

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：P312P04P

※申請日期：93-9-12

※IPC 分類：

C07D 403/02, (2006.01)

C07D 221/00, (2006.01)

A61K 31/40, (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

稠合之雜環化合物

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUNDS

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

代表人：(中文/英文)

寇菲立/CORTE, FILIP DE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

國籍：(中文/英文)

比利時/Belgium

三、發明人：(共9人)

姓名：(中文/英文)

1. 卡尼可/ CARRUTHERS, NICHOLAS I.

2. 賈溫怡/ CHAI, WENYING

3. 鄧小虎/ DENG, XIAOHU

4. 狄庫特/ DVORAK, CURT A.

5. 況安提/ KWOK, ANNETTE K.

6. 梁志明/ LIANG, JIMMY T.

7.馬尼達/ MANI, NEELAKANDHA

8.魯達爾/ RUDOLPH, DALE A.

9.王維多/ WONG, VICTORIA D.

國 籍：(中文/英文)

1.及 4.~6.及 8.~9.均為美國/U.S.A.

2.~3.均為中國大陸/PRC

7.印度/India

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 US;西元 2003 年 9 月 17 日;60/504,528

2. 美國 US;西元 2004 年 3 月 11 日;60/552,673

☐ 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。

7.馬尼達/ MANI, NEELAKANDHA

8.魯達爾/ RUDOLPH, DALE A.

9.王維多/ WONG, VICTORIA D.

國 籍：(中文/英文)

1.及 4.~6.及 8.~9.均為美國/U.S.A.

2.~3.均為中國大陸/PRC

7.印度/India

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 US;西元 2003 年 9 月 17 日;60/504,528

2. 美國 US;西元 2004 年 3 月 11 日;60/552,673

☐ 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】

本發明提供一種作為血清素受體調節劑之化合物。更特定言之，本發明提供一種稠合之雜環化合物，其係適用於治療血清素受體活性所媒介疾病之血清素受體調節劑。

【先前技術】

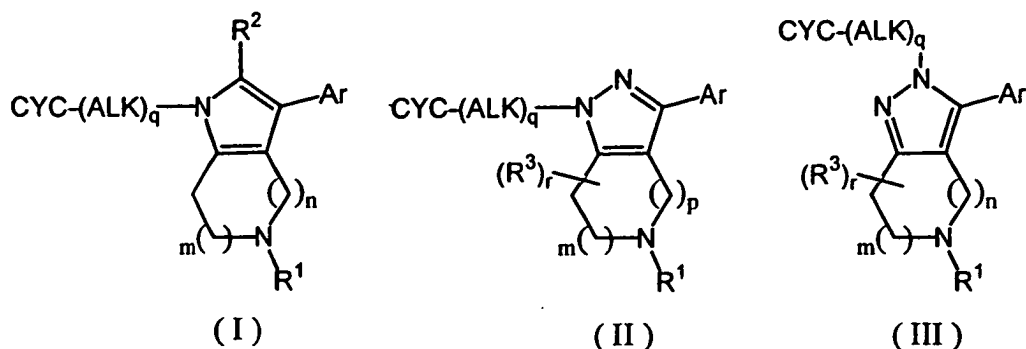
血清素(5-羥基色胺，5-HT)為一種經由多種受體誘發效力之重要神經遞質。目前已判別出至少 15 種不同 5-HT 受體，大多為選殖 cDNA 之結果，此等受體分成 7 種(5-HT₁ 至 5-HT₇)(Hoyer, D. 等人， Pharmacol. Biochem. Behav. (2002) 71, 533-554)。15 種選殖之 5-HT 受體中有 14 種表現在腦部。5-HT 涉及許多種疾病，特定言之中樞神經系統疾病，包括：抑鬱症、焦慮症、精神分裂症、飲食異常、強迫觀念與強迫行為性異常、學習與記憶功能障礙、偏頭痛、慢性疼痛、感官知覺、運動活性、溫度調節、傷害感受、性行為、激素分泌與認知力。多種 5-HT 受體之判別已提供鑑定目前可利用血清素激導性系統產生作用之醫療劑之可能性。結果發現許多種藥物不具有選擇性(Roth, B.L. 等人，Neuroscientist (2000) 6(4) 252-262)。例如：抗精神病藥：克賽平(clozapine)、氯丙吡(chlorpromazine)、氟派啶醇(haloperidol)與歐賽平(olanzapine)不但對多種血清素受體具有親和性，而且對其他類受體亦有親和性。類似之表現亦出現在抗抑鬱劑中，包括丙米吡(imipramine)、去甲替林

(nortriptyline)、氟西汀(fluoxetine)與舍曲林(sertraline)。同樣地，抗偏頭痛劑舒馬曲坦(sumatriptan)對數種血清素受體具有高親和性。雖然缺乏選擇性仍經常產生有利之醫療結果，但亦會引起不期望且會限制劑量之副作用(Stahl, S.M. 5 基本心理藥學(Essential Psychopharmacology)，第2版，英國劍橋大學出版社(Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2000)。因此，抑制血清素與去甲基腎上腺素之吸收及阻斷 5-HT₂ 受體即負責三環類抗抑鬱劑之療效。反之，其阻斷組織胺 H₁、蕁毒鹼與 α -腎上腺素激導性受體卻會分別造成鎮靜、視線模糊與直立性低血壓。同樣地，非典型 10 抗精神病藥，包括歐賽平(olanzapine)與克賽平(clozapine)，在 5-HT₂、D₂、與 5-HT₇ 受體上則具有正面之醫療效果。反之，卻因其在多巴胺激導性、血清素激導性與腎上腺素激導性受體上之親和性導致其容易發生副作用。

15 因此選擇性較高之配位體即有潛力減輕麻煩之藥理性質，並提供新穎之療法。更重要的是，取得具有已知受體選擇性之化合物之能力即有希望針對目標之多種醫療機轉，並改善單一藥物之臨床效應。

20 【發明內容】

本發明之特色在於式(I)、(II)與(III)化合物：



其中

m 為 0、1 或 2；

n 為 1、2 或 3；

p 為 1、2 或 3，但其限制條件為當 m 為 1 時，p 不為 1；

m+n 小於或等於 4；

m+p 小於或等於 4；

q 為 0 或 1；

r 為 0、1、2、3、4 或 5；

R^3 為 $-C_{1-4}$ 烷基、烯丙基、炔丙基或苯甲基，其各可視需要經 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 或鹵基取代；

Ar 為芳基或雜芳基環，其係選自下列各物組成之群中：

a) 苯基，可視需要經 R^f 單-、二-或三-取代，或於相鄰碳上經 $-OC_{1-4}$ 伸烷基 $O-$ 、 $-(CH_2)_{2-3}NH-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 或 $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4} \text{ 烷基})(CH_2)-$ 二取代；

R^f 係選自下列各物組成之群中： $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-OC_{3-6}$ 烯基、

-C₂₋₆ 炔基、-OC₃₋₆ 炔基、-CN、-NO₂、
 -N(R^y)R^z(其中 R^y 與 R^z 分別獨立選自：H 或
 C₁₋₆ 烷基)、-(C=O)N(R^y)R^z、-(N-R^t)COR^t、
 -(N-R^t)SO₂C₁₋₆ 烷基(其中 R^t 為 H 或 C₁₋₆ 烷
 基)、-(C=O)C₁₋₆ 烷基、-(S(O)_n)-C₁₋₆ 烷基(其
 中 n 係選自 0、1 或 2)、-SO₂N(R^y)R^z、-SCF₃、
 鹵基、-CF₃、-OCF₃、-COOH 與 -COOC₁₋₆ 烷
 基；

b) 苯基或吡啶基中兩個相鄰碳環組員與三員烴部份
 基團稠合形成稠合之 5 員芳香環，該部份基團中
 一個碳原子被>O、>S、>NH 或>N(C₁₋₄ 烷基)置換，
 且該部份基團中至多另一個碳原子可視需要被
 -N=置換，該稠合之環可視需要經 R^r 單-、二-或三
 -取代；

c) 苯基中兩個相鄰環組員與四員烴部份基團稠合形
 成稠合之 6 員芳香環，該部份基團中一或兩個碳
 原子被-N=置換，該稠合之環可視需要經 R^r 單-、
 二-或三-取代；

d) 萘基，其可視需要經 R^r 單-、二-或三-取代；

e) 具有 5 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳
 原子為附接點，一個碳原子被>O、>S、>NH 或
 >N(C₁₋₄ 烷基)置換，至多另一個碳原子可視需要
 被-N=置換，可視需要經 R^r 單-或二取代，且可視
 需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠

合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視需要經 R^r 單-、二-或三取代；及

f) 具有 6 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳原子為附接點，一或兩個碳原子被 $-N=$ 置換，可視需要經 R^r 單-或二取代，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視需要經 R^r 單-或二取代；

g) 苯基或吡啶基，其係經一個選自下列各物組成之群中之取代基取代：苯基、吡啶基、硫苯基、噁唑基與四唑基，其中所得經取代之部份基團可視需要再經 R^r 單-、二-或三取代；

ALK 為分支或未分支 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、 C_{2-8} 伸炔基或 C_{3-8} 環伸烯基，其可視需要經分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基單-、二-或三取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)R^b$ (其中 R^a 與 R^b 分別獨立選自： H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基)、 $-(C=O)N(R^a)R^b$ 、 $-(N-R^c)COR^c$ 、 $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ 烷基 (其中 R^c 為 H 或 C_{1-6} 烷基)、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(S=(O)d)-C_{1-6}$ 烷基 (其中 d 係選自 0、1 或 2)、 $-SO_2N(R^a)R^b$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6}$ 烷基；

CYC 為氫或選自下列各物組成之群中之碳環、雜環、芳基或雜芳基環：

i) 苯基，其可視需要經 R^q 單-、二-或三-取代，或於

相鄰碳上經 $-\text{OC}_{1-4}$ 伸烷基 $\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NH}(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})-$ 或 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})(\text{CH}_2)-$ 二取代；

R^q 係選自下列各物組成之群中： $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 環烷基、 $-\text{OC}_{3-6}$ 環烷基、苯基、 $-\text{O}$ 苯基、苯甲基、 $-\text{O}$ 苯甲基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ (其中 R^a 與 R^b 分別獨立選自： H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基，或 R^a 與 R^b 可與所附接之氮共同形成另一個脂系烴環，該環具有 5 至 7 個組員，其中一個碳原子可視需要被 $>\text{O}$ 、 $=\text{N}-$ 、 $>\text{NH}$ 或 $>\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 置換，其中一個碳原子可視需要經 $-\text{OH}$ 取代，及環中可視需要具有 1 或 2 個不飽和鍵)、 $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ 、 $-(\text{N}-\text{R}^c)\text{COR}^c$ 、 $-(\text{N}-\text{R}^c)\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基 (其中 R^c 為 H 或 C_{1-6} 烷基或同一個取代基中兩個 R^c 可與其所附接之醯胺共同形成另一個脂系烴環，該環具有 4 至 6 個組員)、 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{S}(\text{O})_d)-\text{C}_{1-6}$ 烷基 (其中 d 係選自 0、1 或 2)、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^a)\text{R}^b$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、鹵基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 與 $-\text{COOC}_{1-6}$ 烷基；

ii) 苯基或吡啶基中兩個相鄰碳環組員與三員烴部份基團稠合形成稠合 5 員芳香環，該部份基團中一個碳原子被 $>\text{O}$ 、 $>\text{S}$ 、 $>\text{NH}$ 或 $>\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})$ 置換，

且該部份基團中至多另一個碳原子可視需要被 -N= 置換，該稠合之環可視需要經 R^q 單-、二-或三-取代；

5 iii) 苯基中兩個相鄰碳環組員與四員烴部份基團稠合形成稠合之 6 員芳香環，該部份基團中一或兩個碳原子被 -N= 置換，該稠合之環可視需要經 R^q 單-、二-或三取代；

iv) 萘基，其可視需要經 R^q 單-、二-或三-取代；

10 v) 具有 5 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳原子為附接點，一個碳原子被 >O、>S、>NH 或 >N(C_{1-4} 烷基)置換，至多另一個碳原子可視需要被 -N= 置換，可視需要經 R^q 單-或二取代，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視
15 需要經 R^q 單-、二-或三取代；

vi) 具有 6 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳原子為附接點，一或兩個碳原子被 -N= 置換，可視需要經 R^q 單-或二取代，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視需要經 R^q 單-或二
20 取代；及

vii) 3-8 員非芳香系碳環或雜環，該環具有 0、1 或 2 個不相鄰之選自 O、S、-N=、>NH 或 >NR^q 中之雜原子組員，具有 0、1 或 2 個不飽和鍵，具有 0、

1 或 2 個羰基之碳組員，可視需要具有一個形成橋連之碳組員，具有 0 至 5 個取代基 R^q ，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團具有 0、1、2 或 3 個取代基 R^q ；及

viii) 4-7 員非芳香系碳環或雜環，該環具有 0、1 或 2 個不相鄰之選自 O、S、-N=、>NH 或 >NR^q 中之雜原子組員，具有 0、1 或 2 個不飽和鍵，具有 0、1 或 2 個羰基之碳組員，可視需要具有一個形成橋連之碳組員，該雜環之兩個相鄰碳原子稠合形成飽和鍵或由相鄰之碳與氮原子稠合形成飽和鍵，形成 4-7 員碳環或雜環，其可能在非環接點上另具有 0 或 1 個選自 O、S、-N=、>NH 或 >NR^q 中之雜原子組員，具有 0、1 或 2 個不飽和鍵，具有 0、1 或 2 個羰基之碳組員，及稠合之環具有 0 至 5 個取代基 R^q ；

R^1 為選自下列各物組成之群中：H、C₁₋₇ 烷基、C₂₋₇ 烯基、C₂₋₇ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₁₋₇ 烷基、C₃₋₇ 環烯基、C₃₋₇ 環烯基 C₁₋₇ 烷基與苯并稠合之 C₄₋₇ 環烷基，其各可視需要經 R^p 單-、二-或三取代；

R^p 為選自下列各物組成之群中：-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-C₃₋₆ 環烷基、-OC₃₋₆ 環烷基、-CN、-NO₂、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、-N(R^s)R^u (其中 R^s 與 R^u 分別獨立選自：H 或 C₁₋₆ 烷基，或可

與所附接之氮共同形成另一個脂系烴環，該環具有 5 至 7 個組員，其中一個碳原子可視需要被 $>O$ 、 $=N-$ 、 $>NH$ 或 $>N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 置換及環中可視需要具有 1 或 2 個不飽和鍵)、 $-(C=O)N(R^s)R^u$ 、 $-(N-R^v)COR^v$ 、 $-(N-R^v)SO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ (其中 R^v 為 H 或 C_{1-6} 烷基或同一個取代基中兩個 R^v 可與其所附接之醯胺共同形成另一個脂系烴環，該環具有 4 至 6 個組員)、 $-(C=O)C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(S(O)_n)-C_{1-6} \text{ 烷基}$ (其中 n 係選自 0、1 或 2)、 $-SO_2N(R^s)R^u$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6} \text{ 烷基}$ ；其中上述苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基與吡咯基取代基可視需要經分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基單-、二-或三取代： $-OH$ 、 $-C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)R^b$ (其中 R^a 與 R^b 分別獨立選自： H 、 $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 或 $C_{2-6} \text{ 烯基}$)、 $-(C=O)N(R^a)R^b$ 、 $-(N-R^c)COR^c$ 、 $-(N-R^c)SO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ (其中 R^c 為 H 或 $C_{1-6} \text{ 烷基}$)、 $-(C=O)C_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $-(S(O)_d)-C_{1-6} \text{ 烷基}$ (其中 d 係選自 0、1 或 2)、 $-SO_2N(R^a)R^b$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6} \text{ 烷基}$ ；

R^2 為選自下列各物組成之群中： H 、 $C_{1-7} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-7} \text{ 烯基}$ 、 $C_{2-7} \text{ 炔基}$ 與 $C_{3-7} \text{ 環烷基}$ ；

與其對映異構物、非對映異構物、水合物、溶合物與醫藥上可接受之鹽類、酯類與醯胺類。

同樣地，式(I)、(II)與(III)化合物與其醫藥上可接受之鹽類、酯類與醃胺類之異構型均包括在本發明內，且本文中所提及之其中一種異構型係指其中至少一種異構型。習此相關技藝之人士咸了解，根據本發明化合物可呈例如：
 5 單一異構型，而其他化合物則可能呈位置異構物之混合物。

本發明之特色亦在於含此等化合物之醫藥組合物，與使用此等組合物於治療或預防血清素受體，特定言之 5-HT₇ 與 / 或 5-HT₂ 受體亞型所媒介疾病上之方法。

10 【實施方式】

較佳者，m 為 1 或 2，及最佳者，m 為 1。

較佳者，n 為 1 或 2。

較佳者，p 為 1 或 2。

較佳者，m+n 為 2 或 3。

15 較佳者，m+p 為 2 或 3。

較佳者，q 為 1。

較佳者，r 為 0、1 或 2。

較佳者，r 為 4。

20 較佳者，R³(可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、烯丙基、炔丙基與苯甲基。

較佳者，R³ 為甲基。

較佳者，Ar(可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：

- a) 苯基、5-、6-、7-、8-苯并-1,4-二噁烷基、4-、5-、6-、7-苯并-1,3-二噁茂基、4-、5-、6-、7-吲哚基、4-、5-、6-、7-異吲哚基、1,2,3,4-四氫喹啉-4、5、6 或 7-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-4、5、6 或 7-基，
- 5 b) 4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基、4-、5-、6-或 7-苯并硫苯基、4-、5-、6-或 7-苯并呋喃基、4-、5-、6-或 7-吲哚基、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基、4-、5-、6-或 7-苯并咪唑基、4-、5-、6-或 7-吲唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5、6、7 或 8-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-4、5、6 或 7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4、5 或 6-基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4、6 或 7-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4、5 或 7-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5、6 或 7-基，
- 10 c) 5-、6-、7-或 8-異喹啉基、5-、6-、7-或 8-喹啉基、5-、6-、7-或 8-噻吩基、5-、6-、7-或 8-噻唑基，
- 15 d) 萘基，
- e) 呋喃基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、硫苯基、噻唑基、異噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、3-吲哚基、2-苯并噁唑基、2-或 3-苯并硫苯基、2-或 3-苯并呋喃基、2-或 3-吲哚基、2-苯并噻唑基、2-苯并咪唑基、3-吲唑基，
- 20 f) 吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、1-、3-或 4-異喹啉基、2-、3-或 4-喹啉基、2-或 3-噻吩基、2-或 4-噻唑基、[1,5]、[1,6]、[1,7]或[1,8]萘

啉-2-、3-或 4-基、[2,5]、[2,6]、[2,7]、[2,8]萘啉-1-、
3-、或 4-基，與

g) 聯苯基、4-四唑基苯基。

更佳者，Ar(可視需要經取代)為選自下列各物組成之群
中：苯基、吡啶基、噻吩-2-基與噻吩-3-基。

明確之 Ar 可選自下列各物組成之群中：苯基、2-甲氧
基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲
基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、
4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-
溴苯基、4-溴苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-
三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、3-
氰基苯基、4-氰基苯基、3-乙醯基苯基、4-乙醯基苯基、3,4-
二氟苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-
二氟苯基、2,4-二氯苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氯
-4-氟苯基、3-氯-4-氯苯基、苯并[1,3]二噁茂-4 或 5-基、3-
羥基苯基、4-羥基苯基、4-羥基-2-甲基苯基、4-羥基-3-氟
苯基、3,4-二羥基苯基、4-二甲基胺基苯基、4-胺甲醯基苯
基、4-氟-3-甲基苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、
噻吩-3-基、5-氯噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、5-氯噻吩-3-
基、5-甲基噻吩-3-基、4'-氯聯苯基與 4-四唑基苯基。

較佳者，ALK(其可視需要經取代)為選自下列各物組成
之群中：亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸第三丁基、
伸戊基、1-乙基伸丙基、2-乙基伸丙基、2-乙基伸丁基、伸
異丙基、伸丁-3-烯基、伸異丁基、3-甲基伸丁基、伸烯丙

基與伸丙-2-炔基。

明確之 ALK 可選自下列各物組成之群中：亞甲基、三
 氟甲基亞甲基、甲氧基羰基甲基、甲基胺甲鹽基甲基、伸
 乙基、伸丙基、3-甲氧基羰基伸丙基、3-羧基伸丙基、伸丁
 基、伸第三丁基、4-羥基伸丁基、4-甲氧基羰基伸丁基、4-
 羧基伸丁基、伸戊基、5-羥基伸戊基、1-乙基伸丙基、2-乙
 基伸丙基、2-乙基伸丁基、伸異丙基、伸丁-3-烯基、伸異
 丁基、3-甲基伸丁基、伸丙-2-炔基、2-二甲基胺基伸乙基與
 2-氰基伸乙基。

特定言之，CYC(其可視需要經取代)為氫，或為選自下
 列各物組成之群中：

i) 苯基、5-、6-、7-、8-苯并-1,4-二噁烷基、4-、5-、6-、
 7-苯并-1,3-二噁茂基、4-、5-、6-、7-吲哚啉基、4-、
 5-、6-、7-異吲哚啉基、1,2,3,4-四氫喹啉-4, 5, 6 或 7-
 基、1,2,3,4-四氫異喹啉-4、5、6 或 7-基，

ii) 4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基、4-、5-、6-或 7-苯并硫苯
 基、4-、5-、6-或 7-苯并呋喃基、4-、5-、6-或 7-吲哚
 基、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基、4-、5-、6-或 7-苯并
 咪唑基、4-、5-、6-或 7-吲唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5,
 6, 7 或 8-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-4、5、6 或 7-基、1H-
 吡咯并[2,3-b]吡啶-4、5 或 6-基、1H-吡咯并[3,2-c]吡
 啶-4、6 或 7-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4、5 或 7-基、
 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5、6 或 7-基，

iii) 5-、6-、7-或 8-異喹啉基、5-、6-、7-或 8-喹啉基、5-、

6-、7-或 8-喹啉基、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基，

iv) 萘基，

v) 呋喃基、呋唑基、異呋唑基、1,2,3-呋二唑基、1,2,4-呋二唑基、1,2,5-呋二唑基、1,3,4-呋二唑基、硫苯基、噻唑基、異噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、3-吲哚基、2-苯并呋唑基、2-或 3-苯并硫苯基、2-或 3-苯并呋喃基、2-或 3-吲哚基、2-苯并噻唑基、2-苯并咪唑基、3-吲哚基，

vi) 吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、1-、3- 或 4-異喹啉基、2-、3-或 4-喹啉基、2-或 3-喹呋啉基、2-或 4-喹唑啉基、[1,5]、[1,6]、[1,7]或[1,8]萘啶-2-、3-或 4-基、[2,5]、[2,6]、[2,7]、[2,8]萘啶-1-、3-或 4-基，

vii) 環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、金剛烷基、吡咯啉基、吡咯啶基、吡唑啉基、六氫吡啶基、高碳六氫吡啶基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫吡啶酮基、茛滿基、二氫吲哚基、呋吲哚基、二氫吡咯并吡啶基，及

viii) 雙環[4.1.0]庚烷、八氫吲哚基、八氫異吲哚啉基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫吡咯并吡啶基與八氫吡咯并吡啶基。

更佳者，CYC(其可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：氫、苯基、吲哚基、苯并噻唑基、異喹啉基、喹

唑啉基、萘-1 或 2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡啶基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、六氫吡啶-2、3 或 4-基、2-吡咯啉-2、3、4 或 5-基、3-吡咯啉-2 或 3-基、2-吡唑啉-3、4 或 5-基、嗎啉-2、3、5 或 6-基、硫嗎啉-2、3、5 或 6-基、六氫吡嗪-2、3、5 或 6-基、吡咯啶-2 或 3-基、高碳六氫吡啶基、金剛烷基與八氫吲哚基。

最佳者，CYC(其可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：氫、苯基、吡啶基、環丁基、環戊基、環己基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、四氫吡喃基、呋喃-2-基、呋喃-3-基與萘-1 或 2-基。

明確之 CYC 可選自下列各物組成之群中：氫、苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-乙醯基苯基、4-乙醯基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二甲基苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三氯苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、環丁基、環己基、環戊基、4-氟-3-甲基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-甲基-3-氟苯基、3,4-二甲基苯基、4-甲氧基-3-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基

苯基、3-胺基苯基、4-胺基苯基、4-甲酯基苯基、3-甲磺醯基胺基-苯基、4-甲磺醯基胺基-苯基、3-二甲磺醯基胺基-苯基、4-二甲磺醯基胺基-苯基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、5-氯噻吩-2-基、苯并[1,3]二噁茂-4 或 5-基、四氫吡喃-2、3 或 4-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、5-羧基乙基-呋喃-2-基、萘-1 或 2-基、3,4-雙苯甲基氧苯基、2-羥基苯基、3-羥基苯基、4-羥基苯基、4-羥基-2-甲基苯基、4-羥基-3-氟苯基與 3,4-二羥基苯基。

較佳者， R^1 為選自下列各物組成之群中：氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{5-6} 環烯基、苯并稠合 C_{5-6} 環烷基，其各可視需要經 R^p 單-、二-或三取代。

更佳者， R^1 (其可視需要經 R^p 取代) 為選自下列各物組成之群中：氫、甲基、乙基、丙基與異丙基。

明確之 R^1 可選自下列各物組成之群中：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、3-羥基丙基、苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、甲氧基羧基甲基、胺甲磺基甲基、苯乙基、苯丙基與羥基乙基。

較佳者， R^2 為氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 環烷基。

更佳者， R^2 為氫或甲基。

咸了解，本文中有些化合物為對掌性及/或具有幾何異構性中心，例如：E-與 Z-異構物。本發明包括所有此等光學異構物，包括具有本發明化合物活性特徵之立體異構物

與消旋混合物、非對映異構物與幾何異構物。此外，本文中某些化合物可呈溶合型或非溶合型。

咸了解，本發明包括所有具有本發明化合物活性特徵之溶合型與非溶合型。

5 經過修飾以供某些分析技術檢測之根據本發明化合物亦包括在本發明範圍內。本發明化合物可以標記放射性元素，如： ^{125}I 、 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{64}Cu ，等等，供用顯影或放射性治療患者。此等化合物實例之一為標記同位素之化合物，如：標記同位素- ^{18}F 之化合物可用為檢測與/或顯影技術之探針，如：正子放射斷層掃描攝影(PET)與單光子放射電腦斷層掃描攝影(SPECT)。較佳者，標記 ^{18}F 或 ^{11}C 之本發明化合物可用為正子放射斷層掃描攝影(PET)分子探針，供探討血清素所媒介之疾病。此等化合物之另一項實例為標記同位素之化合物，如：標記氬與/氬之化合物，可用於反應動力學研究。

本文中說明之化合物可與適當官能化之放射活性試劑，採用一般化學法反應，產生標記放射性之化合物。

醫藥上可接受之鹽類、酯類與醯胺類包括在合理之效益/危險比例範圍內、在藥理上有效且適合與患者之組織接觸，而沒有不當毒性、刺激性或過敏反應之羧酸鹽(例如： C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基、 C_{2-10} 雜芳基或 C_{2-10} 非芳香系雜環)、胺基加成鹽、酸加成鹽、酯類與醯胺類。具有鹼性官能基之式(I)化合物之代表性加成鹽類包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、

5

10

戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、茶酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚酸鹽、乳糖醛酸鹽與月桂基磺酸鹽。具有酸性官能基之式(I)化合物之代表性加成鹽類為彼等與此等化合物形成之無毒性鹼鹽。此等鹽類可包括鹼金屬與鹼土金屬陽離子如：鈉、鉀、鈣與鎂，及無毒性之銨、四級銨、與胺陽離子如：四甲基銨、甲基胺、三甲基胺與乙胺。參見例如：S.M. Berge 等人,"醫藥用鹽類(Pharmaceutical Salts)" J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19，其揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。

15

本發明代表性醫藥上可接受之鹼胺包括彼等衍生自氨、一級 C₁₋₆ 烷基胺與二級二(C₁₋₆ 烷基)胺者。二級胺包括含有至少一個氮原子與可視需要選用之 1 至 2 個其他雜原子之 5-或 6-員雜環或雜芳香環部份基團。較佳鹼胺係衍生物自氨、C₁₋₃ 烷基一級胺與二(C₁₋₂ 烷基)胺。本發明代表性醫藥上可接受之酯包括 C₁₋₇ 烷基、C₅₋₇ 環烷基、苯基與苯基(C₁₋₆)烷基酯。較佳酯包括甲酯。

20

較佳之稠合吡咯化合物係選自下列各物組成之群中：

實例	化學名稱
1	1-苯甲基-3-(4-硝基-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
2	1-苯甲基-3-(3-氯-4-氟-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯

	并[3,2-c]吡啶；
3	4-(1-苯甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-苯酚；
4	1-苯甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
5	1-苯甲基-3-(5-氯-噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
6	1-苯甲基-3-噻吩-2-基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
7	1-(3-氯-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
8	1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
9	3-(4-氯-苯基)-1-(2-氟-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
10	1-(3-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
11	1-(2-氯-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
12	1-(4-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
13	1-苯甲基-3-(2,4-二氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
14	1-(4-甲氧基-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯

	并[3,2-c]吡啶；
15	1-(2-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
16	1-(2,4-二氯-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
17	1-苯甲基-2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
18	1-苯甲基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
19	1-苯甲基-3-(3,4-二氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
20	3-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-苯甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
21	1-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
22	1-丁基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
23	1-苯甲基-3-(4-溴-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
24	1-苯甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
25	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
26	1-苯甲基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-吡咯并[2,3-d]吡

	呼；
27	1-苯甲基-3-(5-甲基-噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
28	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-吡咯并[2,3-d]吡呼；
29	1-苯甲基-3-(5-氯-噻吩-2-基)-1,4,5,6,7,8-六氫-吡咯并[2,3-d]吡呼；
30	1-(4-氯-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
31	1-苯甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
32	1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-吡咯并[2,3-d]吡呼；
33	1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
34	1-苯甲基-3-(4-甲氧基-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
35	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-5-乙基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
36	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-5-異丙基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
37	3-[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基]-丙-1-醇；
38	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡

	咯并[3,2-c]吡啶；
39	1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
40	1-苯甲基-3-(3-氯-4-氟-苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；
41	1,5-二苯甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶；與
42	1-苯甲基-5-異丙基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶。

較佳之稠合之 1-經取代吡啶化合物係選自下列各物組成之群中：

實例	化學名稱
43	1-苯甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
44	1-苯甲基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
45	1-苯甲基-3-(2-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
46	1-苯甲基-3-(3-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
47	1-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
48	1-苯甲基-3-(2,3-二氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-

	三氮雜-萹；
49	1-苯甲基-3-(3,4-二氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
50	1-[4-(1-苯甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹-3-基)-苯基]-乙酮；
51	1-苯甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
52	1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
53	3-(1-苯甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹-3-基)-苯基氰；
54	4-(1-苯甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹-3-基)-苯基氰；
55	1-(4-氯-苯甲基)-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
56	1-(4-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
57	1-苯甲基-3-苯基-6-丙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
58	1-苯甲基-6-異丙基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
59	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
60	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮

	雜-萹；
61	3-(4-氯-苯基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
63	3-(4-氯-苯基)-1-乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
65	3-(4-氯-苯基)-1-丙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
67	1-丁基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
69	3-(4-氯-苯基)-1-(2-環己基-乙基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
71	3-(4-氯-苯基)-1-苯乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
73	3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
74	3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
75	3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
76	3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
77	3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
78	3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫

	-1,2,6-三氮雜-萹；
79	3-(4-氯-苯基)-1-(3-硝基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
80	3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
81	3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
85	5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基]-戊酸甲酯；
86	5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基]-戊酸；
87	5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基]-戊-1-醇；
88	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基]-丁酸甲酯；
91	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基]-丁酸；
93	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基]-丁-1-醇；
96	3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
98	3-(4-氯-苯基)-1-(4-硝基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
99	4-(3-苯基-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲

	基)-苯基胺；
100	N-[4-(3-苯基-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲基)-苯基]-甲磺醯胺；
101	N,N-[4-(3-苯基-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲基)-苯基]-二甲磺醯胺；
102	1-苯甲基-3-對甲苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
103	3-(4-氯-苯基)-1-噁吩-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
104	1-苯甲基-3-噁吩-2-基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
105	3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
106	3-(4-氯-苯基)-1-(2-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
107	3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
108	3-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
109	3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
110	1-(2-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
111	1-丁-3-烯基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三

	氮雜-萸；
112	1-(2-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
113	1-(4-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
114	3-(4-氯-苯基)-1-(2-乙基-丁基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
115	3-(4-氯-苯基)-1-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
116	1-(3-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
117	3-(4-氯-苯基)-1-環己基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
118	3-(4-氯-苯基)-1-異丁基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
119	1-苯并[1,3]二呋茂-5-基甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
120	3-(4-氯-苯基)-1-(四氫吡喃-4-基甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
121	3-(4-氯-苯基)-1-(2,6-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
123	3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
124	3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-丁基)-1,4,5,6,7,8-六氫

	-1,2,6-三氮雜-莖；
125	3-(4-氯-苯基)-1-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六 氫-1,2,6-三氮雜-莖；
128	3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲基)-1,4,5, 6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖；
134	3-(4-氯-苯基)-1-丙-2-炔基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三 氮雜-莖；
135	3-(4-氯-苯基)-1-五氟苯基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫 -1,2,6-三氮雜-莖；
137	3-(4-氯-苯基)-1-(2,4,6-三氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六 氫-1,2,6-三氮雜-莖；
138	2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1- 基甲基]-苯基氫；
142	3-(4-氯-苯基)-1-萘-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-莖；
144	5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1- 基甲基]-呋喃-2-羧酸乙酯；
145	3-(4-氯-苯基)-1-萘-1-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-莖；
147	[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1- 基]-乙酸甲酯；
148	2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1- 基]-N-甲基-乙醯胺；
150	3-(4-氯-苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-1,4,5,

	基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
152	3-(4-氯-苯基)-1-(2,6-二甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
154	1-(3,4-雙-苯甲基氧-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
156	3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-苯酚；
157	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-苯酚；
158	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-3-甲基-苯酚；
159	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-苯-1,2-二醇；
160	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-2-氟-苯酚；
162	2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-苯酚；
165	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
166	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
167	3-(4-氯-苯基)-6-(3,4-二甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
168	1-丁基-3-(4-氯-苯基)-6-(3,4-二甲氧基-苯甲

	基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
169	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-(3,4-二甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
170	[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-基]-乙酸甲酯；
171	2-[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-基]-乙醇；
172	3-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
173	3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-1,2,6-三氮雜-環戊并環辛烯；
174	3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-1,2,7-三氮雜-環戊并環辛烯；
175	3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶；
230	{4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-苯基}-甲基-胺；
237	3-(4-氯-苯基)-1-環丁基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
239	3-(4-氯-苯基)-1-環己基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
254	3-(4-氯-苯基)-1-環庚基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
255	3-(4-氯-苯基)-1-環辛基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮

	雜-萹；
273	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹檸檬酸鹽；
316	3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
317	3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
319	3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-3-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
320	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-苯甲酸甲酯；
321	3-(4-氯-苯基)-1-(四氫吡喃-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
322	3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲基-環己基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
323	{2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基]-乙基}-二甲基-胺；
324	3-(4-氯-苯基)-1-(1-氧-吡啶-2-基甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
325	2-[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-基]-乙醯胺；
326	3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基]-丙腈；
332	1-(4-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫

	-1,2,5-三氮雜-萸；
333	3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸；
334	3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸；
335	3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸；
336	3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸；與
337	3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸。

較佳之稠合之 2-經取代之吡唑化合物係選自下列各物組成之群中：

實例	化學名稱
62	3-(4-氯-苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
64	3-(4-氯-苯基)-2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
66	3-(4-氯-苯基)-2-丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
68	2-丁基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；

70	3-(4-氯-苯基)-2-(2-環己基-乙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
72	3-(4-氯-苯基)-2-苯乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
82	5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基]-戊酸甲酯；
83	5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基]-戊酸；
84	5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基]-戊-1-醇；
89	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基]-丁酸甲酯；
90	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基]-丁酸；
92	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基]-丁-1-醇；
94	3-(4-氯-苯基)-2-(3,4-二氟-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
95	3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
97	3-(4-氯-苯基)-2-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
122	3-(4-氯-苯基)-2-環己基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；

126	3-(4-氯-苯基)-2-(2-甲基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
127	2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
129	3-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氟-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
130	5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基甲基]-呋喃-2-羧酸乙酯；
131	3-(4-氯-苯基)-2-異丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
132	3-(4-氯-苯基)-2-(2-甲氧基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
133	2-苯甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
136	3-(4-氯-苯基)-2-噻吩-2-基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
139	3-(4-氯-苯基)-2-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
140	3-(4-氯-苯基)-2-(2,6-二氟-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
141	3-(4-氯-苯基)-2-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
143	3-(4-氯-苯基)-2-(2-乙基-丁基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
146	2-苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基-3-(4-氯-苯

	基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
149	3-(4-氯-苯基)-2-五氟苯基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
151	3-(4-氯-苯基)-2-萘-1-基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
153	3-(4-氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
155	2-(3,4-雙-苯基氧-苯基)-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
161	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基甲基]-2-氟-苯酚；
163	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基甲基]-3-甲基-苯酚；
164	2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基甲基]-苯酚；
176	2,3-二苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
177	2-環己基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
178	3-(4-氯-苯基)-2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
179	2-環己基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
180	2-環戊基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
181	3-(4-氯-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；

182	2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
183	2-(1-乙基-丙基)-3-(3-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
184	2-(1-乙基-丙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
185	2-(1-乙基-丙基)-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
186	2-(1-乙基-丙基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
187	3-(4-氟-苯基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
188	2-(2,2,2-三氟-乙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
189	2-異丙基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
190	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
191	2-(1-乙基-丙基)-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
192	2-環戊基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
193	2-乙基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
194	2-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；

195	2-乙基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,8-三氮雜- 萹；
196	2-(3-氯-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- 萹；
197	2-(3-氟-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- 萹；
198	2-(2-氯-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- 萹；
199	2-苯基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- 萹；
200	3-(4-氟-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- 萹；
201	3-(4-氯-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- 萹；
202	3-(3-氯-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- 萹；
203	2-苯基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- 萹；
204	2,3-二苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶；
205	3-苯基-2-(3-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-萹；
206	3-(4-甲氧基-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三 氮雜-萹；
207	2-(4-氯-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-

	萘；
208	6-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
209	2-異丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
210	3-(4-乙基-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
211	3-(4-氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
212	4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘-3-基)-苯基氰；
213	2-異丙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
214	2-乙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
215	2-第三丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
216	2-第三丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
217	2-環戊基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
218	2-環戊基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
219	3-(3-氯-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮

	雜-萹；
220	2-環戊基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
221	2-(3,3-二甲基-環戊基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
222	2-(3,3-二甲基-環戊基)-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
223	3-(4-氯-苯基)-2-(3,3-二甲基-環戊基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
224	2-環己基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
225	2-環己基-3-(3,4-二氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
226	2-環己基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
227	2-環己基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
228	4-(2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹-3-基)-苯基氟；
229	3-(3-氯-苯基)-2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
231	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶；
232	2-環戊基-3-呋喃-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜

	- 萘 ;
233	2-環戊基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜 - 萘 ;
234	2-第三丁基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮 雜-萘 ;
235	2-第三丁基-3-呋喃-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮 雜-萘 ;
236	2-環戊基-3-(3,4-二氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-萘 ;
238	3-(4-氯-苯基)-2-環丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮 雜-萘 ;
240	2-第三丁基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮 雜萘 ;
241	3-(3-氯-4-氟-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-萘 ;
242	2-異丙基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-萘 ;
243	2-異丙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫 -1,2,6-三氮雜-萘 ;
244	2-異丙基-3-(4-異丙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-萘 ;
245	3-(4-第三丁基-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫 -1,2,6-三氮雜-萘 ;
246	2-異丙基-3-間甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-

	奠；
247	2-異丙基-3-鄰甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠；
248	3-(3,4-二氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠；
249	2-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠；
250	2-異丙基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠；
251	3-(2-氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠；
252	1-[4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠-3-基)-苯基]-乙酮；
253	2-異丙基-3-(4-硝基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠；
256	2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-奠；
257	2-乙基-3-(4-乙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠；
258	4-(2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠-3-基)-苯基氟；
259	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-6-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠；
260	3-(4-氟-苯基)-2,6-二異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-

	三氮雜-萘；
261	2-乙基-3-(4-異丙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
262	2-乙基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
263	2-乙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
264	2-乙基-3-鄰甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
265	3-(2-氯-苯基)-2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
266	2-乙基-3-(2-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
267	3-(2,4-二氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
268	[4-(2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘-3-基)-苯基]-二甲基-胺；
269	6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
270	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-6-(3-苯基-丙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
271	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-6-苯乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；與
272	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮

	雜-萹-6-羧酸第三丁酯。
274	3-(4'-氯-聯苯-4-基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
275	3-(4'-氯-聯苯-4-基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
276	2-環丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
277	2-環丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
278	2-環丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
279	2-環丁基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
280	4-(2-環丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹-3-基)-苯基氟；
281	2-環丙基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
282	2-環丙基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
283	2-(1-乙基-丙基)-3-(4-氟-3-甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
284	2-環丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
285	2-環丙基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
286	4-(2-環丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹-3-基)-

	苯基 氘；
287	6-苯甲基-2-異丙基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶；
288	2-異丙基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶；
289	6-苯甲基-2-異丙基-3-噻吩-3-基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶；
290	6-苯甲基-2-異丙基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶；
291	6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶；
292	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶；
293	2-異丙基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]吡啶；
294	2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-5,5,7,7-四甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨；
295	2-環戊基-5,5,7,7-四甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨；
296	2-異丙基-5,5,7,7-四甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨；
297	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5,5,7,7-四甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨；
298	2-第二丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-

	萘；
299	2-第二丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
300	2-第二丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
301	2-第二丁基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
302	2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-6-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
303	4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘-3-基)-苯醯胺；
304	2-異丙基-3-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
305	6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-8-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
306	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-8-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
307	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
308	2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-7-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
309	2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-5-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
310	2-環戊基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-

	三氮雜-萹；
311	2-異丙基-7-甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
312	2-異丙基-5-甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
313	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-7-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
314	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
315	2-異丙基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
318	3-(4-氯-苯基)-2-吡啶-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
327	3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基]-丙腈；
328	3-(4-氯-苯基)-2-環庚基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
329	3-(4-氯-苯基)-2-環辛基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
330	3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-環己基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
331	2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑；與
338	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5,7-二甲基-2,4,5,6,7,8-六氫

	-1,2,6-三氮雜-萸。
--	---------------

本發明另一項具體實施例中，較佳化合物係選自下列各物組成之群中：

實例	化學名稱
59	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
74	3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
75	3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
76	3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
103	3-(4-氯-苯基)-1-噻吩-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
104	1-苯甲基-3-噻吩-2-基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
108	3-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
160	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲基]-2-氟-苯酚；
165	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；

166	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
214	2-乙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
257	2-乙基-3-(4-乙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；與
273	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹 檸檬酸鹽。

本發明另一項具體實施例中，較佳化合物係選自下列各物組成之群中：

實例	化學名稱
131	3-(4-氯-苯基)-2-異丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
133	2-苯甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
177	2-環己基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
178	3-(4-氯-苯基)-2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
181	3-(4-氯-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
182	2-環戊基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
183	2-(1-乙基-丙基)-3-(3-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫

	-1,2,6-三氮雜-萹；
184	2-(1-乙基-丙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
186	2-(1-乙基-丙基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
191	2-(1-乙基-丙基)-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
215	2-第三丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
216	2-第三丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
217	2-環戊基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
218	2-環戊基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
220	2-環戊基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
236	2-環戊基-3-(3,4-二氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
238	3-(4-氟-苯基)-2-環丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
241	3-(3-氟-4-氟-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
242	2-異丙基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-

	三氮雜-萹；
277	2-環丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
278	2-環丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
279	2-環丁基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
284	2-環丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
300	2-第二丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
302	2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-6-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
306	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-8-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；與
310	2-環戊基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹。

本發明另一項具體實施例中，較佳化合物係選自下列各物組成之群中：

實例	化學名稱
47	1-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；

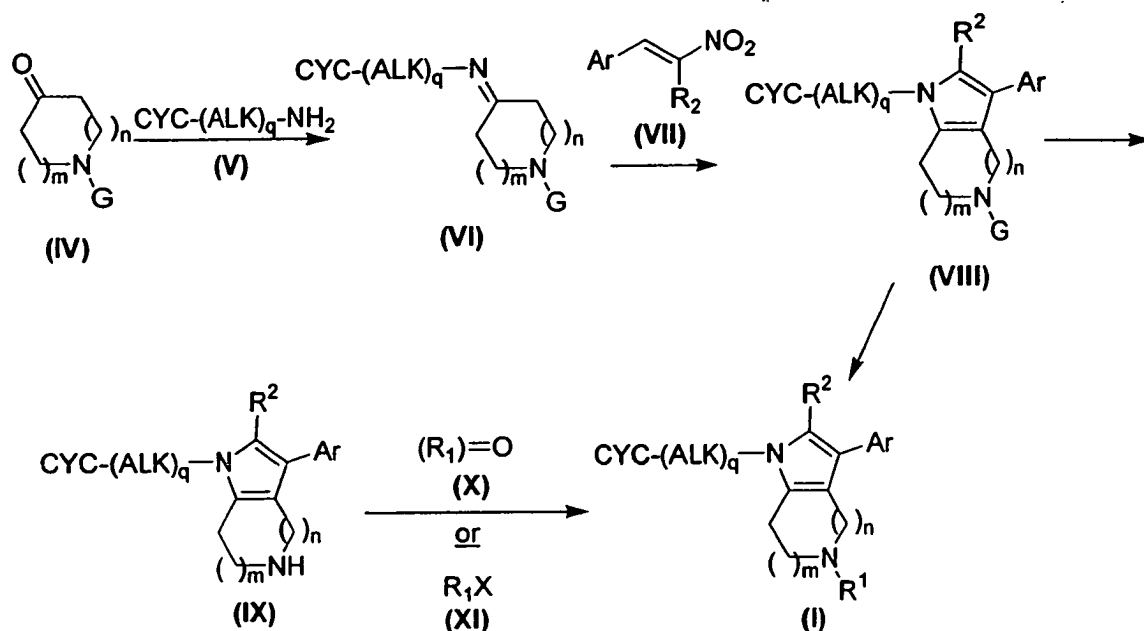
64	3-(4-氯-苯基)-2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- -萹；
118	3-(4-氯-苯基)-1-異丁基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮 雜-萹；
180	2-環戊基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹；
190	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮 雜-萹；
192	2-環戊基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜 -萹；
209	2-異丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜- 萹；
210	3-(4-乙基-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三 氮雜-萹；
211	3-(4-氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮 雜-萹；
212	4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹-3-基)- -苯基氟；
213	2-異丙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫 -1,2,6-三氮雜-萹；
232	2-環戊基-3-呋喃-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜 -萹；
233	2-環戊基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜 -萹；
284	2-環丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-

	奠；
300	2-第二丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠；與
315	2-異丙基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠。

5 本發明之特色與優點係習此相關技藝之人士咸了解。習此相關技藝之人士可依據本揭示內容，包括發明內容、實施方式、先前技術、實例與申請專利範圍，配合各種不同條件與用途進行修飾與擷用。本文所說明文獻之揭示內容已以引用之方式完全併入本文中。

10 式(I)、(II)與(III)稠合之雜環化合物可依許多反應圖之方法製備。式(I)化合物之製法說明於反應圖 2、3、5 與 6 中。式(III)化合物之合成法說明於反應圖 3 與 4。習此相關技藝之人士咸了解，其中一種反應法可能比其他反應法較適合某些化合物。

