可經取代之烴殘基； $R^2$  及  $R^3$  可相同或相異，各自獨立為氫、氟基、硝

基、可視需要經取代之低碳烷基、或式-COD之基，式中，D為烷氧基、羥基、鹵素、或可視需要經取代之胺基，或 $R^2$ 及 $R^3$ 共同形成可經取代之苯環；Y為N或CH；Z係鍵結至環之氮原子且為具有下式之基：



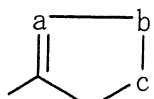
式中， $R^4$ 為氫、鹵素或硝基， $R^5$ 為可形成陰離子之殘基或可轉化成陰離子之殘基；X為直接鍵或於伸苯基與苯基之間具有2個或更小原子長度之間隔基；n為1或2之整數；且虛線表示存在有一雙鍵，且該化合物具有血管收縮素II受器拮抗作用及降血壓作用且有用於作為循環性疾病例如高血壓、心臟疾病、腦溢血等之治療劑。

美國專利案號 5,243,054(JP-A-5-271228)描述下式所示之化合物或其鹽類：



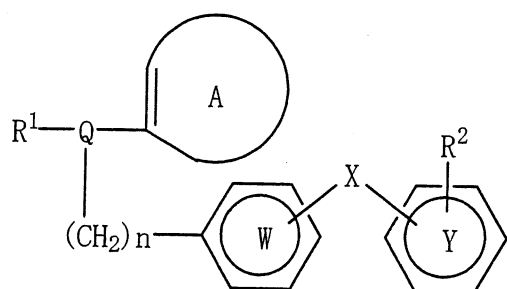
式中， $R^1$ 為可視需要經取代之烴殘基，其可視需要經由雜原子鍵結； $R^2$ 為可視需要經取代之5至7員雜環殘基，其具有作為可構成該環之基的羰基、硫基羰基、及視需要經氧化的硫原子或可轉化成上述各者之基；X為直接鍵或於環Y與環W之間具有2個或更小原子長度之間隔基；W及Y各自獨立為視需要含有雜原子之可視需要經取代之芳

族烴殘基，或可視需要經取代之雜環殘基； $n$  為 1 或 2 之整數；形成該雜環殘基之  $a$  及  $b$  獨立為一或兩個可視需要經取代之碳或雜原子； $c$  為可視需要經取代之碳或雜原子；且，在下式基中：



在形成該環的相鄰二原子之取代基可視需要互相鍵結，以與形成該環之二原子共同形成 5 至 6 員環，且該化合物具有血管收縮素 II 受器拮抗作用、降血壓作用及中樞神經系統作用且有用於作為循環性疾病例如高血壓、心臟疾病、腦溢血、腎炎、動脈硬化等，或阿茲海默症或老年癡呆症之治療劑。

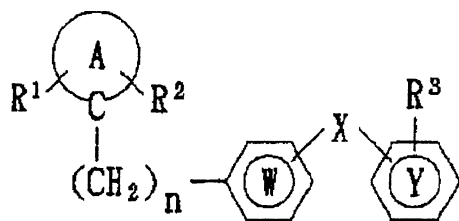
美國專利案號 5,500,427(JP-A-6-239859)描述下式所示之化合物或其鹽：



式中， $R^1$  為視需要經雜原子鍵結之可視需要經取代之烴殘基，或可視需要經取代之醯基； $R^2$  為可視需要經取代之 5 至 7 員雜環殘基，其具有作為可構成該環之基的羰基、硫基羰基、視需要經氧化的硫原子或可轉化為上述各者之基； $Q$  為  $CH$  或  $N$ ； $X$  為直接鍵或為於環  $Y$  與環  $W$  間具有 2 個或更小原子長度之間隔基；環  $W$  及環  $Y$  係各自為視需

要含有雜原子之可視需要經取代之芳族烴殘基，或可視需要經取代之雜環殘基； $n$  為 1 或 2 之整數；該環 A 為可視需要經取代之 5 至 8 員環狀基，且該取代基之二者可視需要互相鍵結以形成環，且該化合物具有血管收縮素 II 受器拮抗作用及降血壓作用，且係有用於作為循環性疾病例如高血壓、心臟疾病、腎炎、腦溢血等之治療劑，或用於改善腦功能之藥劑。

美國專利案號 5,496,835(JP-A-7-070118)描述下式所示之化合物或其鹽：



式中，環 A 為 5 至 10 員芳族雜環基，其視需要具有除了 R<sup>1</sup> 與 R<sup>2</sup> 之外之其他取代基；R<sup>1</sup> 為可視需要經取代之烴殘基，其視需要經由雜原子鍵結；R<sup>2</sup> 為可在活體中釋放質子之基，或可在其中轉化之基；R<sup>3</sup> 為 5 至 7 員可視需要經取代之雜環殘基，其具有作為可構成該環之基的羰基、硫基羰基、視需要經氧化的硫原子或可轉化為上述各者之基；X 表示環 Y 與環 W 係直接相互鍵結或經由具有 2 個或更小原子長度之間隔基相互鍵結；該環 W 及該環 Y 各自為可視需要經取代之芳族烴或芳族雜環殘基； $n$  為 1 至 3 之整數，且該化合物具有血管收縮素 II 受器拮抗作用及降血壓作用並有用於作為循環性疾病例如高血壓、心臟疾病、腦溢血等的治療劑，或改善腦功能之藥劑。

然而，並未有報導過上述化合物具有血管收縮素 II 受器拮抗作用及過氧化體增殖劑活化受器 (PPAR) 促效作用。

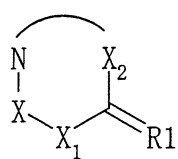
### 【發明內容】

本發明之目的係提供一種作為循環性疾病例如高血壓等；代謝性疾病例如糖尿病等；中樞神經系統疾病例如失智症等；等之預防或治療藥劑為優異的新穎化合物。

本發明人在試圖尋找具備優異的藥學作用或優異的物化性質之新穎化合物上進行了縝密研究，並提供一種更加有用於作為循環性疾病、代謝性疾病、中樞神經系統疾病等的預防或治療藥物之藥劑。本發明人發現如下式 (I) 所示之化合物或其鹽類 (於本說明書中稱為“化合物 (I)”) 具有血管收縮素 II 受器拮抗作用及過氧化體增殖劑活化受器 (PPAR) 促效作用 (包含部分促效作用) 及有用於作為循環性疾病例如高血壓、心臟疾病 (心肌肥厚、心衰竭、心肌梗塞等)、動脈硬化、腎臟疾病 (糖尿病腎病變、慢性腎絲球腎炎等)、腦溢血等；代謝性疾病例如高脂血症、肥胖、糖尿病等；及/或中樞神經系統疾病例如憂鬱症、失智症、阿茲海默症等之預防或治療劑，因而完成本發明。

據此，本發明係關於：

[1] 一種如下式 (I) 所示之化合物或其鹽類：



(I)

式中，

R1 為

- (1) 側氧基；
- (2) 硫酮基；
- (3) 式=N-R 所示之基，

式中，

R 為

- (i) 可視需要經取代之 C1-C6 烷基；
- (ii) 可視需要經取代之 C3-C6 環烷基；
- (iii) 式-O-Ra 所示之基，

式中，Ra 為氫、可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之 C3-C6 環烷基；或

- (iv) 式-N(Rb)-Rc 所示之基，

式中，Rb 及 Rc 各自獨立為氫、可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之 C3-C6 環烷基，或 Rb 及 Rc 互相鍵結而與其所鍵結之氮原子共同形成可視需要經取代之含氮雜環基；

- (4) 式=N-CO-R'所示之基，

式中，R'為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基；

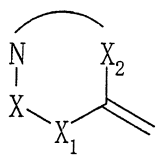
- (5) 式=N-CO-OR'所示之基，

式中，R'係如上述定義；或

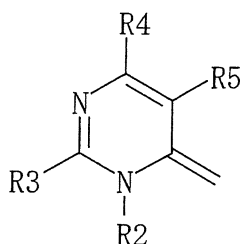
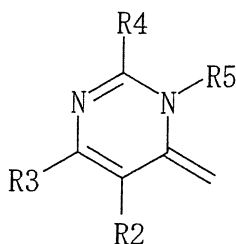
- (6) 式=N-SO<sub>2</sub>-R'所示之基，

式中，R'係如上述定義；以及

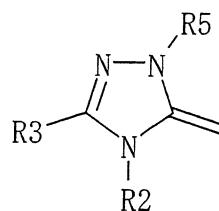
下式所示之基：



係

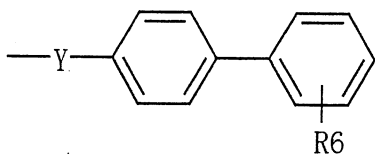


或

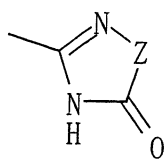


式中，

R2 為下式所示之基：



式中，R6 為下式所示之基：



式中，Z 為 O 或 S(O)<sub>n</sub> (n 為 0 至 2 之整數)、及

Y 為可視需要經取代之 C1-C4 伸烷基或下式所示之基：

-O-W-、-W-O-、-N(R<sub>d</sub>)-W-或 -W-N(R<sub>d</sub>)-，

式中，W 為鍵或可視需要經取代之 C1-C4 伸烷基，及 R<sub>d</sub>

為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之

C3-C6 環烷基(該聯苯基可視需要進一步經取代)；

R3 及 R4 各自獨立為

- (1) 氫，
- (2) 可視需要經取代之 C1-C6 烷基，
- (3) 可視需要經取代之 C3-C6 環烷基，
- (4) 可視需要經取代之 C1-C6 烷氧基，
- (5) 可視需要經取代之 C3-C6 環烷基氧基，
- (6) 可視需要經取代之 C1-C6 烷基胺基，
- (7) 可視需要經取代之二(C1-C6)烷基胺基或
- (8) 可視需要經取代之 C1-C6 烷硫基；及

R5 為

- (1) 氫，
- (2) 可視需要經取代之 C1-C6 烷基，
- (3) 可視需要經取代之 C2-C6 烯基，
- (4) 可視需要經取代之環狀基，
- (5) 下式所示之基： $-\text{CO}-\text{R8}$ ，

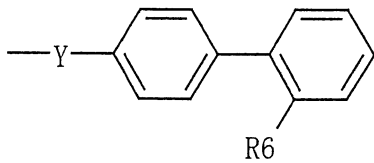
式中，R8 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基，或

- (6) 下式所示之基： $-\text{O}-\text{R8}'$ ，

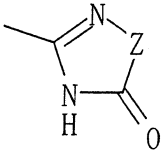
式中，R8' 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基；

[2]如上述[1]之化合物，其中，R1 為側氧基；

[3]如上述[1]之化合物，其中，R2 為下式所示之基：



式中，R6 為下式所示之基：

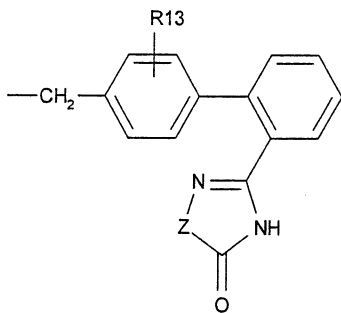


式中，Z 為 O 或 S(O)<sub>n</sub>(n 為 0 至 2 之整數)，及

Y 為 C1-C4 伸烷基

(該聯苯基可視需要進一步經取代)；

[4]如上述[3]之化合物，其中，R2 為下式所示之基：



式中，R13 為

(1) 氫，

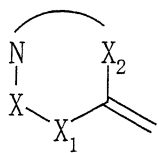
(2) 鹵素，

(3) C1-C6 烷氧基，或

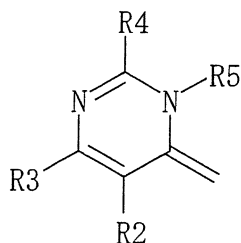
(4) C1-C6 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，及

Z 為 O 或 S；

[5]如上述[1]之化合物，其中，下式所示之基：



為



式中，R2、R3、R4及R5如上述[1]所定義；

[6]如上述[5]之化合物，其中，R3為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基；

[7]如上述[5]之化合物，其中，R4為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基及雜環基；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基；

[8]如上述[5]之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基；

[9]如上述[8]之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之 C6-C14 芳基；

[10]如上述[9]之化合物，其中，R5 為 C6-C14 芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素；

(ii) 羥基；

(iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基及 C1-C6 烷基-羰基；

(iv) C2-C6 烯基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；

(v) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基；

(vi) C2-C6 烯氧基；

(vii) C2-C6 炔氧基；

(viii) C1-C6 烷基-羰基胺基；

(ix) C1-C6 烷硫基；

(x) C1-C6 烷基亞磺醯基；

(xi) C1-C6 烷基磺醯基；

(xii) C1-C6 烷基-羰基；

(xiii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基；及

(xiv) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基；

[11]下列化合物或其鹽類：

3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-第三-丁氧基苯基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基

嘧啶-4(3H)-酮；或

2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

[12]如上述[9]之化合物，其中，R5 為 C6-C14 芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) C3-C6 環烷基；

(ii) C3-C10 環烷基氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、側氧基、羥基、C1-C6 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C1-C6 烷氧基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基；

(iii) C6-C14 芳基氧基；

(iv) 雜環基-氧基，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代；

(v) 雜環基-C1-C6 烷氧基；及

(vi) 雜環基；

[13]下列化合物或其鹽類：

3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-[4-(環戊氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-(4-{[(2R)-2-羥基環戊基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-{4-[(反式-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-{4-[(順式-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-{4-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-{[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；或

2-乙基-3-{4-[(3-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

[14]如上述[8]之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之雜環基；

[15]如上述[14]之化合物，其中，R5 為雜環基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素；

(ii) 側氧基；

(iii) 羥基；

(iv) 胺基；

(v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基；

(vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

(vii) 雜環基-氧基；

(viii) C1-C6 烷基-羰基胺基；及

(ix) C1-C6 烷氧基-羰基；

[16]下列化合物或其鹽類：

6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-異丙基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基}

甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；或

3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

[17]如上述[8]之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基；

[18]如上述[17]之化合物，其中，R5 為 C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

- (i) 羥基；
- (ii) 羧基；
- (iii) C1-C6 烷氧基-羰基；
- (iv) C1-C6 烷基-羰基；
- (v) C3-C10 環烷基-羰基；
- (vi) C6-C14 芳基-羰基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基；
- (vii) 雜環基-羰基；
- (viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基；
- (ix) C3-C6 環烷基；
- (x) 金剛烷基；
- (xi) C6-C14 芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；C1-C6 烷基磺醯基；羧基；C1-C6 烷氧基-羰基；C1-C6 烷基-羰基；及雜環基-羰基；
- (xii) 雜環基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基；C6-C14 芳基；C7-C16 芳烷基；雜環基；及 C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥

基；及

(xiii) C1-C6 烷氧基亞胺基；

[19]下列化合物或其鹽類：

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

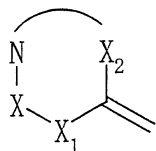
2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]嘧

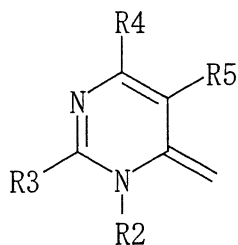
啉-4(3H)-酮；或

6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啉-4(3H)-酮；

[20]如上述[1]之化合物，其中，下式所示之基：



為下式所示之基：



式中，R2、R3、R4及R5如上述[1]所定義；

[21]如上述[20]之化合物，其中，R3為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基；

[22]如上述[20]之化合物，其中，R4為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環

狀烴基及雜環基；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基；

[23]如上述[20]之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基；

[24]下列化合物或其鹽類：

5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮；

5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

5-苯甲基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

5-苯甲醯基-2-丁基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

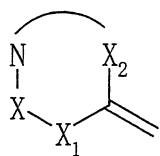
6-乙基-5-(嗎啉-4-基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

6-乙基-5-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

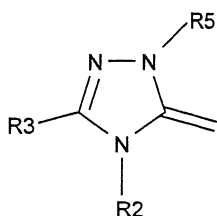
6-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；或

6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

[25]如上述[1]之化合物，其中，下式所示之基：



係為下式所示之基：



式中，R2、R3及R5如上述[1]所定義；

[26]如上述[25]之化合物，其中，R3為C1-C6烷基；

[27]如上述[25]之化合物，其中，R5為可視需要經取代之C1-C6烷基或可視需要經取代之環狀基；

[28]下列化合物或其鹽類：

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-

酮；

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-{4'-[(3-丁基-1-第二-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-{4'-[(3-丁基-5-側氧基-1-苯基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-[4'-({3-丁基-1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-[4'-({3-丁基-1-[2-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；或

3-(4'-{[3-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

[29]一種如上述[1]之化合物之前驅藥物；

[30]一種藥劑，包括如上述[1]之化合物或其前驅藥物作為活性成分；

[31]如上述[30]之藥劑，其具有血管收縮素 II 受器抑制活性及/或過氧化體增殖劑活化受器促效活性；

[32]如上述[30]之藥劑，其為預防或治療循環性疾病、代謝性疾病及/或中樞神經系統疾病之藥劑；

[33]如上述[30]之藥劑，其為預防或治療高血壓、心臟疾病、動脈硬化、腎臟疾病、腦溢血、高脂血症、肥胖、糖尿病、失智症及/或阿茲海默症之藥劑；

[34]一種在哺乳動物中抑制血管收縮素 II 受器及/或活化過氧化體增殖劑活化受器之方法，其包括投予上述[1]之化合物或其前驅藥物至該哺乳動物；

[35]一種在哺乳動物中預防或治療循環性疾病、代謝性疾病及/或中樞神經系統疾病之方法，其包括投予上述[1]之化合物或其前驅藥物至該哺乳動物；

[36]一種在哺乳動物中預防或治療高血壓、心臟疾病、動脈硬化、腎臟疾病、腦溢血、高脂血症、肥胖、糖尿病、失智症及/或阿茲海默症之方法，其包括投予上述[1]之化合物或其前驅藥物至該哺乳動物；

[37]上述[1]之化合物或其前驅藥物用於製備藥劑之用途，該藥劑具有血管收縮素 II 受器抑制活性及/或過氧化體增殖劑活化受器促效活性；

[38]上述[1]之化合物或其前驅藥物用於製備藥劑之用途，該藥劑係用於預防或治療循環性疾病、代謝性疾病及/或中

樞神經系統疾病；

[39]上述[1]之化合物或其前驅藥物用於製備藥劑之用途，該藥劑係用於預防或治療高血壓、心臟疾病、動脈硬化、腎臟疾病、腦溢血、高脂血症、肥胖、糖尿病、失智症及/或阿茲海默症；等。

### 【實施方式】

於本說明書中所使用之各符號之定義詳述如下。

於本說明書中，“鹵素”為氟、氯、溴或碘。

於本說明書中，“C1-C6 烷基”為例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三-戊基、己基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 等。

於本說明書中，“C2-C6 烯基”為例如，乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁-3-烯-1-基、戊-4-烯-1-基、己-5-烯-1-基、2-甲基丙基-1-烯-1-基等。

於本說明書中，“C2-C6 炔基”為例如，乙炔基、丙-2-炔-1-基、丁-3-炔-1-基、戊-4-炔-1-基、己-5-炔-1-基等。

於本說明書中，“C3-C6 環烷基”為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

於本說明書中，“C6-C14 芳基”為例如，苯基、萘基(如1-萘基、2-萘基)、蒽基、菲基等，較佳為苯基或萘基，更加為苯基。

於本說明書中，“C7-C16 芳烷基”為例如，苯甲基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、萘基甲基(1-萘基甲基、2-萘基甲

基)、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷氧基”為例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三-戊氧基、己氧基、 $-OCH(CH_2CH_3)_2$  等。

於本說明書中，“視需要經鹵化的 C1-C6 烷基”為上述“C1-C6 烷基”可視需要經 1 至 5 個上述“鹵素”取代。例如，可提及甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三-丁基、異丁基、三氟甲基等。

於本說明書中，“視需要經鹵化的 C1-C6 烷氧基”為上述“C1-C6 烷氧基”可視需要經 1 至 5 個上述“鹵素”取代。例如，可提及甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第三-丁氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基等。

於本說明書中，除非另有指明，“雜環基”係為，例如，4-至 14-員(較佳為 5-至 10-員)(單環、雙環或三環)雜環基，較佳為 (i) 5-至 14-員(較佳為 5-至 10-員)芳族雜環基、(ii) 4-至 10-員(較佳為 5-至 10-員)非芳族雜環基，其各者係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子等。

“芳族雜環基”為例如，單環芳族雜環基例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咕基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、

噻吡基(pyridazinyl)、嘧啶基、吡吡基、三吡基等；或芳族稠合雜環基例如苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、異吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、苯并[d]異噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹啉基、喹噁啉基、酞嗪基(phthalazinyl)、萘啶基(naphthyridinyl)、嘧啶基、喋啶基、呋唑基、 $\alpha$ -呋啉基、 $\beta$ -呋啉基、 $\gamma$ -呋啉基、吡啶基、吩噁嗪基(phenoxazinyl)、吩噻嗪基(phenothiazinyl)、吩嗪基(phenazinyl)、啡噁噻基(phenoxathiinyl)、噻蒾基(thianthrenyl)、菲啶基(phenanthridinyl)、菲囉啉基(phenanthrolinyl)、吲嗪基(indolizinyl)、吡咯并[1,2-b]噻吡基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]噻吡基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、1,2,4-三唑并[4,3-b]噻吡基等。

“非芳族雜環基”為例如，單環非芳族雜環基例如氮雜環丁基(azetidiny)、氧雜環丁烷基(oxetanyl)、硫雜環丁基(thietanyl)、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基(thiolanyl)、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、四氫吡喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、哌嗪基等；或非芳族稠合雜環基例如異二氫苯并吡喃基(isochromanly)、二氫苯并吡喃基、異苯并吡喃基、苯并吡喃基(2H-苯并吡喃基、4H-苯并吡喃基)、1,2,3,4-四氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯

并二氧雜環戊烯基等。

於本說明書中，“C2-C6 烯氧基”為例如，乙烯基氧基、烯丙氧基、丙烯氧基、異丙烯氧基、丁-3-烯-1-基氧基、戊-4-烯-1-基氧基、己-5-烯-1-基氧基等。

於本說明書中，“C2-C6 炔氧基”為例如，乙炔基氧基、丙-2-炔-1-基氧基、丁-3-炔-1-基氧基、戊-4-炔-1-基氧基、己-5-炔-1-基氧基、1-甲基丁-3-炔-1-基氧基等。

於本說明書中，“C3-C6 環烷基氧基”為環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基或環己氧基。

於本說明書中，“C3-C10 環烷基氧基”為環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基、環辛氧基等。

於本說明書中，“C6-C14 芳基氧基”為例如，苯氧基、1-萘基氧基、2-萘基氧基等。

於本說明書中，“C7-C16 芳烷氧基”為例如，苯甲基氧基、苯乙基氧基等。

於本說明書中，“雜環基-氧基”為例如，雜環基-氧基，式中雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。“雜環基-氧基”之較佳實例包括四氫呋喃基氧基(如四氫呋喃-3-基氧基)、四氫吡喃基氧基(如四氫吡喃-4-基氧基)、哌啶基氧基(如哌啶-4-基氧基)等。

於本說明書中，“雜環基-C1-C6 烷氧基”為例如，雜環基-(C1-C6)烷氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或

非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。“雜環基-C1-C6 烷氧基”之較佳實例包括四氫呋喃基甲氧基(如四氫呋喃-3-基甲氧基)、四氫吡喃基甲氧基(如四氫吡喃-4-基甲氧基)、哌啶基甲氧基(如哌啶-4-基甲氧基)等。

於本說明書中，“C1-C6 烷基胺基”為例如，經上述“C1-C6 烷基”單取代之胺基。例如可提及，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、異丁基胺基、第二-丁基胺基、第三-丁基胺基、戊基胺基、異戊基胺基、新戊基胺基、第三-戊基胺基、己基胺基等。

於本說明書中，“二(C1-C6)烷基胺基”為例如，經上述“C1-C6 烷基”二取代之胺基。例如可提及，二甲胺基、二乙基胺基、N-乙基-N-甲基胺基等。

於本說明書中，“C6-C14 芳基胺基”為例如，經上述“C6-C14 芳基”單取代之胺基。例如可提及，苯基胺基、1-萘基胺基、2-萘基胺基等。

於本說明書中，“二(C6-C14)芳基胺基”為例如，經上述“C6-C14 芳基”二取代之胺基。例如可提及，二苯基胺基、二萘基胺基等。

於本說明書中，“C7-C16 芳烷基胺基”為例如，經上述“C7-C16 芳烷基”單取代之胺基。例如可提及，苯甲基胺基、苯基乙基胺基等。

於本說明書中，“二(C7-C16)芳烷基胺基”為例如，經

上述“C7-C16 芳烷基”二取代之胺基。例如可提及，二苯甲基胺基、二苯基乙基胺基等。

於本說明書中，“N-(C1-C6)烷基-N-(C6-C14)芳基胺基”為例如，經上述“C1-C6 烷基”及上述“C6-C14 芳基”取代之胺基。例如可提及，N-甲基-N-苯基胺基、N-乙基-N-苯基胺基等。

於本說明書中，“N-(C1-C6)烷基-N-(C7-C16)芳烷基胺基”為例如，經上述“C1-C6 烷基”及上述“C7-C16 芳烷基”取代之胺基。例如可提及，N-甲基-N-苯甲基胺基、N-乙基-N-苯甲基胺基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷基-羰基胺基”為例如，乙醯基胺基、丙醯基胺基、丁醯基胺基、2-甲基丙醯基胺基、戊醯基胺基、3-甲基丁醯基胺基、2,2-二甲基丙醯基胺基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷基硫基”為例如，甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、異丙基硫基、丁基硫基、第二-丁基硫基、第三-丁基硫基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷基亞磺醯基”為例如，甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、丁基亞磺醯基、第二-丁基亞磺醯基、第三-丁基亞磺醯基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷基磺醯基”為例如，甲基磺醯基、乙基磺醯基、丙基磺醯基、異丙基磺醯基、丁基磺醯基、第二-丁基磺醯基、第三-丁基磺醯基等。

於本說明書中，“視需要經酯化的羧基”為例如，羧基、C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三-丁氧基羰基等)、C6-C14 芳基氧基-羰基(如苯氧基羰基等)、C7-C16 芳烷基氧基-羰基(如苯甲基氧基羰基、苯基乙基氧基羰基等)等。

於本說明書中，“C1-C6 烷基-羰基”為例如，乙醯基、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基、戊醯基、3-甲基丁醯基、2,2-二甲基丙醯基等。

於本說明書中，“C3-C10 環烷基-羰基”為例如，環戊基羰基、環己基羰基、金剛烷基羰基等。

於本說明書中，“C6-C14 芳基-羰基”為例如，苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等。

於本說明書中，“C7-C16 芳烷基-羰基”為例如，苯基乙醯基、3-苯基丙醯基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷氧基-羰基”為例如，甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、第三-丁氧基羰基等。

於本說明書中，“C6-C14 芳基氧基-羰基”為例如，苯氧基羰基、1-萘基氧基羰基、2-萘基氧基羰基等。

於本說明書中，“C7-C16 芳烷基氧基-羰基”為例如，苯甲基氧基羰基、苯基乙基氧基羰基等。

於本說明書中，“雜環基-羰基”為例如，雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子。“雜環基-羰基”

之較佳實施例包括 1-吡咯烷基羰基、N-哌啶基羰基、1-哌嗪基羰基、N-嗎啉基羰基、N-硫代嗎啉基羰基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷基-胺基甲醯基”為例如，胺基甲醯基經上述“C1-C6 烷基”單取代。例如可提及，甲基胺基甲醯基、乙基胺基甲醯基等。

於本說明書中，“二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基”為例如，胺基甲醯基經上述“C1-C6 烷基”二取代。例如可提及，二甲基胺基甲醯基、二乙基胺基甲醯基、N-乙基-N-甲基胺基甲醯基等。

於本說明書中，“C6-C14 芳基-胺基甲醯基”為例如，胺基甲醯基經上述“C6-C14 芳基”單取代。例如可提及，苯基胺基甲醯基、1-萘基胺基甲醯基、2-萘基胺基甲醯基等。

於本說明書中，“二(C6-C14)芳基-胺基甲醯基”為例如，胺基甲醯基經上述“C6-C14 芳基”二取代。例如可提及，二苯基胺基甲醯基、二萘基胺基甲醯基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷基胺磺醯基”為例如，胺磺醯基經上述“C1-C6 烷基”單取代。例如可提及，甲基胺磺醯基、乙基胺磺醯基等。

於本說明書中，“二(C1-C6)烷基胺磺醯基”為例如，胺磺醯基經上述“C1-C6 烷基”二取代。例如可提及，二甲基胺磺醯基、二乙基胺磺醯基、N-乙基-N-甲基胺磺醯基等。

於本說明書中，“C6-C14 芳基胺磺醯基”為例如，胺磺醯基經上述“C6-C14 芳基”單取代。例如可提及，苯基胺磺醯基、1-萘基胺磺醯基、2-萘基胺磺醯基等。

於本說明書中，“二(C6-C14)芳基胺磺醯基”為例如，胺磺醯基經上述“C6-C14 芳基”二取代。例如可提及，二苯基胺磺醯基、二萘基胺磺醯基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷氧基亞胺基”為例如，甲氧基亞胺基、乙氧基亞胺基、丙氧基亞胺基、異丙氧基亞胺基、丁氧基亞胺基、異丁氧基亞胺基、第二-丁氧基亞胺基、第三-丁氧基亞胺基、戊氧基亞胺基、己氧基亞胺基等。

於本說明書中，“羥基-C1-C6 烷基”為例如，羥基甲基、2-羥基乙基、1-羥基乙基、3-羥基丙基、1-羥基-1-甲基乙基等。

於本說明書中，“C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基”為例如，甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、乙氧基甲基、2-乙氧基乙基等。

於本說明書中，“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”、“可視需要經取代之 C2-C6 烯基”、“可視需要經取代之 C2-C6 炔基”、“可視需要經取代之 C1-C6 烷氧基”或“可視需要經取代之 C1-C6 烷硫基”為例如，“C1-C6 烷基”、“C2-C6 烯基”、“C2-C6 炔基”、“C1-C6 烷氧基”或“C1-C6 烷硫基”，其等各自可視需要經 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

- (1) 鹵素，
- (2) 羥基，
- (3) 胺基，
- (4) 硝基，

- (5) 氰基，
- (6) 視需要經鹵化的 C1-C6 烷氧基，
- (7) C3-C6 環烷基氧基，
- (8) C6-C14 芳基氧基，
- (9) C7-C16 芳烷氧基，
- (10) C1-C6 烷基胺基，
- (11) 二(C1-C6)烷基胺基，
- (12) C6-C14 芳基胺基，
- (13) 二(C6-C14)芳基胺基，
- (14) C7-C16 芳烷基胺基，
- (15) 二(C7-C16)芳烷基胺基，
- (16) N-(C1-C6)烷基-N-(C6-C14)芳基胺基，
- (17) N-(C1-C6)烷基-N-(C7-C16)芳烷基胺基，
- (18) C1-C6 烷基-羰基胺基，
- (19) C1-C6 烷硫基，
- (20) C1-C6 烷基亞磺醯基，
- (21) C1-C6 烷基磺醯基，
- (22) 視需要經酯化之羧基，
- (23) C1-C6 烷基-羰基，
- (24) C3-C10 環烷基-羰基，
- (25) 視需要經取代之 C6-C14 芳基-羰基，
- (26) C7-C16 芳烷基-羰基，
- (27) 雜環基-羰基，
- (28) 胺基甲醯基，

- (29) 硫代胺基甲醯基 (thiocarbamoyl) ,
- (30) C1-C6 烷基-胺基甲醯基 ,
- (31) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基 ,
- (32) C6-C14 芳基-胺基甲醯基 ,
- (33) 二(C6-C14)芳基-胺基甲醯基 ,
- (34) 胺磺醯基 ,
- (35) C1-C6 烷基胺磺醯基 ,
- (36) 二(C1-C6)烷基胺磺醯基 ,
- (37) C6-C14 芳基胺磺醯基 ,
- (38) 二(C6-C14)芳基胺磺醯基 ,
- (39) 視需要經取代之環狀基 ,
- (40) C1-C6 烷氧基亞胺基 ,

等。此處，“可視需要經取代之環狀基”包含，例如，該等與下述針對 R5 之“可視需要經取代之環狀基”類似者。

於本說明書中，“可視需要經取代之 C6-C14 芳基-羰基”之“C6-C14 芳基-羰基”在可取代位置可視需要具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。此類取代基之實例包括鹵素、羥基、視需要經鹵化的 C1-C6 烷基、視需要經鹵化的 C1-C6 烷氧基、胺基、C1-C6 烷基胺基、二(C1-C6)烷基胺基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 烷基磺醯基、羧基、C1-C6 烷氧基-羰基、C1-C6 烷基-羰基等。

於本說明書中，“可視需要經取代之 C1-C6 烷基胺基”為例如，胺基經上述“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”單取代。

於本說明書中，“可視需要經取代之二(C1-C6)烷基胺基”為例如，胺基經上述“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”二取代。

在上述化學式中，R5 為氫、可視需要經取代之 C1-C6 烷基、可視需要經取代之 C2-C6 烯基、可視需要經取代之環狀基、下式所示之基： $-\text{CO}-\text{R8}$ (式中，R8 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基)、或下式所示之基： $-\text{O}-\text{R8}'$ (式中，R8' 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基)。

較佳為 R5 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基，更佳為可視需要經取代之環狀基。

R5 中“可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”為例如，環狀烴基或雜環基。

“環狀烴基”為例如，由 3 至 14 個碳原子構成之脂環烴基、由 6 至 14 個碳原子構成之芳族烴基等。

“脂環烴基”為例如，C3-C6 環烷基(如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等)、C3-C6 環烯基(如環戊烯基、環己烯基等)、C5-C14 環二烯基(如 2,4-環戊二烯基、1,3-環己二烯基等)、茛滿基(indanyl)、金剛烷基等。

“芳族烴基”為例如，C6-C14 芳基(如苯基、萘基、蔥基、菲基等)等。

“雜環基”為例如，4-至 14-員(較佳為 5-至 10-員)(單環、雙環或三環)雜環基，較佳為(i) 5-至 14-員(較佳為 5-至 10-員)芳族雜環基或(ii) 4-至 10-員(較佳為 5-至 10-員)

非芳族雜環基，其等各自係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子等。

“芳族雜環基”為例如，單環芳族雜環基例如呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、呋咕基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、吡啶基、噻吡基、嘧啶基、吡嗪基、三吡基等；或芳族稠合雜環基例如苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、吲哚基、異吲哚基、1H-吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、苯并[d]異噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、酞嗪基、萘啶基、喋呤基、喋啶基、卞唑基、 $\alpha$ -卞啉基、 $\beta$ -卞啉基、 $\gamma$ -卞啉基、吡啶基、吩噁嗪基、吩噻嗪基、吩嗪基、啡噁噻基、噻蔥基、菲啶基、菲囉啉基、吲嗪基、吡咯并[1,2-b]噻吡基、吡咯并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基、咪唑并[1,2-a]噻吡基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基、1,2,4-三唑并[4,3-b]噻吡基等。

“非芳族雜環基”為例如，單環非芳族雜環基例如環氧乙烷基(oxiranyl)、氮雜環丁基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、四氫吡喃基、嗎

啉基、硫代嗎啉基、哌嗪基等；或非芳族稠合雜環基例如異二氫苯并吡喃基、二氫苯并吡喃基、異苯并吡喃基、苯并吡喃基(2H-苯并吡喃基、4H-苯并吡喃基)、1,2,3,4-四氫異喹啉基、1,2,3,4-四氫喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基等。

R5 中”可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”較佳為 C3-C6 環烷基、C3-C6 環烯基、茛滿基、C6-C14 芳基、雜環基等，更佳為 C6-C14 芳基或雜環基。

R5 中”可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”在可取代位置可視需要具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。該等取代基包括，例如，

- (1) 鹵素，
- (2) 側氧基，
- (3) 羥基，
- (4) 胺基，
- (5) 硝基，
- (6) 氰基，
- (7) C1-C6 烷基，
- (8) C2-C6 烯基，
- (9) C2-C6 炔基，
- (10) C3-C6 環烷基，
- (11) C6-C14 芳基，
- (12) C7-C16 芳烷基，
- (13) 雜環基，

- (14) C1-C6 烷氧基，
- (15) C2-C6 烯氧基，
- (16) C2-C6 炔氧基，
- (17) 可視需要經取代之 C3-C10 環烷基氧基(較佳為 C3-C10 環烷基氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、側氧基、羥基、C1-C6 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C1-C6 烷氧基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基)，
- (18) C6-C14 芳基氧基，
- (19) C7-C16 芳烷氧基，
- (20) 可視需要經取代之雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代)，
- (21) 雜環基-C1-C6 烷氧基，
- (22) C1-C6 烷基胺基，
- (23) 二(C1-C6)烷基胺基，
- (24) C6-C14 芳基胺基，
- (25) 二(C6-C14)芳基胺基，
- (26) C7-C16 芳烷基胺基，
- (27) 二(C7-C16)芳烷基胺基，
- (28) N-(C1-C6)烷基-N-(C6-C14)芳基胺基，
- (29) N-(C1-C6)烷基-N-(C7-C16)芳烷基胺基，
- (30) C1-C6 烷基-羰基胺基，
- (31) C1-C6 烷硫基，
- (32) C1-C6 烷基亞磺醯基，

- (33) C1-C6 烷基磺醯基，
  - (34) 視需要經酯化之羧基，
  - (35) C1-C6 烷基-羰基，
  - (36) C3-C6 環烷基-羰基，
  - (37) C6-C14 芳基-羰基，
  - (38) C7-C16 芳烷基-羰基，
  - (39) 雜環基-羰基，
  - (40) 胺基甲醯基，
  - (41) 硫代胺基甲醯基，
  - (42) C1-C6 烷基-胺基甲醯基，
  - (43) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基，
  - (44) C6-C14 芳基-胺基甲醯基，
  - (45) 二(C6-C14)芳基-胺基甲醯基，
  - (46) 胺磺醯基，
  - (47) C1-C6 烷基胺磺醯基，
  - (48) 二(C1-C6)烷基胺磺醯基，
  - (49) C6-C14 芳基胺磺醯基，
  - (50) 二(C6-C14)芳基胺磺醯基，
- 等。此處，“C1-C6 烷基”、“C2-C6 烯基”及“C2-C6 炔基”其各自可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C1-C6 烷基胺基、二(C1-C6)烷基胺基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷基-羰基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基。另外，“C1-C6 烷氧基”可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之

取代基取代：C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C1-C6 烷基胺基、二(C1-C6)烷基胺基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷基-羰基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基。

對於 R5 之“可視需要經取代之環狀基”，較佳為環狀基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

- (1) C1-C6 烷基，
- (2) C2-C6 烯基，
- (3) C3-C6 環烷基，
- (4) 側氧基，
- (5) 羥基，
- (6) 胺基，
- (7) C1-C6 烷氧基，
- (8) C2-C6 烯氧基，
- (9) C2-C6 炔氧基，
- (10) 可視需要經取代之 C3-C10 環烷基氧基(較佳為 C3-C10 環烷基氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、側氧基、羥基、C1-C6 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C1-C6 烷氧基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基)、
- (11) C6-C14 芳基氧基，
- (12) 可視需要經取代之雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代)，
- (13) 雜環基-C1-C6 烷氧基，

- (14) C1-C6 烷基胺基，
- (15) 二(C1-C6)烷基胺基，
- (16) C1-C6 烷基-羰基胺基，
- (17) C1-C6 烷硫基，
- (18) C1-C6 烷基亞磺醯基，
- (19) C1-C6 烷基磺醯基，
- (20) C1-C6 烷氧基-羰基，
- (21) C1-C6 烷基-羰基，
- (22) C1-C6 烷基-胺基甲醯基，
- (23) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基，
- (24) 雜環基，
- (25) 鹵素

(式中，“C1-C6 烷基”及“C2-C6 烯基”其各自可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C1-C6 烷基胺基、二(C1-C6) 烷基胺基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷基-羰基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基，及“C1-C6 烷氧基”可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C1-C6 烷基胺基、二(C1-C6)烷基胺基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷基-羰基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基)等。

對於 R5 之“可視需要經取代之環狀基”，更佳為

- (1) C3-C6 環烷基(如環丙基等)，
- (2) C3-C6 環烯基(如環己烯基等)，

- (3) 節滿基，其可視需要經側氧基或羥基取代，
- (4) C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基(如苯基、萘基等，較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：
- (i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
  - (ii) 羥基；
  - (iii) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基及 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-羰基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
  - (iv) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基(如乙烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；
  - (v) C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基(如環丙基等)；
  - (vi) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基-羰基及胺基甲醯基；
  - (vii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯氧基(如乙烯基氧基等)；
  - (viii) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔氧基(如 1-甲基丁-3-炔-1-基氧基等)；
  - (ix) C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 環烷基氧基(如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、側氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、羥基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基及 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

- (x) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等)；
- (xi) 雜環基-氧基(較佳為，雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、哌啶基氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代；
- (xii) 雜環基-C1-C6 烷氧基(較佳為，雜環基-C1-C6 烷氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基甲氧基等)；
- (xiii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
- (xiv) C1-C6 烷基-磺基(如甲基磺基、異丙基磺基等)；
- (xv) C1-C6 烷基亞磺基(如甲基亞磺基、異丙基亞磺基等)；
- (xvi) C1-C6 烷基磺基(如甲基磺基、異丙基磺基等)；
- (xvii) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；
- (xviii) C1-C6 烷基-胺基甲磺基(如甲基胺基甲磺基等)；
- (xix) 二(C1-C6)烷基-胺基甲磺基(如二甲基胺基甲磺基等)；
- (xx) 雜環基(較佳為，5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基

等), 等;

(5) 雜環基(較佳為, 5-或 6-員雜環基, 其係除碳原子外, 另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子; 或稠合雜環基, 式中, 上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如呋喃基、噻吩基、異噁唑基、吡唑基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、四氫吡喃基、吲哚基等), 其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代:

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等);

(ii) 側氧基;

(iii) 羥基;

(iv) 胺基;

(v) C1-C6 烷基, 其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: 鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等);

(vi) C1-C6 烷氧基, 其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: 鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基(如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、新戊氧基、三氟甲氧基等);

(vii) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基, 式中, 雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環, 其係除碳原子外, 另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基氧基等);

- (viii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；  
(ix) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)  
等。

R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”之“C1-C6 烷基”、或“可視需要經取代之 C2-C6 烯基”之“C2-C6 烯基”視需要在可取代位置具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。該等取代基包括，例如，

- (1) 鹵素，
- (2) 羥基，
- (3) 胺基，
- (4) 硝基，
- (5) 氰基，
- (6) 視需要經鹵化的 C1-C6 烷氧基，
- (7) C3-C6 環烷氧基，
- (8) C6-C14 芳基氧基，
- (9) C7-C16 芳烷氧基，
- (10) C1-C6 烷基胺基，
- (11) 二(C1-C6)烷基胺基，
- (12) C6-C14 芳基胺基，
- (13) 二(C6-C14)芳基胺基，
- (14) C7-C16 芳烷基胺基，
- (15) 二(C7-C16)芳烷基胺基，
- (16) N-(C1-C6)烷基-N-(C6-C14)芳基胺基，
- (17) N-(C1-C6)烷基-N-(C7-C16)芳烷基胺基，

- (18) C1-C6 烷基-羰基胺基，
  - (19) C1-C6 烷硫基，
  - (20) C1-C6 烷基亞磺醯基，
  - (21) C1-C6 烷基磺醯基，
  - (22) 視需要經酯化之羧基，
  - (23) C1-C6 烷基-羰基，
  - (24) C3-C10 環烷基-羰基，
  - (25) 可視需要經取代之 C6-C14 芳基-羰基，
  - (26) C7-C16 芳烷基-羰基，
  - (27) 雜環基-羰基，
  - (28) 胺基甲醯基，
  - (29) 硫代胺基甲醯基，
  - (30) C1-C6 烷基-胺基甲醯基，
  - (31) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基，
  - (32) C6-C14 芳基-胺基甲醯基，
  - (33) 二(C6-C14)芳基-胺基甲醯基，
  - (34) 胺磺醯基，
  - (35) C1-C6 烷基胺磺醯基，
  - (36) 二(C1-C6)烷基胺磺醯基，
  - (37) C6-C14 芳基胺磺醯基，
  - (38) 二(C6-C14)芳基胺磺醯基，
  - (39) 可視需要經取代之環狀基，
  - (40) C1-C6 烷氧基亞胺基，
- 等。

對於 R5 之上述“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”或“可視需要經取代之 C2-C6 烯基”，作為取代基之“可視需要經取代之 C6-C14 芳基-羰基”較佳為 C6-C14 芳基-羰基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基。

對於 R5 之上述“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”或“可視需要經取代之 C2-C6 烯基”，作為取代基之“可視需要經取代之環狀基”實例包含與上述 R5 之“可視需要經取代之環狀基”類似者。

“可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”較佳為 C3-C6 環烷基、金剛烷基、C6-C14 芳基、雜環基等。

“可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”視需要於可取代位置具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個之取代基。該等取代基之實例較佳包括

- (1) 鹵素，
- (2) 羥基，
- (3) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基，
- (4) C6-C14 芳基，
- (5) C7-C16 芳烷基，
- (6) 雜環基，
- (7) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基，
- (8) C1-C6 烷基磺醯基，

- (9) 羧基，
  - (10) C1-C6 烷氧基-羰基，
  - (11) C1-C6 烷基-羰基，
  - (12) 雜環基-羰基，
- 等。

對於 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”，較佳為 C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：羥基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷基胺基、羧基、C1-C6 烷氧基-羰基、C1-C6 烷基-羰基、C3-C10 環烷基-羰基、可視需要經取代之 C6-C14 芳基-羰基、雜環基-羰基、C1-C6 烷基-胺基甲醯基、鹵素、可視需要經取代之環狀基及 C1-C6 烷氧基亞胺基。

對於 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”，更佳為 C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

- (1) 羥基，
- (2) C1-C6 烷氧基，
- (3) C1-C6 烷基胺基，
- (4) 羧基，
- (5) C1-C6 烷氧基-羰基(如乙氧基羰基等)，
- (6) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，
- (7) C3-C10 環烷基-羰基(如環己基羰基、金剛烷基羰基等)，
- (8) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及

C1-C6 烷氧基，

(9) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等)，

(10) 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子，例如，N-嗎啉基羰基等)，

(11) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等)，

(12) 金剛烷基，

(13) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等)；羧基；C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)；C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，

(14) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧

原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，

(15) C1-C6 烷氧基亞胺基(如異丙氧基亞胺基)，等。

對於 R5 之“可視需要經取代之 C2-C6 烯基”，較佳為 C2-C6 烯基(如乙烯基、烯丙基、丙烯基、異丙烯基、丁-3-烯-1-基、戊-4-烯-1-基、己-5-烯-1-基、2-甲基丙-1-烯-1-基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之

取代基取代：羥基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷基胺基、羧基、C1-C6 烷氧基-羰基、C1-C6 烷基-羰基、C3-C10 環烷基-羰基、可視需要經取代之 C6-C14 芳基-羰基、雜環基-羰基、C1-C6 烷基-胺基甲醯基、鹵素、可視需要經取代之環狀基及 C1-C6 烷氧基亞胺基。

R8 或 R8'之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”之實例包含上述與 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”類似者。

R8 或 R8'之“可視需要經取代之環狀基”之實例包含上述與 R5 之“可視需要經取代之環狀基”類似者。

R8 及 R8'較佳為可視需要經取代之環狀基。

對於 R8 或 R8'之“可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”，較佳為 C6-C14 芳基、雜環基等。

R8 或 R8'之“可視需要經取代之環狀基”之“環狀基”視需要在可取代位置具有 1 至 5，較佳為 1 至 3 個取代基。此類取代基之實例包括

- (1) 鹵素，
- (2) 羥基，
- (3) 胺基，
- (4) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基，
- (5) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基，
- (6) C1-C6 烷基胺基，
- (7) 二(C1-C6)烷基胺基，

- (8) C1-C6 烷硫基，
  - (9) C1-C6 烷基磺醯基，
  - (10) 羧基，
  - (11) C1-C6 烷氧基-羰基，
  - (12) C1-C6 烷基-羰基
- 等。

R8 之“可視需要經取代之環狀基”的實例較佳包括

- (1) C6-C14 芳基(如苯基)，
  - (2) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基，較佳為，嗎啉基)，
- 等。

式：-CO-R8 所示之基的實例較佳包括：

- (1) C6-C14 芳基(如苯基)-羰基，
- (2) 雜環基-羰基(雜環基-羰基之雜環基部分較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環

縮合(如噻吩基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基))，  
等。

R8 之“可視需要經取代之環狀基”的實例較佳包括

(1) C6-C14 芳基(如苯基)，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者之取代基：鹵素；C1-C6 烷基；及可視需要經羥基取代之 C1-C6 烷氧基，

(2) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合(如噻吩基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基))，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基等取代。

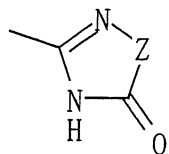
式：-O-R8'所示之基的實例較佳包括：

(1) C6-C14 芳基(如苯基)-氧基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者之取代基：鹵素；C1-C6 烷基；可視需要經

羥基取代之 C1-C6 烷氧基，

(2) 雜環基-氧基(較佳為，雜環基-氧基之雜環基部分係為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合(如噻吩基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基))，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代等。

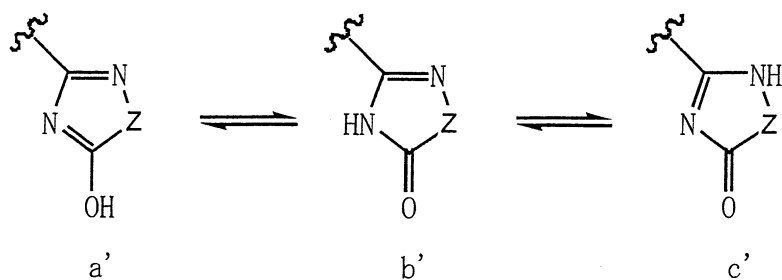
R6 係為下式所示之單環雜環基：



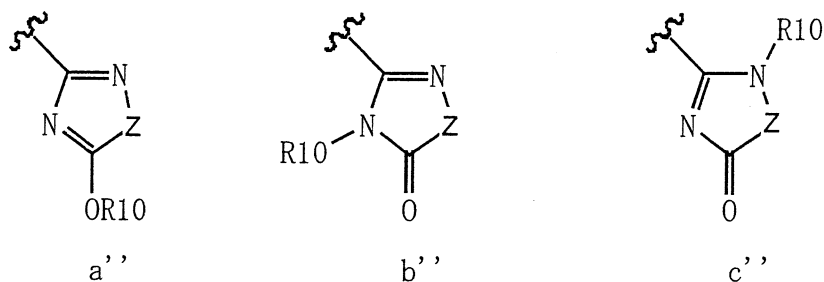
式中，Z 為 O 或 S(O)<sub>n</sub>(n 為 0 至 2 之整數)。Z 較佳為 O 或 S。

R6 之可取代位置可為鄰位、對位及間位之任一者，較佳為鄰位位置。

R6 之單環雜環基包含下列 a'、b'與 c'三種互變異構物。



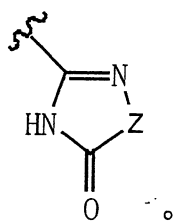
如下所示，上述雜環基(R6)可視需要經 R10 基團取代。



對於上述 R10 基團，可提及式  $-\text{CH}(\text{R11})-\text{OCOR12}$  所示之基[式中，R11 為氫、具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基(如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、新戊基等)、具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烯基或具有 3 至 8 個碳原子之環烷基(如環戊基、環己基、環庚基等)；且 R12 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基(如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、異戊基、新戊基等)、具有 2 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烯基、具有 3 至 8 個碳原子之環烷基(如環戊基、環己基、環庚基等)、經具有 3 至 8 個碳原子的環烷基(如環戊基、環己基、環庚基等)或可視需要經取代之具有 6 至 14 個碳原子之芳基(例如苯基(如苯甲基、對氯苯甲基、苯乙基、環戊基甲基、環己基甲基等))所取代之具有 1 至 3 個碳原子的烷基、經具有 3 至 8 個碳原子的環烷基或可視需要經

取代之具有 6 至 14 個碳原子之芳基(例如苯基(如彼等具有例如乙烯基、丙烯基、烯丙基、異丙烯基等之烯基部分者(如肉桂基(cinnamyl)等)))所取代之具有 2 或 3 個碳原子的烯基、可視需要經取代之具有 6 至 14 個碳原子之芳基(例如苯基(如苯基、對甲苯基、萘基等))、具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基等)、具有 2 至 8 個碳原子之直鏈或分支鏈烯氧基(如烯丙基氧基、異丁烯基氧基等)、具有 3 至 8 個碳原子之環烷氧基(如環戊氧基、環己氧基、環庚氧基等)、經具有 3 至 8 個碳原子的環烷基(如環戊基、環己基、環庚基等)或可視需要經取代之具有 6 至 14 個碳原子之芳基(例如苯基(如彼等具有例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基等之烷氧基部分者(如苯甲基氧基、苯基乙基氧基、環戊基甲基氧基、環己基甲基氧基等)))所取代之具有 1 至 3 個碳原子的烷氧基、經具有 3 至 8 個碳原子的環烷基(如環戊基、環己基、環庚基等)或可視需要經取代之具有 6 至 14 個碳原子之芳基(例如苯基(如彼等具有例如乙烯基氧基、丙烯基氧基、烯丙氧基、異丙烯基氧基等之烯氧基部分者(如肉桂氧基等)))所取代之具有 2 或 3 個碳原子的烯氧基、或可視需要經取代之具有 6 至 14 個碳原子之芳基氧基(例如苯氧基(如苯氧基、對硝基苯氧基、萘氧基等))]; 可視需要經取代之烷基(如 C1-C6 烷基); 或醯基(如 C2-C5 烷醯基、可視需要經取代之苯甲醯基等); 等。

取代基 R10 之實例包含甲基、乙基、丙基、第三-丁基、甲氧基甲基、三苯基甲基、氰基乙基、乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯氧基甲基、1-(環己氧基羰氧基)乙基、5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基甲基、乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、丁醯氧基甲基、異丁醯氧基甲基、1-(乙氧基羰氧基)乙基、1-(乙醯基氧基)乙基、1-(異丁醯基氧基)乙基、環己基羰氧基甲基、苯甲醯基氧基甲基、肉桂基、環戊基羰氧基甲基等。該等基可為任何基團，只要其係為容易生物性地或於生理條件下(如體內反應，例如生物酵素等之氧化、還原或水解等作用)、或化學性地轉化成下式所示之原雜環基(所謂的前驅藥物)的取代基即可：



另外，取代基 R6 可進一步包含除上述 R10 之基團之外的取代基。其實例包括如下列之取代基：可視需要經取代之 C1-C6 烷基(如甲基、三苯基甲基等)、鹵素(如 F、Cl、Br 等)、硝基、氰基、C1-C6 烷氧基、胺基、C1-C6 烷基胺基(如甲基胺基等)、二(C1-C6)烷基胺基(如二甲胺基等)等。

R1 為側氧基；硫酮基；或式 =N-R、=N-CO-R'、=N-CO-OR' 或 =N-SO<sub>2</sub>-R' 所示之基。

R 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基；可視需要經取代之 C3-C6 環烷基；式 -O-Ra 所示之基；或式 -N(Rb)-Rc 所示之基。

Ra 為氫、可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之 C3-C6 環烷基。

Rb 及 Rc 各自獨立為氫、可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之 C3-C6 環烷基，或 Rb 及 Rc 互相鍵結，以與其所鍵結之氮原子共同形成可視需要經取代之含氮雜環基。

R、Ra、Rb 或 Rc 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”實例包含彼等類似於 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”者。R、Ra、Rb 或 Rc 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”較佳為 C1-C6 烷基。

R、Ra、Rb 或 Rc 之“可視需要經取代之 C3-C6 環烷基”之“C3-C6 環烷基”視需要在可取代位置具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個取代基。此類取代基之實例包括該等載於 R5 之“可視需要經取代之環狀基”之取代基以作為實例者。R、Ra、Rb 或 Rc 之“可視需要經取代之 C3-C6 環烷基”較佳為 C3-C6 環烷基。

Rb 及 Rc 可互相鍵結，以與其所鍵結之氮原子共同形成可視需要經取代之含氮雜環基。“含氮雜環基”為例如，4 至 8-員(較佳為 5-至 7 員，更佳為 5-或 6-員)非芳族雜環基，其包含，除了碳原子、一個氮原子之外，並可進一步包含選自氮原子、硫原子及氧原子所組成之群之雜原子作為環構成原子。含氮雜環基較佳實例包含 1-氮雜環丁基、1-吡咯啉基、1-咪唑烷基、1-吡唑烷基、1-哌啉基、1-哌嗪基、4-嗎啉基、4-硫代嗎啉基、3-噁唑烷基、3-噁唑烷基、1-

氮雜環庚烷基、1-氮雜環辛基(1-azocanyl)、1,4-二氮雜環庚烷-1-基、1,4-氧雜氮雜環庚烷-4-基、1,4-硫雜氮雜環庚烷-4-基(1,4-thiazepan-4-yl)等。“含氮雜環基”視需要在可取代位置具有 1 或 2 個取代基。取代基之實例包括羥基、視需要經鹵化的 C1-C6 烷基、C6-C14 芳基、C7-C16 芳烷基、C1-C6 烷基-羰基、C1-C6 烷氧基-羰基等。

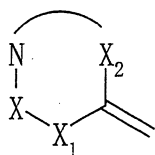
R' 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基。

R' 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”實例包含彼等類似於 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”者。R' 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”之較佳實例包含 C1-C6 烷基。

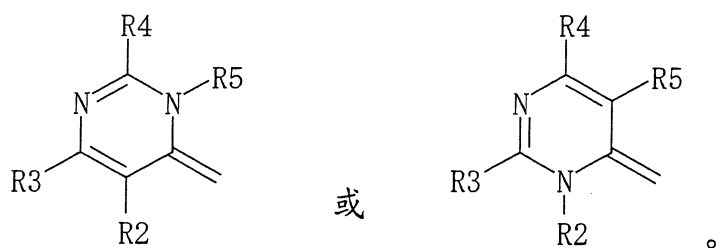
R' 之“可視需要經取代之環狀基”包含彼等類似於 R5 之“可視需要經取代之環狀基”者。R' 之“可視需要經取代之環狀基”之較佳實例包含 C6-C14 芳基。

R1 較佳為側氧基或式  $=N-SO_2-R'$  所示之基 (R' 較佳為 C1-C6 烷基或 C6-C14 芳基)，更佳為側氧基。

下式所示之基：



較佳為



Y 為可視需要經取代之 C1-C4 伸烷基或下式所示之基： $-O-W-$ 、 $-W-O-$ 、 $-N(R_d)-W-$ 或 $-W-N(R_d)-$ ，式中，W 為直接鍵或可視需要經取代之 C1-C4 伸烷基，且  $R_d$  為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之 C3-C6 環烷基。

Y 或 W 之“C1-C4 伸烷基”可為直鏈或分支鏈，例如，可提及伸甲基、伸乙基、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 等。

Y 或 W 之“C1-C4 伸烷基”視需要在可取代位置具有 1 至 3 個取代基。取代基之實例包括鹵素(如 F、Cl、Br 等)、側氧基、羥基、硝基、氰基、視需要經鹵化的 C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)、胺基、C1-C6 烷基胺基(如甲基胺基等)、二(C1-C6)烷基胺基(如二甲胺基等)、C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)等。

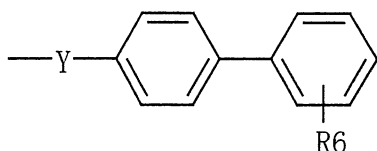
$R_d$  之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”之實例包含彼等類似於  $R_5$  之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”者。 $R_d$  之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”較佳為 C1-C6 烷基。

$R_d$  之“可視需要經取代之 C3-C6 環烷基”之實例包含彼等類似於 R、 $R_a$ 、 $R_b$  或  $R_c$  之“可視需要經取代之 C3-C6

環烷基”者。Rd 之“可視需要經取代之 C3-C6 環烷基”較佳為 C3-C6 環烷基。

Y 較佳為 C1-C4 伸烷基、更佳為伸甲基或伸乙基，且特別佳為伸甲基。

下式所示之基中：

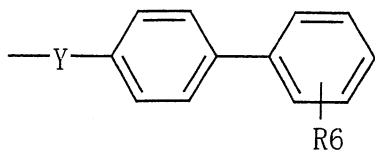


聯苯基可進一步視需要經取代。取代基之實例包括 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素(如 F、Cl、Br 等)、羥基、硝基、氰基、視需要經鹵化的 C1-C6 烷基(如甲基、乙基、三氟甲基等)、視需要經鹵化的 C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)、胺基、C1-C6 烷基胺基(如甲基胺基等)、二(C1-C6)烷基胺基(如二甲胺基等)、C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)等。

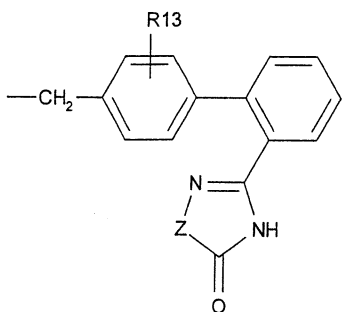
聯苯基視需要可進一步包含之取代基之較佳實例包含 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：

- (1) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
- (2) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；
- (3) C1-C6 烷基，其可視需要具有選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，等。更佳為鹵素(如 F、Cl、Br 等)，又更佳為氟。

如下式所示之 R2：



(各符號係如上述定義，且聯苯基可進一步經取代)的較佳實例係為，例如，下式所示之基：



[式中，

R13 為

(1) 氫，

(2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)，

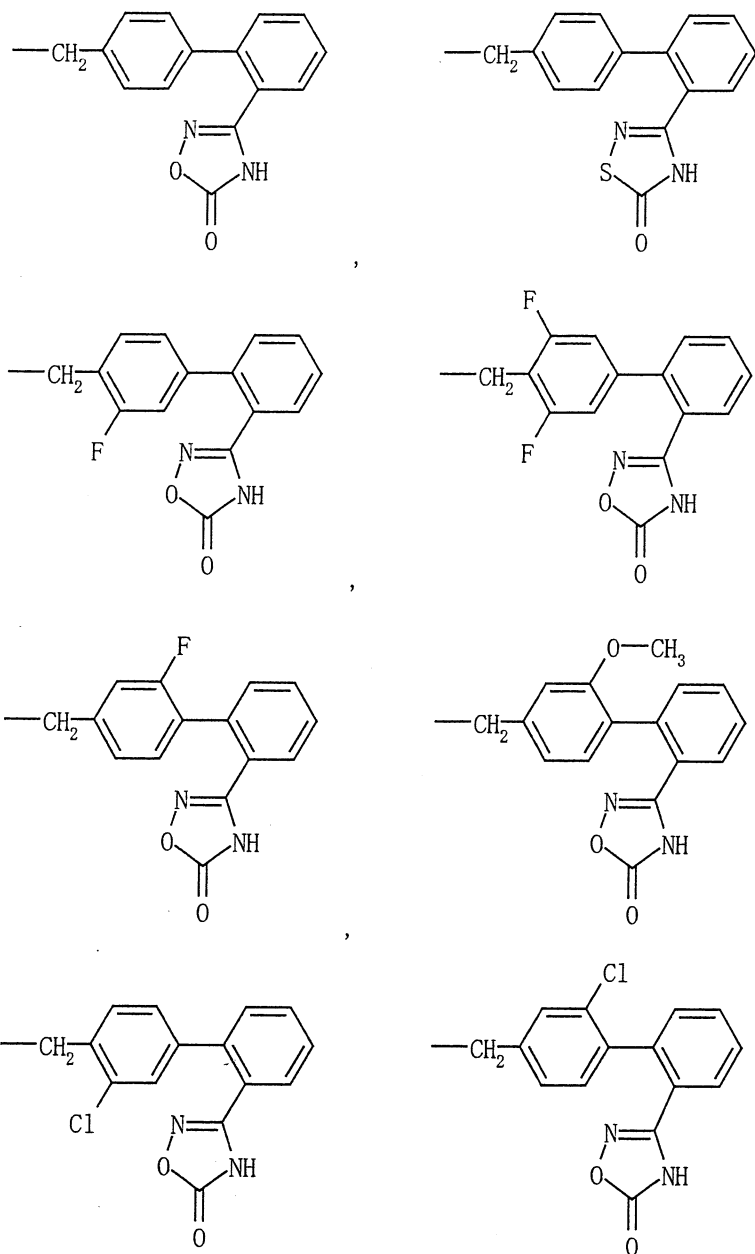
(3) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)，或

(4) C1-C6 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，

較佳為鹵素(如 F、Cl、Br 等)，

且更佳為氟；且

Z 為 O 或 S]，且特別是，



等為佳。

R3 或 R4 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”之實例包含彼等類似於 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”者。

對於 R3 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”，較佳為 C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷氧基、鹵素、羥基、側氧基及 C3-C6 環烷基；更佳為 C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代

基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；及又更佳為 C1-C6 烷基。

R4 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”較佳為 C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷氧基、羥基、鹵素、環狀羥基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)、雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子，例如，嗎啉基等)及 C1-C6 烷氧基-羰基。

R3 或 R4 之“可視需要經取代之 C3-C6 環烷基”之實例包含彼等類似於 R、Ra、Rb 或 Rc 之“可視需要經取代之 C3-C6 環烷基”者。R3 或 R4 之“可視需要經取代之 C3-C6 環烷基”較佳為 C3-C6 環烷基。

R3 或 R4“可視需要經取代之 C1-C6 烷氧基”視需要在可取代位置具有 1 至 5，較佳為 1 至 3 個取代基。取代基之實例包括彼等載為 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”之取代基者。R3 或 R4 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷氧基”較佳為 C1-C6 烷氧基。

R3 或 R4 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基胺基”之實例包括可提及，胺基經“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”單取代。“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”之實例包含彼等類似於 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”者。R3 或 R4 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基胺基”較佳為 C1-C6 烷基

胺基。

R3 或 R4 之“可視需要經取代之二(C1-C6)烷基胺基”之實例包括胺基經“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”二取代。“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”之實例包含彼等類似於 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”者。R3 或 R4 之“可視需要經取代之二(C1-C6)烷基胺基”較佳為二(C1-C6)烷基胺基。

R3 或 R4 之“可視需要經取代之烷硫基”視需要在可取代位置具有 1 至 5 個，較佳為 1 至 3 個，取代基。取代基之實例包括彼等類似於 R5 之“可視需要經取代之 C1-C6 烷基”之取代基。R3 或 R4 之“可視需要經取代之烷硫基”較佳為 C1-C6 烷硫基。

對於 R3，

較佳為 C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷氧基、鹵素、羥基、側氧基及 C3-C6 環烷基；

C3-C6 環烷基；

C1-C6 烷氧基；

C3-C6 環烷氧基；或

C1-C6 烷硫基，

更佳為 C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

C3-C6 環烷基；

C1-C6 烷氧基；或  
 C1-C6 烷硫基，且  
 又更佳為 C1-C6 烷基。

對於 R4，

較佳為氫；

C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)、雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子，例如，嗎啉基等)及 C1-C6 烷氧基-羰基；

C3-C6 環烷基；

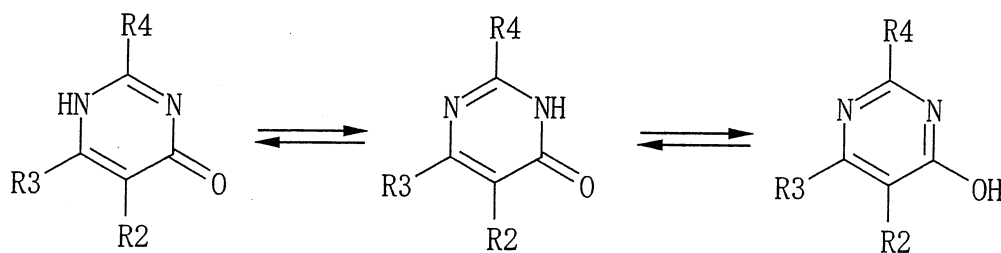
C1-C6 烷氧基；

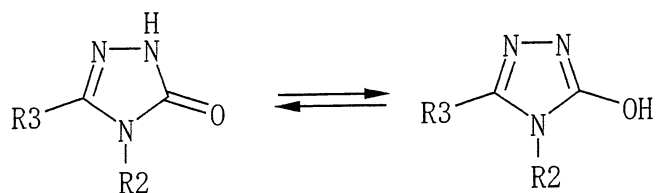
C3-C6 環烷氧基；或

二(C1-C6)烷基胺基，且

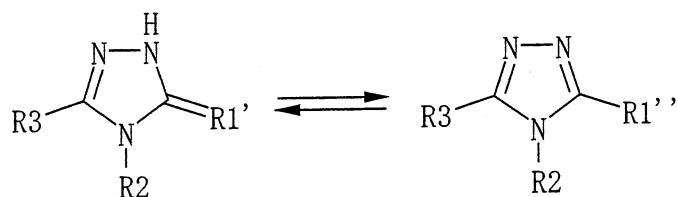
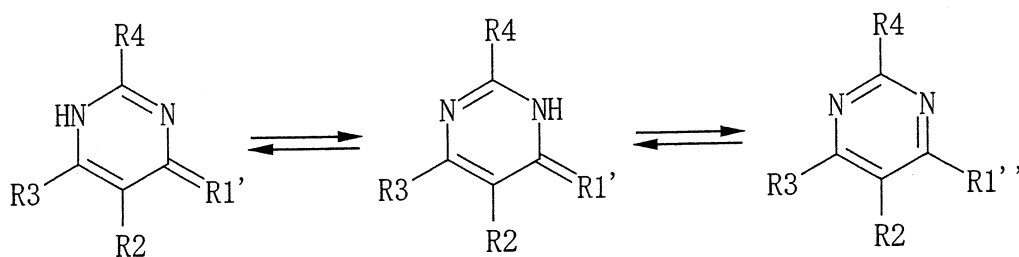
更佳為 C1-C6 烷基。

本發明化合物中，當 R1 為側氧基，且鍵結至雜環上氮原子之 R5 為氫，則可存在如下所示之互變異構物。





當 R1 為 =N-R、=N-CO-R'、=N-CO-OR' 或 =N-SO<sub>2</sub>-R'，  
且鍵結至雜環上氮原子之 R5 為氫，則可存在如下所示之  
互變異構物。



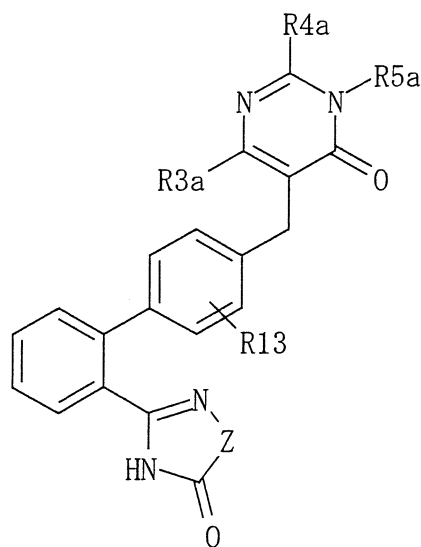
式中，R1' 為 =N-R、=N-CO-R'、=N-CO-OR' 或 =N-SO<sub>2</sub>-R'，  
R1'' 為 -NH-R、-NH-CO-R'、-NH-CO-OR' 或 -NH-SO<sub>2</sub>-R'，  
且 R 及 R' 係如上述定義。

該等互變異構物亦涵蓋於本發明之範疇中。

式(I)所示之化合物之較佳實例包含下列化合物。

[化合物 A]

下式所示之化合物或其鹽：



式中，R3a、R4a 與 R5a 係分別如同 R3、R4 及 R5 所定義，且其他符號係如上述定義。

[化合物 A-I]

化合物 A，其中，R3a 為

- (1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；
- (2) C3-C6 環烷基；
- (3) C1-C6 烷氧基；或
- (4) C1-C6 烷硫基，

R4a 為

- (1) 氫；
- (2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至

4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) 羧基，

(iii) C1-C6 烷氧基-羰基(如乙氧基羰基等)，

(iv) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，

(v) C3-C10 環烷基-羰基(如環己基羰基、金剛烷基羰基等)，

(vi) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基，

(vii) 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子，例如，N-嗎啉基羰基等)，

(viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等)，

(ix) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等)，

(x) 金剛烷基，

(xi) C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等)；羧基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-羰基(如乙醯基等)；雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，

(xii) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、異噁唑基、噻唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素

(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，

(xiii) C1-C6 烷氧基亞胺基(如異丙氧基亞胺基等)，等；

(3) 節滿基，其可視需要經側氧基或羥基取代；

(4) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等，較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(ii) 羥基；

(iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基及 C1-C6 烷基-羰基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；

(iv) C2-C6 烯基(如乙烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；

(v) C3-C6 環烷基(如環丙基等)；

(vi) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基；

(vii) C2-C6 烯氧基(如乙烯基氧基等)；

(viii) C2-C6 炔氧基(如 1-甲基丁-3-炔-1-基氧基等)；

(ix) C3-C10 環烷氧基(如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、側氧基、羥基、C1-C6 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C1-C6 烷氧基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基；

(x) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等)；

(xi) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、哌啶基氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代；

(xii) 雜環基-C1-C6 烷氧基(較佳為雜環基-C1-C6 烷氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基甲氧基等)；

- (xiii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
- (xiv) C1-C6 烷基硫基(如甲基硫基、異丙基硫基等)；
- (xv) C1-C6 烷基亞磺醯基(如甲基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基等)；
- (xvi) C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基、異丙基磺醯基等)；
- (xvii) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；
- (xviii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如甲基胺基甲醯基等)；
- (xix) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基(如二甲基胺基甲醯基等)；
- (xx) 雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)等；
- (5) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如呋喃基、噻吩基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、四氫吡喃基、吲哚基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：
- (i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
- (ii) 側氧基；
- (iii) 羥基；

(iv) 胺基；

(v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；

(vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基(如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、新戊氧基、三氟甲氧基等)；

(vii) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基氧基等)；

(viii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；

(ix) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)

等；

(6) C2-C6 烯基；或

(7) 雜環基-氧基(較佳為，式中，該基之雜環基部分為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合(如噻吩基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉

基、四氫吡喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基))，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代，

R13 為

(1) 氫；

(2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(3) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；或

(4) C1-C6 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

較佳為，

R3a 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基；

R4a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀羥基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至

4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5a 為

(1) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等，較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(ii) 羥基；

(iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基及 C1-C6 烷基-羰基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；

(iv) C2-C6 烯基(如乙烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；

(v) C3-C6 環烷基(如環丙基等)；

(vi) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基；

(vii) C2-C6 烯氧基(如乙烯基氧基等)；

(viii) C2-C6 炔氧基(如 1-甲基丁-3-炔-1-基氧基等)；

(ix) C3-C10 環烷氧基(如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、

環己氧基、環庚氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、側氧基、羥基、C1-C6 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C1-C6 烷氧基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基；

(x) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等)；

(xi) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、哌啶基氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代；

(xii) 雜環基-C1-C6 烷氧基(較佳為雜環基-C1-C6 烷氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基甲氧基等)；

(xiii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；

(xiv) C1-C6 烷硫基(如甲基硫基、異丙基硫基等)；

(xv) C1-C6 烷基亞磺醯基(如甲基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基等)；

(xvi) C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基、異丙基磺醯基等)；

(xvii) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；

(xviii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如甲基胺基甲醯基等)；

(xix) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基(如二甲基胺基甲醯基

等)；

(xx) 雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)等；

(2) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如呋喃基、噻吩基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、四氫吡喃基、吡啶基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(ii) 側氧基；

(iii) 羥基；

(iv) 胺基；

(v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；

(vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基(如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、新戊氧基、三氟甲氧基等)；

- (vii) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員之芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基氧基等)；
- (viii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
- (ix) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)
- 等；或
- (3) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：
- (i) 羥基，
- (ii) 羧基，
- (iii) C1-C6 烷氧基-羰基(如乙氧基羰基等)，
- (iv) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，
- (v) C3-C10 環烷基-羰基(如環己基羰基、金剛烷基羰基等)，
- (vi) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基，
- (vii) 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子，例如，N-嗎啉基羰基等)，
- (viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等)，
- (ix) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等)，

(x) 金剛烷基，

(xi) C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等)；羧基；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-羰基(如乙醯基等)；雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，

(xii) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、異噁唑基、噻唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經

1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，

(xiii) C1-C6 烷氧基亞胺基(如異丙氧基亞胺基等)，  
等，

R13 為

(1) 氫；

(2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(3) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；或

(4) C1-C6 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 A-II]

化合物 A，其中，R3a 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及

C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基，

R4a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5a 為

C6-C14 芳基(如苯基、萘基等，較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(ii) 羥基；

(iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基及 C1-C6 烷基-羰基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；

- (iv) C2-C6 烯基(如乙烯基等),其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: 鹵素及羥基;
- (v) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等),其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基;
- (vi) C2-C6 烯氧基(如乙烯基氧基等);
- (vii) C2-C6 炔氧基(如 1-甲基丁-3-炔-1-基氧基等);
- (viii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等);
- (ix) C1-C6 烷硫基(如甲基硫基、異丙基硫基等);
- (x) C1-C6 烷基亞磺醯基(如甲基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基等);
- (xi) C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基、異丙基磺醯基等);
- (xii) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等);
- (xiii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如甲基胺基甲醯基等);
- (xiv) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基(如二甲基胺基甲醯基等);
- 等,

R13 為

- (1) 氫;
- (2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等);
- (3) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等); 或
- (4) C1-C6 烷基,其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所

組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，且  
Z 為 O 或 S。

[化合物 A-IIA]

3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
(實施例 88)；

6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 108)；

6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 202)；

6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 217)；

6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 222)；

3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 256)；

3-(4-第三-丁氧基苯基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
(實施例 364)；

2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側

氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基  
嘧啶-4(3H)-酮(實施例 377)；或

2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基  
嘧啶-4(3H)-酮(實施例 444)；

或其鹽。

[化合物 A-III]

化合物 A，其中，R3a 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組  
成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及  
C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基，

R4a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組  
成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環  
狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較  
佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另  
含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至  
4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5a 為

C6-C14 芳基(如苯基、萘基等，較佳為苯基)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) C3-C6 環烷基(如環丙基等)；

(ii) C3-C10 環烷氧基(如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、側氧基、羥基、C1-C6 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C1-C6 烷氧基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基；

(iii) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等)；

(iv) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、哌啶基氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代；

(v) 雜環基-C1-C6 烷氧基(較佳為雜環基-C1-C6 烷氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基甲氧基等)；

(vi) 雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子

所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)等，

R13 為

(1) 氫；

(2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(3) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；或

(4) C1-C6 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 A-III A]

3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
(實施例 255)；

3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
(實施例 265)；

3-[4-(環戊基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
(實施例 319)；

2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮(實施例 378)；

2-乙基-3-(4-{[(2R)-2-羥基環戊基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基

嘧啶-4(3H)-酮(實施例 381)；

2-乙基-3-{4-[(反式-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 414)；

2-乙基-3-{4-[(順式-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 415)；

2-乙基-3-{4-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 416)；

3-(4-{[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 417)；或

2-乙基-3-{4-[(3-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 422)；

或其鹽。

[化合物 A-IV]

化合物 A，其中，R3a 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基，

R4a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5a 為

雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如呋喃基、噻吩基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、四氫吡喃基、吡啶基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(ii) 側氧基；

(iii) 羥基；

(iv) 胺基；

(v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；

(vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基(如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、新戊氧基、三氟甲氧基等)；

(vii) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基氧基等)；

(viii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；

(ix) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)等，

R13 為

(1) 氫；

(2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(3) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；或

(4) C1-C6 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 A-IVA]

6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 112)；

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 118)；

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 128)；

3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 131)；

3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 144)；

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 234)；

2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 235)；

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 239)；或

3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 275)；

或其鹽。

[化合物 A-V]

化合物 A，其中，R3a 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基，

R4a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5a 為

C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 羥基，

- (ii) 羧基，
- (iii) C1-C6 烷氧基-羰基(如乙氧基羰基等)，
- (iv) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，
- (v) C3-C10 環烷基-羰基(如環己基羰基、金剛烷基羰基等)，
- (vi) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基，
- (vii) 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子，例如，N-嗎啉基羰基等)，
- (viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等)，
- (ix) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等)，
- (x) 金剛烷基，
- (xi) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等)；羧基；C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基

等)；C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，

(xii) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、異噁唑基、噻唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素

及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，  
 (xiii) C1-C6 烷氧基亞胺基(如異丙氧基亞胺基等)，  
 等，

R13 為

- (1) 氫；
- (2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
- (3) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；或
- (4) C1-C6 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 A-VA]

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘧啶-4(3H)-酮(實施例 32)；

6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 37)；

3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 47)；

6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 48)；

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-

基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮(實施例 50)；

6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 58)；

3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 64)；

2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮(實施例 81)；

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-嘔二唑-3-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮(實施例 152)；或

6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 165)；

或其鹽。

[化合物 A1]

化合物 A，其中，R3a 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷基及鹵素；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基，

R4a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) 羧基，

(iii) C1-C6 烷氧基-羰基(如乙氧基羰基等)，

(iv) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，

(v) C3-C10 環烷基-羰基(如環己基羰基、金剛烷基羰基等)，

(vi) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及

C1-C6 烷氧基，

(vii) 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子，例如，N-嗎啉基羰基等)，

(viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等)，

(ix) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等)，

(x) 金剛烷基，

(xi) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等)；羧基；C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)；C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，

(xii) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，

其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、異噁唑基、噻唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，

(xiii) C1-C6 烷氧基亞胺基(如異丙氧基亞胺基等)，

等；

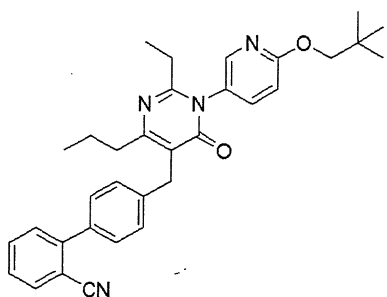
(3) 節滿基，其可視需要經側氧基或羥基取代；

(4) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.06(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.46-1.76(m, 4 H), 1.96-2.09(m, 2 H), 2.20-2.39(m, 2 H), 2.52-2.59(m, 2 H), 3.46-3.56(m, 2 H), 3.80-3.94(m, 4 H), 5.14-5.29(m, 1 H), 6.96(d,  $J=8.9$ , 1 H), 7.18-7.31(m, 4 H), 7.46-7.60(m, 2 H), 7.61-7.74(m, 2 H), 7.79(dd,  $J=8.8, 2.7$ , 1 H), 8.17(d,  $J=2.5$ , 1 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 407

3-[6-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基]-2-乙基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

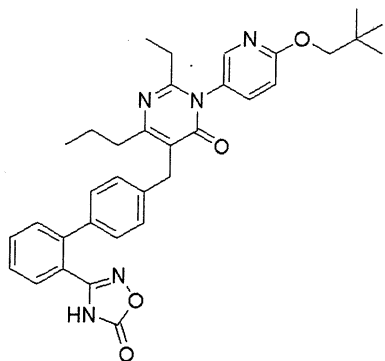


407a) 4'-({1-[6-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於室溫下攪拌 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.7g)、[6-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基]硼酸(0.61g)、乙酸銅(0.71g)、吡啶(0.8 mL)、三乙胺(1.4 mL)、分子篩 4A(1.4g)及二氯甲烷(10 mL)的混合物 24 小時。將乙酸乙酯加至反應混合物，濾除不溶固體。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.12g, 12%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96-1.09(m, 12 H), 1.17(t,

J=7.4, 3 H), 1.65-1.80(m, 2 H), 2.29-2.51(m, 2 H), 2.64-2.72(m, 2 H), 3.92-4.06(m, 4 H), 6.90(d, J=8.7, 1 H), 7.36-7.50(m, 7 H), 7.58-7.65(m, 1 H), 7.74(dd, J=7.8, 1.0, 1 H), 8.00(d, J=2.3, 1 H)



407b) 3-[6-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基]-2-乙基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

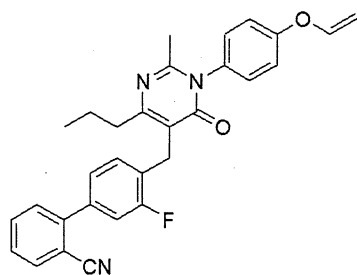
於 40°C 下攪拌氯化羥銨(0.12g)、碳酸氫鈉(0.19g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[6-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-3-基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.12g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(3 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.06g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.05 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體

之標題化合物(0.08g, 62%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.4$ , 3 H), 0.97-1.10(m, 12 H), 1.51-1.65(m, 2 H), 2.19-2.42(m, 2 H), 2.52-2.58(m,  $J=7.4$ , 2 H), 3.88(s, 2 H), 3.94-4.06(m, 2 H), 6.98(d,  $J=8.9$ , 1 H), 7.18-7.31(m, 4 H), 7.45-7.58(m, 2 H), 7.60-7.71(m, 2 H), 7.78(dd,  $J=8.8, 2.7$ , 1 H), 8.16(d,  $J=2.6$ , 1 H), 12.38(s, 1H)

#### 實施例 408

5-([3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-2-甲基-6-丙基-3-[4-(乙烯基氧基)苯基]嘓啶-4(3H)-酮

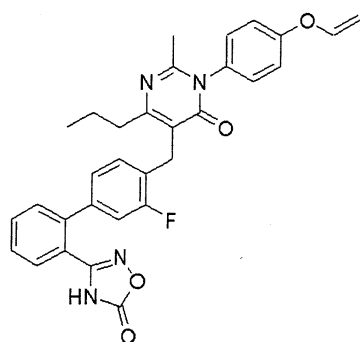


408a) 3'-氟-4'-([2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-[4-(乙烯基氧基)苯基]-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基)聯苯-2-甲腈

在  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 3'-氟-4'-([1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基)聯苯-2-甲腈(2g)、乙酸乙烯酯(0.82 mL)、碳酸鈉(0.28g)、雙(1,5-環辛二烯)二鋇(I)二氯化物(0.02g)及甲苯(10 mL)的混合物 48 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體

之標題化合物(1.59g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.60-1.75(m, 3 H), 2.18(s, 3 H), 2.60-2.70(m, 2 H), 3.98(s, 2 H), 4.54(dd,  $J=6.0, 1.9$ , 1 H), 4.87(dd,  $J=13, 1.9$ , 1 H), 6.65(dd,  $J=13, 6.0$ , 1 H), 7.10-7.24(m, 6 H), 7.39-7.49(m, 3 H), 7.57-7.68(m, 1 H), 7.72-7.78(m, 1 H)



408b) 5-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基-3-[4-(乙烯基氧基)苯基]嘓啶-4(3H)-酮

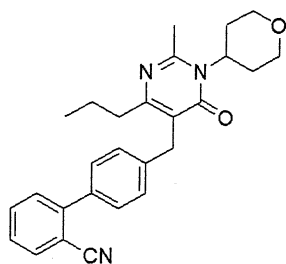
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.72g)、碳酸氫鈉(1.02g)及二甲基亞砜(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 3'-氟-4'-({2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-[4-(乙烯基氧基)苯基]-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.58g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(4 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.3g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.27 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水

洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.44g, 67%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.49-1.63(m, 2 H), 2.08(s, 3 H), 2.45-2.54(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.56(dd,  $J=5.9$ , 1.6, 1 H), 4.79-4.85(m, 1 H), 6.90-7.04(m, 2 H), 7.11-7.23(m, 4 H), 7.34-7.42(m, 2 H), 7.51-7.61(m, 2 H), 7.65-7.73(m, 2 H), 12.46(s, 1 H)

#### 實施例 409

2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)嘧啶-4(3H)-酮

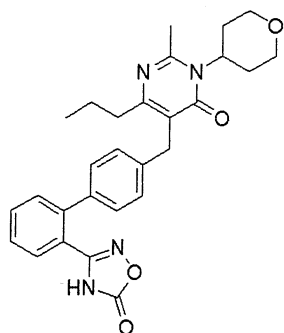


409a) 4'-{[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 5-(4-溴苯甲基)-2-甲基-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)嘧啶-4(3H)-酮(0.7g)、(2-氰基苯基)硼酸(0.36g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷加成物(0.07g)、2 M 碳酸鈉水溶液(1.5 mL)及 1,4-二噁烷(15 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲

得無色非晶形固體之標題化合物(0.61g, 83%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.52-1.68 (m, 4 H), 2.04(s, 1 H), 2.47-2.57(m, 2 H), 2.59(s, 3 H), 2.85-3.14(m,  $J=8.9$ , 2 H), 3.37-3.51(m, 2 H), 3.93(s, 2 H), 4.05-4.15(m, 2 H), 4.46(s, 1H), 7.31-7.52(m, 6 H), 7.69-7.76(m, 1 H)



409b) 2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基)嘮啶-4(3H)-酮

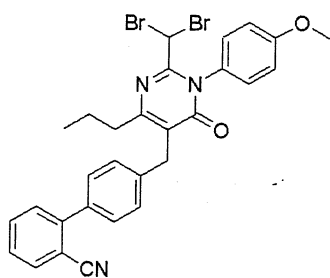
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.12g)、碳酸氫鈉(0.19g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-(四氫-2H-吡喃-4-基)-1,6-二氫嘮啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.12g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(3 mL)。添加  $N,N'$ -羰基二咪唑(0.06g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.05 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物

以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.08g, 62%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.38-1.54(m, 2 H), 1.61(dd,  $J=11.5$ , 2.3, 2 H), 2.36-2.45(m,  $J=8.7$ , 6.8, 2 H), 2.57(s, 3 H), 2.71-2.90(m, 2 H), 3.33-3.45(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 3.93(dd,  $J=11.1$ , 4.0, 2 H), 4.24-4.39(m, 1 H), 7.16-7.27(m, 4 H), 7.45-7.58(m, 2 H), 7.62-7.72(m, 2 H), 12.35(s, 1 H)

#### 實施例 410

2-(二氟甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

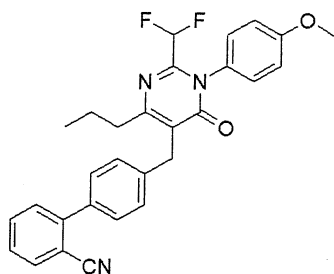


410a) 4'-{[2-(二溴甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將溴(0.57 mL)緩緩加至 4'-{[1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.5g)、乙酸鈉(0.3g)及乙酸(15 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 12 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑，以乙酸乙酯稀釋殘留物，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體

之標題化合物(1.63g, 81%)。

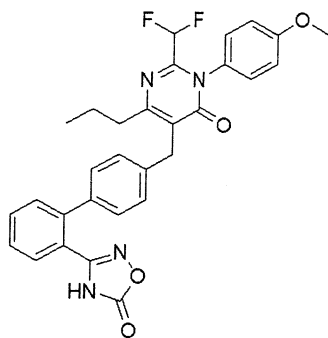
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.72-1.88(m, 2 H), 2.70-2.84(m, 2 H), 3.85(s, 3 H), 4.00(s, 2 H), 6.05(s, 1 H), 7.05(d,  $J=8.7$ , 2 H), 7.17-7.27(m, 2 H), 7.34-7.65(m, 7 H), 7.70-7.77(m, 1 H)



410b) 4'-{[2-(二氟甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $80^\circ\text{C}$  下攪拌 4'-{[2-(二溴甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)、氟化四丁基銨(1.0 M, 3.3 mL)及四氫呋喃(10 mL)的混合物 12 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑，以乙酸乙酯稀釋殘留物，以水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.16g, 20%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.67-1.80(m, 2 H), 2.68-2.79(m, 2 H), 3.84(s, 3 H), 4.01(s, 2 H), 5.97-6.40(m, 1H), 6.97-7.07(m, 2 H), 7.15-7.23(m, 2 H), 7.36-7.50(m, 6 H), 7.57-7.65(m, 1 H), 7.71-7.77(m, 1 H)



410c) 2-(二氟甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

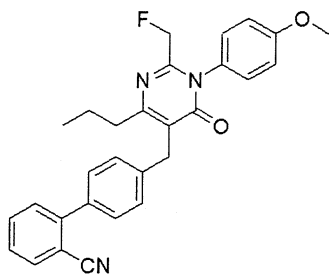
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.19g)、碳酸氫鈉(0.27g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{{2-(二氟甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基}聯苯-2-甲腈(0.16g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.08g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.07 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.11g, 60%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.50-1.65(m, 2 H), 2.56-2.65(m, 2 H), 3.82(s, 3 H), 3.94(s, 2 H), 6.22-6.62(m, 1 H), 7.07(d,  $J=8.9$ , 2 H), 7.19-7.38(m,

6 H), 7.48-7.59(m, 2 H), 7.63-7.72(m, 2 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 411

2-(氟甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

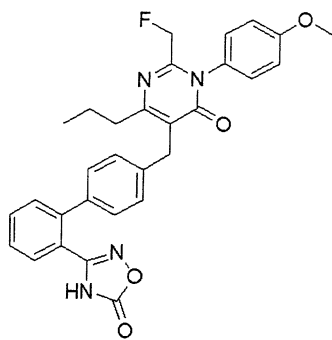


411a) 4'-{{2-(氟甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基}聯苯-2-甲腈

於 80°C 下攪拌 4'-{{2-(二溴甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)、氟化四丁基銨(1.0 M, 3.3 mL)及四氫呋喃(10 mL)的混合物 12 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑，以乙酸乙酯稀釋殘留物，以水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.21g, 27%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.65-1.80(m, 2 H), 2.67-2.77(m, 2 H), 3.84(s, 3 H), 4.00(s, 2 H), 4.86(s, 1 H), 5.02(s, 1 H), 6.99-7.08(m, 2 H), 7.15-7.21(m, 2 H), 7.36-7.51(m, 6 H), 7.58-7.65(m, 1 H), 7.71-7.76(m, 1 H)

- (i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
- (ii) 羥基；
- (iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基及 C1-C6 烷基-羰基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
- (iv) C2-C6 烯基(如乙烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；
- (v) C3-C6 環烷基(如環丙基等)；
- (vi) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基；
- (vii) C2-C6 烯氧基(如乙烯基氧基等)；
- (viii) C2-C6 炔氧基(如 1-甲基丁-3-炔-1-基氧基等)；
- (ix) C3-C10 環烷氧基(如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：側氧基、羥基、C1-C6 烷基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基；
- (x) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等)；
- (xi) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個



411b) 2-(氟甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

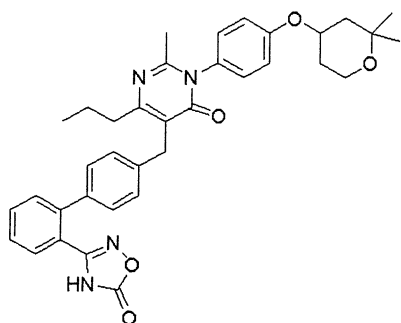
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.26g)、碳酸氫鈉(0.37g)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-(氟甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.21g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.11g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.1 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.08g, 36%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t, J=7.3, 3 H), 1.50-1.63(m, 2 H), 2.54-2.61(m, 2 H), 3.32(s, 3 H), 3.91(s, 2 H), 4.87(s, 1 H), 5.03(s, 1 H), 7.04-7.11(m, 2 H),

7.20-7.36(m, 6 H), 7.48-7.59(m, 2 H), 7.60-7.73(m, 2 H),  
12.39(s, 1 H)

實施例 412

3-{4-[ (2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基) 氧基 ] 苯基 }-2-甲基-5-{ [2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基) 聯苯-4-基] 甲基 }-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

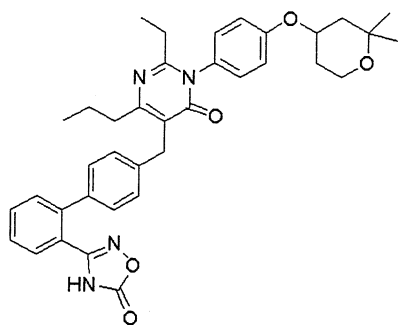


將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 3.2 mL)逐滴加至 4'-{ [1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基] 甲基 } 聯苯-2-甲腈(0.87g)、2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.78g)及三苯基膦(1.6g)於四氫呋喃(9 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後, 添加水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 並將殘留物、氯化銦銨(1.4g)、碳酸氫鈉(2g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL), 於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無

水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.42g, 35%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.19(3 H, s), 1.23(3 H, s), 1.35-1.63(4 H, m), 1.92-2.05(2 H, m), 2.06(3 H, s), 2.45-2.56(2 H, m), 3.63-3.81(2 H, m), 3.86(2 H, s), 4.69-4.82(1 H, m), 7.05-7.12(2 H, m), 7.18-7.31(6 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.62-7.72(2 H, m), 12.39(1 H, s)

### 實施例 413



3-{4-[2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基}-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

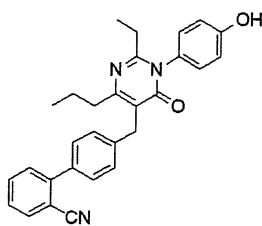
將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 3.2 mL)逐滴加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.9g)、2,2-二甲基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.78g)及三苯基膦(1.6g)於四氫呋喃(9 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後，添加水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，並將殘留物、氯化銦銨(1.4g)、碳酸氫鈉(2g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應

混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.51g, 41%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t, J=7.4), 1.05(3 H, t, J=7.4), 1.20(3 H, s), 1.24(3 H, s), 1.34-1.67(4 H, m), 1.92-2.07(2 H, m), 2.28(2 H, q, J=7.6), 2.47-2.57(2 H, m), 3.60-3.81(2 H, m), 3.86(2 H, s), 4.68-4.83(1 H, m), 7.04-7.13(2 H, m), 7.18-7.31(6 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.61-7.74(2 H, m), 12.39(1 H, s)

#### 實施例 414

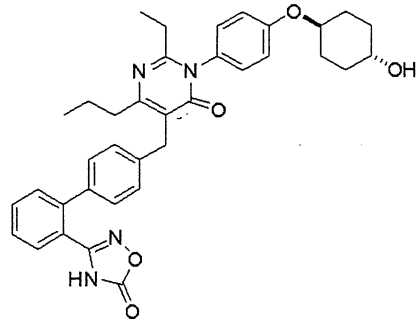
2-乙基-3-{4-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



414a) 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

在 0°C 下將三溴化硼(1.0 M 二氯甲烷溶液, 170 mL) 逐滴加至 4'-{[2-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(26.2g)於二氯甲烷(100 mL)之溶液中。攪拌 18 小時後, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌有機層, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(22.1g, 87%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96-1.04(m, 3 H), 1.12(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.64-1.79(m, 2 H), 2.38(q,  $J=7.6$ , 2 H), 2.62-2.73(m, 2 H), 4.02(s, 2 H), 6.62-6.69(m, 2 H), 6.86-6.93(m, 2 H), 7.36-7.78(m, 9 H)



414b) 2-乙基-3-{4-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

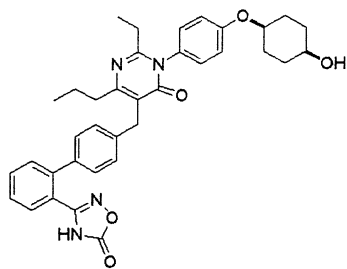
將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 2.8 mL)逐滴加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.2g)、4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己醇(1.2g)及三苯基膦(1.4g)於四氫呋喃(12 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後, 添加水, 以乙酸乙酯

萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至氯化銦銨(0.87g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(9 mL)的混合物中並在 90°C 下攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(9 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.3g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液，2.5 mL)，在 50°C 下攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.56g, 35%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.04(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.21-1.67(6 H, m), 1.76-2.11(4 H, m), 2.28(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.44-2.58(2 H, m), 3.47-3.60(1 H, m), 3.86(2 H, s), 4.32-4.44(1 H, m), 4.59(1 H, d,  $J=4.0$ ), 7.04(2 H, d,  $J=8.9$ ), 7.16-7.32(6 H, m), 7.46-7.59(2 H, m), 7.62-7.72(2 H, m), 12.38(1 H, s)

$R_f=0.43$ (乙酸乙酯，矽膠 60 F 254 預先塗覆於 TLC 板(E. Merck))

實施例 415



2-乙基-3-{4-[(順-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基  
嘓啶-4(3H)-酮

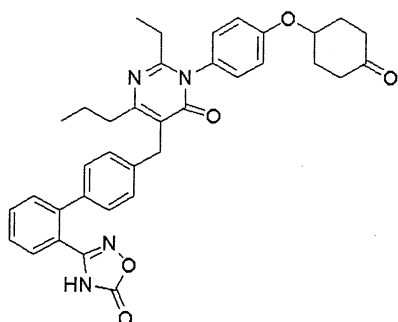
將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 2.8 mL)逐滴加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.2g)、4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己醇(1.2g)及三苯基膦(1.4g)於四氫呋喃(12 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後, 添加水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至氯化羥銨(0.87g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(9 mL)的混合物中, 在 90°C 下攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(9 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.3g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL), 於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。加入氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 2.5 mL), 並於 50°C 下攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾

燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.47g, 29%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.05(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.50-1.74(8 H, m), 1.76-1.93(2 H, m), 2.29(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.46-2.58(2 H, m), 3.57-3.70(1 H, m), 3.87(2 H, s), 4.42-4.54(2 H, m), 7.01-7.09(2 H, m), 7.17-7.32(6 H, m), 7.47-7.59(2 H, m), 7.61-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

$R_f=0.46$ (乙酸乙酯, 矽膠 60 F 254 預先塗覆於 TLC 板(E. Merck))

#### 實施例 416



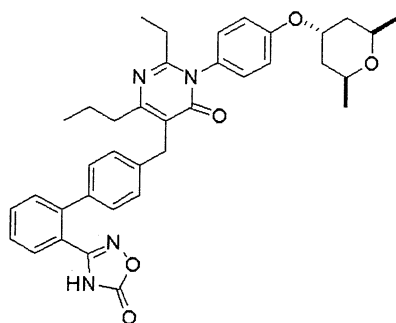
2-乙基-3-{4-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 2-乙基-3-{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.4g)及 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.42g)溶於二氯甲烷(4 mL)並攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而

獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.32g, 80%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.05(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.49-1.67(2 H, m), 1.96-2.61(12 H, m), 3.87(2 H, s), 4.82-4.93(1 H, m), 7.12-7.32(8 H, m), 7.46-7.59(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

#### 實施例 417



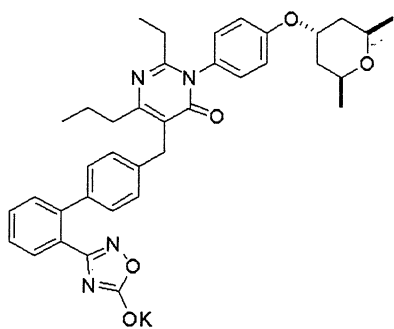
3-(4-{\[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-2-乙基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 1.2 mL)逐滴加至 4'-{\[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)、(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.29g)及三苯基膦(0.58g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後, 添加水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 將殘留物、氯化羥銨(0.77g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪

唑 (0.27g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物 (0.39g, 57%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90 (3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.00-1.19 (9 H, m), 1.35-1.49 (2 H, m), 1.50-1.65 (2 H, m), 1.85 (2 H, d,  $J=13.3$ ), 2.29 (2 H, q,  $J=7.4$ ), 2.46-2.58 (2 H, m), 3.77-3.92 (4 H, m), 4.84 (1 H, s), 7.06 (2 H, d,  $J=8.7$ ), 7.17-7.33 (6 H, m), 7.46-7.59 (2 H, m), 7.62-7.73 (2 H, m), 12.38 (1 H, s)

#### 實施例 418



3-(4-{\[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-2-乙基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 3-(4-{\[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-2-乙基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.3g) 溶於乙醇 (10 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.06 mL)，並攪拌混

雜原子作為環構成原子)(如四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、哌啶基氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代；

(vxii) 雜環基-C1-C6 烷氧基(較佳為雜環基-C1-C6 烷氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基甲氧基等)；

(xiii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；

(xiv) C1-C6 烷硫基(如甲基硫基、異丙基硫基等)；

(xv) C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基、異丙基磺醯基等)；

(xvi) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；

(xvii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如甲基胺基甲醯基等)；

(xviii) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基(如二甲基胺基甲醯基等)；

(xix) 雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)等；或

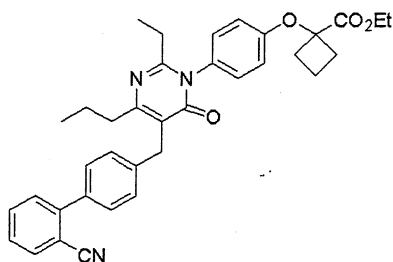
(5) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如呋喃基、噻吩基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、

合物 1 小時。於減壓下濃縮混合物，將二異丙基醚加至殘留物。經過濾收集沈澱之固體而獲得非晶形固體之標題化合物 (0.22g, 69%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.01-1.12(9 H, m), 1.34-1.49(2 H, m), 1.54-1.71(2 H, m), 1.86(2 H, d,  $J=12.9$ ), 2.28(2 H, q,  $J=7.2$ ), 2.52-2.62(2 H, m), 3.76-3.92(4 H, m), 4.83(1 H, s), 7.00-7.53(12 H, m)

#### 實施例 419

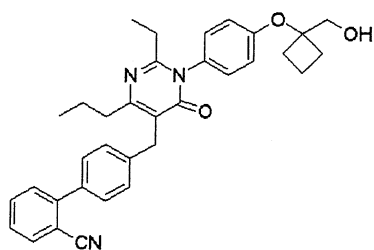
2-乙基-3-(4-{[1-(羥基甲基)環丁基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



419a) 1-{4-[5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}環丁烷甲酸乙酯

在  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (1.4g), 1-溴環丁烷羧酸乙酯 (1.5 mL) 及碳酸鈉 (3g) 於二甲基乙醯胺 (14 mL) 之溶液 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色液體之標題化合物 (0.76g, 42%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.12(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.19(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.64-1.78(2 H, m), 1.94-2.10(2 H, m), 2.34(2 H, q,  $J=7.6$ ), 2.41-2.55(2 H, m), 2.62-2.82(4 H, m), 3.96(2 H, s), 4.22(2 H, q,  $J=7.2$ ), 6.75-6.82(2 H, m), 7.04-7.12(2 H, m), 7.37-7.50(6 H, m), 7.57-7.66(1 H, m), 7.74(1 H, d,  $J=8.0$ )

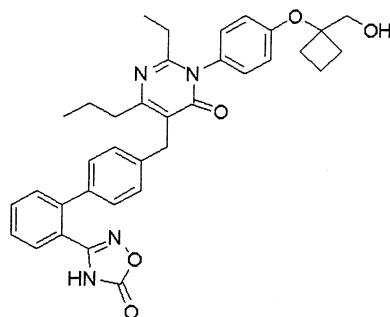


419b) 4'-{[2-乙基-1-(4-{[1-(羥基甲基)環丁基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將硼氫化鈉(0.3g)溶於四氫呋喃(10 mL)及乙醇(10 mL)，在  $0^\circ\text{C}$  下於其中加入氯化鈣(0.44g)。在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌反應溶液 1 小時，添加 1-{4-[5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}環丁烷羧酸乙酯(0.76g)，攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色液體之標題化合物(0.5g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.15(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.60-1.94(4 H, m), 2.22-2.48(6 H, m), 2.61-2.72(2 H, m), 3.88-3.99(4 H, m), 6.91-7.15(4 H, m), 7.35-7.52

(6 H, m), 7.56-7.67(1 H, m), 7.70-7.77(1 H, m)



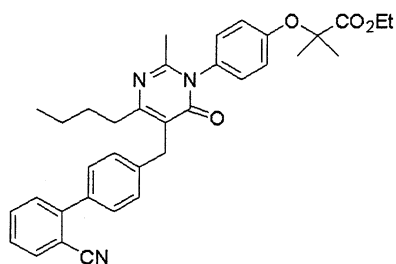
419c) 2-乙基-3-(4-{[1-(羥基甲基)環丁基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

在 0°C 下將三氟甲烷磺酸第三丁基(二甲基)矽烷酯 (0.34 mL) 加至 4'-{[2-乙基-1-(4-{[1-(羥基甲基)環丁基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)及 2,6-二甲吡啶(0.17 mL)於二氯甲烷(5 mL)之溶液中，攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物、氯化銹銨(0.67g)、碳酸氫鈉(0.97g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.23g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液，1.9 mL)，在 50°C 下攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水

硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.43g, 76%)。  
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.05(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.50-1.92(4 H, m), 2.12-2.76(6 H, m), 2.70-2.75(2 H, m), 3.72(2 H, d,  $J=5.7$ ), 3.86(2 H, s), 6.92(2 H, d,  $J=9.1$ ), 7.17-7.30(6 H, m), 7.48-7.58(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

#### 實施例 420

6-丁基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

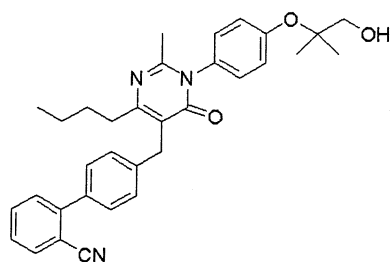


420a) 2-{{4-[4-丁基-5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸乙酯

於  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 4'-{{[4-丁基-1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.3g)、2-溴-2-甲基丙酸乙酯(2.2 mL)及碳酸鈉(4.9g)於二甲基乙醯胺(23 mL)之溶液中 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色液體之標題化合物(2.1g，

74%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-0.99(3 H, m), 1.22-1.30(3 H, m), 1.34-1.50(2 H, m), 1.59(3 H, s), 1.55-1.70(8 H, m), 2.61-2.71(2 H, m), 3.96(2 H, s), 4.25(2 H, q,  $J=7.2$ ), 6.92-6.99(2 H, m), 7.06-7.14(2 H, m), 7.36-7.53(6 H, m), 7.62(1 H, t,  $J=7.8$ ), 7.74(1 H, d,  $J=7.6$ )

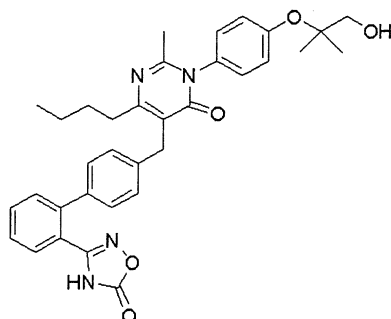


420b) 4'-({4-丁基-1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將硼氫化鈉(0.85g)溶於四氫呋喃(20 mL)及乙醇(20 mL)，在  $0^\circ\text{C}$  下添入氯化鈣(1.2g)。於  $0^\circ\text{C}$  下攪拌反應溶液 1 小時，添加 2-{4-[4-丁基-5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸乙酯(2.1g)，攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色液體之標題化合物(1.2g, 60%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.33(6 H, s), 1.35-1.51(2 H, m), 1.56-1.69(2 H, m), 2.17(3 H, s),

2.61-2.71(2 H, m), 3.62(2 H, d, J=6.4), 3.97(2 H, s),  
7.09-7.19(4 H, m), 7.37-7.50(6 H, m), 7.57-7.66(1 H, m),  
7.74(1 H, dd, J=7.7, 0.9)



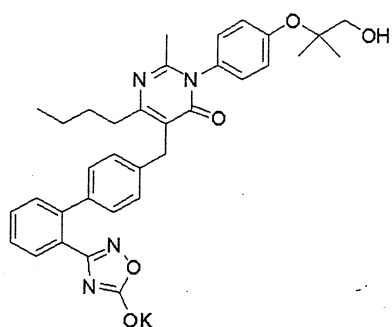
420c) 6-丁基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

於 0°C 下將三氟甲烷磺酸第三丁基(二甲基)矽烷酯 (0.79 mL)加至 4'-({4-丁基-1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.2g)及 2,6-二甲吡啶(0.34 mL)於二氯甲烷(12 mL)之溶液中，攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌；然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物、氯化羥銨(1.5g)、碳酸氫鈉(2.2g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羧基二咪唑(0.54g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.5 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液，4.4 mL)，在 50°C 下

攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.67g, 52%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.24(6 H, s), 1.32(2 H, dd,  $J=14.8, 7.6$ ), 1.43-1.56(2 H, m), 2.06(3 H, s), 2.46-2.58(2 H, m), 3.34-3.45(2 H, m), 3.86(2 H, s), 4.95(1 H, t,  $J=5.9$ ), 7.10-7.31(8 H, m), 7.53(2 H, dd,  $J=16.8, 7.8$ ), 7.62-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

#### 實施例 421



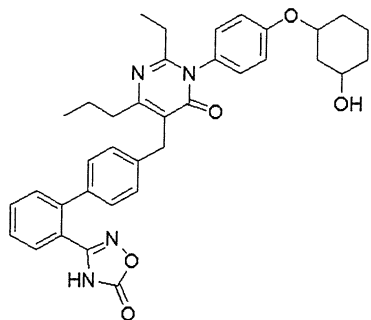
6-丁基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 6-丁基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啶-4(3H)-酮(0.5g)溶於乙醇(10 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.11 mL)，並攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮混合物，將二異丙基醚加至殘留物。經過濾收集沈澱之固體而獲得非晶形固體之標題化合物(0.5g, 94%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81-0.94(3 H, m), 1.24(6

H, s), 1.27-1.43(2 H, m), 1.46-1.60(2 H, m), 2.04(3 H, s), 2.47-2.60(2 H, m), 3.28-3.46(2 H, m), 3.81(2 H, s), 4.09(1 H, s), 7.08-7.51(12 H, m)

### 實施例 422



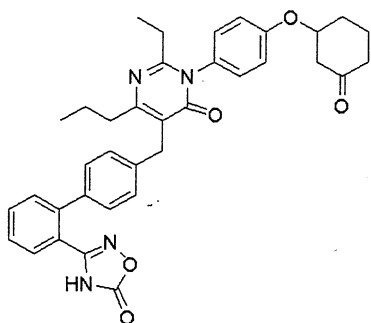
2-乙基-3-{4-[3-(羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 2.8 mL)逐滴加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞(1.2g)、3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己醇(1.2g)及三苯基膦(1.4g)於四氫呋喃(12 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後, 添加水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 並將殘留物、氯化羥銨(0.87g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(9 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(9 mL)。添加 N,N'-羥基二咪唑(0.3g), 然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL), 於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添入氯化四丁基銨(1.0

M 四氫呋喃溶液，2.5 mL)，並於 50°C 下攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(1.3g, 71%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t, J=7.3), 1.05(3 H, t, J=7.3), 1.12-1.88(10 H, m), 2.29(2 H, q, J=7.2), 2.46-2.57(2 H, m), 3.87(2 H, s), 4.27-4.78(2 H, m), 6.99-7.09(2 H, m), 7.18-7.31(6 H, m), 7.48-7.58(2 H, m), 7.61-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

#### 實施例 423



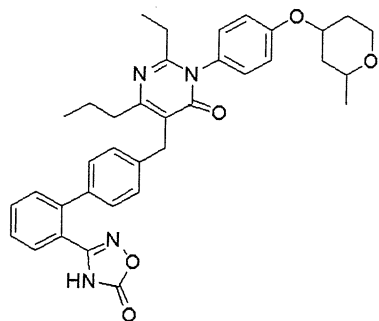
2-乙基-3-{4-[(3-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 2-乙基-3-{4-[(3-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.5g)及 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.52g)溶於二氯甲烷(5 mL)並攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。

於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.38g, 76%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.05(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.50-2.14(6 H, m), 2.22-2.59(6 H, m), 2.74-2.84(1 H, m), 3.86(2 H, s), 4.94-5.04(1 H, m), 7.01-7.11(2 H, m), 7.17-7.32(6 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

#### 實施例 424



2-乙基-3-{4-[2-(4-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 1.2 mL)逐滴加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)、2-甲基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.26g)及三苯基膦(0.58g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後，添加水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，並將殘留物、氯化銦銨(0.77g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗

1,3-苯并二氧雜環戊烯基、四氫吡喃基、吲哚基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

- (i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
  - (ii) 側氧基；
  - (iii) 羥基；
  - (iv) 胺基；
  - (v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
  - (vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基(如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、新戊氧基、三氟甲氧基等)；
  - (vii) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基氧基等)；
  - (viii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
  - (ix) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)
- 等，

R13 為氫、鹵素或 C1-C6 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

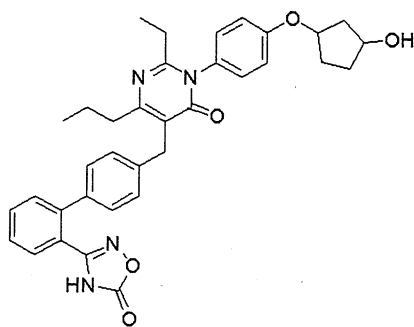
[化合物 A2]

化合物 A，其中，R3a 為

滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.37g, 60%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t, J=7.2), 1.00-1.12(6 H, m), 1.45-1.93(6 H, m), 2.29(2 H, q, J=7.4), 2.47-2.58(2 H, m), 3.67-3.90(5 H, m), 4.80-4.87(1 H, m), 7.08(2 H, d, J=9.1), 7.17-7.32(6 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

#### 實施例 425



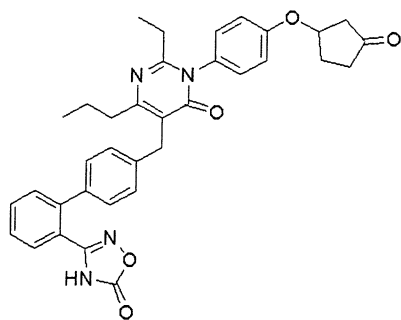
2-乙基-3-{4-[(3-羥基環戊基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基咪啉-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 1.8 mL)逐滴加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1g)、3-{[第三丁基(二甲基)

矽烷基]氧基}環戊醇(0.72g)及三苯基膦(0.87g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後，添加水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，並將殘留物、氯化銦銨(1.5g)、碳酸氫鈉(2.2g)及二甲基亞碲(10 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.54g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.5 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加氯化四丁基銦(1.0 M 四氫呋喃溶液，4.4 mL)，並於 50°C 下攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.98g, 74%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.05(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.20-1.32(2 H, m), 1.50-2.06(3 H, m), 2.23-2.44(4 H, m), 2.44-2.58(4 H, m), 3.86(2 H, s), 4.66(1 H, d,  $J=4.2$ ), 4.76(1 H, s), 6.99(2 H, d,  $J=9.1$ ), 7.18-7.32(6 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

實施例 426

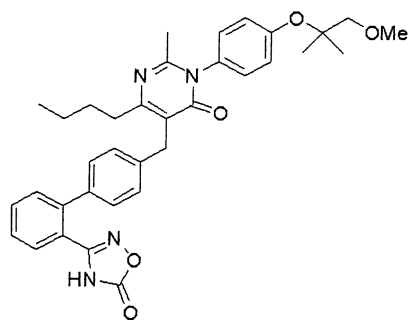


2-乙基-3-{4-[3-(2-側氧基環戊基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 2-乙基-3-{4-[3-(2-羥基環戊基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.5g)及 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.54g)溶於二氯甲烷(10 mL)，並攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.32g，64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.50-1.66(2 H, m), 2.12-2.42(7 H, m), 2.46-2.59(2 H, m), 2.74(1 H, dd,  $J=18.2, 5.7$ ), 3.87(2 H, s), 5.19(1 H, s), 7.03-7.12(2 H, m), 7.17-7.34(6 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.61-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

實施例 427



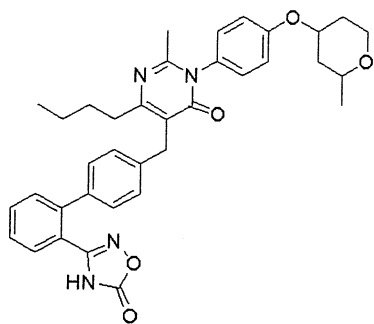
6-丁基-3-[4-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘓啶-4(3H)-酮

於室溫下攪拌 4'-({4-丁基-1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.52g)、60%氫化鈉(0.08g)及碘甲烷(0.28g)於 DMF(5 mL)之溶液 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物、氯化羥銨(0.69g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞碲(5 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.14g, 24%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t,  $J=7.2$ ),

1.25-1.40(8 H, m), 1.41-1.57(2 H, m), 2.06(3 H, s),  
 2.47-2.57(2 H, m), 3.33(3 H, s), 3.36(2 H, s), 3.86(2 H, s),  
 7.06-7.14(2 H, m), 7.18-7.31(6 H, m), 7.52(2 H, dd, J=16.7,  
 7.6), 7.61-7.72(2 H, m), 12.39(1 H, s)

實施例 428



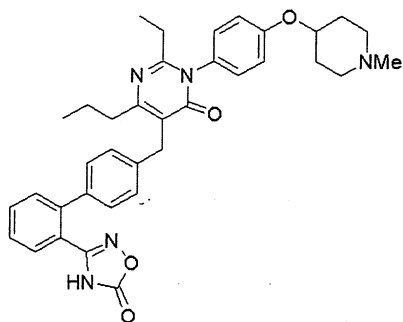
6-丁基-2-甲基-3-{4-[(2-甲基四氫-2H-吡喃-4-基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 1.2 mL)逐滴加至 6-丁基-3-(4-羥基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮(0.5g)、2-甲基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.26g)及三苯基膦(0.58g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後, 添加水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 並將殘留物、氯化銦銨(0.77g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一

碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.36g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.08(3 H, d,  $J=6.4$ ), 1.24-1.60(5 H, m), 1.69-1.94(3 H, m), 2.07(3 H, s), 2.47-2.57(2 H, m), 3.67-3.90(5 H, m), 4.84(1 H, s), 7.08(2 H, d,  $J=8.7$ ), 7.19-7.31(6 H, m), 7.46-7.59(2 H, m), 7.61-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

#### 實施例 429



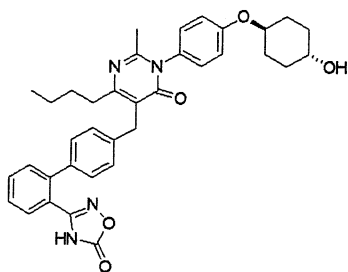
2-乙基-3-{4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基咪啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 1.2 mL)逐滴加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫咪啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)、1-甲基哌啶-4-醇(0.26g)及三苯基膦(0.58g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後，添加水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，

並將殘留物、氯化銦銨(0.77g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砜(10 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.16g, 25%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.01-1.08(3 H, m), 1.50-1.84(4 H, m), 1.96-2.09(2 H, m), 2.28(2 H, q,  $J=7.2$ ), 2.42(3 H, s), 2.48-2.65(4 H, m), 2.84-2.97(2 H, m), 3.85(2 H, s), 4.48-4.59(1 H, m), 7.09(2 H, d,  $J=9.1$ ), 7.18-7.30(6 H, m), 7.42-7.53(2 H, m), 7.57-7.65(2 H, m)

#### 實施例 430

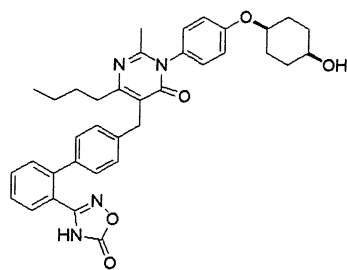


6-丁基-3-{4-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 2.8 mL)逐滴加至 6-丁基-3-(4-羥基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(1.2g)、4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己醇(1.2g)及三苯基膦(1.4g)於四氫呋喃(12 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後, 添加水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 並將殘留物、氯化羥銨(0.87g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(9 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(9 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.3g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL), 於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 2.5 mL), 並於 50°C 下攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物(0.45g, 33%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82-0.90(3 H, m), 1.20-1.73(10 H, m), 1.78-1.93(2 H, m), 2.07(3 H, s), 2.46-2.57(2 H, m), 3.57-3.69(1 H, m), 3.86(2 H, s), 4.43-4.56(2 H, m), 7.05(2 H, d,  $J=9.1$ ), 7.17-7.33(6 H, m), 7.46-7.58(2 H, m), 7.62-7.74(2 H, m), 12.39(1 H, s)

## 實施例 431



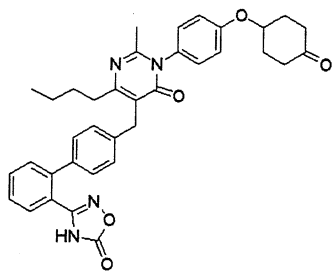
6-丁基-3-{4-[(順-4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 2.8 mL)逐滴加至 6-丁基-3-(4-羥基苯基)-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮(1.2g)、4-{{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己醇(1.2g)及三苯基膦(1.4g)於四氫呋喃(12 mL)之溶液中。攪拌 2 小時後, 添加水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 並將殘留物、氯化羥銨(0.87g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(9 mL)的混合物於 90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(9 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.3g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL), 於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 2.5 mL), 並於 50°C 下攪拌混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌,

並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得非晶形固體之標題化合物 (0.37g, 28%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81-0.89(3 H, m), 1.22-1.56(8 H, m), 1.78-1.89(2 H, m), 1.98-2.09(5 H, m), 2.47-2.56(2 H, m), 3.47-3.61(1 H, m), 3.86(2 H, s), 4.31-4.45(1 H, m), 4.59(1 H, d,  $J=4.2$ ), 7.05(2 H, d,  $J=9.1$ ), 7.18-7.31(6 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

#### 實施例 432



6-丁基-2-甲基-3-{4-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將 6-丁基-3-{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 (0.4g) 及 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (0.42g) 溶於二氯甲烷 (4 mL)，並攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷基及鹵素；

(2) C3-C6 環烷基；或

(3) C1-C6 烷氧基，

R4a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素及環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5a 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) 羧基，

(iii) C1-C6 烷氧基-羧基(如乙氧基羧基等)，

(iv) C1-C6 烷基-羧基(如三甲乙醯基等)，

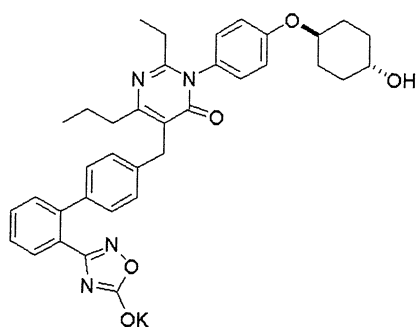
(v) C3-C10 環烷基-羧基(如環己基羧基、金剛烷基羧基等)，

(vi) C6-C14 芳基-羧基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及

行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.37g, 93%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81-0.90(3 H, m), 1.21-1.57(4 H, m), 1.96-2.24(7 H, m), 2.30-2.56(6 H, m), 3.86(2 H, s), 4.82-4.93(1 H, m), 7.11-7.35(8 H, m), 7.47-7.59(2 H, m), 7.62-7.74(2 H, m), 12.39(1 H, s)

### 實施例 433



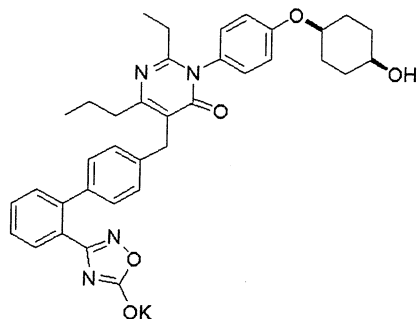
2-乙基-3-{4-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 2-乙基-3-{4-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.1g)溶於乙醇(1 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.021 mL)，並攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮混合物，將二異丙基醚加至殘留物。過濾收集沈澱之固體而獲得非晶形固體之標題化合物(0.05g, 47%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.04(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.21-1.52(4 H, m), 1.54-1.70(2 H, m), 1.78-1.89(2 H, m), 1.98-2.08(2 H, m), 2.27(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.56(2 H, dd,  $J=8.4, 6.7$ ), 3.47-3.60(1 H, m), 3.81(2 H, s),

4.31-4.45(1 H, m), 4.59(1 H, d, J=4.1), 6.99-7.07(2 H, m),  
7.11-7.50(10 H, m)

實施例 434

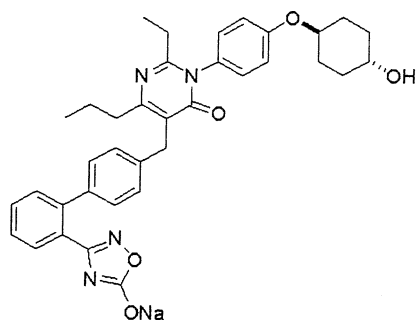


2-乙基-3-{4-[(順-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基  
嘓啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 2-乙基-3-{4-[(順-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(10 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.63 mL)，並攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮混合物，將丙酮及己烷加至殘留物。經過濾收集沈澱之固體而獲得非晶形固體之標題化合物(0.32g，100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(3 H, t, J=7.3), 1.04(3 H, t, J=7.3), 1.52-1.72(8 H, m), 1.77-1.93(2 H, m), 2.28(2 H, q, J=7.3), 2.56(2 H, dd, J=8.3, 6.8), 3.55-3.70(1 H, m), 3.82(2 H, s), 4.42-4.52(2 H, m), 7.00-7.08(2 H, m), 7.11-7.49(10 H, m)

實施例 435

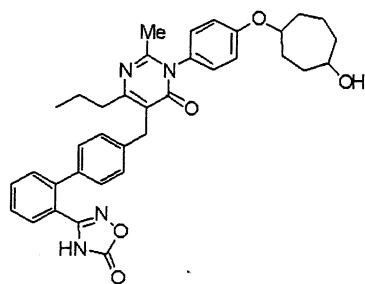


2-乙基-3-{4-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鈉鹽

將 2-乙基-3-{4-[(反-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(10 mL)，添加 8 M 氫氧化鈉溶液(0.63 mL)，並攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮混合物，將丙酮及己烷加至殘留物。過濾收集沈澱之固體而獲得非晶形固體之標題化合物(0.3g, 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.04(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.21-1.52(4 H, m), 1.54-1.70(2 H, m), 1.78-1.89(2 H, m), 1.98-2.08(2 H, m), 2.27(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.56(2 H, dd,  $J=8.4, 6.7$ ), 3.47-3.60(1 H, m), 3.81(2 H, s), 4.31-4.45(1 H, m), 4.59(1 H, d,  $J=4.1$ ), 6.99-7.07(2 H, m), 7.11-7.50(10 H, m)

實施例 436



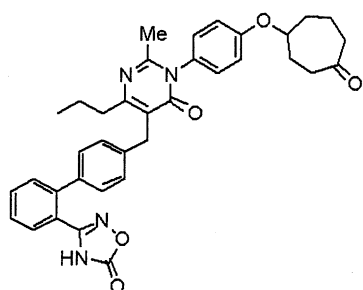
3-{4-[(4-羥基環 heptyl)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 0.36 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.11g), 4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環庚醇(0.29g)及三苯基膦(0.18g)於四氫呋喃(2 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(0.47g)、碳酸氫鈉(0.76g)及二甲基亞砷(3 mL)之混合物中, 並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 並將殘留物溶於四氫呋喃(3 mL)。添加 N,N'-羧基二咪唑(0.088g), 然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.081 mL), 於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(2 mL), 添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 0.9 mL), 並於 70°C 下攪拌混合物 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水

硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.15g, 53%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3H), 1.21-2.09(m, 15H), 2.47-2.54(m, 2H), 3.64-3.76(m, 1H), 3.86(s, 2H), 4.41-4.61(m, 2H), 6.95-7.73(m, 12H), 12.33(s, 1H)

### 實施例 437



2-甲基-3-{4-[(4-側氧基環 heptyl)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

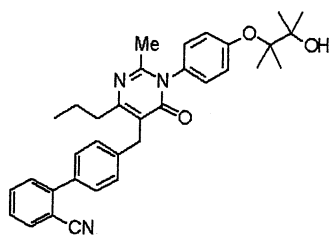
將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.11g)加至 3-{4-[(4-羥基環庚基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.10g)於二氯甲烷(2 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.051g, 53%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3H), 1.46-

2.12(m, 11H), 2.41-2.57(m, 6H), 3.86(s, 2H), 4.60-4.71(m, 1H), 7.04-7.72(m, 12H), 12.38(s, 1H)

實施例 438

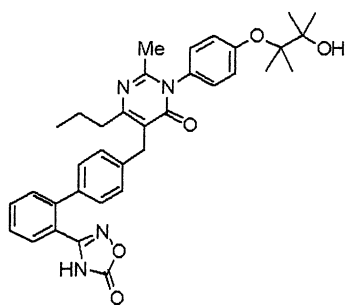
3-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



438a) 4'-({1-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

在  $-78^{\circ}\text{C}$  下將溴化甲基鎂 (1.0 M 乙醚溶液, 2.15 mL) 加至 2-{4-[5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸甲酯 (1.15g) 於四氫呋喃 (10 mL) 之溶液中, 並攪拌混合物 6 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物 (0.75g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.2$ , 3H), 1.30(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.64-1.76(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.62-2.70(m, 3H), 3.97(s, 2H), 7.09-7.77(m, 12H)



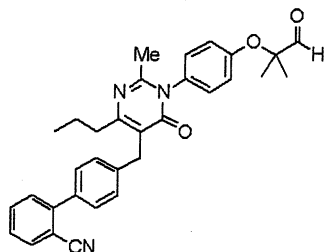
438b) 3-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.70g)、碳酸氫鈉(2.62g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加'-({1-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.96g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.37 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.78g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3H), 1.25(s, 6H), 1.26(s, 6H), 1.47-1.62(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.48-2.55(m, 2H), 3.87(s, 2H), 4.45(s, 1H), 7.09-7.74(m, 12H), 12.38(s, 1H)

## 實施例 439

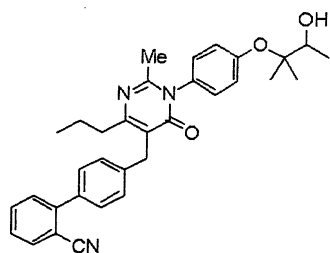
3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



439a) 4'-({1-[4-(1,1-二甲基-2-側氧基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (1.26g) 加至 4'-({1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈 (1.01g) 於二氯甲烷 (10 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物 (0.79g, 79%)。

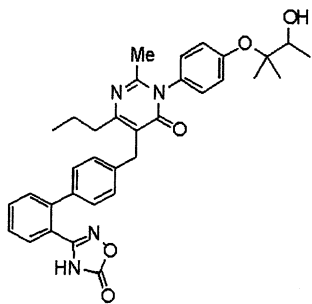
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3H), 1.48(s, 6H), 1.59-1.78(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.61-2.71(m, 2H), 3.96(s, 2H), 6.93-7.78(m, 12H), 9.83(s, 1H)



439b) 4'-({1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於  $-78^{\circ}\text{C}$  下將溴化甲基鎂 (3.0 M 乙醚溶液, 0.78 mL) 加至 4'-({1-[4-(1,1-二甲基-2-側氧基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈 (1.15g) 於四氫呋喃 (10 mL) 之溶液中, 並攪拌混合物 3 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物 (0.60g, 74%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3H), 1.20-1.30(m, 9H), 1.61-1.78(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.59(d,  $J=3.8$ , 1H), 2.61-2.69(m, 2H), 3.82-3.93(m, 1H), 3.97(s, 2H), 7.09-7.77(m, 12H)



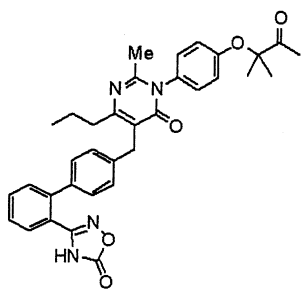
439c) 3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]}

甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.70g)、碳酸氫鈉(2.62g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.60g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.22g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.46g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3H), 1.16(d, J=6.4, 3H), 1.19(s, 6H), 1.25(s, 6H), 1.47-1.62(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.48-2.55(m, 2H), 3.62-3.74(m, 1H), 3.87(s, 2H), 4.78(d, J=5.3, 1H), 7.06-7.73(m, 12H), 12.38(s, 1H)

## 實施例 440



3-[4-(1,1-二甲基-2-側氧基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-

C1-C6 烷氧基，

(vii) 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子，例如，N-嗎啉基羰基等)，

(viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等)，

(ix) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等)，

(x) 金剛烷基，

(xi) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等)；羧基；C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)；C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，

(xii) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，

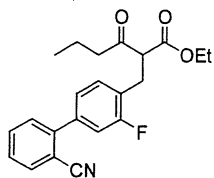
側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (0.28g) 加至 3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-5- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.26g) 於二氯甲烷 (3 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物 (0.19g, 74%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3H), 1.48(s, 6H), 1.49-1.62(m, 2H), 2.05(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.47-2:55(m, 2H), 3.86(s, 2H), 6.85-7.75(m, 12H), 12.38(s, 1H)

實施例 441

5- {[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

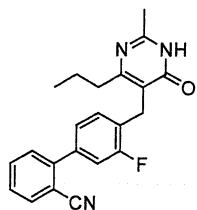


441a) 2-[(2'-氟基-3-氟聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯

於室溫下將 3-側氧基己酸乙酯 (5.45g) 於四氫呋喃 (20 ml) 之溶液中逐滴加至氫化鈉 (60% 於油中, 0.89g) 於四氫呋

喃(70 ml)之懸浮液中。於室溫下攪拌 1 小時後，將 4'-(溴甲基)-3'-氟聯苯-2-甲腈(5.0g)加至混合物且於室溫下攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液加至混合物。分層後水層以乙酸乙酯萃取。合併之有機層依序以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(5.18g, 82%)。

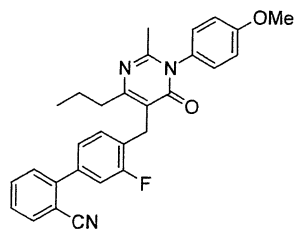
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87(t,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 1.22(t,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 1.51-1.67(m, 2 H), 2.36-2.68(m, 2 H), 3.14-3.33(m, 2 H), 3.91(t,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 4.16(qd,  $J=7.1$ , 0.7 Hz, 2 H), 7.18-7.80(m, 7 H)



441b) 3'-氟-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於室溫下將氫氧化鈉(28%於甲醇, 8.2 mL)逐滴加至乙脘鹽酸鹽(2.67g)於甲醇(50mL)之懸浮液中，於其中加入 2-[(2'-氟基-3-氟聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯(5.18g)於甲醇(20 ml)之溶液。於室溫下攪拌 15 小時後，添加乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液。分層，以乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層依序以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。收集所得之固體並以二異丙基醚洗滌而獲得白色固體之標題化合物(3.97g, 78%)。

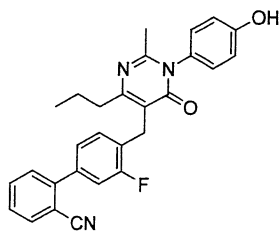
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(t,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 1.44-1.59(m,  $J=7.5, 7.5, 7.5, 7.5, 7.3$  Hz, 2 H), 2.26(s, 3 H), 2.40-2.49(m, 2 H), 3.84(s, 2 H), 7.00-8.18(m, 7 H), 12.35(s, 1 H)



441c) 3'-氟-4'-{[1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞

將乙酸銅(1.0g)加至 3'-氟-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞(2.0g)、(4-甲氧基苯基)硼酸(2.0g)、三乙胺(4.0 mL)、吡啶(2.0 mL)及分子篩4A(4.0g)於二氯甲烷(30mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 4 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(2.35g, 91%)。

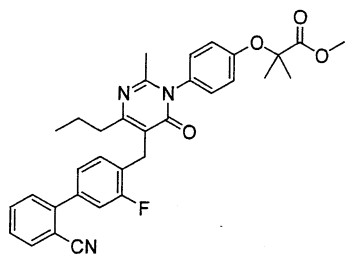
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$  Hz, 3 H), 1.63-1.76(m, 2 H), 2.18(s, 3 H), 2.60-2.69(m, 2 H), 3.85(s, 3 H), 3.98(s, 2 H), 6.97-7.79(m, 11 H)



441d) 3'-氟-4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞

於室溫下將三溴硼烷(1.0 M 二氯甲烷溶液, 20 mL)加至 3'-氟-4'-{[1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.35g)於二氯甲烷(10 mL)之溶液中。於室溫下攪拌 12 小時後, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得白色固體之標題化合物(2.25g, 99%)。

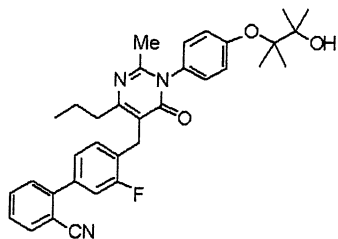
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t,  $J=7.3$  Hz, 3 H), 1.57-1.76(m, 3 H), 2.18(s, 3 H), 2.61-2.70(m, 2 H), 4.03(s, 2 H), 6.62-7.79(m, 11 H)



441e) 2-{4-[5-[(2'-氟基-3-氟聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸甲酯

將碳酸銨(0.72g)加至 3'-氟-4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)及 2-溴-2-甲基丙酸甲酯(1.0g)於  $N,N$ -二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中, 並於  $80^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。使之冷卻至室溫, 將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.58g, 96%)。

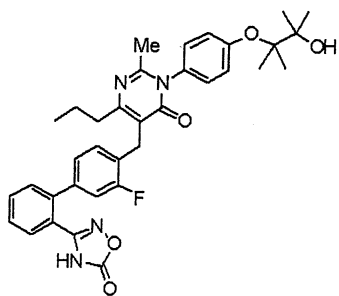
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t,  $J=7.3$  Hz, 3 H), 1.60-1.78(m, 8 H), 2.16(s, 3 H), 2.59-2.68(m, 2 H), 3.78(s, 3 H), 3.98(s, 2 H), 6.89-7.78(m, 11 H)



441f) 3'-氟-4'-({1-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於  $-78^\circ\text{C}$  下將溴化甲基鎂(3.0 M 乙醚溶液, 1.84 mL) 加至 2-{4-[5-[(2'-氰基-3-氟聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸甲酯(1.00g)於四氫呋喃(8 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 3 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.77g, 77%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3H), 1.30(s, 6H), 1.34(s, 6H), 1.63-1.75(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.60-2.68(m, 3H), 3.99(s, 2H), 7.09-7.78(m, 11H)



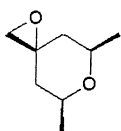
441g) 5- {[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.97g)、碳酸氫鈉(1.40g)及二甲基亞砷(7 mL)的混合物 30 分鐘，添加 3'-氟-4'-({1-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.77g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.71g, 84%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3H), 1.24(s, 6H), 1.25(s, 6H), 1.50-1.63(m, 2H), 2.07(s, 3H), 2.46-2.54(m, 2H), 3.86(s, 2H), 4.44(s, 1H), 6.98-7.74(m, 11H), 12.46(s, 1H)

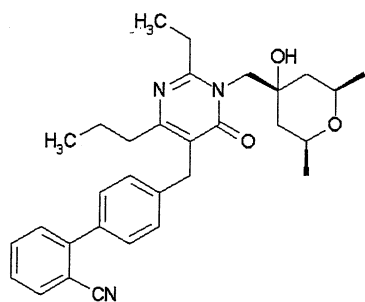
實施例 442

2-乙基-3- {[ (2RS,4s,6SR)-4-羥基-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]甲基}-5- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)

聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮442a) (3s,5RS,7SR)-5,7-二甲基-1,6-二噁螺[2.5]辛烷

將氫化鈉(1.1g, 60%)加至三甲基氧化硫碘化物(6.2g)於二甲基亞砷(50 mL)之溶液中，並攪拌混合物 30 分鐘。將(2R,6S)-2,6-二甲基四氫-4H-吡喃-4-酮(3g)於二甲基亞砷(10 mL)之溶液加至反應混合物，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。將反應混合物倒進冰水中，以乙酸乙酯萃取混合物，以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑而獲得無色油狀物之標題化合物(2.5g, 74%)。

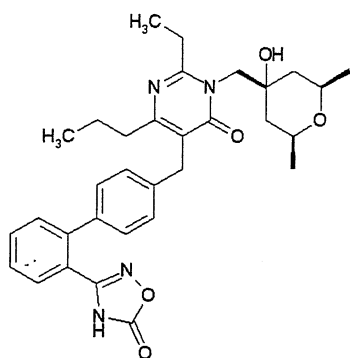
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.32(8H, m), 1.71-1.87(2H, m), 2.67(2H, s), 3.73-3.90(2H, m)

442b) 4'-[(2-乙基-1-{[(2RS,4s,6SR)-4-羥基-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]甲基}-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將(3s,5RS,7SR)-5,7-二甲基-1,6-二噁螺[2.5]辛烷(0.6g)及碳酸銫(1.4g)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)於N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)之溶液中，並於 120°C 下攪拌混

合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫。濾除不溶物，以乙酸乙酯稀釋，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物 (0.38g, 27%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.18(6H, d,  $J=6.3$ ), 1.20-1.39(5H, m), 1.47-1.78(4H, m), 2.55-2.66(2H, m), 2.79(2H, q,  $J=7.2$ ), 3.82-3.97(2H, m), 3.97(2H, s), 4.14(2H, s), 4.99(1H, s), 7.29-7.51(6H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ )



442c) 2-乙基-3-{\[(2RS,4s,6SR)-4-羥基-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]甲基}-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

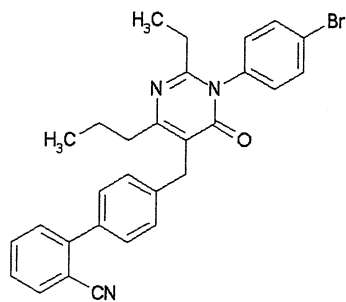
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨 (0.9g)、碳酸氫鈉 (1.3g) 及二甲基亞砜 (5 mL) 的混合物 30 分鐘，添加 4'-{\[(2RS,4s,6SR)-4-羥基-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]甲基}-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基) 甲基] 聯苯-2-甲腈 (0.38g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 8 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固

體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.12g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.11 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.2g, 47%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t, J=7.2), 0.94-1.08(6H, m), 1.09-1.29(5H, m), 1.33-1.46(2H, m), 1.46-1.63(2H, m), 2.41-2.50(2H, m), 2.98(2H, q, J=7.2), 3.56-3.74(2H, m), 3.86(2H, s), 4.04(2H, s), 4.92(1H, s), 7.13-7.29(4H, m), 7.42-7.58(2H, m), 7.59-7.72(2H, m), 12.38(1H, br)

#### 實施例 443

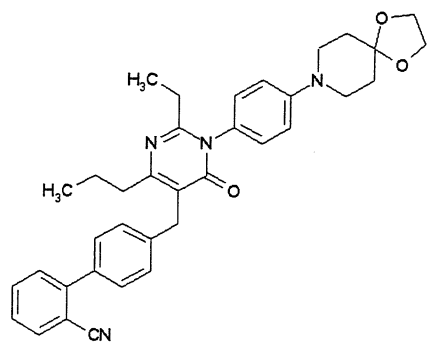
2-乙基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[4-(4-側氧基哌啶-1-基)苯基]-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮



443a) 4'-{\[1-(4-溴苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(2.0g)加至 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2g)、4-溴苯基硼酸(2.3g)、三乙胺(3.9 mL)、吡啶(2.3 mL)及分子篩 4A(4g)於二氯甲烷(20mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.6g, 56%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.15(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.63-1.80(2H, m), 2.35(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.72(2H, m), 3.96(2H, s), 7.12(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.36-7.51(6H, m), 7.57-7.69(3H, m), 7.74(1H, d,  $J=8.1$ )



443b) 4'-([1-[4-(1,4-二噁-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將參(二亞苯甲基丙酮)二鈹(0.14g)加至 4'-{[1-(4-溴苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.6g)、1,1'-聯萘-2,2'-二基雙(二苯基膦)(0.29g)、1,4-二噁-8-氮雜螺[4.5]癸烷(0.9g)及第三丁醇鈉(0.45g)於甲苯(40 mL)之溶液中，並於氬氣霧圍及  $100^\circ\text{C}$

其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、異噁唑基、噻唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，

等；

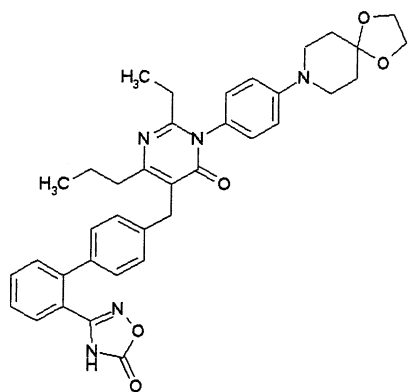
(3) 節滿基，其可視需要經側氧基或羥基取代；

(4) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌濾液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.1g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.63-1.77(2H, m), 1.79-1.88(4H, m), 2.39(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.61-2.71(2H, m), 3.34-3.43(4H, m), 3.96(2H, s), 4.00(4H, s), 6.96-7.10(4H, m), 7.36-7.51(6H, m), 7.56-7.66(1H, m), 7.73(1H, d,  $J=7.8$ )

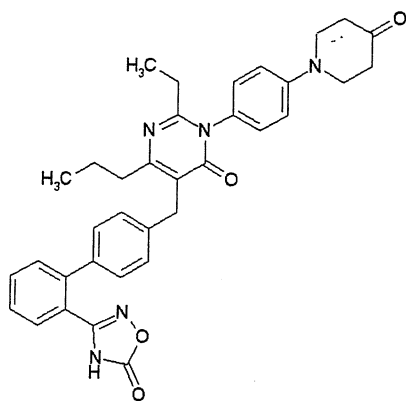


443c) 3-[4-(1,4-二噁-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯基]-2-乙基-5-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(2.6g)、碳酸氫鈉(3.2g)及二甲基亞砷(20 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(1,4-二噁-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.1g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙

酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.46g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.42 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.45g, 38%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.13(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.71-1.87(6H, m), 2.37(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.66-2.75(2H, m), 3.33-3.43(4H, m), 3.90(2H, s), 4.00(4H, s), 6.92-7.02(4H, m), 7.20(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.31(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.38-7.49(2H, m), 7.54-7.62(1H, m), 7.79(1H, d,  $J=7.2$ )



443d) 2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[4-(4-側氧基哌啶-1-基)苯基]-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

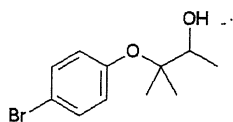
於  $60^\circ\text{C}$  下攪拌 3-[4-(1,4-二噁-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯基]-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.45g)於四氫呋

喃(10 mL)-1 M 鹽酸(10 mL)之溶液中 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.45g, 38%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.49-1.65(2H, m), 2.31(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.42-2.58(6H, m), 3.67(4H, t,  $J=6.0$ ), 3.87(2H, s), 7.07-7.31(8H, m), 7.47-7.59(2H, m), 7.62-7.73(2H, m), 12.38(1H, br)

實施例 444

2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

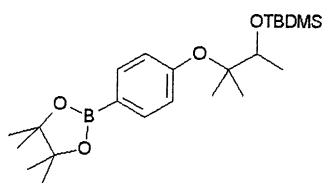


444a) 3-(4-溴苯氧基)-3-甲基丁-2-醇

於 $-20^\circ\text{C}$ 下將溴化甲基鎂(9.5 mL, 3 M 乙醚溶液)加至2-(4-溴苯氧基)-2-甲基丙醛(5.3g)於四氫呋喃(100 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將飽和氯化銨溶液加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(4.0g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.25(9H, m), 2.59(1H, d,

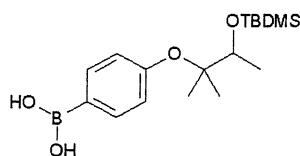
J=3.3), 3.77-3.90(1H, m), 6.86(2H, d, J=8.7), 7.79(2H, d, J=8.7)



444b) 第三丁基{1,2-二甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基]丙氧基}二甲基矽烷

於冰冷卻下將三氟甲烷磺酸第三丁基(二甲基)矽烷酯(4.2 mL)加至 3-(4-溴苯氧基)-3-甲基丁-2-醇(4.0g)及 2,6-二甲吡啶(4.6 mL)於二氯甲烷(40 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)，添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(4.7g)、乙酸鉀(4.5g)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.37g)，並於氫氣氛圍及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌濾液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(5.8g, 91%)。

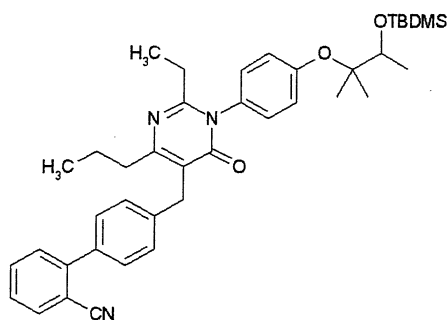
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06(3H, s), 0.09(3H, s), 0.90(9H, s), 1.15-1.37(21H, m), 3.81-3.91(1H, m), 6.97(2H, d, J=8.4), 7.71(2H, d, J=8.4)



444c) [4-(2-{{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}}-1,1-二甲基丙氧基)苯基]硼酸

將第三丁基 {1,2-二甲基-2-[4-(4,4,5,5-tetra 甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基]丙氧基}二甲基矽烷(5.8g)溶於 1 M 鹽酸(20 mL)-四氫呋喃(20 mL)-水(20 mL)，添加過碘酸鈉(5.9g)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。以水稀釋反應混合物，以乙酸乙酯萃取，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑而標題化合物為淡黃色固體(1.1g，23%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09(3H, s), 0.17(3H, s), 0.92(9H, s), 1.17-1.31(9H, m), 3.82-3.97(1H, m), 7.09(2H, d,  $J=8.4$ ), 8.12(2H, d,  $J=8.4$ )

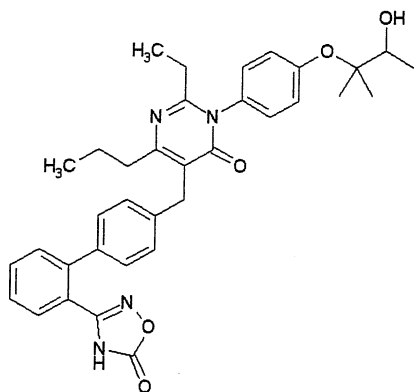


444d) 4'-({1-[4-(2-{{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}}-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.56g)加至 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.56g)、[4-(2-{{[第三

丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基丙氧基)苯基]硼酸(1.1g)、三乙胺(1.1 mL)、吡啶(0.63 mL)及分子篩 4A(1.1g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.87g, 87%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08(3H, s), 0.10(3H, s), 0.91(9H, s), 1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.18-1.32(9H, m), 1.63-1.81(2H, m), 2.36(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.30-2.43(2H, m), 3.86(1H, q,  $J=6.3$ ), 3.97(2H, s), 7.10(4H, s), 7.36-7.75(6H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ )



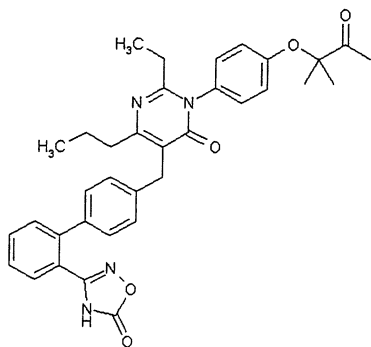
444e) 2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.6g)、碳酸氫鈉(2.3g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.87g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物

冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(12 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.33g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加氟化四丁基銨(2.5 mL 且 1.0 M 四氫呋喃溶液)，並攪拌混合物 24 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.54g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.11-1.28(9H, m), 1.49-1.66(2H, m), 2.28(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.51-2.59(2H, m), 3.62-3.74(1H, m), 3.87(2H, s), 4.78(1H, d,  $J=5.4$ ), 7.12(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.17-7.33(6H, m), 7.46-7.59(2H, m), 7.61-7.74(2H, m), 12.38(1H, br)

#### 實施例 445



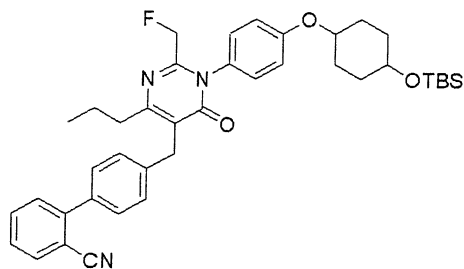
3-[4-(1,1-二甲基-2-側氧基丙氧基)苯基]-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (0.21g) 加至 2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.2g) 於二氯甲烷 (6 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物中，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (0.18g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.48(6H, s), 1.51-1.65(2H, m), 2.21-2.32(5H, m), 2.51-2.58(2H, m), 3.86(2H, s), 6.89(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.16-7.31(6H, m), 7.46-7.59(2H, m), 7.61-7.72(2H, m), 12.38(1H, br)

實施例 446

2-(氟甲基)-3-{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

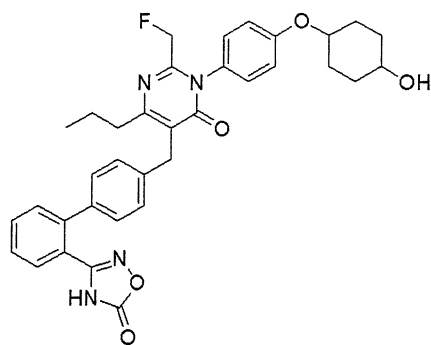


446a) 4'-{[1-{4-[4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己基)氧基]苯基}-2-(氟甲基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將溴(0.31 mL)加至 4'-[(1-{4-[4-{[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基}環己基)氧基]苯基}-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.33g)、乙酸鈉(0.5g)及乙酸(20 mL)的混合物中，並於室溫下攪拌混合物 3 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑，以乙酸乙酯稀釋殘留物。以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加氟化四丁基銨(1.0 M, 6 mL)，並於 80°C 下攪拌混合物 12 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑。殘留物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於二氯甲烷(10 mL)，添加三氟甲烷磺酸第三丁基(二甲基)矽烷酯(0.43 mL)及 2,6-二甲吡啶(0.32 mL)，混合物於 0°C 下攪拌 1 小時並於室溫下再攪拌 12 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑，以乙酸乙酯稀釋殘留物。以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌所稀釋之溶液，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下蒸發溶劑。殘

留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.18g, 9%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.00(s, 6 H), 0.84(s, 9 H), 0.95(t,  $J=7.2$  3 H), 1.42-1.75(m, 8 H), 1.87-1.98(m, 2 H), 2.57-2.71(m, 2 H), 3.68-3.82(m, 1 H), 3.93(s, 2 H), 4.19-4.31(m, 1 H), 4.75-5.00(m, 2 H), 6.89-6.98(m, 2 H), 7.05-7.12(m, 2 H), 7.30-7.43(m, 6 H), 7.51-7.58(m, 1 H), 7.63-7.70(m, 1 H)



446b) 2-(2-氟甲基)-3-{4-[4-(4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.16g)、碳酸氫鈉(0.23g)及二甲基亞砷(3 mL)的混合物 30 分鐘, 添加 4'-{[1-{4-[4-(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己基)氧基]苯基}-2-(2-氟甲基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.18g), 並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(2 mL)。添加  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑

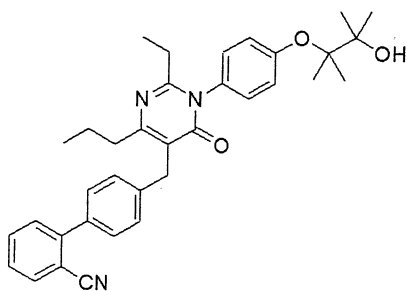
- (ii) 羥基；
  - (iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
  - (iv) C2-C6 烯基(如乙烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；
  - (v) C3-C6 環烷基(如環丙基等)；
  - (vi) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基、C3-C6 環烷基及 C1-C6 烷氧基-羰基；
  - (vii) C3-C6 環烷氧基(如環丙氧基、環丁氧基等)；
  - (viii) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等)；
  - (ix) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
  - (x) C1-C6 烷硫基(如甲基硫基、異丙基硫基等)；
  - (xi) C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基、異丙基磺醯基等)；
  - (xii) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；
  - (xiii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如甲基胺基甲醯基等)；
  - (xiv) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基(如二甲基胺基甲醯基等)等；或
- (5) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述

(0.07g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.06 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(1 mL)，添加氟化四丁基銨四氫呋喃溶液(1 mol/L, 0.1 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑。以乙酸乙酯稀釋殘留物，以洗滌水，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.01g, 6%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.06(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33-1.65(m, 5 H), 1.72-2.06(m, 6 H), 2.61-2.83(m, 2 H), 3.49-3.73(m, 1 H), 3.80-3.97(m, 3 H), 4.25-4.37(m, 1 H), 4.83(s, 1 H), 4.99(s, 1 H), 6.85-6.98(m, 2 H), 6.99-7.13(m, 2 H), 7.16-7.30(m, 4 H), 7.40-7.50(m, 2 H), 7.55-7.64(m, 1 H), 7.71-7.80(m, 1 H), 8.04(s, 1 H)

#### 實施例 447

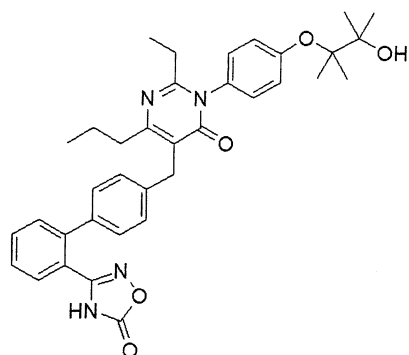
2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



447a) 4'-({2-乙基-1-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (1g)、2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (0.66g)、碳酸鈉 (1.09g) 及二甲基甲醯胺 (15 mL) 的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃 (10 mL)，添加溴化甲基鎂 (3.0 M, 0.6 mL)，混合物於 -78°C 下攪拌 2 小時再於室溫下攪拌 12 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑。以乙酸乙酯稀釋殘留物，以洗滌水，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，所得之殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.36g, 30%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.15(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.31(s, 6 H), 1.34(s, 6 H), 1.64-1.80(m, 2 H), 2.37(q,  $J=7.5$ , 2 H), 2.64-2.71(m, 3 H), 3.98(s, 2 H), 7.09-7.19(m, 4 H), 7.35-7.50(m, 6 H), 7.57-7.64(m, 1 H), 7.73(dd,  $J=7.7, 0.9$ , 1 H)



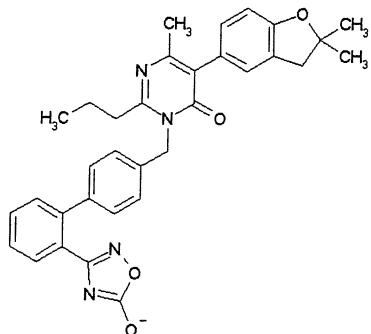
447b) 2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-5-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.38g)、碳酸氫鈉(0.55g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({2-乙基-1-[4-(2-羥基-1,1,2-三甲基丙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.36g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.16g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.15 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.14g, 35%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.90(t, J=7.4, 3 H), 1.01-1.08(m, 4 H), 1.26(d, J=1.3, 20 H), 1.51-1.66(m, 2 H), 2.28(q, J=7.5, 2 H), 3.53-3.67(m, 1 H), 3.87(s, 2 H), 4.45(s,

1 H), 7.09-7.15(m, 2 H), 7.19-7.31(m, 6 H), 7.47-7.58(m, 2 H), 7.63-7.72(m, 2 H)

實施例 448



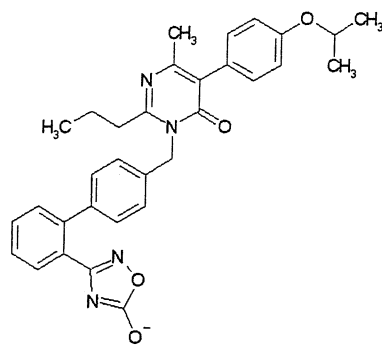
鉀鹽

5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.022 mL)加至 5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.10g)於乙醇(2 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.09g, 84%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.42(6H, s), 1.58-1.72(2H, m), 2.11(3H, s), 2.67(2H, t,  $J=7.5$ ), 3.01(2H, s), 5.28(2H, s), 6.69(1H, d,  $J=8.1$ ), 6.97(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.06-7.13(3H, m), 7.23-7.30(3H, m), 7.31-7.44(2H, m), 7.46-7.50(1H, m)

實施例 449



鉀鹽

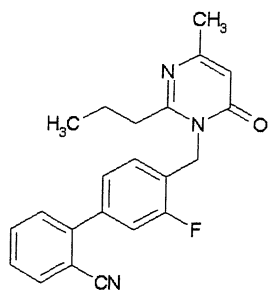
5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.023 mL)加至 5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.10g)於乙醇(2 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.05g，46%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.29(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.57-1.73(2H, m), 2.12(3H, s), 2.68(2H, t,  $J=7.5$ ), 4.56-4.70(1H, m), 5.30(2H, s), 6.93(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.12(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.21(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.25-7.46(5H, m), 7.50(1H, d,  $J=7.5$ )

實施例 450

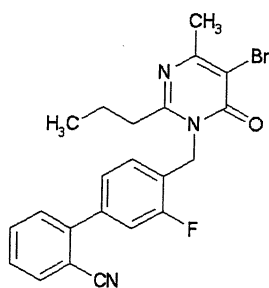
3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮



450a) 3'-氟-4'-[(4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將碳酸鉀 (3.6g) 加至 6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮 (2.0g) 及 4'-(溴甲基)-3'-氟聯苯-2-甲腈 (4.4g) 於乙腈 (50 mL) 之溶液中，並於 50°C 下攪拌混合物 12 小時。濾除不溶物，濃縮濾液，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色黏性物質之標題化合物 (1.4g, 29%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (3H, t,  $J=7.5$ ), 1.68-1.83 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J=7.5$ ), 5.39 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.08-7.17 (1H, m), 7.24-7.36 (2H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.61-7.70 (1H, m), 7.77 (1H, d,  $J=7.8$ )

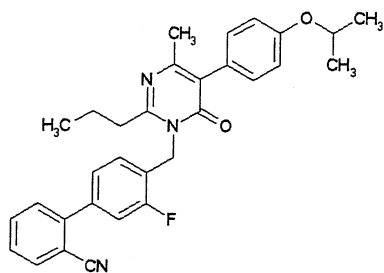


450b) 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈

將溴 (0.2 mL) 加至 3'-氟-4'-[(4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.4g) 及乙酸鈉 (0.32g) 於乙酸 (20 mL) 之溶液中，並於 70°C 下攪拌混合物 2 小時。

以甲苯稀釋反應混合物並於減壓下濃縮。將殘留物溶於乙酸乙酯、1M 硫代硫酸鈉水溶液，並以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.65g, 38%)。

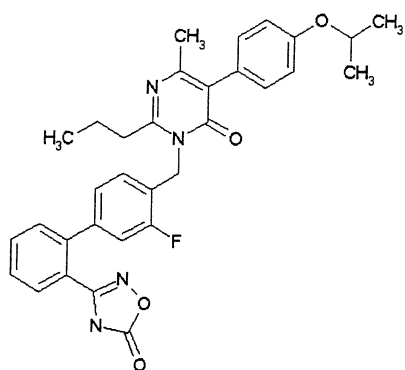
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3H, t, J=7.2), 1.60-1.74(2H, m), 2.42(3H, s), 2.72(2H, t, J=7.2), 5.39(2H, s), 7.12(1H, t, J=8.1), 7.38(1H, d, J=7.8), 7.50-7.61(3H, m), 7.75-7.85(1H, m), 7.97(1H, d, J=7.8)



450c) 3'-氟-4'-{[5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(0.06g)加至 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.65g)及 4-異丙氧基苯基硼酸(0.40g)於 1,4-二噁烷(16 mL)之溶液中，並於氫氣氛圍及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水依序洗滌濾液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.49g, 67%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.35(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.72-1.87(2H, m), 2.25(3H, s), 2.71(2H, t,  $J=7.2$ ), 4.50-4.64(1H, m), 5.41(2H, s), 6.93(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.21-7.34(5H, m), 7.43-7.52(2H, m), 7.61-7.70(1H, m), 7.77(1H, d,  $J=6.9$ )