反應圖 1



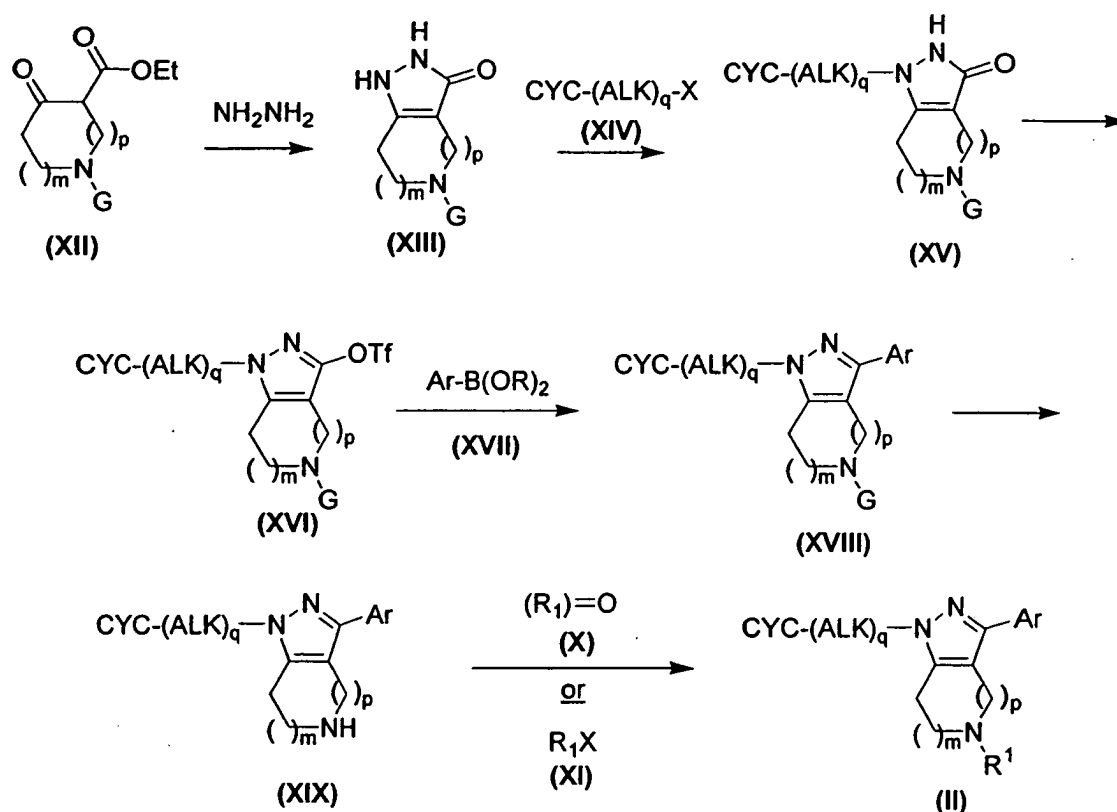
反應圖 1 中，式(I)化合物可由式(IV)化合物製備。式(IV)化合物中之胺部份基團可經過適當保護，以取代基 G 代表，為烷基或苯甲基胺、醯胺、胺甲酸酯或述於"有機合成法之保護基(Protecting Groups In Organic Synthesis)"，第 3 版； T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts 著，John Wiley & Sons，1999 中之其他基團(G 為 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOC_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基或未經取代或經 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基取代之苯甲基)。較佳保護基為胺甲酸第三丁酯(Boc)基團。化合物(IV)之羰基官能基可經(V)型之一級胺，於合適溶劑中，如：THF、甲苯、苯、甲醇或乙醇，於 20 至 110°C 之溫度間，在利用狄恩-史塔克(Dean-Stark)裝置或添加脫水劑(如： SiO_2 、 $MgSO_4$ 、 $CuSO_4$ 、 $Ti(O-iPr)_4$ 或 4 埃分子篩)排除水下處理，產生相應之(VI)型亞胺。較佳溶劑為甲苯與乙

醇，較佳脫水劑為 SiO_2 與 4 埃分子篩。習此相關技藝之人士咸了解，(VI)型亞胺可能呈一種以上互變異構型。(VI)型化合物可經(VII)型硝基烯烴處理，產生式(VIII)吡咯化合物。習此相關技藝之人士咸了解，呈一種以上烯胺互變異構型之式(VI)亞胺當經(VII)型硝基烯烴處理時，可能依式(IV)化合物之結構而定，出現位置異構物。氮上之保護基可採用一般可接受之方法脫除，或依所涉及之基團型式而定，可以直接轉化成式(I)化合物。更明確言之，如：胺甲酸第三丁酯之基團可使用酸(如：三氟乙酸或鹽酸，等等)，於溶劑 如： CH_2Cl_2 、乙醇或甲醇中排除，產生式(IX)化合物。咸了解，式(IX)化合物代表式(I)化合物之次族群，其中 R^1 為 H。式(IX)與(I)化合物可採用習此相關技藝之人士已知之方法轉化成其相應之鹽類。

化合物如：式(I)化合物可採用一般合成法，由(IX)型化合物製備，如：烷化法或還原性胺化法。因此，由式(IX)化合物經包含羰基之式(X)化合物，於還原劑如： NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 或氫氣之存在下，於觸媒之存在下，於溶劑中，如： CH_2Cl_2 、DCE、THF、乙醇、甲醇或類似溶劑中處理，產生式(I)化合物。習此相關技藝之人士咸了解，可能需要添加酸以降低反應混合物之 pH 至 pH 7 以下。酸之實例包括 AcOH 、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 、三氟乙酸或鹽酸，等等。此外，如：(IX)之化合物可經(XI)型烷化劑處理。例如：以烷基氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯(其中 X 為 Cl、Br、I、OMs、OTs，等等)，於溶劑中，

如：DMF、DMA、THF 或乙醇中，於鹼，如：NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃ 或 Cs₂CO₃ 之存在下處理，產生式(I)化合物。

反應圖 2



反應圖 2 中，式(II)化合物可由式(XII)化合物製備。如同反應圖 1 中，式(XII)化合物中之胺部份基團可經適當保護，以取代基 G 代表，為烷基或苯甲基胺、醯胺、胺甲酸酯或述於"有機合成法之保護基(Protecting Groups In Organic Synthesis)"，第 3 版； T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts 著，John Wiley & Sons，1999 中之其他基團。較佳保護基為胺甲酸第三丁酯(Boc)基團。肼與式(XII)化合物於溶劑

中，如：甲醇、乙醇、異丙醇或第三丁醇中，於 20°C 至 80 °C 之溫度間縮合，產生(XIII)型化合物。習此相關技藝之人士咸了解，式(XIII)化合物可能呈一種以上之共振型。更明確言之，式(XIII)化合物為相應之 3-羥基吡唑之互變異構物。如：(XIII)之化合物可經烷化劑，如：式(XIV)處理，產生(XV)型化合物。例如：以烷基或苯甲基氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯(其中 X 為 Cl、Br、I、OMs、OTs，等等)，於 DMF、DMA、THF 或乙醇中，於鹼，如：NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、第三丁醇鉀或 Cs₂CO₃ 之存在下處理，產量式(XV)化合物。習此相關技藝之人士咸了解，式(XIII)化合物之烷化法將產生位置異構物。(XV)型化合物可轉化成前體，供進行過渡金屬所催化之交叉偶合反應，如：史狄爾(Stille)、鈴木(Suzuki)、尼克希(Negishi)或習此相關技藝之人士已知之其他此等偶合反應。例如：以 POCl₃、PCl₃、PCl₅、PBr₃ 或 POBr₃ 處理，可產生相應之 3-鹵代吡唑。較佳方法涉及以三氟甲磺酸化劑如：三氟甲磺酸酐或 N-苯基三氟甲磺醯亞胺，於 DCE、CH₂Cl₂、THF，等等中，於鹼如：吡啶、三乙胺或二異丙基乙胺之存在下處理，產生式(XVI)吡唑三氟甲磺酸酯。式(XVI)三氟甲磺酸酯經式(XVII)有機硼化合物，於觸媒如：Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂、PdCl₂(Po-tol₃)₂、PdCl₂(dppe)或 PdCl₂(dppf)之存在下，於溶劑如：THF、1,4-二噁烷、DMA、DMF、DME、甲苯、甲苯/乙醇、或甲苯/水混合物中，於鹼如：Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、K₃PO₄、KF、CsF、KOAc，等

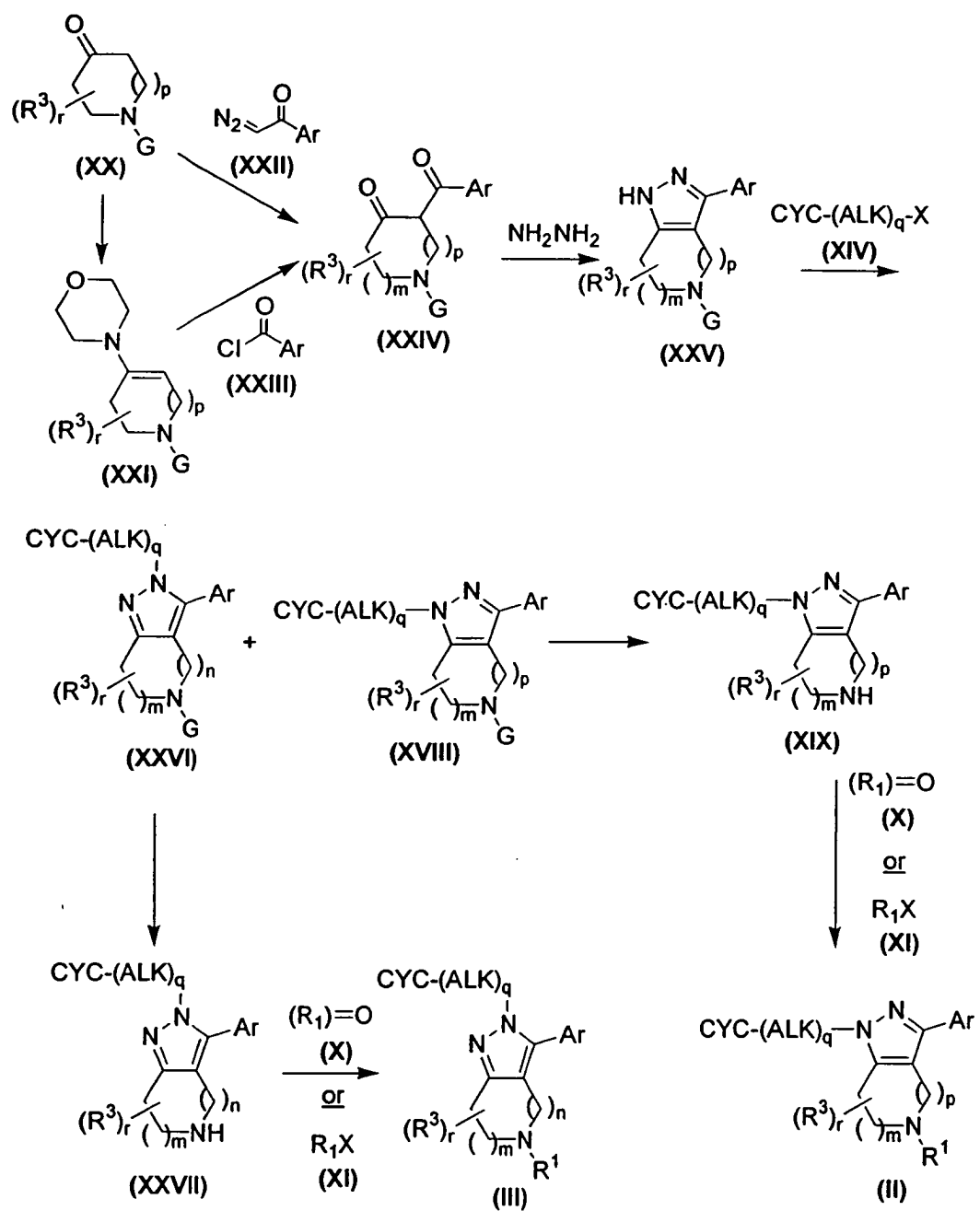
等之存在下處理，產生式(XVIII)化合物。較佳觸媒為 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 與 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ，可使用或不使用添加劑，如： dppf 與催化性 Bu_4NBr 。較佳溶劑包括 THF、1,4-二噁烷、甲苯與甲苯/水混合物，較佳鹼為 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 與 K_3PO_4 。式(XVIII)化合物上之保護基可採用習此相關技藝之人士已知之一般可接受之方法脫除。更明確言之，如：胺甲酸第三丁酯之基團可使用酸(如：三氟乙酸或鹽酸，等等)，於溶劑如： CH_2Cl_2 、乙醇或甲醇中排除，產生式(XIX)化合物。式(XIX)或(II)化合物可採用習此相關技藝之人士已知之方法轉化成其相應之鹽類。例如：式(XIX)胺可經檸檬酸，於溶劑中，如：甲醇中處理，產生相應之檸檬酸鹽。咸了解，式(XIX)化合物代表式(II)化合物之次族群，其中 R^1 為 H。

化合物如：式(II)化合物可採用一般合成法，由(XIX)型化合物製備，如：烷化法或還原性胺化法。因此，由式(XIX)化合物經包含羰基之式(X)化合物，於還原劑如： NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 或氫氣之存在下，於觸媒之存在下，於溶劑中，如： CH_2Cl_2 、DCE、THF、乙醇、甲醇或類似溶劑中處理，產生式(II)化合物。習此相關技藝之人士咸了解，可能需要添加酸以降低反應混合物之 pH 至 pH 7 以下。酸之實例包括 AcOH 、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 、三氟乙酸或鹽酸，等等。此外，如：(XIX)之化合物可經(XI)型烷化劑處理。例如：以烷基氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯(其中 X 為 Cl、Br、I、OMs、OTs，等等)，於溶劑

中，如：DMF、DMA、THF 或乙醇中，於鹼，如：NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃ 或 Cs₂CO₃ 之存在下處理，產生式(II)化合物。

5

反應圖 3

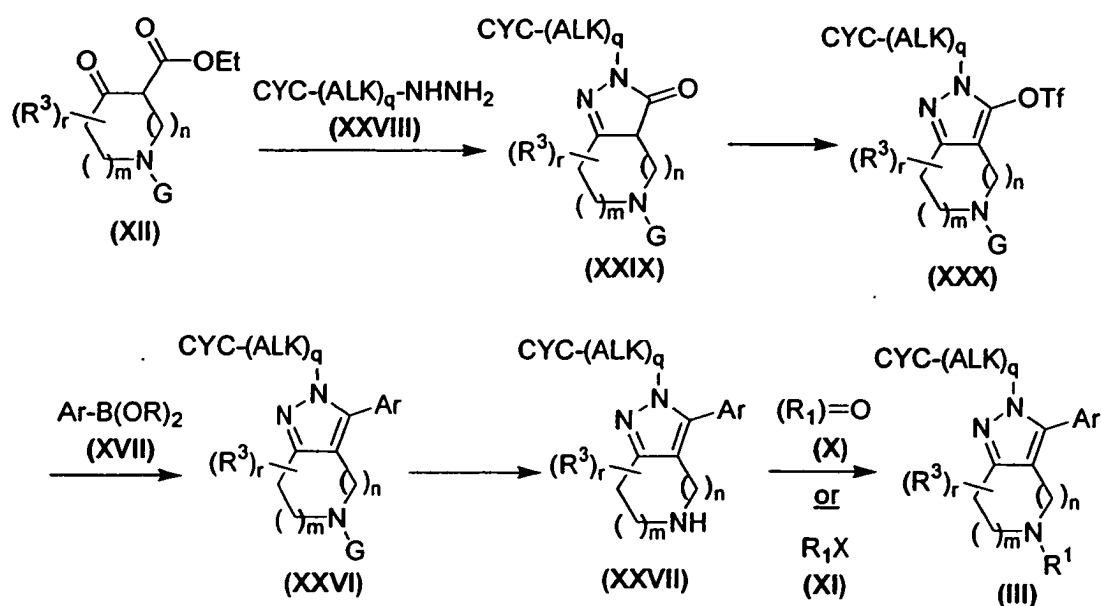


反應圖 3 中，式(II)、(III)、(XXVII)與(XXVIII)化合物可依其中說明製備。式(XX)化合物中之胺部份基團可經過適當保護，以取代基 G 代表，為烷基或苯甲基胺、醯胺、胺甲酸酯或述於"有機合成法之保護基(Protecting Groups In Organic Synthesis)"，第 3 版； T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts 著，John Wiley & Sons，1999 中之其他基團。較佳保護基為胺甲酸第三丁酯(Boc)基團。化合物(XX)之羰基官能基可經飽和之二級胺，如：嗎啉，於合適溶劑中，如：甲苯或苯，於 20 至 110°C 之溫度間，在利用狄恩-史塔克(Dean-Stark)裝置排除水下，使用或不使用酸觸媒如：TsOH 處理，產生相應之(XXI)型烯胺。習此相關技藝之人士咸了解，(XXI)型亞胺可能依式(XX)化合物之結構而定，出現一種以上烯胺位置異構物。(XXI)烯胺經苯甲醯氯處理，可產生式(XXIV)二酮化合物。此外，化合物(XX)之羰基官能基可於路易士酸如：BF₃ 之存在下，經重氮酮處理，直接產生二酮化合物。腓與式(XXIV)化合物於溶劑，如：甲醇、乙醇、異丙醇或第三丁醇中，於 20 至 80°C 之溫度間縮合，產生(XXV)型吡唑化合物。如：(XXV)之化合物可經式(XIV)烷化劑處理。例如：以烷基或苯甲基氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯(其中 X 為 Cl、Br、I、OMs、OTs，等等)，於 DMF、DMA、THF 或乙醇中，於鹼，如：NaHCO₃、Na₂CO₃、NaH、第三丁醇鉀、K₂CO₃ 或 Cs₂CO₃ 之存在下處理，產生式(XXVI)與(XVIII)化合物之混合物。習此相關技藝之人士咸了解，式(XXVI)與(XVIII)化合物之混合物可經

層析法或結晶技術分離。氮上之保護基可採用習此相關技藝之人士已知之一般可接受之方法脫除。更明確言之，如：胺甲酸第三丁酯之基團可使用酸(如：三氟乙酸或鹽酸，等等)，於溶劑 如： CH_2Cl_2 、乙醇或甲醇中排除，分別產生式(XXVII)與(XIX)化合物。式(XXVII)、(XIX)、(II)或(III)化合物可採用習此相關技藝之人士已知之方法轉化成其相應之鹽類。咸了解，式(XXVII)與(XIX)化合物分別代表式(III)與式(II)化合物之次族群，其中 R^1 為 H。

化合物如：(II)與(III)，可分別由式(XIX)與(XXVII)化合物採用一般合成法製備，如：烷化法或還原性胺化法。因此，由式(XIX)化合物經包含羰基之式(X)化合物，於還原劑如： NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 或氫氣之存在下，於觸媒之存在下，於溶劑中，如： CH_2Cl_2 、DCE、THF、乙醇、甲醇或類似溶劑中處理，產生式(II)化合物。習此相關技藝之人士咸了解，可能需要添加酸以降低反應混合物之 pH 至 pH 7 以下。酸之實例包括 AcOH、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 、三氟乙酸或鹽酸，等等。此外，如：(XIX)之化合物可經(XI)型烷化劑處理。例如：以烷基氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯(其中 X 為 Cl、Br、I、OMs、OTs，等等)，於溶劑中，如：DMF、DMA、THF 或乙醇中，於鹼，如： NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 之存在下處理，產生式(II)化合物。

反應圖 4



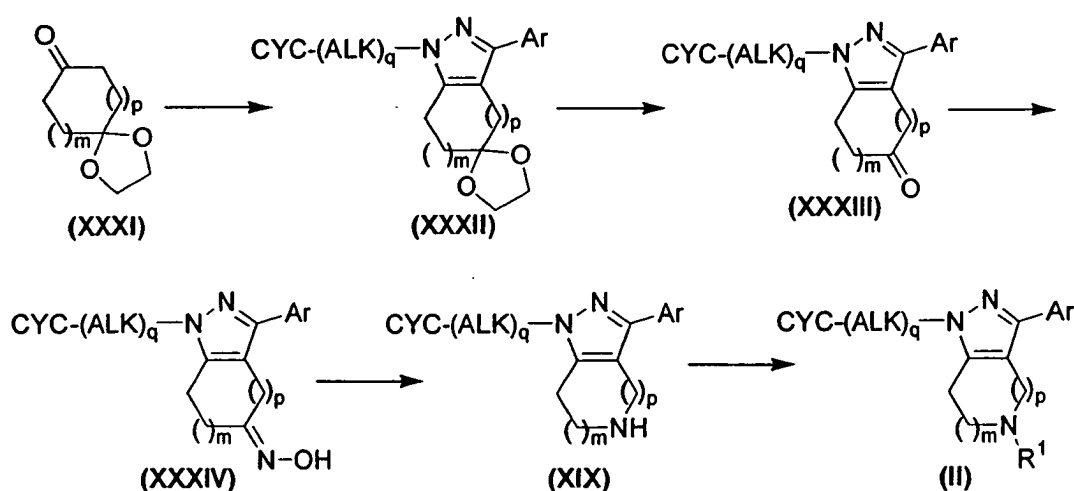
反應圖 4 中，式(III)化合物可依其中說明製備。式(XII)化合物中之胺部份基團可經過適當保護，以取代基 G 代表，為烷基或苯甲基胺、醯胺、胺甲酸酯或述於"有機合成法之保護基(Protecting Groups In Organic Synthesis)"，第 3 版； T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts 著，John Wiley & Sons，1999 中之其他基團。(XXVIII)型烷基或芳基肼或其鹽與式(XII)化合物，於溶劑，如：甲醇、乙醇、異丙醇或第三丁醇中，於 20 至 80°C 之溫度間，使用或不使鹼如：NaHCO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、三乙胺或二異丙基乙胺下縮合，產生式(XXIX)化合物。較佳溶劑為乙醇與第三丁醇，較佳鹼為三乙胺與二異丙基乙胺。式(XXIX)化合物可轉化成前體，供進行過渡金屬所催化之交叉偶合反應，如：史狄爾(Stille)、鈴木(Suzuki)、尼克希(Negishi)或習此相關技藝之

人士已知之其他此等偶合反應。例如：以 POCl_3 、 PCl_3 、 PCl_5 、 PBr_3 或 POBr_3 處理，可產生相應之 3-鹵代吡唑。較佳方法涉及以三氟甲磺酸化劑如：三氟甲磺酸酐或 N-苯基三氟甲磺醯亞胺，於 DCE、 CH_2Cl_2 、THF，等等中，於鹼如：吡啶、三乙胺或二異丙基乙胺之存在下處理，產生式 (XXX) 吡唑三氟甲磺酸酯。式 (XXX) 三氟甲磺酸酯經式 (XVII) 有機硼化合物，於觸媒如： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{Po-tol}_3)_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$ 或 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 之存在下，於溶劑如：THF、1,4-二噁烷、DMA、DMF、DME、甲苯、甲苯/乙醇、或甲苯/水混合物中，於鹼如： Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 、KF、CsF、KOAc，等等之存在下處理，產生式 (XXVI) 化合物。較佳觸媒為 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 與 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ，可使用或不使用添加劑，如：dppf 與催化性 Bu_4NBr 。較佳溶劑包括 THF、1,4-二噁烷、甲苯與甲苯/水混合物，較佳鹼為 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 與 K_3PO_4 。式 (XXVI) 化合物之氮上保護基可採用習此相關技藝之人士已知之一般可接受之方法脫除。更明確言之，如：胺甲酸第三丁酯之基團可使用酸(如：三氟乙酸或鹽酸，等等)，於溶劑如： CH_2Cl_2 、乙醇或甲醇中排除，產生式 (XXVII) 化合物。式 (XXVII) 或 (III) 化合物可採用習此相關技藝之人士已知之方法轉化成其相應之鹽類。咸了解，式 (XXVII) 化合物代表式 (III) 化合物之次族群，其中 R^1 為 H。

化合物如：(III)，可由 (XXVII) 型化合物採用一般合成法製備，如：烷化法或還原性胺化法。因此，由式 (XXVII)

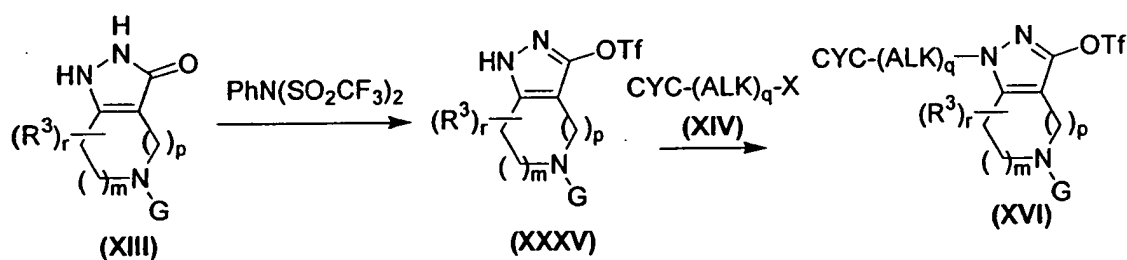
化合物經包含羰基之式(X)化合物，於還原劑如： NaBH_4 、 NaBH_3CN 、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 或氫氣之存在下，於觸媒之存在下，於溶劑中，如： CH_2Cl_2 、DCE、THF、乙醇、甲醇或類似溶劑中處理，產生式(III)化合物。習此相關技藝之人士咸了解，可能需要添加酸以降低反應混合物之 pH 至 pH 7 以下。酸之實例包括 AcOH 、 $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$ 、三氟乙酸或鹽酸，等等。此外，如：(XXVII)之化合物可經(XI)型烷化劑處理。例如：以烷基氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯(其中 X 為 Cl、Br、I、OMs、OTs，等等)，於溶劑中，如：DMF、DMA、THF 或乙醇中，於鹼，如： NaHCO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 之存在下處理，產生式(III)化合物。

反應圖 5



另一項具體實施例中，反應圖 5 之式(II)化合物可由式(XXXI)酮製備。式(XXXI)酮可依據反應圖 3 中轉化式(X)化合物形成式(XVIII)化合物之方法，轉化成式(XXXII)吡唑。式(XXXIII)化合物可由式(XXXII)化合物經酸水溶液處理製得。例如：由式(XXXII)化合物經 HCl，於 THF 水溶液中，於加溫下處理，產生式(XXXIII)化合物。式(XXXIII)化合物可經羥基胺處理，較佳為於吡啶中，經羥基胺處理，轉化成式(XXXIV)肟。式(XXXIV)化合物可能呈單一異構物或立體異構物之混合物。式(XXXIV)肟經氫化物還原劑處理，產生式(XIX)化合物。較佳具體實施例中，該還原劑為含二異丁基鋁氫化物之 CH_2Cl_2 。式(XIX)化合物可採用反應圖 3 說明之方法轉化成式(II)化合物。

反應圖 6



另一項具體實施例中，反應圖 6 之式(XIX)化合物亦可依其中說明製備。式(XIII)化合物中之胺部份基團可經過適當保護，以取代基 G 代表，為烷基或苯甲基胺、醯胺、胺甲酸酯或述於"有機合成法之保護基(Protecting Groups In Organic Synthesis)"，第 3 版； T.W. Greene 與 P.G.M. Wuts

著，John Wiley & Sons，1999 中之其他基團。較佳者，反應圖 6 所示之反應順序可用於製備式中 $p = 1$ ， $m = 2$ 及 $G =$ 第三丁基 胺甲鹽基之化合物。式(XIII) 吡啶酮經三氟甲磺酸化劑如：三氟甲磺酸酐或 N-苯基三氟甲磺酸鹽亞胺，於吡啶或另一種非親核性胺鹼之存在下處理，產生式(XXXV)吡啶三氟甲磺酸酯。如：式(XXXV)之化合物可經式(XIV)烷化劑處理。例如：以烷基或苯甲基氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯(其中 X 為 Cl、Br、I、OMs、OTs，等等)，於 DMF、DMA、THF 或乙醇中，於鹼，如：NaHCO₃、Na₂CO₃、NaH、K₂CO₃、Cs₂CO₃ 或第三丁醇鉀存在下處理，產生式(XVI)化合物。較佳者，該烷化法可採用烷化劑，如：苯甲基溴化物，於合適鹼如：第三丁醇鉀之存在下進行。式(XVI)吡啶可依反應圖 2 之說明進行，產生式(XIX)與(II)化合物。

本發明化合物為血清素受體調節劑，因此，該等化合物適用於治療血清素所媒介之疾病。特定言之，該等化合物可用於治療或預防 CNS 病變，如：睡眠障礙、抑鬱症/焦慮症、普遍化焦慮症、精神分裂症、兩極化異常、精神病、強迫觀念與強迫行為性病變、強迫症、情緒異常、創傷後壓力及其他與壓力相關之病變、偏頭痛、疼痛、飲食異常、肥胖症、性功能障礙、代謝紊亂、激素不平衡、酒精上癮、藥癮病變、噁心、發炎、中樞媒介之高血壓、睡眠/清醒紊亂、噴射遲滯與生理時鐘節律異常。該等化合物亦可用於治療與預防低血壓、周邊血管病變、心血管休克、

腎病變、胃蠕動、下痢、痙攣性結腸、應激性腸部病變、絕血、敗血性休克、尿失禁及其他與胃腸及血管系統有關之病變。此外，本發明化合物可用於治療或預防一系列眼睛疾病，包括青光眼、視神經炎、糖尿病性視網膜病變、視網膜水腫及與年齡相關之斑變性。

本發明化合物為 5-HT₇ 調節劑，且許多為 5-HT₇ 拮抗劑。因此，該化合物適用於治療 5-HT₇-所媒介疾病。若化合物具有相當高 5-HT₇ 拮抗劑活性時，其特別適用於治療或預防抑鬱症/焦慮症、睡眠/清醒紊亂、噴射遲滯、偏頭痛、尿失禁、胃蠕動與應激性腸部病變。

許多本發明化合物為 5-HT₂ 調節劑，且許多為 5-HT₂ 拮抗劑。因此，該等化合物適用於治療 5-HT₂-所媒介疾病。若化合物具有相當高 5-HT₂ 拮抗劑活性時，其特別適用於治療或預防抑鬱症/焦慮症、普遍化焦慮症、精神分裂症、兩極化異常、精神病、強迫觀念與強迫行為性病變、強迫症、情緒異常、創傷後壓力病變、睡眠紊亂、性功能障礙、飲食異常、偏頭痛、藥癮病變與周邊血管病變。

本發明化合物可經口或非經腸式途徑投藥，包括經靜脈內、肌內、腹膜內、皮下、直腸與局部投藥，及經吸入法投藥。經口投藥時，本發明化合物通常呈錠劑或膠囊或水性溶液或懸浮液型式提供。口服用錠劑可包含活性成分與醫藥上可接受之賦形劑如：惰性稀釋劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、著色劑與防腐劑形成之混合物。合適惰性稀釋劑包括碳酸鈉與碳酸鈣、磷酸鈉與磷

酸鈣，與乳糖。玉米澱粉與藻酸為合適之崩解劑。結合劑可包括澱粉與明膠。若包含潤滑劑時，通常使用硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。若需要時，錠劑可包覆如：單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯之材料，以延緩胃腸道中之吸收。口服用膠囊包括硬明膠囊，其中由活性成分與固態稀釋劑混合，及軟性明膠囊，其中由活性成分與水或油(如：花生油、液態石蠟或橄欖油)混合。經肌內、腹膜內、皮下與靜脈內投藥時，本發明化合物通常呈無菌水性溶液或懸浮液，經緩衝至適當 pH 與等張性下提供。合適水性媒劑包括林格氏(Ringer's)溶液與等張性氯化鈉。根據本發明水性懸浮液可包括懸浮劑，如：纖維素衍生物、藻酸鈉、聚乙烯吡咯酮與黃耆膠，與濕化劑如：卵磷脂。適合水性懸浮液之防腐劑包括對羥基苯甲酸甲酯與-正丙酯。

本發明化合物之有效劑量可依一般方法決定。任何特定患者所需之明確劑量將依許多因素決定，包括所治療病症之嚴重性、投藥途徑及患者之體重。然而，通常一日劑量(不論呈單一劑量或呈分開之小劑量)範圍在一天 0.01 至 1000 毫克內，更常在一天 1 至 500 毫克之範圍內，最常在一天 10 至 200 毫克之範圍內。以每單位體重表示之典型劑量為 0.0001 毫克/公斤至 15 毫克/公斤之間，尤指 0.01 毫克/公斤至 7 毫克/公斤之間，最特別指 0.15 毫克/公斤至 2.5 毫克/公斤之間。

【實施方式】

實例

為了說明本發明，本文中包括下列實例。此等實例僅供建議操作本發明之方法。咸信習此相關技藝之人士可發現其他操作本發明之方法。然而，此等方法應仍在本發明之範圍內。

製備性逆向 HPLC

Gilson®

管柱： YMC-Pack ODS-A, 5 μ m, 75x30 mm

流速： 25 毫升/分鐘

檢測： $\lambda = 220 \text{ \& } 254 \text{ nm}$

梯度 (乙腈/水, 0.05% 三氟乙酸)

1) 0.0 分鐘 15% 乙腈/85% 水

2) 20.0 分鐘 99% 乙腈/1% 水

HPLC 法(逆向)

方法 A：

Hewlett Packard 系列 1100

管柱： Agilent ZORBAX® Bonus RP, 5 μ m, 4.6x250 mm

流速： 1 毫升/分鐘

檢測： $\lambda = 220 \text{ \& } 254 \text{ nm}$

梯度 (乙腈/水, 0.05% 三氟乙酸)

1) 0.0 分鐘 1% 乙腈/99% 水

2) 20.0 分鐘 99% 乙腈/1% 水

方法 B :

Hewlett Packard HPLC

管柱 : Agilent ZORBAX® Eclipse XDB-C8, 5 μ m, 4.6x150 mm

5 流速 : 1 毫升/分鐘

檢測 : $\lambda = 220 \text{ \& } 254 \text{ nm}$

梯度 (乙腈/水, 0.05% 三氟乙酸)

1) 0.0 分鐘 1% 乙腈/99% 水

2) 8.0 分鐘 99% 乙腈/1% 水

10 3) 12.0 分鐘 99% 乙腈/1% 水

製備性 SFC 法

Thar Technologies®

管柱 : Chiracel AD, 10 μ m, 250x20 mm

流速 : 37 克/分鐘

15 檢測 : $\lambda = 220 \text{ \& } 254 \text{ nm}$

移動相 : 等濃度 30% IPA/ 70% CO₂

壓力 : 150 巴

溫度 : 35°C

分析性 SFC 法

20 Jasco®

管柱 : Chiracel AD, 10 μ m, 250x4.6 mm

流速 : 1 克/分鐘

檢測 : $\lambda = 220 \text{ \& } 254 \text{ nm}$

移動相 : 等濃度 30% IPA/ 70% CO₂

壓力：150 巴

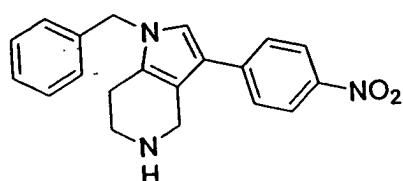
溫度：35°C

質譜係於 Agilent 系列 1100 MSD 上，採用正電價或負電價模式之電噴灑離子化法(ESI)取得。

薄層層析法係採用 Merck 矽膠 60 F₂₅₄ 2.5 cm x 7.5 cm 250 μm 或 5.0 cm x 10.0 cm 250 μm 預塗覆矽膠板進行。製備性薄層層析法係採用 EM Science 矽膠 60 F₂₅₄ 20 cm x 20 cm 0.5 mm 預塗覆矽膠板，使用 20 cm x 4 cm 集中區進行。

NMR 光譜係於 Bruker DPX400 型(400MHz)、DPX500 (500 MHz)或 DPX600 (600 MHz)光度計進行。下列 ¹H NMR 數據之格式為：離四甲基矽烷參考物下磁場之化學遷移(多峰性，偶合常數 J(Hz)，累計)。

實例 1



1-苯甲基-3-(4-硝基-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

步驟 A. 1-苯甲基-3-(4-硝基-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-羧酸第三丁酯

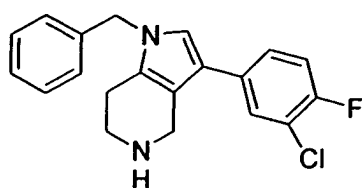
在含 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(0.69 g)之甲苯

(5mL)溶液中添加 378 μL 苯甲基胺。攪拌混合物 10 分鐘後，添加 0.70g 矽膠(SiO_2)。於室溫下攪拌 8 小時後，添加 0.77 g 1-硝基-4-(2-硝基-乙烯基)-苯之甲苯(5mL)溶液，於室溫下攪拌混合物 14 小時。混合物經矽藻土過濾，濾液真空濃縮。經 SiO_2 層析(8 至 20% EtOAc/己烷)，產生 0.48 g 所需化合物。MS(ESI)：質量正確計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 433.20；實測值 m/z 434.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 456.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

步驟 B. 在含 0.20 g 上述化合物之 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 混合物(6mL)之攪拌溶液中添加 1.9mL 1.0 M HCl 之 Et_2O 溶液。於室溫下攪拌 12 小時後，有白色固體形成，過濾收集，產生 0.11 g 標題化合物。MS (ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 333.15；實測值 m/z 334.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8.26-8.21 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 Hz), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

實例 2-25 係依據實例 1 說明之方法製備，其中並註明改變之部份。

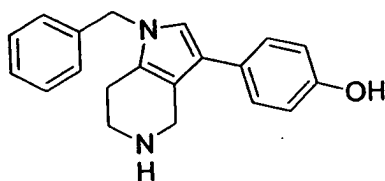
實例 2



5 1-苯甲基-3-(3-氯-4-氟-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(0.18 g)係由 0.54 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、293 μL 苯甲基胺與 0.62 g 2-氯-1-氟-4-(2-硝基-
10 -乙烯基)-苯製備。MS (ESI):質量正確計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2$, 340.11; 實測值 m/z 341.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 343.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD): 7.45-7.43 (m, 1H), 7.36-7.16 (m, 8H), 5.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

15 實例 3



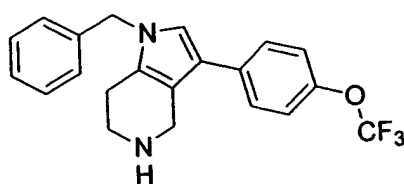
20 4-(1-苯甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-苯酚

標題化合物(0.09 g)係由 1.22 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、856 μL 苯甲基胺與加至 EtOH (12mL)中之 1.29 g 4-(2-硝基-乙烯基)-苯酚製備。MS (ESI):質量正確計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 304.16; 實測值 m/z 305.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500

MHz, CD₃OD): 7.35-7.32 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。

5

實例 4



10

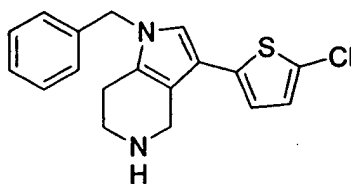
1-苯甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

15

標題化合物(0.28 g)係由 0.50 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、274 μ L 苯甲基胺與 0.59 g 1-三氟甲氧基-4-(2-硝基-乙烯基)-苯，使用 CH₂Cl₂ 為溶劑製備。MS(ESI): 質量正確計算值 C₂₁H₁₉F₃N₂O, 372.14 ; 實測值 m/z 373.2[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.44-7.41 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.19-7.17 (m, 3H), 5.15(s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.51(t, J=6.3Hz, 2H), 2.87(t, J= 6.3 Hz, 2H)。

20

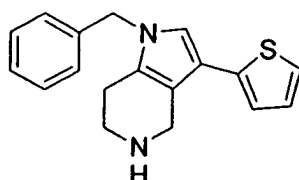
實例 5



1-苯甲基-3-(5-氯-噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(82.3 mg)係由 0.56 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、300 μ L 苯甲基胺與 0.53 g 2-氯-5-(2-硝基-乙烯基)-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{17}ClN_2S$ 328.08 ; 實測值 m/z 329.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.33 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.89 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.48 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J=6.3$ Hz, 2H)。

實例 6

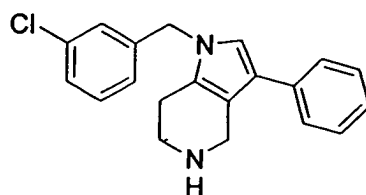


1-苯甲基-3-噻吩-2-基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(136.8 mg)係由 0.53 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁基酯、300 μ L 苯甲基胺與 0.41 g 2-(2-硝基-乙烯基)-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{18}N_2S$, 294.12 ; 實測值 m/z 295.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.22 (dd, $J=5.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (dd, $J=5.2, 3.6$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=3.6, 1.1$ Hz, 1H),

5.13(s,2H),4.34 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.85 (t,J= 6.3 Hz, 2H)。

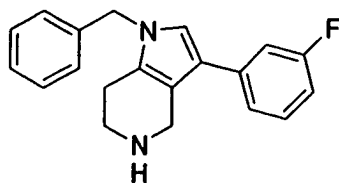
實例 7



1-(3-氯-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(159.0 mg) 係由 0.55 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、334 μ L 3-氯苯甲基胺與 0.40 g (2-硝基-乙烯基)-苯，且不使用 SiO_2 下製備。MS (ESI):質量正確計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$, 322.12；實測值 m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD):7.38-7.32 (m, 5H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H),7.13 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.16 (s,2H), 4.37 (s,2H), 3.52 (t,J= 6.3 Hz, 2H),2.86(t,J=6.3Hz,2H)。

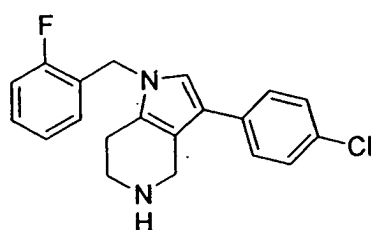
實例 8



1-苯甲基-3-(3-氟-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(282.6 mg)係由 0.61 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、330 μ L 苯甲基胺與 0.50 g (2-硝基-乙烯基)-3-氟苯，使用 EtOH 為溶劑，且不使用 SiO₂ 下製備。
 MS (ESI):質量正確計算值 C₂₀H₁₉FN₂, 306.15；實測值 m/z 307.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.38-7.32 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.50 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。

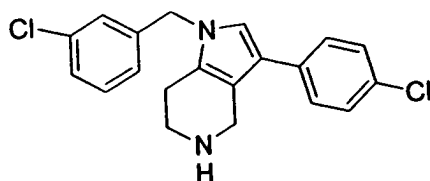
10 實例 9



15 3-(4-氯-苯基)-1-(2-氟-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(129.2 mg)係由 0.49 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、286 μ L 2-氟苯甲基胺與 0.46 g (2-硝基-乙烯基)-4-氯苯，且其中 SiO₂ 改用粉碎之 4 埃分子篩替代製備。
 MS (ESI):質量正確計算值 C₂₀H₁₈ClFN₂, 340.11；實測值 m/z 341.1 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.38-7.30 (m, 5H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.35-4.34 (m, 2H), 3.54 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。

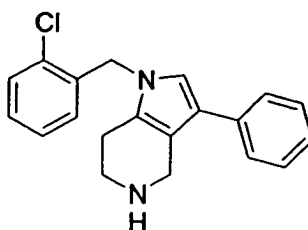
實例 10



1-(3-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(212.8 mg)係由 0.55 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、340 μ L 3-氯苯甲基胺與 0.51 g(2-硝基-乙烯基)-4-氯苯，且其中 SiO_2 改用粉碎之 4 埃分子篩替代製備。MS (ESI):質量正確計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$, 356.08; 實測值 m/z 357.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.38-7.28 (m, 6H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.52 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.86(t, $J=6.3$ Hz,2H)。

實例 11

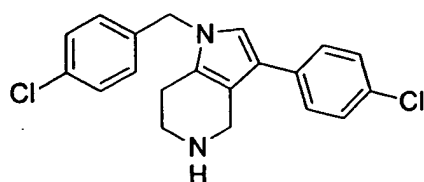


1-(2-氯-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(113.8 mg)係由 0.55 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、334 μ L 2-氯苯甲基胺、0.40 g(2-硝基-乙烯基)-苯，且不使用 SiO_2 下製備。MS (ESI):質量正確計算值

$C_{20}H_{19}ClN_2$, 322.12 ; 實測值 m/z 323.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.46 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 6H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H) 。

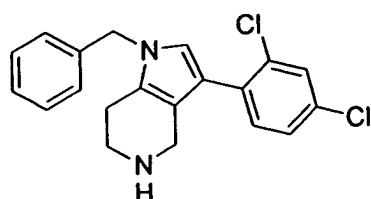
實例 12



1-(4-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(260.2 mg)係由 0.55 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、340 μ L 4-氯苯甲基胺與 0.51 g (2-硝基-乙烯基)-4-氯苯製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{18}Cl_2N_2$, 356.08 ; 實測值 m/z . 357.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.31 (m, 6H), 7.17-7.13 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.51 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H) 。

實例 13



5

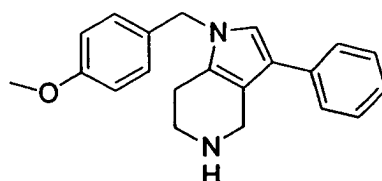
1-苯甲基-3-(2,4-二氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

10

標題化合物(454.6 mg)係由 0.52 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、280 μ L 苯甲基胺與 0.57 g 2,4-二氯-1-(2-硝基-乙烯基)-苯，使用 5:1 EtOH/甲苯混合物為溶劑製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{18}Cl_2N_2$, 356.08; 實測值 m/z 357.1[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36-7.32(m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.13(s, 2H), 3.50 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。

15

實例 14



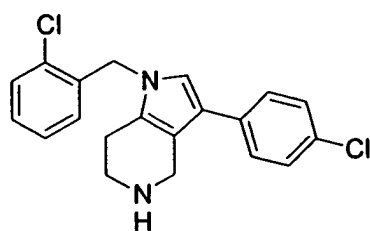
20

1-(4-甲氧基-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(0.19 g)係由 1.51 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧

酸第三丁酯、1.0mL 4-甲氧基苯甲基胺與 1.13 g (2-硝基-乙
烯基)-苯，使用 EtOH 為溶劑，且不使用 SiO₂ 製備。MS (ESI)
質量正確計算值 C₂₁H₂₂N₂O, 318.17；實測值 m/z 319.2
[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.30 (m, 4H),
7.20-7.15 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.08 (s, 1 H), 6.90-6.87
(m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (t, J= 6.3Hz, 2H), 2.88
(t, J = 6.3 Hz, 2H)。

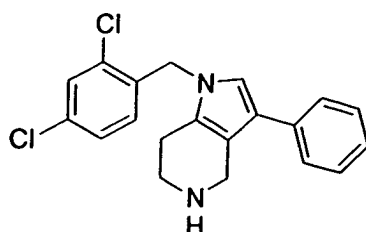
實例 15



1-(2-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并
[3,2-c]吡啶

標題化合物(149.9 mg)係由 0.50 g 4-氧代-六氫吡啶-1-
羧酸第三丁酯、304μL 2-氯苯甲基胺與 0.46 g (2-硝基-乙
烯基)-4-氯苯，且其中 SiO₂ 改用粉碎之 4 埃分子篩替代製備。
MS (ESI):質量正確計算值 C₂₀H₁₈Cl₂N₂, 356.08；實測值 m/z
357.1[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.58-7.56 (m,
1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.10 (s, 1H),
6.85-6.82 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.3
Hz, 2H), 2.88 (t, J= 6.3 Hz, 2H)。

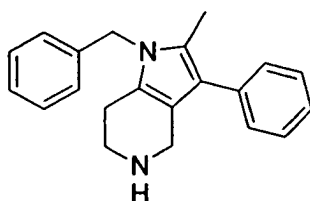
實例 16



1-(2,4-二氯-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(0.43 g)係由 0.55 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、370 μ L 2,4-二氯苯甲基胺與 0.41 g (2-硝基-乙烯基)-苯，使用 EtOH 為溶劑製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{18}Cl_2N_2$, 356.08; 實測值 m/z 357.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.55-7.50 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.07(s, 1 H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 5.23 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

實例 17

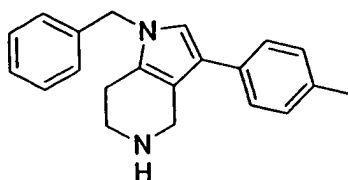


1-苯甲基-2-甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(89.4 mg)係由 0.51 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧

酸第三丁酯、272 μ L 苯甲基胺與 0.41 g (2-硝基-丙烯基)-苯
製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{22}N_2$, 302.18 ; 實測值,
m/z 303.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.41-7.36
(m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 4H), 7.05-7.01 (m,
5 2H), 5.16 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.89 (t,
J = 6.3 Hz, 2H)。

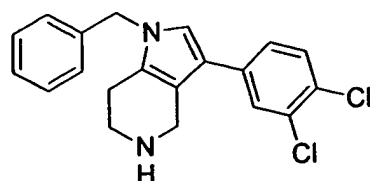
實例 18



1-苯甲基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(89.7 mg)係由 0.51 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧
酸第三丁酯、272 μ L 苯甲基胺與 0.41 g 1-甲基-4-(2-硝基-
15 乙 烯 基)- 苯 製 備 。 MS (ESI): 質 量 正 確 計 算 值
 $C_{21}H_{22}N_2$, 302.18 ; 實測值 m/z 303.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500
MHz, CD_3OD): 7.35-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H),
7.23-7.20 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 5.13(s,
20 2H), 4.33 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.3 Hz,
2H)。

實例 19



5

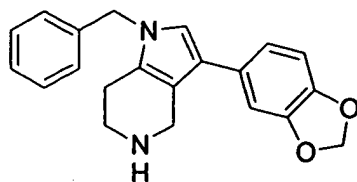
1-苯甲基-3-(3,4-二氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

10

標題化合物(228.2 mg)係由 0.49 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、268 μ L 苯甲基胺與 0.55 g 1,2-二氯-4-(2-硝基-乙烯基)-苯製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{18}Cl_2N_2$, 356.08: 實測值 m/z 357.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.51-7.47 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

15

實例 20

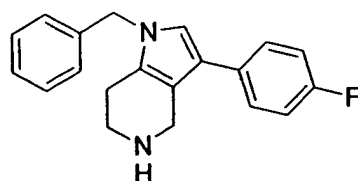


20

3-苯并[1,3]二噁茂-5-基-1-苯甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(306.0 mg)係由 0.49 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、268 μ L 苯甲基胺與 0.48 g 5-(2-硝基-乙烯基)-
 5 苯并[1,3]二𪗇茂製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{20}N_2O_2$, 332.15; 實測值, m/z 333.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400 MHz, CD_3OD): 7.36-7.30 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.85-6.75 (m, 3H), 5.93(s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.49 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

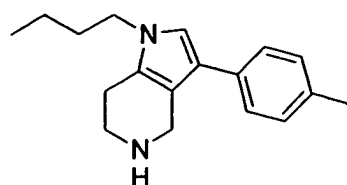
10 實例 21



15 1-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(706.2 mg)係由 1.31 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、700 μ L 苯甲基胺與 1.10g 1-氟-4-(2-硝基-乙烯基)-
 20 苯製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{19}FN_2$, 306.15; 實測值 m/z 307.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.25 (m, 5H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 3H), 5.13 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