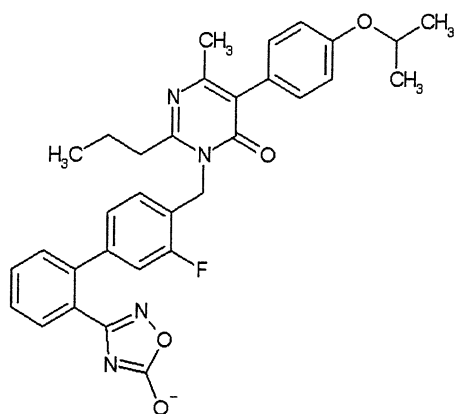
450d) 3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.7g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 3'-氟-4'-{[5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啉-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.49g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。

於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.39g, 72%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.28(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.58-1.74(2H, m), 2.14(3H, s), 2.68(2H, t,  $J=7.2$ ), 4.57-4.69(1H, m), 5.34(2H, s), 6.92(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.00-7.14(2H, m), 7.16-7.29(3H, m), 7.50-7.64(2H, m), 7.65-7.75(2H, m), 12.48(1H, s)

### 實施例 451



鉀鹽

3-{\{3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-  
酮 鉀鹽

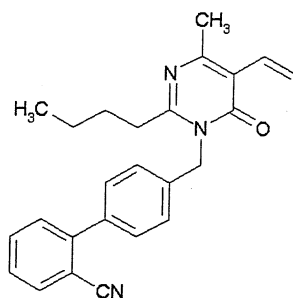
將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.081 mL)加至 3-{\{3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.36g)於乙醇(10 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.33g, 87%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.28(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.60-1.78(2H, m), 2.13(3H, s), 2.70(2H, t,  $J=7.2$ ),

4.57-4.69(1H, m), 5.31(2H, s), 6.88-6.95(3H, m), 7.07-7.23  
(4H, m), 7.30-7.47(3H, m), 7.50-7.56(1H, m)

實施例 452

2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-  
二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



452a) 4'-[(2-丁基-4-甲基-6-側氧基-5-乙炔基嘧啶-1(6H)-  
基)甲基]聯苯-2-甲腈

將二氯雙(三苯膦)鈣(0.15g)加至 4'-[(5-溴-2-丁基-4-  
甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.9g), 三  
丁基(乙炔基)錫(2.1g)及氯化鋰(0.55g)於 N,N-二甲基甲醯  
胺(30 mL)之溶液中, 並於氫氣氛圍及 90°C 下攪拌混合物  
12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物, 添加 15% 氟化鉀水  
溶液, 並攪拌混合物 2 小時。以矽藻土濾除不溶物, 分離  
濾液的有機層, 以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和  
鹽水洗滌, 並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘  
留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化  
合物(1.1g, 63%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.31-1.46  
(2H, m), 1.61-1.75(2H, m), 2.43(3H, s), 2.64(2H, t,  $J=7.2$ ),  
5.38(2H, s), 5.53(1H, dd,  $J=2.4, 12.0$ ), 6.29(1H, dd,  $J=2.4,$

5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如咪喃基、噻吩基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并咪喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

- (i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
  - (ii) 側氧基；
  - (iii) 羥基；
  - (iv) 胺基；
  - (v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
  - (vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；
  - (vii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
  - (viii) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)
- 等，

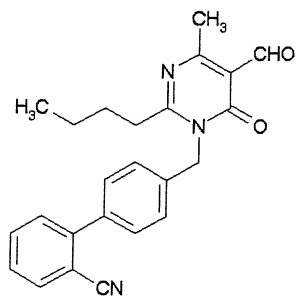
R13 為氫或鹵素，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 B]

下式所示之化合物或其鹽：

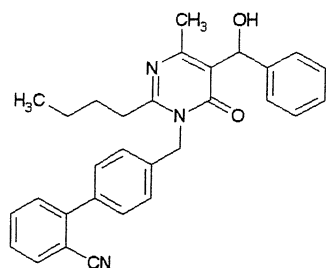
17.4), 6.68(1H, dd, J=12.0, 17.4), 7.26-7.31(2H, m), 7.40-7.56(4H, m), 7.60-7.68(1H, m), 7.76(1H, d, J=8.4)



452b) 4'-[(2-丁基-5-甲醯基-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將四氧化鐵(0.9g, 結合 7% 聚合物之催化劑)加至 4'-[(2-丁基-4-甲基-6-側氧基-5-乙炔基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.91g)及過碘酸鈉(2.56g)於丙酮(10 mL)-乙腈(10 mL)-水(10 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 4 小時。以矽藻土濾除不溶物, 以乙酸乙酯稀釋濾液, 以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(0.66g, 71%)。

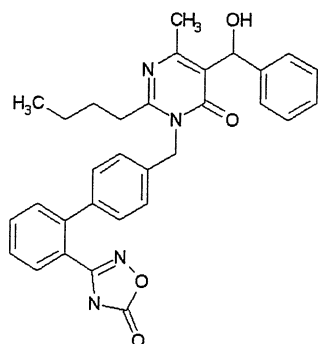
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t, J=7.2), 1.29-1.46(2H, m), 1.58-1.79(2H, m), 2.67(3H, s), 2.75(2H, t, J=7.2), 5.39(2H, s), 7.29-7.36(2H, m), 7.42-7.52(2H, m), 7.56(2H, d, J=8.4), 7.61-7.69(1H, m), 7.77(1H, d, J=7.8), 10.50(1H, s)



452c) 4'-[2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $-78^{\circ}\text{C}$  下將苯基鎂溴化物 (1.0 mL, 1 M 四氫呋喃溶液) 加至 4'-[(2-丁基-5-甲醯基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.66g) 於四氫呋喃 (10 mL) 之溶液中，使混合物經 3 小時回溫至  $0^{\circ}\text{C}$ 。將飽和氯化銨水溶液加至反應混合物，以乙酸乙酯稀釋混合物，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物 (0.36g, 46%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.30-1.46 (2H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 2.42 (3H, s), 2.68 (2H, t,  $J=7.2$ ), 5.20-5.45 (2H, m), 5.09 (1H, d,  $J=10.8$ ), 5.82 (1H, d,  $J=10.8$ ), 7.18-7.29 (3H, m), 7.30-7.39 (2H, m), 7.40-7.55 (6H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=7.2$ )

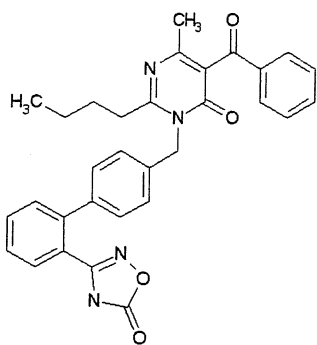


452d) 2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
 酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.92g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.36g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.13g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.12 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.19g, 46%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.18-1.33(2H, m), 1.46-1.60(2H, m), 2.13(3H, s), 2.59-2.69(2H, m), 5.26-5.50(2H, m), 5.82(1H, d,  $J=5.1$ ), 6.23(1H, d,  $J=5.1$ ), 7.15-7.40(9H, m), 7.48-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m)

實施例 453

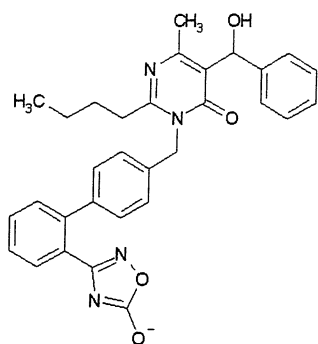


5-苯甲醯基-2-丁基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (0.12g) 加至 2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮 (0.1g) 於二氯甲烷 (4 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (0.07g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.25-1.39 (2H, m), 1.54-1.69 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.75 (2H, t,  $J=7.2$ ), 5.34 (2H, s), 7.25 (2H, d,  $J=8.1$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.1$ ), 7.48-7.61 (4H, m), 7.64-7.74 (3H, m), 7.85 (2H, d,  $J=7.2$ )

實施例 454



鉀鹽

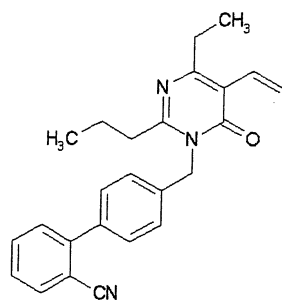
2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.024 mL)加至 2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(0.1g)於乙醇(2 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.046g，43%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.21-1.35(2H, m), 1.47-1.63(2H, m), 2.12(3H, s), 2.59-2.74(2H, m), 5.23(1H, d,  $J=15.9$ ), 5.42(1H, d,  $J=15.9$ ), 5.84(1H, s), 6.24(1H, s), 7.10(2H, d,  $J=7.8$ ), 7.16-7.23(1H, m), 7.26-7.46(9H, m), 7.50(1H, d,  $J=7.5$ )

實施例 455

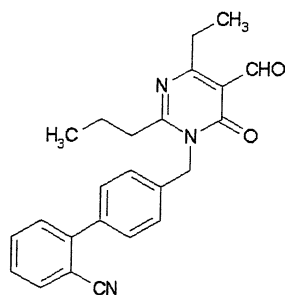
6-乙基-5-(嗎啶-4-基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



455a) 4'-[(4-乙基-6-側氧基-2-丙基-5-乙烯基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將二氯雙(三苯膦)鈀(0.80g)加至 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(10g)、三丁基(乙烯基)錫(10g)及氯化鋰(2.9g)於 N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)之溶液中，並於氫氣霧圍及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，添加 15% 氟化鉀水溶液，並攪拌混合物 2 小時。以矽藻土濾除不溶物，將濾液的有機層加以分離，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(5.9g, 68%)。

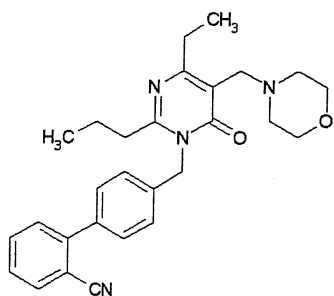
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.18(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.60-1.74(2H, m), 2.65-2.74(4H, m), 5.38(2H, s), 5.43(1H, dd,  $J=3.8, 12.6$ ), 6.32(1H, dd,  $J=3.0, 17.4$ ), 6.69(1H, dd,  $J=12.6, 17.4$ ), 7.30(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.53-7.65(4H, m), 7.75-7.83(1H, m), 7.94(1H, d,  $J=8.1$ )



455b) 4'-[(4-乙基-5-甲醯基-6-側氧基-2-丙基嘓啉-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將四氧化鐵(5g, 7%聚合物結合之催化劑)加至 4'-[(4-乙基-6-側氧基-2-丙基-5-乙炔基嘓啉-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(5.9g)及過碘酸鈉(16g)於丙酮(100 mL)-乙腈(100 mL)-水(100 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 4 小時。以矽藻土濾除不溶物, 以乙酸乙酯稀釋濾液, 以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(3.8g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.25(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.71-1.90(2H, m), 2.74(2H, t,  $J=7.2$ ), 3.05(2H, q,  $J=7.5$ ), 5.38(2H, s), 7.30-7.37(2H, m), 7.42-7.52(2H, m), 7.53-7.60(2H, m), 7.61-7.70(1H, m), 7.77(1H, d,  $J=7.2$ ), 10.49(1H, s)

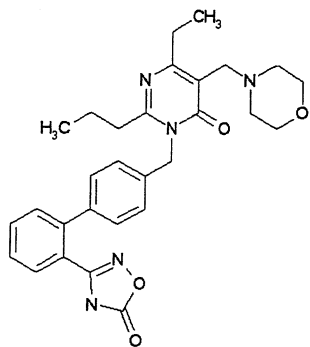


455c) 4'-{[4-乙基-5-(嗎啉-4-基甲基)-6-側氧基-2-丙基嘓

啖-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將三乙醯氧基硼氫化鈉(0.41g)加至 4'-[(4-乙基-5-甲醯基-6-側氧基-2-丙基嘧啖-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)及嗎啉(0.17 mL)於乙酸(10 mL)之溶液中，攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(0.21g, 35%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88-1.07(3H, m), 1.16-1.38(3H, m), 1.70-1.87(2H, m), 2.44-2.60(4H, m), 2.60-2.81(4H, m), 3.50(2H, s), 3.58-3.81(4H, m), 5.35(2H, s), 7.22-7.36(2H, m), 7.37-7.59(4H, m), 7.59-7.71(1H, m), 7.71-7.82(1H, m)



455d) 6-乙基-5-(嗎啉-4-基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啖-4(3H)-醯

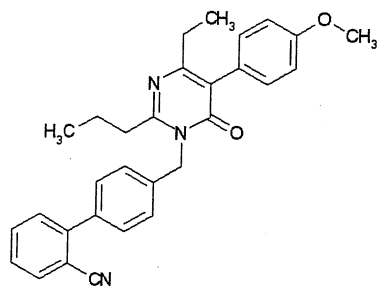
於 40°C 下攪拌氯化羥銨(0.54g)、碳酸氫鈉(0.77g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(嗎啉-4-基甲基)-6-側氧基-2-丙基嘧啖-1(6H)-基]甲基}

聯苯-2-甲腈(0.21g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.11g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.10 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.14g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.19(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.54-1.70(2H, m), 2.38(4H, br), 2.56-2.68(4H, m), 3.41(2H, s), 3.53(4H, br), 5.31(2H, s), 7.17(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.29(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.47-7.60(2H, m), 7.61-7.73(2H, m)

#### 實施例 456

6-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

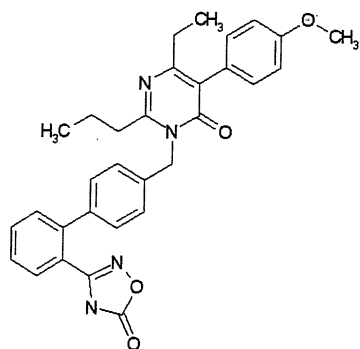


456a) 4'-{[4-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 2 M 碳酸鈉水溶液(3 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂

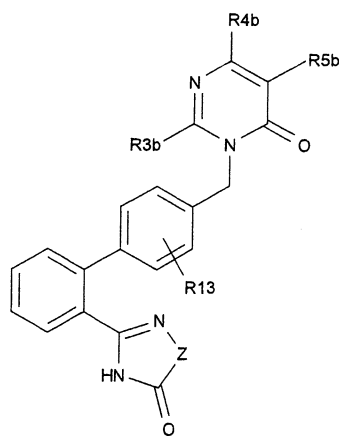
鐵]二氯鈹(0.05g)加至 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)及 4-甲氧基苯基硼酸(0.26g)於 1,4-二噁烷(15 mL)之溶液中，並於氫氣氛圍及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水依序洗滌濾液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.48g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.18(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.74-1.89(2H, m), 2.48(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.73(2H, t,  $J=7.5$ ), 3.83(3H, s), 5.37(2H, s), 6.98(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.22-7.28(2H, m), 7.33-7.39(2H, m), 7.40-7.56(4H, m), 7.60-7.68(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.5$ )



456b) 6-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.7g)及二甲基亞砜(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.48g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使反應



式中，R3b、R4b 及 R5b 係分別如 R3、R4 及 R5 所定義，且其他符號係如上述定義。

[化合物 B-I]

化合物 B，其中，R3b 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基，

R4b 為

(1) 氫；

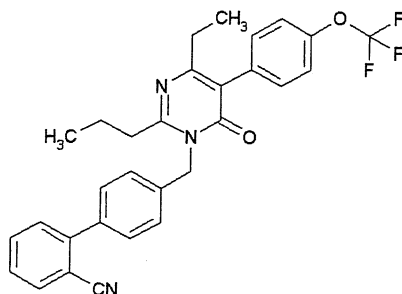
(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.44g, 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.10(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.57-1.73(2H, m), 2.36(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.68(2H, t,  $J=7.2$ ), 3.79(3H, s), 5.34(2H, s), 6.97(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.16-7.35(6H, m), 7.48-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.40(1H; br)

#### 實施例 457

6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮

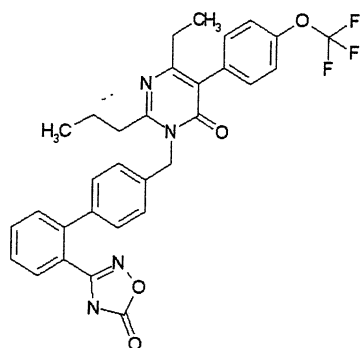


457a) 4'-{[4-乙基-6-側氧基-2-丙基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 2 M 碳酸鈉水溶液(3 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂

鐵]二氯鈹(0.05g)加至 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)及 4-三氟甲氧基苯基硼酸(0.35g)於 1,4-二噁烷(15 mL)之溶液中，並於氫氣氛圍及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水依序洗滌濾液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.56g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.19(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.74-1.92(2H, m), 2.46(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.75(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.37(2H, s), 7.22-7.30(2H, m), 7.36(4H, m), 7.42-7.58(4H, m), 7.59-7.69(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )



457b) 6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮

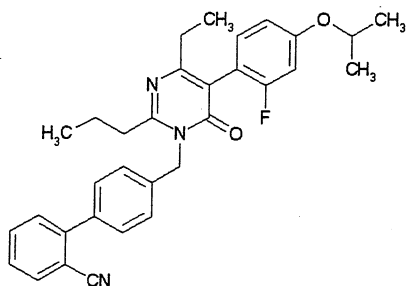
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.3g)、碳酸氫鈉(1.8g)及二甲基亞砜(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-6-側氧基-2-丙基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.56g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。

使反應混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.39g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.11(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.58-1.74(2H, m), 2.35(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.70(2H, t,  $J=7.2$ ), 5.35(2H, s), 7.23-7.35(4H, m), 7.36-7.47(4H, m), 7.47-7.61(2H, m), 7.63-7.73(2H, m), 12.41(1H, br)

#### 實施例 458

6-乙基-5-(2-氟-4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

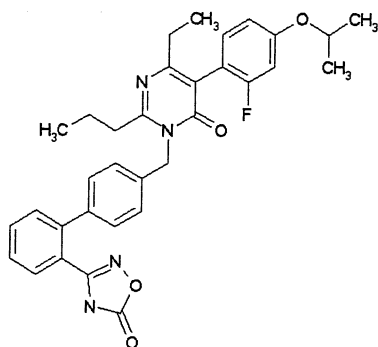


458a) 4'-{[4-乙基-5-(2-氟-4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 2 M 碳酸鈉水溶液(3 mL)及[1,1'-雙(二苯基膦)二茂

鐵]二氯鈹(0.05g)加至 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)及 2-氟-4-異丙氧基苯基硼酸(0.34g)於 1,4-二噁烷(15 mL)之溶液中，並於氫氣氛圍及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水依序洗滌濾液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.35g, 59%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.17(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.35(6H, d,  $J=6.3$ ), 1.73-1.59(2H, m), 2.36-2.51(2H, m), 2.73(2H, t,  $J=7.2$ ), 4.47-4.60(1H, m), 5.38(2H, s), 6.62-6.76(2H, m), 7.12-7.26(1H, m), 7.31-7.39(2H, m), 7.40-7.57(4H, m), 7.60-7.68(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )



458b) 6-乙基-5-(2-氟-4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

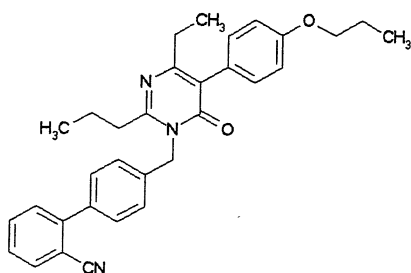
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.80g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(2-氟-4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}

聯苯-2-甲腈(0.35g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.17g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.15 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.25g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.09(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.29(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.56-1.74(2H, m), 2.31(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.64-2.76(2H, m), 4.59-4.74(1H, m), 5.24-5.43(2H, m), 6.77-6.90(2H, m), 7.15-7.36(5H, m), 7.47-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.39(1H, br)

#### 實施例 459

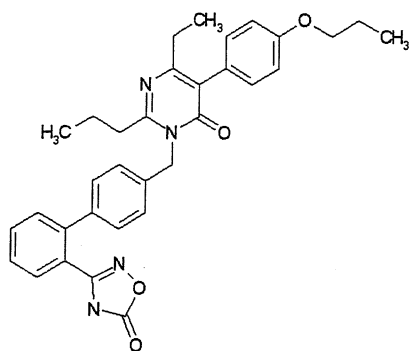
6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-丙氧基苯基)-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



459a) 4'-{[4-乙基-6-側氧基-5-(4-丙氧基苯基)-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 2 M 碳酸鈉水溶液 (3 mL) 及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣 (0.05g) 加至 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.5g) 及 4-丙氧基苯基硼酸 (0.31g) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 之溶液中，並於氫氣氛圍及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水依序洗滌濾液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.52g, 93%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96-1.08 (6H, m), 1.18 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.72-1.90 (4H, m), 2.48 (2H, q,  $J=7.2$ ), 2.73 (2H, t,  $J=7.2$ ), 3.95 (2H, t,  $J=6.6$ ), 5.37 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.7$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.7$ ), 7.32-7.40 (2H, m), 7.40-7.57 (4H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=6.9$ )



459b) 6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-丙氧基苯基)-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

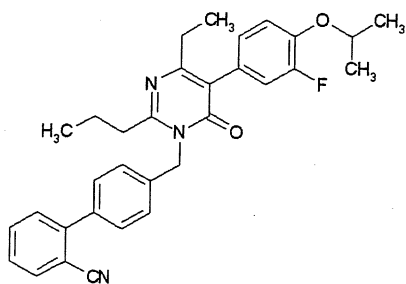
於 40°C 下攪拌氯化銦銨 (1.3g)、碳酸氫鈉 (1.8g) 及二甲基亞砜 (10 mL) 的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-6-側氧基-5-(4-丙氧基苯基)-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯

苯-2-甲腈(0.52g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.26g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.24 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.39g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.2$ ), 0.99(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.10(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.57-1.82(4H, m), 2.36(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.68(2H, t,  $J=7.2$ ), 3.96(2H, t,  $J=7.2$ ), 5.34(2H, s), 6.96(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.13-7.35(6H, m), 7.49-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.40(1H, br)

#### 實施例 460

6-乙基-5-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
醌

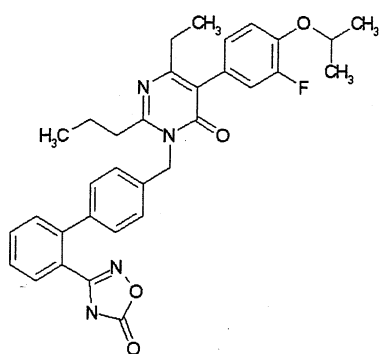


460a) 4'-{[4-乙基-5-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-2-

丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 2 M 碳酸鈉水溶液 (3 mL) 及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹 (0.05g) 加至 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.5g) 及 3-氟-4-異丙氧基苯基硼酸 (0.34g) 於 1,4-二噁烷 (15 mL) 之溶液中，並於氬氣雰囲気及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水依序洗滌濾液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.53g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.19 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.38 (6H, d,  $J=6.0$ ), 1.74-1.89 (2H, m), 2.48 (2H, q,  $J=7.2$ ), 2.73 (2H, t,  $J=7.2$ ), 4.49-4.63 (1H, m), 5.36 (2H, s), 6.97-7.10 (3H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.41-7.57 (4H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=7.8$ )



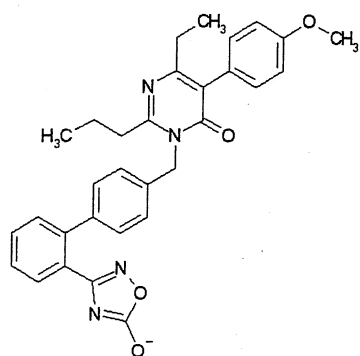
460b) 6-乙基-5-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二嗪-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨 (1.3g)、碳酸氫鈉 (1.8g) 及二

甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.53g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.47g, 79%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.11(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.31(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.57-1.74(2H, m), 2.37(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.68(2H, t,  $J=7.2$ ), 4.60-4.73(1H, m), 5.34(2H, s), 6.97-7.06(1H, m), 7.11-7.36(6H, m), 7.49-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.40(1H, br)

#### 實施例 461



鉀鹽

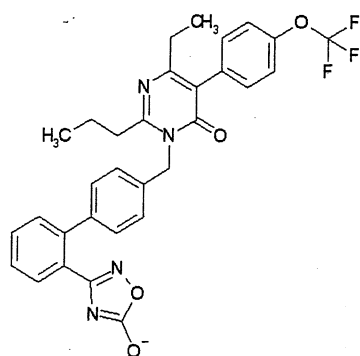
6-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮

-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.073 mL) 加至 6-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.31g) 於乙醇 (10 mL) 之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物 (0.33g, 99%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.10 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.61-1.77 (2H, m), 2.35 (2H, q,  $J=7.2$ ), 2.71 (2H, t,  $J=7.2$ ), 3.79 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.97 (2H, d,  $J=8.7$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.4$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.7$ ), 7.26-7.47 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.5$ )

實施例 462



鉀鹽

6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.065 mL) 加至 6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮 (0.30g) 於乙醇

- (3) C3-C6 環烷基；
- (4) C1-C6 烷氧基；或
- (5) 二(C1-C6)烷基胺基，

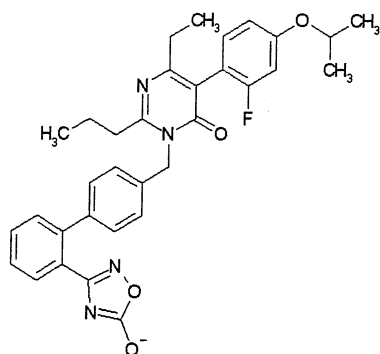
R5b 為

- (1) 氫；
- (2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：
  - (i) 羥基，
  - (ii) 羧基，
  - (iii) C1-C6 烷氧基-羰基(如乙氧基羰基等)，
  - (iv) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，
  - (v) C3-C10 環烷基-羰基(如環己基羰基、金剛烷基羰基等)，
  - (vi) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基，
  - (vii) 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子，例如，N-嗎啉基羰基等)，
  - (viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等)，
  - (ix) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等)，
  - (x) 金剛烷基，
  - (xi) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3

(10 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.31g, 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.11(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.61-1.78(2H, m), 2.34(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.74(2H, t,  $J=7.2$ ), 5.31(2H, s), 7.15(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.25-7.54(10H, m)

### 實施例 463



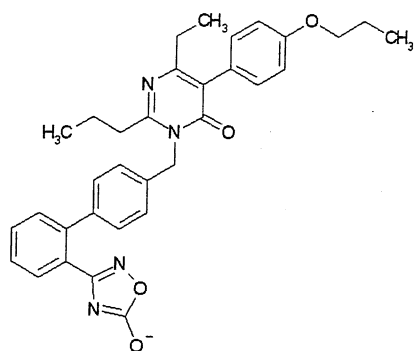
鉀鹽

6-乙基-5-(2-氟-4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.047 mL)加至 6-乙基-5-(2-氟-4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.19g)於乙醇(10 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.15g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.08(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.29(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.59-1.78(2H, m), 2.30(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.62-2.82(2H, m), 4.57-4.75(1H, m), 5.19-5.40(2H, m), 6.73-6.90(2H, m), 7.12(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.16-7.25(1H, m), 7.25-7.46(5H, m), 7.50(1H, d,  $J=7.5$ )

## 實施例 464



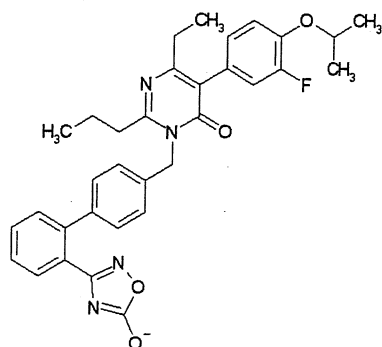
鉀鹽

6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-丙氧基苯基)-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.069 mL) 加至 6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-丙氧基苯基)-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.31g) 於乙醇 (2 mL) 之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物 (0.32g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.87-1.04 (6H, m), 1.10 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.60-1.83 (4H, m), 2.36 (2H, q,  $J=7.2$ ), 2.71 (2H, t,  $J=7.5$ ), 3.96 (2H, t,  $J=6.6$ ), 5.29 (2H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.7$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.7$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.7$ ), 7.25-7.47 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.5$ )

## 實施例 465



鉀鹽

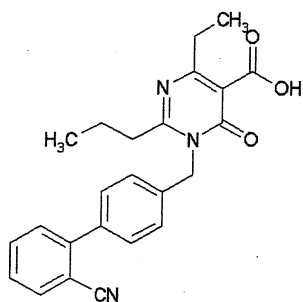
6-乙基-5-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.078 mL)加至 6-乙基-5-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.32g)於乙醇(10 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.32g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.11(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.31(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.61-1.76(2H, m), 2.37(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.72(2H, t,  $J=7.2$ ), 4.59-4.73(1H, m), 5.30(2H, s), 6.99-7.06(1H, m), 7.10-7.23(4H, m), 7.26-7.46(5H, m), 7.48-7.54(1H, m)

實施例 466

6-乙基-5-(嗎啉-4-基羰基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

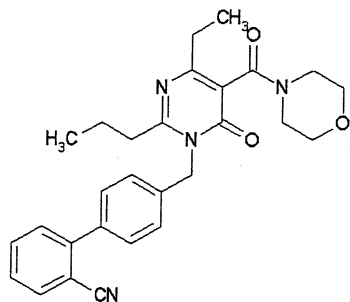


466a) 1-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-甲酸

將亞氯酸鈉(0.7g)加至 4'-[(4-乙基-5-甲醯基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、磷酸二氫

鈉(0.93g)及 2-甲基-2-丁烯(4 mL)於第三丁醇(10 mL)-水(8 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑而獲得無色固體之標題化合物(0.53g, 100%)。

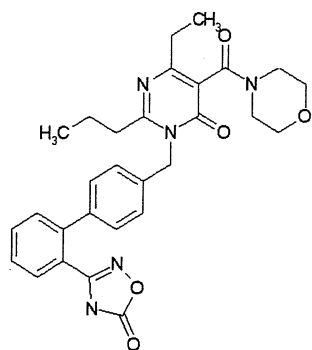
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.17(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.63-1.73(2H, m), 2.60-2.82(4H, m), 5.40(2H, s), 7.35(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.53-7.66(4H, m), 7.74-7.56(1H, m), 7.95(1H, d,  $J=7.8$ ), 13.52(1H, br)



466b) 4'-{[4-乙基-5-(嗎啉-4-基羰基)-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(0.15g)及 1-羥基苯并三唑一水合物(0.12g)加至 1-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-甲酸(0.21g)、嗎啉(0.07g)及三乙胺(0.22 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺之溶液中，攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.22g, 89%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.99(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.27(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.68-1.83(2H, m), 2.57(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.65-2.74(2H, m), 3.25-3.47(2H, m), 3.54-3.65(1H, m), 3.68-3.93(5H, m), 5.33(2H, s), 7.30(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.41-7.56(4H, m), 7.60-7.69(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.5$ )



466c) 6-乙基-5-(嗎啉-4-基羰基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

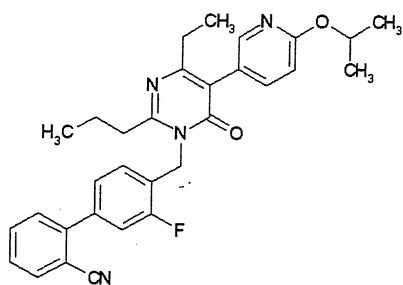
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.56g)、碳酸氫鈉(0.79g)及二甲基亞砷(4 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(嗎啉-4-基羰基)-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.22g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.12g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.11 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。

於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.10g, 39%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.88(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.16(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.55-1.72(2H, m), 2.42(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.69(2H, t,  $J=7.5$ ), 3.15-3.40(3H, m), 3.40-3.71(5H, m), 5.32(2H, s), 7.22(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.31(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.48-7.61(2H, m), 7.48-7.61(2H, m), 7.62-7.74(2H, m), 12.41(1H, br)

實施例 467

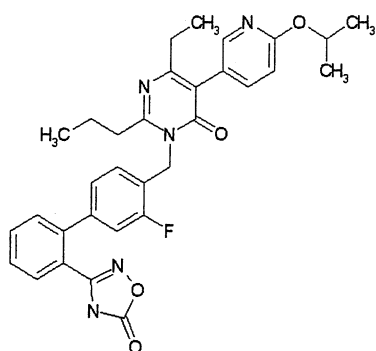
6-乙基-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



467a) 4'-{[4-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(0.04g)加至 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.49g)及 2-異丙氧基-3-吡啶基硼酸(0.43g)於 1,4-二嘔烷(20 mL)之溶液中，並於氫氣氛圍及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水依序洗滌濾液，並以無水硫酸

鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.39g, 70%)。  
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.21(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.36(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.75-1.90(2H, m), 2.51(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.68-2.78(2H, m), 5.26-5.37(1H, m), 5.40(2H, s), 6.74(1H, d,  $J=9.0$ ), 7.20-7.35(3H, m), 7.44-7.52(2H, m), 7.55-7.70(2H, m), 7.78(1H, d,  $J=8.4$ ), 8.07(1H, d,  $J=2.1$ )



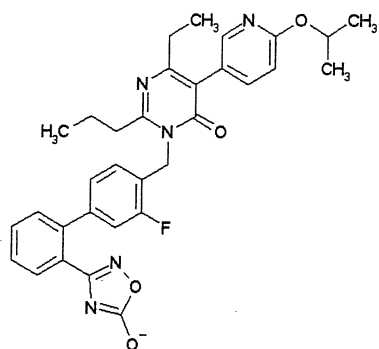
467b) 6-乙基-3-([3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-丙基噁啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.89g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-側氧基-2-丙基噁啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.39g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑(0.18g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，於

室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.23g, 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.13(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.30(6H, d,  $J=6.3$ ), 1.61-1.78(2H, m), 2.39(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.71(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.20-5.32(1H, m), 5.35(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=8.4$ ), 7.01-7.14(2H, m), 7.22-7.28(1H, m), 7.49-7.76(5H, m), 8.03(1H, s), 12.49(1H, br)

#### 實施例 468



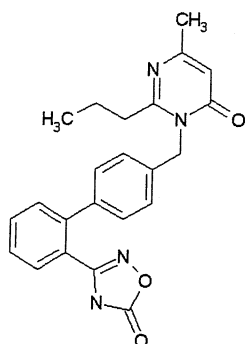
鉀鹽

6-乙基-3-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-丙基嘧啶-4(4H)-酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.036 mL)加至 6-乙基-3-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-丙基嘧啶-4(4H)-酮(0.16g)於乙醇(5 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.14g, 82%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.13(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.31(6H, d,  $J=6.3$ ), 1.64-1.80(2H, m), 2.39(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.73(2H, t,  $J=7.2$ ), 5.21-5.35(3H, m), 6.78(1H, d,  $J=8.7$ ), 6.91-7.00(1H, m), 7.07-7.20(2H, m), 7.29-7.48(3H, m), 7.51-7.57(1H, m), 7.58-7.64(1H, m), 8.04(1H, s)

實施例 469



6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

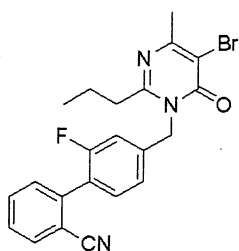
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.7g)、碳酸氫鈉(2.5g)及二甲基亞砜(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.35g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.33 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。

殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.26g, 44%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.50-1.67(2H, m), 2.20(3H, s), 2.62(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.31(2H, s), 6.26(1H, s), 7.19(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.30(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.48-7.61(2H, m), 7.63-7.73(2H, m), 12.40(1H, br)

實施例 470

3-{\[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮



470a) 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲  
基]-2'-氟聯苯-2-甲腈

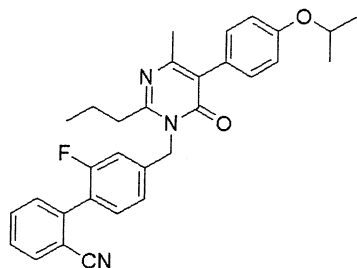
將溴(0.12 mL)加至 2'-氟-4'-[(4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.78g)、乙酸鈉(0.19g)及乙酸(10 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 3 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑，以乙酸乙酯稀釋殘留物。以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.54g, 57%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.68-1.85

個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等)；羧基；C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)；C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，

(xii) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、異噁唑基、噻唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1

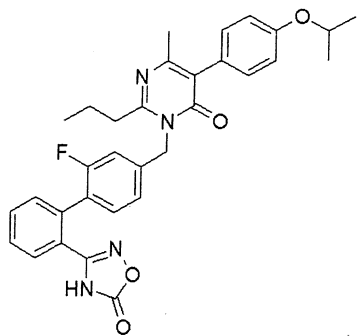
(m, 2 H), 2.50(s, 3 H), 2.61-2.71(m, 2 H), 5.36(s, 2 H), 7.01-7.13(m, 2 H), 7.35-7.53(m, 3 H), 7.62-7.70(m, 1 H), 7.77(d, J=8.3, 1 H)



470b) 2'-氟-4'-{[5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-2'-氟聯苯-2-甲腈(0.54g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.33g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷加成物(0.05g)、2 M 碳酸鈰水溶液(5 mL)及 1,4-二噁烷(5 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.6g, 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03(t, J=7.4, 3 H), 1.35(d, J=6.1, 6 H), 1.72-1.87(m, 2 H), 2.25(s, 2 H), 2.50(s, 1 H), 2.68-2.75(m, 2 H), 4.50-4.64(m, 1 H), 5.35(s, 2 H), 6.89-7.02(m, 2 H), 7.05-7.16(m, 2 H), 7.24(d, J=9.8, 2 H), 7.36-7.44(m, 1 H), 7.44-7.53(m, 2 H), 7.61-7.69(m, 1 H), 7.74-7.80(m, 1 H)



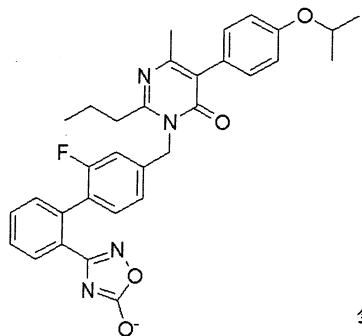
470c) 3-{[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化羥銨(0.72g)、碳酸氫鈉(1.02g)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 2'-氟-4'-{[5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.6g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(8 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.17g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.2 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.3g, 45%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t, J=7.6, 3 H), 1.29(d, J=6.1, 6 H), 1.57-1.72(m, 2 H), 2.13(s, 3 H), 2.63-2.71(m, 2 H), 4.57-4.70(m, 1 H), 5.35(s, 2 H), 6.90-6.97(m, 2 H), 7.01-7.16(m, 2 H), 7.19-7.25(m, 2 H), 7.29-7.40(m, 1 H),

7.47-7.56(m, 1 H), 7.62-7.66(m, 1 H), 7.68-7.75(m, 2 H),  
12.62(s, 1 H)

實施例 471



鉀鹽

3-{[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-2-丙基嘓啉-4(3H)-  
酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (4.4 mL) 逐滴加至 3-{[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮 (0.24g) 及乙醇 (4 mL) 的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶於已烷-二異丙基醚 (5:1) 中再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.25g, 95%)。

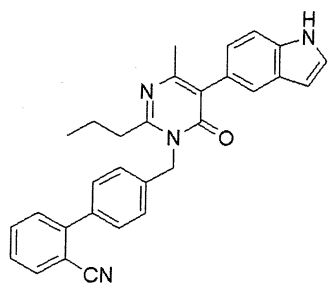
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t, J=7.8, 3 H), 1.29(d, J=6.1, 6 H), 1.61-1.75(m, 2 H), 2.13(s, 3 H), 2.63-2.76(m, 2 H), 4.56-4.72(m, 1 H), 5.33(s, 2 H), 6.89-7.01(m, 4 H), 7.16-7.26(m, 4 H), 7.37-7.45(m, 2 H), 7.73-7.78(m, 1 H)

實施例 472

5-(1H-吡啶-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫

-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

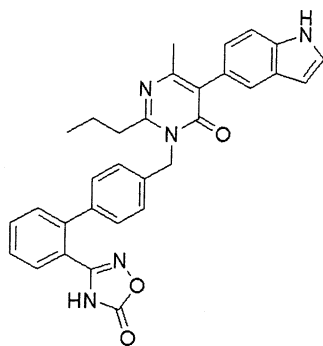
鉀鹽



472a) 4'-{[5-(1H-吡啶-5-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.61g)、1H-吡啶-5-基硼酸 (0.33g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物 (0.06g)、2 M 碳酸鈣水溶液 (5 mL) 及 1,4-二噁烷 (5 mL) 的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.41g, 62%)。

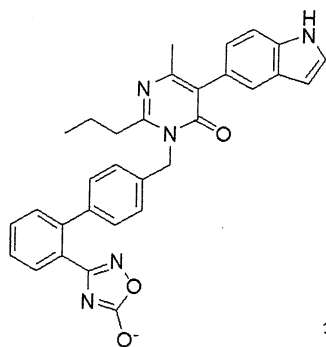
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.72-1.87 (m, 2 H), 2.25(s, 3 H), 2.69-2.78(m, 2 H), 5.41(s, 2 H), 6.47-6.55(m, 1 H), 7.04-7.14(m, 2 H), 7.24-7.68(m, 9 H), 7.75(d,  $J=7.4$ , 1 H), 8.51(s, 1 H)



472b) 5-(1H-吡啶-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.52g)、碳酸氫鈉(0.75g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-(1H-吡啶-5-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.41g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.22g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.2 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.09g, 20%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t, J=7.4, 3 H), 1.61-1.76(m, 2 H), 2.13(s, 3 H), 2.66-2.73(m, 2 H), 5.32(s, 2 H), 6.43(s, 1 H), 6.97-7.04(m, 1 H), 7.14(d, J=8.3, 2 H), 7.27-7.47(m, 8 H), 7.49-7.54(m, 1 H), 8.32(s, 1 H), 11.19(s, 1 H)



鉀鹽

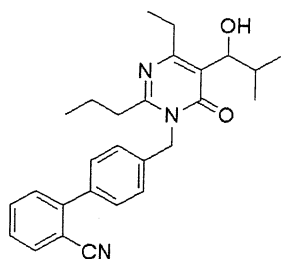
472c) 5-(1H-吡啶-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (2 mL) 逐滴加至 5-(1H-吡啶-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.09g) 及乙醇 (2 mL) 的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.07g, 79%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.64-1.80(m, 2 H), 2.13(s, 3 H), 2.60-2.68(m, 2 H), 5.21(s, 2 H), 6.42(s, 1 H), 6.93(d,  $J=8.3$ , 1 H), 7.04-7.07(m, 1 H), 7.09-7.21(m, 5 H), 7.24-7.35(m, 3 H), 7.39(s, 1 H), 7.44-7.51(m, 1 H), 8.59(s, 1 H)

實施例 473

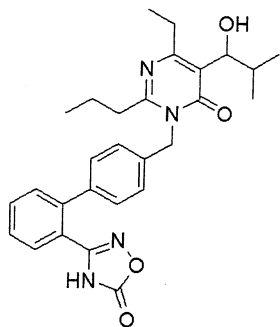
6-乙基-5-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽



473a) 4'-{[4-乙基-5-(1-羥基-2-甲基丙基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-乙基-5-甲醯基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.6g)及四氫呋喃(10 mL)的混合物冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，於其中逐滴加入異丙基格任亞試劑(Grignard reagent)四氫呋喃溶液(1.0 M, 1.9 mL)，並攪拌混合物 1 小時。之後，使混合物逐漸回溫至室溫，並攪拌混合物 12 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑，以乙酸乙酯稀釋殘留物。以水及飽和鹽水洗滌該稀釋溶液，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.38g, 57%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.76-1.15(m, 8 H), 1.27(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.48-1.89(m, 3 H), 2.15-2.41(m, 1 H), 2.48-2.79(m, 3 H), 2.99-3.11(m, 1 H), 4.27-4.44(m, 1 H), 4.80-5.10(m, 1 H), 5.35(s, 2 H), 7.23-7.38(m, 2 H), 7.39-7.59(m, 4 H), 7.60-7.68(m, 1 H), 7.75(d,  $J=7.7$ , 1 H)

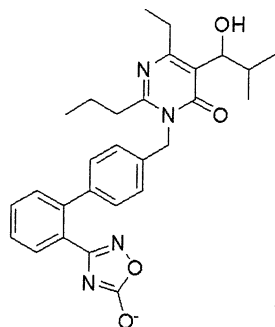


473b) 6-乙基-5-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.53g)、碳酸氫鈉(0.75g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(1-羥基-2-甲基丙基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.38g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.12g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.1 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.13g, 29%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.73(d,  $J=6.8$ , 3 H), 0.86(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.01(d,  $J=6.8$ , 3 H), 1.15(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.54-1.68(m, 2 H), 2.57-2.75(m, 4 H), 3.55-3.66(m, 1 H), 4.51(dd,  $J=8.8, 6.3$ , 1 H), 5.02(d,  $J=6.3$ , 1 H), 5.31(s, 2 H), 7.14-7.22(m, 2 H), 7.27-7.34(m, 2 H), 7.50-7.61(m, 2 H),

7.63-7.73(m, 2 H), 12.39(s, 1 H)



鉀鹽

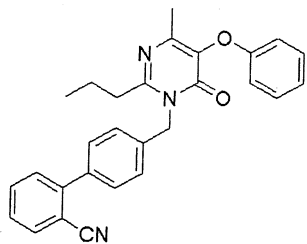
473c) 6-乙基-5-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(2.6 mL)逐滴加至 6-乙基-5-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.13g)及乙醇(3 mL)的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.09g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.73(d,  $J=6.8$ , 3 H), 0.88(t,  $J=7.4$ , 3 H), 0.99-1.07(m, 3 H), 1.15(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.58-1.73(m, 2 H), 2.58-2.74(m, 5 H), 4.52(dd,  $J=8.5$ , 6.0, 1 H), 5.05(d,  $J=6.0$ , 1 H), 5.18-5.36(m, 2 H), 7.03-7.09(m, 2 H), 7.25-7.32(m, 3 H), 7.32-7.45(m, 2 H), 7.47-7.52(m, 1 H)

實施例 474

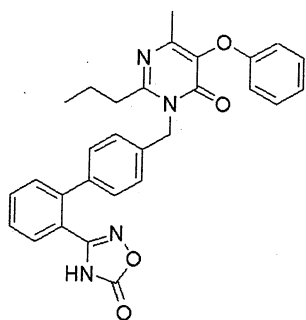
6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-苯氧基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮



474a) 4'-[(4-甲基-6-側氧基-5-苯氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.5g)、酚 (0.16g)、8 M 氫氧化鉀溶液 (0.2 mL) 及二甲基亞砷 (5 mL) 的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.07g, 13%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.71-1.84(m, 2 H), 2.29(s, 3 H), 2.65-2.74(m, 2 H), 5.35(s, 2 H), 6.90-7.05(m, 3 H), 7.24-7.33(m, 3 H), 7.40-7.56(m, 5 H), 7.60-7.67(m, 1 H), 7.75(dd,  $J=7.6$ , 0.9, 1 H)



474b) 6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-苯氧基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨 (0.09g)、碳酸氫鈉 (0.13g) 及二甲基亞砷 (2 mL) 的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(4-甲基-6-

至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，

(xiii) C1-C6 烷氧基亞胺基(如異丙氧基亞胺基等)，等；

(3) 節滿基，其可視需要經側氧基或羥基取代；

(4) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(ii) 羥基；

(iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基及 C1-C6 烷基-羰基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；

(iv) C2-C6 烯基(如乙烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；

(v) C3-C6 環烷基(如環丙基等)；

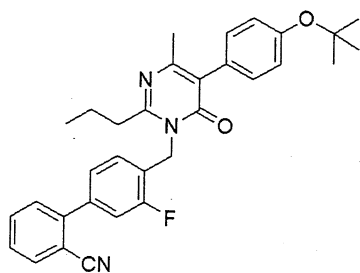
(vi) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、

側氧基-5-苯氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]聯苯-2-甲腈(0.07g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.04g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.03 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.01g, 19%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.72-1.86(m, 2 H), 2.26(s, 3 H), 2.66-2.74(m, 2 H), 5.26(s, 2 H), 6.84(d,  $J=8.0$ , 2 H), 7.00(t,  $J=7.4$ , 1 H), 7.18-7.31(m, 6 H), 7.38(d,  $J=7.2$ , 1 H), 7.47(t,  $J=7.2$ , 1 H), 7.60(t,  $J=7.0$ , 1 H), 7.73-7.79(m, 1 H)

#### 實施例 475

5-(4-第三丁氧基苯基)-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

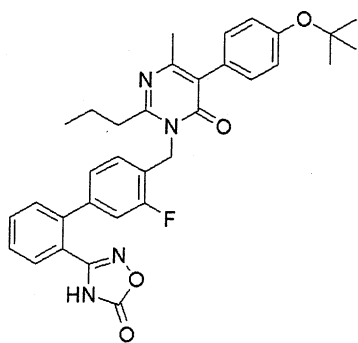


475a) 4'-{[5-(4-第三丁氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基

嘧啶-1(6H)-基[甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-2'-氟聯苯-2-甲腈(0.5g)、(4-第三丁氧基苯基)硼酸(0.26g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(II)二氯甲烷加成物(0.05g)、2 M 碳酸鈉水溶液(5 mL)及 1,4-二噁烷(5 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.51g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.37(s, 9 H), 1.73-1.88(m, 2 H), 2.23(s, 3 H), 2.66-2.77(m, 2 H), 5.42(s, 2 H), 7.00-7.07(m, 2 H), 7.20-7.35(m, 5 H), 7.43-7.51(m, 2 H), 7.61-7.69(m, 1 H), 7.74-7.80(m, 1 H)



475b) 5-(4-第三丁氧基苯基)-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.6g)、碳酸氫鈉(0.85g)及二甲基亞砜(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-(4-第三丁氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲

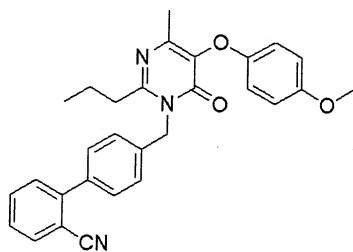
基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.51g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.44g, 77%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(t, J=7.4, 3 H), 1.33(s, 9 H), 1.60-1.75(m, 2 H), 2.14(s, 3 H), 2.70(t, J=7.4, 2 H), 5.35(s, 2 H), 6.96-7.14(m, 4 H), 7.17-7.29(m, 3 H), 7.53-7.64(m, 2 H), 7.67-7.75(m, 2 H), 12.48(s, 1 H)

#### 實施例 476

5-(4-甲氧基苯氧基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

#### 鉀鹽

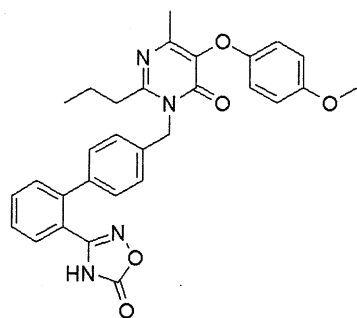


476a) 4'-{[5-(4-甲氧基苯氧基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.41g)、4-甲氧基酚

(0.13g)、8 M 氫氧化鉀溶液(0.13 mL)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.12g, 28%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.70-1.83(m, 2 H), 2.30(s, 3 H), 2.65-2.73(m, 2 H), 3.76(s, 3 H), 5.34(s, 2 H), 6.80-6.91(m, 4 H), 7.27-7.33(m, 2 H), 7.41-7.50(m, 2 H), 7.50-7.55(m, 2 H), 7.60-7.68(m, 1 H), 7.76(dd,  $J=7.7$ , 0.9, 1 H)

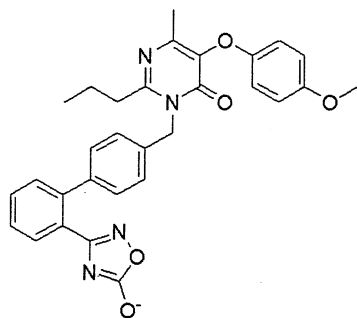


476b) 5-(4-甲氧基苯氧基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.16g)、碳酸氫鈉(0.22g)及二甲基亞砷(3 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-(4-甲氧基苯氧基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.12g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑(0.06g)，然

後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.06 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.08g, 56%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.65-1.81(m, 2 H), 2.22(s, 3 H), 2.60-2.69(m, 2 H), 3.74(s, 3 H), 5.16(s, 2 H), 6.63-6.78(m, 4 H), 7.09-7.15(m, 2 H), 7.20-7.26(m, 2 H), 7.34-7.48(m, 2 H), 7.53-7.66(m, 2 H)



鉀鹽

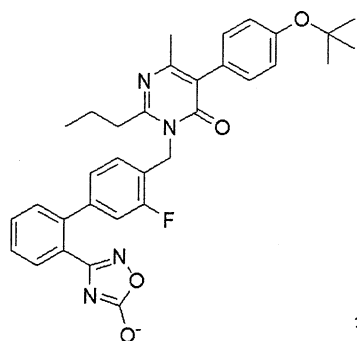
476c) 5-(4-甲氧基苯氧基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(1.4 mL)逐滴加至 5-(4-甲氧基苯氧基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.08g)及乙醇(2 mL)的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.08g, 99%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.91(t,  $J=7.4$ , 3 H),

1.59-1.75(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.68(t, J=7.4, 2 H), 3.70(s, 3 H), 5.28(s, 2 H), 6.79-6.91(m, 4 H), 7.08(d, J=8.3, 2 H), 7.30(d, J=8.0, 3 H), 7.33-7.47(m, 2 H), 7.51(dd, J=7.2, 1.5, 1 H)

實施例 477



鉀鹽

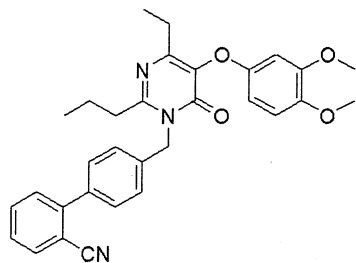
5-(4-第三丁氧基苯基)-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(7 mL)逐滴加至 5-(4-第三丁氧基苯基)-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮(0.39g)及乙醇(7 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.41g, 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(t, J=7.2, 3 H), 1.33(s, 9 H), 1.63-1.79(m, 2 H), 2.14(s, 3 H), 2.67-2.76(m, 2 H), 5.33(s, 2 H), 6.92-7.04(m, 3 H), 7.09-7.26(m, 4 H), 7.33-7.52(m, 3 H), 7.58(dd, J=7.4, 1.7, 1 H)

## 實施例 478

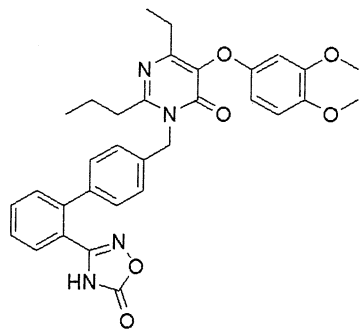
5-(3,4-二甲氧基苯氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



478a) 4'-{[5-(3,4-二甲氧基苯氧基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.8g)、3,4-二甲氧基酚 (0.42g)、8 M 氫氧化鉀溶液 (0.34 mL) 及二甲基亞砷 (10 mL) 的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.57g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.23(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.73-1.87(m, 2 H), 2.60-2.75(m, 4 H), 3.80(s, 3 H), 3.84(s, 3 H), 5.36(s, 2 H), 6.35(dd,  $J=8.7, 2.8$ , 1 H), 6.70(d,  $J=2.8$ , 1 H), 6.76(d,  $J=8.9$ , 1 H), 7.29-7.36(m, 2 H), 7.36-7.48(m, 2 H), 7.50-7.55(m, 2 H), 7.56-7.65(m, 1 H), 7.69-7.75(m, 1 H)



478b) 5-(3,4-二甲氧基苯氧基)-6-乙基-3-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

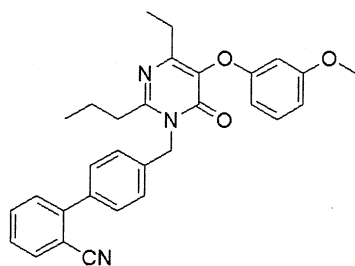
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.66g)、碳酸氫鈉(0.93g)及二甲基亞砷(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-(3,4-二甲氧基苯氧基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.57g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.44g，77%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.13(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.59-1.74(m, 2 H), 2.44-2.57(m, 2 H), 2.68(t,  $J=7.3$ , 2 H), 3.69(s, 3 H), 3.72(s, 3 H), 5.33(s, 2 H), 6.26(dd,  $J=8.9$ , 2.83, 1 H), 6.65(d,  $J=2.8$ , 1 H), 6.82(d,

J=8.9, 1 H), 7.19-7.25(m, 2 H), 7.27-7.35(m, 2 H), 7.49-7.61(m, 2 H), 7.64-7.74(m, 2 H), 12.40(s, 1H)

實施例 479

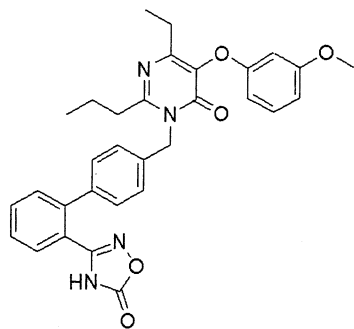
6-乙基-5-(3-甲氧基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



479a) 4'-{[4-乙基-5-(3-甲氧基苯氧基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.8g)、3-甲氧基酚(0.34g)、8 M 氫氧化鉀溶液(0.34 mL)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.45g, 51%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(t, J=7.4, 3 H), 1.22(t, J=7.5, 3 H), 1.72-1.86(m, 2 H), 2.57-2.73(m, 4 H), 3.74(s, 3 H), 5.34(s, 2 H), 6.48-6.60(m, 3 H), 7.13-7.21(m, 1 H), 7.32(d, J=8.3, 2 H), 7.36-7.47(m, 2 H), 7.49-7.54(m, 2 H), 7.56-7.63(m, 1 H), 7.72(dd, J=7.7, 0.9, 1 H)



479b) 6-乙基-5-(3-甲氧基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮

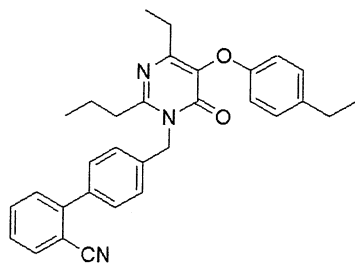
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.56g)、碳酸氫鈉(0.79g)及二甲基亞砷(12 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(3-甲氧基苯氧基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.45g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.23g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.27g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.12(t,  $J=7.6$ , 3 H), 1.59-1.74(m, 2 H), 2.44-2.55(m, 2 H), 2.68(t,  $J=7.4$ , 2 H), 3.72(s, 3 H), 5.33(s, 2 H), 6.39-6.52(m, 2 H), 6.60(dd,  $J=8.2$ , 2.0, 1 H), 7.14-7.27(m, 3 H), 7.28-7.35(m, 2 H), 7.50-7.61(m, 2 H), 7.64-7.74(m, 2 H), 12.41(s, 1H)

- 異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基；
- (vii) C2-C6 烯氧基(如乙烯基氧基等)；
- (viii) C2-C6 炔氧基(如 1-甲基丁-3-炔-1-基氧基等)；
- (ix) C3-C10 環烷氧基(如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、側氧基、羥基、C1-C6 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C1-C6 烷氧基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基取代；
- (x) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等)；
- (xi) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、哌啶基氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代；
- (xii) 雜環基-C1-C6 烷氧基(較佳為雜環基-C1-C6 烷氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基甲氧基等)；
- (xiii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；

## 實施例 480

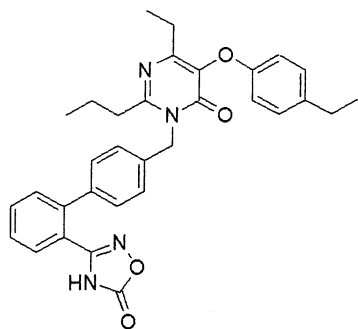
6-乙基-5-(4-乙基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



480a) 4'-{[4-乙基-5-(4-乙基苯氧基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.8g)、4-乙基酚(0.34g)、8 M 氫氧化鉀溶液(0.34 mL)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.59g, 67%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.14-1.26(m, 6 H), 1.71-1.85(m, 2 H), 2.52-2.72(m, 6 H), 5.34(s, 2 H), 6.87(d,  $J=8.7$ , 2 H), 7.10(d,  $J=8.5$ , 2 H), 7.28-7.46(m, 4 H), 7.48-7.61(m, 3 H), 7.69(dd,  $J=7.7, 0.9$ , 1 H)



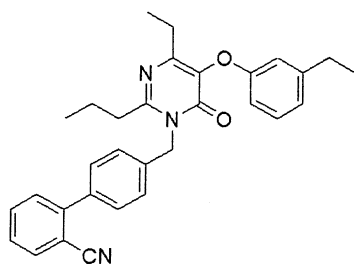
480b) 6-乙基-5-(4-乙基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.72g)、碳酸氫鈉(1.03g)及二甲基亞砷(12 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(4-乙基苯氧基)-6-側氧基-2-丙基嘓啉-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.59g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.3g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.47g, 71%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.07-1.20(m, 6 H), 1.60-1.74(m, 2 H), 2.44-2.60(m, 2 H), 2.63-2.72(m, 4 H), 5.32(s, 2 H), 6.76-6.83(m, 2 H), 7.13(d, J=8.7, 2 H), 7.20-7.26(m, 2 H), 7.30-7.36(m, 2 H), 7.50-7.62(m, 2 H), 7.64-7.74(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

實施例 481

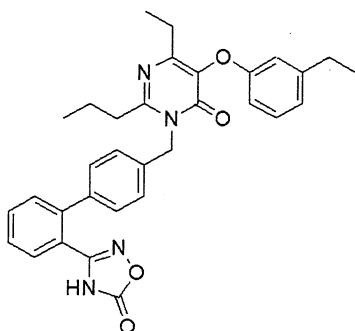
6-乙基-5-(3-乙基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



481a) 4'-{[4-乙基-5-(3-乙基苯氧基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.8g)、3-乙基酚 (0.34g)、8 M 氫氧化鉀溶液 (0.34 mL) 及二甲基亞砷 (10 mL) 的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.54g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.16-1.27 (m, 6 H), 1.73-1.86(m, 2 H), 2.56-2.73(m, 6 H), 5.34(s, 2 H), 6.73(dd,  $J=7.9$ , 2.1, 1 H), 6.79-6.88(m, 2 H), 7.13-7.22 (m, 1 H), 7.29-7.47(m, 4 H), 7.49-7.54(m, 2 H), 7.55-7.63 (m, 1 H), 7.68-7.74(m, 1 H)



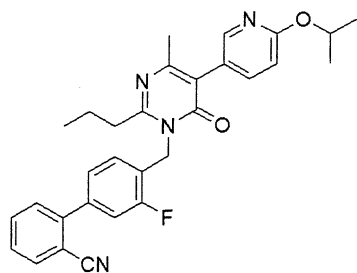
481b) 6-乙基-5-(3-乙基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.67g)、碳酸氫鈉(0.95g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(3-乙基苯氧基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.54g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.47g, 78%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t, J=7.4, 3 H), 1.07-1.19(m, 6 H), 1.59-1.76(m, 2 H), 2.44-2.62(m, 4 H), 2.65-2.72(m, 2 H), 5.33(s, 2 H), 6.68(dd, J=8.0, 2.2, 1 H), 6.72-6.76(m, 1 H), 6.86(d, J=7.5, 1 H), 7.16-7.26(m, 3 H), 7.28-7.34(m, 2 H), 7.49-7.60(m, 2 H), 7.64-7.75(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

實施例 482

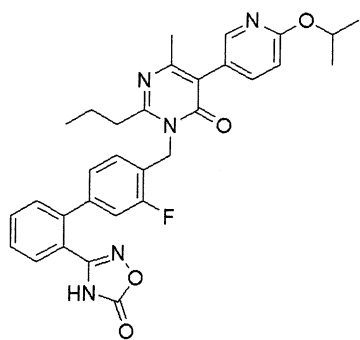
3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



482a) 3'-氟-4'-{[5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.58g)、(6-異丙氧基吡啶-3-基)硼酸(0.42g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷加成物(0.05g)、2 M 碳酸鈰水溶液(5 mL)及 1,4-二噁烷(5 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.6g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.36(d,  $J=6.2$ , 6 H), 1.74-1.89(m, 2 H), 2.29(s, 3 H), 2.68-2.79(m, 2 H), 5.26-5.38(m, 1 H), 5.42(s, 2 H), 6.72-6.77(m, 1 H), 7.22-7.35(m, 3 H), 7.42-7.50(m, 2 H), 7.58-7.68(m, 2 H), 7.76(dd,  $J=8.1, 1.3$ , 1 H), 8.10-8.13(m, 1 H)



482b) 3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

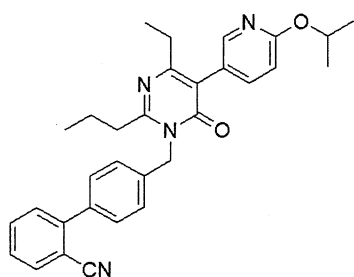
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.71g)、碳酸氫鈉(1.01g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 3'-氟-4'-{[5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.6g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.29g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.27 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.49g，74%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(t, J=7.4, 3 H), 1.31(d, J=6.2 6 H), 1.60-1.75(m, 2 H), 2.18(s, 3 H), 2.70(t, J=7.4, 2 H), 5.20-5.34(m, 1 H), 5.36(s, 2 H), 6.76-6.81(m, 1 H),

7.03-7.13(m, 2 H), 7.22-7.30(m, 1 H), 7.53-7.59(m, 1 H),  
7.59-7.66(m, 2 H), 7.67-7.75(m, 2 H), 8.06-8.11(m, 1 H),  
12.49(s, 1 H)

實施例 483

6-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮

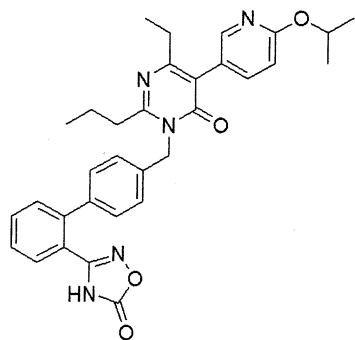


483a) 4'-{[4-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-側氧基-2-  
丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧  
啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.6g)、(6-異丙氧基吡啶-3-  
基)硼酸(0.43g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯  
甲烷加成物(0.05g)、2 M 碳酸鈣水溶液(5 mL)及 1,4-二嘔  
烷(5 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，  
以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。  
於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而  
獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.57g, 84%)。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01(t, J=7.4, 3 H), 1.22(t,  
J=7.5, 3 H), 1.36(d, J=6.0, 6 H), 1.74-1.89(m, 2 H), 2.52(q,  
J=7.5, 2 H), 2.68-2.79(m, 2 H), 5.28-5.43(m, 3 H), 6.75(d,

J=8.5, 1 H), 7.33-7.50(m, 4 H), 7.52-7.66(m, 4 H), 7.73(dd, J=7.7, 1.1, 1 H), 8.10(d, J=2.1, 1 H)



483b) 6-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

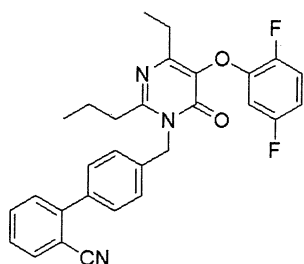
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.68g)、碳酸氫鈉(0.97g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.57g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.48g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t, J=7.4, 3 H), 1.12(t,

J=7.5, 3 H), 1.31(d, J=6.2, 6 H), 1.59-1.74(m, 2 H), 2.39(q, J=7.5, 2 H), 2.64-2.76(m, 2 H), 5.20-5.39(m, 3 H), 6.79(d, J=8.7, 1 H), 7.24-7.36(m, 4 H), 7.50-7.75(m, 5 H), 8.06(d, J=2.1, 1 H), 12.40(s, 1 H)

實施例 484

5-(2,5-二氟苯氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

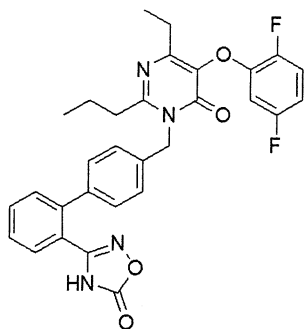


484a) 4'-{[5-(2,5-二氟苯氧基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[5-(2,5-二氟苯氧基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、2,5-二氟酚(0.23g)、8 M 氫氧化鉀溶液(0.22 mL)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.29g, 52%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t, J=7.4, 3 H), 1.24(t, J=7.6, 3 H), 1.73-1.89(m, 2 H), 2.59-2.77(m, 4 H), 5.35(s, 2 H), 6.50-6.60(m, 1 H), 6.61-6.70(m, 1 H), 7.01-7.14(m, 1 H), 7.26-7.34(m, 2 H), 7.39-7.50(m, 2 H), 7.53(d, J=8.3, 2

H), 7.59-7.67(m, 1 H), 7.71-7.78(m, 1 H)



484b) 5-(2,5-二氟苯氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

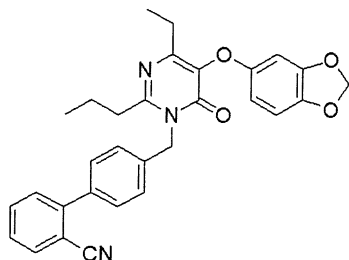
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.35g)、碳酸氫鈉(0.5g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-(2,5-二氟苯氧基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.29g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.15g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.13 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.19g, 57%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.16(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.60-1.77(m, 2 H), 2.47-2.59(m, 2 H), 2.68(t,  $J=7.5$ , 2 H), 5.33(s, 2 H), 6.81-6.93(m, 2 H), 7.19-7.43(m, 5 H), 7.46-7.61(m, 2 H), 7.64-7.74(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

- (xiv) C1-C6 烷硫基(如甲基硫基、異丙基硫基等)；
- (xv) C1-C6 烷基亞磺醯基(如甲基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基等)；
- (xvi) C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基、異丙基磺醯基等)；
- (xvii) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；
- (xviii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如甲基胺基甲醯基等)；
- (xix) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基(如二甲基胺基甲醯基等)；
- (xx) 雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)等；
- (5) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如呋喃基、噻吩基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、四氫吡喃基、吲哚基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：
  - (i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
  - (ii) 側氧基；
  - (iii) 羥基；
  - (iv) 胺基；

## 實施例 485

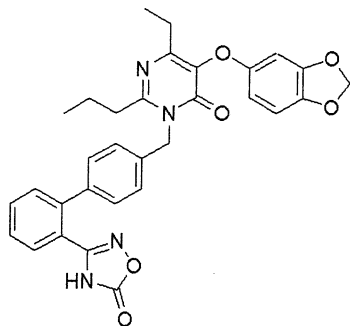
5-(1,3-苯并二噁茂-5-基氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



485a) 4'-{[5-(1,3-苯并二噁茂-5-基氧基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.45g)、1,3-苯并二噁茂-5-醇(0.21g)、8 M 氫氧化鉀溶液(0.19 mL)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.44g, 86%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.22(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.70-1.86(m, 2 H), 2.59-2.76(m, 4 H), 5.34(s, 2 H), 5.80(s, 2 H), 6.18(dd,  $J=8.3, 2.7$ , 1 H), 6.34(d,  $J=2.3$ , 1 H), 6.52-6.57(m, 1 H), 6.62-6.68(m, 1 H), 7.30(s, 1 H), 7.35-7.46(m, 2 H), 7.49-7.54(m, 2 H), 7.56-7.63(m, 1 H), 7.71(dd,  $J=7.7, 1.0$ , 1 H)



485b) 5-(1,3-苯并二噁茂-5-基氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮

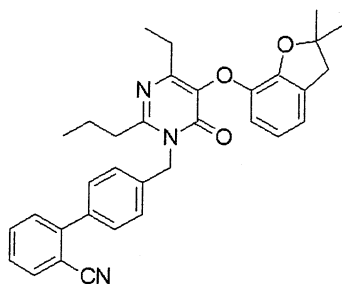
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.52g)、碳酸氫鈉(0.74g)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-(1,3-苯并二噁茂-5-基氧基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘓啉-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.44g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.21g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.2 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.26g，53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.12(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.57-1.76(m, 2 H), 2.45-2.55(m, 2 H), 2.62-2.70(m, 2 H), 5.31(s, 2 H), 5.98(s, 2 H), 6.29(dd,  $J=8.5$ , 2.6, 1 H), 6.64(d,  $J=2.6$ , 1 H), 6.76-6.81(m, 1 H), 7.16-7.25(m,

2 H), 7.29-7.34(m, 2 H), 7.48-7.60(m, 2 H), 7.63-7.74(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

實施例 486

5-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

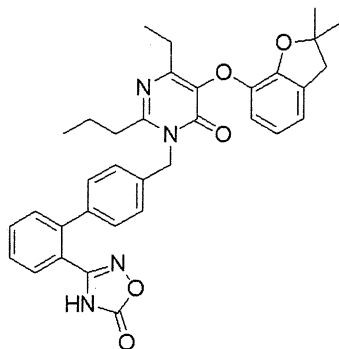


486a) 4'-{[5-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-基)氧基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.45g)、2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-醇 (0.25g)、8 M 氫氧化鉀溶液 (0.19 mL) 及二甲基亞砷 (8 mL) 的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.21g, 39%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.22(t,  $J=7.6$ , 3 H), 1.51(s, 6 H), 1.71-1.86(m, 2 H), 2.61-2.72(m, 4 H), 3.03(s, 2 H), 5.34(s, 2 H), 6.55-6.61(m, 1 H), 6.65-

6.73(m, 1 H), 6.81(dd, J=7.3, 0.9, 1 H), 7.27-7.31(m, 2 H), 7.39-7.54(m, 4 H), 7.58-7.66(m, 1 H), 7.73(dd, J=7.7, 0.9, 1 H)

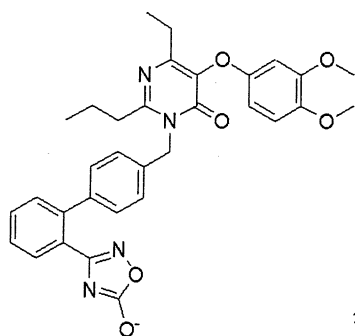


486b) 5-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.24g)、碳酸氫鈉(0.34g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-基)氧基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.21g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.09g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.1 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.11g, 49%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.11(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.41(s, 6 H), 1.59-1.73(m, 2 H), 2.42-2.57(m, 4 H), 2.61-2.73(m, 2 H), 5.32(s, 2 H), 6.50-6.56(m, 1 H), 6.63-6.70(m, 1 H), 6.81-6.87(m, 1 H), 7.18-7.25(m, 2 H), 7.28-7.34(m, 2 H), 7.50-7.61(m, 2 H), 7.64-7.73(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

實施例 487



鉀鹽

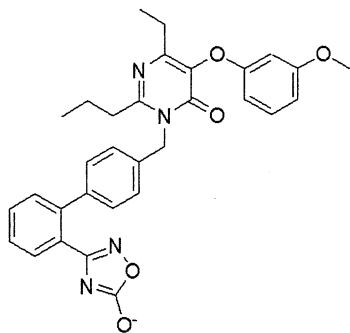
5-(3,4-二甲氧基苯氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(3.6 mL)逐滴加至 5-(3,4-二甲氧基苯氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.21g)及乙醇(4 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.2g, 90%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.13(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.62-1.76(m, 2 H), 2.45-2.56(m, 2 H), 2.70(t,  $J=7.4$ , 2 H), 3.69(s, 3 H), 3.72(s, 3 H), 5.29(s, 2 H),

6.25(dd, J=8.8, 2.9, 1 H), 6.64(d, J=2.8, 1 H), 6.84(d, J=8.9, 1 H), 7.12(d, J=8.1, 2 H), 7.27-7.36(m, 3 H), 7.37-7.44(m, 1 H), 7.47(dd, J=7.5, 1.7, 1 H), 7.49-7.56(m, 1 H)

實施例 488



鉀鹽

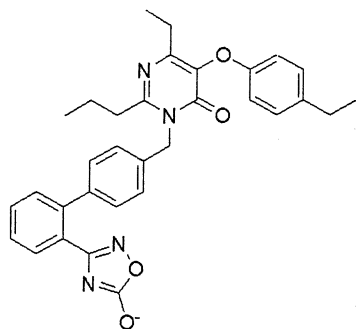
6-乙基-5-(3-甲氧基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基咪啉-4(3H)-酮

鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(3.7 mL)逐滴加至 6-乙基-5-(3-甲氧基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基咪啉-4(3H)-酮(0.2g)及乙醇(4 mL)的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.2g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t, J=7.4, 3 H), 1.12(t, J=7.5, 3 H), 1.63-1.78(m, 2 H), 2.43-2.56(m, 2 H), 2.66-2.77(m, 2 H), 3.72(s, 3 H), 5.30(s, 2 H), 6.38-6.50(m, 2 H), 6.60(dd, J=8.2, 2.0, 1 H), 7.07-7.16(m, 2 H), 7.16-7.24(m, 1 H), 7.27-7.34(m, 3 H), 7.34-7.48(m, 2 H), 7.53(dd, J=7.3, 1.4, 1 H)

## 實施例 489

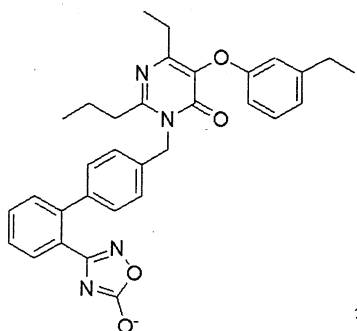


鉀鹽

6-乙基-5-(4-乙基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (3.7 mL) 逐滴加至 6-乙基-5-(4-乙基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.2g) 及乙醇 (4 mL) 的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.17g, 79%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.08-1.20(m, 6 H), 1.62-1.77(m, 2 H), 2.44-2.60(m, 4 H), 2.65-2.75(m, 2 H), 5.29(s, 2 H), 6.80(d,  $J=8.7$ , 2 H), 7.13(dd,  $J=8.4$ , 2.9, 4 H), 7.27-7.36(m, 3 H), 7.37-7.44(m, 1 H), 7.44-7.51(m, 1 H), 7.55(dd,  $J=7.4$ , 1.4, 1 H)



鉀鹽

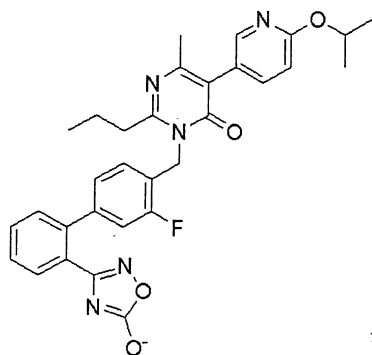
## 實施例 490

6-乙基-5-(3-乙基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (3.8 mL) 逐滴加至 6-乙基-5-(3-乙基苯氧基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.21g) 及乙醇 (4 mL) 的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.18g, 81%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.08-1.19(m, 6 H), 1.63-1.78(m, 2 H), 2.44-2.62(m, 4 H), 2.68-2.76(m, 2 H), 5.29(s, 2 H), 6.67(dd,  $J=7.9, 2.1$ , 1 H), 6.71-6.76(m, 1 H), 6.83-6.89(m, 1 H), 7.09-7.14(m, 2 H), 7.17-7.24(m, 1 H), 7.27-7.33(m, 3 H), 7.34-7.48(m, 2 H), 7.53(dd,  $J=7.4, 1.4$ , 1 H)

## 實施例 491



鉀鹽

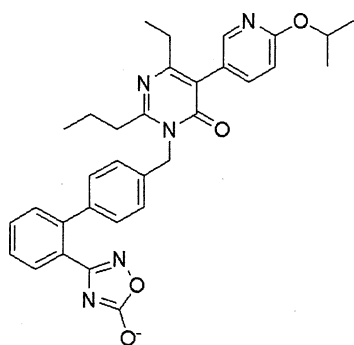
3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-

基]甲基}-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(3.8 mL)逐滴加至 3-{[3-  
氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲  
基}-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮(0.21g)及乙醇(4 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物  
6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結  
晶。粗結晶以己烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色  
結晶之標題化合物(0.2g, 94%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.31(d,  $J=6.2$ , 6 H), 1.61-1.76(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.67-2.76(m, 2 H), 5.21-5.37(m, 3 H), 6.75-6.80(m, 1 H), 6.94-7.01(m, 1 H), 7.08-7.13(m, 1 H), 7.15-7.21(m, 1 H), 7.37(dd,  $J=7.5$ , 1:3, 1 H), 7.40-7.53(m, 2 H), 7.55-7.60(m, 1 H), 7.64(dd,  $J=8.7$ , 2.5, 1 H), 8.07-8.11(m, 1 H)

實施例 492



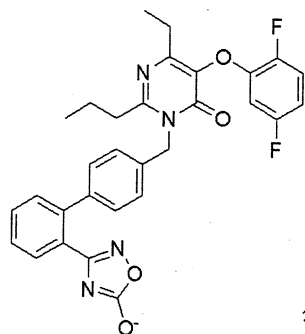
鉀鹽

6-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (3.8 mL) 逐滴加至 6-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.2g) 及乙醇 (4 mL) 的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.19g, 87%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.12(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.31(d,  $J=6.2$ , 6 H), 1.61-1.76(m, 2 H), 2.38(q,  $J=7.5$ , 2 H), 2.65-2.77(m, 2 H), 5.19-5.38(m, 3 H), 6.78(dd,  $J=8.6$ , 0.7, 1 H), 7.15-7.21(m, 2 H), 7.26-7.32(m, 2 H), 7.33-7.39(m, 1 H), 7.42(dd,  $J=7.4$ , 1.5, 1 H), 7.47(dd,  $J=7.5$ , 1.7, 1 H), 7.51-7.57(m, 1 H), 7.63(dd,  $J=8.7$ , 2.5, 1 H), 8.03-8.08(m, 1 H)

#### 實施例 493



鉀鹽

5-(2,5-二氟苯氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

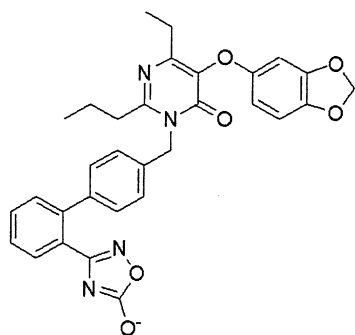
將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (3.8 mL) 逐滴加至 5-(2,5-二氟苯氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二

- (v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
- (vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基(如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、新戊氧基、三氟甲氧基等)；
- (vii) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基氧基等)；
- (viii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
- (ix) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)等；
- (6) C6-C14 芳基(如苯基)-羰基；
- (7) 雜環基-羰基(該基之雜環基部分係較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合(如噻吩基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基))；

唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.14g)及乙醇(4 mL)的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.19g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.15(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.62-1.80(m, 2 H), 2.49-2.58(m, 2 H), 2.71(t,  $J=7.4$ , 2 H), 5.28(s, 2 H), 6.83-6.92(m, 2 H), 7.12(d,  $J=8.1$ , 2 H), 7.26-7.33(m, 3 H), 7.32-7.47(m, 3 H), 7.51(dd,  $J=7.4$ , 1.4, 1 H)

#### 實施例 494



鉀鹽

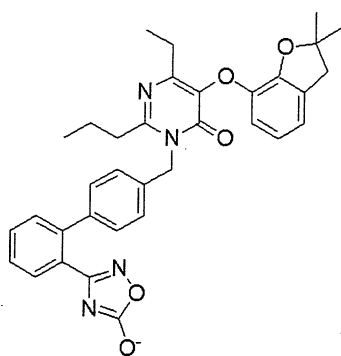
5-(1,3-苯并二噁茂-5-基氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(3.8 mL)逐滴加至 5-(1,3-苯并二噁茂-5-基氧基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.2g)及乙醇(4 mL)的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶

之標題化合物(0.2g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.12(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.62-1.77(m, 2 H), 2.43-2.54(m, 2 H), 2.64-2.74(m, 2 H), 5.27(s, 2 H), 5.98(s, 2 H), 6.28(dd,  $J=8.5$ , 2.6, 1 H), 6.63(d,  $J=2.6$ , 1 H), 6.80(d,  $J=8.5$ , 1 H), 7.09(d,  $J=8.3$ , 2 H), 7.24-7.32(m, 3 H), 7.33-7.47(m, 2 H), 7.51(dd,  $J=7.4$ , 1.4, 1 H)

### 實施例 495



鉀鹽

5-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

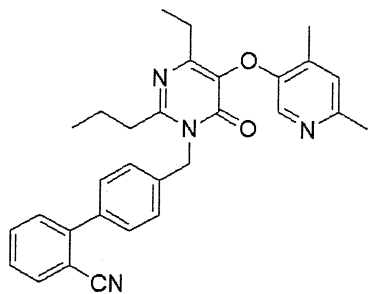
將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(2 mL)逐滴加至 5-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.07g)及乙醇(2 mL)的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.08g, 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.11(t,

J=7.5, 3 H), 1.41(s, 6 H), 1.60-1.79(m, 2 H), 2.43-2.57(m, 2H), 2.65-2.75(m, 2 H), 3.02(s, 2 H), 5.27(s, 2 H), 6.49-6.53(m, 1 H), 6.64-6.71(m, 1 H), 6.79-6.85(m, 1 H), 7.06-7.14(m, 2 H), 7.26-7.32(m, 3 H), 7.33-7.47(m, 2H), 7.51(dd, J=7.4, 1.5, 1 H)

實施例 496

5-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

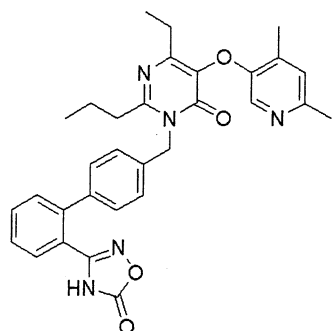


496a) 4'-{[5-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.45g)、4,6-二甲基吡啶-3-醇(0.19g)、8 M 氫氧化鉀溶液(0.19 mL)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.4g, 80%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t, J=7.4, 3 H), 1.18-1.28(m, 5 H), 1.72-1.88(m, 2 H), 2.45(s, 3 H), 2.65(s,

3 H), 2.68-2.75(m, 2 H), 5.36(s, 2 H), 6.74-6.81(m, 1 H), 6.86-6.92(m, 1 H), 7.31(d, J=8.0, 2 H), 7.39-7.50(m, 2 H), 7.52-7.57(m, 2 H), 7.59-7.66(m, 1 H), 7.72-7.76(m, 1 H)



496b) 5-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

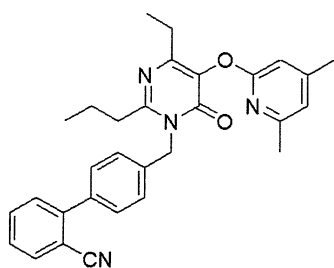
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.49g)、碳酸氫鈉(0.69g)及二甲基亞砷(6 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.4g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.2g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.19 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.27g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.13(t,

J=7.5, 3 H), 1.57-1.76(m, 2 H), 2.36(s, 3 H), 2.44-2.56(m, 5 H), 2.62-2.74(m, 2 H), 5.32(s, 2 H), 6.84-6.90(m, 1 H), 6.92-6.98(m, 1 H), 7.19-7.26(m, 2 H), 7.29-7.36(m, 2 H), 7.49-7.56(m, 1 H), 7.58(dd, J=7.4, 1.1, 1 H), 7.64-7.74(m, 2 H), 12.42(s, 1 H)

實施例 497

5-[(4,6-二甲基吡啶-2-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

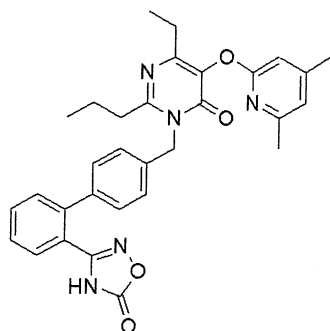


497a) 4'-{[5-[(4,6-二甲基吡啶-2-基)氧基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.45g)、4,6-二甲基吡啶-2-醇(0.19g)、8 M 氫氧化鉀溶液(0.19 mL)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.24g, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(t, J=7.4, 3 H), 1.21(t, J=7.6, 3 H), 1.63-1.89(m, 2 H), 2.27(s, 3 H), 2.33(s, 3 H),

2.52-2.73(m, 4 H), 5.36(s, 2 H), 6.61(s, 1 H), 6.63(s, 1 H), 7.26-7.55(m, 6 H), 7.58-7.66(m, 1 H), 7.74(dd, J=7.8, 1.0, 1 H)



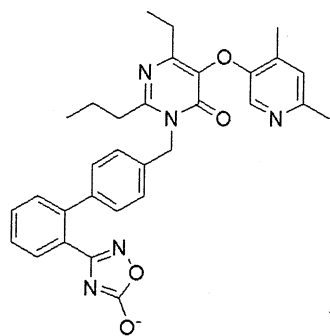
497b) 5-[(4,6-二甲基吡啶-2-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.29g)、碳酸氫鈉(0.42g)及二甲基亞砷(6 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-[(4,6-二甲基吡啶-2-基)氧基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.24g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(8 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.12g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.11 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.16g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.11(t,

J=7.5, 3 H), 1.57-1.73(m, 2 H), 2.24(s, 3 H), 2.28(s, 3 H), 2.41-2.53(m, 2 H), 2.61-2.70(m, 2 H), 5.33(s, 2 H), 6.69(s, 1 H), 6.77(s, 1 H), 7.21-7.27(m, 2 H), 7.27-7.33(m, 2 H), 7.51-7.61(m, 2 H), 7.64-7.74(m, 2 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 498



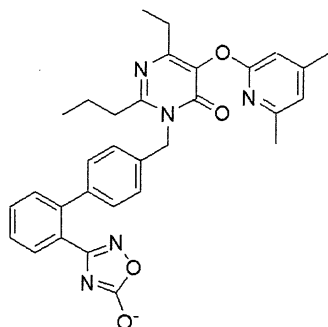
鉀鹽

5-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]-6-乙基-3-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啉e-4(3H) 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (3.8 mL) 逐滴加至 5-[(4,6-二甲基吡啶-3-基)氧基]-6-乙基-3-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮 (0.2g) 及乙醇 (4 mL) 的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.21g, 99%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(t, J=7.4, 3 H), 1.21(t, J=7.6, 3 H), 1.63-1.89(m, 2 H), 2.27(s, 3 H), 2.33(s, 3 H), 2.52-2.73(m, 4 H), 5.36(s, 2 H), 6.61(s, 1 H), 6.63(s, 1 H), 7.26-7.55(m, 6 H), 7.58-7.66(m, 1 H), 7.74(dd, J=7.8, 1.0, 1 H)

## 實施例 499



鉀鹽

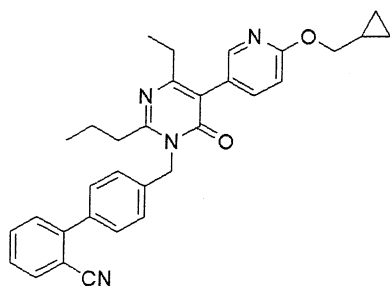
5-[(4,6-二甲基吡啶-2-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (3 mL) 逐滴加至 5-[(4,6-二甲基吡啶-2-基)氧基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.13g) 及乙醇 (3 mL) 的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.13g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.11(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.61-1.76(m, 2 H), 2.24(s, 3 H), 2.28(s, 3 H), 2.41-2.53(m, 2 H), 2.62-2.74(m, 2 H), 5.29(s, 2 H), 6.68(s, 1 H), 6.77(s, 1 H), 7.09-7.15(m, 2 H), 7.25-7.32(m, 3 H), 7.32-7.47(m, 2 H), 7.51(dd,  $J=7.4, 1.5$ , 1 H)

## 實施例 500

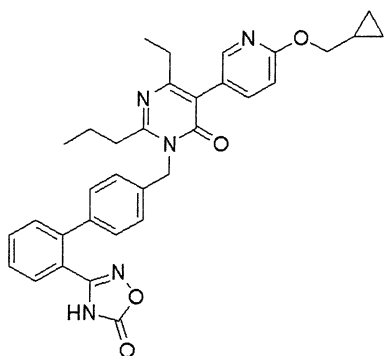
5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



500a) 4'-{[5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]硼酸(0.38g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷加成物(0.05g)、2 M 碳酸鈉水溶液(5 mL)及 1,4-二噁烷(5 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.5g, 86%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.31-0.40(m, 2 H), 0.55-0.66(m, 2 H), 1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.17-1.38(m, 4 H), 1.73-1.90(m, 2 H), 2.51(q,  $J=7.4$ , 2 H), 2.69-2.79(m, 2 H), 4.16(d,  $J=7.2$ , 2 H), 5.38(s, 2 H), 6.84(d,  $J=7.9$ , 1 H), 7.33-7.51(m, 4 H), 7.52-7.57(m, 2 H), 7.58-7.66(m, 2 H), 7.74(dd,  $J=7.7, 0.9$ , 1 H), 8.08(d,  $J=1.7$ , 1 H)



500b) 5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基  
嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.58g)、碳酸氫鈉(0.83g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.32g, 57%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.29-0.37(m, 2 H), 0.52-0.60(m, 2 H), 0.90(t, J=7.4, 3 H), 1.08-1.35(m, 4 H), 1.59-1.74(m, 2 H), 2.38(q, J=7.5, 2 H), 2.66-2.74(m, 2 H),

(8) C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> 芳基(如苯基)-氧基，其視需要具有 1 至 3 個取代基，該取代基選自鹵素；C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；可視需要經羥基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基；或

(9) 雜環基-氧基(較佳為，該基之雜環基部分係為，5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合(如噻吩基、噻唑基、異噁唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并呋喃基))，其可視需要經 1 至 3 個 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代，

R<sub>13</sub> 為

(1) 氫；

(2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(3) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；或

(4) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

較佳為，

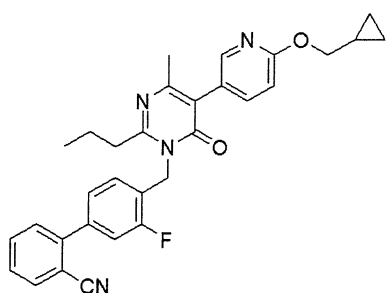
R<sub>3b</sub> 為

(1) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、鹵素、羥基及

4.12(d, J=7.2, 2 H), 5.35(s, 2 H), 6.88(d, J=8.5, 1 H),  
7.24-7.36(m, 4 H), 7.49-7.75(m, 5 H), 8.05(d, J=1.9, 1 H),  
12.41(s, 1 H)

實施例 501

5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

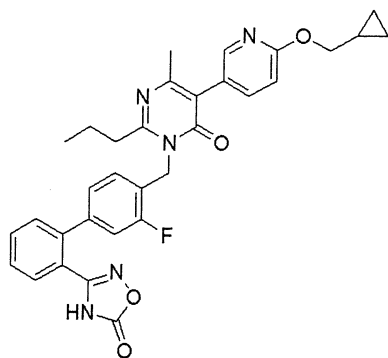


501a) 4'-{[5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-{[5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.5g)、[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]硼酸(0.47g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷加成物(0.05g)、2 M 碳酸鈉水溶液(5 mL)及 1,4-二噁烷(5 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.53g, 91%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.32-0.39(m, 2 H), 0.57-0.65(m, 2 H), 1.04(t, J=7.4, 3 H), 1.29-1.38(m, 1 H), 1.73-

1.89(m, 2 H), 2.28(s, 3 H), 2.68-2.78(m, 2 H), 4.16(d, J=7.0, 2 H), 5.42(s, 2 H), 6.81-6.87(m, 1 H), 7.21-7.36(m, 3 H), 7.43-7.51(m, 2 H), 7.60-7.70(m, 2 H), 7.76(dd, J=8.0, 1.2, 1 H), 8.10(d, J=1.7, 1 H)



501b) 5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

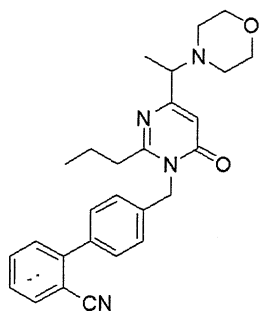
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.71g)、碳酸氫鈉(1.01g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.53g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.29g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.27 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物

(0.41g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.29-0.44(m, 2 H), 0.59-0.68(m, 2 H), 1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.24-1.31(m, 1 H), 1.68-1.87(m, 2 H), 2.20(s, 3 H), 2.63-2.78(m, 2 H), 4.09(d,  $J=7.0$ , 2 H), 5.26(s, 2 H), 6.63(d,  $J=8.5$ , 1 H), 6.94-7.10(m, 3 H), 7.34-7.52(m, 3 H), 7.54-7.67(m, 2 H), 7.92(d,  $J=2.1$ , 1 H), 9.68(s, 1 H)

### 實施例 502

6-(1-嗎啉-4-基乙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

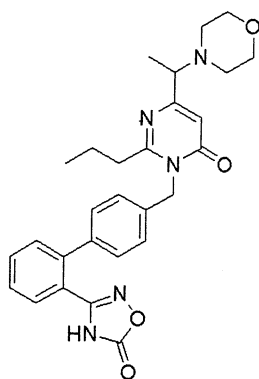


502a) 4'-{[4-(1-嗎啉-4-基乙基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)及嗎啉(8 mL)的混合物 12 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑。以乙酸乙酯稀釋殘留物，以水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.43g, 83%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.35(d,  $J=6.8$ , 3 H), 1.67-1.84(m, 2 H), 2.51-2.64(m, 4 H), 2.65-

2.73(m, 2 H), 3.31(q, J=6.8, 1 H), 3.69-3.78(m, 4 H), 5.29-5.48(m, 2 H), 6.53(s, 1 H), 7.32(d, J=8.3, 2 H), 7.41-7.51(m, 2 H), 7.52-7.58(m, 2 H), 7.60-7.68(m, 1 H), 7.75(dd, J=7.7, 0.9, 1 H)



502b) 6-(1-嗎啉-4-基乙基)-3-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

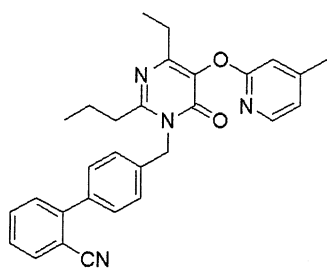
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.71g)、碳酸氫鈉(1.01g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-(1-嗎啉-4-基乙基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.43g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.12g, 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t, J=7.4, 3 H), 1.27(d,

J=6.8, 3 H), 1.55-1.69(m, 2 H), 2.45-2.54(m, 4H), 2.61-2.70(m, 2 H), 3.34(q, J=6.8, 1 H), 3.55-3.62(m, 4 H), 5.25-5.40(m, 2 H), 6.36(s, 1 H), 7.19-7.26(m, 2 H), 7.29-7.35(m, 2 H), 7.49-7.61(m, 2 H), 7.64-7.74(m, 2 H), 12.36(s, 1 H)

實施例 503

6-乙基-5-[(4-甲基吡啶-2-基)氧基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

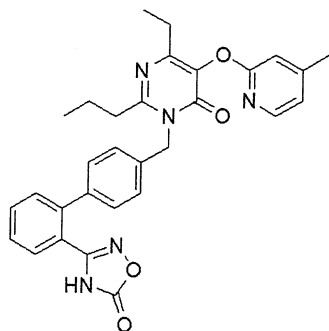


503a) 4'-{[4-乙基-5-[(4-甲基吡啶-2-基)氧基]-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.45g)、4-甲基吡啶-2-醇(0.19g)、8 M 氫氧化鉀溶液(0.22 mL)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.13g, 25%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(t, J=7.4, 3 H), 1.22(t, J=8.3, 3 H), 1.72-1.86(m, 2 H), 2.34(s, 3 H), 2.57-2.72(m,

4 H), 5.33(s, 2 H), 6.79(d, J=5.3, 1 H), 6.88(s, 1H), 7.34(d, J=8.3, 2 H), 7.39-7.56(m, 4 H), 7.59-7.66(m, 1 H), 7.74(dd, J=7.7, 0.9, 1 H), 7.97(d, J=5.3, 1 H)

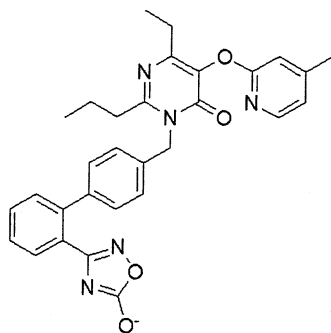


503b) 6-乙基-5-[(4-甲基吡啶-2-基)氧基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.17g)、碳酸氫鈉(0.24g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-[(4-甲基吡啶-2-基)氧基]-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.13g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.07g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.07 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.1g, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.10(t,

J=7.6, 3 H), 1.58-1.73(m, 2 H), 2.33(s, 3 H), 2.46(q, J=7.6, 2H), 2.62-2.72(m, 2 H), 5.32(s, 2 H), 6.90-6.94(m, 2 H), 7.21-7.27(m, 2 H), 7.29-7.34(m, 2 H), 7.51-7.61(m, 2 H), 7.64-7.74(m, 2 H), 7.92-7.97(m, 1 H), 12.39(s, 1 H)



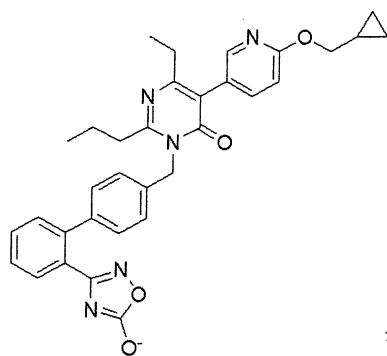
鉀鹽

503c) 6-乙基-5-[(4-甲基吡啶-2-基)氧基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (2 mL) 逐滴加至 6-乙基-5-[(4-甲基吡啶-2-基)氧基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.09g) 及乙醇 (2 mL) 的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.09g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t, J=7.4, 3 H), 1.10(t, J=7.5, 3 H), 1.61-1.76(m, 2 H), 2.33(s, 3 H), 2.41-2.53(m, 2 H), 2.66-2.74(m, 2 H), 5.28(s, 2 H), 6.88-6.96(m, 2 H), 7.11(d, J=8.1, 2 H), 7.25-7.48(m, 5 H), 7.53(dd, J=7.4, 1.3, 1 H), 7.92-7.98(m, 1 H)

實施例 504



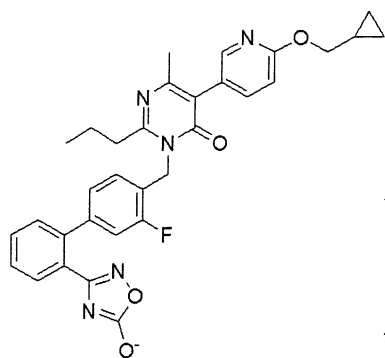
鉀鹽

5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (3.8 mL) 逐滴加至 5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.21g) 及乙醇 (4 mL) 的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以己烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.22g, 99%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.29-0.37(m, 2 H), 0.52-0.59(m, 2 H), 0.93(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.12(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.19-1.34(m, 1 H), 1.63-1.76(m, 2 H), 2.37(q,  $J=7.5$ , 2 H), 2.67-2.77(m, 2 H), 4.12(d,  $J=7.16$ , 2 H), 5.30(s, 2 H), 6.86(d,  $J=8.5$ , 1 H), 7.12-7.17(m,  $J=8.1$ , 2 H), 7.25-7.32(m, 3 H), 7.33-7.46(m, 2 H), 7.48-7.52(m, 1 H), 7.65(dd,  $J=8.5$ , 2.5, 1 H), 8.04(d,  $J=1.9$ , 1 H)

實施例 505



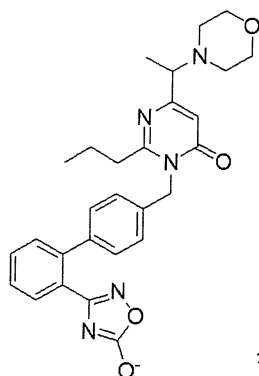
鉀鹽

5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-3-[[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (3.8 mL) 逐滴加至 5-[6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基]-3-[[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.21g) 及乙醇 (4 mL) 的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以己烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.21g, 96%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.30-0.36(m, 2 H), 0.51-0.60(m, 2 H), 0.93(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.18-1.32(m, 1 H), 1.61-1.77(m, 2 H), 2.16(s, 3 H), 2.68-2.76(m, 2 H), 4.11(d,  $J=7.2$ , 2 H), 5.32(s, 2 H), 6.85(d,  $J=8.5$ , 1 H), 6.91-6.99(m, 1 H), 7.06-7.20(m, 2 H), 7.33(dd,  $J=7.4$ , 1.5, 1 H), 7.37-7.49(m, 2 H), 7.52-7.57(m, 1 H), 7.67(dd,  $J=8.5$ , 2.5, 1 H), 8.07(d,  $J=1.9$ , 1 H)

實施例 506



鉀鹽

6-(1-嗎啉-4-基乙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(2 mL)逐滴加至 6-(1-嗎啉-4-基乙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.08g)及乙醇(2 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.08g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.26(d,  $J=6.8$ , 3 H), 1.58-1.72(m, 2 H), 2.45-2.58(m, 5 H), 2.63-2.74(m, 2 H), 3.53-3.63(m, 4 H), 5.20-5.32(m, 2 H), 6.34(s, 1 H), 7.04-7.14(m, 2 H), 7.26-7.32(m, 3 H), 7.33-7.45(m, 2 H), 7.50(dd,  $J=7.4$ , 1.5, 1 H)

實施例 507

5-(6-乙氧基吡啶-3-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基，

R4b 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

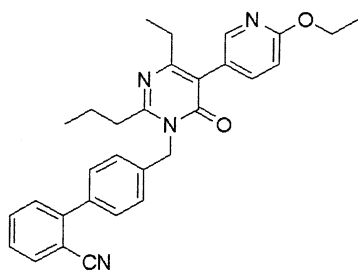
R5b 為

(1) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(ii) 羥基；

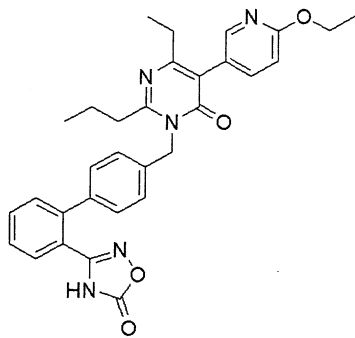
(iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基及 C1-C6 烷基-羰基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；



507a) 4'-{[5-(6-乙氧基吡啶-3-基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基吡啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基吡啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、(6-乙氧基吡啶-3-基)硼酸(0.23g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷加成物(0.05g)、2 M 碳酸鈉水溶液(5 mL)及 1,4-二噁烷(5 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.54g, 98%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.21(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.40(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.74-1.90(m, 2 H), 2.51(q,  $J=7.4$ , 2 H), 2.69-2.79(m, 2 H), 4.39(q,  $J=7.2$ , 2 H), 5.37(s, 2 H), 6.79(d,  $J=8.7$ , 1 H), 7.36(d,  $J=8.3$ , 2 H), 7.39-7.51(m, 2 H), 7.51-7.58(m, 2 H), 7.58-7.68(m, 2 H), 7.70-7.79(m, 1 H), 8.10(d,  $J=1.9$ , 1 H)



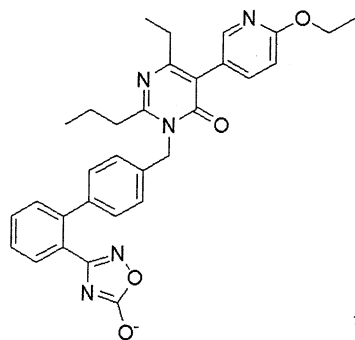
507b) 5-(6-乙氧基吡啶-3-基)-6-乙基-3- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.67g)、碳酸氫鈉(0.95g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-(6-乙氧基吡啶-3-基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.54g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.32g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.12(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.34(t,  $J=7.1$ , 3 H), 1.59-1.73(m, 2 H), 2.38(q,  $J=7.4$ , 2 H), 2.69(t,  $J=7.3$ , 2 H), 4.33(q,  $J=7.1$ , 2 H), 5.35(s, 2 H), 6.85(d,  $J=8.5$ , 1 H), 7.23-7.34(m, 4 H), 7.50-7.75(m,

5 H), 8.06(d, J=1.9, 1 H)

實施例 508



鉀鹽

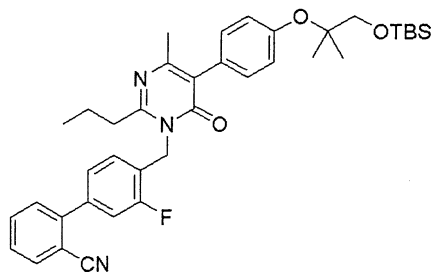
5-(6-乙氧基吡啶-3-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液 (3.8 mL) 逐滴加至 5-(6-乙氧基吡啶-3-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮 (0.2g) 及乙醇 (4 mL) 的混合物，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚 (5:1) 進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物 (0.18g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t, J=7.4, 3 H), 1.12(t, J=7.4, 3 H), 1.34(t, J=7.1, 3 H), 1.61-1.75(m, 2 H), 2.38(q, J=7.4, 2 H), 2.71(t, J=7.4, 2 H), 4.33(q, J=7.1, 2 H), 5.31(s, 2 H), 6.84(d, J=8.5, 1 H), 7.16-7.20(m, 2 H), 7.27-7.32(m, 2 H), 7.34-7.40(m, 1 H), 7.43(dd, J=7.4, 1.5, 1 H), 7.49(dd, J=7.5, 1.7, 1 H), 7.52-7.58(m, 1 H), 7.65(dd, J=8.5, 2.5, 1 H), 8.06(d, J=1.9, 1 H)

## 實施例 509

3- {[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

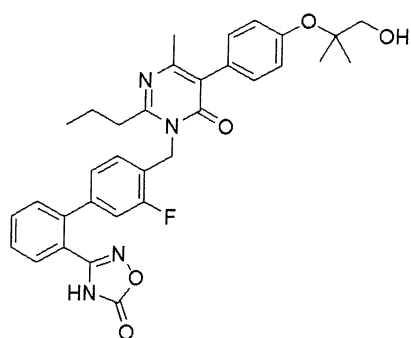


509a) 4'- {[5-[4-(2- {[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈 (0.6g)、[4-(2- {[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]硼酸 (0.83g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹(II)二氯甲烷加成物 (0.06g)、2 M 碳酸鈉水溶液 (6 mL) 及 1,4-二噁烷 (6 mL) 的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.76g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00(s, 6 H), 0.84(s, 9 H), 0.95(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.22(s, 6 H), 1.65-1.81(m, 2 H), 2.15(s, 3 H), 2.59-2.68(m, 2 H), 3.51(s, 2 H), 5.34(s, 2 H), 6.94-7.02(m, 2 H), 7.11-7.26(m, 5 H), 7.33-7.42(m, 2 H),

7.52-7.60(m, 1 H), 7.68(dd, J=8.0, 1.2, 1 H)



509b) 3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

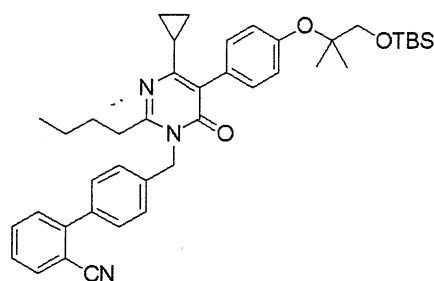
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.69g)、碳酸氫鈉(0.99g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.76g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.29g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加氟化四丁基銦四氫呋喃溶液(1 mol/L, 2.3 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑。以乙酸乙酯稀釋殘留物，以水洗滌，然後再以飽

和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.3g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.04(d,  $J=6.0$ , 3 H), 1.22(s, 6 H), 1.60-1.75(m, 2 H), 2.69(t,  $J=7.5$ , 2 H), 3.40(d,  $J=5.6$ , 2 H), 4.85-4.99(m, 1 H), 5.35(s, 2 H), 6.99-7.14(m, 4 H), 7.16-7.28(m, 3 H), 7.52-7.64(m, 2 H), 7.67-7.75(m, 2 H), 12.48(s, 1H)

### 實施例 510

2-丁基-6-環丙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

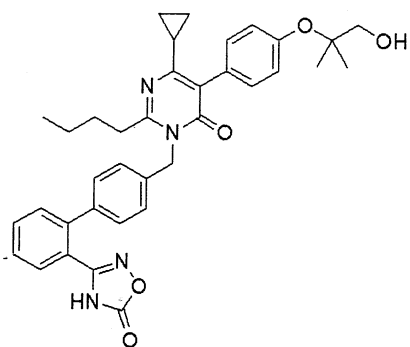


510a) 4'-{[2-丁基-5-[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-4-環丙基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 4'-[(5-溴-2-丁基-4-環丙基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.6g)、[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]硼酸(0.79g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)二氯甲烷加成物(0.06g)、2 M 碳酸鈉水溶液(6 mL)及 1,4-二噁烷(6 mL)

的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.69g, 80%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00(s, 6 H), 0.70-0.78(m, 2 H), 0.79-0.87(m, 12 H), 1.04-1.11(m, 2 H), 1.20-1.35(m, 8 H), 1.54-1.67(m, 2 H), 1.72-1.85(m, 1 H), 2.59(t,  $J=7.4$ , 2 H), 3.51(s, 2 H), 5.27(s, 2 H), 6.95-7.04(m, 2 H), 7.23-7.47(m, 8 H), 7.50-7.57(m, 1 H), 7.65(dd,  $J=7.7$ , 0.9, 1 H)



510b) 2-丁基-6-環丙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

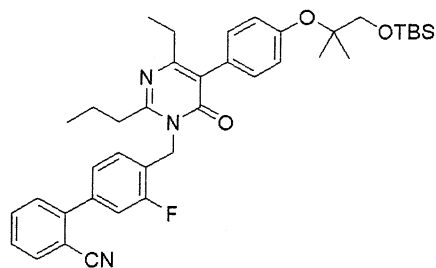
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.62g)、碳酸氫鈉(0.87g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[[2-丁基-5-[4-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-4-環丙基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.69g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，

並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加氟化四丁基銨四氫呋喃溶液(1 mol/L, 1.5 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑。以乙酸乙酯稀釋殘留物，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.29g, 65%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81-0.91(m, 6 H), 0.93-1.01(m, 2 H), 1.24-1.41(m, 8 H), 1.52-1.66(m, 2 H), 1.73-1.85(m, 1 H), 2.63-2.75(m, 1 H), 3.13-3.28(m, 1 H), 3.45(s, 2 H), 5.35(s, 2 H), 7.07-7.14(m, 2 H), 7.23-7.40(m, 6 H), 7.49-7.62(m, 2 H), 7.66-7.74(m, 2 H), 12.04(s, 1H)

實施例 511

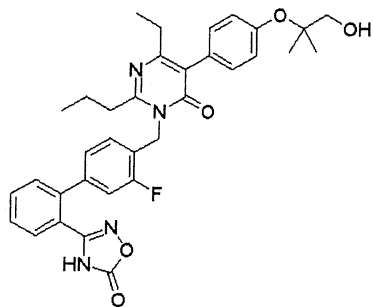
6-乙基-3-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



511a) 4'-{[5-[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

於 100°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈 (0.6 g)、[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]硼酸 (0.84 g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣二氯甲烷加成物 (0.06 g)、2 M 碳酸鈉水溶液 (6 mL) 及 1,4-二噁烷 (6 mL) 的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.78 g, 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00 (s, 6 H), 0.84 (s, 9 H), 0.95 (t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.10 (t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.22 (s, 6 H), 1.67-1.82 (m, 2 H), 2.39 (q,  $J=7.5$ , 2 H), 2.60-2.69 (m, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 6.94-7.01 (m, 2 H), 7.10-7.24 (m, 5 H), 7.33-7.41 (m, 2 H), 7.52-7.60 (m, 1 H), 7.65-7.70 (m, 1 H)



511b) 6-乙基-3-{{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銨(0.66 g)、碳酸氫鈉(0.95 g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-[4-(2-{{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.74 g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27 g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加氯化四丁基銨四氫呋喃溶液(1 mol/L, 2.4 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑。殘留物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體

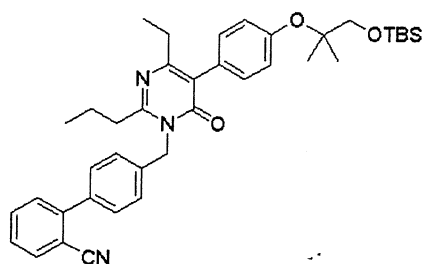
- (iv) C2-C6 烯基(如乙烯基等),其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: 鹵素及羥基;
- (v) C3-C6 環烷基(如環丙基等);
- (vi) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等),其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基;
- (vii) C2-C6 烯氧基(如乙烯基氧基等);
- (viii) C2-C6 炔氧基(如 1-甲基丁-3-炔-1-基氧基等);
- (ix) C3-C10 環烷氧基(如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基等),其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: 鹵素、側氧基、羥基、C1-C6 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C1-C6 烷氧基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基;
- (x) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等);
- (xi) 雜環基-氧基,其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代(較佳為雜環基-氧基,式中,雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環,其係除碳原子外,另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、哌啶基氧基等);
- (xii) 雜環基-C1-C6 烷氧基(較佳為雜環基-C1-C6 烷氧基,式中,雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環,其係除

之標題化合物(0.39 g, 82%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92 (t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.11 (t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.23 (s, 6 H), 1.61-1.78 (m, 2 H), 2.37 (q,  $J=7.5$ , 2 H), 2.71 (t,  $J=7.4$ , 2 H), 3.22-3.46 (m, 4 H), 5.34 (s, 2 H), 6.99-7.20 (m, 6 H), 7.22-7.30 (m, 1 H), 7.53-7.63 (m, 2 H), 7.67-7.75 (m, 2 H), 12.48 (s, 1 H)

實施例 512

6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

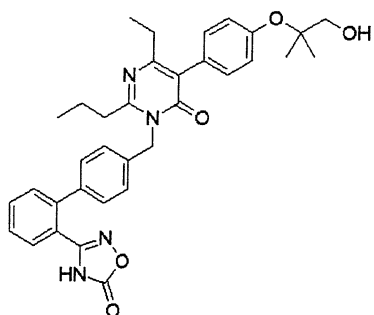


512a) 4'-{[5-[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.6 g)、[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]硼酸(0.84 g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹二氯甲烷加成物(0.06 g)、2 M 碳酸鈉水溶液(6 mL)及 1,4-二噁烷(6 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶

劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.99 g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.00(s, 6 H), 0.84(s, 9 H), 0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.09(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.22(s, 6 H), 1.66-1.80(m, 2 H), 2.39(q,  $J=7.5$ , 2 H), 2.61-2.67(m, 2 H), 3.51(s, 2 H), 5.29(s, 2 H), 6.94-7.02(m, 2 H), 7.11-7.17(m, 2 H), 7.22-7.41(m, 4 H), 7.42-7.47(m, 2 H), 7.50-7.56(m, 1 H), 7.65(dd,  $J=7.8$ , 0.9, 1 H)



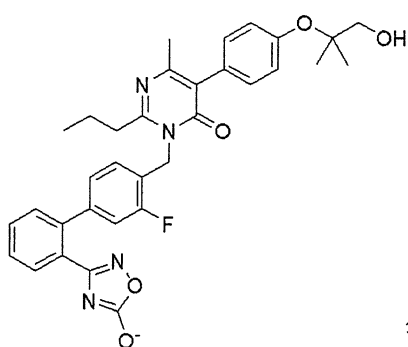
512b) 6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.92 g)、碳酸氫鈉(1.31 g)及二甲基亞砷(12 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.99 g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(12 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.38 g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.35 mL)，於室

溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加氟化四丁基銨四氫呋喃溶液(1 mol/L, 2.6 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑。殘留物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.38 g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t, J=7.4, 3 H), 1.11(t, J=7.5, 3 H), 1.24(s, 6 H), 1.59-1.74(m, 2 H), 2.37(q, J=7.4, 2 H), 2.65-2.74(m, 2 H), 3.42(s, 2 H), 5.35(s, 2 H), 7.05(d, J=8.5, 2 H), 7.19(d, J=8.5, 2 H), 7.24-7.36(m, 4 H), 7.50-7.62(m, 2 H), 7.65-7.74(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

### 實施例 513



鉀鹽

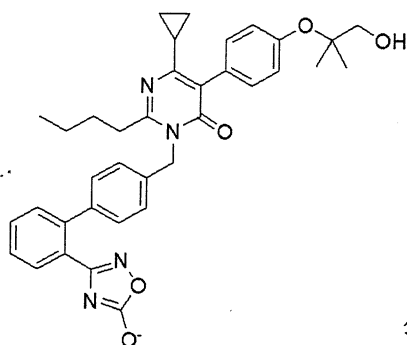
3-([3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(3.5 mL)逐滴加至 3-([3-

氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.2 g)及乙醇(4 mL)的混合物，於室溫下攪拌反應混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以己烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.19 g, 87%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.22(s, 6 H), 1.62-1.77(m, 2 H), 2.13(s, 3 H), 2.71(t,  $J=7.5$ , 2 H), 3.37-3.49(m, 3 H), 5.32(s, 2 H), 6.91-7.07(m, 3 H), 7.08-7.25(m, 4 H), 7.34-7.52(m, 3 H), 7.53-7.59(m, 1 H)

#### 實施例 514



鉀鹽

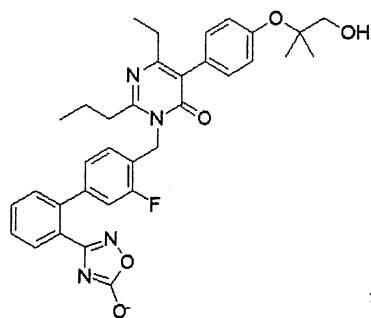
#### 2-丁基-6-環丙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(3.5 mL)逐滴加至 2-丁基-6-環丙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(0.2 g)及乙醇(4 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲

得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.2 g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.84-0.91(m, 6 H), 0.93-0.99(m, 2 H), 1.25-1.42(m, 8 H), 1.56-1.68(m, 2 H), 1.72-1.85(m, 1 H), 2.67-2.79(m, 2 H), 3.15-3.25(m, 1 H), 3.37-3.47(m, 1 H), 5.32(s, 2 H), 7.10(d,  $J=8.48$ , 2 H), 7.17(d,  $J=8.29$ , 2 H), 7.30-7.50(m, 7 H), 7.56(dd,  $J=7.35$ , 1.51, 1 H)

### 實施例 515



鉀鹽

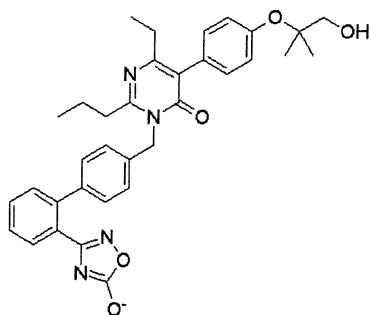
6-乙基-3-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(3.5 mL)逐滴加至 6-乙基-3-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.2 g)及乙醇(4 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.18 g, 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.12(t,

J=7.5, 3 H), 1.23(s, 6 H), 1.66-1.80(m, 2 H), 2.37(q, J=7.5, 2 H), 2.70-2.77(m, 2 H), 3.38-3.49(m, 3 H), 5.32(s, 2 H), 6.93-7.07(m, 3 H), 7.09-7.21(m, 4 H), 7.35-7.54(m, 3 H), 7.56-7.61(m, 1 H)

### 實施例 516



6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

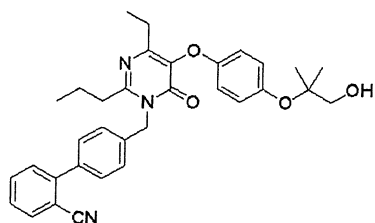
將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(3.5 mL)逐滴加至 6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.2 g)及乙醇(4 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.21 g, 93%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t, J=7.4, 3 H), 1.11(t, J=7.5, 3 H), 1.23(s, 6 H), 1.62-1.76(m, 2 H), 2.36(q, J=7.5, 2 H), 2.67-2.75(m, 2 H), 3.41(s, 2 H), 5.31(s, 2 H), 7.02-7.08(m, 2 H), 7.14-7.23(m, 4 H), 7.28-7.32(m, 2 H), 7.34-7.40(m, 1 H), 7.43(dd, J=7.44, 1.41, 1 H), 7.46-7.59(m, 2

H)

實施例 517

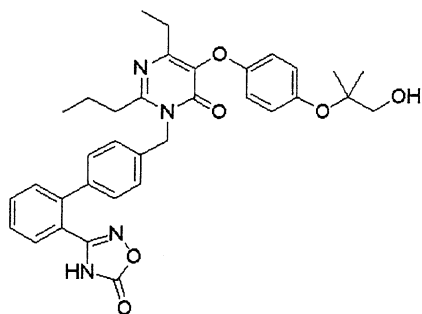
6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯氧基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



517a) 4'-{[4-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯氧基]-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 150°C 下攪拌 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.52 g)、4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)酚(0.32 g)、8 M 氫氧化鉀溶液(0.22 mL)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.36 g, 58%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.16-1.29(m, 10 H), 1.73-1.86(m, 2 H), 2.39-2.50(m, 1 H), 2.62(q,  $J=7.5$ , 2 H), 2.67-2.74(m, 2 H), 3.52-3.58(m, 1 H), 5.35(s, 2 H), 6.81-6.93(m, 4 H), 7.28-7.34(m, 2 H), 7.40-7.50(m, 2 H), 7.52-7.56(m, 2 H), 7.60-7.67(m, 1 H), 7.73-7.78(m, 1 H)



517b) 6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯氧基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮

於室溫下攪拌 4'-{[4-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯氧基]-6-側氧基-2-丙基嘓啉-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.36 g)、第三丁基(氯)二甲基矽烷(0.12 g)、咪唑(0.14 g)及 N,N'-二甲基甲醯胺(10 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。

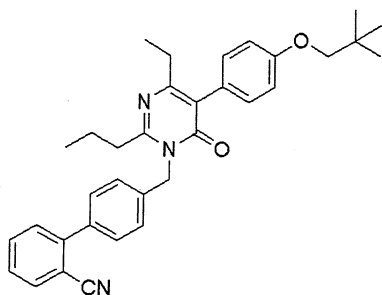
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.34 g)、碳酸氫鈉(0.48 g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加上述所得之濃縮物，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.14 g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.13 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加氯化四丁基銦四氫呋喃溶液(1 mol/L, 1.3 mL)，於室溫下攪拌混合物

3 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑。殘留物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.15 g, 39%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.87-1.02(m, 6H), 1.11-1.25(m, 8H), 1.62-1.78(m, 2H), 2.46-2.62(m, 2H), 2.67-2.76(m, 2 H), 3.57-3.71(m, 1 H), 5.37(s, 2 H), 6.80-6.87(m, 2 H), 6.94-7.00(m, 2 H), 7.23-7.30(m, 2 H), 7.34-7.38(m, 2 H), 7.52-7.64(m, 2 H), 7.67-7.76(m, 2 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 518

5-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

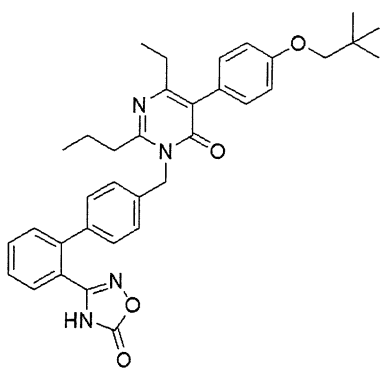


518a) 4'-{[5-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $80^\circ\text{C}$  下攪拌 4'-{[4-乙基-5-(4-羥基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.52 g)、1-碘-2,2-二甲基丙烷(0.29 g)、碳酸銨(0.45 g)及二甲基甲醯胺(10 mL)的混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，

以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.37 g, 62%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98-1.07(m, 12 H), 1.18(t,  $J=7.6$ , 3 H), 1.74-1.89(m, 2 H), 2.49(q,  $J=7.6$ , 2 H), 2.68-2.75(m, 2 H), 3.61(s, 2 H), 5.37(s, 2 H), 6.93-7.00(m, 2 H), 7.20-7.27(m, 2 H), 7.34-7.56(m, 6 H), 7.58-7.65(m, 1 H), 7.72-7.76(m, 1 H)



518b) 5-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化羥銨(0.42 g)、碳酸氫鈉(0.6 g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[5-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.37 g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑(0.17 g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.16

碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基甲氧基等)；

(xiii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；

(xiv) C1-C6 烷硫基(如甲基硫基、異丙基硫基等)；

(xv) C1-C6 烷基亞磺醯基(如甲基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基等)；

(xvi) C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基、異丙基磺醯基等)；

(xvii) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；

(xviii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如甲基胺基甲醯基等)；

(xix) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基(如二甲基胺基甲醯基等)；

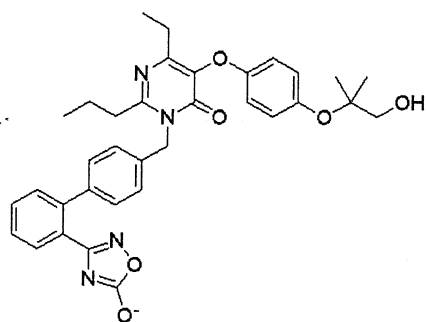
(xix) 雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)等；

(2) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如呋喃基、噻吩基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、四氫吡喃基、吡啶基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.2 g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.02(s, 9 H), 1.10(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.52-1.73(m, 2 H), 2.36(q,  $J=7.5$ , 2 H), 2.64-2.72(m, 2 H), 3.66(s, 2 H), 5.34(s, 2 H), 6.92-7.02(m, 2H), 7.14-7.22(m, 2 H), 7.22-7.28(m, 2 H), 7.30-7.35(m, 2 H), 7.50-7.60(m, 2 H), 7.64-7.73(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

#### 實施例 519



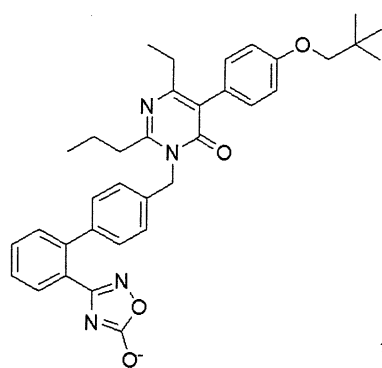
6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯氧基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(2.2 mL)逐滴加至 6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯氧基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.13 g)及乙醇(3 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得

粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.13 g, 90%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.07-1.17(m, 9 H), 1.59-1.78(m, 2 H), 2.65-2.75(m, 2 H), 3.27-3.39(m, 4 H), 4.83-4.95(m, 1 H), 5.28(s, 2 H), 6.75-6.82(m, 2 H), 6.89-6.98(m, 2 H), 7.09(d,  $J=8.3$ , 2 H), 7.25-7.33(m, 3 H), 7.33-7.46(m, 2 H), 7.51(dd,  $J=7.4, 1.5$ , 1 H)

### 實施例 520



鉀鹽

### 5-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

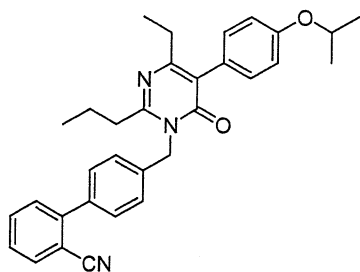
將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(3.3 mL)逐滴加至 5-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.19 g)及乙醇(4 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.2 g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.02(s,

9 H), 1.10(t, J=7.4, 3 H), 1.62-1.78(m, 2 H), 2.36(q, J=7.4, 2 H), 2.66-2.75(m, 2 H), 3.66(s, 2 H), 5.29(s, 2 H), 6.96(d, J=8.7, 2H), 7.09-7.25(m, 4H), 7.27-7.33(m, 3 H), 7.33-7.47 (m, 2 H), 7.49-7.53(m, 1 H)

實施例 521

6-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

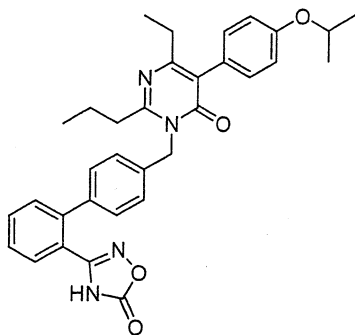


521a) 4'-{[4-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 及氫氣氛圍下攪拌(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.31g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.05g)及 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)於 1,4-二噁烷(10 mL)及 2 M 碳酸鈉(2 mL)之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.50g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  1.02(3 H, t, J=7.4 Hz), 1.18(3 H, t, J=7.4 Hz), 1.35(3 H, d, J=6.0 Hz), 1.36(3 H, s), 1.74-1.89(2 H, m), 2.49(2 H, q, J=7.4 Hz), 2.68-2.77(2 H,

m), 4.50-4.64(1 H, m), 5.37(2 H, s), 6.93(2 H, d, J=8.67 Hz), 7.22(2 H, d, J=8.8 Hz), 7.36(2 H, d, J=8.4 Hz), 7.41-7.56(4 H, m), 7.60-7.68(1 H, m), 7.76(1 H, dd, J=7.7, 0.94 Hz)

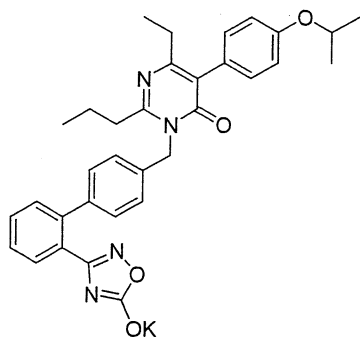


521b) 6-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-{[4-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)溶於二甲基亞砷(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.71g)及碳酸氫鈉(1g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.44g, 79%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t, J=7.3 Hz), 1.10(3 H, t, J=7.4 Hz), 1.29(6 H, d, J=6.0 Hz), 1.58-1.73(2

H, m), 2.37(2 H, q, J=7.4 Hz), 2.68(2 H, t, J=7.4 Hz), 4.57-4.70(1 H, m), 5.34(2 H, s), 6.90-6.97(2 H, m), 7.14-7.21(2 H, m), 7.23-7.35(4 H, m), 7.49-7.61(2 H, m), 7.63-7.74(2 H, m), 12.39(1 H, s)



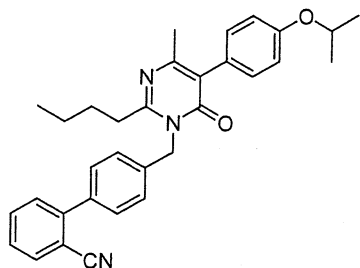
521c) 6-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 6-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.07 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.32g, 99%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3 H, t, J=7.38 Hz), 1.10(3 H, t, J=7.57 Hz), 1.28(3 H, s), 1.30(3 H, s), 1.61-1.77(2 H, m), 2.36(2 H, q, J=7.45 Hz), 2.71(2 H, t, J=7.38 Hz), 4.57-4.71(1 H, m), 5.29(2 H, s), 6.93(2 H, d, J=8.71 Hz), 7.09-7.22(4 H, m), 7.26-7.46(5 H, m), 7.50(1 H, dd, J=7.57, 1.51 Hz)

## 實施例 522

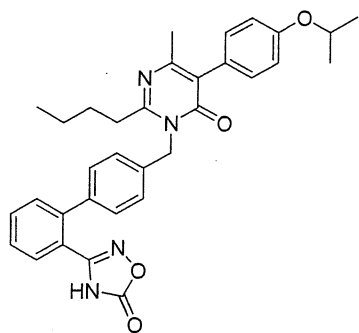
2-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啖-4(3H)-酮  
鉀鹽



522a) 4'-{[2-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基嘓啖-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 及氫氣氛圍下攪拌(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.31g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹(0.05g)及 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘓啖-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)於 1,4-二嘔烷(10 mL)及 2 M 碳酸鈉(2 mL)之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.56g, 99%)。

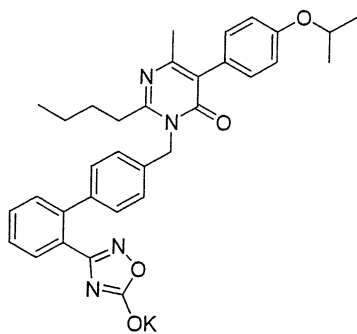
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.32-1.49(2 H, m), 1.35(6 H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.66-1.79(2 H, m), 2.24(3 H, s), 2.69-2.78(2 H, m), 4.50-4.65(1 H, m), 5.38(2 H, s), 6.89-6.97(2 H, m), 7.21-7.29(2 H, m), 7.35(2 H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.40-7.56(4 H, m), 7.60-7.68(1 H, m), 7.76(1 H, dd,  $J=7.8, 0.85$  Hz)



522b) 2-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-{[2-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.56g)溶於二甲基亞砷(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.79g)及碳酸氫鈉(1.2g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.49g，78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.21-1.38(8 H, m), 1.51-1.65(2 H, m), 2.13(3 H, s), 2.63-2.73(2 H, m), 4.56-4.72(1 H, m), 5.35(2 H, s), 6.89-6.97(2 H, m), 7.16-7.36(6 H, m), 7.48-7.61(2 H, m), 7.63-7.74(2 H, m), 12.40(1 H, s)



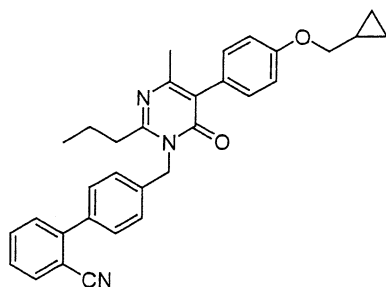
522c) 2-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 2-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 (0.3g) 溶於乙醇 (3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.07 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物 (0.29g, 89%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84 (3 H, t,  $J=7.38$  Hz), 1.21-1.42 (8 H, m), 1.54-1.69 (2 H, m), 2.12 (3 H, s), 2.70 (2 H, t,  $J=7.57$  Hz), 4.56-4.70 (1 H, m), 5.30 (2 H, s), 6.93 (2 H, d,  $J=8.71$  Hz), 7.12 (2 H, d,  $J=7.95$  Hz), 7.18-7.46 (7 H, m), 7.50 (1 H, d,  $J=7.19$  Hz)

實施例 523

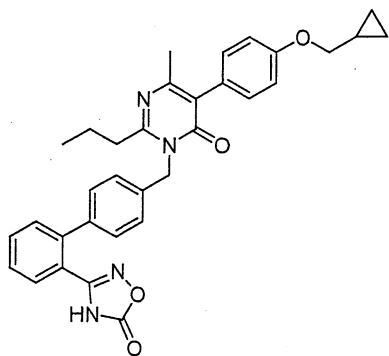
5-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



523a) 4'-{[5-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘍啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 80°C 下攪拌(溴甲基)環丙烷(0.17 mL)、碳酸鈉(1.7g)及 4'-{[5-(4-羥基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘍啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(0.56g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.31-0.40(2 H, m), 0.58-0.70(2 H, m), 1.02(3 H, t,  $J=7.35$  Hz), 1.21-1.38(1 H, m), 1.79(2 H, dd,  $J=15.45, 7.54$  Hz), 2.24(3 H, s), 2.67-2.75(2 H, m), 3.82(2 H, d,  $J=6.78$  Hz), 5.37(2 H, s), 6.91-6.99(2 H, m), 7.21-7.30(2 H, m), 7.35(2 H, d,  $J=8.48$  Hz), 7.40-7.57(4 H, m), 7.60-7.69(1 H, m), 7.76(1 H, dd,  $J=7.72, 0.75$  Hz)



523b) 5-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

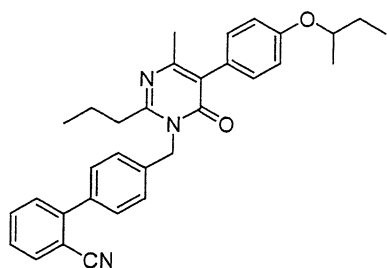
將 4'-{[5-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.56g)溶於二甲基亞砜(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.79g)及碳酸氫鈉(1.2g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.49g, 78%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.29-0.37(2 H, m), 0.53-0.63(2 H, m), 0.88(3 H, t, J=7.44 Hz), 1.16-1.32(1 H, m), 1.54-1.71(2 H, m), 2.12(3 H, s), 2.66(2 H, t, J=7.54 Hz), 3.84(2 H, d, J=6.97 Hz), 5.35(2 H, s), 6.91-6.99(2 H, m), 7.18-7.35(6 H, m), 7.49-7.61(2 H, m), 7.64-7.74(2 H, m), 12.39(1 H, s)

實施例 524

5-(4-第二丁氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

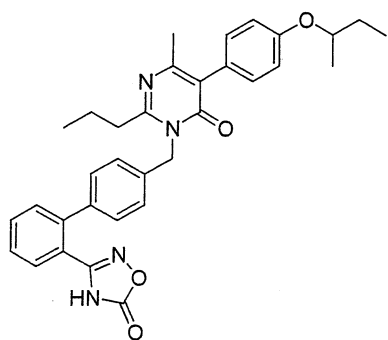
- (i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
- (ii) 側氧基；
- (iii) 羥基；
- (iv) 胺基；
- (v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
- (vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基(如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、新戊氧基、三氟甲氧基等)；
- (vii) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基氧基等)；
- (viii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
- (ix) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)等；或
- (3) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：
  - (i) 羥基，
  - (ii) 羰基，
  - (iii) C1-C6 烷氧基-羰基(如乙氧基羰基等)，
  - (iv) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，



524a) 4'-{[5-(4-第二丁氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基  
嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 80°C 下攪拌 2-溴丁烷(0.19 mL)、碳酸鈉(1.7g)及 4'-{[5-(4-羥基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物 2 小時。以乙酸乙酯稀釋混合物，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(0.5g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94-1.06(6 H, m), 1.31(3 H, d,  $J=6.22$  Hz), 1.55-1.87(4 H, m), 2.25(3 H, s), 2.66-2.77(2 H, m), 4.24-4.39(1 H, m), 5.38(2 H, s), 6.88-6.97(2 H, m), 7.21-7.28(2 H, m), 7.35(2 H, d,  $J=8.48$  Hz), 7.39-7.57(4 H, m), 7.59-7.68(1 H, m), 7.76(1 H, dd,  $J=7.82, 0.85$  Hz)



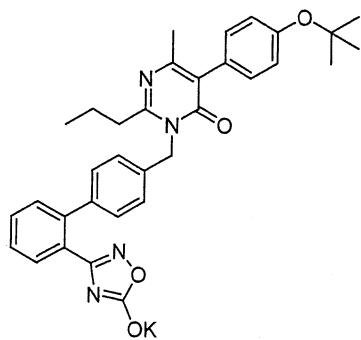
524b) 5-(4-第二丁氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-  
二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶

-4(3H)-酮

將 4'-{[5-(4-第三丁氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)溶於二甲基亞砜(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.79g)及碳酸氫鈉(1.2g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.45g, 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83-0.99(6 H, m), 1.25(3 H, d,  $J=6.03$  Hz), 1.52-1.77(4 H, m), 2.13(3 H, s), 2.66(2 H, t,  $J=7.44$  Hz), 4.34-4.49(1 H, m), 5.35(2 H, s), 6.89-6.98(2 H, m), 7.17-7.35(6 H, m), 7.49-7.61(2 H, m), 7.64-7.74(2 H, m), 12.39(1 H, s)

## 實施例 525



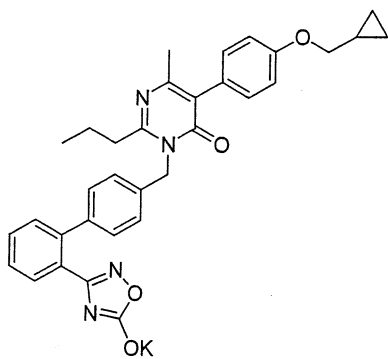
5-(4-第三丁氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

鉀鹽

將 5-(4-第三丁氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.07 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.32g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3 H, t,  $J=7.35$  Hz), 1.33(9 H, s), 1.58-1.75(2 H, m), 2.12(3 H, s), 2.69(2 H, t,  $J=7.54$  Hz), 5.30(2 H, s), 6.95-7.03(2 H, m), 7.13(2 H, d,  $J=8.29$  Hz), 7.20-7.46(7 H, m), 7.50(1 H, dd,  $J=7.35, 1.51$  Hz)

## 實施例 526



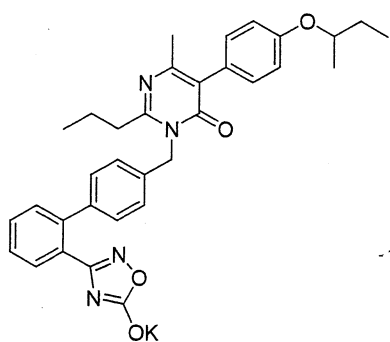
5-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮 鉀鹽

將 5-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶

液(0.07 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.28g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.30-0.37(2 H, m), 0.53-0.62(2 H, m), 0.91(3 H, t,  $J=7.35$  Hz), 1.15-1.32(1 H, m), 1.58-1.74(2 H, m), 2.12(3 H, s), 2.68(2 H, t,  $J=7.54$  Hz), 3.84(2 H, d,  $J=6.97$  Hz), 5.30(2 H, s), 6.94(2 H, d,  $J=8.67$  Hz), 7.12(2 H, d,  $J=8.29$  Hz), 7.19-7.26(2 H, m), 7.26-7.46(5 H, m), 7.50(1 H, dd,  $J=7.44, 1.41$  Hz)

#### 實施例 527



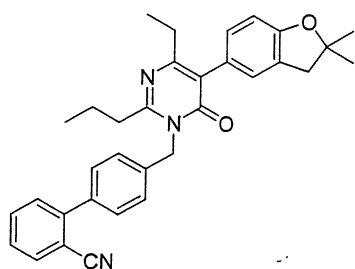
#### 5-(4-第二丁氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 5-(4-第二丁氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.07 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.29g, 90%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.87-0.99(6 H, m), 1.25(3 H, d,  $J=6.06$  Hz), 1.52-1.75(4 H, m), 2.13(3 H, s), 2.68(2 H, t,  $J=7.57$  Hz), 4.34-4.47(1 H, m), 5.30(2 H, s), 6.93(2 H, d,  $J=8.71$  Hz), 7.12(2 H, d,  $J=7.95$  Hz), 7.22(2 H, d,  $J=8.71$  Hz), 7.29(2 H, d,  $J=8.33$  Hz), 7.31-7.47(3 H, m), 7.47-7.53(1 H, m)

實施例 528

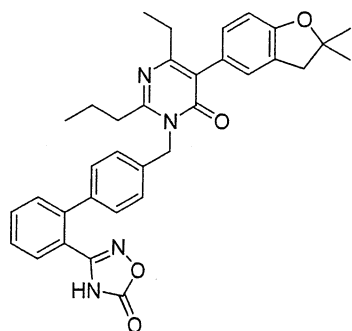
5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽



528a) 4'-{[5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $100^\circ\text{C}$  及氫氣氛圍下攪拌(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸(0.33g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(0.05g)及 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)於 1,4-二噁烷(10 mL)及 2 M 碳酸鈉(2 mL)之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.58g, 100%)。

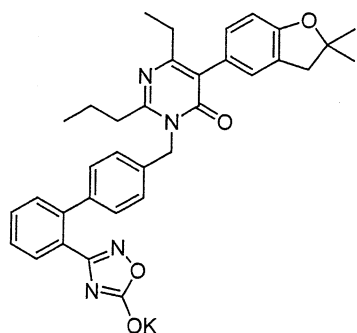
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(3 H, t,  $J=7.35$  Hz), 1.19(3 H, t,  $J=7.44$  Hz), 1.49(6 H, s), 1.74-1.90(2 H, m), 2.50(2 H, q,  $J=7.54$  Hz), 2.68-2.77(2 H, m), 3.04(2 H, s), 5.36(2 H, s), 6.76(1 H, d,  $J=8.29$  Hz), 7.01(1 H, dd,  $J=8.10$ , 1.88 Hz), 7.10(1 H, d,  $J=1.32$  Hz), 7.36(2 H, d,  $J=8.48$  Hz), 7.40-7.56(4 H, m), 7.60-7.68(1 H, m), 7.76(1 H, dd,  $J=7.63$ , 0.85 Hz)



528b) 5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-{[5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.58g)溶於二甲基亞砷(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.71g)及碳酸氫鈉(1g)。於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑(0.25g)及 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.48g, 74%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.38$  Hz), 1.10(3 H, t,  $J=7.38$  Hz), 1.43(6 H, s), 1.59-1.73(2 H, m), 2.37(2 H, q,  $J=7.57$  Hz), 2.68(2 H, t,  $J=7.19$  Hz), 3.03(2 H, s), 5.33(2 H, s), 6.72(1 H, d,  $J=7.95$  Hz), 6.95(1 H, dd,  $J=8.14, 1.70$  Hz), 7.07(1 H, s), 7.21-7.35(4 H, m), 7.50-7.60(2 H, m), 7.64-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, br. s.)



528c) 5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

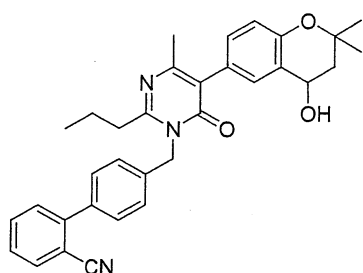
將 5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.07 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.21g, 65%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3 H, t,  $J=7.19$  Hz), 1.10(3 H, t,  $J=7.38$  Hz), 1.43(6 H, s), 1.61-1.78(2 H, m), 2.37(2 H, q,  $J=7.45$  Hz), 2.70(2 H, t,  $J=7.19$  Hz), 3.03(2 H, s), 5.29(2 H, s), 6.71(1 H, d,  $J=8.33$  Hz), 6.96(1 H, d,

J=8.33 Hz), 7.06-7.17(3 H, m), 7.25-7.46(5 H, m), 7.50(1 H, d, J=7.19 Hz)

實施例 529

5-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

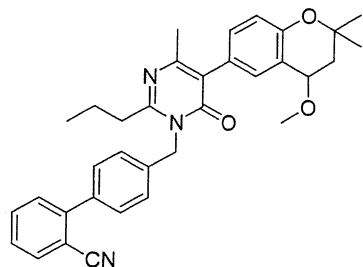


529a) 4'-{[5-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 及氫氣氛圍下攪拌(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)硼酸(0.79g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹(0.1g)及 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)於 1,4-二嘒烷(10 mL)及 2 M 碳酸鈉(4 mL)之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.94g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3 H, t, J=7.44 Hz), 1.33(3 H, s), 1.45(3 H, s), 1.64-1.94(3 H, m), 2.12-2.22(1 H, m), 2.25(3 H, s), 2.67-2.75(2 H, m), 4.79-4.93(1 H, m),

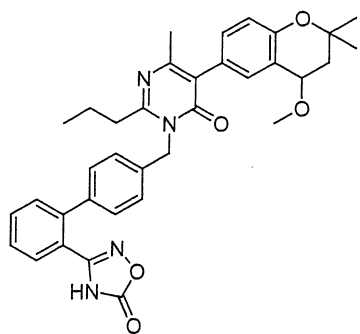
5.36(2 H, s), 6.83(1 H, d, J=8.48 Hz), 7.13(1 H, dd, J=8.29, 1.70 Hz), 7.33(2 H, d, J=8.10 Hz), 7.40-7.56(5 H, m), 7.60-7.68(1 H, m), 7.72-7.79(1 H, m)



529b) 4'-{[5-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

攪拌碘甲烷(0.76g)、60%氫化鈉(0.22g)及 4'-{[5-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.56g)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.38g, 66%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3 H, t, J=7.35 Hz), 1.34(3 H, s), 1.46(3 H, s), 1.69-1.86(2 H, m), 1.91-2.02(1 H, m), 2.12(1 H, dd), 2.25(3 H, s), 2.65-2.77(2 H, m), 3.45(3 H, s), 4.49(1 H, dd, J=7.54, 6.03 Hz), 5.38(2 H, s), 6.83(1 H, d, J=8.48 Hz), 7.14(1 H, dd, J=8.48, 2.07 Hz), 7.34(2 H, d, J=8.10 Hz), 7.39-7.56(5 H, m), 7.59-7.69(1 H, m), 7.73-7.79(1 H, m)



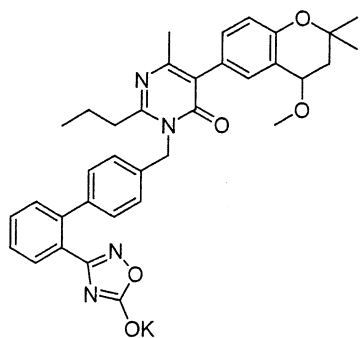
529c) 5-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-{[5-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.38g)溶於二甲基亞砷(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.49g)及碳酸氫鈉(0.72g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.17g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.16 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.27g, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3 H, t,  $J=7.38$  Hz), 1.31(3 H, s), 1.39(3 H, s), 1.55-1.71(2 H, m), 1.88(1 H, dd,  $J=13.63, 7.19$  Hz), 2.11-2.20(1 H, m), 2.13(3 H, s), 2.66(2 H, t,  $J=7.38$  Hz), 3.38(3 H, s), 4.43(1 H, t,  $J=6.25$  Hz), 5.34(2 H, s), 6.76(1 H, d,  $J=8.33$  Hz), 7.09(1 H, dd,  $J=8.33,$

- (v) C3-C10 環烷基-羰基(如環己基羰基、金剛烷基羰基等),
- (vi) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等), 其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: 鹵素及 C1-C6 烷氧基,
- (vii) 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基, 其中, 雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環, 其係除碳原子外, 另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子, 例如, N-嗎啉基羰基等),
- (viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等),
- (ix) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等),
- (x) 金剛烷基,
- (xi) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等), 其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: 鹵素(如 F、Cl、Br 等); C1-C6 烷基, 其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: 鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等); C1-C6 烷氧基, 其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代: 鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等); C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等); 羰基; C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等); C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等); 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基, 其中, 雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環, 其係除碳原子外, 另含 1 或 2 種選自氮原子、硫

2.27 Hz), 7.22-7.35(5 H, m), 7.50-7.61(2 H, m), 7.64-7.73 (2 H, m), 12.38(1 H, s)



529d) 5-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

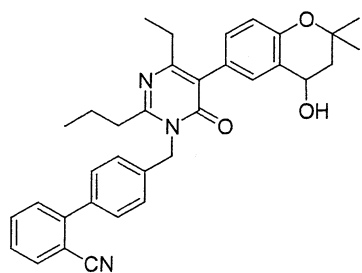
將 5-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.26g)溶於乙醇(3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.06 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.27g, 97%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3 H, t,  $J=7.38$  Hz), 1.31(3 H, s), 1.39(3 H, s), 1.57-1.75(2 H, m), 1.89(1 H, dd,  $J=13.63, 7.19$  Hz), 2.09-2.20(4 H, m), 2.68(2 H, t,  $J=7.57$  Hz), 3.31(3 H, s), 4.43(1 H, t,  $J=6.25$  Hz), 5.30(2 H, s), 6.75(1 H, d,  $J=8.71$  Hz), 7.05-7.15(3 H, m), 7.24-7.46(6 H, m), 7.47-7.54(1 H, m)

實施例 530

6-乙基-5-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-

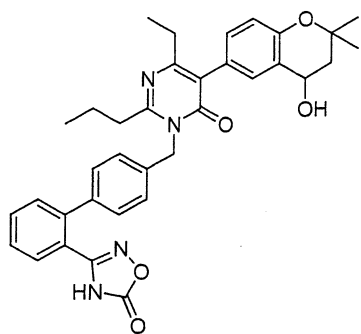
基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



530a) 4'-{[4-乙基-5-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 100°C 及氫氣氛圍下攪拌(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)硼酸(1.1g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.14g)及 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.5g)於 1,4-二噁烷(10 mL)及 2 M 碳酸鈉(4 mL)之混合物一夜。冷卻後，以乙酸乙酯稀釋混合物，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.5g, 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3 H, t,  $J=7.38$  Hz), 1.19(3 H, t,  $J=7.57$  Hz), 1.33(3 H, s), 1.45(3 H, s), 1.73-1.94(3 H, m), 2.09-2.22(1 H, m), 2.50(2 H, q,  $J=7.32$  Hz), 2.67-2.77(2 H, m), 4.86(1 H, q,  $J=7.19$  Hz), 5.35(2 H, s), 6.83(1 H, d,  $J=8.33$  Hz), 7.11(1 H, dd,  $J=8.52, 2.08$  Hz), 7.34(2 H, d,  $J=7.95$  Hz), 7.39-7.56(5 H, m), 7.59-7.68(1 H, m), 7.76(1 H, d,  $J=7.57$  Hz)



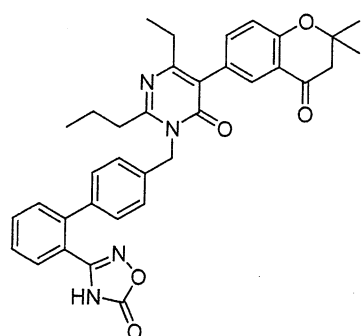
530b) 6-乙基-5-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 0°C 下將三氟甲烷磺酸三異丙基矽烷酯 (1.5 mL) 加至 4'-{[4-乙基-5-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (1.5g) 及 2,6-二甲吡啶 (0.98 mL) 於二氯甲烷 (10 mL) 之混合物。攪拌 2 小時後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞砷 (5 mL)，然後添加鹽酸羥基胺 (1.7g) 及碳酸氫鈉 (2.5g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃 (5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑 (0.6g) 及 1,8-二氫雜雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.6 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (1.3g, 77%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89 (3 H, t,  $J=7.19$  Hz), 1.11 (3 H, t,  $J=7.38$  Hz), 1.27 (3 H, s), 1.39 (3 H, s), 1.58-

1.81(3 H, m), 2.09(1 H, dd,  $J=13.25, 6.06$  Hz), 2.38(2 H, q,  $J=7.57$  Hz), 2.68(2 H, t,  $J=7.38$  Hz), 4.63-4.76(1 H, m), 5.30-5.38(2 H, m), 6.72(1 H, d,  $J=8.71$  Hz), 7.01(1 H, dd,  $J=8.33, 2.27$  Hz), 7.21-7.37(5 H, m), 7.49-7.61(2 H, m), 7.63-7.74(2 H, m), 12.38(1 H, s)

實施例 531



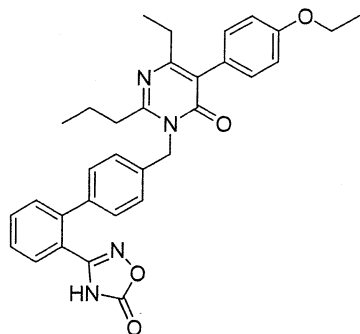
5-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

攪拌 6-乙基-5-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.78g)及 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.84g)於二氯甲烷(8 mL)之混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.63g, 81%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.19$  Hz), 1.11(3 H, t,  $J=7.57$  Hz), 1.43(6 H, s), 1.59-1.74(2 H, m),

2.37(2 H, q, J=7.32 Hz), 2.69(2 H, t, J=7.19 Hz), 2.83(2 H, s), 5.34(2 H, s), 7.03(1 H, d, J=8.33 Hz), 7.22-7.35(4 H, m), 7.44-7.74(6 H, m), 12.38(1 H, s)

實施例 532



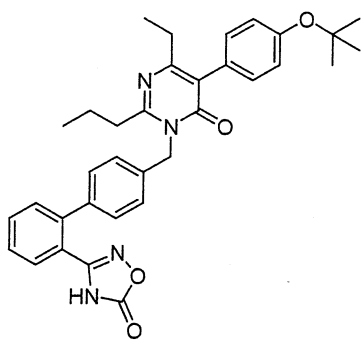
5-(4-乙氧基苯基)-6-乙基-3-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基咪啉-4(3H)-酮

於 100 °C 及氬氣氛圍下攪拌 (4-乙氧基苯基) 硼酸 (0.29g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣 (0.05g) 及 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基咪啉-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.5g) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及 2 M 碳酸鈣 (2 mL) 之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞砷 (5 mL)，然後添加鹽酸羥基胺 (0.8g) 及碳酸氫鈉 (1.2g)。於 90 °C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃 (5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑 (0.28g) 及 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.26 mL)。攪拌 30 分鐘後，以乙酸乙酯稀釋混合物，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之

標題化合物(0.41g, 66%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.10(3 H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.35(3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.59-1.73(2 H, m), 2.36(2 H, q,  $J=7.5$  Hz), 2.68(2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.05(2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 5.34(2 H, s), 6.91-6.99(2 H, m), 7.15-7.35(6 H, m), 7.49-7.74(4 H, m), 12.39(1 H, br. s.)

### 實施例 533



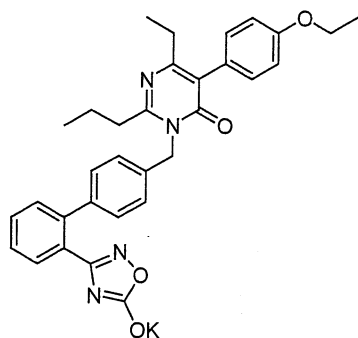
5-(4-第三丁氧基苯基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於  $100^\circ\text{C}$  及氫氣氛圍下攪拌(4-第三丁氧基苯基)硼酸(0.33g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹(0.05g)及 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)於 1,4-二噁烷(10 mL)及 2 M 碳酸鈉(2 mL)之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞碸(5 mL)，然後添加鹽酸羥基胺(0.8g)及碳酸氫鈉(1.2g)。於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)及 1,8-二氮雜雙

環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.46g, 72%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.10(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.33(9 H, s), 1.59-1.73(2 H, m), 2.36(2 H, q,  $J=7.5$  Hz), 2.69(2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 5.34(2 H, s), 7.00(2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.19(2 H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.24-7.35(4 H, m), 7.55(2 H, dd,  $J=15.7, 7.6$  Hz), 7.64-7.74(2 H, m), 12.39(1 H, br. s.)

#### 實施例 534



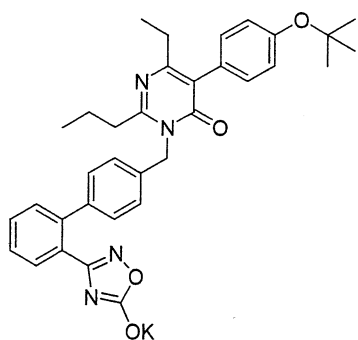
5-(4-乙氧基苯基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 5-(4-乙氧基苯基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.07 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物

(0.31g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.10(3 H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.35(3 H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.62-1.78(2 H, m), 2.36(2 H, q,  $J=7.5$  Hz), 2.71(2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.05(2 H, q,  $J=7.0$  Hz), 5.29(2 H, s), 6.91-6.99(2 H, m), 7.09-7.23(4 H, m), 7.25-7.53(6 H, m)

### 實施例 535



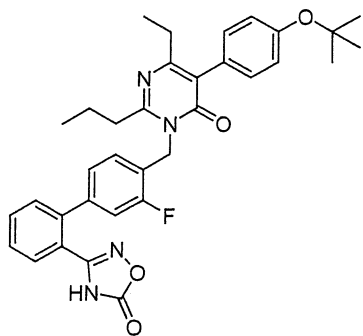
5-(4-第三丁氧基苯基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 5-(4-第三丁氧基苯基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.31g)溶於乙醇(3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.07 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.31g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.10(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.33(9 H, s), 1.62-1.77(2 H, m), 2.36(2 H, q,  $J=7.4$  Hz), 2.72(2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 5.29(2 H, s),

6.97-7.03(2 H, m), 7.10-7.23(4 H, m), 7.26-7.52(6 H, m)

實施例 536



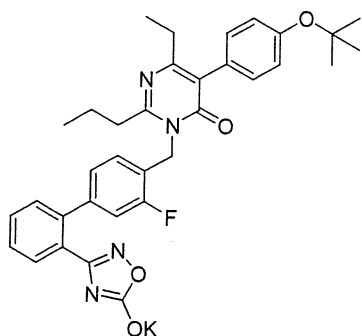
5-(4-第三丁氧基苯基)-6-乙基-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基噁啶-4(3H)-酮

於 100°C 及氫氣氛圍下攪拌(4-第三丁氧基苯基)硼酸(0.33g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮(0.05g)及 5-溴-6-乙基-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基噁啶-4(3H)-酮(0.5g)於 1,4-二噁烷(10 mL)及 2 M 碳酸鈉(2 mL)中之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞砷(5 mL)，然後添加鹽酸羥基胺(0.8g)及碳酸氫鈉(1.2g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)及 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題

化合物 (0.5 g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.11(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.33(9 H, s), 1.63-1.77(2 H, m), 2.37(2 H, q,  $J=7.6$  Hz), 2.71(2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 5.34(2 H, s), 6.96-7.28(7 H, m), 7.52-7.75(4 H, m), 12.47(1 H, s)

### 實施例 537



### 5-(4-第三丁氧基苯基)-6-乙基-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 5-(4-第三丁氧基苯基)-6-乙基-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.31g) 溶於乙醇 (3 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.07 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物 (0.31g, 91%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.11(3 H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.33(9 H, s), 1.65-1.80(2 H, m), 2.37(2 H, q,  $J=7.6$  Hz), 2.73(2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.30(2 H, s), 6.88-7.03(3 H, m), 7.08-7.21(4 H, m), 7.29-7.48(3 H, m),

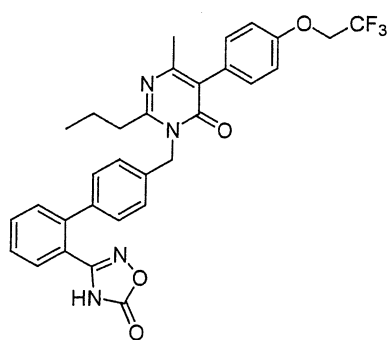
原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，

(xii) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、異吡啶基、噻唑基、吡啶基、1,2,4-吡啶二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、苯并[d]異吡啶基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，

(xiii) C1-C6 烷氧基亞胺基(如異丙氧基亞胺基等)，  
等，

7.50-7.57(1 H, m)

實施例 538



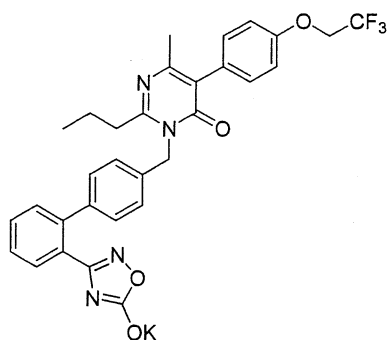
6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮

於 100°C 下攪拌 1,1,1-三氟-2-碘乙烷(0.91 mL)、碳酸鈉(1.5g)及 4'-{[5-(4-羥基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1g)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞砷(6 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.79g)及碳酸氫鈉(1.2g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)及 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.41g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3 H, t,  $J=7.3$  Hz),

1.55-1.72(2 H, m), 2.12(3 H, s), 2.66(2 H, t, J=7.5 Hz),  
4.80(2 H, q, J=8.9 Hz), 5.35(2 H, s), 7.05-7.14(2 H, m),  
7.23-7.36(6 H, m), 7.48-7.75(4 H, m), 12.40(1 H, br. s.)

實施例 539



6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

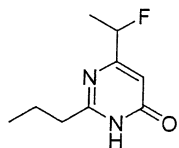
將 6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(10 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.065 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.32g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3 H, t, J=7.3 Hz),  
1.58-1.76(2 H, m), 2.12(3 H, s), 2.69(2 H, t, J=7.4 Hz),  
4.80(2 H, q, J=9.0 Hz), 5.31(2 H, s), 7.05-7.16(4 H, m),  
7.24-7.54(8 H, m)

實施例 540

6-(1-氟乙基)-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二

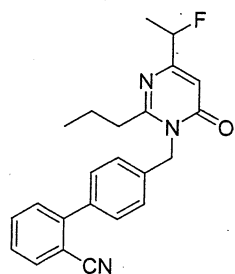
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-  
 酮



540a) 6-(1-氟乙基)-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

攪拌 4-氟-3-側氧基戊酸乙酯(5.0g)、丁脒鹽酸鹽(4.6g)及氫氧化鈉(28%甲醇溶液, 16 mL)於甲醇(50 mL)之混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(5.7g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.55-1.68(3 H, m), 1.74-1.90(2 H, m), 2.63-2.70(2 H, m), 5.23-5.49(1 H, m), 6.48(1 H, s), 13.17(1 H, br. s.)

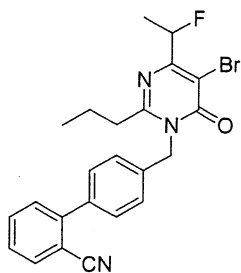


540b) 4'-{[4-(1-氟乙基)-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $50^\circ\text{C}$  下攪拌 6-(1-氟乙基)-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(5.7g)、4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(9.3g)及碳酸鉀(8.5g)於乙腈(50 mL)之混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物

(5g, 43%)。

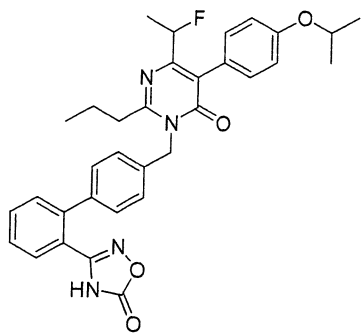
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.56-1.83(5 H, m), 2.63-2.71(2 H, m), 5.21-5.51(3 H, m), 6.57(1 H, s), 7.30(2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.41-7.81(6 H, m)



540c) 4'-{[5-溴-4-(1-氟乙基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將溴(0.72 mL)加至乙酸鈉(1.2g)及 4'-{[4-(1-氟乙基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(5g)於乙酸(50 mL)之溶液中，並攪拌混合物 4 小時。在真空中移除乙酸，以乙酸乙酯稀釋混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(5g, 83%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.51-1.78(5 H, m), 2.71-2.79(2 H, m), 5.42(2 H, s), 5.75-6.02(1 H, m), 7.34(2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.55-7.65(4 H, m), 7.76-7.83(1 H, m), 7.95(1 H, dd,  $J=7.8, 0.8$  Hz)



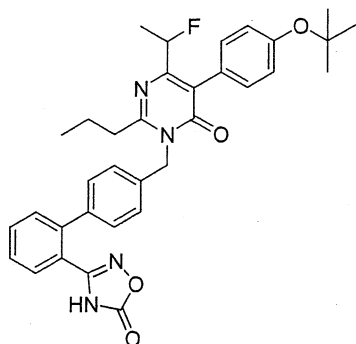
540d) 6-(1-氟乙基)-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮

於 100°C 及氫氣氛圍下攪拌(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.27g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.041g)及4'-{[5-溴-4-(1-氟乙基)-6-側氧基-2-丙基嘓啉-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.45g)於1,4-二噁烷(10 mL)及2 M 碳酸鈉(2 mL)之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥，通過矽膠墊並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞碸(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.7g)及碳酸氫鈉(1g)。於90°C下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加N,N'-羰基二咪唑(0.24g)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)。攪拌30分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以1M鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.22g, 39%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3 H, t,  $J=7.4$  Hz),

1.29(6 H, d, J=6.1 Hz), 1.47-1.78(5 H, m), 2.73(2 H, t, J=7.2 Hz), 4.60-4.71(1 H, m), 5.21-5.44(3 H, m), 6.97(2 H, d, J=8.7 Hz), 7.18-7.36(6 H, m), 7.50-7.61(2 H, m), 7.64-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

### 實施例 541



5-(4-第三丁氧基苯基)-6-(1-氟乙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

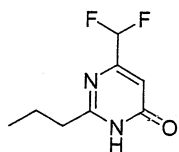
於 100°C 及氫氣氛圍下攪拌(4-第三丁氧基苯基)硼酸(0.29g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.041g)及 4'-{[5-溴-4-(1-氟乙基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.45g)於 1,4-二噁烷(10 mL)及 2 M 碳酸鈉(2 mL)之混合物一夜。冷卻後，以乙酸乙酯稀釋混合物，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥，通過矽膠墊並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞砷(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.7g)及碳酸氫鈉(1g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)。攪

拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.30g, 52%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.34(9 H, s), 1.49-1.76(5 H, m), 2.74(2 H, t,  $J=7.2$  Hz), 5.19-5.45(3 H, m), 7.04(2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.22(2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.26-7.36(4 H, m), 7.50-7.61(2 H, m), 7.64-7.74(2 H, m), 12.39(1 H, s)

#### 實施例 542

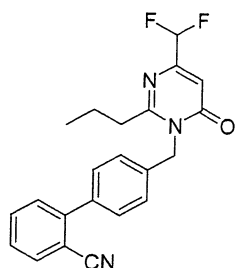
6-(二氟甲基)-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮



542a) 6-(二氟甲基)-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

攪拌 4,4-二氟-3-側氧基丁酸乙酯(5.0g)、丁脘鹽酸鹽(4.1g)及氫氧化鈉(28%甲醇溶液, 15 mL)於甲醇(50 mL)之混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(5.6g, 100%)。

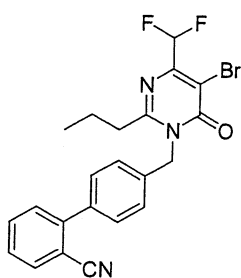
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.71-1.86(2 H, m), 2.61-2.68(2 H, m), 6.13-6.57(2 H, m)



542b) 4'-{[4-(二氟甲基)-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 50°C 下攪拌 6-(二氟甲基)-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮 (5.6g)、4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(9g)及碳酸鉀(8.3g)於乙腈 (60 mL)之混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物 (4.4g, 38%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.71-1.85(2 H, m), 2.67-2.77(2 H, m), 5.38(2 H, s), 6.14-6.77(2 H, m), 7.23-7.33(2 H, m), 7.40-7.81(6 H, m)

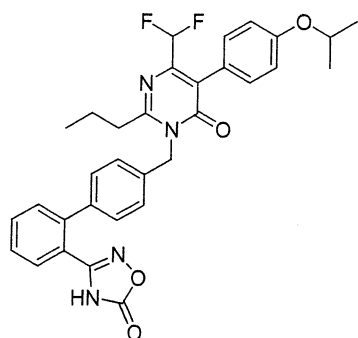


542c) 4'-{[5-溴-4-(二氟甲基)-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將溴(0.62 mL)加至乙酸鈉(1g)及 4'-{[4-(二氟甲基)-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(4.4g)於乙酸(44 mL)之溶液中，並攪拌混合物 4 小時。在真空中移除

乙酸，以乙酸乙酯稀釋混合物，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(2.7g, 61%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.74-1.89(2 H, m), 2.69-2.81(2 H, m), 5.42(2 H, s), 6.81(1 H, t,  $J=53.8$  Hz), 7.32(2 H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.40-7.81(6 H, m)



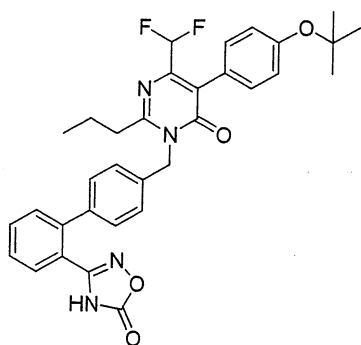
542d) 6-(二氟甲基)-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基噁啶-4(3H)-酮

於  $100^\circ\text{C}$  及氫氣氛圍下攪拌(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.27g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮(0.041g)及4'-{[5-溴-4-(二氟甲基)-6-側氧基-2-丙基噁啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.46g)於1,4-二噁烷(10 mL)及2 M 碳酸鈉(2 mL)之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥，通過矽膠墊並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞砷(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.7g)及碳酸氫鈉(1g)。於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二

咪唑 (0.24g) 及 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳 -7-烯 (0.22 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (0.41g, 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.30 (6 H, d,  $J=6.0$  Hz), 1.58-1.74 (2 H, m), 2.75 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 4.59-4.75 (1 H, m), 5.39 (2 H, s), 6.47 (1 H, t,  $J=53.4$  Hz), 6.96-7.03 (2 H, m), 7.20-7.37 (6 H, m), 7.50-7.74 (4 H, m), 12.40 (1 H, br. s.)

#### 實施例 543



5-(4-第三丁氧基苯基)-6-(二氟甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於  $100^\circ\text{C}$  及氫氣氛圍下攪拌 (4-第三丁氧基苯基) 硼酸 (0.29g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵] 二氯鈣 (0.041g) 及 4'-{[5-溴-4-(二氟甲基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基} 聯苯-2-甲腈 (0.45g) 於 1,4-二噁烷 (10 mL) 及 2 M 碳酸鈉 (2 mL) 之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀

R13 為

(1) 氫；

(2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(3) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；或

(4) C1-C6 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 B-IA]

5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 4)；

6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮(實施例 7)；

5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 28)；

5-苯甲基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 287)；

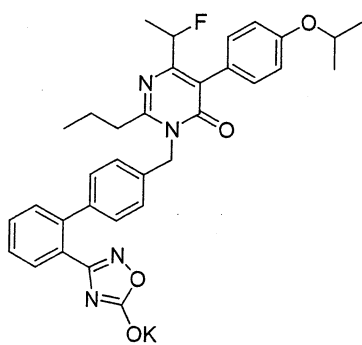
2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例 452)；

5-苯甲醯基-2-丁基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(實施例

釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥，通過矽膠墊並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞砷(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.7g)及碳酸氫鈉(1g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.4g, 68%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.35(9 H, s), 1.59-1.74(2 H, m), 2.76(2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.39(2 H, s), 6.46(1 H, t,  $J=53.4$  Hz), 7.06(2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.21-7.36(6 H, m), 7.48-7.75(4 H, m), 12.40(1 H, s)

#### 實施例 544



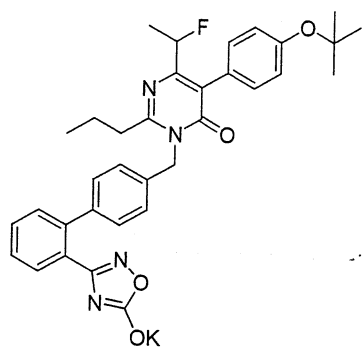
6-(1-氟乙基)-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮鉀鹽

將 6-(1-氟乙基)-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基

-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.2g)溶於乙醇(5 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.044 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.18g, 84%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.29(6 H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.47-1.81(5 H, m), 2.65-2.88(2 H, m), 4.58-4.74(1 H, m), 5.18-5.47(3 H, m), 6.96(2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.12-7.26(4 H, m), 7.26-7.54(6 H, m)

#### 實施例 545

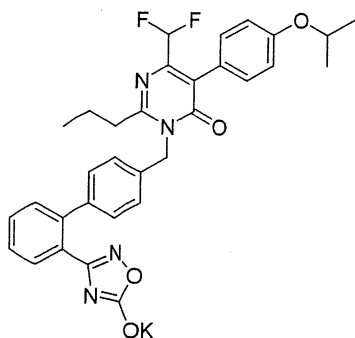


#### 5-(4-第三丁氧基苯基)-6-(1-氟乙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 5-(4-第三丁氧基苯基)-6-(1-氟乙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.21g)溶於乙醇(5 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.044 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.18g, 82%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.34(9H, s), 1.47-1.80(5H, m), 2.68-2.87(2H, m), 5.17-5.44 (3 H, m), 7.03(2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.12-7.55(10 H, m)

實施例 546

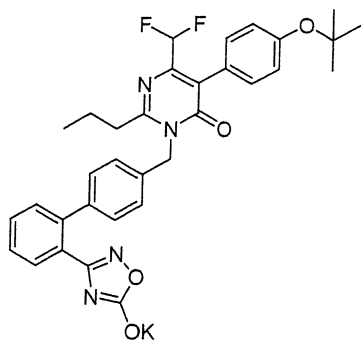


6-(二氟甲基)-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 6-(二氟甲基)-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(5 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.066 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.29g, 89%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.30(6 H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.61-1.77(2 H, m), 2.78(2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.59-4.74(1 H, m), 5.34(2 H, s), 6.45(1 H, t,  $J=53.6$  Hz), 6.99(2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.12-7.55(10 H, m)

實施例 547

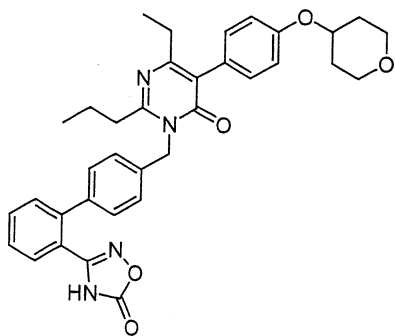


5-(4-第三丁氧基苯基)-6-(二氟甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 5-(4-第三丁氧基苯基)-6-(二氟甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.31g) 溶於乙醇 (5 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.066 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物 (0.28g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.35 (9 H, s), 1.62-1.77 (2 H, m), 2.79 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.34 (2 H, s), 6.45 (1 H, t,  $J=53.4$  Hz), 7.01-7.54 (12 H, m)

實施例 548



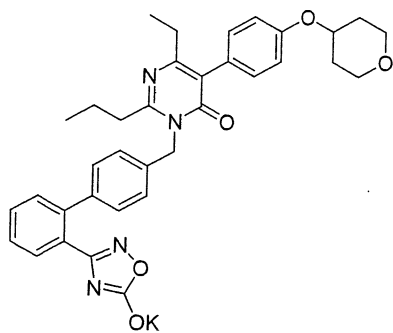
6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(2.3mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至四氫-2H-吡喃-4-醇(0.23 mL)、三苯基膦(1.2g)及 4'-{[4-乙基-5-(4-羥基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中,並於 50°C 下攪拌混合物 2 小時。冷卻後,反應混合物以乙酸乙酯稀釋,以水洗滌,以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞砷(5 mL),添加鹽酸羥基胺(0.72g)及碳酸氫鈉(1g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後,以乙酸乙酯稀釋混合物,以水洗滌,以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL),添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)。攪拌 30 分鐘後,反應混合物以乙酸乙酯稀釋,以 1M 鹽酸洗滌,以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.47g, 36%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.06-1.14(3 H, m), 1.53-1.73(4 H, m), 1.94-2.06(2 H, m), 2.36(2 H, q,  $J=7.5$  Hz), 2.68(2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.44-3.55(2 H, m), 3.81-3.91(2 H, m), 4.53-4.67(1 H, m), 5.34(2 H, s), 6.97-7.05(2 H, m), 7.15-7.35(6 H, m), 7.49-7.75(4 H, m), 12.40(1 H, s)

實施例 549



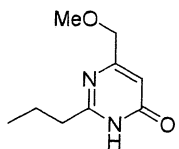
6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮 (0.3g) 溶於乙醇 (5 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.063 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物 (0.29g, 90%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92 (3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.10 (3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.53-1.77 (4 H, m), 1.93-2.06 (2 H, m), 2.36 (2 H, q,  $J=7.3$  Hz), 2.71 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.44-3.55 (2 H, m), 3.81-3.92 (2 H, m), 4.54-4.67 (1 H, m), 5.29 (2 H, s), 7.00 (2 H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.10-7.23 (4 H, m), 7.25-7.55 (6 H, m)

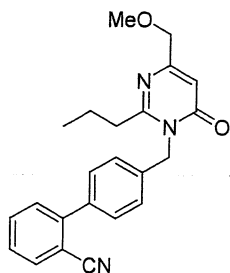
實施例 550

5-(4-異丙氧基苯基)-6-(甲氧基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

550a) 6-(甲氧基甲基)-2-丙基嘓啖-4(3H)-酮

攪拌 4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲酯(15.0g)、丁脘鹽酸鹽(15g)及氫氧化鈉(28%於甲醇, 51 mL)於甲醇(150 mL)之混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 以硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(17g, 91%)。

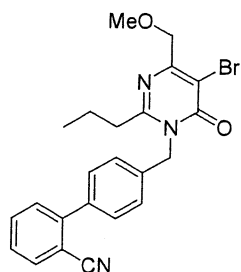
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.72-1.89(2 H, m), 2.65(2 H, t,  $J=7.8$  Hz), 3.48(3 H, s), 4.32(2 H, s), 6.45(1 H, s), 12.80(1 H, br. s.)

550b) 4'-{[4-(甲氧基甲基)-6-側氧基-2-丙基嘓啖-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於  $50^\circ\text{C}$  下攪拌 6-(甲氧基甲基)-2-丙基嘓啖-4(3H)-酮(17g)、4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(27g)及碳酸鉀(25g)於乙腈(300 mL)之混合物一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(15g, 43%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(3 H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.66-

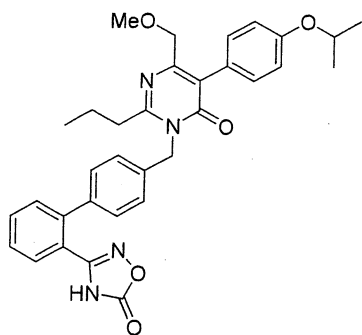
1.81(2 H, m), 2.62-2.71(2 H, m), 3.50(3 H, s), 4.31(2 H, s),  
5.37(2 H, s), 6.55(1 H, s), 7.29(2 H, d, J=8.3 Hz), 7.41-  
7.57(4 H, m), 7.60-7.79(2 H, m)



550c) 4'-{[5-溴-4-(甲氧基甲基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將溴(2.1 mL)加至乙酸鈉(3.4g)及 4'-{[4-(甲氧基甲基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(15g)於乙酸(150 mL)之溶液中，並攪拌混合物 4 小時。在真空中移除乙酸，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉乾燥並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(7g, 39%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(3 H, t, J=7.4 Hz), 1.70-1.87(2 H, m), 2.70-2.78(2 H, m), 3.52(3 H, s), 4.54(2 H, s), 5.41(2 H, s), 7.31(2 H, d, J=8.0 Hz), 7.41-7.57(4 H, m), 7.61-7.78(2 H, m)



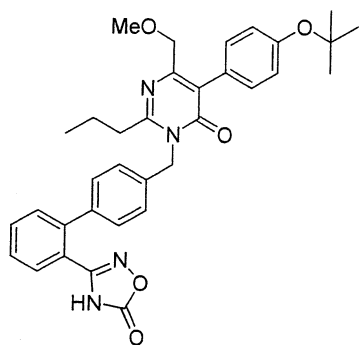
550d) 5-(4-異丙氧基苯基)-6-(甲氧基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮

於 100°C 及氫氣氛圍下攪拌(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.27g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹(0.041g)及4'-{[5-溴-4-(甲氧基甲基)-6-側氧基-2-丙基嘓啉-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)於1,4-二噁烷(10 mL)及2 M 碳酸鈹(2 mL)之混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥，通過矽膠墊並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞砷(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.7g)及碳酸氫鈉(1g)。於90°C下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加N,N'-羰基二咪唑(0.24g)及1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)。攪拌30分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以1M鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.35g, 56%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.4$  Hz),

1.29(6 H, d, J=6.0 Hz), 1.59-1.70(2 H, m), 2.65-2.75(2 H, m), 3.25(3 H, s), 4.07(2 H, s), 4.59-4.72(1 H, m), 5.36(2 H, s), 6.91-6.98(2 H, m), 7.20-7.34(6 H, m), 7.50-7.73(4 H, m) 12.39(1 H, s)

實施例 551



5-(4-第三丁氧基苯基)-6-(甲氧基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮

於 100°C 及氫氣氛圍下攪拌(4-第三丁氧基苯基)硼酸(0.29g)、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.041g)及 4'-{[5-溴-4-(甲氧基甲基)-6-側氧基-2-丙基嘓啉-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.45g)於 1,4-二噁烷(10 mL)及 2 M 碳酸鈣(2 mL)的混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥，通過矽膠墊並加以濃縮。將殘留物溶於二甲基亞碸(5 mL)，添加鹽酸羥基胺(0.7g)及碳酸氫鈉(1g)。於 90°C 下攪拌混合物一夜。冷卻後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22

453) ;

6-乙基-5-(嗎啉-4-基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
(實施例 455) ;

6-乙基-5-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
(實施例 473b) ;

6-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮(實施例 483) ; 或

6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(實施例 512) ;

或其鹽。

[化合物 B1]

化合物 B，其中，R3b 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷基及鹵素；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基，

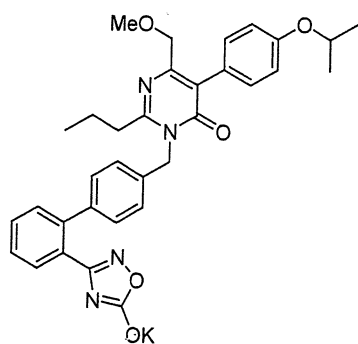
R4b 為

(1) 氫；

mL)。攪拌 30 分鐘後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，以硫酸鈉乾燥並加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.52g, 81%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.34(9 H, s), 1.57-1.73(2 H, m), 2.71(2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.23(3 H, s), 4.07(2 H, s), 5.37(2 H, s), 6.98-7.04(2 H, m), 7.22-7.35(6 H, m), 7.50-7.74(4 H, m), 12.39(1 H, s)

#### 實施例 552



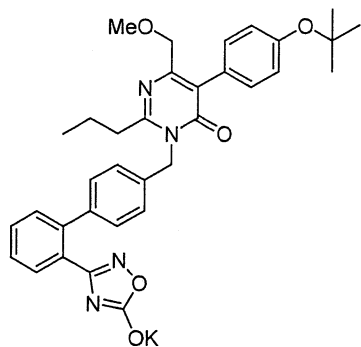
5-(4-異丙氧基苯基)-6-(甲氧基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 5-(4-異丙氧基苯基)-6-(甲氧基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)溶於乙醇(10 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.066 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.29g, 91%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3 H, t,  $J=7.4$  Hz),

1.29(6 H, d, J=6.0 Hz), 1.63-1.73(2 H, m), 2.72(2 H, t, J=7.3 Hz), 3.25(3 H, s), 4.07(2 H, s), 4.59-4.71(1 H, m), 5.32(2 H, s), 6.90-6.97(2 H, m), 7.13(2 H, d, J=8.3 Hz), 7.20-7.54(8 H, m)

### 實施例 553

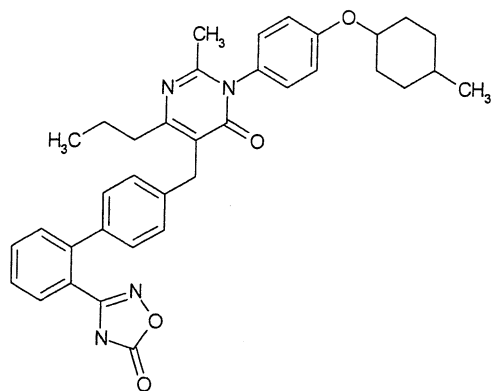


5-(4-第三丁氧基苯基)-6-(甲氧基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 5-(4-第三丁氧基苯基)-6-(甲氧基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.31g)溶於乙醇(10 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.066 mL)。攪拌混合物 1 小時。在真空中移除乙醇，添加乙醚，過濾收集所得之固體而獲得無色固體之標題化合物(0.31g, 93%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(3 H, t, J=7.3 Hz), 1.33(9 H, s), 1.61-1.76(2 H, m), 2.73(2 H, t, J=7.4 Hz), 3.23(3 H, s), 4.06(2 H, s), 5.32(2 H, s), 6.97-7.03(2 H, m), 7.13(2 H, d, J=8.3 Hz), 7.22-7.53(8 H, m)

### 實施例 554



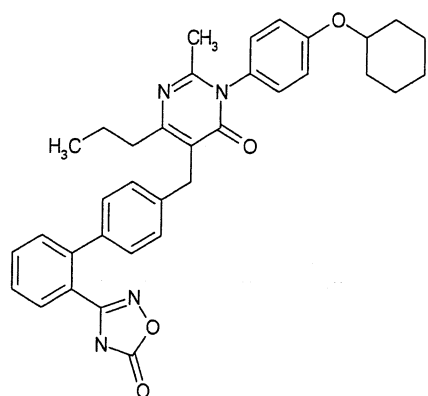
2-甲基-3-{4-[4-(4-甲基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 60°C 下將偶氮二羧酸二異丙酯 (1.9 M 於甲苯, 1.21 mL) 逐滴加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (0.50g)、4-甲基環己醇 (0.29 mL)、三苯基磷 (0.60g) 及四氫呋喃 (3.5 mL) 的混合物中。於 60°C 下攪拌混合物 15 小時，將乙酸乙酯及水添加至混合物。分層，以乙酸乙酯萃取水層。依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層，以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得粗化合物。於 50°C 下將碳酸氫鈉 (1.45g) 加至鹽酸羥基胺 (0.96g) 於二甲基亞砷 (6mL) 之懸浮液中。於 50°C 下攪拌混合物 30 分鐘，添加以上所得之粗化合物。於 90°C 下攪拌混合物 20 小時且將之冷卻至室溫，然後添加乙酸乙酯及水。分層，以乙酸乙酯萃取水層。依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層，以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。將所得殘留物、1,1'-羧基二咪唑 (0.22g) 及 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十

一碳-7-烯(0.21 ml)於四氫呋喃(6.0 ml)之混合物於室溫下攪拌 3 小時。將乙酸乙酯及 1 M 鹽酸加至反應混合物，分層。以乙酸乙酯萃取水層。依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層，以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得白色非晶形固體之標題化合物(0.31g, 46%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85-0.94(m, 6 H), 1.01-2.14(m, 14 H), 2.47-2.54(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.58-4.66(m, 1 H), 6.99-7.73(m, 12 H), 12.37(s, 1 H)

#### 實施例 555



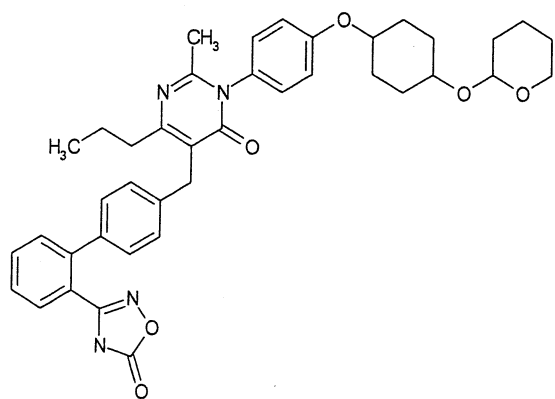
3-[4-(環己基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 60°C 下將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 於甲苯, 1.2 mL)逐滴加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)、環己醇(0.24 mL)、三苯基磷(0.60g)及四氫呋喃(3.5 mL)的混合物。於 60°C 下攪拌混合物 15 小時，將乙酸乙酯及水添加混合物中。分層，以乙酸乙酯萃取水層。依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層，以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。殘

留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得粗化合物。於 50°C 下將碳酸氫鈉(1.45g)加至鹽酸羥基胺(0.96g)於二甲基亞砷(6mL)之懸浮液中。於 50°C 下攪拌混合物 30 分鐘，於其中添加以上所得之粗化合物。於 90°C 下攪拌混合物 20 小時且將之冷卻至室溫，然後添加乙酸乙酯及水。分層，以乙酸乙酯萃取水層。依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層，以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。將所得之殘留物、1,1'-羰基二咪唑(0.22g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 ml)於四氫呋喃(6.0 ml)之混合物於室溫下攪拌 3 小時。將乙酸乙酯及 1 M 鹽酸加至反應混合物且分層。以乙酸乙酯萃取水層。依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層，以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得白色非晶形固體之標題化合物(0.29g, 44%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.22-2.01(m, 12H), 2.06(s, 3H), 2.46-2.53(m, 2H), 3.86(s, 2H), 4.33-4.48(m, 1H), 7.00-7.74(m, 12H), 12.37(s, 1H)

#### 實施例 556



2-甲基-5-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯

-4-基]甲基}-6-丙基-3-(4-{[4-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)環己基]氧基}苯基)嘧啶-4(3H)-酮

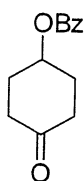
於 60°C 下將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 於甲苯, 1.8 mL)逐滴加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)、4-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)環己醇(0.69g)、三苯基膦(0.90g)及四氫呋喃(4.6 mL)的混合物。於 50°C 下攪拌混合物 3 小時, 將乙酸乙酯及水添加混合物。分層, 以乙酸乙酯萃取水層。依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層, 以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得粗化合物。於 50°C 下將碳酸氫鈉(2.3g)加至鹽酸羥基胺(1.60g)於二甲基亞砷(12mL)之懸浮液中。於 50°C 下攪拌混合物 30 分鐘, 添加上述所得之化合物。於 90°C 下攪拌混合物 15 小時, 將之冷卻至室溫, 然後添加乙酸乙酯及水。分層, 以乙酸乙酯萃取水層。依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層, 以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。於室溫下攪拌所得之殘留物、1,1'-羰基二咪唑(0.45g)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.42 ml)於四氫呋喃(10 ml)之混合物 2 小時。將乙酸乙酯及 1 M 鹽酸添加至反應混合物, 分層。以乙酸乙酯萃取水層。依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層, 以無水硫酸鎂乾燥且於減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得白色非晶形固體之標題化合物(0.29g, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$  Hz, 3 H),

1.35-2.11(m, 18 H), 2.46-2.56(m, 2 H), 3.37-3.92(m, 5 H),  
4.37-4.55(m, 1 H), 4.66-4.73(m, 1 H), 7.01-7.72(m, 12 H),  
12.38(s, 1 H)

實施例 557

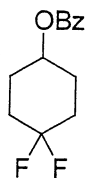
3-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]苯基}-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧  
基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓  
啶-4(3H)-酮



557a) 4-側氧基環己基苯甲酸

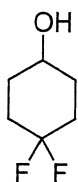
於室溫下攪拌 1,4-二嘓螺[4.5]癸-8-醇(4.44g)、苯甲醯  
氯(3.9 mL)、吡啶(2.7 mL)及四氫呋喃(50 mL)的混合物 12  
小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶  
液及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。  
將殘留物溶於四氫呋喃(50 mL)，將 6 M 鹽酸(4.7 mL)加至  
其中，然後於 60°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀  
釋反應混合物，分離有機層。以乙酸乙酯萃取水層，依序  
以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層，以無水硫酸鎂乾燥且  
在真空中濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得  
淡黃色油狀物之標題化合物(2.64g, 43%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10-2.34(m, 4H) 2.38-2.51(m,  
2H), 2.59-2.73(m, 2H), 5.40-5.48(m, 1H), 7.41-7.51(m, 2H),  
7.54-7.63(m, 1H), 8.02-8.12(m, 2H)

557b) 苯甲酸 4,4-二氟環己酯

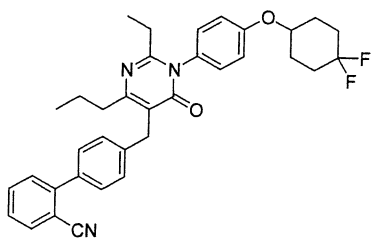
於 0°C 下以 5 分鐘將二乙基胺基硫三氟化物 (2.4 mL) 逐滴加至苯甲酸 4-側氧基環己酯 (2.64g) 於甲苯 (40 ml) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 12 小時。在真空中濃縮反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以水及飽和鹽水洗滌混合物，以無水硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物 (2.0g, 69%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.69-2.41(m, 8 H) 4.97-5.36 (m, 1 H) 7.40-7.50(m, 2 H) 7.52-7.62(m, 1 H) 8.00-8.07(m, 2 H)

557c) 4,4-二氟環己醇

於 70°C 下攪拌苯甲酸 4,4-二氟環己酯 (2.0g)、1 M 氫氧化鈉溶液 (10 mL) 及乙醇 (20 mL) 的混合物 3 小時。將反應混合物加至乙酸乙酯及水的混合物中，分離有機層。以乙酸乙酯萃取水層，依序以水及飽和鹽水洗滌合併之有機層，以無水硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (1.0g, 90%)。

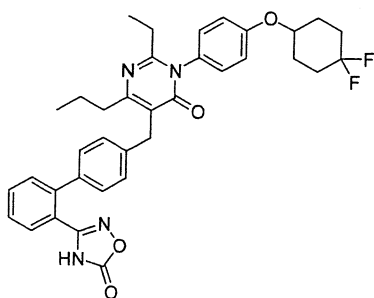
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.56-2.22(m, 8 H) 3.85-4.05 (m, 2 H)



557d) 4'-[(1-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]苯基}-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於  $60^\circ\text{C}$  下攪拌 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(600 mg)、4,4-二氟環己醇(362 mg)、偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 於甲苯, 1.4 mL)、三苯基膦(698 mg)及四氫呋喃(10 ml)的混合物 3 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物, 依序以水及飽和鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(635 mg, 86%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.44$  Hz, 3 H) 1.15(t,  $J=7.44$  Hz, 3 H) 1.62-2.26(m, 12 H) 2.63-2.73(m, 2 H) 3.96(s, 2 H) 4.49-4.60(m, 1 H) 6.98-7.06(m, 2 H) 7.11-7.17 (m, 2H) 7.37-7.51(m, 6H) 7.58-7.66(m, 1H) 7.74(dd,  $J=7.72, 0.94$  Hz, 1 H)



557e) 3-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]苯基}-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌鹽酸羥基胺(661 mg)及碳酸氫鈉(941 mg)於二甲基亞砷(5mL)之懸浮液 30 分鐘，然後將 4'-[(1-{4-[(4,4-二氟環己基)氧基]苯基}-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(635 mg)加至混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液，以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，然後添加 1,1'-羰基二咪唑(272 mg)及 1,8-二氫雜雙環[5,4,0]十一碳-7-烯(0.25 mL)。於室溫下攪拌混合物 2 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，依序以水及飽和鹽水洗滌(20 mL)混合物，以無水硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(12.1 mg, 2%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t, J=7.25 Hz, 3H) 1.17 (t, J=7.16 Hz, 3H) 1.51-1.67(m, 2H) 1.73-2.15(m, 6H) 2.22-2.36(m, 2H) 2.49-2.59(m, 2H) 3.87(s, 2H) 4.03(q, J= 7.16 Hz, 2H) 4.61-4.73(m, 1H) 7.08-7.15(m, 2H) 7.19-7.33 (m, 6H) 7.46-7.59(m, 2H) 7.62-7.73(m, 2H) 12.17-12.51(m, 1H)

實施例 558

3-[4-(1,4-二嘔螺[4.5]癸-8-基氧基)苯基]-2-乙基-5-{[2'-(5-

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)及雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5b 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) 羧基，

(iii) C1-C6 烷氧基-羰基(如乙氧基羰基等)，

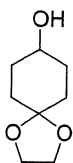
(iv) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，

(v) C3-C10 環烷基-羰基(如環己基羰基、金剛烷基羰基等)，

(vi) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基，

(vii) 雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個

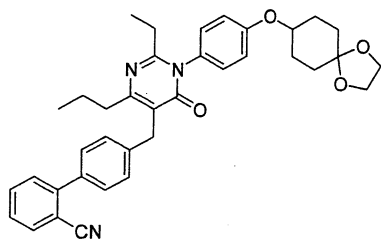
側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙  
基嘧啶-4(3H)-酮



558a) 1,4-二噁螺[4.5]癸-8-醇

於 0°C 下以 15 分鐘將硼氫化鈉(4.84g)加至 1,4-二噁螺 [4.5]癸-8-酮(10.0g)於甲醇(120 ml)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 3 小時。在真空中濃縮反應混合物，殘留物以乙酸乙酯稀釋。以水及飽和鹽水洗滌混合物，以無水硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(6.24g, 62%)。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30(d, J=4.52 Hz, 1 H) 1.53-1.72(m, 4 H) 1.77-1.94(m, 4 H) 3.75-3.86(m, 1 H) 3.93-3.97(m, 4 H)

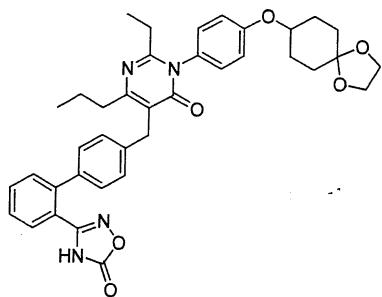


558b) 4'-({1-[4-(1,4-二噁螺[4.5]癸-8-基氧基)苯基]-2-乙基  
-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於室溫下攪拌 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(4.0g)、1,4-二噁螺[4.5]癸-8-醇(2.82g)、偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 於

甲苯，3.2 mL)、三苯基膦(4.67g)及四氫呋喃(20 ml)的混合物 2 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，依序以水及飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(5.13g, 98%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.35$  Hz, 3 H) 1.14(t,  $J=7.44$ Hz, 3H) 1.56-1.79(m, 4 H) 1.84-2.04(m, 6 H) 2.38(q,  $J=7.41$ Hz, 2H) 2.62-2.72(m, 2H) 3.89-4.05(m, 6H) 4.38-4.49(m, 1 H) 6.98-7.05(m, 2 H) 7.07-7.14(m, 2 H) 7.35-7.52(m, 6 H) 7.55-7.66(m, 1 H) 7.74(dd,  $J=7.72, 0.94$  Hz, 1 H)



558c) 3-[4-(1,4-二噁螺[4.5]癸-8-基氧基)苯基]-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

在  $40^\circ\text{C}$  下攪拌鹽酸羥基胺(5.14g)及碳酸氫鈉(7.31g)於二甲基亞砷(30mL)之懸浮液 30 分鐘，然後將 4'-({1-[4-(1,4-二噁螺[4.5]癸-8-基氧基)苯基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(5.13g)加至混合物，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸

乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液且以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。將殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)，然後添加 1,1'-羰基二咪唑(2.12g, 13.1 mmol)及 1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一碳-7-烯(2.0 mL, 13.1 mmol)。於室溫下攪拌混合物 2 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，依序以水及飽和鹽水洗滌混合物，以無水硫酸鎂乾燥且在真空中濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(3.63g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.35$  Hz, 3 H) 1.05(t,  $J=6.88$  Hz, 3 H) 1.48-2.00(m, 12 H) 2.28(q,  $J=7.41$  Hz, 2 H) 2.52-2.58(m, 2 H) 3.80-3.86(m, 2 H) 3.88(s, 2 H) 4.49-4.60(m, 1 H) 6.98-7.12(m, 4 H) 7.18-7.29(m, 3 H) 7.37-7.49(m, 2 H) 7.52-7.68(m, 3 H) 12.47(s, 1 H)

#### 實驗例 1

使用表現人類 AT1 受體之 CHO-K1 細胞膜部分進行結合試驗

如下述製備用於人類 AT1 受體結合試驗的膜部分。培養並取得能夠穩定表現人類 AT1 受體的 CHO-K1 細胞，將其懸浮於均質緩衝液(10 mM  $\text{NaHCO}_3$ (pH 7.4), 5 mM EDTA, 無 EDTA 的 1xComplete) [Roche, Switzerland 製造] 中，並加以均質化。將所得之均質液以低速離心(900  $\times g$ , 10 分鐘,  $4^\circ\text{C}$ )，取得上清液並以超高速離心(90,000  $\times g$ , 1 小時,  $4^\circ\text{C}$ )。去掉其上清液，將團塊(pellet)重新懸浮於再懸浮緩衝液(50 mM Tris(pH 7.4), 1 mM EDTA, 無 EDTA

的 1xComplete)。

結合試驗係在 22.5 pM [ $^{125}$ I]-血管緊縮素 II [PerkinElmer, USA 製造]、9  $\mu$ g 之 AT1 膜及測試化合物於 100  $\mu$ L(總反應體積)的反應緩衝液(50 mM Tris(pH 7.4), 10 mM MgCl<sub>2</sub> 補充或不補充 0.3 mg/mL 脂肪酸-無胎牛血清白蛋白[Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japan 製造])的存在下進行。於室溫下在 96 孔聚丙烯盤中培養反應混合物 1 小時，經由以洗滌緩衝液(50 mM Tris(pH 7.4))處理過的 GF/C 濾紙快速過濾(96 孔細胞收集器)以停止反應。接著，以 0.3 mL 經冰冷卻之洗滌緩衝液洗滌濾紙 5 次。風乾濾紙，以 Top Count 閃爍計數器分析 [ $^{125}$ I]-血管緊縮素 II 結合放射性。在 1% DMSO 存在下測量總結合，而在 1  $\mu$ M CV-11974 存在下測量非專一性結合。以 GraphPad Prism 程式分析結合數據且計算測試化合物的 IC<sub>50</sub> 值(顯示 50% 的最大抑制百分比值之化合物濃度)。結果示於表 1 至 5。

#### 實驗例 2(PPAR $\gamma$ 活化作用的評估)

將下述參考例 5 中所得之 PPAR  $\gamma$  :RXR  $\alpha$  : 4ERPP/CHO-K1 細胞培養於含有 10% 胎牛血清 [MOREGATE, Australia 製造] 的 F12 培養基 [INVITROGEN, USA 製造] 中，以  $5 \times 10^3$  個細胞/孔之密度將細胞接種在 96 孔半區域白盤 [Corning Coster Corporation, USA 製造] 中，並培養在 37°C 的 CO<sub>2</sub> 氣體培養箱中一夜。

之後將培養基從 96 孔半區域白盤中移除，添加 45  $\mu$ l 含有 0.1% 脂肪酸-無牛血清白蛋白(BSA)之 Ham's F12 培養

基及  $5 \mu\text{l}$  的測試化合物，將細胞在  $37^\circ\text{C}$  的  $\text{CO}_2$  氣體培養箱中培養 1 天。移除培養基並添加  $20 \mu\text{l}$  以 HBSS(HANKS' BALANCED SALT SOLUTION) [BIO WHITTAKER, USA 製造] 稀釋 2 倍的 PicaGene 7.5 [TOYO INK MFG. CO., LTD., Japan 製造]。攪拌後，使用 1420 ARVO Multilabel Counter [PerkinElmer, USA 製造] 測定螢光素酶活性。

當控制組化合物(化合物 X: 5-[3-(4-{[2-(2-呋喃基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-基]甲氧基}-3-甲氧基苯基)丙基]-1,3-噁唑啉-2,4-二酮)( $1 \mu\text{M}$ )的螢光素酶活性為 100%，未投予測試化合物組的螢光素酶活性為 0%時，計算各個測試化合物螢光素酶活性之百分比(%)。結果示於表 1 至 5。

表 1

實施例編號	AT <sub>1</sub> 受體結合抑制作用 (IC <sub>50</sub> (nM))	PPAR $\gamma$ 活化作用 (活化%(10 <sup>-6</sup> M))
3	2.5	57.1
4	1.9	35.8
7	1.4	42.6
28	1.6	16.2
32	1.3	55.6
37	1.3	29.8
42	1.5	61.2
47	1.4	61.2
48	1.8	68.8
50	1.7	34.3
51	1.5	19.6
58	1.5	55.1
64	2.0	59.9
67	2.0	49.4
71	1.8	46.3
81	1.6	62.9
88	1.7	31.2
94	1.8	41.5
103	1.5	50.2
105	1.9	64.1
107	2.0	60.0
108	2.2	31.7
112	1.7	52.1
118	1.8	50.2
128	1.9	24.3
131	2.2	34.2
136	2.9	32.9
141	1.8	38.3
142	1.7	32.8
144	1.5	22.7
145	1.8	36.5

表 2

實施例編號	AT <sub>1</sub> 受體結合抑制作用 (IC <sub>50</sub> (nM))	PPAR $\gamma$ 活化作用 (活化%(10 <sup>-6</sup> M))
152	2.1	64.8
160	1.8	61.6
165	1.7	59.0
178	2.6	37.5
202	1.5	25.3
204	1.6	27.4
206	2.0	21.8
217	1.1	26.8
222	1.3	29.3
234	1.2	33.9
235	1.5	27.6
239	1.8	31.6
249	1.6	30.5
255	1.7	30.5
256	2.0	45.7
265	1.7	27.8
271	1.9	37.1
275	1.8	17.0
277	1.8	33.5
287	1.8	40.9
293	1.8	28.2
294	1.8	47.1
309	1.6	31.5
310	1.9	27.1
311	1.6	38.1
312	1.6	50.3
313	1.5	31.0
318	1.8	19.2
319	1.8	17.2
323	2.1	20.0
324	1.7	45.2

表 3

實施例編號	AT <sub>1</sub> 受體結合抑制作用 (IC <sub>50</sub> (nM))	PPAR $\gamma$ 活化作用 (活化%(10 <sup>-6</sup> M))
325	3.4	30.2
327	2.2	22.6
338	1.8	32.5
343	0.7	15.2
346	1.0	21.8
356	1.1	16.6
362	2.4	58.7
363	2.1	53.7
364	1.9	32.6
365	1.8	25.3
368	2.0	50.2
369	1.9	36.3
373	2.4	48.4
376	1.7	22.0
377	1.5	30.3
378	1.5	46.9
379	3.4	31.0
381	1.2	28.2
382	1.2	27.2
388	1.6	34.4
389	1.8	18.1
390	1.2	19.9
395	1.7	16.0
396	2.2	50.6
397	2.1	48.6
400	2.8	21.3
401	1.5	25.3
402	1.8	24.1
406	1.5	41.9
408	1.4	48.7
410	2.1	19.5

表 4

實施例編號	AT <sub>1</sub> 受體結合抑制作用 (IC <sub>50</sub> (nM))	PPAR $\gamma$ 活化作用 (活化%(10 <sup>-6</sup> M))
413	1.7	18.9
414	1.1	45.0
415	1.0	49.7
416	1.2	53.5
417	1.6	33.7
419	1.3	27.2
422	0.9	22.2
424	1.3	33.5
425	1.2	37.5
427	1.4	17.7
437	1.0	18.1
439	1.4	20.1
440	1.6	29.9
444	1.3	55.4
445	1.2	62.9
450	1.8	23.7
452	2.1	52.9
453	2.9	22.5
455	2.0	16.0
456	1.8	30.0
457	3.5	36.0
458	2.2	36.0
459	2.1	40.0
460	2.2	30.0
467	2.5	35.7
473	3.6	15.7
475	2.0	28.7
476	2.1	18.5
480	3.2	30.8
482	1.9	30.4
483	2.4	31.5

表 5

實施例編號	AT <sub>1</sub> 受體結合抑制作用 (IC <sub>50</sub> (nM))	PPAR $\gamma$ 活化作用 (活化%(10 <sup>-6</sup> M))
484	2.3	19.4
485	2.0	23.5
488	1.9	16.7
500	2.7	35.9
501	2.6	31.8
507	2.2	32.4
509	1.2	16.2
510	2.3	24.4
511	1.3	31.0
512	1.3	20.3

於上述表中，實施例 309、310、311、312、313、473、476 及 488 的化合物為鉀鹽，而其他實施例的化合物為游離形式。

#### 參考例 1(人類PPAR $\gamma$ 基因之選殖)

使用心臟 cDNA[Toyobo Co., Ltd., QUICK-Clone cDNA製造]為模板，及如下所示之引子組(該引子組係參考 Greene et al. [Gene Expr., 1995, vol. 4(4-5), pp. 281-299] 所報告的PPAR  $\gamma$  基因之鹼基序列而製備)以PCR方法選殖人類PPAR  $\gamma$  基因。

PAG-U: 5'-GTG GGT ACC GAA ATG ACC ATG GTT GAC ACA GAG-3'(SEQ ID NO: 1)

PAG-L: 5'-GGG GTC GAC CAG GAC TCT CTG CTA GTA CAA GTC-3'(SEQ ID NO: 2)

使用 AmpliWax PCR Gem 100 [Takara Shuzo Co., Ltd.,

- 雜原子作為環構成原子，例如，N-嗎啉基羰基等)，
- (viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等)，
- (ix) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等)，
- (x) 金剛烷基，
- (xi) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等)；羧基；C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)；C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，
- (xii) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、異噁唑基、噻唑基、吡唑基、1,2,4-噁

Japan製造]以熱啟動(Hot Start)方法進行PCR反應。首先，將 $2\ \mu\text{l}$ 的 $10\times\text{LA}$  PCR緩衝液、 $3\ \mu\text{l}$ 的 $2.5\ \text{mM}$  dNTP溶液、 $2.5\ \mu\text{l}$ 各為 $12.5\ \mu\text{M}$ 之引子溶液及 $10\ \mu\text{l}$ 的無菌蒸餾水混合以獲得底層溶液混合物。將作為模板之 $1\ \mu\text{l}$ 的人類心臟cDNA( $1\ \text{ng/ml}$ )、 $3\ \mu\text{l}$ 的 $10\times\text{LA}$  PCR緩衝液、 $1\ \mu\text{l}$ 的 $2.5\ \text{mM}$  dNTP溶液、 $0.5\ \mu\text{l}$ 的TaKaRa LA Taq DNA聚合酶[Takara Shuzo Co., Ltd., Japan製造]及 $24.5\ \mu\text{l}$ 的無菌蒸餾混合以獲得頂層溶液混合物。

將一單位的AmpliWax PCR Gem 100 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan製造](在 $70^\circ\text{C}$ 處理5分鐘，然後在冰中處理5分鐘)加至上述底層溶液混合物。之後，將頂層溶液混合物加至該混合物中以製備PCR用的反應混合物。將含有反應混合物的管子置於溫度循環反應器(thermal cycler) [PerkinElmer, USA製造]且在 $95^\circ\text{C}$ 下處理2分鐘。再者，在重複 $95^\circ\text{C}$  15秒及 $68^\circ\text{C}$  2分鐘35次的循環後，在 $72^\circ\text{C}$ 下處理管子8分鐘。

如此獲得的PCR產物以洋菜糖凝膠(1%)進行電泳，而從凝膠取得含有PPAR $\gamma$ 基因的1.4 kb DNA片段，然後將DNA片段插入pT7 Blue-T載體[Takara Shuzo Co., Ltd., Japan製造]以獲得質體pTBT-hPPAR $\gamma$ 。

參考例 2(人類RXR $\alpha$  基因之選殖)

使用腎臟cDNA [Toyobo Co., Ltd., QUICK-Clone cDNA製造]為模板，及如下所示之引子組(該引子組係參考Mangelsdorf, D.J. et al.(Nature, 1990, vol. 345(6272), pp.

224-229) 所報告的RXR $\alpha$ 基因之鹼基序列而製備) 以PCR方式選殖人類RXR $\alpha$ 基因。

XRA-U: 5'-TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG-3'(SEQ ID NO: 3)

XRA-L: 5'-CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC-3'(SEQ ID NO: 4)

使用AmpliWax PCR Gem 100 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan製造]以熱啟動(Hot Start)方法進行PCR反應。首先，混合2  $\mu$ l的10 $\times$ LA PCR Buffer、3  $\mu$ l的2.5 mM dNTP溶液、2.5  $\mu$ l的各為12.5  $\mu$ M之引子溶液及10  $\mu$ l的無菌蒸餾水以獲得底層溶液混合物。混合1  $\mu$ l的人類腎臟cDNA(1 ng/ml)為模板、3  $\mu$ l的10 $\times$ LA PCR Buffer、1  $\mu$ l的2.5 mM dNTP溶液、0.5  $\mu$ l的TaKaRa LA Taq DNA 聚合酶[Takara Shuzo Co., Ltd., Japan製造]及24.5  $\mu$ l的無菌蒸餾以獲得頂層溶液混合物。

將一單位的AmpliWax PCR Gem 100 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan製造](在70 $^{\circ}$ C處理5分鐘，然後在冰中處理5分鐘)加至上述底層溶液混合物。之後，將頂層溶液混合物加至該底層混合物以製備PCR用的反應混合物。將含有反應混合物的管子置於溫度循環反應器(thermal cycler) [PerkinElmer, USA製造]且在95 $^{\circ}$ C下處理2分鐘。再者，在重複95 $^{\circ}$ C 15秒及68 $^{\circ}$ C 2分鐘35次的循環後，在72 $^{\circ}$ C下處理管子8分鐘。

如此獲得的PCR產物以洋菜糖凝膠(1%)進行電泳，而

從凝膠取得含有RXR $\alpha$ 基因的1.4 kb DNA片段，然後將DNA片段插入pT7 Blue-T載體 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan製造]以獲得質體pTBT-hRXR $\alpha$ 。

參考例 3(報告子質體的建構)

使用下列5'末端磷酸化合成DNA製備含有醯基CoA氧化酶的PPAR反應成分(PPAR-response element(PPRE))之DNA片段。

PPRE-U:

5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTCACGTTCGGGAG-3'(SEQ ID NO: 5)

PPRE-L:

5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCCTGGTCCCCTG-3'(SEQ ID NO: 6)

首先，使PPRE-U及PPRE-L黏著並插入質體pBlueScript SK+的Sall位置。藉由測定插入片段的鹼基序列，選擇具有4個PPRE串連的質體pBSS-PPRE4。

使用pRL-TK 載體 [Promega, USA製造] 為模板，及如下所示之引子組(該引子組係參考Luckow, B et al.(Nucleic Acids Res., 1987, vol. 15(13), p. 5490)所報告的胸腺激酶基因的啟動子區域之鹼基序列而製備)以PCR方法選殖HSV胸腺激酶最小啟動子(TK啟動子)區域。

TK-U:

5'-CCCAGATCTCCCAGCGTCTTGTCATTG-3'(SEQ ID NO: 7)

TK-L:

5'-TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC-3'(SEQ ID NO: 8)

使用 AmpliWax PCR Gem 100 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan 製造] 以熱啟動 (Hot Start) 方法進行 PCR 反應。首先，將 2  $\mu$ l 的 10 $\times$ LA PCR 緩衝液、3  $\mu$ l 的 2.5 mM dNTP 溶液、2.5  $\mu$ l 的各為 12.5  $\mu$ M 之引子溶液及 10  $\mu$ l 的無菌蒸餾水加以混合以獲得底層溶液混合物。將 1  $\mu$ l 的 pRL-TK 載體 [Promega, USA 製造] 為模板、3  $\mu$ l 的 10 $\times$ LA PCR Buffer、1  $\mu$ l 的 2.5 mM dNTP 溶液、0.5  $\mu$ l 的 TaKaRa LA Taq DNA 聚合酶 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan 製造] 及 24.5  $\mu$ l 的無菌蒸餾加以混合以獲得頂層溶液混合物。

將一單位的 AmpliWax PCR Gem 100 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan 製造] (在 70 $^{\circ}$ C 處理 5 分鐘，然後在冰中處理 5 分鐘) 加至上述底層溶液混合物。之後，將頂層溶液混合物加至該底層混合物以製備 PCR 用的反應混合物。將含有反應混合物的管子置於溫度循環反應器 (thermal cycler) [PerkinElmer, USA 製造] 且在 95 $^{\circ}$ C 下處理 2 分鐘。再者，在重複 95 $^{\circ}$ C 15 秒及 68 $^{\circ}$ C 2 分鐘 35 次的循環後，在 72 $^{\circ}$ C 下處理管子 8 分鐘。

如此獲得的 PCR 產物以洋菜糖凝膠 (1%) 進行電泳，而從凝膠取得含有 TK 啟動子的 140 bp DNA 片段，然後將 DNA 片段插入 pT7 Blue-T 載體 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan 製造]。藉由限制酶 BglIII 及 NcoI 分解以上所得之質體，獲得

含有TK啟動子的片段，將其連接至質體pGL3-基礎載體 (Basic vector)[ Promega, USA製造]的BglII-NcoI片段而獲得質體pGL3-TK。

將如此所得的質體pGL3-TK之4.9 kb NheI-XhoI片段連接至質體pBSS-PPRE4的200 bp NheI-XhoI片段而得到質體pGL3-4ERPP-TK。

以 BamHI[Takara Shuzo Co., Ltd., Japan 製造]分解該質體 pGL3-4ERPP-TK，然後以 T4DNA 聚合酶 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan 製造]處理而形成鈍端，獲得 DNA 片段。

另一方面，以 Bsu36I(NEB, UK 製造)分解 pGFP-C1 [Toyobo Co., Ltd., Japan 製造]，然後以 T4DNA 聚合酶 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan 製造]處理而形成鈍端，因此獲得 1.6 kb DNA 片段。

將兩個 DNA 片段連接以建構報告子質體 pGL3-4ERPP-TK neo。

參考例 4(人類PPAR $\gamma$ 及RXR $\alpha$ 表現質體的建構)

將質體 pVgRXR [Invitrogen, USA 製造]的 7.8 kb FspI-NotI 片段連接至含有於參考例 2 所得質體 pTBT-hRXR $\alpha$ 的RXR $\alpha$ 基因之0.9 kb FspI-NotI片段以製備質體 pVgRXR2。之後，以 BstXI 分解 pVgRXR2，接著以 T4DNA 聚合酶 [Takara Shuzo Co., Ltd., Japan 製造]處理而獲得鈍端產物。然後以 KpnI 分解而獲得 6.5 kb DNA 片段。

另一方面，以 Sall 分解參考例 1 所得之質體

pTBT-hPPAR $\gamma$ ，然後以T4DNA聚合酶[Takara Shuzo Co., Ltd., Japan製造]處理而獲得鈍端產物。然後以KpnI分解而獲得含有人類PPAR $\gamma$ 基因的1.4 kb DNA片段。

將兩個DNA片段連接以建構質體pVgRXR2-hPPAR $\gamma$ 。

參考例 5(將人類PPAR $\gamma$ -及RXR $\alpha$ -表現質體及報告子質體導入CHO-K1細胞同時建立表現細胞)

以0.5g/L胰蛋白酶-0.2g/L EDTA(乙二胺四乙酸)[Life Technologies, Inc., USA製造]處理而刮下培養在含有補充10%胎牛血清[INVITROGEN, USA製造]之Ham's F12培養基[INVITROGEN, USA製造]的150 cm<sup>2</sup>細胞培養燒瓶[Corning Costar Corporation, USA製造]中之CHO-K1細胞，然後以PBS(磷酸鹽緩衝鹽水)[INVITROGEN, USA製造]洗滌細胞，離心(1000 rpm, 5分鐘)且將之懸浮於PBS中。接著，使用GENE PULSER[Bio-Rad Laboratories, USA製造]於下列條件下將DNA導入細胞中。

即，將 $8 \times 10^6$ 細胞、10  $\mu$ g參考例4所得之質體pVgRXR2-hPPAR $\gamma$ 與10  $\mu$ g參考例3所得之報告子質體pGL3-4ERPP-TK neo加至具有0.4 cm間隔的透明小容器，在0.25 kV電壓及960  $\mu$ F電容下進行電穿孔。接著，將細胞轉移至含有10%胎牛血清的F12培養基且將之培養24小時，然後再次將細胞刮下並離心，然後將之懸浮於含有補充500  $\mu$ g/ml的Geneticin[INVITROGEN, USA製造]及250  $\mu$ g/ml的Zeocin[INVITROGEN, USA製造]之10%胎牛血清的Ham's F12培養基中。將所得懸浮液稀釋至 $10^4$ 個

細胞/ml 的密度並接種於 96 孔盤 [Corning Costar Corporaion, USA 製造]，將其培養在 37°C 的 CO<sub>2</sub> 氣體培養箱，而獲得 Geneticin 及 Zeocin 抗性的轉形株 (transformant)。

接著，將如此獲得的轉形株細胞株培養於 24 孔盤 [Corning Costar Corporation, USA 製造] 後，藉由添加 10 μM 匹格列酮 (pioglitazone) 鹽酸鹽選擇其中螢光素酶被表現且誘發的細胞株，即，PPAR<sub>γ</sub>:RXR<sub>α</sub>:4ERPP/CHO-K1 細胞。

#### 配方例

當使用本發明化合物 (I)，例如，作為循環疾病、代謝疾病及/或中樞神經系統疾病的預防或治療藥劑時，例如可根據下面的配方使用。例如，使用實施例 7、47、88、165 或 239 的化合物作為化合物 (I)，可置備產生具有下列配方的製劑。

#### 配方例 1(膠囊)

(1) 化合物 (I)	10 mg
(2) 乳糖	90 mg
(3) 微晶型纖維素	70 mg
(4) 硬脂酸鎂	10 mg

1 膠囊 180 mg

混和 (1)、(2)、(3) 及 1/2 的 (4) 並顆粒化。添加剩餘的 (4) 並將全部封裝在明膠膠囊。

## 配方例 2(錠劑)

(1)化合物(I)	10 mg
(2)乳糖	35 mg
(3)玉米澱粉	150 mg
(4)微晶型纖維素	30 mg
(5)硬脂酸鎂	5 mg

1 錠劑 230 mg

混合(1)、(2)、(3)、2/3的(4)及1/2的(5)並顆粒化。添加剩餘的(4)及(5)至顆粒中並且將混合物壓縮成型而獲得錠劑。

## 配方例 3(注射劑)

(1)化合物(I)	10 mg
(2)肌醇	100 mg
(3)苯甲醇	20 mg

1 安瓿 130 mg

將(1)、(2)及(3)溶於注射用蒸餾水至總量 2 mL 且填充於安瓿。所有步驟係於無菌環境下進行。

(工業應用性)

本發明之化合物具有血管緊縮素 II 受體的拮抗作用及過氧化體增生劑活化受體 (peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)) 的促效作用，而可用於作為藥劑，例如作為循環疾病，例如：高血壓、心臟疾病(心肥大、心衰竭、心肌梗塞等)、動脈硬化、腎臟病(糖尿病腎病變、慢性腎絲球腎炎等)、腦出血等；代謝疾病例如：高脂血症、

肥胖、糖尿病等；及/或中樞神經系統疾病例如：憂鬱、痴呆症、阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 等的預防或治療藥劑。

本說明書係根據日本申請的專利申請案第 2006-317839 及 2007-232106，其全部內容以引用方式併入本文。

二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、苯并[d]異吡啶基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，

(xiii) C1-C6 烷氧基亞胺基(如異丙氧基亞胺基等)，  
等；

(3) 節滿基，其可視需要經側氧基或羥基取代；

(4) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(ii) 羥基；

(iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基及

- C1-C6 烷基-羰基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
- (iv) C2-C6 烯基(如乙烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；
- (v) C3-C6 環烷基(如環丙基等)；
- (vi) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基；
- (vii) C2-C6 烯氧基(如乙烯基氧基等)；
- (viii) C2-C6 炔氧基(如 1-甲基丁-3-炔-1-基氧基等)；
- (ix) C3-C10 環烷氧基(如環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基、環庚氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：側氧基、羥基、C1-C6 烷基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基；
- (x) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等)；
- (xi) 雜環基-氧基，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫呋喃基氧基、四氫吡喃基氧基、哌啶基氧基等)；
- (xii) 雜環基-C1-C6 烷氧基(較佳為雜環基-C1-C6 烷氧基，

式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基甲氧基等)；

(xiii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；

(xiv) C1-C6 烷硫基(如甲基硫基、異丙基硫基等)；

(xv) C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基、異丙基磺醯基等)；

(xvi) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；

(xvii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如甲基胺基甲醯基等)；

(xviii) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基(如二甲基胺基甲醯基等)；

(xix) 雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如嗎啉基等)等；或

(5) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如呋喃基、噻吩基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基、四氫吡喃基、吲哚基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

- (ii) 側氧基；
  - (iii) 羥基；
  - (iv) 胺基；
  - (v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
  - (vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基(如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、新戊氧基、三氟甲氧基等)；
  - (vii) 雜環基-氧基(較佳為雜環基-氧基，式中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基氧基等)；
  - (viii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
  - (ix) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)
- 等，

R13 為氫、鹵素或 C1-C6 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 B2]

化合物 B，其中，R3b 為

- (1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、C3-C6 環烷基及鹵素；
- (2) C3-C6 環烷基；或

(3) C1-C6 烷氧基，

R4b 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素及環狀烴基(較佳為 C3-C6 環烷基或 C6-C14 芳基)；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基，

R5b 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 羥基，

(ii) 羧基，

(iii) C1-C6 烷氧基-羧基(如乙氧基羧基等)，

(iv) C1-C6 烷基-羧基(如三甲乙醯基等)，

(v) C3-C10 環烷基-羧基(如環己基羧基、金剛烷基羧基等)，

(vi) C6-C14 芳基-羧基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基，

(vii) 雜環基-羧基(較佳為雜環基-羧基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個

- 雜原子作為環構成原子，例如，N-嗎啉基羰基等)，
- (viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如第三-丁基胺基甲醯基等)，
- (ix) C3-C6 環烷基(如環丙基、環己基等)，
- (x) 金剛烷基，
- (xi) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基等)；羧基；C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)；C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；雜環基-羰基(較佳為雜環基-羰基，其中，雜環基部分為 5-或 6-員芳族或非芳族雜環，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如 N-嗎啉基羰基等)等，
- (xii) 雜環基(較佳為 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，其中，該 4-至 6-員(較佳為 5-或 6-員)雜環基係與苯環縮合)(如噻吩基、異噁唑基、噻唑基、吡唑基、1,2,4-噁

二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[b]噻吩基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、苯并[d]異噁唑基、苯并噻唑基、1H-苯并三唑基、喹啉基、氧雜環丁烷基、四氫呋喃基、嗎啉基、四氫吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素(如 F、Cl、Br 等)；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；C6-C14 芳基(如苯基等)；C7-C16 芳烷基(如苯甲基等)；雜環基(較佳為 5-或 6-員芳族雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如噻吩基、吡啶基等)；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)等，

等；

(3) 節滿基，其可視需要經側氧基或羥基取代；

(4) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(ii) 羥基；

(iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基

乙基等)；

(iv) C2-C6 烯基(如乙烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基；

(v) C3-C6 環烷基(如環丙基等)；

(vi) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基、C3-C6 環烷基及 C1-C6 烷氧基-羰基；

(vii) C3-C6 環烷氧基(如環丙氧基、環丁基氧基等)；

(viii) C6-C14 芳基氧基(如苯氧基等)；

(ix) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；

(x) C1-C6 烷硫基(如甲基硫基、異丙基硫基等)；

(xi) C1-C6 烷基磺醯基(如甲基磺醯基、異丙基磺醯基等)；

(xii) C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基等)；

(xiii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基(如甲基胺基甲醯基等)；

(xiv) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基(如二甲基胺基甲醯基等)，等；或

(5) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如呋喃基、噻吩基、吡啶基、二氫苯并吡喃基、苯并吡喃基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧雜環戊烯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

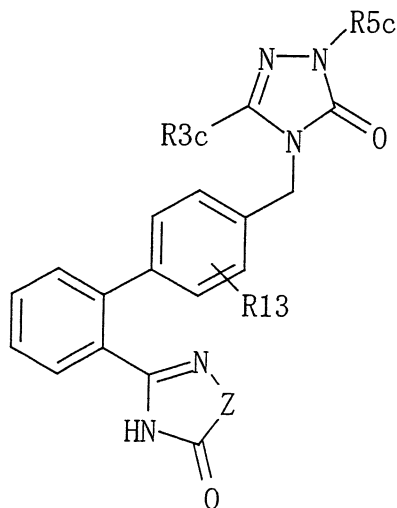
- (i) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；
  - (ii) 側氧基；
  - (iii) 羥基；
  - (iv) 胺基；
  - (v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲基、乙基、第三-丁基、三氟甲基、羥基甲基、1-羥基乙基等)；
  - (vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及羥基(如甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基等)；
  - (vii) C1-C6 烷基-羰基胺基(如乙醯基胺基等)；
  - (viii) C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基等)
- 等，

R13 為氫或鹵素，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 C]

下式所示之化合物或其鹽：



式中，R3c 與 R5c 係分別如 R3 與 R5 所定義，且其他符號係如上述定義。

[化合物 C-I]

化合物 C，其中，R3c 為 C1-C6 烷基，

R5c 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，

(ii) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基，

(iii) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，

(iv) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基等)，等；

(2) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等，較佳為苯基)；或

(3) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如 2,3-二氫苯并吡喃基等)，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代，

R13 為

(1) 氫；

(2) 鹵素(如 F、Cl、Br 等)；

(3) C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基等)；或

(4) C1-C6 烷基，其可視需要具有 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 C1]

化合物 C，其中，R3c 為 C1-C6 烷基，

R5c 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：

(i) C1-C6 烷基-羰基(如三甲乙醯基等)，

(ii) C6-C14 芳基-羰基(如苯甲醯基等)，其可視需要經 1 至 3 個選自下列各者所組成之組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基，

(iii) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等)，

(iv) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子)(如四氫吡喃基等)

等；

(2) C6-C14 芳基(如苯基、萘基等，較佳為苯基)；或

(3) 雜環基(較佳為 5-或 6-員雜環基，其係除碳原子外，另含 1 或 2 種選自氮原子、硫原子及氧原子所成群組之 1 至 4 個雜原子作為環構成原子；或稠合雜環基，式中，上述 5-或 6-員雜環基係與苯環縮合)(如 2,3-二氫苯并呋喃基

等)，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代，

R13 為氫或鹵素，且

Z 為 O 或 S。

[化合物 C-IA]

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實施例 14)；

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實施例 136)；

3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實施例 180)；

3-{4'-[(3-丁基-1-第二-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實施例 181)；

3-{4'-[(3-丁基-5-側氧基-1-苯基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實施例 182)；

3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實施例 183)；

3-[4'-({3-丁基-1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-基]-1,2,4-噁二

唑-5(4H)-酮(實施例 200)；

3-[4'-({3-丁基-1-[2-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實施例 301)；或

3-(4'-{[3-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(實施例 302)；

或其鹽。

至於式(I)所示化合物之鹽，可提及醫藥上可接受之鹽等。其實例包括與酸所成之酸加成鹽，該酸係例如三氟乙酸、乙酸、乳酸、琥珀酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、葡糖酸、抗壞血酸、苯甲酸、甲基磺酸、對甲苯基磺酸、肉桂酸、反丁烯二酸、膦酸、鹽酸、硝酸、氫溴酸、氫碘酸、胺磺酸、硫酸等；與金屬鹽所成之鹽，該金屬係例如鈉、鉀、鎂、鈣等；與有機鹼例如三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基哌啶、N-甲基嗎啉等所成之鹽類，等。

化合物(I)的前驅藥物意指在活體中的生理條件下，可經由酵素、胃酸等的反應而轉化為化合物(I)之化合物，亦即，可依酵素之氧化、還原、水解作用等而轉化為化合物(I)的化合物；藉由胃酸水解等而轉化成化合物(I)的化合物。化合物(I)之前驅藥物可為下述化合物：將化合物(I)之胺基進行乙醯化、烷基化或磷酸化所得之化合物(如將化合物(I)中之胺基進行二十醯化、丙胺醯化、戊基胺基羰基化

(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧羰基化、四氫呋喃基化、吡咯啉基甲基化、三甲基乙醯氧基甲基化及第三-丁基化等所得之化合物)；將化合物(I)中的羥基進行乙醯化、烷基化、磷酸化、或硼化所得之化合物(如將化合物(I)中的羥基進行乙醯化、棕櫚醯化、丙醯基化、三甲乙醯基化、琥珀醯化、富馬醯化、丙胺醯化、二甲胺基甲基羰基化等所得之化合物)；將化合物(I)中的羧基進行酯化或醯胺化所得之化合物(如將化合物(I)中的羧基進行乙酯化、苯酯化、羧甲基酯化、二甲胺基甲基酯化、三甲基乙醯氧基甲基酯化、乙氧基羰氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯化、環己氧基羰基乙基酯化及甲基醯胺化等所得之化合物)等。任一項該等化合物可利用本身已知的方法自化合物(I)製備。

化合物(I)的前驅藥物亦可為在生理條件下可轉化為該化合物(I)者，例如該等描述於 IYAKUHIN no KAIHATSU(Development of Pharmaceuticals), Vol.7, Design of Molecules, p.163-198, 1990, Published by HIROKAWA SHOTEN。

當化合物(I)具有異構物(例如光學異構物、立體異構物、位置異構物、旋轉異構物等)，任一異構物及異構物之混合物亦涵蓋於化合物(I)中。例如，當該化合物(I)具有光學異構物，分離自消旋物之光學異構物亦涵蓋於化合物(I)。該等異構物可藉由本身已知的合成方法或分離手段(如濃縮、溶劑萃取、管柱層析、再結晶化等)等而得獨立產物。

化合物(I)可為結晶或非晶型。當化合物(I)為結晶，單一結晶及結晶混合物皆涵蓋於化合物(I)。根據本身已知的結晶方法可藉由結晶化製備結晶。

化合物(I)可為溶劑合物(如水合物等)或非溶劑合物，兩者皆涵蓋於化合物(I)。

化合物(I)可以同位素(如  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$  等)等標記。

氘轉化(Deuterium-converted)之化合物(其中， $^1\text{H}$  被轉化成  $^2\text{H}(\text{D})$ )亦涵蓋於化合物(I)。

由於本發明之化合物具有強效血管收縮素 II 拮抗活性(或抑制活性)(特別是，AT1 受器拮抗活性)，本發明之化合物係有用於作為因血管收縮或生長或器官障礙而建構之疾病(或因此促進發病之疾病)之預防或治療劑，該疾病係在哺乳類(例如人類、猴、貓、豬、馬、牛、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、兔等)中，經由血管收縮素 II 受器而表現，或因血管收縮素 II 的存在或藉由血管收縮素 II 的存在所誘發之因子而表現。

至於該等疾患，可提及，例如高血壓(hypertension)、血壓晝夜節律異常(blood pressure circadian rhythm abnormality)、心臟疾病(例如：心肌肥厚(cardiac hypertrophy)、心衰竭(heart failure)(如：急性心衰竭(acute heart failure)、慢性心衰竭(chronic heart failure)，包含鬱血性心衰竭(congestive heart failure))、血管舒張功能受損(impaired vasodilation)、心肌症(cardiac myopathy)、胸部絞痛(angina pectoris)、心肌炎(myocarditis)、心房纖維顫

動(atrial fibrillation)、心律不整(arrhythmia)、心跳過速(tachycardia)、心肌梗塞(myocardial infarction)等)、腦血管病變(如：無症狀腦血管意外(asymptomatic cerebrovascular accident)、陣發性腦缺血(transient cerebral ischemia)、腦溢血(cerebral apoplexy)、腦血管性失智症(cerebrovascular dementia)、高血壓性腦病變(hypertensive encephalopathy)、栓塞性腦溢血(cerebral infarction)等)、腦水腫(cerebral edema)、腦循環阻礙(cerebral circulatory disorder)、腦血管疾患之復發及後遺症(例如，神經症狀(neurotic symptom)、精神症狀(psychic symptom)、主觀症狀(subjective symptom)、日常生活活動異常等)、缺血性末梢循環異常(ischemic peripheral circulation disorder)、心肌缺血(myocardial ischemia)、靜脈曲張(venous insufficiency)、心梗塞後之心衰竭進展(progression of cardiac insufficiency after myocardial infarction)、腎疾患(例如、腎炎(nephritis)、腎絲球腎炎(glomerulonephritis)包含慢性腎絲球腎炎、腎絲球硬化症(glomerulosclerosis)、腎衰竭(renal failure)、血栓性血管病變(thrombotic vasculopathy)、糖尿病腎病變(diabetic nephropathy)、透析併發症(complications of dialysis)、包括輻射引起之腎損傷之器官損傷等)、動脈硬化(arteriosclerosis)包括動脈粥狀硬化(atherosclerosis)(例如，動脈瘤(aneurysm)、冠狀動脈粥狀硬化(coronary arteriosclerosis)、腦動脈硬化(cerebral arteriosclerosis)、末

梢動脈硬化(peripheral arteriosclerosis)等)、血管肥厚(vascular hypertrophy)、介入性療法(例如,心臟冠狀動脈氣球擴張術(percutaneous transluminal coronary angioplasty)、支架(stenting)、冠脈血管透照法(coronary angiography)、血管內超音波(intravascular ultrasound)、冠脈血管血內栓溶解(intracoronary thrombolysis)等)後之血管肥厚或閉塞及器官損傷、繞道手術後之血管再閉塞或再狹窄、紅血球增多症(polycythemia)、高血壓(hypertension)、移植後之器官損傷或血管肥厚、移植後排斥、眼部疾患(例如,青光眼(glaucoma)、高眼內壓(ocular hypertension)等)、血栓(thrombosis)、多重器官衰竭(multiple organ failure)、血管內皮層細胞功能障礙(endothelial dysfunction)、高血壓性耳鳴(hypertensivetinnitus)、其他循環疾患(例如,深部靜脈栓塞(deep vein thrombosis)、阻塞性末梢循環疾患(obstructive peripheral circulatory disorder)、阻塞性動脈硬化(arteriosclerosis obliterans)、閉塞性血栓血管炎(thromboangiitis obliterans)、缺血性腦循環失調(ischemic cerebral circulatory disorder)、雷諾氏症(Raynaud's disease)、柏格氏症(Buerger's disease)等)、代謝及/或營養失調(例如,肥胖、高脂血症(hyperlipidemia)、高膽固醇血症(hypercholesterolemia)、高尿酸血症(hyperuricacidemia)、高鉀血症(hyperkalemia)、高鈉血症(hypernatremia)等)、神經退化性疾患(例如、阿茲海默症

(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎縮脊髓側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)、AIDS 腦病變(AIDS encephalopathy)等)、中樞神經系統疾患(例如,如腦出血(cerebral hemorrhage)及栓塞性腦溢血(cerebral infarction)等疾患及其後遺症與併發症、頭部創傷、脊髓損傷(spinal injury)、腦水腫(cerebral edema)、感官異常(sensory malfunction)、感官功能失調(sensory functional disorder)、自律神經系統功能失調(autonomic nervous system disorder)、自律神經系統功能異常(autonomic nervous system malfunction)、多發性硬化症(multiple sclerosis)等)、失智症(dementia)、記憶疾患(defects of memory)、意識障礙(disorder of consciousness)、失憶症(amanesia)、焦慮症(anxiety symptom)、緊張症(catatonic symptom)、不適的心理狀態(discomfort mental state)、心理疾患(例如,憂鬱症(depression)、癲癇(epilepsy)、酗酒(alcoholism)等)、炎性疾患(例如,關節炎(arthritis)例如風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、骨關節炎(osteoarthritis)、風濕性脊髓炎(rheumatoid myelitis)、骨膜炎(periostitis)等;手術或創傷後之炎症;腫脹的緩解(remission of swelling);咽頭炎(pharyngitis);膀胱炎(cystitis);肺炎(pneumonia);異位性皮膚炎(atopic dermatitis);發炎性腸道疾患(inflammatory intestinal disease)例如克隆氏症(Crohn's disease)、潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis)等;髓膜炎(meningitis);發炎性

眼部疾患(inflammatory ocular disease)；發炎性肺部疾患(inflammatory pulmonary disease)例如肺炎(pneumonia)、矽肺症(pulmonary silicosis)、肺類肉瘤症(pulmonary sarcoidosis)、肺結核(pulmonary tuberculosis)等)、過敏疾患(allergic disease)(例如，過敏性鼻炎(allergic rhinitis)、結膜炎(conjunctivitis)、消化道過敏(gastrointestinal allergy)、花粉症(pollinosis)、過敏性反應(anaphylaxis)等)、慢性阻塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease)、間質性肺炎(interstitial pneumonia)、卡氏肺囊蟲肺炎(pneumocytis carinni pneumonia)、膠原疾患(collagen disease)(例如，全身性紅斑狼瘡(systemic lupus erythematosus)、硬皮病(scleroderma)、多動脈炎(polyarteritis)等)、肝疾患(例如，肝炎(hepatitis)包括慢性肝炎、肝硬化等)、肝門脈高血壓(portal hypertension)、消化系統疾患(例如，胃炎(gastritis)、胃潰瘍(gastric ulcer)、胃癌(gastric cancer)、手術後胃疾患(gastric disorder after operation)、消化不良(dyspepsia)、食道潰瘍(esophageal ulcer)、胰臟炎(pancreatitis)、結腸息肉(colon polyp)、膽結石(cholelithiasis)、痔瘡(hemorrhoidal disease)、食道及胃之靜脈曲張破裂(varices rupture)等)、血液及/或造血器官之疾患(例如，紅血球增多症(erythrocytosis)、血管性紫斑症(vascular purpura)、自體免疫溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia)、瀰散性血管內凝血症(disseminated intravascular coagulation syndrome)、多發性脊髓病變

(multiple myelopathy)等)、骨疾患(例如,骨折(fracture)、再骨折(refracture)、骨質疏鬆症(osteoporosis)、骨軟化(osteomalacia)、骨之佩吉特氏症(bone Paget's disease)、硬化性脊髓炎(sclerosing myelitis)、風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、由類似疾患所造成的膝部之骨關節病(osteoarthritis of the knee)及關節組織之官能障礙等)、實體腫瘤(solid tumor)、腫瘤(例如,惡性黑色腫瘤(malignant melanoma)、惡性淋巴瘤(malignant lymphoma)、消化器官(例如,胃、腸等)之癌症等)、癌症及隨癌症產生之惡質病、癌之移轉(metastasis cancer)、內分泌疾患(例如,艾狄森氏症(Addison's disease)、庫辛氏症(Cushing's syndrome)、嗜鉻細胞瘤(pheochromocytoma)、原發性醛類脂醇症(primary aldosteronism)等)、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、泌尿器官及/或雄性器官之疾患(例如,膀胱炎(cystitis)、前列腺腫大(prostatic hypertrophy)、前列腺癌(prostatic cancer)、性傳染疾患(sex infectious diseases)等)、婦科疾患(female disorder)(例如,更年期障礙(climacteric disorder)、妊娠中毒(gestosis)、子宮內膜異位症(endometriosis)、子宮肌瘤(hysteromyoma)、卵巢疾患、乳腺疾患、性傳染疾患等)、環境或職業因素相關之疾患(例如,輻射異常、由紫外線、遠紅外線或雷射光束所引起之疾患、高山症(altitude sickness)等)、呼吸疾患(respiratory diseases)(例如,冷症(cold syndrome)、肺炎(pneumonia)、氣喘(asthma)、肺高血壓(pulmonary

hypertension)、肺血栓(pulmonary thrombosis)或肺栓塞(pulmonary embolism)等)、傳染性疾患(例如,病毒傳染性疾病(例如巨細胞病毒(cytomegalovirus)、流感病毒(influenza virus)、疱疹病毒(herpes virus)等的傳染性疾病)、立克次體症(rickettsiosis)、細菌傳染性疾病等)、毒血症(toxemia)(例如,敗血症(sepsis)、敗血性休克(septic shock)、內毒性休克(endotoxin shock)、格蘭氏陰性敗血症(Gram-negative sepsis)、中毒休克症(toxic shock syndrome)等)、耳鼻咽喉疾患(otorhinolaryngological diseases)(例如,梅尼爾氏症(Meniere's syndrome)、耳鳴(tinnitus)、味覺障礙(dysgeusia)、暈眩(vertigo)、失衡(disequilibrium)、吞嚥困難(dysphagia)等)、皮膚疾患(skin diseases)(例如,疤痕增長症(keloid)、血管瘤(hemangioma)、乾癬(psoriasis)等)、透析中低血壓(intradialytic hypotension)、重症肌無力(myasthenia gravis)、系統性疾病(systemic disease)如慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome)等。

由於本發明之化合物可日夜維持特定降血壓作用,與其他有別於本發明之化合物的投藥情形相較時,可降低劑量與頻率;此外,於睡醒前後的血壓上升係為高血壓患者特別的困擾,可更有效地被抑制。

另外,本發明之化合物之長時間抑制血管收縮素 II 之作用可改善或抑制造成成人障礙及與年紀相關之各種疾病等之生物功能與生理作用之異常或障礙,其進而達到疾病或因此引起之臨床症狀的初級及二級預防、或抑制其病

程。至於該生物功能與生理作用之異常或障礙，可提及，例如，腦循環及/或腎循環的自主性控制能力之障礙或異常、循環(如末梢、腦、微循環等)之障礙、血腦障壁之障礙、鹽類敏感性之障礙、凝血及纖溶系統之異常狀態、血液及血液細胞成分之異常狀態(如血小板凝集作用之亢進、紅血球變形之異常、白血球黏附之亢進、血液黏度增加等)、生長因子及細胞素(如 PDGF、VEGF、FGF、間白素、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 等)產生及功能亢進、免疫細胞之產生與滲透之亢進、自由基產生之亢進、脂沉積增強(liposteatosis accentuation)、內皮功能障礙、內皮細胞層、細胞及器官功能異常、水腫、平滑肌之細胞表形改變等等(形態發生成為增殖型等)、血管活性物質及血栓誘發劑(如內皮素、血栓素 A<sub>2</sub> 等)之生成與功能亢進、血管異常收縮等、代謝障礙(血清脂質異常、血糖異常等)、細胞生長異常等、血管新生(包括在動脈硬化斑塊之外膜處形成異常微血管網期間之異常血管新生作用)等。本發明之化合物可用作與各種疾病相關之器官障礙(如與該等疾病相關之腦血管障礙及器官障礙、與心血管疾病相關之器官障礙、與糖尿病相關之器官障礙、介入性療法後之器官障礙等)之初級或二級預防或治療之製劑。特定言之，因該化合物具有抑制蛋白尿(proteinuria)之活性，故本發明之化合物可用作保護腎臟之製劑。

因此，本發明之化合物可有助益地使用於當患有胰島素抗性、葡萄糖耐量異常、糖尿病或高胰島素血症的患者

正發展上述疾病或臨床症狀之時。

本發明之化合物可用作胰島素敏化劑、增進胰島素敏感性之製劑、視黃醇(retinoid)相關受體之功能調節劑、過氧化體增殖劑活化受器配體、視黃醇 X 受器配體等。如此處所用，功能調節劑意指促效劑與拮抗劑。

本發明之化合物具有降血糖作用、降血脂作用、胰島素抗性改善作用、胰島素增敏作用與過氧化體增殖劑活化受器(以下有時簡稱 PPAR)  $\gamma$ (基因庫序號 L40904)促效作用。如此處所用，PPAR $\gamma$ 可與視黃醇 X 受器(以下有時簡稱 RXR)  $\alpha$ (基因庫序號 X52773)、RXR $\beta$ (基因庫序號 M84820)或 RXR $\gamma$ (基因庫序號 U38480)形成異源二聚體受器。本發明之化合物具有 PPAR $\gamma$ 之選擇性促效作用。

因本發明之化合物使細胞內胰島素訊息傳導機轉正常化，該機轉主要造成胰島素抗性，因此降低胰島素抗性並增加胰島素作用，而具有改善葡萄糖耐量之作用。因此，本發明之化合物或其鹽類或其前驅藥物(包含本發明之化合物)可用於哺乳類(例如人類、猴、貓、豬、馬、牛、小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、兔等)作為改善製劑或預防及/或治療與胰島素抗性相關疾病之製劑。

本發明化合物可用於例如預防或治療糖尿病(例如：第 1 型糖尿病、第 2 型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖糖尿病)之製劑；預防或治療高脂血症(例如：高三酸甘油脂血症、高膽固醇血症、低 HDL 血症、餐後高脂血症)之製劑；胰島素增敏劑；增進胰島素敏感度之製劑；預防或治療葡萄糖

耐量異常[IGT]之製劑；與防止葡萄糖耐量異常發展成糖尿病之製劑。

另外，本發明之化合物可用於例如預防或治療高胰島素血症、胰島素抗性相關之高血壓、葡萄糖耐量異常相關之高血壓、糖尿病(例如：第2型糖尿病等)相關之高血壓、高胰島素血症相關之高血壓、高血壓相關之胰島素抗性、高血壓相關之葡萄糖耐量異常、高血壓相關之糖尿病、及高血壓相關之高胰島素血症之製劑。

又，本發明之化合物亦可用於治療糖尿病患者，該患者顯示一般高血壓值。

本發明化合物亦可用作預防或治療下列疾病之製劑：例如：糖尿病併發症[該糖尿病併發症係例如：神經病變、腎病變、視網膜病變、白內障、大血管病變、骨質減少症、滲透過快糖尿病性昏迷、感染性疾病(例如：呼吸道感染、尿道感染、胃腸道感染、皮膚及軟組織感染、下肢感染)、糖尿病性壞疽、口乾症、聽覺遲鈍、腦血管病變、周邊血管循環病變]、肥胖、骨質疏鬆症、惡病質(例如：癌性惡病質、結核病性惡病質、糖尿病性惡病質、血液疾病惡病質、內分泌疾病惡病質、感染性疾病惡病質或因後天免疫缺乏症候群引起之惡病質)、脂肪肝、高血壓、多囊性卵巢症候群、腎臟疾病(例如：糖尿病性腎病變、腎絲球性腎炎、腎絲球硬化、腎病症候群、高血壓腎硬化、末期腎臟病)、肌肉營養不良、心肌梗塞、狹心症、腦血管疾病(例如：腦梗塞、腦溢血)、胰島素阻抗性症候群、X症候群、代謝症

候群(臨床症狀顯示選自高三酸甘油酯血症、低 HDL-膽固醇血症、高血壓、異常肥胖及葡萄糖耐量異常中至少三種)、高胰島素血症、高胰島素血症所誘發之感官病變、腫瘤(例如：白血病、乳房癌、攝護腺癌、皮膚癌)、激躁性腸部症候群、急性或慢性下痢、炎症(例如：動脈硬化(例如：動脈粥狀硬化)、類風濕關節炎、變形性脊椎炎、骨關節炎、腰痛、痛風、手術後或創傷發炎、腫脹之緩和、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎(包括非酒精性脂肪肝炎)、肺炎、胰炎、發炎性腸部疾病、潰瘍性結腸炎、內臟性肥胖症候群等等。

本發明之化合物可用於改善與消化性潰瘍、急性或慢性胃炎、膽道運動障礙、膽囊炎等之相關症狀，例如腹部疼痛、作嘔、嘔吐、上腹部不適等。

本發明之化合物亦可作為 TNF- $\alpha$  相關炎症之治療或預防之製劑。此處，TNF- $\alpha$  相關炎症意指因 TNF- $\alpha$  之存在而發展之炎症，且可藉由 TNF- $\alpha$  抑制功效而治療。該等炎症之實例包含糖尿病併發症(如視網膜病變、腎病變、神經病變、大血管病變等)、風濕性關節炎、變形性脊椎炎、骨關節炎、腰痛、痛風、手術後發炎或創傷性發炎、腫脹、神經痛、咽喉炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、胃黏膜損傷(包含阿斯匹靈(aspirin)誘發之胃黏膜損傷)等。

本發明之化合物具有細胞凋亡(apoptosis)抑制活性，並可用於作為治療或預防藉由促進細胞凋亡而調控之疾病之製劑。藉由促進細胞凋亡而調控之疾病之實例包含病毒

性疾病(如 AIDS、猛爆性肝炎等)、神經退化性疾病(如阿茲海默症、帕金森氏症、肌萎縮性脊髓側索硬化症、視網膜色素變性(retinitis pigmentosa)、小腦退化等)、脊髓發育不全症(myelodysplasia)(如再生不良性貧血等)、缺血性疾病(如心肌梗塞、腦溢血等)、肝臟疾病(如酒精性肝炎、B型肝炎、C型肝炎等)、關節疾病(如骨關節炎等)、動脈粥狀硬化症等。

本發明之化合物可用於減少內臟性肥胖、抑制內臟脂肪堆積、改善醣類代謝作用、改善脂質代謝作用、改善胰島素抗性、抑制氧化型 LDL 產生、改善脂蛋白代謝作用、改善冠狀動脈代謝作用、預防或治療心血管併發症、預防或治療心衰竭併發症、降低血液殘留物(blood remnant)、預防或治療無排卵、預防或治療多毛症、預防或治療高雄性激素血症等。

本發明之化合物亦用於上述各種疾病(如心血管症狀，例如心肌梗塞等)之二級預防及抑制其病程。

糖尿病之診斷標準可參見日本糖尿病學會於 1999 年所報告之最新診斷標準。

依據此報告，糖尿病為出現下列任一種症狀之病症：空腹血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)不低於 126 mg/dl，75 克口服葡萄糖耐量試驗(75 g OGTT) 2 小時血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)不低於 200 mg/dl，與非空腹血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)不低於 200 mg/dl。未出現上述糖尿病症狀，但不同於

“空腹血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)低於 110 mg/dl 或 75 克口服葡萄糖耐量試驗(75 g OGTT) 2 小時血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)低於 140 mg/dl”(正常型)之症狀稱為“邊緣型”。

此外，ADA(美國糖尿病學會)於 1997 年及 WHO 於 1998 年提出糖尿病之最新診斷標準。

依據此等報告，糖尿病為出現下列症狀之病症：空腹血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)不低於 126 mg/dl 或 75 克口服葡萄糖耐量試驗 2 小時血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)不低於 200 mg/dl。

依據上述 ADA 及 WHO 之報告，葡萄糖耐量異常為一種出現下列症狀之病症：空腹血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)低於 126 mg/dl，且 75 克口服葡萄糖耐量試驗 2 小時血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)不低於 140 mg/dl，但低於 200 mg/dl。依據 ADA 之報告，出現空腹血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)不低於 110 mg/dl 但低於 126 mg/dl 之症狀稱為 IFG(空腹葡萄糖異常)。依據 WHO 之報告，IFG(空腹葡萄糖異常)中，出現 75 克口服葡萄糖耐量試驗 2 小時血中葡萄糖濃度(靜脈內血漿中葡萄糖濃度)低於 140 mg/dl 之症狀稱為 IFG(空腹血糖異常)。

本發明化合物亦可用為改善或預防或治療依據上述最新診斷標準所判斷之糖尿病、邊緣型、葡萄糖耐量異常、IFG(空腹葡萄糖異常)與 IFG(空腹血糖異常)之製劑，或進

一步，用為治療具有不低於上述診斷標準(例如：126 mg/dl 之空腹血中葡萄糖濃度)之高血壓病患之高血壓。此外，本發明化合物可防止邊緣型、葡萄糖耐量異常、IFG(空腹葡萄糖異常)或 IFG(空腹血糖異常)發展成糖尿病。

本發明之化合物係有效作為抑制或改善心臟功能減退症、心臟重塑之病程及症狀惡化之藥物，或作為抑制患有糖尿病之心臟病患者(如心肌肥厚、急性心衰竭、慢性心衰竭包括鬱血性心衰竭、血管舒張功能受損、心肌症、胸部絞痛、心肌炎、心房纖維顫動、心律不整、心跳過速、心肌梗塞等)較低的存活率之藥物。另外，其有效於預防糖尿病患之心臟疾病(如心肌肥厚、急性心衰竭、慢性心衰竭包含鬱血性心衰竭、血管舒張功能受損、心肌症、胸部絞痛、心肌炎、心房纖維顫動、心律不整、心跳過速、心肌梗塞等)及腦血管障礙(如無症狀腦血管障礙、陣發性腦缺血、腦溢血、腦血管性失智症、高血壓性腦病變、栓塞性腦溢血等)之發病。

因本發明之化合物具有抑制體重增加之活性，本發明之化合物可用作哺乳類之體重增加抑制劑。標的哺乳類可為任何需避免體重增加者。該哺乳類為可具有基因性之體重增加之風險，或遭受與生活形態相關之疾病例如糖尿病、高血壓及/或高脂血症等。體重增加可肇因於過度進食或飲食營養不均衡、或可因複合劑藥物，例如，具有 PPAR $\gamma$ -促效活性之胰島素增敏藥劑，例如曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)、恩格列酮

(englitazone)、環格列酮(ciglitazone)、皮利酮(pioglitazone)等，等。另外，體重增加可為初步導致肥胖、或肥胖患者之體重增加。此處，對日本人而言，肥胖係定義為 BMI(身體質量指數；體重(kg)/[身高(m)]<sup>2</sup>)至少二十五(日本肥胖研究學會之標準)、或對西方人而言至少三十(WHO 之標準)。

本發明之化合物有用為預防或治療代謝性症狀之製劑。由於代謝性疾病之患者與患有單純生活形態相關之疾病的患者相比，前者具有心血管疾病之極高發病率，故代謝性疾病之預防或治療對於預防心血管疾病相當重要。

WHO 於 1999 年，及 NCEP 於 2001 年公佈代謝性疾病之最新診斷標準。依據 WHO 之標準，病人具有腹部肥胖、血脂異常(高血清三酸甘油酯或低 HDL 膽固醇)及高血壓之至少兩種症狀、及高胰島素血症或葡萄糖耐量異常，會被診斷為代謝性疾病(World Health Organization : Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999)。依據國家膽固醇教育計畫(National Cholesterol Education Program)之 Adult Treatment Panel III 之標準(其為美國用於控制缺血性心臟病之指標)，病患具有腹部肥胖、高三酸甘油酯血症、低 HDL 膽固醇血症、高血壓、及葡萄糖耐量異常之至少三種症狀，會被診斷為代謝性疾病(National Cholesterol Education Program : Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol

Education 化 Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, Vol. 285, 2486-2497, 2001)。

本發明之化合物可用於治療患有代謝性疾病及高血壓之病患。

因本發明之化合物具有抗發炎作用，故本發明之化合物可用作預防或治療炎症之抗發炎製劑。炎症之實例包含肇因於各種疾病之炎症，該疾病例如關節炎(例如風濕性關節炎、骨關節炎、風濕性脊髓炎、痛風性關節炎、滑膜炎)、氣喘、過敏性疾患、動脈硬化包含動脈粥狀硬化(例如，動脈瘤、冠狀動脈硬化、腦動脈硬化、末梢動脈硬化等)、消化道疾患例如發炎性腸道疾患(例如克隆氏症、潰瘍性大腸炎等)、糖尿病併發症(糖尿病神經性病變、糖尿病血管性病變)、異位性皮膚炎、慢性阻塞性肺疾患、全身性紅斑狼瘡、內臟炎症疾病(腎炎、肝炎)、自身免疫性溶血性貧血、乾癬、神經退化性疾病(例如，阿茲海默症、帕金森氏症、肌萎縮脊髓側索硬化症、AIDS 腦病變)、中樞神經障礙(例如腦血管障礙例如腦出血及栓塞性腦溢血、頭部創傷、脊髓損傷、腦水腫、多發性硬化症)、髓膜炎、胸部絞痛、心梗塞、鬱血性心衰竭、介入性療法(心臟冠狀動脈氣球擴張術、支架、冠脈血管透照法、血管內超音波、冠脈血管血內栓溶解等)後之血管肥厚或閉塞及器官損傷、繞道手術後

之血管再閉塞或再狹窄、血管內皮層細胞功能障礙、其他循環疾患(間歇性跛行、阻塞性末梢循環障礙、動脈硬化性脈管炎、血栓閉塞性脈管炎、缺血性腦循環失調、雷諾氏症、柏格氏症)、炎性眼部疾病、炎性肺部疾病(例如慢性肺炎、矽肺症、肺類肉瘤症、肺結核等)、子宮內膜炎、毒血症(例如，敗血症、敗血性休克、內毒性休克、格蘭氏陰性敗血症、中毒休克症)、惡質症(例如因感染之惡質症、癌症之惡質症、後天免疫不全症之惡質症)、癌症、艾狄森氏症、庫賈氏病、病毒感染(例如，諸如巨細胞病毒、流感病毒、疱疹病毒等病毒之感染)、瀰散性血管內凝血症。

另外，因本發明之化合物具有陣痛作用，本發明之化合物可用作預防或治療疼痛之鎮痛劑。疼痛疾病之實例包含因發炎引起之急性疼痛、與慢性發炎相關之疼痛、與急性發炎相關之疼痛、術後疼痛(傷口疼痛、深部疼痛、器官疼痛、術後慢性疼痛等)、肌肉疼痛(與慢性疼痛疾病相關之肌肉疼痛、肩部僵硬等)、關節痛、牙痛、顎關節痛、頭痛(偏頭痛、緊張性頭痛、與發燒相關之頭痛、與高血壓相關之頭痛)、器官疼痛(心臟疼痛、心絞痛、腹部疼痛、腎疼痛、輸尿管疼痛、膀胱疼痛)、阻塞部位疼痛(骨盆腔疼痛、生理痛、產痛)、神經痛(椎間盤、神經根疼痛、帶狀皰疹後之神經痛、三叉神經痛)、癌症疼痛、交感反射性萎縮、複合性局部疼痛症等。本發明之化合物係有效於直接且迅速地緩解各種的疼痛，例如神經疼痛、癌症疼痛及炎症疼痛，且具有對病患特別佳的止痛效果，且其於病理學

上係將疼痛感受閥降低。

本發明之化合物係特別有用於作為與慢性炎症相關之疼痛或與高血壓相關之疼痛之鎮痛劑，或作為預防或治療炎症或因下列各者引起之疼痛之製劑：(1)動脈硬化，包含動脈粥狀硬化，(2)介入性療法後的血管肥厚、閉塞或器官障礙，(3)繞道手術後之血管再閉塞、再狹窄或內皮功能障礙，(4)間歇性跛行，(5)阻塞性末梢循環障礙，或(6)阻塞性動脈硬化。

在一實施例中，因本發明之化合物具有血管收縮素 II 受器拮抗作用(特別是 AT1 受器拮抗作用)及 PPAR 促效作用(特別是 PPAR $\gamma$ 之選擇性促效作用)，該化合物係有用於作為循環性疾病例如高血壓、心臟疾病(心肌肥厚、心衰竭、心肌梗塞等)、動脈硬化、腎臟疾病(糖尿病腎病變、慢性腎絲球腎炎等)、腦溢血等；代謝性疾病例如高脂血症、肥胖、糖尿病等；及/或中樞神經系統疾病例如憂鬱症、失智症、阿茲海默症等之預防或治療製劑。

於另外的實施例中，本發明之化合物係有用於作為預防或治療高血壓、心臟疾病(心肌肥厚、心衰竭、心肌梗塞等)、動脈硬化、腎臟疾病(糖尿病腎病變、慢性腎絲球腎炎等)、腦溢血、高脂血症、肥胖、糖尿病、失智症、阿茲海默症等之製劑。

在醫藥組成物中，本發明之化合物之含量，相對於整個製劑，一般為約 0.01 至約 99.9 重量%，較佳為約 0.1 至約 50 重量%。

本發明之化合物之劑量係考量接受治療之患者的年齡、體重、一般健康條件、性別、飲食、投藥時間、投藥方法、清除率、藥物組合、疾病程度與其他因子而決定。

當劑量依標的疾病、症狀、投藥標的、投藥方法等而不同時，針對用於成人原發性高血壓之治療劑的口服投藥，係以 0.1 至 600 mg 之每日劑量，以單劑或分 2 或 3 份投藥為較佳。

另外，因本發明之化合物於安全性為較佳，故可長期投藥。

本發明之化合物可與藥劑組合使用，該等藥劑係例如糖尿病治療劑、糖尿病併發症治療劑、抗高脂血症劑、抗動脈硬化劑、抗高血壓劑、抗肥胖劑、利尿劑、抗痛風劑、抗血栓劑、抗發炎劑、化療劑、免疫治療劑、骨質疏鬆治療劑、抗失智劑、勃起功能障礙改善劑、尿失禁/頻尿治療劑、排尿困難治療劑等(於下簡稱伴隨藥物(concomitant drug))。該等伴隨藥物可為低分子量化合物、高分子量蛋白質、多肽、抗體、疫苗等。於此方面，本發明之化合物與伴隨藥物之投藥模式並無特別限制，且其足以將本發明之化合物與伴隨藥物結合投藥。該等投藥模式之實例包含下列：

(1)藉由同時加工本發明之化合物與伴隨藥物而得之單一製劑之投藥；(2)經由相同投藥途徑，同時投予分開製造的本發明之化合物與伴隨藥物之兩種製劑；(3)經由相同投藥途徑，交錯投予分開製造的本發明之化合物與伴隨藥物之

兩種製劑；(4)經由不同投藥途徑，同時投予分開製造的本發明之化合物與伴隨藥物之兩種製劑；(5)經由不同投藥途徑，交錯投予分開製造的本發明之化合物與伴隨藥物之兩種製劑(如以本發明之化合物與伴隨藥物之順序投藥，或以相反順序)等。伴隨藥物之劑量可依臨床應用劑量而適當決定。本發明之化合物與伴隨藥物之混合比例可依投藥對象、投藥途徑、標的疾病、症狀、組合及其他因子而適當選擇。在投藥對象為人類之例子中，例如，每重量份之本發明之化合物可使用 0.01 至 100 重量份之伴隨藥物。

糖尿病之其他治療劑實例包括：胰島素製劑(例如：自牛或豬之胰臟中萃取之動物胰島素製劑；採用大腸桿菌(*Escherichia coli*)或酵母菌基因合成之人類胰島素製劑；鋅胰島素；魚精蛋白鋅胰島素；胰島素之片段或衍生物(例如：INS-1)、口服胰島素製劑)、胰島素敏化劑(例如：皮利酮(pioglitazone)或其鹽(較佳為鹽酸鹽)、羅格列酮(rosiglitazone)或其鹽(較佳為馬來酸鹽)、萘格列酮(Netoglitazone)(MCC-555)、利格列酮(Rivoglitazone)(CS-011)、FK-614、WO01/38325 所描述之化合物、特利塔索(Tesaglitazar)(AZ-242)、拉利塔索(Ragaglitazar)(NN-622)、牧利塔索(Muraglitazar)(BMS-298585)、依利塔松(Edaglitazone)(BM-13-1258)、美塔利索(Metaglidasen)(MBX-102)、納利塔索(Naveglitazar)(LY-519818)、MX-6054、LY-510929、

AMG-131(T-131)或其鹽、THR-0921)、 $\alpha$ -糖苷酶抑制劑(例如：弗格布斯(voglibose)、阿卡布斯(acarbose)、米格利特(miglitol)、恩格利特(emiglitate))、雙胍類(例如：苯雙胍(phenformin)、二甲雙胍(metformin)、丁雙胍(buformin)或其鹽類(例如：鹽酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽))、促胰島素分泌劑[磺醯脲(例如：特本醯胺(tolbutamide)、格本醯胺(glibenclamide)、格賽(gliclazide)、氯丙醯胺(chlorpropamide)、特賽醯胺(tolazamide)、乙醯己醯胺(acetohexamide)、糖普醯胺(glyclopamide)、格皮理得(glimepiride)、格比賽得(glipizide)、格佈唑(glybuzole))、拉普格林奈(repaglinide)、納格奈(nateglinide)、米格奈(mitiglinide)或其鈣鹽水合物]、二肽基肽酶 IV 抑制劑(例如：維格利平(Vidagliptin)(LAF237)、P32/98、西塔利平(Sitagliptin)(MK-431)、P93/01、PT-100、賽格利平(Saxagliptin)(BMS-477118)、T-6666、TS-021)、 $\beta$ 3 促效劑(例如：AJ-9677)、GPR40 促效劑、GLP-1 受體促效劑[例如：GLP-1、GLP-1MR 劑、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35) hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>、CJC-1131]、澱粉素促效劑(例如：普利肽(pramlintide))、磷酸胺酸磷酸酯酶抑制劑(例如：鈳酸鈉)、糖生成作用抑制劑(例如：肝醣磷酸酶抑制劑、葡萄糖-6-磷酸酯酶抑制劑、胰增血中葡萄糖素拮抗劑)、SGLT(鈉-葡萄糖共轉運子)抑制劑(例如：T-1095)、11 $\beta$ -羥基類固醇去氫酶抑制劑(例如：BVT-3498)、脂肪激素(adiponectin)或其促效劑、IKK 抑制

劑(例如：AS-2868)、改善肥胖蛋白(leptin)抗性之藥物、生長激素釋放抑制因子(somatostatin)受體促效劑(描述於WO01/25228、WO03/42204、WO98/44921、WO98/45285、WO99/22735等之化合物)、葡萄糖激酶活化劑(例如：Ro-28-1675)等等。

糖尿病併發症之治療劑實例包括醛糖還原酶抑制劑(例如：特洛抑制劑(tolrestat)、依帕抑制劑(epalrestat)、森納抑制劑(zenarestat)、索普抑制劑(zopolrestat)、明納抑制劑(minalrestat)、菲達抑制劑(fidarestat)、CT-112、阮利斯特(ranirestat)(AS-3201))、神經營養因子與其促進劑(例如：NGF、NT-3、BDNF、神經營養素生產-分泌促進劑，其說明於WO01/14372(例如：4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑))、PKC抑制劑(例如：洛新斯靈(ruboxistaurin)甲磺酸鹽)、AGE抑制劑(例如：ALT-946、皮美啉(pimagedine)、N-苯醌甲基噻唑鎘溴化物(ALT-766)、EXO-226、吡啶靈(Pyridorin)、吡哆胺(Pyridoxamine))、活性氧清除劑(例如：硫辛酸)、腦血管鬆弛劑(例如：特普瑞(tiapride)、美樂汀(mexiletine))、生長素釋放因子受體促效劑(BIM23190)、細胞凋亡訊號調節激酶-1(ASK-1)抑制劑，等等。

抗高脂血症劑之實例包括司他汀(statin)化合物，其為膽固醇合成抑制劑(例如，西瑞瓦抑制素(cerivastatin)、普瓦抑制素(pravastatin)、辛瓦抑制素(simvastatin)、洛瓦抑制素(lovastatin)、亞特瓦抑制素(atorvastatin)、弗瓦抑制素

(fluvastatin)、伊特抑制素(itavastatin)或其鹽類(例如：鈉鹽等)等)、鯊烯合成酶抑制劑(如 TAK-475 等)或具有降三酸甘油酯功效之貝特(fibrate)化合物(如苯扎貝特(bezafibrate)、氯貝特(clofibrate)、雙貝特(simfibrate)、克利貝特(clinofibrate)等)、陰離子交換樹脂(如消膽胺)、普羅布考(probucol)、煙酸藥物(如尼可莫(nicomol)、尼賽特洛(niceritrol))、植物固醇(如大豆固醇、 $\gamma$ -谷維素( $\gamma$ -oryzanol))、EPA、DHA 等。

抗動脈硬化劑之實例包括醯基-輔酶 A 膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制劑(如甲亞油醯胺(melinamide)、阿伐麥布(Avasimibe)、依魯麥布(Eflucimibe)等)及富脂斑塊回復劑(如描述於 WO 02/06264、WO 03/059900 等之化合物)等。

抗高血壓劑之實例包括血管收縮素轉化酵素抑制劑(例如：卡特利(captopril)、安拉普(enalapril)、狄拉普(delapril)等)、血管收縮素 II 拮抗劑(例如：甘達斯丹酯(candesartan cilexetil)、甘達斯丹(candesartan)、咯斯丹(losartan)、咯斯丹鉀(losartan potassium)、抑普斯丹(eprosartan)、法斯丹(valsartan)、特美斯丹(termisartan)、抑斯丹(irbesartan)、塔索斯丹(tasosartan)、奧美沙坦(olmesartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)等)、鈣拮抗劑(例如：曼得平(manidipine)、吩得平(nifedipine)、默得平(amlodipine)、抑得平(efonidipine)、尼克得平(nicardipine))、 $\beta$ -阻斷劑(如美托洛爾(metoprolol)、阿替洛爾(atenolol)、普萘洛爾(propranolol)、卡維地洛(carvedilol)、吲哚洛爾(pindolol)

等)、克尼定(clonidine)等等。

抗肥胖劑之實例包括作用在中樞神經系統上之抗肥胖劑(例如：狄吩弗胺(dexfenfluramine)、弗氛胺(fenfluramine)、吩特明(phentermine)、希特胺(sibutramine)、安普蒙(amfepramone)、狄噻胺(dexamphetamine)、麻辛得(mazindol)、苯基丙醇胺、克苯利(clobenzorex)等)；MCH 受體拮抗劑(例如：SB-568849；SNAP-7941；描述於 WO01/82925 與 WO01/87834 中之化合物)；神經肽 Y 拮抗劑(例如：CP-422935)；類大麻酚受體拮抗劑(例如：SR-141716、SR-147778)；生長素釋質(ghrelin)拮抗劑；11 $\beta$ -羥基類固醇去氫酶抑制劑(例如：BVT-3498)；胰脂酶抑制劑(例如：歐利斯特(orlistat)等)、 $\beta$ 3 促效劑(例如：GL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140 等)、肽類降食慾劑(例如：肥胖蛋白、CNTF(睫狀神經營養因子)等)、縮膽囊肽促效劑(例如：靈特利(lintitript)、FPL-15849 等)、攝食抑制劑(例如：P-57)等等。

利尿劑之實例包括黃嘌呤素衍生物(例如：水楊酸鈉及可可鹼鈉、水楊酸鈣及可可鹼鈣)、噻嗪類製劑(例如：乙噻嗪(ethiazide)、環戊噻嗪(cyclopenthiiazide)、三氯甲基噻嗪(trichloromethiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、苯甲基氫氯噻嗪、戊氟噻嗪(penflutizide)、聚噻嗪(polythiazide)、甲基氯噻嗪(methyclothiazide)等)、抗醛固酮製劑(例如：螺旋內酯固

醇(spironolactone)、胺苯蝶啶(triamterene)等)、碳酸鹽脫水酶抑制劑(例如：乙醯唑醯胺(acetazolamide)等)、氯苯磺醯胺製劑(例如：氯塔酮(chlortalidone)、美弗賽(mefruside)、印達醯胺(indapamide)等)、唑嗪醯胺(azosemide)、異色普(isosorbide)、伊塔酸(etacrynic acid)、普丹奈(piretanide)、布丹奈(bumetanide)、弗色胺(furosemide)等等。

抗痛風劑之實例包含別嘌呤醇(allopurinol)、羧苯磺胺(probenecid)、秋水仙鹼(colchicine)、苯溴馬隆(benzbromarone)、非布索坦(februxostat)、檸檬酸鹽等。

抗血栓劑之實例包括抗凝血劑[例如：肝素鈉、肝素鉀、丙酮苄羥香豆素(warfarin)鉀、抗凝血酶藥物(例如：亞拉格本(aragatroban))、活化凝血因子 X 之抑制劑(如描述於 WO 2004/048363 等之化合物)等]、溶血栓劑[例如：tPA、尿激酶]、抗血小板劑[例如：阿斯匹靈、磺吡酮(sulfinpyrazone)(Anturan)、雙嘧達(dipyridamole)(Persantin)、狄克啉(ticlopidine)(Panaldine)、西咯唑(cilostazol)(Pletal)、GPIIb/IIIa 拮抗劑(如 ReoPro)、氯吡多(clopidogrel)等]等。

抗發炎劑之實例包括非類固醇抗發炎劑，例如乙醯胺酚(acetaminophen)、芬耐斯汀(fenasetin)、乙基水楊醯胺(ethenzamide)、斯爾比林(sulpyrine)、安替比林(antipyrine)、麥格寧(migrenin)、阿斯匹靈、甲芬那酸(mefenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、雙氯芬酸鈉

(diclofenac sodium)、洛索洛芬鈉(loxoprofen sodium)、苯丁唑(phenylbutazone)、吲哚美辛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘普生(naproxen)、噁丙嗪(oxaprozin)、氟吡洛芬(flurbiprofen)、芬布芬(fenbufen)、普拉洛芬(pranoprofen)、夫洛非寧(floctafenine)、伊比唑(epirizol)、鹽酸噻拉米特(tiaramide hydrochloride)、扎托洛芬(zaltoprofen)、甲磺酸加貝酯(gabexate mesylate)、卡莫他特甲磺酸鹽(camostat mesylate)、烏司他丁(ulinastatin)、秋水仙鹼(colchicine)、羧苯磺胺(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、苯溴馬隆(benzbromarone)、別嘌呤醇(allopurinol)、金硫蘋果酸鈉、玻尿酸鈉、水楊酸鈉、鹽酸嗎啡、水楊酸、阿托品(atropine)、莨菪鹼(scopolamine)、嗎啡、配西汀(pethidine)、左啡諾(levorphanol)、酮洛芬(ketoprofen)、萘普生(naproxen)、氧基嗎啡及其鹽類等，等。

化療劑之實例包括烷化劑(例如：環磷醯胺、抑弗醯胺(ifosfamide)等)、代謝拮抗劑(例如：胺甲蝶呤、5-氟尿嘧啶)、抗腫瘤抗生素(例如：絲裂黴素、亞德理亞黴素(adriamycin)等)、植物衍生之抗腫瘤劑(例如：長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、紫杉醇)、順鉑(cisplatin)、碳鉑(carboplatin)、抑特賽(etoposide)等等。其中，以其為5-氟尿嘧啶衍生物之弗特隆(Furtulon)與新弗特隆(Neofurtulon)等等較佳。

免疫治療劑之實例包括微生物或細菌性成分(例如：胞

壁醯基二肽衍生物、比班尼(Picibanil)等)、具有加強免疫活性之多醣(例如：香菇多醣、裂褶菌多醣(schizophyllan)、雲芝多醣)、利用遺傳工程技術得到之細胞素(例如：干擾素、間白素(IL)等)、群落刺激因子(例如：粒細胞群落刺激因子、促紅血球生成素)等等，較佳為 IL-1、IL-2、IL-12，等等。

骨質疏鬆症之治療劑實例包括  $\alpha$ -骨化二醇、骨化三醇、抑特寧(elcatonin)、鮭魚降鈣素(calcitonin salmon)、雌三醇、抑普黃酮(ipriflavone)、帕米酸二鈉(pamidronate disodium)、亞忍卓酸(alendronate)鈉水合物、英康卓忍酸(incadronate)二鈉，等等。

抗癡呆劑之實例包括他克林(tacrine)、丹普齊(donepezil)、理法斯明(rivastigmine)、加蘭他敏(galanthamine)等等。

改善勃起功能障礙之製劑之實例包括阿朴嗎啡(apomorphine)、希丹菲(sildenafil)檸檬酸鹽，等等。

尿失禁/頻尿之治療劑實例包括黃酮派酯(flavoxate)鹽酸鹽、羥丁寧(oxybutynin)鹽酸鹽、普咯菲林(propiverine)鹽酸鹽，等等。

排尿困難之治療劑實例包括乙醯基膽鹼酯酶抑制劑(例如：狄斯明(distigmine))等等。

此外，在動物模式及臨床上已確定具有改善惡病質作用之藥物如：環氧化酶抑制劑(例如：吲哚美辛(indomethacin)等) [Cancer Research, Vol.49, pages

5935-5939, 1989]、黃體固酮衍生物(例如：甲地孕酮(megestrol)乙酸鹽) [Journal of Clinical Oncology, Vol.12, pages 213-225, 1994]、皮質類固醇(例如：地塞美松(dexamethasone)等)、甲氧氯普胺(metoclopramide)藥劑、四氫類大麻酚藥劑(如上述所有公開文獻)、脂肪代謝改善藥劑(例如：二十碳五烯酸) [British Journal of Cancer, Vol.68, pages 314-318, 1993]、生長激素、IGF-1 或針對誘發惡病質因子(如：TNF- $\alpha$ 、LIF、IL-6、抑瘤素(Oncostatin) M, 等等)之抗體，可與本發明化合物組合使用。

又，伴隨藥物之實例包括神經再生促進藥物(如 Y-128、VX853、鞘脂激活肽(prosaptide))、抗憂鬱劑(如地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、咪帕明(imipramine))、抗癲癇劑(如拉莫三嗪(lamotrigine))、抗心律不整劑(如美西律(mexiletine))、乙醯膽鹼受體配體(如 ABT-594)、內皮素受體拮抗劑(如 ABT-627)、單胺吸收抑制劑(如曲馬多(tramadol))、麻醉性鎮痛劑(如嗎啡)、GABA 受體促效劑(如加巴噴丁(gabapentin))、 $\alpha 2$  受體促效劑(如克尼定(clonidine))、局部鎮痛劑(如辣椒素)、抗焦慮藥劑(如苯二氮呋(benzodiazepines))、多巴胺促效劑(如阿朴嗎啡(apomorphine))、米達唑倫(midazolam)、酮康唑(ketoconazole)等。

伴隨藥物較佳係包含利尿劑、胰島素製劑、胰島素敏化劑、 $\alpha$ -糖苷酶抑制劑、雙胍製劑、促胰島素分泌劑(較佳為磺醯脲)等等。特定言之，利尿劑(如氫氯噻嗪等)及胰

島素敏化劑(如鹽酸皮利酮)等為較佳。

可依適當比例組合使用上述兩種或更多種伴隨藥物。

當本發明化合物與伴隨藥物組合使用時，可考量此等藥物之抗衡作用，縮減其用量至安全範圍內。特定言之，胰島素敏化劑、促胰島素分泌劑與雙胍之劑量可低於正常劑量。因此，可安全地避免此等藥劑之組合可能引起之副作用。此外，糖尿病併發症之治療劑、抗高脂血劑與抗高血壓劑之劑量可以下降，藉以有效避免此等藥劑可能引起之副作用。

因本發明之化合物可使其他胰島素增敏劑之降血糖活性成為可行，將本發明之化合物或其鹽類或其前驅藥物(特別是，本發明之化合物)及其他胰島素增敏劑(較佳為鹽酸皮利酮(pioglitazone hydrochloride))結合使用會顯著提升預防及/或治療與胰島素抗性相關之疾病，例如第二型糖尿病等之功效。

在本發明之藥劑中，化合物(I)可以就其本身經口服或非口服投藥，或可與藥學上可接受之載體混合後經口服或非口服投藥。

用於口服投藥之含本發明化合物(I)之藥劑之劑型包含錠劑(包含糖衣錠劑、膜衣錠劑、舌下錠劑、口腔崩解錠劑)、片劑、粒劑、粉劑、膠囊(包含軟膠囊、微膠囊)、糖漿、乳劑、懸浮劑、膜劑(如，口腔崩解膜劑)等，及用於非口服投藥之該等劑型為，例如，針劑、注射劑、點滴、栓劑等。另外，其可結合適當基劑(如丁酸聚合物、甘醇酸

聚合物、丁酸-甘醇酸共聚物、丁酸聚合物及甘醇酸聚合物之混合物、脂肪酸聚合甘油酯等)而有效製備持續釋放製劑。

針對化合物(I)之上述劑型之製備方法，可利用常用於該相關領域之習知製備方法進行。當製備上述劑型時，可視需要添加適當量之用於該相關領域之添加物，如賦形劑、黏結劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、界面活性劑、懸浮劑、乳化劑等，並進行製備。

當將化合物(I)製備成錠劑時，例如，其可利用添加賦形劑、黏結劑、崩解劑、潤滑劑等製備；且當製備片劑與粒劑時，可利用添加賦形劑、黏結劑、崩解劑等製備。當製備粉劑及膠囊時，可利用添加賦形劑等製備；當製備糖漿時，可利用添加甜味劑等製備；當製備乳劑或懸浮劑時，可利用添加懸浮劑、界面活性劑與乳化劑等製備。

賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖(sucrose)、葡萄糖、澱粉、蔗糖(saccharose)、微晶纖維素、甘草粉、甘露醇、碳酸氫鈉、磷酸鈣、硫酸鈣等。

黏結劑之實例包括 5 至 10 重量%液態澱粉糊、10 至 20 重量%阿拉伯膠溶液或明膠溶液、1 至 5 重量%黃耆膠溶液、羧甲基纖維素溶液、藻酸鈉溶液、甘油等。

崩解劑之實例包括澱粉、碳酸鈣等。

潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣、純滑石等。

甜味劑之實例包括葡萄糖、果糖、轉化糖、山梨醇、

木糖醇、甘油、單糖漿等。

界面活性劑之實例包括月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯 80、山梨醇酐單脂肪酸酯、聚氧基 40 硬酯酸鹽 (polyoxyl 40 stearate) 等。

懸浮劑之實例包括阿拉伯膠、藻酸鈉溶液、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、膨土 (bentonite) 等。

乳化劑之實例包括阿拉伯膠、黃蓍膠、明膠、聚山梨醇酯 80 等。

又，當化合物 (I) 製備成上述劑型時，可視需要添加適當量的常用於該相關領域之著色劑、防腐劑、芳香劑、矯味劑、安定劑、稠化劑等。

當化合物 (I) 以非口服方式投藥時，通常係以液態配方形式投藥 (如針劑)。劑量會依投藥對象、目標器官、症狀、投藥方法等而不同，其為例如，在針劑形式中為每 1 公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg，較佳為約 0.01 至約 50 mg，更佳為約 0.01 至約 20 mg，其較佳為以靜脈注射投藥。至於針劑，可提及靜脈注射、皮下注射、皮內注射、肌肉注射、點滴等；針對持續釋放製劑，可提及電離子導入透皮劑。該等針劑可利用本身已知的方法製備，或將化合物 (I) 溶解、懸浮或乳化於滅菌水溶液或油性液體中。針對該針劑之水溶液，可提及生理食鹽水、包含葡萄糖或其他輔助性藥物 (如 D-山梨醇、D-甘露醇、氯化鈉等) 之等滲溶液等，且可與適當助溶劑，例如醇類 (如乙醇)、聚醇類 (如丙二醇、聚乙二醇)、非離子性界面活性劑 (如聚山梨醇酯 80、HCO-50)

等組合使用。針對油性液體，可提及芝麻油、大豆油等，其可與助溶劑，例如苯甲酸苯甲酯、苯甲基醇等組合使用。另外，亦可混合緩衝溶液(如磷酸鹽緩衝溶液、乙酸鈉緩衝溶液)、安慰劑(如氯化苯二甲煙銨(benzalkonium chloride)、鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride)等)、安定劑(如人類血清蛋白、聚乙二醇等)、防腐劑(如苯甲基醇、酚等)等。製備之針劑通常填裝於安瓿中。

### 製備方法

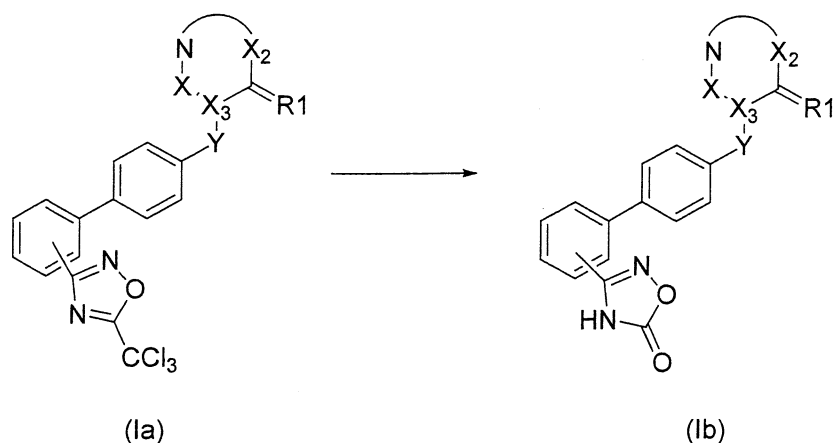
本發明之化合物的製備方法係如下闡述。

在下列製備方法中，除非另有註明，否則該起始化合物係為市場上易於購得、或可利用本身已知方法或類似方法製備而得者。

本發明之化合物(I)可藉由，例如，如下所示之方法或其類似方法等而製備。在下列合成方法中，該起始化合物可以鹽之形式使用，且，針對該等鹽類，可使用該例示為化合物(I)之鹽類者。

藉由下列各方法所得之化合物(I)之產量可依使用之反應條件而不同，可藉由習知分離與純化手段(再結晶化、管柱層析等)而輕易自所得產物獲得高純度形式之化合物(I)。

反應(a)



式中，R1、X、X<sub>2</sub>及Y係如上述定義，X<sub>3</sub>為碳或氮，且聯苯基可進一步具有取代基。

在反應(a)中，自下列反應(d)所獲得之5-三氯甲基嘔二唑化合物(Ia)係於鹼性水溶液存在下反應以獲得嘔二唑化合物(Ib)。通常，該反應係於惰性溶劑中，使用相對於化合物(Ia)係約1至3莫耳當量之鹼性水溶液而進行。

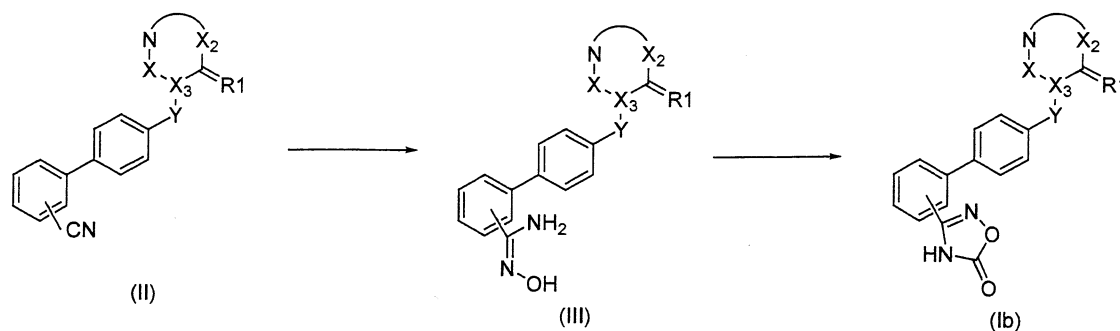
用於反應之惰性溶劑之實例包括醚類例如1,4-二噁烷(1,4-dioxane)、四氫呋喃等；醇類例如甲醇、乙醇等；水等。可使用適當比例之上述二種或更多種該等溶劑之混合物。

用於鹼性水溶液之鹼之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等。

反應溫度一般為約-50°C至約150°C，較佳為約0°C至約60°C。

反應時間一般為約0.5至約20小時。

反應(b)



式中，R1、X、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及Y係如上述定義，且聯苯基可進一步具有取代基。

在反應(b)中，自下列反應(d)至(g)所獲得之氰基化合物(II)係轉化為胺肟(amidoxime)化合物(III)，接著蒙受環閉合以獲得嘔二唑化合物(Ib)。

為獲得化合物(III)之反應係於惰性有機溶劑中，使用每1莫耳化合物(II)約1至20莫耳羥基胺進行。

該等溶劑之實例包括亞砷類例如二甲基亞砷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；醇類例如甲醇、乙醇等；醚類例如1,4-二噁烷、四氫呋喃等等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

無機酸鹽類例如羥基胺鹽酸鹽、羥基胺硫酸鹽等，或有機酸鹽類例如羥基胺草酸鹽等係用作羥基胺，該反應係於等量或略微過量之適當鹼類例如碳酸鉀、碳酸氫鈉、氫氧化鈉、三乙基胺、甲醇鈉、氫化鈉等存在下進行。

當使用羥基胺之無機酸鹽或有機酸鹽，該反應可以添加約5至20重量%的水至無機溶劑中進行。

反應溫度一般為約-50°C至約150°C，較佳為約25°C至約100°C。

反應時間一般為約 3 至約 48 小時。

自胺肟化合物(III)獲得噁二唑化合物(Ib)之反應，係於等量或略微過量之適當鹼類存在下，使用相對於在溶劑中的胺肟化合物(III)約 1 至 2 莫耳當量之羰基化試劑進行，該溶劑係為對該反應無不利影響者。

羰基化試劑之實例包括 N,N'-羰基二咪唑、三光氣、氯碳酸甲酯、氯碳酸乙酯等。

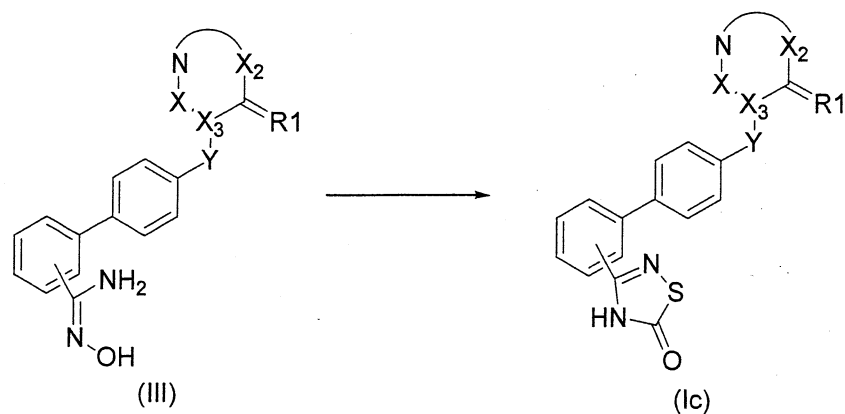
鹼類之實例包括有機胺類例如三乙基胺、吡啶、二異丙基乙基胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等；無機鹽類例如碳酸鉀、碳酸鈉等等。

溶劑之實例包括鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；醚類例如乙醚、1,4-二噁烷、四氫呋喃等等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

反應溫度一般為約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約  $0^{\circ}\text{C}$  至約  $50^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約 0.1 至約 5 小時。

反應(c)



式中，R<sub>1</sub>、X、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>及Y係如上述定義，且聯苯基可進一步具有取代基。

在反應(c)中，於反應(b)所得之胺肱化合物(III)係蒙受環閉合以得噻二唑化合物(Ic)。

為獲得化合物(Ic)之反應係在有機溶劑中，於路易斯酸存在下，每1莫耳化合物(III)使用約1至2莫耳之1,1'-硫基羰基二咪唑而進行，該有機溶劑係為對該反應無不利影響者。

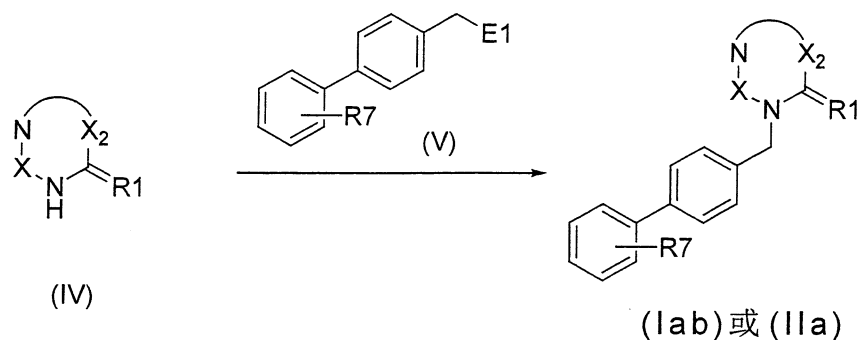
只要反應可進行，並未特別限制該路易斯酸，且，例如，可提及三氟化硼二乙醚錯合物、氯化錫(II)、氯化鋅、氯化銅(I)、矽膠等。所使用之路易斯酸較佳為每1莫耳化合物(III)約1至3莫耳路易斯酸。

該溶劑之實例包括鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺等；二甲基亞砷等；醚類例如乙醚、1,4-二噁烷、四氫呋喃等等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

反應溫度一般為約-50°C至約100°C，較佳為約0°C至約50°C。

反應時間一般為約0.1至約5小時。

反應(d)



式中，R1、X及X<sub>2</sub>係如上述定義，R7係為氰基或5-三氯甲基-1,2,4-嘔二唑-3-基，E1係為脫離基(例如，鹵素原子例如氯、溴、碘等；經取代的磺酸酯例如甲基磺酸酯、對甲苯基磺酸酯等；羥基等)，且聯苯基可進一步具有取代基。

在反應(d)中，化合物(IV)係與化合物(V)反應以自用於上述反應(a)之該起始化合物(Ia)獲得化合物(Iab)(式中，X<sub>3</sub>為氮)，或自用於上述反應(b)之起始化合物(II)獲得化合物(IIa)(式中，X<sub>3</sub>為氮)。一般而言，該反應係在有機溶劑中每1莫耳之化合物(IV)利用1至3莫耳化合物(V)進行，該有機溶劑係為對該反應無不利影響者。

用於上述反應(d)之起始化合物(V)可利用本身已知的方法製備，例如，描述於美國專利案第5,243,054號(JP-A-5-271228)之方法或其類似方法。

在反應(d)中，當E1為鹵素原子或經取代之磺酸酯，該反應係依據習知方法於鹼存在下在溶劑中進行，該溶劑係為對該反應無不利影響者。

鹼之實例包括鹼金屬鹽例如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀等；胺類例如吡啶、三乙基胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等；金屬氫化

物例如氫化鉀、氫化鈉等；鹼金屬烷醇鹽例如甲醇鈉、乙鈉、第三丁醇鉀等等。

所使用之鹼之量較佳為相對於化合物(IV)約 1 至約 5 莫耳當量。

對該反應無不利影響之溶劑之實例包含芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；腈類例如乙腈、丙腈等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙醚等；酮類例如丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如氯仿、二氯甲烷等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

反應溫度一般為約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約  $-10^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約 0.5 至約 20 小時。

在反應(d)中，當 E1 為羥基，此反應可利用本身已知的方法進行，例如，描述於 *Synthesis*, p.1(1981)等之方法、或其類似方法。意即，此反應通常於有機磷化合物及偶氮試劑存在下，於對該反應無不利影響之溶劑中進行。

有機磷化合物之實例包含三苯基磷、三(正丁基)磷等。

偶氮試劑之實例包含偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶等。

所使用之有機磷化合物及偶氮試劑之量較佳為相對於化合物(IV)約 1 至約 5 莫耳當量。

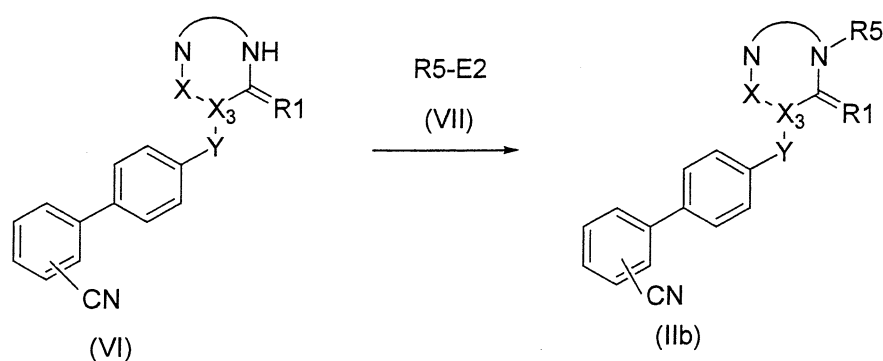
對該反應無不利影響之溶劑之實例包含醚類例如乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷等；鹵化烴類例如氯仿、二氯

甲烷等；芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等，等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

反應溫度一般為約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約  $-10^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約 0.5 至約 20 小時。

## 反應 (e)



式中，R1、X、X<sub>3</sub> 及 R5 係如上述定義，且 E2 為脫離基(如鹵素原子例如氯、溴、碘等；經取代之磺酸酯例如甲基磺酸酯、對甲苯基磺酸酯等；硼酸(boronic acid)或硼酸酯(boronic acid ester)；羥基等)。聯苯基可進一步具有取代基。

在反應(e)中，化合物(VI)係與化合物(VII)反應以得到化合物(IIb)，其為起始化合物(II)(用於上述反應(b))，式中，X<sub>2</sub> 係為 N-R5 基。該反應一般係使用相對於起始化合物(VI)之 1 至 4 莫耳當量之化合物(VII)而進行。

用於上述反應(e)之起始化合物(VI)可利用本身已知的方法製備，例如，描述於 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37, p. 2371(1994)之方法或其類似方法。

當 E2 為鹵素原子、經取代之磺酸酯或羥基，上述反應(e)可利用類似於反應(d)所示之方法進行。

特別當 E2 係為鹵素原子或經取代之磺酸酯，且 R5 係為芳基，亦可在金屬催化劑之存在下利用本身已知的方法促進反應(e)，例如，描述於 *Journal of the American Chemical Society*, vol. 124, p. 7421(2002)之方法等或其類

似方法。金屬催化劑之實例包含鈮錯合物(如乙酸鈮、氯化鈮、肆(三苯基磷)鈮、二氯雙(三苯基磷)鈮、[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯鈮等)、銅化合物(如銅粉、氯化亞銅、碘化亞銅、乙酸亞銅等)、鎳化合物(如肆(三苯基磷)鎳等)、銻化合物(如肆(三苯基磷)銻氯化物等)、鉑化合物等。

所使用之金屬催化劑之量為相對於化合物(VII)約 0.000001 至 5 莫耳當量，較佳為 0.0001 至 1 莫耳當量。

上述反應可利用鹼及配體而進行。鹼之實例包括金屬烷醇鹽例如苯氧化鉀、第三丁醇鈉等；無機鹽類例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹、磷酸鉀等，等。配體之實例包含有機磷化合物例如三苯基磷、三-第三-丁基磷、三環己基磷、BINAP(2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-二萘基)等；有機胺化合物例如 N,N'-二甲基-環己基-1,2-二胺、2,2'-聯吡啶等，等。

當使用對氧氣不安定之金屬催化劑時，此反應較佳為於惰性氣體(如氫、氮等)氛圍下進行。

反應溫度一般為約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約  $-10^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約 0.5 至約 20 小時。

在反應(e)中，當 E2 係為硼酸或硼酸酯，該反應係利用本身已知的方法進行，例如，描述於 Tetrahedron Letters, vol. 39, p. 2933(1998)之方法等或其類似方法，於鹼及金屬催化劑存在下，於對該反應無不利影響之溶劑中進行。

鹼之實例包括無機鹽類例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹等；金屬烷醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等；胺

類例如吡啶、三乙基胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等等。所使用之鹼可為適當比例之兩種或更多種鹼之混合物。

金屬催化劑之實例包含銅或其鹽類(如乙酸銅(II)、氯化銅(II)等)、鈮錯合物如乙酸鈮、氯化鈮、肆(三苯基磷)鈮、二氯雙(三苯基磷)鈮、[1,1'-雙(二苯基磷)二茂鐵]二氯鈮等)、鎳化合物(如肆(三苯基磷)鎳等)、銻化合物(如參(三苯基磷)銻氯化物等)、鉑化合物等。其中，銅或其鹽類係為較佳。

對該反應無不利影響之溶劑之實例包含芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙醚等；酮類例如丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如氯仿、二氯甲烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等，等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

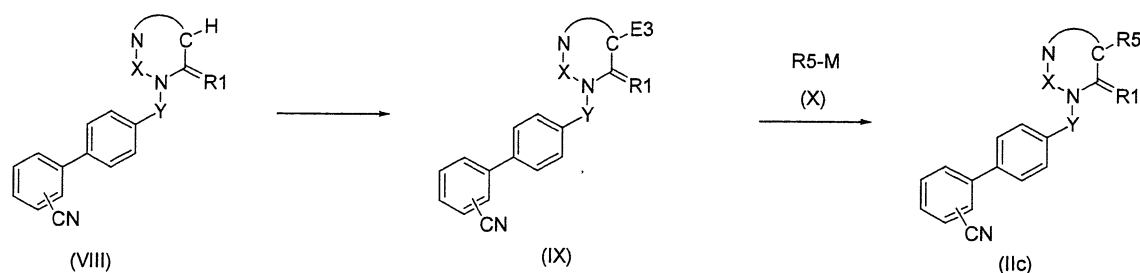
當使用銅或其鹽類作為金屬催化劑時，此反應較佳於空氣氛圍或氧氣氛圍下進行。當使用對氧氣不安定之金屬催化劑，此反應較佳為於惰性氣體(如氫、氮等)氛圍下進行。另外，此反應可利用分子篩進行。

所使用之金屬催化劑之量，相對於化合物(VII)為約0.000001至5莫耳當量，較佳為0.0001至1莫耳當量。

反應溫度一般為約0°C至約200°C，較佳為10°C至約100°C。

反應時間一般為約2至約96小時。

## 反應 (f)



式中，R1、X、Y 及 R5 係如上述定義，E3 為脫離基(如鹵素原子例如氯、溴、碘等等)，且 M 為金屬(如鉀、鈉、鋰、鎂、銅、汞、鋅、鈇、硼、錫等，其可形成錯合物)。聯苯基可進一步具有取代基。

在反應 (f) 中，該脫離基 E3 被導入化合物 (VIII) 以得化合物 (IX)，化合物 (IX) 接著與化合物 (X) 反應以得化合物 (IIc)，化合物 (IIc) 係起始化合物 (II)(用於前述反應 (b))，式中，X<sub>2</sub> 係為 C-R5 基。

用於上述反應 (f) 之起始化合物 (VIII) 可利用反應 (d) 中所示之方法或其類似方法製備。

在上述反應 (f) 中，自化合物 (VIII) 獲得化合物 (IX) 之反應係利用本身已知的方法進行，例如，描述於 *Journal of the Chemical Society*, vol. 37, p. 3478 之方法等或其類似方法，使用鹵化劑(如氯、溴、碘、鹵化琥珀醯亞胺、二鹵化巴比妥酸等)。鹵化劑之用量相對於化合物 (VIII) 較佳為約 1 至約 5 莫耳當量。

在上述反應 (f) 中，自化合物 (VIII) 獲得化合物 (IX) 之反應係於對該反應無不利影響之溶劑中進行。溶劑之實例包含醇類(如甲醇、乙醇、乙二醇等)、鹵化烴類(如二氯甲烷、

氣仿等)、有機酸(如乙酸、甲酸等)等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

反應溫度一般為約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約  $-10^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約 0.5 至約 20 小時。

用於上述反應(f)之化合物(X)可依據本身已知的方法或其類似方法製備。所用化合物(X)之量，相對於化合物(IX)較佳為約 1 至約 5 莫耳當量。

在上述反應(f)中，自化合物(IX)及化合物(X)獲得化合物(IIc)之反應係於對該反應無不利影響之溶劑中進行。該等溶劑之較佳實例包含醇類(如甲醇、乙醇、乙二醇等)、醚類(如乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、醯胺類(如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷等)、芳族烴類(如甲苯、二甲苯等)等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。此外，水可與上述溶劑以適當比例混合。

在上述反應(f)，通常可利用金屬催化劑促進自化合物(IX)及化合物(X)獲得化合物(IIc)之反應。金屬催化劑之實例包含具有配體之各種金屬錯合物，例如，鈀化合物(如乙酸鈀、氯化鈀、肆(三苯基膦)鈀、二氯雙(三苯基膦)鈀、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈀等)、鎳化合物(如肆(三苯基膦)鎳等)、銻化合物(如參(三苯基膦)銻氯化物等)、鉑化合物等。其中，鈀化合物係為較佳。所使用之金屬催化劑之量為，相對於化合物(IX)約 0.000001 至 5 莫耳當量，較佳為

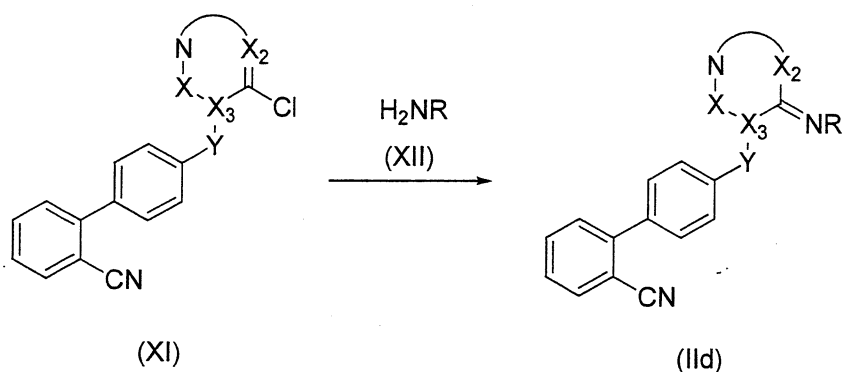
0.0001 至 1 莫耳當量。當使用對氧氣不安定之金屬催化劑，此反應較佳係於惰性氣體(如氫、氮等)氛圍下進行。

在上述反應(f)，自化合物(IX)及化合物(X)獲得化合物(IIc)之反應係使用無機鹽進行。無機鹽之實例包含碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、磷酸鉀、氯化鋰、氯化鈉等。無機鹽之用量，相對於化合物(IX)較佳為約 1 至約 10 莫耳當量。

反應溫度一般為約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約  $-10^{\circ}\text{C}$  至約  $100^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約 0.5 至約 24 小時。

反應(g)



式中，X、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、Y 及 R 係如上述定義，且聯苯基可進一步具有取代基。

在反應(g)，於鹼存在下，化合物(XI)係與化合物(XII)反應而得化合物(IIId)，其為起始化合物(II)(用於上述反應(b))，式中，R1 為=N-R 基。一般而言，化合物(XII)之用量，相對於化合物(XI)較佳為約 1 至約 5 莫耳當量。

鹼之實例包括鹼金屬鹽例如碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨等；胺類例如吡啶、N,N-二異丙基乙基胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等等。鹼

之用量相對於化合物(XI)較佳為約 1 至約 5 莫耳當量。

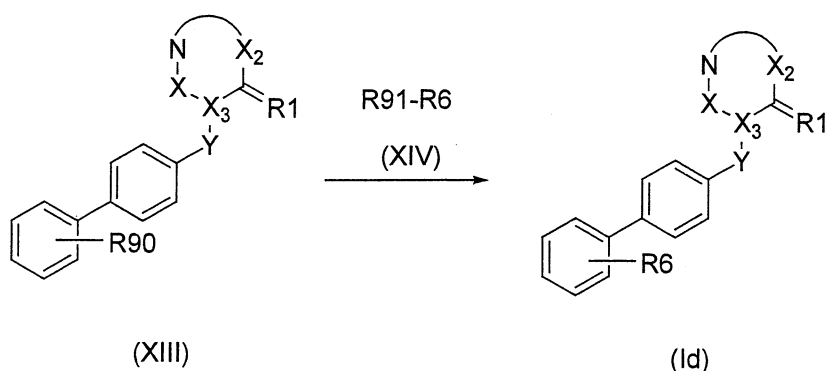
用於上述反應(g)之起始化合物(XI)可利用本身已知的方法製備，例如，描述於 Journal of Medicinal Chemistry, vol. 37, p. 2371(1994)之方法或其類似方法。用於上述反應(g)之化合物(XII)可依據本身已知的方法或其類似方法而製備。

上述反應(g)係於對該反應無不利影響之溶劑中進行。該等溶劑之較佳實例包含醚類(如四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、醯胺類(如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷等)、芳族烴類(如甲苯、二甲苯等)等。

反應溫度一般為約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $250^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約  $50^{\circ}\text{C}$  至約  $170^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約 0.5 至約 48 小時。

反應(h)



式中，X、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、Y、R1 及 R6 係如上述定義，R90 及 R91 之一者為脫離基(如鹵素原子例如氯、溴、碘等；經取代之磺酸酯例如三氟甲基磺酸酯、甲基磺酸酯、對甲苯磺

酸酯等；羥基等)，及其他為金屬(如鉀、鈉、鋰、鎂、銅、汞、鋅、銻、硼、錫等)。

在上述反應(h)，化合物(XIII)係與化合物(XIV)反應以得化合物(Id)。

獲得化合物(Id)之反應係於有機溶劑中，每 1 莫耳化合物(XIII)使用 1 至 3 莫耳化合物(XIV)而進行，該有機溶劑係為對該反應無不利之影響者。

該溶劑之實例包含醇類例如甲醇、乙醇、乙二醇等；醚類例如乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷等；鹵化烴類例如氯仿、二氯甲烷等；芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。此外，水可與上述溶劑以適當比例混合。

用於上述反應(h)之起始化合物(XIII)可利用本身已知的方法製備，例如，描述於 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37, p. 2371(1994)之方法或其類似方法，或如上述反應(d)至(g)所示之製備方法或其類似方法。

亦可於金屬催化劑存在下利用本身已知的方法促進上述反應(h)，例如，描述於 *Journal of the American Chemical Society*, vol. 124, p. 7421(2002)之方法等或其類似方法。

該金屬催化劑之實例包含鈮化合物如乙酸鈮、氯化鈮、肆(三苯基膦)鈮、二氯雙(三苯基膦)鈮、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮等)、銅化合物(如銅粉、氯化亞銅、碘化亞銅、乙酸亞銅等)、鎳化合物(如肆(三苯基膦)鎳等)、

銻化合物(如參(三苯基磷)銻氯化物等)、鉑化合物等。

所使用之金屬催化劑之量為，相對於化合物(XIII)約 0.000001 至 5 莫耳當量，較佳為 0.0001 至 1 莫耳當量。

上述反應可利用鹼及配體進行。

鹼之實例包括金屬烷醇鹽例如苯氧化鉀、第三丁醇鈉等；無機鹽類例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銻、磷酸鉀等，等。

鹼之用量，相對於化合物(XIII)為約 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為約 1 至 3 個莫耳當量。

配體之實例包含有機磷化合物例如三苯基磷、三-第三-丁基磷、三環己基磷、BINAP(2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-二萘基)等；有機胺化合物例如 N,N'-二甲基-環己基-1,2-二胺、2,2'-聯吡啶等，等。

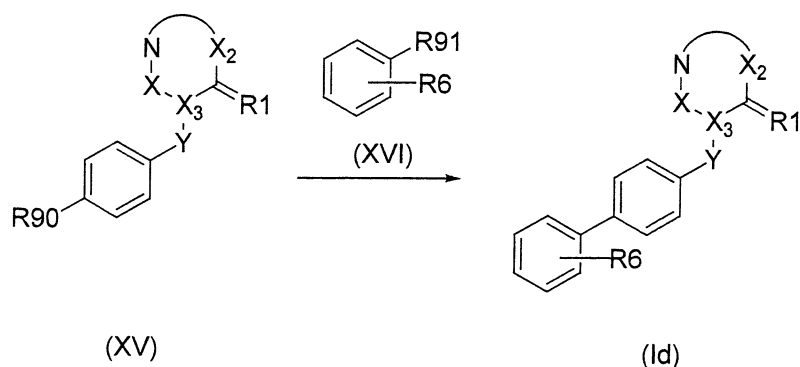
配體之用量，相對於化合物(XIII)為約 0.000001 至 5 莫耳當量，較佳為約 0.0001 至 1 莫耳當量。

當對於氧氣不安定之金屬催化劑用於上述反應時，該反應係較佳於惰性氣體(如氫、氮等)氛圍下進行。

反應溫度一般為約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約  $-10^{\circ}\text{C}$  至約  $120^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約 0.5 至約 20 小時。

## 反應 (i)



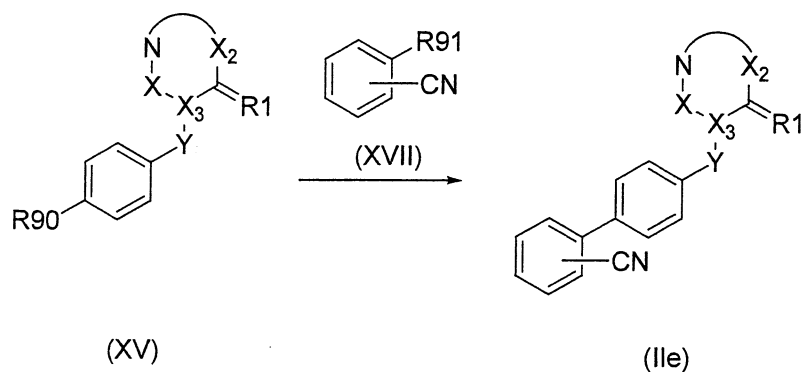
式中，X、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、Y、R1、R6、R90 及 R91 係如上述定義。

在上述反應 (i)、化合物 (XV) 係與化合物 (XVI) 反應以得化合物 (Id)。

上述反應 (i) 可利用如反應 (h) 所示之類似方法而進行。

用於上述反應 (i) 之起始化合物 (XV) 可利用本身已知的方法製備，例如，描述於 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37, p. 2371 (1994) 之方法或其類似方法，或如上述反應 (d) 至 (g) 所示之製備方法或其類似方法。

## 反應 (j)

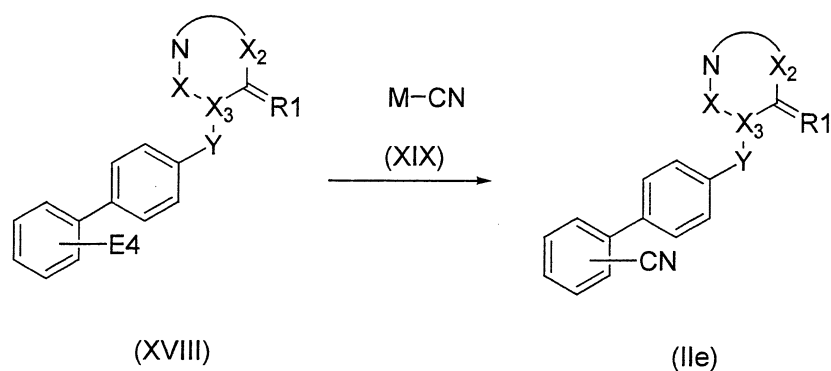


式中，X、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、Y、R1、R90 及 R91 係如上述定義。

在上述反應(j)，化合物(XV)係與化合物(XVII)反應而得化合物(IIe)。

上述反應(j)可利用反應(h)所示方法之類似方法進行。

反應(k)



式中，X、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub>、Y及R1係如上述定義，E4為脫離基(如鹵素原子例如氯、溴、碘等，等；經取代之磺酸酯例如三氟甲基磺酸酯等，等)，且M係為金屬(如鉀、鈉、鋰、鎂、銅、汞、鋅、鈹、硼、錫、矽等)。

在上述反應(k)，化合物(XVIII)係與化合物(XIX)反應而得化合物(IIe)。化合物(XIX)之用量，相對於化合物(XVIII)較佳為約1至約5莫耳當量。

在上述反應(k)，自化合物(XVIII)獲得化合物(IIe)之反應係於對該反應無不利影響之溶劑中進行。

該等溶劑之較佳實例包含醇類(如甲醇、乙醇、乙二醇等)、醚類(如乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等)、醯胺類(如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷等)、芳族烴類(如甲苯、二甲苯等)等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

此外，水可與上述溶劑以適當比例混合。

在上述反應(k)，自化合物(XVIII)獲得化合物(IIe)之反應亦可於金屬催化劑存在下利用本身已知的方法促進，例如，描述於 *Tetrahedron Letters*, vol. 40, p. 8193(1999)之方法等或其類似方法。

金屬催化劑之實例包含鈮化合物(如乙酸鈮、氯化鈮、肆(三苯基膦)鈮、二氯雙(三苯基膦)鈮、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮等)、銅化合物(如銅粉、氯化亞銅、碘化亞銅、乙酸亞銅等)、鎳化合物(如肆(三苯基膦)鎳等)、銻化合物(如參(三苯基膦)銻氯化物等)、鉑化合物等。

所使用之金屬催化劑之量為，相對於化合物(XVIII)約 0.000001 至 5 莫耳當量，較佳為 0.0001 至 1 莫耳當量。

上述反應可利用配體而進行。配體之實例包含有機磷化合物例如三苯基膦、三-第三-丁基膦、三環己基膦、BINAP(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-二萘基)等；有機胺化合物例如 N,N'-二甲基-環己基-1,2-二胺、2,2'-聯吡啶等等。

配體之用量為，相對於化合物(XVIII)約 0.000001 至 5 莫耳當量，較佳為約 0.00001 至 1 莫耳當量。

當使用對於氧氣不安定之金屬催化劑時，該反應較佳為於惰性氣體(如氫、氮等)氛圍下進行。

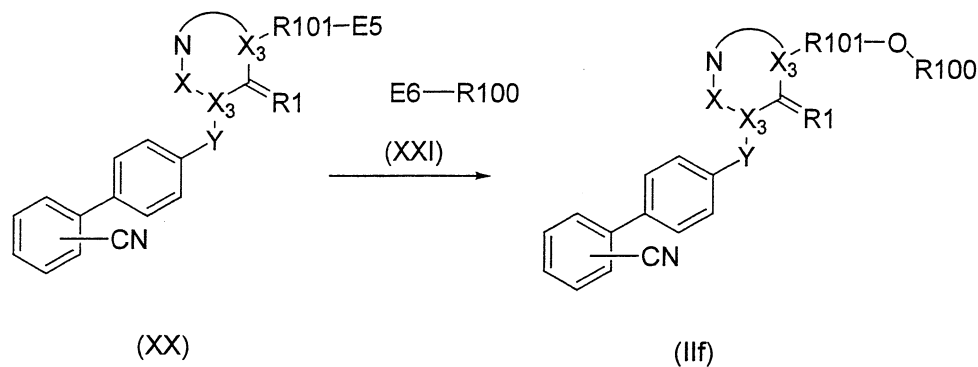
反應溫度一般為約 -50°C 至約 300°C，較佳為約 -10°C 至約 150°C。

反應時間一般為約 0.5 至約 20 小時。

用於上述反應(k)之起始化合物(XVIII)可利用本身已

知的方法製備，例如，描述於 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37, p. 2371(1994)之方法或其類似方法，或如反應(d)至(g)所示之製備方法或其類似方法。

反應(1)



式中，X、X<sub>3</sub>、Y及R1係如上述定義，R101為C6-C14芳基或芳族雜環基，且R100為C1-C6烷基或C3-C10環烷基(該等基團可視需要分別經1至3個選自鹵素、羥基等之取代基所取代)。E5與E6兩者皆為脫離基(如鹵素原子例如氯、溴、碘等；經取代之磺酸酯例如甲烷磺酸酯、對甲苯基磺酸酯等)、及/或羥基。

在上述反應(1)，化合物(XX)與化合物(XXI)反應而得化合物(IIIf)。

為獲得化合物(IIIf)之反應，係於有機溶劑中，利用每1莫耳化合物(XX)約1至10莫耳化合物(XXI)進行，該有機溶劑係對該反應無不利影響者。

用於上述反應(1)之起始化合物(XX)可利用本身已知的方法製備，例如，描述於 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37, p. 2371(1994)之方法或其類似方法，或上述反應(d)

至(g)所示之製備方法或其類似方法。

在述反應(1)，當 E5 為脫離基(如鹵素原子例如氯、溴、碘等；經取代之磺酸酯例如三氟甲基磺酸酯等等)，且 E6 為羥基，可於金屬催化劑存在下利用本身已知的方法促進該反應，例如，描述於 Journal of the American Chemical Society, vol. 127, p. 8146(2005)之方法等或其類似方法。

金屬催化劑之實例包含鈮化合物(如乙酸鈮、氯化鈮、肆(三苯基膦)鈮、二氯雙(三苯基膦)鈮、[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮等)、銅化合物(如銅粉、氯化銅(I)、碘化亞銅、乙酸亞銅等)、鎳化合物(如肆(三苯基膦)鎳等)、銻化合物(如參(三苯基膦)銻氯化物等)、鉑化合物等。

所使用之金屬催化劑之量為，相對於化合物(XX)約 0.000001 至 5 莫耳當量，較佳為 0.0001 至 1 莫耳當量。

上述反應可藉由鹼及配體進行。

鹼之實例包括金屬烷醇鹽例如苯氧化鉀、第三丁醇鈉等；無機鹽類例如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹、磷酸鉀等，等。

鹼之用量相對於化合物(XX)為約 0.1 至 10 莫耳當量，較佳為約 1 至 3 莫耳當量。

配體之實例包含有機磷化合物例如三苯基膦、三-第三-丁基膦、三環己基膦、BINAP(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-二萘基)等；有機胺化合物例如 N,N'-二甲基-環己基-1,2-二胺、2,2'-聯吡啶等，等。

配體之用量，相對於化合物(XX)為約 0.000001 至 5

莫耳當量，較佳為約 0.00001 至 1 莫耳當量。

對於該反應無不利影響之溶劑之實例包含醇類例如甲醇、乙醇、乙二醇等；醚類例如乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷等；鹵化烴類例如氯仿、二氯甲烷等；芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醯胺類例如 N,N-二甲基甲醯胺等；亞砷類例如二甲基亞砷等，等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。此外，水可與上述溶劑以適當比例混合。

當對於氧氣不安定之金屬催化劑用於上述反應時，該反應較佳於惰性氣體(如氫、氮等)氛圍下進行。

反應溫度一般為約  $-50^{\circ}\text{C}$  至約  $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約  $-10^{\circ}\text{C}$  至約  $120^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約 0.5 至約 20 小時。

在上述反應(1)，當 E5 與 E6 皆為羥基，該反應係利用本身已知的方法進行，例如，描述於 *Organic Reactions*, vol.42, p. 335(1992)之方法等或其類似方法。此反應係於有機磷化合物及偶氮試劑存在下進行。

有機磷化合物之實例包括三苯基磷、三(正丁基)磷等。

偶氮試劑之實例包括偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶等。

有機磷化合物及偶氮試劑之用量相對於化合物(XX)分別較佳為約 1 至約 5 莫耳當量。

對於該反應無不利影響之溶劑之實例包含醚類例如乙醚、四氫呋喃、1,4-二噁烷等；鹵化烴類例如氯仿、二氯

甲烷等；芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺等；亞砒類例如二甲基亞砒等等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

反應溫度一般為約 $-50^{\circ}\text{C}$ 至約 $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約 $-10^{\circ}\text{C}$ 至約 $100^{\circ}\text{C}$ 。

反應時間一般為約0.5至約20小時。

在上述反應(1)，當E5為羥基且E6為脫離基(如鹵素原子例如氯、溴、碘等；經取代之磺酸酯例如三氟甲基磺酸酯等等)，此反應係依據習知方法，在鹼存在下，於對該反應無不利影響之溶劑中進行。

鹼之實例包括鹼金屬鹽類例如氫氧化鉀、氫氧化鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀等；胺類例如吡啶、三乙基胺、N,N-二甲基苯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯等；金屬氫化物例如氫化鉀、氫化鈉等；鹼金屬烷醇鹽例如甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀等等。

鹼之用量相對於化合物(XX)較佳為約1至約5莫耳當量。

對於該反應無不利影響之溶劑實例包含芳族烴類例如苯、甲苯、二甲苯等；腈類例如乙腈、丙腈等；醚類例如四氫呋喃、1,4-二噁烷、乙醚等；酮類例如丙酮、2-丁酮等；鹵化烴類例如氯仿、二氯甲烷等；醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺等；亞砒類例如二甲基亞砒等，等。可使用適當比例之上述兩種或更多種該等溶劑之混合物。

反應溫度一般為約 $-50^{\circ}\text{C}$ 至約 $150^{\circ}\text{C}$ ，較佳為約 $-10^{\circ}\text{C}$

至約 100°C。

反應時間一般為約 0.5 至約 20 小時。

用於上述反應(1)之起始化合物(XX)可利用本身已知的方法製備，例如，描述於 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol.37, p.2371(1994)之方法或其類似方法，或上述反應(d)至(g)及(j)至(k)所示之製備方法或其類似方法。

在上述各反應中，當起始化合物具有羥基、胺基、羧基或羰基作為取代基時，通常用於胜肽化學之保護基等可被導入該等基團。在反應後視需要移除該保護基，可得標的化合物。

羥基之保護基之實例包含 C1-C6 烷基(如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三-丁基)、苯基、三苯甲基、C7-C10 芳烷基(如苯甲基)、甲醯基、C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基、丙醯基)、苯甲醯基、C7-C10 芳烷基-羰基(如苯甲基羰基)、2-四氫吡喃基、2-四氫呋喃基、矽烷基(如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三-丁基二甲基矽烷基、第三-丁基二乙基矽烷基)、C2-C6 烯基(如 1-烯丙基)等。該等基團可視需要經 1 至 3 個選自鹵素原子(如氟、氯、溴、碘)、C1-C6 烷基(如甲基、乙基、丙基)、C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基)、硝基等之取代基所取代。

胺基-保護基之實例包括甲醯基、C1-C6 烷基-羰基(如乙醯基、丙醯基)、C1-C6 烷氧基-羰基(如甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三-丁氧基羰基)、苯甲醯基、C7-C10 芳烷基-羰基(如苯甲基羰基)、C7-C14 芳烷基氧基-羰基(如苯甲基

氧基羰基、9-芴基甲氧基羰基)、三苯甲基、酞醯基、N,N-二甲胺基伸甲基、矽烷基(如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三-丁基二甲基矽烷基、第三-丁基二乙基矽烷基)、C2-C6 烯基(如 1-烯丙基)等。該等基團為可視需要經 1 至 3 個選自鹵素原子(如氟、氯、溴、碘)、C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基)、硝基等之取代基所取代。

羧基保護基之實例包括 C1-C6 烷基(如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三-丁基)、C7-C10 芳烷基(如苯甲基)、苯基、三苯甲基、矽烷基(如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、二甲基苯基矽烷基、第三-丁基二甲基矽烷基、第三-丁基二乙基矽烷基、第三-丁基二苯基矽烷基)、C2-C6 烯基(如 1-烯丙基)等。該等基團為可視需要經 1 至 3 個選自鹵素原子(如氟、氯、溴、碘)、C1-C6 烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基)、硝基等之取代基所取代。

羰基之保護基的實例包括環狀縮醛(如 1,3-二噁烷)、非環狀縮醛(如二-C1-C6 烷基縮醛)等。

該等保護基可依本身已知的方法移除，例如，描述於 *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons(1980)之方法等。例如，可使用利用酸、鹼、紫外線、肼、苯基肼、N-甲基二硫代胺基甲酸鈉、氟化四丁基銨、乙酸鈣、三烷基矽烷基鹵化物(如三甲基矽烷基碘化物、三甲基矽烷基溴化物等)等之方法、還原方法等。