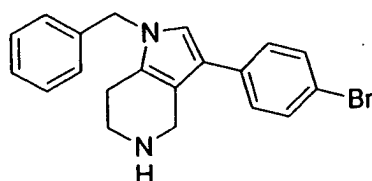
實例 22



1-丁基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(292.8 mg)係由 0.56 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、260 μ L 丁基胺與 0.45 g 1-甲基-4-(2-硝基-乙烯基)-苯製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{24}N_2$, 268.19 ; 實測值, m/z 269.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.20-7.14 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

實例 23



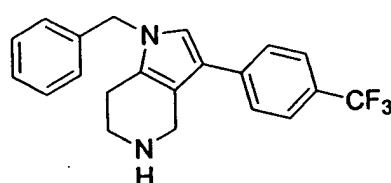
1-苯甲基-3-(4-溴-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(0.38 g)係由 0.66 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、300 μ L 苯甲基胺與 0.63 g 1-溴-4-(2-硝基-乙烯基)-苯製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{19}BrN_2$, 366.07,

實測值 m/z 367.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.51-7.48 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

5

實例 24



10

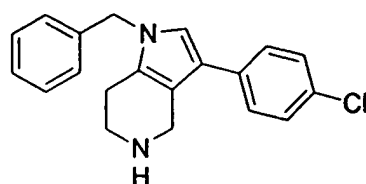
1-苯甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(0.23 g)係由 0.50 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、274 μL 苯甲基胺與 0.55 g 1-三氟甲基-4-(2-硝基-乙烯基)-苯，使用乙腈為溶劑製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{19}F_3N_2$, 356.16; m/z 實測值 357.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.65-7.63 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.52 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

15

20

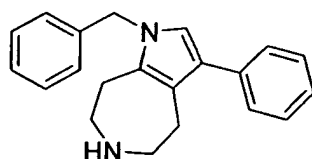
實例 25



1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(1.19 g)係由 1.55 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、850 μ L 苯甲基胺與 1.43 g 1-氯-4-(2-硝基-乙烯基)-苯，使用 1:1 EtOH/甲苯混合物為溶劑。MS(ESI):質量
 5 正確計算值 $C_{20}H_{20}ClN_2$, 322.12; m/z 實測值 323.2 $[M+H]^+$, 325.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.37-7.26 (m, 7H), 7.18-7.16 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.87 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H)。

實例 26



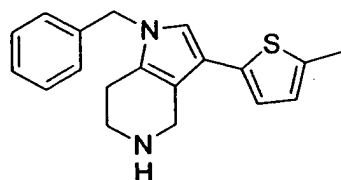
15 1-苯甲基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-吡咯并[2,3-d]吡啶

步驟 A. 1-苯甲基-3-苯基-4,5,7,8-四氫-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6-羧酸第三丁酯

取含實例 59 步驟 B 之化合物(0.53 g)與 272 μ L 苯甲基
 20 胺之苯(10mL)溶液使用狄恩-史塔克裝置排除水下，回流加
 熱 24 小時。排除溶劑，粗產物溶於甲苯(10mL)中，添加 0.38
 g(2-硝基-乙烯基)-苯。於室溫下攪拌混合物 24 小時，真空
 濃縮。經 SiO_2 層析(1 至 20% EtOAc/己烷)，產生 108.0 mg
 所需化合物。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{26}H_{30}N_2O_2$,
 402.53; 實測值 m/z 403.2 $[M+H]^+$ 。

步驟 B. 在含步驟 A 化合物(108.0 mg)之 CH₂Cl₂ (5mL)攪拌溶液中添加 TFA(1mL)。於室溫下攪拌混合物 12 小時後，真空濃縮。殘質分溶於 CH₂Cl₂(10mL)與 1 M NaOH(10mL)之間。分層，水層經 CH₂Cl₂(2 x 10mL)萃取。合併之有機層濃縮。經 SiO₂ 層析(5% 2 M NH₃ 之 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液)，產生 66.5 mg 標題化合物。MS (ESI):質量正確計算值 C₂₁H₂₂N₂, 302.41; 實測值 m/z 303.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.42-7.22 (m, 8H), 7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.06-2.91 (m, 4H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.25 (br s, 1H)。

實例 27



1-苯甲基-3-(5-甲基-噻吩-2-基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

步驟 A. 1-苯甲基-3-(5-甲基-噻吩-2-基)-1,4,6,7-四氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-羧酸第三丁酯

取含 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (0.54 g)與 300μL 苯甲基胺之甲苯(10mL)混合物使用狄恩-史塔克 Stark 裝置排除水下，回流加熱 6 小時。溶液冷卻至室溫，

添加 0.47 g 2-甲基-5-(2-硝基-乙烯基)-噻吩。於室溫下攪拌混合物 16 小時後，真空濃縮。殘質經 SiO₂ 層析(1 至 30% EtOAc/己烷)，產生 281.9 mg 所需化合物。TLC (SiO₂, 33% EtOAc/己烷): R_f=0.54。

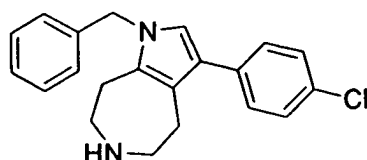
5

步驟 B. 在含步驟 A 化合物(281.9 mg)之 EtOH(10mL)攪拌溶液中添加 HCl(1 M Et₂O 溶液, 5mL)。所得混合物於室溫下攪拌 24 小時，真空濃縮。殘質分溶於 CH₂Cl₂(10mL)與 1 M NaOH (10mL)之間。分層，水層經 CH₂Cl₂(2x10mL)萃取。合併之有機層濃縮。經 SiO₂ 層析(CH₂Cl₂ 至 5% 2 M NH₃ 之 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液)，產生 59.0mg 標題化合物。MS(ESI): 質量正確計算值 C₁₉H₂₀N₂S, 308.13: 實測值 m/z 309.2 [M+H]⁺。1H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.35-7.25 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.65- 6.62 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.14 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H)。

10

15

實例 28



20

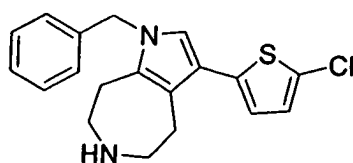
1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-吡咯并[2,3-c]吡嗪
步驟 A. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-吡咯并

[2,3-c]吡呼-6-羧酸第三丁酯

所需化合物(54.2 mg)係由實例 59 步驟 B 化合物 (0.56 g)、280 μ L 苯甲基胺與 0.49 g 1-氯-4-(2-硝基-乙烯基)-苯依實例 1 步驟 A 製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{26}H_{29}ClN_2O_2$, 436.19 ; 實測值, m/z 437.2 $[M+H]^+$ 。

步驟 B. 由上述化合物(54.2 mg)依實例 27 步驟 B 之方法轉化成標題化合物(19.2 mg)。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{21}ClN_2$, 336.14 ; 實測值 m/z 337.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.34-7.24 (m, 7H), 7.04 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1 H), 5.05 (s, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.97-2.94 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H)。

實例 29



1-苯甲基-3-(5-氯-噻吩-2-基)-1,4,5,6,7,8-六氫-吡咯并[2,3-d]吡呼。

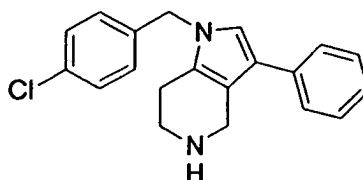
步驟 A. 1-苯甲基-3-(5-氯-噻吩-2-基)-4,5,7,8-四氫-1 H-吡咯并[2,3-c]吡呼-6-羧酸第三丁酯

所需化合物(124.5 mg)係由實例 59 步驟 B 化合物(0.55 g)、280 μ L 苯甲基胺與 0.49 g 2-氯-5-(2-硝基-乙烯基)-噻吩

依實例 1 步驟 A 製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{24}H_{27}ClN_2O_2S$, 442.15; 實測值, m/z 443.2 $[M+H]^+$ 。

步驟 B. 由上述化合物(124.5 mg)依實例 27 步驟 B 之方法轉化成標題化合物(30.7 mg)。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{19}ClN_2S$, 342.10; 實測值 m/z 343.1 $[M+H]^+$ 。1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.35-7.31 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H)。

實例 30



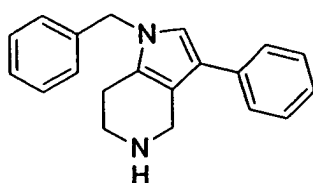
1-(4-氯-苯甲基)-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

步驟 A. 1-(4-氯-苯甲基)-3-苯基-1,4,6,7-四氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-羧酸第三丁酯

所需化合物 (405.6 mg)係由 0.53 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、334 μ L 2-氯苯甲基胺與 0.34 g (2-硝基-乙烯基)-苯依實例 1 步驟 A 製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{25}H_{27}ClN_2O_2$, 422.18; 實測值, m/z 423.2 $[M+H]^+$ 。

步驟 B. 由上述化合物(405.6 mg)依實例 27 步驟 B 之方法，使用 MeOH 為溶劑，轉化成標題化合物(206.7 mg)。所需產物再經馬來酸(75.0 mg)之 EtOAc 溶液處理。過濾收集固體，產生相應之馬來酸鹽。MS (ESI): 質量正確計算值 C₂₀H₁₉C₁N₂, 322.12；實測值 m/z 323.2 [M+H]⁺。1H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.37-7.32 (m, 6H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。

實例 31



1-苯甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

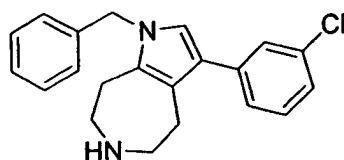
步驟 A. 1-苯甲基-3-苯基-1,4,6,7-四氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-羧酸第三丁酯

所需化合物(380.7 mg)係由 0.51 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯、280μL 苯甲基胺與 0.39 g (2-硝基-乙烯基)-
 20 苯依實例 1 步驟 A 之方法製備。MS (ESI): 質量正確計算值 C₂₅H₂₈N₂O₂, 388.22；實測值 m/z 389.2[M+H]⁺。

步驟 B. 由上述化合物(0.37 g)依實例 26 步驟 B 之方法轉化成標題化合物(234.7 mg)。MS (ESI): 質量正確計算值

$C_{20}H_{20}N_2$, 288.16 ; 實測值 m/z 289.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.27-7.23 (m, 6H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)。

實例 32

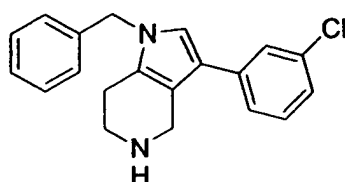


1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-吡咯并[2,3-c]吡啶

在含實例 59 步驟 B 化合物(0.51 g)之甲苯(5 mL)溶液中添加 280 μ L 苯甲基胺與 0.8mL $Ti(OiPr)_4$ 。所得混合物於室溫下攪拌 3 小時。一次添加全量 1-氯-3-(2-硝基-乙烯基)-苯 (0.46 g)，續於室溫下攪拌 16 小時。將混合物倒至水中，經矽藻土過濾。水性濾液經 EtOAc(3 x 20mL)萃取，合併之有機層經真空濃縮。經 SiO_2 層析(1 至 35% EtOAc/己烷)，產生 106.7 mg 1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-吡咯并[2,3-d]吡啶-6-羧酸第三丁酯。此化合物依實例 27 步驟 B 之方法，使用 10:1 $CH_2Cl_2/MeOH$ 為溶劑，轉化成標題化合物(19.1 mg)製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{21}ClN_2$, 336.14:實測值 m/z 337.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.36-7.30 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H),

7.23-7.17 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.94-2.91(m, 2H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.71-2.68 (m, 2H)。

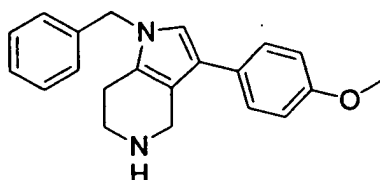
5 實例 33



10 1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶
 標題化合物(193.3 mg)係由 0.50 g 4-氧代-六氫吡啶-1-
 羧酸第三丁酯、260 μ L 苯甲基胺與 0.45 g 1-氯-3-(2-硝基-
 乙烯基)-苯依實例 9 製備。MS (ESI):質量正確計算值
 15 $C_{20}H_{19}ClN_2$, 322.12 ; 實測值 m/z 323.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR
 (500 MHz, $CDCl_3$): 7.36-7.20 (m, 6H), 7.14-7.07 (m, 3H),
 6.81 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.14 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H),
 2.51 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)。

實例 34

20



1-苯甲基-3-(4-甲氧基-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]

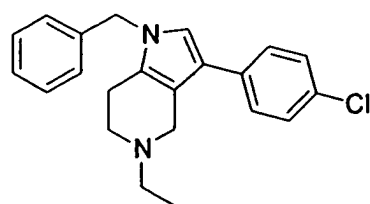
吡啶

步驟 A. 1-苯甲基-3-(4-甲氧基-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡咯并
[3,2-c]吡啶-5-羧酸第三丁酯

在含 0.50 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯與 260 μ L
5 苯甲基胺之甲苯(5mL)溶液中添加 0.48 g MgSO_4 與 16.7 mg
 Bu_2SnCl_2 。1 小時後，添加 0.45 g 1-甲氧基-4-(2-硝基-乙烯
基)-苯，於室溫下攪拌混合物 16 小時。混合物加水(80mL)
稀釋，以 EtOAc (3x15mL)萃取，合併之有機層真空濃縮。
經 SiO_2 層析(1 至 20% EtOAc /己烷)，產生 0.38 g 所需化合
10 物。MS (ESI):質量正確計算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, 418.23；實測值
 m/z 419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 B. 由上述化合物 (0.47 g)依實例 26 步驟 B 之方法轉
化成標題化合物(275.2 mg)。MS (ESI):質量正確計算值
15 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, 318.17；實測值 m/z 319.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。1H NMR
(400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.24 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 2H),
6.90-6.86 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.04 (s, 2H),
3.81 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H)。

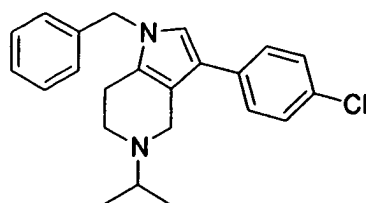
實例 35



1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-5-乙基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

在含 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(實例 25; 0.11 g)之 1,2-二氯乙烷(5mL)溶液中
 5 添加 18 μ L 乙酸、26 μ L 乙醛與 0.10g NaBH(OAc)₃。於室溫下攪拌混合物 15 小時。混合物經 CH₂Cl₂ 稀釋，以飽和 NaHCO₃ 水溶液(2x)洗滌。合併之有機層經 Na₂SO₄ 脫水，過濾與真空濃縮。經 SiO₂ 層析(1% 2 M NH₃ 之 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液)，產生 0.02 g 標題化合物。產物溶於 Et₂O 中，
 10 以過量 1.0 M HCl 之 Et₂O 溶液處理，產生 0.02g 相應之 HCl 鹽。MS (ESI):質量正確計算值 C₂₂H₂₃ClN₂, 350.15; 實測值 m/z351.2 [M+H]⁺ 353.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.37-7.27 (m, 7H), 7.19-7.17 (m, 3H), 5.17-5.13 (m, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.45-3.23 (m, 2H),
 15 3.00-2.84 (m, 2H), 1.38 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

實例 36

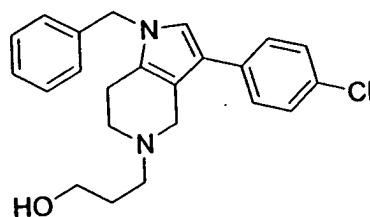


1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-5-異丙基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物 (0.1 g) 係由 1-苯甲基-3-(4-氯-苯

基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(實例 25; 0.10 g)與 32 μ L 丙酮依實例 35 製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{23}H_{25}ClN_2$ 364.17; 實測值 m/z 365.2 $[M+H]^+$, 367.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD):7.37-7.27 (m, 7H), 7.21-7.17 (m, 3H), 5.15 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 1.42(t, $J=6.6$ Hz, 6H)。

實例 37

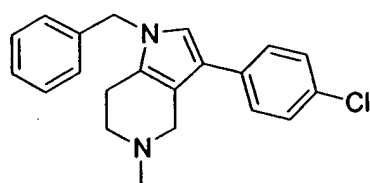


3-[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,6,7-四氫吡咯并[3,2-c]吡啶-5-基]-丙-1-醇

在含 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(實例 25, 0.51 g)之 DMF(14mL)溶液中添加 1.39 g Cs_2CO_3 與 142 μ L 3-溴-1-丙醇。於室溫下攪拌混合物 12 小時後，加水稀釋。水層經 Et_2O 萃取，合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水，過濾與真空濃縮。經 SiO_2 層析(2% 2 M NH_3 之 $MeOH/CH_2Cl_2$ 溶液)，產生 0.15g 標題化合物。產物溶於 Et_2O 中，以過量 1.0 M HCl 之 Et_2O 溶液處理，產生 0.16g 相應之 HCl 鹽。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{23}H_{25}ClN_2O$, 380.17; 實測值 m/z 381.2 $[M+H]^+$, 383.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,

CD₃OD):7.37-7.27 (m, 7H), 7.19-7.17 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 4.47 (br s, 2H), 3.93-3.25(m, 6H), 2.94-2.93 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H)。

5 實例 38



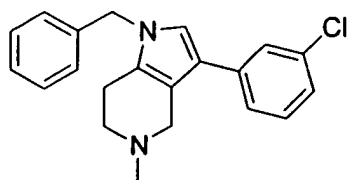
10 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

步驟 A. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡咯并[3,2-c]吡啶-5-羧酸乙酯

15 在含 3.0 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸乙酯之苯(35mL)溶液中添加 1.91mL 苯甲基胺。混合物使用狄恩-史塔克裝置回流加熱 24 小時。排除溶劑，產生淺黃色油狀物。取一部份粗產物(0.50 g)溶於甲苯(4mL)中，添加 0.35 g 1-氯-4-(2-硝基-乙烯基)-苯後，添加 0.7 g 4 埃分子篩。所得混合物於室溫下攪拌 12 小時。混合物經矽藻土過濾，濾液經飽和
20 NH₄Cl 水溶液(3x)洗滌。合併之有機萃液經 Na₂SO₄ 脫水，過濾，真空濃縮。經 SiO₂ 層析(8% EtOAc/己烷)，產生 0.25 g 標題化合物。TLC (SiO₂, 25% EtOAc/己烷): R_f =0.34 製備。MS (ESI):質量正確計算值 C₂₃H₂₃ClN₂O₂, 394.14；實測值 m/z395.2 [M+H]⁺, 397.2 [M+H]⁺, 417.1 [M+Na]⁺。

步驟 B. 在含上述化合物(0.25 g)之甲苯(20 mL)攪拌溶液中
 添加 571 μ L 雙(2-甲氧基乙氧基)鋁氫化鈉(Red-A1, 1.5 M 甲
 苯溶液)。混合物於室溫下攪拌 48 小時後，添加飽和酒石酸
 5 鉀鈉水溶液中止反應。分離有機層，經 Na₂SO₄ 脫水，過
 濾與真空濃度，產生 0.16g 標題化合物。TLC (SiO₂, 10%
 MeOH/EtOAc):R_f = 0.14 製備。MS (ESI):質量正確計算值
 C₂₁H₂₁ClN₂, 336.14: 實測值 m/z 337.2 [M+H]⁺, 339.2
 10 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.31-7.24 (m, 7H),
 7.07-7.06 (m, 2H), 6.76 (s, 1 H), 4.98 (s, 2H), 3.56 (s, 2H),
 2.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H)。

實例 39



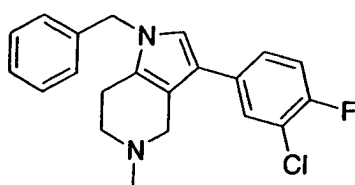
1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并
 [3,2-c]吡啶

20 標題化合物(0.34 g)係由 3.0 g 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸
 乙酯、1.91mL 苯甲基胺與 1.2 g 1-氯-3-(2-硝基-乙烯基)-苯
 依實例 38 之方法製備。TLC (SiO₂, 2% NH₃ 之 MeOH/EtOAc
 溶液):R_f = 0.25。MS (ESI):質量正確計算值 C₂₁H₂₁ClN₂,
 336.14；實測值 m/z 337.2 [M+H]⁺, 339.2 [M+H]⁺。¹H NMR

(500 MHz, CD₃OD): 7.36-7.32 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 4H), 5.15 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H)。

5

實例 40



10

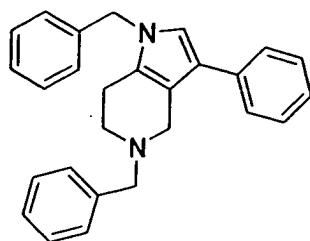
1-苯甲基-3-(3-氯-4-氟-苯基)-5-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

15

標題化合物(0.03 g)係由 1-苯甲基-3-(3-氯-4-氟-苯基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (實例 2)與多聚甲醛依實例 35 之方法製備。產物溶於 1/1 EtOAc/CH₂Cl₂ 中，以 0.03 g (0.15 mmol)檸檬酸處理，產生 0.05 g 相應之檸檬酸鹽。MS(ESI):質量正確計算值 C₂₁H₂₀ClFN₂, 354.13；實測值 m/z 355.1 [M+H]⁺, 357.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.44-7.22 (m, 1H), 7.34 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.22 (t, J= 9.1 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.50 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.89 (t, J= 5.8, 2H), 2.82-2.71 (m, 4H)。

20

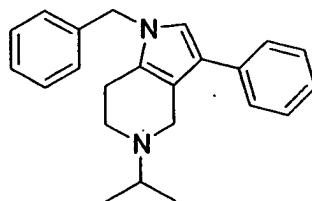
實例 41



1,5-二苯甲基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

在含 0.46mL 1-苯甲基-六氫吡啶-4-酮之無水 EtOH(5mL)攪拌溶液中添加 0.27mL 苯甲基胺。3 小時後，真空排除溶劑。殘質經無水 EtOH(5mL)稀釋，一次添加全量 0.37 g (2-硝基-乙烯基)-苯。於室溫下攪拌混合物 16 小時，經矽藻土過濾，濾液濃縮。經 SiO₂ 層析(1 至 20% EtOAc/己烷)，產生 0.48 g 標題化合物。MS (ESI):質量正確計算值 C₂₇H₂₆N₂, 378.21；實測值 m/z 379.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.40-7.22 (m, 12H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.78 (br m, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 2H)。

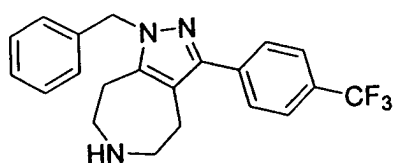
實例 42



1-苯甲基-5-異丙基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

標題化合物(111.0 mg)係由 372 μ L 1-異丙基-六氫吡啶-4-酮、270 μ L 苯甲基胺與 0.38 g (2-硝基-乙烯基)-苯依實例 41 之方法製備。產物經 EtOAc 稀釋，添加馬來酸(39.0mg)。過濾收集固體，產生標題化合物之馬來酸鹽。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{23}H_{26}N_2$, 330.21 ; 實測值 m/z 331.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.38-7.33 (m, 6H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.96-2.91 (brm, 2H), 1.41 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

實例 43



1-苯甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

步驟 A. 3-氧代-2,3,4,5,7,8-六氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯

在含 5-氧代-吡啶-1,4-二羧酸 1-第三丁酯 4-乙酯(實例 59 步驟 A ; 8.29 g)之 80mL EtOH 溶液中添加 1.5mL 胼水合物。溶液回流加熱 2 天後，冷卻至室溫。縮減溶劑體積至約 20mL，所得溶液保存在 $-15^{\circ}C$ 下 16 小時。加水，過濾收集固體，以水洗滌，乾燥，產生 4.99 g 所需化合物之白

色晶體。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{12}H_{19}N_3O_3$ 253.14 ;
實測值 m/z 254.1 $[M+H]^+$ 。

步驟 B. 1-苯甲基-3-氧代-2,3,4,5,7,8-六氫-1H-1,2,6-三氮雜-
5 莫-6-羧酸第三丁酯

在含 1.16g 步驟 A 化合物之 15mL DMF 溶液中添加
1.80 g Cs_2CO_3 。懸浮液於室溫下攪拌 20 分鐘。添加苯甲基
溴(0.6mL)，再於室溫下攪拌混合物 12 小時。混合物加水稀
釋，以 Et_2O 萃取。合併之有機層經水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4
10 脫水，濃縮，產生 1.77 g 無色半固體。經 SiO_2 層析(15 至
50% $EtOAc$ /己烷) 1 小時，產生 1.21 g 所需化合物，為單苯
甲基化異構物之混合物。TLC(SiO_2 ,50% $EtOAc$ /己烷):
 $R_f=0.34$ 製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{25}N_3O_3$,
343.19:實測值 m/z 344.2 $[M+H]^+$, 366.2 $[M+Na]^+$ 。

步驟 C. 1-苯甲基-3-三氟甲磺酰氧基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-
15 三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯

在含上述位置異構物混合物(1.21 g)之 35mL CH_2Cl_2
攪拌溶液中添加 1.93mL $i-Pr_2NEt$ 與 1.58 g N-苯基三氟甲磺
20 酰亞胺。混合物回流加熱 12 小時後，冷卻與真空濃縮。經
 SiO_2 層析(5 至 20% $EtOAc$ /己烷)，產生 0.63 g 所需化合物。
TLC(SiO_2 ,25% $EtOAc$ /己烷): $R_f=0.37$ 製備。MS (ESI):質量
正確計算值 $C_{20}H_{24}F_3N_3O_5S$, 475.14 ; 實測值 m/z 476.2
 $[M+H]^+$ 。此外，亦得到 0.68 g 不需要之單苯甲基化 3-苯甲

基氧-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯。

步驟 D. 1-苯甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯

5 在含步驟 C 化合物(0.17g)之 5mL THF 溶液中添加 0.12g K_3PO_4 、0.08 g 4-三氟甲基苯基二羥硼酸與 0.03 g $PdCl_2dppf$ 。混合物回流加熱 12 小時。混合物冷卻，經矽藻土過濾，真空濃縮。經 SiO_2 層析(5 至 40% EtOAc/己烷)，產生 0.05 g 所需化合物。TLC (SiO_2 , 25% EtOAc/己烷): R_f = 0.49。

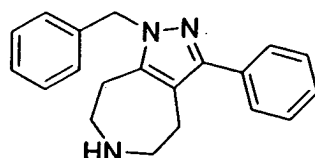
步驟 E. 1-苯甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

15 在含步驟 D 化合物(0.05 g)之 2mL CH_2Cl_2 攪拌溶液中添加 2.0mL TFA。於室溫下攪拌混合物 2 小時及真空濃縮。粗產物再溶於 CH_2Cl_2 中，以 Dowex® 550A 樹脂處理。攪拌 2 小時後，混合物過濾，真空濃縮，產生 0.04 g 標題化合物。產物溶於 Et_2O 中，以過量 1.0 M HCl 之 Et_2O 溶液處理 30 分鐘。真空排除溶劑，產生 0.05 g 相應之 HCl 鹽。

20 MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{20}F_3N_3$, 371.16; 實測值 m/z 372.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.78-7.74 (m, 4H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 5.46 (br s, 2H), 4.65 (br s, 1 H), 3.40- 3.37 (m, 3H), 3.17-3.10 (m, 4H)。

實例 44-53 之標題化合物係依實例 43 步驟 D 與 E 說明之製程製備，除非另有說明。

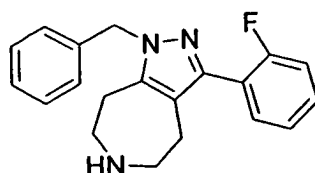
實例 44



1-苯甲基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.07 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.16 g)與 0.05 g 苯基二羥硼酸製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{21}N_3$, 303.17; 實測值 m/z 304.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.56-7.54 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.43-3.38 (m, 4H), 3.22-3.20 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H)。

實例 45

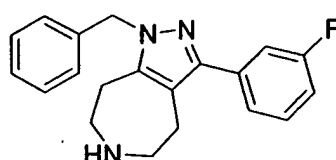


1-苯甲基-3-(2-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.06 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.31 g)

與 0.10 g 2-氟苯基二羥硼酸，使用 1,4-二噁烷為溶劑製備。
 MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{20}FN_3$, 321.16; 實測值, m/z 322.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.18(m, 7H), 5.46 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 4H),
 3.17-3.15 (m, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H)。

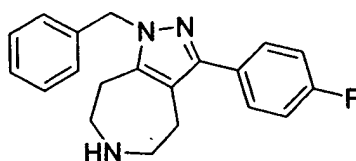
實例 46



1-苯甲基-3-(3-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.07 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.30 g)
 與 0.10 g 3-氟苯基二羥硼酸，使用 1,4-二噁烷為溶劑製
 備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{20}FN_3$, 321.16; 實測
 值, m/z 322.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.52-7.47
 (m, 1H), 7.38-7.27(m, 5H), 7.20-7.13 (m, 3H), 5.47 (s, 2H),
 3.43-3.34 (m, 4H), 3.23-3.06 (m, 4H)。

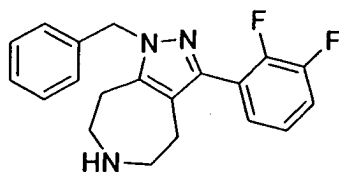
實例 47



1-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(0.07 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.22 g)與 0.20 g 4-氟苯基二羥硼酸，添加 9.1mg dppf，並使用 1,4-二噁烷為溶劑製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{20}FN_3$, 321.16；實測值 m/z 322.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.54-7.51 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 2H)。

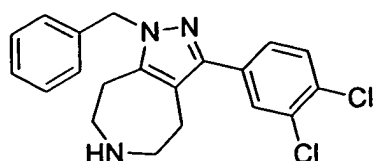
10 實例 48



15 1-苯甲基-3-(2,3-二氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(0.05 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.30 g)與 0.11 g 3,4-二氟苯基二羥硼酸，使用 1,4-二噁烷為溶劑製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{19}F_2N_3$, 339.15；實測值 m/z 340.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.26 (m, 6H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.92-2.90 (m, 2H)。

實例 49



5

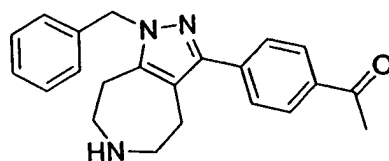
1-苯甲基-3-(3,4-二氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
莫

10

標題化合物(0.02 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.17 g)
與 0.08 g 3,4-二氯苯基二羥硼酸製備。MS (ESI):質量正確
計算值 $C_{20}H_{19}Cl_2N_3$, 371.10, 實測值 m/z 372.1 $[M+H]^+$,
374.1 $[M+H]^+$, 376.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD):
7.78-7.74 (m, 4H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H),
5.46-5.45 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.17-3.10(m,4H)。

15

實例 50



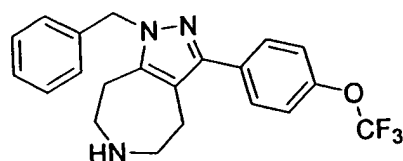
20

1-[4-(1-苯甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫-3-基)-苯
基]-乙酮

標題化合物(0.02 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.20 g)
與 0.08 g 4-乙醯基苯基二羥硼酸，使用 1,4-二噁烷為溶劑製
備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{22}H_{23}N_3O$, 345.18； 實測

值, m/z 346.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8.10-8.09 (m, 2H), 7.71-7.70(m, 2H), 7.38-7.19 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 3.40 (brs, 4H), 3.28-3.10 (m, 4H), 2.64 (s, 3H)。

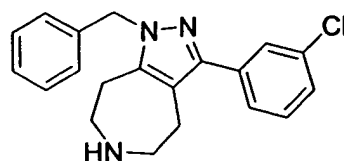
實例 51



1-苯甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.03 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.26 g)與 0.13 g 4-三氟甲氧基苯基二羥硼酸，使用 1,4-二噁烷為溶劑製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{20}F_3N_3O$, 387.16；實測值 m/z 388.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.67-7.63 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H)。

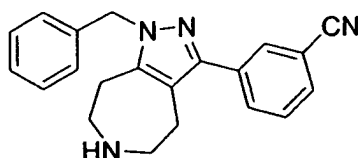
實例 52



1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.04 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.20 g)與 0.07 g 3-氯苯基二羥硼酸，使用 1,4-二噁烷為溶劑製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337.13: 實測值, m/z 338.1 $[M+H]^+$, 340.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.56 (brs, 1H), 7.47-7.29 (m, 6H), 7.29-7.19 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 4H)。

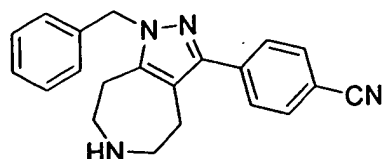
實例 53



3-(1-苯甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-3-基)-苯基氰

標題化合物(0.04 g)係由實例 43 步驟 C 化合物(0.30 g)與 0.10 g 3-氰基苯基二羥硼酸，使用 1,4-二噁烷為溶劑製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{20}N_4$, 328.17; 實測值, m/z 329.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.91-7.86 (m, 2H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 3H), 7.19-7.18 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 4H), 3.17-3.08 (m, 4H)。

實例 54

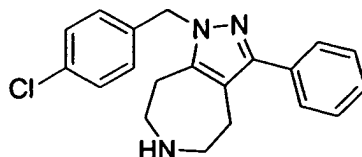


5 4-(1-苯甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠-3-基)-苯基氰
在含 1-苯甲基-3-三氟甲磺酰氧基-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-奠-6-羧酸第三丁酯 (實例 43 步驟 C; 0.30
g) 之 9mL 1,4-二噁烷溶液中添加 0.20 g K_3PO_4 、0.10g 4-氰
10 基苯基二羥硼酸與 0.05 g $PdCl_2dppf$ 。混合物回流加熱 72 小
時。混合物經矽藻土過濾，真空濃縮，產生 0.33 g 橙色固
體。經 SiO_2 層析(5 至 30% EtOAc/己烷)，產生 0.21 g 1-苯甲
基-3-(4-氰基-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-奠-6-羧
15 酸第三丁酯與副產物，1-苯甲基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮
雜-奠-6-羧酸第三丁酯之 7:1 混合物。取化合物之混合物
(0.21 g) 溶於 7mL CH_2Cl_2 中，添加 7mL TFA。混合物於室
溫下攪拌 1 小時，真空濃縮。粗產物溶於 CH_2Cl_2 中，以
Dowex®550A 樹脂處理。攪拌 2 小時後，混合物過濾與真
20 空濃縮。使用 C_{18} 逆向管柱層析，產生 0.14 g 標題化合物之
TFA 鹽。

MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{20}N_4$, 328.17; 實測值 m/z
329.1 $[M+H]^+$, 351.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD):
7.83-7.81 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 3H),
7.19-7.17 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 4H), 3.15-3.09

(m, 4H)。

實例 55



1-(4-氯-苯甲基)-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

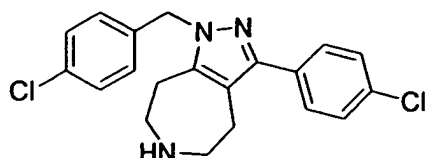
步驟 A. 1-(4-氯-苯甲基)-3-苯基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮
雜-莨-6-羧酸第三丁酯

在含 0.13 g 1-(4-氯-苯甲基)-3-三氟甲磺酰基-4,5,7,8-
四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(依實例 43 步驟 A
至 C 之方法製備)之 3mL THF 溶液中添加 300 μ L 水、0.11 g
K₂CO₃、44.9mg 苯基二羥硼酸與 20.0 mg PdCl₂dppf。混合
物於 100°C 下加熱 18 小時。混合物經矽藻土過濾，真空濃
縮。經 SiO₂層析(己烷至 45%EtOAc/己烷)，產生 16.1 mg 所
需化合物。MS (ESI): 質量正確計算值 C₂₅H₂₈ClN₃O,
437.19；實測值 m/z 438.2 [M+H]⁺。

步驟 B. 由上述化合物(16.1 mg)依實例 26 步驟 B 之方法轉
化成標題化合物(7.1 mg)。MS (ESI): 質量正確計算值
C₂₀H₂₀ClN₃, 337.13；實測值 m/z 338.1 [M+H]⁺。¹H NMR
(500 MHz, CDCl₃): 7.57-7.54 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H),
7.35-7.31 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H),

5.32 (s, 2H), 2.99-2.93 (m, 4H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 1.97 (br s, 1 H)。

實例 56



1-(4-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

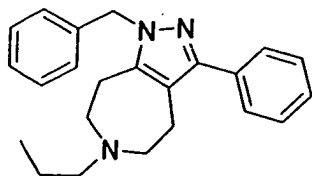
步驟 A. 1-(4-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯

在含 142.7 mg 1-(4-氯-苯甲基)-3-三氟甲磺酰基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(依實例 43 步驟 A 至 C 製備)之 3mL THF 溶液中添加 0.17 g K_3PO_4 、54.9 mg 4-氯苯基二羧硼酸與 22.1 mg $PdCl_2dppf$ 。混合物回流加熱 48 小時。混合物經矽藻土過濾，以甲苯潤洗，濾液真空濃縮。經 SiO_2 層析(己烷至 75% EtOAc/己烷)，產生 6.7 mg 所需化合物。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{25}H_{27}Cl_2N_3O_2$, 471.15；實測值, m/z 472.1 $[M+H]^+$ 。

步驟 B. 由上述化合物 (6.7 mg)依實例 26 步驟 B 之方法轉化成標題化合物(5.0 mg)。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{19}Cl_2N_3$, 371.10:實測值 m/z 372.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.5$

Hz, 2H), 7.29 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.02-2.96 (m, 4H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.79- 2.76 (m, 2H)。

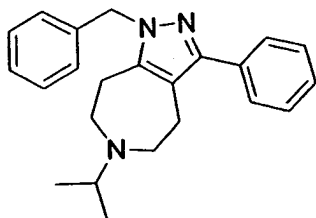
5 實例 57



1-苯甲基-3-苯基-6-丙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

10 標題化合物(0.05 g)係由 1-苯甲基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫 (實例 44, 0.09 g)與 23 μ L 丙醛依實例 35 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{23}H_{27}N_3$, 345.22 ; 實測值 m/z 346.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.56-7.54 (m, 2H), 7.47-7.28 (m, 6H), 7.21-7.19 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.41-3.07 (m, 8H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.03(t, J=7.3Hz, 3H)。

實例 58

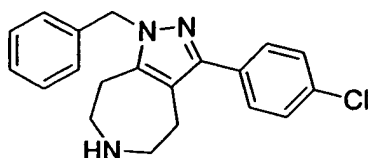


20 1-苯甲基-6-異丙基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(0.03 g)係由 1-苯甲基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六

氮-1,2,6-三氮雜-莨 (實例 44, 0.07 g) 與 22 μ L 丙酮依實例 35
 之方法製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{23}H_{27}N_3$, 345.22 ;
 實測值, m/z 346.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD):
 7.57-7.52 (m, 2H), 7.50-7.27(m, 6H), 7.22-7.20 (m, 2H), 5.47
 5 (s, 2H), 3.77-3.61 (m, 3H), 3.29-3.28 (m, 3H), 3.24-3.08 (m,
 3H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H) 。

實例 59



1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氮-1,2,6-三氮雜-莨
 步驟 A. 5-氧代-吡啶-1,4-二羧酸 1-第三丁酯 4-乙酯

15 取含 4-氧代-六氮吡啶-1-羧酸第三丁酯 (35 mmol, 7.0
 g) 之無水 Et_2O (50mL) 溶液於加裝兩支滴加漏斗之 200mL 三
 頸燒瓶中攪拌。溶液冷卻至 $-25^\circ C$ 。以 90 分鐘時間，分開但
 同時添加重氮乙酸乙酯 (46.5 mmol, 4.89mL) 之無水
 Et_2O (10mL) 溶液與 $BF_3 \cdot OEt_2$ (36.7 mmol, 4.65mL) 之無水 Et_2O
 20 (10mL) 溶液至溶液中。混合物再攪拌 1 小時，慢慢回升至
 室溫。然後滴加 30% K_2CO_3 水溶液至混合物中，直到氣體
 停止冒出為止。分離有機層，經 Na_2SO_4 脫水與濃縮。殘質
 經層析法純化 (SiO_2 , 5 至 20% $EtOAc$ /己烷)，產生所需化合物
 (7.5 g) 。

步驟 B. 4-氧代-吡啶-1-羧酸第三丁酯

在含步驟 A 產物之 1,4-二噁烷(50mL)溶液中添加 1 N NaOH (40.83 mmol, 40.83mL)。混合物於室溫下攪拌一夜。溶液經 3 N HCl 酸化至 pH 4-5。以 Et₂O 萃取混合物後，以 CH₂Cl₂ 萃取，直到 TLC 顯示水層中沒有產物殘留為止。合併之有機層經 Na₂SO₄ 脫水與真空濃縮，產生所需化合物 (7.46 g)。MS (ESI): 質量正確計算值 C₁₁H₁₉NO₃, 213.14; 實測值 m/z 236.2 [M+Na]⁺。

步驟 C. 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯

添加對甲苯磺酸(0.033 mg, 0.18 mmol)與嗎啉(3.4mL, 38 mmol)至含步驟 B 產物(7.46 g, 35.0 mmol)之苯(15mL)溶液中。反應混合物使用狄恩-史塔克收集器回流加熱 20 小時。反應混合物冷卻至室溫，真空濃縮，產生烯胺中間物，未再純化即使用。在含該烯胺之 0°C CH₂Cl₂ (30mL)溶液中添加三乙胺(27.5 mmol, 3.80mL)後，添加含 4-氯苯甲醯基氯(27.5 mmol, 3.50mL)之 CH₂Cl₂(10mL)溶液。使反應混合物回升室溫，攪拌 16 小時。混合物倒至水上，分層。有機層經 Na₂SO₄ 脫水與濃縮。所得油狀物經 EtOH (120mL)稀釋，冷卻至 0°C，以肼(75 mmol, 2.4mL)處理。使反應混合物回升室溫，攪拌 16 小時。混合物濃縮，殘質經 SFC 純化法純化，產生所需化合物(1.2 g)。MS (ESI): 質量正確計算值

$C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347.14 ; 實測值 m/z 346.0 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.40-7.35 (m, 4H), 3.62-3.59 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 1.20 (s, 9H)。
 反應順序亦產生 3-(4-氯-苯基)-4,6,7,8-四氫-1H-1,2,5-三氮雜-萸-5-羧酸第三丁酯(1.5 g)。
 MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347.14 ; 實測值 m/z 346.0 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.65. (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 4.67-4.45 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 2H), 1.90-1.87(m,2H), 1.18(s,9H)。

步驟 D. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯

在 $0^\circ C$ 之含步驟 C 產物(0.10 g, 0.29 mmol)之 DMF(2mL) 溶液中添加 NaH (60%油勻散液, 92 mg, 2.3 mmol)。使溶液以 1 小時時間回升室溫，然後添加苯甲基氯(2.3 mmol)。攪拌反應混合物 16 小時後，濃縮。殘質加水稀釋，以 CH_2Cl_2 萃取。有機層經鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 脫水與濃縮。粗產物經 SiO_2 層析法純化，產生所需酯，直接進行下一個步驟。
 亦得到 2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{25}H_{28}ClN_3O_2$, 437.19 ; 實測值 m/z 438.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.50-7.48 (m, 2H), 7.40-7.38, (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.55-3.51 (m, 4H), 2.86-2.77 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)。

步驟 E. 取步驟 D 產物溶於 9:1 CH₂Cl₂/MeOH (4mL) 中。添加過量 1 N HCl 之 Et₂O 溶液，所得混合物攪拌 2 小時。以 MS 追蹤反應過程，至不再出現起始物為止。反應反應混合物濃縮，得到所需產物(51 mg)。MS (ESI): 質量正確計算值 C₂₀H₂₀ClN₃, 337.13；實測值 m/z 338.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.56-7.53 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 3H), 7.20-7.19 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.10-3.08 (m, 2H)。

反應圖 5 所示之另一種製法如下：

步驟 F. 3-(4-氯-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡啶-5-[1,3]二噁茂烷

所需化合物 (5.0 g)係由 5.0 g 1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-酮、4.5mL 4-氯-苯甲醯基氯與 3.0mL 胼，依上述步驟 C 所示方法製備。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): 7.53-7.50 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 4.02 (s, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.01 (t, J = 6.6 Hz, 2H)。

步驟 G. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡啶-5-[1,3]二噁茂烷

所需化合物 (3.93 g)係由 4.0 g 步驟 F 之化合物依步驟 D 之方法，改用苯甲基溴(1.9mL)替代苯甲基氯，及改用 K₂CO₃(6.1 g)替代 NaH 製備。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.67-7.64 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 5H), 7.21-7.18 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.05-3.98 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.71 (t, J = 6.6 Hz,

2H), 1.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

步驟 H. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,6,7-四氫-吡啶-5-酮肟

取含 3.87 g 步驟 G 化合物之 80mL THF 溶液與 5mL 1
 5 M HCl 回流加熱 16 小時。真空排除揮發物，加水
 (300mL)。添加 1 M NaOH 調整混合物至 pH 9，然後以
 CH₂Cl₂ 萃取。合併之萃液經鹽水洗滌，真空排除溶劑，產
 生 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,6,7-四氫吡啶-5-酮。此產物
 (3.13 g) 經羧基胺鹽酸鹽(3.0 g)之 20mL 吡啶溶液處理。反
 10 應混合物於室溫下攪拌 14 小時後，加水(300mL)稀釋，再
 攪拌 1 小時。混合物經濾紙過濾，固體經 EtOAc 洗滌，真
 空乾燥，產生 2.48 g 所需化合物。¹H NMR (500 MHz, 丙酮
 -d₆): 10.24 (s, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H),
 6.91-6.87 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 1 H), 6.77-6.73 (m, 2H),
 15 4.87 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.09 (t, $J =$
 6.6 Hz, 2H)。

步驟 I. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
 雜-萘

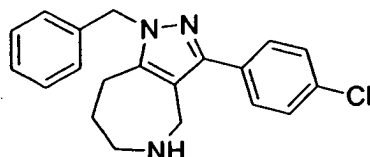
20 取含步驟 H 化合物(78.2 mg)之 15mL CH₂Cl₂ 溶液冷卻
 至 0°C，添加二異丁基鋁氫化物(1.5 M 甲苯溶液，0.75mL)。
 使混合物回升室溫，攪拌 12 小時。添加水(0.2mL)與
 NaF(0.40 g)，攪拌混合物 1 小時。混合物經矽藻土過濾，
 濾液濃縮，產生 66.7 mg 標題化合物與 1-苯甲基-3-(4-氯-

苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萹之混合物。MS (ESI):
質量正確計算值 $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337.13 ; 實測值 m/z 338.0
[M+H]⁺。

5 實例 60 至 102 係採用實例 59 步驟 D 與 E 說明之製程
製備，除非另有說明。

實例 60

10

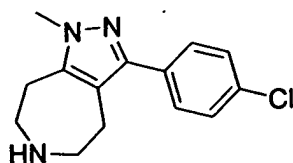


1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萹

15

標題化合物(0.068 g)係依實例 59 步驟 D 與 E 之方法，
以 3-(4-氯-苯基)-4,6,7,8-四氫-1H-1,2,5-三氮雜-萹-5-羧酸第
三丁酯(0.1 g)(實例 59 步驟 C 之異構物)為起始物製備。反
應順序亦產生 2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,6,7,8-四氫
-4H-1,2,5-三氮雜-萹-5-羧酸第三丁酯製備。MS (ESI):質量
正確計算值 $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337.13:實測值 m/z 338.2 [M+H]
20 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.51-7.30 (m, 4H),
7.37-7.29 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.32 (s,
2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.04-1.99(m, 2H)。

實例 61



5

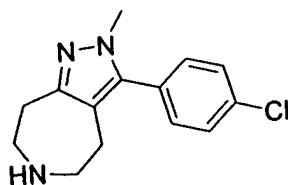
3-(4-氯-苯基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

10

標題化合物(0.028 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四
 氫-1H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯 (實例 59 步驟 C ;
 0.1 g), 改用甲基碘(0.21mL) 替代苯甲基氯製備。該反應順
 序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-甲基-4,5,7,8-四氫
 -2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確
 計算值 $C_{14}H_{16}ClN_3$, 261.10 ; 實測值, m/z 262.1 $[M+H]^+$ 。 1H
 NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.69-7.65 (m, 4H), 4.07 (s, 3H),
 3.69-3.67 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H),
 3.05-3.04 (m, 2H)。

15

實例 62



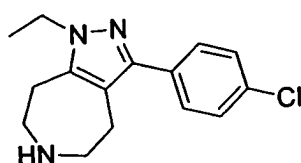
20

3-(4-氯-苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(0.011 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-甲基
 -4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯(實例 61)

依據實例 59 步驟 E 製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{14}H_{16}ClN_3$, 261.10; 實測值 m/z 262.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.48-7.45 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.72-2.70 (m, 2H)。

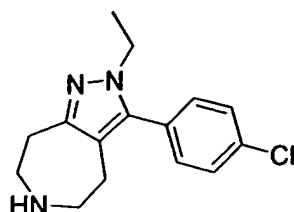
實例 63



3-(4-氯-苯基)-1-乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物 (0.035 g) 係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 59 步驟 C; 0.1 g), 改用乙基碘 (0.27 mL) 替代苯甲基氯製備。反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-乙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{15}H_{18}ClN_3$, 275.12; 實測值 m/z 276.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.34 (m, 4H), 7.11 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