當化合物(I)包含光學異構物、立體異構物、結構異構

物(regioisomer)或旋轉異構物時，該等異構物亦涵蓋於化合物(I)中，並可依本身已知的的合成及分離方法獲得單一產物。例如，當化合物(I)具有光學異構物，自此化合物解析出的光學異構物亦涵蓋於化合物(I)中。

該光學異構物可利用本身已知的方法製備。特別是，使用具光學活性的合成中間產物，或將消旋物終產物依據習知方法進行光學解析而得光學異構物。

光學解析的方法可為本身已知的方法，例如分段再結晶化法、手性管柱法、非對映異構體法(diastereomer method)等。

#### 1) 分段再結晶化法

在該方法中，形成消旋物之鹽類與光學活性化合物(如(+)-苯乙醇酸、(-)-苯乙醇酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙基胺、(-)-1-苯乙基胺、(+)-辛可寧(cinchonine)、(-)-辛可寧汀(cinchonidine)、馬錢子鹼(brucine)等)，並利用分段再結晶化法分離，且若需要，可進一步藉由中和步驟獲得游離的光學異構物。

#### 2) 手性管柱法

在該方法中，將消旋物或其鹽類注入用於分離光學異構物之管柱(手性管柱)以進行分離。在液態色層分析之例中，例如，光學異構物之混合物係注入手性管柱例如 ENANTIO-OVM(由 Tosoh Corporation 製造)、CHIRAL series(由 Daicel Chemical Industries, Ltd.製造)等，並以水、各種緩衝溶液(磷酸緩衝溶液等)及有機溶劑(乙醇、甲

醇、異丙醇、乙腈、三氟乙酸、二乙基胺等)單獨或以該等之混合物展開以分離該光學異構物。

### 3) 非對映異構體法

在該方法中，將消旋混合物與光學活性試劑進行化學反應以製備非對映異構體混合物，該非對映異構體混合物係利用典型分離方法(分段再結晶化法、色層分析法，等)等製備成單一物質，並進行化學處理(例如水解等)以分離光學活性試劑部分，因此獲得光學異構物。例如，當化合物(I)於分子中包含羥基或一級胺基或二級胺基時，該化合物與光學活性有機酸(MTPA [ $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -(三氟甲基)苯基乙酸]、(-)-甲氧基乙酸等)等進行縮合反應而分別獲得酯形式或醯胺形式之非對映異構體。當化合物(I)具有羧酸基時，該化合物及光學活性胺或醇類試劑進行縮合反應而分別獲得醯胺形式或酯形式之非對映異構體。該分離的非對映異構體藉由酸水解作用或鹼水解作用而轉化成原始化合物之光學異構物。

### 實施例

本發明可藉由下列實驗例、參考例、實施例及配方例詳細說明，但該等並非用以設限。

在下列參考例及實施例中，室溫意指  $1^{\circ}\text{C}$  至  $30^{\circ}\text{C}$ 。

針對NMR圖譜，化學轉移(chemical shift)以  $\delta$  表示，耦合常數(coupling constant)以Hz表示。括弧內關於混合溶劑之數值係為各溶劑之體積混合比例。又，溶液之“%”表示100 ml溶液中所含之克數。用於本說明書之縮寫具有如

下述之意義。

s：單峰

d：雙峰

t：三峰

q：四峰

dd：雙雙峰

dt：雙三峰

m：多峰

br：寬闊峰

J：耦合常數

$\text{CDCl}_3$ ：氘代氯仿

$\text{DMSO-d}_6$ ：二甲基亞砜- $\text{d}_6$

$^1\text{H NMR}$ ：質子核磁共振

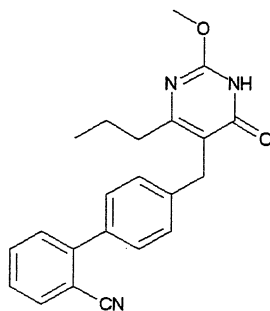
TBS：第三-丁基(二甲基)矽烷基

TBDMS：第三-丁基(二甲基)矽烷基

TIPS：三異丙基矽烷基

實施例 1

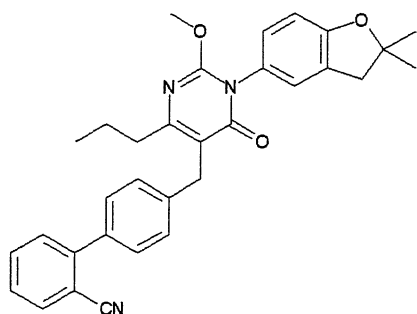
3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲氧基  
-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]  
甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮



1a) 4'-[(2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將亞胺基胺基甲酸甲酯硫酸鹽(10g)，28%甲醇鈉(26 mL)及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯(15.8g)之甲醇(100 mL)溶液，於室溫下攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及乙酸。過濾收集沈澱之固體，以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物(2.62g,16%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t, J=7.2), 1.46-1.64(2H, m), 2.46(2H, t, J=7.2), 3.82(2H, s), 3.86(3H, s), 7.32(2H, d, J=8.4), 7.47(2H, d, J=8.4), 7.52-7.63(2H, m), 7.72-7.82(1H, m), 7.92(1H, d, J= 6.6), 12.21(1H, br)

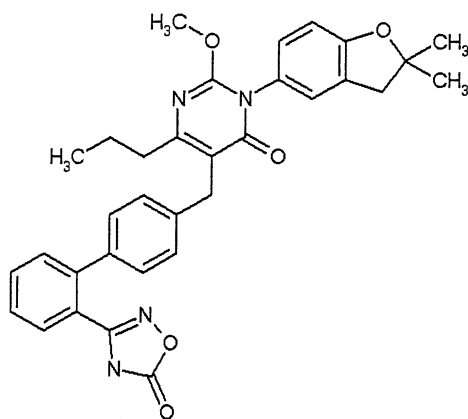


1b) 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

在 4'-[(2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.6g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(2.78g)、三乙胺(5.0 mL)、吡啶(2.9 mL)及 4A 分子篩(5.2g)之二氯甲烷(50 mL)懸浮液中加入乙酸銅(II)(2.6g)，並將混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，不溶物以矽藻土過濾，濾液加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶

(1.85g, 51%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.92(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.44(6H, s), 1.55-1.70(2H, m), 2.54(2H, t,  $J=7.2$ ), 3.04(2H, s), 3.82(3H, s), 3.83(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=8.4$ ), 6.99(1H, d,  $J=8.4$ ), 7.09(1H, s), 7.37(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.48(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.52-7.62(2H, m), 7.73-7.81(1H, m), 7.93(1H, d,  $J=7.8$ )



1c) 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

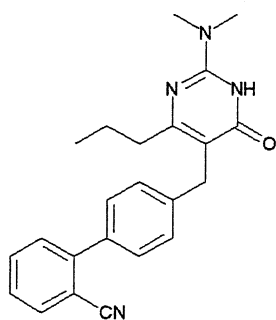
將氯化銦銨(4.33g)、碳酸氫鈉(6.16g)及二甲基亞碲(20 mL)之混合物在  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.85g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 5 小時。將該混合物冷卻至室溫，將水加入該反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，並將溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添

加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.74g, 66%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.2), 1.44(6H, s), 1.50-1.67(2H, m), 2.50-2.60(2H, m), 3.04(2H, s), 3.81(3H, s), 3.83(2H, s), 6.75(1H, d, J=8.4), 6.97(1H, d, J=8.4), 7.08(1H, s), 7.17-7.32(4H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.61-7.73(2H, m), 12.37(1H, s)

## 實施例 2

2-(二甲胺基)-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

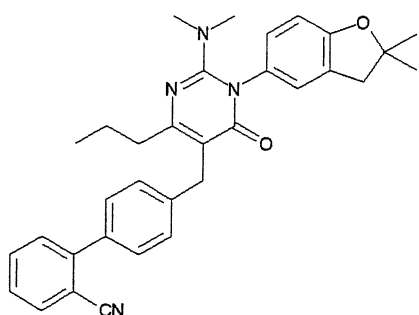


2a) 4'-{[2-(二甲胺基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯(6.41g)及 N,N-二甲基胍硫酸鹽(5.0g)之乙醇(100 mL)溶液中加入 20%乙醇鈉-乙醇溶液(11 mL)，並將混合物回流加

熱 24 小時。將反應混合物冷卻至室溫，於減壓下蒸發溶劑。殘留物以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物之淡黃色物體(2.06g, 30%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t, J=7.5), 1.42-1.63(2H, m), 2.37(2H, t, J=7.5), 3.02(6H, s), 3.78(2H, s), 7.31(2H, d, J=7.8), 7.46(2H, d, J=7.8), 7.50-7.63(2H, m), 7.70-7.82(1H, m), 7.92(1H, d, J=8.1), 10.94(1H, br)

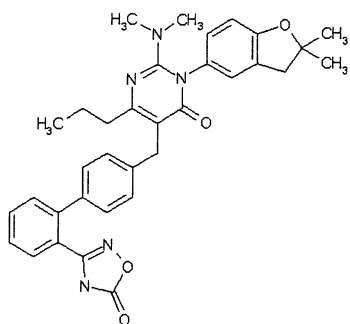


2b) 4'-{[2-(二甲胺基)-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-{[2-(二甲胺基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.1g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(2.1g)、三乙胺(3.8 mL)、吡啶(2.2 mL)及 4A 分子篩(4g)之二氯甲烷(50 mL)懸浮液中加入乙酸銅(II)(2g)，並將混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，不溶物以矽藻土過濾，並將濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.31g, 11%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(3H, t, J=7.2), 1.47(6H, s), 1.52-1.62(2H, m), 2.17(2H, s), 2.61(2H, t, J=7.2),

2.99(6H, s), 4.04(2H, s), 6.65(1H, d, J=9.3), 6.78-6.87(2H, m), 7.30-7.52(6H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.74(1H, d, J=7.5)



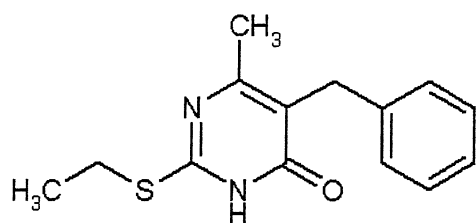
2c) 2-(二甲氨基)-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.71g)、碳酸氫鈉(1.01g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-(二甲氨基)-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.31g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，將水加入該反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯，以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，N,N'-羰基二咪唑(0.13g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.12 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.1g, 33%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.40(6H, s), 1.49-1.65(2H, m), 2.50-2.58(2H, m), 2.91(6H, s), 2.99(2H, s), 3.98(2H, s), 6.66(1H, d,  $J=8.7$ ), 6.81(1H, d,  $J=8.7$ ), 6.90(1H, s), 7.25(4H, s), 7.47-7.59(2H, m), 7.61-7.72(2H, m), 12.36(1H, br)

### 實施例 3

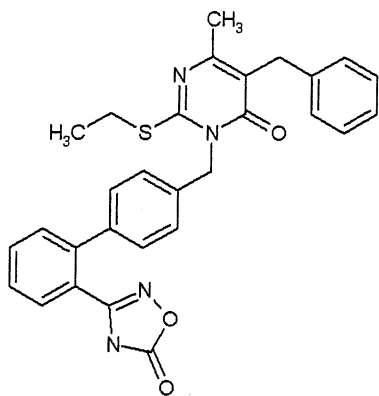
5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



3a) 5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮

於 5-苯甲基-6-甲基-2-硫酮基-2,3 二氫嘧啶-4(1H)-酮 (0.2g) 及碳酸鉀 (0.24g) 之  $N,N$ -二甲基甲醯胺 (4 mL) 溶液中加入碘乙烷 (0.035 mL), 並將混合物攪拌 4 小時。濾除不溶物, 濾液以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鈉乾燥。減壓下揮發溶劑而獲得標題化合物之淡黃色固體 (0.22g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.28(3H, t,  $J=7.5$ ), 2.18(3H, s), 3.08(2H, q,  $J=7.5$ ), 3.74(2H, s), 7.02-7.34(5H, m)



3b) 5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

於 5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基嘓啶-4(3H)-酮(0.22g) 及 3-[4'-(溴甲基)聯苯-2-基]-5-(三氯甲基)-1,2,4-噁二唑 (0.44g)之 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中加入碳酸鈉 (0.36g)，並將混合物攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃-乙醇(1:1, 4 mL)，添加 1M 氫氧化鈉(2 mL)並將混合物攪拌 30 分鐘。反應混合物以 1 M 鹽酸微酸化並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.025g, 6%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.35(3H, t,  $J=7.5$ ), 2.27(3H, s), 3.17(2H, q,  $J=7.5$ ), 3.76(2H, s), 5.20(2H, s), 7.07-7.30(9H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.52-7.62(1H, m), 7.66(1H, d,  $J=7.5$ )

將以上所得之 5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基

-3- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基] 甲基} 嘧啶-4(3H)-酮 以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基-3- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基] 甲基} 嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基-3- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基] 甲基} 嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

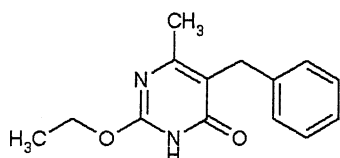
5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基-3- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基] 甲基} 嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基-3- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基] 甲基} 嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

5-苯甲基-2-(乙基硫基)-6-甲基-3- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基] 甲基} 嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

#### 實施例 4

5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基] 甲基} 嘧啶-4(3H)-酮

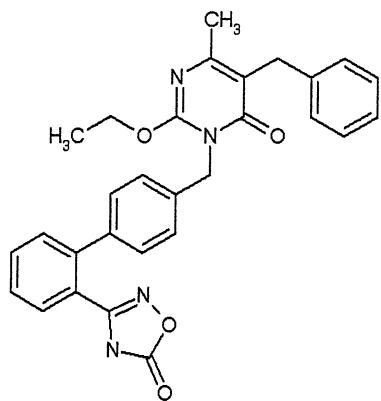


4a) 5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮

在亞胺基胺基甲酸乙酯四氟硼酸鹽(2.4g)及 2-苯甲基-3-側氧基丁酸乙酯(1g)之甲醇(20 mL)溶液中加入甲醇鈉

(28% 甲醇溶液, 5.25 mL), 並將該混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮, 殘留物溶於水。該溶液係以乙酸微酸化, 並以乙酸乙酯萃取、以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。該殘留物自二異丙基醚結晶而獲得標題化合物(0.27g, 24%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 1.28(3H, t,  $J=7.2$ ), 2.12(3H, s), 3.70(2H, s), 4.31(2H, q,  $J=7.2$ ), 7.03-7.33(5H, m), 12.17(1H, br)



4b) 5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

於 5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.27g)及 3-[4'-(溴甲基)聯苯-2-基]-5-(三氯甲基)-1,2,4-噁二唑(0.58g)之  $\text{N,N}$ -二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中加入碳酸鈉(0.44g), 混合物攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃-乙醇(1:1, 4 mL), 添加 1 M 氫氧化鈉(2 mL)並將混合物攪拌 30 分鐘。反應混合物以 1 M 鹽酸微酸化並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和

鹽水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.11g, 20%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.38(3H, t,  $J=7.2$ ), 2.20(3H, s), 3.78(2H, s), 4.43(2H, q,  $J=7.2$ ), 5.14(2H, s), 7.10-7.30(7H, m), 7.34-7.51(4H, m), 7.55-7.64(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=7.8$ )

將以上所獲得之 5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]\text{甲基}\}$ 嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]\text{甲基}\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]\text{甲基}\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

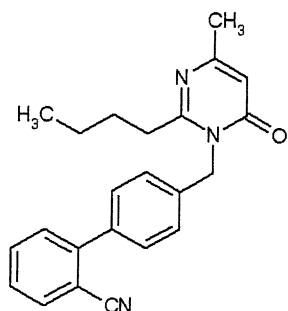
5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]\text{甲基}\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]\text{甲基}\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]\text{甲基}\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 5

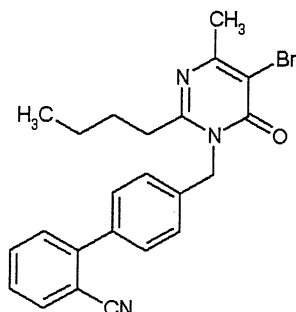
2-丁基-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



5a) 4'-[(2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 2-丁基-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮(3.38g)及 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(6.64g)之乙腈(50 mL)溶液中加入碳酸鈉(8.61g)，並將混合物於 50°C 攪拌 12 小時。濾除不溶物，並將濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(2.09g, 29%)之無色黏性物質。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ) , 1.30-1.46(2H, m) , 1.61-1.74(2H, m) , 2.29(3H, s) , 2.68(2H, t,  $J=6.6$ ) , 5.36(2H, s) , 6.29(1H, s) , 7.23-7.32(2H, m) , 7.40-7.57(4H, m) , 7.59-7.69(1H, m) , 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )

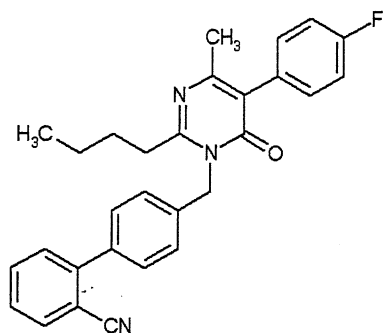


5b) 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 4'-[(2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]

聯苯-2-甲腈 (1.8g) 之乙酸 (40 mL) 溶液中加入溴 (0.77 mL)，並將混合物於 70°C 攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫。該混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (1.96g, 88%) 之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (3H, t,  $J=7.5$ ), 1.30-1.47 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.69 (2H, t,  $J=7.5$ ), 5.39 (2H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.1$ ), 7.40-7.58 (4H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.76 (1H, d,  $J=6.9$ )

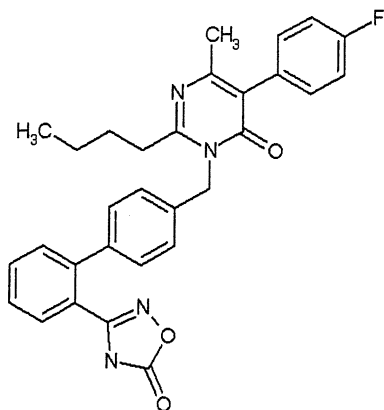


5c) 4'-[2-丁基-5-(4-氟苯基)-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.0g) 及 4-氟苯基硼酸 (0.48g) 之 1,4-二噁烷 (20 mL) 溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液 (4 mL) 及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣 (0.1g)，並將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得

標題化合物(1.0g, 97%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.34-1.52(2H, m), 1.66-1.81(2H, m), 2.22(3H, s), 2.75(2H, t,  $J=7.8$ ), 5.38(2H, s), 7.09-7.17(2H, m), 7.28-7.38(4H, m), 7.40-7.58(4H, m), 7.59-7.69(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )



5d) 2-丁基-5-(4-氟苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

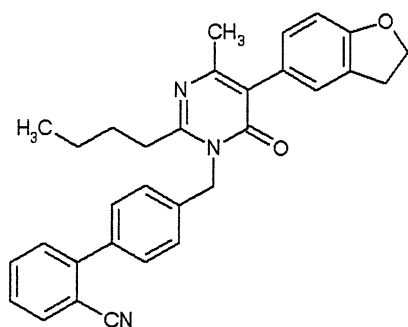
將氯化銦銨(2.62g)、碳酸氫鈉(3.72g)及二甲基亞砜(10 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-5-(4-氟苯基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，將水加入該反應混合物，並過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。該溶液以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥，將溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.54g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.50 mL)，所得混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。

於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化，而獲得標題化合物之無色結晶(0.81g, 72%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.21-1.38(2H, m), 1.50-1.66(2H, m), 2.11(3H, s), 2.69(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.36(2H, s), 7.18-7.42(8H, m), 7.47-7.62(2H, m), 7.62-7.74(2H, m), 12.41(1H, s)

### 實施例 6

2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-甲基-3-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

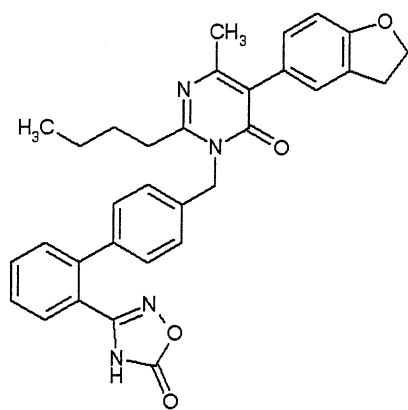


6a) 4'-{\[2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.96g)及 2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.54g)之 1,4-二嘔烷溶液中加入 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.09g), 並將混合物於氫氣霧圍中, 90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純

化，而獲得標題化合物(0.75g, 72%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.33-1.51(2H, m), 1.65-1.81(2H, m), 2.24(3H, s), 2.74(2H, t,  $J=7.8$ ), 3.24(2H, t,  $J=8.4$ ), 4.59(2H, t,  $J=8.4$ ), 5.38(2H, s), 6.83(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.05(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.19(1H, s), 7.34(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.40-7.57(4H, m), 7.59-7.69(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )



6b) 2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

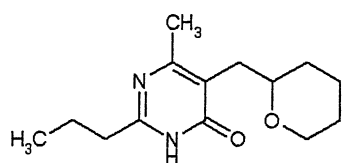
將氯化銦銨(1.86g)、碳酸氫鈉(2.65g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.75g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，將水加入該反應混合物，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液，並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)、 $N,N'$ -羰基二咪唑(0.38g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.35

mL)，將混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化，而獲得標題化合物之無色結晶(0.63g, 74%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.2), 1.21-1.38(2H, m), 1.51-1.65(2H, m), 2.12(3H, s), 2.68(2H, t, J=7.2), 3.20(2H, t, J=8.4), 4.55(2H, t, J=8.4), 5.35(2H, s), 6.78(1H, d, J=8.1), 7.00(1H, d, J=8.1), 7.16(1H, s), 7.25(2H, d, J=8.1), 7.32(2H, d, J=8.1), 7.48-7.61(2H, m), 7.64-7.74(2H, m), 12.41(1H, s)

#### 實施例 7

6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

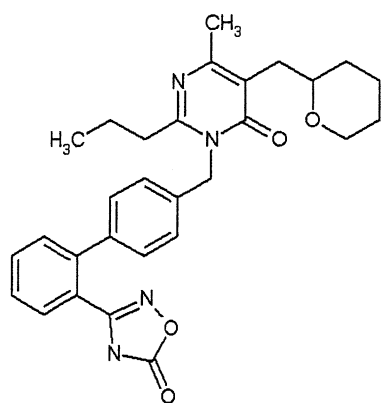


7a) 6-甲基-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

於 3-側氧基-2-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)丁酸乙酯(0.73g)及丁基脘鹽酸鹽(0.78g)之甲醇(50 mL)溶液中，添加甲醇鈉(25 mL, 28%甲醇溶液)，將混合物攪拌 12 小時。將反應混合物濃縮，殘留物溶於水及乙醚。將水層分離，以 1M 鹽酸微酸化，混合物以乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和

鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥而獲得標題化合物(0.46g, 57%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(3H, t,  $J=7.2$ ) , 1.08-1.80(8H, m) , 2.18(3H, s) , 2.41(2H, t,  $J=7.2$ ) , 2.48-2.50(2H, m) , 3.12-3.28(1H, m) , 3.33-3.47(1H, m) , 3.79(1H, d,  $J = 10.8$ ) , 12.15(1H, br)



7b) 6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

於 6-甲基-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮(0.46g)及 3-[4'-(溴甲基)聯苯-2-基]-5-(三氯甲基)-1,2,4-噁二唑(0.95g)之乙腈(20 mL)溶液中，添加碳酸鉀(0.51g)，並將混合物攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃-乙醇(1:1, 4 mL)，添加 1 M 氫氧化鈉(2 mL)並將混合物攪拌 30 分鐘。反應混合物以 1 M 鹽酸微酸化並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶

劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化，而獲得標題化合物(0.15g,17%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.15-1.32(1H, m), 1.32-1.49(3H, m), 1.49-1.64(3H, m), 1.75(1H, m), 2.25(3H, s), 2.54-2.66(4H, m), 3.16-3.29(1H, m), 3.37-3.51(1H, m), 3.81(1H, d,  $J=10.2$ ), 5.31(2H, s), 7.17(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.29(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.46-7.62(2H, m), 7.63-7.75(2H, m), 12.38(1H, br)

將以上所獲得之 6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-}4,5\text{-二氫-}1,2,4\text{-噁二唑-}3\text{-基})\text{聯苯-}4\text{-基}]$ 甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-}4,5\text{-二氫-}1,2,4\text{-噁二唑-}3\text{-基})\text{聯苯-}4\text{-基}]$ 甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-}4,5\text{-二氫-}1,2,4\text{-噁二唑-}3\text{-基})\text{聯苯-}4\text{-基}]$ 甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

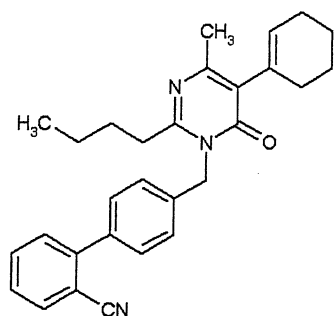
6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-}4,5\text{-二氫-}1,2,4\text{-噁二唑-}3\text{-基})\text{聯苯-}4\text{-基}]$ 甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-}4,5\text{-二氫-}1,2,4\text{-噁二唑-}3\text{-基})\text{聯苯-}4\text{-基}]$ 甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-甲基-3-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 8

2-丁基-5-環己-1-烯-1-基-6-甲基-3-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

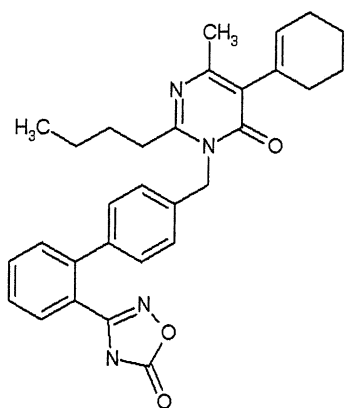


8a) 4'-[(2-丁基-5-環己-1-烯-1-基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.67g)及 2-環己-1-烯-1-基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(0.48g)之四氫吡喃(40 mL)溶液中加入 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.06g)，並將混合物於氫氣氛圍中，70°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.58g, 86%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.5$ ) , 1.31-1.46(2H, m) , 1.61-1.83(6H, m) , 2.11-2.24(4H, m) ,

2.28(3H, s), 2.67(2H, t, J=7.8), 5.33(2H, s), 5.63(1H, s),  
7.27-7.34(2H, m), 7.39-7.57(4H, m), 7.58-7.69(1H, m),  
7.75(1H, d, J=7.8)



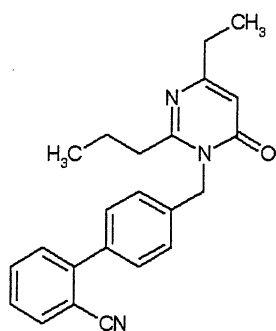
8b) 2-丁基-5-環己-1-烯-1-基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.78g)、碳酸氫鈉(1.11g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(2-丁基-5-環己-1-烯-1-基-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.58g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，將水加入該反應混合物，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液，並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.33g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化，而獲得標題化合物之無色結晶(0.33g, 49%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.18-1.35(2H, m), 1.47-1.73(6H, m), 2.11(4H, br), 2.18(3H, s), 2.62(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.29(2H, s), 5.53(1H, s), 7.20(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.30(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.47-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.41(1H, br)

### 實施例 9

6-乙基-5-(4-氟苯基)-3-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



9a) 4'-[(4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 6-乙基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(5.0g)及 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(9.0g)之乙腈(150 mL)溶液中加入碳酸鉀(8.32g), 並將混合物於 50°C 攪拌 12 小時。濾除不溶物, 濃縮濾液, 並將殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(4.95g, 46%)之無色黏性物質。

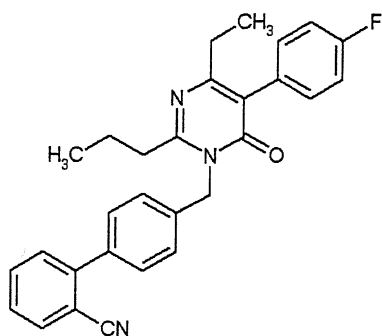
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.25(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.67-1.83(2H, m), 2.56(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.66(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.36(2H, br), 6.29(1H, s), 7.29(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.40-7.59(4H, m), 7.60-7.70(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )

9b) 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]

聯苯-2-甲腈

於 4'-[(4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(4.95g)及乙酸鈉(1.25g)之乙酸(100 mL)溶液中加入溴(0.78 mL)，並將混合物攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(4.3g, 71%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.26(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.70-1.83(2H, m), 2.68(2H, t,  $J=7.2$ ), 2.79(2H, q,  $J=7.2$ ), 5.39(2H, br), 7.32(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.42-7.55(4H, m), 7.62-7.67(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.5$ )

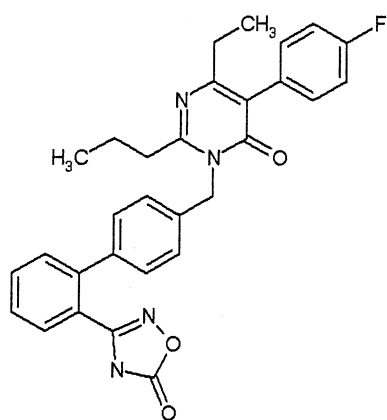


9c) 4'-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)及 4-氟苯基硼酸(0.48g)之 1,4-二噁烷(20 mL)溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.1g)，並將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸

氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.94g, 91%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.02(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.18(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.73-1.90(2H, m), 2.45(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.74(2H, t,  $J=7.2$ ), 5.37(2H, s), 7.04-7.16(2H, m), 7.24-7.39(4H, m), 7.40-7.57(4H, m), 7.60-7.69(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=8.1$ )



9d) 6-乙基-5-(4-氟苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

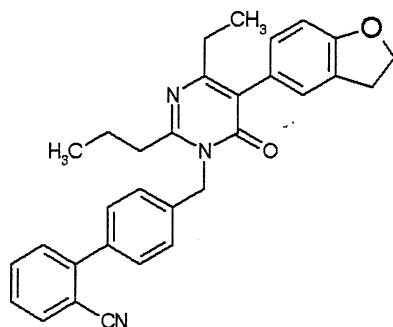
將氯化銦銨(2.46g)、碳酸氫鈉(3.5g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物在  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(4-氟苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.94g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，將水加入該反應混合物，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.51g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.47 mL)，混合物於室溫下攪

拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.77g, 72%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.10(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.57-1.75(2H, m), 2.34(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.69(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.35(2H, s), 7.18-7.40(8H, m), 7.48-7.62(2H, m), 7.62-7.76(2H, m), 12.40(1H, br)

### 實施例 10

5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

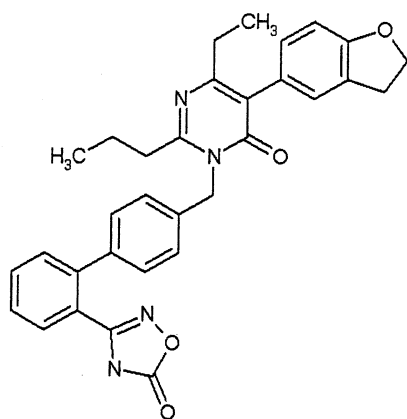


10a) 4'-{[5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)及 2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.56g)之 1,4-二噁烷(20 mL)溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.09g)，並將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M

鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.95g, 87%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.02(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.18(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.71-1.91(2H, m), 2.49(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.73(2H, t,  $J=8.1$ ), 3.24(2H, t,  $J=8.4$ ), 4.58(2H, t,  $J=8.4$ ), 5.37(2H, s), 6.83(1H, d,  $J=8.4$ ), 6.98-7.06(1H, m), 7.16(1H, br), 7.35(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.41-7.57(4H, m), 7.60-7.68(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=6.9$ )



10b) 5-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

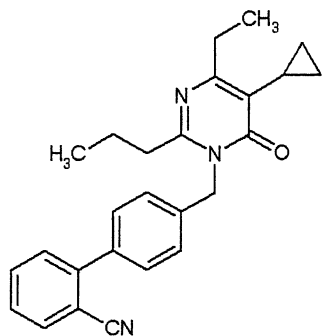
將氯化銦銨(2.36g)、碳酸氫鈉(3.36g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[5-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.95g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，將水加入反應混合物，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水

洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.49g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.46 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.69g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3H, t, J=7.5), 1.10(3H, t, J=7.5), 1.58-1.73(2H, m), 2.36(2H, q, J=7.5), 2.68(2H, t, J=7.5), 3.20(2H, t, J=8.1), 4.55(2H, t, J=8.1), 5.33(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.1), 6.98(1H, d, J=8.1), 7.12(1H, s), 7.21-7.35(4H, m), 7.46-7.61(2H, m), 7.62-7.76(2H, m), 12.40(1H, s)

### 實施例 11

5-環丙基-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

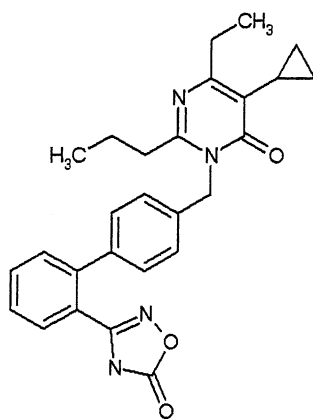


11a) 4'-[(5-環丙基-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、環丙基硼酸(0.26g)、磷酸鉀(1.7g)

及三環己基磷(0.064g)之甲苯-水(20:1, 21 mL)溶液中加入乙酸鈣(0.026g)，並將混合物於氫氣氛圍中，100°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液與飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.79g, 87%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77-0.86(2H, m), 0.89-1.04(5H, m), 1.26(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.50-1.60(1H, m), 1.65-1.82(2H, m), 2.64(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.79(2H, t,  $J=7.2$ ), 5.30(2H, s), 7.27-7.37(2H, m), 7.39-7.57(4H, m), 7.59-7.69(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )



11b) 5-環丙基-6-乙基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

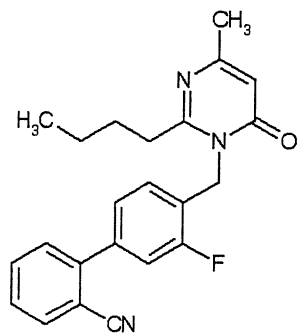
將氯化銦銨(2.35g)、碳酸氫鈉(3.34g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(5-環丙基-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.79g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。將混合物冷卻

至室溫，在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.38g, 42%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.77-0.91(7H, m), 1.18(3H, t, J=7.2), 1.51-1.66(3H, m), 2.55(2H, t, J=7.2), 2.69(2H, q, J=7.5), 5.26(2H, s), 7.17(2H, d, J=7.8), 7.29(2H, d, J=7.8), 7.49-7.60(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.39(1H, br)

### 實施例 12

2-丁基-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-氟苯基)-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮

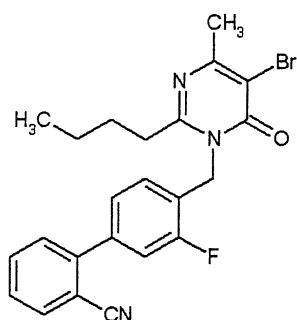


12a) 4'-[(2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈

於 2-丁基-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮(2.24g)及 4'-(溴甲基)-3'-氟聯苯-2-甲腈(4.3g)之乙腈(30 mL)溶液中添加碳

酸鉀(3.72g)，並將混合物於 50°C 攪拌 12 小時。濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色黏性物質(1.48g, 29%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.2$ ) , 1.31-1.47(2H, m) , 1.63-1.76(2H, m) , 2.29(3H, s) , 2.68(2H, t,  $J=7.2$ ) , 5.39(2H, s) , 6.29(1H, s) , 7.08-7.19(1H, m) , 7.24-7.35(2H, m) , 7.42-7.52(2H, m) , 7.60 -7.71(1H, m) , 7.77(1H, d,  $J=8.1$ )

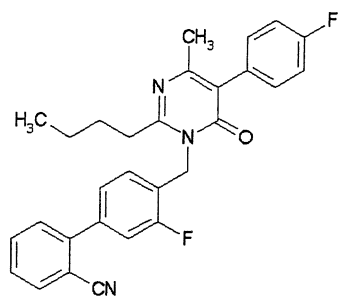


12b) 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈

於 4'-[(2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(1.48g)及乙酸鈉(0.36g)之乙酸溶液(20 mL)中加入溴(0.22 mL)，並將混合物攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.07g, 60%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(3H, t,  $J=7.2$ ) , 1.32-1.48(2H, m) , 1.63-1.76(2H, m) , 2.50(3H, s) , 2.69(2H, t,  $J=7.2$ ) , 5.42(2H, s) , 7.15-7.36(3H, m) , 7.48(2H, t,

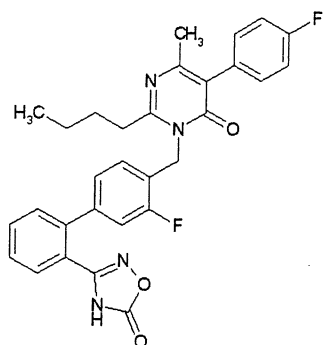
$J=7.5$ ), 7.60 -7.71(1H, m), 7.77(1H, d,  $J=8.1$ )



12c) 4'-{[2-丁基-5-(4-氟苯基)-4-甲基-6-側氧基嘍啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘍啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.5g)及 4-氟苯基硼酸(0.23g)之 1,4-二噁烷(10 mL)溶液中添加 2 M 碳酸鈉水溶液(2 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(0.05g), 並將混合物於氫氣氛圍中, 90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.51g, 98%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.37-1.51(2H, m), 1.67-1.81(2H, m), 2.23(3H, s), 2.74(2H, t,  $J=7.8$ ), 5.41(2H, s), 7.06-7.16(2H, m), 7.21-7.36(5H, m), 7.43-7.53(2H, m), 7.61-7.71(1H, m), 7.77(1H, d,  $J=6.9$ )



12d) 2-丁基-3-{{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-氟苯基)-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮

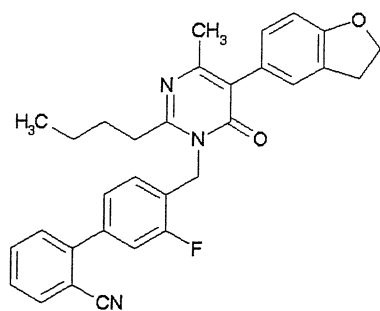
將氯化銦銨(1.02g)、碳酸氫鈉(1.45g)及二甲基亞砷(5 mL)於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{{[2-丁基-5-(4-氟苯基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.51g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.24 mL)，反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.41g, 73%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t, J=7.5), 1.24-1.41(2H, m), 1.52-1.70(2H, m), 2.13(3H, s), 2.71(2H, t, J=7.5), 5.36(2H, s), 6.96-7.14(2H, m), 7.18-7.29(3H, m), 7.30-7.39(2H, m), 7.50-7.64(2H, m), 7.65-7.75(2H,

m), 12.49(1H, br)

實施例 13

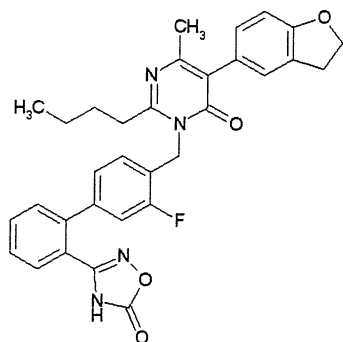
2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮



13a) 4'-{[2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.5g)及 2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.27g)之 1,4-二噁烷(10 mL)溶液中添加 2 M 碳酸鈉水溶液(2 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈣(0.05g), 並將混合物於氫氣氛圍中, 90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.43g, 79%)之無色固體。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94(3H, t, J=7.2), 1.35-1.51(2H, m), 1.66-1.82(2H, m), 2.25(3H, s), 2.73(2H, t, J=8.1), 3.25(2H, t, J=8.7), 4.59(2H, t, J=8.7), 5.41(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.1), 7.05(1H, d, J=8.4), 7.19(1H, s),

7.24-7.36(3H, m), 7.43-7.53(2H, m), 7.61-7.71(1H, m),  
7.77(1H, d, J=7.2)



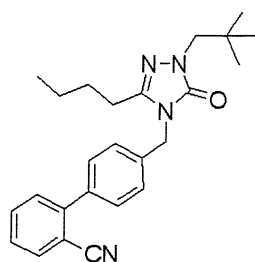
13b) 2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.02g)、碳酸氫鈉(1.45g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.43g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.21g)，接著加入 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.19 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.38g, 84%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.24-1.40(2H, m), 1.53-1.70(2H, m), 2.13(3H, s), 2.70(2H, t,  $J=7.5$ ), 3.19(2H, t,  $J=8.7$ ), 4.55(2H, t,  $J=8.7$ ), 5.34(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=8.4$ ), 6.94-7.17(4H, m), 7.19-7.29(1H, m), 7.50-7.64(2H, m), 7.65-7.75(2H, m), 12.49(1H, br)

## 實施例 14

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-  
酮

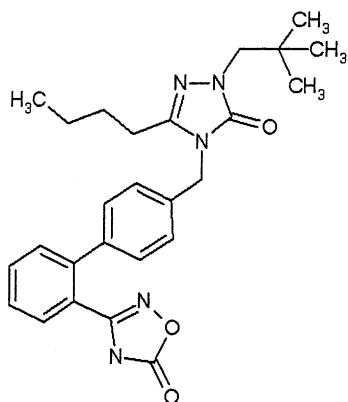


14a) 4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g), 氫化鈉(0.24g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘, 添加 1-碘-2,2-二甲基丙烷(2 mL), 並將混合物於 40°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.6g, 50%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.01(9H,

s), 1.35(2H, dq, J=7.5, 7.3), 1.52-1.65(2H, m), 2.39-2.46(2H, m), 3.61(2H, s), 4.90(2H, s), 7.35(2H, d, J=8.5), 7.42-7.57(4H, m), 7.65(1H, dt, J=7.7, 1.3), 7.77(1H, dd, J=7.6, 0.8)



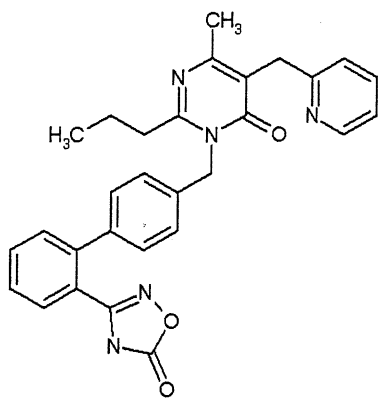
14b) 3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

將氯化銦銨(1.24g)、碳酸氫鈉(1.88g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.6g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.29g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物

以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶 (0.46g, 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80 (3H, t,  $J=7.3$ ), 0.93 (9H, s), 1.17-1.33 (2H, m), 1.37-1.54 (2H, m), 2.43 (2H, t,  $J=7.4$ ), 3.48 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.20-7.36 (4H, m), 7.47-7.61 (2H, m), 7.64-7.76 (2H, m), 12.40 (1H, s)

### 實施例 15



### 6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-(吡啶-2-基甲基)咪啉-4(3H)-酮

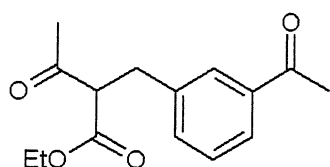
於 6-甲基-2-丙基-5-(吡啶-2-基甲基)咪啉-4(3H)-酮 (0.51g) 及 3-[4'-(溴甲基)聯苯-2-基]-5-(三氯甲基)-1,2,4-噁二唑 (1.0g) 之乙腈 (20 mL) 溶液中，添加碳酸鉀 (0.58g)，將混合物攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃-乙醇 (1:1, 4 mL)，添加 1 M 氫氧化鈉 (2 mL) 並將混合物攪拌 30 分鐘。反應混合物以 1 M 鹽酸微酸化並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠

管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.043g, 4%)之淡黃色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.52-1.67(2H, m), 2.27(3H, s), 2.62(2H, t,  $J=7.2$ ), 4.00(2H, s), 5.33(2H, s), 7.15-7.27(4H, m), 7.30(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.49-7.61(2H, m), 7.63-7.75(3H, s), 8.44(1H, d,  $J=3.6$ ), 12.41(1H, br)

### 實施例 16

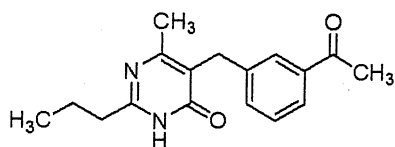
5-(3-乙醯基苯甲基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



16a) 2-(3-乙醯基苯甲基)-3-側氧基丁酸乙酯

將 3-乙醯基苯甲基溴(4g)及乙醯乙酸乙酯鈉鹽(3.42g)之四氫呋喃(50 mL)溶液攪拌 12 小時。濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(2.42g, 49%)之無色黏性油狀物。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21(3H, t,  $J=7.2$ ), 2.20(3H, s), 2.59(3H, s), 3.21(2H, d,  $J=7.2$ ), 3.80(1H, d,  $J=7.2$ ), 4.15(2H, q,  $J=7.2$ ), 7.31-7.47(2H, m), 7.74-7.86(2H, m)

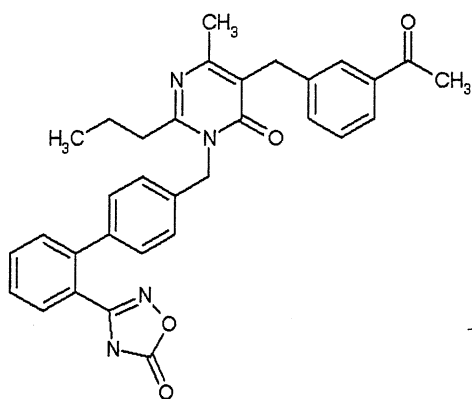


16b) 5-(3-乙醯基苯甲基)-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 2-(3-乙醯基苯甲基)-3-側氧基丁酸乙酯(2.39g)及丁

脘鹽酸鹽(1.68g)之甲醇(20 mL)溶液中加入 28% 甲醇鈉-甲醇溶液(5.27 mL)，混合物攪拌 12 小時。將混合物濃縮，殘留物溶於水及乙醚。將水層分離，並以 1 M 鹽酸微酸化。過濾收集沈澱物並於減壓下乾燥而獲得標題化合物(2.02g, 78%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.5$ ) , 1.55-1.74(2H, m) , 2.18(3H, s) , 2.45(2H, t,  $J=7.5$ ) , 2.54(3H, s) , 3.83(2H, s) , 7.33-7.52(2H, m) , 7.68-7.86(2H, m) , 12.31(1H, br)



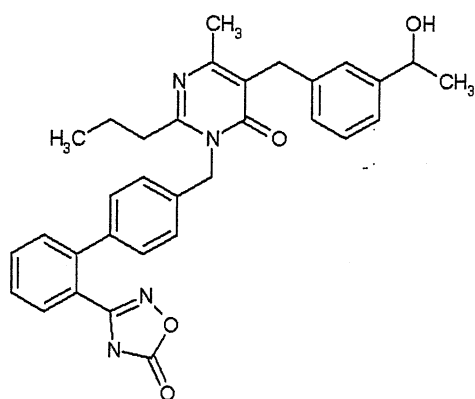
16c) 5-(3-乙醯基苯甲基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 5-(3-乙醯基苯甲基)-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(1g)及 3-[4'-(溴甲基)聯苯-2-基]-5-(三氯甲基)-1,2,4-嘔二唑(1.68g)之乙腈(30 mL)溶液中添加碳酸鉀(0.98g)，混合物攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃-乙醇(1 : 1, 8 mL)，添加 1 M 氫氧化

鈉(2 mL)，並將混合物攪拌 30 分鐘。反應混合物以 1M 鹽酸微酸化，並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.40g, 21%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.51-1.66(2H, m), 2.25(3H, s), 2.54(3H, s), 2.62(2H, t,  $J=7.2$ ), 3.93(2H, s), 5.36(2H, s), 7.20(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.31(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.39-7.61(4H, m), 7.63-7.74(2H, m), 7.75-7.83(2H, m), 12.40(1H, s)

#### 實施例 17



5-[3-(1-羥基乙基)苯甲基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

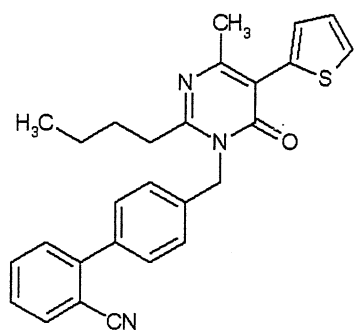
於 5-(3-乙醯基苯甲基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.20g)之四氫呋喃-甲醇(1:1, 4 mL)溶液中添加硼氫化鈉(0.014g)，並將混合物攪拌 30 分鐘。反應混合物

以乙酸乙酯稀釋，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.14g, 69%) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.27(3H, d,  $J=6.6$ ), 1.52-1.65(2H, m), 2.23(3H, s), 2.61(2H, t,  $J=7.2$ ), 3.85(2H, s), 4.58-4.71(1H, m), 5.10(1H, d,  $J=4.2$ ), 5.36(2H, s), 7.01-7.25(6H, m), 7.29(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.48-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.40(1H, s)

#### 實施例 18

2-丁基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(2-噻吩基)嘧啶-4(3H)-酮

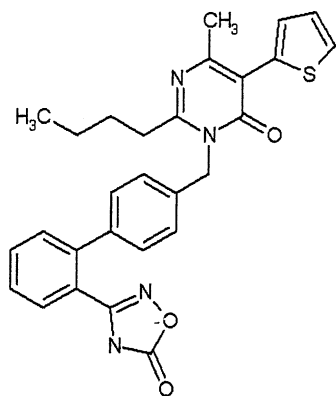


18a) 4'-{[2-丁基-4-甲基-6-側氧基-5-(2-噻吩基)嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.5g)、三丁基(2-噻吩基)錫 (0.64g) 及氯化鋰 (0.15g) 之  $N,N$ -二甲基甲醯胺 (10 mL) 溶液中添加二氯雙(三苯基膦)鈾 (0.04g)，並將混合物於氫氣氛圍中攪拌 12 小時。反應混合物冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋。添加 20% 氯化鉀水溶液，並將混合物攪拌 2 小時。以矽藻土濾除不

溶物。將濾液之有機層分離，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.38g, 75%)之無色黏性油狀物。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2$ ) , 1.33-1.49(2H, m) , 1.67-1.79(2H, m) , 2.45(3H, s) , 2.74(2H, t,  $J = 8.1$ ) , 5.41(2H, s) , 7.07-7.14(1H, m) , 7.16-7.22(1H, m) , 7.34(2H, d,  $J=8.1$ ) , 7.40-7.57(5H, m) , 7.60-7.59(1H, m) , 7.75(1H, d,  $J=7.5$ )



18b) 2-丁基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(2-噻吩基)咪啉-4(3H)-酮

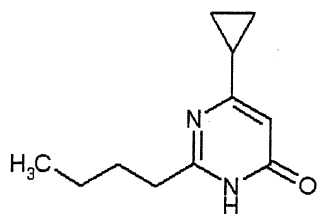
將氯化銦銨(0.54g)、碳酸氫鈉(0.76g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-4-甲基-6-側氧基-5-(2-噻吩基)咪啉-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.38g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫。在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋

喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.21g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.19 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.38g, 78%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.2), 1.22-1.38(2H, m), 1.51-1.66(2H, m), 2.38(3H, s), 2.71(2H, t, J=7.2), 5.38(2H, s), 7.09-7.16(1H, m), 7.20-7.28(3H, m), 7.31(2H, d, J=8.4), 7.48-7.74(5H, m), 12.42(1H, br)

#### 實施例 19

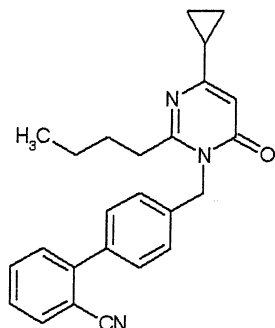
2-丁基-6-環丙基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮



#### 19a) 2-丁基-6-環丙基嘓啶-4(3H)-酮

於 3-環丙基-3-側氧基丙酸甲酯(2.39g)及戊基脒鹽酸鹽(1.68g)之甲醇(20 mL)溶液中添加 28% 甲醇鈉-甲醇溶液(5.27 mL)，將混合物攪拌 12 小時。將反應混合物濃縮，殘留物溶於水及乙醚。將水層分離，並以 1 M 鹽酸微酸化。過濾收集沈澱物，並於減壓下乾燥而獲得標題化合物(2.02g, 78%)之無色固體。

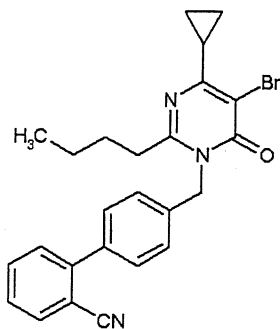
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-0.99(5H, m) ,  
1.01-1.10(2H, m) , 1.29-1.46(2H, m) , 1.61-1.85(3H, m) ,  
2.61(2H, t,  $J=7.5$ ) , 6.15(1H, s) , 12.89(1H, br)



19b) 4'-[(2-丁基-4-環丙基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 2-丁基-6-環丙基嘧啶-4(3H)-酮(6g)及 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(9.34g)之乙腈(180 mL)溶液中添加碳酸鉀(8.63g) , 並將混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 12 小時。濾除不溶物 , 濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(5.23g, 44%)之無色黏性物質。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(3H, t,  $J=7.2$ ) ,  
0.90-1.00(2H, m) , 1.03-1.12(2H, m) , 1.24-1.42(2H, m) ,  
1.57-1.70(2H, m) , 1.73-1.84(1H, m) , 2.62(2H, t,  $J=7.5$ ) ,  
5.33(2H, s) , 6.32(1H, s) , 7.28(2H, d,  $J=8.1$ ) , 7.40-7.56(4H, m) ,  
7.60-7.68(1H, m) , 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )

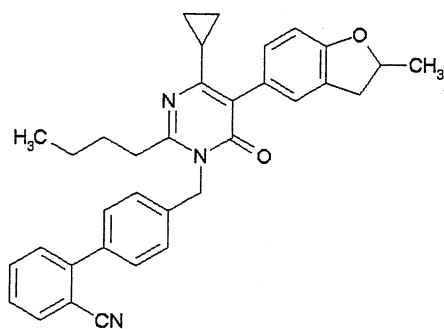


19c) 4'-[(5-溴-2-丁基-4-環丙基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)

甲基]聯苯-2-甲腈

於 4'-[(2-丁基-4-環丙基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (5.22g) 之乙酸 (60 mL) 溶液中加入溴 (1.39 mL)，並將混合物於 70°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 硫代硫酸鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (5.4g, 80%) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.79(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.06(4H, d,  $J=6.0$ ), 1.16-1.32(2H, m), 1.46-1.61(2H, m), 2.29-2.41(1H, m), 2.66(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.38(2H, s), 7.30(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.53-7.65(4H, m), 7.74-7.84(1H, m), 7.95(1H, d,  $J=7.2$ )

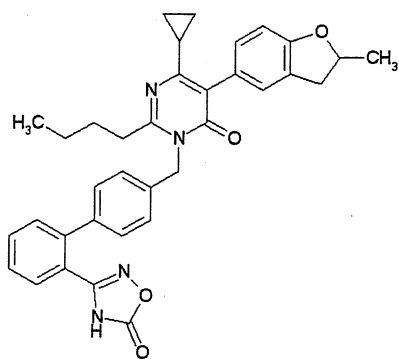


19d) 4'-{[2-丁基-4-環丙基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-環丙基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.5g) 及 2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基硼酸 (0.29g) 之 1,4-二噁烷 (10 mL) 溶液中添加 2 M 碳酸鈉水溶液 (2 mL) 及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣 (0.05g)，並將混合物於氫氣霧圍中，90°C 下攪拌 12 小時。

反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.47g, 84%)之淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.78-0.87(2H, m), 0.91(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.10-1.19(2H, m), 1.30-1.44(2H, m), 1.48(3H, d,  $J=6.3$ ), 1.62-1.76(2H, m), 1.86-1.97(1H, m), 2.67(2H, t,  $J=7.2$ ), 2.86(1H, dd,  $J = 15.3, 7.8$ ), 3.25(1H, dd,  $J = 15.3, 8.7$ ), 4.87-5.01(1H, m), 5.34(2H, s), 6.80(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.17(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.25-7.78(1H, m), 7.35(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.40-7.55(4H, m), 7.60-7.58(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=8.1$ )



19e) 2-丁基-6-環丙基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

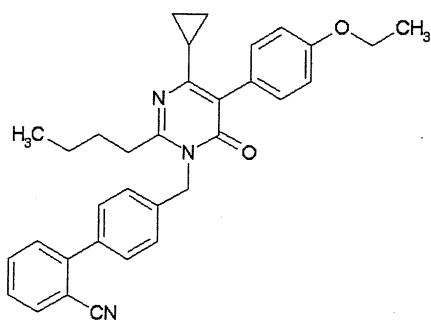
將氯化銦銨(0.54g)、碳酸氫鈉(0.76g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-4-環丙基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.46g)，並將混合物於 90°C 攪

拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫，在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5mL)，N,N'-羰基二咪唑(0.22g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.2 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.43g, 82%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.75-0.87(5H, m), 0.96-1.17(2H, m), 1.18-1.34(2H, m), 1.40(3H, d, J=6.0), 1.48-1.62(2H, m), 1.72-1.85(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.2), 2.75-2.87(1H, m), 3.25-3.41(1H, m), 4.85-5.01(1H, m), 5.31(2H, s), 6.77(1H, d, J=8.1), 7.06(1H, d, J=8.1), 7.18(1H, s), 7.24(2H, d, J=8.4), 7.31(2H, d, J=8.4), 7.48-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.41(1H, s)

#### 實施例 20

2-丁基-6-環丙基-5-(4-乙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啉-4(3H)-酮

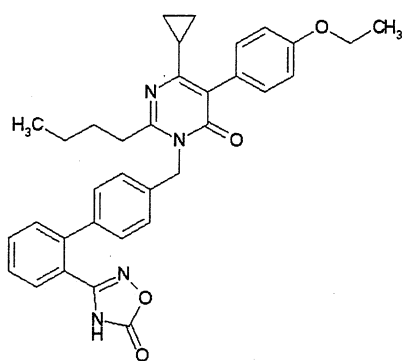


20a) 4'-{[2-丁基-4-環丙基-5-(4-乙氧基苯基)-6-側氧基嘓

啖-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-環丙基-6-側氧基啖-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)及 4-乙氧基苯基硼酸(0.27g)之 1,4-二噁烷(10 mL)溶液中添加 2 M 碳酸鈰水溶液(2 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈰(0.05g), 將混合物於氫氣霧圍中, 90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.38g, 70%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.76-0.87(2H, m), 0.91(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.10-1.20(2H, m), 1.31-1.47(5H, m), 1.61-1.75(2H, m), 1.83-1.96(1H, m), 2.67(2H, t,  $J=7.5$ ), 4.06(2H, q,  $J=7.5$ ), 5.35(2H, s), 6.96(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.31-7.56(8H, m), 7.60-7.69(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.5$ )



20b) 2-丁基-6-環丙基-5-(4-乙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}啖-4(3H)-  
酮

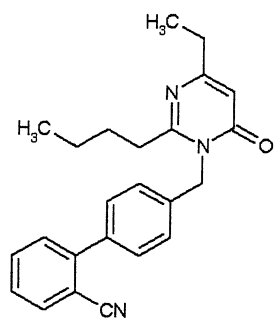
將氯化銦銨(0.54g)、碳酸氫鈉(0.76g)及二甲基亞砷(10

mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-4-環丙基-5-(4-乙氧基苯基)-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.38g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫。在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.18g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.38g, 90%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.76-1.89(5H, m), 0.97-1.09(2H, m), 1.19-1.39(5H, m), 1.47-1.62(2H, m), 1.70-1.82(1H, m), 2.64(2H, t, J=7.2), 4.05(2H, q, J=7.2), 5.32(2H, s), 6.98(2H, d, J=8.4), 7.19-7.36(6H, m), 7.47-7.62(2H, m), 7.63-7.75(2H, m), 12.41(1H, s)

#### 實施例 21

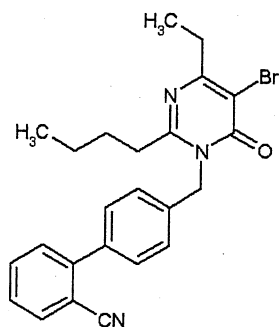
2-丁基-6-乙基-5-(2-甲基-2,3-二氮-1-苯并咪喃-5-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



21a) 4'-[(2-丁基-4-乙基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯  
苯-2-甲腈

於 2-丁基-6-乙基嘓啶-4(3H)-酮(4g)及 4'-(溴甲基)聯  
苯-2-甲腈(6.64g)之乙腈(120 mL)溶液中添加碳酸鉀  
(6.1g)，並將混合物於 50°C 攪拌 12 小時。濾除不溶物，  
濾液加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得  
標題化合物(2.09g, 25%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.25(3H, t,  
 $J=7.5$ ), 1.31-1.46(2H, m), 1.61-1.76(2H, m), 2.56(2H, q,  
 $J=7.5$ ), 2.68(2H, t,  $J=7.2$ ), 5.36(2H, s), 6.29(1H, s), 7.29(2H,  
d,  $J=8.1$ ), 7.40-7.57(4H, m), 7.60-7.69(1H, m), 7.76(1H, d,  
 $J=7.8$ )

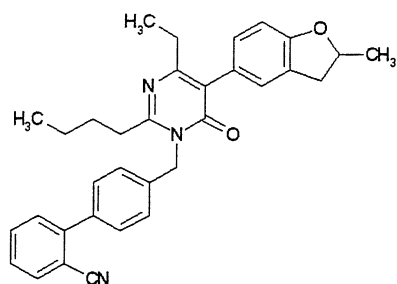


21b) 4'-[(5-溴-2-丁基-4-乙基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈

於 4'-[(2-丁基-4-乙基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]  
聯苯-2-甲腈(1.67g)之乙酸(20 mL)溶液中加入溴(0.46

mL)，並將混合物於 70°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 硫代硫酸鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (1.26g, 62%) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.19 (3H, t,  $J=7.5$ ), 1.23-1.36 (2H, m), 1.52-1.67 (2H, m), 2.65-2.78 (4H, m), 5.41 (2H, s), 7.32 (2H, d,  $J=8.4$ ), 7.53-7.64 (4H, m), 7.74-7.84 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=7.5$ )

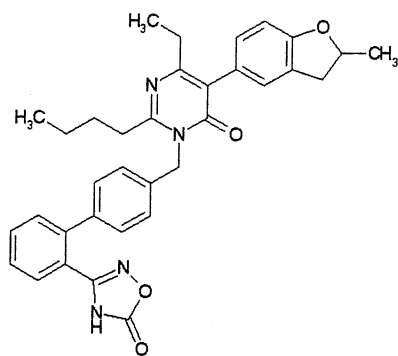


21c) 4'-{[2-丁基-4-乙基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-乙基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.5g) 及 2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基硼酸 (0.30g) 之 1,4-二噁烷 (10 mL) 溶液中添加 2 M 碳酸鈉水溶液 (2 mL) 及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣 (0.05g)，並將混合物於氫氣霧圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.46g, 82%)

之淡黃色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.18(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.35-1.52(5H, m), 1.68-1.83(2H, m), 2.49(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.75(2H, t,  $J=7.2$ ), 2.86(1H, dd,  $J=15.6, 8.1$ ), 3.34(1H, dd,  $J=15.6, 8.7$ ), 4.86-5.02(1H, m), 5.36(2H, s), 6.79(1H, d,  $J=8.4$ ), 7.01(1H, d,  $J=8.4$ ), 7.12(1H, s), 7.36(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.40-7.57(4H, m), 7.60-7.69(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )



21d) 2-丁基-6-乙基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

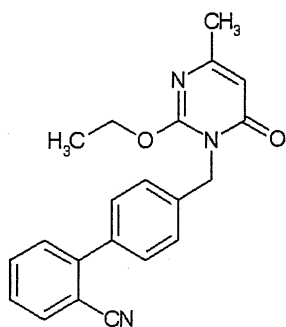
將氯化銦銨(0.54g)、碳酸氫鈉(0.76g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-4-乙基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.46g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。將混合物冷卻至室溫。在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑

(0.22g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.45g, 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.10(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.38-1.45(2H, m), 1.40(3H, d,  $J=6.0$ ), 1.53-1.68(2H, m), 2.36(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.69(2H, t,  $J=7.5$ ), 2.74-2.86(1H, m), 3.26-3.40(1H, m), 4.86-5.00(1H, m), 5.33(2H, s), 6.75(1H, d,  $J=8.1$ ), 6.96(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.09(1H, s), 7.25(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.32(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.48-7.62(2H, m), 7.64-7.74(2H, m), 12.41(1H, s)

### 實施例 22

2-乙氧基-6-甲基-3-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-5-苯基嘓啶-4(3H)-酮

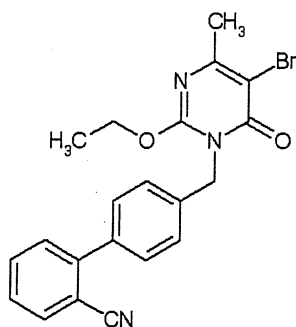


22a) 4'-[(2-乙氧基-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 2-乙氧基-6-甲基嘓啶-4(3H)-酮(4.9g)及 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(10.3g)之乙腈(120 mL)溶液中添加碳酸鉀

(5.24g)，並將混合物於 50°C 攪拌 12 小時。濾除不溶物，濾液加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (6.15g, 56%) 之無色固體。

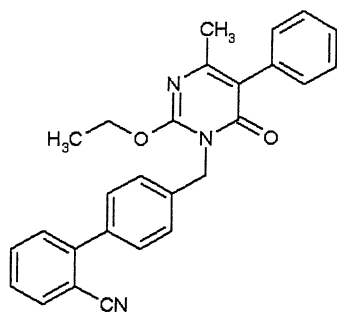
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (3H, t,  $J=7.2$ ), 2.18 (3H, s), 4.43 (2H, q,  $J=7.2$ ), 5.21 (2H, s), 6.03 (1H, s), 7.39-7.56 (6H, m), 7.58-7.69 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=7.8$ )



22b) 4'-[(5-溴-2-乙氧基-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 4'-[(2-乙氧基-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (6.15g) 及 乙酸钠 (1.46g) 之 乙酸 (100 mL) 溶液中加入 溴 (0.91 mL)，並將混合物攪拌 2 小時。反應混合物以 乙酸乙酯 稀釋，以 1M 硫代硫酸鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (7.12g, 94%) 之無色固體。

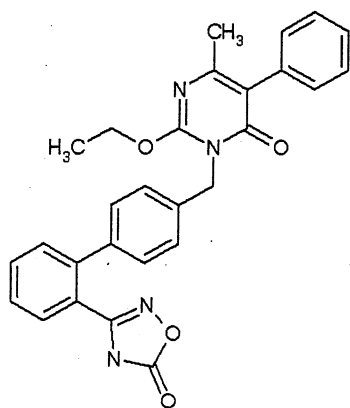
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.30 (3H, t,  $J=7.2$ ), 2.36 (3H, s), 4.42 (2H, q,  $J=7.2$ ), 5.19 (2H, s), 7.43 (2H, d,  $J=8.1$ ), 7.51-7.66 (4H, m), 7.74-7.85 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J=7.8$ )



22c) 4'-[(2-乙氧基-4-甲基-6-側氧基-5-苯基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-乙氧基-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)及苯基硼酸(0.43g)之 1,4-二噶烷(20 mL)溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液(2 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.1g)，並將混合物於氫氣霧圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.77g, 78%)之淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.32(3H, t,  $J=7.2$ ), 2.07(3H, s), 4.45(2H, q,  $J=7.2$ ), 5.19(2H, s), 7.23-7.50(7H, m), 7.53-7.65(4H, m), 7.74-7.84(1H, m), 7.95(1H, d,  $J=7.8$ )



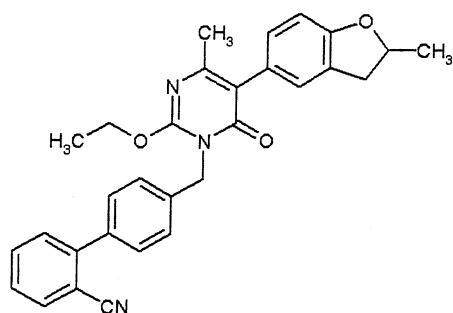
22d) 2-乙氧基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-苯基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.08g)、碳酸氫鈉(1.53g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(2-乙氧基-4-甲基-6-側氧基-5-苯基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.77g)，將混合物於 90°C 攪拌 5 小時，將混合物冷卻至室溫。在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.44g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.41 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.21g, 24%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.29(3H, t,  $J=7.5$ ), 2.06(3H, s), 4.42(2H, q,  $J=7.5$ ), 5.14(2H, s), 7.21-7.48(9H, m), 7.48-7.61(2H, m), 7.62-7.75(2H, m), 12.40(1H, br)

實施例 23

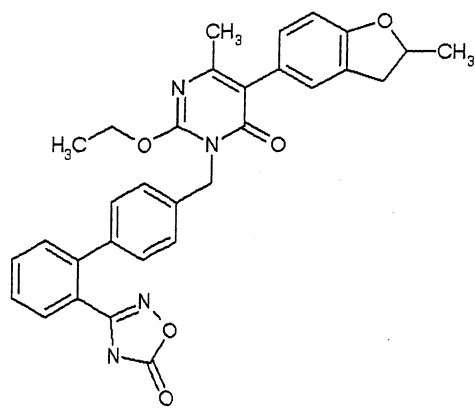
2-乙氧基-6-甲基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



23a) 4'-{[2-乙氧基-4-甲基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-乙氧基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)及 2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.63g)之 1,4-二噁烷(20 mL)溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液(2 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.1g)，並將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.77g, 68%)之淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.31(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.40(3H, d,  $J=6.6$ ), 2.07(3H, s), 2.79(1H, dd,  $J=15.6, 7.8$ ), 3.32(1H, dd,  $J=15.6, 9.0$ ), 4.43(2H, q,  $J=7.2$ ), 4.84-4.99(1H, m), 5.17(2H, s), 6.73(1H, d,  $J=8.1$ ), 6.95(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.08(1H, s), 7.45(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.54-7.63(4H, m), 7.74-7.84(1H, m), 7.95(1H, d,  $J=7.5$ )



23b) 2-乙氧基-6-甲基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

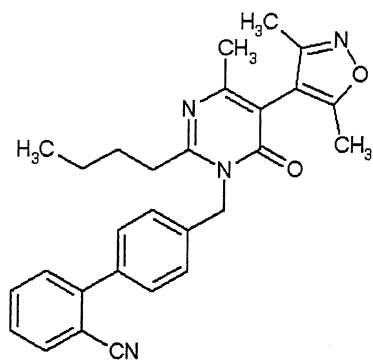
將氯化銦銨(0.95g)、碳酸氫鈉(1.35g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙氧基-4-甲基-5-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.77g)，並將混合物於 90°C 攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫。在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5mL)，N,N'-羰基二咪唑(0.39g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.36 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.58g, 69%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.28(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.41(3H, d,  $J=6.6$ ), 2.06(3H, s), 2.80(1H, dd,  $J=15.6, 7.5$ ), 3.33(1H,

dd,  $J = 15.6, 9.0$ ), 4.40(2H, q,  $J = 7.5$ ), 4.81-5.03(1H, m), 5.13(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 8.4$ ), 6.95(1H, d,  $J = 8.4$ ), 7.07(1H, s), 7.23-7.40(4H, m), 7.49-7.61(2H, m), 7.61-7.76(2H, m), 12.40(1H, br)

### 實施例 24

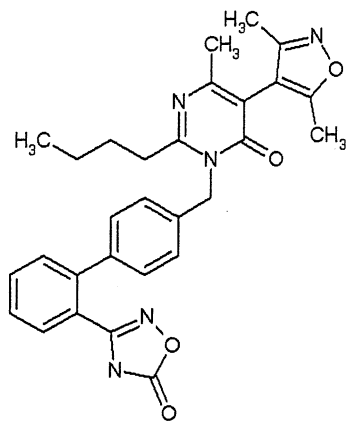
2-丁基-5-(3,5-二甲基異唑-4-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮



24a) 4'-{[2-丁基-5-(3,5-二甲基異唑-4-基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)及 3,5-二甲基異唑-4-基硼酸(0.48g)之 1,4-二噁烷(20 mL)溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.1g)，並將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.32g, 31%)之淡黃色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.5$ ) ,  
 1.33-1.50(2H, m), 1.64-1.81(2H, m), 2.18(6H, s), 2.29(3H,  
 s), 2.74(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.38(2H, s), 7.28-7.35(2H, m) ,  
 7.39-7.58(4H, m) , 7.60-7.70(1H, m) , 7.77(1H, d,  $J=7.5$ )



24b) 2-丁基-5-(3,5-二甲基異唑-4-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側  
 氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啶  
 -4(3H)-酮

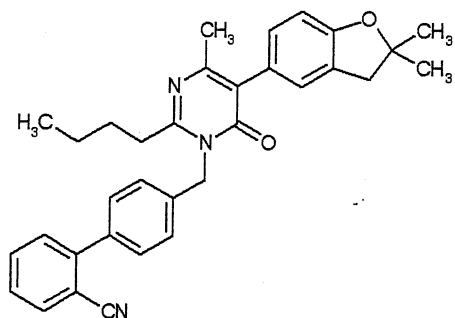
將氯化銦銨(0.42g)、碳酸氫鈉(0.6g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-5-(3,5-二甲基異唑-4-基)-4-甲基-6-側氧基咪啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.32g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫，在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.12g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.11 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉

乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.12g,19%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.8$ ), 1.23-1.37(2H, m), 1.53-1.65(2H, m), 2.05(3H, s), 2.10(3H, s), 2.23(3H, s), 2.70(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.29-5.45(2H, m), 7.22(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.31(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.48-7.61(2H, m), 7.64-7.74(2H, m), 12.41(1H, s)

### 實施例 25

2-丁基-5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-甲基-3-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

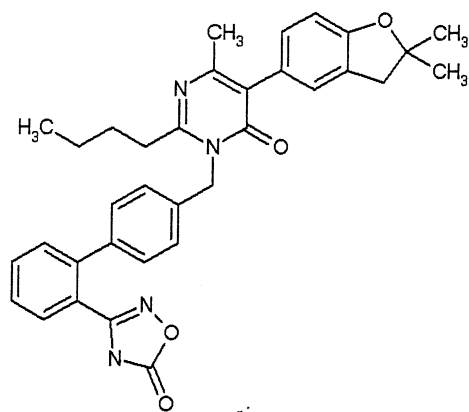


25a) 4'-{\[2-丁基-5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.76g)及 2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.50g)之 1,4-二噁烷(20 mL)溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.1g)，並將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗

滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.72g, 82%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.35-1.50(2H, m), 1.49(6H, s), 1.65-1.79(2H, m), 2.25(3H, s), 2.76(2H, t,  $J=7.5$ ), 3.04(2H, s), 5.38(2H, s), 6.76(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.04(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.13(1H, s), 7.35(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.40-7.56(4H, m), 7.60-7.68(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.5$ )



25b) 2-丁基-5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-甲基-3-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.84g)、碳酸氫鈉(1.2g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{2-丁基-5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.72g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫，在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。

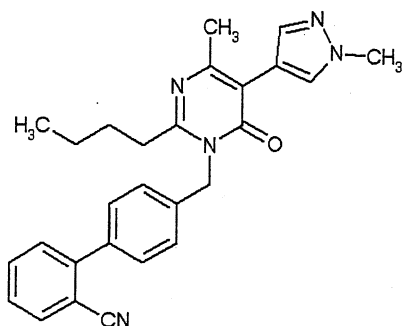
殘留物溶於四氫呋喃(5mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.35g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.33 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.68g, 85%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.5), 1.22-1.37(2H, m), 1.43(6H, s), 1.49-1.65(2H, m), 2.13(3H, s), 2.68(2H, t, J=7.5), 3.30(2H, s), 5.34(2H, s), 6.72(1H, d, J=8.1), 7.00(1H, d, J=8.1), 7.12(1H, s), 7.25(2H, d, J=8.1), 7.32(2H, d, J=8.1), 7.49-7.61(2H, m), 7.64-7.74(2H, m), 12.43(1H, s)

#### 實施例 26

2-丁基-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-

#### 酮

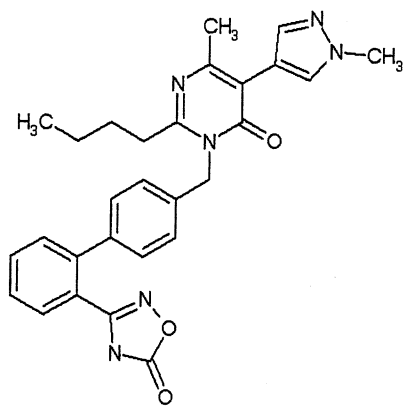


26a) 4'-{[2-丁基-4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)

甲基]聯苯-2-甲腈(1g)及 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1H-吡唑 e(0.72g)之 1,4-二噶烷(20 mL)溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈹(0.1g)，並將混合物於氫氣霧圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.44g, 43%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(3H, t,  $J=7.2$ ) , 1.34-1.48(2H, m) , 1.64-1.78(2H, m) , 2.49(3H, s) , 2.72(2H, t,  $J=7.2$ ) , 3.94(3H, s) , 5.40(2H, s) , 7.30(2H, d,  $J=8.4$ ) , 7.40-7.50(2H, m) , 7.53(2H, d,  $J=8.4$ ) , 7.60-7.67(1H, m) , 7.71(1H, s) , 7.75(1H, d,  $J=7.5$ ) , 7.95(1H, s)



26b) 2-丁基-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

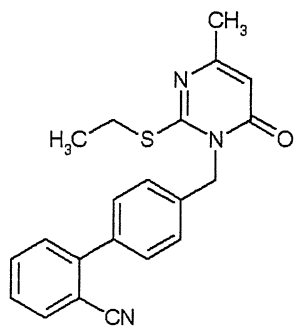
將氯化銦銨(0.7g)、碳酸氫鈉(1g)及二甲基亞碇(15 mL)

之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.44g)，並將混合物於 90°C 攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫。在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.13g, 27%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.5), 1.21-1.37(2H, m), 1.51-1.65(2H, m), 2.38(3H, s), 2.67(2H, t, J=7.5), 3.87(3H, s), 5.37(2H, s), 7.22(2H, d, J=8.4), 7.30(2H, d, J=8.4), 7.48-7.60(2H, m), 7.63-7.73(3H, m), 8.05(1H, s), 12.41(1H, br)

### 實施例 27

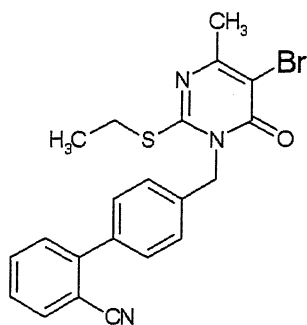
2-(乙基硫基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-苯基嘓啶-4(3H)-酮



27a) 4'-{[2-(乙基硫基)-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 2-乙基硫基-6-甲基嘓啶-4(3H)-酮(6.1g)及 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(10.6g)之乙腈(120 mL)溶液中添加碳酸鉀(5.9g)，並將混合物於 50°C 攪拌 12 小時。濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(3.83g, 30%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.36(3H, t,  $J=7.2$ ), 2.24(3H, s), 3.18(2H, q,  $J=7.2$ ), 5.31(2H, s), 6.12(1H, s), 7.38-7.55(6H, m), 7.59-7.67(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=7.8$ )

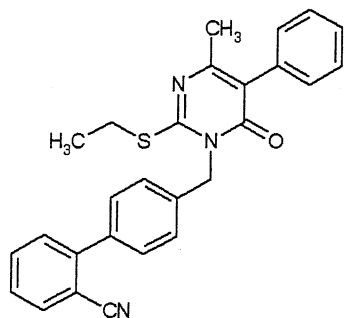


27b) 4'-{[5-溴-2-(乙基硫基)-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-{[2-(乙基硫基)-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(3.83g)及乙酸鈉(0.87g)之乙酸(40 mL)溶液中加入溴(0.54 mL)，並將混合物攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 硫代硫酸鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(4.66g, 99%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.38(3H, t,  $J=7.2$ ), 2.46(3H, s), 3.18(2H, q,  $J=7.2$ ), 5.31(2H, s), 6.12(1H, s), 7.38-7.55(6H, m), 7.59-7.67(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=7.8$ )

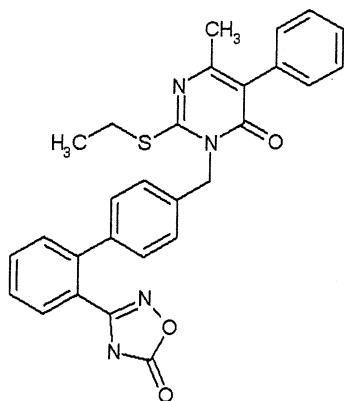
s), 3.20(2H, q, J=7.2), 5.34(2H, s), 7.40-7.53(6H, m),  
7.60-7.68(1H, m), 7.75(1H, d, J=7.8)



27c) 4'-[2-(乙基硫基)-4-甲基-6-側氧基-5-苯基嘍啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[5-溴-2-(乙基硫基)-4-甲基-6-側氧基嘍啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.76g)及苯基硼酸(0.32g)之 1,4-二噁烷(10 mL)溶液中添加 2 M 碳酸鈉水溶液(2 mL)及四(三苯基膦)鈣(0.1g), 並將混合物於氫氣氛圍中, 90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.2g, 26%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.42(3H, t, J=7.5), 2.20(3H, s), 3.24(2H, q, J=7.5), 5.34(2H, s), 7.28-7.36(3H, m), 7.36-7.59(8H, m), 7.59-7.68(1H, m), 7.75(1H, d, J=8.1)



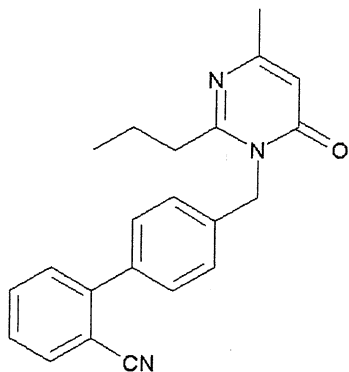
27d) 2-(乙基硫基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-苯基嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.27g)、碳酸氫鈉(0.38g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-(乙基硫基)-4-甲基-6-側氧基-5-苯基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.20g)，並將混合物於 90°C 攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫，在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.11g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.1 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.11g, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.32(3H, t,  $J=7.2$ ), 2.13(3H, s), 3.19(2H, q,  $J=7.2$ ), 5.26(2H, s), 7.28-7.47(9H, m), 7.49-7.61(2H, m), 7.63-7.75(2H, m), 12.43(1H, br)

## 實施例 28

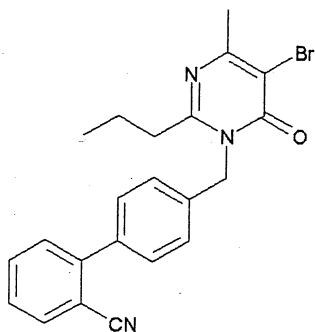
5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮



28a) 4'-[(4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(8g)及 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(15.7g)之乙腈(200 mL)溶液中添加碳酸鉀(14.5g)，並將混合物於 50°C 攪拌 12 小時。濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(8.44g, 47%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.66-1.81(2H, m), 2.29(3H, s), 2.66(2H, t,  $J=7.2$ ), 5.36(2H, s), 6.29(1H, s), 7.27(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.40-7.56(4H, m), 7.60-7.67(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=6.9$ )

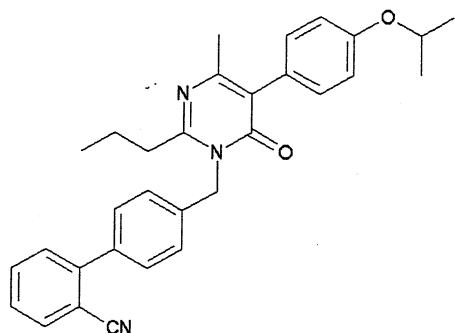


28b) 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲

基]聯苯-2-甲腈

於 4'-[(4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(8.44g)及乙酸鈉(2.22g)之乙酸(100 mL)溶液中加入溴(1.39 mL)，並將混合物攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 硫代硫酸鈉水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(6.68g, 64%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.2$ ) , 1.55-1.70(2H, m) , 2.40(3H, s) , 2.67(2H, t,  $J=7.2$ ) , 5.39(2H, s) , 7.29(2H, d,  $J=8.1$ ) , 7.50-7.63(4H, m) , 7.72-7.82(1H, m) , 7.92(1H, d,  $J=7.5$ )

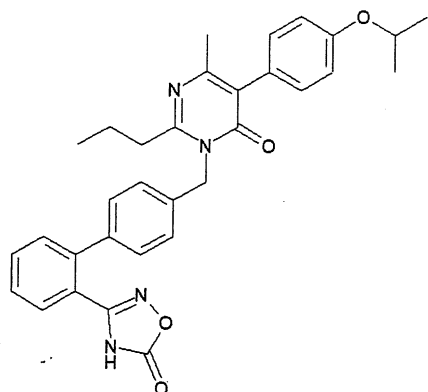


28c) 4'-{[5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)及 4-異丙氧基苯基硼酸(0.64g)之 1,4-二噁烷(20 mL)溶液中，添加 2 M 碳酸鈰水溶液(4 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈰(0.1g)，並將混合物於氬氣霧圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯

稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.01g, 89%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.02(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.34(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.71-1.85(2H, m), 2.25(3H, s), 2.72(2H, t,  $J=7.2$ ), 4.50-4.63(1H, m), 5.38(2H, s), 6.93(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.23(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.30-7.38(2H, m), 7.39-7.57(4H, m), 7.58-7.68(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=7.5$ )



28d) 5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啉-4(3H)-酮

將氯化銦銨(2.49g)、碳酸氫鈉(3.54g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啉-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.01g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫。在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋

喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.51g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.47 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.75g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.29(6H, d,  $J=6.3$ ), 1.52-1.71(2H, m), 2.13(3H, s), 2.66(2H, t,  $J=7.2$ ), 4.55-4.73(1H, m), 5.35(2H, s), 6.93(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.16-7.37(6H, m), 7.47-7.62(2H, m), 7.63-7.75(2H, m), 12.40(1H, br)

將以上所獲得之 5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮鈉鹽

5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

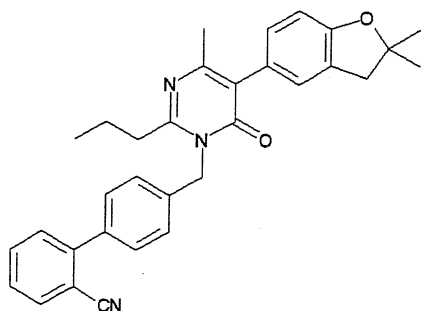
5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鹽酸鹽

5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
氫溴酸鹽

實施例 29

5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

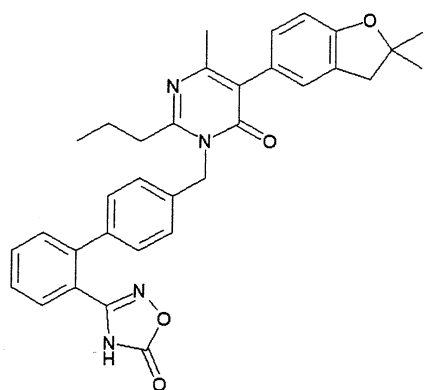


29a) 4'-{[5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)及 2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.68g)之 1,4-二噁烷(20 mL)溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液(4 mL)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.1g)，將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法

進行純化而獲得標題化合物(1.03g, 89%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.02(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.49(6H, s), 1.69-1.85(2H, m), 2.25(3H, s), 2.71(2H, t,  $J=7.2$ ), 3.04(2H, s), 5.37(2H, s), 6.76(1H, d,  $J=8.4$ ), 7.03(1H, d,  $J=8.4$ ), 7.13(1H, s), 7.28-7.38(2H, m), 7.39-7.57(4H, m), 7.59-7.68(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.5$ )



29b) 5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

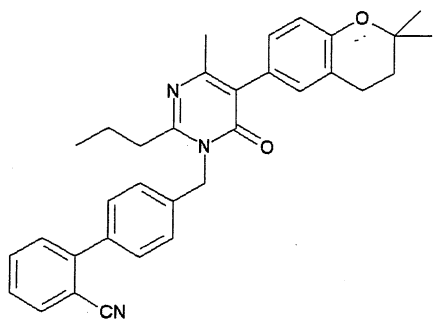
將氯化銦銨(2.49g)、碳酸氫鈉(3.54g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[5-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.03g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫。在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.51g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.47 mL)，反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙

酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶 (0.18g, 16%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.88(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.43(6H, s), 1.55-1.70(2H, m), 2.13(3H, s), 2.66(2H, t,  $J=7.2$ ), 3.02(2H, s), 5.34(2H, s), 6.72(1H, d,  $J=7.8$ ), 7.11(1H, d,  $J=7.8$ ), 7.12(1H, s), 7.24(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.31(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.49-7.60(2H, m), 7.63-7.73(2H, m), 12.39(1H, s)

### 實施例 30

5-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

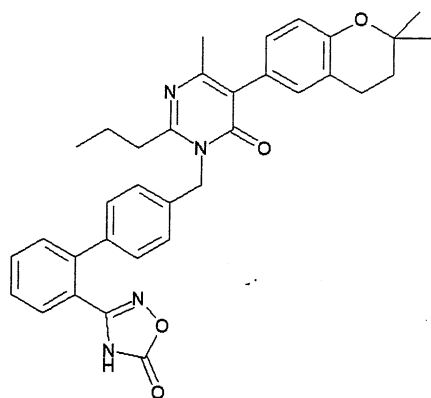


30a) 4'-{[5-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(5-溴-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.0g) 及 (2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)硼酸 (0.73g) 之 1,4-二噁烷 (20 mL) 溶液中，添加 2 M 碳酸鈉水溶液 (4 mL) 及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣 (0.1g)，並將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌 12 小

時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液依序以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.58g, 49%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.03(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.35(6H, s), 1.72-1.86(4H, m), 2.25(3H, s), 2.67-2.74(2H, m), 2.80(2H, t,  $J=6.6$ ), 5.38(2H, s), 6.81(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.00-7.08(2H, m), 7.34(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.40-7.56(4H, m), 7.60-7.68(1H, m), 7.76(1H, d,  $J=7.8$ )



30b) 5-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

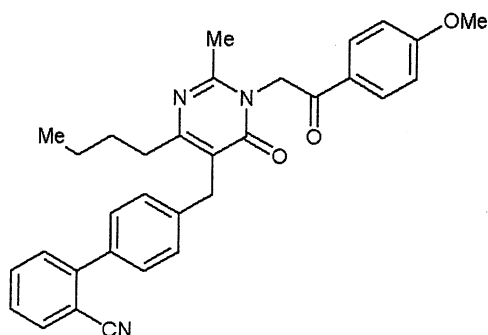
將氯化銦銨(1.37g)、碳酸氫鈉(1.95g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[5-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.58g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 5 小時。將混合物冷卻至室溫。在反應混合物中添加水，過濾收集沈澱物。將所獲得之固體溶解於乙酸乙

酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，N,N'-羰基二咪唑(0.28g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.46g, 70%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3H, t, J=7.2), 1.30(6H, s), 1.55-1.70(2H, m), 1.78(2H, t, J=6.6), 2.13(3H, s), 2.60-2.70(2H, m), 2.74(2H, t, J=6.6), 5.34(2H, s), 6.72(1H, d, J=8.1), 6.95-7.05(2H, m), 7.21-7.35(4H, m), 7.49-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.40(1H, br)

### 實施例 31

6-丁基-3-[2-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

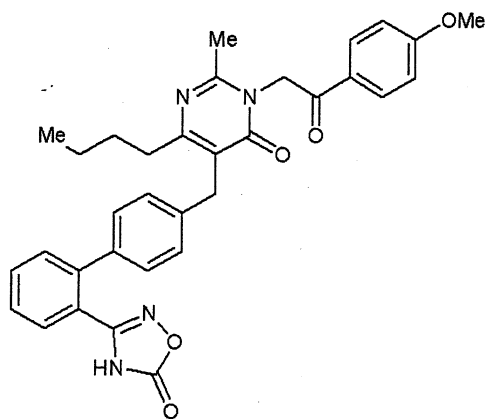


31a) 4'-({4-丁基-1-[2-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲

基]聯苯-2-甲腈(1g)，氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(0.77g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.68g, 48%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(3H, t,  $J=7.3$ ) , 1.29-1.43(2H, m) , 1.45-1.61(2H, m) , 2.45(3H, s) , 2.65-2.73(2H, m) , 3.87(3H, s) , 4.13(2H, s) , 5.62(2H, s) , 6.93-6.99(2H, m) , 7.32-7.52(6H, m) , 7.58-7.66(1H, m) , 7.75(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ ) , 7.92-8.00(2H, m) 。



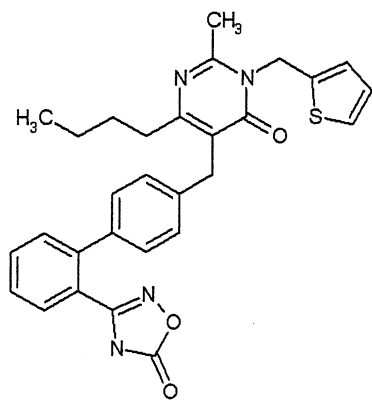
31b) 6-丁基-3-[2-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.12g)、碳酸氫鈉(1.69g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[2-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙基]-2-甲基-6-側氧基

-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.68g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.051g, 7%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t, J=7.4), 1.20-1.38(2H, m), 1.40-1.59(2H, m), 2.35(3H, s), 2.51-2.57(2H, m), 3.76-3.93(5H, m), 5.60(2H, s), 7.13(2H, d, J=9.0), 7.17-7.34(4H, m), 7.44-7.58(2H, m), 7.59-7.72(2H, m), 8.08(2H, d, J=8.9), 12.41(1H, br)

### 實施例 32



6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘓啶-4(3H)-酮

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 2-(溴甲基)噻吩(5g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將由矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至含有氯化銦銨(1.1g)、碳酸氫鈉(1.66g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中，該混合物係預先於 40°C 攪拌 30 分鐘者。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時。混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.41g, 61%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81(3H, t, J=7.3), 1.21-1.32(2H, m), 1.35-1.47(2H, m), 2.43-2.49(2H, m), 2.54(3H, s), 3.89(2H, s), 5.38(2H, s), 6.99(1H, dd, J=5.1, 3.4), 7.16-7.28(5H, m), 7.44-7.58(3H, m), 7.62-7.72(2H, m), 12.39(1H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-

二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘓啉-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-2-甲基-5-}{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘓啉-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-2-甲基-5-}{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘓啉-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-2-甲基-5-}{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘓啉-4(3H)-酮 0.5

鈣鹽

6-丁基-2-甲基-5-}{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘓啉-4(3H)-酮 鹽酸

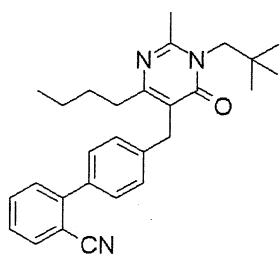
鹽

6-丁基-2-甲基-5-}{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘓啉-4(3H)-酮 氫溴

酸鹽

實施例 33

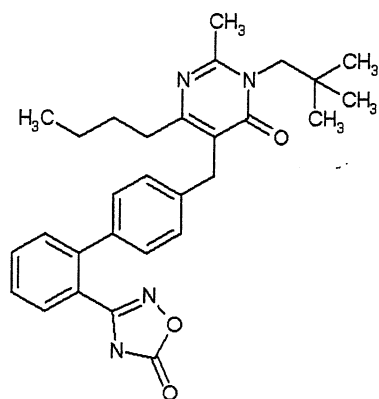
6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-5-}{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啉-4(3H)-酮



33a) 4'-}{[4-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、碳酸鈉(1.82g)、1-碘-2,2-二甲基丙烷(0.74 mL)及 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之混合物於 130°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.36g, 30%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.00(9H, s), 1.32-1.44(2H, m), 1.51-1.63(2H, m), 2.51-2.62(5H, m), 3.80-4.10(4H, m), 7.31-7.51(6H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ )



33b) 6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

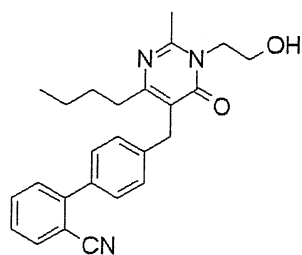
將氯化銦銨(0.7g)、碳酸氫鈉(1.06g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{\{4-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基\}甲基}聯苯-2-甲腈(0.36g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小

時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.16g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.14 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.13g, 31%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.3$ ), 0.91(9H, s), 1.20-1.34(2H, m), 1.38-1.52(2H, m), 2.41-2.48(2H, m), 3.32(3H, s), 3.84(2H, s), 3.95(2H, br), 7.16-7.26(4H, m), 7.45-7.58(2H, m), 7.62-7.71(2H, m), 12.37(1H, s)

實施例 34

6-丁基-3-(2-羥基乙基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

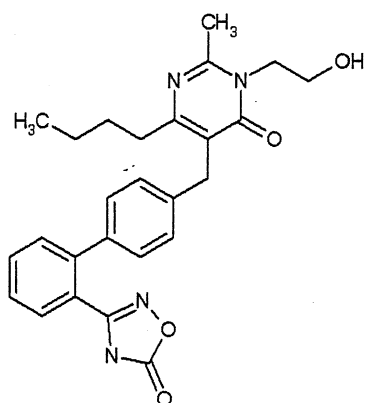


34a) 4'-{[4-丁基-1-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺

(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，於其中添加 2-溴乙醇(0.40 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.26g, 23%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.31-1.45(2H, m), 1.53-1.62(2H, m), 2.58(3H, s), 2.69-2.79(2H, m), 3.17(1H, t,  $J=5.2$ ), 3.84(2H, d,  $J=3.6$ ), 4.03(2H, s), 4.45-4.53(2H, m), 7.21-7.28(2H, m), 7.39-7.51(4H, m), 7.59-7.67(1H, m), 7.75(1H, dd,  $J=7.4, 1.0$ )



34b) 6-丁基-3-(2-羥基乙基)-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

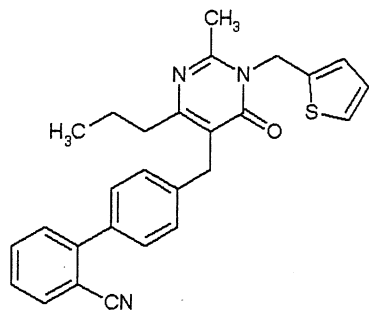
將 4'-{{[4-丁基-1-(2-羥基乙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.26g)、第三-丁基(二甲基)矽烷基三氟甲烷磺酸酯(0.45 mL)、2,6-二甲基吡啶(0.25 mL)及四氫呋喃(10 mL)之混合物於  $0^\circ\text{C}$  攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗

滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(10 mL)，並添加至氯化銦銨(0.4g)、碳酸氫鈉(0.61g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中，該混合物係預先於 40°C 攪拌 30 分鐘者。將所得混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.094g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.08 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 2.08 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及乙酸乙酯萃取，且乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.055g, 19%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.3), 1.21-1.33(2H, m), 1.39-1.50(2H, m), 2.45(3H, s), 2.57-2.66(2H, m), 3.66-3.73(2H, m), 3.98(2H, s), 4.30-4.37(2H, m), 4.79-4.89(1H, m), 7.18-7.26(4H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.62-7.71(2H, m), 12.36(1H, s)

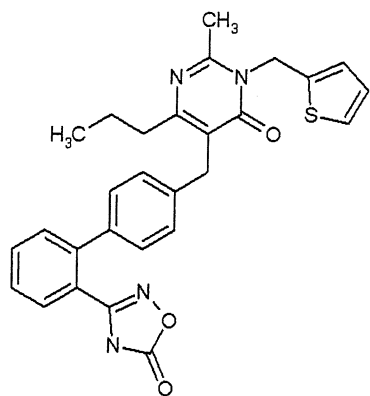
#### 實施例 35

2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯

-4-基]甲基}-6-丙基-3-(2-噻吩基甲基)嘧啶-4(3H)-酮35a) 4'-{[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-(2-噻吩基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，加入 2-(溴甲基)噻吩(4.5g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.74g, 58%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.53-1.65(2H, m), 2.51-2.59(2H, m), 2.61(3H, s), 4.00(2H, s), 5.38(2H, s), 6.96(1H, dd,  $J=5.1, 3.6$ ), 7.07(1H, dd,  $J=3.4, 0.9$ ), 7.23-7.28(1H, m), 7.34-7.52(6H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ )



35b) 2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(2-噻吩基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

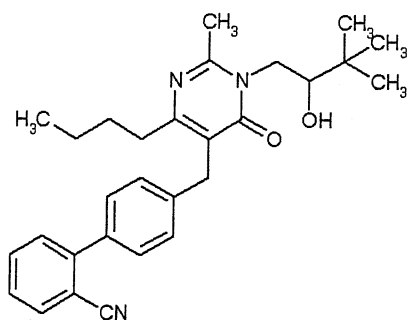
將氯化銦銨(1.41g)、碳酸氫鈉(2.13g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-(2-噻吩基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.74g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.33g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.39g, 46%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.40-1.53(2H, m), 2.45(2H, dd,  $J=8.6, 6.7$ ), 2.54(3H, s), 3.90(2H, s), 5.38(2H, s), 6.99(1H, dd,  $J=5.1, 3.4$ ),

7.16-7.28(5H, m), 7.44-7.58(3H, m), 7.63-7.72(2H, m),  
12.38(1H, s)

實施例 36

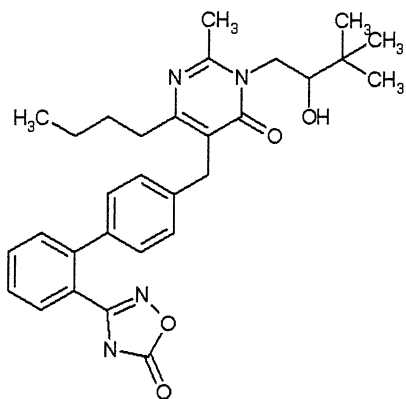
6-丁基-3-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮



36a) 4'-{[4-丁基-1-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(0.75g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於甲醇(10 mL)，添加硼氫化鈉(0.092g)，反應混合物於室溫下攪拌 3 小時。將混合物濃縮，並將殘留物以乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液萃取，乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.21g,16%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.03(9H, s), 1.31-1.44(2H, m), 1.49-1.65(2H, m), 2.53-2.63(5H, m), 3.64(1H, dd,  $J=10.3, 1.8$ ), 3.96(2H, s), 4.01-4.11(1H, m), 4.17-4.28(1H, m), 7.29-7.36(2H, m), 7.37-7.50(4H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 1.1$ )



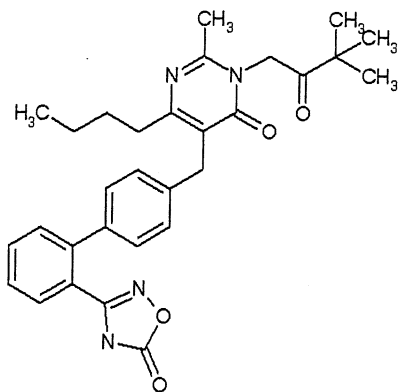
36b) 6-丁基-3-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-{[4-丁基-1-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.21g)、第三-丁基(二甲基)矽烷基三氟甲烷磺酸酯(0.36 mL)、2,6-二甲基吡啶(0.16 mL)及四氫呋喃(10 mL)之混合物於  $0^\circ\text{C}$  攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至含有氯化銦銨(0.97g)、碳酸氫鈉(1.47g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中，該混合物係預先於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘者。將所得混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反

應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.14g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.12 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 3.5 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及乙酸乙酯萃取，並將乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色非晶狀晶體(0.2g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.2$ ), 0.93(9H, s), 1.22-1.33(2H, m), 1.38-1.50(2H, m), 2.41-2.48(2H, m), 2.55(3H, s), 3.42-3.51(1H, m), 3.63(1H, dd,  $J=13.2, 10.5$ ), 3.84(2H, q,  $J=15.1$ ), 4.24(1H, d,  $J=11.9$ ), 5.03(1H, d,  $J=5.7$ ), 7.18-7.27(4H, m), 7.47-7.58(2H, m), 7.61-7.72(2H, m), 12.39(1H, br)

### 實施例 37



6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶  
-4(3H)-酮

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(0.19g)、1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-  
苯碘醯-3(1H)-酮(0.18g)及二氯甲烷(10 mL)之混合物於室  
溫下攪拌 2 小時。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶  
液及硫代硫酸鈉，混合物於室溫下攪拌 2 小時並以氯仿萃  
取。氯仿層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減  
壓下蒸發溶劑。所獲得之殘留物利用矽膠管柱層析法純  
化，獲得標題化合物之無色結晶(0.13g, 69%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.22(9H, s), 1.25-1.34(2H, m), 1.38-1.51(2H, m), 2.28(3H, s), 2.45-2.49(2H, m), 3.83(2H, s), 5.16(2H, s), 7.21(4H, s), 7.52(2H, dd,  $J=16.3, 7.6$ ), 7.62-7.72(2H, m), 12.38(1H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁  
基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)  
聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理

而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

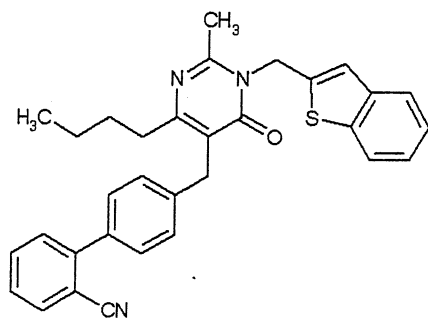
6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 38

3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-

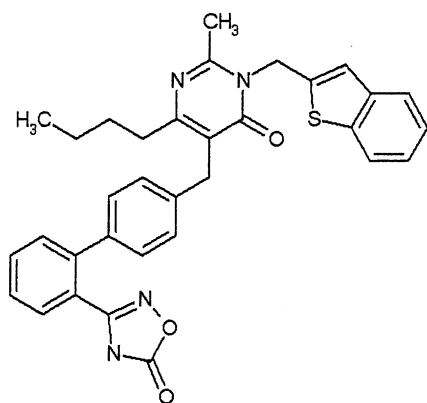
酮



38a) 4'-{[1-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (1.23g)、三丁基磷 (1.52 mL)、1-苯并噻吩-2-基甲醇 (0.56g) 及四氫呋喃 (50 mL) 之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體 (0.55g, 45%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.31-1.43(2H, m), 1.49-1.57(2H, m), 2.55-2.62(2H, m), 2.64(3H, s), 4.02(2H, s), 5.48(2H, s), 7.24-7.28(2H, m), 7.30-7.34(2H, m), 7.37-7.51(5H, m), 7.57-7.68(1H, m), 7.68-7.81(3H, m)



38b) 3-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

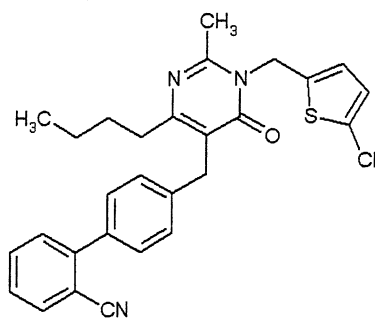
將氯化銨 (0.91g)、碳酸氫鈉 (1.38g) 及二甲基亞砷 (15

mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(1-苯并噻吩-2-基甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.55g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.21g)，接著添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.18 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.31g, 51%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.3), 1.20-1.33(2H, m), 1.36-1.48(2H, m), 2.43-2.49(2H, m), 2.57(3H, s), 3.92(2H, s), 5.51(2H, s), 7.21-7.30(4H, m), 7.30-7.39(2H, m), 7.45-7.58(3H, m), 7.64-7.71(2H, m), 7.79-7.86(1H, m), 7.89-7.96(1H, m), 12.39(1H, s)

### 實施例 39

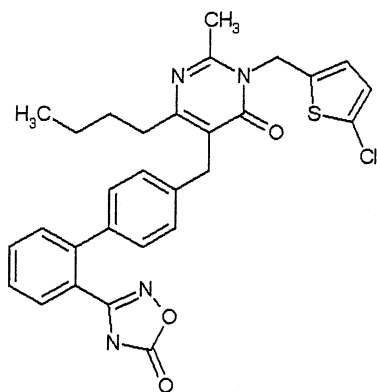
6-丁基-3-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮



39a) 4'-([4-丁基-1-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 2-氯-5-(氯甲基)噻吩(2.39g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.63g, 45%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.37(2H, dq,  $J=7.3, 7.1$ ), 1.48-1.59(2H, m), 2.53-2.66(5H, m), 3.99(2H, s), 5.24(2H, s), 6.76(1H, d,  $J=3.8$ ), 6.85(1H, d,  $J=3.8$ ), 7.34-7.51(6H, m), 7.55-7.67(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.3$ )



39b) 6-丁基-3-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

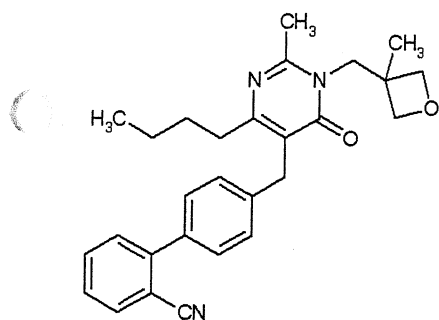
將氯化銦銨(1.1g)、碳酸氫鈉(1.64g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.64g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.32g, 45%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.20-1.32(2H, m), 1.35-1.46(2H, m), 2.43-2.50(2H, m),

2.55(3H, s), 3.89(2H, s), 5.28(2H, s), 7.00(1H, d, J=3.8),  
7.11(1H, d, J=3.8), 7.19-7.28(4H, m), 7.47-7.58(2H, m),  
7.63-7.72(2H, m), 12.38(1H, br)

實施例 40

6-丁基-2-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-5-  
{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲  
基}嘧啶-4(3H)-酮

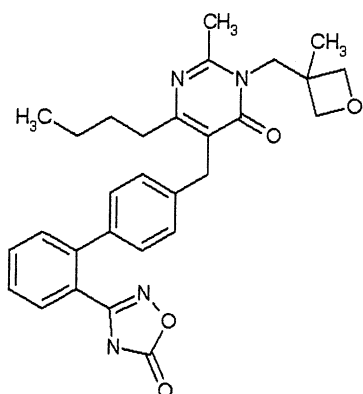


40a) 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲  
基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.44g)、三  
丁基磷(1.78 mL)、(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲醇(0.44g)及  
四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合  
物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水  
洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物  
以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體  
(0.78g, 62%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t, J=7.2),  
1.34-1.46(2H, m), 1.55-1.69(2H, m), 2.17(3H, s), 2.59(3H,  
s), 2.71-2.82(2H, m), 4.02(2H, s), 4.26-4.48(6H, m),

7.20(2H, d, J=8.1), 7.38-7.52(4H, m), 7.57-7.67(1H, m),  
7.75(1H, d, J=7.7)



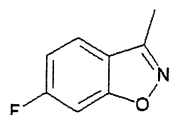
40b) 6-丁基-2-甲基-3-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銻銨(1.47g)、碳酸氫鈉(2.23g)及二甲基亞碲(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.78g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.29 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色粉末(0.048g, 5%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.20(3H, s), 1.25-1.37(2H, m), 1.44-1.57(2H, m), 2.47(3H, s), 2.65-2.75(2H, m), 3.96(2H, s), 4.20(2H, d,  $J=6.0$ ), 4.31-4.39(4H, m), 7.13-7.24(4H, m), 7.46(1H, d,  $J=7.7$ ), 7.54(1H, dt,  $J=7.5, 1.3$ ), 7.62-7.72(2H, m), 12.38(1H, br)

實施例 41

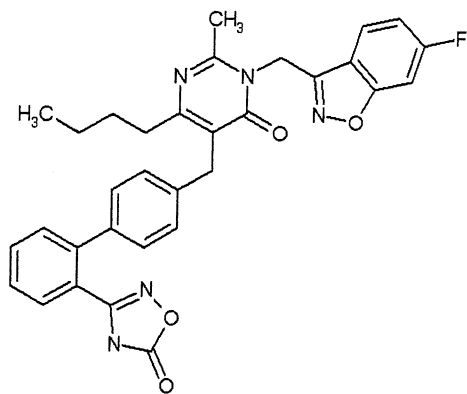
6-丁基-3-[(6-氟-1,2-苯并異噁唑-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



41a) 6-氟-3-甲基-1,2-苯并異噁唑

將 1-(4-氟-2-羥基苯基)乙酮(20g)、羥基氯化銨(18.1g)、乙酸鈉(16g)及甲醇(500 mL)之混合物於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時。將反應混合物添加至冰水，過濾收集所獲得之結晶狀產物並溶解於四氫呋喃(400 mL)。N,N'-羰基二咪唑(22.5g)，然後添加三乙胺(22.3 mL)之四氫呋喃(100 mL)溶液，並將混合物於  $70^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時。反應混合物以乙醚稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑以減壓揮發掉而獲得標題化合物之無色結晶(13.7g, 70%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.34(3H, s), 6.52-6.74(2H, m), 7.39(1H, dd,  $J=8.8, 6.3$ )



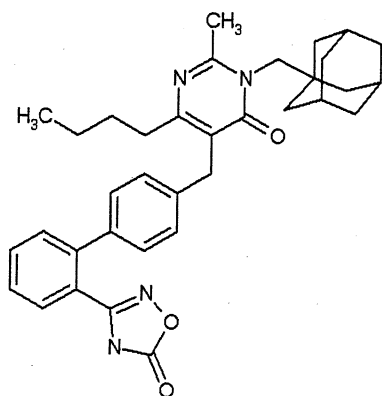
41b) 6-丁基-3-[(6-氟-1,2-苯并異噁唑-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

於 80°C 下，於 6-氟-3-甲基-1,2-苯并異噁唑(2.0g)及四氯化碳(100 mL)之混合物中添加 N-溴琥珀醯亞胺(2.58g)及苯甲醯基過氧化物(0.43g)之混合物，並將混合物於同樣溫度攪拌 4 小時。將反應混合物減壓濃縮，並將所獲得之殘留物以水及乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將所獲得之油狀物添加至預先於室溫攪拌 10 分鐘之 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物中。反應混合物於室溫下攪拌 16 小時並以乙酸乙酯稀釋。混合物於以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化羥銨(1.03g)、碳酸氫鈉(1.65g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中。將反應混合物

於 90°C 攪拌 16 小時並以乙酸乙酯稀釋。混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.16 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.14g, 25%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t, J=7.4), 1.22-1.38(2H, m), 1.39-1.54(2H, m), 2.50-2.55(2H, m), 2.57(3H, s), 3.88(2H, s), 5.69(2H, s), 7.17-7.27(4H, m), 7.33(1H, dt, J=9.1, 2.3), 7.46-7.59(2H, m), 7.62-7.71(2H, m), 7.76(1H, dd, J=9.0, 2.3), 7.97(1H, dd, J=8.9, 5.3), 12.39(1H, br)

#### 實施例 42



3-(1-金剛烷基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲

基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲基)金剛烷(1.9g)，並將混合物於 150°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化羥銨(1.1g)、碳酸氫鈉(1.78g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中。將反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。該混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.21g)，接著添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.11g, 19%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.3$ ) , 1.22-1.34(2H, m) , 1.39-1.48(2H, m) , 1.49-1.67(12H, m) , 1.91(3H, s) , 2.44(2H, m) , 2.50(3H, s) , 3.57-4.13(4H, m) , 7.16-7.26(4H, m) , 7.44-7.57(2H, m) , 7.61-7.71(2H, m) , 12.37(1H, br)

將以上所獲得之 3-(1-金剛烷基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]

甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(1-金剛烷基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮  
鈉鹽

3-(1-金剛烷基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

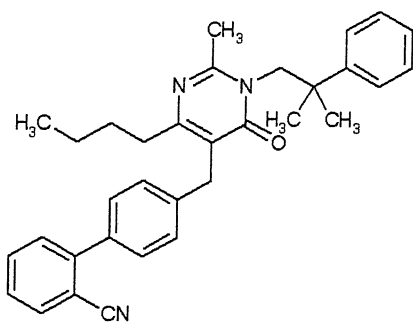
3-(1-金剛烷基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5  
鈣鹽

3-(1-金剛烷基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮  
鹽酸鹽

3-(1-金剛烷基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮  
氫溴酸鹽

實施例 43

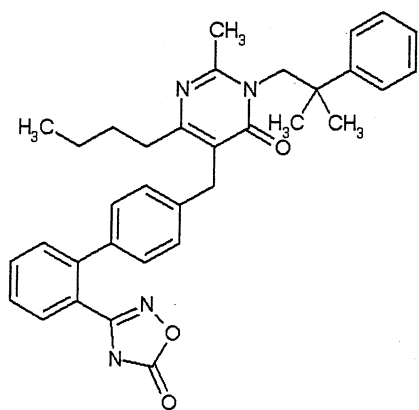
6-丁基-2-甲基-3-(2-甲基-2-苯基丙基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮



43a) 4'-[4-(4-丁基-2-甲基-6-(2-甲基-2-苯基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氰基亞甲基三-正-丁基膦(1g)、2-甲基-2-苯基丙-1-醇(0.63g)及甲苯(30 mL)之混合物於 100°C 攪拌 16 小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.13g, 10%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.2$ ) , 1.30-1.48(8H, m) , 1.49-1.63(2H, m) , 1.70(3H, s) , 2.51-2.61(2H, m) , 3.94-4.00(4H, m) , 7.19-7.51(11H, m) , 7.56-7.66(1H, m) , 7.73(1H, dd,  $J=7.7, 1.3$ )



43b) 6-丁基-2-甲基-3-(2-甲基-2-苯基丙基)-5-{[2'-(5-側氧

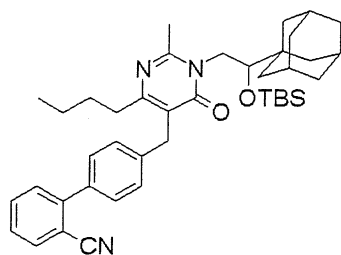
基 -4,5-二氫 -1,2,4-噁二唑 -3-基 ) 聯苯 -4-基 ] 甲基 } 嘧啶 -4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.27g)、碳酸氫鈉(0.45g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(2-甲基-2-苯基丙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基] 甲基} 聯苯-2-甲腈(0.13g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.052g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.044 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.036g, 24%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.3), 1.20-1.48(10H, m), 1.72(3H, s), 2.38-2.48(2H, m), 3.87(2H, s), 4.18(2H, s), 7.19-7.34(8H, m), 7.46-7.57(2H, m), 7.62-7.73(2H, m), 12.38(1H, br)

實施例 44

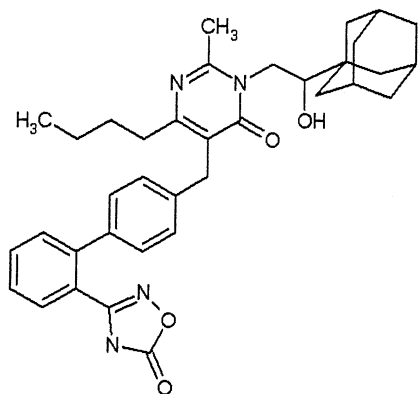
3-[2-(1-金剛烷基)-2-羥基乙基]-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶 -4(3H)-酮



44a) 4'-{[1-(2-(1-金剛烷基)-2-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1g)、氫化鈉 (0.17g) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(1-金剛烷基)-2-溴乙酮 (1.08g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於甲醇 (20 mL)，添加硼氫化鈉 (0.12g)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。將混合物濃縮，殘留物以乙酸乙酯及飽和氯化銨水溶液萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並加以濃縮。所獲得之殘留物溶解於四氫呋喃 (20 mL)，在 0°C 下添加第三-丁基(二甲基)矽烷基三氟甲烷磺酸酯 (0.47 mL) 及加 2,6-二甲基吡啶 (0.24 mL)。該反應混合物於 0°C 攪拌 3 小時，並以乙酸乙酯稀釋。混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體 (0.56g, 31%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-0.93(18H, m), 1.31-1.44 (2H, m), 1.47-1.82(14H, m), 2.01(3H, br), 2.56-2.70(5H, m), 3.64-3.78(1H, m), 3.81-3.91(1H, m), 4.43(1H, d,  $J=13.0$ ), 7.33-7.50(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.7$ )



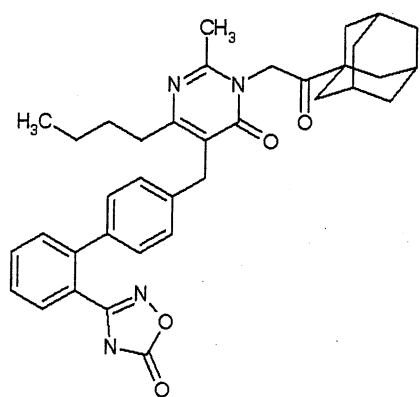
44b) 3-[2-(1-金剛烷基)-2-羥基乙基]-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銻銨(0.90g)、碳酸氫鈉(1.44g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2-(1-金剛烷基)-2-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.56g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.17g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.14 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫

鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 3.9 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.11g, 24%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.4), 1.20-1.33(2H, m), 1.36-1.48(2H, m), 1.51-1.74(12H, m), 1.96(3H, s), 2.39-2.48(2H, m), 2.52(3H, s), 3.25-3.31(1H, m), 3.62-3.72(1H, m), 3.74-3.93(2H, m), 4.24(1H, d, J=12.1), 4.88(1H, d, J=5.8), 7.17-7.28(4H, m), 7.45-7.59(2H, m), 7.61-7.73(2H, m), 12.38(1H, s)

#### 實施例 45



3-[2-(1-金剛烷基)-2-側氧基乙基]-6-丁基-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

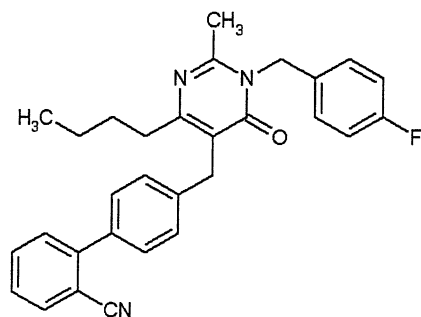
將 3-[2-(1-金剛烷基)-2-羥基乙基]-6-丁基-2-甲基-5-

{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(0.078g)、1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯(benziodoxol)-3(1H)-酮(0.067g)及二氯甲烷(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 2 小時。於混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液及硫代硫酸鈉。混合物於室溫下攪拌 2 小時並以氯仿萃取。氯仿層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。所獲得之殘留物利用矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.057g, 73%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.4), 1.19-1.35(2H, m), 1.39-1.55(2H, m), 1.63-1.79(6H, m), 1.82-1.96(6H, m), 2.03(3H, s), 2.26(3H, s), 2.43-2.48(2H, m), 3.83(2H, s), 5.13(2H, s), 7.20(4H, s), 7.45-7.58(2H, m), 7.60-7.73(2H, m), 12.38(1H, s)

#### 實施例 46

6-丁基-3-(4-氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

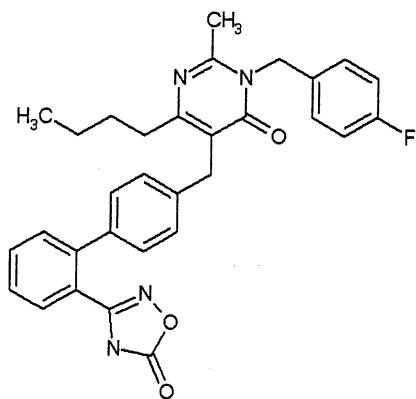


46a) 4'-{[4-丁基-1-(4-氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲

基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲基)-4-氟苯(0.52 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.76g, 58%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.31-1.46(2H, m), 1.51-1.61(2H, m), 2.46(3H, s), 2.56-2.66(2H, m), 4.00(2H, s), 5.26(2H, s), 6.98-7.10(2H, m), 7.15-7.22(2H, m), 7.33-7.52(6H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=8.5$ )



46b) 6-丁基-3-(4-氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

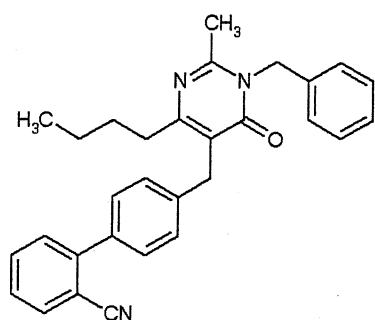
將氯化羥銨(1.7g)、碳酸氫鈉(2.74g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(4-氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.76g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混

合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.32g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.27 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.55g, 65%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.4), 1.21-1.36(2H, m), 1.38-1.56(2H, m), 2.39(3H, s), 2.43-2.51(2H, m), 3.90(2H, s), 5.26(2H, s), 7.14-7.36(8H, m), 7.44-7.59(2H, m), 7.60-7.76(2H, m), 12.40(1H, s)

#### 實施例 47

3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

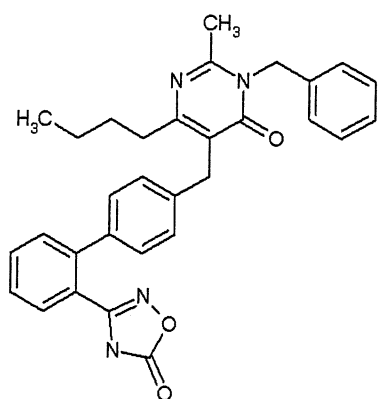


47a) 4'-[(1-苯甲基-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氮嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氮嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加(溴甲基)苯

(0.67 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.64g, 51%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.32-1.45(2H, m), 1.52-1.62(2H, m), 2.45(3H, s), 2.55-2.67 (2H, m), 4.01(2H, s), 5.30(2H, s), 7.16-7.23(2H, m), 7.26-7.41(6H, m), 7.43-7.51(3H, m), 7.61(1H, dd,  $J=7.6, 1.2$ ), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ )



47b) 3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.49g)、碳酸氫鈉(2.40g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(1-苯甲基-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.64g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫

呋喃(20 mL), 添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.24 mL), 混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.36g, 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.3), 1.23-1.38(2H, m), 1.37-1.56(2H, m), 2.38(3H, s), 2.46-2.57(2H, m), 3.91(2H, s), 5.29(2H, s), 7.13-7.42(9H, m), 7.47-7.61(2H, m), 7.61-7.74(2H, m), 12.39(1H, s)

將以上所獲得之 3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

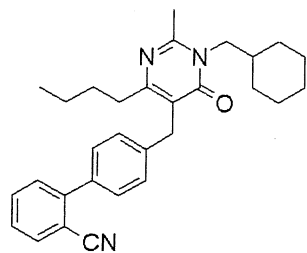
3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮

-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啖-4(3H)-酮 氫溴  
酸鹽

實施例 48

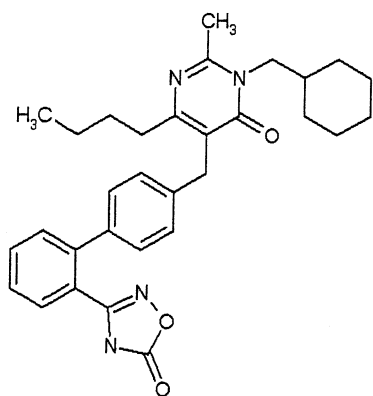
6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫  
-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啖-4(3H)-酮



48a) 4'-{[4-丁基-1-(環己基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二  
氫嘓啖-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啖-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺  
(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加(溴甲基)環  
己烷(0.70 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合  
物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再  
以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸  
發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物  
之無色固體(0.38g, 30%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.2$ ), 0.99-1.26  
(4H, m), 1.32-1.43(2H, m), 1.50-1.78(8H, m), 1.79-1.92(1H,  
m), 2.53(3H, s), 2.54-2.61(2H, m), 3.86(2H, d,  $J=7.0$ ),  
3.95(2H, s), 7.31-7.49(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.74(1H,  
dd,  $J=7.7, 0.9$ )



48b) 6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.88g)、碳酸氫鈉(1.41g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(環己基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.38g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.16g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.14 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.14g, 33%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t,  $J=7.3$ ), 0.97-1.90(15H, m), 2.40-2.50(5H, m), 3.84(4H, s), 7.03-7.27(4H, m), 7.43-7.58(2H, m), 7.60-7.72(2H, m), 12.37(1H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-

{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基} 嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

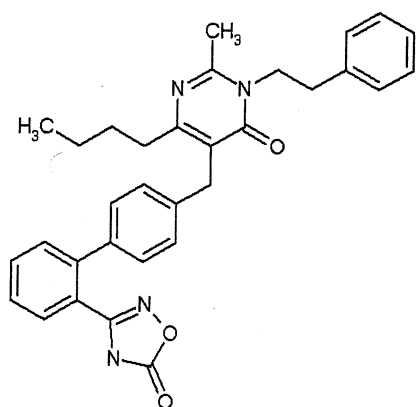
6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 二鹽 酸鹽

6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 二氫 溴酸鹽

#### 實施例 49



6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲

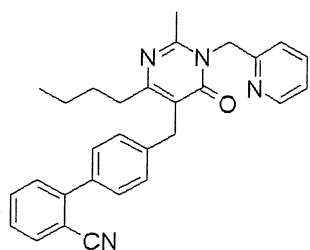
基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加(2-溴乙基)苯(0.76 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化羥銨(0.9g)、碳酸氫鈉(1.45g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中。該反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.17g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.14 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.14g, 31%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.2), 1.17-1.33(2H, m), 1.35-1.50(2H, m), 2.37(3H, s), 2.41-2.48(2H, m), 2.94(2H, t, J=7.5), 3.87(2H, s), 4.14(2H, t, J=8.1), 7.18-7.36(9H, m), 7.47-7.57(2H, m), 7.61-7.73(2H, m), 12.38(1H, br)

#### 實施例 50

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-

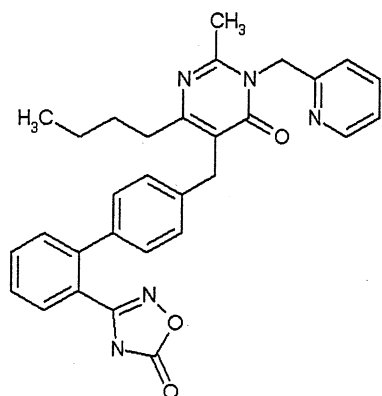
基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮



50a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、碳酸鉀(0.77g)、2-(溴甲基)吡啶氫溴酸鹽(1.06g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於 50°C 攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.87g, 69%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.30-1.44(2H, m), 1.49-1.64(2H, m), 2.56-2.65(5H, m), 3.98(2H, s), 5.38(2H, s), 7.16-7.29(2H, m), 7.32-7.52(6H, m), 7.56-7.69(2H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ ), 8.51-8.57(1H, m)



50b) 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(2.02g)、碳酸氫鈉(3.24g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.87g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.2 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以水及 1 M 鹽酸調整至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.076g, 8%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t, J=7.3), 1.22-1.38(2H, m), 1.39-1.54(2H, m), 2.42-2.52(5H, m), 3.85(2H, s), 5.34(2H, s), 7.13-7.25(4H, m), 7.25-7.40(2H, m), 7.44-7.60(2H, m), 7.59-7.76(2H, m), 7.74-7.86(1H, m), 8.42-8.55(1H, m), 12.38(1H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘓啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。  
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-

基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

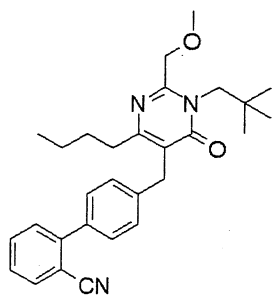
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 0.5鈣鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 51

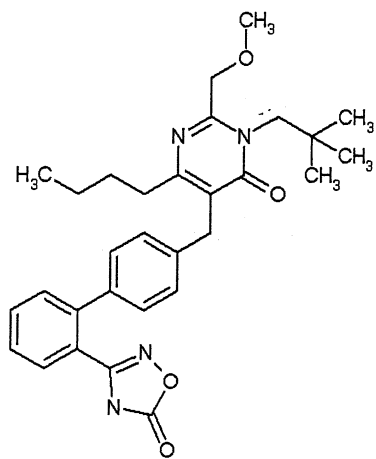
6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



51a) 4'-{[4-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-{[4-丁基-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(5g)、碳酸鉍(8.4g)、1-碘-2,2-二甲基丙烷(3.4 mL)及 N,N-二甲基乙醯胺(50 mL)之混合物於 130°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(1.76g, 30%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.4$ ), 0.98(9H, s), 1.30-1.45(2H, m), 1.52-1.67(2H, m), 2.57-2.66(2H, m), 3.38(3H, s), 3.97(2H, s), 4.13(2H, br), 4.54(2H, br), 7.31-7.50(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7$ , 0.8)



51b) 6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(4.01g)、碳酸氫鈉(6.50g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧

啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.76g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.75g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.63 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.78g, 39%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.3$ ), 0.90(9H, s), 1.20-1.36(2H, m), 1.41-1.55(2H, m), 2.45-2.59(5H, m), 3.88(2H, s), 4.00(2H, s), 4.47(2H, s), 7.15-7.29(4H, m), 7.52(2H, dd,  $J=18.3, 7.5$ ), 7.61-7.75(2H, m), 12.37(1H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啉-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啉-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啉-4(3H)-酮 鉀鹽

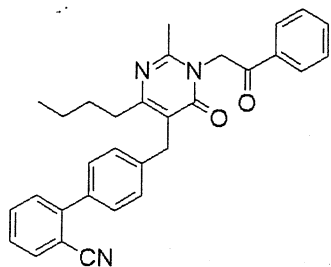
6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 52

6-丁基-3-(2-羥基-2-苯基乙基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

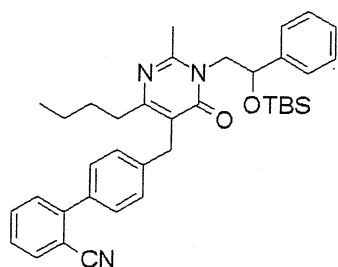


52a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.5g)、氫化鈉(0.25g)及 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 2-溴-1-苯基乙酮(1.25g)，將混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再

以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.87g, 43%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(3H, t,  $J=7.3$ ) , 1.31-1.49(2H, m) , 1.53-1.68(2H, m) , 2.41(3H, s) , 2.58-2.67(2H, m) , 3.97(2H, s) , 5.51(2H, s) , 7.31-7.68(10H, m) , 7.73(1H, dd,  $J=7.7, 1.3$ ) , 8.00-8.08(2H, m)

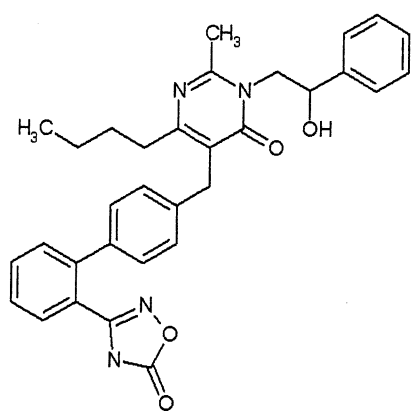


52b) 4'-{[4-丁基-1-(2-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2-苯基乙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(2-側氧基-2-苯基乙基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.87g)、硼氫化鈉(0.21g)及甲醇(25 mL)之混合物於室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物濃縮，殘留物以乙酸乙酯與飽和氯化銨水溶液萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，所獲得之殘留物溶解於四氫呋喃(20 mL)，並在  $0^\circ\text{C}$  下添加 2,6-二甲基吡啶(0.50 mL)及第三-丁基(二甲基)矽烷基三氟甲烷磺酸酯(0.98 mL)。將反應混合物於  $0^\circ\text{C}$  攪拌 3 小時，並以乙酸乙酯稀釋。混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾

燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.73g, 29%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.29-0.22(6H, m), 0.78(9H, s), 0.92(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.32-1.45(2H, m), 1.50-1.64(2H, m), 2.51-2.75(5H, m), 3.75(1H, br), 3.98(2H, dd,  $J=25.6, 15.1$ ), 4.33-4.43(1H, m), 5.22(1H, dd,  $J=9.9, 2.9$ ), 7.28-7.50(11H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ )



52c) 6-丁基-3-(2-羥基-2-苯基乙基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

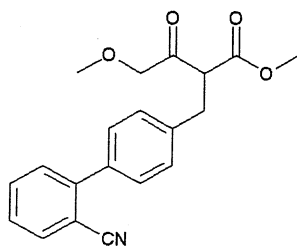
將氯化銦銨(1.29g)、碳酸氫鈉(2.07g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基)氧基]-2-苯基乙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.73g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-

二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 3.7 mL)，並將混合物於 70°C 攪拌 6 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.37g, 56%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.3), 1.20-1.36(2H, m), 1.35-1.53(2H, m), 2.39-2.62(5H, m), 3.78-3.99(3H, m), 4.16(1H, dd, J =13.7, 3.1), 4.86-5.07(1H, m), 5.77(1H, d, J=4.5), 7.16-7.33(5H, m), 7.34-7.47(4H, m), 7.46-7.59(2H, m), 7.62-7.77(2H, m), 12.39(1H, s)

### 實施例 53

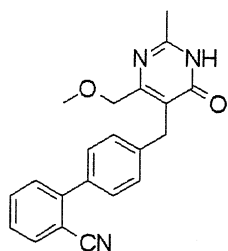
6-(甲氧基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘧啶-4(3H)-酮



53a) 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲酯

於室溫下，將 4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲酯(10.7g)之四氫呋喃(150 mL)溶液添加至氫化鈉(1.91g)及四氫呋喃(150 mL)之混合物中，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。添加 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(10g)至反應混合物，並將反應混合物於室溫下攪拌 3 天。濃縮反應混合物，於殘留物中加入 5% 硫酸氫鉀水溶液並接著加入乙酸乙酯，萃取該混合物。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色油狀物(12.1g, 98%)。

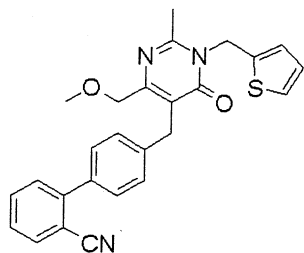
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.25(2H, t,  $J=7.4$ ), 3.34(3H, s), 3.71(3H, s), 3.88-4.12(3H, m), 7.25-7.34(2H, m), 7.39-7.51(4H, m), 7.60-7.67(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=7.7$ )



53b) 4'-{[4-(甲氧基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘍啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

在  $0^\circ\text{C}$  下，於乙脘鹽酸鹽(3.4g)之甲醇(30 mL)溶液中添加甲醇鈉(28%甲醇溶液, 10.3g)，於其中添加 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-4-甲氧基-3-側氧基丁酸甲酯之甲醇(60 mL) -1,4-二噁烷(20 mL)溶液，混合物於室溫下攪拌 16 小時。將反應混合物濃縮，加水(50 mL)及 50%乙酸溶液至殘留物中調整至 pH 5。過濾收集所獲得的結晶狀產物並以水洗滌而獲得標題化合物之無色結晶(5.27g, 86%)。

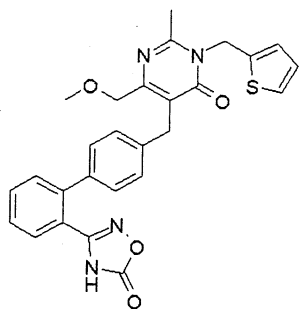
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.27(3H, s), 3.27(3H, s), 3.89(2H, s), 4.30(2H, s), 7.33-7.39(2H, m), 7.45-7.51(2H, m), 7.53-7.61(2H, m), 7.77(1H, dt,  $J=7.7, 1.0$ ), 7.93(1H, d,  $J=7.7$ ), 12.49(1H, s)



53c) 4'-{[4-(甲氧基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1-(2-噻吩基甲基)-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-{[4-(甲氧基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 2-(溴甲基)噻吩(4.5g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.68g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.66(3H, s), 3.44(3H, s), 4.06(2H, s), 4.38(2H, s), 5.39(2H, s), 6.95(1H, dd,  $J=5.1, 3.4$ ), 7.06(1H, dd,  $J=3.5, 1.0$ ), 7.22-7.29(1H, m), 7.37-7.43(3H, m), 7.43-7.50(3H, m), 7.62(1H, dt,  $J=7.7, 1.4$ ), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ )

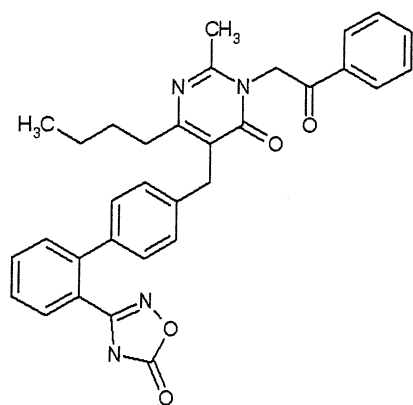


53d) 6-(甲氧基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.29g)、碳酸氫鈉(1.94g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-(甲氧基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1-(2-噻吩基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.68g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 *N,N'*-羰基二咪唑(0.3g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.4g, 52%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.56(3H, s), 3.23(3H, s), 3.93(2H, s), 4.27(2H, s), 5.39(2H, s), 6.99(1H, dd,  $J=5.1, 3.4$ ), 7.14-7.24(3H, m), 7.26-7.32(2H, m), 7.43-7.58(3H, m), 7.62-7.73(2H, m), 12.39(1H, s)

## 實施例 54

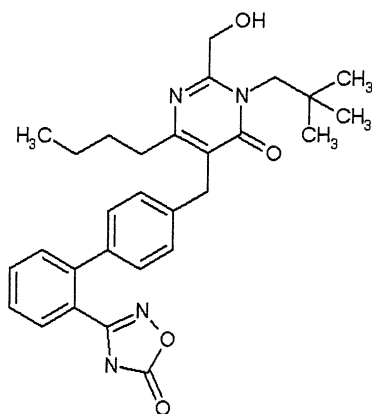


6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-側氧基-2-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-  
酮

將 6-丁基-3-(2-羥基-2-苯基乙基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(0.25g)、1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.3g)及二氯甲烷(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 2 小時。於混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液與硫代硫酸鈉至反應混合物，反應混合物於室溫下攪拌 2 小時，並以氯仿萃取。氯仿層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，所獲得之殘留物利用矽膠管柱層析法純化，獲得標題化合物之無色結晶(0.2g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.22-1.39(2H, m), 1.39-1.58(2H, m), 2.37(3H, s), 2.51-2.56(2H, m), 3.85(2H, s), 5.65(2H, s), 7.21(4H, s), 7.43-7.83(7H, m), 8.02-8.15(2H, m), 12.37(1H, s)

## 實施例 55



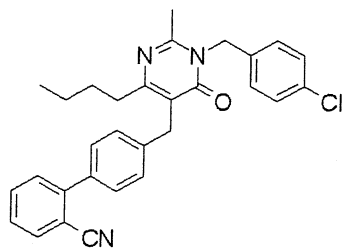
6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(羥基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

將 6-丁基-3-(2,2-二甲基丙基)-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(0.5g)、三溴化硼(1.0 M 二氯甲烷溶液, 2.9 mL)及二氯甲烷(20 mL)之混合物於室溫下攪拌 3 小時, 添加 0.5 M 氫氧化鈉水溶液(10 mL), 並將該混合物再攪拌 1 小時。於反應混合物中添加 1 M 鹽酸並調至 pH 5。添加乙酸乙酯並萃取該混合物。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.48g, 98%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t,  $J=7.3$ ), 0.90(9H, s), 1.21-1.36(2H, m), 1.41-1.53(2H, m), 2.50-2.57(2H, m), 3.87(2H, s), 4.03(2H, s), 4.50(2H, d,  $J=5.3$ ), 5.51(1H, t,  $J=5.7$ ), 7.15-7.28(4H, m), 7.44-7.60(2H, m), 7.60-7.74(2H, m), 12.37(1H, s)

## 實施例 56

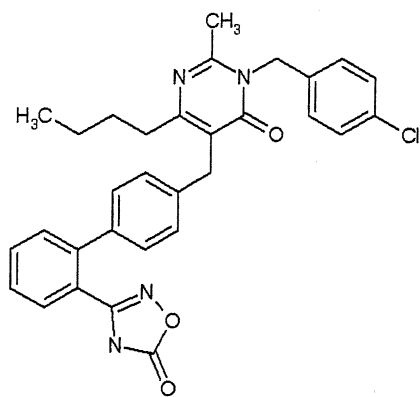
6-丁基-3-(4-氯苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



56a) 4'-{[4-丁基-1-(4-氯苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲基)-4-氯苯(0.69g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.84g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.31-1.46(2H, m), 1.51-1.65(2H, m), 2.44(3H, s), 2.56-2.65(2H, m), 4.00(2H, s), 5.25(2H, s), 7.14(2H, d,  $J=8.3$ ), 7.25-7.52(8H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=7.3$ )

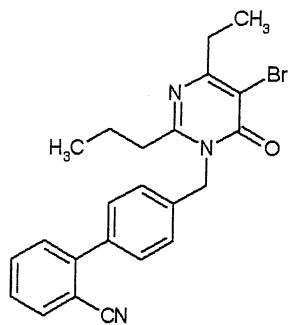


56b) 6-丁基-3-(4-氯苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.81g)、碳酸氫鈉(2.92g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(4-氯苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.84g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.29 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.42g, 45%)。

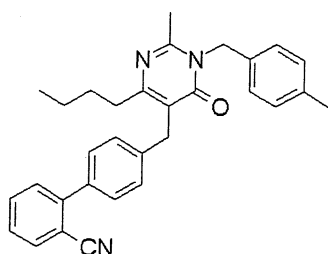
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.3), 1.19-1.36(2H, m), 1.36-1.54(2H, m), 2.38(3H, s), 2.43-2.49(2H, m), 3.90(2H, s), 5.27(2H, s), 7.16-7.30(6H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.53(2H, dd, J =15.6, 7.7), 7.60-7.79(2H,

m), 12.39(1H, s)



實施例 57

6-丁基-2-甲基-3-(4-甲基苯甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

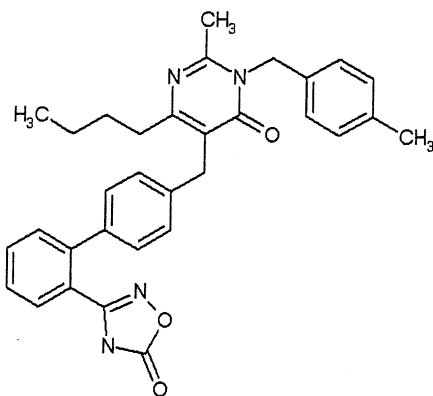


57a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-6-側氧基-1,6-  
二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺  
(15 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲  
基)-4-甲基苯(0.62g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應  
混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然  
後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓  
下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化  
合物之無色固體(0.79g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.30-1.46  
(2H, m), 1.49-1.65(2H, m), 2.32(3H, s), 2.45(3H, s),

2.55-2.64(2H, m), 4.01(2H, s), 5.26(2H, s), 7.11(4H, q, J=8.1), 7.34-7.52(6H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.75(1H, d, J=9.0)



57b) 6-丁基-2-甲基-3-(4-甲基苯甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

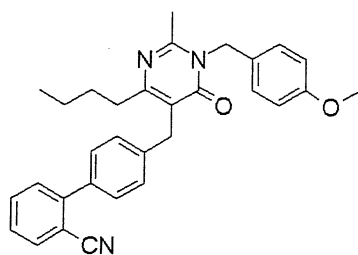
將氯化銦銨(1.79g)、碳酸氫鈉(2.87g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(4-甲基苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.79g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.33g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.53g,

59%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.18-1.37(2H, m), 1.36-1.53(2H, m), 2.27(3H, s), 2.38(3H, s), 2.44-2.49(2H, m), 3.90(2H, s), 5.24(2H, s), 7.06(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.17(2H, d,  $J=7.9$ ), 7.20-7.29(4H, m), 7.46-7.61(2H, m), 7.62-7.79(2H, m), 12.39(1H, s)

### 實施例 58

6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

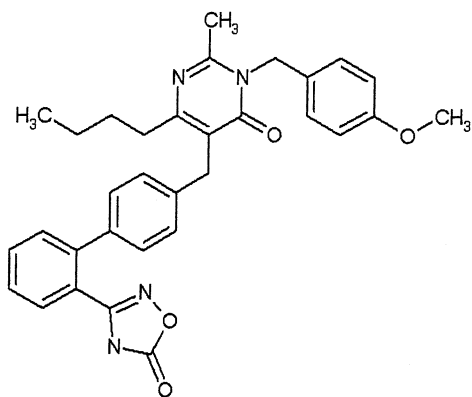


58a) 4'-{[4-丁基-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(0.46 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.83g, 62%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.31-1.45

(2H, m), 1.49-1.66(2H, m), 2.47(3H, s), 2.54-2.64(2H, m), 3.78(3H, s), 4.01(2H, s), 5.23(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7), 7.15(2H, d, J=8.7), 7.34-7.52(6H, m), 7.58-7.69(1H, m), 7.72-7.79(1H, m)



58b) 6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.81g)、碳酸氫鈉(2.92g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.83g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.29 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱

層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.51g, 54%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.21-1.36(2H, m), 1.36-1.51(2H, m), 2.39(3H, s), 2.45-2.49(2H, m), 3.73(3H, s), 3.90(2H, s), 5.21(2H, s), 6.92(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.14(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.19-7.33(4H, m), 7.47-7.61(2H, m), 7.60-7.77(2H, m), 12.39(1H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮鈉鹽

6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 0.5

鈣鹽

6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮

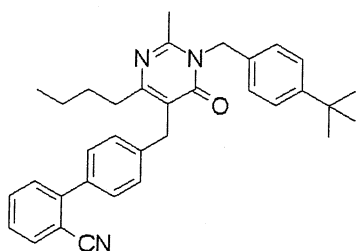
鹽酸鹽

6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-

二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮  
氫溴酸鹽

實施例 59

6-丁基-3-(4-第三-丁基苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基  
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

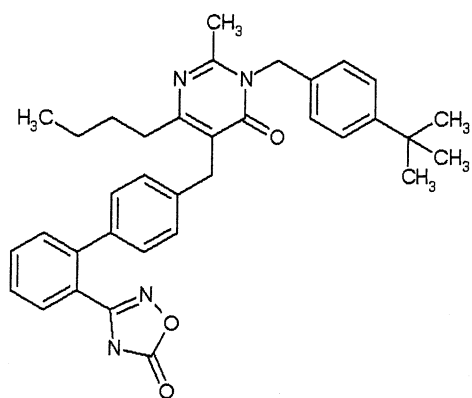


59a) 4'-{[4-丁基-1-(4-第三-丁基苯甲基)-2-甲基-6-側氧基  
-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺  
(15 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲  
基)-4-第三-丁基苯(0.62 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小  
時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液  
洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶  
劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲  
得標題化合物之無色固體(0.86g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.29(9H, s), 1.34-1.45(2H, m), 1.49-1.59(2H, m), 2.47(3H, s), 2.54-2.65(2H, m), 4.01(2H, s), 5.27(2H, s), 7.13(2H, d,  $J=8.3$ ), 7.31-7.54(8H, m), 7.55-7.67(1H, m), 7.75(1H, dd,

J=7.7, 1.3)



59b) 6-丁基-3-(4-第三-丁基苯甲基)-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

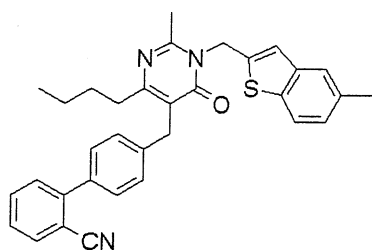
將氯化銦銨(1.79g)、碳酸氫鈉(2.87g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(4-第三-丁基苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.86g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.33g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.55g, 57%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.3),

1.22-1.37(11H, m), 1.39-1.54(2H, m), 2.39(3H, s), 2.45-2.49  
(2H, m), 3.90(2H, s), 5.24(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.5),  
7.19-7.32(4H, m), 7.38(2H, d, J=8.3), 7.47-7.61(2H, m),  
7.61-7.75(2H, m), 12.39(1H, s)

實施例 60

6-丁基-2-甲基-3-[(5-甲基-1-苯并噻吩-2-基)甲  
基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-  
基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

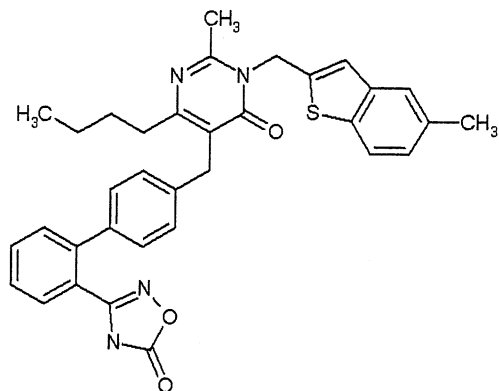


60a) 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[(5-甲基-1-苯并噻吩-2-基)甲  
基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三  
丁基膦(1.56 mL)、(5-甲基-1-苯并噻吩-2-基)甲醇(0.75g)及  
四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合  
物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水  
洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物  
以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體  
(0.63g, 44%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.4), 1.29-1.43  
(2H, m), 1.48-1.60(2H, m), 2.43(3H, s), 2.54-2.64(5H, m),

4.02(2H, s), 5.45(2H, s), 7.10-7.19(2H, m), 7.34-7.53(7H, m), 7.56-7.67(2H, m), 7.74(1H, dd, J=7.7, 0.9)



60b) 6-丁基-2-甲基-3-[(5-甲基-1-苯并噻吩-2-基)甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

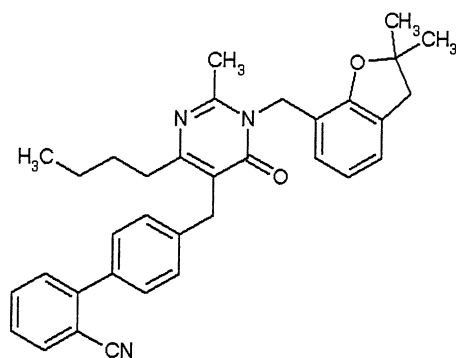
將氯化羥銨(1.28g)、碳酸氫鈉(2.07g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[(5-甲基-1-苯并噻吩-2-基)甲基]-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.63g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.2 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.25g, 35%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81(3H, t, J=7.2),

1.16-1.34(2H, m), 1.35-1.53(2H, m), 2.39(3H, s), 2.43-2.49(2H, m), 2.56(3H, s), 3.91(2H, s), 5.49(2H, s), 7.12-7.35(5H, m), 7.38(1H, s), 7.44-7.74(5H, m), 7.79(1H, d, J=8.1), 12.38(1H, s)

實施例 61

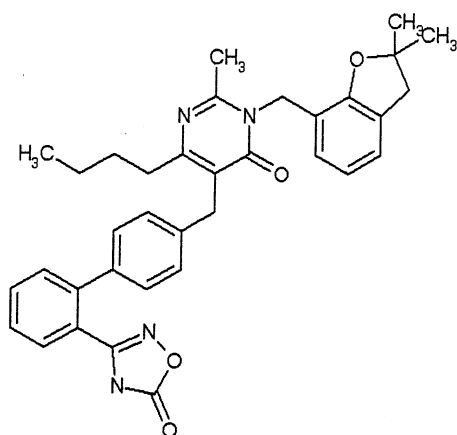
6-丁基-3-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮



61a) 4'-({4-丁基-1-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基磷(1.56 mL)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-基)甲醇(0.75g)及四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.67g, 46%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.31-1.42 (2H, m), 1.44(6H, s), 1.49-1.60(2H, m), 2.48(3H, s), 2.55-2.64(2H, m), 3.01(2H, s), 4.00(2H, s), 5.23(2H, s), 6.76(1H, t,  $J=7.5$ ), 6.92(1H, d,  $J=7.3$ ), 7.04(1H, dd,  $J=7.2, 0.9$ ), 7.32-7.52(6H, m), 7.56-7.66(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.8$ )



61b) 6-丁基-3-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

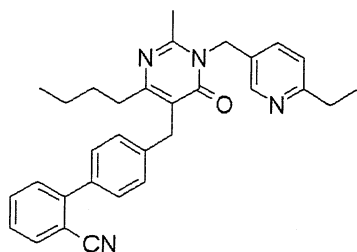
將氯化羥銨(1.35g)、碳酸氫鈉(2.17g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.67g)，將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小

時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.16g, 21%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.22-1.33(2H, m), 1.36-1.51(8H, m), 2.39(3H, s), 2.45-2.49(2H, m), 3.01(2H, s), 3.88(2H, s), 5.13(2H, s), 6.67-6.81(2H, m), 7.10(1H, d,  $J=7.0$ ), 7.18-7.27(4H, m), 7.46-7.59(2H, m), 7.61-7.72(2H, m), 12.39(1H, br)

#### 實施例 62

6-丁基-3-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

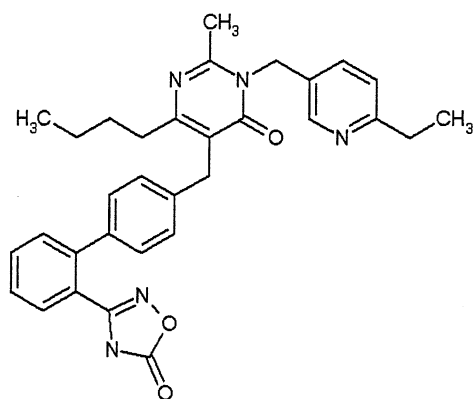


62a) 4'-({4-丁基-1-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

以氯仿萃取(6-乙基吡啶-3-基)甲醇鹽酸鹽(0.74g)及飽和碳酸鉀(10 mL)之混合物。氯仿層以無水硫酸鎂乾燥，於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(50 mL)，添加4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)及三丁基

膦 (1.56 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體 (0.93g, 70%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t), 1.22-1.45 (7H, m), 2.49 (3H, s), 2.57-2.65 (2H, m), 2.75-2.89 (2H, m), 3.99 (2H, s), 5.26 (2H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.1$ ), 7.32-7.53 (7H, m), 7.58-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=7.7, 0.8$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.3$ )



62b) 6-丁基-3-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

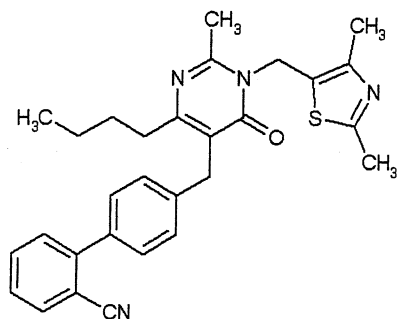
將氯化銦銨 (2.04g)、碳酸氫鈉 (3.28g) 及二甲基亞砷 (15 mL) 之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[(6-乙基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈 (0.93g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽

和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.38g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.32 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。將水加至反應混合物，並加入 1 M 鹽酸調至 pH 5，混合物以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.38g, 36%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.3), 1.15-1.36(5H, m), 1.37-1.55(2H, m), 2.36-2.51(5H, m), 2.72(2H, q, J=7.5), 3.90(2H, s), 5.26(2H, s), 7.17-7.35(5H, m), 7.45-7.58(3H, m), 7.62-7.75(2H, m), 8.40(1H, d, J=1.9), 12.40(1H, s)

### 實施例 63

6-丁基-3-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

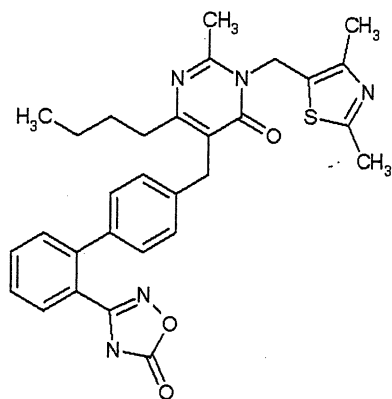


63a) 4'-([4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲

基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基磷(1.56 mL)、(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲醇(0.6g)及四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌4小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(1.33g, 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.31-1.74(4H, m), 2.47(3H, s), 2.51-2.57(5H, m), 2.59(3H, s), 4.00(2H, s), 5.26(2H, s), 7.33-7.51(6H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ )



63b) 6-丁基-3-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

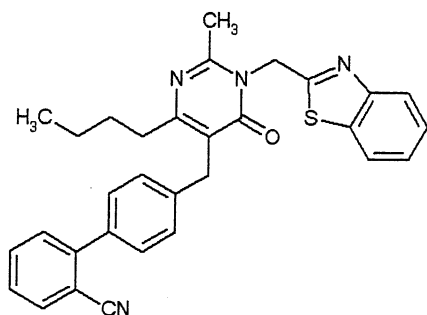
將氯化銦銨(2.9g)、碳酸氫鈉(4.7g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.33g)，並將混合物

於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃 (20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑 (0.49g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳 -7-烯 (0.41 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體 (0.42g, 27%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82 (3H, t, J=7.3), 1.15-1.35 (2H, m), 1.34-1.52 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.41-2.48 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.89 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.17-7.32 (4H, m), 7.43-7.61 (2H, m), 7.61-7.80 (2H, m), 12.39 (1H, s)

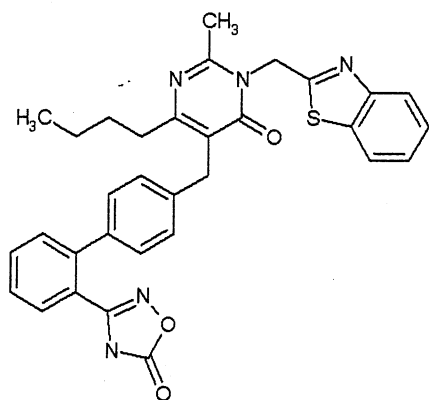
#### 實施例 64

3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



64a) 4'-{[1-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基磷(1.56 mL)、1,3-苯并噻唑-2-基甲醇(0.69g)及四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.63g, 45%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90(3H, t, J=7.3), 1.30-1.43(2H, m), 1.48-1.63(2H, m), 2.52-2.66(2H, m), 2.70(3H, s), 4.02(2H, s), 5.63(2H, s), 7.36-7.53(8H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.74(1H, d, J=7.7), 7.87(1H, d, J=7.3), 8.01(1H, d, J=8.1)



64b) 3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.31g)、碳酸氫鈉(2.1g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{{[1-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-

基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.63g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.2g, 28%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.3), 1.22-1.36(2H, m), 1.38-1.52(2H, m), 2.51-2.55(2H, m), 2.58(3H, s), 3.89(2H, s), 5.66(2H, s), 7.17-7.29(4H, m), 7.41-7.58(4H, m), 7.62-7.72(2H, m), 8.02(1H, d, J=8.7), 8.11(1H, d, J=8.7), 12.38(1H, s)

將以上所獲得之 3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 鉀鹽

3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

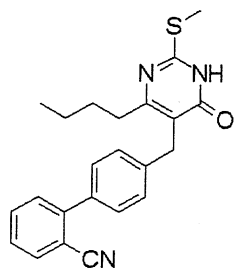
-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

## 實施例 65

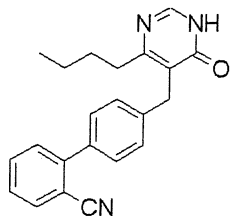
6-丁基-3-(4-氟苯甲基)-5-[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



65a) 4'-[4-丁基-2-(甲基硫基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-巰基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.3g)、碘甲烷(0.54 mL)、氫氧化鉀(0.44g)及甲醇(20 mL)於室溫下攪拌 3 小時。過濾收集所獲得之結晶狀產物並以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物之無色結晶(1.98g, 83%)。

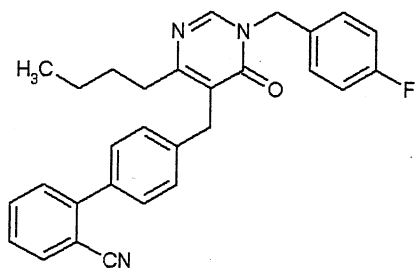
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.26-1.42 (2H, m), 1.51-1.66(2H, m), 2.52-2.64(5H, m), 3.95(2H, s), 7.37-7.50(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7$ , 1.3), 12.56(1H, br)



65b) 4'-[4-(4-丁基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-{[4-丁基-2-(甲基硫基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.98g)、雷氏鎳(Raney-nickel)(15g)及 1-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(25 mL)之混合物於  $160^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。將不溶物過濾，並將濾液濃縮而獲得標題化合物之無色結晶(1.09g, 63%)。

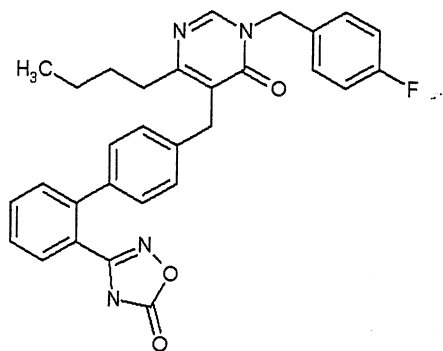
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.19-1.35(2H, m), 1.35-1.56(2H, m), 2.51-2.58(2H, m), 3.89(2H, s), 7.34(2H, d,  $J=8.3$ ), 7.43-7.64(4H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 7.93(1H, d,  $J=7.7$ ), 8.06(1H, s), 12.42(1H, br)



65c) 4'-{[4-(4-丁基-1-(4-氟苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、氫化鈉(0.07g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲基)-4-氟苯(0.22 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.54g, 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.29-1.42(2H, m), 1.51-1.63(2H, m), 2.57-2.68(2H, m), 3.99(2H, s), 5.06(2H, s), 7.01-7.10(2H, m), 7.30-7.50(8H, m), 7.57-7.67(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ ), 8.06(1H, s)



65d) 6-丁基-3-(4-氟苯甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

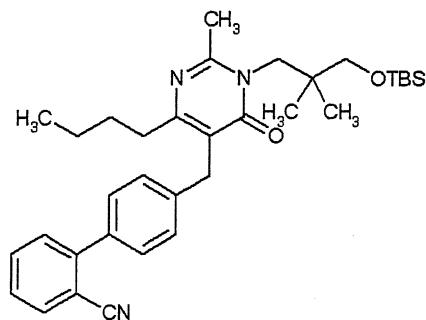
將氯化銦銨(1.25g)、碳酸氫鈉(2.02g)及二甲基亞砜(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(4-氟苯甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.54g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以

無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.23g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.2 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.38g, 62%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.4), 1.20-1.33(2H, m), 1.37-1.55(2H, m), 2.51-2.56(2H, m), 3.87(2H, s), 5.09(2H, s), 7.14-7.27(6H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.46-7.59(2H, m), 7.62-7.73(2H, m), 8.55(1H, s), 12.37(1H, s)

#### 實施例 66

6-丁基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

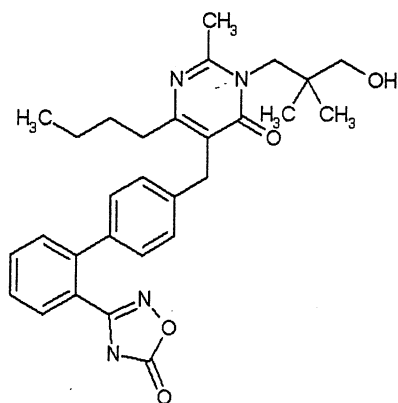


66a) 4'-{[4-丁基-1-(3-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2,2-二甲基丙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲

基]聯苯-2-甲腈(1g)、碳酸銫(4.1g)、(3-溴-2,2-二甲基丙氧基)(第三-丁基)二甲基矽烷(2.36g)及 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之混合物於 130°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.63g, 27%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.03-0.11(6H, m), 0.86-0.99(18H, m), 1.32-1.46(2H, m), 1.49-1.62(2H, m), 2.50-2.65(5H, m), 3.33(2H, s), 3.95(2H, s), 4.13(2H, br), 7.31-7.40(2H, m), 7.40-7.52(4H, m), 7.57-7.67(2H, m), 7.74(2H, dd,  $J=7.7, 0.9$ )



66b) 6-丁基-3-(3-羥基-2,2-二甲基丙基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

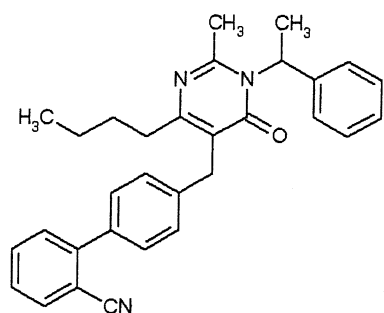
將氯化羥銨(1.17g)、碳酸氫鈉(1.88g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-{[第三-丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2,2-二甲基丙

基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.63g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.22g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.18 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 3.7 mL)，並將混合物於 70°C 攪拌 6 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.24g, 48%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.74-0.90(9H, m), 1.19-1.35(2H, m), 1.36-1.53(2H, m), 2.41-2.48(2H, m), 2.54(3H, s), 3.09(2H, d, J=4.7), 3.85(2H, s), 3.97(2H, s), 4.84(1H, t, J=5.2), 7.12-7.27(4H, m), 7.43-7.58(2H, m), 7.61-7.74(2H, m), 12.37(1H, s)

#### 實施例 67

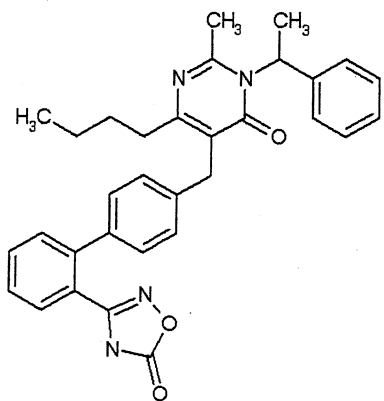
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮



67a) 4'-[4-(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、碳酸鈉(2.73g)、(1-溴乙基)苯(1.15 mL)及 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之混合物於 130°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.24g, 19%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.30-1.43(2H, m), 1.48-1.63(2H, m), 1.91(3H, d,  $J=7.2$ ), 2.27(3H, s), 2.49-2.59(2H, m), 3.98(2H, s), 6.51(1H, br), 7.16-7.51(11H, m), 7.58-7.67(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ )



67b) 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二

唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.54g)、碳酸氫鈉(0.87g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.24g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.1g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.09 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.07g, 26%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.21-1.34(2H, m), 1.36-1.50(2H, m), 1.86(3H, d,  $J=7.0$ ), 2.33-2.47(5H, m), 3.81(2H, s), 6.09(1H, br), 7.14-7.30(7H, m), 7.32-7.39(2H, m), 7.52(2H, dd,  $J = 17.6, 7.6$ ), 7.62-7.72(2H, m), 12.38(1H, br)

將以上所獲得之 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1-苯基乙基)嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-

基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1-苯基乙基)嘓啶-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-

基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1-苯基乙基)嘓啶-4(3H)-酮 0.5 鈣

鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-

基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1-苯基乙基)嘓啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-

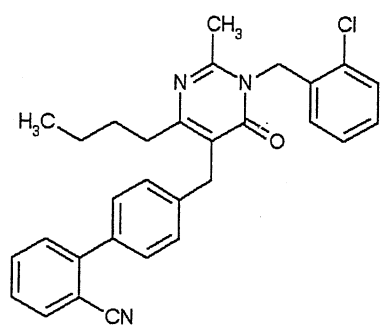
基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1-苯基乙基)嘓啶-4(3H)-酮 氫溴酸

鹽

實施例 68

6-丁基-3-(2-氯苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫

-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

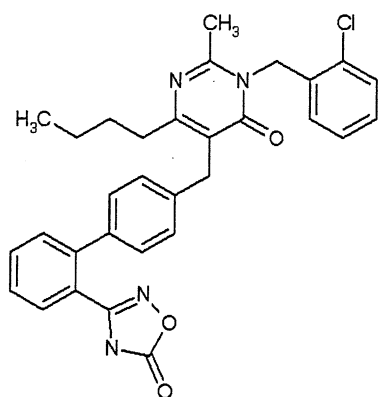


68a) 4'-{[4-丁基-1-(2-氯苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二  
氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.13g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲基)-2-氯苯(0.44 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓

下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.6g, 45%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.31-1.48(2H, m), 1.54-1.69(2H, m), 2.39(3H, s), 2.59-2.70(2H, m), 4.01(2H, s), 5.39(2H, s), 6.74-6.82(1H, m), 7.17-7.25(2H, m), 7.36-7.51(7H, m), 7.62(1H, t,  $J=7.6$ ), 7.74(1H, d,  $J=7.7$ )



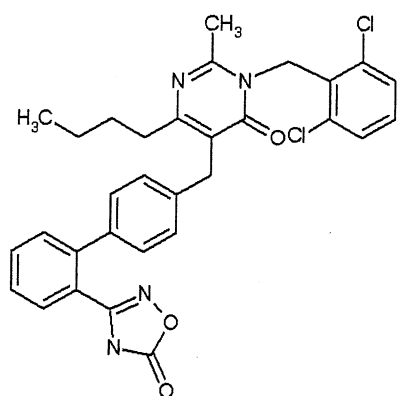
68b) 6-丁基-3-(2-氯苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.3g)、碳酸氫鈉(2.1g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2-氯苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.6g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法

進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.45g, 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.24-1.35(2H, m), 1.41-1.55(2H, m), 2.36(3H, s), 2.52-2.58(2H, m), 3.89(2H, s), 5.30(2H, s), 6.68-6.74(1H, m), 7.17-7.28(4H, m), 7.30-7.38(2H, m), 7.46-7.58(3H, m), 7.62-7.71(2H, m), 12.39(1H, s)

### 實施例 69



6-丁基-3-(2,6-二氯苯基)-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

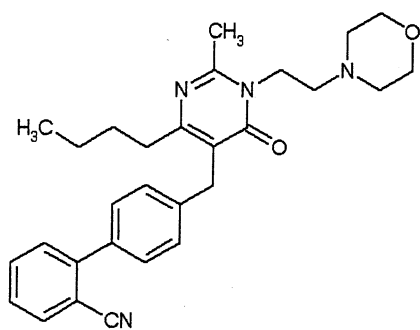
將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.13g)及  $N,N$ -二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 2-(溴甲基)-1,3-二氯苯(0.81 mL)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至預先於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘之氯化羥銨(0.4g)、碳酸氫鈉(0.65g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中。反應混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。

該混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.075g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.064 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.047g, 3%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.4), 1.16-1.31(2H, m), 1.36-1.51(2H, m), 2.41-2.49(5H, m), 3.79(2H, s), 5.46(2H, s), 7.10-7.20(4H, m), 7.27-7.37(1H, m), 7.41-7.58(4H, m), 7.61-7.71(2H, m), 12.39(1H, br)

#### 實施例 70

6-丁基-2-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙基)-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

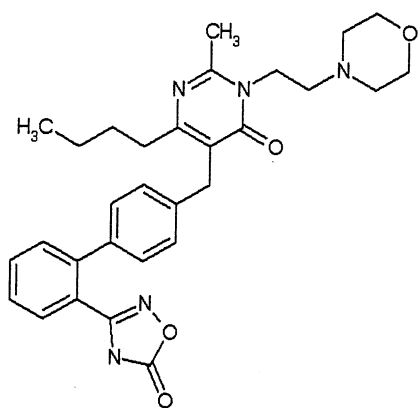


70a) 4'-{{[4-丁基-2-甲基-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲  
基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三  
丁基膦(1.56 mL)、2-嗎啉-4-基乙醇(0.51 mL)及四氫呋喃

(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(1.34g,100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.31-1.49(4H, m), 2.44-2.50(4H, m), 2.57(3H, s), 2.65-2.75(4H, m), 3.59-3.69(4H, m), 4.01(2H, s), 4.50(2H, t,  $J=5.7$ ), 7.22-7.29(2H, m), 7.38-7.50(4H, m), 7.59-7.67(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=7.7$ )



70b) 6-丁基-2-甲基-3-(2-嗎啉-4-基乙基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

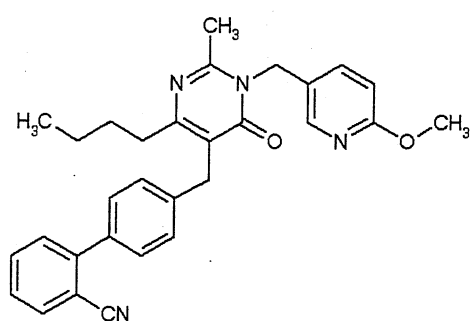
將氯化銦銨(2.9g)、碳酸氫鈉(4.77g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(2-嗎啉-4-基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.34g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物

溶於四氫呋喃(20 mL)，N,N'-羰基二咪唑(0.55g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.47 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以水及 1 M 鹽酸調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.58g, 39%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.4), 1.19-1.37(2H, m), 1.41-1.54(2H, m), 2.37-2.48(7H, m), 2.58-2.71(4H, m), 3.44-3.53(4H, m), 3.95(2H, s), 4.45(2H, t, J=5.6), 7.18-7.26(4H, m), 7.44-7.61(2H, m), 7.58-7.74(2H, m)

#### 實施例 71

6-丁基-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

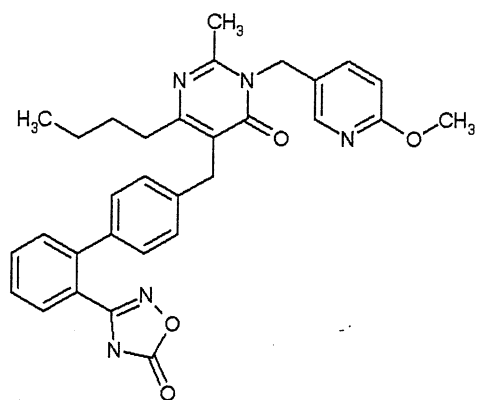


71a) 4'-({4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基膦(1.56 mL)、(6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(0.58g)及四氫

味喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(1.09g, 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.31-1.44(2H, m), 1.49-1.63(2H, m), 2.50(3H, s), 2.55-2.65(2H, m), 3.91(3H, s), 3.99(2H, s), 5.19(2H, s), 6.68-6.78(1H, m), 7.32-7.65(8H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.7$ ), 8.08(1H, s)



71b) 6-丁基-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}噁啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(2.37g)、碳酸氫鈉(3.83g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噁啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.09g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，

殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.44g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.38 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.38g, 32%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.3), 1.19-1.33(2H, m), 1.36-1.52(2H, m), 2.42-2.47(5H, m), 3.83(3H, s), 3.89(2H, s), 5.21(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.7), 7.17-7.30(4H, m), 7.47-7.59(3H, m), 7.62-7.74(2H, m), 8.12(1H, s), 12.39(1H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 鹽酸鹽

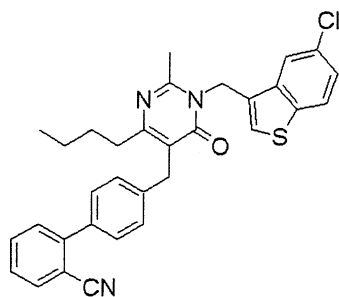
6-丁基-3-[(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 72

6-丁基-3-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮

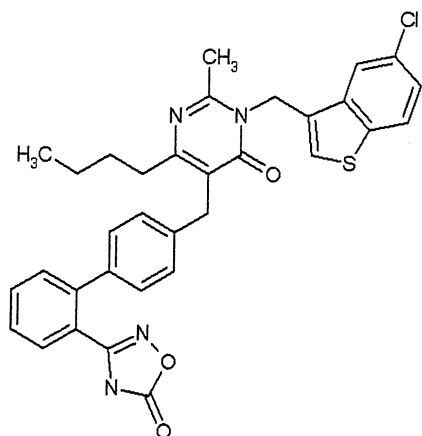


72a) 4'-({4-丁基-1-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基膦(1.56 mL)、(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲醇(0.83g)及四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體

(0.82g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.32-1.47(2H, m), 1.52-1.67(2H, m), 2.48(3H, s), 2.60-2.68(2H, m), 4.02(2H, s), 5.45(2H, s), 7.05(1H, s), 7.32-7.51(7H, m), 7.59-7.67(1H, m), 7.72-7.84(3H, m)



72b) 6-丁基-3-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}噻啉-4(3H)-酮

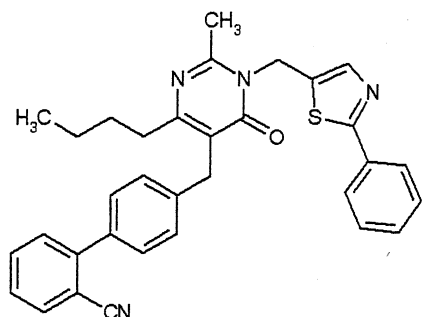
將氯化銦銨(1.62g)、碳酸氫鈉(2.6g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[(5-氯-1-苯并噻吩-3-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻啉-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.82g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加  $N,N'$ -羰基二咪唑(0.30g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水

洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.58g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.22-1.35(2H, m), 1.41-1.52(2H, m), 2.41-2.51(5H, m), 3.92(2H, s), 5.50(2H, s), 7.25(4H, q,  $J=8.2$ ), 7.42-7.60(4H, m), 7.63-7.74(2H, m), 8.03-8.15(2H, m), 12.38(1H, br)

### 實施例 73

6-丁基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮

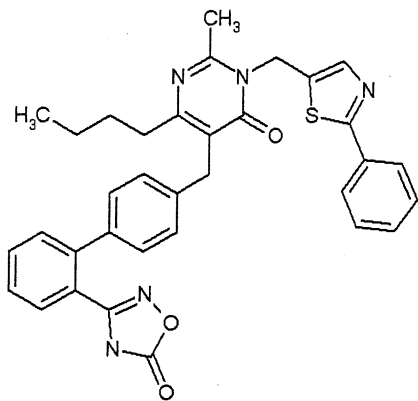


73a) 4'-((4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基膦(1.56 mL)、(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲醇(0.8g)及四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.93g,

63%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.29-1.46(2H, m), 1.50-1.62(2H, m), 2.55-2.63(2H, m), 2.82(3H, s), 3.97(2H, s), 5.37(2H, s), 7.24-7.50(10H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ ), 7.88-7.96(2H, m)



73b) 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮

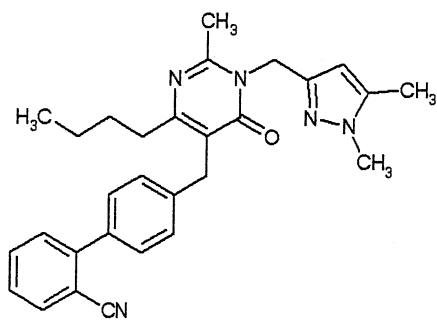
將氯化銦銨(1.83g)、碳酸氫鈉(2.94g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-[(2-苯基-1,3-噻唑-5-基)甲基]-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.93g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.29 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽

和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.6g, 58%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.20-1.35(2H, m), 1.38-1.53(2H, m), 2.44-2.49(2H, m), 2.66(3H, s), 3.86(2H, s), 5.35(2H, s), 7.14-7.25(4H, m), 7.42-7.61(6H, m), 7.59-7.69(2H, m), 7.84-7.91(2H, m), 12.36(1H, s)

#### 實施例 74

6-丁基-3-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

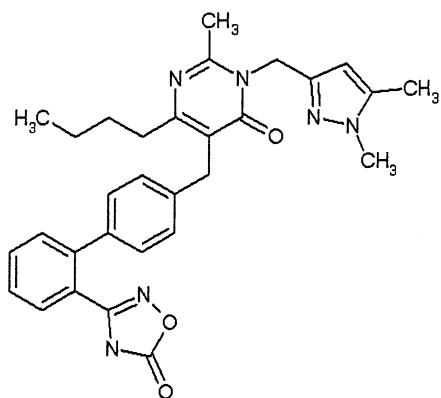


74a) 4'-({4-丁基-1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基膦(1.56 mL)、(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲醇(0.53g)及四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠

管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.80g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-0.95(3H, m), 1.33-1.48(4H, m), 2.19(3H, s), 2.54(3H, s), 2.56-2.66(2H, m), 3.82(3H, s), 3.97(2H, s), 5.22(2H, s), 5.74(1H, s), 7.30-7.50(6H, m), 7.56-7.66(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.7$ )



74b) 6-丁基-3-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

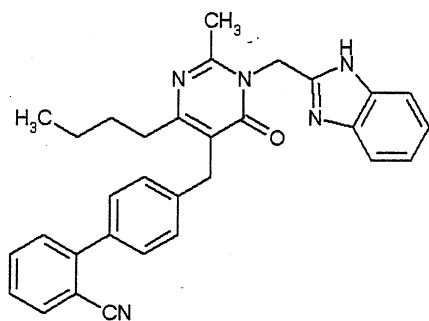
將氯化銦銨(1.79g)、碳酸氫鈉(2.89g)及二甲基亞碸(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.8g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合

物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.25g, 27%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.2), 1.22-1.49(4H, m), 2.05(3H, s), 2.42-2.48(5H, m), 3.77(3H, s), 3.87(2H, s), 5.23(2H, s), 5.61(1H, s), 7.19-7.25(4H, m), 7.52(2H, dd, J =17.8, 7.2), 7.62-7.73(2H, m), 12.43(1H, br)

#### 實施例 75

6-丁基-2-甲基-3-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

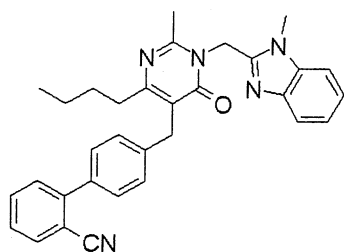


75a) 4'-{[1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、碳酸鈉(1.82g)、2-(氯甲基)-1H-苯并咪唑-1-羧酸第三-丁酯(1.12g)、碘化鉀(0.046g)及 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之混合物於 130°C 攪拌 3 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並

以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.24g,18%)。

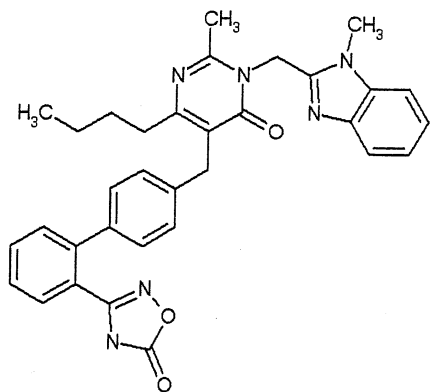
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.26-1.41(2H, m), 1.47-1.61(2H, m), 2.52-2.64(2H, m), 2.83(3H, s), 4.02(2H, s), 5.40(2H, s), 7.20-7.30(3H, m), 7.34(1H, d,  $J=8.3$ ), 7.38-7.52(5H, m), 7.57-7.68(1H, m), 7.71-7.80(2H, m)



75b) 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-{[1-(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.24g)、碘甲烷(0.036 mL)、碳酸鉀(0.14g)及 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.25g,100%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.31-1.44(2H, m), 1.51-1.65(2H, m), 2.54-2.65(2H, m), 2.85(3H, s), 3.87(3H, s), 3.95(2H, s), 5.51(2H, s), 7.20-7.49(9H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.68-7.76(2H, m)



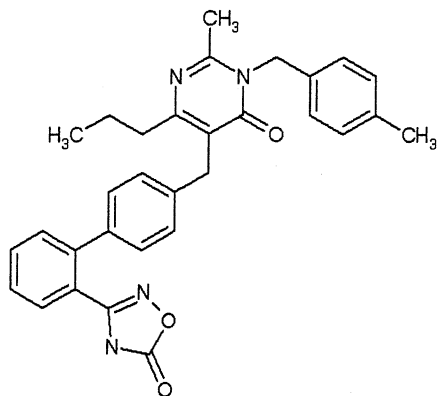
75c) 6-丁基-2-甲基-3-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.51g)、碳酸氫鈉(0.82g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)甲基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.25g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.096g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.08 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.18g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.25-1.39(2H, m), 1.41-1.56(2H, m), 2.52-2.56(2H, m),

2.59(3H, s), 3.84(2H, s), 3.90(3H, s), 5.51(2H, s),  
7.12-7.29(6H, m), 7.43-7.59(4H, m), 7.61-7.71(2H, m),  
12.37(1H, br)

實施例 76



2-甲基-3-(4-甲基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

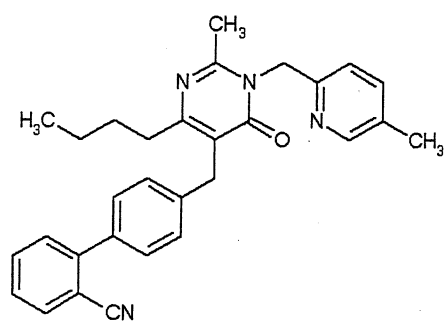
將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(4g)、氫化鈉(0.7g)及 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲基)-4-甲基苯(2.57g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(15 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化銦銨(7.78g)、碳酸氫鈉(12.5g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。以水洗滌混合物，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(40

mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(1.45g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(2.42g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t, J=7.4), 1.41-1.60(2H, m), 2.27(3H, s), 2.38(3H, s), 2.44-2.48(2H, m), 3.91(2H, s), 5.24(2H, s), 7.06(2H, d, J=8.1), 7.17(2H, d, J=7.9), 7.20-7.30(4H, m), 7.53(2H, dd, J =13.4, 7.2), 7.59-7.75(2H, m), 12.38(1H, s)

#### 實施例 77

6-丁基-2-甲基-3-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

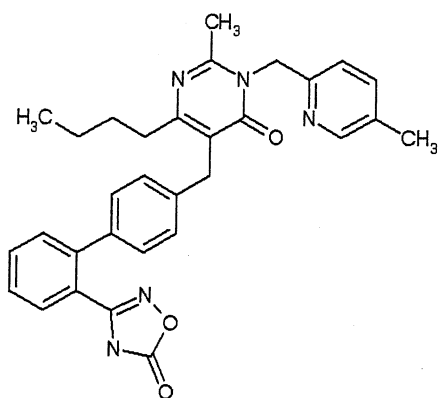


77a) 4'-([4-丁基-2-甲基-1-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基膦(1.56 mL)、(5-甲基吡啶-2-基)甲醇(0.5g)及四氫呋喃

(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.59g, 47%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.29-1.46(2H, m), 1.49-1.64(2H, m), 2.31(3H, s), 2.55-2.68(5H, m), 3.98(2H, s), 5.33(2H, s), 7.16(1H, d,  $J=8.0$ ), 7.33-7.53(7H, m), 7.57-7.67(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=8.0$ ), 8.35(1H, d,  $J=1.9$ )



77b) 6-丁基-2-甲基-3-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

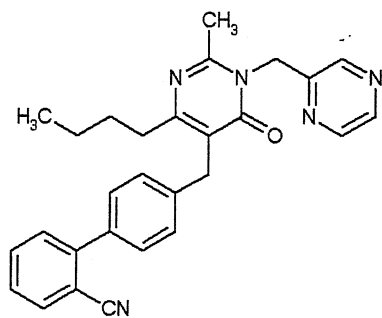
將氯化銦銨(1.3g)、碳酸氫鈉(2.2g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[(5-甲基吡啶-2-基)甲基]-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.59g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪啉

(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.42g, 63%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t,  $J=7.3$ ) , 1.23-1.37(2H, m), 1.39-1.53(2H, m), 2.27(3H, s), 2.44-2.51(5H, m), 3.84(2H, s), 5.29(2H, s), 7.15-7.26(5H, m), 7.45-7.74(5H, m), 8.32(1H, d,  $J=0.8$ ), 12.38(1H, s)

#### 實施例 78

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

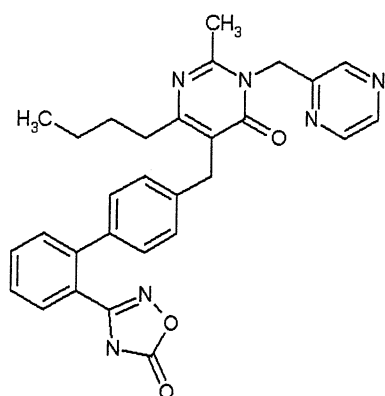


78a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基膦(1.56 mL)、吡啶-2-基甲醇(0.46g)及四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂

乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.87g, 69%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-0.98(3H, m), 1.35-1.50(4H, m), 2.55-2.68(5H, m), 3.96(2H, s), 5.37(2H, s), 7.29-7.53(6H, m), 7.56-7.65(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.6$ ), 8.53(2H, s), 8.71(1H, s)



78b) 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

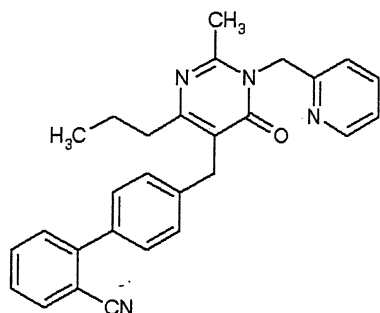
將氯化銦銨(2.1g)、碳酸氫鈉(3.2g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.87g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加  $N,N'$ -羰基二咪唑(0.38g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.32 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠

管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.4g, 38%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t,  $J=7.0$ ), 1.22-1.36(2H, m), 1.38-1.53(2H, m), 2.42-2.58(5H, m), 3.83(2H, s), 5.40(2H, s), 7.17-7.23(4H, m), 7.43-7.59(2H, m), 7.61-7.71(2H, m), 8.56(2H, s), 8.76(1H, s), 12.02(1H, br)

### 實施例 79

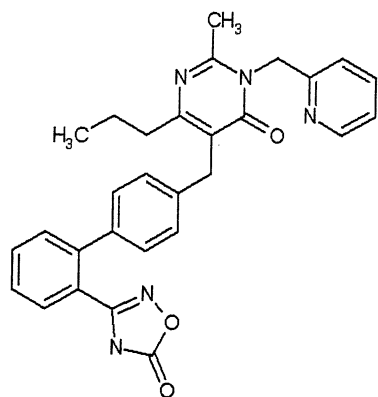
2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(吡啶-2-基甲基)嘓啶-4(3H)-酮



79a) 4'-{[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(7g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(9.9g)、三丁基膦(12.2 mL)、吡啶-2-基甲醇(2.8 mL)及四氫呋喃(350 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。將混合物濃縮，並將殘留物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(2.6g, 31%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.56-1.72 (2H, m), 2.54-2.64(5H, m), 3.99(2H, s), 5.38(2H, s), 7.12-7.27(2H, m), 7.32-7.52(6H, m), 7.56-7.71(2H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 1.3$ ), 8.54(1H, dd,  $J=4.0, 0.9$ )



79b) 2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(吡啶-2-基甲基)嘓啶-4(3H)-酮

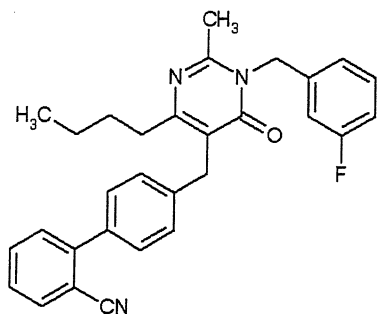
將氯化銦銨(6.23g)、碳酸氫鈉(10.1g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{\[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.6g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(1.16g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.99 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(2.07g,

70%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.42-1.60(2H, m), 2.43-2.49(5H, m), 3.85(2H, s), 5.34(2H, s), 7.16-7.25(4H, m), 7.27-7.38(2H, m), 7.46-7.57(2H, m), 7.62-7.73(2H, m), 7.76-7.85(1H, m), 8.46-8.51(1H, m), 12.37(1H, s)

### 實施例 80

6-丁基-3-(3-氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

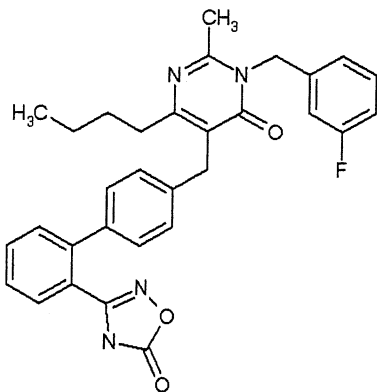


80a) 4'-{[4-丁基-1-(3-氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲基)-3-氟苯(0.41g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.82g, 63%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.30-1.46

(2H, m), 1.52-1.66(2H, m), 2.44(3H, s), 2.54-2.67(2H, m), 4.01(2H, s), 5.28(2H, s), 6.85-7.02(3H, m), 7.24-7.51(7H, m), 7.62(1H, t, J=7.8), 7.74(1H, d, J=8.0)



80b) 6-丁基-3-(3-氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

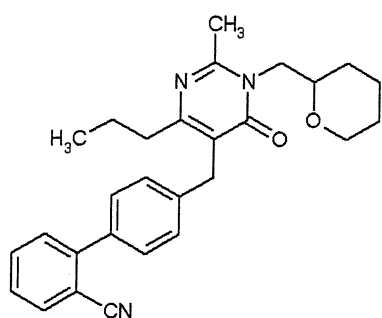
將氯化銦銨(1.83g)、碳酸氫鈉(2.96g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.86g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.29 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.64g, 69%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.3), 1.22-1.35(2H, m), 1.38-1.53(2H, m), 2.39(3H, s), 2.46-2.53

(2H, m), 3.91(2H, s), 5.29(2H, s), 6.94-7.07(2H, m),  
7.08-7.18(1H, m), 7.19-7.29(4H, m), 7.36-7.46(1H, m),  
7.46-7.58(2H, m), 7.62-7.72(2H, m), 12.39(1H, s)

實施例 81

2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘓啉-4(3H)-酮

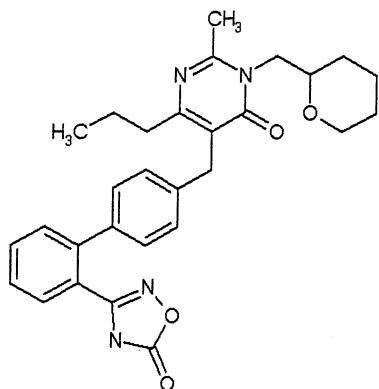


81a) 4'-{[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,6-二氫嘓啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啉-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、2-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.45 mL)、碳酸鉀(0.60g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於 90°C 攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.64g, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.27-1.37(1H, m), 1.43-1.68(5H, m), 1.69-1.79(1H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.53-2.64(5H, m), 3.24-3.36(1H, m), 3.62-3.75(2H, m), 3.86-4.04(3H, m), 4.19-4.31(1H, m), 7.32-7.51(6H,

m), 7.57-7.65(1H, m), 7.74(1H, d, J=7.6)



81b) 2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.47g)、碳酸氫鈉(2.37g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.64g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.48g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t, J=7.3), 1.22-1.35(1H, m), 1.37-1.55(5H, m), 1.63(1H, d, J =13.9), 1.78

(1H, br), 2.40-2.55(5H, m), 3.17-3.28(1H, m), 3.56(1H, t, J=8.3), 3.74-3.92(4H, m), 4.04-4.15(1H, m), 7.16-7.28(4H, m), 7.44-7.57(2H, m), 7.61-7.73(2H, m), 12.36(1H, s)

將以上所獲得之 2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

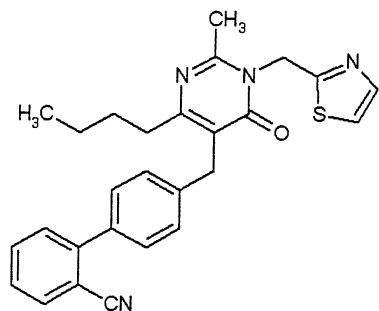
2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 82

6-丁基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-

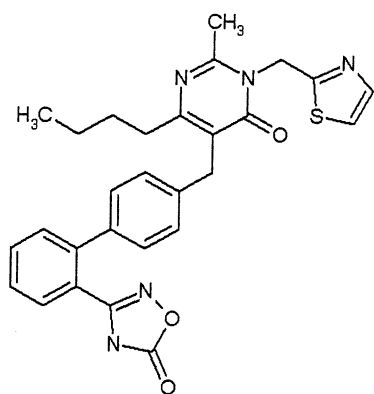
基]聯苯-4-基]甲基}-3-(1,3-噻唑-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮



82a) 4'-[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(1,3-噻唑-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.41g)、三丁基膦(1.74 mL)、1,3-噻唑-2-基甲醇(0.48g)及四氫呋喃(50 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。濃縮反應混合物。殘留物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.96g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.32-1.48(4H, m), 2.53-2.63(2H, m), 2.70(3H, s), 3.99(2H, s), 5.52(2H, s), 7.31-7.50(7H, m), 7.57-7.67(1H, m), 7.70-7.78(2H, m)



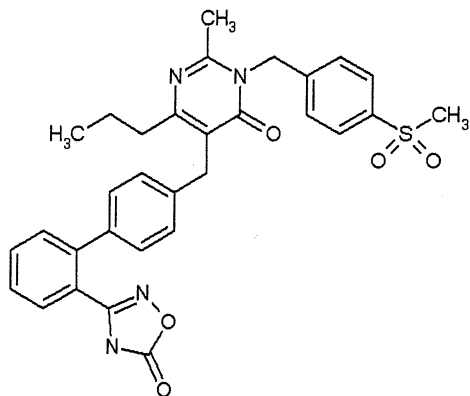
82b) 6-丁基-2-甲基-5- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二  
唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1,3-噻唑-2-基甲基)嘧啶  
-4(3H)-酮

將氯化銦銨(2.2g)、碳酸氫鈉(3.5g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(1,3-噻唑-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.96g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.35 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.47g, 44%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.2), 1.21-1.35(2H, m), 1.36-1.51(2H, m), 2.43-2.49(2H, m),

2.58(3H, s), 3.87(2H, s), 5.52(2H, s), 7.16-7.28(4H, m),  
7.46-7.58(2H, m), 7.61-7.73(3H, m), 7.77(1H, d, J=3.2),  
12.38(1H, s)

實施例 83



2-甲基-3-[4-(甲基磺醯基)苯甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮

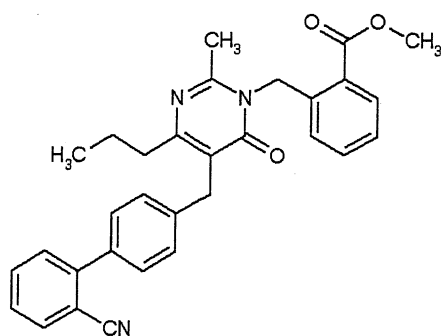
將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.48g)及 N,N-二甲基甲醯胺  
(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(溴甲  
基)-4-(甲基磺醯基)苯(0.87g)，混合物於室溫下攪拌 16 小  
時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液  
洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於  
減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於  
二甲基亞砷(5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之  
氯化銦銨(0.51g)、碳酸氫鈉(0.82g)及二甲基亞砷(10 mL)  
之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸  
乙酯稀釋。該混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，

並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.096g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.081 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.19g, 11%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t, J=7.3), 1.46-1.61(2H, m), 2.48(3H, s), 2.59-2.69(2H, m), 3.19(3H, s), 4.03(2H, s), 5.52(2H, s), 7.13-7.26(4H, m), 7.46-7.60(4H, m), 7.62-7.72(2H, m), 7.88(2H, d, J=8.5), 12.38(1H, s)

#### 實施例 84

2-[(2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]苯甲酸甲酯

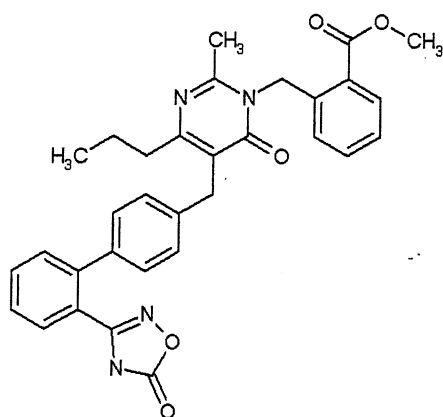


84a) 2-[(5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基}甲基]苯甲酸甲酯

將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2g)、氫化鈉(0.28g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 2-(溴甲基)

苯甲酸甲酯(1.6g)，混合物於室溫下攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(1.15g, 40%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.99(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.60-1.77(2H, m), 2.39(3H, s), 2.58-2.68(2H, m), 3.93(3H, s), 4.01(2H, s), 5.76(2H, s), 6.78(1H, d,  $J=7.7$ ), 7.30-7.51 (8H, m), 7.57-7.67(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ ), 8.07(1H, dd,  $J=7.8, 1.4$ )



84b) 2-[(2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]苯甲酸甲酯

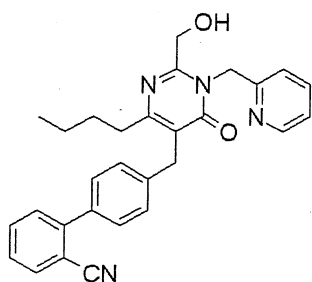
將氯化銦銨(2.44g)、碳酸氫鈉(3.93g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 2-({5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基}甲基)苯甲酸甲酯(1.15g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽

和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.45g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.39 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.48g, 37%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.87(3H, t, J=7.4), 1.46-1.61(2H, m), 2.32(3H, s), 2.51-2.56(2H, m), 3.90(5H, s), 5.59(2H, s), 6.70(1H, d, J=7.3), 7.19-7.28(4H, m), 7.39-7.72(6H, m), 8.00(1H, dd, J=7.7,1.3), 12.38(1H, s)

#### 實施例 85

6-丁基-2-(羥基甲基)-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-  
酮

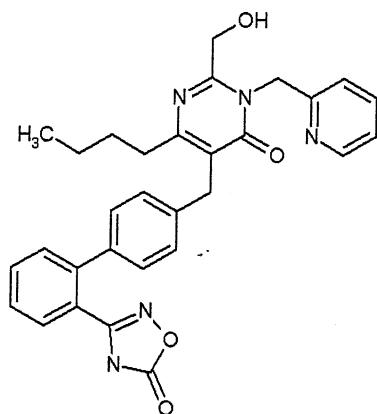


85a) 4'-{\{4-丁基-2-(羥基甲基)-6-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基\}聯苯-2-甲腈

將 4'-{\{4-丁基-2-(羥基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基\}聯苯-2-甲腈(1g)、碳酸鈾(2.1g)、2-(溴甲基)吡

啉氫溴酸鹽(0.81g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於 50°C 攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.62g, 50%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ) , 1.30-1.45(2H, m) , 1.55-1.67(2H, m) , 2.61-2.71(2H, m) , 3.98(2H, s) , 4.75(2H, s) , 5.09(1H, br.) , 5.21(2H, s) , 7.18-7.25(1H, m) , 7.30-7.35(2H, m) , 7.37-7.50(5H, m) , 7.57-7.78(3H, m) , 8.49-8.53(1H, m)



85b) 6-丁基-2-(羥基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

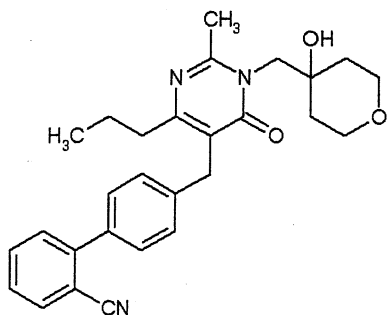
將氯化銦銨(1.39g)、碳酸氫鈉(2.2g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-(羥基甲基)-6-側氧基-1-(吡啶-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.62g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽

和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.18g, 26%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t, J=7.3), 1.21-1.39(2H, m), 1.41-1.59(2H, m), 2.51-2.61(2H, m), 3.86(2H, s), 4.48(2H, d, J=5.7), 5.41(2H, s), 5.63(1H, t, J=5.7), 7.21(4H, s), 7.24-7.41(2H, m), 7.52(2H, dd, J=18.2, 7.6), 7.64(2H, d, J=7.0), 7.74-7.85(1H, m), 8.46(1H, s), 12.38(1H, s)

#### 實施例 86

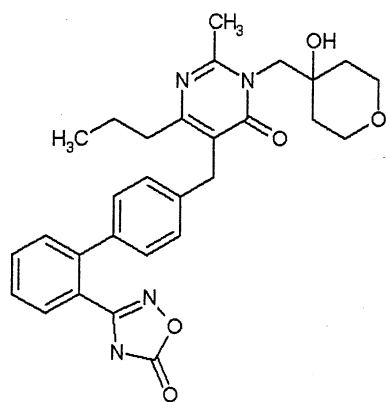
3-[(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



86a) 4'-({1-[(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於 0°C 下，於四氫-4H-吡喃-4-酮(0.73g)、二碘甲烷(0.7 mL)及四氫呋喃(20 mL)之混合物中加入甲基鋰(2.1 M 乙醚溶液, 6.95 mL)。反應混合物於室溫下攪拌 4 小時，並以飽和氯化銨水溶液及乙醚萃取。乙醚層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。所得油狀物溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)，添加 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)及碳酸鉀(0.8g)，並將混合物於 90°C 攪拌 24 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.7g, 53%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(3H, t,  $J=7.4$ ) , 1.48-1.81(6H, m) , 2.55-2.63(5H, m) , 3.80(4H, d,  $J=7.7$ ) , 3.97(2H, s) , 4.16(2H, s) , 4.71(1H, s) , 7.25-7.50(5H, m) , 7.62(1H, t,  $J=7.6$ ) , 7.74(1H, d,  $J=7.5$ ) , 8.02(1H, s)



86b) 3-[(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]

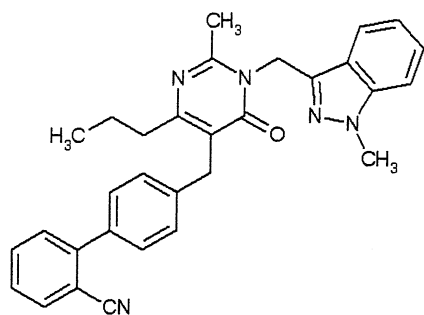
甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.6g)、碳酸氫鈉(2.57g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({1-[(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.7g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.14g, 18%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t, J=7.2), 1.13-1.73(6H, m), 2.43(2H, t, J=7.6), 2.61(3H, s), 3.49-3.67(4H, m), 3.85(2H, s), 3.97-4.11(2H, m), 4.96(1H, s), 7.14-7.29(4H, m), 7.52(2H, dd, J =18.1, 7.5), 7.60-7.72(2H, m), 12.37(1H, s)

## 實施例 87

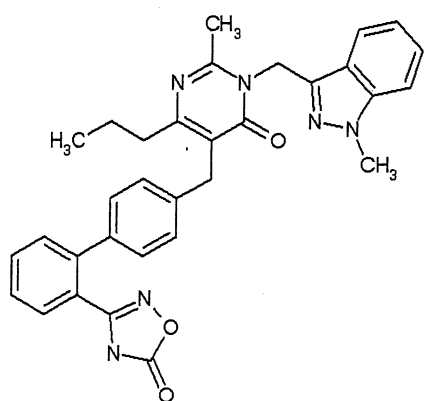
2-甲基-3-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



87a) 4'-[2-(1-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)甲基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (1.47g)、三丁基膦 (1.81 mL)、(1-甲基-1H-咪唑-3-基)甲醇 (0.51g) 及四氫呋喃 (50 mL) 之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物濃縮。殘留物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體 (0.67g, 47%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.4$ ), 1.52-1.65 (2H, m), 2.48-2.58 (2H, m), 2.72 (3H, s), 4.03 (5H, s), 5.64 (2H, s), 7.01-7.12 (1H, m), 7.30-7.53 (8H, m), 7.58-7.67 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.0$ )



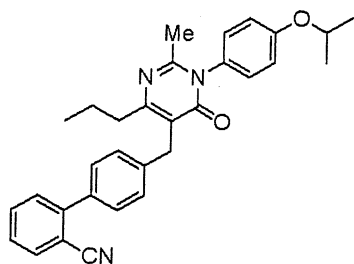
87b) 2-甲基-3-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.43g)、碳酸氫鈉(2.3g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({2-甲基-1-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.67g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以 1 M 鹽酸及水調至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.38g, 51%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t, J=7.4), 1.40-1.56(2H, m), 2.40-2.48(2H, m), 2.62(3H, s), 3.89(2H, s), 4.00(3H, s), 5.58(2H, s), 7.10(1H, t, J=7.4), 7.22(4H, q, J=8.2), 7.40(1H, t, J=8.0), 7.47-7.72(5H, m), 7.79(1H, d, J=8.3), 11.96(1H, br)

#### 實施例 88

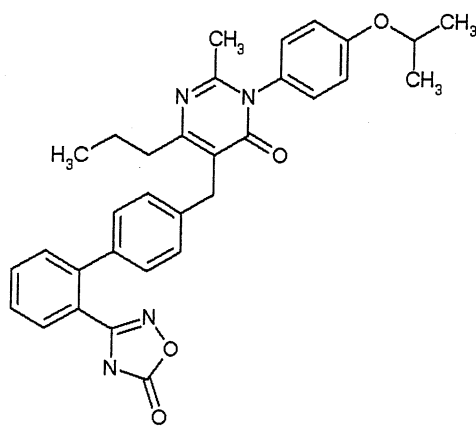
3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



88a) 4'-[1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.0g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(2.0g)、三乙胺(4.0 mL)、吡啶(2.0 mL)及分子篩 4A(4.0g)之二氯甲烷(30 mL)懸浮液中加入乙酸銅(2.0g)，反應混合物於室溫下攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋。不溶物以矽藻土過濾，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色黏性物質(1.88g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.36(d,  $J=6.1$ , 6 H), 1.54 -1.82(m, 2 H), 2.18(s, 3 H), 2.47-2.79(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.41-4.81(m, 1 H), 6.72-7.81(m, 12 H)



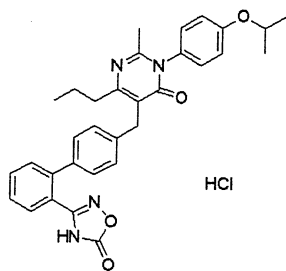
88b) 3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-

### 酮

將氯化銦銨(3.5g)、碳酸氫鈉(5.0g)及二甲基亞砷(25 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.88g)，並將混合物於 90°C 攪拌 15 小時。反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(25 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.97g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.90 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(1.54g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.30(d,  $J=6.1$ , 6 H), 1.42 -1.66(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.45-2.56(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.55-4.78(m, 1 H), 6.98-7.73(m, 12 H), 12.39(s, 1 H)

### 實施例 89

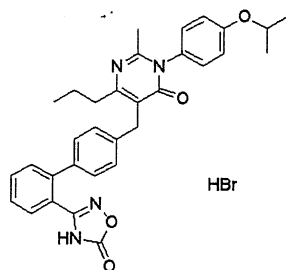


3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫

-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鹽酸鹽

將 3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.50g)溶解於乙酸乙酯(3 mL)，於其中添加 4 M 鹽酸-乙酸乙酯溶液(0.28 mL)。另添加二異丙基醚並過濾收集沈澱之固體而獲得標題化合物(0.40g, 75%)之無色固體。  
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.30(6 H, d,  $J=6.0$ ), 1.49 -1.65(2 H, m), 2.27(3 H, s), 2.65(2 H, t,  $J=7.7$ ), 3.91(2 H, s), 4.63-4.74(1 H, m), 7.04-7.11(2 H, m), 7.20-7.37(6 H, m), 7.48-7.59(2 H, m), 7.63-7.73(2 H, m), 12.43(1 H, s)

實施例 90



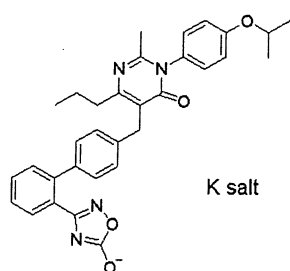
3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
氫溴酸鹽

將 3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.50g)溶解於乙酸乙酯(10 mL)，於其中添加 10% 溴化氫-乙醇溶液(0.75 mL)。於室溫放置一夜後，過濾收集

沈澱之固體而獲得標題化合物(0.41g, 71%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(3 H, t,  $J=7.1$ ), 1.30(6 H, d,  $J=6.0$ ), 1.47 -1.62(2 H, m), 2.22(3 H, s), 2.62(2 H, t,  $J=7.5$ ), 3.91(2 H, s), 4.59-4.75(1 H, m), 7.07(2 H, d,  $J=9.0$ ), 7.20-7.36(6 H, m), 7.46-7.60(2 H, m), 7.62-7.74(2 H, m), 12.41(1 H, s)

### 實施例 91

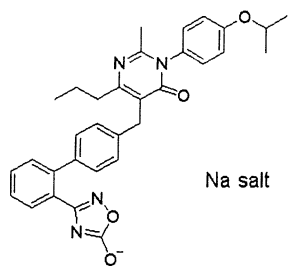


3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

於 3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(1.42g)之乙醇(10.0 mL)溶液中添加 8 M 氫氧化鉀水溶液(0.33 mL), 混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以減壓濃縮, 殘留物以二異丙基醚滴定而獲得標題化合物(1.45g, 95%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.30(d,  $J=6.1$ , 6 H), 1.51 -1.66(m, 2 H), 2.05(s, 3 H), 2.51-2.57(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 4.59-4.75(m, 1 H), 6.97-7.49(m, 12 H)

### 實施例 92

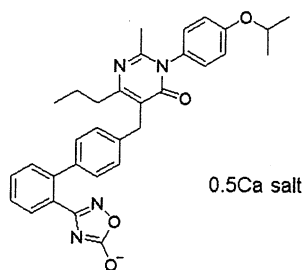


3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鈉鹽

於 3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(1.07g)之乙醇(1.0 mL)溶液中加入 8 M 氫氧化鈉水溶液(0.25 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物減壓濃縮，殘留物以二異丙基醚碾製而獲得標題化合物(1.13g,100%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.29(s, 3 H), 1.31(s, 3 H), 1.49 -1.68(m, 2 H), 2.05(s, 3 H), 2.51-2.57(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 4.58-4.74(m, 1 H), 6.95-7.52(m, 12 H)

實施例 93



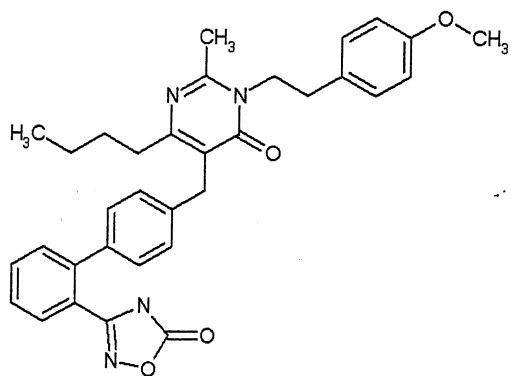
3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

## 0.5 鈣鹽

於 3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鈉鹽 (0.56g) 之水溶液 (2.0 mL) 中添加氯化鈣 (0.056g)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。過濾收集所得之固體而獲得標題化合物 (0.40g, 71%) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t, J=7.2, 3 H), 1.29(s, 3 H), 1.31(s, 3 H), 1.47 -1.68(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.51-2.61(m, 2 H), 3.82(s, 2 H), 4.60-4.75(m, 1 H), 6.96-7.56(m, 12 H)

## 實施例 94



6-丁基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1g)、氫化鈉 (0.17g) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(2-溴乙基)-4-甲氧基苯 (0.95g)，並將混合物於 150°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液

洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化羥銨(0.41g)、碳酸氫鈉(0.59g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.11g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.1 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.24g, 17%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.25(2 H, tt,  $J = 14.5, 7.2$ ), 1.36 -1.47(2 H, m), 2.37(3 H, s), 2.82-2.92(2 H, m), 3.27-3.45(2 H, m), 3.67-3.75(3 H, m), 3.88(2 H, s), 4.04-4.14(2 H, m), 6.84-6.89(2 H, m), 7.11-7.17(2 H, m), 7.20-7.26(4 H, m), 7.48-7.57(2 H, m), 7.63-7.71(2 H, m), 11.72 -12.92(1 H, br)

將以上所獲得之 6-丁基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基

-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮 鈉鹽

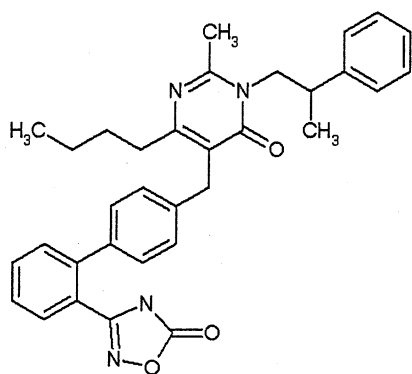
6-丁基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基  
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮 鉀鹽

6-丁基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基  
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基  
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮 鹽酸鹽

6-丁基-3-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基  
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮 氫溴酸鹽

### 實施例 95



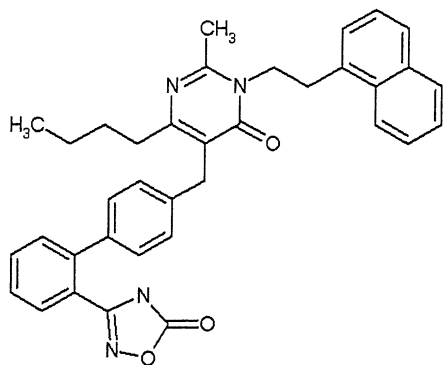
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-  
基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-苯基丙基)嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺

(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加(2-溴-1-甲基乙基)苯(1.1g)，並將混合物於 150°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化銦銨(0.28g)、碳酸氫鈉(0.40g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.078g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.066 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.12g, 9%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t, J=7.2), 1.20-1.30(5 H, m), 1.33-1.45(2 H, m), 2.16(3 H, s), 2.36-2.48(2 H, m), 3.83-3.91(4 H, m), 4.22(1 H, dd, J =13.5, 6.9), 7.16-7.30(9 H, m), 7.46-7.58(2 H, m), 7.62-7.72(2 H, m), 11.98-12.74(1 H, m)

實施例 96



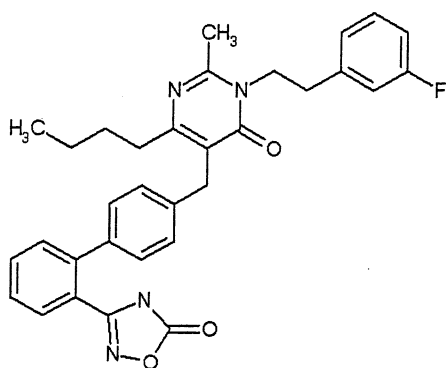
6-丁基-2-甲基-3-[2-(1-萘基)乙基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(2-溴乙基)萘(1.0g)，並將混合物於 150°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化銦銨(0.64g)、碳酸氫鈉(0.92g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.18g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.15 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而

獲得標題化合物之無色固體(0.33g, 22%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.79-0.86(3 H, m), 1.17-1.31(2 H, m), 1.35-1.46(2 H, m), 2.34(3 H, s), 2.40-2.48(2 H, m), 3.38-3.50(2 H, m), 3.88-3.95(2 H, m), 4.18-4.29(2 H, m), 7.21-7.30(4 H, m), 7.42-7.46(2 H, m), 7.48-7.58(4 H, m), 7.63-7.71(2 H, m), 7.82-7.96(2 H, m), 8.27-8.33(1 H, m), 12.39(1 H, d,  $J=2.8$ )

### 實施例 97



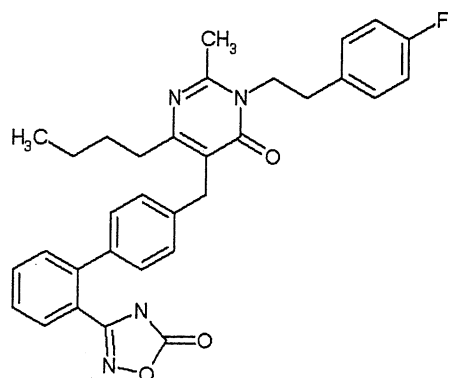
6-丁基-3-[2-(3-氟苯基)乙基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啉-4(3H)-  
酮

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啉-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(2-溴乙基)-3-氟苯(0.9g)，並將混合物於 150°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞碸(5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化羥

銨(0.64g)、碳酸氫鈉(0.92g)及二甲基亞碲(20 mL)之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。該混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.18g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.15 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.14g,10%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.20-1.32(2 H, m), 1.36-1.48(2 H, m), 2.41(3 H, s), 2.91-3.04(2 H, m), 3.26-3.42(2 H, m), 3.87(2 H, s), 4.10-4.22(2 H, m), 7.03-7.14(3 H, m), 7.20-7.27(4 H, m), 7.29-7.40(1 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.62-7.72(2 H, m), 11.86-12.78(1 H, m)

### 實施例 98



6-丁基-3-[2-(4-氟苯基)乙基]-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-

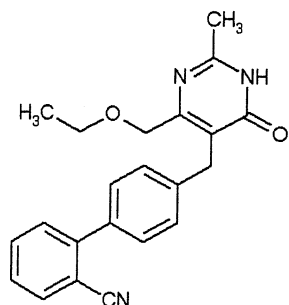
醯

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之混合物於室溫下攪拌 10 分鐘，添加 1-(2-溴乙基)-4-氟苯(0.9g)，並將混合物於 150°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析所得之殘留物溶解於二甲基亞砷(5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化銦銨(0.9g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.29g, 16%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t, J=7.3), 1.12-1.31(2 H, m), 1.36 -1.47(2 H, m), 2.41(3 H, s), 2.90-3.00(2 H, m), 3.34(2 H, s), 3.87(2 H, s), 4.07-4.17(2 H, m), 7.09-7.17(2 H, m), 7.22(4 H, s), 7.24-7.30(2 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.63-7.71(2 H, m), 12.17 -12.63(1 H, m)

實施例 99

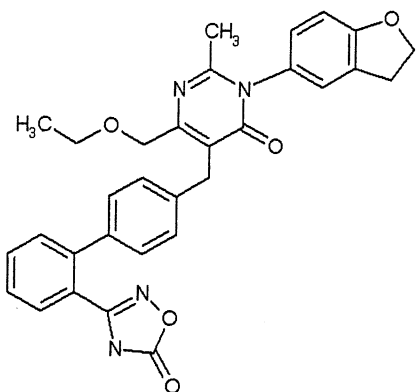
3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-(乙氧基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



99a) 4'-{[4-(乙氧基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4-乙氧基-3-側氧基丁酸乙酯 (15.0g) 及四氫咪喃 (150 mL) 之混合物於冰浴降溫至 0°C，徐徐添加氫化鈉 (2.58g)，混合物於原條件下攪拌 30 分鐘。添加 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈 (11.7g) 至混合物中，並將混合物攪拌 30 分鐘。再將混合物之溫度逐漸提高至室溫，並將混合物攪拌 4 小時。減壓揮發反應混合物之溶劑，殘留物以乙酸乙酯稀釋。該稀釋溶液以水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。於冰浴冷卻之乙脘鹽酸鹽 (6.3g) 及甲醇 (50 mL) 之混合物中滴加 28% 甲醇鈉-甲醇溶液 (19.3 mL)，於其中滴加上述殘留物 (12.2g)、1,4-二噁烷 (20 mL) 及甲醇 (30 mL) 之混合物，混合物於室溫下攪拌 12 小時。減壓揮發反應混合物之溶劑。殘留物以乙酸乙酯稀釋，以 0.1 M 鹽酸水溶液、水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。減壓揮發溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以二異丙基醚洗滌而獲得標題化合物之無色結晶 (8.3g, 70%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.23(3 H, t,  $J=7.0$ ), 2.43(3 H, s), 3.59(2 H, q,  $J=7.0$ ), 4.04(2 H, s), 4.45(2 H, s), 7.38-7.48(6 H, m), 7.62(1 H, td,  $J=7.7, 1.4$ ), 7.74(1 H, dd,  $J=7.7, 0.9$ ), 12.94(1 H, s)



99b) 3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-(乙氧基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

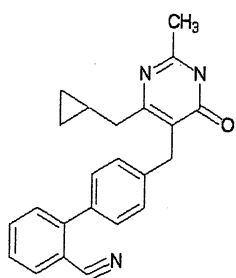
將 4'-{[4-(乙氧基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(5.0g)、(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸(5.0g)、乙酸銅(5.0g)、吡啶(5.0 mL)、三乙胺(10 mL)、分子篩 4A(10g)及二氯甲烷(100 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法純化。所得殘留物溶解於二甲基亞砷(10 mL)，並添加至於 40°C 預先攪拌 30 分鐘之氯化銦銨(7.3g)、碳酸氫鈉(10.5g)及二甲基亞砷(42.5 mL)之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。該混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四

氫呋喃(50 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(1.9g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.7 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(3.5g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.09(3 H, t, J=7.1), 2.09(3 H, s), 3.23(2 H, t, J=8.8), 3.51(2 H, q, J=7.0), 3.90(2 H, s), 4.36(2 H, s), 4.61(2 H, t, J=8.8), 6.87(1 H, d, J=8.5), 7.05(1 H, dd, J=8.3, 2.3), 7.21(3 H, d, J=8.3), 7.28-7.32(2 H, m), 7.48-7.57(2 H, m), 7.63-7.71(2 H, m), 12.39(1 H, s)

#### 實施例 100

6-(環丙基甲基)-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

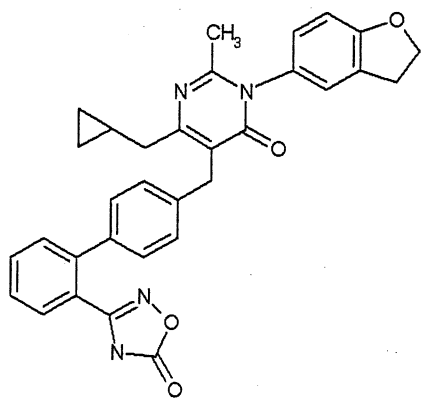


100a) 4'-{[4-(環丙基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4-環丙基-3-側氧基丁酸乙酯(15.0g)及四氫呋喃(150 mL)之混合物以冰浴冷卻至 0°C，徐徐加入氫化鈉(2.6g)，混合物於相同條件下攪拌 30 分鐘。於混合物中加

入 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(12.0g)，並將混合物攪拌 30 分鐘。再將混合物之溫度逐漸提升至室溫，並將混合物攪拌 4 小時。減壓揮發反應混合物之溶劑，殘留物以乙酸乙酯稀釋。該稀釋溶液以水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。在冰浴冷卻之乙脘鹽酸鹽(6.4g)及甲醇(50 mL)之混合物中滴加 28% 甲醇鈉-甲醇溶液(20 mL)，並於其中滴加上述殘留物(12.0g)、1,4-二噁烷(20 mL)及甲醇(30 mL)之混合物。混合物於室溫下攪拌 12 小時。反應混合物之溶劑以減壓揮發掉。殘留物以乙酸乙酯稀釋，以 0.1 M 鹽酸水溶液，水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。減壓揮發溶劑以獲得粗結晶。粗結晶以二異丙基醚洗滌而獲得標題化合物之無色結晶(8.3g, 69%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.08(2 H, q,  $J=4.8$ ), 0.34(2 H, ddd,  $J=8.0, 5.8, 4.0$ ), 0.93 -1.06(1 H, m), 2.27(3 H, s), 2.42(2 H, d,  $J=6.4$ ), 3.84(2 H, s), 7.31(2 H, d,  $J=8.0$ ), 7.46(2 H, d,  $J=8.3$ ), 7.52-7.60(2 H, m), 7.73-7.80(1 H, m), 7.92(1 H, d,  $J=8.0$ ), 12.19(1 H, s)



100b) 6-(環丙基甲基)-3-(2,3-二氫-1-苯并呔喃-5-基)-2-甲

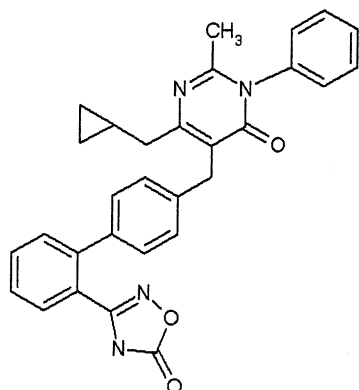
基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-{[4-(環丙基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)、(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸(1.0g)、乙酸銅(1.0g)、吡啶(1.0 mL)、三乙胺(1.0 mL)、分子篩 4A(2.0g)及二氯甲烷(15 mL)之混合物攪拌 6 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法純化。所得殘留物溶解於二甲基亞砷(2.5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化銦銨(1.8g)、碳酸氫鈉(2.5g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。該混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(50 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.44g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.41 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.61g, 46%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.06-0.20(2 H, m), 0.38(2 H, ddd,  $J=8.0, 5.8, 4.1$ ), 0.97 -1.07(2 H, m), 2.07-2.14(3 H, m), 2.45(1 H, d,  $J=6.8$ ), 3.23(2 H, s), 3.84(2 H, s), 4.61(2 H, t,  $J=8.8$ ), 6.87(1 H, d,  $J=8.3$ ), 7.07(1 H, dd,  $J=8.5, 2.3$ ), 7.19-7.27(5 H, m), 7.48-7.57(2 H, m), 7.62-7.72(2 H, m),

12.40(1 H, s)

實施例 101



6-(環丙基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮

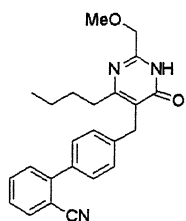
將 4'-{[4-(環丙基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)、苯基硼酸(1.0g)、乙酸銅(1.0g)、吡啶(1.0 mL)、三乙胺(1.0 mL)、分子篩 4A(2.0g)及二氯甲烷(15 mL)之混合物攪拌 6 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法純化。所得殘留物溶解於二甲基亞砜(2.5 mL)，並添加至預先於 40°C 攪拌 30 分鐘之氯化銦銨(1.8g)、碳酸氫鈉(2.5g)及二甲基亞砜(10 mL)之混合物中。反應混合物於 90°C 攪拌 16 小時，並以乙酸乙酯稀釋。該混合物以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(50 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.44g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.41 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶

液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.91g, 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.10-0.17(2 H, m), 0.39(2 H, ddd,  $J=8.0, 5.7, 4.1$ ), 1.03(1 H, s), 2.07(3 H, s), 2.46(1 H, s), 3.34(1 H, s), 3.86(2 H, s), 7.24(4 H, q,  $J=8.3$ ), 7.37-7.43(2 H, m), 7.50(2 H, d,  $J=7.0$ ), 7.55(3 H, td,  $J=7.4, 1.6$ ), 7.63-7.72(2 H, m), 12.40(1 H, s)

### 實施例 102

3-苯甲基-6-丁基-2-(甲氧基甲基)-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

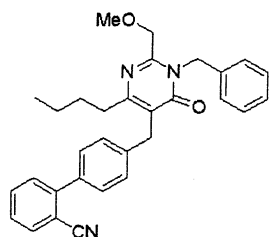


102a) 4'-{\{4-丁基-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基\}聯苯-2-甲腈

將 2-甲氧基乙脒鹽酸鹽(10g)，28%甲醇鈉(24 mL)及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯(15g)之甲醇(150 mL)及 1,4-二噁烷(50 mL)溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及乙酸。過濾收集沈澱之固體，並以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物(11g, 71%)之淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.19-1.34(2H, m), 1.37-1.51(2H, m), 2.47-2.57(2H, m), 3.33(3H, s), 3.88(2H, s), 4.23(2H, s), 7.33(2 H, d,  $J=8.2$ ), 7.44-7.62(4

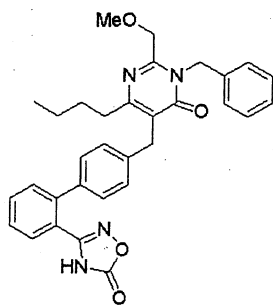
H, m), 7.73-7.81(1 H, m), 7.90-7.95(1 H, m), 12.38(1 H, s)



102b) 4'-{[1-苯甲基-4-丁基-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-{[4-丁基-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(4.5g)、苯甲基溴(1.5 mL)及碳酸鉀(4.2g)之 N,N-二甲基乙醯胺(45 mL)溶液攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.8g, 32%)之無色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.29-1.44(2H, m), 1.53-1.67(2H, m), 2.73-2.82(2 H, m), 3.54(3 H, s), 4.06(2 H, s), 4.57(2 H, s), 5.45(2 H, s), 7.21(2 H, d,  $J=8.1$ ), 7.24-7.36(5 H, m), 7.37-7.51(4 H, m), 7.58-7.67(1 H, m), 7.75(1 H, dd,  $J=7.7, 1.3$ )



102c) 3-苯甲基-6-丁基-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-

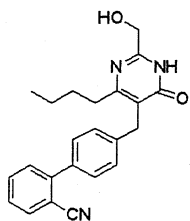
酮

將氯化銦銨(2.6g)、碳酸氫鈉(3.8g)及二甲基亞砷(18 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-苯甲基-4-丁基-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.8g)，且該混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(18 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.92g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.85 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.4g, 69%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3 H, t, J=7.2), 1.20-1.37(2 H, m), 1.42-1.56(2 H, m), 2.65-2.74(2 H, m), 3.38(3 H, s), 4.02(2 H, s), 4.44(2 H, s), 5.44(2 H, s), 7.12-7.73(13 H, m), 12.4(1 H, s)

## 實施例 103

3-苯甲基-6-丁基-2-(羧甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

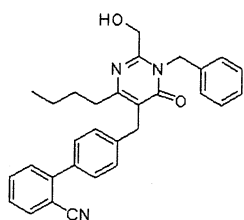


103a) 4'-{[4-丁基-2-(羥基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-

基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-{[4-丁基-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (2.0g) 溶解於二氯甲烷 (20 mL)，並於 0°C 下添加 1.0 M 三溴化硼二氯甲烷溶液 (1.0 M, 16 mL)。於室溫下攪拌 3 小時後，添加水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物自乙酸乙酯及乙醚中結晶而獲得標題化合物 (1.7g, 86%) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.28 -1.43 (2 H, m), 1.49 -1.63 (2 H, m), 2.57-2.68 (2 H, m), 3.74 (1 H, s), 3.96 (2 H, s), 4.56 (2 H, s), 7.30-7.51 (6 H, m), 7.57-7.67 (1 H, m), 7.74 (1 H, dd,  $J=7.7, 0.94$ ), 11.95 (1 H, s)

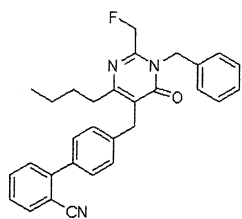


103b) 4'-{[1-苯甲基-4-丁基-2-(羥基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-{[4-丁基-2-(羥基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (1.4g)、苯甲基溴 (0.49 mL) 及碳酸鈉 (1.3g) 之 N,N-二甲基乙醯胺 (14 mL) 溶液攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題

化合物(0.86g, 49%)之無色液體。

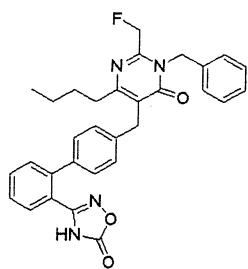
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.31-1.46(2 H, m), 1.56-1.70(2 H, m), 2.62-2.73(2 H, m), 4.04(2 H, s), 4.32(1 H, t,  $J=4.2$ ), 4.48(2 H, d,  $J=3.9$ ), 5.15(2 H, s), 7.16-7.22(2 H, m), 7.27-7.52(9 H, m), 7.58-7.67(1 H, m), 7.75(1 H, dd,  $J=7.7, 0.94$ )



103c) 4'-{[1-苯甲基-4-丁基-2-(氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-{[1-苯甲基-4-丁基-2-(羥基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.86g)溶解於二氯甲烷(20 mL)，於 $-78^\circ\text{C}$ 下添加三氟化雙(2-甲氧基乙基)胺基硫(0.34 mL)。混合物於 $0^\circ\text{C}$ 攪拌3小時，添加飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.35g, 41%)之無色液體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.31-1.46(2 H, m), 1.53-1.66(2 H, m), 2.61-2.69(2 H, m), 4.04(2 H, s), 5.13(1 H, s), 5.29(1 H, s), 5.42(2 H, s), 7.17-7.23(2 H, m), 7.27-7.52(9 H, m), 7.58-7.67(1 H, m), 7.75(1 H, dd,  $J=7.7, 0.94$ )



103d) 3-苯甲基-6-丁基-2-(氟甲基)-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.52g)、碳酸氫鈉(0.76g)及二甲基亞砷(3.5 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-苯甲基-4-丁基-2-(氟甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.35g)，混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(3.5 mL)，N,N'-羰基二咪唑(0.18g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.17g, 42%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.33-1.48(2 H, m), 1.51-1.80(2 H, m), 2.63-2.73(2 H, m), 3.98(2 H, s), 5.12(1 H, s), 5.28(1 H, s), 5.34(2 H, s), 7.12-7.18(2 H, m), 7.23-7.51(9 H, m), 7.55-7.63(1 H, m), 7.82(1 H, dd,  $J=7.7, 1.3$ )

將以上所獲得之 3-苯甲基-6-丁基-2-(氟甲基)-5-

{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-苯甲基-6-丁基-2-(氟甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

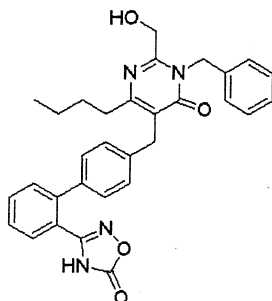
3-苯甲基-6-丁基-2-(氟甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-(氟甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-(氟甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-(氟甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

#### 實施例 104



3-苯甲基-6-丁基-2-(羥基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

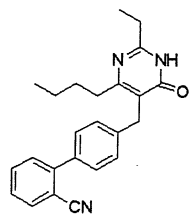
將氯化羥銨(0.75g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砷(5

mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-苯甲基-4-丁基-2-(羥基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)，將該混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.18g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.32 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.20g, 35%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.22-1.38(2 H, m), 1.42-1.55(2 H, m), 2.52-2.60(2 H, m), 3.91(2 H, s), 4.37(2 H, d,  $J=5.7$ ), 5.35(2 H, s), 5.60(1 H, t,  $J=5.7$ ), 7.12-7.40(9 H, m), 7.53(2 H, dd,  $J=15.7, 7.7$ ), 7.62-7.73(2 H, m), 12.37(1 H, s)

#### 實施例 105

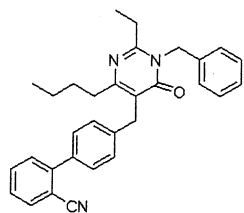
3-苯甲基-6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



105a) 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將丙脒鹽酸鹽(3.9g)、28%甲醇鈉(11 mL)及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯(6.5g)之甲醇(65 mL)溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及乙酸。過濾收集沈澱之固體，並以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物(5.5g, 83%)之淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t,  $J=7.5$ ), 1.17(3 H, t,  $J=7.5$ ), 1.21 -1.34(2 H, m), 1.37 -1.51(2 H, m), 2.45-2.57(4 H, m), 3.86(2 H, s), 7.33(2 H, d,  $J=8.2$ ), 7.48(2 H, d,  $J=8.2$ ), 7.52-7.62(2 H, m), 7.74-7.81(1 H, m), 7.89-7.96(1 H, m), 12.30(1 H, s)

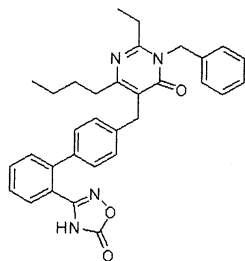


105b) 4'-[(1-苯甲基-4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.5g)、苯甲基溴(0.58 mL)及碳酸鈉(1.6g)之  $N,N$ -二甲基乙醯胺(15 mL)溶液攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.0g, 59%)之無色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(3 H, t,  $J=7.25$ ), 1.23(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.31 -1.46(2 H, m), 1.55 -1.68(2 H, m), 2.59-2.72

(4 H, m), 4.01(2 H, s), 5.32(2 H, s), 7.16(2 H, d, J=6.9), 7.22-7.51(9 H, m), 7.57-7.66(1 H, m), 7.74(1 H, dd, J=7.7,1.3)



105c) 3-苯甲基-6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.0g)、碳酸氫鈉(1.7g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(1-苯甲基-4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞(1.0g)，將混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.58g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.53 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.80g, 65%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3 H, t, J=7.2), 1.09(3 H, t, J=7.2), 1.21 -1.37(2 H, m), 1.45 -1.57(2 H, m), 2.48-2.58(2 H, m), 2.67(2 H, q, J=7.1), 3.92(2 H, s), 5.31(2

H, s), 7.14(2 H, d, J=6.9), 7.20-7.40(7 H, m), 7.48-7.59(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

將以上所獲得之 3-苯甲基-6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-苯甲基-6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

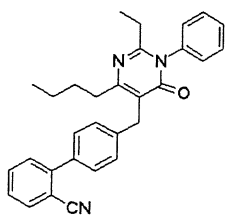
3-苯甲基-6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

#### 實施例 106

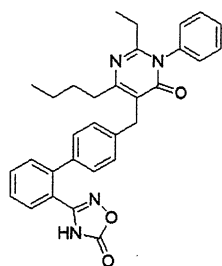
6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮



106a) 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.5g)、苯基硼酸(0.99g)、乙酸銅(1.5g)、吡啶(1.6 mL)、三乙胺(2.8 mL)、分子篩 4A(1.5g)及二氯甲烷(30 mL)之混合物攪拌 6 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，且殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.0g, 55%)之無色液體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.15(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.35 -1.51(2 H, m), 1.57 -1.73(2 H, m), 2.36(2 H, q,  $J=7.4$ ), 2.69(2 H, q,  $J=7.2$ ), 3.97(2 H, s), 7.19-7.28(2 H, m), 7.36-7.57(9 H, m), 7.57-7.65(1 H, m), 7.74(1 H, dd,  $J=7.7, 1.1$ )



106b) 6-丁基-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮

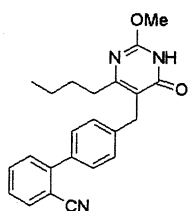
將氯化銦銨(1.6g)、碳酸氫鈉(2.3g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)，將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10

mL), 添加 N,N'-羰基二咪唑(0.54g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.50 mL), 混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.68g, 60%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.26 -1.41(2 H, m), 1.46 -1.60(2 H, m), 2.26(2 H, q,  $J=7.2$ ), 2.56(2 H, m), 3.87(2 H, s), 7.19-7.32(4 H, m), 7.34-7.40(2 H, m), 7.45-7.58(5 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

#### 實施例 107

3-苯甲基-6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

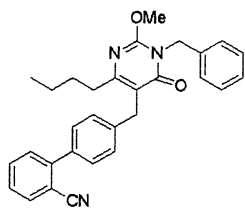


107a) 4'-[(4-丁基-2-甲氧基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將亞胺基胺基甲酸甲酯硫酸酯(methyl imidocarbamate sulfate)(10g)、28%甲醇鈉(29 mL)及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯(9.8g)之甲醇(100 mL)溶液於 70°C 攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑, 添加水及乙酸。過濾收集沈澱之固體, 並以水及乙醚洗滌而獲得標

題化合物(3.9g, 37%)之淡黃色固體。

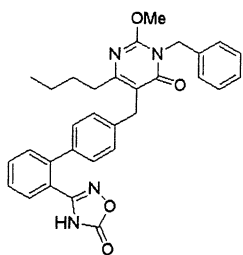
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.20-1.34(2 H, m), 1.40-1.54(2 H, m), 2.43-2.53(2 H, m), 3.82(2 H, s), 3.86(3 H, s), 7.28-7.65(6 H, m), 7.73-7.82(1 H, m), 7.90-7.96(1 H, m), 12.26(1 H, s)



107b) 4'-[(1-苯甲基-4-丁基-2-甲氧基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲氧基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.5g)、苯甲基溴(0.53 mL)及碳酸鈉(1.4g)之  $N,N$ -二甲基甲醯胺(15 mL)溶液攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.93g, 50%)之無色液體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.27-1.41(2 H, m), 1.51-1.65(2 H, m), 2.49-2.58(2 H, m), 3.94(2 H, s), 3.97(3 H, s), 5.18(2 H, s), 7.22-7.52(11 H, m), 7.57-7.65(1 H, m), 7.74(1 H, dd,  $J=7.7, 1.3$ )



107c) 3-苯甲基-6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.4g)、碳酸氫鈉(2.0g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(1-苯甲基-4-丁基-2-甲氧基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.93g)，並將混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.32g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.18g,17%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.20-1.36(2 H, m), 1.42-1.56(2 H, m), 2.44-2.54(2 H, m), 3.85(2 H, s), 3.91(3 H, s), 5.11(2 H, s), 7.17-7.39(9 H, m), 7.46-7.58(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

將以上所獲得之 3-苯甲基-6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-苯甲基-6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

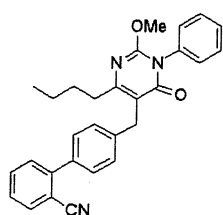
3-苯甲基-6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-苯甲基-6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

### 實施例 108

6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮

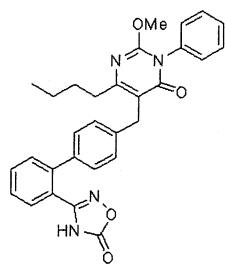


108a) 4'-[(4-丁基-2-甲氧基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞

將 4'-[(4-丁基-2-甲氧基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞(2.0g)、苯基硼酸(1.3g)、乙酸銅(2.0g)、吡啶(2.2 mL)、三乙胺(3.7 mL)、分子篩 4A(2.0g)及二氯甲烷(54 mL)之混合物攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀

釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.6g, 65%)之無色液體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.35-1.49(2 H, m), 1.60-1.72(2 H, m), 2.64(2 H, q,  $J=7.3$ ), 3.88(3 H, s), 3.94(2 H, s), 7.20-7.25(2 H, m), 7.36-7.52(9 H, m), 7.57-7.65(1 H, m), 7.74(1 H, dd,  $J=7.7, 1.1$ )



108b) 6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(2.4g)、碳酸氫鈉(3.5g)及二甲基亞砷(16 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-2-甲氧基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.6g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(16 mL)， $N,N'$ -羰基二咪唑(0.57g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.52 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.40g, 22%)之固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.26-1.40(2 H, m), 1.47-1.61(2 H, m), 2.48-2.56(2 H, m), 3.81(3 H, s), 3.84(2 H, s), 7.19-7.35(6 H, m), 7.40-7.58(5 H, m), 7.63-7.72(2 H, m), 12.39(1 H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-2-甲氧基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ -3-苯基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-2-甲氧基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ -3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-2-甲氧基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ -3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

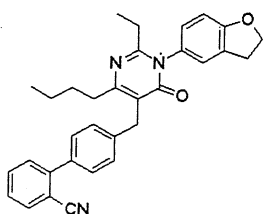
6-丁基-2-甲氧基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ -3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-2-甲氧基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ -3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-2-甲氧基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ -3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

#### 實施例 109

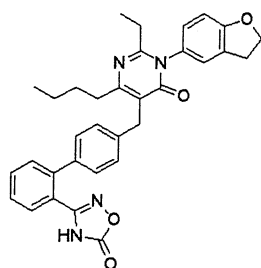
6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮



109a) 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (5.0g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸 (4.4g)、乙酸銅 (4.9g)、吡啶 (5.4 mL)、三乙胺 (9.4 mL)、分子篩 4A (10g) 及二氯甲烷 (200 mL) 之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (5.4g, 82%) 之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.15 (3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.34 - 1.50 (2 H, m), 1.59 - 1.72 (2 H, m), 2.41 (2 H, q,  $J=7.4$ ), 2.63 - 2.73 (2 H, m), 3.21 - 3.31 (2 H, m), 3.90 - 4.03 (2 H, m), 4.64 (2 H, t,  $J=9.0$ ), 6.83 - 6.97 (2 H, m), 7.02 (1 H, d,  $J=1.5$ ), 7.37 - 7.52 (6 H, m), 7.57 - 7.66 (1 H, m), 7.74 (1 H, dd,  $J=7.7, 0.94$ )



109b) 6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

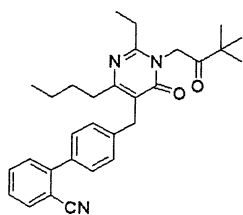
將氯化銦銨 (9.4g)、碳酸氫鈉 (13.6g) 及二甲基亞砜 (60 mL) 之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基

-1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(5.4g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(60 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(3.3g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(3.0 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化，並自二氯甲烷及二異丙基醚中再結晶而獲得標題化合物(4.5g, 75%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t, J=7.3), 1.05(3 H, t, J=7.3), 1.25 -1.40(2 H, m), 1.46 -1.59(2 H, m), 2.31(2 H, q, J=7.3), 2.47-2.59(2 H, m), 3.23(2 H, t, J=8.7), 3.86(2 H, s), 4.61(2 H, t, J=8.7), 6.86(1 H, d, J=8.4), 7.04(1 H, dd, J=8.4, 2.2), 7.18-7.31(5 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

#### 實施例 110

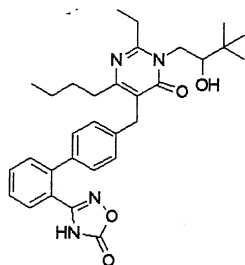
6-丁基-2-乙基-3-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



110a) 4'-{[4-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(20g)、1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(8.7 mL)及碳酸鈉(21g)之 N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)溶液攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(3.8g,15%)之無色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.22-1.43(14 H, m), 1.53-1.66(2 H, m), 2.49(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.56-2.63(2 H, m), 3.95(2 H, s), 5.06(2 H, s), 7.29-7.50(6 H, m), 7.57-7.65(1 H, m), 7.73(1 H, dd,  $J=7.7, 0.94$ )



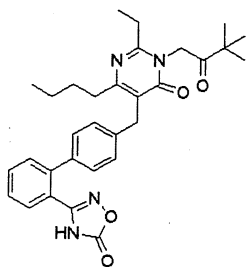
110b) 6-丁基-2-乙基-3-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-{[4-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(3.8g)溶解於甲醇(40 mL)及四氫呋喃(40 mL)，並於  $0^\circ\text{C}$  下添加硼氫化鈉(0.92g)。攪拌 2 小時後，添加水，混合物以乙酸乙

酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於二甲基亞砜(40 mL)，添加氯化銦銨(5.6g)及碳酸氫鈉(8.2g)，並將混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(1.3g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.2 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(3.5g, 81%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92-0.99(12 H, m), 1.32(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.36 -1.51(2 H, m), 1.64 -1.77(2 H, m), 2.67-2.86(4 H, m), 3.79-3.89(3 H, m), 4.30(1 H, dd,  $J = 13.9, 10.7$ ), 7.20-7.31(5 H, m), 7.43-7.50(2 H, m), 7.57-7.64(1 H, m), 7.78-7.83(1 H, m)

#### 實施例 111



6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-乙基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶

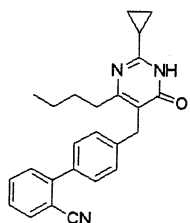
-4(3H)-酮

將 6-丁基-2-乙基-3-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-5-  
 {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲  
 基}嘧啶-4(3H)-酮 (2.9g) 溶解於二氯甲烷 (60 mL)，添加  
 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (2.8g)，  
 並將混合物攪拌 1 小時。於混合物中添加飽和碳酸氫鈉水  
 溶液及硫代硫酸鈉 5 水合物，並將混合物再攪拌 1 小時。  
 反應混合物以乙酸乙酯萃取、以飽和鹽水洗滌，並以無水  
 硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析  
 法進行純化而獲得標題化合物 (2.9g, 100%) 之固體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.86 (3 H, t,  $J=7.1$ ), 1.14 (3  
 H, t,  $J=7.1$ ), 1.21 (9 H, s), 1.23 - 1.39 (2 H, m), 1.47 - 1.60 (2  
 H, m), 2.47 - 2.59 (4 H, m), 3.79 (2 H, s), 5.14 (2 H, s),  
 7.05 - 7.09 (2 H, m), 7.16 - 7.22 (2 H, m), 7.25 - 7.48 (4 H, m)

## 實施例 112

6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-  
 {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶  
 -4(3H)-酮

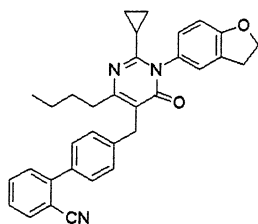


112a) 4'-[(4-丁基-2-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)  
 甲基]聯苯-2-甲腈

將羧基環丙脒 (cyclopropanecarboxyimidamide) 鹽酸鹽

(7.7g)、28% 甲醇鈉 (17 mL) 及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基) 甲基]-3-側氧基庚酸甲酯 (10g) 之甲醇 (100 mL) 溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及 1 M 鹽酸。過濾收集沈澱之固體，以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物 (8.0g, 73%) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80 (3 H, t,  $J=7.3$ ), 0.98 (4 H, d,  $J=6.0$ ), 1.15 -1.30 (2 H, m), 1.34 -1.45 (2 H, m), 1.82 -1.93 (1 H, m), 2.42 (2 H, t,  $J=7.3$ ), 3.83 (2 H, s), 7.32 (2 H, d,  $J=7.9$ ), 7.47 (2 H, d,  $J=7.9$ ), 7.52-7.61 (2 H, m), 7.77 (1 H, t,  $J=7.5$ ), 7.92 (1 H, d,  $J=7.5$ ), 12.52 (1 H, s)

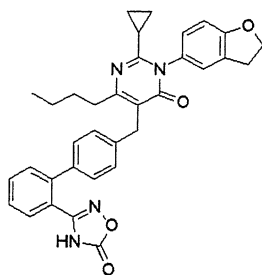


112b) 4'-{[4-丁基-2-環丙基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基) 甲基]聯苯-2-甲腈 (0.58g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸 (0.49g)、乙酸銅 (0.55g)、吡啶 (0.61 mL)、三乙胺 (1.1 mL)、分子篩 4A (1.2g) 及二氯甲烷 (12 mL) 之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.75g, 100%) 之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (2 H, dd,  $J=7.7, 3.9$ ), 0.93 (3 H, t,  $J=7.1$ ), 1.15 -1.21 (2 H, m), 1.30 -1.65 (5 H,

m), 2.57-2.64(2 H, m), 3.20-3.34(2 H, m), 3.88-4.00(2 H, m), 4.64(2 H, t, J=8.7), 6.86-6.90(1 H, m), 6.99-7.04(1 H, m), 7.11(1 H, d, J=1.89), 7.36-7.50(6 H, m), 7.57-7.65(1 H, m), 7.73(1 H, d, J=7.5)



112c) 6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.0g)、碳酸氫鈉(1.5g)及二甲基亞砷(12 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-環丙基-1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.75g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(12 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.34 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化並自二氯甲烷及二異丙基醚中再結晶而獲得標題化合物(0.70g, 83%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80-0.87(5 H, m), 0.95-1.13(2 H, m), 1.21-1.52(5 H, m), 2.43-2.53(2 H, m), 3.24(2 H, m), 3.84(2 H, s), 4.57-4.66(2 H, m), 6.89(1 H, d,  $J=8.4$ ), 7.07(1 H, dd,  $J=8.4, 2.2$ ), 7.18-7.29(5 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.61-7.72(2 H, m), 12.38(1 H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

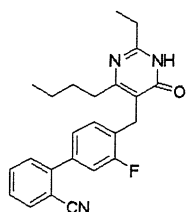
6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5- $\{[2'$ -(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

## 實施例 113

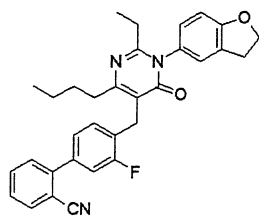
6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-乙基-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



113a) 4'-[4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈

將丙脒鹽酸鹽(7.5g)、28%甲醇鈉(23 mL)及 2-[(2'-氟基-3-氟聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯(8.4g)之甲醇(84 mL)溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及 1 M 鹽酸。過濾收集沈澱物，並以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物(4.7g, 53%)之淡黃色固體。

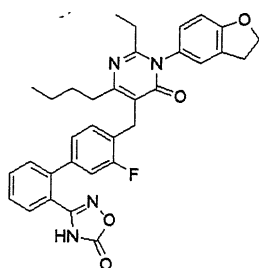
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.13-1.34(5 H, m), 1.39-1.52(2 H, m), 2.43-2.59(4 H, m), 3.84(2 H, s), 7.21(1 H, t,  $J=7.9$ ), 7.28-7.34(1 H, m), 7.42(1 H, dd,  $J=10.9, 1.8$ ), 7.55-7.65(2 H, m), 7.74-7.83(1 H, m), 7.91-7.98(1 H, m), 12.33(1 H, s)



113b) 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.58g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.49g)、乙酸銅(0.55g)、吡啶(0.61 mL)、三乙胺(1.1 mL)、分子篩 4A(1.2g)及二氯甲烷(12 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.60g, 79%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.16(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.33 -1.50(2 H, m), 1.57 -1.72(2 H, m), 2.42(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.63-2.72(2 H, m), 3.16-3.36(2 H, m), 3.98(2 H, s), 4.64(2 H, t,  $J=9.2$ ), 6.84-6.97(2 H, m), 7.03(1 H, d,  $J=1.7$ ), 7.18-7.25(2 H, m), 7.40-7.49(3 H, m), 7.58-7.67(1 H, m), 7.75(1 H, dd,  $J=7.8, 0.85$ )



113c) 6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

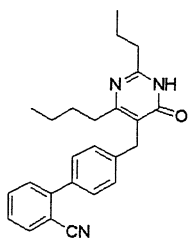
將氯化銦銨(1.0g)、碳酸氫鈉(1.5g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.60g)，並將混合物於

90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.34 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化並自二氯甲烷及二異丙基醚中再結晶而獲得標題化合物(0.62g, 92%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t, J=7.3), 1.06(3 H, t, J=7.3), 1.22 -1.39(2 H, m), 1.47 -1.60(2 H, m), 2.32(2 H, q, J=7.3), 2.47-2.57(2 H, m), 3.22(2 H, t, J=8.7), 3.85(2 H, s), 4.60(2 H, t, J=8.7), 6.86(1 H, d, J=8.2), 6.98-7.07(2 H, m), 7.11-7.21(3 H, m), 7.50-7.62(2 H, m), 7.64-7.74(2 H, m), 12.46(1 H, s)

#### 實施例 114

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

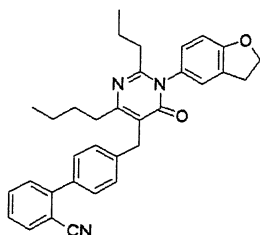


114a) 4'-[(4-丁基-6-側氧基-2-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲

基]聯苯-2-甲腈

將丁脒鹽酸鹽(3.5g)、28%甲醇鈉(8.7 mL)及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯(5.0g)之甲醇(50 mL)溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及 1 M 鹽酸。過濾收集沈澱物，並以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物(4.5g, 82%)之淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81(3 H, t,  $J=7.3$ ), 0.90(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.19 -1.33(2 H, m), 1.38 -1.51(2 H, m), 1.60 -1.74(2 H, m), 2.43-2.55(4 H, m), 3.86(2 H, s), 7.33(2 H, d,  $J=8.3$ ), 7.48(2 H, d,  $J=8.3$ ), 7.52-7.62(2 H, m), 7.72-7.81(1 H, m), 7.92(1 H, d,  $J=7.9$ ), 12.30(1 H, s)

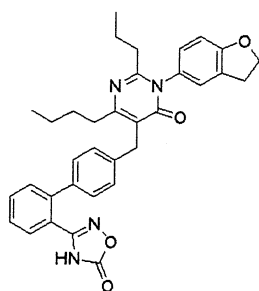


114b) 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-2-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-6-側氧基-2-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.58g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.49g)、乙酸銅(0.55g)、吡啶(0.61 mL)、三乙胺(1.1 mL)、分子篩 4A(1.2g)及二氯甲烷(12 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.59g, 79%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87(3 H, t,  $J=7.4$ ), 0.94(3 H,

t, J=7.2), 1.34 -1.49(2 H, m), 1.56 -1.74(4 H, m), 2.31-2.39(2 H, m), 2.64-2.72(2 H, m), 3.27(2 H, t, J=8.7), 3.89-4.03(2 H, m), 4.57-4.72(2 H, m), 6.84-6.96(2 H, m), 7.02(1 H, d, J =1.1), 7.36-7.51(6 H, m), 7.57-7.65(1 H, m), 7.74(1 H, dd, J=7.7,1.3)



114c) 6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

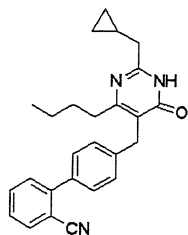
將氯化銦銨(1.0g)、碳酸氫鈉(1.5g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基-2-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.59g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.34 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化並自二氯甲烷及二異丙基

醚中再結晶而獲得標題化合物(0.61g, 92%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.81(3 H, t,  $J=7.3$ ), 0.86(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.22 -1.39(2 H, m), 1.46 -1.66(2 H, m), 2.27(2 H, t,  $J=7.4$ ), 2.47-2.59(4 H, m), 3.23(2 H, t,  $J=8.6$ ), 3.86(2 H, s), 4.61(2 H, t,  $J=8.6$ ), 6.87(1 H, d,  $J=8.2$ ), 7.03(1 H, dd,  $J=8.2, 2.2$ ), 7.16-7.30(5 H, m), 7.46-7.59(2 H, m), 7.62-7.72(2 H, m), 12.39(1 H, s)

### 實施例 115

6-丁基-2-(環丙基甲基)-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

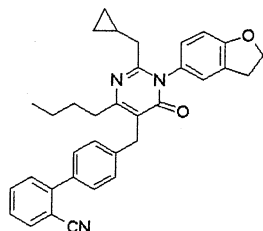


115a) 4'-{[4-丁基-2-(環丙基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 2-環丙基乙脒鹽酸鹽(3.9g)、28%甲醇鈉(8.7 mL)及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯(5.0g)之甲醇(50 mL)溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及 1 M 鹽酸。過濾收集沈澱物，並以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物(4.3g, 76%)之淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.24(2H, q,  $J=4.8$ ), 0.42-0.49(2 H, m), 0.82(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.02 -1.18(1 H, m), 1.20 -1.34(2H, m), 1.40 -1.52(2H, m), 2.39(2H, d,  $J=7.1$ ),

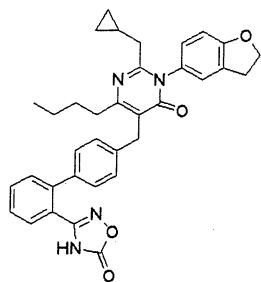
2.46-2.55(2H, m), 3.87(2H, s), 7.34(2H, d, J=8.3), 7.45-7.51 (2H, m), 7.52-7.62(2H, m), 7.73-7.81(1H, m), 7.92(1 H, d, J=6.8), 12.30(1 H, s)



115b) 4'-{[4-丁基-2-(環丙基甲基)-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘍啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-{[4-丁基-2-(環丙基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘍啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.58g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.49g)、乙酸銅(0.55g)、吡啶(0.61 mL)、三乙胺(1.1 mL)、分子篩 4A(1.2g)及二氯甲烷(12 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.59g, 76%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09(2 H, q, J=4.8), 0.42-0.52 (2 H, m), 0.88 -1.04(4 H, m), 1.35 -1.51(2 H, m), 1.60 -1.73(2 H, m), 2.34(2 H, d, J=6.5), 2.65-2.74(2 H, m), 3.21-3.31(2 H, m), 3.96(2 H, d, J=2.6), 4.59-4.70(2 H, m), 6.83-6.98(2 H, m), 7.03(1 H, s), 7.36-7.51(6 H, m), 7.57-7.66(1 H, m), 7.74(1 H, d, J=7.7)



115c) 6-丁基-2-(環丙基甲基)-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

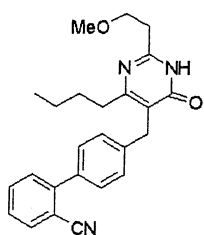
將氯化銦銨(1.0g)、碳酸氫鈉(1.5g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-(環丙基甲基)-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.59g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.34 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化並自二氯甲烷及二異丙基醚中再結晶而獲得標題化合物(0.54g, 82%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.00-0.08(2 H, m), 0.36-0.44(2 H, m), 0.86(3 H, t,  $J=7.25$ ), 0.87 -1.00(1 H, m), 1.26 -1.40(2 H, m), 1.47 -1.61(2 H, m), 2.25(2 H, d,  $J=6.5$ ), 2.52-2.59(2 H, m), 3.23(2 H, t,  $J=8.6$ ), 3.86(2 H,

s), 4.61(2 H, t, J=8.6), 6.86(1 H, d), 7.03(1 H, dd, J=8.2, 2.2), 7.17-7.32(5 H, m), 7.47-7.59(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

### 實施例 116

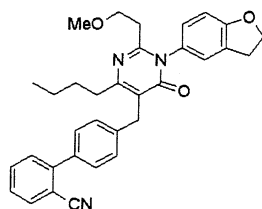
6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



116a) 4'-{[4-丁基-2-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 3-甲氧基丙脘鹽酸鹽 (4.0g)、28% 甲醇鈉 (8.7 mL) 及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯 (5.0g) 之甲醇 (50 mL) 溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及 1 M 鹽酸。過濾收集沈澱物，並以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物 (2.5g, 44%) 之淡黃色固體。

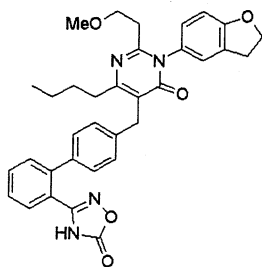
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t, J=7.1), 1.18-1.34(2 H, m), 1.37-1.52(2 H, m), 2.46-2.54(2 H, m), 2.75(2 H, t, J=6.6), 3.23(3 H, s), 3.68(2 H, t, J=6.4), 3.86(2 H, s), 7.33(2 H, d, J=7.9), 7.48(2 H, d, J=7.9), 7.51-7.61(2 H, m), 7.77(1 H, t, J=7.5), 7.92(1 H, d, J=7.9), 12.34(1 H, s)



116b) 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞

將 4'-{[4-丁基-2-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞 (2.5g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸 (2.0g)、乙酸銅 (2.3g)、吡啶 (2.5 mL)、三乙胺 (4.3 mL)、分子篩 4A (5.0g) 及二氯甲烷 (50 mL) 之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (2.3g, 72%) 之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86 (3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.25 - 1.39 (2 H, m), 1.47 - 1.60 (2 H, m), 2.56 (4 H, q,  $J=7.0$ ), 3.16 (3 H, s), 3.23 (2 H, t,  $J=8.7$ ), 3.61 (2 H, t,  $J=6.8$ ), 3.90 (2 H, s), 4.61 (2 H, t,  $J=8.9$ ), 6.88 (1 H, d,  $J=8.3$ ), 7.04 (1 H, dd,  $J=8.3, 2.2$ ), 7.20 (1 H, d,  $J=1.89$ ), 7.34-7.40 (2 H, m), 7.45-7.62 (5 H, m), 7.93 (1 H, d,  $J=7.9$ )



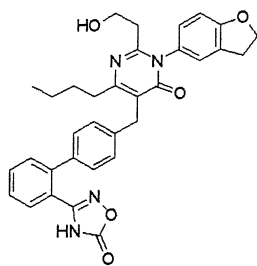
116c) 6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-

基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(3.1g)、碳酸氫鈉(4.5g)及二甲基亞砷(24 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-(2-甲氧基乙基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.3g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(24 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(1.1g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.0 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(2.0g, 55%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t, J=7.2), 1.24-1.41(2 H, m), 1.44-1.59(2 H, m), 2.44-2.60(4 H, m), 3.16(3 H, s), 3.23(2 H, t, J=8.5), 3.61(2 H, t, J=6.8), 3.86(2 H, s), 4.61(2 H, t, J=8.7), 6.88(1 H, d, J=8.2), 7.04(1 H, d, J=8.2), 7.16-7.31(5 H, m), 7.47-7.59(2 H, m), 7.63-7.73(2 H, m), 12.40(1 H, s)

實施例 117



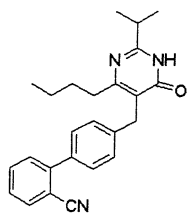
6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-(2-羥基乙基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮(1.0g)、2-丁酮(10 mL)、水(6 mL)及濃鹽酸(2 mL)之混合物於 100°C 攪拌 1 小時。反應溶液冷卻至室溫，於減壓下去除溶劑。將水加入至殘留物中，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.57g, 59%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.25-1.40(2 H, m), 1.44-1.58(2 H, m), 2.44-2.59(4 H, m), 3.23(2 H, t,  $J=8.6$ ), 3.67(2 H, q,  $J=6.4$ ), 3.86(2 H, s), 4.53-4.67(3 H, m), 6.88(1 H, d,  $J=8.4$ ), 7.00-7.08(1 H, m), 7.17-7.31(5 H, m), 7.40-7.60(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.40(1 H, s)

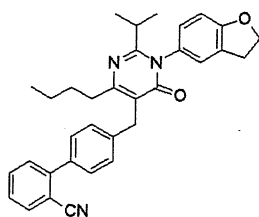
實施例 118

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶

-4(3H)-酮118a) 4'-[(4-丁基-2-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 2-甲基丙脒鹽酸鹽 (10g)、28% 甲醇鈉 (25 mL) 及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯 (14g) 之甲醇 (140 mL) 及 1,4-二噁烷 (70 mL) 溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及 1 M 鹽酸。過濾收集沈澱物，並以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物 (9.7g, 62%) 之淡黃色固體。

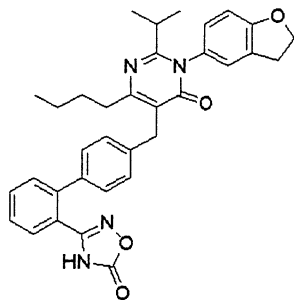
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.82 (3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.19 (6 H, d,  $J=6.8$ ), 1.21 - 1.35 (2 H, m), 1.40 - 1.53 (2 H, m), 2.46-2.56 (2 H, m), 2.72-2.86 (1 H, m), 3.86 (2 H, s), 7.34 (2 H, d,  $J=7.9$ ), 7.48 (2 H, d,  $J=7.9$ ), 7.52-7.61 (2 H, m), 7.73-7.81 (1 H, m), 7.92 (1 H, d,  $J=7.5$ ), 12.25 (1 H, s)

118b) 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.0g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸 (0.85g)、乙酸銅 (0.94g)、吡啶 (1.1 mL)、三乙胺 (1.8 mL)、

分子篩 4A(2.0g)及二氯甲烷(12 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.1g, 79%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.15(6 H, d,  $J=6.7$ ), 1.34-1.49(2 H, m), 1.60-1.74(2 H, m), 2.62-2.76(3 H, m), 3.22-3.31(2 H, m), 3.95(2 H, d,  $J=2.8$ ), 4.64(2 H, t,  $J=8.9$ ), 6.90(2 H, q,  $J=8.5$ ), 7.02(1 H, s), 7.36-7.52(6 H, m), 7.62(1 H, t,  $J=7.7$ ), 7.74(1 H, d,  $J=7.7$ )



118c) 6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.8g)、碳酸氫鈉(2.6g)及二甲基亞碸(10 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.1g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫咪喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.63g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

(0.58 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.88g, 60%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.15(6 H, d,  $J=6.7$ ), 1.32-1.48(2 H, m), 1.56-1.72(2 H, m), 2.59-2.76(3 H, m), 3.27(2 H, t,  $J=8.2$ ), 3.93(2 H, d,  $J=1.5$ ), 4.64(2 H, t,  $J=9.3$ ), 6.83-6.95(2 H, m), 7.01(1 H, d,  $J=1.3$ ), 7.30-7.40(6 H, m), 7.41-7.48(1 H, m), 7.53-7.59(1 H, m)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

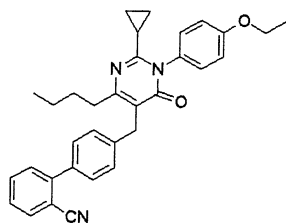
6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-

側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 119

6-丁基-2-環丙基-3-(4-乙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

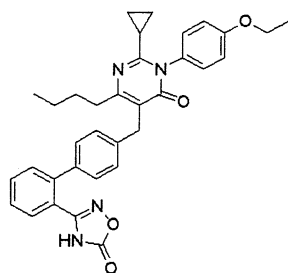


119a) 4'-{[4-丁基-2-環丙基-1-(4-乙氧基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-乙氧基苯基)硼酸(0.87g)、乙酸銅(0.95g)、吡啶(1.1 mL)、三乙胺(1.8 mL)、分子篩 4A(2.0g)及二氯甲烷(20 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.1g, 84%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77-0.86(2 H, m), 0.93(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.13 -1.22(2 H, m), 1.30 -1.66(8 H, m), 2.56-2.64(2 H, m), 3.94(2 H, s), 4.07(2 H, q,  $J=6.9$ ), 7.01(2 H, d,  $J=8.8$ ), 7.20(2 H, d,  $J=8.6$ ), 7.36-7.51(6 H, m), 7.57-7.66(1

H, m), 7.74(1 H, dd, J=7.7,1.1)



119b) 6-丁基-2-環丙基-3-(4-乙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

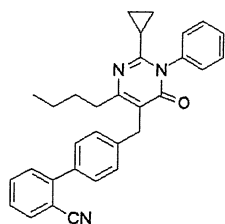
將氯化銦銨(1.8g)、碳酸氫鈉(2.6g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-環丙基-1-(4-乙氧基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.75g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.63g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.59 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法純化，並自二氯甲烷及二異丙基醚中再結晶而獲得標題化合物(1.3g, 97%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.77-0.88(5 H, m), 0.99-1.06(2 H, m), 1.21-1.53(8 H, m), 2.43-2.53(2 H, m), 3.84(2 H, s), 4.08(2 H, q, J=6.9), 7.07(2 H, d, J=8.8),

7.18-7.32(6 H, m), 7.30-7.60(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m),  
12.39(1 H, s)

實施例 120

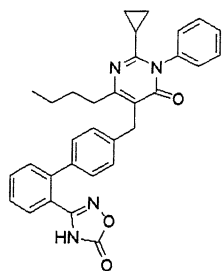
6-丁基-2-環丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮



120a) 4'-[(4-丁基-2-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-環丙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.0g)、苯基硼酸 (0.64g)、乙酸銅 (0.95g)、吡啶 (1.1 mL)、三乙胺 (1.8 mL)、分子篩 4A (2.0g) 及二氯甲烷 (20 mL) 之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，且殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.80g, 59%) 之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.76-0.86(2 H, m), 0.93(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.13 -1.25(2 H, m), 1.26 -1.46(3 H, m), 1.53 -1.67(2 H, m), 2.57-2.66(2 H, m), 3.95(2 H, s), 7.29-7.35(2 H, m), 7.36-7.57(9 H, m), 7.57-7.66(1 H, m), 7.74(1 H, dd,  $J=7.7, 1.3$ )



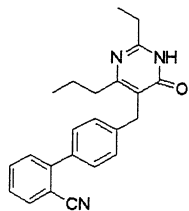
120b) 6-丁基-2-環丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘓啶-4(3H)-酮

將氯化羥銨(1.1g)、碳酸氫鈉(1.6g)及二甲基亞砷(8 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-2-環丙基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞(0.80g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(8 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.33 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化並自二氯甲烷及二異丙基醚中再結晶而獲得標題化合物(0.62g, 78%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.77-0.88(5 H, m), 1.00-1.08(2H, m), 1.22-1.37(3H, m), 1.40-1.54(2H, m), 2.44-2.54(2H, m), 3.85(2H, s), 7.19-7.31(4H, m), 7.38-7.44(2H, m), 7.46-7.62(5 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

實施例 121

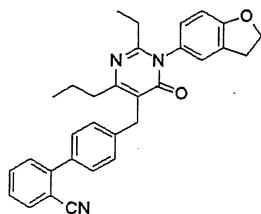
3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



121a) 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將丙脒鹽酸鹽(20g)、28%甲醇鈉(56 mL)及 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸甲酯(34g)之甲醇(350 mL)溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，添加水及 1 M 鹽酸。過濾收集沈澱物，並以水及乙醚洗滌而獲得標題化合物(27g, 82%)之淡黃色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.85(3 H, t,  $J=7.1$ ), 1.17(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.43-1.62(2 H, m), 2.43-2.58(4 H, m), 3.86(2 H, s), 7.34(2 H, d,  $J=7.9$ ), 7.48(2 H, d,  $J=7.9$ ), 7.51-7.63(2 H, m), 7.77(1 H, t,  $J=7.6$ ), 7.93(1 H, d,  $J=7.6$ ), 12.31(1 H, s)

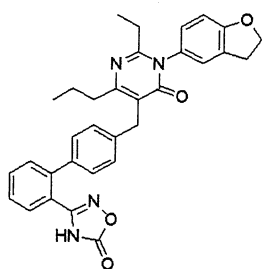


121b) 4'-{[1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲

基]聯苯-2-甲腈(3.0g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(2.8g)、乙酸銅(3.1g)、吡啶(3.1 mL)、三乙胺(3.4 mL)、分子篩 4A(6.0g)及二氯甲烷(60 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(4.0g,100%)之淡黃色液體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.01(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.16(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.64 -1.80(2 H, m), 2.33-2.48(2 H, m), 2.62-2.73(2 H, m), 3.12-3.34(2 H, m), 3.96(2 H, d,  $J=2.6$ ), 4.50-4.72(2 H, m), 6.65-7.55(9 H, m), 7.58-7.67(1 H, m), 7.74(1 H, d,  $J=7.7$ )



121c) 3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

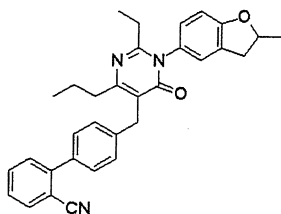
將氯化銦銨(5.8g)、碳酸氫鈉(8.5g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(4.0g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶

劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(2.0g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.9 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(2.2g, 48%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t, J=7.25), 1.05(3 H, t, J=7.2), 1.50 -1.68(2 H, m), 2.31(2 H, q, J=7.2), 2.46-2.64(2 H, m), 3.23(2 H, t, J=8.4), 3.87(2 H, s), 4.61(2 H, t, J=8.6), 6.86(1 H, d, J=8.4), 7.04(1 H, d, J=8.4), 7.18-7.32(5 H, m), 7.47-7.59(2 H, m), 7.62-7.74(2 H, m), 12.38(1 H, s)

#### 實施例 122

2-乙基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

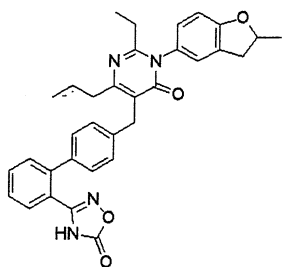


122a) 4'-{[2-乙基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞

將 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲

基]聯苯-2-甲腈(3.0g)、(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸(3.0g)、乙酸銅(3.1g)、吡啶(3.1 mL)、三乙胺(3.4 mL)、分子篩 4A(6.0g)及二氯甲烷(60 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(4.1g,100%)之淡黃色液體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.01(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.11-1.20(3 H, m), 1.45-1.55(3 H, m), 1.64-1.80(2 H, m), 2.35-2.48(2 H, m), 2.63-2.73(2 H, m), 2.78-2.95(1 H, m), 3.29-3.42(1 H, m), 3.97(2 H, s), 4.93-5.10(1 H, m), 6.79-7.03(3 H, m), 7.36-7.53(6 H, m), 7.57-7.66(1 H, m), 7.74(1 H, d,  $J=7.7$ )



122b) 2-乙基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

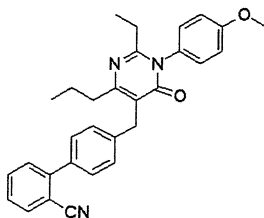
將氯化銦銨(5.8g)、碳酸氫鈉(8.5g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(4.1g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然

後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(2.0g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.9 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(2.3g, 49%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t, J=7.3), 1.02-1.13(3 H, m), 1.39-1.47(3 H, m), 1.50-1.65(2 H, m), 2.25-2.37(2 H, m), 2.46-2.59(2 H, m), 2.77-2.91(1 H, m), 3.30-3.43(1 H, m), 3.86(2 H, s), 4.92-5.08(1 H, m), 6.83(1 H, d, J=8.2), 7.03(1 H, dd, J=8.2,1.8), 7.13-7.33(5 H, m), 7.46-7.59(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

### 實施例 123

2-乙基-3-(4-甲氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

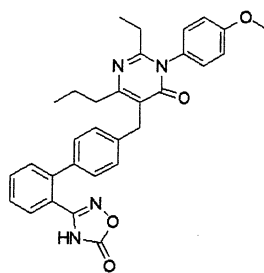


123a) 4'-{[2-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(3.0g)、4-甲氧基苯基硼酸(2.5g)，乙酸銅

(3.1g)、吡啶(3.1 mL)、三乙胺(3.4 mL)、分子篩 4A(6.0g)及二氯甲烷(60 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(4.0g,100%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.01(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.14(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.64 -1.79(2 H, m), 2.38(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.63-2.72(2 H, m), 3.85(3 H, s), 3.97(2 H, s), 6.98-7.07(2 H, m), 7.10-7.18(2 H, m), 7.37-7.52(6 H, m), 7.58-7.66(1 H, m), 7.74(1 H, dd,  $J=7.7, 1.3$ )



123b) 2-乙基-3-(4-甲氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

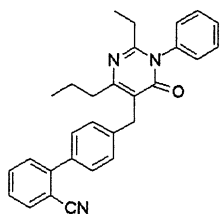
將氯化銦銨(5.8g)、碳酸氫鈉(8.5g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(4.0g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(2.0g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.9 mL)，反應混合

物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(2.2g, 51%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.50 -1.66(2 H, m), 2.28(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.44-2.61(2 H, m), 3.82(3 H, s), 3.87(2 H, s), 7.00-7.14(2 H, m), 7.18-7.34(6 H, m), 7.47-7.60(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

#### 實施例 124

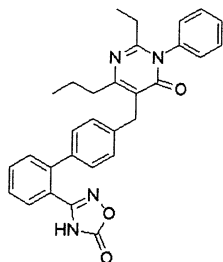
2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基-6-丙基嘔啶-4(3H)-酮



124a) 4'-[(2-乙基-6-側氧基-1-苯基-4-丙基-1,6-二氫嘔啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘔啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(3.0g)、苯基硼酸(2.1g)、乙酸銅(3.1g)、吡啶(3.1 mL)、三乙胺(3.4 mL)、分子篩 4A(6.0g)及二氯甲烷(60 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，且殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(3.6g,100%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.15(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.65 -1.82(2 H, m), 2.36(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.63-2.75(2 H, m), 3.97(2 H, s), 7.19-7.32(4 H, m), 7.37-7.67(8 H, m), 7.74(1 H, dd,  $J=7.7$ , 0.94)



124b) 2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

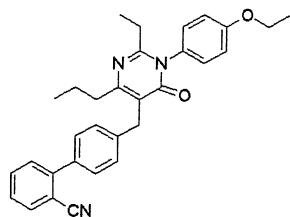
將氯化銦銨(5.8g)、碳酸氫鈉(8.5g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(2-乙基-6-側氧基-1-苯基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(3.6g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(2.0g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.9 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.7g, 40%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.91(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.04(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.51 -1.66(2 H, m), 2.26(2 H, q,  $J=7.3$ ),

2.47-2.60(2 H, m), 3.88(2 H, s), 7.19-7.41(6 H, m),  
7.45-7.59(5 H, m), 7.63-7.73(2 H, m), 12.40(1 H, s)

實施例 125

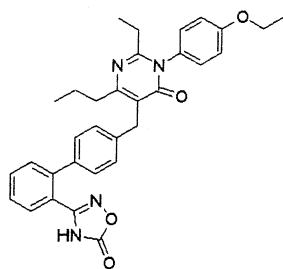
2-乙基-3-(4-乙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



125a) 4'-{[2-乙基-1-(4-乙氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (3.0g)、4-乙氧基苯基硼酸 (2.8g)、乙酸銅 (3.1g)、吡啶 (3.1 mL)、三乙胺 (3.4 mL)、分子篩 4A (6.0g) 及二氯甲烷 (60 mL) 之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (4.0g, 100%) 之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.14 (3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.44 (3 H, t,  $J=6.9$ ), 1.64 - 1.80 (2 H, m), 2.38 (2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.62-2.72 (2 H, m), 3.97 (2 H, s), 4.07 (2 H, q,  $J=6.9$ ), 6.95-7.04 (2 H, m), 7.08-7.16 (2 H, m), 7.36-7.51 (6 H, m), 7.57-7.66 (1 H, m), 7.74 (1 H, dd,  $J=7.7, 0.94$ )



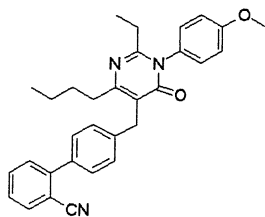
125b) 2-乙基-3-(4-乙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(5.8g)、碳酸氫鈉(8.5g)及二甲基亞砷(30 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙基-1-(4-乙氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(4.0g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(2.0g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.9 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(2.1g, 46%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.04(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.36(3 H, t,  $J=6.9$ ), 1.49 -1.65(2 H, m), 2.28(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.46-2.58(2 H, m), 3.87(2 H, s), 4.08(2 H, q,  $J=6.9$ ), 6.99-7.09(2 H, m), 7.18-7.32(6 H, m), 7.48-7.58(2 H, m), 7.61-7.74(2 H, m), 12.40(1 H, s)

實施例 126

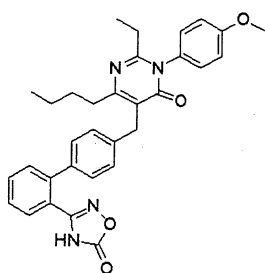
6-丁基-2-乙基-3-(4-甲氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



126a) 4'-{[4-丁基-2-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-1,6-  
二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(2.0g)、4-甲氧基苯基硼酸(1.6g)、乙酸銅  
(2.0g)、吡啶(2.2 mL)、三乙胺(3.8 mL)、分子篩 4A(4.0g)  
及二氯甲烷(40 mL)之混合物攪拌 6 天。反應混合物以乙酸  
乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠  
管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(2.6g,100%)之無  
色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.15(3 H,  
t,  $J=7.4$ ), 1.34 -1.53(2 H, m), 1.56 -1.72(2 H, m), 2.38(2 H,  
q,  $J=7.4$ ), 2.64-2.73(2 H, m), 3.85(3 H, s), 3.96(2 H, s),  
6.98-7.18(4 H, m), 7.36-7.51(6 H, m), 7.57-7.67(1 H, m),  
7.74(1 H, dd,  $J=7.7, 1.3$ )



126b) 6-丁基-2-乙基-3-(4-甲氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基

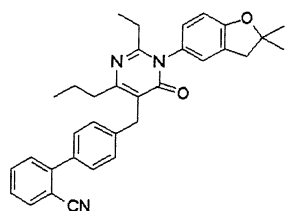
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

將氯化銦銨(3.8g)、碳酸氫鈉(5.4g)及二甲基亞砷(26 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.6g)，並將混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(26 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(1.3g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.2 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(2.0g; 70%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.04(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.26 -1.40(2 H, m), 1.45 -1.59(2 H, m), 2.28(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.47-2.60(2 H, m), 3.82(3 H, s), 3.86(2 H, s), 7.03-7.10(2 H, m), 7.19-7.32(6 H, m), 7.47-7.59(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.41(1 H, s)

#### 實施例 127

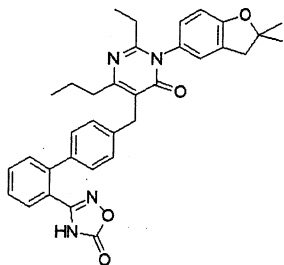
3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪唑-5-基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



127a) 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞

將 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞(0.50g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸(0.52g)、乙酸銅(0.49g)、吡啶(0.55 mL)、三乙胺(0.94 mL)、分子篩 4A(1.0g)及二氯甲烷(5 mL)之混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，且殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.54g, 80%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.01(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.16(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.48(3 H, s), 1.52(3 H, s), 1.64 -1.80(2 H, m), 2.41(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.63-2.71(2 H, m), 3.06(2 H, s), 3.96(2 H, s), 6.77-7.01(3 H, m), 7.37-7.52(6 H, m), 7.62(1 H, t,  $J=7.7$ ), 7.74(1 H, d,  $J=7.7$ )

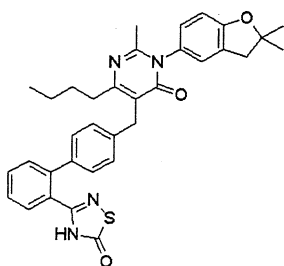


127b) 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.75g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.54g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.24 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.40g, 66%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.01-1.13(3 H, m), 1.44(3 H, s), 1.46(3 H, s), 1.50-1.65(2 H, m), 2.31(2 H, q,  $J=7.3$ ), 2.47-2.57(2 H, m), 3.05(2 H, s), 3.86(2 H, s), 6.80(1 H, d,  $J=8.4$ ), 7.02(1 H, dd,  $J=8.4, 2.3$ ), 7.14(1 H, d,  $J=2.0$ ), 7.18-7.32(4 H, m), 7.46-7.59(2 H, m), 7.63-7.72(2 H, m), 12.38(1 H, s)

### 實施例 128



6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化羥銨(0.75g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫咪喃(10 mL)，添加硫羰基二咪唑(0.21g)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫咪喃(10 mL)，於 0°C 下添加三氟化硼-乙醚錯合物(0.71 mL)，並將混合物攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.086g, 32%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81-0.89(3 H, m), 1.22-1.38(2 H, m), 1.39-1.54(8 H, m), 2.08(3 H, s), 2.45-2.54(2 H, m), 3.05(2 H, s), 3.84(2 H, s), 6.80(1 H, d,  $J=8.4$ ), 7.04(1 H, dd,  $J=8.4, 2.2$ ), 7.12-7.27(5 H, m), 7.44-7.53(2 H, m), 7.56-7.66(2 H, m), 12.86(1 H, s)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

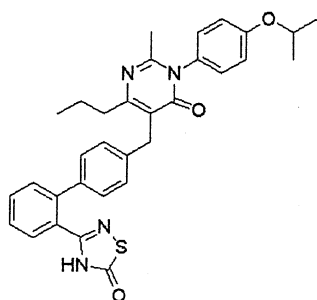
6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

#### 實施例 129

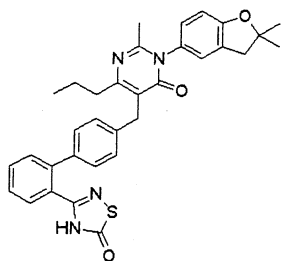


3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.50g)、碳酸氫鈉(2.2g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{\[1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加硫羰基二咪唑(0.43g)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，在 0°C 下添加三氟化硼-乙醚錯合物(1.2 mL)，並將混合物攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.30g, 27%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.3$ )，1.30(6 H, d,  $J=6.0$ )，1.45 -1.63(2 H, m)，2.06(3 H, s)，2.44-2.54(2 H, m)，3.85(2 H, s)，4.60-4.74(1 H, m)，6.98-7.06(2 H, m)，7.11-7.19(2 H, m)，7.20-7.28(4 H, m)，7.44-7.53(2 H, m)，7.55-7.67(2 H, m)，12.85(1 H, s)

實施例 130



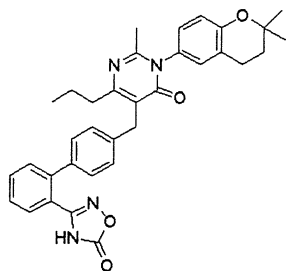
3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噻二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.50g)、碳酸氫鈉(2.2g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加硫羰基二咪唑(0.43g)，反應混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，於 0°C 下添加三氟化硼-乙醚錯合物(1.2 mL)，並將混合物攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.31g, 28%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.41

-1.61(8 H, m), 2.08(3 H, s), 2.45-2.53(4 H, m), 3.84(2 H, s), 6.80(1 H, d, J=8.3), 7.04(1 H, dd, J=8.3, 2.3), 7.11-7.19(3 H, m), 7.21-7.27(2 H, m), 7.44-7.53(2 H, m), 7.56-7.66(2 H, m), 12.85(1 H, s)

### 實施例 131



3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.50g)、(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)硼酸(0.30g)、乙酸銅(0.27g)、吡啶(0.59 mL)、三乙胺(1.0 mL)、分子篩 4A(1.0g)及二氯甲烷(5 mL)之混合物攪拌 3 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，且殘留物以矽膠管柱層析法純化。將所得粗純化產物加至氯化銦銨(0.97g)、碳酸氫鈉(1.4g)及二甲基亞砜(7 mL)之混合物中，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(7 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.31

mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.66g, 80%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3 H, t,  $J=7.1$ ), 1.30(3 H, s), 1.32(3 H, s), 1.46 -1.62(2 H, m), 1.79(2 H, t,  $J=6.6$ ), 2.07(3 H, s), 2.45-2.55(2 H, m), 2.76(2 H, t,  $J=6.4$ ), 3.85(2 H, s), 6.81(1 H, d,  $J=8.7$ ), 6.98-7.09(2 H, m), 7.18-7.30(4 H, m), 7.48-7.58(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.36(1 H, s)

將以上所獲得之 3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

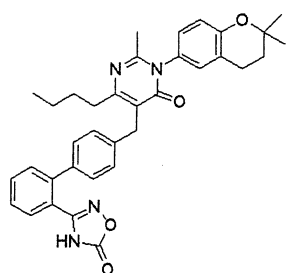
3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 132



6-丁基-3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.50g)、(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)硼酸 (0.30g)、乙酸銅 (0.27g)、吡啶 (0.59 mL)、三乙胺 (1.0 mL)、分子篩 4A (1.0g) 及二氯甲烷 (5 mL) 之混合物攪拌 3 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，且殘留物以矽膠管柱層析法純化。將所得粗純化產物加至氯化羥銨 (0.97g)、碳酸氫鈉 (1.4g) 及二甲基亞砷 (7 mL) 之混合物中，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。

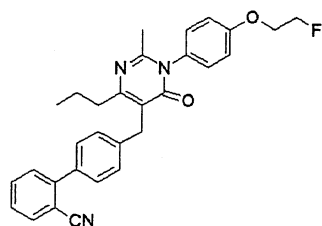
殘留物溶於四氫呋喃 (7 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑 (0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯 (0.31 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.64g, 80%) 之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81-0.89 (3 H, m), 1.23 -1.38 (8 H, m), 1.41 -1.55 (2 H, m), 1.79 (2 H, t, J=6.5), 2.07 (3 H, s), 2.45-2.57 (2 H, m), 2.76 (2 H, t, J=6.5), 3.85 (2 H, s), 6.81 (1 H, d, J=8.6), 6.98-7.10 (2 H, m), 7.18-7.31 (4 H, m), 7.47-7.58 (2 H, m), 7.62-7.72 (2 H, m), 12.39 (1 H, s)

### 實施例 133

6-丙基-3-[4-(2-氟乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-

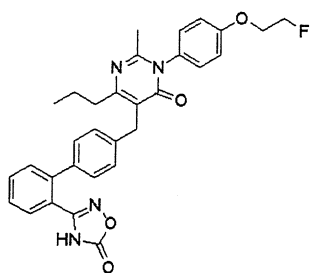
酮



133a) 4'-({1-[4-(2-氟乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-{{1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基}聯苯-2-甲腈 (1.0g)、碳酸鉀 (0.48g) 及 1-溴-2-氟化乙烷 (0.25 mL) 之 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 溶

液於 100°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.1g,100%)之淡黃色液體。  
 $^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.01(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.59-1.77(2 H, m), 2.17(3 H, s), 2.61-2.70(2 H, m), 3.97(2 H, s), 4.18-4.23(1 H, m), 4.27-4.33(1 H, m), 4.67-4.72(1 H, m), 4.82-4.88(1 H, m), 7.02-7.09(2 H, m), 7.12-7.19(2 H, m), 7.37-7.51(6 H, m), 7.58-7.65(1 H, m), 7.74(1 H, d,  $J=7.5$ )



133b) 6-丙基-3-[4-(2-氟乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

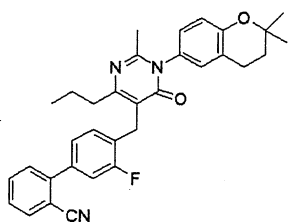
將氯化銦銨(1.6g)、碳酸氫鈉(2.3g)及二甲基亞砷(11 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2-氟乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫咪啉-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.1g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(11 mL)，添加 N,N'-羰基二咪啉

(0.56g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.51 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.1g, 88%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.47-1.62(2 H, m), 2.07(3 H, s), 2.43-2.59(2 H, m), 3.87(2 H, s), 4.22-4.29(1 H, m), 4.33-4.38(1 H, m), 4.69(1 H, dd,  $J=4.6, 2.9$ ), 4.83-4.88(1 H, m), 7.05-7.14(2 H, m), 7.18-7.34(6 H, m), 7.46-7.60(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

#### 實施例 134

3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

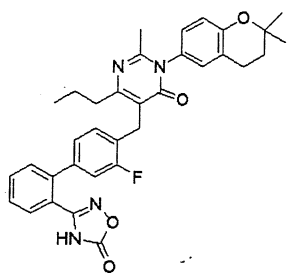


134a) 4'-{[1-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將 3'-氟-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.72g)、(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-

苯并吡喃-6-基)硼酸(0.82g)、乙酸銅(0.73g)、吡啶(0.81 mL)、三乙胺(1.4 mL)、分子篩 4A(1.5g)及二氯甲烷(10 mL)之混合物攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，且殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.73g, 70%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.00(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.33(3 H, s), 1.37(3 H, s), 1.60 -1.75(2 H, m), 1.82(2 H, t,  $J=6.8$ ), 2.19(3 H, s), 2.56-2.68(2 H, m), 2.68-2.92(2 H, m), 3.98(2 H, s), 6.83-6.94(3 H, m), 7.17-7.28(2 H, m), 7.37-7.50(3 H, m), 7.58-7.67(1 H, m), 7.74(1 H, d,  $J=7.9$ )



134b) 3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

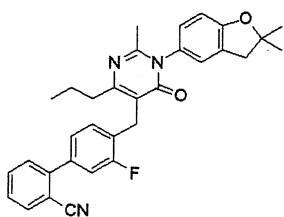
將氯化銦銨(0.91g)、碳酸氫鈉(1.4g)及二甲基亞砷(7 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.73g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(7 mL)，

添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0]十一碳-7-烯(0.31 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.42g, 52%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3 H, t, J=7.3), 1.30(3 H, s), 1.32(3 H, s), 1.48 -1.63(2 H, m), 1.79(2 H, t, J=6.5), 2.08(3 H, s), 2.44-2.54(2 H, m), 2.75(2 H, t, J=6.5), 3.85(2 H, s), 6.80(1 H, d, J=8.4), 6.97-7.22(5 H, m), 7.51-7.62(2 H, m), 7.64-7.74(2 H, m), 12.45(1 H, s)

#### 實施例 135

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

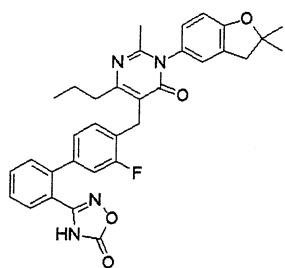


135a) 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將 3'-氟-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.72g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(0.77g)、乙酸銅(0.73g)、吡啶(0.81

mL)、三乙胺(1.4 mL)、分子篩 4A(1.5g)及二氯甲烷(10 mL)之混合物攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.71g, 70%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.00(3 H, t,  $J=7.38$ ), 1.48(3 H, s), 1.52(3 H, s), 1.60 -1.76(2 H, m), 2.21(3 H, s), 2.59-2.69(2 H, m), 3.05(2 H, s), 3.98(2 H, s), 6.76-6.84(1 H, m), 6.88-6.99(2 H, m), 7.22(2 H, d,  $J=9.0$ ), 7.38-7.50(3 H, m), 7.63(1 H, t,  $J=7.0$ ), 7.75(1 H, d,  $J=7.9$ )



135b) 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

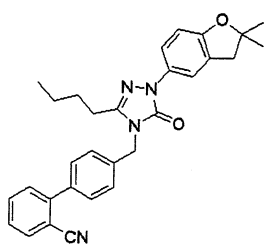
將氯化銦銨(0.91g)、碳酸氫鈉(1.4g)及二甲基亞砷(7 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.71g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(7 mL)，添加  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環

[5.4.0]十一碳-7-烯(0.31 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.55g, 70%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.43(3 H, s), 1.45(3 H, s), 1.49-1.64(2 H, m), 2.09(3 H, s), 2.40-2.56(2 H, m), 3.05(2 H, s), 3.85(2 H, s), 6.80(1 H, d,  $J=8.2$ ), 6.98-7.07(2 H, m), 7.10-7.23(3 H, m), 7.51-7.62(2 H, m), 7.65-7.74(2 H, m), 12.45(1 H, s)

#### 實施例 136

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

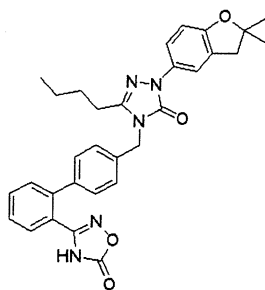


136a) 4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(1.2g)、乙酸銅(1.1g)、吡啶(1.2 mL)、三乙胺(2.1 mL)、分子篩 4A(2.0g)及二氯甲烷(10 mL)之混合物攪拌 3

天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.4g,100%)之淡黃色液體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.33-1.47(2 H, m), 1.48(6 H, s), 1.60-1.73(2 H, m), 2.47-2.55(2 H, m), 3.04(2 H, s), 4.95(2 H, s), 6.76(1 H, d,  $J=8.6$ ), 7.39-7.52(4 H, m), 7.52-7.58(2 H, m), 7.60-7.69(2 H, m), 7.71-7.80(2 H, m)



136b) 3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

將氯化銦銨(2.1g)、碳酸氫鈉(3.0g)及二甲基亞碲(10 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.4g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.73g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.67 mL)，混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應混合

物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.59g, 38%) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.83 (3 H, t,  $J=7.1$ ), 1.24-1.39 (2 H, m), 1.42 (6 H, s), 1.46-1.59 (2 H, m), 2.47-2.57 (2 H, m), 3.05 (2 H, s), 4.95 (2 H, s), 6.76 (1 H, d,  $J=8.7$ ), 7.29-7.37 (4 H, m), 7.49-7.61 (3 H, m), 7.65-7.74 (3 H, m), 12.40 (1 H, s)

將以上所獲得之 3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 鈉鹽

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 鉀鹽

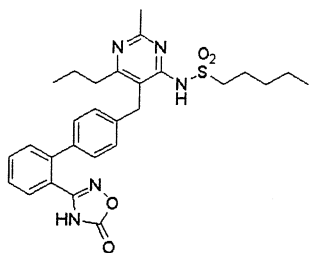
3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 0.5 鈣鹽

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-

基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 鹽酸鹽

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 137



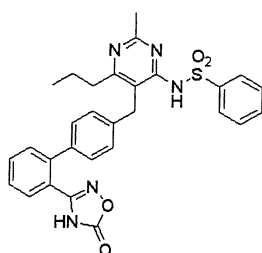
N-(2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4-基)戊烷-1-磺醯胺

將 4'-[(4-氯-2-甲基-6-丙基嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞(0.72g)、戊烷-1-磺醯胺(0.61g)及碳酸鉀(0.55g)之 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)溶液於 150°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物、氯化銦銨(1.4g)、碳酸氫鈉(2.0g)及二甲基亞碲(10 mL)之混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫咪喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.49g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。

溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.40g, 38%)之白色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.76-0.90(6 H, m), 1.13-1.67(8 H, m), 2.40(3 H, s), 2.47-2.59(2 H, m), 3.13(2 H, br s), 3.92(2 H, s), 7.17-7.34(4 H, m), 7.46-7.59(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s), 12.64(1 H, s)

實施例 138



N-(2-甲基-5-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-6-丙基咪啉-4-基)苯磺醯胺

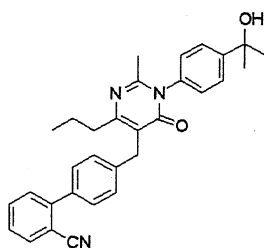
將 4'-[(4-氯-2-甲基-6-丙基咪啉-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞(0.72g)、苯磺醯胺(0.63g)及碳酸鉀(0.55g)之 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)溶液於 150°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物、氯化銦銨(1.4g)、碳酸氫鈉(2.0g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪啉(0.49g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分

鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.87g, 80%)之白色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.83(3 H, t,  $J=7.2$ ), 1.29-1.45(2 H, m), 2.28(3 H, s), 2.47-2.56(2 H, m), 3.92(2 H, s), 7.16-7.32(4 H, m), 7.39-7.60(5 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 7.79-7.87(2 H, m), 12.25 -12.96(2 H, m)

### 實施例 139

3-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

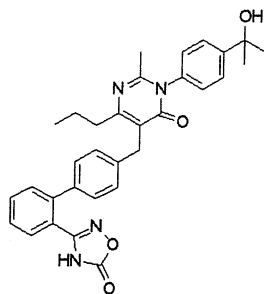


139a) 4'-(\{1-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基\}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-{\{1-(4-乙醯基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基\}甲基}聯苯-2-甲腈(1.2g)溶於四氫呋喃(12 mL)，在 $-78^\circ\text{C}$ 下添加溴化甲基鎂(1.0 M 四氫呋喃溶液, 6.4 mL)，並將混合物攪拌 1 小時。於混合物中添加 5% 硫酸氫鉀水溶液，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.45g,

35%)之淡黃色液體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.01(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.59(6 H, s), 1.63 -1.77(2 H, m), 2.17(3 H, s), 2.62-2.70(2 H, m), 3.97(2 H, s), 7.20(2 H, d,  $J=8.3$ ), 7.37-7.51(6 H, m), 7.57-7.68(3 H, m), 7.74(1 H, d,  $J=7.9$ )



139b) 3-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

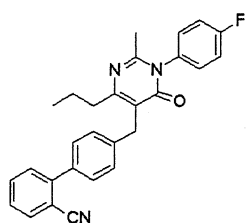
將氯化銦銨(0.65g)、碳酸氫鈉(0.95g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.45g)，該混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(5mL)，添加  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑(0.15g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.14 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.27g,

54%)之無色固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.1$ ), 1.43-1.62(8 H, m), 2.05(3 H, s), 2.46-2.57(2 H, m), 3.86(2 H, s), 5.13(1 H, s), 7.18-7.31(6 H, m), 7.47-7.73(6 H, m), 12.36(1 H, s)

實施例 140

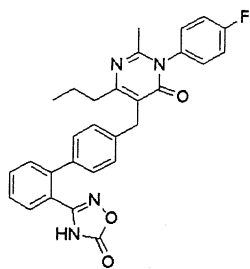
3-(4-氟苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



140a) 4'-{[1-(4-氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.0g)、4-氟苯基硼酸 (0.82g)、乙酸銅 (1.1g)、吡啶 (1.2 mL)、三乙胺 (2.0 mL)、分子篩 4A (2.0g) 及二氯甲烷 (10 mL) 之混合物攪拌 4 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.47g, 37%) 之無色液體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.62-1.77(2 H, m), 2.17(3 H, s), 2.61-2.70(2 H, m), 3.96(2 H, s), 7.18-7.27(4 H, m), 7.36-7.51(6 H, m), 7.58-7.66(1 H, m), 7.74(1 H, d,  $J=7.5$ )



140b) 3-(4-氟苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

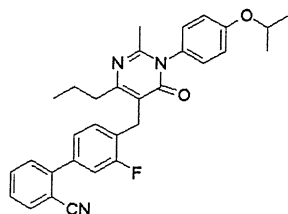
將氯化銦銨(0.74g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.47g)，並將混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.24 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.49g, 91%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.47-1.63(2 H, m), 2.06(3 H, s), 2.46-2.56(2 H, m), 3.87(2 H, s), 7.18-7.32(4 H, m), 7.32-7.43(2 H, m), 7.42-7.59(4 H, m), 7.62-7.72(2 H, m), 12.37(1 H, s)

實施例 141

5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-

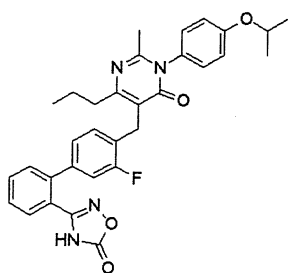
基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮



141a) 3'-氟-4'-{[1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-  
丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將含 3'-氟-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.0g)、4-異丙氧基苯基硼酸 (1.1g)、乙酸銅 (1.1g)、吡啶 (1.2 mL)、三乙胺 (2.0 mL)、分子篩 4A (2.0g) 及二氯甲烷 (10 mL) 之混合物攪拌 4 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.56g, 42%) 之無色液體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.36 (6 H, d,  $J=6.0$ ), 1.59 - 1.75 (2 H, m), 2.19 (3 H, s), 2.60-2.69 (2 H, m), 3.98 (2 H, s), 4.50-4.64 (1 H, m), 6.95-7.02 (2 H, m), 7.08-7.14 (2 H, m), 7.18-7.25 (2 H, m), 7.39-7.49 (3 H, m), 7.59-7.67 (1 H, m), 7.75 (1 H, dd,  $J=7.6, 0.85$ )



141b) 5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)

聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將含氯化銦銨(0.85g)、碳酸氫鈉(1.2g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 3'-氟-4'-{[1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.56g)，該混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.30g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.27 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.51g, 70%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.29(6 H, d,  $J=6.0$ ), 1.47 -1.63(2 H, m), 2.08(3 H, s), 2.43-2.54(2 H, m), 3.85(2 H, s), 4.60-4.74(1 H, m), 6.97-7.06(3 H, m), 7.09-7.28(4 H, m), 7.30-7.60(2 H, m), 7.64-7.74(2 H, m), 12.43(1 H, s)

將以上所獲得之 5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

5- {[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮 鈉鹽

5- {[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮 鉀鹽

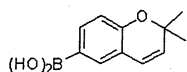
5- {[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮 0.5 鈣鹽

5- {[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮 鹽酸鹽

5- {[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮 氫溴酸鹽

實施例 142

3-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮

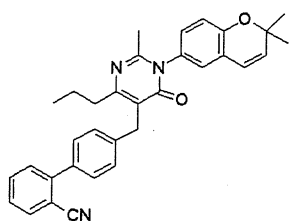


142a) (2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)硼酸

在氫氣霧圍下，於-78°C 下，於 6-溴-2,2-二甲基-2H-苯并吡喃(18g)之四氫呋喃(150 mL)溶液中加入丁基鋰(53 mL, 1.6 M 己烷溶液)，並將混合物攪拌 30 分鐘。添加硼酸

三異丙酯(21 mL)，使混合物回溫至室溫並同時攪拌 3 小時。將 1 M 鹽酸(150 mL)加至反應混合物，將混合物攪拌 2 小時並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(13g, 82%)之無色結晶。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.37(3 H, s), 1.37(3 H, s), 5.67-5.75(1 H, m), 6.33-6.52(1 H, m), 6.64-6.75(1 H, m), 7.43-7.65(2 H, m)

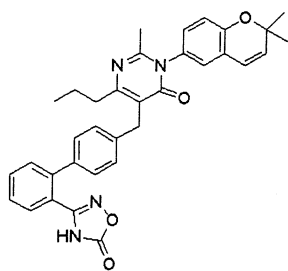


142b) 4'-{[1-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(21g)、(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)硼酸(12g)、乙酸銅(11g)、吡啶(24 mL)、三乙胺(42 mL)、分子篩 4A(40g)及二氯甲烷(200 mL)之混合物攪拌 4 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(15g, 51%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.00(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.43(3 H, s), 1.48(3 H, s), 1.61 -1.75(2 H, m), 2.20(3 H, s), 2.59-2.69(2 H, m), 3.96(2 H, s), 5.65(1 H, d,  $J=9.8$ ), 6.28(1 H, d,  $J=9.8$ ), 6.80-6.97(3 H, m), 7.36-7.51(6 H, m), 7.60(1

H, d, J=7.5), 7.74(1 H, d, J=7.9)



142c) 3-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.70g)、碳酸氫鈉(1.0g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.56g)，混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.42g, 74%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3 H, t, J=7.3), 1.41(3 H, s), 1.42(3 H, s), 1.46 -1.62(2 H, m), 2.09(3 H, s), 2.48-2.54(2 H, m), 3.86(2 H, s), 5.83(1 H, d, J=9.9), 6.41(1

H, d, J=9.9), 6.85(1 H, d, J=9.4), 7.06-7.12(2 H, m), 7.18-7.30(4 H, m), 7.48-7.58(2 H, m), 7.62-7.72(2 H, m), 12.38(1 H, s)

將以上所獲得之 3-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

3-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

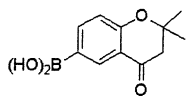
3-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-(2,2-二甲基-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 143

3-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲

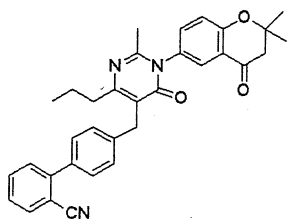
基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



143a) (2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基) 硼酸

於氫氣氛圍下，將 6-溴-2,2-二甲基-2,3-二氫-4H-苯并吡喃-4-酮(21g)、頻那醇二硼烷(25g)、乙酸鈹(0.92g)及乙酸鉀(2.4g)之 N,N-二甲基甲醯胺(250 mL 溶液)於 90°C 攪拌 2 小時。添加水至該反應混合物，所得混合物以乙醚萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(80 mL)，並於 0°C 添加 0.5 M 鹽酸(40 mL)及過碘酸鈉(7.0g)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時並以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物自乙酸乙酯及己烷中再結晶而獲得標題化合物(15g, 84%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.39(6 H, s), 2.79(2 H, s), 6.93(1 H, d,  $J=8.3$ ), 7.93(1 H, dd,  $J=8.3, 1.7$ ), 8.06(2 H, s), 8.24(1 H, d,  $J=1.7$ )

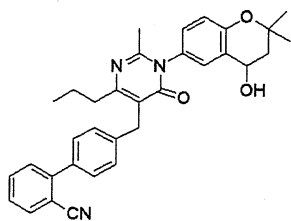


143b) 4'-{[1-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃

-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(10g)、(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)硼酸(6.6g)、乙酸銅(5.5g)、吡啶(12 mL)、三乙胺(21 mL)、分子篩 4A(20g)及二氯甲烷(100 mL)之混合物攪拌 3 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。濾液減壓濃縮，且殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(7.0g, 45%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.00(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.49(3 H, s), 1.50(3 H, s), 1.62 -1.76(2 H, m), 2.18(3 H, s), 2.65(2 H, dd,  $J=9.0, 6.4$ ), 2.75(2 H, s), 3.96(2 H, s), 7.08(1 H, d,  $J=9.0$ ), 7.30-7.51(7 H, m), 7.58-7.65(1 H, m), 7.69-7.76(2 H, m)

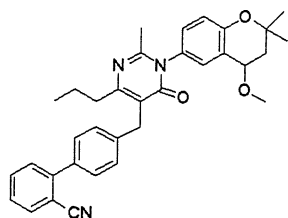


143c) 4'-{[1-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-{[1-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(7.0g)溶解於甲醇(35 mL)及四氫呋喃(35 mL)，並於 0°C 添加硼氫化鈉(0.61g)。攪拌 30 分鐘後，添

加 5% 硫酸氫鉀水溶液至反應混合物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(7.0g,100%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 -1.05(3 H, m), 1.44(3 H, s), 1.61 -1.74(2 H, m), 1.76(3 H, s), 1.78 -1.91(1 H, m), 2.09-2.23(4 H, m), 2.57-2.69(2 H, m), 3.88-4.01(2 H, m), 4.74-4.88(1 H, m), 6.84-6.90(1 H, m), 6.92-7.03(1 H, m), 7.24-7.51(7 H, m), 7.61(1 H, t,  $J=7.5$ ), 7.73(1 H, d,  $J=7.5$ )

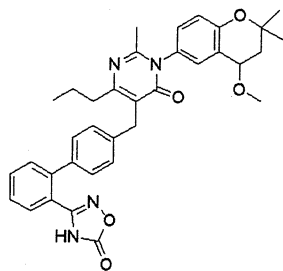


143d) 4'-{[1-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-{[1-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.52g)之  $\text{N,N}$ -二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中加入氫化鈉(0.080g)及碘甲烷(0.13 mL)，並將混合物攪拌 1 小時。於混合物中添加 5% 硫酸氫鉀水溶液，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.41g, 77%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(3 H, t,  $J=7.1$ ), 1.29

-1.50(6 H, m), 1.68(2 H, d, J=7.5), 1.83-2.22(5 H, m), 2.58-2.69(2 H, m), 3.44(3 H, s), 3.89-4.04(2 H, m), 4.40-4.50(1 H, m), 6.86-6.92(1 H, m), 6.96-7.04(1 H, m), 7.22-7.30(1 H, m), 7.36-7.51(6 H, m), 7.61(1 H, t, J=7.5), 7.74(1 H, d, J=7.5)



143e) 3-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

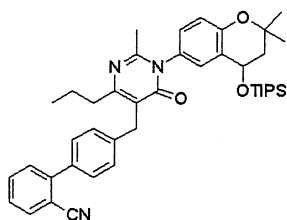
將氯化銦銨(0.53g)、碳酸氫鈉(0.77g)及二甲基亞砷(4 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.41g)，將該混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(4 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物

(0.35g, 77%)之固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.32(3 H, d,  $J=3.0$ ), 1.40(3 H, d,  $J=3.0$ ), 1.47 -1.63(2 H, m), 1.80 -1.95(1 H, m), 2.07(3 H, d,  $J=4.7$ ), 2.12-2.26(1 H, m), 2.46-2.56(2 H, m), 3.39(3 H, d,  $J=3.7$ ), 3.86(2 H, s), 4.38-4.50(1 H, m), 6.86(1 H, dd,  $J=8.6, 3.0$ ), 7.09-7.18(1 H, m), 7.18-7.32(5 H, m), 7.48-7.58(2 H, m), 7.61-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

#### 實施例 144

3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

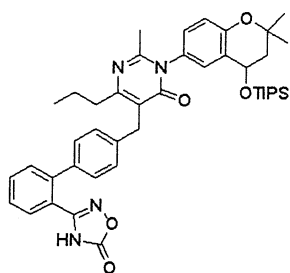


144a) 4'-[1-{2,2-二甲基-4-[(三異丙基矽烷基)氧基]-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基}-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基]聯苯-2-甲腈

於 4'-{[1-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(3.1g)及 2,6-二甲基吡啶(2.1 mL)之二氯甲烷(30 mL)溶液中加入三異丙基矽烷基三氟甲烷磺酸酯(3.2 mL), 並將混合物攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌,

並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(4.1g,100%)之固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 -1.49(30 H, m), 1.60 -1.80(2 H, m), 1.88-2.00(1 H, m), 2.07-2.16(1 H, m), 2.16-2.21(3 H, m), 2.55-2.75(2 H, m), 3.85-4.08(2 H, m), 5.05(1 H, s), 6.84-6.92(1 H, m), 6.95-7.02(1 H, m), 7.23(1 H, d,  $J=2.2$ ), 7.36-7.51(6 H, m), 7.57-7.65(1 H, m), 7.74(1 H, dd,  $J=7.8,1.04$ )

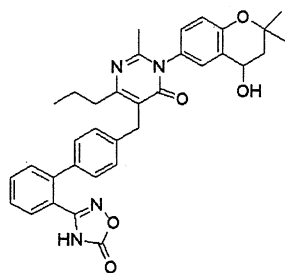


144b) 3-{2,2-二甲基-4-[(三異丙基矽烷基)氧基]-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(4.2g)、碳酸氫鈉(6.1g)及二甲基亞砷(40 mL)之混合物於  $50^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(1-{2,2-二甲基-4-[(三異丙基矽烷基)氧基]-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基}-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(4.1g)，將該混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(1.5g)，然後添加

1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.3 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(4.4g,100%)之固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 -1.51(30 H, m), 1.65 -1.85(2 H, m), 1.85 -1.99(1 H, m), 2.05-2.15(1 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.57-2.78(2 H, m), 3.78-4.04(2 H, m), 4.94-5.08(1 H, m), 6.81-6.98(2 H, m), 7.16-7.25(3 H, m), 7.28-7.36(2 H, m), 7.37-7.51(2 H, m), 7.53-7.63(1 H, m), 7.80(1 H, d,  $J=7.7$ )



144c) 3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

於 3-{2,2-二甲基-4-[(三異丙基矽烷基)氧基]-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮(4.0g)之四氫呋喃(20 mL)溶液中加入氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 8.2 mL)，並將混合物攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後

再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(3.0g, 95%)之固體。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.28(3 H, s), 1.40(3 H, s), 1.47 -1.64(2 H, m), 1.67 -1.82(1 H, m), 2.05-2.17(4 H, m), 2.45-2.55(2 H, m), 3.87(2 H, s), 4.65-4.77(1 H, m), 5.44(1 H, dd,  $J=6.0, 1.3$ ), 6.82(1 H, d,  $J=8.6$ ), 7.05-7.14(1 H, m), 7.18-7.34(5 H, m), 7.48-7.59(2 H, m), 7.62-7.73(2 H, m), 12.38(1 H, s)

將以上所獲得之 3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

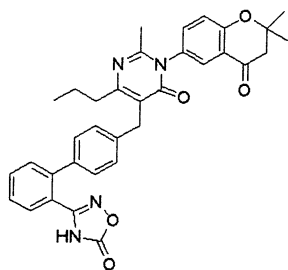
3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]

甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]

甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 145



3-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.40g)及 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.44g)之二氯甲烷(4 mL)溶液攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.34g, 86%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.43(3 H, s), 1.45(3 H, s), 1.47 -1.63(2 H, m), 2.07(3 H, s), 2.46-2.55(2 H, m), 2.87(2 H, s), 3.86(2 H, s), 7.14(1 H, d,

J=8.7), 7.18-7.31(4 H, m), 7.48-7.60(3 H, m), 7.62-7.73(3 H, m), 12.38(1 H, s)

將以上所獲得之 3-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

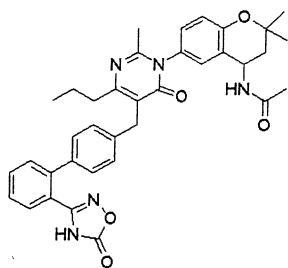
3-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

3-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-(2,2-二甲基-4-側氧基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 146

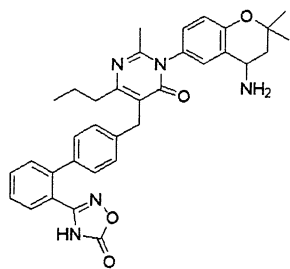


N-{2,2-二甲基-6-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-4-基}乙醯胺

將 3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(1.0g)溶解於乙腈(10 mL)，並於 0°C 滴加濃鹽酸(1.0 mL)。反應混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.82g, 76%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84-0.94(3 H, m), 1.29(3 H, s), 1.41(3 H, s), 1.46 -1.62(2 H, m), 1.66 -1.79(1 H, m), 1.89(3 H, d,  $J=7.5$ ), 1.97-2.11(4 H, m), 2.44-2.55(2 H, m), 3.85(2 H, s), 5.02-5.19(1 H, m), 6.85(1 H, dd,  $J=8.4, 1.70$ ), 7.05-7.14(2 H, m), 7.18-7.31(4 H, m), 7.47-7.58(2 H, m), 7.61-7.73(2 H, m), 8.15-8.40(1 H, m), 12.38(1 H, s)

實施例 147



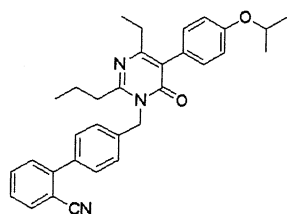
3-(4-氨基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 N-{2,2-二甲基-6-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-4-基}乙醯胺 (0.30g) 溶解於 6 M 鹽酸 (1 mL) 及 1,4-二噁烷 (2 mL)，並將混合物於 90°C 攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物 (0.25g, 90%) 之無色固體。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89-0.97 (3 H, m), 1.26 (3 H, d,  $J=6.0$ ), 1.44 (3 H, s), 1.52 -1.84 (3 H, m), 2.06-2.11 (3 H, m), 2.14-2.25 (1 H, m), 2.47-2.63 (2 H, m), 3.74-3.91 (2 H, m), 4.34-4.44 (1 H, m), 6.90 (1 H, dd,  $J=8.6, 1.3$ ), 7.15-7.26 (5 H, m), 7.32-7.44 (3 H, m), 7.44-7.54 (3 H, m)

實施例 148

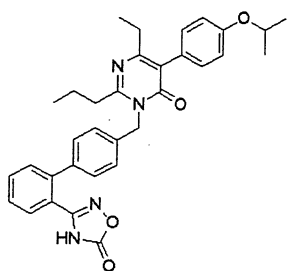
6-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



148a) 4'-[4-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(5-溴-4-乙基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.50g)、4-異丙氧基苯基硼酸(0.31g)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈮(0.050g)溶解於 2 M 碳酸鈉水溶液(2 mL)及 1,4-二噁烷(10 mL)中，並將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.50g, 89%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.18(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.35(3 H, d,  $J=6.0$ ), 1.36(3 H, s), 1.74 -1.89(2 H, m), 2.49(2 H, q,  $J=7.4$ ), 2.68-2.77(2 H, m), 4.50-4.64(1 H, m), 5.37(2 H, s), 6.93(2 H, d,  $J=8.67$ ), 7.22(2 H, d,  $J=8.8$ ), 7.36(2 H, d,  $J=8.4$ ), 7.41-7.56(4 H, m), 7.60-7.68(1 H, m), 7.76(1 H, dd,  $J=7.7, 0.94$ )



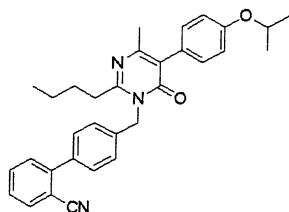
148b) 6-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.71g)、碳酸氫鈉(1.0g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)，將該混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.44g, 79%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.10(3 H, t,  $J=7.4$ ), 1.29(3 H, d,  $J=6.0$ ), 1.58 -1.73(2 H, m), 2.37(2 H, q,  $J=7.4$ ), 2.68(2 H, t,  $J=7.4$ ), 4.57-4.70(1 H, m), 5.34(2 H, s), 6.90-6.97(2 H, m), 7.14-7.21(2 H, m), 7.23-7.35(4 H, m), 7.49-7.61(2 H, m), 7.63-7.74(2 H, m), 12.39(1 H, s)

實施例 149

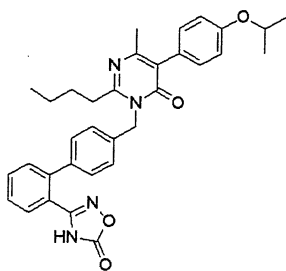
2-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



149a) 4'-[2-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(5-溴-2-丁基-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.50g)、4-異丙氧基苯基硼酸(0.31g)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.050g)溶解於 2 M 碳酸鈣水溶液(2 mL)及 1,4-二噁烷(10 mL)中，並將混合物於氫氣氛圍中，90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.56g, 99%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.32-1.49(2 H, m), 1.35(3 H, d,  $J=6.0$ ), 1.66-1.79(2 H, m), 2.24(3 H, s), 2.69-2.78(2 H, m), 4.50-4.65(1 H, m), 5.38(2 H, s), 6.89-6.97(2 H, m), 7.21-7.29(2 H, m), 7.35(2 H, d,  $J=8.4$ ), 7.40-7.56(4 H, m), 7.60-7.68(1 H, m), 7.76(1 H, dd,  $J=7.8, 0.85$ )



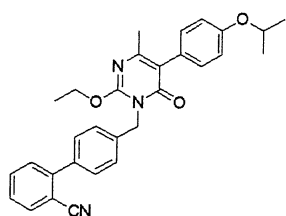
149b) 2-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.79g)、碳酸氫鈉(1.2g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.56g)，將該混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.49g, 78%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3 H, t,  $J=7.5$ ), 1.21-1.38(8 H, m), 1.51-1.65(2 H, m), 2.13(3 H, s), 2.63-2.73(2 H, m), 4.56-4.72(1 H, m), 5.35(2 H, s), 6.89-6.97(2 H, m), 7.16-7.36(6 H, m), 7.48-7.61(2 H, m), 7.63-7.74(2 H, m), 12.40(1 H, s)

實施例 150

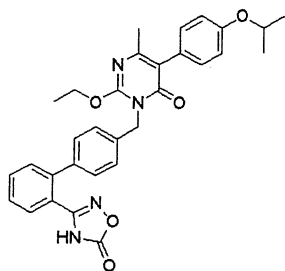
2-乙氧基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



150a) 4'-[2-乙氧基-5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基  
嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(5-溴-2-乙氧基-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.50g)、4-異丙氧基苯基硼酸(0.32g)及 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(0.050g)溶解於 2 M 碳酸鈉水溶液(2 mL)及 1,4-二噁烷(10 mL)中，並將混合物於氫氣霧圍中，90°C 下攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並以矽藻土濾除不溶物。濾液以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.53g, 94%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.35(3 H, d,  $J=6.0$ ), 1.42(3 H, t,  $J=7.0$ ), 2.13(3 H, s), 4.43-4.62(3 H, m), 5.25(2 H, s), 6.87-6.96(2 H, m), 7.16-7.23(2 H, m), 7.39-7.52(4 H, m), 7.54-7.67(3 H, m), 7.75(1 H, dd,  $J=7.7, 0.94$ )



150b) 2-乙氧基-5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶

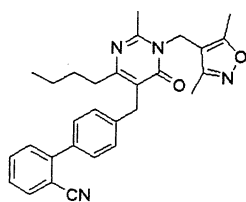
-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.77g)、碳酸氫鈉(1.1g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙氧基-5-(4-異丙氧基苯基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.53g)，將該混合物於 90°C 攪拌一夜。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(0.39g, 66%)之無色固體。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.24 -1.32(9 H, m), 2.07(3 H, s), 4.40(2 H, q,  $J=7.2$ ), 4.56-4.71(1 H, m), 5.13(2 H, s), 6.92(2 H, d,  $J=8.8$ ), 7.16(2 H, d,  $J=8.8$ ), 7.26-7.39(4 H, m), 7.49-7.60(2 H, m), 7.64-7.73(2 H, m), 12.39(1 H, s)

## 實施例 151

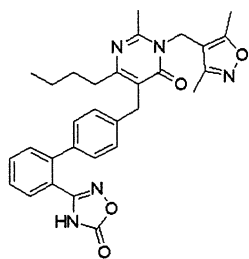
6-丁基-3-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



151a) 4'-({4-丁基-1-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.02g)、碳酸鉀(1.28g)、4-(氯甲基)-3,5-二甲基異噁唑(0.45g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色黏性物質(0.43g, 33%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.31-1.44(m, 2 H), 1.53-1.64(m, 2 H), 2.10(s, 3 H), 2.21(s, 3 H), 2.43(s, 3 H), 2.58-2.67(m, 2 H), 3.98(s, 2 H), 5.06(s, 2 H), 7.33-7.37(m, 2 H), 7.38-7.50(m, 4 H), 7.62(td,  $J=7.7, 1.2, 1$  H), 7.74(dd,  $J=7.7, 1.3, 1$  H)



151b) 6-丁基-3-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基]-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

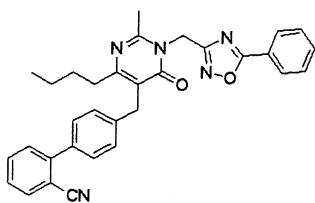
將氯化銦銨(0.57g)、碳酸氫鈉(0.78g)及二甲基亞砜(6 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[(3,5-二甲基異噁唑-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二

氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.43g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.20g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.26g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(t, J=7.3, 3 H), 1.04(d, J=6.0, 3 H), 1.22 -1.34(m, 2 H), 1.40 -1.52(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.42(s, 3 H), 2.48-2.52(m, 2 H), 3.88(s, 2 H), 5.08(s, 2 H), 7.18-7.26(m, 4 H), 7.47-7.53(m, 1 H), 7.56(dd, J=7.4, 1.13, 1 H), 7.63-7.72(m, 2 H), 12.39(s, 1 H)

#### 實施例 152

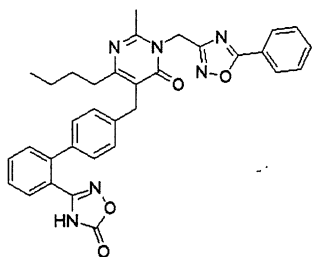
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-嘔二唑-3-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮



152a) 4'-({4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-[(5-苯基-1,2,4-嘔二唑-3-基)甲基]-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.24g)、碳酸鉀(0.94g)、3-(氯甲基)-5-苯基-1,2,4-噁二唑(0.68g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色黏性物質(0.79g, 45%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.31-1.44(m, 2 H), 1.52-1.65(m, 2 H), 2.57-2.64(m, 5 H), 4.00(s, 2 H), 5.45(s, 2 H), 7.31-7.49(m, 8 H), 7.50-7.59(m, 2 H), 7.68(dd,  $J=7.7$ , 0.9, 1 H), 8.02-8.07(m, 2 H)



152b) 6-丁基-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.54g)、碳酸氫鈉(0.76g)及二甲基亞砜(6 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-(\{4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-1,6-二氫嘧啶-5-基\}甲基)聯苯-2-甲腈(0.79g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓

下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.34 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.61g, 69%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(t, J=7.3, 3 H), 1.24-1.38(m, 2 H), 1.40-1.53(m, 2 H), 2.46-2.55(m, 2 H), 2.57(s, 3 H), 3.87(s, 2 H), 5.47(s, 2 H), 7.17-7.26(m, 4 H), 7.46-7.57(m, 2 H), 7.58-7.78(m, 5 H), 8.09(d, J=7.4, 2 H), 12.38(s, 1 H)

將以上所獲得之 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-嘮二唑-3-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-嘮二唑-3-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-嘮二唑-3-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘮二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-嘮二唑-3-基)甲基]嘧

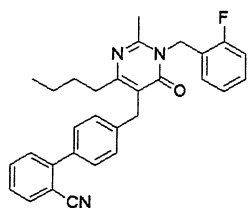
啖-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-嘔二唑-3-基)甲基]啖啖-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-嘔二唑-3-基)甲基]啖啖-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 153

6-丁基-3-(2-氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}啖啖-4(3H)-酮

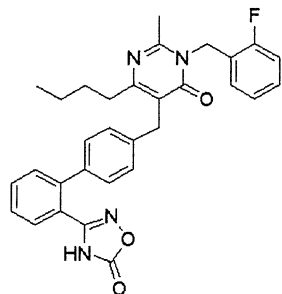


153a) 4'-{[4-丁基-1-(2-氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫啖啖-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫啖啖-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.23g)、碳酸鉀(0.96g)、1-(溴甲基)-2-氟苯(0.66g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色黏性物質(0.93g, 59%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.30-1.45(m, 2 H), 1.53-1.66(m, 2 H), 2.42(s, 3 H), 2.58-2.65(m,

2 H), 4.03(s, 2 H), 5.34(s, 2 H), 6.99-7.10(m, 3 H), 7.16-7.26(m, 1 H), 7.33(td, J=7.5, 0.9, 1 H), 7.38-7.50(m, 5 H), 7.54(td, J=7.7, 1.1, 1 H), 7.67(d, J=7.7, 1 H)



153b) 6-丁基-3-(2-氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

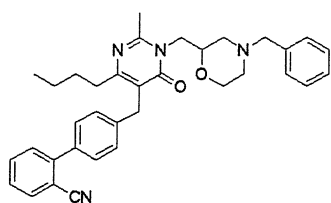
將氯化銦銨(1.23g)、碳酸氫鈉(1.75g)及二甲基亞砷(12 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2-氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.93g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.50g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.82g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(t, J=7.4, 3 H), 1.34-1.47(m, 2 H), 1.54-1.69(m, 2 H), 2.40(s, 3 H), 2.55-2.65(m,

2 H), 3.93(s, 2 H), 5.24(s, 2 H), 6.90-6.99(m, 1 H), 7.02-7.14(m, 2 H), 7.18-7.32(m, 5 H), 7.38-7.48(m, 2 H), 7.57(td, J=7.6, 1.1, 1 H), 7.77(d, J=7.6, 1 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 154

3-[(4-苯甲基嗎啉-2-基)甲基]-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

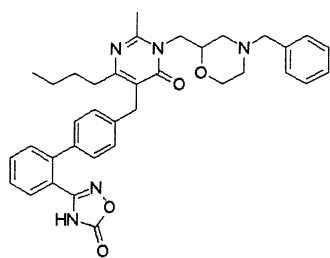


154a) 4'-({1-[(4-苯甲基嗎啉-2-基)甲基]-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.25g)、碳酸鉀(0.96g)、4-苯甲基-2-(氯甲基)嗎啉(0.87g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色黏性物質(0.62g, 34%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.76(t, J=7.2, 3 H), 1.15-1.28(m, 2 H), 1.36-1.49(m, 2 H), 1.74-1.82(m, 1 H), 1.90-2.01(m, 1 H), 2.39-2.47(m, 6 H), 2.76(d, J = 10.6, 1 H), 3.26-3.43(m, 3 H), 3.55-3.66(m, 2 H), 3.73-3.89(m, 3 H), 4.04-4.11(m, 1 H), 7.02-7.16(m, 5 H), 7.17-7.33(m, 6

H), 7.39(td, J=7.7,1.3,1 H), 7.52(dd, J=7.6,1.1,1 H)



154b) 3-[(4-苯甲基嗎啶-2-基)甲基]-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

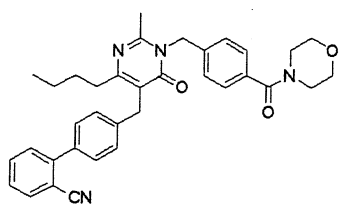
將氯化銦銨(1.23g)、碳酸氫鈉(0.76g)及二甲基亞砷(7 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({1-[(4-苯甲基嗎啶-2-基)甲基]-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.62g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.30g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.11g,15%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(t, J=7.2, 3 H), 1.19-1.34(m, 2 H), 1.35-1.50(m, 2 H), 1.88-2.00(m,1 H), 2.06-2.19(m,1 H), 2.41-2.49(m, 2 H), 2.63(d, J =11,1 H),

2.79(d, J =11, 1 H), 3.32(s, 2 H), 3.43(t, J =11, 2 H), 3.53(s, 2 H), 3.69-3.95(m, 5 H), 4.03-4.12(m, 1 H), 7.16-7.38(m, 9 H), 7.45-7.58(m, 2 H), 7.62-7.72(m, 2 H), 12.30(s, 1 H)

### 實施例 155

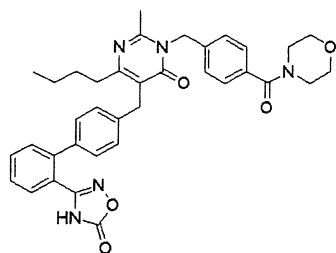
6-丁基-2-甲基-3-[4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



155a) 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、4-[4-(氯甲基)苯甲醯基]嗎啉(0.87g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(1.16g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(t, J=7.2, 3 H), 1.30-1.45(m, 2 H), 1.52-1.67(m, 2 H), 2.43(s, 3 H), 2.57-2.65(m, 2 H), 2.83(s, 1 H), 2.89(s, 1 H), 3.29-3.86(m, 6 H), 4.02(s, 2 H), 5.32(s, 2 H), 7.23(d, J=8.0, 2 H), 7.38(t, J=6.8, 5 H), 7.45-7.51(m, 3 H), 7.60(t, J=7.6, 1 H), 7.71(d, J=8.0, 1 H)



155b) 6-丁基-2-甲基-3-[4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

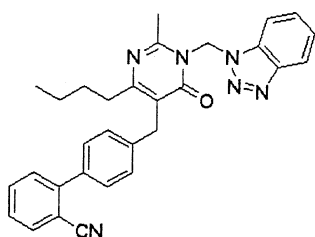
將氯化銦銨(1.33g)、碳酸氫鈉(1.83g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[4-(嗎啉-4-基羰基)苯甲基]-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.16g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.46g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(1.01g, 78%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.22-1.36(m, 2 H), 1.39-1.53(m, 2 H), 2.40(s, 3 H), 2.47-2.55(m, 2 H), 3.32(s, 3 H), 3.49-3.68(m, 5 H), 3.90(s, 2 H), 5.32(s, 2 H), 7.18-7.28(m, 6 H), 7.41(d,  $J=8.0$ , 2 H), 7.53(dd,  $J$

=16.1, 7.8, 2 H), 7.62-7.72(m, 2 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 156

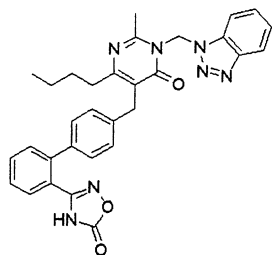
3-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



156a) 4'-{[1-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.22g)、碳酸鉀 (0.94g)、1-(氯甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑 (0.62g) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體 (0.55g, 33%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.28-1.41(m, 2 H), 1.47-1.60(m, 2 H), 2.52-2.60(m, 2 H), 2.96(s, 3 H), 3.98(s, 2 H), 6.86(s, 2 H), 7.30-7.40(m, 4 H), 7.42-7.54(m, 4 H), 7.61(t,  $J=7.6$ , 1 H), 7.73(d,  $J=7.6$ , 1 H), 8.02(d,  $J=8.3$ , 1 H), 8.10(d,  $J=8.3$ , 1 H)



156b) 3-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

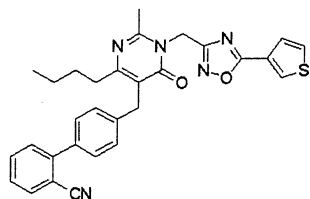
將氯化銦銨(0.73g)、碳酸氫鈉(1.02g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.55g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.23g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.35g, 56%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.81(t, J=7.2, 3 H), 1.18-1.34(m, 2 H), 1.34-1.49(m, 2 H), 2.48-2.51(m, 2 H), 2.86(s, 3 H), 3.84(s, 2 H), 6.90(s, 2 H), 7.16-7.24(m, 4 H), 7.40-7.52(m, 2 H), 7.53-7.72(m, 4 H), 8.05-8.13(m, 2 H),

12.38(s,1 H)

實施例 157

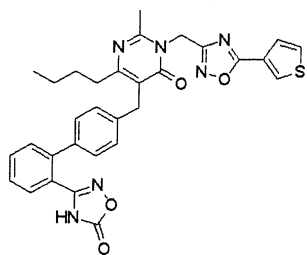
6-丁基-2-甲基-5-}{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-}{[5-(3-噻吩基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



157a) 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.23g)、碳酸鉀(0.94g)、3-(氯甲基)-5-(3-噻吩基)-1,2,4-噁二唑(0.75g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.79g, 44%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.30-1.45(m, 2 H), 1.51-1.64(m, 2 H), 2.56-2.62(m, 5 H), 4.00(s, 2 H), 5.43(s, 2 H), 7.32-7.48(m, 7 H), 7.53-7.61(m, 2 H), 7.69(d,  $J=7.7$ , 1 H), 8.15-8.18(m, 1 H)



157b) 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-{[5-(3-噻吩基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

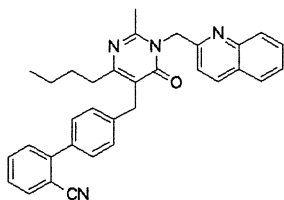
將氯化銦銨(0.89g)、碳酸氫鈉(1.27g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-{[5-(3-噻吩基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲基}-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.79g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.32g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.29 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.22g, 25%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(t, J=7.3, 3 H), 1.22-1.36(m, 2 H), 1.39-1.53(m, 2 H), 2.55(s, 3 H), 3.32(s, 2 H), 3.86(s, 2 H), 5.44(s, 2 H), 7.17-7.25(m, 4 H), 7.45-7.52(m, 1 H), 7.52-7.58(m, 1 H), 7.61-7.71(m, 3 H),

7.84(dd, J=5.1, 3.0, 1 H), 8.60(dd, J=2.9, 1.2, 1 H), 12.37(s, 1 H)

實施例 158

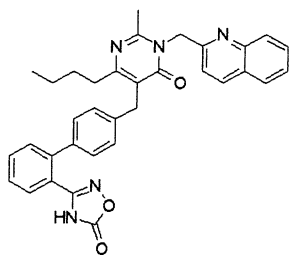
6-丁基-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-喹二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-3-(喹啉-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮



158a) 4'-{\{4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(喹啉-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基\}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、2-(氯甲基)喹啉鹽酸鹽(0.73g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色固體(0.49g, 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(t, J=7.3, 3 H), 1.32-1.46(m, 2 H), 1.53-1.66(m, 2 H), 2.58-2.65(m, 5 H), 4.01(s, 2 H), 5.57(s, 2 H), 7.35-7.41(m, 4 H), 7.42-7.56(m, 4 H), 7.61(td, J=7.7, 1.2, 1 H), 7.67-7.76(m, 2 H), 7.79(d, J=8.1, 1 H), 8.01(d, J=8.5, 1 H), 8.14(d, J=8.5, 1 H)



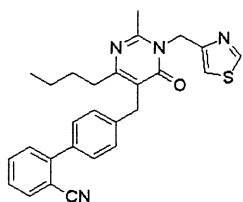
158b) 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(喹啉-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.51g)、碳酸氫鈉(0.75g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(喹啉-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.49g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(8 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.12g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.11 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.20g, 38%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.23-1.37(m, 2 H), 1.42-1.57(m, 2 H), 2.42-2.57(m, 2 H), 3.33(s, 3 H), 3.88(s, 2 H), 5.54(s, 2 H), 7.17-7.28(m, 4 H), 7.46-7.53(m, 2 H), 7.53-7.78(m, 5 H), 7.85(d,  $J=7.4$ , 1 H), 7.97(d,  $J=7.4$ , 1 H), 8.38(d,  $J=8.5$ , 1 H), 12.37(s, 1 H)

實施例 159

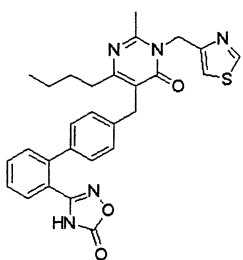
6-丁基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1,3-噻唑-4-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮



159a) 4'-{\[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(1,3-噻唑-4-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、4-(氯甲基)-1,3-噻唑鹽酸鹽(0.58g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(1.01g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.28-1.42(m, 2 H), 1.49-1.62(m, 2 H), 2.54-2.62(m, 2 H), 2.71(s, 3 H), 3.98(s, 2 H), 5.38(s, 2 H), 7.31-7.49(m, 7 H), 7.56(td,  $J=7.6, 1.1, 1$  H), 7.68(d,  $J=8.0, 1$  H), 8.69-8.75(m, 1 H)



159b) 6-丁基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(1,3-噻唑-4-基甲基)嘧啶

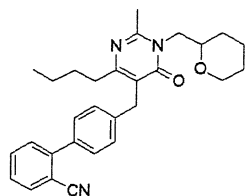
-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.32g)、碳酸氫鈉(1.87g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(1,3-噻唑-4-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.01g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.36g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.33 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.34g, 30%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.78(t, J=7.3, 3 H), 1.20-1.32(m, 2 H), 1.36-1.49(m, 2 H), 2.42-2.48(m, 2 H), 2.57(s, 3 H), 3.82(s, 2 H), 5.32(s, 2 H), 7.19(d, J=8.3, 2 H), 7.38-7.52(m, 4 H), 7.54-7.60(m, 1 H), 7.79-7.82(m, 1 H), 8.46-8.48(m, 1 H), 9.04(d, J=1.9, 1 H), 12.35(s, 1 H)

## 實施例 160

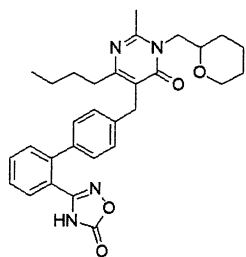
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮



160a) 4'-[4-(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.22g)、碳酸鉀 (0.94g)、2-(溴甲基)四氫-2H-吡喃 (0.61g) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色黏性物質 (0.71g, 46%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.78(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.18-1.31(m, 3 H), 1.30-1.52(m, 5 H), 1.62(m, 1 H), 1.71(s, 1 H), 2.43-2.52(m, 5 H), 3.11-3.23(m, 1 H), 3.52-3.65(m, 2 H), 3.73-3.93(m, 3 H), 4.08-4.19(m, 1 H), 7.21-7.29(m, 3 H), 7.30-7.38(m, 3 H), 7.45(td,  $J=7.7, 1.2, 1$  H), 7.58(dd,  $J=7.7, 0.9, 1$  H)



160b) 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶

-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.92g)、碳酸氫鈉(1.31g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.71g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.31 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.26g, 33%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(t, J=7.3, 3 H), 1.21-1.35(m, 3H), 1.36-1.51(m, 5 H), 1.63(d, J=12.1, 1H), 1.78(brs., 1H), 2.45(d, J=7.9, 1H), 2.53(s, 3H), 3.17-3.29(m, 1 H), 3.51-3.66(m, 2 H), 3.76-3.94(m, 4 H), 4.09(dd, J=14.0, 2.4, 1 H), 7.17-7.27(m, 4 H), 7.47-7.53(m, 1 H), 7.55(dd, J=7.4, 1.1, 1 H), 7.62-7.72(m, 2 H), 12.38(s, 1 H)

將以上所獲得之 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

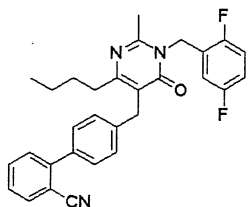
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 161

6-丁基-3-(2,5-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

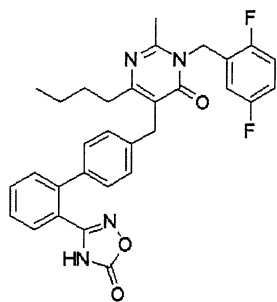


161a) 4'-{[4-丁基-1-(2,5-二氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲

基]聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、2-(溴甲基)-1,4-二氟苯(1.06g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色黏性物質(0.88g, 54%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.30-1.45(m, 2 H), 1.54-1.66(m, 2 H), 2.44(s, 3 H), 2.58-2.67(m, 2 H), 4.03(s, 2 H), 5.31(s, 2 H), 6.76-6.84(m, 1 H), 6.86-6.96(m, 1 H), 6.97-7.06(m, 1 H), 7.31-7.51(m, 6 H), 7.53-7.59(m, 1 H), 7.69(dd,  $J=7.8, 1.0, 1$  H)



161b) 6-丁基-3-(2,5-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

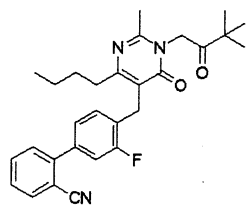
將氯化銦銨(1.08g)、碳酸氫鈉(1.53g)及二甲基亞砷(12 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,5-二氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.88g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，

殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.38g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.35 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.67g, 68%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(t, J=7.4, 3 H), 1.24-1.35(m, 2 H), 1.41-1.52(m, 2 H), 2.43(s, 3 H), 2.48-2.53(m, 1 H), 3.88(s, 2 H), 5.27(s, 2 H), 6.77-6.84(m, 1 H), 7.16-7.26(m, 5 H), 7.28-7.37(m, 1 H), 7.47-7.53(m, 1 H), 7.56(dd, J=7.6, 1.1, 2 H), 7.63-7.72(m, 2 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 162

6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-{\{3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-2-甲基嘧啶-4(3H)-酮

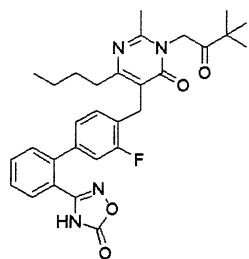


162a) 4'-{\{4-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基\}甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鈰(1.73g)、1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(0.71g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物

於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.86g, 34%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.27-1.42(m, 2 H), 1.29(s, 9 H), 1.50-1.62(m, 2 H), 2.34(s, 3 H), 2.52-2.60(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 5.08(s, 2 H), 7.19-7.28(m, 3 H), 7.39-7.47(m, 2 H), 7.57-7.65(m, 1 H), 7.72(d,  $J=7.3$ , 1 H)



162b) 6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基嘓啶-4(3H)-酮

於冰浴冷卻下，於 4'-{[4-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(3.82g)及甲醇(100 mL)中徐徐加入硼氫化鈉(0.92g)，並將混合物攪拌 30 分鐘。之後該混合物溫度逐漸回升至室溫，並將混合物攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將氯化羥銨(1.08g)、碳酸氫鈉(1.53g)及二甲基亞砷(50 mL)之混合物於 40°C 攪

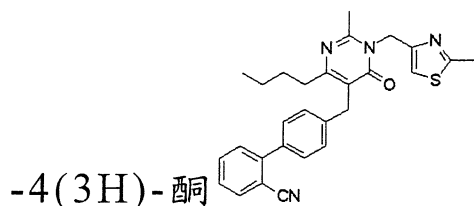
拌 30 分鐘，將殘留物(4.44g) 加至其中，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(100 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(2.26g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(2.05 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於二氯甲烷(80 mL)、1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(1.78g)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。於反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液及硫代硫酸鈉五水合物，反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以氯仿稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(1.80g,18%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.27(s, 9 H), 1.32 -1.46(m, 2 H), 1.54 -1.67(m, 2 H), 2.33(s, 3 H), 2.56-2.64(m, 2 H), 3.88(s, 2 H), 5.01(s, 2 H), 6.93-7.15(m, 3 H), 7.40(dd,  $J=7.7, 1.1, 1$  H), 7.49(td,  $J=7.6, 1.3, 1$  H), 7.60(td,  $J=7.6, 1.4, 1$  H), 7.80(dd,  $J=7.7, 1.3, 1$  H), 12.39(s, 1 H)

#### 實施例 163

6-丁基-2-甲基-3-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5-{[2'-(5-

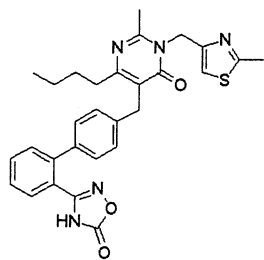
側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶



163a) 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、4-(氯甲基)-2-甲基-1,3-噻唑鹽酸鹽(0.63g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色固體(0.94g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.20-1.33(m, 2 H), 1.40-1.54(m, 2 H), 2.46-2.52(m, 2 H), 2.54(s, 3 H), 2.61(s, 3 H), 3.89(s, 2 H), 5.20(s, 2 H), 7.00(s, 1 H), 7.23-7.32(m, 3 H), 7.32-7.41(m, 3 H), 7.47(t,  $J=7.7$ , 1 H), 7.60(d,  $J=7.7$ , 1 H)



163b) 6-丁基-2-甲基-3-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-

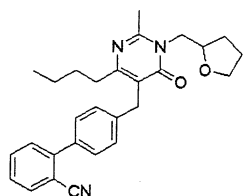
基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.19g)、碳酸氫鈉(1.69g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-2-甲基-1-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.94g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(25 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.47g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.43 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.93g, 87%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(t, J=7.2, 3 H), 1.20-1.35(m, 2 H), 1.36-1.52(m, 2 H), 2.43-2.49(m, 2 H), 2.58(s, 3 H), 2.62(s, 3 H), 3.85(s, 2 H), 5.23(s, 2 H), 7.16-7.26(m, 4 H), 7.28(s, 1 H), 7.49(d, J=8.0, 1 H), 7.55(d, J=7.6, 1 H), 7.62-7.72(m, 2 H), 12.38(s, 1 H)

## 實施例 164

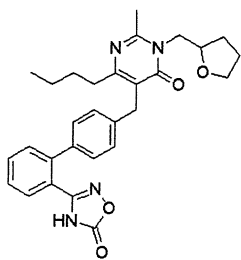
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫呋喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮



164a) 4'-[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(四氫吡喃-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、2-(溴甲基)四氫吡喃(0.56g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色黏性物質(0.94g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.74(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.14-1.28(m, 2 H), 1.35-1.51(m, 3 H), 1.61-1.80(m, 2 H), 1.87-1.99(m, 1 H), 2.39-2.46(m, 2 H), 2.45(s, 3 H), 3.50-3.76(m, 3 H), 3.80-3.97(m, 2 H), 4.04-4.16(m, 1 H), 4.19-4.26(m, 1 H), 7.16-7.25(m, 3 H), 7.26-7.33(m, 3 H), 7.40(t,  $J=7.6$ , 1 H), 7.53(d,  $J=8.0$ , 1 H)



164b) 6-丁基-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(四氫吡喃-2-基甲基)嘧啶

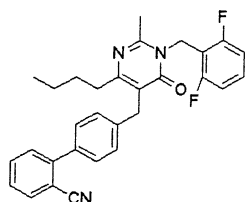
-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.82g)、碳酸氫鈉(1.16g)及二甲基亞碲(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(四氫呋喃-2-基甲基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.61g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.32g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.61g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(t, J=7.2, 3 H), 1.20-1.35(m, 2 H), 1.37-1.50(m, 2 H), 1.52-1.66(m, 1 H), 1.74-1.92(m, 2 H), 1.92-2.06(m, 1 H), 2.43-2.54(m, 5 H), 3.58-3.67(m, 1 H), 3.73-3.91(m, 4 H), 4.04-4.25(m, 2 H), 7.16-7.28(m, 4 H), 7.47-7.58(m, 2 H), 7.60-7.73(m, 2 H), 12.37(s, 1 H)

## 實施例 165

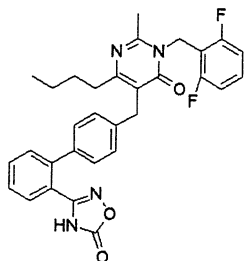
6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



165a) 4'-[4-丁基-1-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.22g)、碳酸鉀 (0.94g)、2-(溴甲基)-1,3-二氟苯 (0.56g) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色固體 (0.40g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.28-1.41(m, 2 H), 1.49-1.62(m, 2 H), 2.51(s, 3 H), 2.52-2.59(m, 2 H), 3.98(s, 2 H), 5.38(s, 2 H), 6.82-6.93(m, 2 H), 7.17-7.28(m, 1 H), 7.31-7.40(m, 3 H), 7.45(d,  $J=8.3$ , 3 H), 7.58(td,  $J=7.7, 1.3, 1$  H), 7.70(dd,  $J=7.7, 1.1, 1$  H)



165b) 6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-

酮

將氯化銦銨(0.49g)、碳酸氫鈉(0.70g)及二甲基亞砷(8 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.40g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.17g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.16 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.34g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(t, J=7.2, 3 H), 1.20-1.32(m, 2 H), 1.37-1.48(m, 2 H), 2.42-2.51(m, 2 H), 2.50(s, 3 H), 3.81(s, 2 H), 5.30(s, 2 H), 7.05-7.12(m, 2 H), 7.17-7.21(m, 4 H), 7.35-7.43(m, 1 H), 7.47-7.57(m, 2 H), 7.61-7.72(m, 2 H), 12.38(s, 1 H)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

鈉鹽

6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

鉀鹽

6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5

鈣鹽

6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

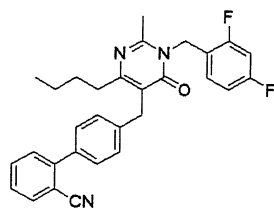
鹽酸鹽

6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

氫溴酸鹽

## 實施例 166

6-丁基-3-(2,4-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

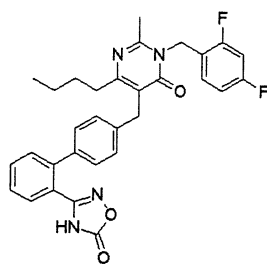


166a) 4'-{[4-丁基-1-(2,4-二氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(0.70g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於

90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色固體(0.82g, 50%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.31-1.45(m, 2 H), 1.53-1.64(m, 2 H), 2.46(s, 3 H), 2.58-2.65(m, 2 H), 4.01(s, 2 H), 5.29(s, 2 H), 6.79-6.89(m, 2 H), 7.07-7.16(m, 1 H), 7.35-7.42(m, 3 H), 7.45-7.50(m, 3 H), 7.59(td,  $J=7.6, 1.1, 1$  H), 7.70-7.74(m, 1 H)



166b) 6-丁基-3-(2,4-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}嘓啶-4(3H)-酮

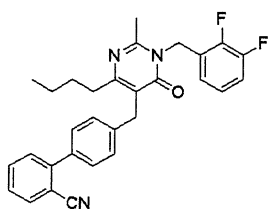
將氯化銦銨(1.00g)、碳酸氫鈉(1.43g)及二甲基亞砷(12 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{\{4-丁基-1-(2,4-二氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基\}甲基}聯苯-2-甲腈(0.82g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(25 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.38

mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體 (0.85g, 93%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.21-1.36(m, 2 H), 1.38-1.51(m, 2 H), 2.42(s, 3 H), 3.27-3.42(m, 2 H), 3.88(s, 2 H), 5.25(s, 2 H), 6.98-7.12(m, 2 H), 7.19-7.26(m, 3 H), 7.31(td,  $J = 10.0$ , 2.3, 2 H), 7.50(d,  $J=8.0$ , 1 H), 7.56(d,  $J=7.6$ , 1 H), 7.62-7.72(m, 2 H), 12.39(s, 1 H)

#### 實施例 167

6-丁基-3-(2,3-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

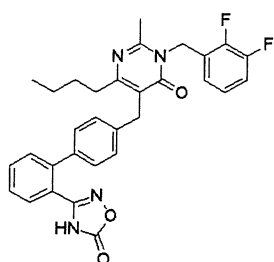


167a) 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.22g)、碳酸鉀 (0.94g)、1-(溴甲基)-2,3-二氟苯 (0.70g) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (20 mL) 之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減

壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.76g, 46%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.31-1.45(m, 2 H), 1.54-1.67(m, 2 H), 2.45(s, 3 H), 2.58-2.65(m, 2 H), 4.02(s, 2 H), 5.36(s, 2 H), 6.78-6.85(m, 1 H), 6.98-7.12(m, 2 H), 7.32-7.42(m, 3 H), 7.42-7.51(m, 3 H), 7.57(td,  $J=7.7, 1.3, 1$  H), 7.67-7.71(m, 1 H)



167b) 6-丁基-3-(2,3-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

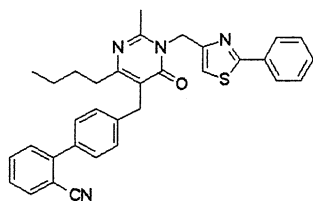
將氯化銦銨(0.93g)、碳酸氫鈉(1.33g)及二甲基亞砷(12 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氟苯甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.76g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪啉(0.32g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水

洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.72g, 84%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(t,  $J=7.1$ , 3 H), 1.23-1.37(m, 2 H), 1.38-1.53(m, 2 H), 2.43(s, 3 H), 2.48-2.51(m, 2 H), 3.88(s, 2 H), 5.33(s, 2 H), 6.73-6.80(m, 1 H), 7.14-7.27(m, 5 H), 7.32-7.44(m, 1 H), 7.47-7.53(m, 1 H), 7.56(dd,  $J=7.5, 1.1, 1$  H), 7.63-7.72(m, 2 H), 12.39(s, 1 H)

### 實施例 168

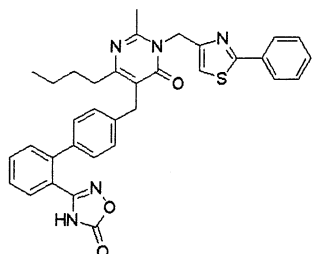
6-丁基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮



168a) 4'-(\{4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1,6-二氫嘧啶-5-基\}甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、4-(氯甲基)-2-苯基-1,3-噻唑(0.71g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(1.20g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.28-1.41(m, 2 H), 1.51-1.63(m, 2 H), 2.55-2.61(m, 2 H), 2.80(s, 3 H), 3.99(s, 2 H), 5.34(s, 2 H), 7.26-7.42(m, 8 H), 7.43-7.53(m, 3 H), 7.63-7.67(m, 1 H), 7.85-7.89(m, 2 H)



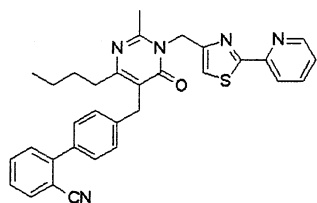
168b) 6-丁基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.34g)、碳酸氫鈉(1.90g)及二甲基亞砷(18 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-[(2-苯基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.20g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加  $N,N'$ -羰基二咪唑(0.42g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.38 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.80g, 60%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.33-1.46(m, 2 H), 1.50-1.68(m, 2 H), 2.56-2.66(m, 2 H), 2.81(s, 3 H), 3.90(s, 2 H), 5.29(s, 2 H), 7.19-7.32(m, 5 H), 7.37-7.50(m, 5 H), 7.59(td,  $J=7.6, 1.5, 1$  H), 7.82(dd,  $J=8.0, 1.1, 1$  H), 7.87-7.94(m, 2 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 169

6-丁基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(2-吡啶-2-基-1,3-噻唑-4-基)甲基]噻啶-4(3H)-酮

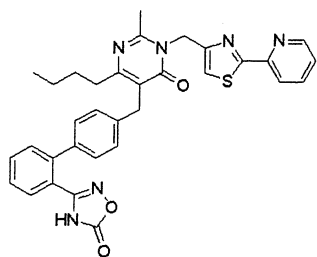


169a) 4'-([4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻啶-5-基]甲基)聯苯-2-甲腈

將 4'-([4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫噻啶-5-基]甲基)聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、2-[4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶(0.72g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色固體(0.80g, 44%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.28-1.43(m, 2 H), 1.52-1.63(m, 2 H), 2.56-2.63(m, 2 H), 2.81(s, 3 H), 4.01(s, 2 H), 5.39(s, 2 H), 7.19-7.25(m, 1 H), 7.32(t,

J=7.6, 1 H), 7.38-7.56(m, 7 H), 7.64-7.74(m, 2 H), 8.08(d, J=8.0, 1 H), 8.52(d, J=4.2, 1 H)



169b) 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(2-吡啶-2-基-1,3-噻唑-4-基)甲基]嘓啶-4(3H)-酮

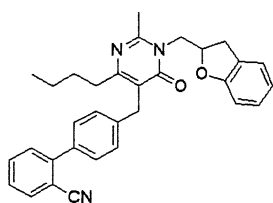
將氯化銦銨(0.89g)、碳酸氫鈉(1.26g)及二甲基亞砷(18 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-[(2-吡啶-2-基-1,3-噻唑-4-基)甲基]-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.80g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.30g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.44g, 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(t, J=7.2, 3 H), 1.21-1.35(m, 2 H), 1.38-1.52(m, 2 H), 2.44-2.53(m, 2 H), 2.67(s,

3 H), 3.87(s, 2 H), 5.36(s, 2 H), 7.17-7.28(m, 4 H), 7.44-7.59(m, 3 H), 7.62-7.71(m, 3 H), 7.95(td, J=7.8,1.9,1 H), 8.01-8.06(m,1 H), 8.62(d, J=4.2,1 H), 12.38(s,1 H)

實施例 170

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-2-基甲基)-2-甲基-5- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

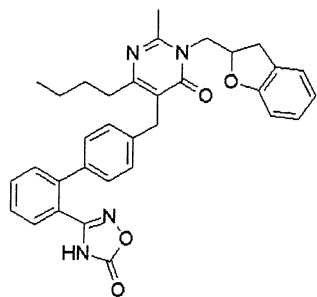


170a) 4'- {[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-2-基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.22g)、2,3-二氫-1-苯并咪喃-2-基甲醇 (1.02g)、三丁基磷 (2.1 mL)、1,1'-[(E)-偶氮-1,2-二基二羰基]二哌啶 (1.72g) 及四氫咪喃 (60 mL) 於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，並濾除不溶物。於減壓下蒸發濾液之溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色黏性物質 (0.86g, 52%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3 H), 1.28-1.43(m, 2 H), 1.52-1.65(m, 2 H), 2.57(s, 3 H), 2.68-2.76(m, 2 H), 2.93(dd, J = 16, 6.7, 1 H), 3.20(dd, J = 15.7, 9.7, 1 H), 3.79-3.94(m, 2 H), 4.54(s, 2 H), 4.98-5.09(m, 1 H), 6.71-6.82(m, 2 H), 7.00-7.11(m, 2 H), 7.17(d, J=7.9, 2 H),

7.32(t, J=7.7, 1 H), 7.38-7.45(m, 3 H), 7.54(t, J=7.6, 1 H),  
7.66(d, J=7.6, 1 H)



170b) 6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-2-基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

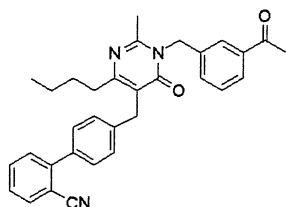
將氯化銦銨(1.04g)、碳酸氫鈉(1.49g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-2-基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.86g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.05g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.05 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.07g, 7%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(t, J=7.2, 3 H), 1.23-1.36(m, 2 H), 1.37-1.51(m, 2 H), 2.44-2.55(m, 4 H),

2.99-3.08(m, 1 H), 3.34-3.46(m, 1 H), 3.54-3.65(m, 1 H), 3.82-3.95(m, 2 H), 4.10(dd, J = 14.4, 9.5, 1 H), 4.27-4.35(m, 1 H), 5.05-5.15(m, 1 H), 6.79(d, J = 8.0, 1 H), 6.87(t, J = 7.0, 1 H), 7.09-7.16(m, 1 H), 7.20-7.28(m, 5 H), 7.48-7.58(m, 2 H), 7.63-7.72(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

### 實施例 171

6-丁基-3-[3-(1-羥基乙基)苯甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

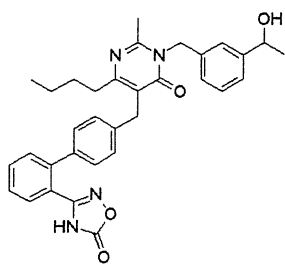


171a) 4'-{[1-(3-乙醯基苯甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.22g)、碳酸鉀(0.94g)、1-[3-(溴甲基)苯基]乙酮(0.73g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色黏性物質(1.02g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t, J = 7.2, 3 H), 1.30-1.44(m, 2 H), 1.52-1.65(m, 2 H), 2.44(s, 3 H), 2.51(s, 3 H), 2.57-2.65(m, 2 H), 4.04(s, 2 H), 5.35(s, 2 H),

7.33-7.53(m, 8 H), 7.58(t, J=7.6, 1 H), 7.69(d, J=7.6, 1 H),  
7.80-7.88(m, 2 H)



171b) 6-丁基-3-[3-(1-羥基乙基)苯甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

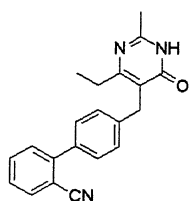
將 4'-{[1-(3-乙醯基苯甲基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.02g)及甲醇(30 mL)以冰浴冷卻，徐徐添加硼氫化鈉(0.24g)，並將混合物攪拌 30 分鐘。之後，逐漸升高混合物之溫度至室溫，並將混合物攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將氯化羥銨(1.17g)、碳酸氫鈉(1.66g)及二甲基亞砷(18 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，將以上所得之殘留物(0.97g)加至其中，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.35g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.32 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水

洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體 (0.60g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.83(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.19-1.34(m, 3 H), 1.39-1.51(m, 2 H), 1.62(d,  $J=6.6$ , 1 H), 2.39(s, 3 H), 2.44-2.55(m, 4 H), 3.38(q,  $J=7.0$ , 1 H), 3.88-3.93(m, 2 H), 5.27-5.33(m, 2 H), 7.12(d,  $J=7.2$ , 1 H), 7.17-7.30(m, 5 H), 7.34-7.45(m, 2 H), 7.46-7.59(m, 2 H), 7.63-7.73(m, 2 H), 12.41(s, 1 H)。

#### 實施例 172

6-乙基-2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

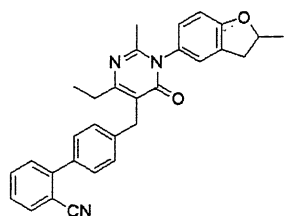


172a) 4'-[(4-乙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 3-側氧基戊酸甲酯 (5.73g) 及四氫咪喃 (120 mL) 之混合物以冰浴冷卻至  $0^\circ\text{C}$ ，徐徐添加 60% 氫化鈉 (1.32g)，並於原條件下將混合物攪拌 30 分鐘。在混合物中加入 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈 (5.99g)，並將混合物攪拌 30 分鐘。之後，逐漸升高混合物之溫度至室溫，並將混合物攪拌 4 小時。於減壓下將反應混合物之溶劑蒸發，殘留物以乙酸乙酯稀

釋。該稀釋溶液以水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。在冰浴冷卻之乙脒鹽酸鹽(4.16g)及甲醇(36 mL)之混合物中滴加 28% 甲醇鈉-甲醇溶液(17.8 mL)，於其中再滴加上述殘留物、1,4-二噁烷(24 mL)及甲醇(36 mL)之混合物。混合物於室溫下攪拌 12 小時。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以乙酸乙酯稀釋，該稀釋溶液以 0.1M 鹽酸水溶液、水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑以獲得粗結晶。粗結晶以二異丙基醚洗滌而獲得標題化合物之無色固體(4.66g, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.04(t,  $J=7.4$ , 3 H), 2.26(s, 3 H), 2.46-2.55(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 7.33(d,  $J=8.3$ , 2 H), 7.48(d,  $J=8.3$ , 2 H), 7.52-7.64(m, 2 H), 7.73-7.81(m, 1 H), 7.93(d,  $J=7.5$ , 1 H), 12.35(s, 1 H)

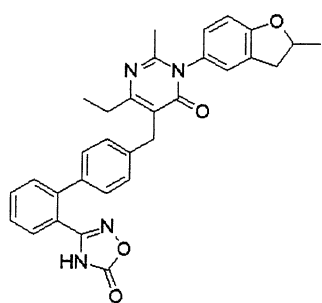


172b) 4'-{[4-乙基-2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪唑-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫咪啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞

將 4'-[(4-乙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞(0.99g)、(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪唑-5-基)硼酸(0.98g)、分子篩 4A(0.49g)、三乙胺(2.1 mL)、吡啶(1.0 mL)、乙酸銅(1.09g)及二氯甲烷(20 mL)於室溫下攪拌 24 小時。將乙酸乙酯加至該混合物中，濾除不溶物。減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化

而獲得標題化合物之無色結晶(1.08g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.23(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.50(dd,  $J=10.7$ , 6.2, 3 H), 2.20(d,  $J=4.7$ , 3 H), 2.70(q,  $J=7.4$ , 2 H), 2.81-2.96(m, 1 H), 3.30-3.42(m, 1 H), 3.97(s, 2 H), 4.93-5.09(m, 1 H), 6.82-6.86(m, 1 H), 6.90-6.97(m, 1 H), 6.99(d,  $J=1.1$ , 1 H), 7.37-7.51(m, 6 H), 7.58-7.66(m, 1 H), 7.74(dd,  $J=7.7$ , 0.8, 1 H)



172c) 6-乙基-2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

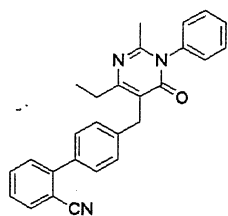
將氯化銦銨(1.38g)、碳酸氫鈉(1.97g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.08g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.65g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.60 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和

鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.82g, 67%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.07(t,  $J=6.6$ , 3 H), 1.42(dd,  $J=6.1$ , 2.7, 3 H), 2.09(d,  $J=3.0$ , 3 H), 2.48-2.52(m, 2 H), 2.77-2.89(m, 1 H), 3.19-3.53(m, 1 H), 3.86(s, 2 H), 4.91-5.05(m, 1 H), 6.83(d,  $J=8.3$ , 1 H), 7.05(dd,  $J=8.3, 1.7$ , 1 H), 7.16(d,  $J=1.9$ , 1 H), 7.19-7.31(m, 4 H), 7.49-7.58(m, 2 H), 7.63-7.72(m, 2 H), 12.37(s, 1 H)

### 實施例 173

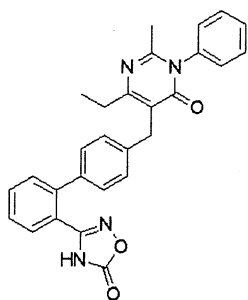
6-乙基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘓啶-4(3H)-酮



173a) 4'-[(4-乙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-乙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.99g)、苯基硼酸(0.73g)、分子篩 4A(0.49g)、三乙胺(2.1 mL)、吡啶(1.0 mL)、乙酸銅(1.09g)及二氯甲烷(20 mL)之混合物於室溫下攪拌 24 小時。將乙酸乙酯加至該混合物中，並濾除不溶物。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.42g, 34%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.24(t,  $J=7.6$ , 3 H), 2.17(s, 3 H), 2.71(q,  $J=7.6$ , 2 H), 3.98(s, 2 H), 7.21-7.28(m, 3 H), 7.38-7.42(m, 1 H), 7.42-7.46(m, 3 H), 7.46-7.57(m, 4 H), 7.62(td,  $J=7.7, 1.4, 1$  H), 7.74(dd,  $J=7.7, 0.9, 1$  H)



173b) 6-乙基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基噁啶-4(3H)-酮

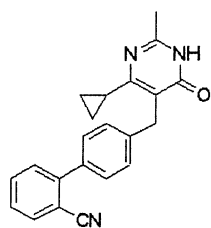
將氯化銦銨(0.61g)、碳酸氫鈉(0.87g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於  $40^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(4-乙基-2-甲基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫噁啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞(0.42g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.16g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.15 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.30g, 62%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 1.08(t,  $J=7.5$ , 3 H), 2.49-2.53(m, 2 H), 3.35(s, 3 H), 3.87(s, 2 H), 7.18-7.32(m,

4 H), 7.36-7.43(m, 2 H), 7.48-7.59(m, 5 H), 7.62-7.72(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

實施例 174

6-環丙基-2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

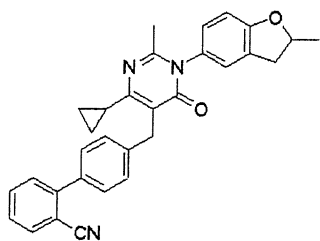


174a) 4'-[(4-環丙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

以冰浴將 3-環丙基-3-側氧基戊酸甲酯(5.99g)及四氫咪喃(120 mL)冷卻至 0°C, 徐徐加入 60%氫化鈉(1.32g), 該混合物於原條件下攪拌 30 分鐘。於混合物中加入 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(5.99g), 並將混合物攪拌 30 分鐘。接著, 逐漸升高混合物之溫度至室溫, 並將混合物攪拌 4 小時。於減壓下蒸發溶劑, 殘留物以乙酸乙酯稀釋。稀釋之溶液以水及飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。在冰浴冷卻之乙脘鹽酸鹽(4.16g)及甲醇(36 mL)之混合物中滴加 28%甲醇鈉-甲醇溶液(17.8 mL), 於其中再滴加前述殘留物、1,4-二嘔烷(24 mL)及甲醇(36 mL)之混合物。混合物於室溫下攪拌 12 小時。於減壓下將反應混合物之溶劑蒸發, 殘留物以乙酸乙酯稀釋, 該稀釋溶液以 0.1M 鹽酸水溶液、水及飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾

燥。於減壓下將溶劑蒸發以獲得粗結晶。粗結晶以二異丙基醚洗滌而獲得標題化合物之無色固體(3.10g, 41%)。

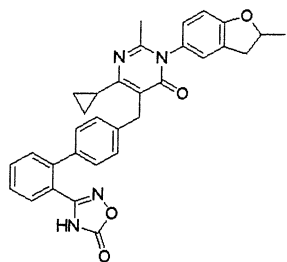
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83-0.92(m, 2 H), 0.93-1.00(m, 2 H), 2.10-2.18(m, 1 H), 2.19(s, 3 H), 3.98(s, 2 H), 7.37-7.43(m, 2 H), 7.46-7.65(m, 4 H), 7.74-7.82(m, 1 H), 7.93(d,  $J=7.72$ , 1 H), 12.24(s, 1 H)



174b) 4'-{[4-環丙基-2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-環丙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.02g)、(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸(0.73g)、分子篩 4A(0.51g)、三乙胺(2.1 mL)、吡啶(1.0 mL)、乙酸銅(1.09g)及二氯甲烷(20 mL)之混合物於室溫下攪拌 24 小時。將乙酸乙酯加至該混合物中，並濾除不溶物。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.81g, 57%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93-1.01(m, 2 H), 1.16-1.22(m, 2 H), 1.48(dd,  $J=10.7, 6.2$ , 3 H), 2.09-2.20(m, 4 H), 2.79-2.91(m, 1 H), 3.27-3.40(m, 1 H), 4.09(s, 2 H), 4.91-5.06(m, 1 H), 6.79-6.83(m, 1 H), 6.86-6.91(m, 1 H), 6.95(s, 1 H), 7.39(td,  $J=7.6, 1.1, 1$ , 1 H), 7.43-7.51(m, 5 H), 7.61(td,  $J=7.7, 1.3, 1$ , 1 H), 7.73(dd,  $J=7.8, 1.0, 1$ , 1 H)



174c) 6-環丙基-2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

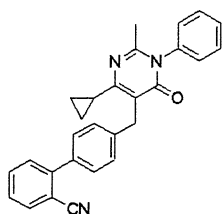
將氯化銦銨(1.02g)、碳酸氫鈉(1.19g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-環丙基-2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.81g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.18g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.16 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.32g, 35%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85-0.94(m, 2 H), 1.41(dd,  $J=6.3, 1.7$ , 3 H), 2.02(d,  $J=3.0$ , 3 H), 2.10-2.21(m, 1 H), 2.48-2.53(m, 2 H), 2.75-2.88(m, 1 H), 3.27-3.42(m, 1 H), 3.98(s, 2 H), 4.91-5.06(m, 1 H), 6.82(d,  $J=8.3$ , 1 H),

6.98-7.04(m, 1 H), 7.13(d, J = 1.9, 1 H), 7.20-7.26(m, 2 H),  
7.30-7.36(m, 2 H), 7.49-7.58(m, 2 H), 7.63-7.73(m, 2 H),  
12.41(s, 1 H)

實施例 175

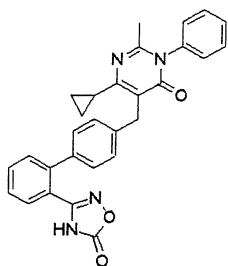
6-環丙基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑  
-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮



175a) 4'-[(4-環丙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)  
甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-環丙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)  
甲基]聯苯-2-甲腈 (1.02g)、苯基硼酸 (0.73g)、分子篩  
4A (0.51g)、三乙胺 (2.1 mL)、吡啶 (1.0 mL)、乙酸銅 (1.09g)  
及二氯甲烷 (20 mL) 之混合物於室溫下攪拌 24 小時。將乙  
酸乙酯加至該混合物中，並濾除不溶物。於減壓下蒸發濾  
液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題  
化合物之無色固體 (0.44g, 35%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 -1.02(m, 2 H), 1.17  
-1.22(m, 2 H), 2.08(s, 3 H), 2.11-2.21(m, 1 H), 4.10(s, 2  
H), 7.18-7.23(m, 2 H), 7.40(td, J=7.6, 1.2, 1 H), 7.43-7.55(m,  
8 H), 7.61(td, J=7.7, 1.4, 1 H), 7.74(dd, J=7.8, 1.0, 1 H)



175b) 6-環丙基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮

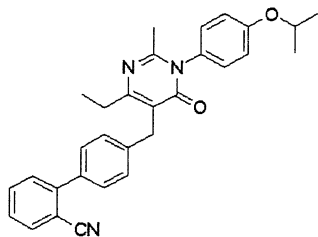
將氯化銦銨(0.62g)、碳酸氫鈉(0.89g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(4-環丙基-2-甲基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.44g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.29g, 57%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.87-0.95(m, 2H), 1.99(s, 3H), 2.12-2.24(m, 1H), 2.47-2.53(m, 2H), 3.99(s, 2H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.31-7.38(m, 4H), 7.47-7.58(m, 5H), 7.63-7.73(m, 2H), 12.41(s, 1H)

實施例 176

6-乙基-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-

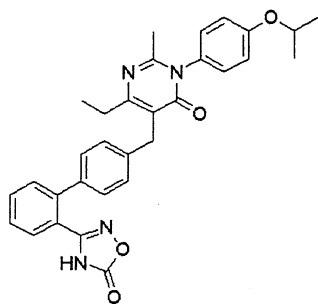
二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



176a) 4'-{[4-乙基-1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-乙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.99g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(1.08g)、分子篩 4A(0.49g)、三乙胺(2.1 mL)、吡啶(1.0 mL)、乙酸銅(1.09g)及二氯甲烷(20 mL)之混合物於室溫下攪拌 24 小時。將乙酸乙酯加至該混合物中，並濾除不溶物。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.68g, 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.14(t,  $J=7.5$ , 3 H), 2.69(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H), 2.14(s, 3 H), 2.58(d,  $J=7.5$ , 2 H), 3.92(s, 2 H), 4.66-4.78(m, 1 H), 7.08-7.14(m, 2 H), 7.25-7.38(m, 6 H), 7.49-7.53(m, 1 H), 7.62(dd,  $J=7.5, 1.3, 1$  H), 7.68-7.77(m, 2 H)



176b) 6-乙基-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

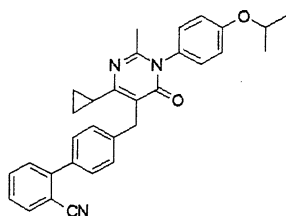
-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.86g)、碳酸氫鈉(1.23g)及二甲基亞砷(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-乙基-1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.68g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.24 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.62g, 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 1.07(t,  $J=7.5$ , 3 H), 1.30(d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6 H), 2.07(s, 3 H), 2.54(d,  $J=7.5$ , 2 H), 3.87(s, 2 H), 4.61-4.73(m, 1 H), 7.01-7.06(m, 2 H), 7.20-7.31(m, 6 H), 7.49-7.53(m, 1 H), 7.56(dd,  $J=7.5, 1.3, 1$  H), 7.63-7.71(m, 2 H), 12.37(s, 1 H)

## 實施例 177

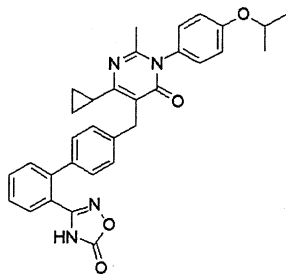
6-環丙基-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮



177a) 4'-{[4-環丙基-1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(4-環丙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.02g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(1.08g)、分子篩 4A(0.51g)、三乙胺(2.1 mL)、吡啶(1.0 mL)、乙酸銅(1.09g)及二氯甲烷(20 mL)之混合物於室溫下攪拌 24 小時。將乙酸乙酯加至該混合物中，並濾除不溶物。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.39g, 27%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88-0.98(m, 2 H), 1.02-1.13(m, 2 H), 1.73(d,  $J=6.0$ , 6 H), 2.12-2.25(m, 1 H), 2.49-2.59(m, 3H), 4.02(s, 2 H), 4.67-4.81(m, 1 H), 7.01-7.08(m, 2 H), 7.28-7.38(m, 4 H), 7.39-7.44(m, 2 H), 7.49-7.55(m, 2 H), 7.66-7.72(m, 2 H)



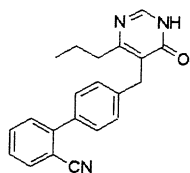
177b) 6-環丙基-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.48g)、碳酸氫鈉(0.69g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-環丙基-1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.39g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.13g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.12 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.28g, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85-0.94(m, 2 H), 0.99-1.05(m, 2 H), 1.29(d, J=6.0, 6 H), 2.11-2.22(m, 1 H), 2.45-2.53(m, 3 H), 3.98(s, 2 H), 4.61-4.72(m, 1 H), 6.98-7.05(m, 2 H), 7.18-7.26(m, 4 H), 7.29-7.36(m, 2 H), 7.49-7.58(m, 2 H), 7.63-7.72(m, 2 H), 12.40(s, 1 H)

#### 實施例 178

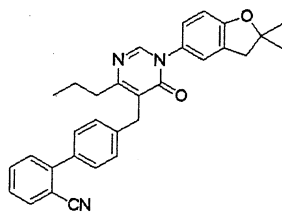
3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



178a) 4'-[(6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲脞

在冰浴冷卻之甲脞鹽酸鹽(3.73g)及甲醇(25 mL)之混合物中滴加 28% 甲醇鈉-甲醇溶液(13.7 mL)，並滴加 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸甲酯(5.90g)、1,4-二噁烷(18 mL)及甲醇(25 mL)之混合物。混合物於室溫下攪拌 12 小時。於減壓下將反應混合物之溶劑蒸發。殘留物以乙酸乙酯稀釋，該稀釋溶液以 0.1M 鹽酸水溶液、水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以二異丙基醚洗滌而獲得標題化合物之無色固體(3.40g, 61%)。

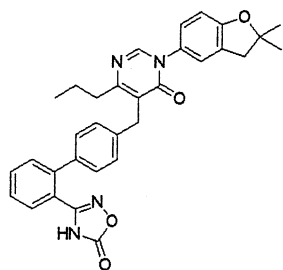
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.58-1.72(m, 2 H), 2.57-2.67(m, 2 H), 4.01(s, 2 H), 7.32-7.37(m, 2 H), 7.38-7.44(m, 1 H), 7.45-7.51(m, 3 H), 7.62(td,  $J=7.6, 1.1$ , 1 H), 7.74(dd,  $J=7.2, 0.8$ , 1 H), 8.07(s, 1 H), 12.77-13.31(m, 1 H)



178b) 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞

將 4'-[(6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.02g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸(0.78g)、分子篩 4A(1.98g)、三乙胺(1.7 mL)、吡啶(1.0 mL)、乙酸銅(0.65g)及二氯甲烷(15 mL)之混合物於室溫下攪拌 24 小時。將乙酸乙酯加至該混合物中，並濾除不溶物。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.76g, 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.49(s, 6 H), 1.64 -1.78(m, 2 H), 2.65-2.74(m, 2 H), 3.06(s, 2 H), 4.02(s, 2H), 6.80(d,  $J=8.3$ , 1 H), 7.06(dd,  $J=8.5$ , 2.5, 1 H), 7.15-7.19(m, 1 H), 7.37-7.51(m, 6 H), 7.61(td,  $J=7.7$ , 1.3, 1 H), 7.74(dd,  $J=8.0$ , 1.1, 1 H), 8.08(s, 1 H)



178c) 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.95g)、碳酸氫鈉(1.35g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.76g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然

後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.29g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.27 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.46g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.44(s, 6 H), 1.49 -1.67(m, 2 H), 2.52-2.59(m, 2 H), 3.06(s, 2 H), 3.92(s, 2 H), 6.81(d,  $J=8.5$ , 1 H), 7.14-7.32(m, 6 H), 7.48-7.58(m, 2 H), 7.63-7.72(m, 2 H), 8.28(s, 1 H), 12.38(s, 1 H)

將以上所獲得之 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧

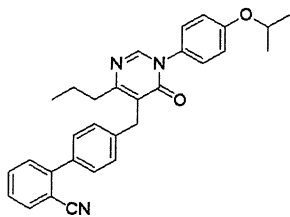
基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 179

3-(4-異丙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

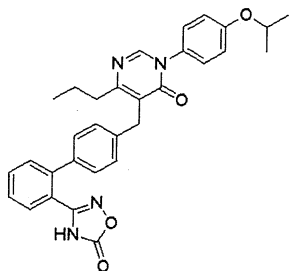


179a) 4'-{[1-(4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.02g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.65g)、分子篩 4A(1.98g)、三乙胺(1.7 mL)、吡啶(1.0 mL)、乙酸銅(0.65g)及二氯甲烷(15 mL)之混合物於室溫下攪拌 24 小時。將乙酸乙酯加至該混合物中，並濾除不溶物。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.62g, 44%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 1.01(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.35(d,

J=6.0, 6 H), 1.64 -1.78(m, 2 H), 2.66-2.73(m, 2 H), 4.02(s, 2 H), 4.51-4.65(m, 1 H), 6.94-7.00(m, 2 H), 7.25-7.31(m, 2 H), 7.37-7.50(m, 6 H), 7.61(td, J=7.7, 1.3, 1 H), 7.73(dd, J=7.8, 1.0, 1 H), 8.08(s, 1 H)



179b) 3-(4-異丙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(0.79g)、碳酸氫鈉(1.12g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.62g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.30g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.58g, 83%)。

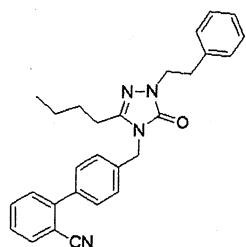
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t, J=7.4, 3 H), 1.29(d, J=6.0Hz, 6 H), 1.49 -1.64(m, 2 H), 2.48-2.52(m, 1 H),

2.52-2.61(m, 2 H), 3.92(s, 2 H), 7.00-7.08(m, 2 H),  
7.21-7.25(m, 2 H), 7.28-7.33(m, 2 H), 7.34-7.41(m, 2 H),  
7.47-7.58(m, 2 H), 7.63-7.72(m, 2 H), 8.30(s, 1 H), 12.38(s, 1  
H)

實施例 180

3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(2-苯基乙基)-1,5-二氫  
-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-

酮

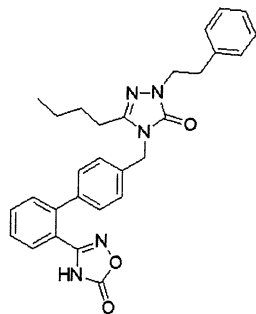


180a) 4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(2-苯基乙基)-1,5-二氫  
-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)  
甲基]聯苯-2-甲腈(1.00g)及 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)之  
混合物中加入 60%氫化鈉(0.60g), 混合物於室溫下攪拌  
30 分鐘。混合物中加入(2-溴乙基)苯(2.22g), 混合物於室  
溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌,  
然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減  
壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題  
化合物之無色固體(0.72g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.28  
-1.44(m, 2 H), 1.56 -1.62(m, 2 H), 2.41-2.48(m, 2 H), 3.10(t,  
 $J=7.4$ , 2 H), 4.04(m, 2 H), 4.72(s, 2 H), 7.17(d,  $J=8.3$ , 2

H), 7.20-7.28(m, 2 H), 7.29-7.41(m, 5 H), 7.44(dd, J=7.5,1.13,1 H), 7.47-7.58(m,1 H), 7.66-7.73(m,1 H), 7.81(dd, J=7.6,1.2,1 H)



180b) 3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

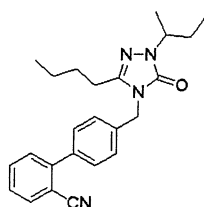
將氯化銦銨(0.97g)、碳酸氫鈉(1.38g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.72g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.45g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(t, J=7.4, 3 H), 1.24 -1.40

(m, 2 H), 1.49 -1.62(m, 2 H), 2.35-2.43(m, 2 H), 3.02(t, J=7.4, 2 H), 3.91-3.99(m, 2 H), 4.72(s, 2 H), 7.10(d, J=8.3, 2 H), 7.14-7.18(m, 2 H), 7.19-7.32(m, 5 H), 7.41(dd, J=7.5,1.1,1 H), 7.49(td, J=7.6,1.2,1 H), 7.61(td, J=7.6,1.3,1 H), 7.77(dd, J=7.6,1.2,1 H), 12.40(s,1 H)

### 實施例 181

3-{4'-[(3-丁基-1-第二-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

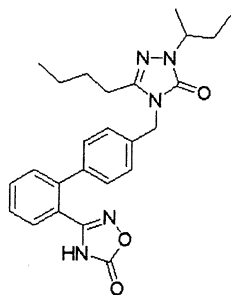


181a) 4'-[(3-丁基-1-第二-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.00g)及 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)之混合物中加入 60%氫化鈉(0.60g), 混合物於室溫下攪拌 30 分鐘。在混合物中加入 2-溴丁烷(1.64g), 混合物於室溫下攪拌 5 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.61g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t, J=7.4, 3 H), 1.07(t, J=7.3, 3 H), 1.36(d, J=6.8, 3 H), 1.33 -1.45(m, 2 H), 1.54 -1.67(m, 2 H), 1.70 -1.81(m, 2 H), 2.41-2.55(m, 2 H),

3.99-4.20(m,1H), 4.81(s, 2H), 7.23-7.34(m, 2H), 7.35-7.41(m, 2 H), 7.50(dd, J=7.7, 0.94,1 H), 7.54(dt, J=7.6, 1.32, 1 H), 7.70(dt, J=7.6,1.4,1 H), 7.91(dd, J=7.7,1.1,1 H)



181b) 3-{4'-[(3-丁基-1-第二-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

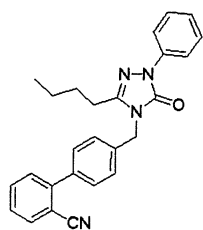
將氯化銦銨(0.93g)、碳酸氫鈉(1.33g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(3-丁基-1-第二-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.61g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.10g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.09 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.14g, 20%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77(t, J=7.4, 3 H), 0.87(t, J=7.3, 3 H), 1.27(d, J=6.8, 3 H), 1.30-1.39(m, 2 H), 1.48

-1.65(m, 2 H), 1.67 -1.81(m, 2 H), 2.37-2.45(m, 2 H), 3.96-4.10(m, 1 H), 4.75(s, 2 H), 7.17-7.21(m, 2 H), 7.30-7.34(m, 2 H), 7.42(dd, J=7.7, 0.9, 1 H), 7.49(td, J=7.6, 1.3, 1 H), 7.61(td, J=7.6, 1.4, 1 H), 7.74(dd, J=7.7, 1.1, 1 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 182

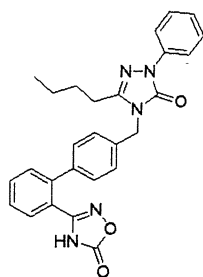
3-{4'-[(3-丁基-5-側氧基-1-苯基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



182a) 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1-苯基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (1.80g)、苯基硼酸 (1.98g)、分子篩 4A (0.90g)、三乙胺 (3.8 mL)、吡啶 (1.8 mL)、乙酸銅 (1.97g) 及二氯甲烷 (120 mL) 之混合物於室溫下攪拌 24 小時。將乙酸乙酯加至該混合物中，並濾除不溶物。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體 (1.26g, 57%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(t, J=7.5, 3 H), 1.31 -1.47(m, 2 H), 1.59 -1.75(m, 2 H), 2.53-2.60(m, 2 H), 5.07(s, 2 H), 7.33(t, J=7.4, 1 H), 7.42(s, 4 H), 7.43-7.51(m, 3 H), 7.56(d, J=6.8, 1 H), 7.66-7.71(m, 2 H), 7.96(d, J=7.7, 2 H)



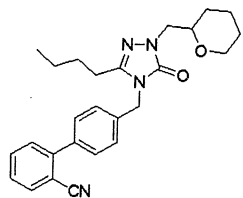
182b) 3-{4'-[(3-丁基-5-側氧基-1-苯基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

將氯化銦銨(3.20g)、碳酸氫鈉(4.55g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1-苯基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.26g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(30 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.58g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.54 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.85g, 34%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(t, J=7.4, 3 H), 1.26-1.41(m, 2 H), 1.49-1.62(m, 2 H), 2.53-2.60(m, 2 H), 4.97(s, 2 H), 7.22(t, J=7.4, 1 H), 7.33(s, 4 H), 7.43-7.51(m, 3 H), 7.54(d, J=6.8, 1 H), 7.62-7.68(m, 2 H), 7.94(d, J=7.7, 2 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 183

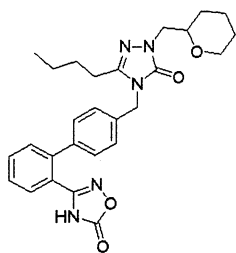
3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



183a) 4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.13g)、碳酸鉀(0.94g)、2-(溴甲基)四氫-2H-吡喃(0.90g)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.55g, 38%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.20-1.40(m, 4 H), 1.46-1.68(m, 5 H), 1.85(dd,  $J=6.8$ , 3.0, 1 H), 2.40-2.47(m, 2 H), 3.40(td,  $J=11.3$ , 2.1, 1 H), 3.70-3.79(m, 2 H), 3.89-4.03(m, 2 H), 4.90(s, 2 H), 7.35-7.41(m, 2 H), 7.41-7.58(m, 4 H), 7.65(td,  $J=7.7, 1.3$ , 1 H), 7.75(dd,  $J=7.8, 1.0$ , 1 H)



183b) 3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

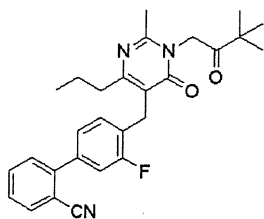
將氯化銦銨(0.76g)、碳酸氫鈉(1.08g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.55g)，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.31g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.29 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.33g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80(t, J=7.3, 3 H), 1.15-1.34(m, 3 H), 1.36-1.50(m, 4 H), 1.52-1.61(m, 1 H), 1.72-1.81(m, 1 H), 2.39-2.46(m, 2 H), 3.22-3.34(m, 2 H), 3.52-3.65(m, 2 H), 3.70-3.87(m, 2 H), 4.86(s, 2 H), 7.17-

7.34(m, 4 H), 7.50-7.55(m, 1 H), 7.58(dd, J=7.4, 1.2, 1 H),  
7.62-7.74(m, 2 H), 12.41(s, 1 H)

實施例 184

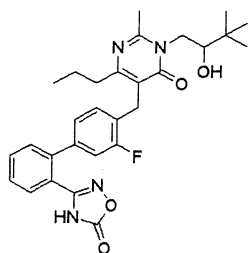
5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



184a) 4'-{[1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將 3'-氟-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.04g)、1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(1.53g)、碳酸鉀(1.59g)及 N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)之混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色固體(0.67g, 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(t, J=7.4, 3 H), 1.28(s, 9 H), 1.56-1.70(m, 2 H), 2.33(s, 3 H), 2.50-2.57(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 5.09(s, 2 H), 7.19-7.27(m, 3 H), 7.37-7.47(m, 2 H), 7.60(t, J=7.6, 1 H), 7.71(d, J=7.6, 1 H)



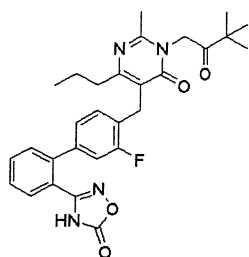
184b) 5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 4'-{[1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲脞 (0.67g)、硼氫化鈉 (0.17g) 及甲醇之混合物於室溫攪拌 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將氯化羥銨 (0.76g)、碳酸氫鈉 (1.08g) 及二甲基亞砷 (10 mL) 之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，於其中添加濃縮物，並將混合物於 90°C 攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃 (15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑 (0.31g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環 [5.4.0]十一碳-7-烯 (0.29 mL)，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶 (0.51g, 67%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84 (t,  $J=7.2$ , 3 H), 0.93 (s,

9 H), 1.43 -1.57(m, 2 H), 2.38-2.45(m, 2 H), 2.56(s, 3 H), 3.41-3.50(m, 1 H), 3.64(dd, J =13.1,10.4,1 H), 3.76-3.91(m, 2 H), 4.23(d, J =12.1, 2 H), 5.02(d, J=5.7,1 H), 6.99(dd, J=8.0,1.14,1 H), 7.06-7.17(m, 2 H), 7.53(d, J=8.0,1 H), 7.59(d, J=7.2,1 H), 7.65-7.73(m, 2 H), 12.44(s,1 H)

### 實施例 185



### 3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

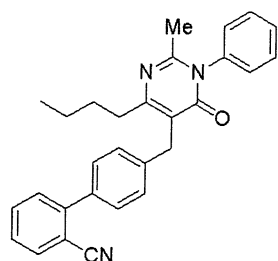
將 5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.28g)、1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.34g)及二氯甲烷(15 mL)之混合物於室溫下攪拌 2 小時。於該反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液及硫代硫酸鈉五水合物，混合物於室溫下攪拌 2 小時。反應混合物以氯仿稀釋、以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.15g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t, J=7.4, 3 H), 1.21(s,

9 H), 1.46 -1.59(m, 2 H), 2.29(s, 3 H), 2.42-2.49(m, 2 H), 3.83(s, 2 H), 5.16(s, 2 H), 6.98-7.09(m, 2 H), 7.13(dd, J =11.0,1.5,1 H), 7.51-7.61(m, 2 H), 7.65-7.73(m, 2 H), 12.44(s,1 H)

實施例 186

6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘓啶-4(3H)-酮



186a) 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

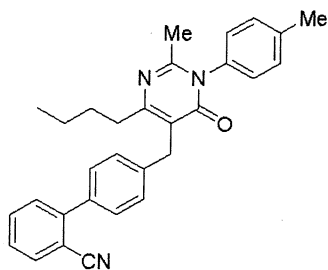
於 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、苯基硼酸(1.02g)、三乙胺(1.95 mL)、吡啶(1.13 mL)及分子篩 4A(1.0g)之二氯甲烷(15 mL)懸浮液中加入乙酸銅(1.02g)，並將混合物攪拌 2 天。該反應混合物以乙酸乙酯稀釋。不溶物以矽藻土過濾，濾液加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色黏性物質(0.28g, 23%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t, J=7.3, 3 H), 1.33-1.71(m, 4 H), 2.16(s, 3 H), 2.57-2.75(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 7.19-7.81(m,13 H)



## 實施例 187

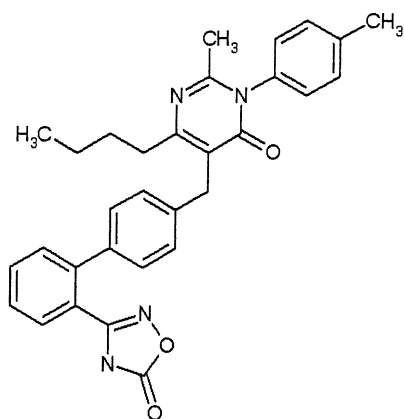
6-丁基-2-甲基-3-(4-甲基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



187a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(4-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、4-甲基苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及 4A 分子篩(1.0g)之四氫呋喃(15 mL)懸浮液中加入乙酸銅(1.0g)，並將混合物攪拌 2 天。該反應混合物以乙酸乙酯稀釋。不溶物以矽藻土過濾，濾液加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色黏性物質(0.98g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.31-1.77(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.41(s, 3 H), 2.56-2.76(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 7.02-7.81(m, 12 H)



187b) 6-丁基-2-甲基-3-(4-甲基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

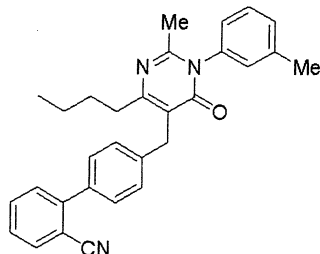
將氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.8g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(4-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.98g)，並將混合物於 90°C 攪拌 18 小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.45g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.42 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.77g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.32-1.84(m, 4 H), 2.13(s, 3 H), 2.39(s, 3 H), 2.62-2.79(m, 2

H), 3.89(s, 2 H), 6.85-7.94(m, 13 H)

實施例 188

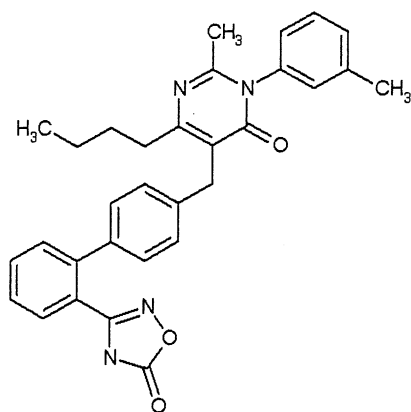
6-丁基-2-甲基-3-(3-甲基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



188a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、3-甲基苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及 4A 分子篩(1.0g)之二氯甲烷(15 mL)懸浮液中加入乙酸銅(1.0g)，並將混合物攪拌 2 天。該反應混合物以乙酸乙酯稀釋。不溶物以矽藻土過濾，濾液加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色黏性物質(1.29g, 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33-1.72(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.40(s, 3 H), 2.61-2.74(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 6.98-7.78(m, 12 H)



188b) 6-丁基-2-甲基-3-(3-甲基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

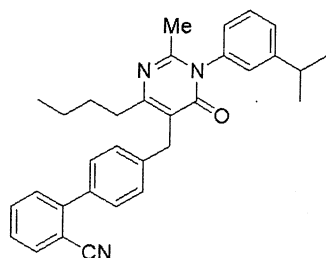
將氯化銦銨(1.6g)、碳酸氫鈉(2.4g)及二甲基亞碲(15 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.29g)，並將混合物於 90°C 攪拌 18 小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.52g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.48 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.88g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.36-1.82(m, 4 H), 2.10(s, 3 H), 2.34(s, 3 H), 2.58-2.75(m, 2

H), 3.86(s, 2 H), 6.82-7.88(m, 12 H), 8.49-9.32(m, 1 H)

實施例 189

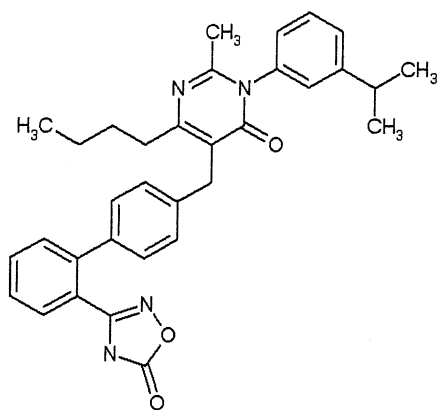
6-丁基-3-(3-異丙基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



189a) 4'-{[4-丁基-1-(3-異丙基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-  
二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、3-異丙基苯基硼酸(1.0g)、三乙胺  
(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及 4A 分子篩(1.0g)之二氯甲烷(15  
mL)懸浮液中加入乙酸銅(1.0g)，並將混合物攪拌 2 天。該  
反應混合物以乙酸乙酯稀釋。不溶物以矽藻土過濾，濾液  
加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題  
化合物之淡黃色黏性物質(1.04g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.27(dd,  
 $J=6.9, 1.6$ , 6 H), 1.34 -1.70(m, 4 H), 2.15(s, 3 H),  
2.57-2.74(m, 2 H), 2.87-3.06(m, 1 H), 3.91-4.05(m, 2 H),  
7.00-7.79(m, 12 H)



189b) 6-丁基-3-(3-異丙基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-  
 酮

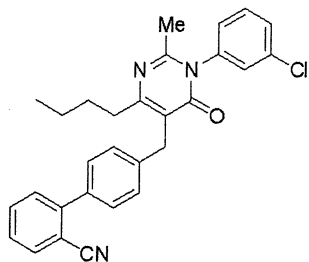
將氯化銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.8g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-異丙基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.04g)，並將混合物於 90°C 攪拌 18 小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.37 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.66g, 57%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.22(d,  $J=4.1$ , 3 H), 1.24(d,  $J=4.1$ , 3 H), 1.36-1.75(m, 4 H), 2.11(s,

3 H), 2.63-2.72(m, 2 H), 2.84-3.02(m, 1 H), 3.80-3.94(m, 2 H), 6.90-7.75(m, 12 H), 9.09(s, 1 H)

實施例 190

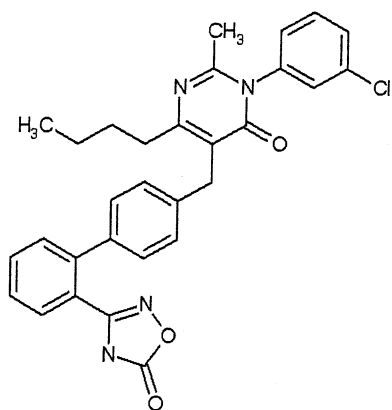
6-丁基-3-(3-氯苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



190a) 4'-{[4-丁基-1-(3-氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、3-氯苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及 4A 分子篩(1.0g)之二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中加入乙酸銅(1.0g)，並將混合物攪拌 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，不溶物以矽藻土過濾，濾液加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色黏性物質(0.96g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.35-1.70(m, 4 H), 2.18(s, 3 H), 2.61-2.73(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 7.10-7.78(m, 12 H)



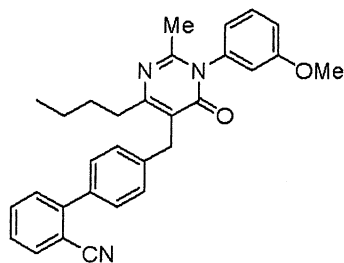
190b) 6-丁基-3-(3-氯苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.8g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.96g)，並將混合物於 90°C 攪拌 18 小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.37 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.65g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33-1.80(m, 4 H), 2.13(s, 3 H), 2.60-2.84(m, 2 H), 3.76-3.99(m, 2 H), 6.95-7.84(m, 12 H), 8.90(s, 1 H)

## 實施例 191

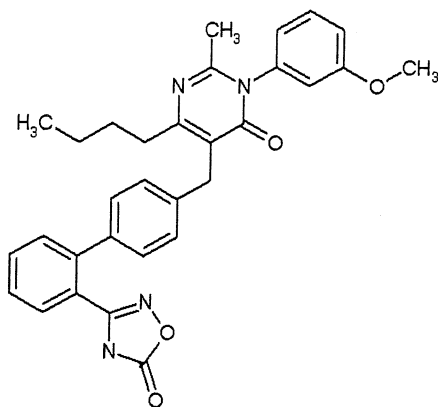
6-丁基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



191a) 4'-{[4-丁基-1-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-  
二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、3-甲氧基苯基硼酸(1.0g)、三乙胺  
(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及 4A 分子篩(1.0g)之二氯甲烷(15  
mL)懸浮液中加入乙酸銅(1.0g)，並將混合物攪拌 2 天。該  
反應混合物以乙酸乙酯稀釋。不溶物以矽藻土過濾，濾液  
加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題  
化合物之淡黃色黏性物質(0.43g, 33%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.31  
-1.75(m, 4 H), 2.19(s, 3 H), 2.56-2.78(m, 2 H), 3.83(s, 3  
H), 3.97(s, 2 H), 6.70-7.84(m, 12 H)



191b) 6-丁基-3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-  
酮

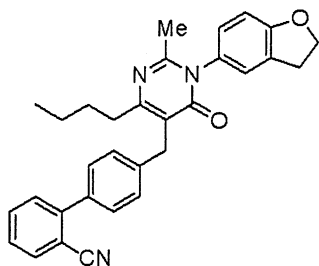
將氯化銦銨(0.52g)、碳酸氫鈉(0.77g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.43g)，並將混合物於 90°C 攪拌 18 小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，水層以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.18 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.23g, 47%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33-1.77(m, 4 H), 2.13(s, 3 H), 2.58-2.75(m, 2 H), 3.77(s, 3

H), 3.87(s, 2 H), 6.63-7.74(m, 12 H), 8.71(s, 1 H)

實施例 192

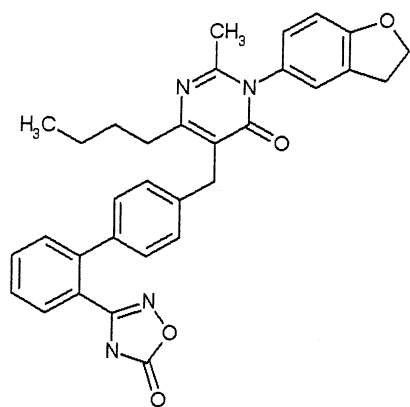
6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶  
-4(3H)-酮



192a) 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基  
-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲  
基]聯苯-2-甲腈 (1.0g)、2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基硼酸  
(1.0g)、三乙胺 (2.0 mL)、吡啶 (1.0 mL) 及 4A 分子篩 (1.0g)  
之二氯甲烷 (15 mL) 懸浮液中加入乙酸銅 (1.0g)，並將混合  
物攪拌 2 天。該反應混合物以乙酸乙酯稀釋。不溶物以矽  
藻土過濾，濾液加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行  
純化而獲得標題化合物之淡黃色黏性物質 (1.20g, 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33  
-1.71(m, 4 H), 2.20(s, 3 H), 2.56-2.75(m, 2 H), 3.15-3.36(m,  
2 H), 3.86-4.04(m, 2 H), 4.54-4.75(m, 2 H), 6.83-7.79(m, 11  
H)



192b) 6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

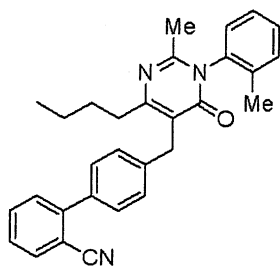
將氯化銦銨(1.4g)、碳酸氫鈉(2.1g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.20g)，並將混合物於 90°C 攪拌 18 小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.56g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.47 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.74g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33-1.72(m, 4 H), 2.10(s, 3 H), 2.53-2.74(m, 2 H), 3.18(t,  $J=8.8$ ,

2 H), 3.74-3.92(m, 2 H), 4.62(t, J=8.8, 2 H), 6.62-7.73(m, 11 H), 9.18(s, 1 H)

實施例 193

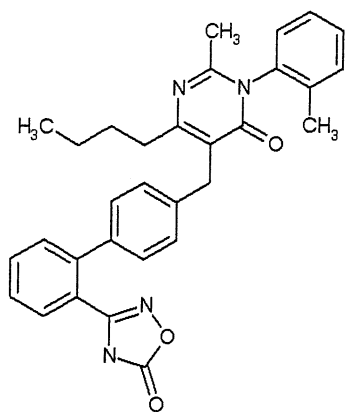
6-丁基-2-甲基-3-(2-甲基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



193a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、2-甲基苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及 4A 分子篩(1.0g)之二氯甲烷(15 mL)懸浮液中加入乙酸銅(1.0g)，並將混合物攪拌 2 天。該反應混合物以乙酸乙酯稀釋。不溶物以矽藻土過濾，濾液加以濃縮，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之淡黃色黏性物質(0.12g, 10%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t, J=7.3, 3 H), 1.31-1.78(m, 4 H), 2.09(s, 3 H), 2.10(s, 3 H), 2.62-2.72(m, 2 H), 3.99(s, 2 H), 7.07-7.80(m, 12 H)



193b) 6-丁基-2-甲基-3-(2-甲基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

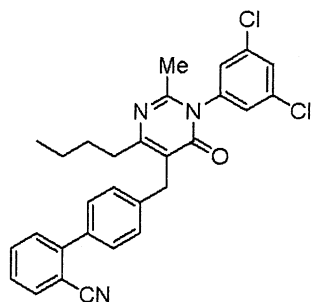
將氯化銦銨(0.30g)、碳酸氫鈉(0.45g)及二甲基亞砜(3 mL)之混合物於 40°C 攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(2-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.24g)，並將混合物於 90°C 攪拌 18 小時。將混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(4 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.086g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.079 mL)，混合物於室溫下攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。溶劑於減壓下蒸發，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物之無色結晶(0.11g, 42%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.30-1.77(m, 4 H), 1.95(s, 3 H), 2.03(s, 3 H), 2.59-2.70(m, 2

H), 3.81-3.96(m, 2 H), 6.96-7.74(m, 12 H), 8.74(s, 1 H)

實施例 194

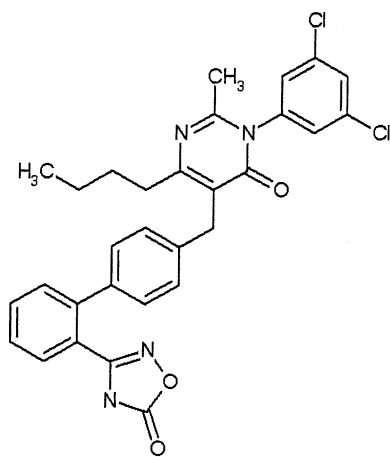
6-丁基-3-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



194a) 4'-{[4-丁基-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-  
二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(3,5-二氯苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A (1.0g)於二氯甲烷(15 mL)的懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.49g, 35%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (t,  $J = 7.3$ , 3 H), 1.31-1.70 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.61-2.73 (m, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 7.17-7.79 (m, 11 H)



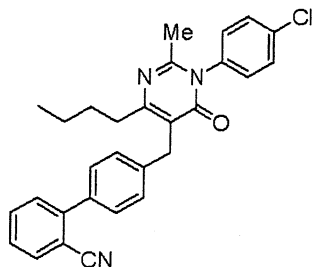
194b) 6-丁基-3-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

在 40°C 下，將氯化銦銨(0.54g)、碳酸氫鈉(0.82g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物攪拌 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3,5-二氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.49g)，並在 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水並以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層。殘留物溶於四氫呋喃(1 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.018g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.016 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.029g, 5%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.3$ , 3 H), 1.35-1.75 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.63-2.76 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 7.08-7.83 (m, 12 H)

## 實施例 195

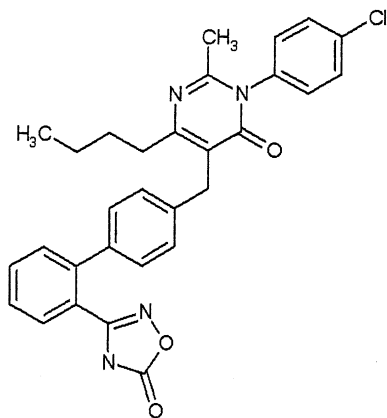
6-丁基-3-(4-氯苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



195a) 4'-{[4-丁基-1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、4-氯苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A (1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物並濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.68g, 52%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.3$ , 3 H), 1.30-1.75 (m, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 2.52-2.78 (m, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 7.03-7.91 (m, 12 H)



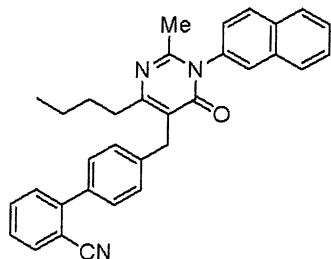
195b) 6-丁基-3-(4-氯苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.81g)、碳酸氫鈉(1.23g)及二甲基亞砷(7 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(4-氯苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.68g)，並在 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水並以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)，並於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.42g, 55%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.3$ , 3 H), 1.33-1.77 (m, 4 H), 2.11 (s, 3 H), 2.56-2.76 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 6.87-7.91 (m, 12 H), 8.69 (s, 1 H)

## 實施例 196

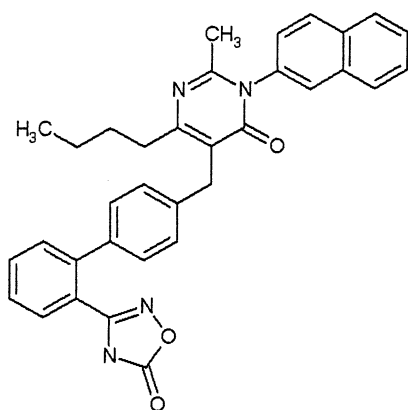
6-丁基-2-甲基-3-(2-萘基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



196a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(2-萘基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、2-萘基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.13g, 83%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.3$ , 3 H), 1.34-1.73 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 2.61-2.82 (m, 2 H), 3.90-4.09 (m, 2 H), 7.29-8.07 (m, 15 H)



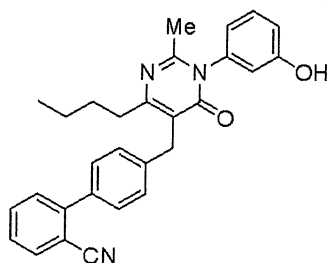
196b) 6-丁基-2-甲基-3-(2-萘基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.30g)、碳酸氫鈉(1.97g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(2-萘基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.13g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，並以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.46g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.42 mL)，並於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.89g, 70%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84-0.90 (m, 3 H), 1.25-1.60 (m, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 2.53-2.61 (m, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 7.17-8.14 (m, 15 H), 12.40 (s, 1 H)

## 實施例 197

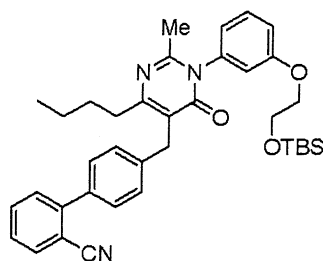
6-丁基-3-[3-(2-羥基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮



197a) 4'-{[4-丁基-1-(3-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二  
氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

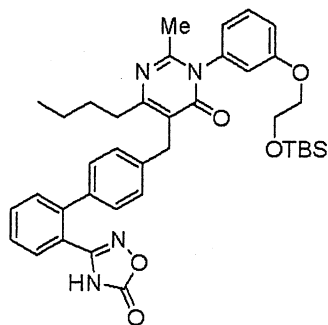
將乙酸銅(5.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(5.0g)、(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}苯基)硼酸(9.0g)、三乙胺(10.0 mL)、吡啶(5.0 mL)及分子篩 4A(10.0g)於二氯甲烷(100 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加氟化四丁基銨(1.7g)，並攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.71g, 21%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t,  $J = 7.3$ , 3 H), 1.30-1.71 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 2.50-2.74 (m, 2 H), 4.02 (q,  $J = 15.0$ , 2 H), 6.37-8.08 (m, 13 H)



197b) 4'-([4-丁基-1-[3-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(1.45g)加至 4'-{[4-丁基-1-(3-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(0.95 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 60°C 下攪拌混合物 15 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，並以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.13g, 83%)。  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.10 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 0.95 (t,  $J = 7.3$ , 3 H), 1.33-1.72 (m, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 2.61-2.71 (m, 2 H), 3.92-4.17 (m, 6 H), 6.70-7.79 (m, 12 H)

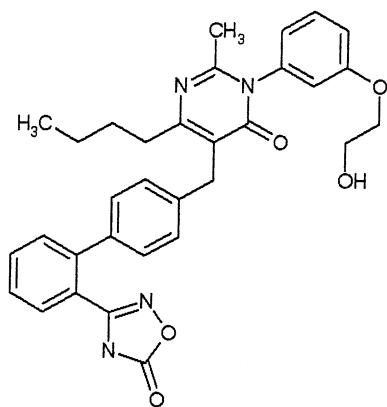


197c) 6-丁基-3-[3-(2-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]乙氧基)苯基]-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二

啞-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啞-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.03g)、碳酸氫鈉(1.55g)及二甲基亞砷 (10 mL)的混合物 30 分鐘，於其中添加 4'-({4-丁基-1-[3-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啞-5-基}甲基)聯苯-2-甲脞(1.13g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，並以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪啞(0.45g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.42 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.95g, 77%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09 (s, 6 H), 0.90 (s, 9 H), 0.96 (t,  $J = 7.2$ , 3 H), 1.36-1.74 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 2.62-2.72 (m, 2 H), 3.83-4.04 (m, 6 H), 6.64-7.78 (m, 12 H), 8.65 (s, 1 H)

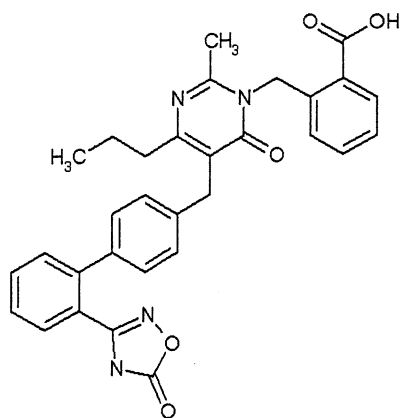


197d) 6-丁基-3-[3-(2-羥基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氟化四丁基銨(0.56g)加至 6-丁基-3-[3-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(0.95g)於四氫呋喃(7 mL)之溶液中，並於 50°C 下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取水層。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.55g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.35-1.80(m, 4 H), 2.15(s, 3 H), 2.45-2.82(m, 3 H), 3.73-4.07(m, 6 H), 6.57-7.84(m, 12 H), 9.10(s, 1 H)

實施例 198



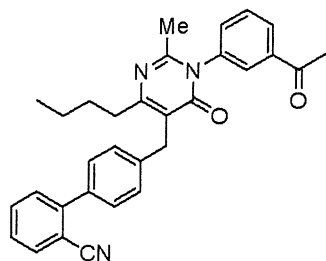
2-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}苯甲酸

在 50°C 下攪拌 2-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]甲基}苯甲酸甲酯 (0.28g)、2 N 氫氧化鈉水溶液 (5 mL) 及甲醇 (5 mL) 的混合物 3 小時。以水 (20 mL) 及 1 M 鹽酸調整反應混合物至 pH 4，過濾收集所得之結晶產物而獲得無色結晶之標題化合物 (0.22g, 80%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.88 (3H, t, J=7.3), 1.44-1.63 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.49-2.56 (2H, m), 3.89 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=7.7), 7.22 (4H, s), 7.36-7.56 (4H, m), 7.63 (2H, dd, J=7.3, 2.8), 7.99 (1H, d, J=7.5), 12.88 (2H, br)

實施例 199

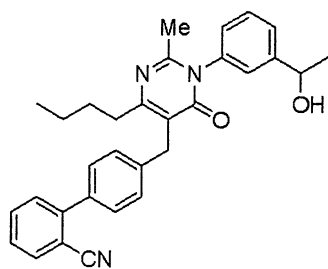
6-丁基-3-[3-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮



199a) 4'-[1-(3-乙醯基苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(5.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(5.0g)、(3-乙醯基苯基)硼酸(5.0g)、三乙胺(10.0 mL)、吡啶(5.0 mL)及分子篩4A(10.0g)於二氯甲烷(100 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物2天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(2.20g, 33%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.35-1.74(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.63(s, 3 H), 2.64-2.73(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 7.29-8.12(m, 12 H)

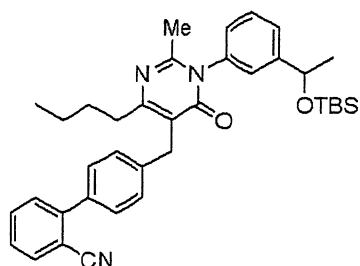


199b) 4'-({4-丁基-1-[3-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將四氫硼化鈉(亦即硼氫化鈉)(0.18g)加至 4'-[1-(3-乙醯基苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]

甲基}聯苯-2-甲腈(2.20g)於乙醇(20 mL)之溶液中，並攪拌混合物 3 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.86g, 84%)。

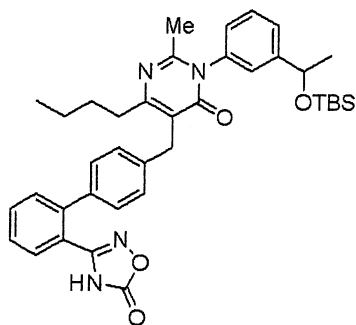
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33-1.72(m, 7 H), 2.06-2.22(m, 4 H), 2.60-2.74(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.84-5.02(m, 1 H), 7.08-7.78(m, 12 H)



199c) 4'-({4-丁基-1-[3-(1-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將第三丁基(氯)二甲基矽烷(0.88g)加至 4'-({4-丁基-1-[3-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.86g)、三乙胺(1.1 mL)及 4-二甲基胺基吡啶(0.15g)於  $N,N$ -二甲基甲醯胺(20 mL)之溶液中，並攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，並以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.98g, 86%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.02(d,  $J=7.9$ , 3 H), 0.06(d,  $J=9.4$ , 3 H), 0.89(d,  $J=5.3$ , 9 H), 0.95(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.35-1.71(m, 7 H), 2.14(d,  $J=3.2$ , 3 H), 2.60-2.72(m, 2 H), 3.89-4.06(m, 2 H), 4.80-5.00(m, 1 H), 7.01-7.83(m, 12 H)

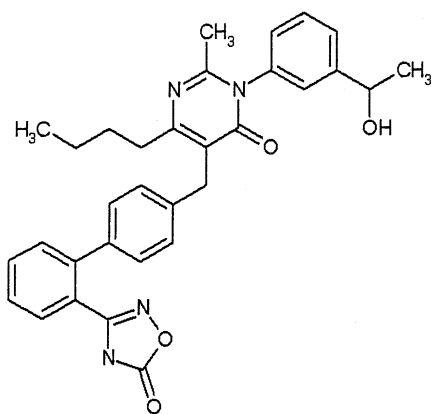


199d) 6-丁基-3-[3-(1-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

在  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.86g)、碳酸氫鈉(2.81g)及二甲基亞砷(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[3-(1-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.98g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.82g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.77 mL)，並於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物

(1.70g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -0.04(d,  $J=9.1$ , 3 H), 0.05(d,  $J=9.1$ , 3 H), 0.88(d,  $J=4.5$ , 9 H), 0.96(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.35-1.75(m, 7 H), 2.10(s, 3 H), 2.61-2.73(m, 2 H), 3.80-3.97(m, 2 H), 4.79-4.97(m, 1 H), 6.93-7.77(m, 12 H), 8.71(s, 1 H)



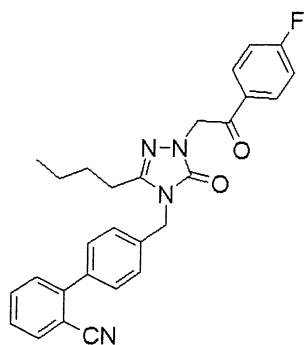
199e) 6-丁基-3-[3-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將氟化四丁基銨(1.0g)加至 6-丁基-3-[3-(1-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮(1.70g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液中，並於  $50^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.88g, 63%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.38-1.80(m, 7 H), 2.13(d,  $J=10.6$ , 3 H), 2.67-2.78(m, 2 H), 2.99-3.48(m, 1 H), 3.75-3.95(m, 2 H), 4.76-4.90(m, 1 H), 6.92-7.78(m, 12 H), 9.32(s, 1 H)

實施例 200

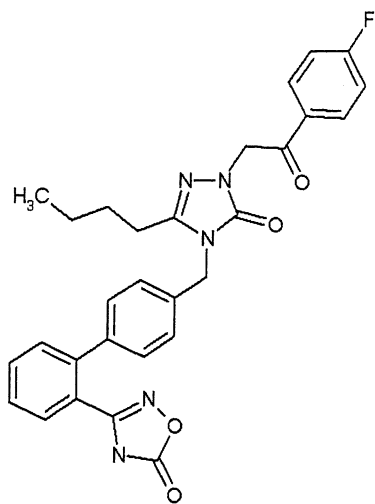
3-[4'-({3-丁基-1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



200a) 4'-({3-丁基-1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於室溫下攪拌 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.7g)、第三丁醇鉀(1.0 M 四氫呋喃溶液, 1.75 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)的混合物 10 分鐘, 添加 2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮(0.35g), 於室溫下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.6g, 88%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.28-1.41(2H, m), 1.53-1.67(2H, m), 2.40-2.50(2H, m), 4.95(2H, s), 5.24(2H, s), 7.13-7.22(2H, m), 7.39(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.43-7.52(2H, m), 7.57(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.65(1H, dd,  $J=7.6$ , 1.2), 7.74-7.80(1H, m), 7.97-8.08(2H, m)



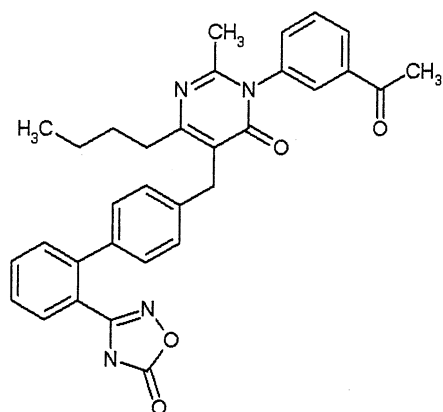
200b) 3-[4'-({3-丁基-1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.07g)、碳酸氫鈉(1.61g)及二甲基亞砷(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({3-丁基-1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.6g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.2 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合

物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.2g, 29%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.79(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.21-1.33(2H, m), 1.36-1.55(2H, m), 2.41-2.49(2H, m), 4.93(2H, s), 5.37(2H, s), 7.27-7.37(4H, m), 7.41(2H, t,  $J=8.8$ ), 7.51-7.64(2H, m), 7.64-7.77(2H, m), 8.12(2H, dd,  $J=8.6, 5.6$ ), 12.42(1H, s)

### 實施例 201



### 3-(3-乙醯基苯基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

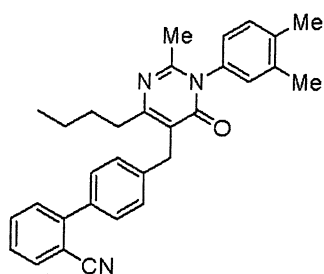
將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.36g)加至 6-丁基-3-[3-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(0.3g)於乙腈(3 mL)之溶液中，並攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並

以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.21g, 71%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.36-1.78(m, 4 H), 2.13(s, 3 H), 2.60(s, 3 H), 2.66-2.77(m, 2 H), 3.90(s, 2 H), 7.13-8.08(m, 12 H), 8.30(s, 1 H)

### 實施例 202

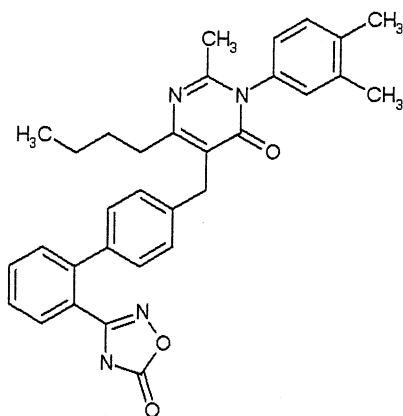
6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮



202a) 4'-{\[4-丁基-1-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、3,4-二甲基苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.27g, 98%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.34-1.68(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.30(d,  $J=2.7$ , 6 H), 2.59-2.71(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 6.82-7.83(m, 11 H)



202b) 6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-  
酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.50g)、碳酸氫鈉(2.50g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.27g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.65g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.6 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(1.01g, 71%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.29-1.76(m, 4 H), 2.07(s, 3 H), 2.22(s, 3 H), 2.28(s, 3 H), 2.55-

2.69(m, 2 H), 3.83(s, 2 H), 6.68-7.66(m, 11 H), 9.25(s, 1 H)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5- $\{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]$ 甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5- $\{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]$ 甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮  
鈉鹽

6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5- $\{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]$ 甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

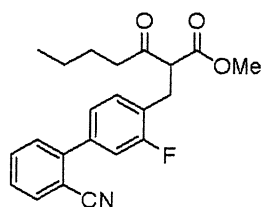
6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5- $\{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]$ 甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮 0.5  
鈣鹽

6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5- $\{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]$ 甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮  
鹽酸鹽

6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5- $\{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]$ 甲基 $\}$ 嘧啶-4(3H)-酮  
溴酸鹽

實施例 203

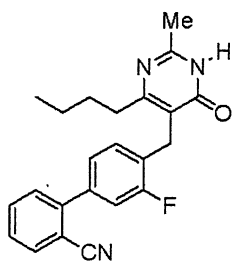
6-丁基-5- $\{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]$ 甲基 $\}$ -2-甲基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮



203a) 2-[(2'-氰基-3-氟聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯

將 60% 氫化鈉 (2.07g) 加至 3-側氧基庚酸甲酯 (10.9g) 於四氫呋喃 (100 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。於其中加入 4'-(溴甲基)-3'-氟聯苯-2-甲腈 (10.0g) 於四氫呋喃 (50 mL) 之溶液，並攪拌混合物 15 小時。將氯化銨及水加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物 (13.0g, 100%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.77 -0.96(m, 3 H), 1.15 -1.38(m, 2 H), 1.43-1.64(m, 2 H), 2.33 -2.73(m, 2 H), 3.24(d,  $J=7.3$ , 2 H), 3.71(s, 3 H), 3.93(t,  $J=7.4$  Hz, 1 H), 7.11-7.93(m, 7 H)

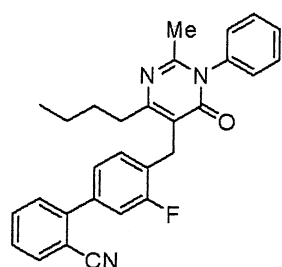


203b) 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈

先將甲醇鈉 (28% 甲醇溶液, 20.5 mL) 加至乙脘鹽酸鹽 (6.7g) 於甲醇 (50 mL) 之懸浮液中，然後加入 2-[(2'-氰基-3-

氟聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯(13.0g)，並攪拌混合物 15 小時。將水加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得淡黃色結晶之標題化合物(9.15g, 69%)。

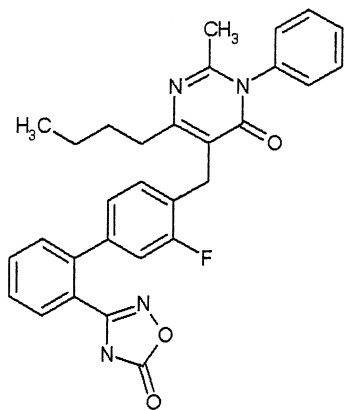
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.25-1.63(m, 4 H), 2.42(s, 3 H), 2.52-2.68(m, 2 H), 3.98(s, 2 H), 7.11-7.82(m, 7 H), 13.28(s, 1 H)



203c) 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(1.0g)、苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.28g, 100%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t, 3 H), 1.32-1.71(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.58-2.75(m, 2 H), 3.99(s, 2 H), 7.16-7.78(m, 12 H)



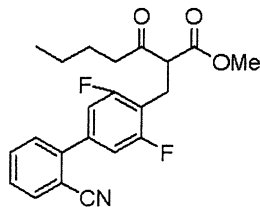
203d) 6-丁基-5-{{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.50g)、碳酸氫鈉(2.50g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(1.28g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.65g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.6 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.84g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.31-1.74(m, 4 H), 2.10(s, 3 H), 2.56-2.82(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 6.77-7.70(m, 12 H), 9.37(s, 1 H)

## 實施例 204

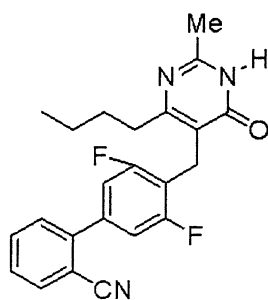
6-丁基-5-{[3,5-二氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-苯基嘓啶-4(3H)-酮



204a) 2-[(2'-氟基-3,5-二氟聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯

將 60% 氫化鈉 (1.29g) 加至 3-側氧基庚酸甲酯 (6.82g) 於四氫呋喃 (75 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。添加 4'-(溴甲基)-3',5'-二氟聯苯-2-甲腈 (6.65g) 於四氫呋喃 (25 mL) 之溶液，並攪拌混合物 15 小時。將氯化銨及水加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物 (7.93g, 100%)。

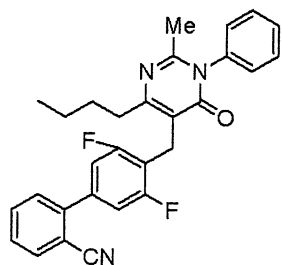
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.20-1.37(m, 2 H), 1.48-1.63(m, 2 H), 2.38-2.72(m, 2 H), 3.18-3.36(m, 2 H), 3.72(s, 3 H), 3.91(t,  $J=7.6$ , 1 H), 6.97-7.89(m, 6 H)



204b) 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3',5'-二氟聯苯-2-甲腈

將甲醇鈉(28%甲醇溶液, 12 mL)加至乙脘鹽酸鹽(3.9g)於甲醇(30 mL)之懸浮液中, 然後添加 2-[(2'-氟基-3,5-二氟聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯(7.93g), 並攪拌混合物 15 小時。將水加至反應混合物, 以乙酸乙酯萃取水層。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥, 溶劑加以蒸發。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得淡黃色結晶之標題化合物(5.11g, 63%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.27-1.60(m, 4 H), 2.38(s, 3 H), 2.59-2.71(m, 2 H), 3.95(s, 2 H), 6.96-7.81(m, 6 H), 13.23(s, 1 H)

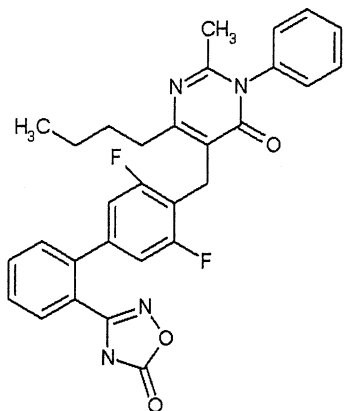


204c) 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3',5'-二氟聯苯-2-甲腈

將乙酸銅加至(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3',5'-二氟聯苯-2-甲腈(1.0g)、苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15mL)之懸浮液中, 並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物, 濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得

淡黃色黏性物質之標題化合物(1.21g, 100%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.79-1.05(m, 3 H), 1.33-1.66(m, 4 H), 2.14(s, 3 H), 2.63-2.73(m, 2 H), 4.00(s, 2 H), 6.95-7.86(m, 11 H)



204d) 6-丁基-5-{\[3,5-二氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-苯基嘓啶-4(3H)-酮

在  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.50g)、碳酸氫鈉(2.50g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-苯基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]-3',5'-二氟聯苯-2-甲腈(1.21g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.65g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.6 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化

合物(0.63g, 47%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.36-1.74 (m, 4 H), 2.13(s, 3 H), 2.68-2.82(m, 2 H), 3.91(s, 2 H), 6.66-7.66(m, 11 H), 9.99(s, 1 H)

將以上所獲得之 6-丁基-5-{\[3,5-二氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-5-{\[3,5-二氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-5-{\[3,5-二氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-5-{\[3,5-二氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

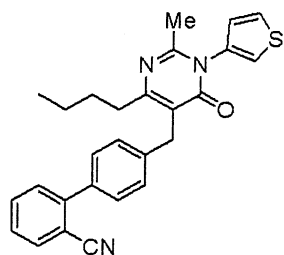
6-丁基-5-{\[3,5-二氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸

6-丁基-5-{\[3,5-二氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴

酸鹽

實施例 205

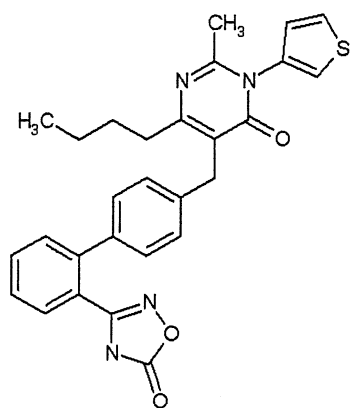
6-丁基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(3-噻吩基)嘧啶-4(3H)-酮



205a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(3-噻吩基)-1,6-二氫  
嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、3-噻吩基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.53g, 43%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-0.97(m, 3 H), 1.33-1.69(m, 4 H), 2.23(s, 3 H), 2.59-2.72(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 6.96-7.03(m, 1 H), 7.28-7.31(m, 1 H), 7.36-7.78(m, 9 H)



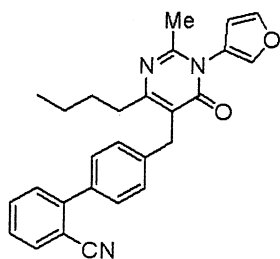
205b) 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二  
唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(3-噻吩基)嘧啶-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.67g)、碳酸氫鈉(1.02g)及二甲基亞砷(6 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(3-噁吩基)-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.53g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.18 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.33g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.34-1.77(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.62-2.73(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 6.78-7.78(m, 11 H), 8.81(s, 1 H)

#### 實施例 206

6-丁基-3-(3-呋喃基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

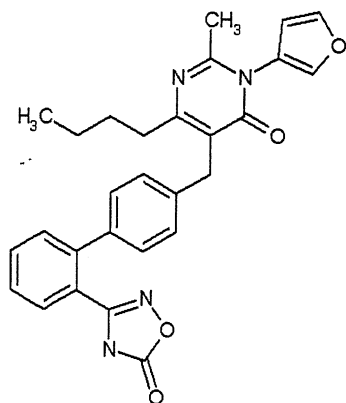


206a) 4'-{[4-丁基-1-(3-呋喃基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫

嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、3-呋喃基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.13g, 11%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.28-1.76(m, 4 H), 2.32(s, 3 H), 2.49-2.77(m, 2 H), 3.95(s, 2 H), 6.46(s, 1 H), 7.31-7.82(m, 10 H)



206b) 6-丁基-3-(3-呋喃基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

在  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.31g)、碳酸氫鈉(0.50g)及二甲基亞砜(3 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-呋喃基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.13g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯

萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.073g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.067 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.067g, 46%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.34-1.80(m, 4 H), 2.29(s, 3 H), 2.64-2.74(m, 2 H), 3.89(s, 2 H), 6.41(d,  $J=1.1$ , 1 H), 7.13-7.86(m, 10 H), 8.18(s, 1 H)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(3-呋喃基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(3-呋喃基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-3-(3-呋喃基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-3-(3-呋喃基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-3-(3-呋喃基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸

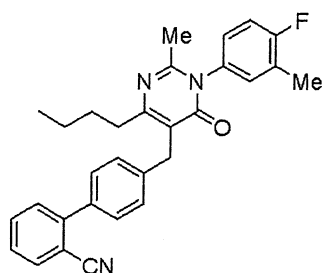
鹽

6-丁基-3-(3-呋喃基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 氫溴

酸鹽

實施例 207

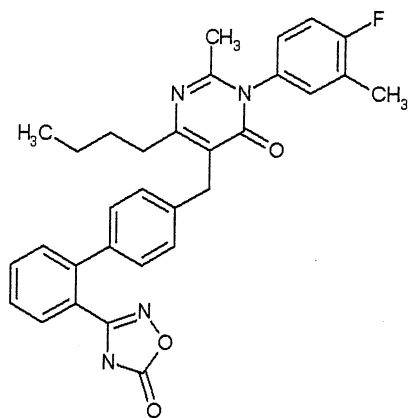
6-丁基-3-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



207a) 4'-{[4-丁基-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-氟-3-甲基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.11g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.33-1.73(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.32(d,  $J=1.9$ , 3 H), 2.55-2.78(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 6.97-7.79(m, 11 H)



207b) 6-丁基-3-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.5g)、碳酸氫鈉(2.3g)及二甲基亞砜(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.11g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.58g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.53 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.85g, 68%)。

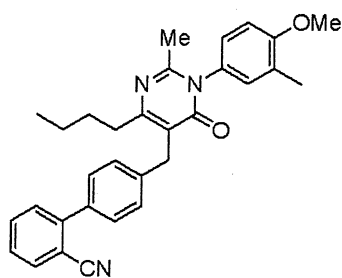
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.34-1.76(m, 4 H), 2.12(s, 3 H), 2.26(s, 3 H), 2.59-2.76(m, 2 H),

3.86(s, 2 H), 6.83-7.80(m, 11 H),

8.65(s, 1 H)

實施例 208

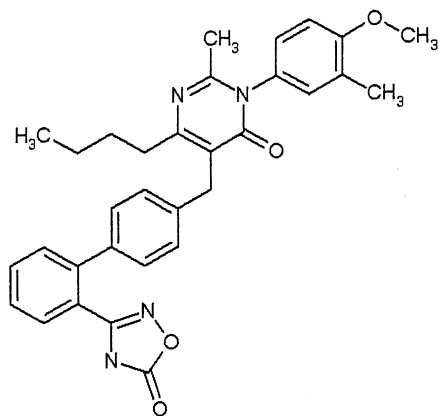
6-丁基-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-  
酮



208a) 4'-{[4-丁基-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-6-側  
氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-甲氧基-3-甲基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.31g, 98%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-0.97(m, 3 H), 1.32-1.74 (m, 4 H), 2.18(s, 3 H), 2.24(s, 3 H), 2.59-2.72(m, 2 H), 3.86(s, 3 H), 3.96(s, 2 H), 6.85-7.80(m, 11 H)



208b) 6-丁基-3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

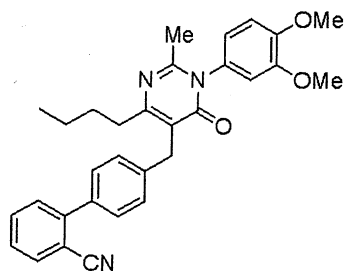
在 40°C 下攪拌氯化羥銨(1.5g)、碳酸氫鈉(2.3g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.31g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.67g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.61 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.96g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.31-1.79 (m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.56-2.74(m, 2H), 3.85(s,

3 H), 3.86(br s., 2 H), 6.79-7.78(m, 11 H), 8.66(s, 1 H)

實施例 209

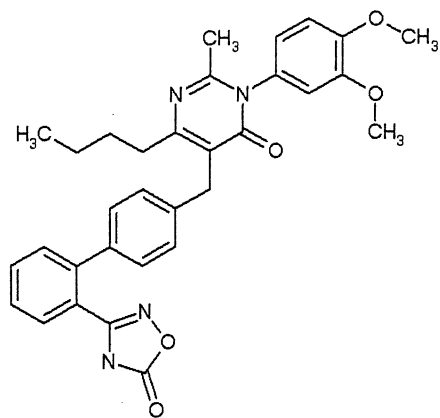
6-丁基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮



209a) 4'-{{[4-丁基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(3,4-二甲氧基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.28g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.34-1.70(m, 4 H), 2.20(s, 3 H), 2.59-2.73(m, 2 H), 3.88(s, 3 H), 3.92(s, 3 H), 3.97(s, 2 H), 6.69-7.78(m, 11 H)



209b) 6-丁基-3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

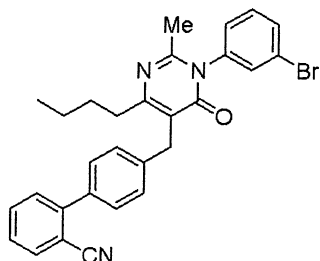
在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.5g)、碳酸氫鈉(2.3g)及二甲基亞碲(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.28g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.63g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.58 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.84g, 59%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.37-1.75(m, 4 H), 2.14(s, 3 H), 2.60-2.73(m, 2 H), 3.78(s, 3 H),

3.87(s, 2 H), 3.90(s, 3 H), 6.50-7.76(m, 11 H), 8.80(s, 1 H)

實施例 210

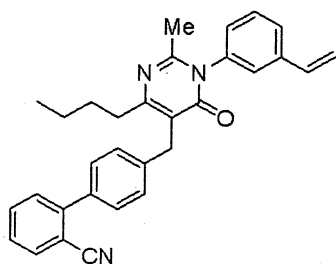
6-丁基-3-(3-乙基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



( 210a) 4'-{[1-(3-溴苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、3-溴苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.00g, 70%)。

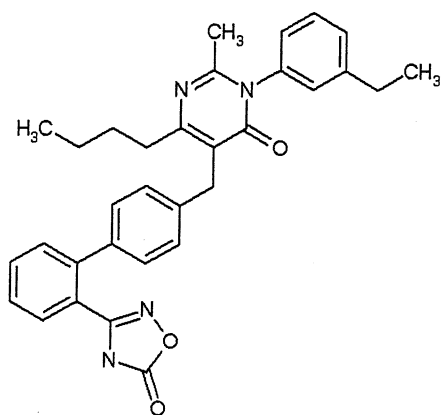
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.31-1.71(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.59-2.74(m, 2H), 3.96(s, 2H), 7.08-7.87(m, 12 H)



210b) 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(3-乙基苯基)-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

在氫氣氛圍及 90°C 下攪拌 4'-{[1-(3-溴苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (1.0g)、乙烯三丁基錫(vinyl tributyltin)(0.86 mL)、二氯雙(三苯基膦)鈣及氯化鋰(0.25g)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之懸浮液 3 小時。使該混合物冷卻至室溫，添加 20% 氟化鉀水溶液，攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以水洗滌濾液，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.45g, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.34-1.72(m, 4 H), 2.18(s, 3 H), 2.58-2.76(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 5.33(d,  $J=11.0$ , 1 H), 5.78(d,  $J=17.4$ , 1 H), 6.72(dd,  $J=17.4$ , 11.0, 1 H), 7.06-7.17(m, 1 H), 7.34-7.84(m, 11 H)



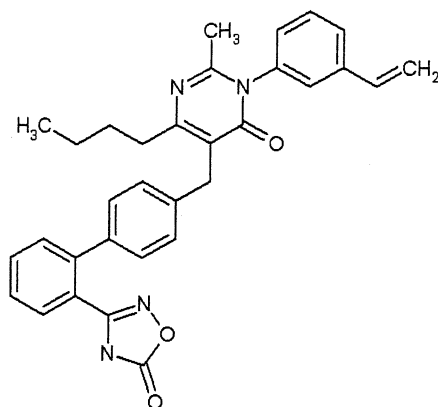
210c) 6-丁基-3-(3-乙基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-

酮

將 10%鈮-碳(50%濕氣, 0.015g)加至 4'-{[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(3-乙烯基苯基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.25g)於乙醇(4 mL)之溶液中,並於氫氣下攪拌混合物 8 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物,並於減壓下蒸發溶劑。將殘留物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(0.57g)、碳酸氫鈉(0.92g)及二甲基亞砷(5 mL)之混合物中,於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫,添加乙酸乙酯及水,以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥,溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL),添加 N,N'-羰基二咪唑(0.10g),然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.096 mL),於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋,以 1M 鹽酸洗滌,然後再以飽和鹽水洗滌,並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑,殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.14g, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.22(t,  $J=7.6$ , 3 H), 1.37-1.76(m, 4 H), 2.11(s, 3 H), 2.58-2.75(m, 4 H), 3.88(s, 2 H), 6.87-7.79(m, 12 H), 8.58(s, 1 H)

實施例 211



6-丁基-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(3-乙烯基苯基)嘧啶-4(3H)-酮

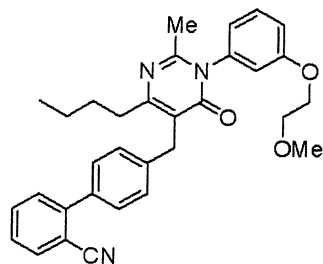
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.44g)、碳酸氫鈉(0.71g)及二甲基亞砜(4 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{\[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-(3-乙烯基苯基)-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.19g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.06g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.056 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.088g, 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.33-1.76(m, 4 H), 2.11(s, 3 H), 2.58-2.77(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 5.32(d,  $J=11.0$ , 1 H), 5.76(d,  $J=17.4$ , 1 H), 6.67(dd,

J=17.4, 11.0, 1 H), 6.95-7.76(m, 12 H), 8.87(s, 1 H)

實施例 212

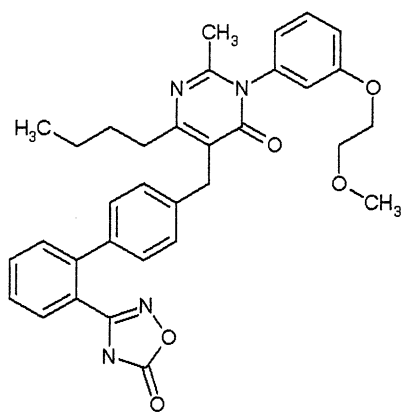
6-丁基-3-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮



212a) 4'-({4-丁基-1-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(0.99g)加至 4'-{{[4-丁基-1-(3-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.69g)及 1-溴-2-甲氧基乙烷(0.43 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)之溶液中，並於 70°C 下攪拌混合物 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.69g, 90%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t, J=7.2, 3 H), 1.33-1.70(m, 4 H), 2.18(s, 3 H), 2.61-2.71(m, 2 H), 3.44(s, 3 H), 3.75(t, J=4.5, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.03-4.23(m, 2 H), 6.74-7.79(m, 12 H)



212b) 6-丁基-3-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

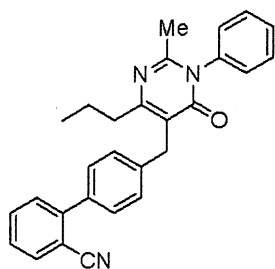
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.95g)、碳酸氫鈉(1.40g)及二甲基亞砷(7 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.69g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.33g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.34g, 44%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.34-1.78(m, 4 H), 2.15(s, 3 H), 2.62-2.77(m, 2 H), 3.43(s,

3 H), 3.73(t, J=4.7, 2 H), 3.88(s, 2 H), 4.00-4.18(m, 2 H),  
6.65-7.83(m, 12 H), 8.51(s, 1 H)

實施例 213

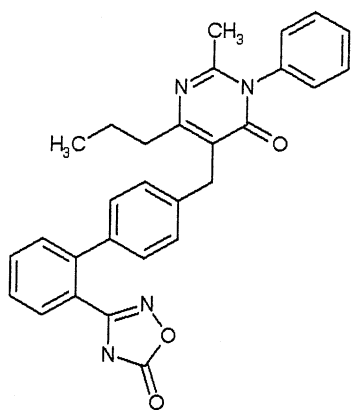
2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



213a) 4'-[(2-甲基-6-側氧基-1-苯基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.02g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、苯基硼酸(1.00g)、三乙胺(1.95 mL)、吡啶(1.13 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.83g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98-1.04(m, 3 H), 1.58-1.80(m, 2 H), 2.16(s, 3 H), 2.56-2.73(m, 2 H), 3.98(s, 2 H), 7.16-7.79(m, 13 H)



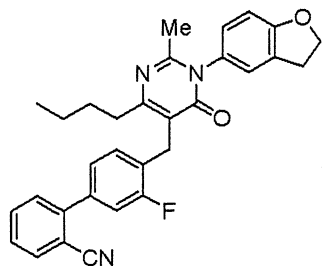
213b) 2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銨(1.40g)、碳酸氫鈉(2.00g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(2-甲基-6-側氧基-1-苯基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.83g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.44 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.57g, 41%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.55-1.87(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.51-2.73(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 6.87-7.82(m, 13 H), 8.97(s, 1 H)

## 實施例 214

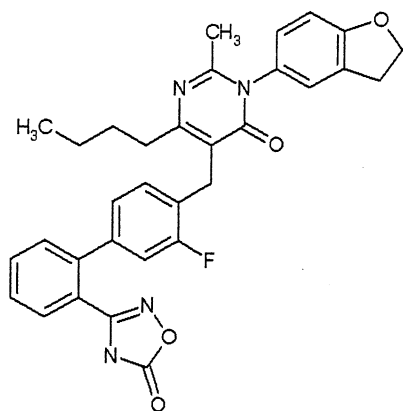
6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基嘓啉-4(3H)-酮



214a) 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啉-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啉-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(1.0g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.40g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.31-1.72(m, 4 H), 2.20(s, 3 H), 2.48-2.81(m, 2 H), 3.08-3.47(m, 2 H), 3.98(s, 2 H), 4.64(t,  $J=9.1$ , 2 H), 6.68-7.96(m, 10 H)



214b) 6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基咪啉-4(3H)-酮

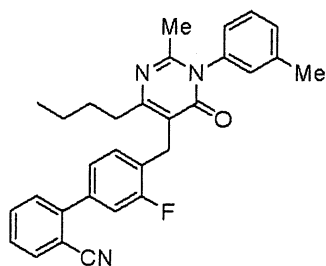
在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.85g)、碳酸氫鈉(2.68g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(1.40g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.56g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.52 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.89g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.22-1.60(m, 4 H), 2.09(s, 3 H), 2.44-2.55(m, 2 H), 3.22(t,  $J=8.7$ ,

2 H), 3.84(s, 2 H), 4.60(t, J=8.5, 2 H), 6.81-7.76(m, 10 H),  
12.46(s, 1 H)

實施例 215

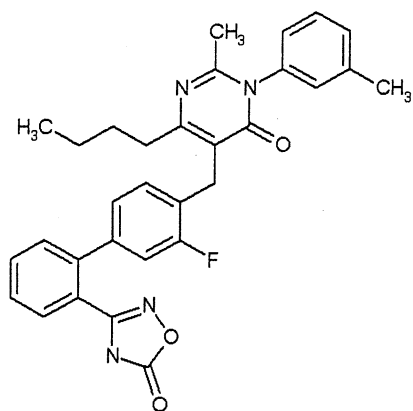
6-丁基-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-(3-甲基苯基)嘧啶-4(3H)-酮



215a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(1.0g)、(3-甲基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.35g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t, J=7.4, 3 H), 1.30-1.73 (m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.40(s, 3 H), 2.53-2.77(m, 2 H), 3.98(s, 2 H), 6.54-8.02(m, 11 H)



215b) 6-丁基-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-(3-甲基苯基)嘓啶-4(3H)-  
 酮

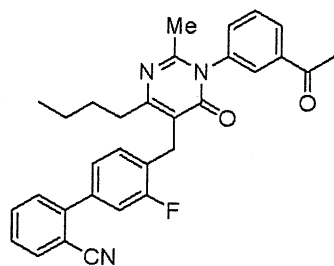
在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.85g)、碳酸氫鈉(2.68g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(3-甲基苯基)-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(1.35g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.56g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.52 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.94g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83-0.88(m, 3 H), 1.22-1.60(m, 4 H), 2.07(s, 3 H), 2.36(s, 3 H), 2.48-2.58(m, 2 H),

3.86(s, 2 H), 6.95-7.75(m, 11 H), 12.46(s, 1 H)

實施例 216

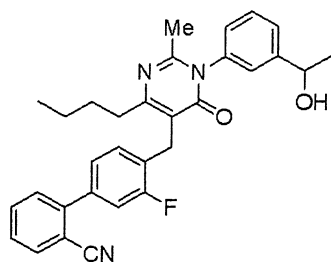
6-丁基-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[3-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基嘧啶-4(3H)-酮



216a) 4'-{[1-(3-乙醯基苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(2.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(2.0g)、(3-乙醯基苯基)硼酸(2.0g)、三乙胺(4.0 mL)、吡啶(2.0 mL)及分子篩 4A(4.0g)於二氯甲烷(40 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.99g, 76%)。

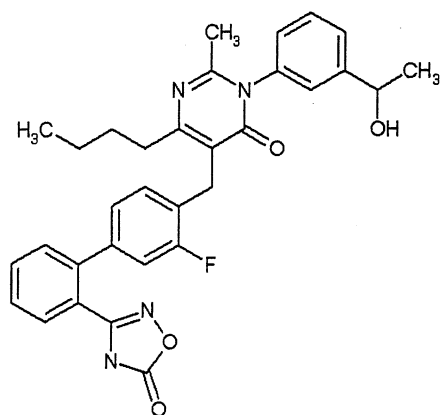
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.32-1.72(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.63(s, 3 H), 2.65-2.73(m, 2 H), 3.99(s, 2 H), 7.12-8.13(m, 11 H)



216b) 4'-({4-丁基-1-[3-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)-3'-氟聯苯-2-甲腈

將四氫硼化鈉(0.11g)加至 4'-{[1-(3-乙醯基苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(1.17g)於乙醇(10 mL)之溶液中，並攪拌混合物 3 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.97g, 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-0.97(m, 3 H), 1.34-1.70(m, 7 H), 2.09-2.27(m, 4 H), 2.58-2.71(m, 2 H), 3.98(s, 2 H), 4.86-5.01(m, 1 H), 7.05-7.81(m, 11 H)



216c) 6-丁基-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[3-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基嘧啶

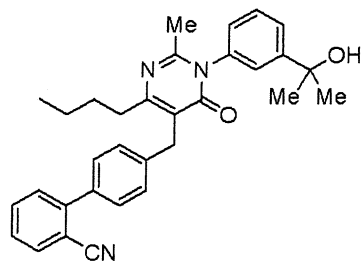
啖-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.36g)、碳酸氫鈉(1.97g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[3-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫啖-5-基}甲基)-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.97g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.35g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.32 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.89g, 60%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.31-1.80(m, 8 H), 2.13(d,  $J=10.0$ , 3 H), 2.42-2.92(m, 2 H), 3.85(s, 2 H), 4.72-4.91(m, 1 H), 6.75-7.73(m, 12 H)

## 實施例 217

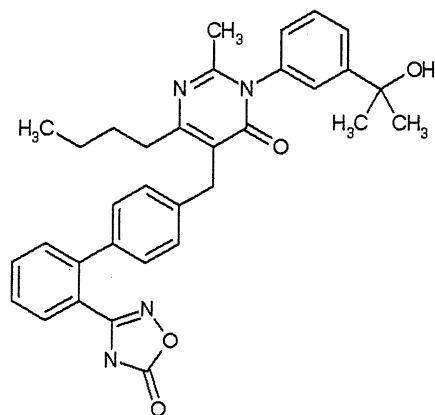
6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}啖-4(3H)-酮



217a) 4'-([4-丁基-1-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲脞

在  $-78^{\circ}\text{C}$  下於氫氣氛圍中將溴化甲基鎂 (1.0 M 四氫呋喃溶液, 2.5 mL) 加至 4'-{[1-(3-乙醯基苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞 (1.0g) 於四氫呋喃 (10 mL) 之溶液中, 並在使回溫至室溫之同時攪拌混合物 12 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥, 溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物 (0.54g, 52%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.4$ , 3H), 1.33-1.75(m, 10H), 2.07-2.21(m, 4H), 2.56-2.77(m, 2H), 3.88-4.06(m, 2H), 7.05-7.78(m, 12H)



217b) 6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基

-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.6g)、碳酸氫鈉(0.92g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({4-丁基-1-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.54g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.18 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.33g, 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.36-1.82(m, 10 H), 2.13(s, 3 H), 2.58-2.84(m, 2 H), 3.29(s, 1 H), 3.74-3.96(m, 2 H), 6.87-7.77(m, 12 H), 9.48(s, 1 H)

將以上所獲得之 6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 鉀鹽

6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

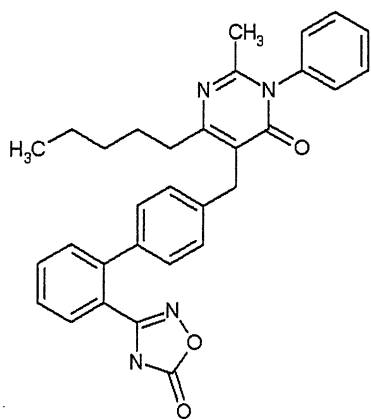
6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶

-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

## 實施例 218



2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-戊基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮

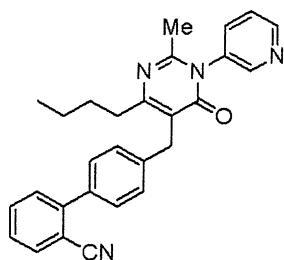
將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-戊基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、苯基硼酸

(1.00g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(2.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。將殘留物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(1.87g)、碳酸氫鈉(2.71g)及二甲基亞砷(14 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.57g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.52 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.67g，49%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88-0.95(m, 3 H), 1.31-1.84(m, 6 H), 2.11(s, 3 H), 2.56-2.76(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 7.04-7.83(m, 13 H), 8.77(s, 1 H)

實施例 219

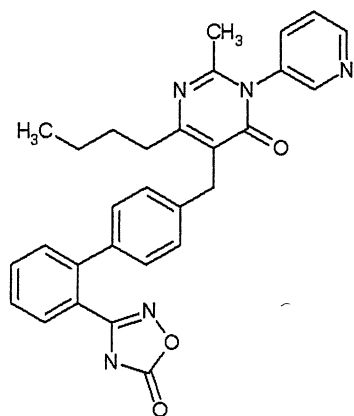
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-吡啶-3-基嘧啶-4(3H)-酮



219a) 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-吡啶-3-基-1,6-二氫  
嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、吡啶-3-基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.45g, 37%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.34-1.73(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.51-2.80(m, 2 H), 3.88-4.03(m, 2 H), 7.33-7.80(m, 10 H), 8.54(d,  $J=2.3$ , 1 H), 8.73(dd,  $J=4.9, 1.5$ , 1 H)



219b) 6-丁基-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二

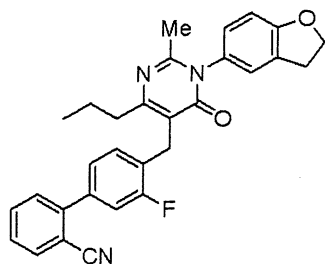
唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-吡啶-3-基嘧啶-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.70g)、碳酸氫鈉(1.0g)及二甲基亞砜(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1-吡啶-3-基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.45g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.22g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.17g, 34%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.31-1.81(m, 4 H), 2.13(s, 3 H), 2.58-2.80(m, 2 H), 3.89(s, 2 H), 7.08-7.86(m, 11 H), 8.32-8.46(m, 1 H), 8.54-8.72(m, 1 H)

## 實施例 220

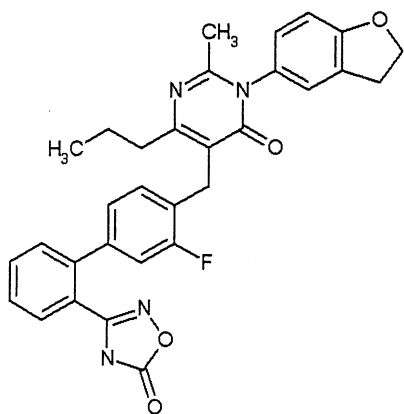
3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



220a) 4'-{[1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(5.0g)加至 3'-氟-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(5.0g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(5.0g)、三乙胺(10.0 mL)、吡啶(5.0 mL)及分子篩 4A(10.0g)於二氯甲烷(100 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(5.41g，82%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.55-1.80(m, 2 H), 2.20(s, 3 H), 2.56-2.72(m, 2 H), 3.14-3.35(m, 2 H), 3.98(s, 2 H), 4.64(t,  $J=9.1$ , 2 H), 6.74-7.85(m, 10 H)



220b) 3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧

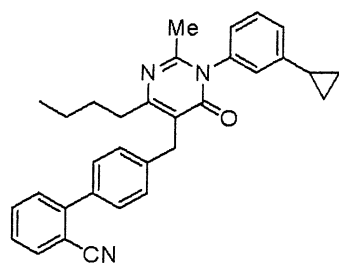
基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(7.80g)、碳酸氫鈉(11.4g)及二甲基亞砷(55 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(5.41g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取水層。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(55 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(2.74g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(2.57 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(2.94g, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.45-1.66(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.39-2.50(m, 2 H), 3.22(t, J=8.7, 2 H), 3.85(s, 2 H), 4.60(t, J=8.9, 2 H), 6.81-7.75(m, 10 H), 12.45(s, 1 H)

實施例 221

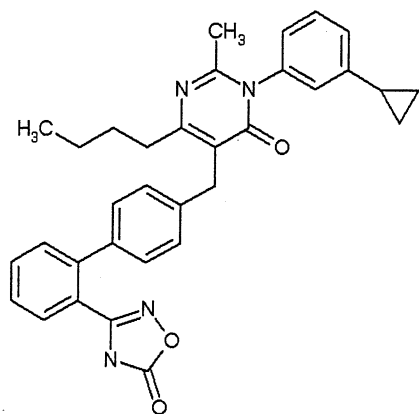
6-丁基-3-(3-環丙基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



221a) 4'-{[4-丁基-1-(3-環丙基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞

於氫氣氛圍及 100°C 下攪拌 4'-{[1-(3-溴苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞 (1.0g)、環丙基硼酸(0.34g)、乙酸鈣(0.04g)、三環己基膦(0.11g)及磷酸鉀(1.45g)於甲苯-水(95:5, 10 mL)之懸浮液 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，以飽和鹽水洗滌濾液，以無水硫酸鎂乾燥，並蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.95g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.61-0.83(m, 2 H), 0.96-1.06(m, 2 H), 1.26(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.35-1.50(m, 2 H), 1.56-1.69(m, 2 H), 1.86-1.99(m, 1 H), 2.16(s, 3 H), 2.59-2.73(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 6.83-7.83(m, 12 H)



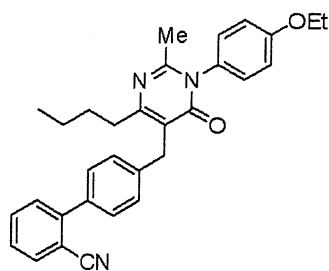
221b) 6-丁基-3-(3-環丙基苯基)-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.10g)、碳酸氫鈉(1.64g)及二甲基亞砜(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-環丙基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.95g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.45g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.44 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.49g, 47%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.45-1.04(m, 7 H), 1.31-1.77(m, 4 H), 1.79-1.98(m, 1 H), 2.12(s, 3 H), 2.55-2.77(m, 2 H), 3.88(s, 2 H), 6.76-7.81(m, 12 H), 8.72(s, 1 H)

實施例 222

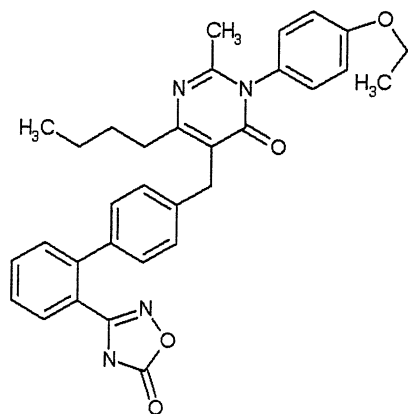
6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮



222a) 4'-{[4-丁基-1-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-乙氧基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.25g, 93%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.35-1.49(m, 5 H), 1.55-1.71(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.62-2.70(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 4.07(q,  $J=7.0$ , 2 H), 6.96-7.16(m, 4 H), 7.36-7.79(m, 8 H)



222b) 6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基

-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

在 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.82g)、碳酸氫鈉(2.64g)及二甲基亞砷(13 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.25g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(13 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.54g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.51 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(1.03g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.36-1.73(m, 7 H), 2.10(s, 3 H), 2.60-2.71(m, 2 H), 3.84(s, 2 H), 4.04(q,  $J=7.0$ , 2 H), 6.84-7.73(m, 12 H), 9.10(s, 1 H)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉

鹽

6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀

鹽

6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5

鈣鹽

6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽

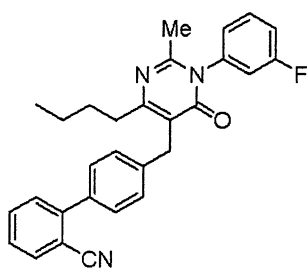
酸鹽

6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 氫

溴酸鹽

實施例 223

6-丁基-3-(3-氟苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫  
-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

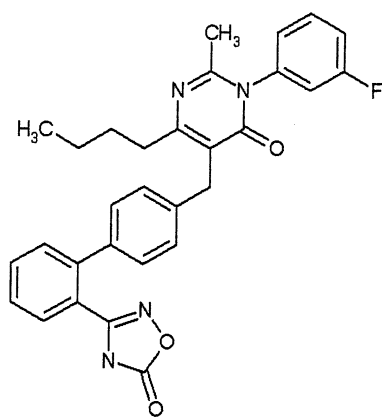


223a) 4'-{[4-丁基-1-(3-氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫  
嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-  
二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(3-氟苯基)硼酸

(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.16g, 92%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.32-1.72(m, 4 H), 2.18(s, 3 H), 2.60-2.74(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 6.96-7.24(m, 3 H), 7.36-7.80(m, 9 H)



223b) 6-丁基-3-(3-氟苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

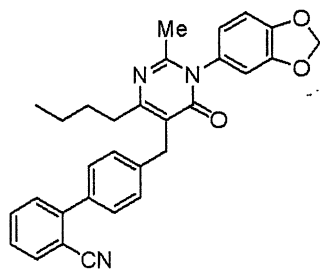
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.79g)、碳酸氫鈉(2.60g)及二甲基亞砷(13 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.16g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(13 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.54g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]

十一碳-7-烯(0.51 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.87g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.36-1.74(m, 4 H), 2.11(s, 3 H), 2.64-2.73(m, 2 H), 3.79-3.91(m, 2 H), 6.82-7.70(m, 12 H), 8.92(s, 1 H)

#### 實施例 224

3-(1,3-苯并二噁茂-5-基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

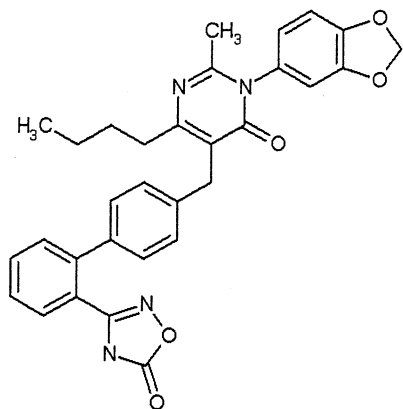


224a) 4'-{[1-(1,3-苯并二噁茂 (benzodioxol)-5-基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、1,3-苯并二噁茂-5-基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純

化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.99g, 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.30-1.74(m, 4 H), 2.21(s, 3 H), 2.53-2.76(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 5.87-6.19(m, 2 H), 6.55-7.02(m, 3 H), 7.34-7.80(m, 8 H)



224b) 3-(1,3-苯并二噁茂-5-基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.45g)、碳酸氫鈉(2.10g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(1,3-苯并二噁茂-5-基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.99g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.49g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.46 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發

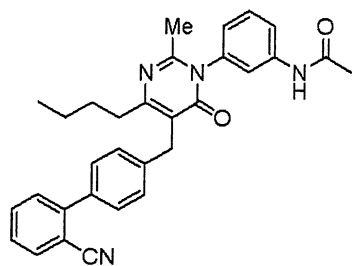
溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.86g, 77%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92-1.01(m, 3 H), 1.36-1.76(m, 4 H), 2.18(s, 3 H), 2.58-2.78(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 6.03(dd,  $J=10.4, 1.3$ , 2 H), 6.47-7.87(m, 11 H), 8.57(s, 1 H)

實施例 225

N-{3-[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-1(6H)-基]苯基}

乙醯胺

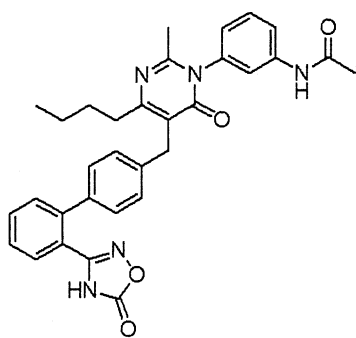


225a) N-{3-[4-丁基-5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]苯基}乙醯胺

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、[3-(乙醯基胺基)苯基]硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.38g, 28%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.72-1.08(m, 3 H), 1.34-1.71(m, 4 H), 1.84(s, 3 H), 2.19(s, 3 H), 2.58-2.75(m, 2 H),

3.91-4.09(m, 2 H), 6.71-7.81(m, 12 H), 8.66(s, 1 H)



225b) N-{3-[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-1(6H)-基]苯基}乙醯胺

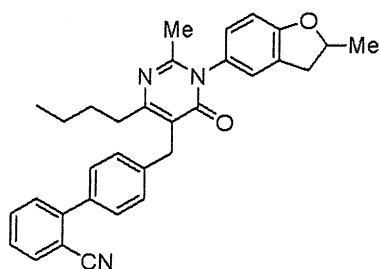
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.54g)、碳酸氫鈉(0.78g)及二甲基亞砷(4 mL)的混合物 30 分鐘，添加 N-{3-[4-丁基-5-[(2'-氨基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]苯基}乙醯胺(0.38g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(4 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.20g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.18 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.26g, 62%)。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.80-0.89(m, 3 H), 1.22-1.58(m, 4 H), 2.06(s, 3 H), 2.07(s, 3 H), 2.50-2.58(m, 2 H),

3.87(s, 2 H), 6.96-7.74(m, 12 H), 10.16(s, 1 H), 12.40(s, 1 H)

實施例 226

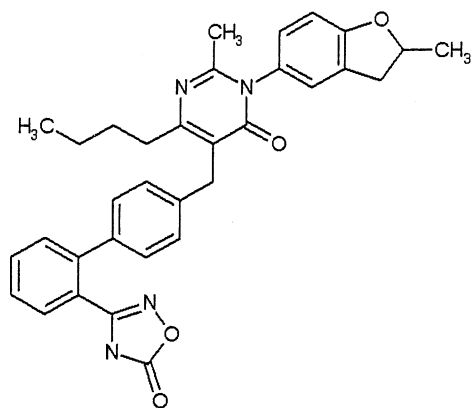
6-丁基-2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



226a) 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(1.0g)於二氯甲烷(15mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.42g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.31-1.82(m, 7 H), 2.20(d,  $J=4.9$ , 3 H), 2.59-2.70(m, 2 H), 2.78-2.95(m, 1 H), 3.26-3.44(m, 1 H), 3.96(s, 2 H), 4.88-5.09(m, 1 H), 6.75-7.79(m, 11 H)



226b) 6-丁基-2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

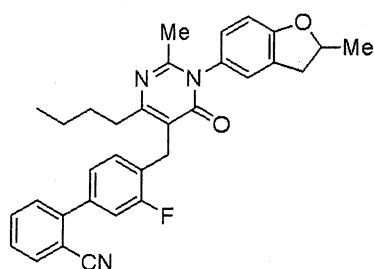
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.95g)、碳酸氫鈉(2.82g)及二甲基亞砷(14 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.42g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(14 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.68g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.63 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(1.11g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.74-0.94(m, 3 H), 1.21-1.57(m, 7 H), 2.08(d,  $J=3.4$ , 3 H), 2.48-2.56(m, 2 H),

2.74-2.93(m, 1H), 3.31-3.44(m, 1H), 3.85(s, 2H), 4.89-5.10  
(m, 1 H), 6.73-7.79(m, 11 H), 12.40(s, 1 H)

實施例 227

6-丁基-5--[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)嘧啶-4(3H)-酮

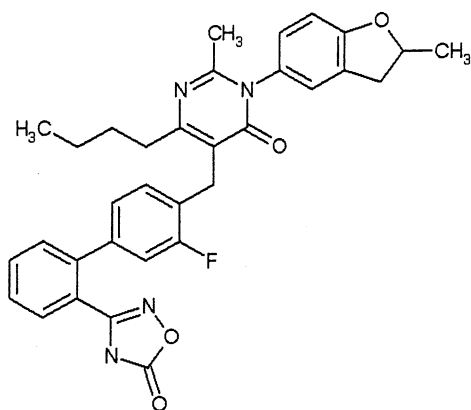


227a) 4'--[4-丁基-2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.5g)、(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(2.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.63g, 93%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.31-1.74(m, 7 H), 2.20(d,  $J=4.5$ , 3 H), 2.56-2.72(m, 2 H), 2.74-3.01(m, 1 H), 3.14-3.58(m, 1 H), 3.97(s, 2 H), 4.50-

5.42(m, 1 H), 6.55-7.89(m, 10 H)



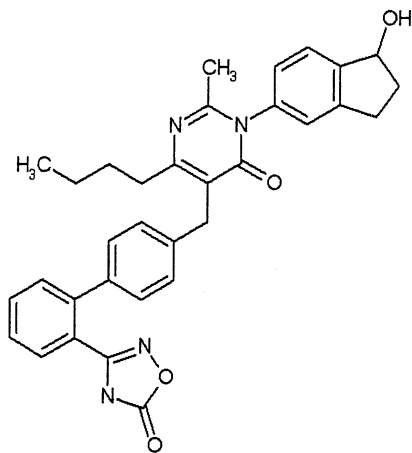
227b) 6-丁基-5-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.86g)、碳酸氫鈉(1.25g)及二甲基亞砷(6 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{\[4-丁基-2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-3'-氟聯苯-2-甲腈(0.63g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(14 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.30g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.28 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.42g, 59%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.85(t,  $J=7.4$ , 3 H),

1.22-1.58(m, 7 H), 2.09(d, J=3.4, 3 H), 2.44-2.54(m, 2 H),  
2.73-2.89(m, 1 H), 3.28-3.42(m, 1 H), 3.84(s, 2 H),  
4.76-5.14(m, 1 H), 6.67-7.87(m, 10 H), 12.47(s, 1 H)

實施例 228



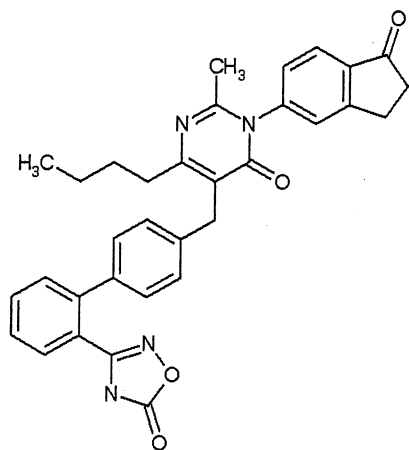
6-丁基-3-(1-羥基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

將乙酸銅(3.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(3.0g)、(1-側氧基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)硼酸(2.87g)、三乙胺(6.0 mL)、吡啶(3.0 mL)及分子篩 4A(6.0g)於四氫呋喃(50mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物。濃縮濾液，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將四氫硼化鈉(0.083g)加至該初步純化之產物於乙醇(8 mL)之溶液中，並攪拌混合物 3 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。將殘留物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(0.83g)、碳酸氫鈉

(1.2g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.21g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.12g, 18%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t, J=7.2, 3 H), 1.21-1.59(m, 4 H), 1.73-1.93(m, 1 H), 2.06(d, J=6.1, 3 H), 2.29-3.06(m, 5 H), 3.86(s, 2 H), 5.10(q, J=6.1, 1 H), 5.38(dd, J=5.9, 4.0, 1 H), 7.08-7.78(m, 11 H), 12.39(s, 1 H)

#### 實施例 229



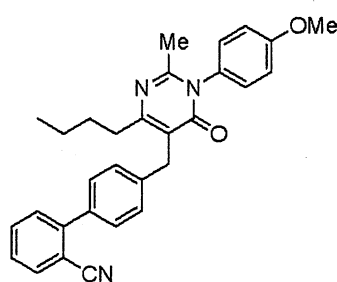
6-丁基-2-甲基-3-(1-側氧基-2,3-二氮-1H-茛-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (0.085g) 加至 6-丁基-3-(1-羥基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 (0.055g) 於乙腈 (2 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (0.027g, 49%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.35-1.78 (m, 4 H), 2.15(s, 3 H), 2.63-2.83(m, 4 H), 3.12-3.24(m, 2 H), 3.91(s, 2 H), 7.10-7.93(m, 11 H)

#### 實施例 230

6-丁基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

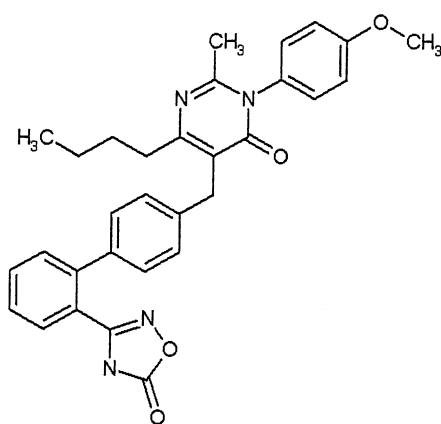


230a) 4'-{[4-丁基-1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅 (3.0g) 加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (3.0g)、(4-甲氧基苯基)硼酸 (3.0g)、三乙胺 (6.0 mL)、吡啶 (3.0 mL) 及分子篩

4A(6.0g)於二氯甲烷(50 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(3.03g, 78%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.31-1.85(m, 4 H), 2.18(s, 3 H), 2.51-2.83(m, 2 H), 3.85(s, 3 H), 3.96(s, 2 H), 6.83-7.82(m, 12 H)



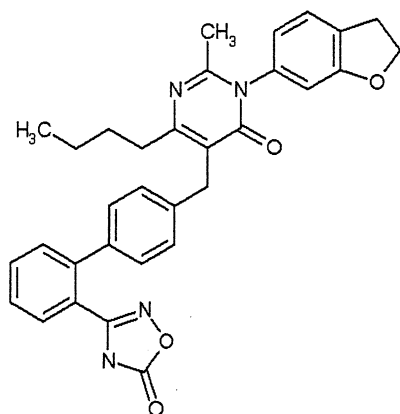
230b) 6-丁基-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}咪啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.50g)、碳酸氫鈉(2.18g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{{[4-丁基-1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.46g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]

十一碳-7-烯(0.42 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.88g, 78%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.28-1.77(m, 4 H), 2.10(s, 3 H), 2.40-2.77(m, 2 H), 3.83(s, 2 H), 3.86(s, 3 H), 6.85-7.83(m, 12 H), 8.48(s, 1 H)

### 實施例 231



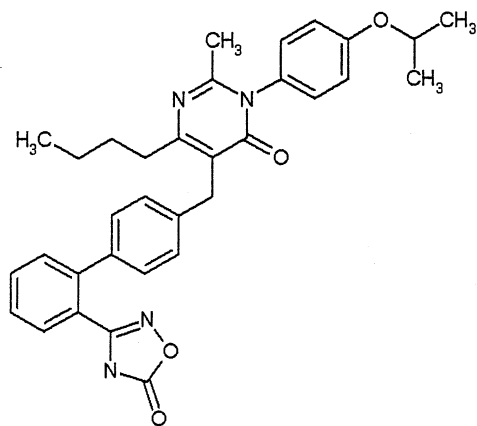
6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-6-基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(2.0g)於二氯甲烷(15mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行

初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(1.95g)、碳酸氫鈉(2.82g)及二甲基亞砜(14 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.59g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.54 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(1.24g, 83%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t, J=7.4, 3 H), 1.20-1.53(m, 4 H); 2.09(s, 3 H), 2.46-2.57(m, 2 H); 3.24(t, J=8.8, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.61(t, J=8.8, 2 H), 6.70-7.74(m, 11 H), 12.41(s, 1 H)

### 實施例 232



6-丁基-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-

二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

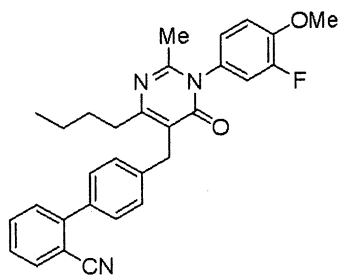
將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(2.0g)於四氫呋喃(15mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(1.95g)、碳酸氫鈉(2.82g)及二甲基亞砷(14 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.59g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.54 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(1.16g, 75%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.15-1.67(m, 10 H), 2.06(s, 3 H), 2.50-2.56(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.58-4.78(m, 1 H), 6.94-7.75(m, 12 H), 12.41(s, 1 H)

實施例 233

6-丁基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基

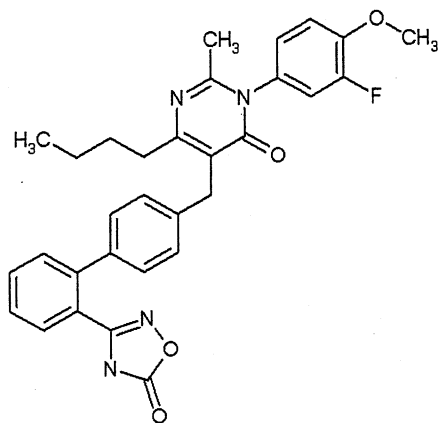
-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啖-4(3H)-  
 酮



233a) 4'-{[4-丁基-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啖-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(3.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啖-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(3.0g)、(3-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(3.0g)、三乙胺(6.0 mL)、吡啖(3.0 mL)及分子篩4A(6.0g)於二氯甲烷(50mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(2.62g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.72-1.04(m, 3 H), 1.28-1.78(m, 4 H), 2.19(s, 3 H), 2.48-2.76(m, 2 H), 3.94(s, 3 H), 3.96(s, 2 H), 6.91-7.82(m, 11 H)



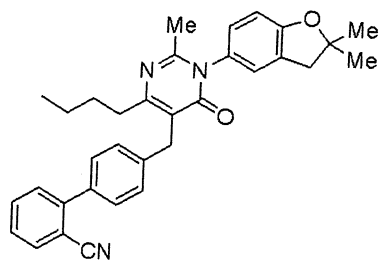
233b) 6-丁基-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.46g)、碳酸氫鈉(2.10g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.44g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.40 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.78g, 69%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.19-1.64(m, 4 H), 2.08(s, 3 H), 2.41-2.58(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 3.90(s, 3 H), 7.14-7.75(m, 11 H), 12.41(s, 1 H)

實施例 234

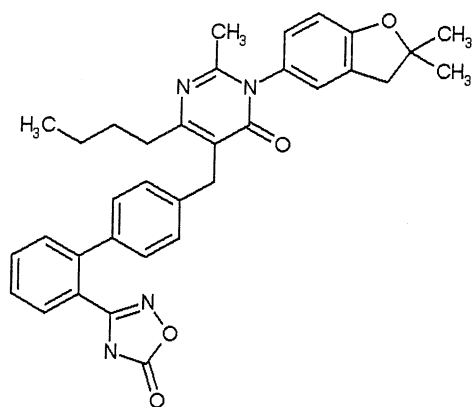
6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



234a) 4'-{[4-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(0.43g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(2.0g)於二氯甲烷(15mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.68g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.35-1.46(m, 2 H), 1.48(s, 3 H), 1.52(s, 3 H), 1.55-1.71(m, 2 H), 2.20(s, 3 H), 2.61-2.71(m, 2 H), 3.06(s, 2 H), 3.96(s, 2 H), 6.76-7.03(m, 3 H), 7.33-7.83(m, 8 H)



234b) 6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呔喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.1g)、碳酸氫鈉(1.69g)及二甲基亞砷(7 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呔喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.68g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呔喃(7 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.33g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.46g, 61%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.14-1.63(m, 10 H), 2.08(s, 3 H), 2.49-2.61(m, 2 H), 3.05(s,

2 H), 3.85(s, 2 H), 6.68-7.79(m, 11 H), 12.40(s, 1 H)

將以上所獲得之 6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮 鈉鹽

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮 鉀鹽

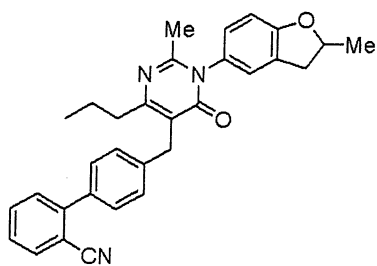
6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 235

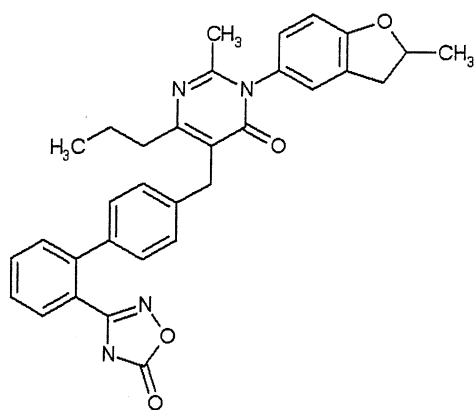
2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮



235a) 4'-{[2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(0.5g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(2.0g)於四氫呋喃(15mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。以乙酸乙酯稀釋反應混合物。以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.68g, 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.43-1.78(m, 5 H), 2.20(d,  $J=4.9$ , 3 H), 2.58-2.70(m, 2 H), 2.79-2.94(m, 1 H), 3.25-3.43(m, 1 H), 3.97(s, 2 H), 4.89-5.10(m, 1 H), 6.79-7.79(m, 11 H)



235b) 2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.20g)、碳酸氫鈉(1.8g)及二甲基亞砷(7 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-甲基-1-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥，溶劑加以蒸發。殘留物溶於四氫呋喃(7 mL)，添加 N,N'-羰基二咪唑(0.35g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.32 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.37g, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t, J=7.2, 3 H), 1.36-1.64(m, 5 H), 2.08(d, J=3.0, 3 H), 2.45-2.55(m, 2 H),

2.74-2.90(m, 1 H), 3.30-3.42(m, 1 H), 3.86(s, 2 H),  
4.89-5.09(m, 1 H), 6.76-7.73(m, 11 H), 12.39(s, 1 H)

將以上所獲得之 2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

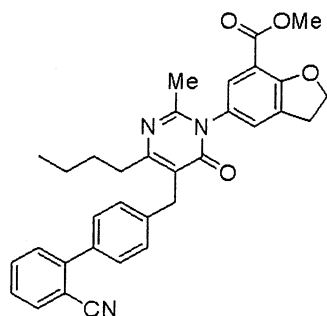
2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 236

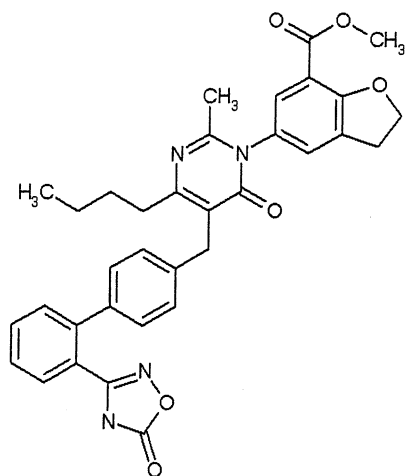
5-[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-1(6H)-基]-2,3-二