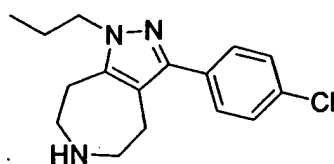
實例 64



3-(4-氯-苯基)-2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物 (0.021 g) 係由 3-(4-氯-苯基)-2-乙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 63) 依據實例 59 步驟 E 製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{15}H_{18}ClN_3$, 275.12; 實測值 m/z 276.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.90 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.20-3.19 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

實例 65

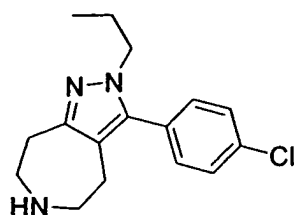


3-(4-氯-苯基)-1-丙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物 (0.031 g) 係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 59 步驟 C; 0.1 g), 改用 1-碘丙烷 (0.33 mL) 替代苯甲基氯製備。該反應順序

亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-丙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289.13; 實測值, m/z 290.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.35 (m, 4H), 4.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 3.15-3.13 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

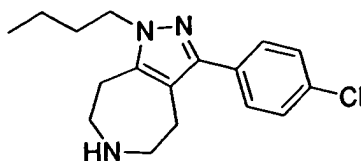
實例 66



3-(4-氯-苯基)-2-丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

標題化合物 (0.016 g) 係由 3-(4-氯-苯基)-2-丙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯 (實例 65) 依據實例 59 步驟 E 製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289.13, 實測值 m/z 290.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.20-3.19 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H), 1.62-1.18 (m, 2H), 0.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

實例 67



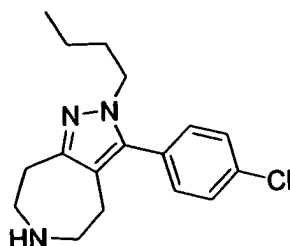
5

1-丁基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.033 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1 g), 改用 1-碘丁烷 (0.038mL) 替代苯甲基氯製備。該反應
 10 順序亦於烷化步驟中產生 2-丁基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303.15; 實測值, m/z 304.2 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.34 (m, 4H), 4.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.14-3.12
 15 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.22-1.20 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.4Hz, 3H)。

15

實例 68



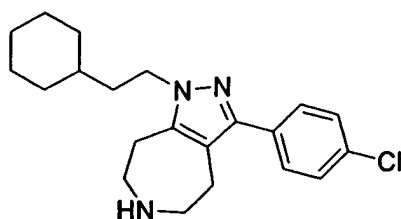
20

2-丁基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.018 g)係由 2-丁基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-

四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(實例 67)依據實
 例 59 步驟 E 製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{22}ClN_3$
 303.15 ; 實測值 m/z 304.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 CD₃OD): 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),
 3.91-3.88 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H),
 3.07-3.05 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H),
 1.06-1.03 (m, 2H), 0.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

實例 69

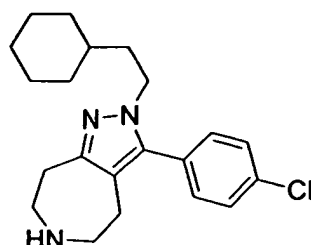


3-(4-氯-苯基)-1-(2-環己基-乙基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
 氮雜-莖

標題化合物(0.056 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
 -1H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯 (實例 59 步驟 C; 0.1
 g), 改用 1-溴-2-環己基乙烷(0.053mL)替代苯甲基氯製備。
 該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-(2-環己
 基-乙基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁
 酯。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357.20 ; 實測值
 m/z 358.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.46-7.34 (m,
 4H), 4.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.27-3.25
 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 2H), 1.68-1.20 (m,

7H), 1.18-1.05 (m, 4H), 0.93-0.86 (m, 2H)。

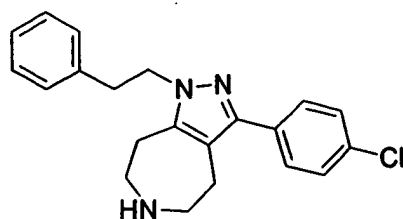
實例 70



3-(4-氯-苯基)-2-(2-環己基-乙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
氮雜-莨

標題化合物(0.026 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(2-環己基-乙
基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例
69)依據實例 59 步驟 E 製備。MS (ESI):質量正確計算值
 $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357.20 ; 實測值 m/z 358.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR
(500 MHz, CD_3OD): 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$
Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.20-3.19
(m, 2H), 3.05-3.03 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 1.48-1.41 (m,
5H), 1.36-1.33 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H),
0.81-0.67 (m, 2H)。

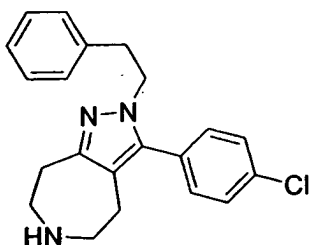
實例 71



3-(4-氯-苯基)-1-苯乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.048 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 59 步驟 C; 0.1 g), 改用(2-氯乙基)苯(0.045mL)替代苯甲基氯製備。該反應
 5 順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-苯乙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量
 正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15 ; 實測值, m/z 352.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.52-7.47 (m,
 4H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 2H), 4.39 (t, $J = 6.4$ Hz,
 10 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H),
 2.91-2.89 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H)。

實例 72



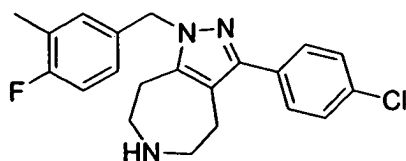
3-(4-氯-苯基)-2-苯乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.020 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-苯乙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 71)
 20 依據實例 59 步驟 E 製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15 ; 實測值 m/z 352.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.38-7.36 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H),
 6.83-6.79 (m, 4H), 4.14 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H),

3.26-3.24 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H),
2.69-2.67 (m, 2H)。

實例 73

5



3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莨

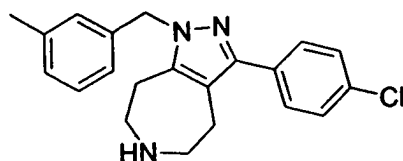
10

標題化合物(0.002 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 59 步驟 C; 0.1
g)，改用 4-氟-3-甲基苯甲基溴(0.09 g)替代苯甲基氯製備。
MS (ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369.14；實測值,
15 m/z 370.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.49-7.47
(m, 2H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 7.00-6.95 (m,
1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.97-2.91 (m, 4H),
2.89-2.84 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

15

20

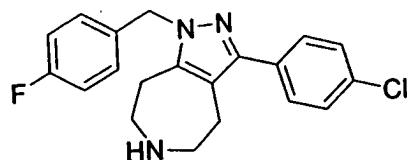
實例 74



3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.004 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 59 步驟 C; 0.1 g), 改用 3-甲基苯甲基氯 (0.6mL) 替代苯甲基氯製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15; 實測值 m/z 352.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.31-7.26 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.99 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.67 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.79-2.73 (m, 4H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)。

實例 75

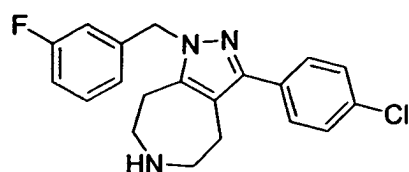


3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.003 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 59 步驟 C, 0.1 g), 改用 4-氟苯甲基氯 (0.5mL) 替代苯甲基氯製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{19}ClFN_3$, 355.13: 實測值, m/z 356.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.40-7.37 (m,

2H), 7.35-7.32(m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H)。

5 實例 76

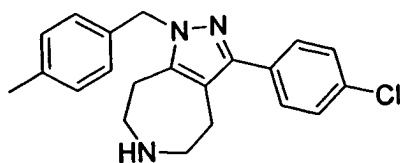


10 3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.01 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 59 步驟 C; 0.1 g)，改用 3-氟苯甲基氯 (0.5mL) 替代苯甲基氯製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{19}ClFN_3$, 355.13；實測值,m/z 356.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.37 (m, 2H), 7.35-7.32(m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.89-2.85 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H)。

20

實例 77

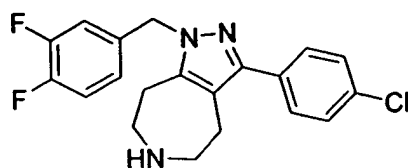


3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.013 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.74 g), 改用 4-甲基苯甲基氯 (0.45 g) 替代苯甲基氯製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-苯

甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3$ 351.15; 實測值 m/z 352.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.36 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.21(s, 2H), 2.83-2.67 (m, 4H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.20 (s, 3H)。

實例 78

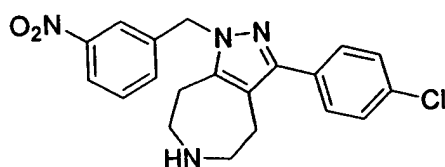


3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.002 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.07 g), 改用 3,4-二氟苯甲基溴(0.4mL)替代苯甲基氯製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-(3,4-二氟-苯

甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯。
 MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373.12; 實測值
 m/z 374.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.41-7.38
 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.07-7.02 (m,
 5 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.06-3.02 (m, 4H),
 2.94-2.91 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H)。

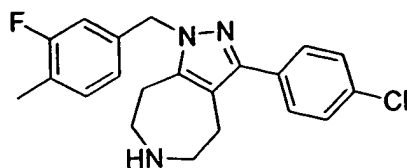
實例 79



3-(4-氯-苯基)-1-(3-硝基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
 氮雜-萸

標題化合物(0.005 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
 -1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1
 g), 改用 3-硝基苯甲基溴(0.09 g)替代苯甲基氯, 及改用
 Cs_2CO_2 (0.2 g)替代 NaH 製備。MS (ESI):質量正確計算值
 $C_{20}H_{19}ClN_4O_4$, 382.12; 實測值 m/z 383.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR
 (500 MHz, CD_3OD): 8.07-8.05 (m, 1 H), 7.91-7.87 (m, 1 H),
 7.50 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.36-7.33 (m, 2H),
 5.41 (s, 2H), 2.88-2.85 (m, 4H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.73-2.71
 (m, 2H)。

實例 80



5

3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

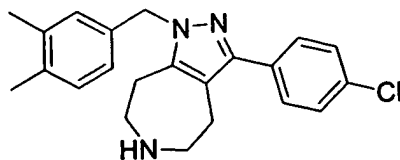
10

標題化合物(0.003 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1 g), 改用 3-氟-4-甲基苯甲基溴(0.9 g)替代苯甲基氯製備。

15

MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{21}ClFN_3$ 369.14; 實測值, m/z 370.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 2.95-2.92 (m, 4H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

實例 81



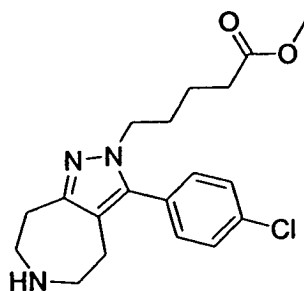
20

3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.003 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫

-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1 g), 改用 3,4-二甲基苯甲基氯 (0.6mL) 替代苯甲基氯製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{22}H_{24}ClN_3$, 365.17; 實測值 m/z 366.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.40-7.38 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.19(s, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17(s, 3H)。

實例 82

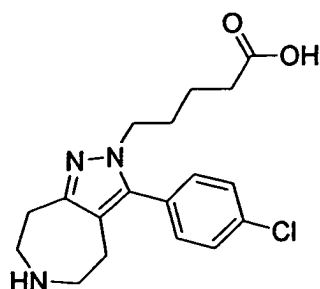


5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-戊酸甲酯

標題化合物(0.0042 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.15 g), 改用 5-氯戊酸甲酯(0.90mL) 替代苯甲基氯製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基羰基-丁基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{24}ClN_3O_2$, 361.16; 實測值 m/z 362.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.54-7.51 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 3.95 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.60 (s,

3H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 2H), 2.16 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.41-1.38 (m, 2H)。

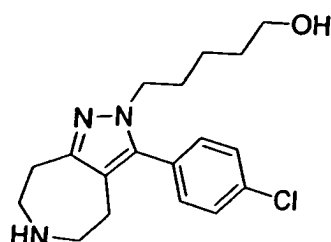
實例 83



5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莧-2-基]-戊酸

取 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莧-2-基]-戊酸甲酯(實例 82, 0.009 g)溶於 1mL 9:1 THF/MeOH 中，以 2mL 1 M NaOH 處理。於室溫下攪拌 5 小時後，真空排除溶劑。水性殘質經 1mL 1 N HCl 酸化，混合物經 EtOAc(3x)萃取。合併之有機層經 Na₂SO₄ 脫水，濃縮與真空乾燥。殘質溶於 1mL 9:1 CH₂Cl₂/MeOH 中，以 3mL 1 N HCl 之 Et₂O 溶液處理。4 小時後，真空排除揮發物。油狀粗產物經製備性 TLC (9:1 CH₂Cl₂/2M NH₃ 之 MeOH 溶液) 純化，產生 0.002 g 標題化合物。MS (ESI): 質量正確計算值 C₁₈H₂₂ClN₃O₂, 347.14；實測值 m/z 348.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.55-7.53 (m, 4H), 7.35-7.32 (m, 2H), 3.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H)。

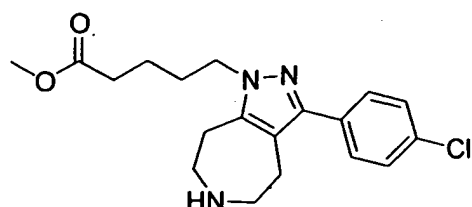
實例 84



5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莧-2-基]-戊-1-醇

取 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莧-2-基]-戊酸甲酯(實例 82, 0.009 g)溶於 9:1 Et₂O/CH₂Cl₂(3mL)中,慢慢添加溶液至含氫化鋁鋁 (2 mg)之 5mL 無水 Et₂O 攪拌懸浮液中。於室溫下攪拌 6 小時後,添加 2mL 水中止反應。混合物經 2mL 1 N NaOH 處理後,再經 2mL 水處理。混合物經矽藻土過濾。分離有機層,經 MgSO₄脫水與濃縮。再經真空乾燥後,所得油狀物溶於 2mL 9:1 CH₂Cl₂/MeOH 中,以 3mL 1 N HCl Et₂O 溶液處理。4 小時後,真空排除揮發物。油狀粗產物經製備性 TLC 純化(9:1 CH₂Cl₂/2 M NH₃ 之 MeOH 溶液),產生 0.001 g 標題化合物之無色油狀物。MS (ESI):質量正確計算值 C₁₈H₂₄ClN₃O, 333.16; 實測值 m/z 334.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.54-7.52 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 3.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.13-3.09 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.61-2.58 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.20-1.16 (m, 2H)。

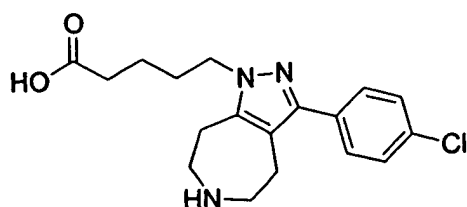
實例 85



5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-戊酸甲酯

標題化合物(0.0051 g)係由 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基羰基-丁基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(實例 82)依據實例 59 步驟 E 製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{24}ClN_3O_2$, 361.16 ; 實測值 m/z 362.2 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.45-7.40 (m, 4H), 4.13 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.04-3.03 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H)。

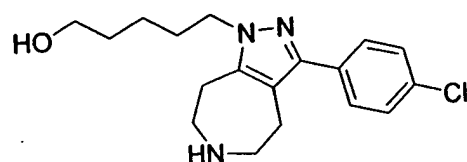
實例 86



5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-戊酸

取 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-戊酸甲酯(實例 85, 0.014 g)依實例 83 之方法水解及脫除保護基團，產生標題化合物(0.0014 g)。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347.14；實測值 m/z 348.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.49-7.43 (m, 4H), 4.18 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.45-3.43 (m, 2H), 3.25-3.22 (m, 2H), 3.17-3.16 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 2H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H)。

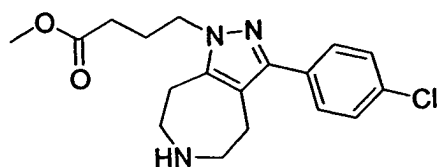
實例 87



5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-戊-1-醇

取 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-戊酸甲酯(實例 85, 0.015 g)依實例 84 之方法還原，產生標題化合物(0.0063 g)之無色油狀物。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{24}ClN_3O$, 333.16；實測值 m/z 334.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.45-7.40 (m, 4H), 4.13 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 4H), 2.78-2.75 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H)。

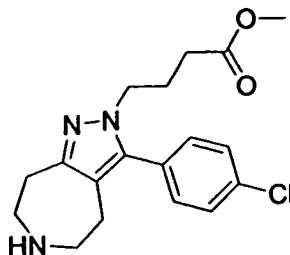
實例 88



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-丁
酸甲酯

標題化合物(0.003 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1
g), 改用 4-氯丁酸甲酯(0.8mL)替代苯甲基氯製備。該反應
順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-(3-甲氧基羰基-
丙基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯。
MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347.14; 實測值
 m/z 348.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.31
(m, 4H), 4.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.97-2.94 (m,
2H), 2.88-2.84 (m, 4H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.25 (t, $J = 6.6$ Hz,
2H), 1.98-1.95 (m, 2H)。

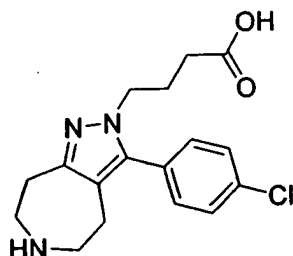
實例 89



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-丁酸甲酯

標題化合物(0.003 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(3-甲氧基羰基-丙基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯 (實例 88)依據實例 59 步驟 E 之方法製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$, 347.14 ; 實測值 m/z 348.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.45-7.42 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 2H), 3.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 4H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H)。

實例 90

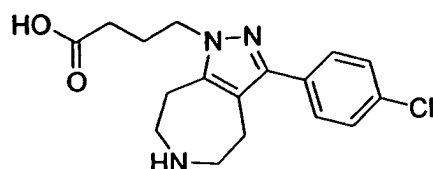


4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-丁酸

由 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-丁酸甲酯(實例 89, 0.006 g)依實例 83 之方法水解，產生標題化合物(0.005 g)。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$, 333.12; 實測值 m/z 334.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.55-7.52 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 3.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 4H),

2.62-2.59 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 4H)。

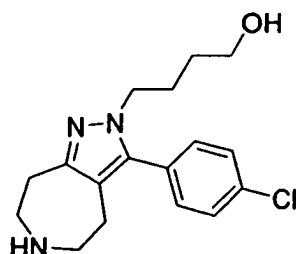
實例 91



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-1-基]-丁酸

由 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-1-基]-丁酸甲酯(實例 88, 0.009 g)依實例 83 之方法水解，產生標題化合物(0.003 g)。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$, 333.12；實測值 m/z 334.1 $[M+H]^+$, m/z 332.0 $[M-H]^-$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.46-7.44 (m, 4H), 4.17 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H)。

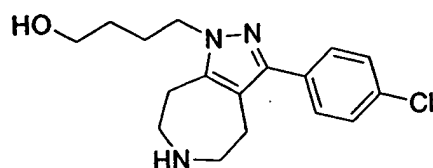
實例 92



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-2-基]-丁-1-醇

由 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-2-基]-丁酸甲酯(實例 89, 0.006 g)依實例 84 之方法還原，產生標題化合物之白色固體(0.001 g)。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 319.15；實測值 m/z 320.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.45-7.41 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 4H), 2.47-2.43 (m, 2H), 1.63-1.58(m,2H), 1.24-1.17 (m, 2H)。

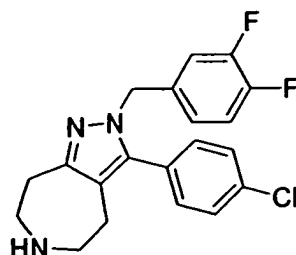
實例 93



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-丁-1-醇

由 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-丁酸甲酯(實例 88, 0.02g)依實例 84 之方法還原及脫除保護基，產生標題化合物之白色固體(0.007 g)。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{22}ClN_3O$, 319.15；實測值 m/z 320.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD):7.36-7.31 (m, 4H), 4.05 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 4H), 2.70-2.66 (m, 2H), 1.77-1.68(m,2H), 1.46-1.39 (m, 2H)。

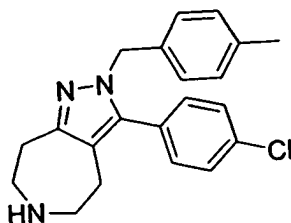
實例 94



3-(4-氯-苯基)-2-(3,4-二氟-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.001 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(3,4-二氟-苯
 甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實
 例 78)依據實例 59 步驟 E 之方法製備。MS (ESI):質量正確
 計算值 $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373.12 ; 實測值 m/z 374.1 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.41-7.36 (m, 2H), 7.15-7.10
 (m, 2H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 6.65-6.62 (m,
 1H), 5.06 (s, 2H), 3.17-3.15 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 2H),
 2.99-2.97 (m, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H)。

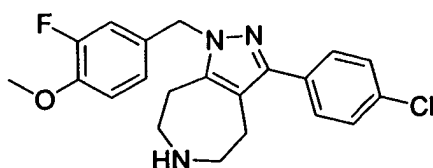
實例 95



3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
 氮雜-莨

標題化合物(0.005 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-苯甲
基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例
77)依據實例 59 步驟 E 之方法製備。MS (ESI):質量正確計
算值 $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15;實測值 m/z 352.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR
(500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.33 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H),
6.95 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.01 (s, 2H),
2.92-2.90 (m, 2H), 2.83-2.80(m, 4H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.16
(s, 3H)。

10 實例 96

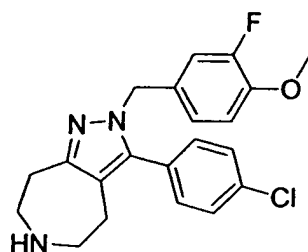


15 3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

標題化合物(0.021 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.35 g), 改用 3-氟-4-甲氧基苯甲基溴(0.25 g)替代苯甲基氯製
備。該反應順序亦在烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸
第三丁酯。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{21}ClFN_3O$, 385.14; 實測值 m/z 386.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.06-7.02 (m,

1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H)。¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD): 154.2, 152.2, 149.1, 148.1, 143.5, 134.2, 132.9, 131.1, 131.0, 130.5, 129.1, 123.3, 118.7, 115.0, 114.8, 114.4, 56.2, 52.4, 49.9, 28.8, 27.3。

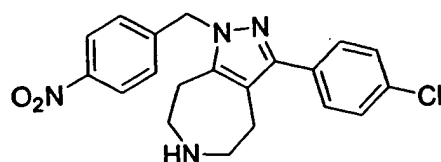
實例 97



3-(4-氯-苯基)-2-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.017 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 96)依據實例 59 步驟 E 之方法製備。MS (ESI):質量正確計算值 C₂₁H₂₁ClFN₃O, 385.14; 實測值 m/z 386.0 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.48-7.45 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.67-6.63 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 2H)。¹³C NMR (125MHz, CD₃OD): 154.9, 153.8, 153.0, 148.9, 142.5, 136.6, 133.0, 132.1, 130.5, 130.0, 129.4, 124.3, 120.7, 116.0, 115.8, 115.1, 57.1, 53.3, 51.3, 32.7, 28.0。

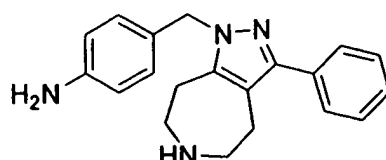
實例 98



3-(4-氯-苯基)-1-(4-硝基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.004 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.3 g), 改用 4-硝基苯甲基溴(0.3 g) 替代苯甲基氯製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{19}ClN_4O_2$, 382.12; 實測值, m/z 383.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 8.23-8.19 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.32 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H)。

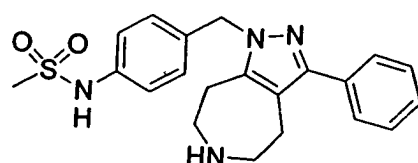
實例 99



4-(3-苯基-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-1-基甲基)-苯基胺

由 3-(4-氯-苯基)-1-(4-硝基-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 98, 70 mg)溶於 25mL 無水 EtOH 中, 以 10% 鈦/碳(20 mg)處理。混合物於 30 psi 下氫化 4 小時。混合物經矽藻土過濾。濾液濃縮與真空乾燥, 產生 55 mg 1-(4-胺基-苯甲基)-3-苯基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯。苯胺中間物溶於 1mL MeOH 中, 以 5mL 1 N HCl 之 Et₂O 溶液處理。6 小時後, 真空排除揮發物。所得黃色半固體經製備性 TLC 純化 (9:1 CH₂Cl₂/2 M NH₃ 之 MeOH 溶液), 產生 0.007 g 標題化合物之淺黃色固體。MS (ESI): 質量正確計算值 C₂₀H₂₂N₄, 318.18; 實測值 m/z 319.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.11-3.06 (m, 4H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 2H)。

實例 100

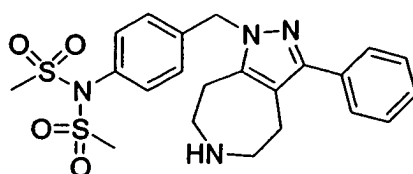


N-[4-(3-苯基-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲基)-苯基]-甲磺醯胺

在含 0.022 g 1-(4-胺基-苯甲基)-3-苯基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 99)之 DMF(1mL)

溶液中，添加 1 當量三乙胺。5 分鐘後，添加 1 當量甲磺醯
 氯，攪拌混合物一夜。加水中止反應，以 EtOAc(3x)萃取。
 合併之有機層經 Na₂SO₄脫水，與濃縮。所得油狀物經製備
 性 TLC 純化(50% EtOAc/己烷)，產生 1-(4-甲磺醯基胺基-
 5 苯甲基)-3-苯基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第
 三丁酯。此單甲磺酸酯再溶於 9:1 CH₂Cl₂/MeOH (2mL)中，
 以 3mL of 1N HCl 之 Et₂O 溶液處理。6 小時後，真空排除
 揮發物。所得油狀物經製備性 TLC 純化(9:1 CH₂Cl₂ /2 M
 NH₃ 之 MeOH 溶液)，產生 0.004 g 標題化合物之白色固體。
 10 MS (ESI):質量正確計算值 C₂₁H₂₄N₄O₂S,396.16；實測值 m/z
 397.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.50-7.47
 (m,2H), 7.42 (t, J= 7.7 Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.22-7.20
 (m, 2H), 7.13-7.10(m, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.97-2.93 (m, 4H),
 2.92 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 2H)。

實例 101

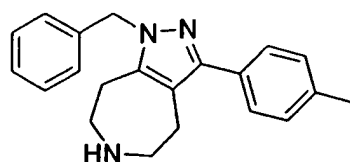


N,N-[4-(3-苯基-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲
 基)-苯基]-二甲磺醯胺

取 1-(4-胺基-苯甲基)-3-苯基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三
 氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 99, 0.05 mmol)溶於 1mL

DMF 中，以 1 當量三乙胺處理。5 分鐘後，添加 1.5 當量甲磺醯氯，攪拌混合物一夜。加水中止反應，以 EtOAc(3x) 萃取。合併之有機層經 Na₂SO₄ 脫水，與濃縮。所得油狀粗產物經製備性 TLC 純化(50% EtOAc/己烷)，產生 1-(4-二甲磺醯基胺基-苯甲基)-3-苯基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯。此中間物再溶於 2 mL 9:1 CH₂Cl₂/MeOH 中，以 3mL of 1N HCl 之 Et₂O 溶液處理。6 小時後，真空排除揮發物。所得油狀粗產物經製備性 TLC 純化(9:1 CH₂Cl₂ /2 M NH₃ 之 MeOH 溶液)，產生 0.006 g 標題化合物之灰白色固體。MS (ESI): 質量正確計算值 C₂₂H₂₆N₄O₄S₂, 474.14；實測值 m/z 475.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.50-7.47 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 2.97-2.94 (m, 4H), 2.92 (s, 6H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H)。

實例 102

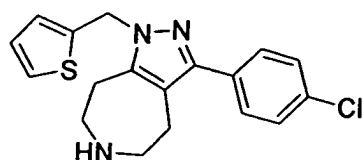


1-苯甲基-3-對甲苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(0.2 g)係由 4-氧代-吡啶-1-羧酸第三丁酯(實例 59, 步驟 B; 10 mmol)依實例 59 步驟 C 至 E 之方法，

使用 4-甲基-苯甲醯氯(11 mmol)替代 4-氯-苯甲醯氯製備。
 MS (ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{23}N_3$, 317.19; 實測值, m/z 318.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.34-7.33 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 3H), 7.10-7.09 (m, 2H),
 5.40 (s, 2H), 3.33-3.27 (m, 4H), 3.11-3.09 (m, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

實例 103



3-(4-氯-苯基)-1-噻吩-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

步驟 A. 1-(4-氯苯基)-2-重氮-乙酮

在含重氮甲烷(33.2 mmol)之 Et_2O (70mL)溶液中添加三乙胺(33.2 mmol)。混合物冷卻至 $0^\circ C$ ，慢慢添加 4-氯苯甲醯氯(30 mmol)之 Et_2O (30mL)溶液。然後使混合物回升室溫，攪拌 1 小時。混合物過濾後，澄清之濾液濃縮，產生所需化合物粗產物(5.4 g)。

步驟 B. 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1 H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯

在 $0^\circ C$ 之含 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(20 mmol)

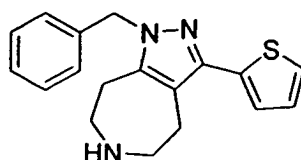
之 Et₂O(150mL) 混合物中添加含 BF₃.Et₂O(30 mmol) 之 Et₂O(150mL) 溶液後，添加含步驟 A 產物(21 mmol) 之 Et₂O(150mL) 溶液。添加完畢後，使混合物回升至 25°C，攪拌 1 小時。添加飽和 NaHCO₃ 水溶液(200mL)，分層。有機層濃縮，所得殘質經 MeOH(100mL) 稀釋。添加胼(3mL)，於 25°C 下攪拌混合物 16 小時。經急驟層析法純化(EtOAc/CH₂Cl₂)，產生所需化合物(1.8 g)。

步驟 C. 取步驟 B 產物(0.2 mmol) 與 2-氯甲基-噻吩(0.3 mmol) 於 DMF(2mL) 中混合，添加 Cs₂CO₃(0.3 mmol)。於 25 °C 下攪拌混合物 16 小時。濃縮與經 SiO₂ 層析純化(EtOAc/己烷)後，得到 3-(4-氯-苯基)-1-噻吩-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨。此中間物經 TFA(1mL) 之 CH₂Cl₂(10mL) 溶液處理 4 小時。反應混合物濃縮後，得到標題化合物(0.029g)。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-噻吩-2-基甲基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 C₁₈H₁₈ClN₃O, 343.09；實測值 m/z 344.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.46-7.44 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.29 (dd, J= 5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 3.5, 1.1 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J= 5.1, 3.5 Hz, 1 H), 5.52 (s, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.30-3.28(m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H)。

實例 104 至 155 係採用實例 103 說明之方法製備，除

非另有說明。

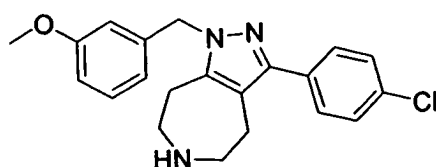
實例 104



1-苯甲基-3-噻吩-2-基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物 (28 mg) 係由 3-噻吩-2-基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯依實例 103 之方法，改用噻吩-2-羧基氯 (5 mmol) 替代 4-氯苯甲醯氯，及改用苯甲基氯 (0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{19}N_3S$, 309.13；實測值 m/z 310.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.27-7.01 (m, 8H), 5.28 (s, 2H), 3.26-3.24 (br m, 2H), 3.18-3.16 (br m, 2H), 3.11-3.09 (br m, 2H), 2.96-2.94 (br m, 2H)。

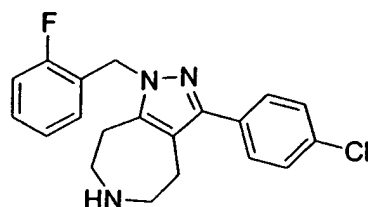
實例 105



3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.095 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 1 mmol), 改用 3-甲氧基-苯甲基氯 (1.5 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367.15; 實測值, m/z 368.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.60(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48-3.46 (br m, 2H), 3.44-3.42 (br m, 2H), 3.33-3.31 (br m, 2H), 3.16-3.14 (br m, 2H)。

實例 106

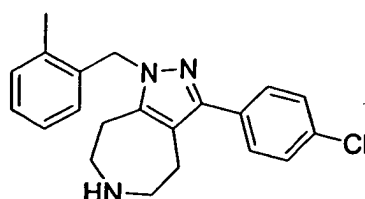


3-(4-氯-苯基)-1-(2-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘

標題化合物(0.042 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用 2-氟苯甲基氯 (0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{19}ClFN_3$, 355.13; 實測值 m/z 356.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.55-7.48 (br m, 4H), 7.39-7.37 (br m, 1H), 7.20-7.14 (m, 3H),

5.54 (s, 2H), 3.48-3.46 (br m, 2H), 3.40-3.38 (br m, 2H), 3.31-3.29 (br m, 2H), 3.13-3.11 (br m, 2H)。

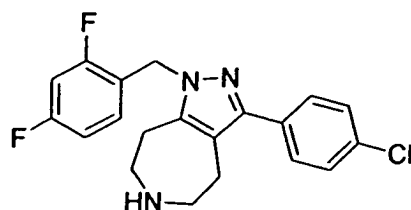
實例 107



3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.03 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B: 0.2 mmol), 改用 2-甲基苯甲基氯 (0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-(2-甲基-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15; 實測值 m/z 352.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.42-3.39 (br m, 4H), 3.15-3.12 (br m, 4H), 2.40 (s, 3H)。

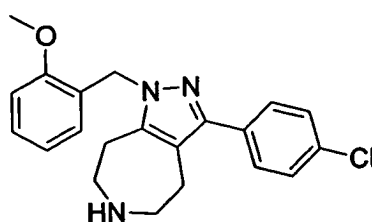
實例 108



3-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.030g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用 2,4-二氟苯甲基溴(0.3 mmol)替代 2-氯甲基-噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氟-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373.12; 實測值 m/z 374.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.52-7.49 (br m, 4H), 7.27-7.24 (br m, 1H), 7.01-6.99 (br m, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.51-3.49 (br m, 2H), 3.43-3.40 (br m, 2H), 3.34-3.31 (br m, 2H), 3.11-3.09 (br m, 2H)。

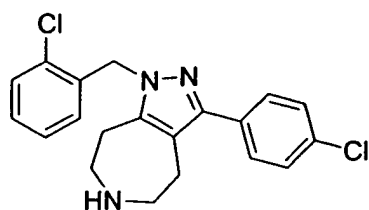
實例 109



3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹

標題化合物(0.06 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B ; 0.3 mmol), 改用 2-甲氧基苯甲基氯 (0.3 mmol)替代 2-氯甲
 基-噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯
 基)-2-(2-甲氧基-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹
 -6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3O$,
 367.15: 實測值 m/z 368.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 $CDCl_3$): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.18-7.17 (m,
 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.61-6.59 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.80
 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 4H), 2.74-2.69 (m, 4H)。

實例 110



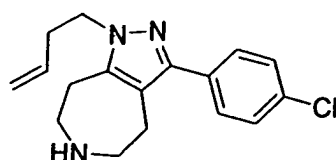
1-(2-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
 雜-萹

標題化合物(0.01 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B ; 0.2 mmol), 改用 2-氯苯甲基氯 (0.3 mmol) 替代 2-氯甲
 基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{17}H_{22}ClN_3O$,

371.10 ; 實測值 m/z 372.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.43-7.41 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.23(s, 2H), 2.94-2.91 (br m, 4H), 2.79-7.77 (br m, 2H), 2.73-7.71 (br m, 2H) 。

5

實例 111



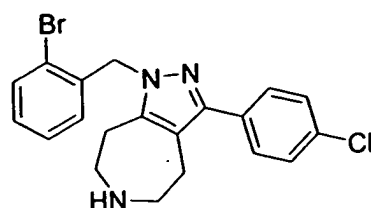
10

1-丁-3-烯基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨
標題化合物(0.028 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B ;
0.2 mmol), 改用 1-丁-3-烯基氯(0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-
噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{17}H_{22}ClN_3O$,
301.13 ; 實測值, m/z 302.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 $CDCl_3$): 7.40-7.37(m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.75-6.67 (m,
1H), 5.02-5.00(brm, 2H), 4.07(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.99-2.97 (br m,
2H), 2.91-2.89 (br m, 2H), 2.80-2.78 (br m, 2H), 2.71-2.69 (br
m, 2H), 2.48 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H) 。

15

20

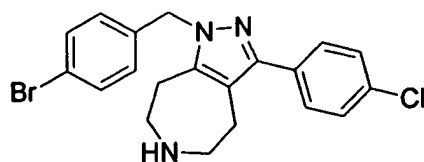
實例 112



1-(2-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.035 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用 2-溴苯甲基溴(0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{19}BrClN_3$, 415.05; 實測值 m/z 418.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.69(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53-7.27 (m, 6H), 6.78 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.50-3.46(br m, 4H), 3.19-3.17 (br m, 4H)。

實例 113

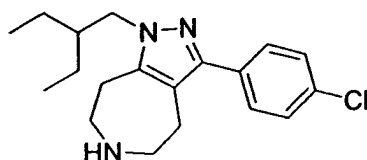


1-(4-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.032 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫

-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B ;
0.3 mmol), 改用 4-溴苯甲基溴(0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-
噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{19}BrClN_3$,
415.05 ; 實測值 m/z 418.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
CD₃OD): 7.48-7.40 (m, 6H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.28 (s,
2H), 3.32-3.30 (br m, 4H), 3.03-3.01 (br m, 4H)。

實例 114

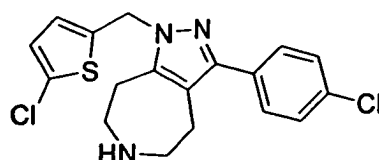


3-(4-氯-苯基)-1-(2-乙基-丁基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
雜-莨

標題化合物(0.010 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B ;
0.2 mmol), 改用 1-溴-2-乙基-丁烷(0.3 mmol)替代 2-氯甲基-
噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯
基)-2-(2-乙基-丁基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧
酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{26}ClN_3$,
331.18 ; 實測值 m/z 332.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz,
CD₃OD): 7.50-7.48 (br m, 4H), 4.11-4.09 (br m, 2H),
3.71-3.69 (br m, 2H), 3.33-3.31 (br m, 2H), 3.26-3.24 (br m,
2H), 3.06-3.04 (br m, 2H), 1.91-1.89(m, 1 H), 1.36-1.34 (m,

4H), 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 6H)。

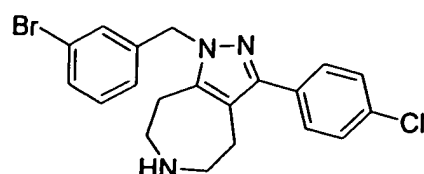
實例 115



3-(4-氯-苯基)-1-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.029 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用 5-氯-噻吩-2-基甲基氯 (0.3 mmol)替代 2-氯甲基-噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{17}Cl_2N_3S$, 377.05; 實測值 m/z 378.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.54-7.51 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 3.91 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.38-3.61(m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H)。

實例 116



5

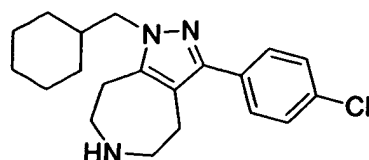
1-(3-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

10

標題化合物(0.04 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用 3-溴苯甲基氯 (0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{19}BrClN_3$, 415.05; 實測值 m/z 416.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.50-6.86 (m, 8H), 5.36 (s, 2H), 3.30-3.27 (br m, 4H), 3.06-3.04 (m, 4H)。

15

實例 117



20

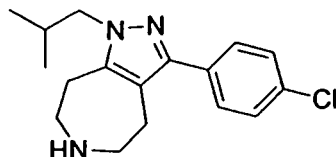
3-(4-氯-苯基)-1-環己基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.09 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B:

170 mg), 改用環己基甲基 溴(2 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩
 製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-環
 己基甲基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁
 酯。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343.18:實測值
 5 m/z 344.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.37 (d, J
 = 6.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 7.3 Hz,
 2H), 3.44-3.40 (br m, 2H), 3.35-3.32 (br m, 2H), 3.17-3.14 (br
 m, 2H), 3.01-2.99 (br m, 2H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.52 (d, J =
 11.2 Hz, 2H), 1.17-1.10 (m, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H)。

10

實例 118



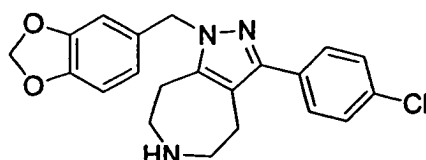
15

3-(4-氯-苯基)-1-異丁基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹

標題化合物(0.031 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
 -1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B;
 0.2 mmol), 改用異丁基 溴(0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩
 20 製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-異
 丁基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯。MS
 (ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303.15:實測值 m/z 304.1
 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.64 (d, J = 6.6 Hz,
 2H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 7.4 Hz, 2H),

3.72-3.69 (br m, 2H), 3.62-3.60 (br m, 2H), 3.44-3.42 (br m, 2H), 3.29-3.27 (br m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.14(d, J=6.7Hz, 6H)。

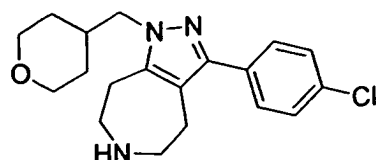
實例 119



1-苯并[1,3]二𫓇茂-5-基甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.035 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B;
0.2 mmol), 改用 1-苯并[1,3]二𫓇茂-5-基甲基氯 (0.3 mmol)替
代 2-氯甲基-噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 2-
15 苯并[1,3]二𫓇茂-5-基甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確
計算值 $C_{21}H_{20}ClN_3O_2$, 381.12; 實測值 m/z 382.1 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.32 (m, 4H), 6.67-6.65
(m, 1H), 6.54-6.61 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.16 (s, 2H),
20 2.81-2.79 (m, 4H), 2.76-2.74 (m, 2H), 2.68-2.66(m, 2H)。

實例 120



5

3-(4-氯-苯基)-1-(四氫吡喃-4-基甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

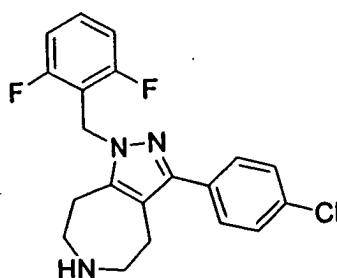
10

標題化合物係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用甲苯-4-磺酸四氫吡喃-4-基甲基酯 (0.3mmol)替代 2-氯甲基-噻吩。得到標題化合物之 3-(4-氯-苯基)-2-(四氫吡喃-4-基甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨之 2:1 混合物(25 mg)。混合物之數據:MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{24}ClN_3O$, 345.16:實測值 m/z 346.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.47-7.23 (m, 4H), 4.10-3.78 (m, 4H), 3.37-3.14 (m, 8H), 3.06-2.67 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.42-0.97 (m, 4H)。

15

實例 121

20

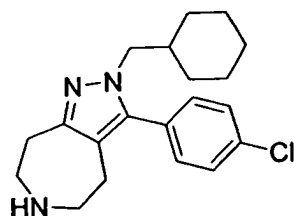


3-(4-氯-苯基)-1-(2,6-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-

三氮雜-莖

標題化合物(0.07 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 1 mmol), 改用 2,6-二氟苯甲基氯 (1.5 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-(2,6-二氟-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373.12; 實測值 m/z 374.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.34-7.30 (m, 5H), 6.93-6.90 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 4H), 2.94-2.92 (m, 2H)。

實例 122

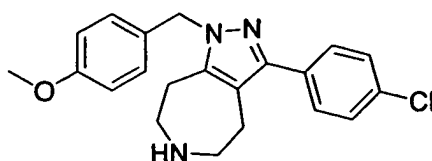


3-(4-氯-苯基)-2-環己基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖

標題化合物(0.06 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-環己基甲基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(實例 117)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343.18; 實測值 m/z 344.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.49-3.47

(br m, 2H), 3.37-3.35 (brm, 2H), 3.21-3.19 (brm, 2H), 3.03-3.01 (brm, 2H), 1.88-1.61 (m, 4 H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 3H), 0.94-0.90 (m, 2H)。

5 實例 123



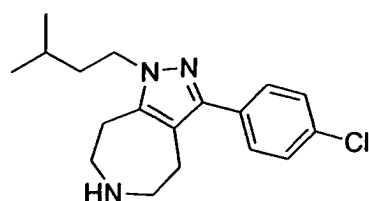
10 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物 (0.1 g) 係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 103, 步驟 B; 1 mmol), 改用 4-甲氧基苯甲基氯 (1.5 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367.15; 實測值 m/z 368.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.41-7.39 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.33-3.31 (br m, 2H), 3.21-3.19 (br m, 2H), 3.18-3.16 (br m, 2H), 2.96-2.94 (brm, 2H)。

15

20

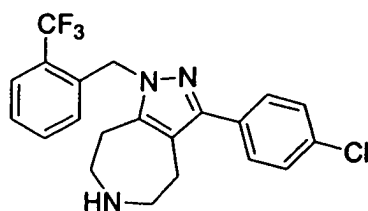
實例 124



3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-丁基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.030 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B: 0.2 mmol), 改用 1-溴-3-甲基-丁烷(0.3 mmol)替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{24}ClN_3$, 317.17; 實測值 m/z 318.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.56-7.54 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.57-3.55 (br m, 2H), 3.44-3.42 (br m, 2H), 3.40-3.38 (br m, 2H), 3.29-3.27 (br m, 2H), 1.79-1.77 (br m, 1 H), 1.02 (d, $J = 4.5$ Hz, 6H)。

實例 125



3-(4-氯-苯基)-1-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.04 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫

10

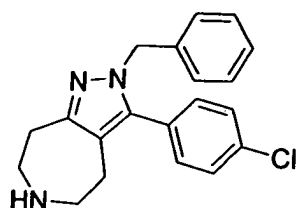
15



- 173 -

H), 5.23 (s, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 2H), 2.13 (s, 3H)。

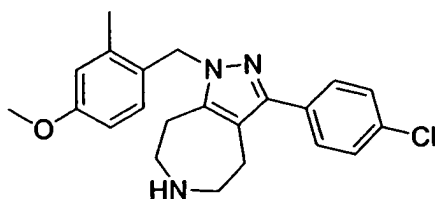
實例 127



2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物 (0.018 g) 係由 2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 59, 步驟 D)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337.13; 實測值 m/z 338.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.30-7.28 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 7.03-7.01 (m, 2H), 6.91-6.89 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.03-3.01 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 2H)。

實例 128

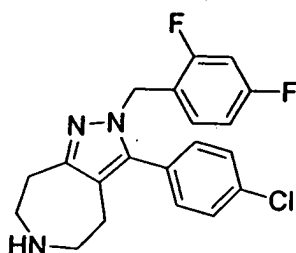


3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫

-1,2,6-三氮雜-莖

在含 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.4 mmol)之甲苯 (3mL) 溶液中添加 4-甲氧基-2-甲基-苯甲基氯 (0.9 mmol)與氰基亞甲基-三-正丁基磷烷(1 mmol)。混合物於 110°C 下加熱 16 小時。濃縮與純化(SiO₂, EtOAc/己烷)後, 得到 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(54 mg)。亦得到另一種位置異構物: 3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(86 mg)。由 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯 (20 mg) 經 TFA(1mL) 之 CH₂Cl₂(10mL)溶液處理 4 小時。反應混合物濃縮後, 得到標題化合物(0.02 g)。MS(ESI): 質量正確計算值 C₂₂H₂₄ClN₃O, 381.16; 實測值 m/z 382.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 6.68-6.66 (br m, 1 H), 6.54-6.52 (br m, 1 H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.21 (s, 2H), 2.81-2.79 (m, 4H), 2.71-2.69 (m, 4H)。

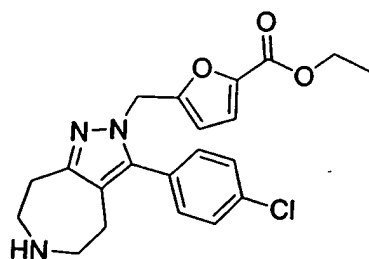
實例 129



3-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氟-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹

標題化合物(0.016 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氟-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯(實例 108; 0.2 mmol)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373.12; 實測值 m/z 374.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.96-6.88 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 3.46-3.44 (br m, 2H), 3.34-3.32 (br m, 2H), 3.23-3.21 (br m, 2H), 2.86-2.84 (br m, 2H)。

實例 130

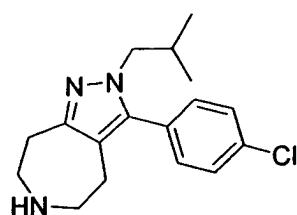


5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基甲基]-呋喃-2-羧酸乙酯

標題化合物(0.008 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用 5-氯-呋喃-2-羧酸乙酯(0.3mmol)替代 2-氯甲基-噻吩製備。該反應順序亦可於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-1-(5-乙氧基羧基-呋喃-2-基甲基)-4,5,7,8-四氫