氫-1-苯并咪喃-7-甲酸甲酯

236a) 5-[4-丁基-5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側  
氧基嘧啶-1(6H)-基]-2,3-二氫-1-苯并咪喃-7-甲酸甲酯

將乙酸銅(2.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.0g)、[7-(甲氧基羰基)-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基]硼酸(1.64g)、三乙胺(4.0 mL)、吡啶(2.0 mL)及分子篩 4A(4.0g)於二氯甲烷(30mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，並濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.24g, 8%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.30-1.71(m, 4 H), 2.21(s, 3 H), 2.54-2.77(m, 2 H), 3.11-3.45(m, 2 H), 3.89(s, 3 H), 3.91-4.02(m, 2 H), 4.81(t,  $J=8.9$ , 2 H), 7.15-7.79(m, 10 H)



236b) 5-[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
 氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-1(6H)-基]-2,3-  
 二氫-1-苯并呋喃-7-甲酸甲酯

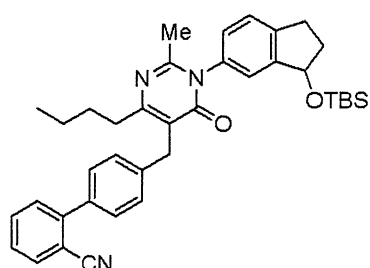
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.31g)、碳酸氫鈉(0.44g)及二甲基亞砷(3 mL)的混合物 30 分鐘，添加 5-[4-丁基-5-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]-2,3-二氫-1-苯并呋喃-7-甲酸甲酯(0.24g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(2.6 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.055g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.051 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.081g, 31%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t,  $J=7.2$ , 3 H),

1.22-1.58(m, 4 H), 2.09(s, 3 H), 2.48-2.57(m, 2 H), 3.27(t, J=8.9, 2 H), 3.80(s, 3 H), 3.86(s, 2 H), 4.73(t, J=8.7, 2 H), 7.13-7.73(m, 10 H), 12.41(s, 1 H)

實施例 237

6-丁基-3-(3-羥基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

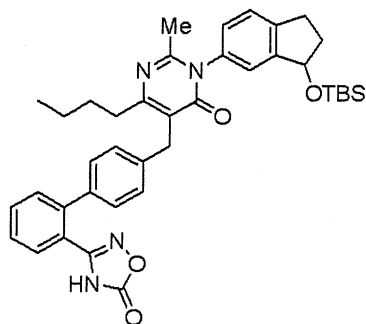


237a) 4'-{[4-丁基-1-(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(3.0g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(3.0g)、(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2,3-二氫-1H-茛-5-基)硼酸(3.07g)、三乙胺(6.0 mL)、吡啶(3.0 mL)及分子篩 4A(6.0g)於二氯甲烷(50mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(3.7g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.14(s, 6 H), 0.90-0.99(m, 12 H), 1.38-1.71(m, 4 H), 1.89-2.03(m, 1 H), 2.18(s, 3 H),

2.37-3.19(m, 5 H), 3.98(s, 2 H), 5.28(t, J=6.8, 1 H),  
6.95-8.24(m, 11 H)

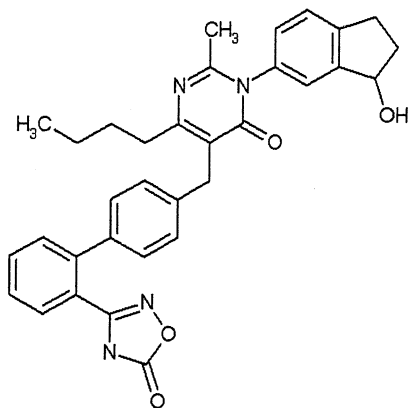


237b) 6-丁基-3-(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2,3-二氫-1H-節-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(2.50g)、碳酸氫鈉(3.70g)及二甲基亞砷(20 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2,3-二氫-1H-節-5-基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.20g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使該混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10.0 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.36g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.33 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.02g, 42%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.14(s, 6 H), 0.91(s, 9 H),

0.97(t, J=7.2, 3 H), 1.38-1.76(m, 4 H), 1.89-2.03(m, 1 H),  
2.16(s, 3 H), 2.31-3.17(m, 5 H), 3.93(s, 2 H), 5.25(t, J=6.8,  
1 H), 6.95-7.89(m, 12 H)



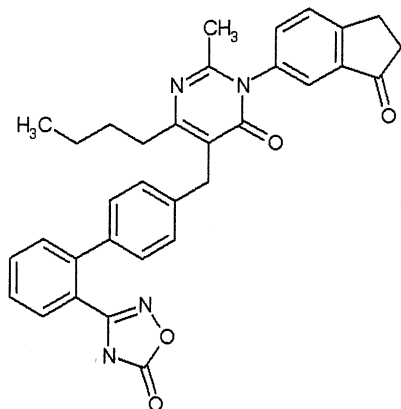
237c) 6-丁基-3-(3-羥基-2,3-二氫-1H-節-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將氟化四丁基銨(0.60g)加至 6-丁基-3-(3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2,3-二氫-1H-節-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(1.02g)於四氫呋喃(8 mL)之溶液中，並於 50°C 下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.49g, 59%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t, J=7.2, 3 H), 1.22-1.57(m, 4 H), 1.74-1.93(m, 1 H), 2.06(d, J=3.8, 3 H), 2.29-2.57(m, 3 H), 2.67-3.08(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 5.09(q,

J=6.8, 1 H), 5.34(dd, J=8.5, 5.9, 1 H), 7.04-7.80(m, 11 H),  
12.40(s, 1 H)

實施例 238



6-丁基-2-甲基-3-(3-側氧基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啖-4(3H)-酮

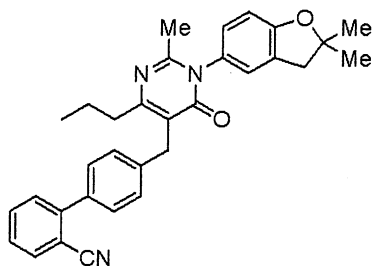
將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (0.35g) 加至 6-丁基-3-(3-羥基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啖-4(3H)-酮 (0.30g) 於乙腈 (3 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 3 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (0.25g, 82%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(t, J=7.4, 3 H), 1.22-1.58(m, 4 H), 2.06(s, 3 H), 2.47-2.57(m, 2 H), 2.66-2.80(m, 2 H), 3.11-3.25(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 7.07-7.80(m, 11 H),

12.40(s, 1 H)

實施例 239

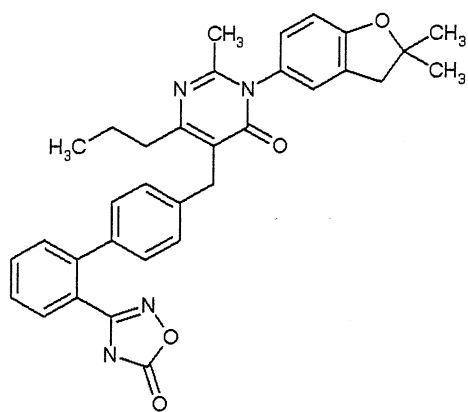
3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



239a) 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(4.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(4.0g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(4.0g)、三乙胺(8.0 mL)、吡啶(4.0 mL)及分子篩 4A(8.0g)於二氯甲烷(60mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(4.28g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.48(s, 3 H), 1.52(s, 3 H), 1.61-1.77(m, 2 H), 2.20(s, 3 H), 2.60-2.70(m, 2 H), 3.06(s, 2 H), 3.97(s, 2 H), 6.75-7.81(m, 11 H)



239b) 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(6.1g)、碳酸氫鈉(8.80g)及二甲基亞砷(50 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(4.28g)，並於 90°C 下攪拌混合物 23 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(50 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(1.7g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(1.57 mL)，於室溫下攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(3.64g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t, J=7.4, 3 H), 1.44(s, 3 H), 1.45(s, 3 H), 1.48-1.61(m, 2 H), 2.08(s, 3 H),

2.45-2.54(m, 2 H), 3.05(s, 2 H), 3.85(s, 2 H), 6.74-7.74(m, 11 H), 12.40(s, 1 H)

將以上所獲得之 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

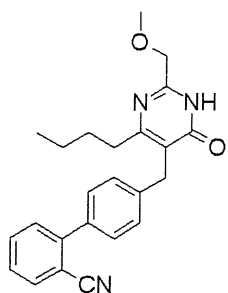
3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 240

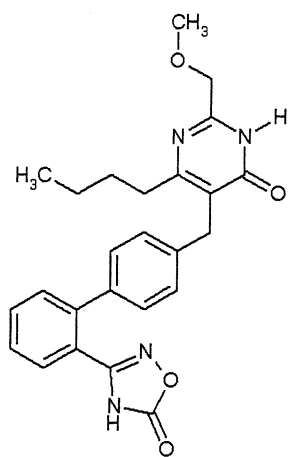
6-丁基-2-(甲氧基甲基)-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



240a) 4'-{[4-丁基-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

在 0°C 下將甲醇鈉(28%甲醇溶液, 4.8g)加至 2-甲氧基乙脘鹽酸鹽(2.1g)及甲醇(15 mL)的混合物, 然後添加 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸乙酯(3.0g)於甲醇(25 mL)及 1,4-二噁烷(10 mL)之溶液, 於室溫下攪拌混合物 16 小時。濃縮混合物, 以水(50 mL)及 50%乙酸水溶液調整殘留物至 pH 5, 並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌所得之乙酸乙酯層並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(2.4g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.19-1.34(2H, m), 1.37-1.50(2H, m), 2.46-2.58(5H, m), 3.33(3H, s), 3.88(2H, s), 4.23(2H, s), 7.33(2H, d,  $J=8.3$ ), 7.48(2H, d,  $J=8.3$ ), 7.51-7.62(2H, m), 7.72-7.82(1H, m), 7.93(1H, d,  $J=7.7$ ), 12.37(1H, br)



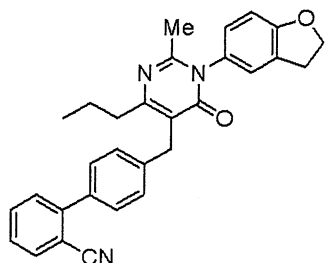
240b) 6-丁基-2-(甲氧基甲基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.89g)、碳酸氫鈉(3.04g)及二甲基亞砷(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-2-(甲氧基甲基)-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.70g)，並於 90°C 下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪啉(0.35g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.37g, 47%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t, J=7.3), 1.19-1.37(2H, m), 1.37-1.63(2H, m), 2.46-2.55(5H, m), 3.84(2H, s), 4.23(2H, s), 7.13-7.33(4H, m), 7.46-7.61(2H, m), 7.61-7.75(2H, m), 12.36(2H, s)

## 實施例 241

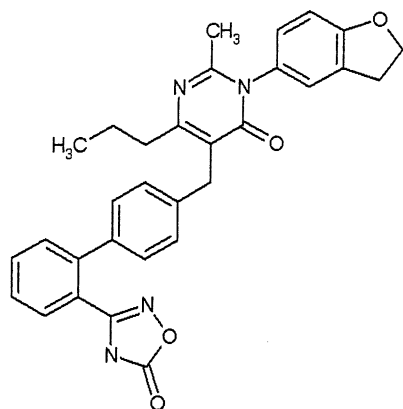
3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



241a) 4'-{[1-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(2.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.0g)、2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基硼酸(2.0g)、三乙胺(4.0 mL)、吡啶(2.0 mL)及分子篩 4A(4.0g)於二氯甲烷(30mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(2.26g, 84%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.55-1.79(m, 2H), 2.20(d,  $J=2.3$ , 3H), 2.55-2.75(m, 2H), 3.15-3.36(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 4.50-4.71(m, 2 H), 6.54-7.80(m, 11 H)



241b) 3-(2,3-二氫-1-苯并呔喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基  
嘧啶-4(3H)-酮

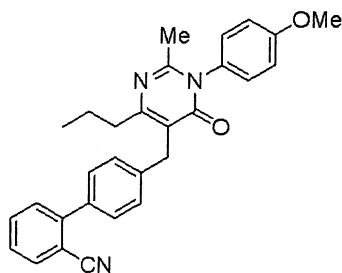
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(3.5g)、碳酸氫鈉(5.0g)及二  
甲基亞砷(25 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,3-二氫  
-1-苯并呔喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶  
-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.26g)，並於 90°C 下攪拌混合物  
18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，  
以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水  
硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呔喃(25  
mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.97g)，然後添加 1,8-二氮雜  
雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.90 mL)，於室溫下攪拌混合物 3  
小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然  
後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸  
發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固  
體之標題化合物(1.61g, 63%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t,  $J=7.2$ , 3 H),  
1.43-1.64(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.45-2.54(m, 2 H),

3.15-3.29(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.61(t, J=8.7, 2 H), 6.73-7.76(m, 11 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 242

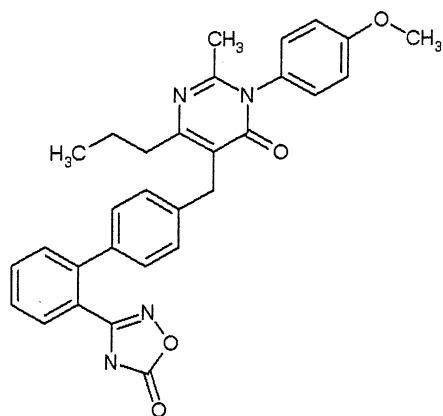
3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



242a) 4'-{{[1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(2.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.0g)、(4-甲氧基苯基)硼酸(2.0g)、三乙胺(4.0 mL)、吡啶(2.0 mL)及分子篩 4A(4.0g)於二氯甲烷(30mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(2.15g, 82%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t, J=7.4, 3H), 1.54-1.84(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.54-2.78(m, 2 H), 3.85(s, 3 H), 3.97(s, 2 H), 6.89-7.86(m, 12 H)



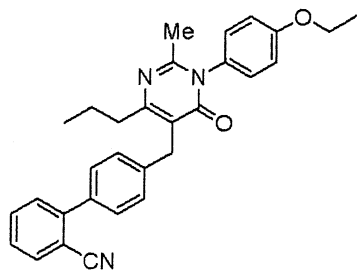
242b) 3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(3.5g)、碳酸氫鈉(5.0g)及二甲基亞砷(25 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.15g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(25 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.97g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.90 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.46g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.42-1.64(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.45-2.56(m, 2 H), 3.81(s, 3 H), 3.87(s, 2 H), 7.00-7.75(m, 12 H), 12.39(s, 1 H)

## 實施例 243

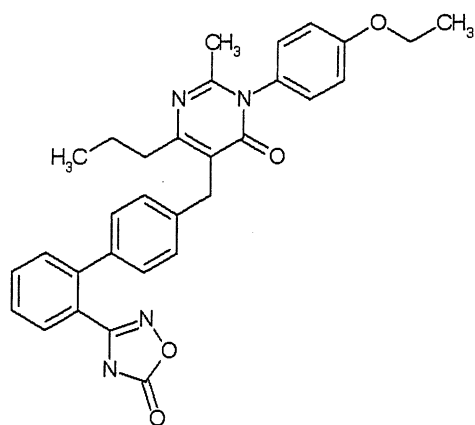
3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



243a) 4'-{[1-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(2.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.0g)、(4-乙氧基苯基)硼酸(2.0g)、三乙胺(4.0 mL)、吡啶(2.0 mL)及分子篩 4A(4.0g)於二氯甲烷(30mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(2.47g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.43(t,  $J=7.0$ , 3 H), 1.58-1.83(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.56-2.70(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.06(q,  $J=6.8$ , 2 H), 6.93-7.79(m, 12 H)



243b) 3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘍啶-4(3H)-酮

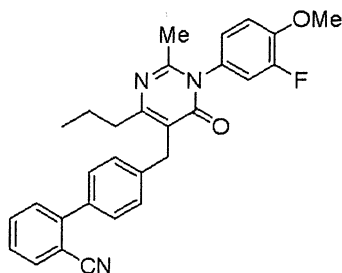
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(3.5g)、碳酸氫鈉(5.0g)及二甲基亞砜(25 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘍啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.47g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(25 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.97g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.90 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(2.18g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.35(t,  $J=7.0$ , 3 H), 1.44-1.63(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.45-2.55(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.08(q,  $J=7.0$ , 2 H), 7.00-7.74(m, 12 H),

12.39(br s, 1 H)

實施例 244

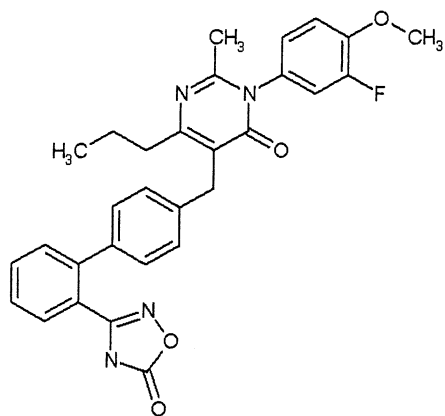
3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



244a) 4'-{[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(3-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於四氫呋喃(10mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.24g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.58-1.77(m, 2 H), 2.19(s, 3 H), 2.57-2.72(m, 2 H), 3.94(s, 3 H), 3.96(s, 2 H), 6.90-7.79(m, 11 H)



244b) 3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

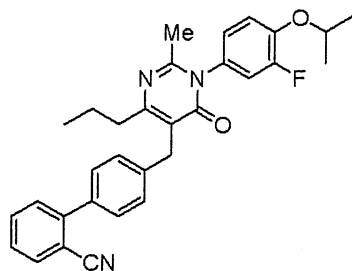
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.74g)、碳酸氫鈉(2.5g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.24g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.45g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.42 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.04g, 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.45-1.62(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.45-2.53(m, 2 H), 3.87(s,

2 H), 3.90(s, 3 H), 7.14-7.73(m, 11 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 245

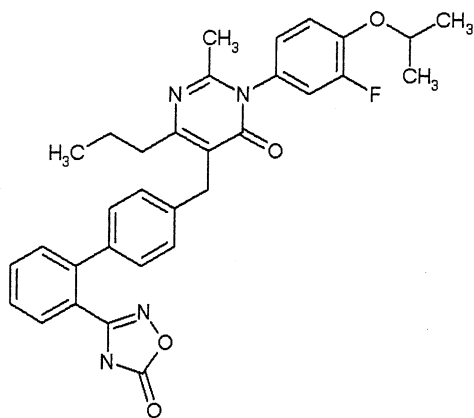
3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
醌



245a) 4'-{[1-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(3-氟-4-異丙氧基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.15g, 80%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.39(t,  $J=6.6$ , 6 H), 1.60-1.79(m, 2 H), 2.19(s, 3 H), 2.59-2.70(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 4.51-4.68(m, 1 H), 6.90-7.78(m, 11 H)



245b) 3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

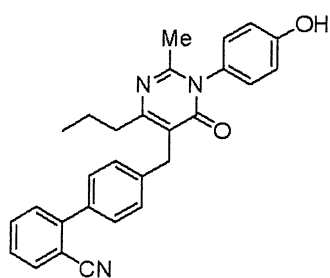
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.7g)、碳酸氫鈉(2.5g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.15g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.52g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.47 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.83g, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.32(dd,  $J=5.9, 2.5$ , 6 H), 1.45-1.62(m, 2 H), 2.09(s, 3 H),

2.46-2.54(m, 2H), 3.87(s, 2H), 4.63-4.81(m, 1H), 7.08-7.74  
(m, 11 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 246

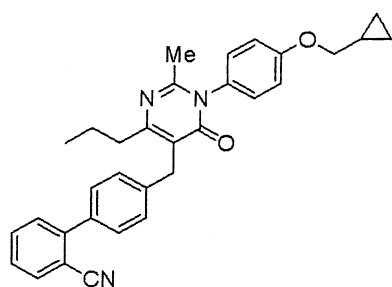
3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮



246a) 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二  
氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將三溴化硼 (1.0 M 二氯甲烷溶液, 50 mL) 加至  
4'-{[1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫  
嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (11.8g) 於二氯甲烷 (100 mL)  
之溶液中, 於室溫下攪拌混合物 2 天。將乙酸乙酯及水加  
至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有  
機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱  
層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物  
(12.22g, 100%)。

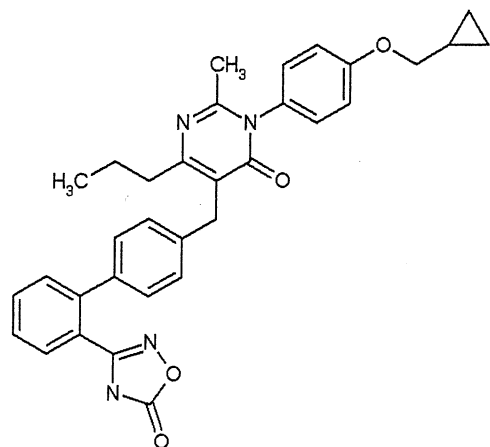
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.4$ , 3 H),  
1.51-1.69(m, 2 H), 2.27(s, 3 H), 2.69(t,  $J=7.8$ , 2 H), 3.96(s,  
2 H), 6.85-8.00(m, 12 H), 9.97(s, 1 H)



246b) 4'-({1-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸銨(1.5g)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及(溴甲基)環丙烷(0.70 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 70°C 下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.93g, 83%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.31-0.40(m, 2 H), 0.61-0.71(m, 2 H), 1.01(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.21-1.36(m, 1 H), 1.63-1.76(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.60-2.70(m, 2 H), 3.83(d,  $J=7.2$ , 2 H), 3.96(s, 2 H), 6.96-7.77(m, 12 H)

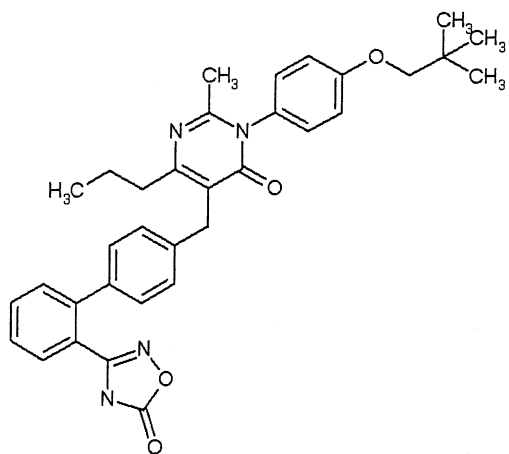


246c) 3-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.3g)、碳酸氫鈉(1.9g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(環丙基甲氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.93g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.35 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.84g, 81%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.30-0.39(m, 2 H), 0.53-0.63(m, 2 H), 0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.19-1.32(m, 1 H), 1.45-1.62(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.46-2.55(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 3.85-3.91(m, 2 H), 6.98-7.74(m, 12 H), 12.39(s, 1 H)

實施例 247



3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

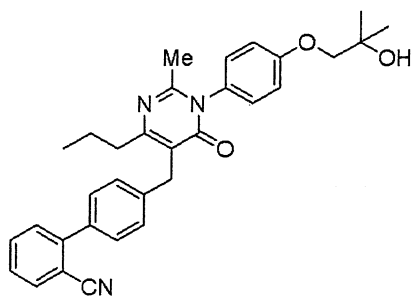
將碳酸鈰(1.5g)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及 1-碘-2,2-二甲基丙烷(0.92 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 70°C 下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，將殘留物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(1.3g)、碳酸氫鈉(1.9g)及二甲基亞碸(10 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使該混合物冷卻至室溫，將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取水層。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.35 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，

並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (0.78g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.02(s, 9 H), 1.45-1.63(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.46-2.54(m, 2 H), 3.69(s, 2 H), 3.87(s, 2 H), 6.99-7.79(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

#### 實施例 248

3-[4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

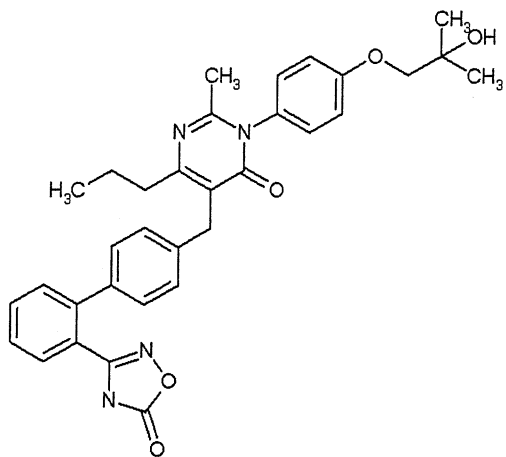


248a) 4'-({1-[4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉 (1.5g) 加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (1.0g) 及 2,2-二甲基環氧乙烷 (0.70 mL) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 之溶液中，並於 70°C 下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色

黏性物質之標題化合物(0.91g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.36(s, 6 H), 1.63-1.77(m, 2 H), 2.18(s, 3 H), 2.20(s, 1 H), 2.62-2.68(m, 2 H), 3.83(s, 2 H), 3.97(s, 2 H), 6.99-7.80(m, 12 H)



248b) 3-[4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

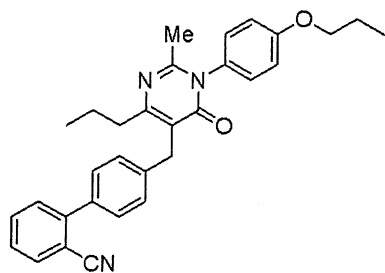
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銨(1.3g)、碳酸氫鈉(1.9g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.91g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.35 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸

發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.69g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.22(s, 6 H), 1.46-1.61(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.46-2.54(m, 2 H), 3.77(s, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.68(s, 1 H), 6.99-7.75(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

#### 實施例 249

2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-丙氧基苯基)-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

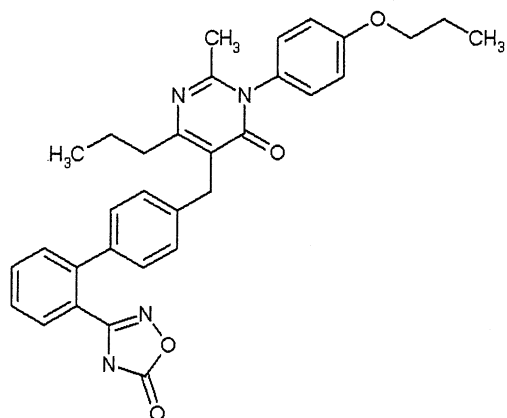


249a) 4'-{[2-甲基-6-側氧基-1-(4-丙氧基苯基)-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(1.5g)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及 1-碘丙烷(1.1 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.91g, 83%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.26(t,

J=7.0, 3 H), 1.63-1.90(m, 4 H), 2.17(s, 3 H), 2.59-2.69(m, 2 H), 3.91-4.00(m, 4 H), 6.94-7.77(m, 12 H)



249b) 2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-丙氧基苯基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.32g)、碳酸氫鈉(1.92g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-甲基-6-側氧基-1-(4-丙氧基苯基)-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.91g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.34 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.73g, 71%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.00(t,

J=7.4, 3 H), 1.44-1.62(m, 2 H), 1.68-1.83(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.46-2.54(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 3.98(t, J=6.4, 2 H), 6.99-7.75(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

將以上所獲得之 2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-丙氧基苯基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-丙氧基苯基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-丙氧基苯基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

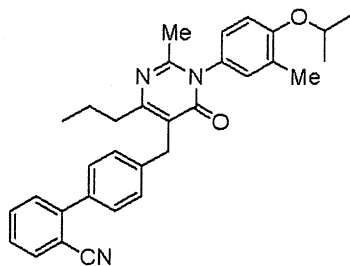
2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-丙氧基苯基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-丙氧基苯基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-丙氧基苯基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 250

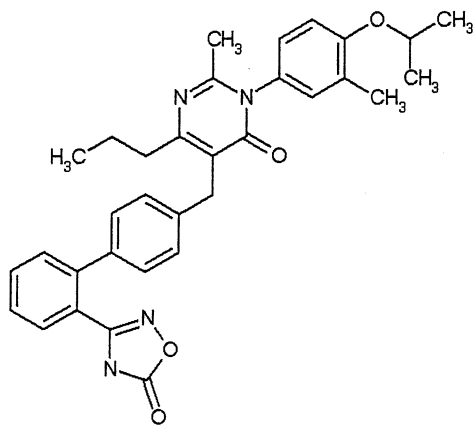
3-(4-異丙氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



250a) 4'-[1-(4-異丙氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-異丙氧基-3-甲基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.34g, 94%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97-1.03(m, 3 H), 1.34(d,  $J=6.1$ , 3 H), 1.38(d,  $J=6.1$ , 3 H), 1.60-1.78(m, 2 H), 2.18(s, 3 H), 2.22(s, 3 H), 2.58-2.72(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.45-4.65(m, 1 H), 6.86-7.78(m, 11 H)



250b) 3-(4-異丙氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基

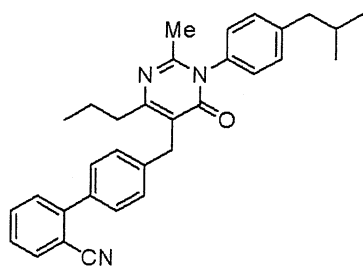
基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.9g)、碳酸氫鈉(2.7g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-異丙氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.34g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.55g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.51 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.09g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t, J=7.4, 3 H), 1.30(d, J=3.4, 3 H), 1.32(d, J=3.4, 3 H), 1.45-1.62(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.15(s, 3 H), 2.47-2.55(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.56-4.75(m, 1 H), 7.01-7.74(m, 11 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 251

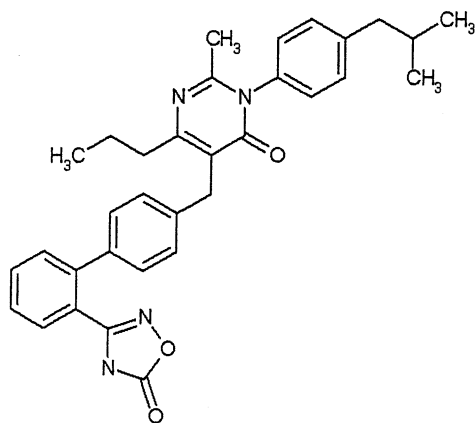
3-(4-異丁基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



251a) 4'-[1-(4-異丁基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-異丁基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩4A(3.0g)於二氯甲烷(10mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.34g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(d,  $J=6.8$ , 6 H), 1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.61-1.77(m, 2 H), 1.80-1.98(m, 1 H), 2.16(s, 3 H), 2.53(d,  $J=7.2$ , 2 H), 2.60-2.70(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 7.06-7.78(m, 12 H)



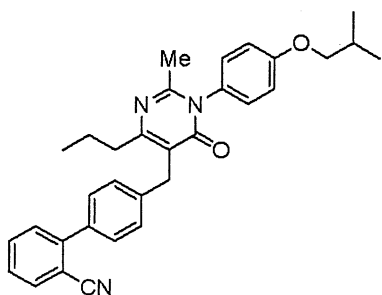
251b) 3-(4-異丁基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫

-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.9g)、碳酸氫鈉(2.7g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-異丁基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.34g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.55g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.51 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.60g, 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.80-0.94(m, 9 H), 1.42-1.66(m, 2 H), 1.80-1.97(m, 1 H), 2.05(s, 3 H), 2.47-2.59(m, 4 H), 3.87(s, 2 H), 7.16-7.75(m, 12 H), 12.39(s, 1 H)

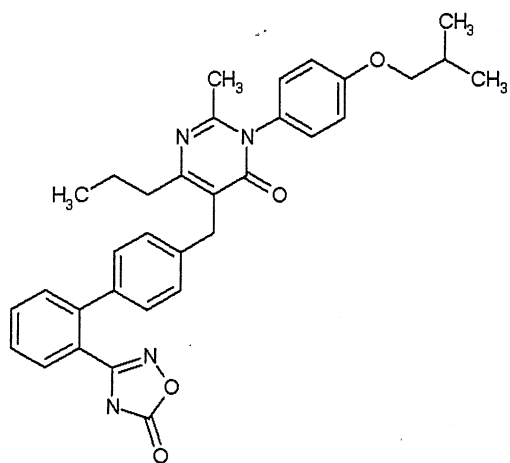
## 實施例 252

3-(4-異丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

252a) 4'-{[1-(4-異丁氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-異丁氧基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩4A(3.0g)於二氯甲烷(10mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.30g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.03(d,  $J=6.4$ , 6 H), 1.59-1.77(m, 2 H), 2.04-2.16(m, 1 H), 2.18(s, 3 H), 2.65(dd,  $J=9.1, 6.8$ , 2 H), 3.75(d,  $J=6.4$ , 2 H), 3.97(s, 2 H), 6.94-7.79(m, 12 H)



252b) 3-(4-異丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

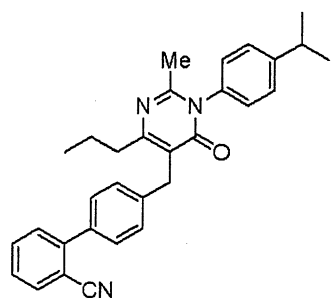
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.9g)、碳酸氫鈉(2.7g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-異丁氧

基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.30g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.55g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.51 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.07g, 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.00(d, J=6.8, 6 H), 1.46-1.62(m, 2 H), 1.96-2.12(m, 1 H), 2.06(s, 3 H), 2.46-2.54(m, 2 H), 3.80(d, J=6.4, 2 H), 3.86(s, 2 H), 7.00-7.73(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 253

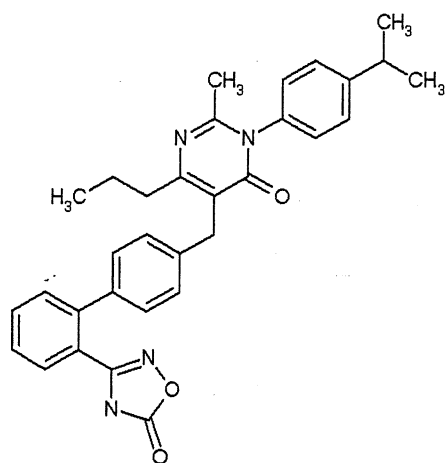
3-(4-異丙基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



253a) 4'-{[1-(4-異丙基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-異丙基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.21g, 90%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.27(d,  $J=7.2$ , 6 H), 1.60-1.79(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.55-2.78(m, 2 H), 2.85-3.09(m, 1 H), 3.97(s, 2 H), 7.01-7.83(m, 12 H)



253b) 3-(4-異丙基苯基)-2-甲基-5-{{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

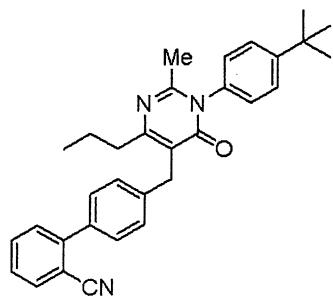
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.82g)、碳酸氫鈉(2.64g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-異丙基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.21g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾

燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.51g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.47 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.90g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.25(d, J=6.8, 6 H), 1.46-1.62(m, 2 H), 2.05(s, 3 H), 2.50-2.55(m, 2 H), 2.87-3.06(m, 1 H), 3.86(s, 2 H), 7.16-7.74(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

#### 實施例 254

3-(4-第三丁基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

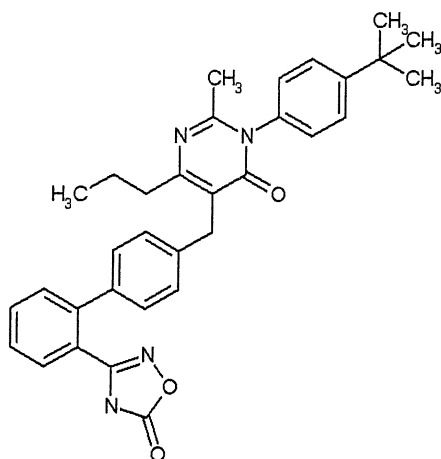


254a) 4'-{[1-(4-第三丁基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、4-第三丁基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混

合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.12g, 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.35(s, 9 H), 1.59-1.80(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.56-2.73(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 7.03-7.79(m, 12 H)



254b) 3-(4-第三丁基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

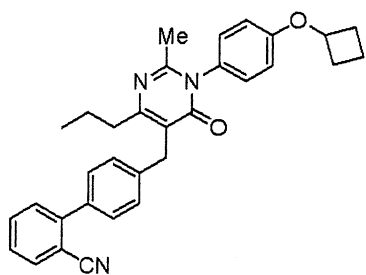
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.8g)、碳酸氫鈉(2.6g)及二甲基亞砷(12 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-第三丁基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.12g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.51g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.47 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應

混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.91g, 72%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.33(s, 9 H), 1.42-1.64(m, 2 H), 2.05(s, 3 H), 2.49-2.57(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 7.18-7.73(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 255

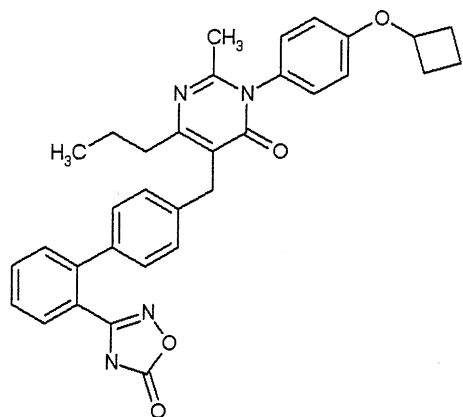
3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



255a) 4'-({1-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸銨(1.5g)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及溴環丁烷(1.1 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.02g, 91%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.61-1.98 (m, 4 H), 2.14-2.27(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.39-2.53(m, 2 H), 2.65(dd,  $J=9.8$ , 5.7, 2 H), 3.96(s, 2 H), 4.58-4.74(m, 1 H), 6.87-7.78(m, 12 H)



255b) 3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.45g)、碳酸氫鈉(2.10g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.02g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.37 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發

溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.73g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.46-1.90(m, 4 H), 1.97-2.14(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.41-2.54(m, 4 H), 3.86(s, 2 H), 4.67-4.82(m, 1 H), 6.92-7.75(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

將以上所獲得之 3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鈉鹽

3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
0.5 鈣鹽

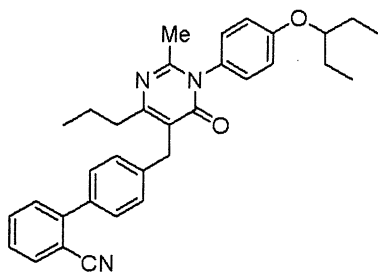
3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鹽酸鹽

3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

氫溴酸鹽

## 實施例 256

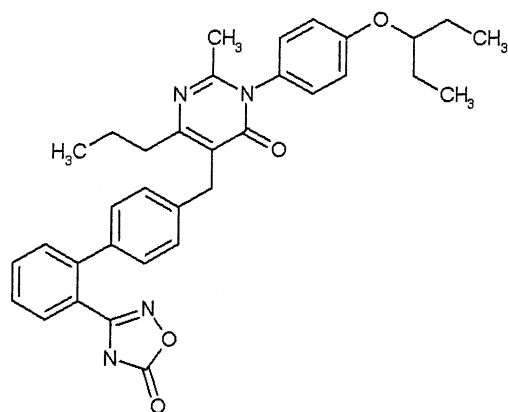
3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮



256a) 4'-({1-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-  
丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉加至 (1.5g) 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側  
氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (1.0g)  
及 3-溴戊烷 (1.40 mL) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 之溶液  
中，並於 80°C 下攪拌混合物 5 小時。使反應混合物冷卻  
至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取水層。以飽  
和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留  
物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標  
題化合物 (0.98g, 84%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-1.05(m, 6 H),  
1.62-1.76(m, 6 H), 2.19(s, 3 H), 2.59-2.71(m, 2 H), 3.97(s,  
2 H), 4.10-4.18(m, 1 H), 6.94-7.79(m, 12 H)



256b) 3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.45g)、碳酸氫鈉(2.10g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.98g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.37 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.77g, 71%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.78-0.99(m, 9 H), 1.44-1.72(m, 6 H), 2.07(s, 3 H), 2.46-2.55(m, 2 H), 3.86(s,

2 H), 4.21-4.34(m, 1 H), 6.93-7.75(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

將以上所獲得之 3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

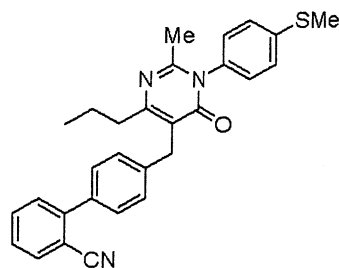
3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 257

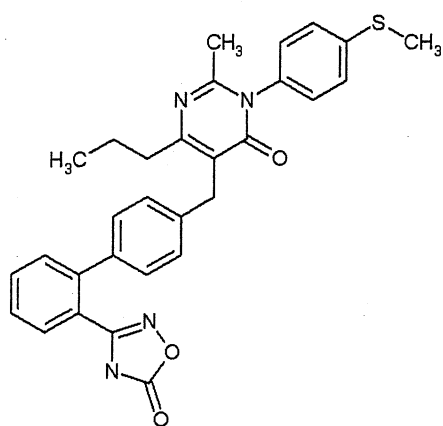
2-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



257a) 4'-({2-甲基-1-[4-(甲基硫基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、[4-(甲基硫基)苯基]硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.24g, 17%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.62-1.76(m, 2 H), 2.18(s, 3 H), 2.51(s, 3 H), 2.60-2.71(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 7.05-7.80(m, 12 H)



257b) 2-甲基-3-[4-(甲基硫基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶

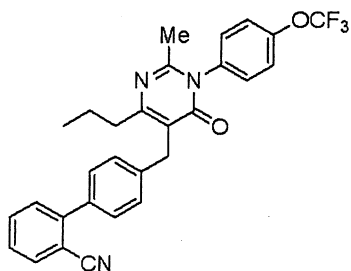
-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.35g)、碳酸氫鈉(0.51g)及二甲基亞砷(3 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({2-甲基-1-[4-(甲基硫基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.24g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(3 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.10g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.091 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.17g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.46-1.62(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.48-2.52(m, 2 H), 2.53(s, 3 H), 3.86(s, 2 H), 7.17-7.73(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

## 實施例 258

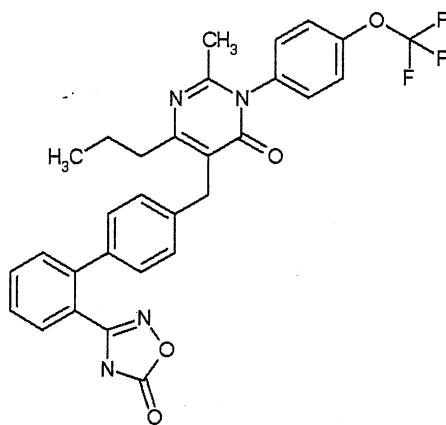
2-甲基-5-{{2'-[5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基]聯苯-4-基}甲基}-6-丙基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘓啶-4(3H)-酮



258a) 4'-({2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、[4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.12g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.62-1.78(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.60-2.73(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 7.22-7.79(m, 12 H)



258b) 2-甲基-5--{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮

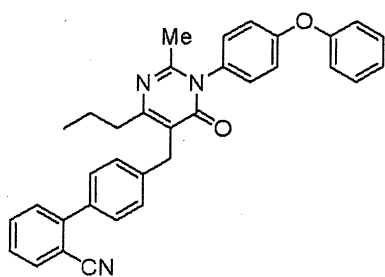
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.54g)、碳酸氫鈉(2.23g)及二甲基亞砜(11 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1,6-二氫嘧啶-5-基}

甲基)聯苯-2-甲腈(1.12g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.43g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.40 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(1.04g, 83%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t, J=7.4, 3 H), 1.45-1.64(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.49-2.57(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 7.15-7.76(m, 12 H), 12.39(s, 1 H)

#### 實施例 259

2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-苯氧基苯基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

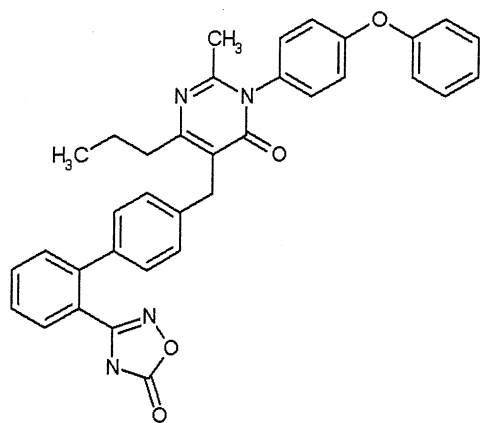


259a) 4'-{[2-甲基-6-側氧基-1-(4-苯氧基苯基)-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-苯氧基苯基)

硼酸 (1.0g)、三乙胺 (2.0 mL)、吡啶 (1.0 mL) 及分子篩 4A (3.0g) 於二氯甲烷 (10mL) 之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物 (1.37g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.62-1.82 (m, 2 H), 2.20(s, 3 H), 2.52-2.78(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 6.89-7.83(m, 17 H)



259b) 2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-苯氧基苯基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

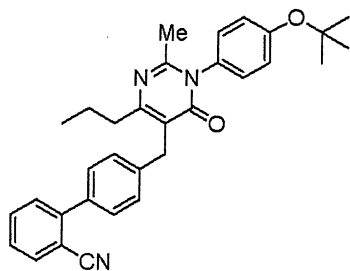
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨 (1.86g)、碳酸氫鈉 (2.70g) 及二甲基亞砷 (13 mL) 的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-甲基-6-側氧基-1-(4-苯氧基苯基)-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (1.37g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃 (10 mL)。添加  $N,N'$ -羰基二咪唑 (0.52g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0]

十一碳-7-烯(0.48 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(1.15g, 75%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.46-1.64(m, 2 H), 2.10(s, 3 H), 2.48-2.57(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 7.05-7.74(m, 17 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 260

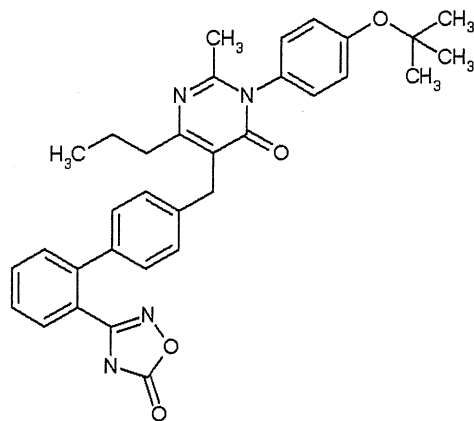
3-(4-第三丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



260a) 4'-{[1-(4-第三丁氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-第三丁氧基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.39g, 97%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.39(s, 9 H), 1.61-1.77(m, 2 H), 2.16(s, 3 H), 2.59-2.69(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 7.08-7.78(m, 12 H)



260b) 3-(4-第三丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

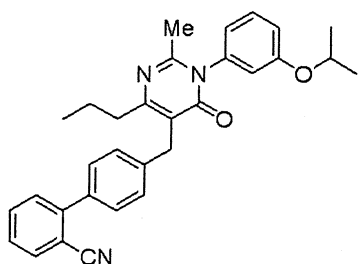
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.97g)、碳酸氫鈉(2.86g)及二甲基亞砷(14 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-第三丁氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.39g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(14 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.55g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.51 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶

之標題化合物(1.21g, 78%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.35(s, 9 H), 1.44-1.63(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.51-2.55(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 7.04-7.73(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 261

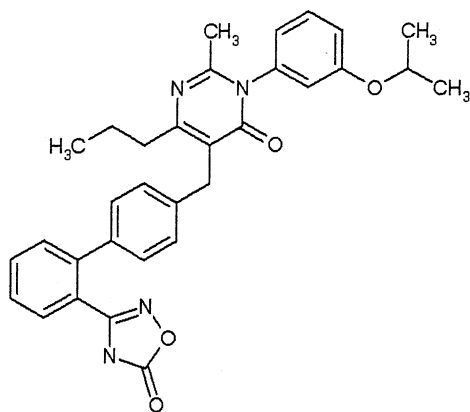
3-(3-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮



261a) 4'-{\{1-(3-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基\}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(3-異丙氧基苯基)硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.24g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33(d,  $J=6.0$ , 3 H), 1.35(d,  $J=6.0$ , 3 H), 1.62-1.77(m, 2 H), 2.20(s, 3 H), 2.57-2.72(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.49-4.62(m, 1 H), 6.70-7.78(m, 12 H)



261b) 3-(3-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮

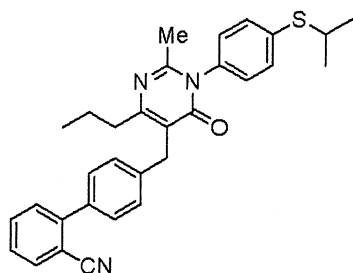
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.81g)、碳酸氫鈉(2.62g)及二甲基亞砷(13 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(3-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.24g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(13 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.51g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.47 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.96g, 68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.26(d,  $J=4.0$ , 3 H), 1.28(d,  $J=4.0$ , 3 H), 1.44-1.63(m, 2 H), 2.09(s,

3 H), 2.49-2.55(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 4.58-4.74(m, 1 H),  
6.83-7.74(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 262

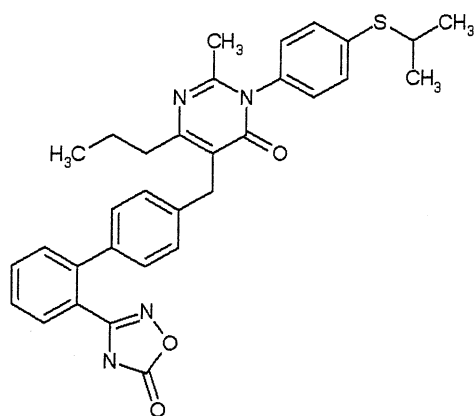
3-[4-(異丙基硫基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



262a) 4'-({1-[4-(異丙基硫基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、[4-(異丙基硫基)苯基]硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.20g, 84%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.34(d,  $J=6.8$ , 6 H), 1.62-1.77(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.59-2.71(m, 2 H), 3.35-3.55(m, 1 H), 3.97(s, 2 H), 7.10-7.20(m, 2 H), 7.36-7.78(m, 10 H)



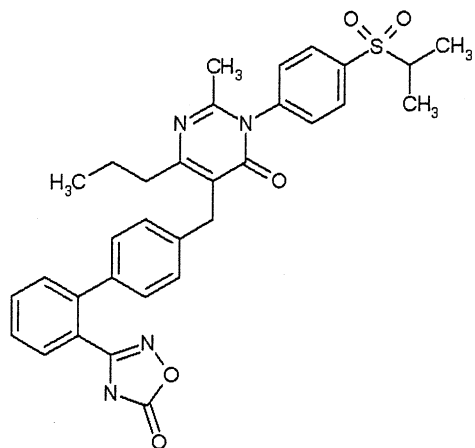
262b) 3-[4-(異丙基硫基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.70g)、碳酸氫鈉(2.46g)及二甲基亞砷(12 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(異丙基硫基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(1.20g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(12 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.44 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.90g, 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.29(d,  $J=6.6$ , 6 H), 1.45-1.64(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.49-2.56(m,

2 H), 3.51-3.70(m, 1 H), 3.87(s, 2 H), 7.17-7.73(m, 12 H),  
12.38(s, 1 H)

實施例 263



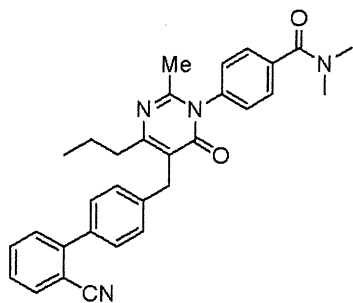
3-[4-(異丙基磺醯基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-  
酮

將 3-氯過氧苯甲酸(0.26g)加至 3-[4-(異丙基硫基)苯  
基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)  
聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.28g)於乙腈(3 mL)  
之溶液中，並於 0°C 下攪拌混合物 3 小時。將乙酸乙酯、  
水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合  
物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶  
劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之  
標題化合物(0.21g, 71%)。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.90(t, J=7.3, 3 H), 1.20(d,  
J=6.8, 6 H), 1.47-1.65(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.48-2.58(m,  
2 H), 3.32(m, 1 H), 3.88(s, 2 H), 7.16-8.08(m, 12 H),  
12.38(s, 1 H)

## 實施例 264

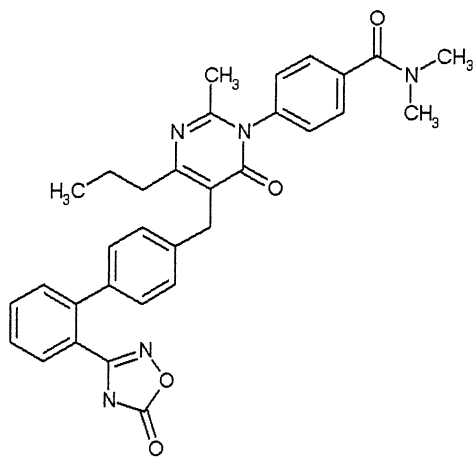
N,N-二甲基-4-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-  
基]苯甲醯胺



264a) 4-[5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-  
丙基嘧啶-1(6H)-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-  
二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、{4-[(二甲基胺基)  
羰基]苯基}硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及  
分子篩 4A(3.0g)於二氯甲烷(10mL)之懸浮液中，於室溫下  
攪拌該混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻  
土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法  
進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.92g，  
64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H),  
1.61-1.79(m, 2 H), 2.16(s, 3 H), 2.60-2.71(m, 2 H), 3.01(s,  
3 H), 3.13(s, 3 H), 3.97(s, 2 H), 7.27-7.78(m, 12 H)



264b) N,N-二甲基-4-[2-甲基-6-側氧基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯甲醯胺

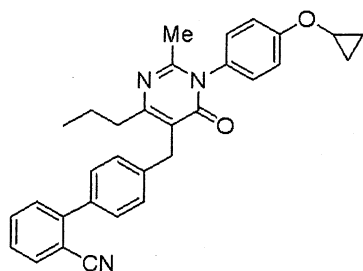
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.30g)、碳酸氫鈉(1.88g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4-[5-[(2'-氧基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]-N,N-二甲基苯甲醯胺(0.92g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(12 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.44 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.37g, 36%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.45-1.65(m, 2 H), 2.08(s, 3 H), 2.50-2.59(m, 2 H), 2.94(s, 3 H),

3.01(s, 3 H), 3.88(s, 2 H), 7.16-7.73(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 265

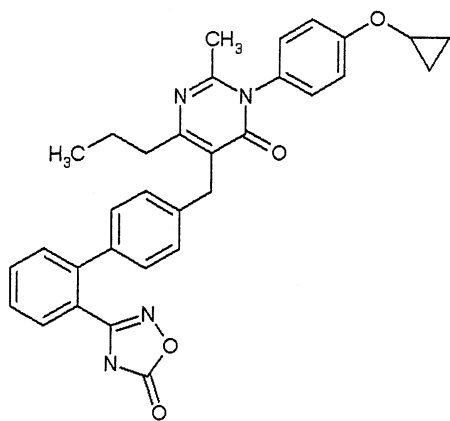
3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



265a) 4'-({1-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(1.5g)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及溴環丙烷(1.8 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.097g, 9%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.76-0.84(m, 4 H), 1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.61-1.77(m, 2 H), 2.18(s, 3 H), 2.59-2.70(m, 2 H), 3.71-3.80(m, 1 H), 3.97(s, 2 H), 7.09-7.78(m, 12 H)



265b) 3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.014g)、碳酸氫鈉(0.02g)及二甲基亞砷(1 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.097g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(1 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.040g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.040 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.046g, 43%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.59-0.84(m, 4 H), 0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.45-1.62(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.49-2.56(m,

2 H), 3.86(s, 2 H), 3.87-3.95(m, 1 H), 7.12-7.75(m, 12 H),  
12.38(br s, 1 H)

將以上所獲得之 3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鈉鹽

3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

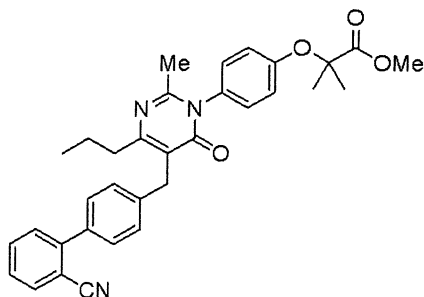
3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
0.5 鈣鹽

3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
鹽酸鹽

3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮  
氫溴酸鹽

實施例 266

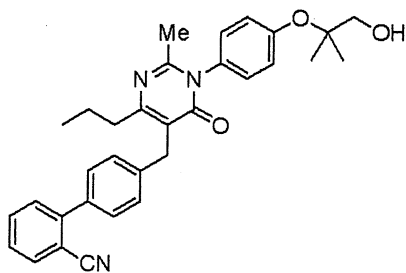
3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基

嘧啶-4(3H)-酮

266a) 2-(4-{5-[ (2'-氰基聯苯-4-基) 甲基 ]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基} 苯氧基)-2-甲基丙酸甲酯

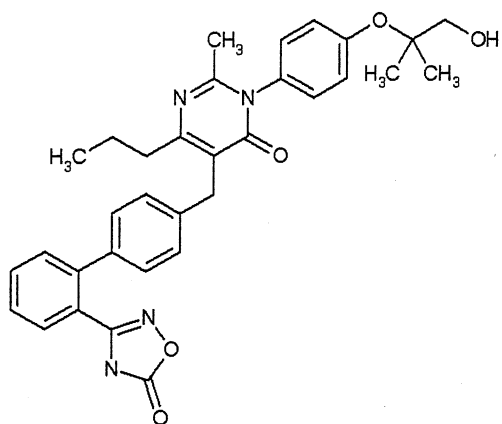
將碳酸鈉(1.5g)加至 4'-{ [1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基] 甲基 } 聯苯-2-甲腈(1.0g) 及 2-溴-2-甲基丙酸甲酯(1.25g)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 5 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.97g, 79%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.63(s, 6 H), 1.64-1.76(m, 2 H), 2.15(s, 3 H), 2.59-2.69(m, 2 H), 3.78(s, 3 H), 3.96(s, 2 H), 6.89-7.79(m, 12 H)



266b) 4'-({1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基) 苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基} 甲基) 聯苯-2-甲腈

將四氫硼化鋰(0.048g)加至 2-(4-{5-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘓啶-1(6H)-基}苯氧基)-2-甲基丙酸甲酯(0.97g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 24 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.49g, 53%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.01(t, J=7.4, 3 H), 1.33(s, 6 H), 1.61-1.77(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.61-2.70(m, 2 H), 3.56-3.64(m, 3 H), 3.97(s, 2 H), 7.10-7.78(m, 12 H)



266c) 3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

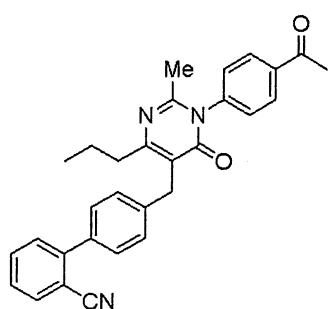
於 40°C 下攪拌氯化羥銨(0.68g)、碳酸氫鈉(0.98g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.49g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙

酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.14g, 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.25(s, 6 H), 1.45-1.63(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.50-2.56(m, 2 H), 3.42(d, J=5.5, 2 H), 3.87(s, 2 H), 4.94(t, J=5.5, 1 H), 7.09-7.73(m, 12 H), 12.36(br s, 1 H)

#### 實施例 267

3-[4-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

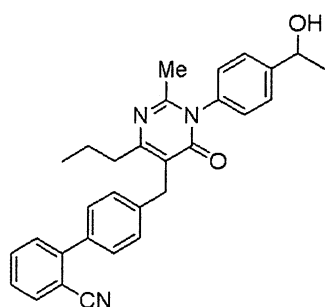


267a) 4'-{[1-(4-乙醯基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(3.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(3.0g)、(4-乙醯基苯基)硼酸(3.0g)、三乙胺(6.0 mL)、吡啶(3.0 mL)及分子篩

4A(6.0g)於二氯甲烷(30mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(2.34g, 58%)。

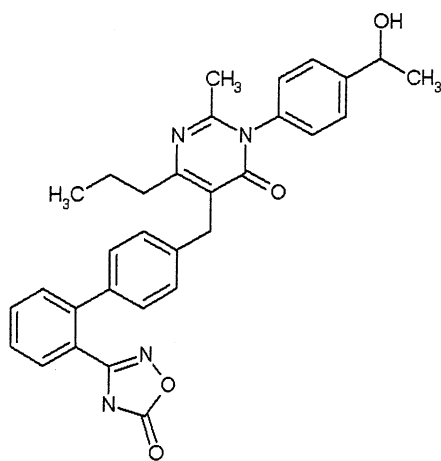
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.78-0.98(m, 3 H), 1.46-1.70(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.52-2.60(m, 2 H), 2.64(s, 3 H), 3.93(s, 2 H), 7.33-8.16(m, 12 H)



267b) 4'-([1-[4-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲脞

將四氫硼化鈉(0.11g)加至 4'-{[1-(4-乙醯基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞(1.0g)於甲醇(10 mL)之溶液中，並於 0°C 下攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.02g, 100%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.51(d,  $J=6.4$ , 3 H), 1.61-1.78(m, 2 H), 2.16(s, 3 H), 2.59-2.73(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.88-5.03(m, 1 H), 7.15-7.80(m, 12 H)



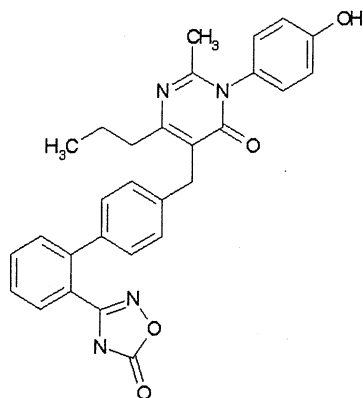
267c) 3-[4-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(3.30g)、碳酸氫鈉(4.80g)及二甲基亞砷(20 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(1-羥基乙基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(2.22g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.77g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.85 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.57g, 23%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.37(d,  $J=6.4$ , 3 H), 1.46-1.63(m, 2 H), 2.05(s, 3 H), 2.50-2.55(m,

2 H), 3.87(s, 2 H), 4.74-4.86(m, 1 H), 5.28(d, J=4.2, 1 H),  
7.18-7.72(m, 12 H), 12.36(s, 1 H)

實施例 268



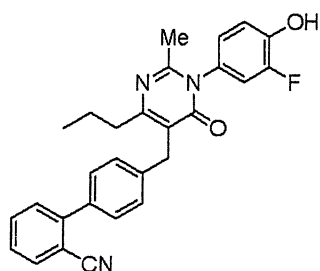
3-(4-羥基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁  
二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.40g)、碳酸氫鈉(2.00g)及二甲基亞砜(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.87g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羧基二咪唑(0.39g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.36 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.48g, 49%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t, J=7.2, 3 H), 1.45-1.63(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.46-2.54(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 6.79-7.76(m, 12 H), 9.78(s, 1 H), 12.36(s, 1 H)

實施例 269

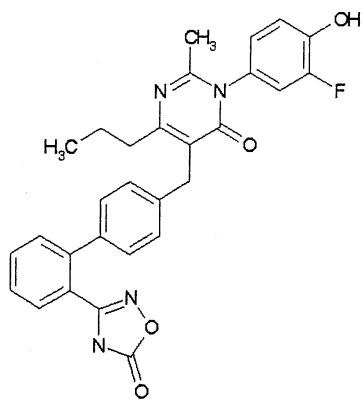
3-(3-氟-4-羥基苯基)-2-甲基-5-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



269a) 4'-([1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基)聯苯-2-甲腈

將三溴化硼 (1.0 M 二氯甲烷溶液, 27 mL) 加至 4'-([1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基)聯苯-2-甲腈 (6.40g) 於二氯甲烷 (30 mL) 之溶液中, 於室溫下攪拌混合物 2 天。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物 (6.27g, 100%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t, J=7.3, 3 H), 1.56-1.80(m, 2 H), 2.19(s, 3 H), 2.56-2.74(m, 2 H), 4.01(s, 2 H), 6.69-8.05(m, 12 H)



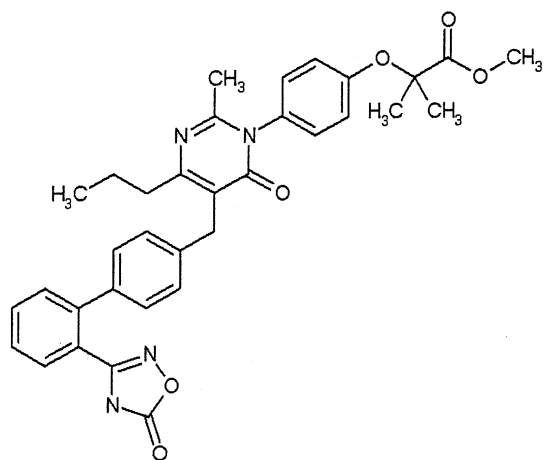
269b) 3-(3-氟-4-羥基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.40g)、碳酸氫鈉(2.00g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.91g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.39g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.36 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.66g, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t, J=7.2, 3 H), 1.41-1.64(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.42-2.55(m, 2 H), 3.86(s,

2 H), 6.95-7.72(m, 11 H), 10.25(s, 1 H), 12.36(s, 1 H)

實施例 270



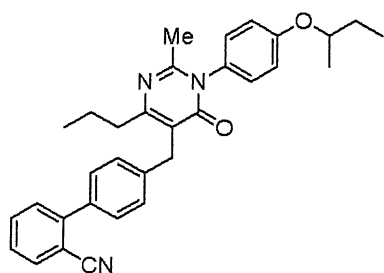
2-甲基-2-{4-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}丙酸甲酯

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.67g)、碳酸氫鈉(1.00g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 2-{4-[5-[(2'-氧基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸甲酯(0.87g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.20g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.24g, 41%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.44-1.65(m, 8 H), 2.05(s, 3 H), 2.45-2.56(m, 2 H), 3.72(s, 3 H), 3.86(s, 2 H), 6.83-7.76(m, 12 H), 12.36(s, 1 H)

實施例 271

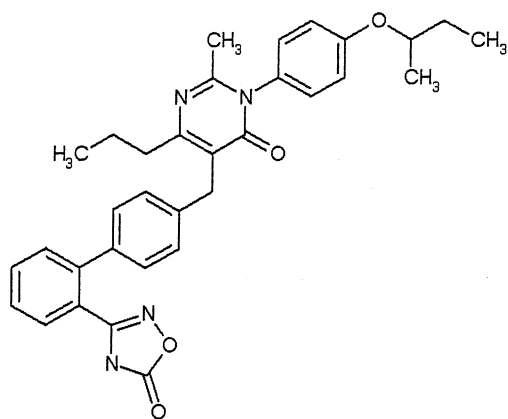
3-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



271a) 4'-{[1-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(1.5g)加至 4'-{[1-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及 2-溴丁烷(0.66 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 48 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.85g, 76%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-1.06(m, 6 H), 1.32(d,  $J=6.2$ , 3 H), 1.58-1.86(m, 4 H), 2.18(s, 3 H), 2.57-2.72(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.23-4.41(m, 1 H), 6.89-7.81(m, 12 H)



271b) 3-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-𧄂二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.21g)、碳酸氫鈉(1.76g)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.34g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(8 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.31 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.47g, 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83-0.99(m, 6 H), 1.26(d,  $J=6.1$ , 3 H), 1.45-1.78(m, 4 H), 2.45-2.54(m, 2 H), 3.86(s,

2 H), 4.36-4.51(m, 1 H), 6.94-7.75(m, 12 H), 12.36(s, 1 H)

將以上所獲得之 3-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鈉鹽

3-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

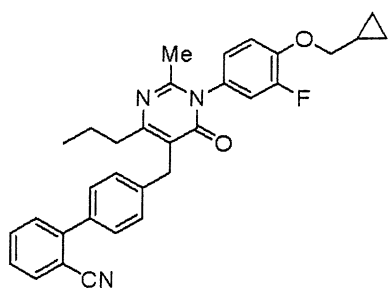
3-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮0.5鈣鹽

3-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鹽酸鹽

3-(4-第二丁氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮氫溴酸鹽

實施例 272

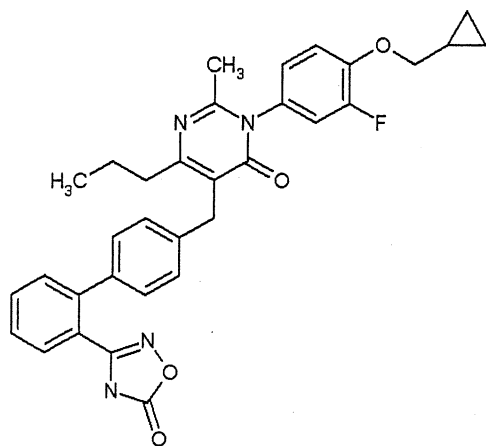
3-[4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



272a) 4'-({1-[4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(1.5g)加至 4'-{[1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及(溴甲基)環丙烷(0.64 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 48 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.95g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.33-0.42(m, 2 H), 0.62-0.73(m, 2 H), 1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.26-1.43(m, 1 H), 1.62-1.77(m, 2 H), 2.19(s, 3 H), 2.59-2.70(m, 2 H), 3.84-4.03(m, 4 H), 6.88-7.83(m, 11 H)



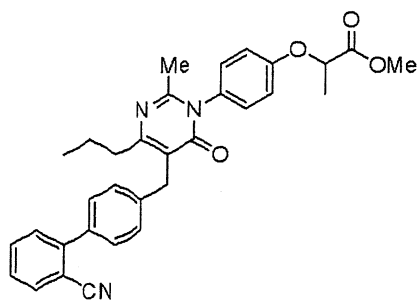
272b) 3-[4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.31g)、碳酸氫鈉(1.90g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(環丙基甲氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.95g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.34 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.74g, 70%)。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.31-0.41(m, 2 H), 0.56-0.64(m, 2 H), 0.88(t, J=7.2, 3 H), 1.21-1.34(m, 1 H), 1.45-1.61(m, 2 H), 2.08(s, 3 H), 2.45-2.53(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 3.91-4.02(m, 2 H), 7.10-7.74(m, 11 H), 12.37(s, 1 H)

實施例 273

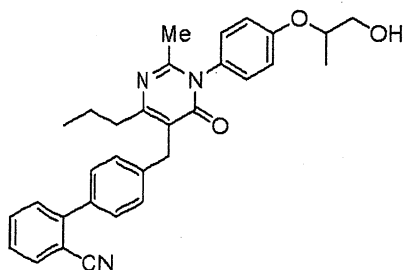
3-[4-(2-羥基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



273a) 2-(4-{5-[2-(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基}苯氧基)丙酸甲酯

將碳酸鈉(3.0g)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.0g)及 2-溴丙酸甲酯(2.50g)於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 15 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(2.12g, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.61-1.76(m, 5 H), 2.16(s, 3 H), 2.57-2.71(m, 2 H), 3.78(s, 3 H), 3.96(s, 2 H), 4.78(q,  $J=6.8$ , 1 H), 6.89-7.82(m, 12 H)

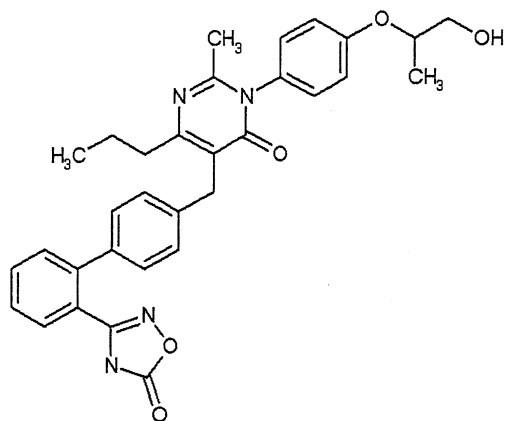


273b) 4'-({1-[4-(2-羥基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將四氫硼化鋰(80 mg)加至 2-(4-{5-[2-(2'-氰基聯苯-4-基)

甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘓啶-1(6H)-基}苯氧基)丙酸甲酯(1.60g)於四氫呋喃(30 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 40 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.34g, 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.30(d,  $J=6.2$ , 3 H), 1.61-1.78(m, 2 H), 2.05-2.15(m, 1 H), 2.19(s, 3 H), 2.60-2.71(m, 2 H), 3.69-3.82(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.45-4.62(m, 1 H), 6.99-7.79(m, 12 H)



273c) 3-[4-(2-羥基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

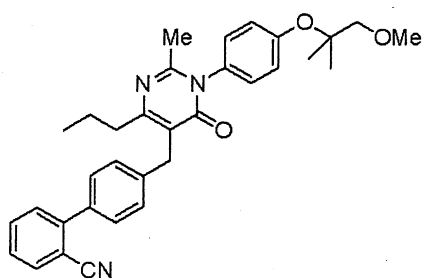
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.36g)、碳酸氫鈉(2.18g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2-羥基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.64g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及

水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.20g, 27%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.24(d,  $J=6.1$ , 3 H), 1.47-1.61(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.47-2.54(m, 2 H), 3.44-3.64(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.42-4.54(m, 1 H), 4.88(t,  $J=5.5$ , 1 H), 7.02-7.73(m, 12 H), 12.32(s, 1 H)

#### 實施例 274

3-[4-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

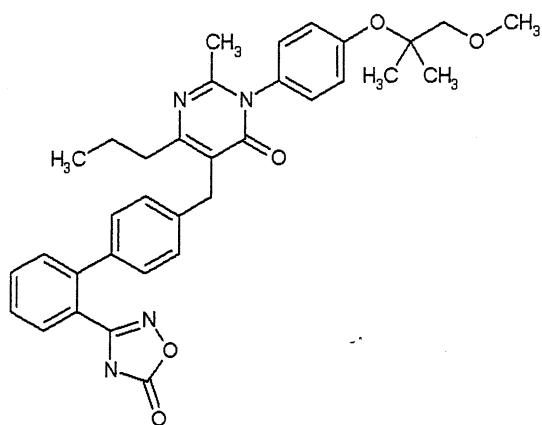


274a) 4'-({1-[4-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

在  $0^\circ\text{C}$  下將 60% 氫化鈉(0.065g)加至 4'-({1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二

氮嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.69g)於 N,N-二甲基甲醯胺(7 mL)之溶液中，然後添加碘甲烷，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.52g, 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.34(s, 6 H), 1.62-1.77(m, 2 H), 2.15(s, 3 H), 2.60-2.69(m, 2 H), 3.38(s, 2 H), 3.43(s, 3 H), 3.97(s, 2 H), 7.06-7.78(m, 12 H)



274b) 3-[4-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

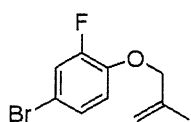
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.83g)、碳酸氫鈉(1.26g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.52g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有

機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.21g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.19 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.27g, 41%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3 H), 1.28(s, 6 H), 1.47-1.62(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.47-2.55(m, 2 H), 3.33(s, 3 H), 3.36(s, 2 H), 3.87(s, 2 H), 7.07-7.74(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

#### 實施例 275

3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

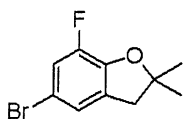


275a) 4-溴-2-氟-1-[(2-甲基 prop-2-烯-1-基)氧基]苯

將碳酸鉀(29g)加至 4-溴-2-氟酚(26.8g)及 3-氯-2-甲基丙-1-烯(13.7 mL)於丙酮(420 mL)之溶液中，並於 70°C 下攪拌混合物 15 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物

(29.9g, 87%)。

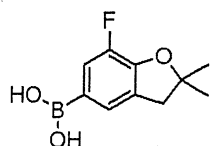
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.83(s, 3 H), 4.48(s, 2 H), 5.04(d,  $J=23.5$ , 2 H), 6.84(t,  $J=8.9$ , 1 H), 7.13-7.26(m, 2 H)



275b) 5-溴-7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

在  $190^\circ\text{C}$  下攪拌 4-溴-2-氟-1-[(2-甲基丙-2-烯-1-基)氧基]苯(29.9g)於  $\text{N,N}$ -二乙基苯胺(30 mL)之溶液 5 小時。使該混合物冷卻至室溫，以二異丙基醚稀釋反應混合物，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於甲苯(240 mL)，添加三氟化硼乙醚複合物，並於  $60^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 15 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(18.9g, 63%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51(s, 6 H), 3.04(s, 2 H), 6.97-7.24(m, 2 H)

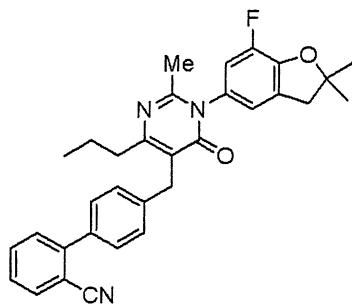


275c) (7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)硼酸

於氫氣氛圍及  $-78^\circ\text{C}$  下將丁基鋰(53 mL, 1.60 M 己烷溶液)加至 5-溴-7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃

(18.9g)於四氫呋喃(250 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。添加硼酸三異丙酯(21 mL)，並在混合物回溫至室溫時攪拌混合物 12 小時。添加 1 M 鹽酸(150 mL)，並攪拌混合物 1 小時，以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(6.54g, 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.45(s, 6 H), 3.02-3.15(m, 2 H), 7.26-8.00(m, 4 H)

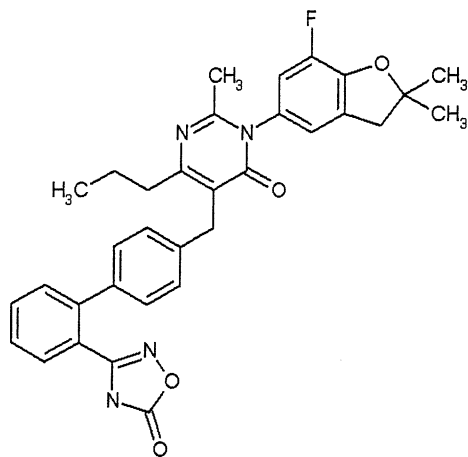


275d) 4'-{[1-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(1.22g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.0 mL)及分子篩 4A(2.0g)於二氯甲烷(15mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌該混合物 3 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.20g, 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.53(s, 3

H), 1.57(s, 3 H), 1.64-1.76(m, 2 H), 2.22(s, 3 H), 2.61-2.69 (m, 2 H), 3.04-3.18(m, 2 H), 3.90-4.02(m, 2 H), 6.77-6.85 (m, 2 H), 7.36-7.77(m, 8 H)



275e) 3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呔喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.95g)、碳酸氫鈉(2.95g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呔喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.19g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取水層。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呔喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.49g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進

行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.95g, 71%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.42-1.62(m, 8 H), 2.11(s, 3 H), 2.45-2.54(m, 2 H), 3.13(s, 2 H), 3.86(s, 2 H), 6.98-7.73(m, 10 H), 12.36(s, 1 H)

將以上所獲得之 3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

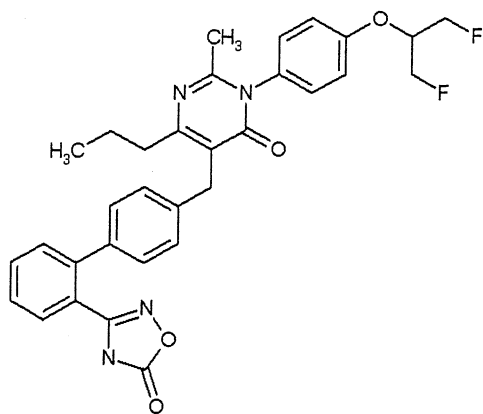
3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 276



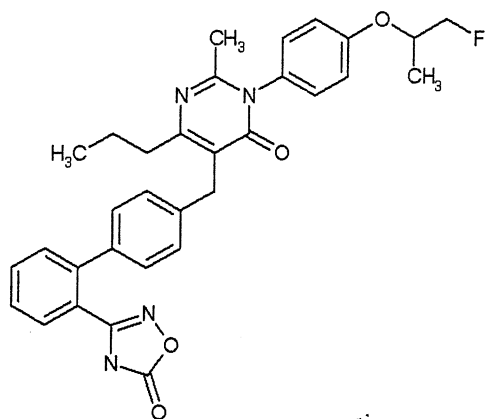
3-{4-[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(0.90 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)、1,3-二氟丙-2-醇(0.66 mL)及三苯基膦(1.2g)於四氫呋喃(7 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(1.21g)、碳酸氫鈉(1.38g)及二甲基亞砷(8 mL)之混合物，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.35g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.32 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物

以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物 (0.68g, 72%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.2, 3 H), 1.46-1.62(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.47-2.54(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 4.58-5.14(m, 5 H), 7.14-7.73(m, 12 H), 12.37(s, 1 H)

### 實施例 277



3-[4-(2-氟-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯 (0.59 mL, 1.9 M 甲苯溶液) 加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (0.65g)、1-氟丙-2-醇 (0.23g) 及三苯基磷 (0.78g) 於四氫呋喃 (5 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純

化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(1.24g)、碳酸氫鈉(1.88g)及二甲基亞砷(8 mL)之混合物，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(8 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.47g, 57%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.27(dd, J=6.4, 1.5, 3 H), 1.47-1.61(m, 2 H); 2.07(s, 3 H), 2.46-2.55(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.39-4.92(m, 3 H), 7.04-7.72(m, 12 H), 12.36(s, 1 H)

將以上所獲得之 3-[4-(2-氟-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-[4-(2-氟-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3-[4-(2-氟-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基

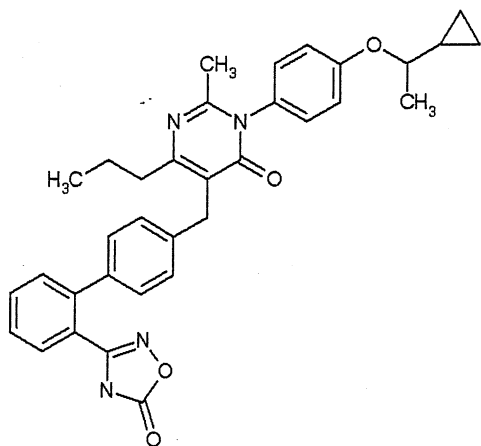
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶  
-4(3H)-酮 鉀鹽

3-[4-(2-氟-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基  
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶  
-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-[4-(2-氟-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基  
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶  
-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-[4-(2-氟-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基  
-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶  
-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

#### 實施例 278



3-[4-(1-環丙基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-  
二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶  
-4(3H)-酮

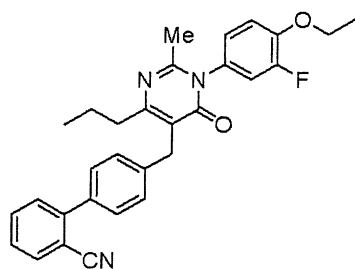
將偶氮二羧酸二異丙酯(0.59 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加  
至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫  
嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.65g)、1-環丙基乙醇(0.26g)

及三苯基膦(0.79g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(1.24g)、碳酸氫鈉(1.88g)及二甲基亞砷(8 mL)之混合物，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(8 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.21g, 25%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.25-0.59(m, 4 H), 0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.05-1.20(m, 1 H), 1.31(d,  $J=6.1$ , 3 H), 1.45-1.63(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.47-2.53(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 3.96-4.09(m, 1 H), 6.97-7.73(m, 12 H), 12.36(s, 1 H)

實施例 279

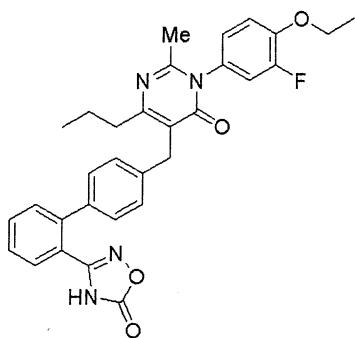
3-(4-乙氧基-3-氟苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



279a) 4'-{[1-(4-乙氧基-3-氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(1.44g)加至 4'-{[1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及碘乙烷(0.53 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.96g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.48(t,  $J=7.1$ , 3 H), 1.60-1.77(m, 2 H), 2.19(s, 3 H), 2.59-2.71(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 4.15(q,  $J=7.0$ , 2 H), 6.90-7.77(m, 11 H)



279b) 3-(4-乙氧基-3-氟苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶

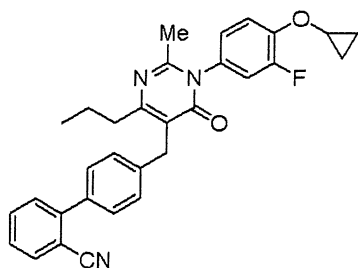
-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.40g)、碳酸氫鈉(2.00g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-乙氧基-3-氟苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.96g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.42g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.39 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.76g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3 H), 1.38(t, J=7.0, 3 H), 1.47-1.61(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.46-2.53(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 4.17(q, J=7.0, 2 H), 7.12-7.74(m, 11 H), 12.38(s, 1 H)

## 實施例 280

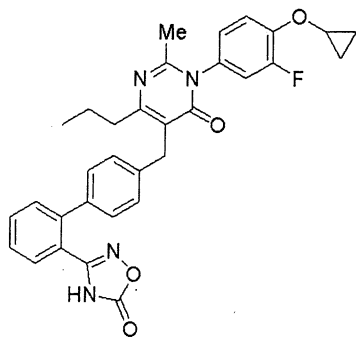
3-[4-(環丙基氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



280a) 4'-({1-[4-(環丙基氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(3.60g)加至 4'-{[1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及溴環丙烷(1.8 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 150°C 下攪拌混合物 2 天。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.15g, 14%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.78-0.90(m, 4 H), 0.97-1.04(m, 3 H), 1.62-1.76(m, 2 H), 2.19(d,  $J=3.4$ , 3 H), 2.61-2.69(m, 2 H), 3.80-3.89(m, 1 H), 3.92-4.02(m, 2 H), 6.82-7.78(m, 11 H)



280b) 3-[4-(環丙基氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧



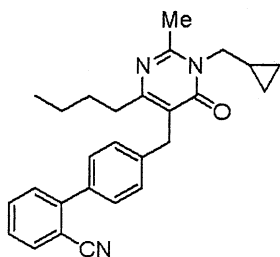
基)聯苯-4-基]甲基}嘓啖-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.56g)、碳酸氫鈉(2.35g)及二甲基亞砷(14 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啖-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.20g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.46 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.37g，31%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(t, J=7.2, 3 H), 1.21-1.49(m, 4 H), 2.24(s, 3 H), 2.38-2.49(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 7.17-7.72(m, 9 H), 12.32(s, 1 H)

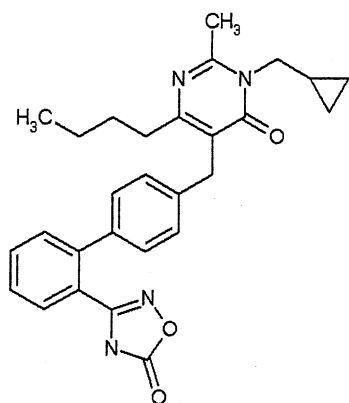
## 實施例 282

6-丁基-3-(環丙基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啖-4(3H)-酮



282a) 4'-{[4-丁基-1-(環丙基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 60% 氫化鈉 (0.17g) 加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈 (0.75g) 及 (溴甲基) 環丙烷 (1.36 mL) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (10 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物 (0.55g, 63%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.37-0.68(m, 4 H), 0.91(t, J=7.3, 3 H), 1.08-1.64(m, 5 H), 2.53-2.62(m, 2 H), 2.58(s, 3 H), 3.94-4.01(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 7.31-7.78(m, 8 H)



282b) 6-丁基-3-(環丙基甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

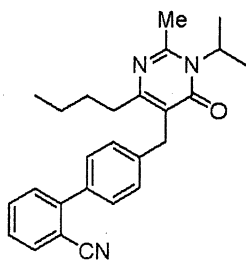
於 40°C 下攪拌氫化銦銨 (0.74g)、碳酸氫鈉 (1.1g) 及二甲基亞砜 (6 mL) 的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(環丙基甲基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯

-2-甲腈(0.55g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.29g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.27 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.089g, 14%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.28-0.70(m, 4 H), 0.93(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.02-2.11(m, 5 H), 2.51-2.69(m, 2 H), 2.55(s, 3 H), 3.86-3.96(m, 4 H), 7.18-7.88(m, 9 H)

### 實施例 283

6-丁基-3-異丙基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮

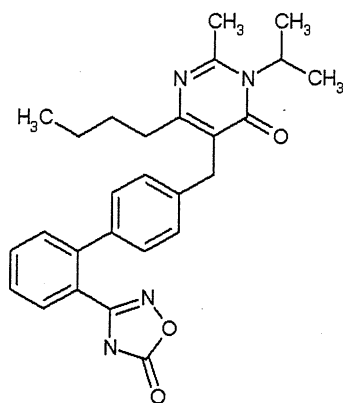


283a) 4'-[(4-丁基-1-異丙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 60% 氫化鈉(0.34g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.00g)及 2-碘丙

烷(2.8 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.23g, 10%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.27-1.68(m, 4 H), 1.60(d,  $J=1.9$ , 6 H), 2.47-2.60(m, 2 H), 2.55(s, 3 H), 3.93(s, 2 H), 4.63(s, 1 H), 7.29-7.78(m, 8 H)



283b) 6-丁基-3-異丙基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

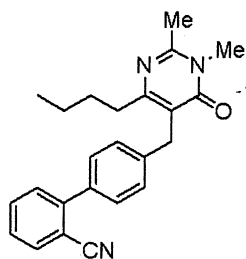
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.32g)、碳酸氫鈉(0.48g)及二甲基亞砷(3 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-1-異丙基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫咪啉-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.23g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(4 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.092g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-

烯(0.085 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.14g, 53%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.29-1.65(m, 4 H), 1.53(d,  $J=6.8$ , 6 H), 2.47-2.58(m, 2 H), 2.52(s, 3 H), 3.84(s, 2 H), 4.42-4.68(m, 1 H), 7.17-7.87(m, 9 H)

#### 實施例 284

6-丁基-2,3-二甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

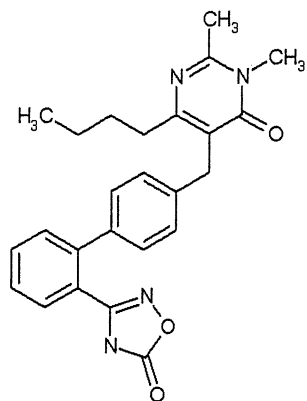


284a) 4'-[(4-丁基-1,2-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 60% 氫化鈉(0.17g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.00g)及碘甲烷(0.87 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化

而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.95g, 91%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.30-1.61(m, 4 H), 2.51(s, 3 H), 2.54-2.64(m, 2 H), 3.53(s, 3 H), 3.96(s, 2 H), 7.32-7.78(m, 8 H)



284b) 6-丁基-2,3-二甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}嘓啶-4(3H)-酮

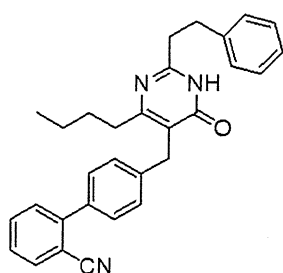
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.40g)、碳酸氫鈉(2.10g)及二甲基亞砷(13 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(4-丁基-1,2-二甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.95g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.32g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物

(0.64g, 59%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.27-1.67(m, 4 H), 2.50(s, 3 H), 2.52-2.65(m, 2 H), 3.47(s, 3 H), 3.87(s, 2 H), 3.93-4.05(m, 1 H), 7.15-7.84(m, 8 H)

實施例 285

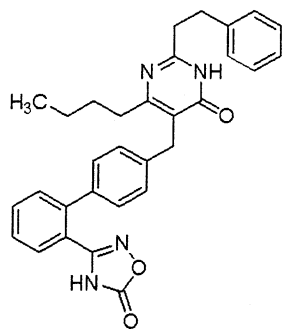
6-丁基-2-(2-苯基乙基)-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}嘧啶-4(3H)-酮



285a) 4'-{\{4-丁基-6-側氧基-2-(2-苯基乙基)-1,6-二氫嘧啶-5-基\}甲基}聯苯-2-甲腈

將 28% 甲醇鈉-甲醇溶液(1.7 mL)加至 2-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基庚酸甲酯(0.70g)及 3-苯基丙脒(0.63g)於甲醇(10 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 24 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.71g, 79%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.21-1.71(m, 4 H), 2.53-2.70(m, 2 H), 2.84-3.21(m, 4 H), 3.98(s, 2 H), 6.98-7.91(m, 13 H), 12.73(s, 1 H)



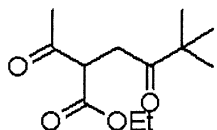
285b) 6-丁基-2-(2-苯基乙基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.88g)、碳酸氫鈉(1.34g)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-6-側氧基-2-(2-苯基乙基)-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.71g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.30g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.27 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.43g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.21-1.54(m, 4 H), 2.44-2.61(m, 2 H), 2.77-2.90(m, 2 H), 2.94-3.07(m, 2 H), 3.77(s, 2 H), 7.10-7.84(m, 13 H), 11.08(s, 1 H), 11.63(s, 1 H)

實施例 286

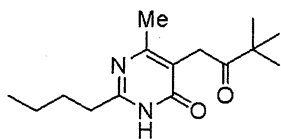
2-丁基-5-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘓啶-4(3H)-酮



286a) 2-乙醯基-5,5-二甲基-4-側氧基己酸乙酯

將 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(2.0 mL)加至 4-乙氧基-4-側氧基丁-2-烯-2-醇鈉(1.50g)於 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.51g, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.17(s, 9 H), 1.28(t,  $J=7.2$ , 3 H), 2.37(s, 3 H), 2.96-3.06(m, 1 H), 3.17-3.29(m, 1 H), 4.01(dd,  $J=8.3, 5.7$ , 1 H), 4.19(q,  $J=7.2$ , 2 H)

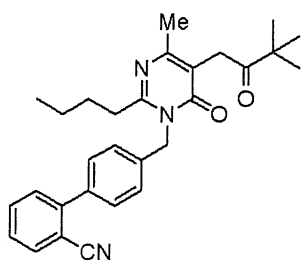


286b) 2-丁基-5-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-6-甲基嘓啶-4(3H)-酮

將 28% 甲醇鈉-甲醇溶液(3.7 mL)加至 2-乙醯基-5,5-二甲基-4-側氧基己酸乙酯(1.04g)及戊脲(0.89g)於甲醇(10 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 24 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水

洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.34g, 36%)。

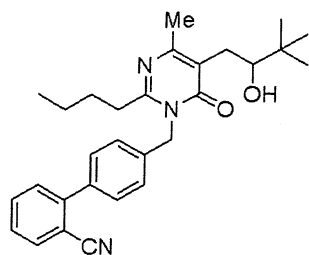
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.26(s, 9 H), 1.30-1.50(m, 2 H), 1.62-1.79(m, 2 H), 2.21(s, 3 H), 2.49-2.66(m, 2 H), 3.73(s, 2 H), 12.59(br s, 1 H)



286c) 4'-{[2-丁基-5-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-4-甲基-6-側氧基嘓啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將碳酸鉀(0.75g)加至 2-丁基-5-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-6-甲基嘓啶-4(3H)-酮(0.48g)及 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(0.99g)於 N,N-二甲基甲醯胺(9 mL)之溶液中，並於  $80^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，且以乙酸乙酯萃取水層。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.33g, 40%)。

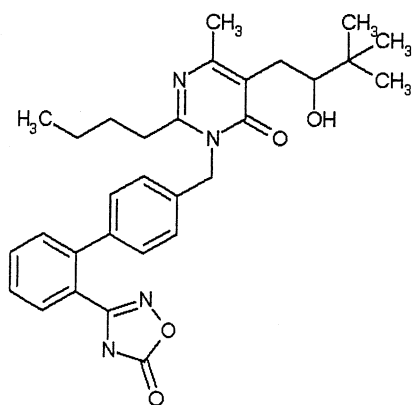
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.27(s, 9 H), 1.30-1.78(m, 4 H), 2.60-2.71(m, 2 H), 3.82(s, 2 H), 5.34(s, 2 H), 7.20-7.83(m, 8 H)



286d) 4'-{[2-丁基-5-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將四氫硼化鈉(0.053g)加至 4'-{[2-丁基-5-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.33g)於乙醇(4 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 3 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取水層。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.20g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.00(s, 9 H), 1.31-1.74(m, 4 H), 2.34(s, 3 H), 2.62-2.85(m, 4 H), 3.32-3.45(m, 1 H), 3.59-3.67(m, 1 H), 5.36(s, 2 H), 7.24-7.80(m, 8 H)



286e) 2-丁基-5-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-6-甲基

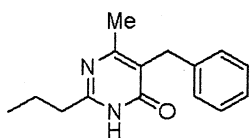
-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.24g)、碳酸氫鈉(0.36g)及二甲基亞砷(4 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-丁基-5-(2-羥基-3,3-二甲基丁基)-4-甲基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.20g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(3 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.057g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.052 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.082g, 37%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83-0.97(m, 12 H), 1.32-1.81(m, 4 H), 2.30(s, 3 H), 2.50-2.81(m, 4 H), 3.21-3.39(m, 1 H), 3.67-3.82(m, 1 H), 5.17-5.38(m, 2 H), 7.18-7.83(m, 8 H), 8.67(s, 1 H)

實施例 287

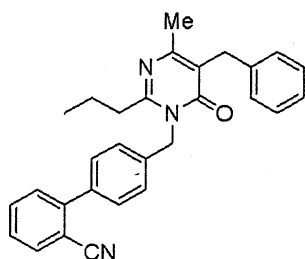
5-苯甲基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮



287a) 5-苯甲基-6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮

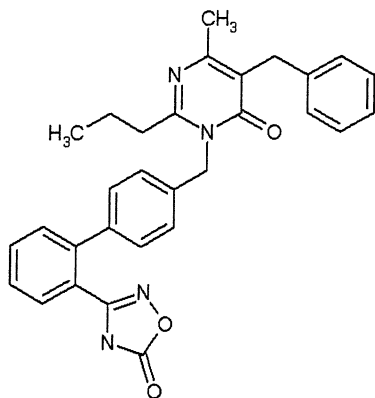
將 28% 甲醇鈉-甲醇溶液 (5.8g) 加至 2-苯甲基-3-側氧基丁酸乙酯 (2.13 mL) 及 丁脘鹽酸鹽 (2.05g) 於 甲醇 (50 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 24 小時。將 乙酸乙酯 及 水 加至混合物中，以 乙酸乙酯 萃取混合物。以 飽和鹽水 洗滌有機層並以 無水硫酸鎂 乾燥。蒸發溶劑，殘留物以 矽膠管柱層析法 進行純化而獲得 淡黃色黏性物質 之標題化合物 (1.61g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.69-1.86 (m, 2 H), 2.34(s, 3 H), 2.52-2.62(m, 2 H), 3.89(s, 2 H), 7.12-7.30(m, 5 H), 12.99(s, 1 H)

287b) 4'-[(5-苯甲基-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 60% 氫化鈉 (0.17g) 加至 5-苯甲基-6-甲基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮 (0.80g) 及 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈 (1.08g) 於  $N,N$ -二甲基甲醯胺 (15 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 3 小時。將 乙酸乙酯 及 水 加至混合物中，以 乙酸乙酯 萃取混合物。以 飽和鹽水 洗滌有機層並以 無水硫酸鎂 乾燥。蒸發溶劑，殘留物以 矽膠管柱層析法 進行純化而獲得 淡黃色黏性物質 之標題化合物 (0.61g, 35%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.64-1.82 (m, 2 H), 2.34(s, 3 H), 2.60-2.70(m, 2 H), 3.95(s, 2 H), 5.37(s, 2 H), 7.08-7.83(m, 13 H)



287c) 5-苯甲基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.20g)、碳酸氫鈉(1.80g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(5-苯甲基-4-甲基-6-側氧基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.93g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取水層。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.38g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.36 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.59g, 56%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.59-1.81 (m, 2 H), 2.27(s, 3 H), 2.50-2.67(m, 2 H), 3.79(s, 2 H), 5.23(s, 2 H), 7.08-7.75(m, 13 H), 9.18(s, 1 H)

將以上所獲得之 5-苯甲基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]$ 甲基 $\}$ -2-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

5-苯甲基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]$ 甲基 $\}$ -2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

5-苯甲基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]$ 甲基 $\}$ -2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

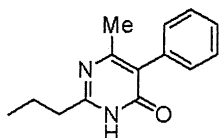
5-苯甲基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]$ 甲基 $\}$ -2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

5-苯甲基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]$ 甲基 $\}$ -2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

5-苯甲基-6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]$ 甲基 $\}$ -2-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 288

6-甲基-3- $\{[2'-(5\text{-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基})\text{聯苯-4-基}]$ 甲基 $\}$ -5-苯基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

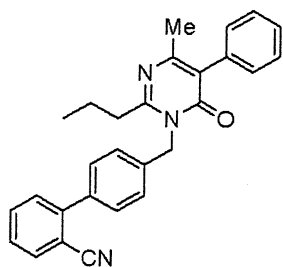


288a) 6-甲基-5-苯基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(5.0 mL)加至 3-側氧基-2-苯基丁酸乙酯(2.28g)及丁脘鹽酸鹽(2.04g)於

N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)之溶液中，並於 100°C 下攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取水層。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.26g, 10%)。

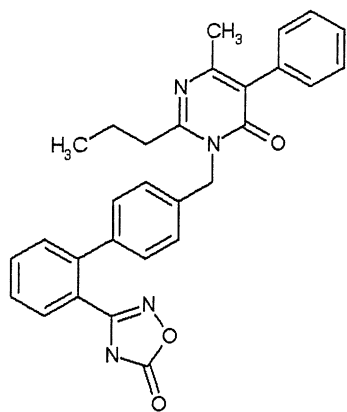
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.72-1.20(m, 3 H), 1.71-1.86(m, 2 H), 2.22(s, 3 H), 2.52-2.63(m, 2 H), 7.27-7.48(m, 5 H), 12.06(s, 1 H)



288b) 4'-[(4-甲基-6-側氧基-5-苯基-2-丙基嘓啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 60%氫化鈉(0.06g)加至 6-甲基-5-苯基-2-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.26g)及 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(0.37g)於 N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 3 小時。加入乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.30g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.65-1.93(m, 2 H), 2.23(s, 3 H), 2.63-2.81(m, 2 H), 5.39(br s, 2 H), 7.27-7.85(m, 13 H)

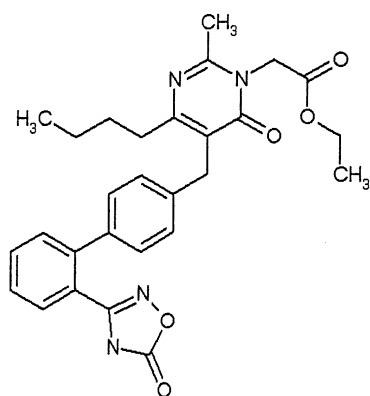


288c) 6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-苯基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.39g)、碳酸氫鈉(0.59g)及二甲基亞砜(4 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(4-甲基-6-側氧基-5-苯基-2-丙基嘧啶-1(6H)-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.30g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，加入乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.14g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.13 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.19g，55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.71-1.86(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.66-2.77(m, 2 H), 5.25(s, 2 H), 7.17-7.74(m, 13 H), 8.75(s, 1 H)

## 實施例 289



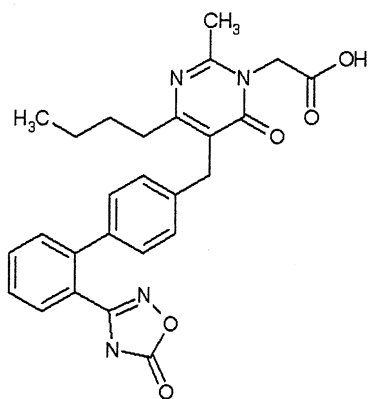
[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-1(6H)-基]乙酸乙酯

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.20g)、碳酸氫鈉(1.90g)及二甲基亞砷(20 mL)的混合物 30 分鐘，添加 [4-丁基-5-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基咪啉-1(6H)-基]乙酸乙酯(0.50g)，並於 90°C 下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.29g, 51%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.29(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.34-1.48(2H, m), 1.58-1.74(2H, m), 2.45(3H, s),

2.56-2.68(2H, m), 3.92(2H, s), 4.24(2H, q, J=7.2), 4.74(2H, s), 7.18-7.32(4H, m), 7.36-7.42(1H, m), 7.44-7.51(1H, m), 7.55-7.62(1H, m), 7.84-7.90(1H, m)

### 實施例 290

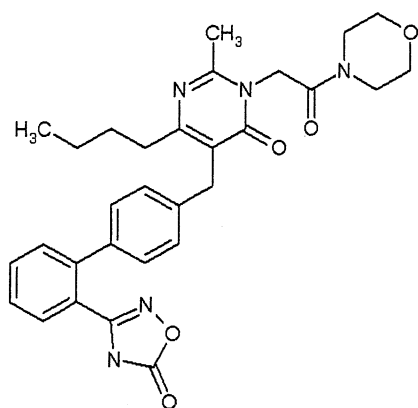


[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-1(6H)-基]乙酸

於室溫下攪拌 [4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-1(6H)-基]乙酸乙酯 (0.25g)、1 M 氫氧化鈉水溶液 (1.2 mL)、四氫呋喃 (3 mL) 及乙醇 (3 mL) 的混合物 3 小時。將 1 M 鹽酸 (1.2 mL) 加至反應溶液，並攪拌混合物 10 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑而獲得無色結晶之標題化合物 (0.22g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3H, t, J=7.5), 1.34-1.48 (2H, m), 1.58-1.74(2H, m), 2.50(3H, s), 2.64-2.72 (2H, m), 3.83(2H, s), 4.56(2H, s), 7.15-7.28(4H, m), 7.44-7.52(2H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.79-7.85(1H, m)

## 實施例 291

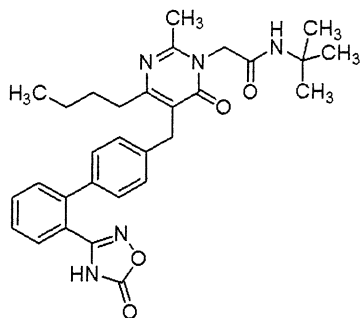


6-丁基-2-甲基-3-(2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙基)-5-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶  
-4(3H)-酮

於室溫下攪拌[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶  
-1(6H)-基]乙酸(0.12g)、嗎啉(0.033g)、1-羥基苯并三唑  
(0.035g)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽  
(0.05g)及 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)的混合物 15 小時。反  
應混合物以乙酸乙酯稀釋，以稀鹽酸洗滌，然後再以飽和  
鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘  
留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化  
合物(0.080g, 59%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.36-1.52  
(2H, m), 1.56-1.70(2H, m), 2.63(3H, s), 2.66-2.76(2H, m),  
3.54-3.80(8H, m), 3.89(2H, s), 4.88(2H, s), 7.17-7.28(4H,  
m), 7.37-7.52(2H, m), 7.55-7.63(1H, m), 7.75-7.82(1H, m)

## 實施例 292



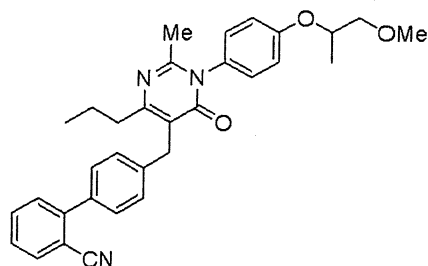
N-(第三丁基)-2-[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}噁啉-1(6H)-基]乙醯胺

於室溫下攪拌[4-丁基-2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}噁啉-1(6H)-基]乙酸(0.10g)、第三丁基胺(0.02g)、1-羥基苯并三唑(0.03g)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(0.044g)及N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)的混合物15小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以稀鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.074g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.33(9H, s), 1.36-1.48(2H, m), 1.52-1.70(2H, m), 2.66-2.76(5H, m), 3.88(2H, s), 4.58(2H, s), 6.37(1H, s), 7.14-7.26(4H, m), 7.36-7.52(2H, m), 7.55-7.63(1H, m), 7.75-7.80(1H, m)

實施例 293

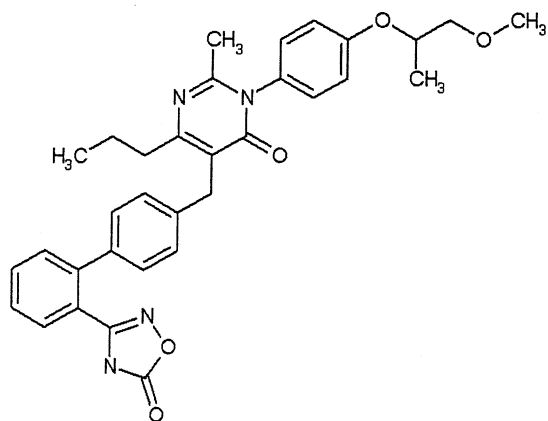
3-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基噁啉-4(3H)-酮



293a) 4'-({1-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲脞

在 0°C 下將 60% 氫化鈉 (0.07g) 加至 4'-({1-[4-(2-羥基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲脞 (0.70g) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (7 mL) 之溶液中，然後添加碘甲烷 (0.18 mL)，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物 (0.53g, 74%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01 (t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33 (d,  $J=6.4$ , 3 H), 1.61-1.78 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.59-2.71 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.46-3.65 (m, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.50-4.63 (m, 1 H), 7.01-7.78 (m, 12 H)



293b) 3-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.88g)、碳酸氫鈉(1.32g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.52g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.22g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.36g, 41%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3 H), 1.25(d, J=6.2, 3 H), 1.46-1.61(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.47-2.53(m, 2 H), 3.30(s, 3 H), 3.42-3.56(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.62-4.74(m, 1 H), 7.02-7.73(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

將以上所獲得之 3-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

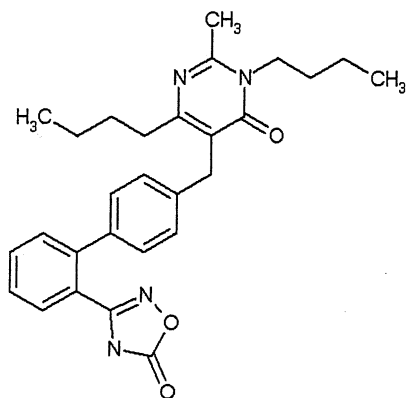
3-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

3-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3-[4-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

### 實施例 294



3,6-二丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

於室溫下攪拌 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、氫化鈉(0.17g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)的混合物 10 分鐘，添加 1-碘丁烷(0.64 mL)，於室溫下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將經由矽膠管柱層析法所得之殘留物溶於二甲基亞砷(5 mL)並將其加至預先於 40°C 下混合 30 分鐘的氯化銦銨(1.27g)、碳酸氫鈉(2.05g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物。於 90°C 下攪拌該反應混合物 16 小時，以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.24g, 42%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t,  $J=7.3$ ), 0.92(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.18-1.48(6H, m), 1.51-1.66(2H, m), 2.41-2.50(5H, m), 3.84(2H, s), 3.88-4.00(2H, m), 7.13-7.30(4H, m), 7.44-7.59(2H, m), 7.63-7.72(2H, m), 12.38(1H, s)

將以上所獲得之 3,6-二丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-

酮以習知之鹽形成方法處理而獲得下列鹽類。

3,6-二丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鈉鹽

3,6-二丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

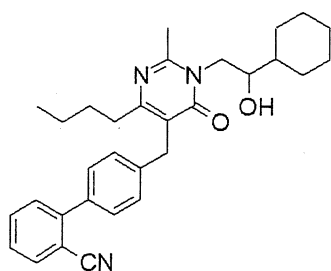
3,6-二丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 0.5 鈣鹽

3,6-二丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

3,6-二丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 氫溴酸鹽

實施例 295

6-丁基-3-(2-環己基-2-羥基乙基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮

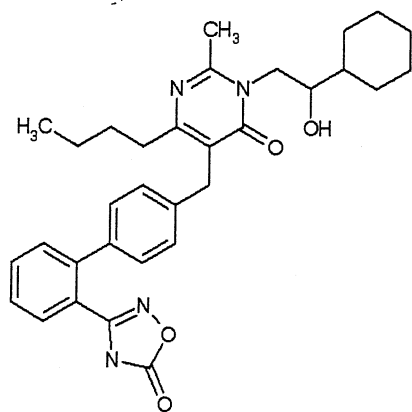


295a) 4'-{[4-丁基-1-(2-環己基-2-羥基乙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

在 0°C 下將甲基鋰(2.1 M 乙醚溶液、13.9 mL)加至環己烷甲醛(1.6g)、二碘甲烷(1.39 mL)及四氫呋喃(40 mL)的混合物。於室溫下攪拌混合物 4 小時，以飽和氯化銨水溶

液及乙醚萃取。以飽和鹽水洗滌乙醚層並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得之油狀物溶於 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)，添加 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(2.0g)及碳酸鉀(1.5g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(1.75g, 65%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.10-1.92(14H, m), 2.52-2.63(5H, m), 3.07(1H, d,  $J=4.9$ ), 3.71-3.83(1H, m), 3.92-4.09(3H, m), 4.13-4.27(1H, m), 7.29-7.52(6H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.7$ )



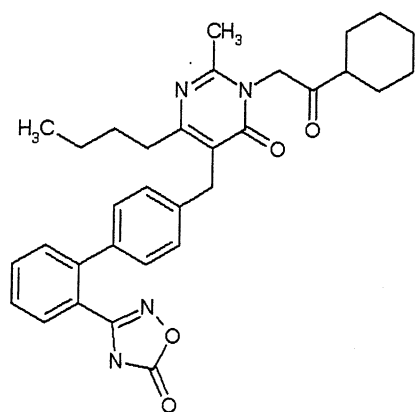
295b) 6-丁基-3-(2-環己基-2-羥基乙基)-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化羥銨(3.80g)、碳酸氫鈉(6.08g)及二甲基亞砷(30 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基

-1-(2-環己基-2-羥基乙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.75g)，並於 90°C 下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(40 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.7g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.6 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.51g, 26%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.09-1.52(10H, m), 1.55-1.88(5H, m), 2.41-2.47(2H, m), 2.53(3H, s), 3.50-3.70(2H, m), 3.84(2H, dd,  $J=23.6, 15.3$ ), 4.18(1H, d,  $J=11.9$ ), 4.91(1H, d,  $J=5.5$ ), 7.17-7.30(4H, m), 7.41-7.60(2H, m), 7.60-7.76(2H, m), 12.38(1H, s)

#### 實施例 296



6-丁基-3-(2-環己基-2-側氧基乙基)-2-甲基-5-[2'-(5-側氧

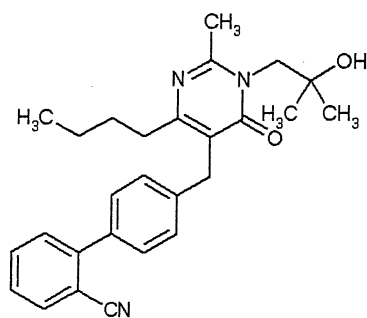
基 -4,5-二氫 -1,2,4-噁二唑 -3-基 ) 聯苯 -4-基 ] 甲基 } 嘧啶 -4(3H)-酮

於室溫下攪拌 6-丁基 -3-(2-環己基 -2-羥基 乙基) -2-甲基 -5- {[2'-(5-側氧基 -4,5-二氫 -1,2,4-噁二唑 -3-基) 聯苯 -4-基] 甲基 } 嘧啶 -4(3H)-酮 (0.3g)、1,1,1-參(乙醯氧基) -1,1-二氫 -1,2-苯碘醯 -3(1H)-酮 (0.35g) 及二氯甲烷 (15 mL) 的混合物 2 小時。將飽和碳酸氫鈉水溶液及硫代硫酸鈉加至反應混合物，於室溫下攪拌混合物 2 小時且以氯仿萃取。以飽和鹽水洗滌氯仿層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。所得殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物 (0.22g, 74%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83 (3H, t,  $J=7.3$ ), 1.13-1.37 (7H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 1.58-1.78 (3H, m), 1.83-1.97 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.42-2.49 (2H, m), 2.57-2.71 (1H, m), 3.83 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.20 (4H, s), 7.42-7.60 (2H, m), 7.62-7.75 (2H, m), 12.38 (1H, s)

#### 實施例 297

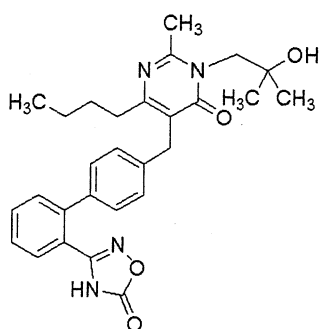
6-丁基 -3-(2-羥基 -2-甲基 丙基) -2-甲基 -5- {[2'-(5-側氧基 -4,5-二氫 -1,2,4-噁二唑 -3-基) 聯苯 -4-基] 甲基 } 嘧啶 -4(3H)-酮



297a) 4'-{[4-丁基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

在 100°C 下攪拌 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、2,2-二甲基環氧乙烷(2.5 mL)、碳酸鈉(1.83g)及 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)的混合物 24 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.92g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.29(6H, s), 1.32-1.44(2H, m), 1.50-1.60(2H, m), 2.53-2.65(5H, m), 3.97(2H, s), 4.17(2H, s), 4.35(1H, s), 7.30-7.37(2H, m), 7.37-7.51(4H, m), 7.57-7.67(1H, m), 7.74(1H, dd,  $J=7.7$ , 0.9)



297b) 6-丁基-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

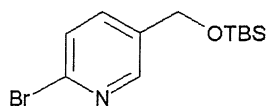
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(2.23g)、碳酸氫鈉(3.60g)及二甲基亞砜(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[4-丁基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-

基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.92g)，並於 90°C 下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.42g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.35 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.25g, 24%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.13(6H, s), 1.20-1.35(2H, m), 1.38-1.50(2H, m), 2.40-2.48(2H, m), 2.61(3H, s), 3.85(2H, s), 4.05(2H, br), 4.83(1H, s), 7.13-7.27(4H, m), 7.44-7.58(2H, m), 7.60-7.75(2H, m), 12.37(1H, s)

#### 實施例 298

3-{\[5-(羥基甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

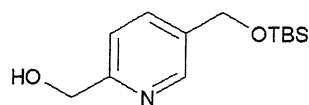


298a) 2-溴-5-(\[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶

在 0°C 下將硼氫化鈉(2.44g)加至 6-溴菸鹼醛(10g)及甲醇(100 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 2 小時。

於減壓下蒸發溶劑，以飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯萃取所得殘留物。以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得殘留物溶於二氯甲烷 (50 mL)，添加第三丁基二甲基矽烷基氯化物 (8.92g)、三乙胺 (8.25 mL) 及 4-二甲基氨基吡啶 (0.33g)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。以水洗滌反應混合物，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色油狀物之標題化合物 (11g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.11 (6H, s), 0.93 (9H, s), 4.71 (2H, s), 7.42-7.58 (2H, m), 8.32 (1H, s)

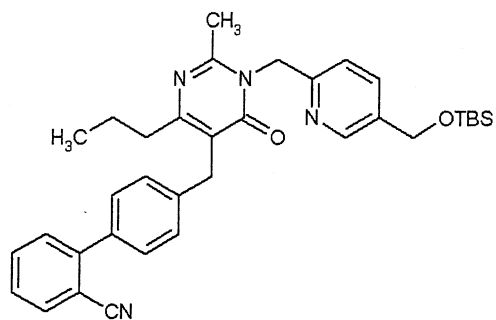


298b) [5-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇

在  $-78^\circ\text{C}$  下將正丁基鋰 (1.6 M 己烷溶液, 25.3 mL) 加至 2-溴-5-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶 (11g) 及四氫呋喃 (450 mL) 的混合物，攪拌混合物 1 小時。之後，在  $-78^\circ\text{C}$  下加入 N,N-二甲基甲醯胺 (3.17 mL)，使混合物的溫度回溫至室溫並攪拌 16 小時。以乙醚稀釋反應混合物，以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將所得殘留物溶於甲醇 (200 mL)，在  $0^\circ\text{C}$  下加入硼氫化鈉 (1.95g)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯萃取。以飽

和鹽水洗滌乙酸乙酯層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(7.53g, 64%)。

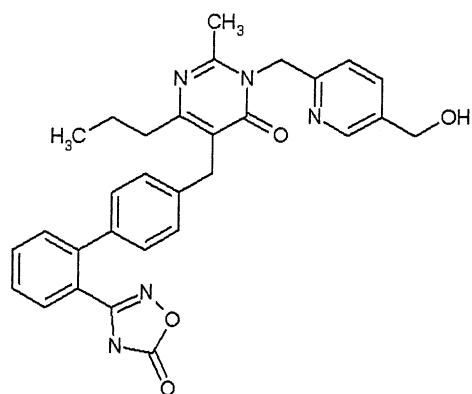
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.11(6H, s), 0.92(9H, s), 4.75(4H, s), 7.15-7.37(1H, m), 7.50-7.77(1H, m), 8.50(1H, s)



298c) 4'-[(1-{{[5-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

於室溫下攪拌 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.6g)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.48g)、三丁基膦(0.95g)、[5-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲醇(0.48g)及四氫呋喃(50 mL)的混合物 4 小時。濃縮混合物，以乙酸乙酯稀釋殘留物，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.54g, 49%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.09(6H, s), 0.89-1.01(12H, m), 1.54-1.70(2H, m), 2.52-2.63(5H, m), 3.98(2H, s), 4.73(2H, s), 5.36(2H, s), 7.21-7.28(1H, m), 7.34-7.50(6H, m), 7.59-7.66(2H, m), 7.74(1H, d,  $J=6.8$ ), 8.48(1H, s)



298d) 3-[[5-(羥基甲基)吡啶-2-基]甲基}-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

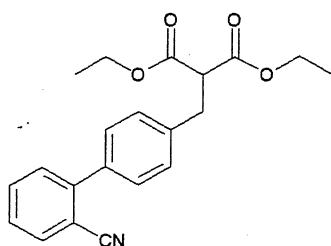
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.97g)、碳酸氫鈉(1.56g)及二甲基亞砷(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[(1-[[5-({[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}甲基)吡啶-2-基]甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.54g)，並於 90°C 下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.18g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.15 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。以水及 1 M 鹽酸調整反應混合物至 pH 5，以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)，添加氟化四丁基銦(1.0 M 四氫呋喃溶液，2.7 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。以水及 1 M 鹽酸調整反應混合物至 pH 5，並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌乙酸乙

酯層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物 (0.27g, 56%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.43-1.62(2H, m), 2.43-2.51(5H, m), 3.85(2H, s), 4.49(2H, s), 5.24-5.36(3H, m), 7.14-7.27(4H, m), 7.30(1H, d,  $J=8.0$ ), 7.44-7.56(2H, m), 7.60-7.77(3H, m), 8.41(1H, s), 12.37(1H, s)

### 實施例 299

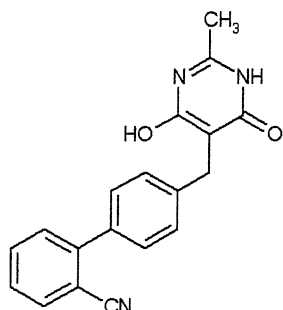
3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-乙氧基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮



### 299a) [2'-氰基聯苯-4-基]甲基]丙二酸二乙酯

將丙二酸二乙酯(16.7 mL)於四氫呋喃(100 mL)之溶液加至氫化鈉(2.86g)及四氫呋喃(250 mL)的混合物中，然後添加 4'-(溴甲基)聯苯-2-甲腈(15g)，於室溫下攪拌混合物 16 小時。於減壓下濃縮反應混合物，以 5% 硫酸氫鉀水溶液及乙酸乙酯萃取所得殘留物。以飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色油狀物之標題化合物 (18.3g, 95%)。

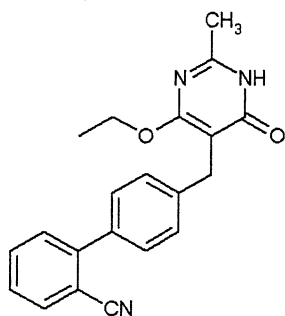
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23(6H, t,  $J=7.2$ ), 3.28(2H, d,  $J=7.6$ ), 3.70(1H, s), 4.18(4H, q,  $J=7.2$ ), 7.34(2H, d,  $J=8.3$ ), 7.41-7.54(4H, m), 7.63(1H, s), 7.75(1H, d,  $J=7.6$ )



299b) 4'-[(4-羥基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

在  $0^\circ\text{C}$  下將乙醇鈉(20%乙醇溶液, 14.5g)加至乙脘鹽酸鹽(2.68g)於乙醇(30 mL)之溶液中, 然後添加[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]丙二酸二乙酯於乙醇(30 mL)-1,4-二噶烷(15 mL)之溶液中, 於室溫下攪拌混合物 16 小時。濃縮混合物, 以水(50 mL)及 50%乙酸水溶液調整殘留物至 pH 5。過濾收集所得之結晶產物並以水洗滌而獲得無色結晶之標題化合物(1.8g, 40%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.23(3H, s), 3.62(2H, s), 7.27-7.49(4H, m), 7.48-7.63(2H, m), 7.77(1H, t,  $J=7.6$ ), 7.92(1H, d,  $J=7.6$ ), 11.56-12.08(2H, m)

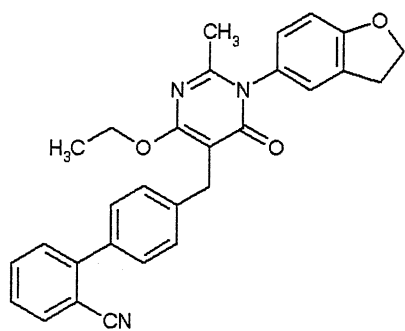


299c) 4'-[(4-乙氧基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)

甲基]聯苯-2-甲腈

在 0°C 下攪拌 4'-[(4-羥基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1g)、碳酸鈹(3.01g)、硫酸二乙酯(0.41 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)的混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.17g, 16%)。

<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.25(3H, t, J=7.0), 2.27(3H, s), 3.67(2H, s), 4.31(2H, q, J=7.2), 7.35(2H, d, J=8.0), 7.39-7.49(2H, m), 7.48-7.60(2H, m), 7.72-7.81(1H, m), 7.92(1H, d, J=7.6), 12.35(1H, s)

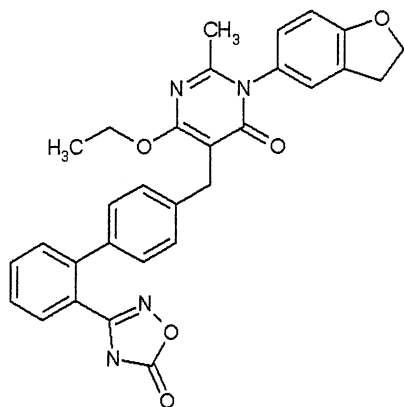


299d) 4'-{[1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-乙氧基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.17g)加至 4'-[(4-乙氧基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.17g)、2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基硼酸(0.16g)、三乙胺(0.17 mL)、吡啶(0.34 mL)及分子篩 4A(0.34g)於四氫呋喃(5mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 1 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進

行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.21g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41(3H, t,  $J=7.0$ ), 2.17(3H, s), 3.16-3.35(2H, m), 3.84(2H, s), 4.44(2H, q,  $J=6.9$ ), 4.63(2H, t,  $J=8.9$ ), 6.82-6.95(2H, m), 7.01(1H, s), 7.35-7.65(7H, m), 7.74(1H, d,  $J=8.0$ )



299e) 3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-乙氧基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

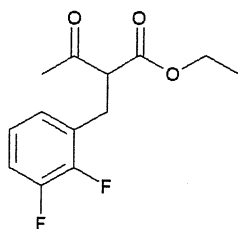
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.47g)、碳酸氫鈉(0.76g)及二甲基亞砷(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-4-乙氧基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.21g)，並將混合物於  $90^\circ\text{C}$  攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加  $N,N'$ -羰基二咪唑(0.088g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.074 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以

飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.083g, 35%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.29(3H, t,  $J=7.1$ ), 2.10(3H, s), 3.22(2H, t,  $J=8.7$ ), 3.68(2H, s), 4.37(2H, q,  $J=7.0$ ), 4.61(2H, t,  $J=8.9$ ), 6.86(1H, d,  $J=8.5$ ), 7.03(1H, dd,  $J=8.5$ , 2.3), 7.17-7.24(3H, m), 7.26-7.33(2H, m), 7.47-7.58(2H, m), 7.61-7.71(2H, m), 12.39(1H, s)

### 實施例 300

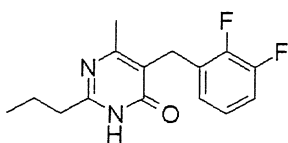
5-(2,3-二氟苯甲基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘍啶-4(3H)-酮



300a) 2-(2,3-二氟苯甲基)-3-側氧基丁酸乙酯

將 1-(溴甲基)-2,3-二氟苯(1.6g)及乙醯乙酸乙酯鈉鹽(2.36g)於四氫呋喃(20 mL)之溶液攪拌 12 小時。濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得標題化合物(1.56g, 79%) 呈無色黏性 oil。

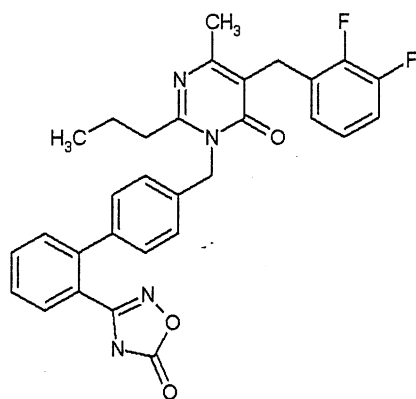
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29(3H, t,  $J=7.2$ ), 2.28(3H, s), 3.21(1H, t,  $J=7.2$ ), 4.09-4.25(4H, m), 6.90-7.13(3H, m)



300b) 5-(2,3-二氟苯甲基)-6-甲基-2-丙基嘍啶-4(3H)-酮

將甲醇鈉(28%甲醇溶液, 3.53 mL)加至 2-(2,3-二氟苯甲基)-3-側氧基丁酸乙酯(1.56g)及丙脘鹽酸鹽(1.5g)於甲醇(10 mL)之溶液中, 攪拌混合物 12 小時。濃縮混合物, 將殘留物溶於水及乙醚。分離該水層且以 1 M 鹽酸使之微酸化。過濾收集沈澱物且於減壓下乾燥而獲得無色結晶之標題化合物(0.55g, 22%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.59-1.73(2H, m), 2.15(3H, s), 2.40-2.48(2H, m), 3.79(2H, s), 6.89(1H, t,  $J=7.2$ ), 7.01-7.13(1H, m), 7.17-7.33(1H, m), 12.32(1H, br)



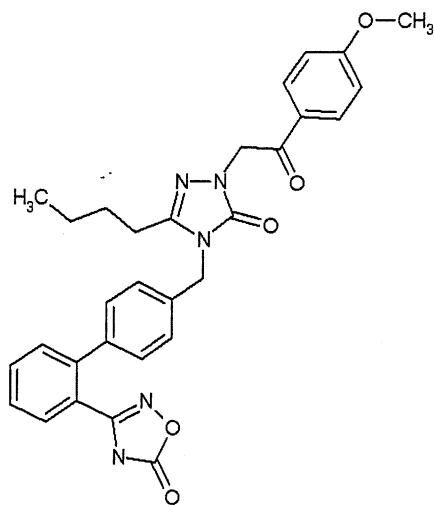
300c) 5-(2,3-二氟苯甲基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將碳酸鈉(0.44g)加至 5-(2,3-二氟苯甲基)-6-甲基-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.55g)及 3-[4'-(溴甲基)聯苯-2-基]-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(1.03g)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶液中, 攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 然後以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫

酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於丙酮(10 mL)，添加 1M 氫氧化鈉(2 mL)，並攪拌混合物 30 分鐘。以 1M 鹽酸微酸化反應混合物，以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌該有機層並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.11g, 20%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.47-1.70(2H, m), 2.25(3H, s), 2.62(2H, t,  $J=7.4$ ), 3.90(2H, s), 5.33(2H, s), 6.94(1H, t,  $J=7.0$ ), 7.02-7.40(6H, m), 7.55(2H, dd,  $J=17.4, 7.6$ ), 7.63-7.77(2H, m), 12.40(1H, s)

#### 實施例 301



3-[4'-({3-丁基-1-[2-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

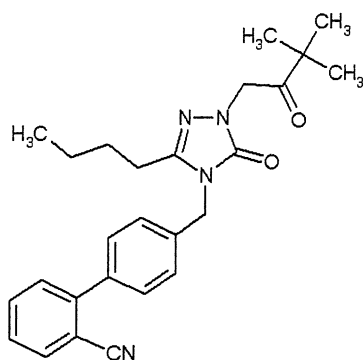
於室溫下攪拌 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.6g)、氫化鈉(0.11g)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)的混合物 10 分鐘，添加 2-溴

-1-(4-甲氧基苯基)乙酮(0.54g)，於室溫下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將自矽膠管柱層析法所得之殘留物溶於二甲基亞碸(5 mL)，將其加至預先於 40°C 下混合 30 分鐘的氯化銦銨(0.83g)、碳酸氫鈉(1.25g)及二甲基亞碸(20 mL)之混合物中。於 90°C 下攪拌混合物 16 小時，以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.16 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.029g, 3%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.27-1.41(2H, m), 1.51-1.66(2H, m), 2.37-2.48(2H, m), 3.88(3H, s), 4.84(2H, s), 5.16(2H, s), 6.95(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.24-7.36(4H, m), 7.36-7.49(2H, m), 7.53-7.61(1H, m), 7.71(1H, d,  $J=7.7$ ), 7.91(2H, d,  $J=8.9$ )

#### 實施例 302

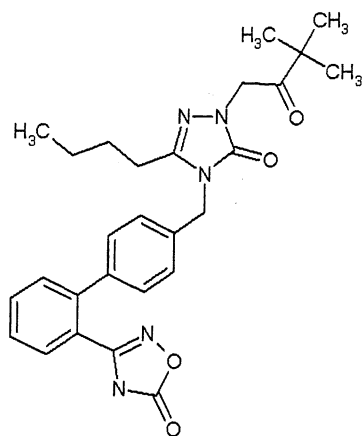
3-(4'-{[3-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



302a) 4'-{[3-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於室溫下攪拌 4'-[(3-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.7g)、第三丁醇鉀(1.0 M 四氫呋喃溶液, 1.75 mL)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)的混合物 10 分鐘, 添加 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(0.22 mL), 於室溫下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 5% 硫酸氫鉀水溶液洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色粉末之標題化合物(0.58g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.26(9H, s), 1.27-1.40(2H, m), 1.50-1.60(1H, m), 2.39-2.46(2H, m), 4.81(2H, s), 4.91(2H, s), 7.34-7.51(4H, m), 7.53-7.59(2H, m), 7.61-7.69(1H, m), 7.77(1H, dd,  $J=7.7, 0.9$ )



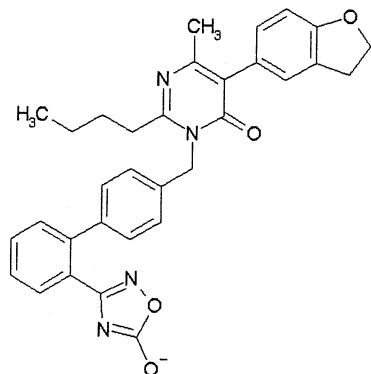
302b) 3-(4'-{[3-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.12g)、碳酸氫鈉(1.69g)及二甲基亞砷(15 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[3-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.58g)，並於 90°C 下攪拌混合物 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.24g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.42g，63%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.79(3H, t, J=7.3), 1.16(9H, s), 1.20-1.31(2H, m), 1.37-1.51(2H, m), 2.42(2H, t, J=7.4),

4.85(2H, s), 4.90(2H, s), 7.24-7.35(4H, m), 7.49-7.62(2H, m), 7.64-7.76(2H, m), 12.41(1H, s)

實施例 303

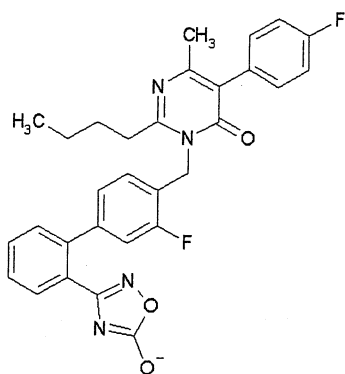


2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉  
-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.022 mL) 加至 2-丁基-5-(2,3-二  
氫-1-苯并呋喃-5-基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫  
-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}咪啉-4(3H)-酮 (0.10g)  
於乙醇 (2 mL) 之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以  
二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物 (0.09g，  
84%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.24-  
1.40(2H, m), 1.53-1.68(2H, m), 2.12(3H, s), 2.70(2H, t,  
 $J=7.2$ ), 3.20(2H, t,  $J=8.7$ ), 4.55(2H, t,  $J=8.7$ ), 5.30(2H, s),  
6.78(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.01(1H, d,  $J=8.1$ ), 7.12(2H, d,  $J=8.4$ ),  
7.18(1H, s), 7.30(3H, d,  $J=8.1$ ), 7.33-7.47(2H, m), 7.51(1H,  
d,  $J=5.7$ )

實施例 304

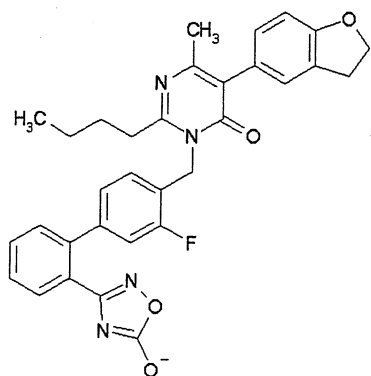


2-丁基-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-氟苯基)-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.098 mL)加至 2-丁基-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-5-(4-氟苯基)-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.41g)於乙醇(5 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.42g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.24-1.43(2H, m), 1.55-1.72(2H, m), 2.12(3H, s), 2.73(2H, t,  $J=7.5$ ), 5.32(2H, s), 6.89-7.00(1H, m), 7.06-7.48(9H, m), 7.49-7.58(1H, m)

實施例 305



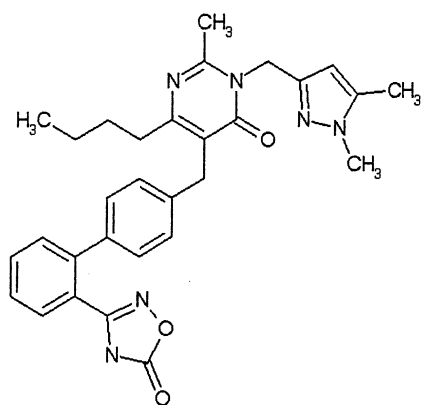
2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-{[3-氟-2'-(5-側氧

基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.086 mL)加至 2-丁基-5-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-3-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.38g)於乙醇(5 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.25g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.26-1.41(2H, m), 1.55-1.71(2H, m), 2.13(3H, s), 2.71(2H, t,  $J=7.5$ ), 3.19(2H, t,  $J=8.4$ ), 4.54(2H, t,  $J=8.4$ ), 5.31(2H, s), 6.77(1H, d,  $J=8.4$ ), 6.87-7.03(2H, m), 7.07-7.19(3H, m), 7.28-7.35(1H, m), 7.35-7.48(2H, m), 7.53(1H, d,  $J=9.0$ )

實施例 306



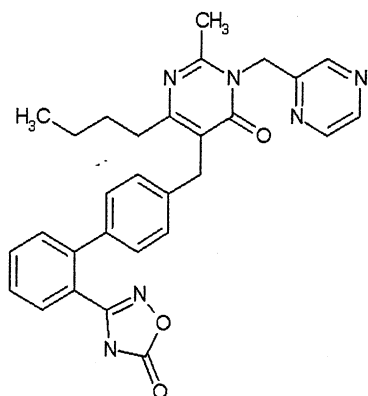
6-丁基-3-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

於室溫下將 4 M 鹽酸-乙酸乙酯(0.14 mL)加至 6-丁基

-3-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(0.25g)及乙酸乙酯(10 mL)的混合物中。過濾收集所得之結晶產物而獲得無色結晶之標題化合物(0.18g, 68%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.27-1.39(2H, m), 1.44-1.55(2H, m), 2.07(3H, s), 2.61-2.72(2H, m), 2.75(3H, s), 3.78(3H, s), 3.91(2H, s), 5.29(2H, s), 5.91(1H, s), 7.17-7.32(4H, m), 7.45-7.61(2H, m), 7.62-7.78(2H, m), 12.48(1H, s)

#### 實施例 307



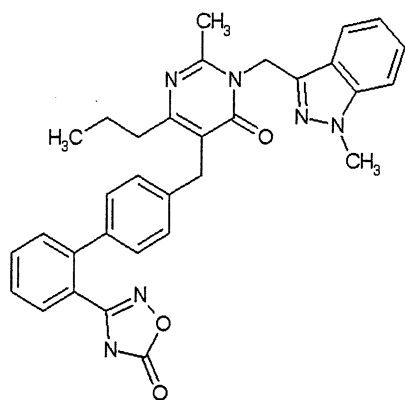
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡唑-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮 鹽酸鹽

於室溫下將 4 M 鹽酸-乙酸乙酯(0.22 mL)加至 6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(吡唑-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮(0.4g)與乙酸乙酯(10 mL)的混合物中。過濾收集所得之結晶產物而獲

得無色結晶之標題化合物(0.37g, 86%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t,  $J=7.3$ ), 1.25-1.41(2H, m), 1.41-1.58(2H, m), 2.62-2.90(5H, m), 3.88(2H, s), 5.49(2H, s), 7.22(4H, s), 7.45-7.60(2H, m), 7.63-7.72(2H, m), 8.53-8.62(2H, m), 8.84(1H, d,  $J=3.2$ ), 12.48(1H, s)

### 實施例 308



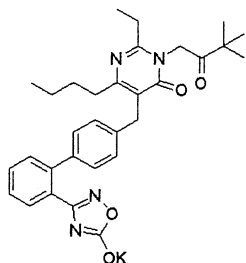
### 2-甲基-3-[(1-甲基-1H-indazol-3-基)甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鹽酸鹽

於室溫下將 4 M 鹽酸-乙酸乙酯(0.19 mL)加至 2-甲基-3-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.38g)與乙酸乙酯(10 mL)的混合物中。過濾收集所得之結晶產物而獲得無色結晶之標題化合物(0.33g, 83%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.37-1.60(2H, m), 2.55-2.69(2H, m), 2.84(3H, s), 3.92(2H, s), 3.95-4.05(3H, m), 5.62(2H, s), 7.06-7.17(1H, m), 7.24(4H,

q, J=8.3), 7.36-7.46(1H, m), 7.47-7.75(5H, m), 7.84(1H, d, J=8.3), 12.44(1H, s)

### 實施例 309

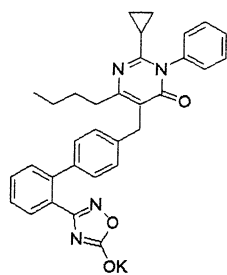


6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側  
氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶  
-4(3H)-酮 鉀鹽

將 6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(2.9g)溶於乙醇(30 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.68 mL)，並攪拌混合物 3 天。於減壓下移除溶劑，添加乙醚及己烷，過濾收集沈之澱固體而獲得非晶形固體之標題化合物(2.4g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3 H, t, J=7.1), 1.14(3 H, t, J=7.1), 1.21(9 H, s), 1.23-1.39(2 H, m), 1.47-1.60(2 H, m), 2.47-2.59(4 H, m), 3.79(2 H, s), 5.14(2 H, s), 7.05-7.09(2 H, m), 7.16-7.22(2 H, m), 7.25-7.48(4 H, m)

### 實施例 310

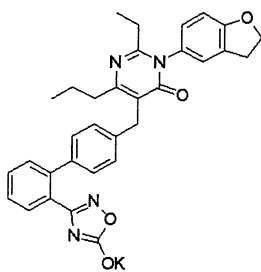


6-丁基-2-環丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘓啉-4(3H)-酮 鉀鹽

將 6-丁基-2-環丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘓啉-4(3H)-酮 (0.52g) 溶於乙醇 (5 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.13 mL)，並攪拌混合物 1 小時。將乙醚及二異丙基醚加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體而獲得非晶形固體之標題化合物 (0.46g, 83%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.75-0.82 (2 H, m), 0.86 (3 H, t,  $J=7.2$ ), 0.96-1.13 (2 H, m), 1.22-1.40 (3 H, m), 1.45-1.53 (2 H, m), 2.45-2.56 (2 H, m), 3.80 (2 H, s), 7.08-7.63 (13 H, m)

實施例 311

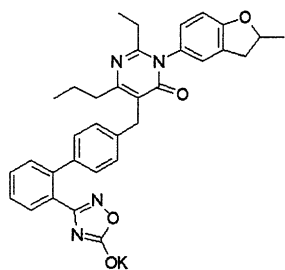


3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啉-4(3H)-酮 鉀鹽

將 3-(2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(2.2g)溶於乙醇(21 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.50 mL)，攪拌混合物一夜。將乙醚及二異丙基醚加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體而獲得非晶形固體之標題化合物(2.1g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.05(3 H, t,  $J=7.0$ ), 1.54-1.71(2 H, m), 2.30(2 H, q,  $J=7.1$ ), 2.48-2.61(2 H, m), 3.23(2 H, t,  $J=8.6$ ), 3.82(2 H, s), 4.60(2 H, t,  $J=8.6$ ), 6.85(1 H, d,  $J=8.2$ ), 7.05(1 H, dd,  $J=8.2, 2.0$ ), 7.11-7.50(9 H, m)

#### 實施例 312



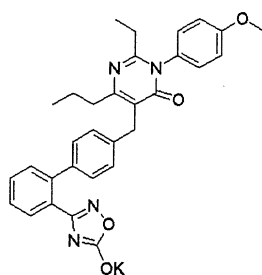
2-乙基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 2-乙基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(2.3g)溶於乙醇(22 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.51 mL)，攪拌混合物一夜。將乙醚及二異丙基醚加至反應混合物，經過過濾收集沈澱之固體而

獲得非晶形固體之標題化合物(2.3g, 94%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.02-1.12(3 H, m), 1.38-1.46(3 H, m), 1.55-1.70(2 H, m), 2.24-2.36(2 H, m), 2.47-2.60(2 H, m), 2.76-2.89(1 H, m), 3.30-3.50(1 H, m), 3.81(2 H, s), 4.92-5.06(1 H, m), 6.82(1 H, d,  $J=8.4$ ), 7.04(1 H, dd,  $J=8.4, 1.8$ ), 7.11-7.51(9 H, m)

### 實施例 313

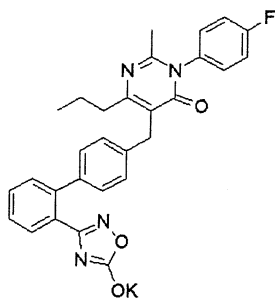


2-乙基-3-(4-甲氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮  
鉀鹽

將 2-乙基-3-(4-甲氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮(2.2g)溶於乙醇(22 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液(0.53 mL)，並攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮混合物，將丙酮及己烷加至殘留物。過濾收集沈澱之固體而獲得非晶形固體之標題化合物(2.3g, 95%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(3 H, t,  $J=7.3$ ), 1.00-1.13(6 H, m), 1.55-1.70(2 H, m), 2.27(2 H, q,  $J=7.2$ ), 2.48-2.63(2 H, m), 3.38-3.52(2 H, m), 6.99-7.53(12 H, m)

### 實施例 314

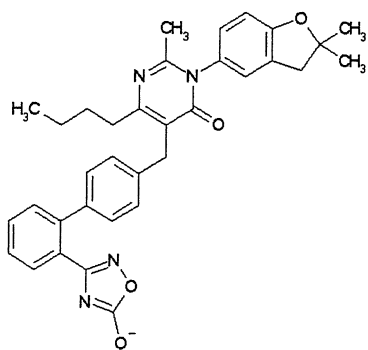


3-(4-氟苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 3-(4-氟苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.4g) 溶於乙醇 (10 mL)，添加 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.51 mL)，攪拌混合物一夜。將乙酸乙酯及二異丙基醚加至反應混合物。過濾收集沈澱之固體而獲得非晶形固體之標題化合物 (0.35g, 81%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88-0.98 (3 H, m), 1.48-1.68 (2 H, m), 2.05 (3 H, s), 2.46-2.57 (2 H, m), 3.82 (2 H, s), 7.10-7.54 (12 H, m)

實施例 315

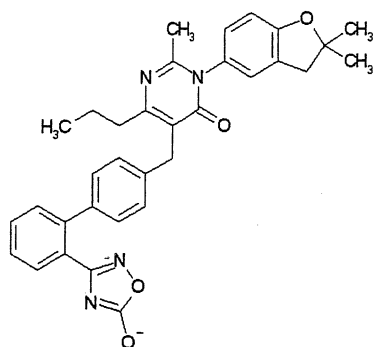


6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呔喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.093 mL)加至 6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮(0.42g)於乙醇(4 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(0.42g, 94%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.87(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.20-1.64(m, 10 H), 2.07(s, 3 H), 2.49-2.62(m, 2 H), 3.05(s, 2 H), 3.80(s, 2 H), 6.60-7.62(m, 11 H)

#### 實施例 316

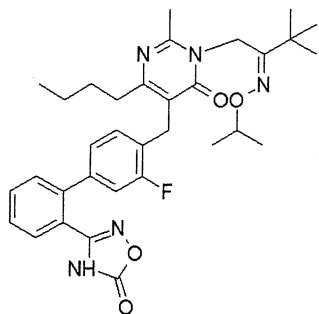


3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.65 mL)加至 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(2.8g)於乙醇(15 mL)之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物(2.9g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.44(s, 3 H), 1.45(s, 3 H), 1.50-1.66(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.51-2.58(m, 2 H), 3.05(s, 2 H), 3.80(s, 2 H), 6.73-7.53(m, 11 H)

實施例 317



6-丁基-5-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(2Z)-2-(異丙氧基亞胺基)-3,3-二甲基丁基]-2-甲基嘓啉-4(3H)-酮

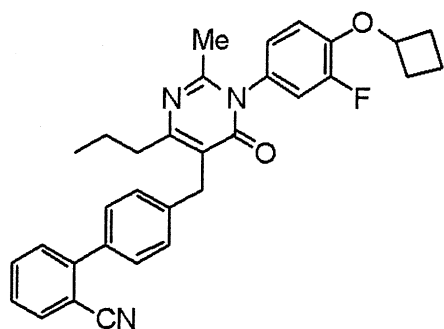
在  $100^\circ\text{C}$  下攪拌 6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基嘓啉-4(3H)-酮(0.15g)、2-(胺基氧基)丙烷鹽酸鹽(0.63g)及吡啶(5 mL)的混合物 16 小時。使該混合物冷卻至室溫，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.036g, 22%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82(3H, t,  $J=7.4$ ), 0.88(6H, d,  $J=6.2$ ), 1.15(9H, s), 1.20-1.31(2H, m), 1.36-1.51(2H, m), 2.39-2.48(5H, m), 3.81(2H, s), 3.90-4.02(1H, m), 4.81(2H, s), 6.95(1H, dd,  $J=7.9, 1.7$ ), 7.06(1H, t,  $J=8.0$ ), 7.15(1H, dd,  $J=11.1, 1.7$ ), 7.48-7.61(2H, m), 7.63-7.74(2H, m), 12.45(1H,

br)

實施例 318

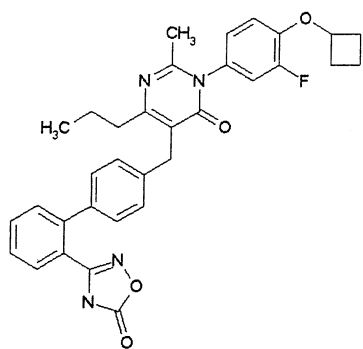
3-[4-(環丁基氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮



318a) 4'-({1-[4-(環丁基氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲脞

將碳酸鈉(1.44g)加至 4'-{{1-(3-氟-4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基}聯苯-2-甲脞(1.0g)及溴環丁烷(0.90g)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 15 小時。使之冷卻後，將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.96g, 86%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.60-1.98(m, 4 H), 2.14-2.56(m, 7 H), 2.60-2.70(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 4.61-4.79(m, 1 H), 6.87-7.82(m, 11 H)



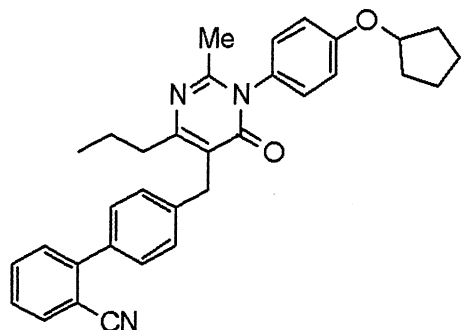
318b) 3-[4-(環丁基氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.58g)、碳酸氫鈉(2.39g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(環丁基氧基)-3-氟苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.96g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.34 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.56g, 52%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.43-2.24(m, 9 H), 2.40-2.55(m, 4 H), 3.86(s, 2 H), 4.72-4.91(m, 1 H), 7.08-7.74(m, 11 H), 12.38(s, 1 H)

## 實施例 319

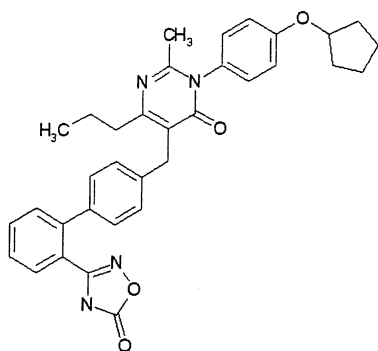
3-[4-(環戊氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



319a) 4'-({1-[4-(環戊氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(1.44g)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及溴環戊烷(1.00g)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 15 小時。使之冷卻後，將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(1.05g, 91%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.53-1.99(m, 10 H), 2.18(s, 3 H), 2.58-2.73(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 4.73-4.82(m, 1 H), 6.90-7.78(m, 12 H)

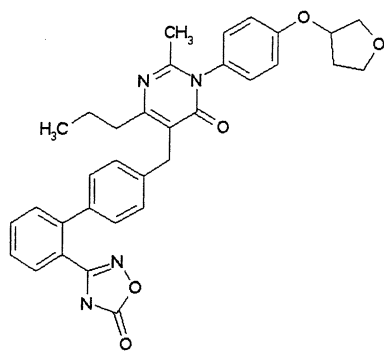


319b) 3-[4-(環戊氧基)苯基]-2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.70g)、碳酸氫鈉(2.62g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(環戊氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.96g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.37 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.78g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.44-2.01(m, 10 H), 2.06(s, 3 H), 2.45-2.55(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.82-4.94(m, 1 H), 6.98-7.73(m, 12 H), 12.37(s, 1 H)

## 實施例 320



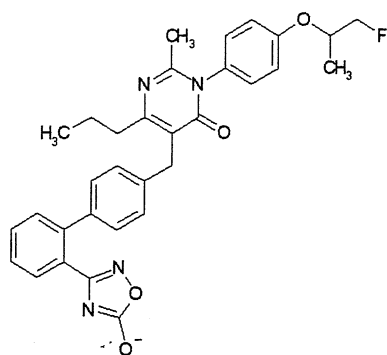
2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(四氫呋喃-3-基氧基)苯基]咪啉-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 0.91 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫咪啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.00g)、四氫呋喃-3-醇(0.37 mL)及三苯基膦(1.21g)於四氫呋喃(7 mL)之溶液中, 並將混合物攪拌 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(1.90g)、碳酸氫鈉(2.90g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物, 並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 並將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.45g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.41 mL), 於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙

酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (0.69g, 53%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3 H), 1.43-1.65(m, 2 H), 1.91-2.36(m, 5 H), 2.45-2.56(m, 2 H), 3.67-3.99(m, 6 H), 5.03-5.14(m, 1 H), 7.00-7.74(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 321



3-[4-(2-氟-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

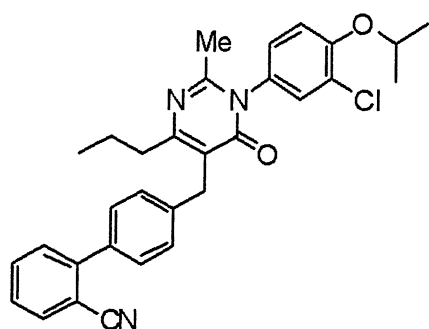
將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.079 mL) 加至 3-[4-(2-氟-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.35g) 於乙醇 (3 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物 (0.38g, 100%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t, J=7.4, 3 H), 1.27

(dd,  $J=6.4, 1.1, 3 \text{ H}$ ), 1.53-1.67(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.47-2.57(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 4.40-4.92(m, 3 H), 7.04-7.51(m, 12 H)

實施例 322

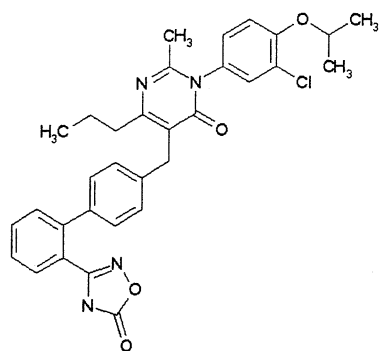
3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



322a) 4'-{[1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.00g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(3-氯-4-異丙氧基苯基)硼酸(1.00g)、三乙胺(2.00 mL)、吡啶(1.00 mL)及分子篩 4A(2.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(1.00g, 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4, 3 \text{ H}$ ), 1.41(dd,  $J=10.6, 6.1, 6 \text{ H}$ ), 1.60-1.78(m, 2 H), 2.19(s, 3 H), 2.58-2.71(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 4.51-4.68(m, 1 H), 6.98-7.79(m, 11 H)



322b) 3-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

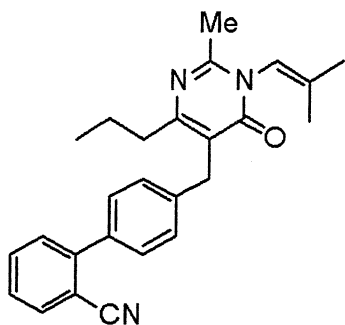
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.63g)、碳酸氫鈉(2.46g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(3-氯-4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.00g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.39 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.63g, 57%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.88(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33(dd,  $J=5.9, 3.3$ , 6 H), 1.44-1.61(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.45-2.53(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.66-4.84(m, 1 H), 7.16-

7.74(m, 11 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 323

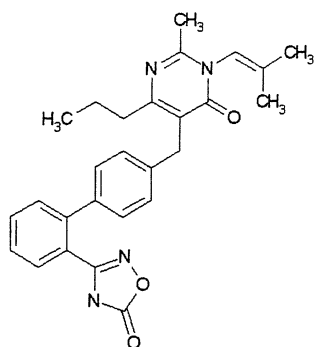
2-甲基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



323a) 4'-{[2-甲基-1-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.00g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(2-甲基丙-1-烯-1-基)硼酸(1.00g)、三乙胺(2.00 mL)、吡啶(1.00 mL)及分子篩 4A(2.0g)於二氯甲烷(15mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.080g, 7%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.49-1.73(m, 8 H), 2.34(s, 3 H), 2.51-2.65(m, 2 H), 3.95(s, 2 H), 6.05(s, 1 H), 7.31-7.78(m, 8 H)



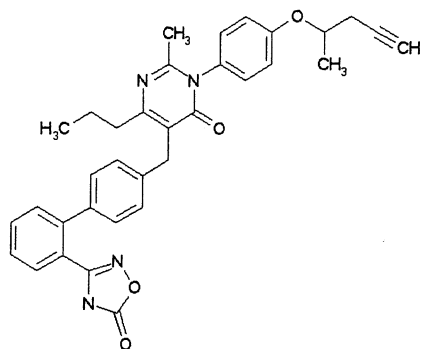
323b) 2-甲基-3-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.21g)、碳酸氫鈉(0.34g)及二甲基亞砷(2 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-甲基-1-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.080g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(2 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.050g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.050 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.029g, 32%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.42(d,  $J=0.9$ , 3 H), 1.45-1.58(m, 2 H), 1.84(d,  $J=1.3$ , 3 H), 2.27(s, 3 H), 2.42-2.52(m, 2 H), 3.84(s, 2 H), 6.12(s, 1 H),

7.16-7.74(m, 8 H), 12.36(s, 1 H)

## 實施例 324



2-甲基-3-{4-[(1-甲基丁-3-炔-1-基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

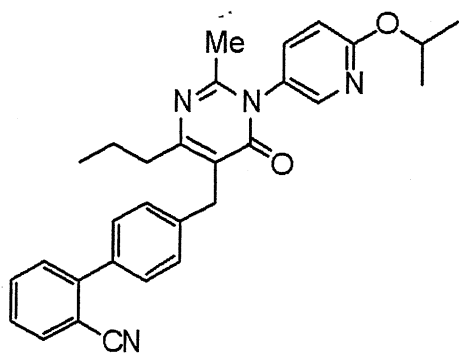
將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 0.91 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.00g)、戊-4-炔-2-醇(0.43 mL)及三苯基膦(1.21g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(0.81g)、碳酸氫鈉(1.31g)及二甲基亞砷(8 mL)之混合物, 並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 並將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.15g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.14

mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.077g, 6%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.36(d,  $J=6.0$ , 2 H), 1.47-1.61(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.49-2.59(m, 2 H), 2.91(t,  $J=2.6$ , 1 H), 3.28-3.34(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.61-4.71(m, 1 H), 7.00-7.72(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 325

3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

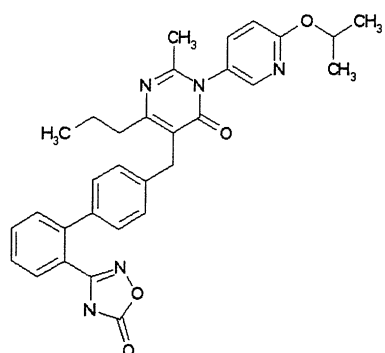


325a) 4'-{[1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.00g)加至 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(6-異丙氧基吡啶-3-基)硼酸(1.00g)、三乙胺(2.00 mL)、吡啶(1.00 mL)及分子篩 4A(2.0g)於二氯甲烷(15 mL)之懸浮液中，並攪拌

混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色黏性物質之標題化合物(0.98g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.35(d,  $J=6.1$ , 3 H), 1.38(d,  $J=6.4$ , 3 H), 1.64-1.78(m, 1 H), 2.21(s, 3 H), 2.61-2.70(m, 2 H), 3.97(s, 2 H), 5.27-5.40(m, 1 H), 6.76-8.03(m, 11 H)



325b) 3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

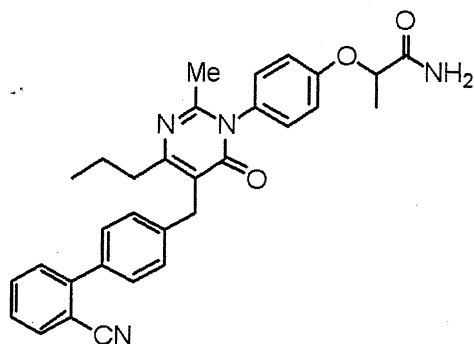
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.70g)、碳酸氫鈉(2.57g)及二甲基亞砜(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{\{1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基\}甲基\}聯苯-2-甲腈(0.98g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.40g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.37 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小

時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.81g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.32(d,  $J=6.1$ , 6 H), 1.46-1.62(m, 2 H), 2.10(s, 3 H), 2.48-2.54(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 5.21-5.34(m, 1 H), 6.84-8.22(m, 11 H), 12.37(s, 1 H)

### 實施例 326

2-{4-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}丙醯胺

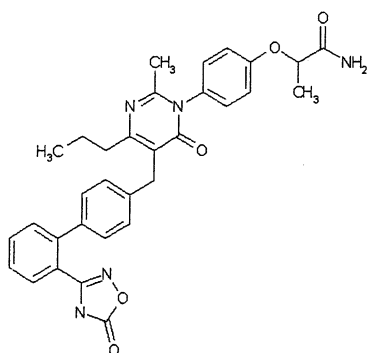


326a) 2-{4-[5-[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}丙醯胺

將碳酸鉀(1.50g)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.00g)及 2-溴丙醯胺(0.70g)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 15 小時。使之冷卻後，將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。

以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(1.03g, 88%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.62(d,  $J=6.8$ , 3 H), 1.65-1.76(m, 2 H), 2.17(s, 3 H), 2.61-2.68(m, 2 H), 3.96(s, 2 H), 4.69(q,  $J=6.7$ , 1 H), 5.65(s, 1 H), 6.38(s, 1 H), 6.94-7.79(m, 12 H)



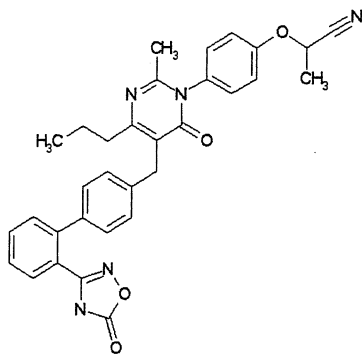
326b) 2-{4-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}丙醯胺

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.41g)、碳酸氫鈉(2.05g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 2-{4-[5-[(2'-氧基聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}丙醯胺(1.03g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.39g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.36 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小

時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.63g, 55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.47(d,  $J=6.8$ , 3 H), 1.49-1.61(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.46-2.53(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.69(q,  $J=6.7$ , 1 H), 6.98-7.74(m, 14 H), 12.36(s, 1 H)

### 實施例 327



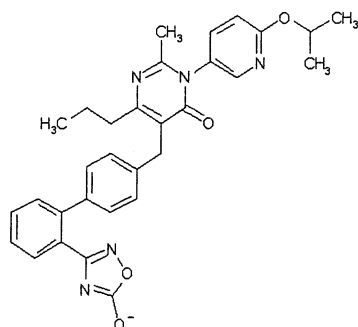
2-{4-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}丙腈

將三氟乙酸酐(0.28 mL)加至 2-{4-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}丙醯胺(0.57g)及三乙胺(0.42 mL)於乙腈(5 mL)之溶液中，攪拌混合物 12 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題

化合物 (0.35 g, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.44-1.63(m, 2 H), 1.73(d,  $J=6.8$ , 3 H), 2.07(s, 3 H), 2.46-2.56(m, 2 H), 3.87(s, 2 H), 5.54(q,  $J=6.4$ , 1 H), 7.18-7.73(m, 12 H), 12.37(s, 1 H)

### 實施例 328

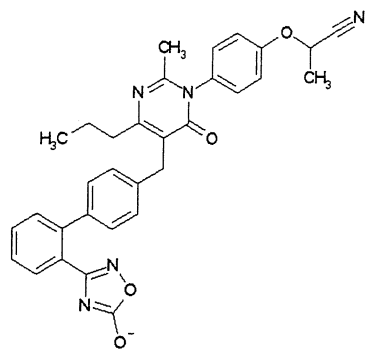


### 3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.13 mL) 加至 3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.54 g) 於乙醇 (3 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.54 g, 93%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33(d,  $J=6.2$ , 6 H), 1.50-1.69(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.48-2.58(m, 2 H), 3.82(s, 2 H), 5.21-5.35(m, 1 H), 6.84-8.21(m, 11 H)

### 實施例 329

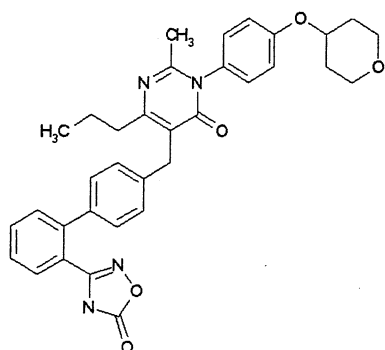


2-{4-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}丙腈 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.13 mL) 加至 2-{4-[2-甲基-6-側氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}丙腈 (0.54g) 於乙醇 (3 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.54g, 93%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.24 (t,  $J=7.3$ , 3 H), 0.82-0.97 (m, 2 H), 1.03 (d,  $J=6.8$ , 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.78-1.89 (m, 2 H), 3.13 (s, 2 H), 4.84 (q,  $J=6.6$ , 1 H), 6.43-6.80 (m, 12 H)

實施例 330



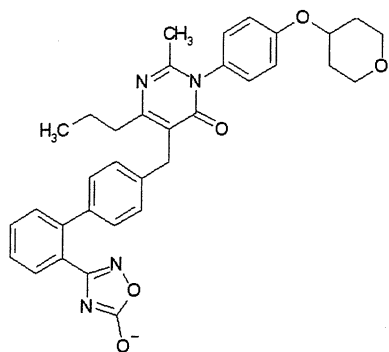
2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 0.91 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.00g)、四氫-2H-吡喃-4-醇(0.44 mL)及三苯基膦(1.21g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(1.90g)、碳酸氫鈉(2.90g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物, 並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.45g), 然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.41 mL), 於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.81g, 61%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.46-1.69(m, 4 H), 1.95-2.11(m, 5 H), 2.45-2.54(m, 2 H),

3.44-3.55(m, 2 H), 3.81-3.91(m, 4 H), 4.57-4.70(m, 1 H),  
7.04-7.74(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 331

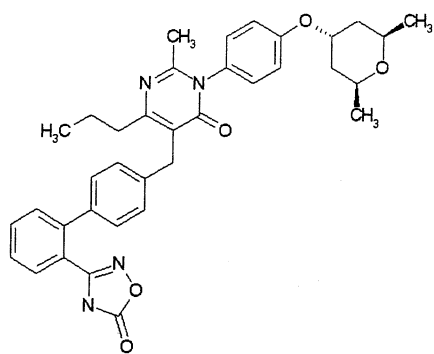


2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.13 mL)加至 2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮(0.58g)於乙醇(3 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.61g, 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.46-1.69(m, 4 H), 1.95-2.11(m, 5 H), 2.45-2.54(m, 2 H), 3.44-3.55(m, 2 H), 3.81-3.91(m, 4 H), 4.57-4.70(m, 1 H), 7.04-7.74(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 332



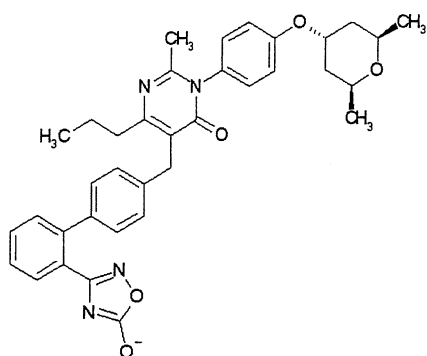
3-(4-{[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 1.21 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)、(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.30g)及三苯基膦(0.60g)於四氫呋喃(3 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(0.96g)、碳酸氫鈉(1.45g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物中, 並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 並將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.22g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL), 於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 然後

再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.43g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.08(s, 3 H), 1.10(s, 3 H), 1.36-1.63(m, 4 H), 1.81-1.90(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.47-2.54(m, 2 H), 3.77-3.90(m, 4 H), 4.81-4.87(m, 1 H), 7.04-7.73(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 333



3-(4-{[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.063 mL)加至

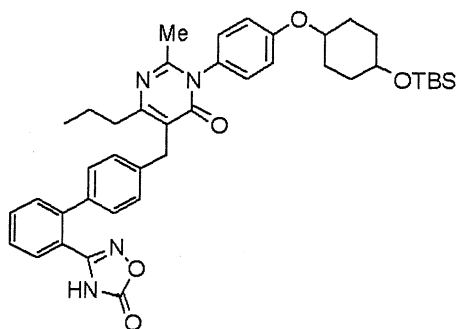
3-(4-{[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.30g)於乙醇(2 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.28g, 86%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.46-

1.69(m, 4 H), 1.95-2.11(m, 5 H), 2.45-2.54(m, 2 H), 3.44-3.55(m, 2 H), 3.81-3.91(m, 4 H), 4.57-4.70(m, 1 H), 7.04-7.74(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 334

3-{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

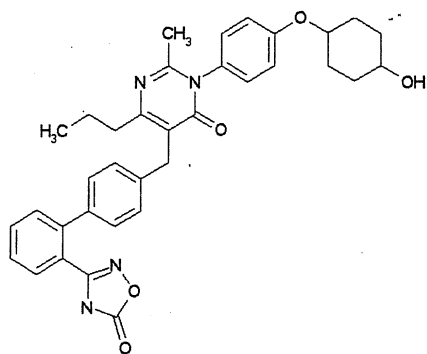


334a) 3-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 7.3 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(3.00g)、4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己醇(3.20g)及三苯基膦(3.60g)於四氫呋喃(20 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(3.00g)、碳酸氫鈉(5.80g)及二甲基亞砷(16 mL)之混合物中, 並於 90°C 下攪拌混合

物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.59g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.54 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.74g, 88%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.06(s, 6 H), 0.89-0.92(m, 9 H), 1.03(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.41-2.02(m, 10 H), 2.11(s, 3 H), 2.62-2.69(m, 2 H), 3.74-3.88(m, 3 H), 4.24-4.35(m, 1 H), 6.88-7.74(m, 12 H), 8.86(s, 1 H)



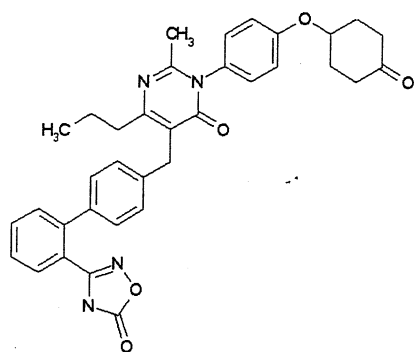
334b) 3-{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 3.7 mL)加至 3-{4-[(4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)

聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(1.74g)於四氫呋喃(6 mL)之溶液中，並於 60°C 下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.99g, 68%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3 H), 1.26-2.10(m, 13 H), 2.45-2.55(m, 2 H), 3.47-3.71(m, 1 H), 3.86(s, 2 H), 4.30-4.64(m, 2 H), 7.01-7.72(m, 12 H), 12.37(s, 1 H)

#### 實施例 335



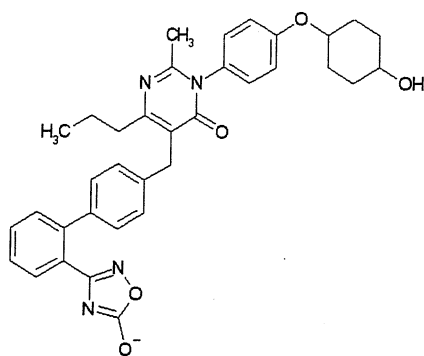
#### 2-甲基-3-{4-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.52g)加至 3-{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.49g)於二氯甲烷(4 mL)之溶液中，並攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸

鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.38g, 79%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.46-1.64(m, 2 H), 1.97-2.55(m, 13 H), 3.87(s, 2 H), 4.81-4.94(m, 1 H), 7.13-7.73(m, 12 H), 12.39(s, 1 H)

### 實施例 336



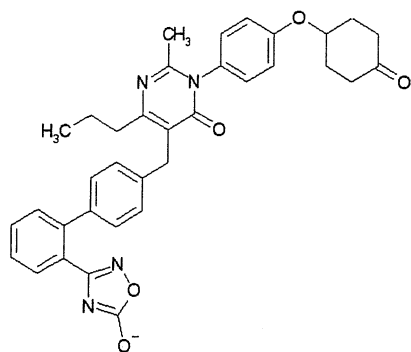
### 3-{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.063 mL)加至 3-{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.30g)於乙醇(2 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.29g, 93%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t, J=7.3, 3 H), 1.21-2.10(m, 13 H), 2.44-2.62(m, 2 H), 3.47-3.68(m, 1 H),

3.81(s, 2 H), 4.31-4.80(m, 2 H), 7.00-7.51(m, 12 H)

實施例 337

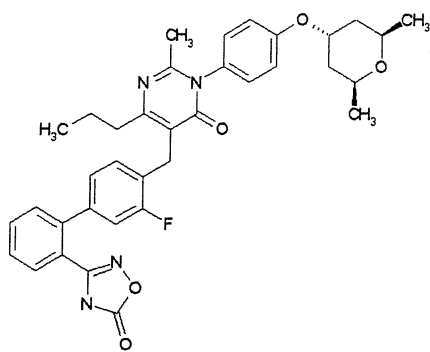


2-甲基-3-{4-[4-(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.063 mL)加至 2-甲基-3-{4-[4-(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.30g)於乙醇(2 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.31g, 98%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.51-1.68(m, 2 H), 1.99-2.23(m, 7 H), 2.31-2.58(m, 6 H), 3.82(s, 2 H), 4.83-4.92(m, 1 H), 7.11-7.51(m, 12 H)

實施例 338



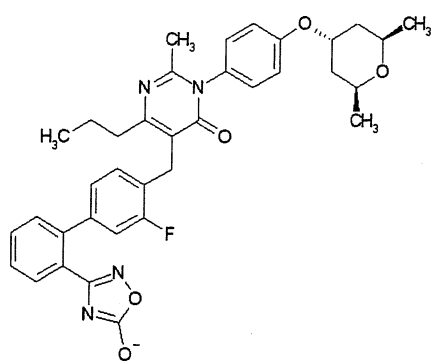
3-(4-{[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 1.16 mL)加至 3'-氟-4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g), (2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.29g)及三苯基膦(0.58g)於四氫呋喃(2 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(1.15g)、碳酸氫鈉(1.85g)及二甲基亞砷(6 mL)之混合物, 並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 並將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.21g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL), 於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 然

後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.52g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.08(d,  $J=6.2$ , 6 H), 1.36-1.63(m, 4 H), 1.79-1.90(m, 2 H), 2.08(s, 3 H), 3.75-3.89(m, 4 H), 4.80-4.87(m, 1 H), 6.97-7.74(m, 11 H), 12.47(s, 1 H)

### 實施例 339



3-(4-{\[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-5-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

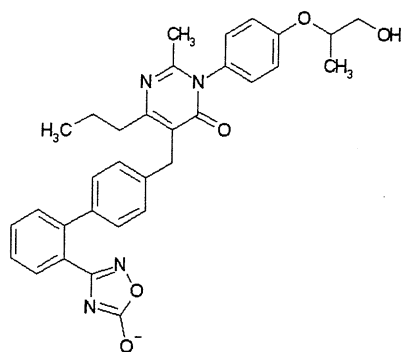
將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.060 mL)加至

3-(4-{\[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-5-{\[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.30g)於乙醇(3 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.27g, 85%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.08(d,

J=6.4, 6 H), 1.35-1.67(m, 4 H), 1.80-1.90(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.47-2.55(m, 2 H), 3.76-3.90(m, 4 H), 4.79-4.88(m, 1 H), 6.98-7.52(m, 11 H)

### 實施例 340



3-[4-(2-羥基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

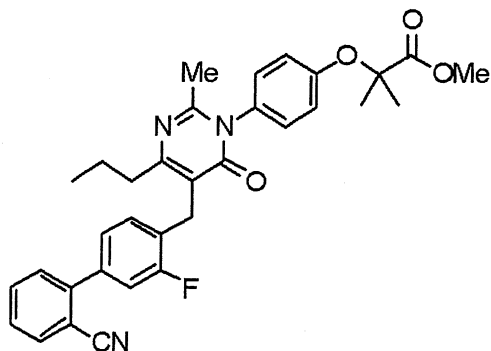
將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.023 mL) 加至 3-[4-(2-羥基-1-甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.10g) 於乙醇 (1 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.11g, 100%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t, J=7.4, 3 H), 1.24(d, J=6.1, 3 H), 1.46-1.70(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.42-2.62(m, 2 H), 3.42-3.64(m, 2 H), 3.81(s, 2 H), 4.37-4.57(m, 1 H), 4.68-5.13(m, 1 H), 6.95-7.51(m, 12 H)

### 實施例 341

5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-

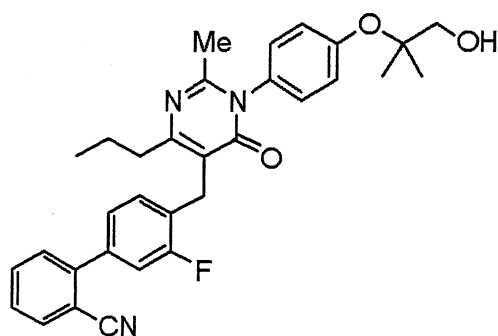
基]甲基}-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



341a) 2-{4-[5-[(2'-氰基-3-氟聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸甲酯

將碳酸鈉(0.72g)加至 3'-氟-4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)2-溴-2-甲基丙酸甲酯(1.00g)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶液中，並於 80°C 下攪拌混合物 12 小時。使之冷卻後，將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.58g, 96%)。

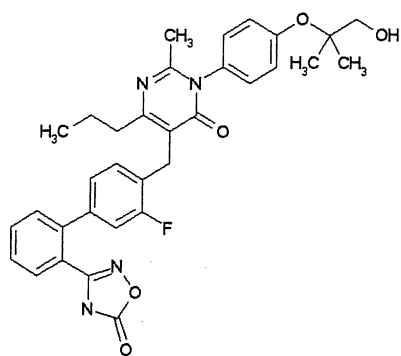
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.60-1.78(m, 8 H), 2.16(s, 3 H), 2.59-2.68(m, 2 H), 3.78(s, 3 H), 3.98(s, 2 H), 6.89-7.78(m, 11 H)



341b) 3'-氟-4'-({1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲臍

將四氫硼酸鋰(0.056g)加至 2-{4-[5-[(2'-氟基-3-氟聯苯-4-基)甲基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基嘓啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸甲酯(1.00g)於四氫呋喃(11 mL)之溶液中，並攪拌混合物 24 小時。將乙酸乙酯及水加至反應混合物且以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.41g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.33(s, 6 H), 1.59-1.77(m, 2 H), 2.13(t,  $J=6.6$ , 1 H), 2.17(s, 3 H), 2.61-2.67(m, 2 H), 3.62(d,  $J=6.4$ , 2 H), 3.99(s, 2 H), 7.09-7.78(m, 11 H)

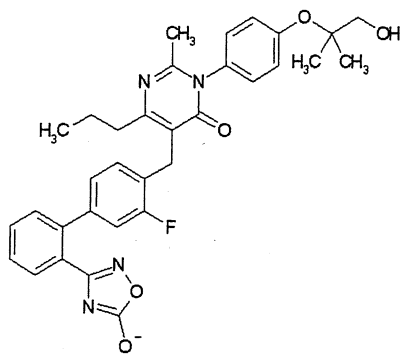


341c) 5-{[3-氟-2'-({5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化羥銨(0.81g)、碳酸氫鈉(1.29g)及

二甲基亞砷 (4 mL) 的混合物 30 分鐘，添加 3'-氟-4'-({1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈 (0.41g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃 (4 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑 (0.15g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.14 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.28g, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.89(t, J=7.2, 3 H), 1.24(s, 6 H), 1.47-1.64(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.46-2.53(m, 2 H), 3.41(d, J=5.3, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.96(t, J=5.7, 1 H), 6.99-7.74(m, 11 H), 12.47(s, 1 H)

#### 實施例 342



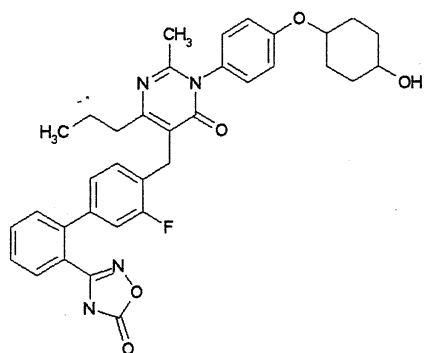
5-{[3-氟-2'--(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-

丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.043 mL)加至 5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.20g)於乙醇(2 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.21g, 98%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.3$ , 3H), 1.24(s, 6H), 1.50-1.68(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.48-2.57(m, 2H), 3.41(s, 2H), 3.82(s, 2H), 6.99-7.55(m, 11H)

## 實施例 343



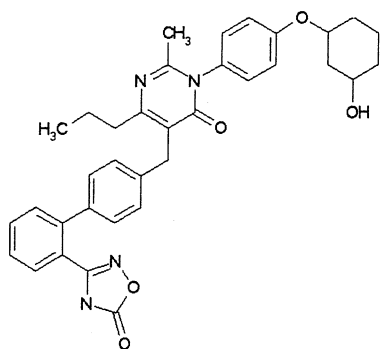
5-{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 2.9 mL)加至 3'-氟-4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.23g)、4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己醇(1.25g)及三苯基膦(1.42g)於四氫

呋喃(5 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(2.26g)、碳酸氫鈉(3.42g)及二甲基亞砷(14 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(14 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.57g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.54 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)，添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液，3.7 mL)，並於 60°C 下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.71g, 43%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3H), 1.28-1.94(m, 10H), 2.06-2.10(m, 3H), 2.45-2.53(m, 2H), 3.47-3.69(m, 1H), 3.85(s, 2H), 4.29-4.63(m, 2H), 6.95-7.75(m, 11H), 12.44(s, 1H)

## 實施例 344



3-{4-[3-(羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

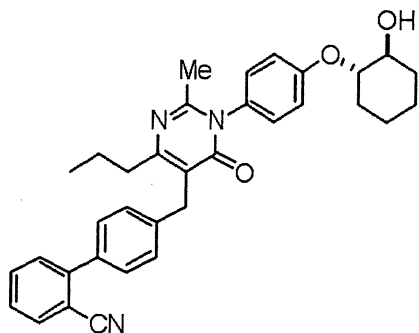
將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 2.4 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.00g)、3-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}環己醇(1.06g)及三苯基膦(1.21g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(1.90g)、碳酸氫鈉(2.90g)及二甲基亞砷(12 mL)之混合物, 並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 並將殘留物溶於四氫呋喃(12 mL)。添加 N,N'-羧基二咪唑(0.49g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL), 於室溫下攪拌混合物 3

小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)，添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液，3.5 mL)，並於 60°C 下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.69g, 50%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3H), 1.04-2.34(m, 13H), 2.46-2.54(m, 2H), 3.45-3.97(m, 3H), 4.24-4.79(m, 2H), 6.99-7.73(m, 12H), 12.37(s, 1H)

#### 實施例 345

3-(4-{\[(1S,2S)-2-羥基環己基]氧基}苯基)-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

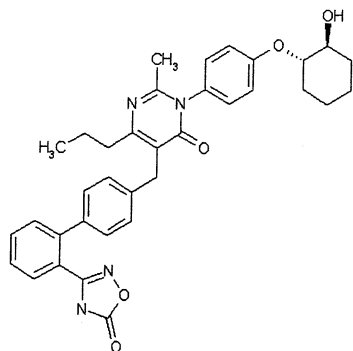


345a) 4'-{\[1-(4-{\[(1S,2S)-2-羥基環己基]氧基}苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將碳酸鈉(2.25g)加至 4'-{\[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)及環己烯氧化物(1.20 mL)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)之

溶液中，並於 100°C 下攪拌混合物 20 小時。使之冷卻後，將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.93g, 76%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3H), 1.23-1.51(m, 4H), 1.61-1.84(m, 4H), 2.06-2.23(m, 5H), 2.56(d,  $J=1.5$ , 1H), 2.59-2.71(m, 2H), 3.68-3.80(m, 1H), 3.96(s, 2H), 3.98-4.09(m, 1H), 7.01-7.77(m, 12H)



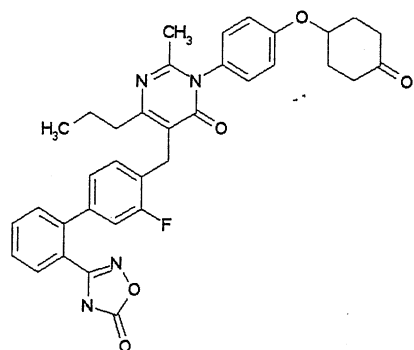
345b) 3-(4-{\{[(1S,2S)-2-羥基環己基]氧基\}苯基})-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.46g)、碳酸氫鈉(2.21g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{\{1-(4-{\{[(1S,2S)-2-羥基環己基]氧基\}苯基})-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基\}甲基\}聯苯-2-甲腈(0.94g)，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，

並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.34g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.31 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.077g, 45%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.3, 3H), 1.20-2.14(m, 13H), 2.45-2.54(m, 2H), 3.48-3.60(m, 1H), 3.86(s, 2H), 4.04-4.15(m, 1H), 4.93(d, J=4.3, 1H), 7.04-7.73(m, 12H), 12.37(s, 1H)

#### 實施例 346



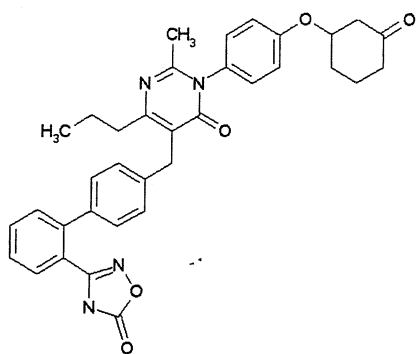
5-{{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-3-{{4-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-6-丙基噁啉-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.42g)加至 5-{{[3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-{{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-6-丙基噁啉-4(3H)-酮(0.40g)於二氯甲烷(4 mL)

之溶液中，並攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.35g, 88%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.2, 3 H), 1.48-1.64(m, 2 H), 1.97-2.23(m, 7 H), 2.29-2.49(m, 6 H), 3.86(s, 2 H), 4.81-4.93(m, 1 H), 6.97-7.75(m, 11 H), 12.46(s, 1 H)

#### 實施例 347



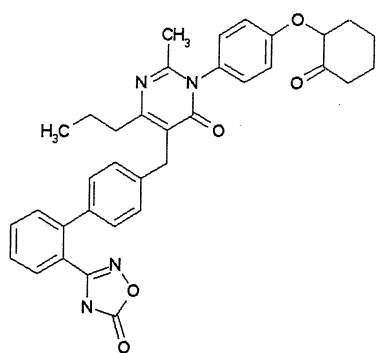
#### 2-甲基-3-{4-[(3-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.43g)加至 3-{4-[(3-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.40g)於二氯甲烷(4 mL)之溶液中，並攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃

取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.33g, 84%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.47-1.62(m, 2 H), 1.71-2.12(m, 7 H), 2.22-2.86(m, 6 H), 3.86(s, 2 H), 4.95-5.03(m, 1 H), 7.00-7.73(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 348



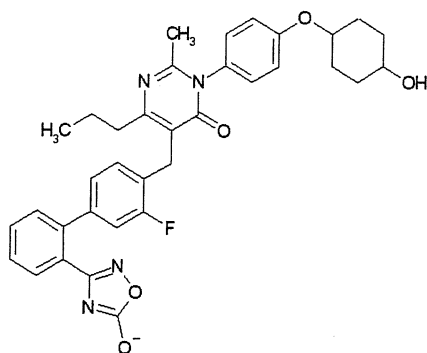
### 2-甲基-3-{4-[(2-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.32g)加至 3-(4-{[(1S,2S)-2-羥基環己基]氧基}苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.30g)於二氯甲烷(3 mL)之溶液中，並攪拌混合物 15 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非

晶形固體之標題化合物(0.27g, 90%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.3$ , 3 H), 2.23-2.77(m, 5 H), 3.86(s, 2 H), 5.05-5.14(m, 1 H), 6.92-7.73(m, 12 H), 12.37(s, 1 H)

### 實施例 349

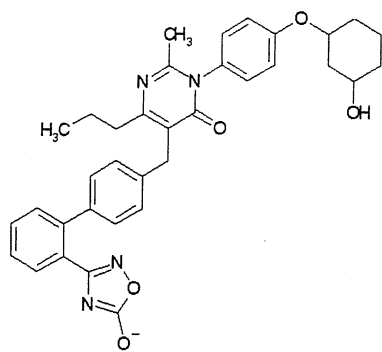


5-{\{3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-3-{\{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基\}-2-甲基-6-丙基嘍啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.041 mL)加至 5-{\{3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-3-{\{4-[(4-羥基環己基)氧基]苯基\}-2-甲基-6-丙基嘍啶-4(3H)-酮(0.20g)於乙醇(2 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.19g, 86%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.25-2.11(m, 10 H), 2.47-2.54(m, 2 H), 3.46-3.68(m, 1 H), 3.81(s, 2 H), 4.31-4.65(m, 2 H), 6.96-7.54(m, 11 H)

### 實施例 350

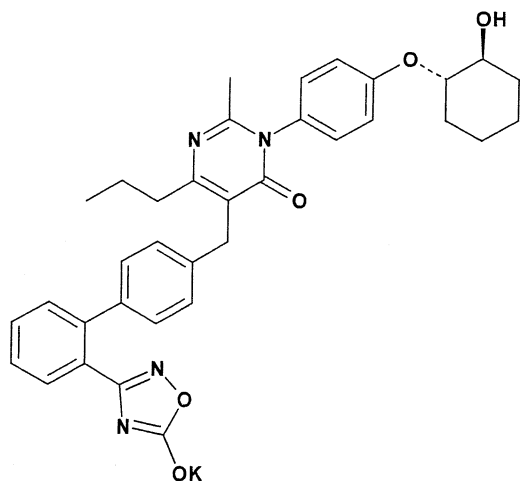


3-{4-[(3-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.041 mL) 加至 3-{4-[(3-羥基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.20g) 於乙醇 (2 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.19g, 86%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.07-2.34(m, 10 H), 2.47-2.56(m, 2 H), 3.44-3.97(m, 3 H), 4.23-4.79(m, 2 H), 6.97-7.50(m, 12 H)

實施例 351

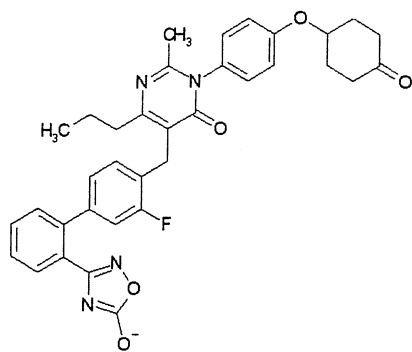


3-(4-{\[(1S,2S)-2- 羥基環己基]氧基}苯基)-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.042 mL) 加至 3-(4-{\[(1S,2S)-2-羥基環己基]氧基}苯基)-2-甲基-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.20g) 於乙醇 (2 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.18g, 83%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.21-2.12(m, 13 H), 2.46-2.58(m, 2 H), 3.46-3.64(m, 1 H), 3.82(s, 2 H), 4.02-4.16(m, 1 H), 4.89-5.00(m, 1 H), 7.00-7.51(m, 12 H)

實施例 352

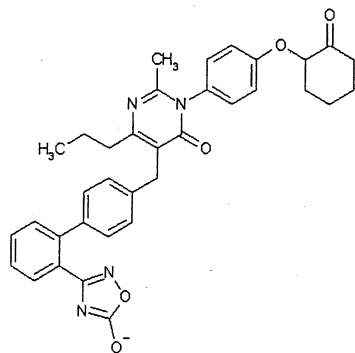


5-([3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-2-甲基-3-{4-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.041 mL)加至 5-([3-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-2-甲基-3-{4-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.20g)於乙醇(2 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.18g, 86%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.92(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.50-1.70(m, 2 H), 1.94-2.58(m, 13 H), 3.82(s, 2 H), 4.81-4.94(m, 1 H), 6.98-7.53(m, 11 H)

實施例 353



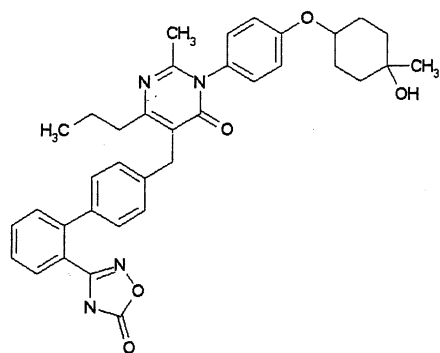
2-甲基-3-{4-[(2-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-([2'-(5-側氧

基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.042 mL)加至 2-甲基-3-{4-[(2-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.20g)於乙醇(1.5 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.19g, 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.3$ , 3 H), 1.49-2.74(m, 15 H), 3.81(s, 2 H), 5.03-5.15(m, 1 H), 6.91-7.50(m, 12 H)

實施例 354



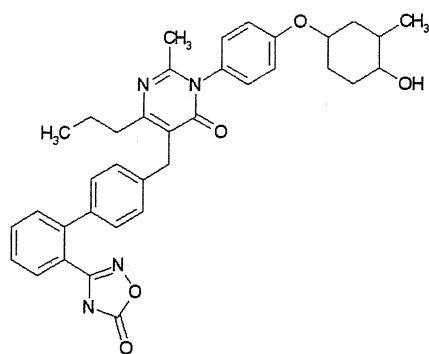
3-{4-[(4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 2.42 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.00g), 1-甲基環己烷-1,4-二醇(0.60g)及三苯基磷(1.21g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液

中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(0.73g)、碳酸氫鈉(1.20g)及二甲基亞砷(4 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.11g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.10 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.25g, 17%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89(t, J=7.4, 3 H), 1.15(s, 3 H), 1.35-1.71(m, 8 H), 1.85-1.98(m, 2 H), 2.06(s, 3 H), 2.47-2.54(m, 2 H), 3.86(s, 2 H), 4.20(s, 1 H), 4.51-4.59(m, 1 H), 7.01-7.72(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 355



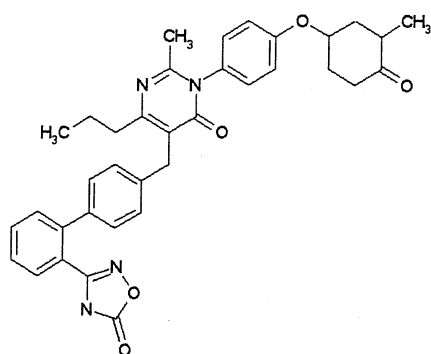
3-{4-[4-(4-羥基-3-甲基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 4.84 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(2.00g)、4-羥基-2-甲基環己酮(1.18g)及三苯基膦(2.42g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物溶於乙醇(20 mL), 添加四氫硼酸鈉(0.17g), 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 將殘留物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(1.27g)、碳酸氫鈉(1.85g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中, 並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 並將殘留物溶於四氫呋喃(8

mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.36g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.33 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.91g, 33%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82-1.00(m, 6 H), 1.22-2.16(m, 12 H), 2.46-2.54(m, 2 H), 2.93-3.11(m, 1 H), 3.86(s, 2 H), 4.26-4.71(m, 2 H), 6.98-7.73(m, 12 H), 12.37(s, 1 H)

#### 實施例 356



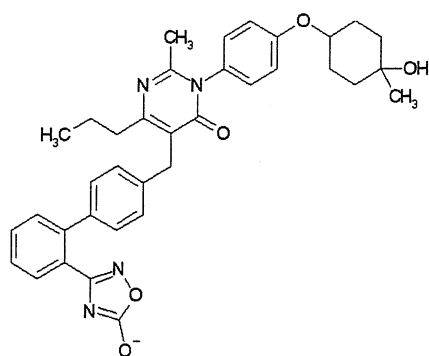
2-甲基-3-{4-[3-甲基-4-(2-氧基-2,3-二氫-1,2,4-咪唑-5-基)]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.52g)加至 3-{4-[4-羥基-3-甲基環己基]氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-咪唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.50g)於二氯甲烷(4 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯、水及硫代

硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物(0.38g, 77%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.83-0.99(m, 6 H), 1.43-1.63(m, 2 H), 1.67-2.93(m, 12 H), 3.87(s, 2 H), 4.81-5.04(m, 1 H), 7.10-7.73(m, 12 H), 12.38(s, 1 H)

### 實施例 357



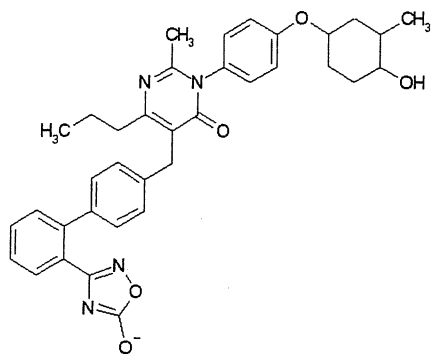
3-{4-[(4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.041 mL)加至 3-{4-[(4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.20g)於乙醇(2 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.18g, 83%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t, J=7.3, 3 H), 1.15(s, 3 H), 1.32-2.00(m, 10 H), 2.05(s, 3 H), 2.46-2.57(m, 2 H),

3.81(s, 2 H), 4.48-4.59(m, 1 H), 6.99-7.50(m, 12 H)

實施例 358

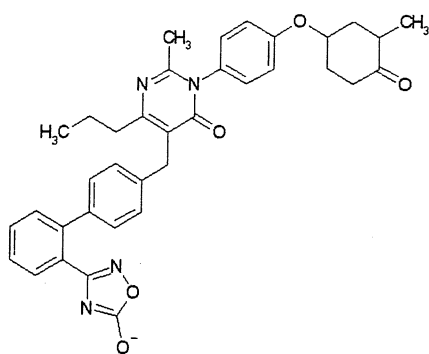


3-{4-[(4-羥基-3-甲基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液(0.061 mL)加至 3-{4-[(4-羥基-3-甲基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.30g)於乙醇(2 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.30g, 96%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86-0.99(m, 6 H), 1.23-2.11(m, 12 H), 2.47-2.57(m, 2 H), 2.93-3.13(m, 1 H), 3.81(s, 2 H), 4.27-4.69(m, 2 H), 6.98-7.50(m, 12 H)

實施例 359

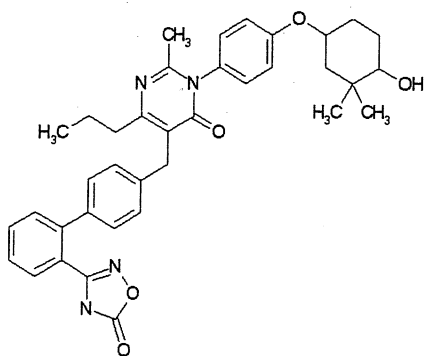


2-甲基-3-{4-[(3-甲基-4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.062 mL) 加至 2-甲基-3-{4-[(3-甲基-4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.30g) 於乙醇 (2.0 mL) 之溶液中，於室溫下攪拌混合物 1 小時。於減壓下濃縮反應混合物，殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物 (0.31g, 96%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.89-0.97(m, 6 H), 1.44-2.90(m, 14 H), 3.82(s, 2 H), 4.84-5.02(m, 1 H), 7.08-7.49(m, 12 H)

實施例 360



3-{4-[(4-羥基-3,3-二甲基環己基)氧基]苯基}-2-甲基

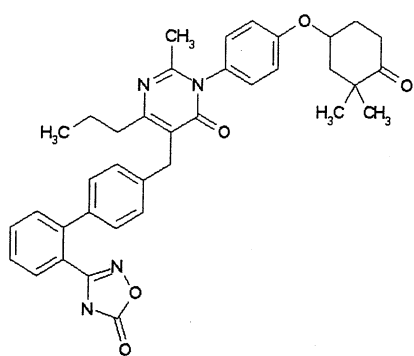
-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.9 M 甲苯溶液, 2.30 mL)加至 4'-{[1-(4-羥基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.00g)、4-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-3,3-二甲基環己醇(1.13g)及三苯基膦(1.15g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中, 並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化羥銨(1.60g)、碳酸氫鈉(2.32g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中, 並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.41g), 然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.41 mL), 於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 以 1M 鹽酸洗滌, 然後再以飽和鹽水洗滌, 並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL), 添加氟化四丁基銨(1.0 M 四氫呋喃溶液, 5.8 mL), 並於 60°C 下攪拌混合物 12 小時。使反應混合物冷卻至室溫, 添加乙酸乙酯及水, 以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑, 殘留物以矽膠管柱

層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物 (0.65g, 46%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.85-0.98(m, 9H), 1.45-1.84(m, 8H), 2.07(s, 3H), 2.46-2.54(m, 2H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.86(s, 2H), 4.43-4.60(m, 2H), 6.98-7.73(m, 12H), 12.37(s, 1H)

### 實施例 361



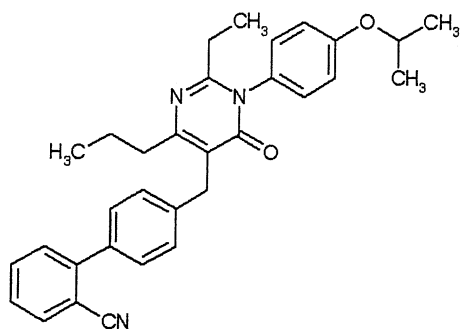
3-{4-[(3,3-二甲基-4-側氧基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (0.34g) 加至 3-{4-[(4-羥基-3,3-二甲基環己基)氧基]苯基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮 (0.33g) 於二氯甲烷 (3 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色非晶形固體之標題化合物 (0.20g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.89(t,  $J=7.4$ , 3H), 1.06(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.47-1.62(m, 2H), 1.78-1.91(m, 2H), 3.87(s, 2H), 4.94-5.05(m, 1H), 7.10-7.73(m, 12H), 12.39(s, 1H)

### 實施例 362

2-乙基-3-(4-異丙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

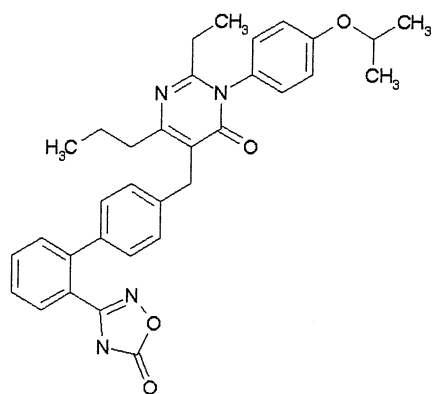


362a) 4'-{[2-乙基-1-(4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.51g)加至 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、4-異丙氧基苯基硼酸(0.5g)、三乙胺(0.97 mL)、吡啶(0.57 mL)及分子篩 4A(1g)於二氯甲烷(10mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.51g, 77%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.36(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.65-1.79(2H, m), 2.39(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.67(2H, t,  $J=7.5$ ), 3.97(2H, s), 4.49-4.64(1H, m), 6.98(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.10(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.36-7.51(6H, m),

7.57-7.66(1H, m), 7.74(1H, d, J=7.8)



362b) 2-乙基-3-(4-異丙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮

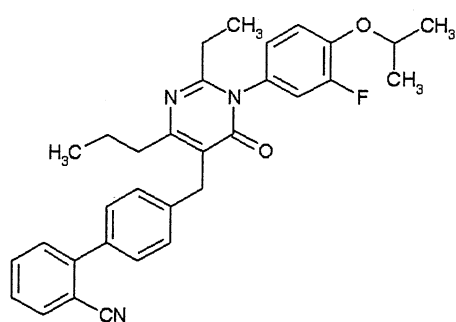
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.7g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙基-1-(4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.51g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得之固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.36g, 63%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.5), 1.05(3H, t, J=7.2), 1.30(6H, d, J=6.0), 1.50-1.65(2H, m), 2.28(2H, q,

J=7.2), 2.45-2.58(2H, m), 3.86(2H, s), 4.61-4.74(1H, m), 7.02(2H, d, J=9.0), 7.18-7.32(6H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.61-7.72(2H, m), 12.39(1H, br)

實施例 363

2-乙基-3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
醌

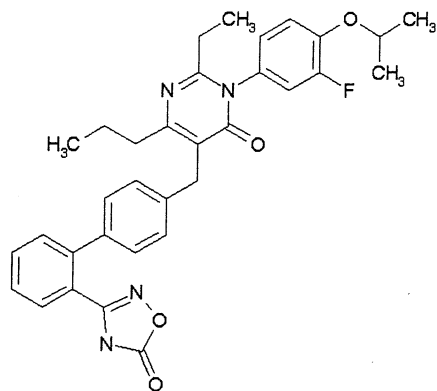


363a) 4'-{[2-乙基-1-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.51g)加至 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、3-氟-4-異丙氧基苯基硼酸(0.55g)、三乙胺(0.97 mL)、吡啶(0.57 mL)及分子篩 4A(1g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.43g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10(3H, t, J=7.5), 1.16(3H, t, J=7.5), 1.35-1.45(6H, m), 1.64-1.80(2H, m), 2.39(2H, q, J=7.5), 2.61-2.71(2H, m), 3.96(2H, s), 4.52-4.66(1H, m), 6.89-7.11(3H, m), 7.37-7.51(6H, m), 7.57-7.66(1H, m),

7.74(1H, d, J=7.8)



363b) 2-乙基-3-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

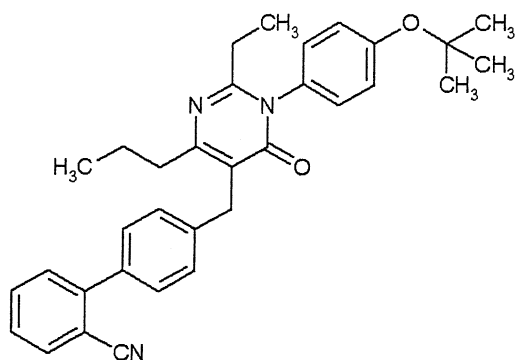
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.7g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙基-1-(3-氟-4-異丙氧基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.43g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.23g, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.2), 1.06(3H, t, J=7.2), 1.20-1.35(6H, m), 1.49-1.65(2H, m), 2.31(2H, q,

J=7.2), 2.46-2.58(2H, m), 3.87(2H, s), 4.65-4.79(1H, m), 7.09-7.44(7H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.61-7.72(2H, m), 12.38(1H, br)

實施例 364

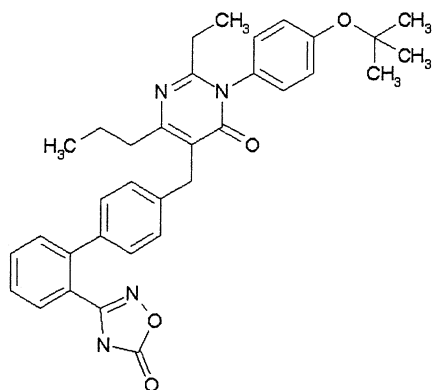
3-(4-第三丁氧基苯基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



364a) 4'-{[1-(4-第三丁氧基苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.51g)加至 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、4-第三丁氧基苯基硼酸(0.54g)、三乙胺(0.97 mL)、吡啶(0.57 mL)及分子篩 4A(1g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.47g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t, J=7.5), 1.13(3H, t, J=7.5), 1.39(9H, s), 1.64-1.79(2H, m), 2.36(2H, q, J=7.5), 2.62-2.71(2H, m), 3.97(2H, s), 7.07-7.14(4H, m), 7.35-7.51(6H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.74(1H, d, J=7.8)



364b) 3-(4-第三丁氧基苯基)-2-乙基-5- {[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘓啉-4(3H)-酮

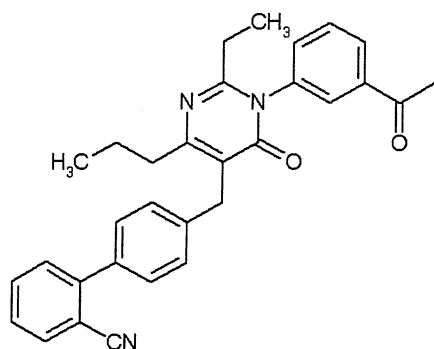
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.7g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-第三丁氧基苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.47g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.28g, 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.35(9H, s), 1.51-1.65(2H, m), 2.28(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.51-2.59(2H, m), 3.87(2H, s), 7.09(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.17-

7.31(6H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.61-7.71(2H, m), 12.39(1H, br)

實施例 365

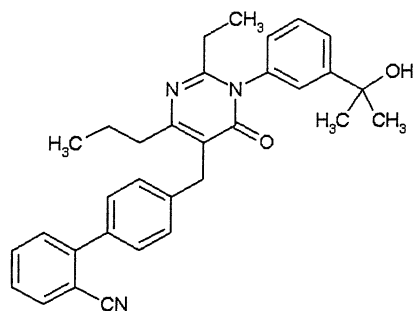
2-乙基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



365a) 4'-{[1-(3-乙醯基苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.0g)加至 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、3-乙醯基苯基硼酸(1.0g)、三乙胺(2.0 mL)、吡啶(1.1 mL)及分子篩 4A(2g)於二氯甲烷(20 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.63g, 47%)。

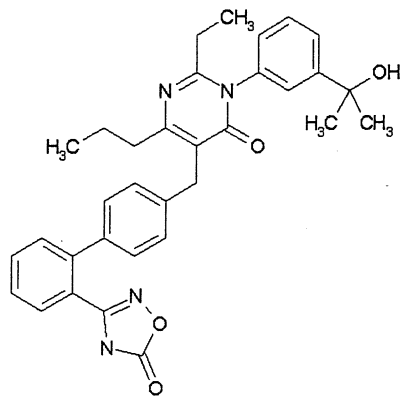
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.15(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.66-1.81(2H, m), 2.27-2.39(2H, m), 2.63(3H, s), 2.65-2.74(2H, m), 3.97(2H, s), 7.37-7.52(7H, m), 7.57-7.69(2H, m), 7.71-7.77(1H, m), 7.82(1H, s), 8.05(1H, d,  $J=6.3$ )



365b) 4'-({2-乙基-1-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於冰冷卻下將甲基鋰(1.2 mL, 2.2 M 乙醚溶液)加至 4'-{[1-(3-乙醯基苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.63g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將飽和氯化銨水溶液加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物，以飽和鹽水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.54g, 83%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.59(3H, s), 1.61(3H, s), 1.65-1.81(2H, m), 2.01(1H, s), 2.34(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.63-2.74(2H, m), 3.89-4.05(2H, m), 7.10(1H, d,  $J=7.5$ ), 7.35-7.66(10H, m), 7.73(1H, d,  $J=7.8$ )



365c) 2-乙基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-5-{[2'-(5-側

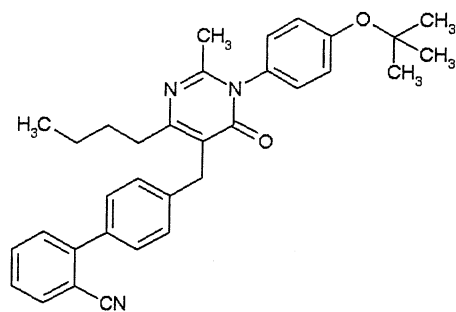
氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基  
嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.3g)、碳酸氫鈉(1.9g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({2-乙基-1-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.54g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.22g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.20 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.39g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3H, t, J=7.5), 1.04(3H, t, J=7.2), 1.44(6H, s), 1.50-1.68(2H, m), 2.25(2H, q, J=7.2), 2.51-2.60(2H, m), 3.88(2H, s), 5.14(1H, s), 7.13-7.33(5H, m), 7.36-7.73(7H, m), 12.39(1H, br)

實施例 366

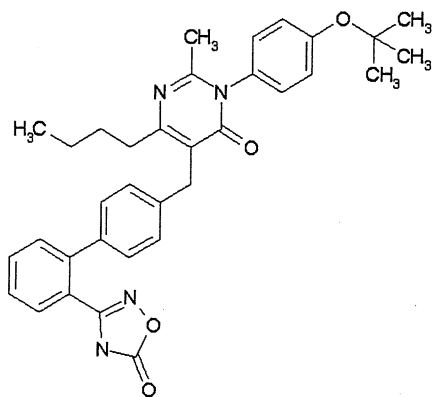
3-(4-第三丁氧基苯基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-  
酮



366a) 4'-[1-(4-第三丁氧基苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘍啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.54g)加至 4'-[(4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘍啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、4-第三丁氧基苯基硼酸(0.54g)、三乙胺(0.97 mL)、吡啶(0.57 mL)及分子篩 4A(1g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.51g, 72%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.30-1.49(11H, m), 1.55-1.68(2H, m), 2.10(3H, s), 2.61-2.71(2H, m), 3.97(2H, s), 7.07-7.15(4H, m), 7.36-7.51(6H, s), 7.51-7.65(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ )



366b) 3-(4-第三丁氧基苯基)-6-丁基-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘍啶

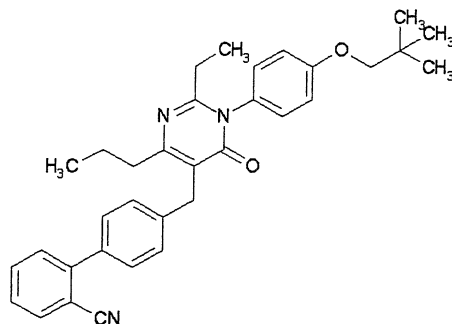
-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.7g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-第三丁氧基苯基)-4-丁基-2-甲基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.51g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.27g, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t, J=7.2), 1.26-1.39(11H, m), 1.42-1.57(2H, m), 2.06(3H, s), 2.50-2.59(2H, m), 3.86(2H, s), 7.10(2H, d, J=8.7), 7.18-7.31(6H, m), 7.45-7.57(2H, m), 7.61-7.71(2H, m), 12.41(1H, br)

## 實施例 367

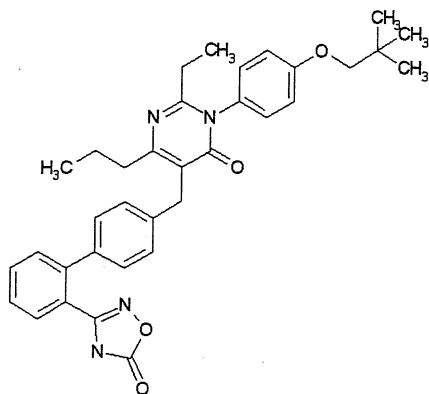
3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



367a) 4'-({1-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 1-碘-2,2-二甲基丙烷(0.26g)及碳酸鈰(0.44g)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.4g)於 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之溶液中，並於 120°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫且濾除不溶物質。以乙酸乙酯稀釋濾液，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.40g, 87%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.04(9H, s), 1.14(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.63-1.79(2H, m), 2.39(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.61-2.72(2H, m), 3.62(2H, s), 3.97(2H, s), 7.01(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.11(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.36-7.51(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ )



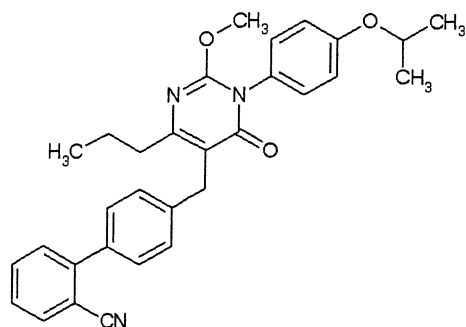
367b) 3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.91g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.46g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.33g, 73%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.2), 0.98-1.09(12H, m), 1.50-1.66(2H, m), 2.28(2H, q, J=7.2), 2.50-2.58(2H, m), 3.69(2H, s), 3.87(2H, s), 7.05(2H, d, J=9.0), 7.18-7.32(6H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.61-7.71(2H, m), 12.39(1H, br)

實施例 368

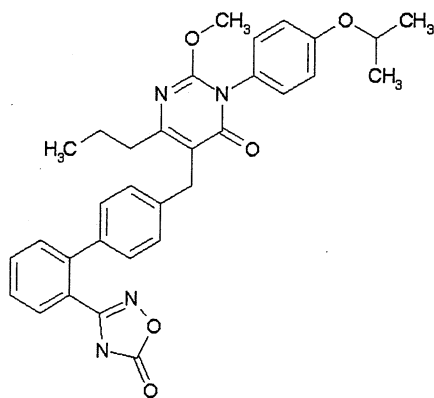
3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



368a) 4'-{[1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.51g)加至 4'-[(2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、4-異丙氧基苯基硼酸(0.56g)、三乙胺(0.97 mL)、吡啶(0.57 mL)及分子篩 4A(1g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.56g, 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.35(6H, d,  $J=6.3$ ), 1.64-1.79(2H, m), 2.57-2.66(2H, m), 3.88(3H, s), 3.93(2H, s), 4.49-4.62(1H, m), 6.90(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.10(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.35-7.52(6H, m), 7.57-7.75(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ )



368b) 3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-

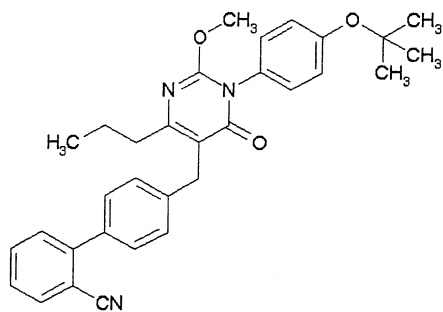
二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.4g)、碳酸氫鈉(1.9g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.56g)，並於 90°C 下攪拌混合物 5 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.13g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.12 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.21g, 33%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.29(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.49-1.66(2H, m), 2.46-2.56(2H, m), 3.81(3H, s), 3.83(2H, s), 4.57-4.71(1H, m), 6.97(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.14-7.30(6H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.60-7.71(2H, m), 12.41(1H, br)

實施例 369

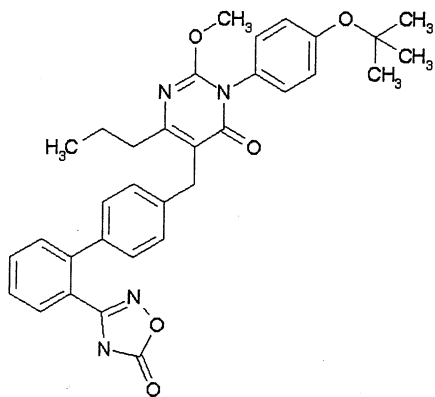
3-(4-第三丁氧基苯基)-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



369a) 4'-{[1-(4-第三丁氧基苯基)-2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.51g)加至 4'-[(2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、4-第三丁氧基苯基硼酸(0.54g)、三乙胺(0.97 mL)、吡啶(0.57 mL)及分子篩 4A(1g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.53g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.38(9H, s), 1.64-1.80(2H, m), 2.56-2.66(2H, m), 3.88(3H, s), 3.94(2H, s), 7.02-7.14(4H, m), 7.34-7.52(6H, m), 7.56-7.66(1H, m), 7.73(1H, d,  $J=7.8$ )



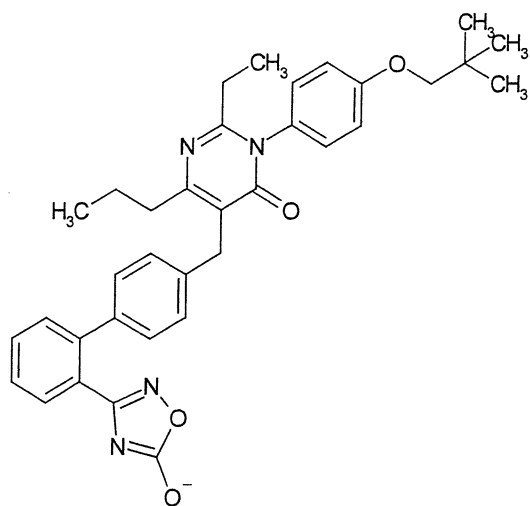
369b) 3-(4-第三丁氧基苯基)-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶

-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.7g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-第三丁氧基苯基)-2-甲氧基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.53g)，並於 90°C 下攪拌混合物 5 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.10g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.095 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.16g, 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.35(9H, s), 1.50-1.67(2H, m), 2.44-2.58(2H, m), 3.82(5H, s), 7.05(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.14-7.31(6H, m), 7.45-7.58(2H, m), 7.58-7.73(2H, m), 12.39(1H, br)

實施例 370



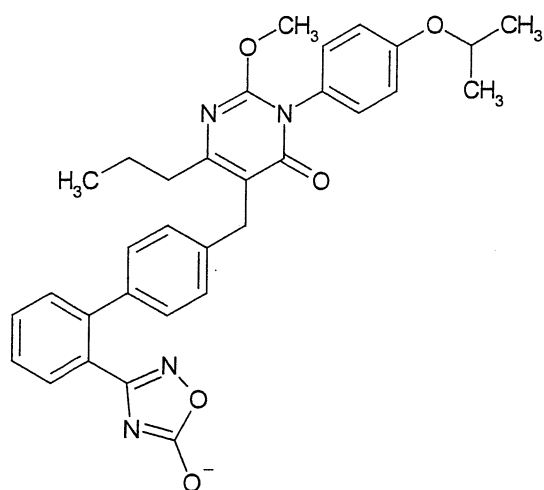
鉀鹽

3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(4H)-酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.032 mL) 加至 3-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.15g) 於乙醇 (2 mL) 之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物 (0.15g, 91%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.2$ ), 0.98-1.08 (12H, m), 1.54-1.71 (2H, m), 2.27 (2H, q,  $J=7.2$ ), 2.51-2.61 (2H, m), 3.68 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.04 (2H, d,  $J=9.0$ ), 7.11-7.49 (10H, m)

實施例 371



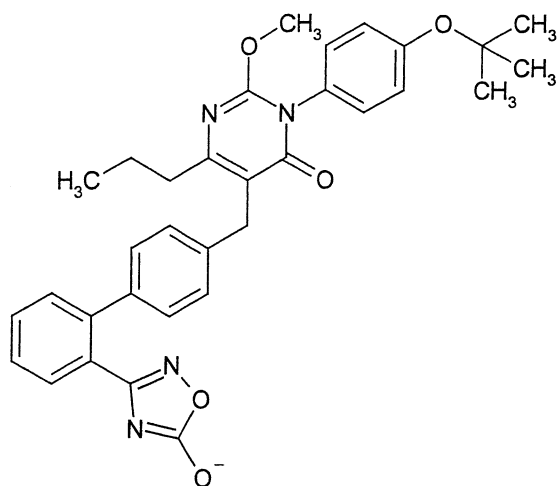
鉀鹽

3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(4H)-酮  
鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.035 mL) 加至 3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.15g) 於乙醇 (2 mL) 之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物 (0.15g, 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.29 (6H, d,  $J=6.0$ ), 1.56-1.70 (2H, m), 2.48-2.57 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.57-4.71 (1H, m), 6.96 (2H, d,  $J=9.0$ ), 7.11-7.23 (6H, m), 7.25-7.49 (4H, m)

實施例 372



鉀鹽

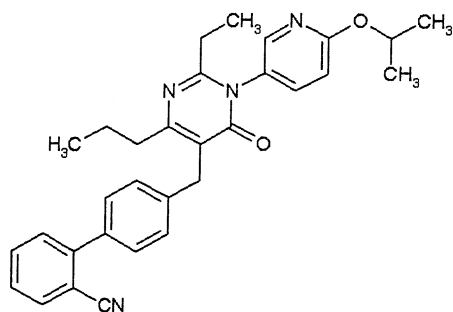
3-(4-第三丁氧基苯基)-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(4H)-  
酮 鉀鹽

將 8 M 氫氧化鉀溶液 (0.026 mL) 加至 3-(4-第三丁氧基  
 苯基)-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑  
 -3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.12g) 於乙  
 醇 (2 mL) 之溶液中，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異  
 丙基醚碾碎而獲得無色固體之標題化合物 (0.10g, 81%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.35 (9H, s), 1.56-1.71 (2H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.81 (3H, s), 7.04 (2H, d,  $J=8.7$ ), 7.11-7.24 (6H, m), 7.25-7.49 (4H, m)

實施例 373

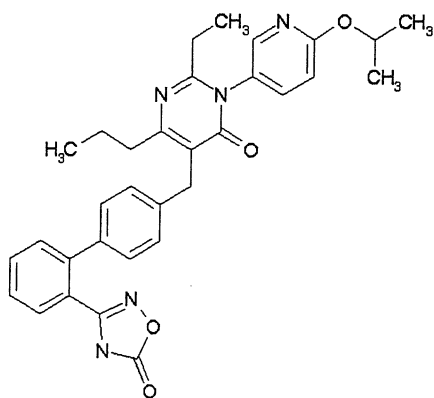
2-乙基-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二  
氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮



373a) 4'-[2-乙基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.51g)加至 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、6-異丙氧基-3-吡啶基硼酸(0.51g)、三乙胺(0.97 mL)、吡啶(0.57 mL)及分子篩4A(1g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物2天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.39g, 56%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.17(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.31-1.42(6H, m), 1.64-1.80(2H, m), 2.30-2.48(2H, m), 2.62-2.73(2H, m), 3.96(2H, s), 5.25-5.38(1H, m), 6.80(1H, d,  $J=8.7$ ), 7.36-7.51(7H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.70-7.78(1H, m), 7.99(1H, d,  $J=2.4$ )



373b) 2-乙基-3-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-5-[[2'-(5-側氧基

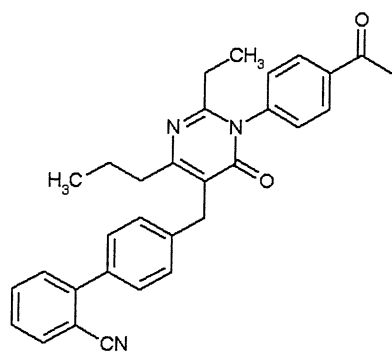
-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.92g)、碳酸氫鈉(1.3g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙基-1-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.39g，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.18 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.30g，68%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.07(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.32(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.50-1.66(2H, m), 2.20-2.42(2H, m), 2.52-2.59(2H, m), 3.87(2H, s), 5.20-5.34(1H, m), 6.89(1H, d,  $J=8.7$ ), 7.21(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.28(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.46-7.59(2H, m), 7.61-7.79(3H, m), 8.16(1H, s), 12.39(1H, br)

實施例 374

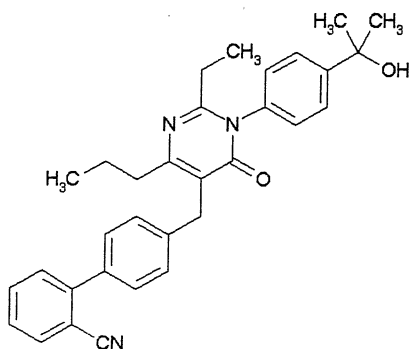
2-乙基-3-[4-(1-甲氧基-1-甲基乙基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶

-4(3H)-醯

374a) 4'-{[1-(4-乙醯基苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(1.2g)加至 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.2g)、4-乙醯基苯基硼酸(1.1g)、三乙胺(2.2 mL)、吡啶(1.3 mL)及分子篩 4A(2.4g)於二氯甲烷(30mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.78g, 51%)。

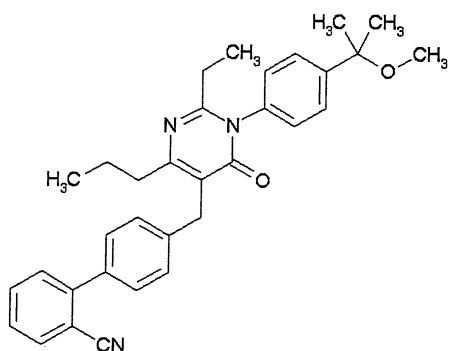
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.15(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.65-1.80(2H, m), 2.34(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.65(3H, s), 2.66-2.73(2H, m), 3.97(2H, s), 7.32-7.51(8H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ ), 8.11(2H, d,  $J=8.7$ )



374b) 4'-({2-乙基-1-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於冰冷卻下將甲基鋰(2.4 mL, 1.4 M 乙醚溶液)加至 4'-{[1-(4-乙醯基苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.78g)於四氫呋喃(20 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將飽和氯化銨水溶液加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物，以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.30g, 37%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.15(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.61(6H, s), 2.66-1.79(2H, m), 1.82(1H, s), 2.36(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.72(2H, m), 3.97(2H, s), 7.19(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.37-7.51(6H, m), 7.57-7.68(3H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.5$ )

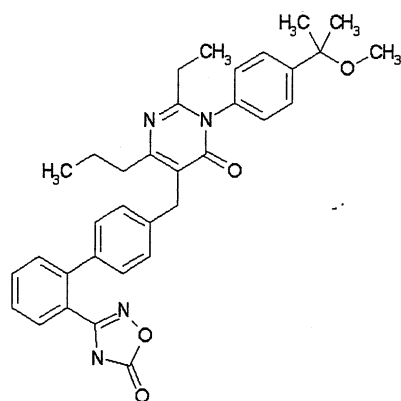


374c) 4'-({2-乙基-1-[4-(1-甲氧基-1-甲基乙基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將氫化鈉(0.049g, 60%)加至 4'-({2-乙基-1-[4-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.30g)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶

液中，並攪拌混合物 15 分鐘。之後加入碘甲烷(0.076 mL)，再攪拌混合物 2 小時。將小冰塊加至反應混合物中，反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液和飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.10g, 32%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.15(3H, t,  $J=7.5$ ), 1.56(6H, s), 1.66-1.80(2H, m), 2.36(2H, q,  $J=7.5$ ), 2.64-2.70(2H, m), 3.12(3H, s), 3.97(2H, s), 7.20(2H, d,  $J=8.4$ ), 7.36-7.51(6H, m), 7.52-7.65(3H, m), 7.40(1H, d,  $J=7.5$ )



374d) 2-乙基-3-[4-(1-甲氧基-1-甲基乙基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

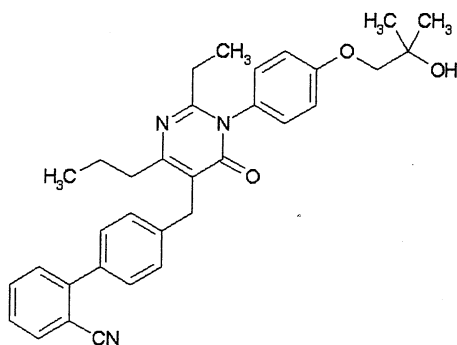
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.23g)、碳酸氫鈉(0.33g)及二甲基亞砷(4 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({2-乙基-1-[4-(1-甲氧基-1-甲基乙基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.1g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混

合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(4 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.05g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.05 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.025g, 22%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.91(3H, t, J=7.2), 1.05(3H, t, J=7.2), 1.50(6H, s), 1.54-1.65(2H, m), 2.26(2H, q, J=7.2), 2.52-2.62(2H, m), 3.03(3H, s), 3.86(2H, s), 7.17-7.30(4H, m), 7.30-7.37(2H, m), 7.44-7.56(4H, m), 7.58-7.68(2H, m), 12.44(1H, br)

#### 實施例 375

2-乙基-3-[4-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

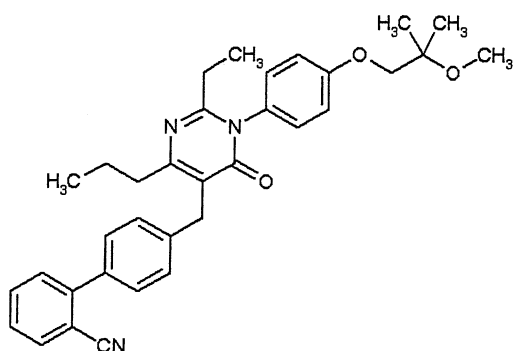


375a) 4'-({2-乙基-1-[4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基]-6-側

氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將 2,2-二甲基環氧乙烷(0.77g)及碳酸鈉(0.70g)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.48g)於 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之溶液中，並於 120°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫。濾除不溶物，以乙酸乙酯稀釋濾液，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.36g, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.09(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.15(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.36(6H, s), 1.65-1.79(2H, m), 2.19(1H, s), 2.37(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.71(2H, m), 3.83(2H, s), 3.97(2H, s), 7.04(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.14(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.37-7.51(6H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=9.0$ )

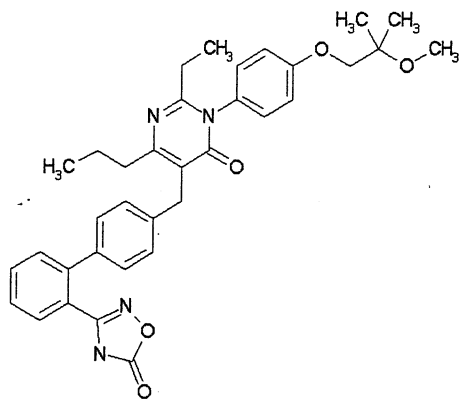


375b) 4'-({2-乙基-1-[4-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將氫化鈉(0.05g, 60%)加至 4'-({2-乙基-1-[4-(2-羥基-2-甲基丙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.33g)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶

液中，並攪拌混合物 15 分鐘。之後加入碘甲烷(0.08 mL)，再攪拌混合物 2 小時。將小冰塊加至反應混合物中，並攪拌混合物 15 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.10g, 29%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.31(6H, s), 1.64-1.79(2H, m), 2.38(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.71(2H, m), 3.31(3H, s), 3.85(2H, s), 3.96(2H, s), 7.05(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.13(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.36-7.51(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.73(1H, d,  $J=7.8$ )



375c) 2-乙基-3-[4-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基噁啶-4(3H)-酮

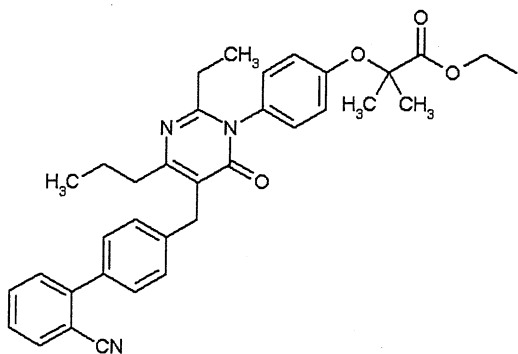
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.23g)、碳酸氫鈉(0.33g)及二甲基亞砷(4 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({2-乙基-1-[4-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫噁啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.1g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反

應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(4 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.05g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.05 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.048g, 43%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.2), 1.05(3H, t, J=7.2), 1.23(6H, s), 1.50-1.66(2H, m), 2.28(2H, q, J=7.2), 2.50-2.57(2H, m), 3.18(3H, s), 3.87(2H, s), 3.90(2H, s), 7.08(2H, q, J=9.0), 7.18-7.32(6H, m), 7.46-7.57(2H, m), 7.60-7.72(2H, m), 12.39(1H, br)

#### 實施例 376

2-乙基-3-[4-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

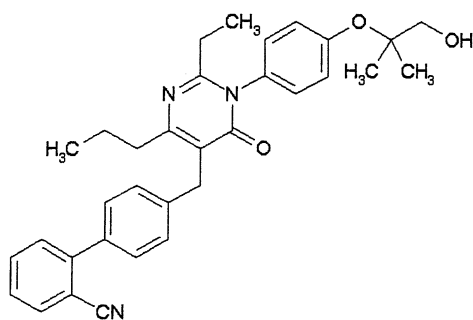


376a) 2-{4-[5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-乙基-6-側氧基

-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸乙酯

將 2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (0.98g) 及碳酸鈉 (1.6g) 加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈 (1.5g) 於 N,N-二甲基乙醯胺 (20 mL) 之溶液中，並於 120°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，濾除不溶物質。以乙酸乙酯稀釋濾液，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (1.6g, 83%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.12 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.25 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.63 (6H, s), 1.66-1.77 (2H, m), 2.34 (2H, q,  $J=7.2$ ), 2.61-2.70 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.25 (2H, q,  $J=7.2$ ), 6.95 (2H, d,  $J=9.0$ ), 7.08 (2H, d,  $J=9.0$ ), 7.36-7.51 (6H, m), 7.57-7.66 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=7.8$ )

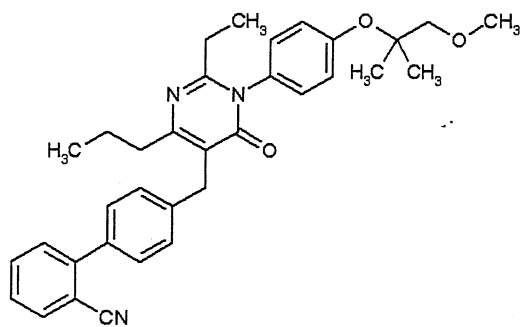


376b) 4'-({2-乙基-1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於冰冷卻下將氯化鈣 (1.2g) 加至硼氫化鈉 (0.84g) 於乙醇 (20 mL)-四氫呋喃 (20 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 15 分鐘。於其中加入 2-{4-[5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-乙

基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酸乙酯(1.6g)於四氫呋喃(20 mL)之溶液，再攪拌混合物 2 小時。將小冰塊加至反應混合物，並攪拌混合物 15 分鐘，以乙酸乙酯及 1 M 鹽酸稀釋。分離有機層，以飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.0g, 71%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.33(6H, s), 1.64-1.80(2H, m), 2.36(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.71(2H, m), 3.62(2H, d,  $J=5.7$ ), 3.97(2H, s), 7.08-7.18(4H, m), 7.37-7.51(6H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ )

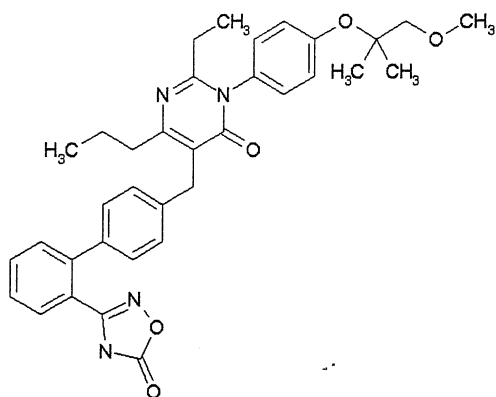


376c) 4'-({2-乙基-1-[4-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

將氫化鈉(0.07g, 60%)加至 4'-({2-乙基-1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.48g)於  $N,N$ -二甲基甲醯胺(10 mL)之溶液中，並攪拌混合物 15 分鐘。之後加入碘甲烷(0.11 mL)，再攪拌混合物 2 小時。將小冰塊加至反應混合

物中，並攪拌混合物 15 分鐘，以乙酸乙酯稀釋，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.24g, 48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.13(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.34(6H, s), 1.65-1.79(2H, m), 2.34(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.70(2H, m), 3.39(2H, s), 3.43(3H, s), 3.97(2H, s), 7.09-7.17(4H, m), 7.37-7.50(6H, m), 7.57-7.66(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.5$ )



376d) 2-乙基-3-[4-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基咪啉-4(3H)-酮

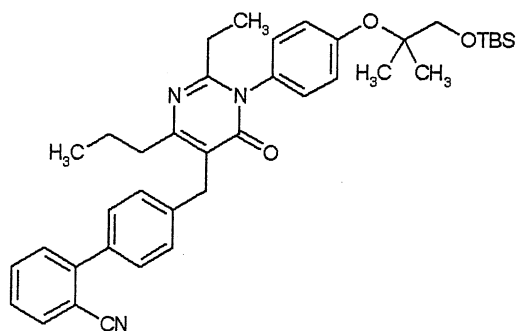
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.52g)、碳酸氫鈉(0.74g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({2-乙基-1-[4-(2-甲氧基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫咪啉-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.24g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發

溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.11g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.1 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.16g, 61%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.03(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.12(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.33(6H, s), 1.69-1.85(2H, m), 2.32(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.65-2.75(2H, m), 3.38(2H, s), 3.42(3H, s), 3.89(2H, s), 6.98-7.12(4H, m), 7.20(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.29(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.37-7.49(2H, m), 7.53-7.62(1H, m), 7.75(1H, d,  $J=7.5$ )

#### 實施例 377

2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

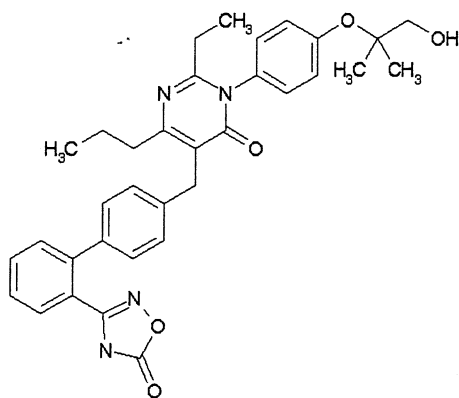


377a) 4'-({1-[4-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈

於冰冷卻下將第三丁基(二甲基)矽烷基三氟甲烷磺酸

酯 (0.32 mL) 加至 4'-({2-乙基-1-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈 (0.49g) 及 2,6-二甲吡啶 (0.33 mL) 於二氯甲烷 (10 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (0.50g, 85%)。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.10 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.13 (3H, t,  $J=7.2$ ), 1.30 (6H, s), 1.64-1.80 (2H, m), 2.36 (2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.71 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.97 (2H, s), 7.06-7.18 (4H, m), 7.36-7.51 (6H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=7.8$ )



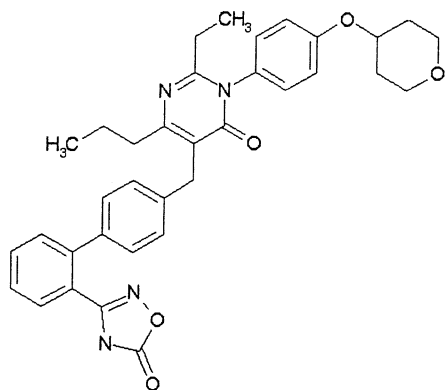
377b) 2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨 (0.93g)、碳酸氫鈉 (1.3g) 及二甲基亞砷 (10 mL) 的混合物 30 分鐘，添加 4'-({1-[4-(2-{{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-2-

乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲脞(0.5g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.18 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)，添加氟化四丁基銨(2.1 mL, 1.0 M 四氫呋喃溶液)，並攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.33g, 72%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.91(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.25(6H, s), 1.49-1.66(2H, m), 2.28(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.51-2.58(2H, m), 3.41(2H, d,  $J=5.7$ ), 3.87(2H, s), 4.96(1H, t,  $J=5.7$ ), 7.13(2H, t,  $J=8.7$ ), 7.19-7.32(6H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.60-7.72(2H, m), 12.40(1H, br)

實施例 378



2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]噁啉-4(3H)-酮

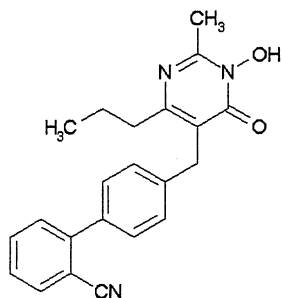
將偶氮二羧酸二異丙酯(1.3 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫噁啉-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.37g)、四氫-4-吡喃醇(0.26g)及三苯基膦(0.66g)於四氫呋喃(1.5 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物溶於二甲基亞砷(10 mL)，添加氯化羥銨(0.98g)及碳酸氫鈉(1.4g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.20g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.19 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以

無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.17g, 35%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.50-1.69(4H, m), 1.95-2.07(2H, m), 2.28(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.51-2.57(2H, m), 3.43-3.56(4H, m), 3.81-3.92(2H, m), 4.58-4.70(1H, m), 7.10(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.16-7.31(6H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.61-7.72(2H, m), 12.40(1H, br)

### 實施例 379

2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)嘧啶-4(3H)-酮

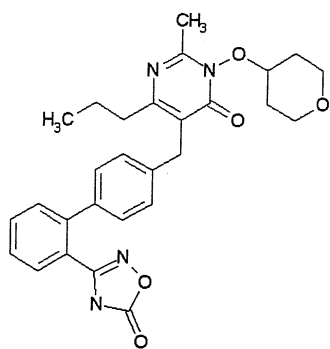


379a) 4'-[(1-羥基-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將 4'-[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)、氯三甲基矽烷(0.36 mL)及六甲基二矽氮烷(20 mL)的混合物回流加熱 12 小時。濃縮混合物，將殘留物溶於二氯甲烷(20 mL)。於其中加入五氧化鉬/六甲基磷醯三胺(hexamthylphosphoramidate)/吡啶複合物(2.3g)，於室溫下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反

應混合物，添加飽和乙二胺四乙酸四鈉，並攪拌混合物 2 小時。分離有機層，以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.53g, 50%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.45-1.62(2H, m), 2.41(3H, s), 2.45-2.55(2H, m), 3.91(2H, s), 7.34(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.47(2H, d,  $J=8.1$ ), 7.51-7.62(2H, m), 7.72-7.82(1H, m), 7.92(1H, d,  $J=7.8$ ), 11.75(1H, br)



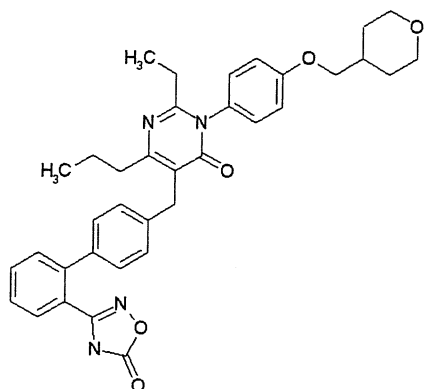
379b) 2-甲基-5-{[2'-((5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.8 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-[(1-羥基-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.41g)、四氫-4-吡喃醇(0.35g)及三苯基磷(0.91g)於四氫吡喃(4 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物溶於二甲基亞砷(10 mL)，添加氯化銦銨

(1.4g)及碳酸氫鈉(1.9g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.28g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.26 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.29g, 49%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t, J=7.2), 1.39-1.56(2H, m), 1.58-1.75(2H, m), 1.84-1.96(2H, m), 2.40-2.53(5H, m), 3.27-3.40(2H, m), 3.83-3.95(4H, m), 4.56-4.69(1H, m), 7.18-7.27(4H, m), 7.46-7.57(2H, m), 7.61-7.71(2H, m), 12.38(1H, br)

### 實施例 380



2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氮-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]嘓啉-4(3H)-酮

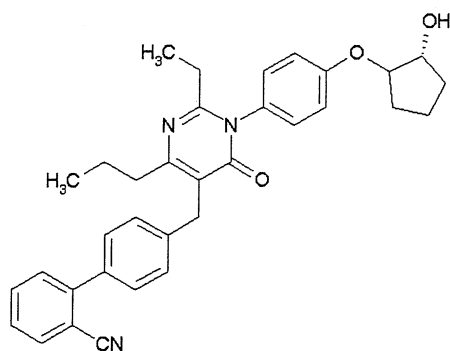
將偶氮二羧酸二異丙酯(1.2 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.5g)、四氫吡喃基-4-甲醇(0.26g)及三苯基膦(0.58g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中，於室溫下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物溶於二甲基亞砷(10 mL)，添加氯化羥銨(1.0g)及碳酸氫鈉(1.5g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.21g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.19 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.49g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.04(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.25-1.45(2H, m), 1.49-1.65(2H, m), 1.65-1.76(2H, m), 1.94-2.11(1H, m), 2.27(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.46-2.58(2H, m), 3.26-3.41(2H, m), 3.83-3.94(6H, m), 7.05(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.16-7.31(6H, m), 7.44-7.58(2H, m), 7.60-7.72(2H,

m), 12.39(1H, br)

實施例 381

2-乙基-3-(4-{[(2R)-2-羥基環戊基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

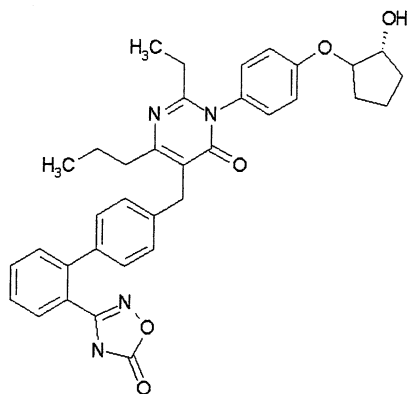


381a) 4'-{[2-乙基-1-(4-{[(2R)-2-羥基環戊基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 6-氧雜雙環[3.1.0]己烷(0.56g)及碳酸銨(1.4g)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.99g)於 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之溶液中，並於 120°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫。濾除不溶物，以乙酸乙酯稀釋，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得固體之標題化合物(0.59g, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.62-1.90(6H, m), 2.00-2.25(2H, m), 2.38(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.61-2.72(2H, m), 3.96(2H, s), 4.26-4.36(1H, br),

4.48-4.59(1H, br), 6.96-7.16(4H, m), 7.36-7.51(6H, m),  
7.57-7.66(1H, m), 7.74(1H, d, J=7.8)



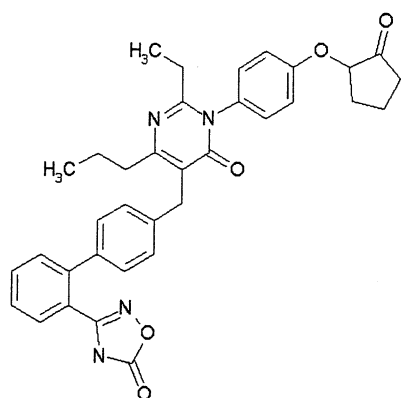
381b) 2-乙基-3-(4-{[(2R)-2-羥基環戊基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.3g)、碳酸氫鈉(1.9g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙基-1-(4-{[(2R)-2-羥基環戊基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.59g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.18g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.29g, 44%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.2), 1.05(3H,

t, J=7.2), 1.48-1.95(7H, m), 2.05-2.20(1H, m), 2.28(2H, q, J=7.2), 2.46-2.59(2H, m), 3.86(2H, s), 4.08(1H, br), 4.49(1H, br), 5.02(1H, d, J=3.9), 7.01-7.09(2H, m), 7.17-7.30(6H, m), 7.44-7.56(2H, m), 7.60-7.69(2H, m), 12.42(1H, br)

### 實施例 382



2-乙基-3-{4-[(2-側氧基環戊基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

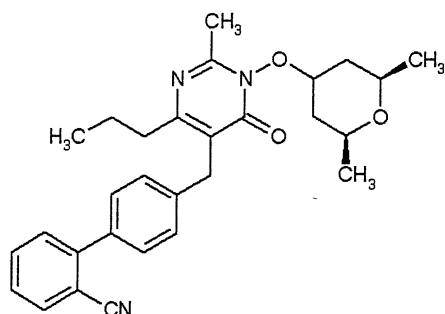
將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮 (0.22g) 加至 2-乙基-3-(4-{[(2R)-2-羥基環戊基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 (0.2g) 於二氯甲烷 (4 mL) 之溶液中，並攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物 (0.13g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.2), 1.05(3H,

t, J=7.2), 1.49-1.66(2H, m), 1.75-2.04(3H, m), 2.22-2.37 (4H, m), 2.44-2.59(3H, m), 3.87(2H, s), 5.00(1H, d, J=9.6), 7.10(2H, d, J=8.4), 7.17-7.32(6H, m), 7.45-7.59(2H, m), 7.60-7.73(2H, m), 12.39(1H, br)

### 實施例 383

3-{[(2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

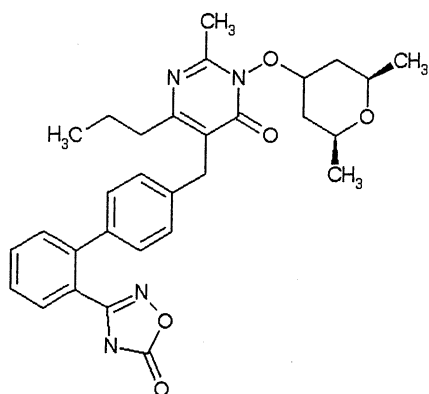


383a) 4'-[(1-{[(2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將偶氮二羧酸二異丙酯(2.2 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-[(1-羥基-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.50g)、(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-醇(0.54g)及三苯基磷(1.1g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.62g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(3H, t, J=7.2), 1.07-1.30

(6H, m), 1.39-1.53(2H, m), 1.87-1.97(2H, m), 1.99-2.10(2H, m), 2.48-2.59(5H, m), 3.38-3.53(2H, m), 3.95(2H, s), 3.98-4.14(1H, m), 7.30-7.51(6H, m), 7.56-7.66(1H, m), 7.74(1H, d, J=8.1)



383b) 3-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基]-2-甲基-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

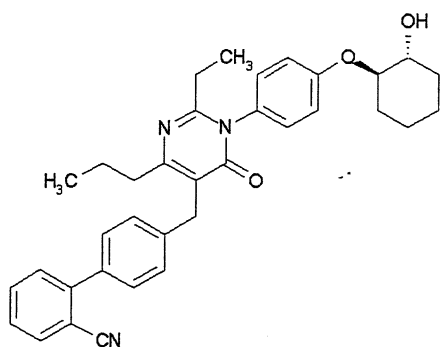
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.6g)、碳酸氫鈉(2.2g)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-[[[(2R,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基]-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基]聯苯-2-甲腈(0.62g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.32g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.29 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸

發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.25g, 35%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.84(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.09(6H, d,  $J=6.6$ ), 1.26-1.41(2H, m), 1.41-1.56(2H, m), 1.86-1.98(2H, m), 2.40-2.53(5H, m), 3.85(2H, s), 3.87-4.01(2H, m), 4.60(1H, br), 7.15-7.29(4H, m), 7.45-7.58(2H, m), 7.61-7.72(2H, m), 12.37(1H, br)

### 實施例 384

2-乙基-3-(4-{\[(1R,2R)-2-羥基環己基]氧基}苯基)-5-{\[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

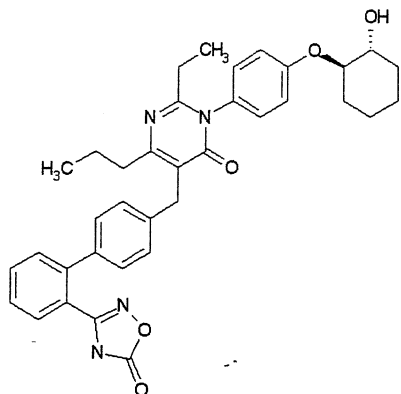


384a) 4'-{\[2-乙基-1-(4-{\[(1R,2R)-2-羥基環己基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將 7-氧雜雙環[4.1.0]庚烷(0.66g)及碳酸鈉(1.5g)加至 4'-{\[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)於  $N,N$ -二甲基乙醯胺(20 mL)之溶液中，並於  $120^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫。濾除不溶物，以乙酸乙酯稀釋，以 1 M

鹽酸、飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.76g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.15(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.24-1.48(4H, m), 1.63-1.83(4H, m), 2.07-2.23(2H, m), 2.31-2.44(2H, m), 2.38(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.51(1H, br), 2.61-2.72(2H, m), 3.67-3.80(1H, m), 3.96(2H, s), 3.98-4.10(1H, m), 7.00-7.17(4H, m), 7.35-7.51(6H, m), 7.56-7.66(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ )



384b) 2-乙基-3-(4-{[(1R,2R)-2-羥基環己基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

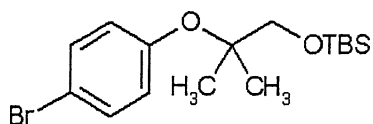
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化羥銨(1.6g)、碳酸氫鈉(2.3g)及二甲基亞砜(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙基-1-(4-{[(1R,2R)-2-羥基環己基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.76g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾

燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.22g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.21 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.46g, 55%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.23-1.43(4H, m), 1.47-1.68(4H, m), 1.80-1.94(1H, m), 2.00-2.09(1H, m), 2.29(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.49-2.58(2H, m), 3.46-3.61(1H, m), 2.86(2H, s), 4.04-4.15(1H, m), 4.93(1H, d,  $J=4.5$ ), 7.02-7.13(2H, m), 7.16-7.31(6H, m), 7.46-7.59(2H, m), 7.60-7.73(2H, m), 12.38(1H, br)

#### 實施例 385

6-丁基-2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}嘧啶-4(3H)-酮

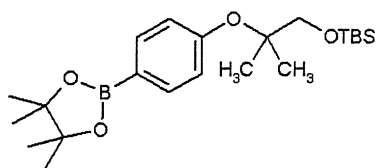


385a) [2-(4-溴苯氧基)-2-甲基丙氧基](第三丁基)二甲基矽烷

於冰冷卻下將三氟甲烷磺酸第三丁基(二甲基)矽烷酯(28.6 mL)加至 2-(4-溴苯氧基)-2-甲基丙-1-醇(25.4g)及 2,6-二甲吡啶(30.2 mL)於二氯甲烷(300 mL)之溶液中，並攪拌

混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色油狀物之標題化合物(37.1g, 100%)。

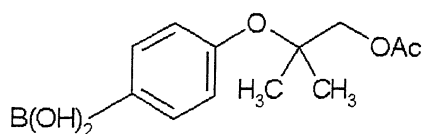
$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07(6H, s), 0.92(9H, s), 1.25(6H, s), 5.53(2H, s), 6.90(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.35(2H, d,  $J=8.7$ )



385b) 第三丁基(二甲基){2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基]丙氧基}矽烷

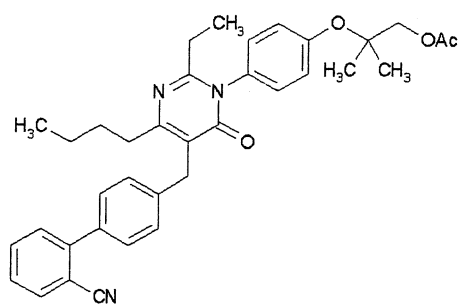
將 [1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(2.3g)加至 [2-(4-溴苯氧基)-2-甲基丙氧基](第三丁基)二甲基矽烷(33.8g)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(28.7g)及乙酸鉀(27.7g)於 N,N-二甲基甲醯胺(400 mL)之溶液中，並於氫氣氛圍及 90°C 下攪拌混合物 12 小時。以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並以矽藻土濾除不溶物。以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌濾液，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色油狀物之標題化合物(27.3g, 71%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07(6H, s), 0.92(9H, s), 1.28(6H, s), 1.34(12H, s), 3.56(2H, s), 7.01(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.71(2H, d,  $J=8.7$ )

385c) {4-[2-(乙醯氧基)-1,1-二甲基乙氧基]苯基}硼酸

將第三丁基(二甲基){2-甲基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)苯氧基]丙氧基}矽烷(5.0g)於乙酸(30 mL)-四氫呋喃(10 mL)-水(10 mL)之溶液攪拌 2 天。以甲苯稀釋反應混合物，並於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於二氯甲烷(20 mL)，添加吡啶(2.4 mL)、乙酸酐(1.5g)及 N,N-二甲基-4-胺基吡啶(0.1g)，並攪拌混合物 2 小時。將小冰塊加至反應混合物，並攪拌混合物 30 分鐘，以乙酸乙酯萃取，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於 1 M 鹽酸(10 mL)-四氫呋喃(10 mL)-水(10 mL)，添加過碘酸鈉(3.2g)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。以水稀釋反應混合物，以乙酸乙酯萃取，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以二異丙基醚碾碎而獲得淡黃色固體之標題化合物(1.6g, 52%)。

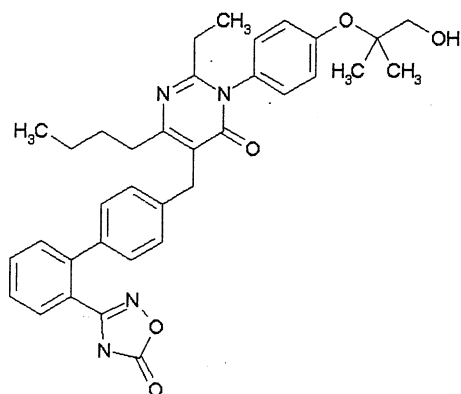
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28(6H, s), 2.09(3H, s), 4.04(2H, s), 6.97(2H, d,  $J=7.8$ ), 7.79(2H, d,  $J=7.8$ )



385d) 乙酸 2-{4-[4-丁基-5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-乙基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酯

將乙酸銅(0.68g)加至 4'-[(4-丁基-2-乙基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、{4-[2-(乙醯氧基)-1,1-二甲基乙氧基]苯基}硼酸(0.68g)、三乙胺(0.96 mL)、吡啶(0.56 mL)及分子篩 4A(1g)於二氯甲烷(10 mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.6g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.36(6H, s), 1.37-1.46(2H, m), 1.59-1.71(2H, m), 2.15(3H, s), 2.35(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.63-2.73(2H, m), 3.97(2H, s), 4.15(2H, s), 7.14(4H, s), 7.37-7.52(6H, m), 7.58-7.66(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.5$ )



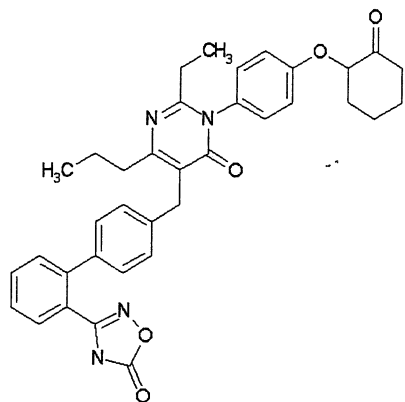
385e) 6-丁基-2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮

將碳酸鉀(0.29g)加至乙酸 2-{4-[4-丁基-5-[(2'-氟基聯苯-4-基)甲基]-2-乙基-6-側氧基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}-2-甲基丙酯(0.6g)於甲醇(4 mL)-四氫呋喃(4 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將 1 M 鹽酸加至反應混合物，以乙酸乙酯萃取混合物，以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於二氯甲烷(10 mL)，於冰冷卻下加入 2,6-二甲吡啶(0.3 mL)及三氟甲烷磺酸第三丁基(二甲基)矽烷酯(0.36 mL)，並攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於二甲基亞砷(8 mL)，添加氯化羥銨(1.2g)及碳酸氫鈉(1.8g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羥基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)，添加氟化四丁基銨(2.4 mL, 1.0 M 四氫呋喃溶液)，並攪拌混合物 2

小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.28g, 45%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.25(6H, s), 1.27-1.40(2H, m), 1.45-1.59(2H, m), 2.28(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.52-2.60(2H, m), 3.41(2H, d,  $J=4.5$ ), 3.86(2H, s), 4.90-4.98(1H, m), 7.13(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.18-7.31(6H, m), 7.47-7.58(2H, m), 7.62-7.73(2H, m), 12.39(1H, br)

#### 實施例 386



2-乙基-3- $\{$ 4- $\{$ (2-側氧基環己基)氧基 $\}$ 苯基 $\}$ -5- $\{$ [2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ -6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

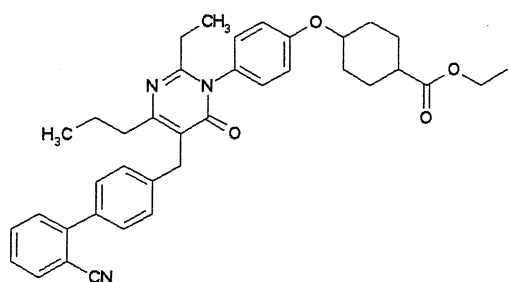
將 1,1,1-參(乙醯氧基)-1,1-二氫-1,2-苯碘醯-3(1H)-酮(0.21g)加至 2-乙基-3-(4- $\{$ [(1R,2R)-2-羥基環己基]氧基 $\}$ 苯基)-5- $\{$ [2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基 $\}$ -6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.2g)於二氯甲烷(5 mL)之

溶液中，並攪拌混合物 2 小時。將乙酸乙酯、水及硫代硫酸鈉加至反應混合物，攪拌混合物 30 分鐘並以乙酸乙酯萃取。以飽和鹽水洗滌有機層，並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.13g, 65%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.48-1.67(3H, m), 1.73-1.93(3H, m), 2.21-2.43(5H, m), 2.51-2.58(2H, m), 2.58-2.75(1H, m), 3.86(2H, s), 5.04-5.15(1H, m), 6.97(2H, d,  $J=7.8$ ), 7.16-7.32(6H, m), 7.45-7.58(2H, m), 7.60-7.72(2H, m), 12.39(1H, br)

#### 實施例 387

2-乙基-3-(4-{[4-(羥基甲基)環己基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

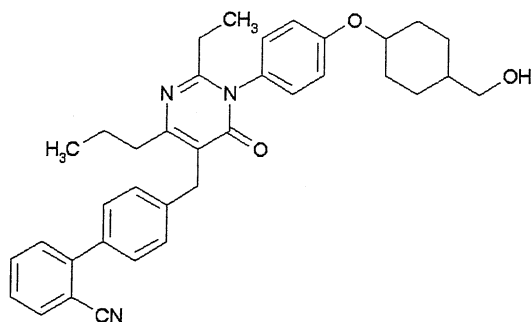


387a) 4-{4-[5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}環己烷甲酸乙酯

將偶氮二羧酸二異丙酯(5.3 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.50g)、4-羥基環己烷羧酸乙酯(1.7g)及三苯基膦(2.6g)於四氫呋喃(15 mL)之溶液中，並攪

拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(1.78g, 88%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.20-1.32(5H, m), 1.43-1.82(4H, m), 1.91-2.27(4H, m), 2.32-2.45(3H, m), 2.61-2.72(2H, m), 3.96(2H, s), 4.08-4.30(3H, m), 6.95-7.04(2H, m), 7.11(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.36-7.51(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ )

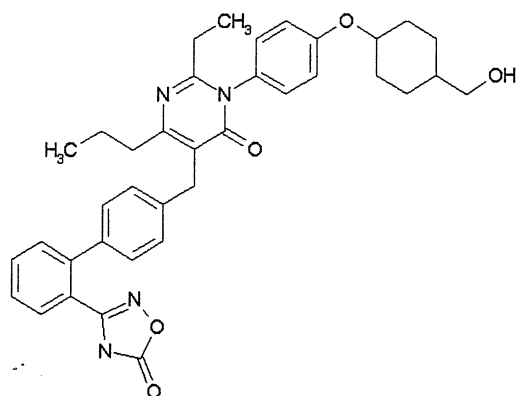


387b) 4'-{[2-乙基-1-(4-{[4-(羥基甲基)環己基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於冰冷卻下將氯化鈣(1.3g)加至硼氫化鈉(0.85g)於乙醇(10 mL)-四氫呋喃(10 mL)之溶液中，並攪拌混合物 15 分鐘。於其中加入 4-{4-[5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}環己烷羧酸乙酯(1.7g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，再攪拌混合物 2 小時。將小冰塊加至反應混合物，攪拌混合物 15 分鐘，以乙酸乙酯及 1 M 鹽酸稀釋。分離有機層，以飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。

殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得固體之標題化合物(1.1g, 71%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.10-1.19(4H, m), 1.30-1.64(5H, m), 1.64-1.79(2H, m), 1.85-1.98(1H, m), 2.02-2.12(1H, m), 2.14-2.27(1H, m), 2.39(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.72(2H, m), 3.45-3.56(2H, br), 3.96(2H, s), 4.13-4.25(1H, m), 4.58(1H, br), 6.95-7.04(2H, m), 7.06-7.15(2H, m), 7.36-7.52(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.73(1H, d,  $J=7.8$ )



387c) 2-乙基-3-(4-{[4-(羥基甲基)環己基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於冰冷卻下將三氟甲烷磺酸第三丁基(二甲基)矽烷酯(0.33 mL)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-{[4-(羥基甲基)環己基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.4g)及 2,6-二甲吡啶(0.25 mL)於二氯甲烷(6 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於二甲基

亞砒(6 mL)，添加氯化銦銨(0.85g)及碳酸氫鈉(1.2g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(8 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.17g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.16 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加氟化四丁基銦(1.6 mL, 1.0 M 四氫呋喃溶液)，並攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.26g, 77%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 0.98-1.22(6H, m), 1.26-1.67(6H, m), 1.72-7.92(2H, m), 2.04-2.18(1H, m), 2.29(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.50-2.60(2H, m), 3.19-3.30(2H, m), 3.87(2H, s), 4.23-4.37(1H, m), 7.04(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.17-7.32(6H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.61-7.72(1H, m), 12.38(1H, br)

實施例 388

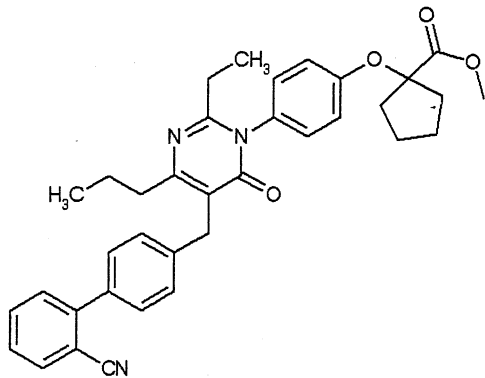


再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.21g, 31%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.09(6H, d,  $J=6.0$ ), 1.34-1.48(2H, m), 1.50-1.66(2H, m), 1.78-1.91(2H, m), 2.45-2.55(2H, m), 3.75-3.91(7H, m), 4.81(1H, s), 7.01(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.16-7.31(6H, m), 7.45-7.58(2H, m), 7.60-7.72(2H, m), 12.33(1H, br)

### 實施例 389

2-乙基-3-(4-{[1-(甲氧基甲基)環戊基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

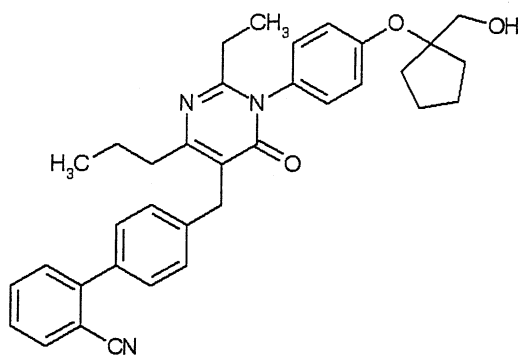


389a) 1-{4-[5-[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}環戊烷羧酸甲酯

將 1-溴環戊烷羧酸甲酯(1.4g)及碳酸鈉(2.2g)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(1.0g)於 N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之溶液中，並於 120°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫。濾除不溶物，以乙酸乙酯稀釋，以 1 M

鹽酸、飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得淡黃色固體之標題化合物(0.94g, 77%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.13(3H, t,  $J=7.4$ ), 1.63-1.90(6H, m), 2.15-2.41(6H, m), 2.62-2.70(2H, m), 3.75(3H, s), 3.96(2H, s), 6.80-6.88(2H, m), 7.02-7.11(2H, m), 7.35-7.51(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.6$ )

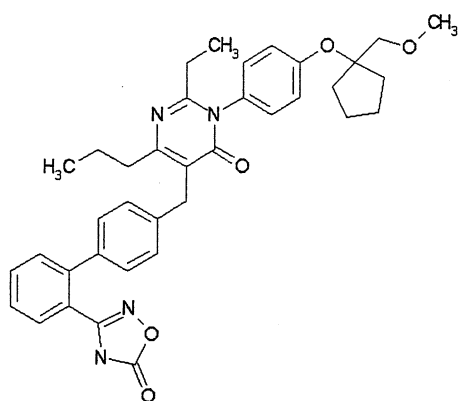


389b) 4'-{[2-乙基-1-(4-{[1-(羥基甲基)環戊基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲脞

於冰冷卻下將氯化鈣(0.57g)加至硼氫化鈉(0.39g)於甲醇(10 mL)-四氫呋喃(10 mL)之溶液中，並攪拌混合物 15 分鐘。於其中加入 1-{4-[5-[(2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-2-乙基-6-側氧基-4-丙基嘧啶-1(6H)-基]苯氧基}環戊烷羧酸甲酯(0.94g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液，再攪拌混合物 2 小時。將小冰塊加至反應混合物，並攪拌混合物 15 分鐘。以乙酸乙酯及 1 M 鹽酸稀釋混合物。分離有機層，以飽和碳酸氫鈉及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下

蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.83g, 93%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.15(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.61-1.88(8H, m), 1.95-2.14(3H, m), 2.37(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.61-2.72(2H, m), 3.77(2H, d,  $J=5.4$ ), 3.97(2H, s), 7.06-7.15(4H, m), 7.37-7.50(6H, m), 7.58-7.65(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=7.8$ )



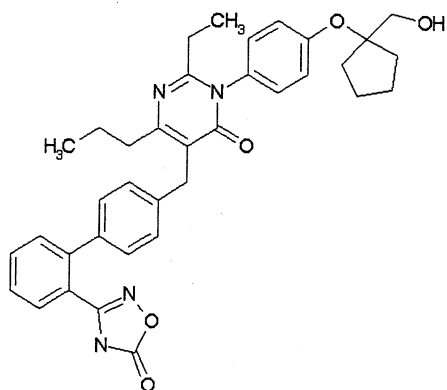
389c) 2-乙基-3-(4-[[1-(甲氧基甲基)環戊基]氧基}苯基)-5-[[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基]-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

將氫化鈉(0.06g, 60%)加至 4'-[[2-乙基-1-(4-[[1-(羥基甲基)環戊基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基]聯苯-2-甲腈(0.41g)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之溶液中，並攪拌混合物 15 分鐘。之後加入碘甲烷(0.09 mL)，再攪拌混合物 2 小時。將小冰塊加至反應混合物，並攪拌混合物 15 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1 M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物溶於二甲基亞碸(5 mL)，添加氯化羥銨(0.91g)及碳酸氫鈉(1.3g)，並於 90°C

下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.17g, 36%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.2), 1.05(3H, t, J=7.5), 1.49-2.00(10H, m), 2.28(2H, q, J=7.2), 2.51-2.58(2H, m), 3.28(3H, s), 3.55(2H, s), 3.87(2H, s), 7.07(2H, d, J=8.7), 7.18-7.31(6H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.61-7.72(2H, m), 12.38(1H, s)

### 實施例 390



2-乙基-3-(4-{[1-(羥基甲基)環戊基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

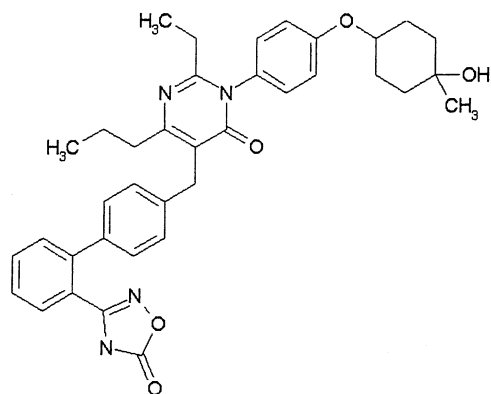
於冰冷卻下將三氟甲烷磺酸第三丁基(二甲基)矽烷酯

(0.35 mL)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-{[1-(羥基甲基)環戊基]氧基}苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.42g)及 2,6-二甲吡啶(0.27 mL)於二氯甲烷(10 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於二甲基亞砷(5 mL)，添加氯化羥銨(0.91g)及碳酸氫鈉(1.3g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.19g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)，添加氯化四丁基銨(4 mL, 1.0 M 四氫呋喃溶液)，並攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.27g, 58%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.49-1.96(10H, m), 2.8(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.50-2.59(2H, m), 3.61(2H, d,  $J=4.8$ ), 3.86(2H, s), 4.97(1H, t,  $J=4.8$ ), 7.08(2H, d,  $J=8.7$ ), 7.16-7.32(6H, m), 7.45-7.58(2H, m),

7.60-7.73(2H, m), 12.38(1H, br)

## 實施例 391



2-乙基-3-{4-[4-(4-羥基-4-甲基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

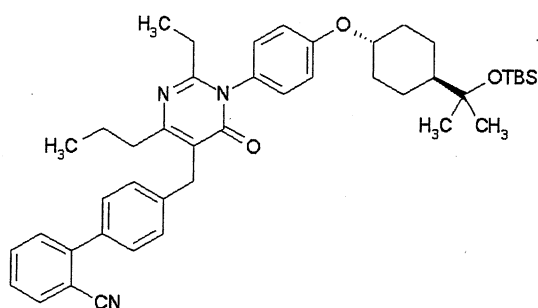
將偶氮二羧酸二異丙酯(1.8 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)、1-甲基環己烷-1,4-二醇(0.43g)及三苯基膦(0.88g)於四氫呋喃(3 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物溶於二甲基亞砷(6 mL)，添加氯化銦(0.76g)及碳酸氫鈉(1.1g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(6 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.10g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.10 mL)，於

室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.13g, 19%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.2), 1.05(3H, t, J=7.2), 1.16(3H, s), 1.35-1.71(8H, m), 1.84-2.03(2H, m), 2.28(2H, q, J=7.2), 2.44-2.59(2H, m), 3.86(2H, s), 4.20(1H, s), 4.48-4.60(1H, m), 7.05(2H, d, J=9.3), 7.17-7.31(6H, m), 7.46-7.59(2H, m), 7.60-7.74(2H, m), 12.39(1H, br)

### 實施例 392

2-乙基-3-(4-{[反-4-(1-羥基-1-甲基乙基)環己基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

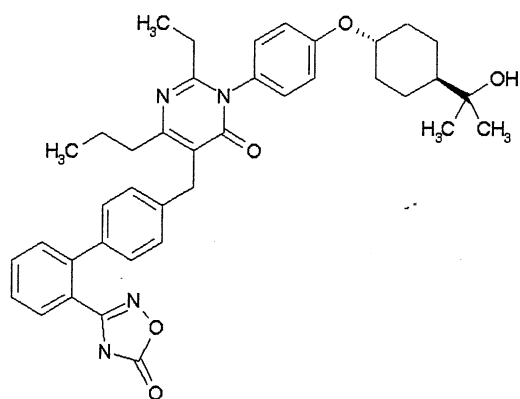


392a) 4'-{[1-(4-{[反-4-(1-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-甲基乙基)環己基]氧基}苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將偶氮二羧酸二異丙酯(2.0 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.58g)、順-4-(1-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-甲基乙基)環己醇(1.05g)及三苯基膦

(1.01g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.49g, 54%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07(6H, s), 0.86(6H, s), 0.87(9H, s), 1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.10-1.28(6H, m), 1.30-1.50(2H, m), 1.63-1.79(2H, m), 1.79-1.97(2H, m), 2.14-2.28(2H, m), 2.38(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.72(2H, m), 3.97(2H, s), 4.05-4.20(1H, m), 6.99(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.08(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.36-7.52(6H, m), 7.56-7.66(1H, m), 7.74(1H, d,  $J=6.9$ )



392b) 2-乙基-3-(4-{[反-4-(1-羥基-1-甲基乙基)環己基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

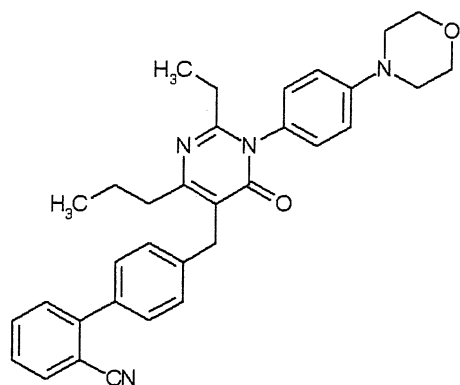
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(0.82g)、碳酸氫鈉(1.2g)及二甲基亞砷(5 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(4-{[反-4-(1-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-甲基乙基)環己基]氧基}苯基)-2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.48g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 8

小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.17g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.16 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於 1,4-二噁烷(5 mL)，添加氟化四丁基銨(2.1 mL, 1.0 M 四氫呋喃溶液)，並於回流下加熱混合物 24 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥，並於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.094g, 21%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t, J=7.5), 0.99-1.09(9H, m), 1.13-1.40(4H, m), 1.42-1.65(3H, m), 1.78-1.91(2H, m), 2.08-2.20(2H, m), 2.28(2H, q, J=7.2), 2.49-2.58(2H, m), 3.86(2H, s), 4.09(1H, s), 4.21-4.35(1H, m), 7.04(2H, d, J=9.0), 7.16-7.30(6H, m), 7.43-7.56(2H, m), 7.58-7.70(2H, m)

#### 實施例 393

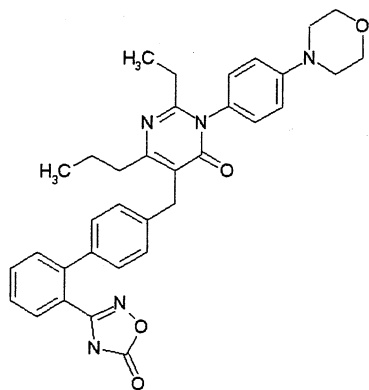
2-乙基-3-(4-嗎啉-4-基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



393a) 4'-[2-乙基-1-(4-嗎啉-4-基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

將乙酸銅(0.51g)加至 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、(4-嗎啉-4-基苯基)硼酸(0.58g)、三乙胺(0.97 mL)、吡啶(0.57 mL)及分子篩 4A(1g)於二氯甲烷(10mL)之懸浮液中，並攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.53g, 73%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.14(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.64-1.79(2H, m), 2.19(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.62-2.72(2H, m), 3.21(4H, t,  $J=4.8$ ), 3.87(4H, t,  $J=4.8$ ), 3.96(2H, s), 6.99(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.10(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.36-7.51(6H, m), 7.57-7.65(1H, m), 7.73(1H, d,  $J=6.3$ )

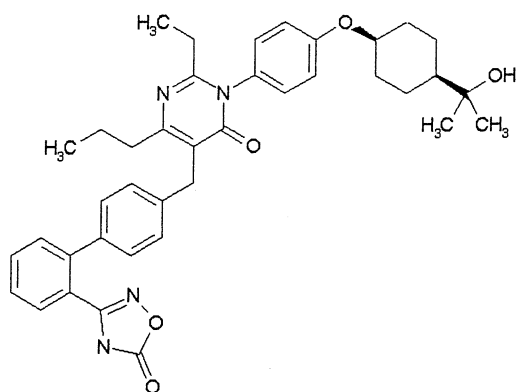


393b) 2-乙基-3-(4-嗎啉-4-基苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(1.2g)、碳酸氫鈉(1.7g)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[2-乙基-1-(4-嗎啉-4-基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.53g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.25g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.32g, 54%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.05(3H, t,  $J=7.2$ ), 1.48-1.67(2H, m), 2.29(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.45-2.58(2H, m), 3.12-3.24(4H, m), 3.69-3.81(4H, m), 3.86 (2H, s), 7.04(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.11-7.32(6H, m), 7.45-7.60(2H, m), 7.61-7.73(2H, m), 12.38(1H, br)

實施例 394



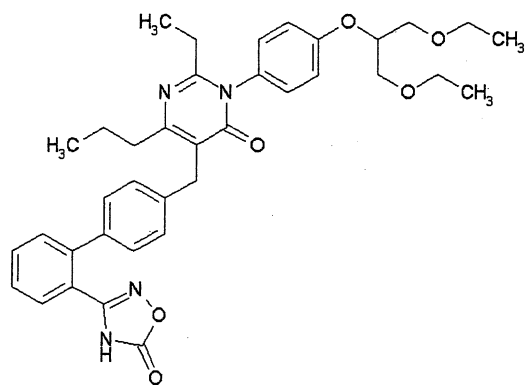
2-乙基-3-(4-{[順-4-(1-羥基-1-甲基乙基)環己基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.8 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)、反-4-(1-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-甲基乙基)環己醇(0.91g)及三苯基膦(0.88g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物溶於二甲基亞碸(10 mL)，添加氯化羥銨(1.3g)及碳酸氫鈉(1.9g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗

滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於 1,4-二噁烷(5 mL)，添加氟化四丁基銨(2.1 mL, 1.0 M 四氫呋喃溶液)，並於回流下加熱混合物 24 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸與飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.16g, 23%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 0.96-1.11(9H, m), 1.22-1.69(9H, m), 1.92-2.09(2H, m), 2.29(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.44-2.62(2H, m), 3.86(2H, s), 4.02-4.07(1H, m), 4.65(1H, s), 7.04(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.16-7.31(6H, m), 7.44-7.58(2H, m), 7.60-7.72(2H, m), 12.38(1H, br)

### 實施例 395



3-{4-[2-乙氧基-1-(乙氧基甲基)乙氧基]苯基}-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將偶氮二羧酸二異丙酯(1.8 mL, 1.9 M 甲苯溶液)加至 4'-{[2-乙基-1-(4-羥基苯基)-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.50g)、1,3-二乙氧基丙-2-醇

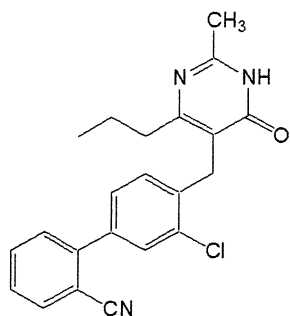
(0.49g)及三苯基膦(0.88g)於四氫呋喃(5 mL)之溶液中，並攪拌混合物 1 小時。將乙酸乙酯及水加至混合物中，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行初步純化。將該初步純化之產物溶於二甲基亞碸(10 mL)，添加氯化銦(1.3g)及碳酸氫鈉(1.9g)，並於 90°C 下攪拌混合物 24 小時。使該混合物冷卻至室溫，將水加至反應混合物，過濾收集沈澱之固體。將所得固體溶於乙酸乙酯。以飽和鹽水洗滌該溶液並以無水硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.27g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.25 mL)，於室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下蒸發溶劑。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色固體之標題化合物(0.42g, 60%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(3H, t,  $J=7.2$ ), 0.99-1.14(9H, m), 1.49-1.66(2H, m), 2.29(2H, q,  $J=7.2$ ), 2.50-2.58(2H, m), 3.48(4H, q,  $J=7.2$ ), 3.54 -3.67(4H, m), 3.87(2H, s), 4.58-4.68(1H, m), 7.10(2H, d,  $J=9.0$ ), 7.17-7.38(6H, m), 7.46-7.58(2H, m), 7.60-7.72(2H, m), 12.39(1H, br)

#### 實施例 396

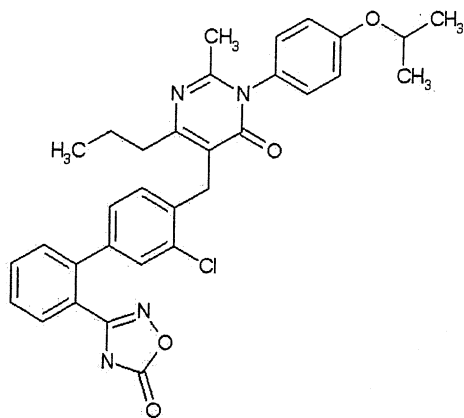
5-{\[3-氯-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-

基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮



396a) 3'-氯-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-  
基)甲基]聯苯-2-甲腈

將丁醯乙酸乙酯(2.13g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液逐滴加至 60%氫化鈉(0.40g)於四氫呋喃(20 mL)之懸浮液中。攪拌 30 分鐘後，添加 4'-(溴甲基)-3'-氯聯苯-2-甲腈(2.06g)。於室溫下攪拌混合物 15 小時，加入 1 M 鹽酸。以乙酸乙酯萃取混合物，以飽和鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得 2-[(3-氯-2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯。之後，將所得之 2-[(3-氯-2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯、乙脘鹽酸鹽(2.55g)、28%氫氧化鈉(7.80g)於甲醇(50 mL)之溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，將飽和氯化銨水溶液加至殘留物。過濾收集沈澱之固體，並以水及乙醚洗滌而獲得白色固體之標題化合物(0.64g, 73%)。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(t, J=7.5, 3H), 1.48-1.66(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.45-2.54(m, 2H), 4.06(s, 2H), 7.13(d, J=8.1, 1H), 7.30-7.36(m, 1H), 7.40-7.50(m, 2H), 7.56(d, J=2.1, 1H), 7.59-7.66(m, 1H), 7.71-7.77(m, 1H)



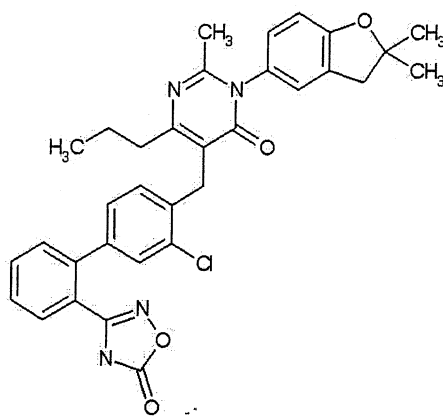
396b) 5-{[3-氯-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將乙酸銅(0.65g)加至 3'-氯-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.65g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.62g)、三乙胺(0.8 mL)、吡啶(1.6 mL)及分子篩 4A(1.60g)於二氯甲烷(20mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(1.30g)、碳酸氫鈉(2.10g)及二甲基亞砷(25 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.31g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水

洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物 (0.57g, 58%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.2$ , 3H), 1.35(d,  $J=6.3$ , 6H), 1.53-1.80(m, 2H), 2.17(s, 3 H), 2.60-2.70(m, 2 H), 3.99(s, 2 H), 4.48-4.62(m, 1 H), 6.87-7.10(m, 6H), 7.34-7.50(m, 3H), 7.54-7.62(m, 1H), 7.68-7.75(m, 1H)

### 實施例 397



5-[[3-氯-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

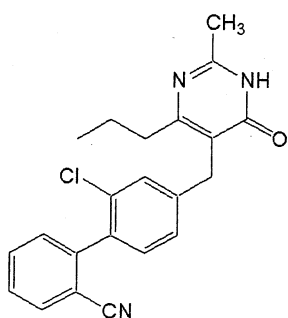
將乙酸銅(0.65g)加至 3'-氯-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.65g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(0.66g)、三乙胺(0.8 mL)、吡啶(1.6 mL)及分子篩 4A(1.60g)於二氯甲烷(20mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化。將該初步純化之產物加至

預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(1.38g)、碳酸氫鈉(2.22g)及二甲基亞砜(20 mL)之混合物，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.33g)，然後添加 1,8-二氯雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.30 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.68g, 62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.47(s, 3H), 1.49(s, 3H), 1.54-1.80(m, 2H), 2.19(s, 3 H), 2.54-2.72(m, 2 H), 3.02(s, 2H), 3.99(s, 2 H), 6.68(d,  $J=8.1$ , 1H), 6.77-7.10(m, 4H), 7.32-7.50(m, 3H), 7.54-7.62(m, 1H), 7.66-7.75(m, 1H)

#### 實施例 398

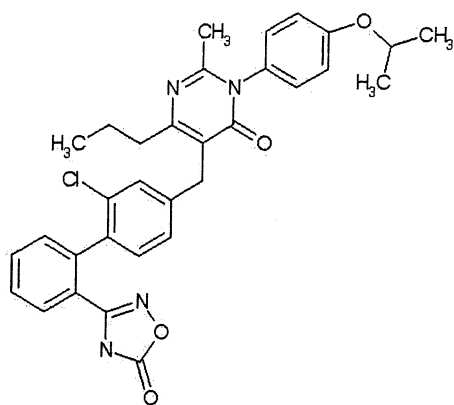
5-{\[2-氯-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-  
酮



398a) 2'-氯-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將丁醯乙酸乙酯(2.40g)於四氫呋喃(10 mL)之溶液逐滴加至 60%氫化鈉(0.50g)於四氫呋喃(20mL)之懸浮液中。攪拌 30 分鐘後，添加 4'-(溴甲基)-2'-氯聯苯-2-甲腈(2.30g)。於室溫下攪拌混合物 15 小時，加入 1 M 鹽酸。以乙酸乙酯萃取混合物，以飽和鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得 2-[(2-氯-2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯。之後，將所得之 2-[(2-氯-2'-氰基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯、乙脘鹽酸鹽(1.35g)及 28%氫氧化鈉(4.09g)於甲醇(30 mL)之溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，將飽和氯化銨水溶液加至殘留物。過濾收集沈澱之固體，以水及乙醚洗滌而獲得白色固體之標題化合物(1.95g, 73%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97(t,  $J=7.5$ , 3H), 1.52-1.72(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.54-2.64(m, 2H), 3.93(s, 2H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.37-7.50(m, 3H), 7.58-7.65(m, 1H), 7.71-7.76(m, 1H), 12.32(s, 1H)



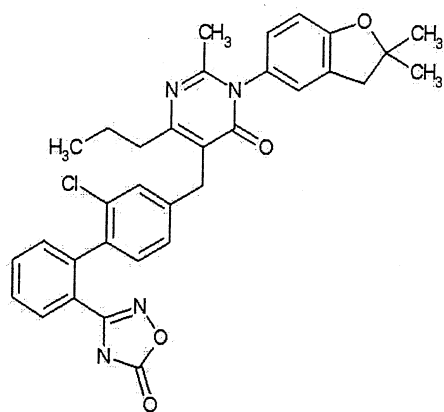
398b) 5-{[2-氯-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

將乙酸銅(0.65g)加至 2'-氯-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.65g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.62g)、三乙胺(0.8 mL)、吡啶(1.6 mL)及分子篩 4A(1.60g)於二氯甲烷(20 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(1.42g)、碳酸氫鈉(2.30g)及二甲基亞砷(20 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.33g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.31 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水

洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.75g, 78%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05(t,  $J=7.2$ , 3H), 1.35(d,  $J=6.0$ , 6H), 1.53-1.80(m, 2H), 2.17(s, 3 H), 2.64-2.74(m, 2 H), 3.89(s, 2 H), 4.48-4.60(m, 1 H), 6.88-6.97(m, 2H), 7.02-7.10(m, 2H), 7.14(d,  $J=7.8$ , 1H), 7.22-7.37(m, 3H), 7.46-7.62(m, 2H), 7.81(d,  $J=7.8$ , 1H)

### 實施例 399



5-{{2-氯-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呔喃-5-基)-2-甲基-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

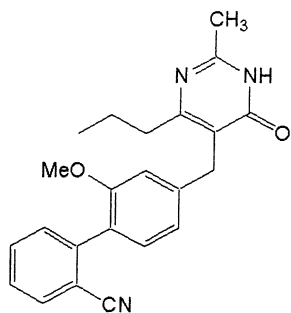
將乙酸銅(0.65g)加至 2'-氯-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.65g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呔喃-5-基)硼酸(0.66g)、三乙胺(0.8 mL)、吡啶(1.6 mL)及分子篩 4A(1.60g)於二氯甲烷(20 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留

物以矽膠管柱層析法進行純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(1.57g)、碳酸氫鈉(2.53g)及二甲基亞砷(25 mL)之混合物，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(20 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.37g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.34 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.75g, 75%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.47(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.64-1.82(m, 2H), 2.19(s, 3 H); 2.64-2.74(m, 2 H), 3.04(s, 2H), 3.89(s, 2 H), 6.73(dd,  $J=8.1$ , 3.9, 1H), 6.82-6.96(m, 2H), 7.10-7.38(m, 4H), 7.45-7.62(m, 2H), 7.78-7.86(m, 1H)

#### 實施例 400

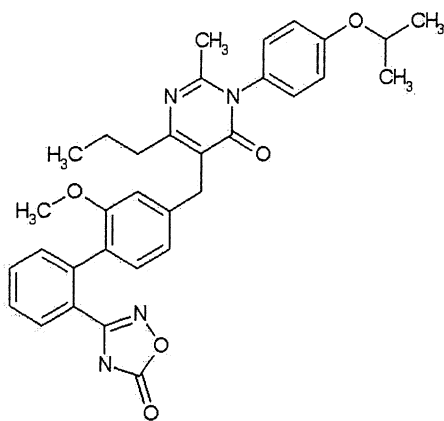
3-(4-異丙氧基苯基)-5-([2-甲氧基-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮



400a) 2'-甲氧基-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈

將丁醯乙酸乙酯(9.50g)於四氫呋喃(30 mL)之溶液逐滴加至 60%氫化鈉(1.80g)於四氫呋喃(50mL)之懸浮液中。攪拌 30 分鐘後，添加 4'-(溴甲基)-2'-甲氧基聯苯-2-甲腈(8.79g)。於室溫下攪拌混合物 15 小時，加入 1 M 鹽酸。以乙酸乙酯萃取混合物，以飽和鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥並濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得 2-[(2'-氰基-2-甲氧基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯。之後，將所得之 2-[(2'-氰基-2-甲氧基聯苯-4-基)甲基]-3-側氧基己酸乙酯、乙脘鹽酸鹽(3.25g)及 28%氫氧化鈉(9.91g)於甲醇(70 mL)之溶液攪拌一夜。於減壓下蒸發溶劑，將飽和氯化銨水溶液加至殘留物。過濾收集沈澱之固體，以水及乙醚洗滌而獲得白色固體之標題化合物(5.63g, 52%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96(t,  $J=7.5$ , 3H), 1.54-1.72(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.56-2.66(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.95(s, 2H), 6.86-6.97(m, 2H), 7.09-7.15(m, 1H), 7.34-7.44(m, 2H), 7.54-7.62(m, 1H), 7.66-7.72(m, 1H)



400b) 3-(4-異丙氧基苯基)-5-{[2-甲氧基-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘓啉-4(3H)-酮

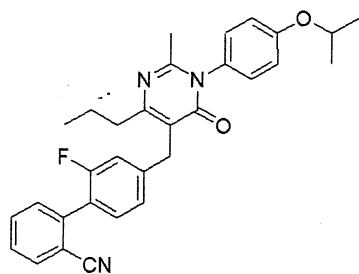
將乙酸銅(0.98g)加至 2'-甲氧基-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啉-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.00g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(1.00g)、三乙胺(1.3 mL)、吡啶(2.5 mL)及分子篩 4A(2.50g)於二氯甲烷(30 mL)之懸浮液中，於室溫下攪拌混合物 2 天。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以矽藻土濾除不溶物，濾液加以濃縮。殘留物以矽膠管柱層析法進行純化。將該初步純化之產物加至預先於 40°C 下攪拌 30 分鐘的氯化銦銨(2.05g)、碳酸氫鈉(3.31g)及二甲基亞砷(10 mL)之混合物中，並於 90°C 下攪拌混合物 18 小時。使反應混合物冷卻至室溫，添加乙酸乙酯及水，以乙酸乙酯萃取混合物。以飽和鹽水洗滌有機層並以無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑，並將殘留物溶於四氫呋喃(10 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.48g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.45 mL)，於室溫下攪拌混合物 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以 1M 鹽酸洗滌，然後

再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.88g, 58%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05(t,  $J=7.5$ , 3H), 1.36(d,  $J=6.0$ , 6H), 1.68-1.84(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.66-2.76(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.93(s, 2H), 4.48-4.64(m, 1H), 6.92-7.02(m, 4H), 7.05-7.12(m, 3H), 7.28-7.34(m, 1H), 7.41-7.49(m, 1H), 7.53-7.60(m, 1H), 7.81-7.86(m, 1H)

#### 實施例 401

5-{\[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

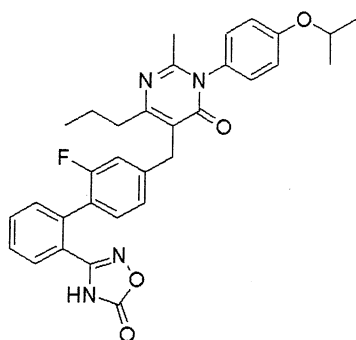


401a) 2'-氟-4'-{\[1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈

於室溫下攪拌 2'-氟-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(4-異丙氧基苯基)硼酸(0.51g)、乙酸銅(0.5g)、吡啶(1.1 mL)、三乙胺(1.9 mL)、分子篩 4A(2.0g)及二氯甲烷(10 mL)的混合物 24 小時。將乙酸乙酯加至反應混合物，濾除不溶固體。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而

獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.94g, 69%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.36(d,  $J=6.0$ , 6 H), 1.63-1.79(m, 2 H), 2.19(s, 3 H), 2.59-2.69(m, 2 H), 3.95(s, 2 H), 4.51-4.64(m, 1 H), 6.96-7.02(m, 2 H), 7.08-7.23(m, 4 H), 7.27-7.33(m, 1 H), 7.41-7.50(m, 2 H), 7.59-7.66(m, 1 H), 7.75(dd,  $J=8.01, 1.04$ , 1 H)



401b) 5-{\[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

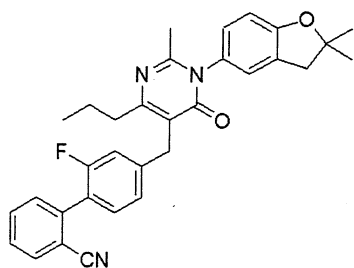
於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.12g)、碳酸氫鈉(1.6g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 2'-氟-4'-{\[1-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}聯苯-2-甲腈(0.94g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)。添加  $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑(0.4g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.4 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水

洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.53g, 50%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.30(d,  $J=6.1$ , 6 H), 1.47-1.63(m, 2 H), 2.07(s, 3 H), 2.47-2.54(m, 2 H), 3.88(s, 2 H), 4.59-4.74(m, 1 H), 7.00-7.17(m, 4 H), 7.20-7.31(m, 3 H), 7.44-7.53(m, 1 H), 7.57-7.65(m, 1 H), 7.66-7.74(m, 2 H), 12.59(s, 1 H)

#### 實施例 402

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-[[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮

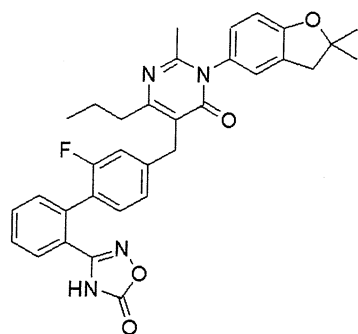


402a) 4'-[[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基}-2'-氟聯苯-2-甲腈

於室溫下攪拌 2'-氟-4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(1.0g)、(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)硼酸(0.53g)、乙酸銅(0.5g)、吡啶(1.1 mL)、三乙胺(1.9 mL)、分子篩 4A(2.0g)及二氯甲烷(10 mL)的混合物 24 小時。將乙酸乙酯加至反應混合物，濾除不溶

固體。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.98g, 69%)。

$^1\text{H}$  NMR(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.02(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.50(d,  $J=11$ , 6 H), 1.63-1.77(m, 2 H), 2.21(s, 3 H), 2.60-2.68(m, 2 H), 3.06(d,  $J=2.6$ , 2 H), 3.95(d,  $J=1.9$ , 2 H), 6.79-6.84(m, 1 H), 6.89-7.00(m, 2 H), 7.10-7.22(m, 2 H), 7.27-7.33(m, 1 H), 7.41-7.49(m, 2 H), 7.59-7.66(m, 1 H), 7.73-7.78(m, 1 H)



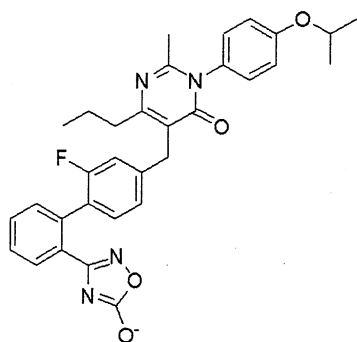
402b) 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-5-{[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘒二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮

於  $40^\circ\text{C}$  下攪拌氯化銦銨(1.14g)、碳酸氫鈉(1.6g)及二甲基亞砷(10 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-{[1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪喃-5-基)-2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘓啶-5-基]甲基}-2'-氟聯苯-2-甲腈(0.98g)，並於  $90^\circ\text{C}$  下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，將殘留物溶於四氫呋喃(15 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.4g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]

十一碳-7-烯(0.4 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色結晶之標題化合物(0.6g，55%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.90(t,  $J=7.2$ , 3 H), 1.45(d,  $J=3.8$ , 6 H), 1.49-1.61(m, 2 H), 2.09(s, 3 H), 2.45-2.58(m, 2 H), 3.05(s, 2 H), 3.88(s, 2 H), 6.80(d,  $J=8.3$ , 1 H), 7.02-7.19(m, 4 H), 7.25(t,  $J=8.0$ , 1 H), 7.48(d,  $J=7.6$ , 1 H), 7.57-7.64(m, 1 H), 7.65-7.74(m, 2 H), 12.59(s, 1 H)

#### 實施例 403



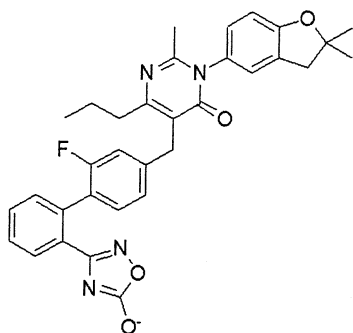
5-([2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘓啶-4(3H)-  
酮 鉀鹽

將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(8 mL)逐滴加至 5-([2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-6-丙基嘓啶-4(3H)-酮(0.44g)及乙醇(8 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。

粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.43g, 90%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.94(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.30(d,  $J=5.7$ , 6 H), 1.53-1.68(m, 2 H), 2.07(s, 3H), 2.48-2.58(m, 2 H), 3.85(s, 2 H), 4.60-4.74(m, 1 H), 6.93-7.06(m, 4 H), 7.09-7.16(m, 1 H), 7.20-7.24(m, 1 H), 7.25-7.31(m, 2 H), 7.39-7.44(m, 2 H), 7.69-7.77(m, 1 H)

#### 實施例 404



3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪唑-5-基)-5-{[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮 鉀鹽

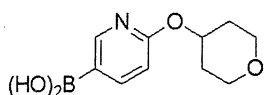
將 0.1 M 氫氧化鉀-乙醇溶液(8 mL)逐滴加至 3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并咪唑-5-基)-5-{[2-氟-2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-甲基-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮(0.47g)及乙醇(8 mL)的混合物中，於室溫下攪拌混合物 6 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑而獲得粗結晶。粗結晶以已烷-二異丙基醚(5:1)進行再結晶而獲得無色結晶之標題化合物(0.47g, 95%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.93(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.45(d,  $J=3.8$ , 6 H), 1.52-1.66(m, 2 H), 2.08(s, 3 H), 2.51-2.56(m,

2 H), 3.05(s, 2 H), 3.84(s, 2 H), 6.80(d, J=8.5, 1 H),  
6.93-7.26(m, 6 H), 7.39-7.46(m, 2 H), 7.69-7.73(m, 1 H)

實施例 405

2-甲基-5-{-[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯  
-4-基]甲基}-6-丙基-3-[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-  
基]嘧啶-4(3H)-酮

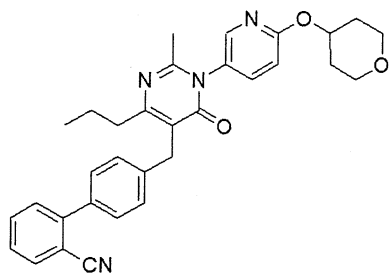


405a) [6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]硼酸

於 60°C 下攪拌 5-溴-2-氯吡啶(8.6g)、四氫-2H-吡喃-4-醇(5.0g)、氫化鈉(3.6g)及二甲基甲醯胺(80 mL)的混合物 12 小時。將反應混合物分溶於乙酸乙酯及水。以水及飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於二甲基甲醯胺(100 mL)，添加 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-雙-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷(13.6g)、乙酸鈹(0.05g)及乙酸鉀(13.1g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。將反應混合物分溶於乙酸乙酯及水。以水及飽和鹽水洗滌乙酸乙酯層，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫吡喃(260 mL)，添加過碘酸鈉(19g)及 0.5 M 鹽酸(130 mL)，並於 0°C 下攪拌混合物 2 小時，再於室溫下攪拌 12 小時。於減壓下蒸發反應混合物中之溶劑，殘留物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液、水及飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而

獲得無色固體之標題化合物(2.23g, 22%)。

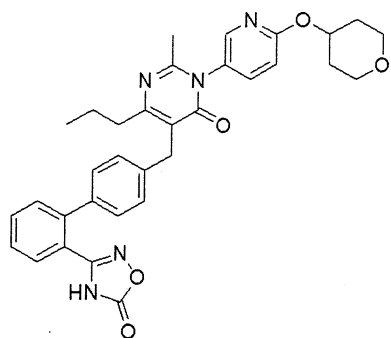
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.74-1.89(m, 2 H), 2.02-2.15(m, 2 H), 3.56-3.70(m, 2 H), 3.92-4.07(m, 2 H), 5.23-5.35(m, 1 H), 6.71(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.81(d,  $J=8.5$ , 1 H), 7.72(dd,  $J=8.5$  2.5, 1 H), 8.28(d,  $J=2.5$ , 1 H)



405b) 4'-[2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基]聯苯-2-甲腈

於室溫下攪拌 4'-[(2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.5g)、[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]硼酸(0.49g)、乙酸銅(0.53g)、吡啶(0.6 mL)、三乙胺(1 mL)、分子篩 4A(1g)及二氯甲烷(10 mL)的混合物 24 小時。將乙酸乙酯加至反應混合物，濾除不溶固體。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.25g, 33%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t,  $J=7.4$ , 3 H), 1.62-1.91(m, 4 H), 2.01-2.14(m, 2 H), 2.21(s, 3 H), 2.62-2.70(m, 2 H), 3.55-3.68(m, 2 H), 3.92-4.05(m, 4 H), 5.21-5.34(m, 1 H), 6.87(d,  $J=8.9$ , 1 H), 7.37-7.50(m, 7 H), 7.58-7.65(m, 1 H), 7.74(dd,  $J=7.7$ , 1.1, 1 H), 8.00(d,  $J=2.6$ , 1 H)



405c) 2-甲基-5-{{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘓二唑-3-基)聯苯-4-基}甲基}-6-丙基-3-[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]嘓啶-4(3H)-酮

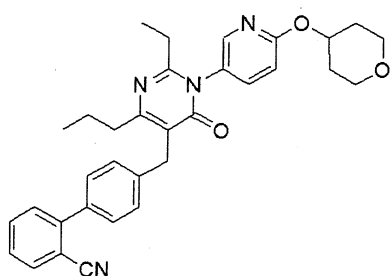
於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.28g)、碳酸氫鈉(0.4g)及二甲基亞砷(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({2-甲基-6-側氧基-4-丙基-1-[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]-1,6-二氫嘓啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.25g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(5 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.12g)，然後添加 1,8-二氫雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.11 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.18g, 64%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.84-0.94(m, 3 H), 1.46-1.76(m, 4 H), 2.00-2.13(m, 5 H), 3.27-3.37(m, 2 H), 3.44-3.56(m, 2 H), 3.81-3.96(m, 4 H), 5.17-5.28(m, 1 H),

6.96(d, J=8.7, 1 H), 7.18-7.32(m, 4 H), 7.46-7.58(m, 2 H), 7.63-7.72(m, 2 H), 7.79(dd, J=8.9, 2.6, 1 H), 8.19(d, J=2.3, 1 H), 12.38(s, 1 H)

實施例 406

2-乙基-5-([2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基)-6-丙基-3-[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]嘧啶-4(3H)-酮

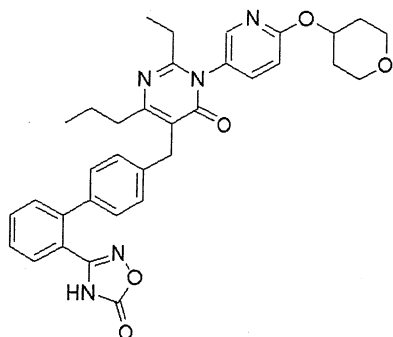


406a) 4'-([2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1-[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]-1,6-二氫嘧啶-5-基]甲基)聯苯-2-甲腈

於室溫下攪拌 4'-[(2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1,6-二氫嘧啶-5-基)甲基]聯苯-2-甲腈(0.52g)、[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]硼酸(0.49g)、乙酸銅(0.53g)、吡啶(0.6 mL)、三乙胺(1 mL)、分子篩 4A(1g)及二氯甲烷(10 mL)的混合物 24 小時。將乙酸乙酯加至反應混合物，濾除不溶固體。於減壓下蒸發濾液之溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.2g, 26%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.01(t, J=7.4, 3 H), 1.17(t, J=7.5, 3 H), 1.65-1.91(m, 4 H), 2.06-2.13(m, 2 H), 2.31-2.48(m, 2 H), 2.65-2.73(m, 2 H), 3.56-3.67(m, 2 H), 3.94-

4.07(m, 4 H), 5.21-5.32(m, 1 H), 6.77-6.90(m, 1 H), 7.36-7.50(m, 7 H), 7.57-7.65(m, 1 H), 7.68-7.76(m, 1 H), 7.99(d, J=2.6, 1 H)

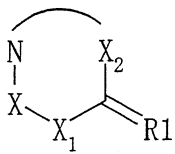


406b) 2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]嘧啶-4(3H)-酮

於 40°C 下攪拌氯化銦銨(0.23g)、碳酸氫鈉(0.32g)及二甲基亞砜(8 mL)的混合物 30 分鐘，添加 4'-({2-乙基-6-側氧基-4-丙基-1-[6-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]-1,6-二氫嘧啶-5-基}甲基)聯苯-2-甲腈(0.2g)，並於 90°C 下攪拌混合物 12 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以水洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑。將殘留物溶於四氫呋喃(4 mL)。添加 N,N'-羰基二咪唑(0.09g)，然後添加 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(0.09 mL)，於室溫下攪拌混合物 2 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和硫酸氫鉀水溶液洗滌，然後再以飽和鹽水洗滌，並以無水硫酸鎂乾燥。於減壓下蒸發溶劑，殘留物以矽膠管柱層析法進行純化而獲得無色非晶形固體之標題化合物(0.6g, 27%)。

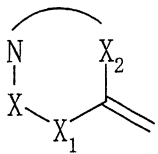
## 五、中文發明摘要：

下式(I)所示之化合物或其鹽：

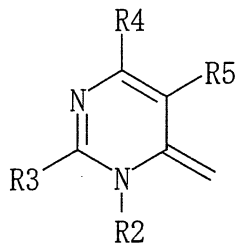
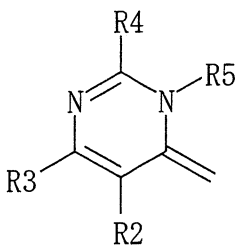


(I)

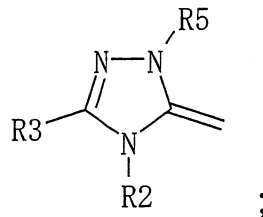
式中，R1 為側氧基、=N-R 等；下式所示之基：



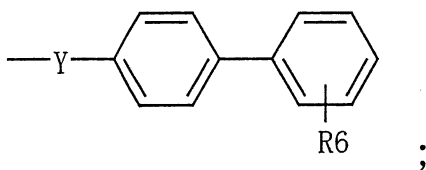
係下列式所示之基：



或



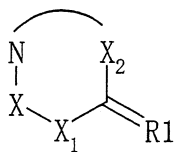
R2 為下式所示之基：



R3 及 R4 各自為 H、或 C1-C6 烷基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷基胺基、二(C1-C6)烷基胺基或 C1-C6 烷硫基，其各自可視需要經取代；R5 為氫、或 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、環狀基，其各自可視需要經取代、-CO-R8 或 -O-R8'。本發明之化合物係有用於作為預防或治療循環性疾病、代謝性疾病及/或中樞神經系統疾病之藥物。

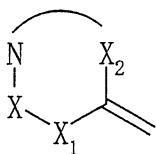
## 六、英文發明摘要：

A compound represented by the formula (I):

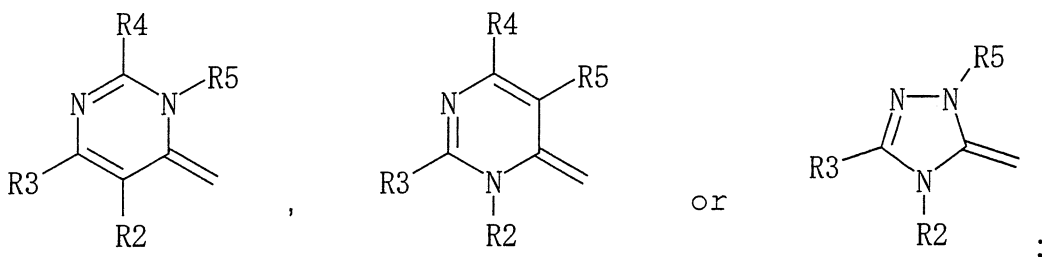


(I)

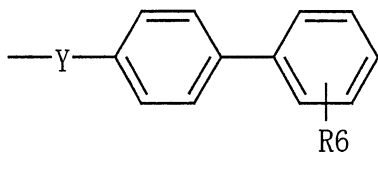
wherein R1 is an oxo group, =N-R or the like; a group represented by the formula:



is a group represented by the formula:



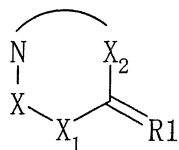
R2 is a group represented by the formula:



R3 and R4 are each H, or C1-C6 alkyl, C3-C6 cycloalkyl, C1-C6 alkoxy, C1-C6 alkylamino, di(C1-C6)alkylamino or C1-C6 alkylthio, each of which is optionally substituted; and R5 is H, or C1-C6 alkyl, C2-C6 alkenyl, cyclic group, each of which is optionally substituted, -CO-R8 or -O-R8', or a salt thereof. The compound of the present invention is useful as a drug for the prophylaxis or treatment of circulatory diseases, metabolic diseases and/or central nervous system diseases.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種如下式(I)所示之化合物或其鹽：



(I)

式中，

R1 為

(1) 側氧基；

(2) 硫酮基；

(3) 式： $=N-R$  所示之基；

式中，

R 為

(i) 可視需要經取代之 C1-C6 烷基；

(ii) 可視需要經取代之 C3-C6 環烷基；

(iii) 式  $-O-Ra$  所示之基；

式中，Ra 為氫、可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之 C3-C6 環烷基；或

(iv) 式  $-N(Rb)-Rc$  所示之基

式中，Rb 及 Rc 各自獨立為氫、可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之 C3-C6 環烷基、或 Rb 及 Rc 彼此鍵結，且與氮原子鍵結而形成可視需要經取代之含氮雜環基；

(4) 式  $=N-CO-R'$  所示之基

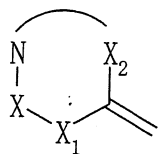
式中，R' 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經

取代之環狀基；

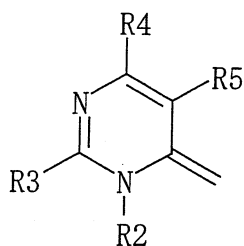
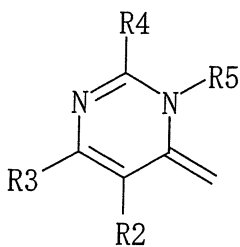
(5) 式 =N-CO-OR' 所示之基  
式中，R' 係如上述定義；或

(6) 式 =N-SO<sub>2</sub>-R' 所示之基  
式中，R' 係如上述定義；

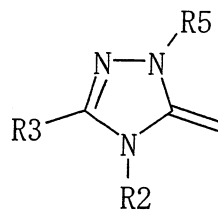
下式所示之基



為

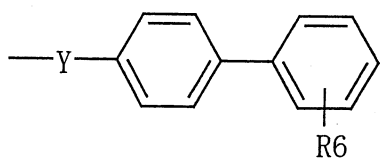


或

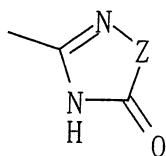


式中，

R<sub>2</sub> 為下式所示之基



式中，R<sub>6</sub> 為下式所示之基



式中，Z 為 O 或 S(O)<sub>n</sub> (n 為 0 至 2 之整數)， 及

Y 為可視需要經取代之 C1-C4 伸烷基或  
 下式所示之基 -O-W-, -W-O-, -N(Rd)-W- 或 -W-N(Rd)-, 式  
 中, W 為鍵或可視需要經取代之 C1-C4 伸烷基, Rd  
 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之  
 C3-C6 環烷基 (該聯苯基可視需要再經取代);

R3 及 R4 各自獨立為

- (1) 氫、
- (2) 可視需要經取代之 C1-C6 烷基、
- (3) 可視需要經取代之 C3-C6 環烷基、
- (4) 可視需要經取代之 C1-C6 烷氧基、
- (5) 可視需要經取代之 C3-C6 環烷氧基、
- (6) 可視需要經取代之 C1-C6 烷胺基、
- (7) 可視需要經取代之二(C1-C6)烷基胺基或
- (8) 可視需要經取代之 C1-C6 烷硫基;

R5 為

- (1) 氫、
- (2) 可視需要經取代之 C1-C6 烷基、
- (3) 可視需要經取代之 C2-C6 烯基、
- (4) 可視需要經取代之環狀基、
- (5) 下式所示之基: -CO-R8

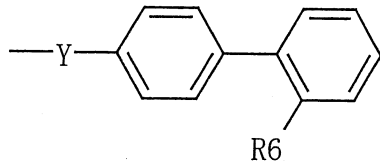
式中, R8 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要  
 經取代之環狀基, 或

- (6) 下式所示之基: -O-R8'

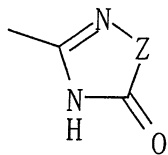
式中, R8' 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要

經取代之環狀基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，R1 為側氧基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，R2 為下式所示之基：



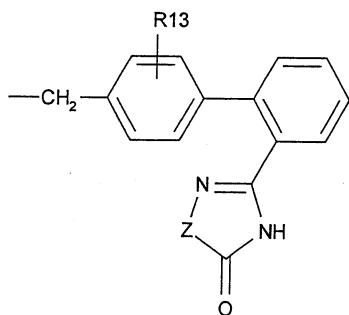
式中，R6 為下式所示之基：



式中，Z 為 O 或 S(O)<sub>n</sub> (n 為 0 至 2 之整數)，及 Y 為 C1-C4 伸烷基，

(該聯苯基可視需要再經取代)。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中，R2 為下式所示之基：



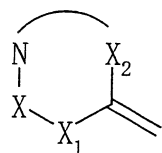
式中，R13 為

- (1) 氫、
- (2) 鹵素、
- (3) C1-C6 烷氧基，或

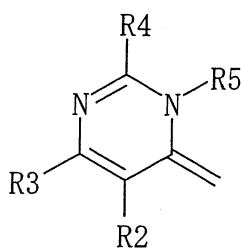
(4) C1-C6 烷基，可視需要具有 1 至 3 個選自下列組群之取代基：鹵素及 C1-C6 烷氧基，及

Z 為 O 或 S。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，下式所示之基：



為



式中，R2, R3, R4 及 R5 係如如申請專利範圍第 1 項所定義。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中，R3 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基，鹵素，羥基及 C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基。

7. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中，R4 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列

組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀  
烴基及雜環基；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基。

8. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之 C6-C14 芳基。

10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中，R5 為 C6-C14 芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：

(i) 鹵素；

(ii) 羥基；

(iii) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素、羥基、C1-C6 烷氧基及 C1-C6 烷基-羰基；

(iv) C2-C6 烯基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素及羥基；

(v) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、鹵素、氰基、羥基、C3-C6 環烷基、C1-C6 烷氧基-羰基及胺基甲醯基；

(vi) C2-C6 烯氧基；

- (vii) C2-C6 炔氧基；
- (viii) C1-C6 烷基-羰基胺基；
- (ix) C1-C6 烷硫基；
- (x) C1-C6 烷基亞磺醯基；
- (xi) C1-C6 烷基磺醯基；
- (xii) C1-C6 烷基-羰基；
- (xiii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基；
- (xiv) 二(C1-C6)烷基-胺基甲醯基。

11. 一種下列化合物或其鹽：

3-(4-異丙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-2-甲氧基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(3,4-二甲基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-[3-(1-羥基-1-甲基乙基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

3-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基

-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-第三-丁氧基苯基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；或

2-乙基-3-[4-(2-羥基-1,1-二甲基丙氧基)苯基]-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮。

12. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中，R5 為 C6-C14 芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：

(i) C3-C6 環烷基；

(ii) C3-C10 環烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素、側氧基、羥基、C1-C6 烷基、可視需要經 1 至 3 個鹵素取代之 C1-C6 烷氧基、羥基-C1-C6 烷基及 C1-C6 烷氧基-C1-C6 烷基；

(iii) C6-C14 芳基氧基；

(iv) 雜環基-氧基，其可視需要經 1 至 3 個 C1-C6 烷基取代；

(v) 雜環基-C1-C6 烷氧基；以及

(vi) 雜環基。

## 13. 一種下列化合物或其鹽：

3-[4-(環丁基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-[4-(環丙基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-[4-(環戊基氧基)苯基]-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-[4-(四氫-2H-吡喃-4-基氧基)苯基]嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-(4-{[(2R)-2-羥基環戊基]氧基}苯基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-{4-[(反式-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-{4-[(順式-4-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-乙基-3-{4-[(4-側氧基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙

基嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-{[(2R,4s,6S)-2,6-二甲基四氫-2H-吡喃-4-基]氧基}苯基)-2-乙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；或  
2-乙基-3-{4-[(3-羥基環己基)氧基]苯基}-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-嘔二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮。

14. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之雜環基。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中，R5 為雜環基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：

(i) 鹵素；

(ii) 側氧基；

(iii) 羥基；

(iv) 胺基；

(v) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基；

(vi) C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

(vii) 雜環基-氧基；

(viii) C1-C6 烷基-羰基胺基；以及

(ix) C1-C6 烷氧基-羰基。

16. 一種下列化合物或其鹽：

6-丁基-2-環丙基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-

{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-異丙基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-(4-羥基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃-6-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

2-甲基-3-(2-甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

3-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噶二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮；或

3-(7-氟-2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-2-甲基

-5-[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基嘧啶-4(3H)-酮。

17.如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基。

18.如申請專利範圍第 17 項之化合物，其中，R5 為 C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：

(i) 羥基；

(ii) 羧基；

(iii) C1-C6 烷氧基-羰基；

(iv) C1-C6 烷基-羰基；

(v) C3-C10 環烷基-羰基；

(vi) C6-C14 芳基-羰基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素及 C1-C6 烷氧基；

(vii) 雜環基-羰基；

(viii) C1-C6 烷基-胺基甲醯基；

(ix) C3-C6 環烷基；

(x) 金剛烷基；

(xi) C6-C14 芳基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素、羥基及 C1-C6 烷氧基；C1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素及羥基；C1-C6 烷基磺醯基；羧基；C1-C6 烷氧基-羰基；C1-C6 烷基-羰基；

及雜環基-羰基；

(xii) 雜環基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素；羥基；C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素，羥基及 C1-C6 烷氧基；C6-C14 芳基；C7-C16 芳烷基；雜環基；及 1-C6 烷氧基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：鹵素及羥基；以及

(xiii) C1-C6 烷氧基亞胺基。

19. 一種下列化合物或其鹽：

6-丁基-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-3-(2-噻吩基甲基)嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基\}嘧啶-4(3H)-酮；

3-苯甲基-6-丁基-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基\}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(環己基甲基)-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基\}嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基}-3-(吡啶-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮；

6-丁基-3-(4-甲氧基苯甲基)-2-甲基-5-{\{2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基\}甲基\}嘧啶

-4(3H)-酮；

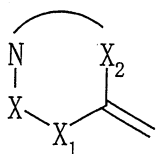
3-(1,3-苯并噻唑-2-基甲基)-6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-6-丙基-3-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮；

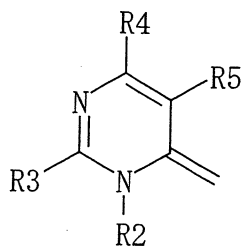
6-丁基-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-3-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]嘧啶-4(3H)-酮；或

6-丁基-3-(2,6-二氟苯甲基)-2-甲基-5-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮。

20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，下式所示之基：



為下式所示之基者：



式中，R2, R3, R4 及 R5 係如申請專利範圍第 1 項所定義。

21. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中，R3 為

(1) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、鹵素、羥基及 C3-C6 環烷基；

(2) C3-C6 環烷基；

(3) C1-C6 烷氧基；或

(4) C1-C6 烷硫基。

22. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中，R4 為

(1) 氫；

(2) C1-C6 烷基，其可視需要經 1 至 3 個選自下列組群之取代基取代：C1-C6 烷氧基、羥基、鹵素、環狀烴基及雜環基；

(3) C3-C6 環烷基；

(4) C1-C6 烷氧基；或

(5) 二(C1-C6)烷基胺基。

23. 如申請專利範圍第 20 項之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基。

24. 一種下列化合物或其鹽：

5-苯甲基-2-乙氧基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基-5-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)嘧啶-4(3H)-酮；

5-(4-異丙氧基苯基)-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-

酮；

5-苯甲基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

2-丁基-5-[羥基(苯基)甲基]-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

5-苯甲醯基-2-丁基-6-甲基-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}嘧啶-4(3H)-酮；

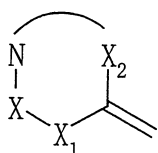
6-乙基-5-(嗎啉-4-基甲基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

6-乙基-5-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；

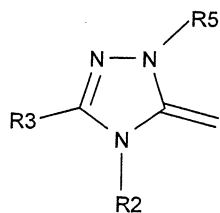
6-乙基-5-(6-異丙氧基吡啶-3-基)-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮；或

6-乙基-5-[4-(2-羥基-1,1-二甲基乙氧基)苯基]-3-{[2'-(5-側氧基-4,5-二氫-1,2,4-噁二唑-3-基)聯苯-4-基]甲基}-2-丙基嘧啶-4(3H)-酮。

25. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，下式所示之基：



為下式所示之基者：



式中，R2, R3 及 R5 係如申請專利範圍第 1 項所定義。

26. 如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中，R3 為 C1-C6 烷基。

27. 如申請專利範圍第 25 項之化合物，其中，R5 為可視需要經取代之 C1-C6 烷基或可視需要經取代之環狀基。

28. 一種下列化合物或其鹽：

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基丙基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-(4'-{[3-丁基-1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-1-苯并呋喃-5-基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(2-苯基乙基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-{4'-[(3-丁基-1-第二-丁基-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-{4'-[(3-丁基-5-側氧基-1-苯基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基)甲基]聯苯-2-基}-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-(4'-{[3-丁基-5-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-[4'-({3-丁基-1-[2-(4-氟苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；

3-[4'-({3-丁基-1-[2-(4-甲氧基苯基)-2-側氧基乙基]-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基}甲基)聯苯-2-基]-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮；或

3-(4'-{[3-丁基-1-(3,3-二甲基-2-側氧基丁基)-5-側氧基-1,5-二氫-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}聯苯-2-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮。

29. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之前驅藥物。
30. 一種藥劑，係包括如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物作為活性成分。
31. 如申請專利範圍第 30 項之藥劑，其具有血管收縮素 II 受器抑制活性及/或過氧化體增殖器活化受器之促效活性。
32. 如申請專利範圍第 30 項之藥劑，其為循環性疾病、代謝性疾病及/或中樞神經系統疾病之預防或治療劑。
33. 如申請專利範圍第 30 項之藥劑，其為高血壓、心臟疾病、動脈硬化、腎臟疾病、腦溢血、高脂血症、肥胖、糖尿病、失智症及/或阿茲海默症之預防或治療劑。
34. 一種在哺乳動物中抑制血管收縮素 II 受器及/或活化過

氧化體增殖器活化受器之方法，其包括投予如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物至該哺乳動物。

35. 一種預防或治療哺乳動物之循環性疾病、代謝性疾病及/或中樞神經系統疾病之方法，其包括投予如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物至該哺乳動物。

36. 一種在哺乳動物中預防或治療高血壓、心臟疾病、動脈硬化、腎臟疾病、腦溢血、高脂血症、肥胖、糖尿病、失智症及/或阿茲海默症之方法，其包括投予如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物至該哺乳動物。

37. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物之用途，係用於製造具有血管收縮素 II 受器抑制活性及/或過氧化體增殖器活化受器促效活性之藥劑。

38. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物之用途，係用於製造預防或治療循環性疾病、代謝性疾病及/或中樞神經系統疾病之藥劑。

39. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其前驅藥物之用途，係用於製造預防或治療高血壓、心臟疾病、動脈硬化、腎臟疾病、腦溢血、高脂血症、肥胖、糖尿病、失智症及/或阿茲海默症之藥劑。

## 序列表

<110> 武田藥品工業股份有限公司

<120> 雜單環化合物及其用途

<130> 091161

<150> JP 2006-317839

<151> 2006-11-24

<150> JP 2007-232106

<151> 2007-09-06

<160> 8

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> primer

<400> 1

gtgggtaccg aaatgacat ggttgacaca gag

33

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> primer

# 200829581

<400> 2

ggggtcgacc aggactctct gctagtacaa gtc

33

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> primer

<400> 3

ttagaattcg acatggacac caaacatttc ctg

33

<210> 4

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> primer

<400> 4

cccctcgagc taagtcattt ggtgcggcgc ctc

33

<210> 5

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> primer

<400> 5

tcgacagggg accaggacaa aggtcacgtt cgggag

36

<210> 6  
<211> 36  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> primer

<400> 6  
tcgactcccg aacgtgacct ttgtcctggt ccctg

36

<210> 7  
<211> 28  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> primer

<400> 7  
cccagatctc cccagcgtct tgtcattg

28

<210> 8  
<211> 28  
<212> DNA  
<213> Artificial

<220>  
<223> primer

<400> 8  
tcaccatggt caagctttta agcgggtc

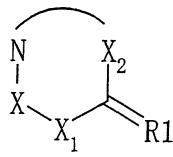
28

## 七、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)