-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI):質量正確
計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399.13 ; 實測值, m/z 400.2 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.30
(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 6.21 (d, $J=3.5$ Hz,
5 1 H), 5.09 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H),
3.11-3.09 (m, 2H), 2.96-2.94 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H), 1.24
(t, $J=7.1$ Hz, 2H)。

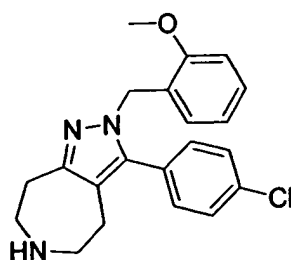
實例 131



3-(4-氯-苯基)-2-異丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物 (0.010 g) 係由 3-(4-氯-苯基)-2-異丁基
-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 118
步驟 C) 依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS
(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{22}ClN_3$, 303.15 ; 實測值, m/z
304.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.58-7.56 (m,
15 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 3.81 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.42-3.40 (m,
2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H),
20 2.02-2.00 (m, 1H), 0.74 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

實例 132



5

3-(4-氯-苯基)-2-(2-甲氧基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

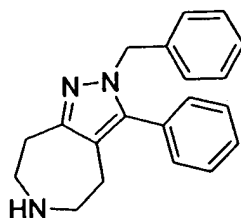
10

標題化合物(0.040 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(2-甲氧基-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 109)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399.13 ; 實測值 m/z 368.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.08 (s, 2H), 2.99-2.97(m, 2H), 2.89-2.87 (m, 4H), 2.49-2.47 (m, 2H)。

15

實例 133

20

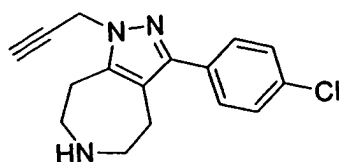


2-苯甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

在含 2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三

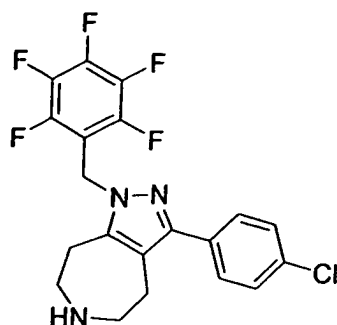
氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(0.1 mmol)(實例 59 步驟 D)之 THF(25mL)溶液中添加氫化鋰鋁(100 mg)。混合物回流加熱 4 小時。加水(1mL)，混合物過濾，濾液濃縮。純化(SiO₂, EtOAc/己烷)後，得到 2-苯甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。此中間物經 CH₂Cl₂(5mL)稀釋，添加 TFA(1mL)。反應混合物於室溫下攪拌 4 小時。反應混合物濃縮，得到標題化合物(0.018 g)。MS (ESI):質量正確計算值 C₂₀H₂₁N₃, 303.17；實測值 m/z 304.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.38-7.35 (m, 3H), 7.19-7.18 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.35-3.21 (br m, 6H), 3.34-3.30 (br m, 2H), 2.81-2.79 (br m, 2H)。

實例 134



3-(4-氯-苯基)-1-丙-2-炔基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨
標題化合物(0.014 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用 2-炔丙基氯(0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI):質量正確計算值 C₁₆H₁₆ClN₃, 285.10; 實測值 m/z 286.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.38-7.32 (m, 4H), 7.13 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H)。

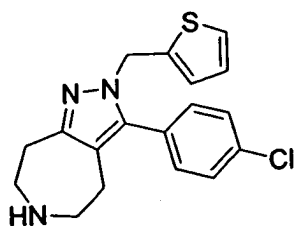
實例 135



3-(4-氯-苯基)-1-五氟苯基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
雜-莨

標題化合物(0.02 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B;
0.2 mmol), 改用五氟苯基甲基氯(0.3 mmol)替代 2-氯甲基-
噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯
基)-2-五氟苯基甲基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧
酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{15}ClF_5N_3$,
427.09; 實測值 m/z 428.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 CD_3OD): 7.30 (brs, 4H), 5.34 (s, 2H), 3.01 (brs, 4H),
2.90-2.88 (m, 2H), 2.71-2.69 (m, 2H)。

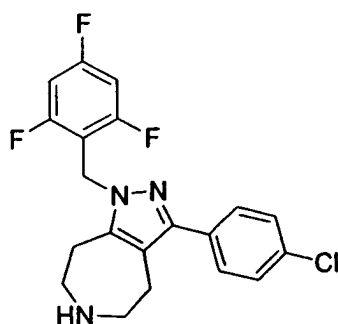
實例 136



3-(4-氯-苯基)-2-噻吩-2-基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

標題化合物(0.010 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-噻吩-2-基甲基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯依據實例 103 之方法製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{18}ClN_3S$, 343.09, 實測值 m/z 344.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.60-7.58 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.32 (dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 3.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H)。

實例 137

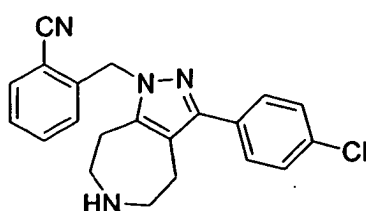


3-(4-氯-苯基)-1-(2,4,6-三氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

標題化合物(0.027 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用 2,4,6-三氟苯甲基氯 (0.3 mmol)替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{17}ClF_3N_3$,

391.11 ; 實測值 m/z 392.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.30-7.26 (m, 4H), 6.80-6.78 (br m, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H) 。

5 實例 138



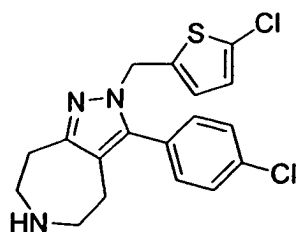
10 2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-1-基甲基]-苯基氰

標題化合物(0.032 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B ; 0.2 mmol), 改用 2-氯-苯基氰 (0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{19}ClN_4$ 362.13: 實測值 m/z 363.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.68-7.66 (br m, 1 H), 7.54-7.51 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 5.64 (s, 2H), 3.51-3.49 (br m, 2H), 3.43-3.41 (br m, 2H), 3.31-3.29 (br m, 2H), 3.13-3.11 (br m, 2H) 。

15

20

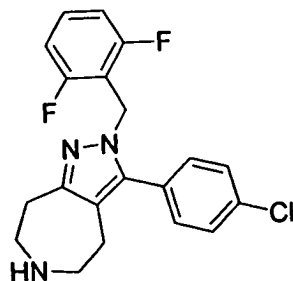
實例 139



3-(4-氯-苯基)-2-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.009 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 115)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{17}Cl_2N_3S$, 377.05; 實測值 m/z 378.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.47-7.44 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H)。

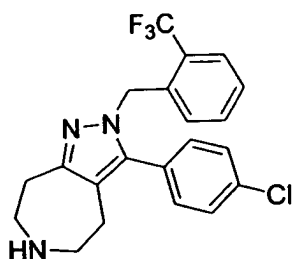
實例 140



3-(4-氯-苯基)-2-(2,6-二氟-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.036 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(2,6-二氟-苯
 甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實
 例 121 步驟 C)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方
 法製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{18}ClF_2N_3$, 373.12 ;
 實測值 m/z 374.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD):
 7.44-7.42 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 6.79 (m, 2H), 5.14 (s,
 2H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H),
 2.69-2.67 (m, 2H)。

實例 141

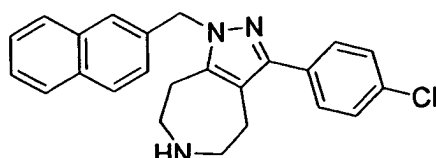


3-(4-氯-苯基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
 -1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(0.021 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(2-三氟甲基-
 苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯
 (實例 125)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。
 MS (ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{19}ClF_3N_3$, 405.12; 實測值 m/z
 406.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.69 (d, $J=7.8$
 Hz, 1 H), 7.59 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.27 (d,
 $J=8.1$, 2H), 6.83 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 5.47 (s, 2H), 3.51-3.49

(br m, 2H), 3.42-3.40 (br m, 2H), 3.31-3.29 (br m, 2H), 2.94-2.92 (br m, 2H)。

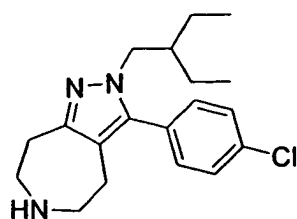
實例 142



3-(4-氯-苯基)-1-萘-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
 莫

標題化合物(0.043 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用萘-2-基甲基氯(0.3 mmol)替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{24}H_{22}ClN_3$, 387.15; 實測值 m/z 388.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.74-7.69 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 5H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.99-2.97 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 4H)。

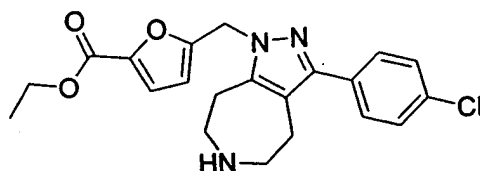
實例 143



3-(4-氯-苯基)-2-(2-乙基-丁基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹

標題化合物(0.012 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(2-乙基-丁基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯(實例 114)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{26}ClN_3$, 331.18 ; 實測值 m/z 332.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.50-7.25 (br m, 4H), 3.76-3.74(m, 2H), 3.33-3.31 (br m, 2H), 3.22-3.20 (br m, 2H), 3.09-3.07 (br m, 2H), 2.73-2.71 (br m, 2H), 1.56-1.54 (m, 1 H), 1.16-1.14 (m, 4H), 0.82-0.55 (m, 6H)。

實例 144

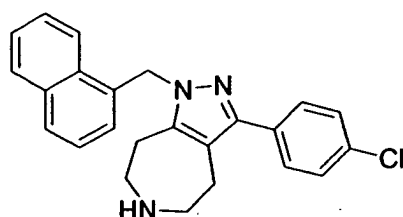


5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-呋喃-2-羧酸乙酯

標題化合物(0.017 g)係由 3-(4-氯-苯基)-1-(5-乙氧羰基-呋喃-2-基甲基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯 (實例 130)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$, 399.13 ; 實測值 m/z 400.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.32 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 3.5$

Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

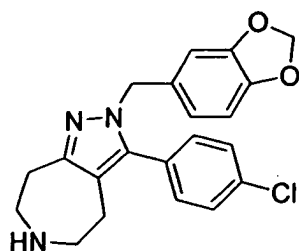
5 實例 145



10 3-(4-氯-苯基)-1-萘-1-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
 莫

標題化合物(0.015 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
 -1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B;
 0.2 mmol), 改用 1-萘-甲基氯(0.3 mmol)替代 2-氯甲基-噻吩
 15 製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-萘
 -1-基甲基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁
 酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{24}H_{22}ClN_3$, 387.15; 實測值
 m/z 388.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.79-7.18
 (m, 11 H), 5.74 (d, J= 7.3 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.21-3.19 (br
 20 m, 2H), 3.10-3.08 (br m, 2H), 2.92-2.90 (br m, 2H), 2.84-2.82
 (br m, 2H)。

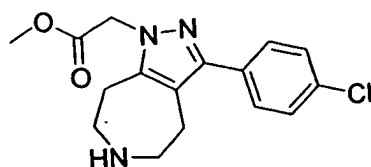
實例 146



2-苯并[1,3]二𫓇茂-5-基甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(0.021 g)係由 2-苯并[1,3]二𫓇茂-5-基甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯(實例 119)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{20}ClN_3O_2$, 381.12; 實測值, m/z 382.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.34 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 2H), 6.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.31-6.29 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.55-3.40 (m, 1H), 2.82-2.80 (m, 5H), 2.42-2.41 (m, 2H)。

實例 147

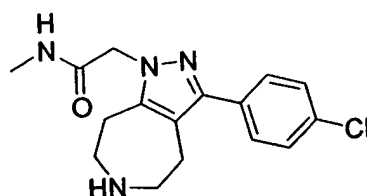


[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莧-1-基]-乙酸甲酯

標題化合物(0.09 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫

-1H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 1 mmol), 改用 2-溴乙酸甲酯(1.5 mmol)替代 2-氯甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{16}H_{18}ClN_3O_2$, 319.11; 實測值 m/z 320.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.27-3.25 (br m, 2H), 3.19-3.17 (br m, 2H), 3.04-3.03 (br m, 2H), 2.90-2.88 (br m, 2H)。

實例 148

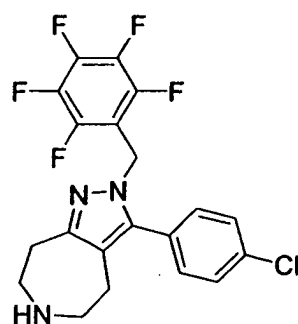


2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-N-甲基-乙醯胺

在含 3-(4-氯-苯基)-1-甲基胺甲醯基甲基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯 (44 mg)(實例 147)之 THF (0.5mL)溶液中添加 8%NaOH 水溶液(0.3mL)。於室溫下攪拌混合物 16 小時後, 以 1 N HCl(0.5mL)酸化。混合物以 CH_2Cl_2 (2x2mL)萃取。合併之有機層經鹽水洗滌, 以 Na_2SO_4 脫水與濃縮。殘質經 CH_3CN (0.5mL)稀釋, 以 DCC(26 mg)與 HOBT(18mg)處理。於室溫下 2 小時後, 添加含甲基胺鹽酸鹽(70 mg)之水(0.3mL)溶液。於室溫下攪拌混合物 16 小時。反應混合物濃縮, 殘質經 SiO_2 層析法純化(EtOAc/

己烷)，產生 3-(4-氯-苯基)-1-甲基胺甲醯基甲基-4,5,7,8-四
 氫-1H-1,2,6-三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯。此中間物經
 TFA(1mL)之 CH₂Cl₂(10mL)溶液處理 4 小時，溶液濃縮，得
 到標題化合物(0.015 g)。MS (ESI): 質量正確計算值
 C₁₆H₁₉ClN₄O, 318.12；實測值 m/z 319.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR
 (500 MHz, CD₃OD): 7.41-7.32 (m, 4H), 5.94 (br s, 1H), 4.70
 (s, 2H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.77-2.71 (m, 7H)。

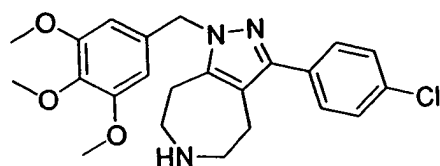
實例 149



3-(4-氯-苯基)-2-五氟苯基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
 雜-萘

標題化合物(0.016 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-五氟苯基甲
 基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯(實例
 135)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS
 (ESI): 質量正確計算值 C₂₀H₁₅ClF₅N₃, 427.09；實測值 m/z
 428.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.45-7.43 (m,
 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H),
 2.83-2.81 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.46-2.44(m, 2H)。

實例 150



5

3-(4-氯-苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莫

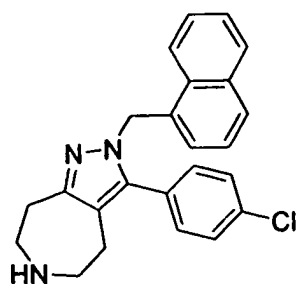
10

標題化合物(0.006 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B ;
0.2 mmol), 改用 3,4,5-三甲氧基苯甲基氯 (0.3 mmol)替代
2-氯甲基-噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-
氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-
三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值
 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3$, 427.17 ; 實測值 m/z 428.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR
(500 MHz, CD_3OD): 7.51-7.49 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 2H),
6.44 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 2.95-2.89
(m, 6H), 2.81-2.79 (m, 2H)。

15

實例 151

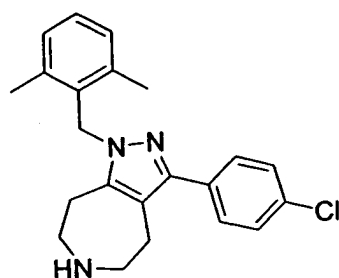
20



3-(4-氯-苯基)-2-萘-1-基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
 莫

標題化合物(0.015 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-萘-1-基甲基
 -4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯 (實例
 145)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS
 (ESI): 質量正確計算值 $C_{24}H_{22}ClN_3$, 387.15: 實測值 m/z
 388.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.78-7.75
 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.00 (td,
 $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.21-7.19 (m, 2H), 7.02-7.01 (m, 2H),
 6.69-6.67 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.31-3.29 (m,
 2H), 2.90-2.88 (m, 4H), 2.49-2.47 (m, 2H)。

實例 152



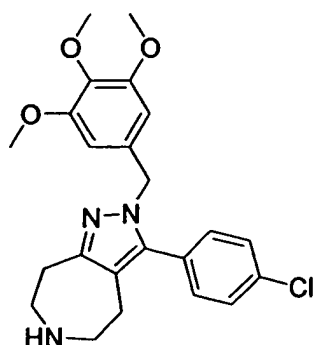
3-(4-氯-苯基)-1-(2,6-二甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫
 -1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(0.018 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
 -1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B;
 0.2 mmol), 改用 2,6-二甲基苯甲基氯 (0.3 mmol)替代 2-氯
 甲基-噻吩製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{22}H_{24}ClN_3$,

365.17 ; 實測值 m/z 366.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.48-7.45 (m, 4H), 7.17-7.15 (br m, 1H), 7.11-7.09 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.43-3.41 (br m, 2H), 3.39-3.37 (br m, 2H), 3.31-3.29 (br m, 2H), 3.10-3.08 (br m, 2H), 2.31 (s, 3H) 。

5

實例 153



10

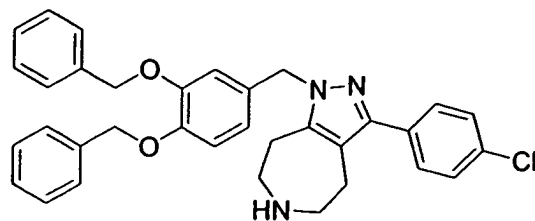
3-(4-氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

15

標題化合物(25 mg)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 150)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{23}H_{26}ClN_3O_3$, 427.17 ; 實測值 m/z 428.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.36 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.59 (s, 9H), 2.90-2.70 (m, 6H), 2.46-2.44 (m, 2H) 。

20

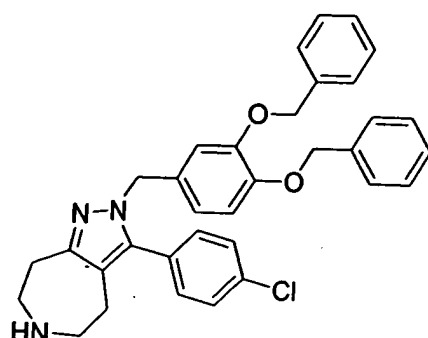
實例 154



1-(3,4-雙-苯甲基氧-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物 (22 mg) 係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 103, 步驟 B; 0.2 mmol), 改用 3,4-雙(苯甲基氧)苯甲基氯 (0.3 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 2-(3,4-雙-苯甲基氧-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{34}H_{32}ClN_3O_2$, 549.22; 實測值 m/z 550.1 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.16 (m, 14H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.65 (m, 4H)。

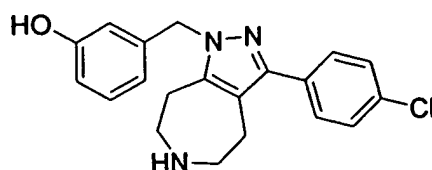
實例 155



2-(3,4-雙-苯甲基氧-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,8-三氮雜-莨

標題化合物 (20 mg) 係由 2-(3,4-雙-苯甲基氧-苯甲
基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸
第三丁酯 (實例 154) 依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之
方法製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{34}H_{32}ClN_3O_2$,
549.22: 實測值 m/z 550.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 CD_3OD): 7.43-7.30 (m, 12H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.89-6.87 (m,
1H), 6.47-6.46 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.01 (s, 2H),
2.99-2.97 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.88-2.86 (m, 2H),
2.52-2.50 (m, 2H)。

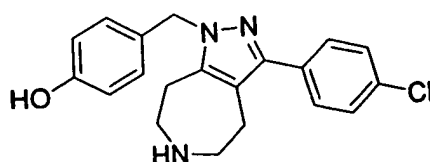
實例 156



3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲
基]-苯酚

取含 3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萸(實例 105, 0.1 mmol)之 CH_2Cl_2 (5mL)溶
液冷卻至 0°C ，添加 1 M BBr_3 之 CH_2Cl_2 (0.5mL)溶液。使混
合物回升至 25°C 。2 小時後，添加飽和之 NaHCO_3 水溶液
(5mL)。分層，水層經 EtOAc (2x5mL)萃取。合併之有機層
經 Na_2SO_4 脫水與濃縮。經急驟層析法純化(2 M NH_3 之
 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液)，產生標題化合物(10 mg)。MS (ESI):
質量正確計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$, 353.13；實測值 m/z 354.1
[$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.40-7.38 (m, 2H),
7.35-7.32 (m, 2H), 7.03 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J=8.1, 2.0$
Hz, 1H), 6.49 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.39-6.37 (br m, 1 H), 5.20 (s,
2H), 2.81-2.78 (br m, 4H), 2.74-2.72 (br m, 2H), 2.70-2.68 (br
m, 2H)。

實例 157

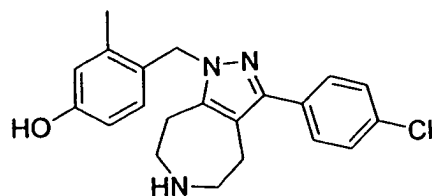


4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲
基]-苯酚

標題化合物(10 mg)係由(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯甲

基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 123, 0.1 mmol)依實例 156 之方法製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353.13, 實測值 m/z 354.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.77-2.75 (br m, 6H), 2.67-2.65 (br m, 2H)。

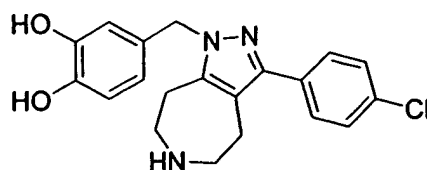
實例 158



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲基]-3-甲基-苯酚

標題化合物(8 mg)係由(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 128, 34 mg)依實例 156 之方法製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367.15; 實測值 m/z 368.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.33-7.32 (m, 2H), 6.54-6.52 (br m, 1H), 6.41-6.39 (br m, 1H), 6.28 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 2H)。

實例 159



5

4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基甲基]-苯-1,2-二醇

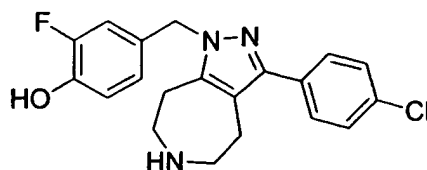
10

取含 1-(3,4-雙-苯甲基氧-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫-羧酸第三丁酯 (實例 154, 0.1 mmol) 之 CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液冷卻至 0°C ，添加 1 M BBr_3 之 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液。使混合物回升至室溫，於室溫下攪拌 1 小時。過濾收集所形成之沉澱，以水洗滌，真空乾燥，產生標題化合物 (25 mg)。MS (ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 369.12; 實測值 m/z 370.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.44-7.42 (m, 4H), 7.39-7.37 (m, 2H), 6.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 2H)。

15

20

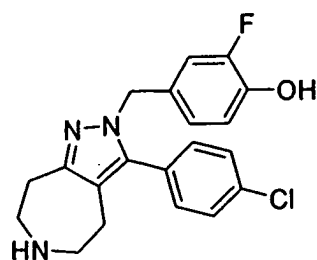
實例 160



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲基]-2-氟-苯酚

慢慢添加 BBr_3 (0.13 mL) 至 0°C 之含 0.022 g 3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸 (實例 96) 之 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液中。1 小時後，使混合物回升至室溫，攪拌 18 小時。反應再冷卻回 0°C ，添加 5 mL 飽和 NaHCO_3 水溶液中止反應。水層經 CH_2Cl_2 之甲醇溶液萃取 (2x)。合併之有機層經 Na_2SO_4 脫水與濃縮。油狀粗產物經製備性 TLC 純化 (9:1 CH_2Cl_2 /2 M NH_3 之 MeOH 溶液)，產生標題化合物 (0.016 g) 之黃褐色固體。MS (ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}$, 371.12; 實測值 m/z 372.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.50-7.42 (m, 4H), 6.86-6.79 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.96-2.95 (m, 4H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): 154.2, 151.8, 149.6, 146.1, 146.0, 143.8, 134.8, 133.4, 131.1, 130.3, 130.2, 129.7, 124.0, 119.1, 115.6, 115.4, 53.1, 50.4, 29.0, 27.5。

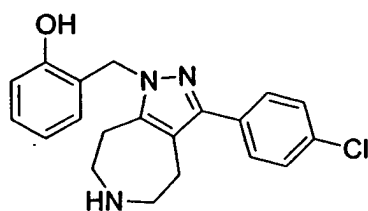
實例 161



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基甲基]-2-氟-苯酚

由 3-(4-氯-苯基)-2-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸(實例 97, 0.12 g)依實例 160 之方法脫除甲基，產生標題化合物(0.027 g)之灰白色固體。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{19}ClFN_3O$, 371.12；實測值 m/z 372.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.48-7.44 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.75 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.53-6.50 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.31-3.30 (m, 2H), 3.01-2.99 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): 154.2, 153.7, 152.3, 146.5, 146.4, 142.4, 136.6, 133.1, 130.6, 130.5, 130.1, 124.5, 120.7, 119.2, 116.0, 115.9, 53.4, 51.2, 32.6, 28.0。

實例 162



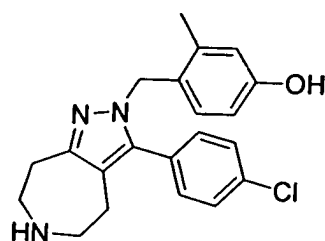
2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基甲基]-苯酚

標題化合物(13 mg)係由 3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 109, 0.1 mmol)依實例 156 之方法製備。MS (ESI): 質量正

確計算值 $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353.13; 實測值 m/z 354.2 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.91-2.80 (br m, 6H), 2.68-2.66 (m, 2H)。

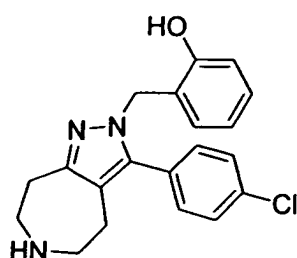
實例 163



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-2-基甲基]-3-甲基-苯酚

標題化合物 (14 mg) 係由 (4-氯-苯基)-2-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 128, 42 mg) 依實例 156 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3O$, 367.15; 實測值 m/z 368.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.33-7.30 (m, 2H), 7.07-7.06 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.82-2.77 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 1.89 (s, 3H)。

實例 164



5

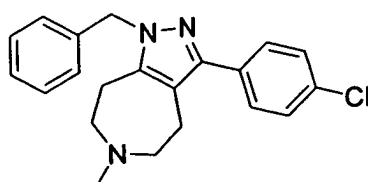
2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-2-基甲基]-苯酚

10

標題化合物(8 mg)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(2-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 132, 30 mg)依實例 156 之方法製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{20}ClN_3O$, 353.13 ; 實測值 m/z 354.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 3H), 7.13(d, $J= 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J= 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J= 8.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.11-3.00 (br m, 6H), 2.60-2.58 (m, 2H)。

15

實例 165



20

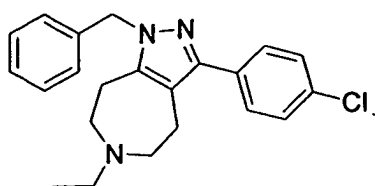
1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

在含 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三

氮雜-莨 (實例 59, 步驟 E; 0.1 mmol) 之 1,2-二氯乙烷(5mL) 溶液中添加乙酸(0.2 mmol)、甲醛 (37% 水溶液, 0.037mL) 與 NaBH(OAc)₃(0.2 mmol)。於室溫下攪拌混合物 15 小時。混合物經 CH₂Cl₂ 稀釋, 以飽和 NaHCO₃ 水溶液洗滌(2x)。合併之有機層經 Na₂SO₄ 脫水, 真空濃縮。經 SiO₂ 層析(2 M NH₃ 之 MeOH/ CH₂Cl₂ 溶液), 產生 0.015 g 標題化合物。MS (ESI): 質量正確計算值 C₂₁H₂₂ClN₃, 351.15; 實測值 m/z 352.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.45-7.42 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.03-7.01 (br m, 2H), 5.27 (s, 2H), 2.75-2.68 (m, 4H), 2.64-2.58 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。

實例 166 至 169 係採用實例 165 說明之方法合成, 除非另有說明。

實例 166



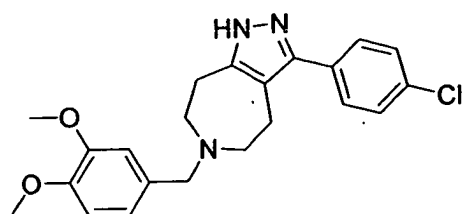
1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(18 mg)係使用乙醛(0.2 mmol)替代甲醛製備。MS(ESI): 質量正確計算值 C₂₂H₂₄ClN₃, 365.17; 實測值

m/z 366.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.45-7.43 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.03-7.01 (br m, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.74-2.71 (m, 10H), 1.01 (t, J= 7.1 Hz, 3H)。

5

實例 167



10

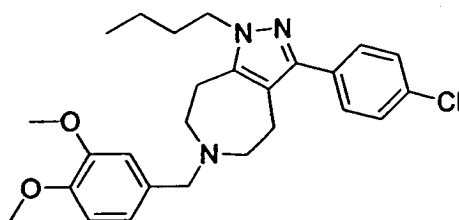
3-(4-氯-苯基)-6-(3,4-二甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

在含 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1 mmol)之 CH₂Cl₂(5mL)溶液中添加 TFA(1mL)。於室溫下攪拌混合物 16 小時。濃縮後,得到中間物 3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨。此中間物(0.1 mmol)依據實例 165 說明之方法,但改用 3,4-二甲氧基-苯甲醛(0.2 mmol)替代甲醛,轉化成標題化合物(16 mg)。MS (ESI):質量正確計算值 C₂₂H₂₄ClN₃O₂, 397.16; 實測值, m/z 398.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.38-7.35 (br m, 4H), 7.91 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.82-6.80 (dd, J= 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.76-6.74 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.83-3.80 (s, 6H), 2.84-2.82 (m, 4H), 2.71-2.69 (m, 4H)。

15

20

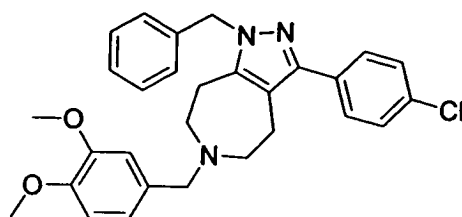
實例 168



1-丁基-3-(4-氯-苯基)-6-(3,4-二甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物 (8 mg) 係由 1-丁基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨 (實例 67, 14 mg), 改用 3,4-二甲氧基-苯甲醛 (0.2 mmol) 替代甲醛製備。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{26}H_{32}ClN_3O_2$, 453.22; 實測值 m/z 454.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1 H), 6.91-6.90 (br m, 1 H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 3.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.66 (s, 2H), 2.78-2.72 (br m, 8H), 1.67 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H)。

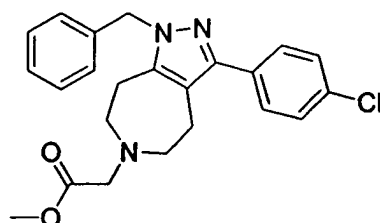
實例 169



1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-(3,4-二甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘

標題化合物(12 mg)係由 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘 (實例 59, 步驟 E; 0.1 mmol), 使用 3,4-二甲氧基-苯甲醛(0.2 mmol) 替代甲醛製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{29}H_{30}ClN_3O_2$, 487.20; 實測值 m/z 488.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.44-7.43 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.68-2.66 (m, 4H)。

實例 170

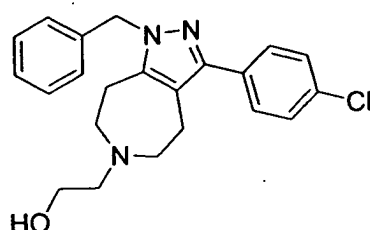


[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萘-6-基]-乙酸甲酯

在含 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘 (實例 59, 步驟 E; 1 mmol)之丙酮(3mL)溶液中添加 Na_2CO_3 (2 mmol)與溴乙酸甲酯(2 mmol)。於室溫下攪拌混合物 1 小時。濃縮與純化(SiO_2 , 2 M NH_3 之 MeOH/ CH_2Cl_2 溶液)後, 得到標題化合物(60 mg)。MS (ESI):質量

正確計算值 $C_{23}H_{24}ClN_3O_2$, 409.16: 實測值 m/z 410.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.44-7.42 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.25-7.23 (br m, 2H), 7.20-7.18 (br m, 1H), 7.02-6.99 (br m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.81-2.79 (br m, 4H), 2.75-2.73 (br m, 2H), 2.70-2.68 (br m, 2H)。

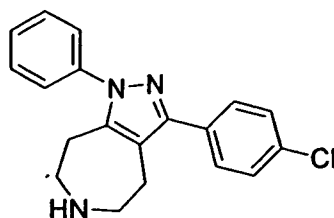
實例 171



2-[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-基]-乙醇

在含[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-基]-乙酸甲酯(實例 170, 16 mg)之 THF(1mL)溶液中添加氫化鋰鋁(100 mg)。於室溫下攪拌混合物 16 小時。加水(0.1mL)中止反應。濃縮與純化(SiO_2 , 2 M NH_3 之 MeOH/ CH_2Cl_2 溶液)後, 產生標題化合物(5 mg)。MS (ESI): 質量正確計算值 $C_{22}H_{24}ClN_3O$, 381.16: 實測值 m/z 382.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.50 -7.20 (m, 7H), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 10H)。

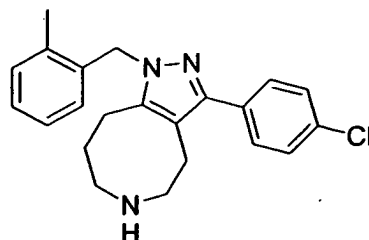
實例 172



3-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

取含 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-
 羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.3 mmol)之 CH_2Cl_2 (5mL)
 溶液經苯基二羥硼酸 (0.6 mmol)、吡啶(0.8 mmol)與乙酸銅
 (II)(4.5 mmol)處理。於室溫下攪拌混合物 16 小時。濃縮與
 純化(SiO_2 , EtOAc/己烷)後, 得到 3-(4-氯-苯基)-1-苯基
 -1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯。此中間
 物經 CH_2Cl_2 (10mL)稀釋, 添加 TFA(1mL)。於室溫下攪拌
 混合物 4 小時。混合物濃縮, 殘質純化(SiO_2 , 2 M NH_3 之
 MeOH/ CH_2Cl_2 溶液), 產生標題化合物(40 mg)。MS (ESI):
 質量正確計算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$, 323.12; 實測值 m/z 324.1
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.46-7.40 (m, 4H),
 7.36-7.32 (m, 5H), 3.09-3.07 (br m, 4H), 3.00-2.98 (br m, 2H),
 3.92-2.90 (br m, 2H)。

實例 173



3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-1,2,6-三氮雜-環戊并環辛烯

步驟 A. 3-(4-氯-苯基)-1,4,5,7,8,9-六氫-1,2,6-三氮雜-環戊并環辛烯-6-羧酸第三丁酯

在 0°C 之含 4-氧代-吡啶-1-羧酸第三丁酯 (實例 59, 步驟 B; 0.915 g) 之 Et₂O(30mL) 溶液中添加 BF₃·Et₂O(0.733mL) 後, 添加含 1-(4-氯苯基)-2-重氮-乙酮(實例 103, 步驟 A: 4.5 mmol) 之 Et₂O(30mL) 溶液。使混合物回升至 25°C, 攪拌 1 小時。添加飽和 NaHCO₃ 水溶液(40mL), 分離有機層與濃縮。所得殘質經 MeOH(50mL) 稀釋, 以肼(1.5mL)處理。反應混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。濃縮, 經急驟層析法純化(SiO₂, EtOAc/CH₂Cl₂), 產生所需酯。

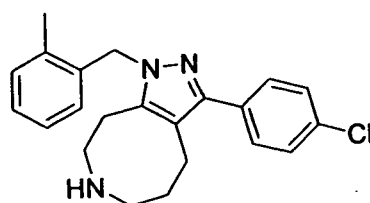
步驟 B. 3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-1,4,5,7,8,9-六氫-1,2,6-三氮雜-環戊并環辛烯-6-羧酸第三丁酯

取含步驟 A 產物(0.2 mmol) 之 DMF(2mL) 溶液經 2-甲基苯甲基氯 (0.3 mmol) 處理後, 以 Cs₂CO₃(0.3 mmol) 處理。混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。濃縮, 及經層析純化(SiO₂,

EtOAc/己烷)後，產生目標中間物。

步驟 C. 取含步驟 B 產物之 MeOH 溶液(20mL)經 HCl(2 M Et₂O 溶液，1mL)處理 16 小時。濃縮，經層析純化(SiO₂, 2 M NH₃ 之 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液)後，得到標題化合物(24 mg)。
該反應順序亦產生 3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-1,2,7-三氮雜-環戊并環辛烯(20 mg)。MS (ESI):質量正確計算值 C₂₂H₂₄ClN₃, 365.17；實測值 m/z366.2 [M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.51-7.50 (m, 2H), 7.42-7.40 (m,2H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.58 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.42 (s, 2H), 3.25 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.13 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 5.6 Hz,2H), 2.30 (s, 3H), 1.78-1.76 (m, 2H)。

實例 174



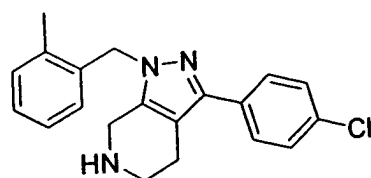
3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-1,2,7-三氮雜-環戊并環辛烯

標題化合物(20 mg)係依實例 173 之方法製備。MS(ESI):質量正確計算值 C₂₂H₂₄ClN₃, 365.17；實測值 m/z 366.2

$[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.48-7.46 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 3H), 6.55-6.54 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 4H), 2.80-2.78 (m, 2H), 2.30-2.28 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 2H)。

5

實例 175



10

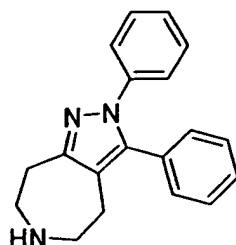
3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

標題化合物(22 mg)係由 3-氧代-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (0.858 g)與 1-(4-氯苯基)-2-重氮-乙酮(實例 103, 步驟 A; 5.79 mmol)依實例 173 之方法製備。MS (ESI):質量正確計算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$, 337.13:實測值 m/z 338.2 $[M+H]^+$ 。
 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.62-7.60 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 5.33 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H)。

15

20

實例 176



2,3-二苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

步驟 A. 3-氧代-2-苯基-2,3,4,5,7,8-六氫-1H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯

在含實例 59 步驟 A 之化合物(3.13 g)之 80mL EtOH 溶液中添加 1.2mL 苯基胼。所得溶液回流加熱 3 天後，冷卻至室溫，真空排除溶劑。殘質經 SiO₂ 層析(0 至 80% EtOAc/己烷)，產生 3.13 g 所需化合物。MS (ESI):質量正確計算值 C₁₈H₂₃N₃O₃, 329.17；實測值 m/z 330.2[M+H]⁺。

步驟 B. 2-苯基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯

在含上述化合物(1.79 g)之 35mL CH₂Cl₂ 溶液中添加 3.0mL i-Pr₂NEt 與 3.05 g N-苯基三氟甲磺醯亞胺。混合物回流加熱 24 小時後，真空濃縮。經 SiO₂ 層析(0 至 75% EtOAc/己烷)，產生 1.88 g 所需化合物。MS (ESI):質量正確計算值 C₁₉H₂₂F₃N₃O₅S, 461.12；實測值 m/z 407.1 [M+H]⁺。

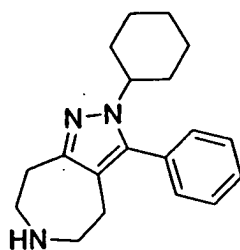
步驟 C. 2,3-二苯基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸

第三丁酯

在含上述化合物(0.28 g)之 5mL 1,4-二噁烷溶液中添加 0.29 g K_3PO_4 、104.3 mg 苯基二羥硼酸與 43.0 mg $PdCl_2dppf$ 。混合物於 $80^\circ C$ 下加熱 3 小時。再加苯基二羥硼酸(0.10 g)與 $PdCl_2dppf$ (26 mg)，提高溫度至 $100^\circ C$ 。再過 12 小時後，混合物倒至水(100mL)中，以 CH_2Cl_2 (3 x 20mL) 萃取。合併之有機層經矽藻土過濾，濾液真空濃縮。經 SiO_2 層析(0 至 20%EtOAc/己烷)，產生 158.8 mg 所需化合物。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{24}H_{27}N_3O_2$, 389.21；實測值 m/z 390.2 $[M+H]^+$ 。

步驟 D. 在含上述化合物(158.8 mg)之 5mL EtOH 溶液中添加 2mL 1.0 M HCl 之 Et_2O 溶液。於室溫下攪拌混合物 12 小時，真空濃縮，產生 75.6 mg 標題化合物。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{19}N_3$, 289.16；實測值 m/z 290.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.41-7.38 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.23-7.18(m, 4H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.26-3.23 (m, 2H), 2.96-2.93 (m,2H)。

實例 177



2-環己基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹

步驟 A. 環己基-胼鹽酸鹽

在含環己酮(1.25mL)之己烷(8mL)溶液中添加 1.59 g 胼基甲酸第三丁酯。混合物回流加熱 10 分鐘後，冷卻至室溫。過濾排除所形成之白色沉澱，以冷己烷洗滌。白色固體經 BH₃ 處理(1.0 M THF 溶液, 12mL)。於室溫下攪拌 20 分鐘，混合物經 16mL 6 N HCl 處理。混合物於 110°C 下加熱 20 分鐘後，真空濃縮。殘質經 30mL THF 處理。自此混合物中過濾收集標題化合物(1.82 g)之白色固體。MS(ESI): 質量正確計算值 C₆H₁₄N₂, 114.12; 實測值 m/z 115.1[M+H]⁺。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.05-2.99 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.37-1.19 (m, 5H)。

步驟 B. 2-環己基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯

所需化合物係依實例 176 步驟 A 與 B，改用步驟 A 之環己基胼鹽酸鹽替代苯基胼製備。此胼鹽於使用前先經 Dowex@ 550 樹脂中和。

步驟 C. 2-環己基-3-苯基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯

在含 126 mg 步驟 A 化合物之 3mL 1,4-二噁烷溶液中添加 229 mg K₃PO₄、131 mg 苯基二羥硼酸與 7.5 mg dppf。然後添加 PdCl₂dppf(22 mg)，混合物回流加熱一夜。

混合物真空濃縮，殘質溶於甲苯中。溶液經矽藻土過濾，濾液濃縮，產生 202 mg 油狀物。經 SiO₂ 層析(5 至 25% EtOAc/己烷)，產生 98.7mg 所需化合物。MS(ESI):質量正確計算值 C₂₄H₃₃N₃O₂, 395.26；實測值 m/z 396.2 [M+H]⁺。

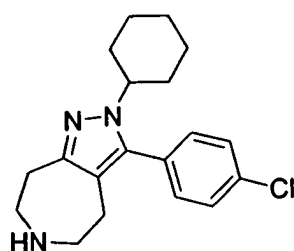
5

步驟 D. 由上述化合物 (98.7 mg)依實例 43 步驟 E 之方法轉化成標題化合物(71.0 mg)，粗產物經 SiO₂ 層析(2 至 8% 2 M NH₃ 之 MeOH/EtOAc 溶液)。MS(ESI):質量正確計算值 C₁₉H₂₅N₃, 295.20；實測值 m/z 296.2 [M+H]⁺。1H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.59-7.49 (m, 3H), 7.35-7.29 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 1.99-1.76 (m, 6H), 1.65(brs, 1H), 1.28-1.17 (m, 3H)。

10

15

實例 178



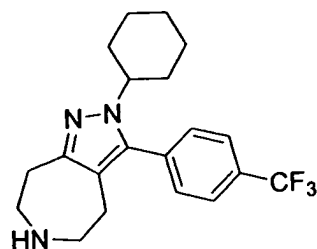
20

3-(4-氯-苯基)-2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖

標題化合物(48 mg)係依實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 129 mg 2-環己基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯 (實例 177, 步驟 B)與

173 mg 4-氯苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329.17; 實測值 m/z 330.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.60-7.53 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.2-3.12 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 1.98-1.76 (m, 6H), 1.67(bris, 1H), 1.32-1.17 (m, 3H)。

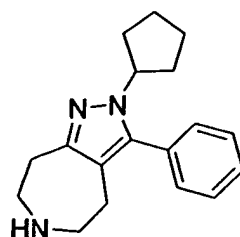
實例 179



2-環己基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(68 mg)係依實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 130 mg 2-環己基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 177, 步驟 B)與 132 mg 4-三氟甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{24}F_3N_3$, 363.19; 實測值 m/z 364.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.90-7.84 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 2H), 4.64 (bris, 2H), 3.94-3.85(m, 1H), 3.33-3.05 (m, 4H), 2.93-2.72 (m, 2H), 2.00-1.76 (m, 6H), 1.67 (bris, 1H), 1.38-1.17 (m, 3H)。

實例 180



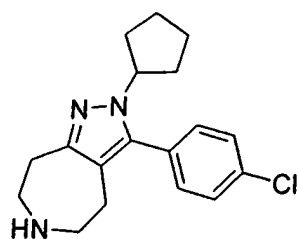
2-環戊基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

步驟 A. 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-
三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯

所需之三氟甲磺酸酯係依實例 176 步驟 A 與 B 之方法，使用環戊基胼鹽酸鹽(依據實例 177 步驟 A 之方法，改用環戊酮替代環己酮製成)替代苯基胼，改用第三丁醇替代 EtOH，並添加 3 當量三乙胺製備。

步驟 B. 標題化合物(52 mg)係由步驟 A 產物(101 mg)依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 109 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 C₁₈H₂₃N₃,281.19；實測值 m/z 282.1[M+H]⁺。1H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.58-7.48 (m,3H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H),3.22-3.16 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 6H), 1.65-1.54 (m, 2H)。

實例 181

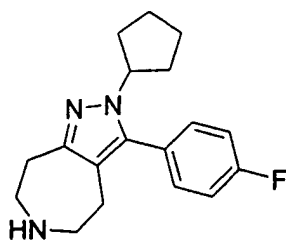


5 3-(4-氯-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(74 mg)係依實例 177 步驟 C 與 D 之方法，
使用 215 mg 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫
-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 180，步驟 A)與
296 mg 4-氯苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值
10 C₁₈H₂₂C₁N₃, 315.15；實測值 m/z 316.1[M+H]⁺。1H NMR
(500 MHz, CDCl₃): 7.59-7.53 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H),
4.48 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.22-3.15
(m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.06-1.84(m,6H), 1.65-1.55 (m,
2H)。

15

實例 182



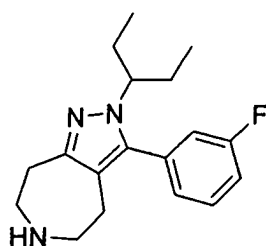
20

2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(113 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方
法，使用 200 mg 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫
-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 180，步驟 A)與

185 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{22}FN_3$, 299.18;實測值 m/z 300.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.45-7.39 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H), 2.08-1.85 (m, 6H), 1.67-1.56 (m, 2H)。

實例 183



2-(1-乙基-丙基)-3-(3-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

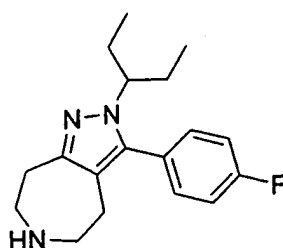
步驟 A. 2-(1-乙基-丙基)-3-三氟甲磺酸鹽氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯

所需三氟甲磺酸酯係依實例 176 步驟 A 與 B 之方法，改用(1-乙基-丙基)-胍鹽酸鹽(由 3-戊酮依據實例 177 步驟 A 之方法製備)替代苯基胍製備。該胍於使用前先經 NaH 之 DMF 溶液中中和。

步驟 B. 標題化合物(82 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用步驟 A 之 150 mg 三氟甲磺酸酯與 138 mg 3-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{24}FN_3$, 301.20;實測值 m/z 302.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500

MHz, CDCl_3): 7.61-7.55 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 0.71 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H)。

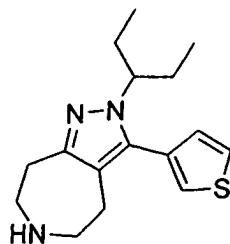
實例 184



2-(1-乙基-丙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(93 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法,使用 150 mg 2-(1-乙基-丙基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 183, 步驟 A)與 138 mg 3-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_3$, 301.20;實測值 m/z 302.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.44-7.30 (m, 4H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 0.73(t, $J=7.4 \text{ Hz}$, 3H)。

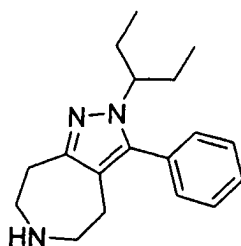
實例 185



2-(1-乙基-丙基)-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
-莫

標題化合物(95 mg)係依實例 177 步驟 C 與 D 之方法，
使用 150 mg 2-(1-乙基-丙基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四
10 氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 183, 步驟 A)
與 126 mg 3-噻吩二羧硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值
 $C_{16}H_{23}N_3S$, 289.16;實測值 m/z 290.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500
MHz, $CDCl_3$): 7.68-7.64 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H),
7.12-7.07 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H),
15 3.34-3.28 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H),
1.95-1.84 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 0.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

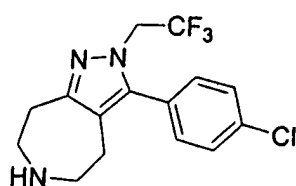
實例 186



2-(1-乙基-丙基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(40 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 150 mg 2-(1-乙基-丙基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯(實例 183, 步驟 A)與 120 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{25}N_3$, 283.20;實測值 m/z 284.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.48-7.38 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 0.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

實例 187



3-(4-氯-苯基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

步驟 A. 2-(2,2,2-三氟-乙基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯

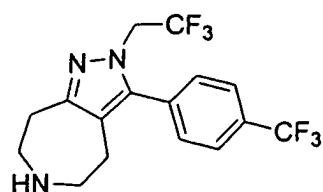
所需之三氟甲磺酸酯係依據實例 176 步驟 A 與 B 之方法，使用 2,2,2-三氟乙基肼替代苯基肼製備。

步驟 B. 標題化合物(40 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 304 mg 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 407 mg 4-氯苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{15}H_{15}ClF_3N_3$,

329.09; 實測值 m/z 330.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.62-7.52 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 4.70 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 2H)。

5

實例 188

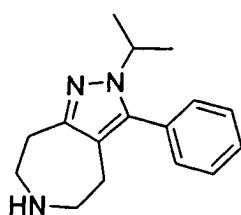


10 2-(2,2,2-三氟-乙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氟-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(128 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 288 mg 2-(2,2,2-三氟-乙基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氟-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 187, 15 步驟 A)與 468 mg 4-三氟甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{16}H_{15}F_6N_3$, 363.12; 實測值 m/z 364.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.93-7.83 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 4.75 (q, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.47-3.39 (m, 2H), 3.38-3.27 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H)。

20

實例 189



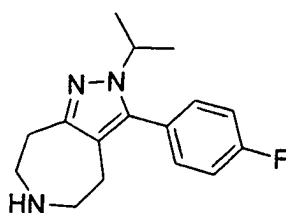
2-異丙基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

步驟 A. 2-異丙基-3-三氟甲磺酸鹽氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯

所需三氟甲磺酸酯係依據實例 176 步驟 A 與 B 之方法，改用異丙基胼鹽酸鹽替代苯基胼，改用第三丁醇替代 EtOH，添加 3 當量三乙胺製備。

步驟 B. 標題化合物(93 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 172 mg 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 147 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{21}N_3$, 255.17; 實測值 m/z 256.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.58-7.49 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

實例 190

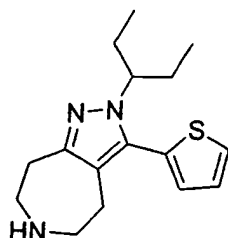


3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(92 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 159 mg 2-異丙基-3-三氟甲磺酸鹽氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 189, 步驟 A)與

156 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{20}FN_3$, 273.16;實測值 m/z 274.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.42-7.35 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 1.41 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

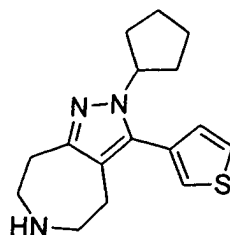
實例 191



2-(1-乙基-丙基)-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
莫

標題化合物(35 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法,使用 148 mg 2-(1-乙基-丙基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 183, 步驟 A)與 122 mg 2-噻吩二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{23}N_3S$, 289.16;實測值 m/z 290.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.72-7.67 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 0.71 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

實例 192

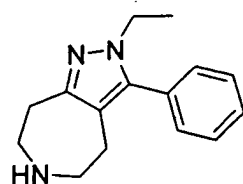


5 2-環戊基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(114 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 200 mg 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯(實例 180，步驟 A)與
10 169 mg 3-噻吩二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{21}N_3S$, 287.15;實測值 m/z 288.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.68-7.63 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 6H), 1.67-1.57 (m, 2H)。

15

實例 193



20

2-乙基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

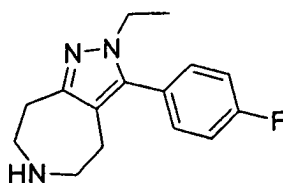
步驟 A. 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯

所需三氟甲磺酸酯係依據實例 176 之步驟 A 與 B 之方

法，改用乙基胂草酸鹽替代苯基胂，改用第三丁醇替代 EtOH，並添加 3 當量三乙胺製備。

步驟 B. 標題化合物(106 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 198 mg 步驟之三氟甲磺酸酯與 122 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{15}H_{19}N_3$, 241.16;實測值 m/z 242.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.61-7.54 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 2H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 1.33(t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

實例 194

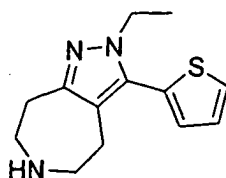


2-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(114 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 208 mg 2-乙基-3-三氟甲磺酸鹽氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A) 與 211 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{15}H_{18}FN_3$, 259.15;實測值 m/z 260.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 3.99 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H),

3.18-3.12 (m,2H), 2.80-2.75 (m,2H), 1.27(t,J=7.1Hz, 3H)。

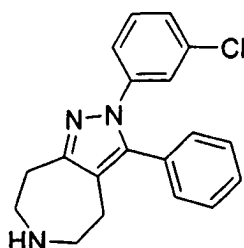
實例 195



2-乙基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(101 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 148 mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A) 與 306 mg 2-噻吩二羧硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{13}H_{17}N_3S$, 247.11;實測值 m/z 248.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.62-7.57 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 3.98 (q,J= 7.1 Hz,2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.80-2.73 (m,2H), 1.22(t,J=7.1 Hz,3H)。

實例 196



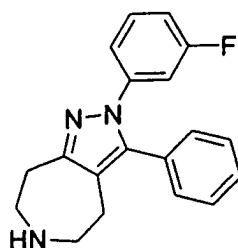
2-(3-氯-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

步驟 A. 2-(3-氯-苯基)-3-苯基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-
-莫-6-羧酸第三丁酯

所需化合物 (53.9 mg)係由 142.7 mg 2-(3-氯-苯基)-3-三
三氯甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第
三丁酯(依實例 176 步驟 A 與 B 製備), 改用(3-氯-苯基)-肼
替代苯基肼, 依實例 43 步驟 D 之方法, 使用 102.1 mg 苯
基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{24}H_{26}ClN_3O_2$,
423.17;實測值 m/z 424.1 $[M+H]^+$ 。

步驟 B. 由上述化合物 (53.9 mg)依實例 26 步驟 B 之方法轉
化成標題化合物 (37.6 mg)。MS(ESI):質量正確計算值
 $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323.12;實測值 m/z 324.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500
MHz, $CDCl_3$): 7.38-7.32 (m, 4H), 7.16-7.09 (m, 4H),
6.96-6.93 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H),
2.97-2.94 (m, 2H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.07 (brs, 1H)。

實例 197

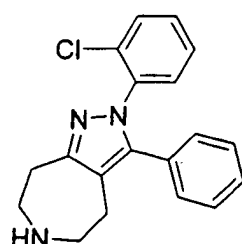


2-(3-氟-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(37.6 mg)係由 339.2 mg 2-(3-氟-苯基)-3-三

氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三
 丁酯(依實例 176 步驟 A 與 B 之方法，由(3-氯-苯基)-胍製
 備)，依實例 196 之方法，使用 1,4-二噁烷為溶劑製備。
 MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{18}FN_3$, 307.15; 實測值 m/z
 308.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39-7.35 (m,
 3H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H),
 3.13-3.09 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H),
 2.69-2.66 (m, 2H)。

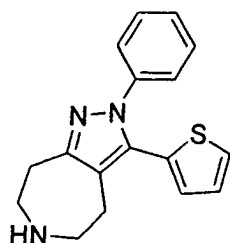
實例 198



2-(2-氯-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

標題化合物(17.2 mg)係由 199.8 mg 2-(2-氯-苯基)-3-三
 氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三
 丁酯(由(2-氯-苯基)-胍依實例 176 步驟 A 與 B 之方法製
 備)，依實例 196 之方法，使用 1,4-二噁烷為溶劑製備。
 MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323.12; 實測值 m/z
 324.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.37-7.34 (m,
 2H), 7.29-7.24 (m, 5H), 7.14-7.10 (m, 2H), 3.12-3.09 (m,
 2H), 3.04-2.99 (m, 4H), 2.74-2.71 (m, 2H), 2.13 (brs, 1H)。

實例 199



2-苯基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

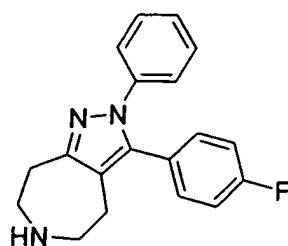
步驟 A. 2-苯基-3-噻吩-2-基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-
莨-6-羧酸第三丁酯

在含 199.8 mg 2-苯基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 176, 步驟 B) 之 3.5mL DMF 溶液中添加 0.6mL 2 M Na_2CO_3 水溶液與 75.6 mg 噻吩-2-二羥硼酸。添加 PdCl_2dppf (20.2 mg), 混合物於 80°C 下加熱 16 小時。混合物倒至水(50mL)中, 以 CH_2Cl_2 (3 x 15mL) 萃取, 合併之有機層真空濃縮。經 SiO_2 層析(0 至 50% EtOAc/己烷), 產生 58.9 mg 所需化合物之白色固體。MS(ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 395.17; 實測值 m/z 396.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟 B. 由上述化合物 (58.9 mg) 依實例 26 步驟 B 之方法轉化成標題化合物 (28.1 mg)。MS(ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$, 295.11; 實測值 m/z 296.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.36 (dd, $J = 5.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.32-7.23 (m,

5H), 7.01 (dd, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 3.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.12 (brs, 1H)。

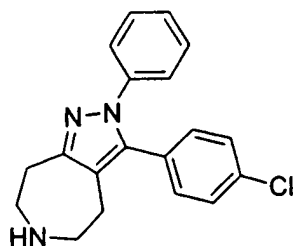
5 實例 200



10 3-(4-氟-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖

標題化合物(70.0 mg)係由 207.0 mg 2-苯基-3-三氟甲磺
 醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯
 (實例 176, 步驟 B)與 98.5 mg 4-氟苯基二羥硼酸依實例
 199 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{18}FN_3$,
 15 307.15; 實測值 m/z 308.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 $CDCl_3$): 7.28-7.24 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 3H), 7.13-7.10 (m,
 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H),
 3.01-2.98 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 2H)。

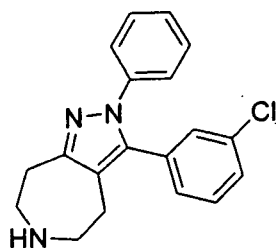
20 實例 201



3-(4-氯-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(9.3 mg)係由 164.0 mg 2-苯基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 176, 步驟 B)與 63.8 mg 4-氯苯基二羥硼酸依實例 196 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323.12; 實測值 m/z 324.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.33-7.25 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.09-7.06 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.66-2.63 (m, 2H)。

實例 202

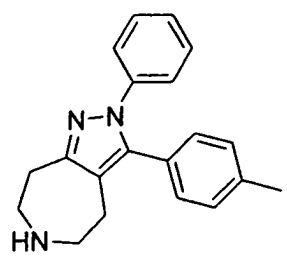


3-(3-氯-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(37.5 mg)係由 192.3 mg 2-苯基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 176, 步驟 B)與 84.7 mg 3-氯苯基二羥硼酸依實例 199 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323.12; 實測值 m/z 324.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.32-7.16 (m, 8H), 7.01-6.98 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H)。

實例 203

5



2-苯基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖

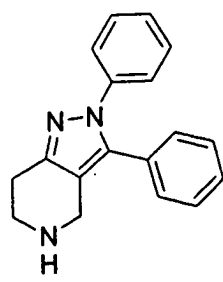
10

標題化合物(17.5 mg)係由 188.9 mg 2-苯基-3-三氟甲磺
醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯
(實例 176, 步驟 B)與 93.3 mg 對甲苯基二羥硼酸依實例 199
之方法，使用 DME 為溶劑製備。MS(ESI)：質量正確計算
值 C₂₀H₂₁N₃, 303.17;實測值 m/z 304.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500
MHz, CDCl₃): 7.26-7.23 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H),
7.15-7.12 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 2H), 3.11-3.07 (m, 2H),
3.04-3.00 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.35
(s, 3H)。

15

實例 204

20



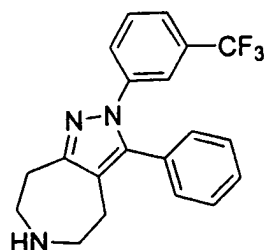
2,3-二苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶

步驟 A. 2,3-二苯基-2,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸第三丁酯

在含 156.6 mg 2-苯基-3-三氟甲磺酰氧基-2,4,6,7-四氫
 吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸第三丁酯(由 4-氧代-六氫吡啶
 5
 -1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲基酯依實例 176 步驟 A 與 B 之
 方法製備)之 THF/H₂O(10:1, 4mL)溶液中添加 148.4 mg
 K₂CO₃ 與 56.2 mg 苯基二羥硼酸。添加 PdCl₂dppf (23.4
 mg), 混合物回流加熱 16 小時。混合物真空濃縮。殘質經
 SiO₂ 層析(0 至 75% EtOAc/己烷), 產生 45.6 mg 所需酯之
 10
 灰白色固體。MS(ESI):質量正確計算值 C₂₃H₂₅N₃O₂, 375.19;
 實測值 m/z 376.2 [M+H]⁺。

步驟 B. 由上述化合物 (45.6 mg)依實例 26 步驟 B 之方法
 轉化成標題化合物(24.5 mg)。MS(ESI):質量正確計算值
 15
 C₁₈H₁₇N₃, 275.14;實測值 m/z 276.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500
 MHz, CDCl₃): 7.34-7.22 (m, 8H), 7.16-7.12 (m, 2H), 3.96 (s,
 2H), 3.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J=6.0Hz,2H)。

實例 205



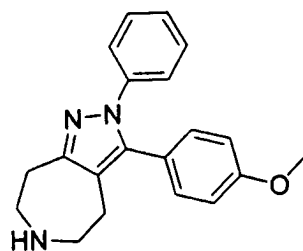
3-苯基-2-(3-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
 萘

步驟 A. 3-苯基-2-(3-三氟甲基-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-
 三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯

5 所需化合物 (172.0mg)係由 279.1mg 3-三氟甲磺醯氧
 基-2-(3-三氟甲基-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萘
 -6-羧酸第三丁酯(由 (3-三氟甲基-苯基)-胥依實例 176 步驟
 A 與 B 之方法製備)與 0.21 g 苯基二羥硼酸，依實例 177 步
 驟 C 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值
 10 $C_{25}H_{26}F_3N_3O_2$, 457.20; 實測值 m/z 458.1 $[M+H]^+$ 。

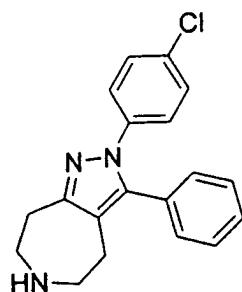
步驟 B. 由上述化合物 (172.0 mg)依實例 26 步驟 B 方法轉
 化成標題化合物(106.4 mg)。MS(ESI): 質量正確計算值
 $C_{20}H_{18}F_3N_3$, 357.15; 實測值 m/z 358.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500
 15 MHz, $CDCl_3$): 7.53 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.39-7.29 (m,
 5H), 7.17-7.13 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H),
 3.00-2.97 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H)。

實例 206



3-(4-甲氧基-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫
 標題化合物(43.6 mg)係由 198.3 mg 2-苯基-3-三氟甲磺
 醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯
 (實例 176, 步驟 B)與 94.7 mg 4-甲氧基苯基二羥硼酸, 依
 實例 199 之方法製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{21}N_3O$,
 319,17;實測值 m/z 320.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 $CDCl_3$): 7.28-7.24 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 7.07 (d, J =
 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.11-3.08
 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 3.00-2.97 (m, 2H), 2.68-2.65 (m,
 2H)。

實例 207

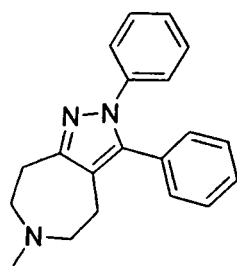


2-(4-氯-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫
 標題化合物(50.4 mg)係由 201.1 mg 2-(4-氯-苯基)-3-
 三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第
 三丁酯(由(4-氯-苯基)-肼依實例 176 步驟 A 與 B 之方法製
 備)與 65.1 mg 苯基二羥硼酸, 依實例 204 之方法製備。
 MS(ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{18}ClN_3$, 323.12;實測值 m/z
 324.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.39-7.34 (m,

3H), 7.22-7.19 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 4H), 3.11-3.07 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H)。

實例 208

5



10

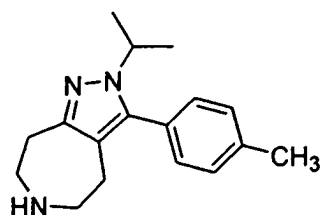
6-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

15

在含 33.5 mg 2,3-二苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨(實例 176, 步驟 D)之 5mL CH₂Cl₂ 溶液中添加 0.15g 多聚甲醛與 0.15g NaBH(OAc)₃。於室溫下攪拌混合物 12 小時,以 20mL 1 M NaOH 稀釋。攪拌 3 小時後,以 CH₂Cl₂ 萃取混合物(2 x 10mL),合併之有機層濃縮。經 SiO₂ 層析(0 至 5% 2 M NH₃ 之 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液),產生 22.3 mg 標題化合物之白色固體。MS(ESI):質量正確計算值 C₂₀H₂₁N₃, 303.17;實測值 m/z 304.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.35-7.30 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)。

20

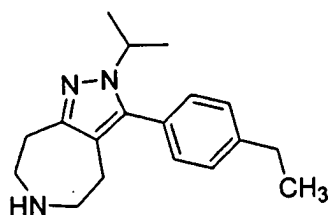
實例 209



2-異丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(129 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 204 mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯（實例 189，步驟 A）與 194 mg 4-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19;實測值 m/z 270.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.32 (m, 1 H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 2H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

實例 210

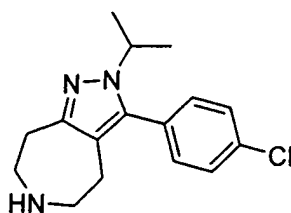


3-(4-乙基-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(134 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 202 mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯（實例 189，步驟 A）

與 212 mg 4-乙基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{25}N_3$, 283.20;實測值 m/z 284.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.29(t, $J=7.7$ Hz, 3H)。

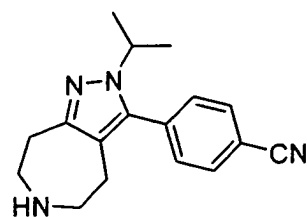
實例 211



3-(4-氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

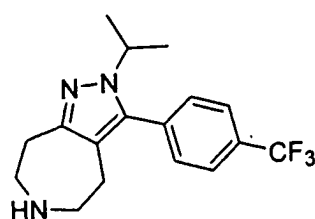
標題化合物(82 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 205mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯 (實例 189, 步驟 A) 與 332 mg 2-(4-氯-苯基)-苯并[1,3,2]二氧硼環戊烯製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289.13;實測值 m/z 290.4 $[M+H]^+$, 292.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.57(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.33(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 1.40(d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

實例 212



5 4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧-3-基)-苯基氰
 標題化合物(95 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方
 法，使用 205 mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫
 -2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯（實例 189，步驟 A）
 與 211 mg 4-氰基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計
 10 算值 $C_{17}H_{20}N_4$, 280.17:實測值 m/z 281.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR
 (500 MHz, CD_3OD): 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5$
 Hz, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H),
 2.79-2.77 (m, 2H), 1.40(d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

15 實例 213

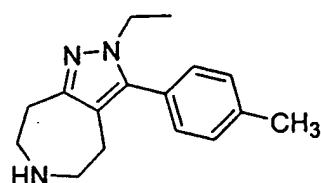


20 2-異丙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
 雜-莧

標題化合物(103 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方
 法，使用 199 mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫
 -2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯（實例 189，步驟 A）

與 265 mg 4-三氟甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{20}F_3N_3$, 323.16;實測值 m/z 324.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.34 (m, 1 H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.80-2.78 (m, 2H), 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

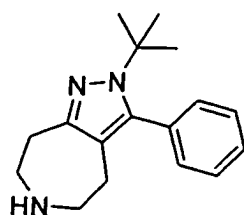
實例 214



2-乙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(136 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 201 mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A) 與 198 mg 4-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{21}N_3$, 255.17;實測值 m/z 256.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.67 (brs, 1H), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.92-3.41 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 3H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

實例 215



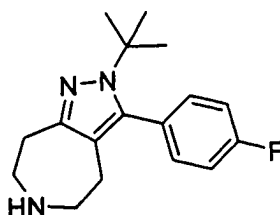
2-第三丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

步驟 A. 2-(第三丁基)-3-三氟甲磺酸酯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯

所需之三氟甲磺酸酯係依據實例 176 步驟 A 與 B 之方法，改用第三丁基胼鹽酸鹽替代苯基胼，改用第三丁醇替代 EtOH，並添加 3 當量三乙胺製備。

步驟 B. 標題化合物(53 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 200 mg 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 166 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19; 實測值 m/z 270.5 $[M+H]^+$, 214.4 $[M-tBu]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.49-7.47 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.52-2.520 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

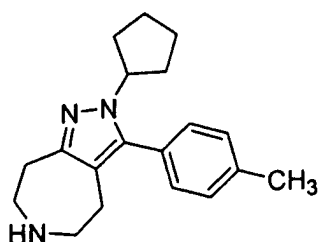
實例 216



2-第三丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨
 標題化合物(88 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方
 法，使用 204 mg 2-(第三丁基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-
 四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 215 步驟
 5 A)與 194 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計
 算值 $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.18;實測值 m/z 288.4 $[M+H]^+$, 232.4
 $[M-tBu]^+$ 。1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.37-7.33 (m, 2H),
 7.26-7.22 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H),
 3.18-3.15 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

10

實例 217



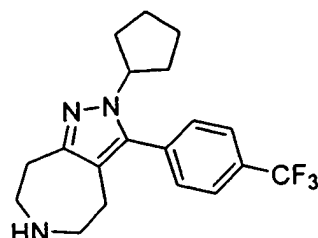
15

2-環戊基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(70.4 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方
 法，使用 204.3 mg 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫
 -2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 180, 步驟 A)與
 204.1 mg 4-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算
 20 值 $C_{19}H_{25}N_3$, 295.42;實測值 m/z 296.5 $[M+H]^+$ 。1H NMR
 (500 MHz, CD_3OD): 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.9$
 Hz, 2H), 4.50 (m, 1 H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H),
 3.20-3.17 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.04-1.86

(m, 6H), 1.64-1.55 (m, 2H)。

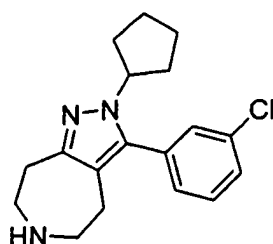
實例 218



2-環戊基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(45.2 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 269.2 mg 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 180，步驟 A)與 359.2 mg 4-三氟甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 C₁₉H₂₂F₃N₃, 349.49;實測值 m/z 350.3 [M+H]⁺。1H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.07-1.86(m,6H), 1.66-1.57 (m, 2H)。

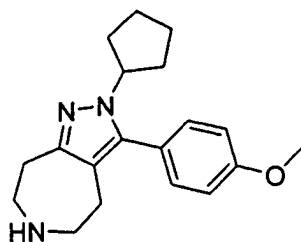
實例 219



3-(3-氯-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(34.9 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 204.4 mg 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯(實例 180，步驟 A)與 234.5 mg 3-氯苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{22}ClN_3$, 315.84;實測值 m/z 316.4[M+H]⁺。1H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.57-7.52 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.06-1.86(m,6H), 1.66-1.57 (m, 2H)。

實例 220

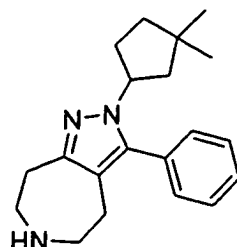


2-環戊基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘

標題化合物(34.9 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 299.2 mg 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯(實例 180，步驟 A)與 329.2 mg 4-甲氧基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{25}N_3O$, 311.42;實測值, m/z 312.3[M+H]⁺。1H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.26-7.23 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.20-3.16 (m,

2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 6H), 1.64-1.55 (m, 2H)。

實例 221



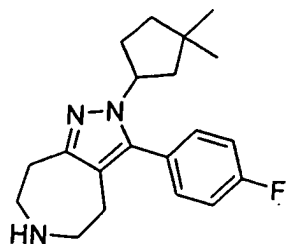
2-(3,3-二甲基-環戊基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氮-1,2,6-三氮雜-莨

步驟 A. 2-(3,3-二甲基-環戊基)-3-三氟甲磺酸酯基-4,5,7,8-四氮-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯

所需之三氟甲磺酸酯係依據實例 176 步驟 A 與 B 之方法，使用(3,3-二甲基-環戊基)-肼鹽酸鹽替代苯基肼，改用第三丁醇替代 EtOH，並添加 3 當量三乙胺製備。

步驟 B. 標題化合物(92.8 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 197.5 mg 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 150 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{27}N_3$, 309.45; 實測值, m/z 310.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.58-7.50 (m, 3H), 7.34-7.31 (m, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.81-2.77 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

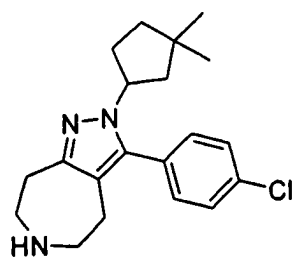
實例 222



2-(3,3-二甲基-環戊基)-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(52.6 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方
法，使用 201.7 mg 2-(3,3-二甲基-環戊基)-3-三氟甲磺醯氧
基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯(實例
221, 步驟 A)與 180 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):
質量正確計算值 $C_{20}H_{26}FN_3$, 327.44; 實測值 m/z 328.5
[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.34 (m, 2H),
7.33-7.28 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H),
3.31-3.29 (m, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H),
2.20-2.03 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H),
1.49-1.41 (m, 1H), 1.16(s, 3H), 0.93(s, 3H)。

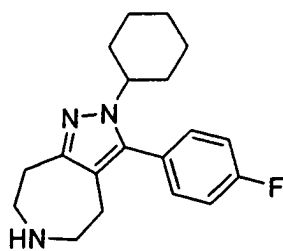
實例 223



3-(4-氯-苯基)-2-(3,3-二甲基-環戊基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(25.6 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 203.3 mg 2-(3,3-二甲基-環戊基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 221 步驟 A)與 204.1 mg 4-氯苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343.89; 實測值 m/z 344.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

實例 224



2-環己基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

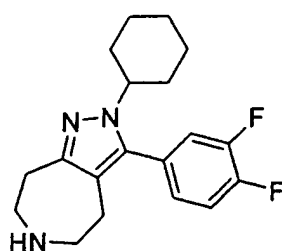
標題化合物(17.2 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 206.5 mg 2-環己基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 177, 步驟 B)與 193.2 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{24}FN_3$, 313.41; 實測值 m/z 314.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500

MHz, CD₃OD): 7.37-7.28 (m, 4H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 6H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 3H)。

5

實例 225

10



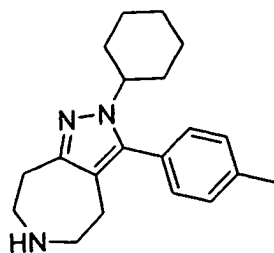
2-環己基-3-(3,4-二氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氟-1,2,6-三氮雜-
莫

15

標題化合物(42.7 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 205.2 mg 2-環己基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氟-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 177, 步驟 B)與 224.9 mg 3,4-二氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 C₁₉H₂₃F₂N₃, 331.40;實測值 m/z 332.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.51-7.44 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.78-2.74 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 6H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.32-1.19 (m, 3H)。

20

實例 226

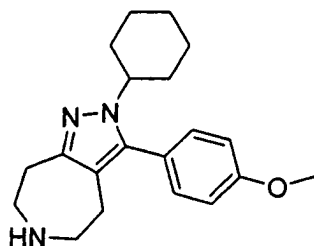


5 2-環己基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(60.2 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 203.8 mg 2-環己基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 177, 步驟 B)與 181.6 mg 4-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{27}N_3$, 309.45; 實測值 m/z 310.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 6H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 3H)。

15

實例 227



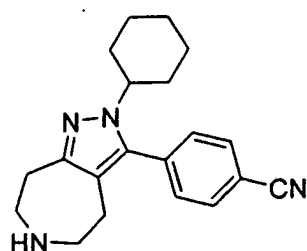
20

2-環己基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(96.8 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 207 mg 2-環己基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫

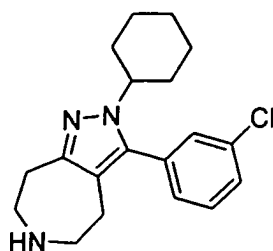
-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯 (實例 177, 步驟 B)與
224.1 mg 4-甲氧基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計
算值 $C_{20}H_{27}N_3O$, 325.45;實測值 m/z 326.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR
(500 MHz, CD_3OD): 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.7$
5 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H),
3.22-3.17 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 2H), 1.96-1.65 (m, 7H),
1.29-1.19 (m, 3H)。

實例 228



4-(2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氮-1,2,6-三氮雜-莖-3-基)-苯基氰
15 標題化合物(135.4 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方
法,使用 203.8 mg 2-環己基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氮
-2H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯(實例 177, 步驟 B)與
198 mg 4-氰基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算
值 $C_{20}H_{24}N_4$, 320.43;實測值 m/z 321.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500
20 MHz, CD_3OD): 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz,
2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H),
2.80-2.75 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 6H), 1.71-1.64 (m, 1H),
1.32-1.20 (m, 3H)。

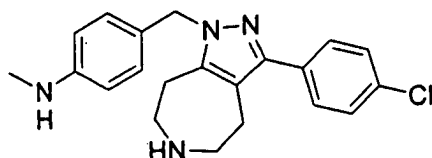
實例 229



3-(3-氯-苯基)-2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(14.4 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，使用 199.3 mg 2-環己基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 177，步驟 B)與 216.2 mg 3-氯苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329.87;實測值 m/z 330.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.57-7.54 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.79-2.74 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 6H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 3H)。

實例 230

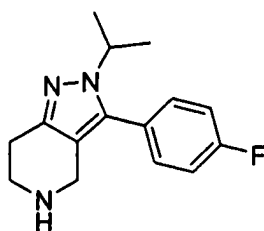


{4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-1-基甲基]-苯基}-甲基-胺

取含 1-(4-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 113;

0.04mmol)、胺甲酸第三丁酯(0.05 mmol)、苯酚鈉三水合物(0.05mmol)、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0)(0.001 mmol)與三-第三丁基膦(0.05 mmol)之無水甲苯 (3mL)混合物於氮蒙氣與 100°C下加熱 6 小時，於 70°C下 15 小時及於 100°C下 2.5 小時。冷卻至室溫後，反應混合物直接經製備性 TLC 純化(2:1 己烷/EtOAc)，產生 0.008 g 1-(4-第三丁氧羰基胺基-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯，再經 DMF(1mL)稀釋，以 NaH(60%, 1.5 當量)處理。15 分鐘後，添加甲基碘(1.5 當量)。1 小時後，加水中止反應，以 EtOAc(2x)萃取混合物。合併之有機層經 Na₂SO₄ 脫水與濃縮。所得半固體再溶於 CH₂Cl₂/MeOH(9:1, 1mL)中，以 HCl(1 N Et₂O 溶液, 4mL)處理。於室溫下攪拌混合物 3 小時，然後濃縮。所得油狀物經製備性 TLC 純化(10% 2 M NH₃ 之 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液)，產生 0.002 mg 標題化合物之白色固體。MS(ESI);質量正確計算值 C₂₁H₂₃ClN₄, 366.16;實測值 m/z367.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.39-7.32 (m, 4H), 6.84 (d, J= 8.6Hz, 1H), 6.48-6.45 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.84-2.81 (m, 4H), 2.79-2.77 (m, 2H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)。

實例 231

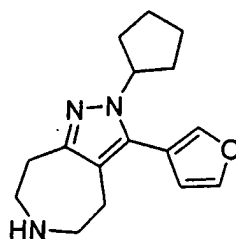


3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶
 步驟 A. 2-異丙基-3-三氟甲磺酸鹽氧基-2,4,6,7-四氫-吡唑并
 [4,3-c]吡啶-5-羧酸第三丁酯

所需之三氟甲磺酸酯係依據實例 189 步驟 A 之方法，
 以 4-氧代-六氫吡啶-1,3-二羧酸 1-第三丁酯 3-甲基酯為起始
 物製備。

步驟 B. 標題化合物(26 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之
 方法，使用 221 mg 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 140 mg 4-
 氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值
 $C_{15}H_{18}FN_3$, 259.32; 實測值 m/z 260.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500
 MHz, CD_3OD): 7.44-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 4.48 (m,
 1H), 4.15 (s, 2H), 3.58 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.3$ Hz,
 2H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

實例 232



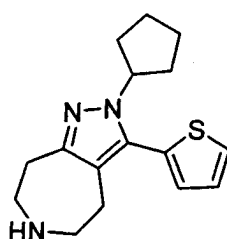
2-環戊基-3-呋喃-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(101 mg)係依據實例 180 之方法，使用 202
 mg 2-環戊基-3-三氟甲磺酸鹽氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮
 雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 180, 步驟 A) 與 149 mg 3-呋喃
 二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{16}H_{21}N_3O$, 271.17;

實測值 m/z 272.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.73-7.72 (m, 2H), 6.57-6.56 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 6H), 1.66-1.64 (m, 2H)。

5

實例 233



10

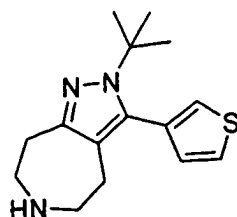
2-環戊基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(83 mg)係依據實例 180 之方法,使用 200mg 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 180, 步驟 A)與 282mg 2-噻吩二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{21}N_3S$, 287.15;實測值 m/z 288.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.70-7.68 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.16-3.15 (m, 2H), 2.85-2.83 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 6H), 1.64-1.60(m,2H)。

15

20

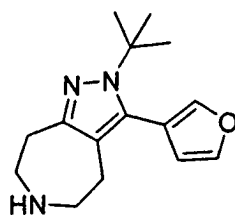
實例 234



2-第三丁基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(83 mg)係依據實例 215 之方法,使用 204mg
2-(第三丁基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三
氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 215, 步驟 A)與 177mg 3-噻
吩二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{15}H_{21}N_3S$,
275.15;實測值 m/z 276.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
CD₃OD):7.59-7.57 (m, 1H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.08-7.06 (m,
1H), 3.38-3.36 (m, 2H),3.25-3.23 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 2H),
2.56-2.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

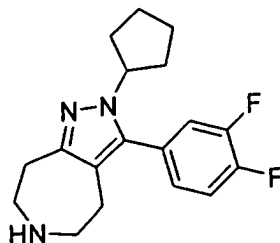
實例 235



2-第三丁基-3-呋喃-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(60 mg)係依據實例 215 之方法,使用 203mg
2-(第三丁基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三
氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(實例 215, 步驟 A)與 154mg 3-呋
喃二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{15}H_{21}N_3O$,
259.17;實測值 m/z 260.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
CD₃OD): 7.69-7.68 (m,1H), 7.61 (brs, 1H), 6.50-6.49 (m, 1H),
3.38-3.36 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H),3.13-3.11 (m, 2H),
2.63-2.61 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

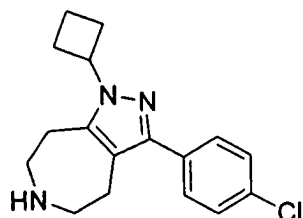
實例 236



2-環戊基-3-(3,4-二氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
莫

標題化合物(70 mg)係依據實例 180 之方法，使用 209mg
2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-
莫-6-羧酸第三丁酯（實例 180，步驟 A）與 218mg 3,4-二氟
苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{21}F_2N_3$,
317.17; 實測值 m/z 318.4[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz,
CD₃OD): 7.50-7.45 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.18-7.17 (m,
1H), 4.49 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H),
2.80-2.78 (m, 2H), 2.15-1.87 (m, 6H), 1.66-1.61 (m, 2H)。

實例 237

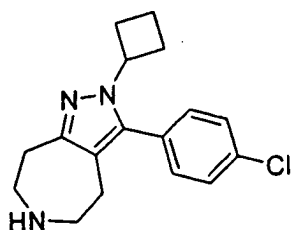


3-(4-氯-苯基)-1-環丁基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(0.01 g)係由 3-(4-氯-苯基)-1-環丁基

-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁基酯 (實例 238)依據實例 103 步驟 C 之方法製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{20}ClN_3$, 301.13;實測值 m/z 302.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.54-7.48 (m, 4H), 5.15-5.05 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 4H), 3.22-3.21 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H)。

實例 238



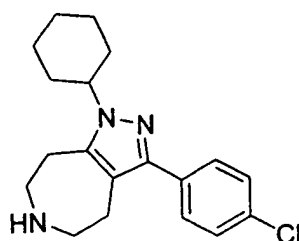
3-(4-氯-苯基)-2-環丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

於 25°C 下，在含 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁基酯(實例 103, 步驟 B; 0.40 mmol)之 DMF(2 mL)溶液中添加 NaH(60%油勻散液, 60 mg)。10 分鐘後，加熱混合物至 80°C，添加氯-環丁烷(1.5 mmol)。混合物於此溫度下加熱 16 小時。混合物濃縮，經層析法純化(SiO_2 , EtOAc/己烷)，產生 3-(4-氯-苯基)-2-環丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁基酯。標題化合物(0.030 mg)係由此酯依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-1-環丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁基酯。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{20}ClN_3$, 301.13;實測值,

m/z 302.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.52-7.51 (m, 2H), 7.30-7.29 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.40-3.89 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 4H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H)。

5

實例 239



10

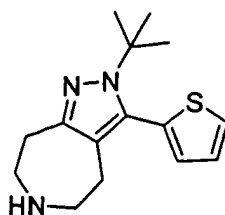
3-(4-氯-苯基)-1-環己基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物 (15 mg) 係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 103, 步驟 B: 0.40 mmol), 改用溴-環己烷 (1.5 mmol) 替代氯-環丁烷, 依據實例 238 製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{24}ClN_3$, 329.17; 實測值 m/z 330.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.45-7.41 (m, 4H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 4H), 2.98-2.96 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 5H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.24-1.89 (m, 2H)。

15

20

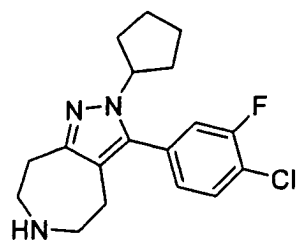
實例 240



2-第三丁基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(83 mg)係依據實例 215 之方法，使用 203mg 2-(第三丁基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯（實例 215，步驟 A）與 176mg 2-噻吩二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{15}H_{21}N_3S$, 275.15; 實測值 m/z 276.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.57-7.56 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

實例 241

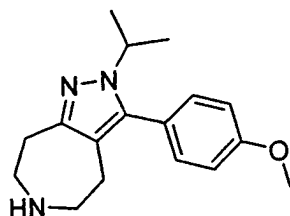


3-(4-氯-3-氟-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(31 mg)係依據實例 180 之方法，使用 146mg 2-環戊基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯（實例 180，步驟 A）與 168mg 3-氯-4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{21}ClFN_3$, 333.14; 實測值 m/z 334.4 $[M+H]^+$, 336.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.31 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.67-2.64

(m, 2H), 2.11-1.78 (m, 6H), 1.56-1.47(m, 2H)。

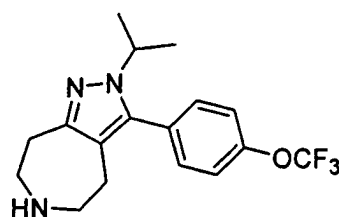
實例 242



2-異丙基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
莫

標題化合物(148 mg)係依據實例 189 之方法，使用 206
mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮
雜-莫-6-羧酸第三丁酯（實例 189，步驟 A)與 219 mg 4-甲氧
基苯基二羥硼酸製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{23}N_3O$,
285.18; 實測值 m/z 286.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 CD_3OD): 7.30-7.28 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 4.68 (m, 1H),
4.47 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.25-3.23 (m,
1H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.43 (d, $J=6.6Hz$, 6H)。

實例 243

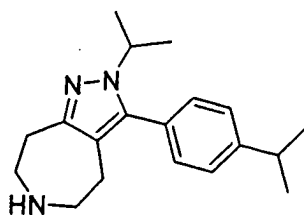


2-異丙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三

氮雜-萹

標題化合物(196 mg)係依據實例 189 之方法，使用 278 mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯 (實例 189, 步驟 A)與 402 mg 4-三氟甲氧基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{17}H_{20}F_3N_3O$, 339.36; 實測值 m/z 340.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.53-7.45 (m, 4H), 4.66 (br s, 1 H), 4.40 (J= 6.68 Hz, 1H), 3.45-3.43 (m, 1 H), 3.23-3.21 (m, 1 H), 2.88-2.79 (m, 2H), 1.42 (d, J= 6.7 Hz, 6H)。

實例 244

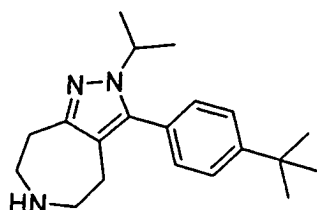


2-異丙基-3-(4-異丙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹

標題化合物(177 mg)係依據實例 189 之方法，使用 270 mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯 (實例 189, 步驟 A)與 311 mg 4-異丙基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{27}N_3$, 297.44; 實測值 m/z 298.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.35-7.34 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 4.57 (br s, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.15-3.13 (m, 1H),

2.90 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 1.31 (d, J= 13.3 Hz, 6H), 1.20 (d, J=6.9 Hz, 6H)。

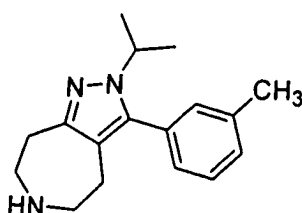
實例 245



3-(4-第三丁基-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
雜-莨

標題化合物(28 mg)係依據實例 189 之方法，使用 215mg
2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-
莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 189, 步驟 A)與 268mg 4-第三丁
基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{29}N_3$,
311.24; 實測值 m/z 312.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 CD_3OD): 7.61-7.59 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 4.40 (m, 1H),
3.43-3.40 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 2H),
1.50-1.25 (m, 15H)。

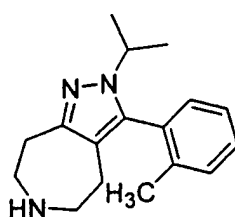
實例 246



2-異丙基-3-間甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(24 mg)係依據實例 189 之方法,使用 219mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 189, 步驟 A)與 209mg 3-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19; 實測值 m/z 270.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.44-7.41 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

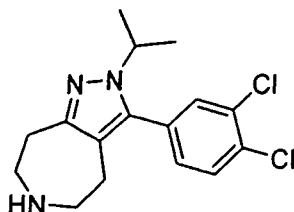
實例 247



2-異丙基-3-鄰甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(80 mg)係依據實例 189 之方法,使用 207mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 189, 步驟 A)與 198mg 2-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19; 實測值 m/z 270.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 4.66 (brs, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00-3.66 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.45-1.29 (m, 6H)。

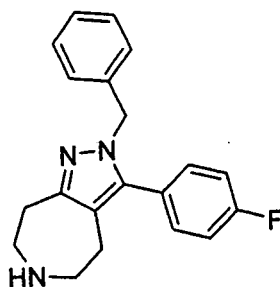
實例 248



3-(3,4-二氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
莫

標題化合物(60 mg)係依據實例 189 之方法,使用 200mg
2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-
莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 189, 步驟 A)與 268mg 3,4-二氯
苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{19}Cl_2N_3$,
323.10;實測值 m/z 324.4 $[M+H]^+$, 326.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR
(500 MHz, CD_3OD): 7.72-7.71 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H),
7.29-7.27 (m, 1H), 4.64(brs, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.86-3.57 (m,
2H), 3.31-3.08 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 2H), 1.39(d, $J=6.6$
Hz, 6H)。

實例 249

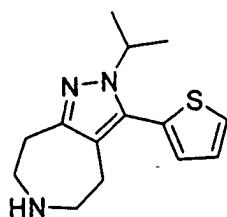


2-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸
 步驟 A. 2-苯甲基-3-三氟甲磺酸酯基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-
 三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯

所需之三氟甲磺酸酯係依據實例 189 步驟 A 之方法，
 改用苯甲基胍鹽酸鹽替代異丙基胍鹽酸鹽製備。

步驟 B. 標題化合物(29 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之
 方法，使用 230 mg 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 234 mg 4-
 氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值
 $C_{20}H_{20}FN_3$, 321.39; 實測值 m/z 322.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500
 MHz, CD_3OD): 7.31-7.19 (m, 7H), 6.97-6.93 (m, 2H), 5.20 (s,
 2H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.35-3.30, (m, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H),
 2.83-2.78 (m, 2H)。

實例 250

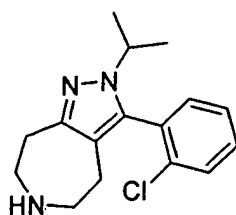


2-異丙基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

標題化合物(46 mg)係依據實例 189 之方法，使用 208mg
 2-異丙基-3-三氟甲磺酸酯基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-
 萸-6-羧酸第三丁酯(實例 189, 步驟 A)與 187mg 2-噻吩二羥
 硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{14}H_{19}N_3S$, 261.13; 實
 測值 m/z 262.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD):

7.70-7.69 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 4.65 (brs, 2H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 2H), 1.44-1.36(m, 6H)。

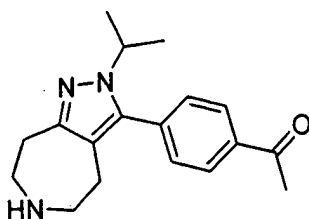
5 實例 251



10 3-(2-氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(90 mg)係依據實例 189 之方法，使用 266mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯（實例 189，步驟 A）與 292mg 2-氯苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{16}H_{20}ClN_3$, 289.13; 實測值 m/z 290.4 $[M+H]^+$, 292.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.65-7.63 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 4.66(brs, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.00-3.44 (m, 2H), 3.0-2.6 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 6H)。

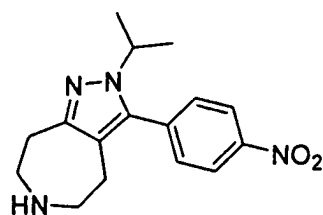
20 實例 252



1-[4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-3-基)-苯基]-乙酮

標題化合物(168 mg)係依據實例 189 之方法，使用 255 mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 189, 步驟 A)與 341 mg 4-乙醯基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{23}N_3O$, 297.18; 實測值 m/z 298.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 8.17-8.15 (m, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 4.65 (br s, 1 H), 4.46-4.38 (m, 1 H), 4.00-3.50 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 1 H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.13-2.81 (m, 2H), 2.67 (s, 1.5H), 1.55 (s, 1.5H), 1.44-1.40 (m, 6H)。

實例 253

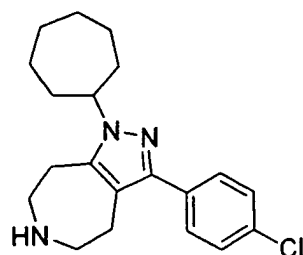


2-異丙基-3-(4-硝基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(34 mg)係依據實例 189 之方法，使用 274mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 189, 步驟 A)與 321mg 4-硝基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{16}H_{20}N_4O_2$, 300.16; 實測值 m/z 301.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,

CD₃OD): 8.42-8.40 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 1.41 (d, J= 8.2 Hz, 6H)。

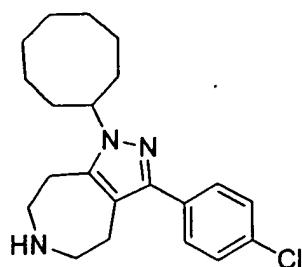
實例 254



3-(4-氯-苯基)-1-環庚基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(22 mg)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.30 mmol), 改用氯-環庚烷(1.0 mmol)替代氯-環丁烷依據實例 238 之方法製備。該反應順序亦在烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-環庚基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯。MS(ESI): 質量正確計算值 C₂₀H₂₆ClN₃, 343.18; 實測值 m/z 344.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.40-7.34 (m, 4H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.17-3.16 (m, 2H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 6H)。

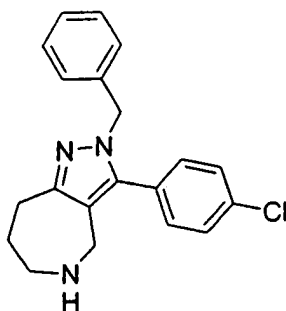
實例 255



3-(4-氯-苯基)-1-環辛基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(47 mg)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.30 mmol), 改用氯-環辛烷(1.0 mmol)替代氯-環丁烷, 依據實例 238 之方法製備。該反應順序亦在烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-環辛基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357.20; 實測值 m/z 358.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.50-7.44 (m, 4H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.05-3.04 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 8H)。

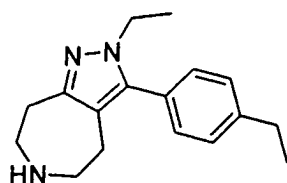
實例 256



2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-莧

標題化合物(0.023 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,6,7,8-四氫-1H-1,2,5-三氮雜-萸-5-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1 g) 依實例 60 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{20}ClN_3$, 337.13; 實測值 m/z 338.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.47-7.44 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 5H), 6.94-6.92 (m, 2H), 5.17(s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 1.93-1.84 (s, 2H)。

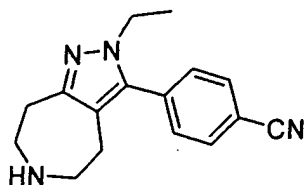
實例 257



2-乙基-3-(4-乙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

標題化合物(140 mg)係依據實例 193 之方法，使用 213 mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A)與 232mg 4-乙基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19; 實測值 m/z 270.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.40-7.39 (m, 2H), 7.27-7.26 (m, 2H), 4.65 (brs, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.18-3.00 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.32-1.24(m, 6H)。

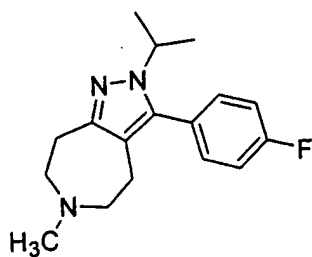
實例 258



4-(2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-3-基)-苯基氰

標題化合物(47 mg)係依據實例 193 之方法，使用 205mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 193，步驟 A)與 218 mg 4-氰基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{18}N_4$, 266.15;實測值 m/z 267.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.93-7.91 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

實例 259

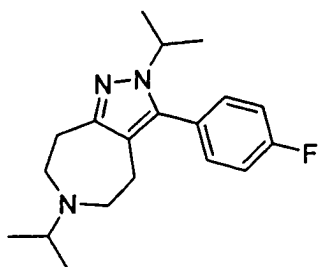


3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-6-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(113 mg)係由 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨 (實例 190)與多聚甲醛，

依實例 35 之方法製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.18; 實測值 m/z 288.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.40 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 6H)。

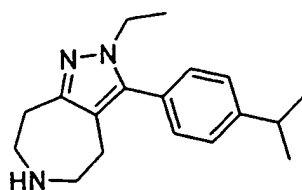
實例 260



3-(4-氟-苯基)-2,6-二異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
莫

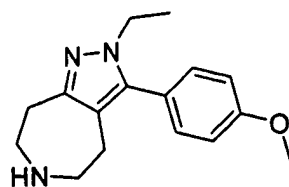
標題化合物 (92 mg) 係由 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫 (實例 190) 與丙酮，依實例 35 之方法製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{26}FN_3$, 315.21; 實測值 m/z 316.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.39 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.36-3.21 (m, 4H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 12H)。

實例 261



2-乙基-3-(4-異丙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫
 標題化合物(131 mg)係依據實例 193 之方法，使用 205
 mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜
 -莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A)與 245mg 4-異丙基
 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{25}N_3$,
 283.20; 實測值 m/z 284.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 CD₃OD): 7.48-7.46 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 2H), 4.12 (q, $J=7.3$
 Hz, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.27-3.25 (m,
 2H), 3.01 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 2H), 1.34 (t, $J=7.3$ Hz, 3H),
 1.31 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

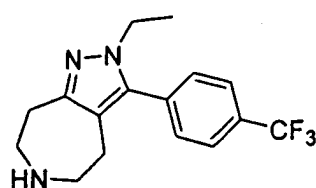
實例 262



2-乙基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫
 標題化合物(134 mg)係依據實例 193 之方法，使用 219
 mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜

- 莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A) 與 241mg 4-甲氧基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{16}H_{21}N_3O$, 271.17; 實測值 m/z 272.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.33 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 1.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

實例 263



2-乙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

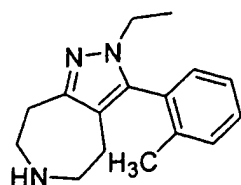
步驟 A. 2-乙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯

在 25mL 圓底燒瓶中添加 216 mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A)、139 mg 4-三氟甲基苯基二羥硼酸、17 mg $Bu_4N^+Br^-$ 、6 mg dppf 與 17 mg $PdCl_2(dppf)$ 。添加甲苯 (5mL) 後, 添加 0.8mL 2M Na_2CO_3 水溶液, 混合物於氮蒙氣與 $120^\circ C$ 下加熱 12 小時。混合物經矽藻土過濾, 濾液真空濃縮, 產生 294mg 深褐色黏性油狀物。經 SiO_2 層析 (0 至 25%)

EtOAc/己烷)，產生 177 mg 所需產物。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{26}F_3N_3O_2$, 409.20;實測值, m/z 410.5 $[M+H]^+$ 。

步驟 B. 標題化合物(149 mg)係依據實例 43 步驟 E 之方法製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{18}F_3N_3$, 309.15;實測值 m/z 310.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.90-7.89 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 4.67 (br s, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00-3.56 (m, 2H), 3.36-3.24 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

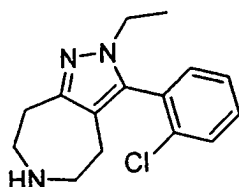
實例 264



2-乙基-3-鄰甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(138 mg)係依據實例 263 之方法，使用 206 mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A)與 95mg 2-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{21}N_3$, 255.17;實測值 m/z 256.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.49-7.42 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 1 H), 7.25-7.24 (m, 1 H), 4.69 (br s, 2H), 4.03-3.17 (m, 5H), 2.76-2.68 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

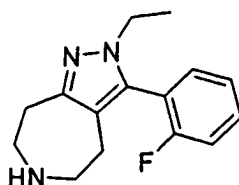
實例 265



3-(2-氯-苯基)-2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(73 mg)係依據實例 263 之方法，使用 227mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A)與 120 mg 2-氯苯基二
 10 羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{15}H_{18}ClN_3$, 275.12; 實測值 m/z 276.4 $[M+H]^+$, 278.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.64-7.62 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 2H),
 15 2.70-2.63 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

實例 266

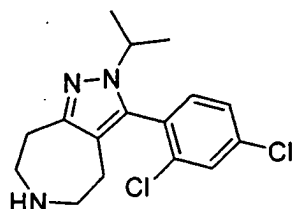


2-乙基-3-(2-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(121 mg)係依據實例 263 之方法，使用 205 mg 2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜

-莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A) 與 97mg 2-氯苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{15}H_{18}FN_3$, 259.15; 實測值 m/z 260.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.61-7.55 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 3H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 1.28 (t, $J=9.0$ Hz, 3H)。

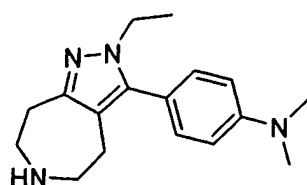
實例 267



3-(2,4-二氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(37 mg)係依據實例 189 之方法, 使用 230mg 2-異丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 189, 步驟 A) 與 308mg 2,4-二氯苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{16}H_{19}Cl_2N_3$, 323.10; 實測值 m/z 324.4 $[M+H]^+$, 326.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.73-7.72 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 4.65(brs, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 3H), 2.70-2.63(m, 2H), 1.39-1.32 (m, 6H)。

實例 268



5

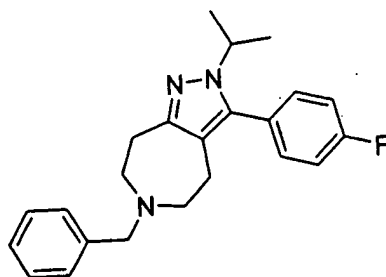
[4-(2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-3-基)-苯基]-二
甲基-胺

10

標題化合物(57 mg)係依據實例 263 之方法,使用 205mg
2-乙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨
-6-羧酸第三丁酯 (實例 193, 步驟 A)與 115 mg 4-二甲基胺
基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{24}N_4$,
284.20;實測值 m/z 285.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
CD₃OD): 7.87-7.85 (m, 2H), 7.65-7.63 (m, 2H), 4.67 (br s,
2H), 4.06 (q, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.00-3.62 (m, 2H), 3.36 (s, 6H),
15 3.32-3.29 (m, 2H), 3.18-2.81 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 9.0$ Hz, 3H)。

15

實例 269

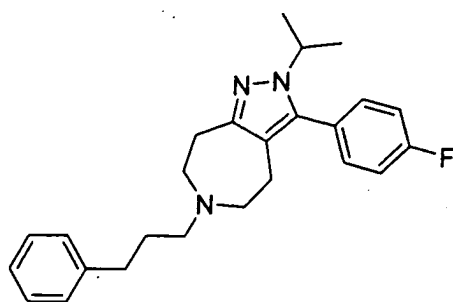


20

6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
氮雜-莨

標題化合物 (115 mg) 係由 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸 (實例 190) 與苯甲醛依實例 35 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{23}H_{26}FN_3$, 363.21; 實測值 m/z 364.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.58-7.55 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 4H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.38 (t, $J=6.7$ Hz, 6H)。

實例 270

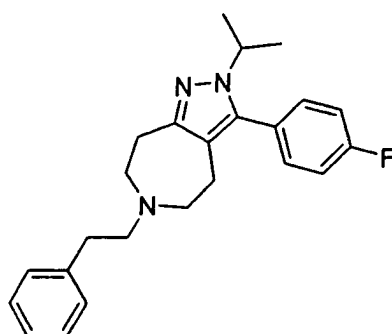


3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-6-(3-苯基-丙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

標題化合物 (142 mg) 係由 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸 (實例 190) 與 3-苯基丙醛，依實例 35 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{25}H_{30}FN_3$, 391.24; 實測值 m/z 392.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.45-7.41 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 6H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 5H), 2.90-2.87 (m,

1H), 2.83-2.73(m, 3H), 2.19-2.12(m, 2H), 1.44 (t,J=6.7Hz, 6H)。

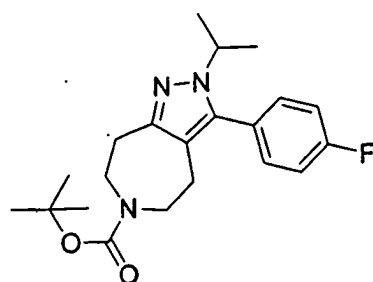
實例 271



10 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-6-苯乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
氮雜-莖

標題化合物(104 mg)係由 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基
-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖 (實例 190)與苯基乙醛，
依實例 35 之方法製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{24}H_{28}FN_3$,
15 377.23;實測值 m/z 378.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
CD₃OD): 7.41-7.27 (m, 9H), 4.39 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H),
3.73-3.71 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.45-3.20 (m, 3H),
3.17-3.14 (m, 2H), 2.89-2.84 (m, 2H), 1.41 (t,J=6.6Hz,6H)。

20 實例 272

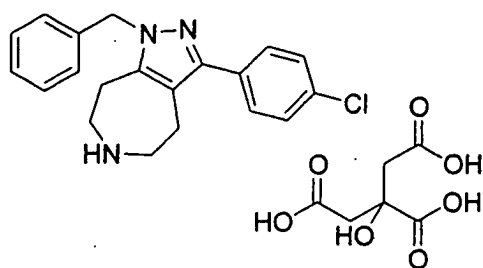


3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯

此化合物係實例 190 之反應順序中製得之中間物。

MS(ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{28}FN_3O_2$, 373.46;實測值, m/z 374.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.13 (m, 4H), 4.24(m, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 9H), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

實例 273



1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸檸檬酸鹽

步驟 A. 5-氧代-吡啶-1,4-二羧酸 1-第三丁酯 4-乙酯

在加裝磁鐵攪拌棒之經氮氣沖刷之乾燥 500mL 三頸圓底燒瓶中添加 4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(20 g, 0.10 mol)與 $BF_3 \cdot Et_2O$ (14mL, 0.11 mol)之 Et_2O (200mL)溶液，混合物冷卻至 $-5^\circ C$ 。以 1 小時時間，慢慢添加重氮乙酸乙酯(13.7mL, 0.13 mol)，造成氣體激烈釋出。添加期間之內溫保持在 $0^\circ C$ 至 $-5^\circ C$ 之間。反應於 $0^\circ C$ 下攪拌 1 小時後，於 $0^\circ C$

下慢慢添加 30% Na_2CO_3 水溶液中止反應。調整 pH 至 7 與 8 之間後，加水(30mL)至混合物中。有機層經 EtOAc(2 x 75mL)萃取，經 Na_2SO_4 脫水，過濾與濃縮成橙色油狀物。此油狀粗產物經過濾層析法純化(SiO_2 : 外徑 14 cm，高 8 cm; 10 至 30% EtOAc/己烷)，回收標題化合物之淺黃色油狀物(85%)。MS(ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$; 實測值 m/z 無，不穩定。

HPLC (方法 B): R_t =8.53 分鐘。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): 4.25-2.03 (m, 11 H), 1.47-1.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 9H), 1.31-1.24 (m, 3H)。

步驟 B. 3-氧代-2,3,4,5,7,8-六氫-1 H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯

在加裝磁鐵攪拌棒之 1 升單頸圓底燒瓶中，於 EtOH (250mL) 中混合 5-氧代-吡啶-1,4-二羧酸 1-第三丁酯 4-乙酯 (24.42 g, 85.0 mmol) 與胼(3.0mL, 0.095 mol)。所得反應混合物回流加熱 4 小時，然後濃縮，產生所需吡啶之白色固體，粗產率 95%。此吡啶粗產物未再純化即用下一個步驟。MS(ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, 253.14; 實測值, m/z 254.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC (方法 B): $R_t = 6.48$ 分鐘。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 3.64-3.54 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.70-2.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

步驟 C. 3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-

莫-6-羧酸第三丁酯

於室溫下，在加裝磁鐵攪拌棒之 250 mL 單頸圓底燒瓶中，取 N-苯基三氟甲磺醯亞胺(50 g, 0.14 mol)懸浮於 100mL 吡啶中後，添加 3-氧代-2,3,4,5,7,8-六氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯(35.4 g, 0.14 mol)之固體。反應混合物在 1 小時後形成均勻溶液，續於室溫下攪拌一夜(15 小時)。真空蒸發排除溶劑後，殘質分溶於 Et₂O(500mL)與 1 M K₂CO₃ 水溶液(300mL)之間。分離有機層，以 K₂CO₃ 水溶液(1 mol/L, 300mL)洗滌 3 次後，以鹽水(200mL)洗滌一次，經 MgSO₄ 脫水與蒸發，產生白色固體產物(50.2 g, 0.13 mol, 93%)，未再純化即用於下一個反應。MS(ESI): 質量正確計算值 C₁₃H₁₈F₃N₃O₅S, 385.09; m/z 實測值 384.0 [M-H]⁻。HPLC (方法 B): Rt= 9.55 分鐘。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 9.52 (s, 1 H), 3.70-3.50 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

步驟 D. 1-苯甲基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯

於氮蒙氣下，在加裝磁鐵攪拌棒之 1 升單頸圓底燒瓶中，取 3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯 (48 g, 0.125 mol)溶於 500mL 無水 THF 中。溶液冷卻至 0°C，分批添加第三丁醇鉀(15.4g, 0.137 mol)之固體。反應混合物攪拌 10 分鐘形成透明均勻溶液。以 10 分鐘時間，經由滴加漏斗添加苯甲基溴(23.4 g, 0.137 mol)。

所得混合物於室溫下攪拌一夜(15 小時)。蒸發溶劑，殘質再溶於 EtOAc (300mL)中。有機層經 H₂O(2x200mL)洗滌後，以鹽水(200mL)洗滌，經 MgSO₄ 脫水，過濾與濃縮。粗產物經 SiO₂ 填料過濾，產生純產物之白色固體(44.5 g, 94mmol, 75%) 製 備。MS(ESI): 質 量 正 確 計 算 值 C₂₀H₂₄F₃N₃O₅S, 475.14;實測值, m/z476.2 [M+H]⁺。HPLC(方法 B):Rt= 10.90 分鐘。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): 7.40-7.25 (m, 5H), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.22-5.15 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 9H)。

步驟 E. 2-(4-氯-苯基)-苯并[1,3,2]二氧硼環戊烯

在加裝狄恩-史塔克收集器與冷凝器之 250 mL 單頸圓底燒瓶中，取含 4-氯苯基二羥硼酸 (17.5 g, 0.112mol)與兒茶酚(12.3 g, 0.112 mol)之甲苯(150mL)反應溶液回流加熱 4 小時。溶液冷卻至室溫，有白色固體沉澱。蒸發溶劑，粗產物 (25.8 g, 0.112 mol, 100%)未再純化即用於下一個反應。HPLC (方法 B):Rt = 6.00 與 7.50 分鐘。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H),7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 2H)。

步驟 F. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯

於氮蒙氣下，在 1 升單頸圓底燒瓶中添加 Pd(dppf) Cl₂(2.8 g, 3.4 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂絡鐵(0.96 g,

1.73 mmol)、 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (2.78 g, 8.6 mmol)、 Na_2CO_3 (36.5 g, 344 mmol) 與 2-(4-氯-苯基)-苯并[1,3,2]二氧硼環戊烯 (23.8 g, 103 mmol)。添加含 1-苯甲基-3-三氟甲磺酰氧基-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯 (41 g, 86 mmol) 之
 5 甲苯 (250 mL) 溶液，然後經由針筒添加 H_2O (250 mL)。反應混合物於回流下攪拌 3 小時後，冷卻至室溫。有機層經 EtOAc (200 mL) 稀釋後，以 1 M K_2CO_3 水溶液洗滌，直到水層之顏色穩定為止。有機層經鹽水 (200 mL) 洗滌，經 MgSO_4 脫水，過濾與濃縮。所得粗產物經 SiO_2 填料過濾，產生標
 10 題化合物 (34.5, 79 mmol, 92%) 之白色固體。MS (ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$, 437.19; 實測值 m/z 438.1, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC (方法 B): $R_t = 10.89$ 分鐘。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.50-7.45 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.13-7.10 (m, 2H), 5.35-5.33 (m, 2H), 3.56-3.50 (m, 4H),
 15 2.83-2.75 (m, 4H), 1.28-1.25 (m, 9H)。

步驟 G. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

在 500-mL 單頸圓底燒瓶中，取 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯 (34 g, 77 mmol) 溶於 CH_2Cl_2 (100 mL) 中。小心添加三氟乙酸 (70 mL)。反應混合物於室溫下攪拌 2 小時。溶劑蒸發，殘質再溶於 CH_2Cl_2 (200 mL) 中。慢慢添加飽和 NaHCO_3 水溶液，直到 CO_2 停止釋出為止。水層經 CH_2Cl_2 (2x200 mL) 萃

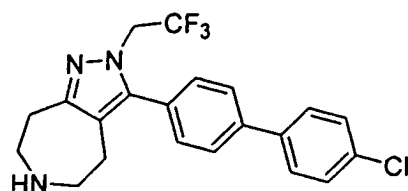
取。合併有機層，經 MgSO_4 脫水，過濾與濃縮。粗產物自熱 EtOAc 中再結晶，產生純產物之白色固體(24 g, 71 mmol, 91%)。MS(ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$, 337.13; 實測值 m/z 338.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC (方法 B): $R_t = 7.53$ 分鐘。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): 7.48-7.44 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.38-7.27 (m, 3H), 7.14-7.06 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.30-3.16 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 4H)。

步驟 H. 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨 檸檬酸鹽

在 500-mL 單頸圓底燒瓶中，取 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨 7 (10 g, 30mmol) 懸浮於 MeOH(70mL) 中，加熱混合物至形成均勻溶液為止。滴加檸檬酸單水合物(7.5 g, 36mmol)之 MeOH(10mL) 溶液。所得均勻溶液回流加熱 20 分鐘後，冷卻至室溫。蒸發溶劑，形成油狀物。此油狀物經 EtOAc(200mL) 稀釋，加熱混合物至回流。在此熱溶液中慢慢添加 MeOH，形成漿狀物。冷卻此漿狀物至室溫，過濾收集沉澱之固體，以 EtOAc 洗滌，真空乾燥，產生檸檬酸鹽(依據 ^1H NMR 分析法，為 1 : 1 比例, 9.1 g)。濾液濃縮，再添加 0.5 當量檸檬酸，重覆上述形成檸檬酸鹽之過程，再產生 2 g 產物。總產率為 71%。 ^1H NMR (500 MHz, D_2O): 7.35-7.22 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.0-6.92 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.22-3.14 (m, 4H), 3.0-2.92(m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 15$ Hz, 2H),

2.57 (d, J = 15 Hz, 2H)。

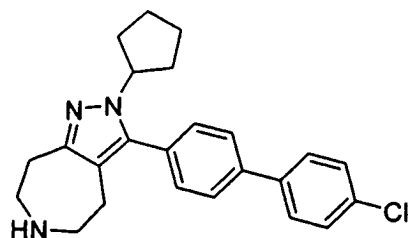
實例 274



3-(4'-氯-聯苯-4-基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(18 mg)亦可依實例 187 步驟 B 製備。
MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{19}ClF_3N_3$, 405.12; 實測值 m/z 406.1 $[M+H]^+$, 408.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.74-7.72 (m, 2H), 7.61- 7.59 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 4H), 4.70-4.55 (m, 3H), 3.85-3.30 (m, 3H), 3.25- 3.05 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 2H)。

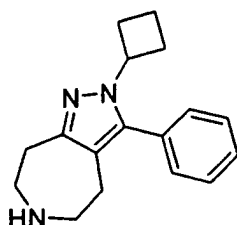
實例 275



3-(4'-氯-聯苯-4-基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(33 mg)亦可由實例 181 製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{24}H_{26}ClN_3$, 391.18;實測值 m/z 392.1 $[M+H]^+$, 394.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.81-7.80 (m, 2H), 7.70-7.68(m, 2H), 7.50-7.41 (m, 4H), 4.65-4.53 (m, 3H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 2H), 2.88 (brs, 2H), 2.01-1.91 (m, 6H), 1.63-1.60 (m, 2H)。

實例 276



2-環丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

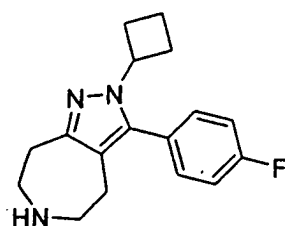
步驟 A. 2-環丁基-3-三氟甲磺酸酯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯

所需三氟甲磺酸酯係依據實例 176 步驟 A 與 B 之方法，使用環丁基胍鹽酸鹽(由環丁酮依實例 177 步驟 A 之方法製備)替代苯基胍，及改用第三丁醇替代 EtOH，並添加 3 當量三乙胺製備。

步驟 B. 標題化合物(118 mg)係依據實例 263 之方法，使用 189 mg 步驟 A 產物與 73 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{21}N_3$, 267.17;實測值 m/z 268.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.60-7.50 (m, 3H),

7.34-7.30 (m, 2H), 4.71-4.63(m, 2H), 4.00-3.40 (m, 2H),
3.24-3.22 (m, 3H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.68-2.59 (m,2H),
2.30-2.24 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H)。

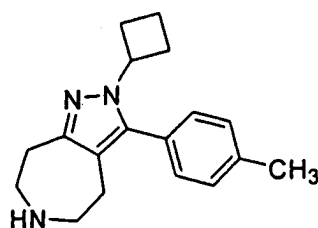
5 實例 277



10 2-環丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(122 mg)係依據實例 263 之方法，使用 198
mg 2-環丁基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮
雜-莧-6-羧酸第三丁酯 (實例 276, 步驟 A)與 88 mg 4-氟苯
基二羥硼酸製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{20}FN_3$,
15 285.16;實測值 m/z 286.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
CD₃OD): 7.35-7.27 (m, 4H), 4.65-4.59 (m, 2H), 3.95-3.3.40
(m, 2H), 3.32-3.05 (m, 3H),3.00-2.75 (m, 2H), 2.67-2.59 (m,
2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H)。

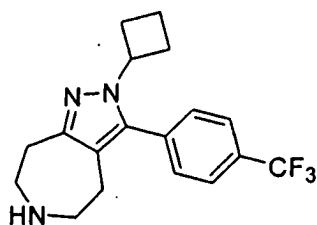
20 實例 278



2-環丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(117 mg)係依據實例 263 之方法，使用 192 mg 2-環丁基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 276, 步驟 A)與 83 mg 4-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{23}N_3$, 281.19; 實測值 m/z 282.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.41-7.32 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 2H), 4.00-3.41 (m, 2H), 3.32-3.05 (m, 3H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H)。

實例 279

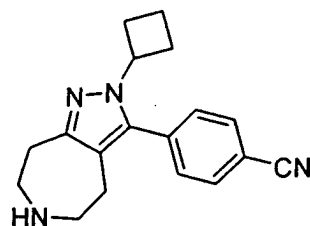


2-環丁基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(73 mg)係依據實例 263 之方法，使用 201mg 2-環丁基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 276, 步驟 A)與 122mg 4-三氟甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{20}F_3N_3$, 335.16; 實測值 m/z 336.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.86-7.85 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 4.65-4.58 (m,

1H), 3.45-3.41 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H),
2.67-2.62 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H)。

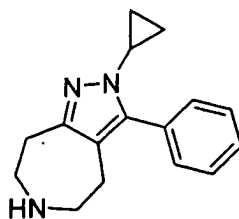
實例 280



4-(2-環丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-3-基)-苯基氰

標題化合物(28 mg)係依據實例 263 之方法，使用 172mg
2-環丁基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-
莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 276, 步驟 A)與 172mg 4-氰基苯
基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{20}N_4$,
292.17; 實測值 m/z 293.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 CD_3OD): 7.92-7.90 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 2H), 4.65-4.58 (m,
1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.21-3.19 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 2H),
2.66-2.62 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H)。

實例 281



2-環丙基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

步驟 A. N'-環丙基-胼羧酸第三丁酯

在含 1.37 g 3-(4-氟基-苯基)-吡啶-2-羧酸第三丁酯之 Et₂O(8mL)溶液中添加 1.2mL 環丙基胺。混合物熟化 2 小時後，真空濃縮。經 SiO₂ 層析(0 至 25% EtOAc/己烷)，產生不純之淺黃色固體，在 50°C 油浴之高度真空下昇華，產生 641mg 所需化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 6.31 (br s, 1 H), 3.49 (br s, 1 H), 2.74 (br s, 1 H), 1.48(s, 9H), 0.52-0.48 (m, 4H)。

步驟 B. 環丙基-胼鹽酸鹽

在含步驟 A 產物(636 mg)之 CH₂Cl₂(10mL)溶液中添加 9mL 4.0 M HCl 之 1,4-二噁烷溶液。混合物熟化 12 小時後，真空濃縮，產生 507mg 標題化合物。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD): 2.61-2.57(m, 11-1), 0.71-0.59 (m, 4H)。

步驟 C. 2-環丙基-3-三氟甲磺酸酯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯

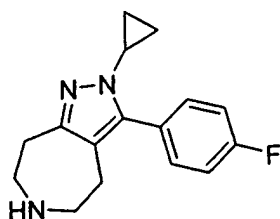
所需三氟甲磺酸酯係依據實例 176 步驟 A 與 B 之方法，使用環丙基-胼鹽酸鹽替代苯基胼，及改用第三丁醇替代 EtOH，添加 3 當量三乙胺製備。

步驟 D. 標題化合物(128 mg)係依據實例 263 方法，使用 208 mg 2-環丙基-3-三氟甲磺酸酯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯與 84 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):

質量正確計算值 $C_{16}H_{19}N_3$, 253.16; 實測值, m/z 254.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.57-7.44 (m, 5H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 2H), 0.91-0.85 (m, 4H)。

5

實例 282



10

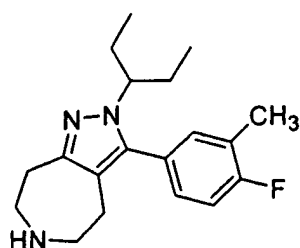
2-環丙基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(134 mg)係依據實例 281 之方法，使用 200 mg 2-環丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯 (實例 281 步驟 C)與 92 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{16}H_{18}FN_3$, 271.15; 實測值 m/z 272.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.51-7.47 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.00-2.83 (m, 2H), 0.93-0.84 (m, 4H)。

15

20

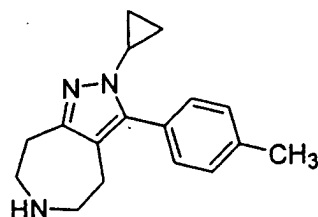
實例 283



2-(1-乙基-丙基)-3-(4-氟-3-甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(34 mg)係依據實例 183 之方法，使用 59mg 2-(1-乙基-丙基)-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 183, 步驟 A)與 19 mg 4-氟-3-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{26}FN_3$, 315.21; 實測值 m/z 316.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.27-7.18 (m, 3H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.50-3.27(m, 5H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 0.81-0.68 (m, 6H)。

實例 284

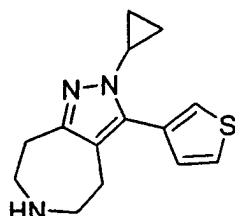


2-環丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(133 mg)係依據實例 281 之方法，使用 200 mg 2-環丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯 (實例 281 步驟 C)與 90 mg 4-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{17}H_{21}N_3$, 267.17; 實測值 m/z 268.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.34 (m, 4H), 4.68-4.65 (m, 2H), 3.80-3.30 (m,

6H), 2.97 (br s, 2H), 2.44(s, 3H), 0.94-0.91 (m, 4H)。

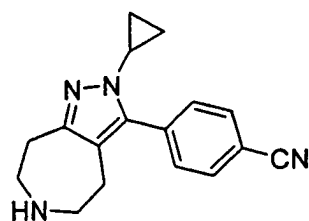
實例 285



2-環丙基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(134 mg)係依據實例 281 之方法，使用 200
mg 2-環丙基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮
雜-莫-6-羧酸第三丁酯（實例 281 步驟 C)與 84 mg 3-噻吩二
羧酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{14}H_{17}N_3S$, 259.11;
實測值 m/z 260.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD):
7.64-7.63 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 1H), 4.65 (brs, 1H),
3.70-3.60 (brs, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H),
3.19 (brs, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.99-2.96 (m, 1H),
2.91-2.89 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 4H)。

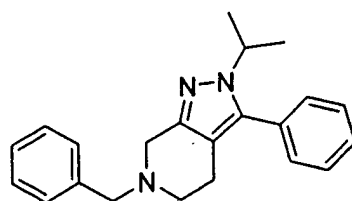
實例 286



4-(2-環丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫-3-基)-苯基氰

標題化合物(91 mg)係依據實例 281 之方法，使用 200mg 2-環丙基-3-三氟甲磺酸酯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-
 莫-6-羧酸第三丁酯 (實例 281 步驟 C)與 97mg 4-氰基苯基
 二羧硼酸製備。MS (ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{18}N_4$, 278.15;
 實測值 m/z 279.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD):
 7.94-7.92 (m, 2H), 7.71-7.70 (m, 2H), 4.66 (brs, 1H),
 3.71-3.68 (m, 1H), 3.47(brs, 1H), 3.39-3.19 (m, 4H),
 3.01-2.88 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 4H)。

實例 287



6-苯甲基-2-異丙基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并[3,4-c]
 吡啶

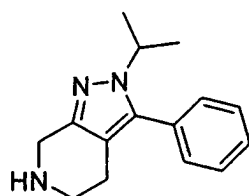
步驟 A. 三氟甲磺酸 6-苯甲基-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡
 啶并[3,4-c]吡啶-3-基酯

所需三氟甲磺酸酯係依據實例 189 步驟 A 之方法，使
 用 1-苯甲基-3-氧代-六氫吡啶-4-羧酸乙酯替代實例 59 步驟
 A 之產物製備。

步驟 B. 標題化合物(54 mg)係依據實例 263 之方法，使用
 200 mg 三氟甲磺酸 6-苯甲基-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-

吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基酯與 85 mg 苯基二羥硼酸製備。
 MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{22}H_{25}N_3$, 331.20; 實測值 m/z 332.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.60-7.48 (m, 7H), 7.39-7.37 (m, 2H), 4.59-4.48 (m, 3H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 6H)。

實例 288

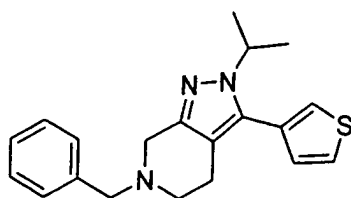


2-異丙基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶

在含實例 287 步驟 B 之化合物(98 mg)之 5mL EtOH 溶液中添加 98mg 10% Pd/C 後, 添加 0.14mL 1,4-環己二烯。混合物置於氮蒙氣下, 於 80°C 油浴中加熱 5 小時。混合物過濾, 濾液真空濃縮, 產生 67 mg 黏性無色油狀物。經 SiO_2 層析(0 至 8% 2M NH_3 之 MeOH/EtOAc 溶液), 產生 59 mg 標題化合物。取產物(59 mg)溶於 Et_2O 中, 以過量 1.0 M HCl 之 Et_2O 溶液處理 30 分鐘。真空排除溶劑, 產生 68 mg 相應之 HCl 鹽。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{15}H_{19}N_3$, 241.16; 實測值, m/z 242.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.57-7.48 (m, 3H), 7.38-7.36 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.47 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.41

(d, J = 6, 7 Hz, 6H)。

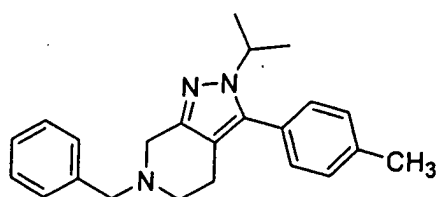
實例 289



6-苯甲基-2-異丙基-3-噻吩-3-基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并
[3,4-c]吡啶

標題化合物(69 mg)係依據實例 287 之方法，使用 300mg
三氟甲磺酸 6-苯甲基-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并
[3,4-c]吡啶-3-基酯與 133 mg 3-噻吩二羥硼酸製備。
MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{23}N_3S$, 337.16; 實測值 m/z
338.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.66-7.65
(m, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.21-7.20 (m,
1H), 4.65-4.52 (m, 3H), 4.42-4.33 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H),
3.44-3.40 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 6H)。

實例 290



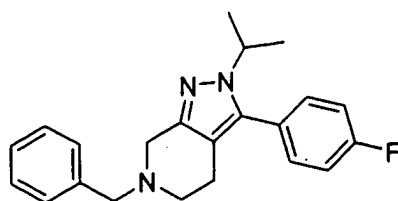
6-苯甲基-2-異丙基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并

[3,4-c]吡啶

標題化合物(67 mg)係依據實例 287 之方法,使用 300mg 三氟甲磺酸 6-苯甲基-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并 [3,4-c]吡啶-3-基酯與 141 mg 4-甲基苯基二羥硼酸製備。

MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{23}H_{27}N_3$, 345.22; 實測值 m/z 346.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.60-7.58 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.42-4.33 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.42-1.29(m,6H)。

實例 291



6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并 [3,4-c]吡啶

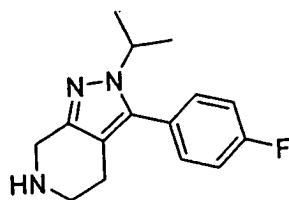
標題化合物(72 mg)係依據實例 287 之方法,使用 300mg 三氟甲磺酸 6-苯甲基-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡啶并 [3,4-c]吡啶-3-基酯與 146 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。

MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{22}H_{24}FN_3$, 349.20; 實測值 m/z 350.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(500 MHz, CD_3OD): 7.60-7.57 (m,2H), 7.55-7.53 (m,3H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H),

4.59-4.34 (m, 5H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H),
2.90-2.85 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 6H)。

實例 292

5



3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶

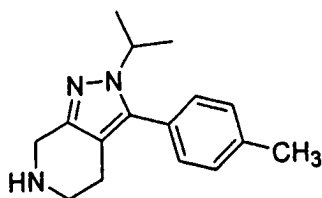
10

標題化合物(101 mg)係依據實例 288 之方法，使用 153
mg 6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑
并[3,4-c]吡啶替代實例 287 步驟 B 產物製備。MS(ESI):質量
正確計算值 $C_{15}H_{18}FN_3$, 259.15;實測值 m/z 260.4 $[M+H]^+$ 。 1H
NMR (500 MHz, CD_3OD):7.42-7.28 (m, 4H), 4.50-4.47 (m, 1
H), 4.35 (br s, 2H), 3.49-3.46 (m, 2H), 2.81-2.79 (m, 2H),
1.42-1.36 (m, 6H)。

15

實例 293

20

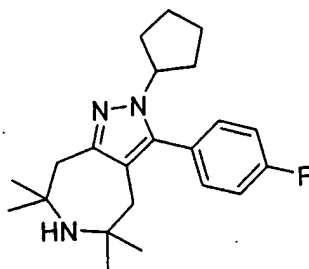


2-異丙基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶

標題化合物(114 mg)係依據實例 288 之方法，使用 163

mg 6-苯甲基-2-異丙基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并
 [3,4-c]吡啶替代實例 287 步驟 B 產物製備。MS(ESI):質量正
 確計算值 $C_{16}H_{21}N_3$, 255.17;實測值 m/z 256.4 $[M+H]^+$ 。 1H
 NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.43-7.32 (m, 2H), 7.30-7.20 (m,
 2H), 4.52 (m, 1H), 4.39-4.31(m,2H), 3.47 (t, $J=6.2$ Hz, 2H),
 2.80 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

實例 294



2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-5,5,7,7-四甲基-2,4,5,6,7,8-六氫
 -1,2,6-三氮雜-莫

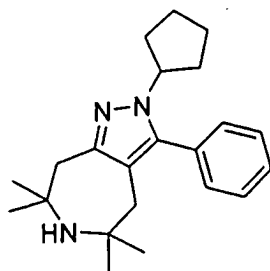
步驟 A. 三氟甲磺酸 2-環戊基-5,5,7,7-四甲基-2,4,5,6,7,8-六
 氫-1,2,6-三氮雜-莫-3-基酯

所需三氟甲磺酸酯係依據實例 180 步驟 A 之方法，使
 用 2,2,7,7-四甲基-5-氧代-吡啶-4-羧酸乙酯(由 2,2,6,6-四甲
 基-六氫吡啶-4-酮，依實例 59 步驟 A 製備)替代 5-氧代-吡
 啶-1,4-二羧酸第三丁酯 4-乙酯製備。

步驟 B. 標題化合物係依據實例 263 步驟 A 之方法，使用
 216 mg 三氟甲磺酸 2-環戊基-5,5,7,7-四甲基-2,4,5,6,7,8-六

氫-1,2,6-三氮雜-莨-3-基酯與 103 mg 4-氟苯基二羥硼酸製
 備。取產物(134 mg)溶於 Et₂O 中，以過量 1.0 M HCl 之 Et₂O
 溶液處理 30 分鐘。真空排除溶劑，產生 146 mg 相應之 HCl
 鹽製備。MS(ESI):質量正確計算值 C₂₂H₃₀FN₃, 355.24;實測
 5 值 m/z 356.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD):
 7.36-7.26 (m, 4H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.71 (s,
 2H), 2.03-1.88 (m, 6H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.35
 (s, 6H)。

10 實例 295

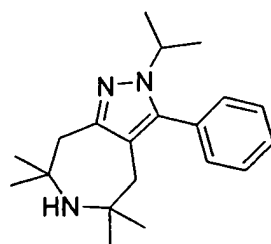


15 2-環戊基-5,5,7,7-四甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
 雜-莨

標題化合物(129 mg)係依據實例 294，使用 263 mg 三
 氟甲磺酸 2-環戊基-5,5,7,7-四甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
 20 氮雜-莨-3-基酯與 110 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質
 量正確計算值 C₂₂H₃₁N₃, 337.25;實測值 m/z 338.5 [M+H]⁺。
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.56-7.49 (m, 3H), 7.32-7.30
 (m, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.72 (s, 2H),
 2.03-1.88 (m, 6H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.35 (s,

6H)。

實例 296



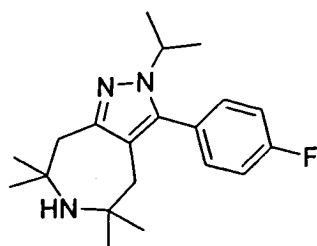
2-異丙基-5,5,7,7-四甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
雜-莧

步驟 A. 三氟甲磺酸 2-異丙基-5,5,7,7-四甲基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-莧-3-基酯

所需三氟甲磺酸酯係依據實例 294 步驟 A 之方法，使
用異丙基胼替代環戊基胼製備。

步驟 B. 標題化合物(98 mg)係依據實例 294 步驟 B 之方
法，使用 196 mg 三氟甲磺酸 2-異丙基-5,5,7,7-四甲基
-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧-3-基酯與 87 mg 苯基二羥
硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{29}N_3$, 311.24;實測
值, m/z 312.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD):
7.57-7.52 (m, 3H), 7.32-7.31 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.11 (s,
2H), 2.71 (s, 2H), 1.49-1.34 (m, 18H)。

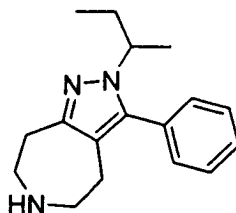
實例 297



3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5,5,7,7-四甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(100 mg)係依據實例 296 之方法，使用 196 mg 三氟-甲磺酸 2-異丙基-5,5,7,7-四甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-3-基酯與 100 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{28}FN_3$, 329.23;實測值 m/z 330.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.36-7.27 (m, 4H), 4.31 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.47-1.34 (m, 18H)。

實例 298



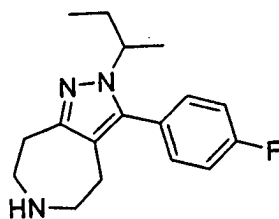
2-第二丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

步驟 A. 2-第二丁基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯

所需三氟甲磺酸酯係依據實例 189 步驟 A 之方法，使用第二丁基胂鹽酸鹽(由 2-丁酮依實例 177 步驟 A 之方法製備)替代異丙基胂鹽酸鹽製備。

5 步驟 B. 標題化合物(97 mg)係依據實例 263 之方法，使用 216 mg 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 106 mg 苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{23}N_3$, 269.38;實測值 m/z 270.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.58-7.50 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.50-3.18 (m, 6H),
10 2.88-2.73 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

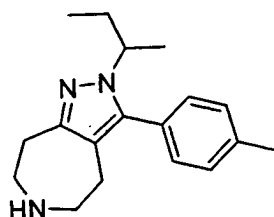
實例 299



2-第二丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧
標題化合物(71 mg)係依據實例 263 之方法，使用 245
20 mg 實例 298 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 153 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.38;實測值 m/z 288.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.41-7.35 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.51-3.20 (m, 6H), 2.90-2.73 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H),

1.75-1.65 (m, 1H), 1.44 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.66 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

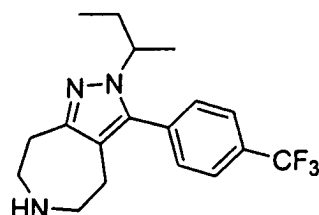
實例 300



2-第二丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

標題化合物(116 mg)係依據實例 263 之方法，使用 249 mg 實例 298 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 129 mg 4-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{25}N_3$, 283.41; 實測值 m/z 284.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.42-7.37 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.55-3.23 (m, 6H), 2.92-2.75 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 1 H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.46 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 0.67 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

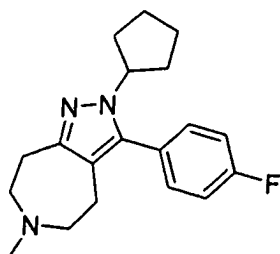
實例 301



2-第二丁基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(71 mg)係依據實例 263 之方法，使用 257 mg 實例 298 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 175 mg 4-三氟甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{18}H_{22}F_3N_3$, 337.38;實測值 m/z 338.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.91-7.85 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.52-3.20 (m, 6H), 2.93-2.75 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 1 H), 1.75-1.65 (m, 1 H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.65 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

實例 302

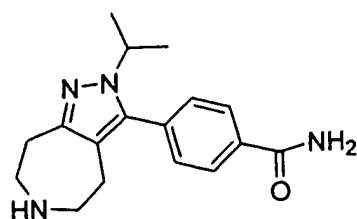


2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-6-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(186 mg)係由 216 mg 實例 182 產物，依據實例 208 之方法製備。取產物溶於 Et_2O 中，以過量 1.0 M HCl 之 Et_2O 溶液處理，產生相應之 HCl 鹽。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{24}FN_3$, 313.41;實測值 m/z 314.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.38-7.34 (m, 2H), 7.31-7.26 (m,

2H), 4.47 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.33-3.15 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 6H), 1.65-1.54 (m, 2H)。

5 實例 303



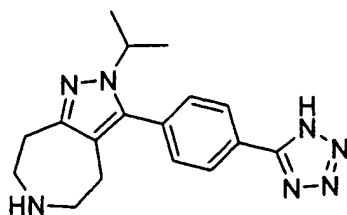
10

4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫-3-基)-苯醯胺

標題化合物(26 mg)係依據實例 263 之方法，使用 206 mg 實例 189 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 135 mg 4-苯醯胺二
 羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{22}N_4O$, 298.38;
 實測值 m/z 299.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):
 7.93-7.89 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 6.16 (brs, 1H), 5.81 (brs,
 1H), 4.27 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 4H),
 2.51-2.46 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

15

20 實例 304



2-異丙基-3-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹

步驟 A. 2-異丙基-3-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯

5 取含 3-(4-氰基-苯基)-2-異丙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯(實例 212 之中間物)與三丁基錫疊氮化物之甲苯溶液回流加熱 48 小時。混合物濃縮，殘質經 SiO₂ 層析(0 至 75% EtOAc/己烷)，產生 89 mg 所需四唑之玻璃狀物。

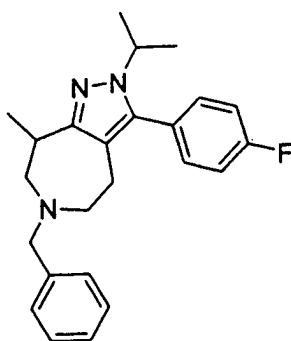
10

步驟 B. 取步驟 A 產物溶於二噁烷中，以 HCl(4 M 二噁烷溶液, 1mL)處理，混合物於室溫下攪拌。48 小時後，傾析液相，固體經二噁烷洗滌，真空乾燥，產生 60 mg 標題化合物。MS(ESI): 質量正確計算值 C₁₇H₂₁N₇, 323.40; 實測值 m/z 324.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 8.24-8.20 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.34-3.30(m,2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.42(d,J=6.8,6H)。

15

20

實例 305



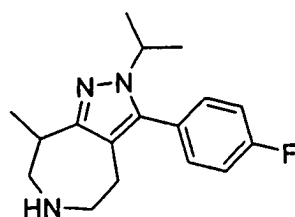
6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-8-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

步驟 A. 三氟甲磺酸 6-苯甲基-2-異丙基-8-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-3-基酯

5 所需三氟甲磺酸酯係依據實例 189 步驟 A 之方法，使用 1-苯甲基-6-甲基-5-氧代-吡啶-4-羧酸乙酯(由 1-苯甲基-3-甲基-六氫吡啶-4-酮，依實例 59 步驟 A 之方法製備)替代 5-氧代-吡啶-1,4-二羧酸第三丁酯 4-乙酯製備。

10 步驟 B. 標題化合物(29 mg)係依據實例 287 步驟 B，由 151mg 步驟 A 之三氟甲磺酸酯與 110 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{24}H_{28}FN_3$, 377.50;實測值 m/z 378.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.41-7.37 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.16-7.10 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.78 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 3H), 2.55-2.43 (m, 3H), 1.40 (d, $J=6.6$, 3H), 1.37 (d, $J=6.6$, 3H), 1.33 (d, $J=7.1$, 3H)。

20 實例 306



3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-8-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

步驟 A. 3-甲基-4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

於-78°C下，以攪拌 1 小時時間，在含 4-氧代-六氫吡
 5 啶-1-羧酸第三丁酯之 THF(100mL)溶液中添加 LDA(50mL,
 1.8 M THF 溶液)。添加甲基碘(5mL)，使混合物慢慢回升
 室溫，攪拌 24 小時。添加飽和 NH₄Cl 水溶液(20mL)中止
 反應。混合物倒至水(800mL)中，以 EtOAc 萃取與濃縮。
 經 SiO₂ 層析(120 g, 0 至 10%EtOAc/己烷)，產生 3.83 g 所需
 10 產物之灰白色固體。¹HNMR (500 MHz, CDCl₃): 4.23-4.14
 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.61-2.37 (m, 4H), 1.50 (s, 9H),
 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

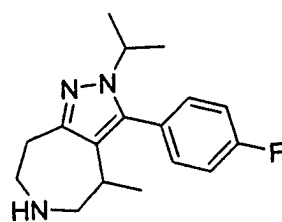
步驟 B. 2-異丙基-8-甲基-3-三氟甲磺酸鹽氧基-4,5,7,8-四氫
 15 -2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯

取步驟 A 產物(2.01 g)經重氮乙酸乙酯(1.5mL)，依實例
 59 步驟 A 之方法處理。所得物質(2.90 g)再依實例 189 步驟
 A 之方法轉化成所需之三氟甲磺酸酯(2.68g)。該反應順序
 亦產生 0.60 g 2-異丙基-4-甲基-3-三氟甲磺酸鹽氧基-4,5,7,8-
 20 四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯。

步驟 C. 標題化合物(1.62 g)係依據實例 263 步驟 A 之方
 法，由 2.68 g 步驟 B 之三氟甲磺酸酯與 1.36g 4-氟苯基
 二羥硼酸製備。該偶合產物經 TFA(20mL)之 50mL CH₂Cl₂

溶液處理 16 小時。混合物濃縮，殘質經 1 M NaOH(50mL) 稀釋，以 CH_2Cl_2 (50mL, 3x) 萃取。合併之有機層經 Na_2S_4 脫水與濃縮，產生所需物質。MS(ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 287.18; 實測值 m/z 288.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.18-7.05 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 2H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.31 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

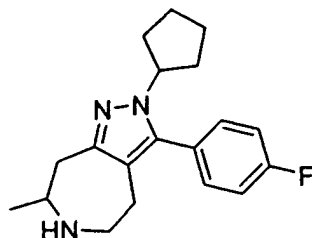
實例 307



3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(154 mg)係依據實例 177 步驟 C 與 D 之方法，由 0.60 g 實例 306 步驟 B 之三氟甲磺酸酯與 0.57 g 4-氟苯基二羥硼酸製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{FN}_3$, 287.18; 實測值 m/z 288.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 1.39 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

實例 308



2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-7-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

步驟 A. 2-甲基-4-氧代-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

取含 1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4,5]癸烷-8-羧酸第三丁酯 (2.97 g) 之 TMEDA (2.2 mL) 溶液冷卻至 -78°C ，滴加第二丁基鋰 (1.8 M THF 溶液, 13 mL)。所得黃色溶液於 -78°C 下熟化 1 小時。添加甲基碘 (1.5 mL)，使混合物以 16 小時時間，自 -78°C 回升至室溫。反應混合物倒至水 (800 mL) 中，以 EtOAc 萃取。合併之有機萃液經水與鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 脫水。經 SiO_2 層析 (330 g, 5 至 20% EtOAc/己烷)，產生 1.65 g 7-甲基-1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4,5]癸烷-8-羧酸第三丁酯。取多份此酯合併 (2.29 g)，以 5 mL 濃 HCl 之 10 mL 二噁烷溶液處理，於 65°C 下加熱 6 小時。排除溶劑，殘質溶於 CH_2Cl_2 中，以二碳酸二-第三丁酯 (1.0 g) 處理。5 天後，混合物經飽和 NaHCO_3 水溶液與水稀釋，以 CH_2Cl_2 萃取。經 SiO_2 層析 (120 g, 5 至 15% EtOAc/己烷)，產生 1.40 g 所需產物之白色固體。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 4.69-4.59 (m, 1H),

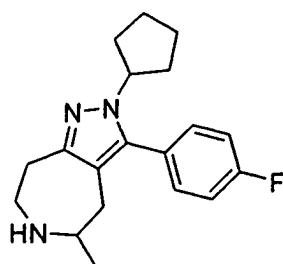
4.21-4.12 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.11 (d, J= 7.1 Hz, 3H)。

5 步驟 B. 2-環戊基-7-甲基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯

取步驟 A 產物(1.40 g)經重氮乙酸乙酯，依據實例 59 步驟 A 之方法處理。所得物質(1.0 g)依實例 180 步驟 A 之方法轉化成所需三氟甲磺酸酯(0.78 g)。該反應順序亦產生
10 2-環戊基-5-甲基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯。

步驟 C. 標題化合物(160.4 mg)係依據實例 263 之方法，由 301 mg 步驟 B 之三氟甲磺酸酯與 185 mg 4-氟苯基二羥硼酸製備。該反應順序亦產生 2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-5-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘。利用 SFC 層析法分離異構物。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{19}H_{24}FN_3$, 313.41;實測值, m/z 314.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H),
15 3.03-2.92 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.16-1.82 (m 6H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.25 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。
20

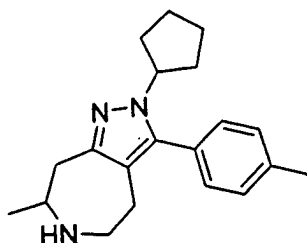
實例 309



2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-5-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(3.8 mg)係依實例 308 之方法製備。MS(ESI):
質量正確計算值 $C_{19}H_{24}FN_3$, 313.41; 實測值 m/z 314.4
[M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.24-7.19 (m, 2H),
7.18-7.13 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.09-2.90
(m, 4H), 2.57-2.45 (m, 2H), 2.14-1.80 (m 6H), 1.58-1.48 (m,
2H), 1.22 (d, J= 6.3 Hz, 3H)。

實例 310



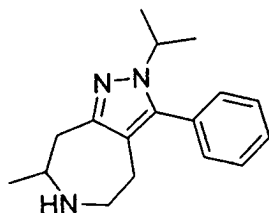
2-環戊基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(64 mg)係由 193 mg 實例 308 步驟 B 之三氟
甲磺酸酯與 117 mg 4-甲基苯基二羥硼酸製備。MS(ESI):質

量正確計算值 $C_{20}H_{27}N_3$, 309.45; 實測值 m/z 310.4 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 7.28-7.25 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17-1.82 (m, 6H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。

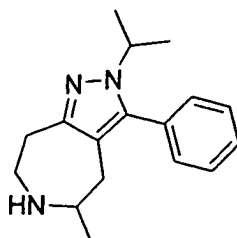
實例 311



2-異丙基-7-甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧

標題化合物(102 mg)係依據實例 263 之方法，使用 260 mg 2-異丙基-7-甲基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯(依實例 308 之方法製備，但其中環戊基胼改用異丙基胼替代)與 101 mg 苯基二羥硼酸製備。該反應順序亦產生 2-異丙基-5-甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19; 實測值 m/z 270.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7.58-7.52 (m, 3H), 7.36-7.35 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.43-1.40 (m, 6H)。

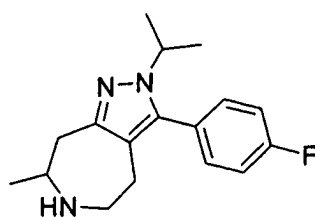
實例 312



2-異丙基-5-甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(28 mg)係依據實例 311 製備，利用 SFC 層析法純化。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{23}N_3$, 269.19;實測值, m/z 270.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7.58-7.52 (m, 3H), 7.35-7.33 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 3.5-3.47 (m, 1H), 3.31-3.19(m, 3H), 2.80-2.68 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 6H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

實例 313

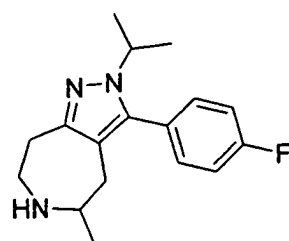


3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-7-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫

標題化合物(127 mg)係依據實例 311 之方法，使用 260 mg 2-異丙基-7-甲基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯與 115g 4-氟苯基二羧

硼酸製備。該反應順序亦產生 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5-
 甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸。MS(ESI):質量正確
 計算值 $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.18;實測值 m/z 288.5 $[M+H]^+$ 。 1H
 NMR (600 MHz, CD_3OD): 7.39-7.37 (m, 2H), 7.32-7.28 (m,
 2H), 4.36 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H),
 3.20-3.08 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 1H), 1.46
 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.41-1.38 (m, 6H)。

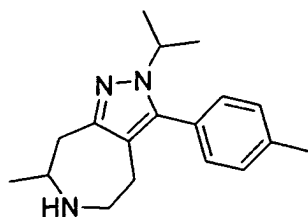
實例 314



3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
 雜-萸

標題化合物(36 mg)係依據實例 311 製備，利用 SFC 層
 析法純化。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{17}H_{22}FN_3$, 287.18;實測
 值 m/z 288.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7.37-7.35
 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.61-3.58 (m, 1H),
 3.48-3.45 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 3H), 2.77-2.65 (m, 2H),
 1.41-1.37 (m, 6H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

實例 315

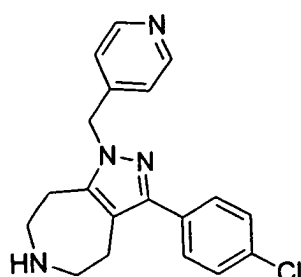


2-異丙基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
 莫

標題化合物(127 mg)係依據實例 311 之方法，使用 260
 mg 2-異丙基-7-甲基-3-三氟甲磺醯氧基-4,5,7,8-四氫
 -2H-1,2,6-三氮雜-莫-6-羧酸第三丁酯與 112 mg 4-甲基苯
 基二羥硼酸製備。該反應順序亦產生 2-異丙基-5-甲基-3-
 對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫。MS(ESI): 質量
 正確計算值 $C_{18}H_{25}N_3$, 283.20; 實測值 m/z 284.5 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (600 MHz, CD_3OD): 7.38-7.36 (m, 2H), 7.22-7.20
 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.60-3.56(m, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H),
 3.21-3.06 (m, 3H), 2.84-2.70 (m, 2H), 1.46 (d, $J=6.6$ Hz, 3H),
 1.42-1.37 (m, 6H)。

實例 316 至 323 係依據實例 238 之說明製備，其中並
 說明調整之部份。

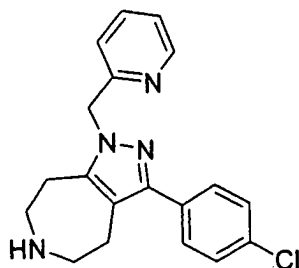
實例 316



3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
雜-莨

標題化合物(0.02 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.3
mmol), 改用 4-氯甲基-吡啶鹽酸鹽(0.5mmol)替代 2-氯甲基
-噻吩製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338.13;
實測值 m/z 339.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):
8.49-8.48 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H),
6.90-6.89 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.75-2.73
(m, 1H), 2.66-2.64 (m, 1H)。

實例 317

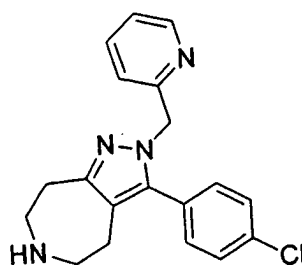


3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮

雜-萹

標題化合物(0.01 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.4 mmol), 改用 2-氯甲基-吡啶鹽酸鹽(0.5mmol)替代 2-氯甲基-噻吩製備。該反應順序亦可於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯基)-2-吡啶-2-基甲基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338.13; 實測值 m/z 339.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.49-8.48 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.76-2.74 (m, 4H)。

實例 318



3-(4-氯-苯基)-2-吡啶-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹

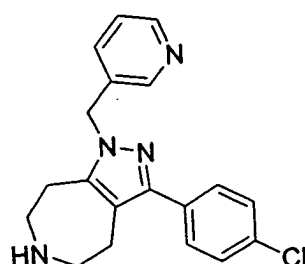
標題化合物(0.011 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-吡啶-2-基甲基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯(實例 317)依據實例 103 步驟 C 之方法製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{19}ClN_4$, 338.13; 實測值 m/z 339.3 $[M+H]^+$ 。 1H

NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.44-8.43 (m, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 4H), 2.48-2.46 (m, 2H)。

5

實例 319

10



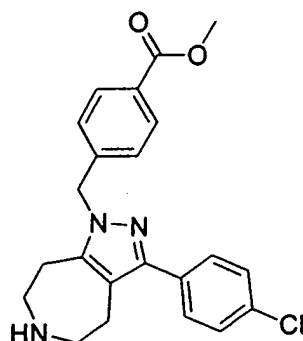
3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-3-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸

15

標題化合物係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯 (實例 103, 步驟 B; 0.3 mmol), 改用 3-氯甲基-吡啶 鹽酸鹽 (0.5 mmol) 替代 2-氯甲基-噻吩製備。得到標題化合物與 3-(4-氯-苯基)-2-吡啶-3-基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸之 2:1 混合物 (25 mg)。混合物之數據: MS(ESI): 質量正確計算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4$, 338.13; 實測值 m/z 339.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 8.47-8.14 (m, 2H), 7.42-7.03 (m, 6H), 5.39-5.07 (2 個 s, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.72-2.43 (m, 2H)。

20

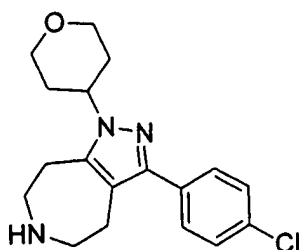
實例 320



4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-1-基甲
基]-苯甲酸甲酯

標題化合物(0.03 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫
-1H-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 103, 步驟 B; 0.3
mmol), 改用 4-溴甲基-苯甲酸甲酯 (0.5mmol)替代 2-氯甲
基-噻吩製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{22}H_{22}ClN_3O_2$,
395.14; 實測值 m/z 396.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
CDCl₃): 7.63-7.19 (m, 7H), 7.03-7.02 (m, 2H), 5.27 (s, 2H),
3.15 (s, 2H), 2.79-2.67 (m, 8H)。

實例 321

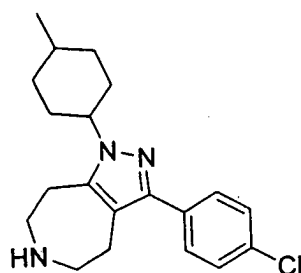


3-(4-氯-苯基)-1-(四氫吡喃-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三

氮雜-萹

標題化合物係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯 (實例 103, 步驟 B; 0.40 mmol), 改用 4-氯-四氫吡喃 (1.5 mmol) 替代氯-環丁烷製備。得到標題化合物與 3-(4-氯-苯基)-2-(四氫吡喃-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹之 2:1 混合物 (10 mg)。混合物之數據: MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{18}H_{22}ClN_3O$, 331.15; 實測值 m/z 332.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.44-7.42 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 3H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 3H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 8H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 3H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 1H)。

實例 322

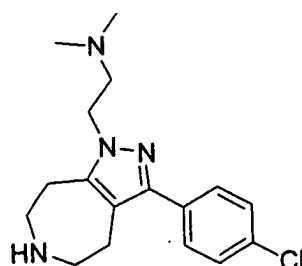


3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲基-環己基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹

標題化合物 (11 mg) 係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萹-6-羧酸第三丁酯 (實例 103, 步驟 B;

0.30 mmol), 改用 1-溴-4-甲基-環己烷(1.0 mmol)替代氯-環
 丁烷製備。該反應順序亦於烷化步驟中產生 3-(4-氯-苯
 基)-2-(4-甲基-環己基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸-6-
 羧酸第三丁酯。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{26}ClN_3$,
 343.18; 實測值 m/z 344.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,
 CD₃OD): 7.40-7.34 (m, 4H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.39-3.37 (m,
 2H), 3.28-3.26 (m, 2H), 3.17-3.15 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H),
 1.96-1.89 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 4H), 1.52-1.10 (m, 2H),
 0.91-0.87 (m, 4H)。

實例 323

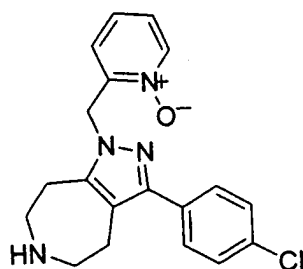


{2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基]-
 乙基}-二甲基-胺

標題化合物係由 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-
 三氮雜-萸-6-羧酸第三丁酯 (實例 103, 步驟 B; 0.33
 mmol), 改用 (2-氯-乙基)-二甲基-胺鹽酸鹽 (0.66 mmol) 替代
 氯-環丁烷製備。得到標題化合物與 {2-[3-(4-氯-苯
 基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-乙基}-二甲基-
 胺之 2:1 混合物 (10 mg)。混合物之數據: MS(ESI): 質量正確

計算值 $C_{17}H_{23}ClN_4$, 318.16; 實測值 m/z 319.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.50-7.45 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 4.51-4.49 (m, 1.3H), 4.27-4.26 (m, 0.7H), 3.63-3.61 (m, 1.3H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.24-3.23 (m, 2H), 3.14-3.12 (m, 0.7H), 3.00-2.98 (m, 1.3H), 2.91 (s, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.75-2.73 (m, 0.7H)。

實例 324

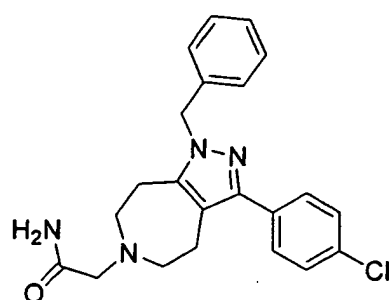


3-(4-氯-苯基)-1-(1-氧-吡啶-2-基甲基)-1,4,5,6,7,8-六氮-1,2,6-三氮雜-莨

取含 3-(4-氯-苯基)-2-吡啶-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氮-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 317; 0.1 mmol)與 mCPBA(0.1 g)之二氯乙烷(10mL)混合物於 $80^\circ C$ 下加熱 1 小時。添加飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(20mL)，分層。有機層濃縮，殘質經 MeOH(5mL)稀釋。添加鹽酸(1 M, 2mL)，混合物於 $25^\circ C$ 下攪拌 16 小時。濃縮後，經急驟層析法純化(2 M NH_3 /MeOH 之 CH_2Cl_2 溶液)，產生所需化合物(34 mg)。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{19}H_{19}ClN_4O$, 354.12; 實測值 m/z 355.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8.20-8.19 (m,

1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.69-6.67 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H)。

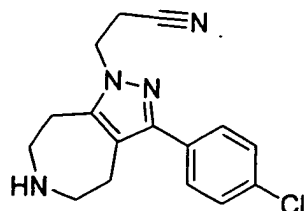
5 實例 325



2-[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莫-6-基]-乙醯胺

取含 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-3-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫 (實例 59, 步驟 E; 0.05 mmol)、2-溴-乙醯胺 (8 mg) 與 Na₂CO₃ (15 mg) 之丙酮 (2 mL) 混合物於 25°C 下攪拌 16 小時。濃縮後，經急驟層析法純化 (2 M NH₃/MeOH 之 CH₂Cl₂ 溶液)，產生所需化合物 (6 mg)。MS(ESI): 質量正確計算值 C₂₂H₂₃ClN₄O, 394.16; 實測值 m/z 395.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.49-8.48 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.76-2.74 (m, 2H)。

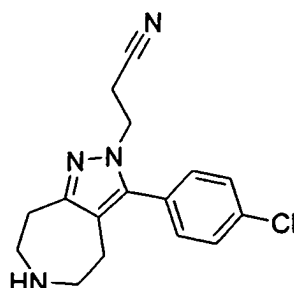
實例 326



3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-丙腈

在含 3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-莖-6-羧酸第三丁酯 (實例 103, 步驟 B; 0.05 mmol)、NaOH(50% 水溶液, 0.2mL)與 Bu₄NHSO₄(0.005 mmol)之二氯乙烷(5mL)混合物中添加 3-溴-丙腈(0.1 mmol)。混合物於 25°C 下攪拌 16 小時後, 於 80°C 下加熱 1 小時。濃縮後, 經急驟層析法純化(EtOAc/己烷), 產生 3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-1-基]-丙腈-6-羧酸第三丁酯。此酯依據實例 103 步驟 C 之方法脫除保護基, 產生標題化合物(9 mg)。此反應順序亦於烷化步驟中產生 3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莖-2-基]-丙腈-6-羧酸第三丁酯。MS(ESI): 質量正確計算值 C₁₆H₁₇ClN₄, 300.11; 實測值 m/z 301.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.44-7.37 (m, 4H), 4.39-4.37 (t, J= 6.1 Hz, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.95-2.92 (t, J = 6.1 Hz, 2H)。

實例 327



3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-2-基]-丙腈

標題化合物(0.004 g)係由 3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莨-2-基]-丙腈-6-羧酸第三丁酯(實例 326)

依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。MS(ESI):

質量正確計算值 $C_{16}H_{17}ClN_4$, 300.11; 實測值 m/z 301.4

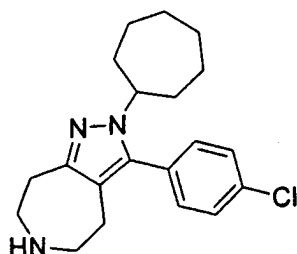
$[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.50-7.48 (m, 2H),

7.31-7.30 (m, 2H), 4.14-4.11 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.32-3.31 (m,

2H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.86-2.84 (t, $J =$

6.1 Hz, 2H), 2.72-2.70 (m, 2H)。

實例 328



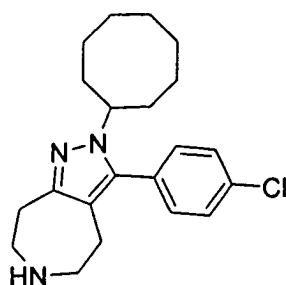
3-(4-氯-苯基)-2-環庚基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.010 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-環庚基

-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 254 步驟 C)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。

MS(ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343.18; 實測值 m/z 344.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.60-7.58 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.60-1.58 (m, 4H), 1.40-1.39 (m, 2H)。

實例 329



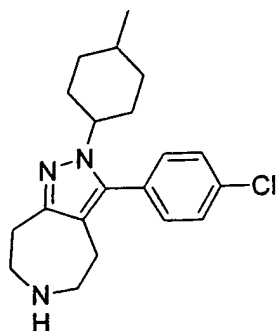
3-(4-氯-苯基)-2-環辛基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨

標題化合物(0.017 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-環辛基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,8-三氮雜-莨-6-羧酸第三丁酯(實例 255 步驟 C)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製備。

MS(ESI):質量正確計算值 $C_{21}H_{28}ClN_3$, 357.20; 實測值 m/z 358.5 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.61-7.58 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 6H),

1.31-1.29 (m, 2H)。

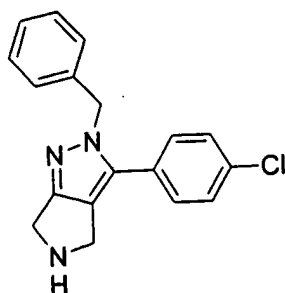
實例 330



3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-環己基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
氮雜-莧

標題化合物(0.007 g)係由 3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-環己
基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莧-6-羧酸第三丁酯(實例
322 步驟 C)依據實例 103 步驟 C 之脫除保護基之方法製
備。MS(ESI):質量正確計算值 $C_{20}H_{26}ClN_3$, 343.18;實測值
 m/z 344.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.59-7.57
(m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.37-3.35 (m,
2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.18-3.16 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H),
2.10-1.95 (m, 2H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.05-0.91 (m, 6H)。

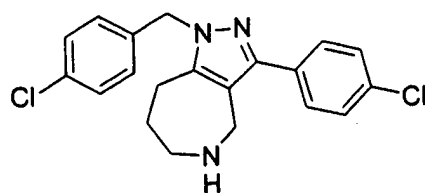
實例 331



2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑

於-78℃下，在含 LDA(1.80 M THF 溶液, 20 mmol)之 THF(100mL)溶液中滴加含 3-氧代-吡咯啉-1-羧酸第三丁酯 (10mmol)之 THF(10mL)溶液。20 分鐘後，添加含 4-氯苯甲
 基氯(15 mmol)之 THF(10mL)溶液。使混合物回升至 25℃，
 攪拌 16 小時。添加飽和 NaHCO₃ 水溶液(100mL)，分離有
 機層與濃縮，產生 3-(4-氯-苯甲基)-4-氧代-吡咯啉-1-羧酸第
 三丁酯。此殘質(取其中 1/8，約 1.25 mmol)經 EtOH(10mL)
 稀釋，以苯甲基胍鹽酸鹽(1.5 mmol)與 K₂CO₃(5 mmol)處
 理。混合物於 25℃下攪拌 16 小時。濃縮與經急驟層析法
 純化(EtOAc/CH₂Cl₂)，產生 2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,6-二氫
 -4H-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-羧酸第三丁酯。取含該酯與 TFA
 (2mL)之 CH₂Cl₂(10mL)溶液於 25℃下攪拌 4 小時。濃縮與
 經急驟層析法純化(2 M NH₃ 之 MeOH/ CH₂Cl₂ 溶液)，產生
 所需化合物(10mg)。MS(ESI): 質量正確計算值 C₁₈H₁₆ClN₃,
 309.10; 實測值 m/z310.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz,
 CDCl₃): 7.37-7.21 (m, 7H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.29 (s, 2H),
 4.09 (s, 2H), 4.04 (s, 2H)。

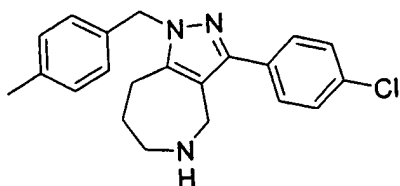
實例 332



1-(4-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-
-萘

標題化合物 (0.017 g) (呈鹽酸鹽) 係由 3-(4-氯-苯基)-4,6,7,8-四氫-1H-1,2,5-三氮雜-萘-5-羧酸第三丁酯 (實例
5 59 步驟 C; 0.15 g), 改用 4-氯苯甲基溴 (0.1 g) 替代實例 59
步驟 D 之苯甲基氯製備。MS(ESI): 質量正確計算值
 $C_{20}H_{19}Cl_2N_3$, 371.10; 實測值 m/z 372.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR
(500 MHz, CD_3OD): 7.57-7.50 (m, 4H), 7.41-7.33 (m, 2H),
7.27-7.19 (m, 2H), 5.45(s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.57-3.53 (m,
10 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 2H)。

實例 333

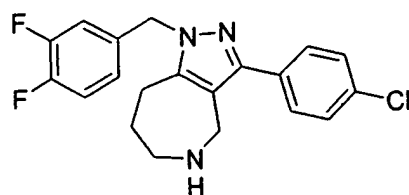


3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮
雜-萘

標題化合物 (0.011 g) (呈鹽酸鹽) 係由 3-(4-氯-苯基)-4,6,7,8-四氫-1H-1,2,5-三氮雜-萘-5-羧酸第三丁酯 (實例
20 59 步驟 C; 0.15 g), 改用 4-甲基苯甲基溴 (0.09 g) 替代實例
59 步驟 D 之苯甲基氯製備。MS(ESI): 質量正確計算值
 $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15; 實測值 m/z 352.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500
MHz, CD_3OD): 7.46-7.39 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H),

6.98-6.95 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.01-1.97 (m, 2H)。

5 實例 334

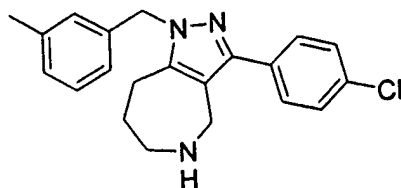


10 3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-莨

標題化合物(0.005 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,6,7,8-四氫-1H-1,2,5-三氮雜-莨-5-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.07 g), 改用 3,4-二氟苯甲基溴(0.06 g)替代實例 59 步驟 D 之苯
 15 甲基氯製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{20}H_{13}ClF_2N_3$, 373.12; 實測值 m/z 374.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.39-7.34 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.98-6.97 (m, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.80-2.76 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 2H)。

20

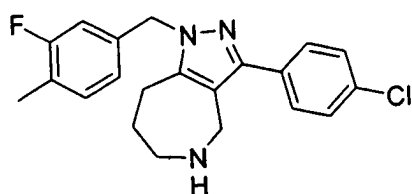
實例 335



3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萹

標題化合物(0.012 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,6,7,8-四氫-1H-1,2,5-三氮雜-萹-5-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1 g), 改用 3-甲基苯甲基溴(0.06 g)替代實例 59 步驟 D 之苯甲基氯製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{22}ClN_3$, 351.15; 實測值 m/z 352.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD): 7.49-7.43 (m, 4H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.00 (s, 1H), 6.92(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 3.88(s, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.80-1.77 (m, 2H)。

實例 336

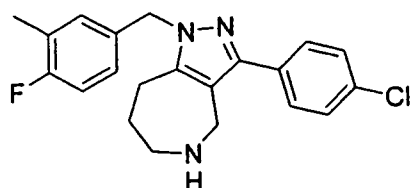


3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萹

標題化合物(0.002 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,6,7,8-四氫-1H-1,2,5-三氮雜-萹-5-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1 g), 改用 3-氟-4-甲基苯甲基溴(0.09 g)替代實例 59 步驟 D 之苯甲基氯製備。MS(ESI): 質量正確計算值 $C_{21}H_{21}ClFN_3$, 369.14; 實測值 m/z 370.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (500 MHz,

CD₃OD):7.49-7.43 (m,4H), 7.19 (t,J= 7.9 Hz, 1H), 6.88-6.80 (m,2H), 5.34(s,2H), 3.88 (s, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.87-2.85 (m, 2H), 2.23 (d, J= 1.5 Hz, 3H), 1.81-1.78(m,2H)。

5 實例 337

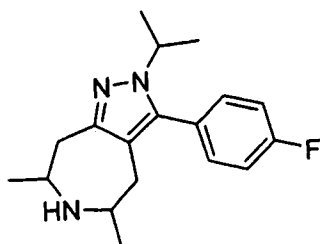


10 3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-莨

標題化合物(0.001 g)係由 3-(4-氯-苯基)-4,6,7,8-四氫-1H-1,2,5-三氮雜-莨-5-羧酸第三丁酯(實例 59 步驟 C; 0.1 g)，改用 4-氟-3-甲基苯甲基溴(0.09 g)替代實例 59 步驟 D 之苯甲基氯製備。MS(ESI):質量正確計算值 C₂₁H₂₁ClFN₃, 369.14;實測值 m/z 370.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 7.48-7.43 (m, 4H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.88 (s,2H), 3.16-3.14 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.22 (d, J= 1.6 Hz, 3H), 1.80 (m,2H)。

20

實例 338



3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5,7-二甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘

標題化合物係類似上述方法製備。

5 分析法

活體外藥理學

1. 5-HT₇ 受體結合位置之親和性

本發明所說明化合物對 5-HT₇ 受體結合位置之親和性係利用單一競爭放射性配位體結合性分析法分析。該分析法係於經大老鼠 5-HT_{7a} 受體(GB: NM022938)穩定轉感染之 HEK-293 細胞所製成之膜上進行。自培養板上刮下細胞，懸浮在 Tris-HCl 50 mM pH 7.5 中，離心收集(1000 rpm 5 分鐘)。細胞集結塊於 50 mM Tris-HCl(pH 7.5)，5 mM EDTA 中均質化(Polytron, 15 s, 設定值 5)。離心後(15,000 rpm 25 分鐘)，膜(135μg 蛋白質/mL)再懸浮於相同緩衝液中，於室溫下，與 1 nM [³H]5-CT，於濃度漸增之試驗化合物之存在下培養 60 分鐘。於 10 μM 5-HT 之存在下定義非專一性結合性。使用細胞收集器(Packard 公司)快速過濾，中止培養。放射活性係於 TopCount-NXT(Packard 公司)上計數。

S-型抑制曲線係由非線性迴歸分析法(GraphPad Prism)產生及代入分析。計算 IC₅₀ 值(使專一性放射性配位體結合性受到 50%抑制作用時之濃度)。依據陳與普魯索夫(Cheng and Prussoff)之方法推算 Ki 值(Biochem.

Pharmacol. (1973) 22:3099-3108)。實驗進行三重覆。

藥物母液(10 mM)係於 DMSO 中製備(DMSO 之終濃度不超過 0.4%)。於分析緩衝液中製備藥物稀釋液。數據示於下表 1。

5

2. 對腺苷鹼基環化酶活性之效應

10

本發明所說明化合物之活體外功能性質係於腺苷鹼基環化酶分析法中分析。取經大老鼠 5-HT_{7a} 受體穩定轉感染之 HEK-293 細胞塗覆在 96 孔板中。細胞經 200 μ L DNEM/F12 洗滌，與 80 μ L 2mM 3-異丁基-1-甲基黃嘌呤素培養 10 分鐘。添加化合物(10 μ L)後，再培養 10 分鐘。然後，添加 5-CT(10 μ L)。培養 20 分鐘後，添加 20 μ L 0.5N HCl 中止反應。分析板於 4°C 下培養 30 分鐘。取 20 μ L 上澄液，採用市售套組(Perkin Elmer 公司)，改用 125I-cAMP 分析 cAMP 含量。採用 GraphPad Prism 非線性迴歸分析法計算最適合之 S-型曲線。

15

r5-HT_{7a}/HEK-293 細胞中由 5-CT 所刺激腺苷鹼基環化酶活性受到實例 59 之抑制作用估算為 pK_B 約 8，符合 [3H]5-CT 結合試驗所測定之 K_i 值。

20

3. 對 5-HT_{2A} 受體結合位置之親和性

化合物對大老鼠 5-HT_{2A} 受體之親和性係利用 [3H] 奇丹絲胺酸(ketanserine)作為放射性配位體，進行競爭性放射性配位體結合性分析法評估。該分析法係依文獻上

之方法，於取自大老鼠皮質之膜上進行(Schotte, A. et al., Psychopharmacology (1996) 124: 57-73)。簡言之，取腦組織(大老鼠皮質)，每份組織濕重使用 20 份體積 Tris-HCl 緩衝液(50 mM, pH 7.4)均質化。離心收集總膜部份，隨後離心洗滌(25 分鐘 25,000 g, 4°C)。膜再懸浮於含 1 nM[3H]奇丹絲胺酸之 Tris-HCl 緩衝液(50 mM, pH 7.4)中。非專一結合性係於 10 μ M 利比酮(risperidone)之存在下估算。經預先浸泡過 0.1%聚乙烯亞胺之華特曼(Whatman)GF/B 濾紙快速過濾，及使用 1mL 冰冷 Tris-HCl 緩衝液，pH 7.4 之洗滌步驟中止培養。以 $pK_i = -\log K_i$ 計算所有化合物之 pK_i 值，其中 K_i 係依據陳與普魯索夫(Cheng and Prussoff)之方法計算 (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099-3108)。($IC_{50}/(1+[S]/K_d)$)，其中 $[S] = 1$ nM; $K_d = 0.42$ nM)。表 1 中所有數值均以 nM 單位表示。數據示於下表 1。

4. 對 5HT₂ 受體結合位置之親和性

受體結合性係採用人類重組體 5-HT_{2A}(GB: X57830)、5-HT_{2B} (GB: Z36748)與 5-HT_{2C}(GB: M81778)受體進行。化合物對 3 種不同人類 5-HT₂ 受體亞型之親和性係利用 [3H]奇丹絲胺酸(ketanserine)(h5-HT_{2A})或[3H]美格精(mesulergine)(h5-HT_{2B} 與 h5-HT_{2C})進行競爭性放射性配位體結合性分析法評估。該分析法係使用自經 h5-HT_{2A} 穩定轉感染之 NIH3T3 或經 h5-HT_{2B} 與 h5-HT_{2C}

穩定轉感染之 CHO 之膜進行。所有化合物之 pK_i 值均依據陳與普魯索夫 (Cheng and Prusoff) 之方法計算 (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099-3108)。
 $(IC_{50}/(1+[S]/K_d))$ ，其中 $[S] = 1 \text{ nM (5-HT}_{2A}\text{)}$ ， $4 \text{ nM (5-HT}_{2B}\text{)}$
 與 $3 \text{ nM (5-HT}_{2C}\text{)}$ ； $K_d = 0.4 \text{ nM (5-HT}_{2A}\text{)}$ ， $3.5 \text{ nM (5-HT}_{2B}\text{)}$
 與 $3 \text{ nM (5-HT}_{2C}\text{)}$ 。數據示於下表 1。

5. 對 5-HT₂ 受體之活體外功能分析法(細胞內鈣)

採用以鈣分析為主之螢光計顯影板讀數機 (FLIPR)，依據過去文獻說明之方法，測定此等化合物對不同 5-HT₂ 受體亞型之於活體外功能性質 (Porter et al., 1999, Jerman, J.C. et al. Eur. J. Pharmacol. (2001)414:23-30)。5-HT₂ 受體係連結 G 蛋白質之 Gq 家族，繼而活化磷脂酶 C，誘發磷酸肌苷新陳代謝，及提高細胞內鈣濃度。
 採用上一節(受體 FLIPR 結合性)實驗所使用之相同細胞株。

表 1 結合親和性(nM)

EX	K _i 5-HT ₇	K _i 5-HT _{2A}	K _i 5-HT _{2B}	K _i 5-HT _{2C}
1	120	NT	NT	NT
17	70	NT	NT	NT
18	25	NT	NT	NT
22	45	NT	NT	NT
26	18	NT	NT	NT
38	pK _b 7.8	NT	NT	NT
47	7	9	64	24
57	15	NT	NT	NT
59	6	280	160	74
64	19	18	NT	NT
74	5	100	94	180
75	7	200	100	320
76	8	210	350	690
87	33	NT	NT	NT
98	40	NT	NT	NT
100	30	NT	NT	NT
103	7.7	60	44	150
104	9	80	52	360
108	9	NT	100	800
111	17	NT	NT	NT

114	32	NT	90	400
117	20	NT	NT	NT
118	8	20	NT	NT
119	39	NT	NT	NT
120	40	NT	NT	NT
131	120	7	4.2	50
133	125	2.3	3.5	10
160	7	300	350	3500
165	4	100	310	180
166	8	80	560	590
167	75	NT	350	10000
172	37	NT	NT	NT
174	40	NT	NT	NT
177	80	7	7	110
178	85	3	3	NT
180	10	1.5	1.4	12
181	37	1.5	1.8	11
182	90	0.74	1.4	18
183	240	7	54	70
184	120	1	17	15
186	61	1	24	20
190	16	10	22	51
191	30	NT	NT	NT
192	20	2.5	0.9	15

209	6	1.1	1.4	12
210	7	2	0.75	20
211	8.5	5	0.5	18
212	93	25	12	425
213	12	7.5	4.7	80
214	5	NT	2	170
215	30	8	95	NT
216	70	6	20	17
217	25	1	0.65	10
218	75	1.7	1.8	15
220	55	1.3	0.55	6.8
232	20	25	0.50	66
233	15	4	25	16
236	950	7	4.5	32
238	40	1	0.50	13
241	310	9	9.5	38
242	21	8	1.3	45
253	75	NT	25	625
255	60	NT	NT	NT
257	9	NT	2	110
273	5	400	NT	NT
276	90	3	2.5	90
277	150	0.9	3	40
278	35	0.1	0.2	10

279	80	0.8	1	45
280	3300	1.5	6	120
282	100	6	20	200
283	5000	10	60	150
284	10	1	2	60
285	29	60	6	500
286	335	50	80	5000
298	50	5	6.5	60
299	35	1.7	9	26
300	10	0.3	0.8	12
301	40	1.6	3	100
302	100	0.2	1.3	21.5
305	600	20	60	2200
306	120	1	22	39
308	5200	2	3	162
309	130	30	15	130
310	475	0.2	0.4	30
311	80	140	100	3000
313	30	100	40	1000
315	12	9	3	300
316	9.1	60	530	5000

NT=未測試

五、中文發明摘要：

本發明係有關某些含稠合吡咯-與吡唑之雜環化合物，其係適用為治療血清素所媒介疾病之血清素調節劑。

5

10

六、英文發明摘要：

15

Certain fused pyrrole- and pyrazole-containing heterocyclic compounds are serotonin modulators useful in the treatment of serotonin-mediated diseases.

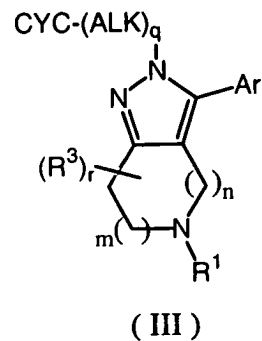
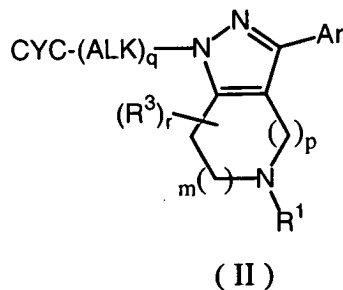
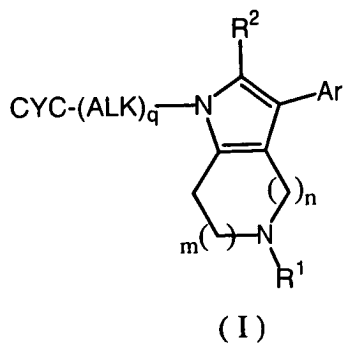
七、指定代表圖：

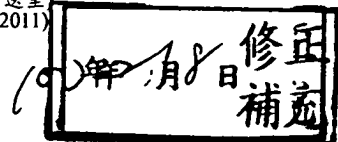
(一) 本案指定代表圖為：第 () 圖。~~無~~

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無

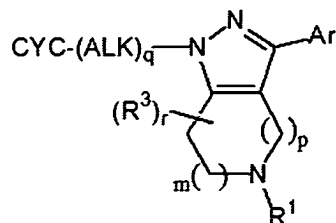
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：





十、申請專利範圍：

1. 一種具有血清素受體調節活性之式(II)化合物，



(II)

其中

m 為 1 或 2；

p 為 1 或 2，但其限制條件為當 m 為 1 時，p 不為 1；

q 為 0 或 1；

r 為 0、1、2、3、4 或 5；

R³ 為 -C₁₋₄ 烷基、烯丙基、炔丙基或苯甲基，其各可視需要經 -C₁₋₃ 烷基、-OH 或鹵基取代；

Ar 為芳基或雜芳基環，其係選自下列各物組成之群中：

- a) 苯基，可視需要經 R^r 單-、二-或三-取代，或於相鄰碳上經 -OC₁₋₄ 伸烷基 O-、-(CH₂)₂₋₃NH-、-(CH₂)₁₋₂NH(CH₂)-、-(CH₂)₂₋₃N(C₁₋₄ 烷基)-或-(CH₂)₁₋₂N(C₁₋₄ 烷基)(CH₂)-二取代；

R^r 係選自下列各物組成之群中：-OH、-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、-OC₃₋₆ 烯

基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-OC_{3-6}$ 炔基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^y)R^z$ (其中 R^y 與 R^z 分別獨立選自： H 或 C_{1-6} 烷基)、 $-(C=O)N(R^y)R^z$ 、 $-(N-R^t)COR^t$ 、 $-(N-R^t)SO_2C_{1-6}$ 烷基 (其中 R^t 為 H 或 C_{1-6} 烷基)、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(S(O)_n)C_{1-6}$ 烷基 (其中 n 係選自 0 、 1 或 2)、 $-SO_2N(R^y)R^z$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6}$ 烷基；且

b) 噻吩基，可視需要經 R^r 單-或二取代；

ALK 為分支或未分支 C_{1-8} 伸烷基、 C_{2-8} 伸烯基、 C_{2-8} 伸炔基或 C_{3-8} 環伸烯基，

其可視需要經分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基單-、二-或三取代： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)R^b$ (其中 R^a 與 R^b 分別獨立選自： H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基)、 $-(C=O)N(R^a)R^b$ 、 $-(N-R^c)COR^c$ 、 $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ 烷基 (其中 R^c 為 H 或 C_{1-6} 烷基)、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(S(O)_d)C_{1-6}$ 烷基 (其中 d 係選自 0 、 1 或 2)、 $-SO_2N(R^a)R^b$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6}$ 烷基；

CYC 為氫或選自下列各物組成之群中之碳環、雜環、芳基或雜芳基環：

i) 苯基，其可視需要經 R_q 單-、二-或三-取代，或於相鄰碳上經 $-OC_{1-4}$ 伸烷基 $O-$ 、

$-(CH_2)_{2-3}NH-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 或 $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4} \text{ 烷基})(CH_2)-$ 二取代；

R^q 係選自下列各物組成之群中： $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基、苯基、 $-O$ 苯基、苯甲基、 $-O$ 苯甲基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)R^b$ (其中 R^a 與 R^b 分別獨立選自： H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基，或 R^a 與 R^b 可與所附接之氮共同形成另一個脂系烴環，該環具有 5 至 7 個組員，其中一個碳原子可視需要被 $>O$ 、 $=N-$ 、 $>NH$ 或 $>N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 置換，其中一個碳原子可視需要經 $-OH$ 取代，及環中可視需要具有 1 或 2 個不飽和鍵)、 $-(C=O)N(R^a)R^b$ 、 $-(N-R^c)COR^c$ 、 $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ 烷基 (其中 R^c 為 H 或 C_{1-6} 烷基或同一個取代基中兩個 R^c 可與其所附接之醯胺共同形成另一個脂系烴環，該環具有 4 至 6 個組員)、 $-N-(SO_2C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(S(O)_d)-C_{1-6}$ 烷基 (其中 d 係選自 0、1 或 2)、 $-SO_2N(R^a)R^b$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6}$ 烷基；

ii) 苯基或吡啶基中兩個相鄰碳環組員與三員

烴部份基團稠合形成稠合 5 員芳香環，該部份基團中一個碳原子被 $>O$ 、 $>S$ 、 $>NH$ 或 $>N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 置換，且該部份基團中至多另一個碳原子可視需要被 $-N=$ 置換，該稠合之環可視需要經 R^q 單-、二-或三-取代；

- iii) 苯基中兩個相鄰碳環組員與四員烴部份基團稠合形成稠合之 6 員芳香環，該部份基團中一或兩個碳原子被 $-N=$ 置換，該稠合之環可視需要經 R^q 單-、二-或三取代；
- iv) 萘基，其可視需要經 R^q 單-、二-或三-取代；
- v) 具有 5 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳原子為附接點，一個碳原子被 $>O$ 、 $>S$ 、 $>NH$ 或 $>N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 置換，至多另一個碳原子可視需要被 $-N=$ 置換，可視需要經 R^q 單-或二取代，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視需要經 R^q 單-、二-或三取代；
- vi) 具有 6 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳原子為附接點，一或兩個碳原子被 $-N=$ 置換，可視需要經 R^q 單-或二取代，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視需要經 R^q 單-或二取代；及

- vii) 3-8 員非芳香系碳環或雜環，該環具有 0、1 或 2 個不相鄰之選自 O、S、-N=、>NH 或 >NR^q 中之雜原子組員，具有 0、1 或 2 個不飽和鍵，具有 0、1 或 2 個羰基之碳組員，可視需要具有一個形成橋連之碳組員，具有 0 至 5 個取代基 R^q，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團具有 0、1、2 或 3 個取代基 R^q；及
- viii) 4-7 員非芳香系碳環或雜環，該環具有 0、1 或 2 個不相鄰之選自 O、S、-N=、>NH 或 >NR^q 中之雜原子組員，具有 0、1 或 2 個不飽和鍵，具有 0、1 或 2 個羰基之碳組員，可視需要具有一個形成橋連之碳組員，該雜環之兩個相鄰碳原子稠合形成飽和鍵或由相鄰之碳與氮原子稠合形成飽和鍵，形成 4-7 員碳環或雜環，其可能在非環接點上另具有 0 或 1 個選自 O、S、-N=、>NH 或 >NR^q 中之雜原子組員，具有 0、1 或 2 個不飽和鍵，具有 0、1 或 2 個羰基之碳組員，及稠合之環具有 0 至 5 個取代基 R^q；

R¹ 為選自下列各物組成之群中：H、C₁₋₇ 烷基、C₂₋₇ 烯基、C₂₋₇ 炔基、C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 環烷基 C₁₋₇ 烷基、C₃₋₇ 環烯基、C₃₋₇ 環烯基 C₁₋₇ 烷基與苯并

稠合之 C_{4-7} 環烷基，其各可視需要經 R^P 單-、二-或三取代；

R^P 為選自下列各物組成之群中： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、 $-N(R^S)R^U$ (其中 R^S 與 R^U 分別獨立選自： H 或 C_{1-6} 烷基，或可與所附接之氮共同形成另一個脂系烴環，該環具有 5 至 7 個組員，其中一個碳原子可視需要被 $>O$ 、 $=N-$ 、 $>NH$ 或 $>N(C_{1-4}$ 烷基)置換及環中可視需要具有 1 或 2 個不飽和鍵)、 $-(C=O)N(R^S)R^U$ 、 $-(N-R^V)COR^V$ 、 $-(N-R^V)SO_2C_{1-6}$ 烷基 (其中 R^V 為 H 或 C_{1-6} 烷基或同一個取代基中兩個 R^V 可與其所附接之醯胺共同形成另一個脂系烴環，該環具有 4 至 6 個組員)、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(S(O)_n)-C_{1-6}$ 烷基 (其中 n 係選自 0、1 或 2)、 $-SO_2N(R^S)R^U$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6}$ 烷基；其中上述苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基與吡咯基取代基可視需要經分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基單-、二-或三取代： $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)R^b$ (其中 R^a 與 R^b 分別獨立選自： H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基)、 $-(C=O)N(R^a)R^b$ 、

$-(N-R^c)COR^c$ 、 $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ 烷基(其中 R^c 為 H 或 C_{1-6} 烷基)、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(S(O)_d)-C_{1-6}$ 烷基(其中 d 係選自 0、1 或 2)、 $-SO_2N(R^a)R^b$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6}$ 烷基;

與其對映異構物、非對映異構物與醫藥上可接受之鹽類、酯類與醯胺類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 m 為 1。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 $m+p$ 為 2 或 3。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 q 為 1。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 r 為 0、1 或 2。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 r 為 4。
7. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 (可視需要經取代)係選自下列各物組成之群中：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、烯丙基、炔丙基與苯甲基。
8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 為甲基。
9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Ar 選自下列各物組成之群中：苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基

苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-乙醯基苯基、4-乙醯基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-4-氯苯基、苯并[1,3]二𢵼茂-4 或 5-基、3-羥基苯基、4-羥基苯基、4-羥基-2-甲基苯基、4-羥基-3-氟苯基、3,4-二羥基苯基、4-二甲基胺基苯基、4-胺甲醯基苯基、4-氟-3-甲基苯基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、5-氯噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、5-氯噻吩-3-基、5-甲基噻吩-3-基與 4-四唑基苯基。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 ALK(其可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸第三丁基、伸戊基、1-乙基伸丙基、2-乙基伸丙基、2-乙基伸丁基、伸異丙基、伸丁-3-烯基、伸異丁基、3-甲基伸丁基、伸烯丙基與伸丙-2-炔基。
11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 ALK 選自下列各物組成之群中：亞甲基、三氟甲基亞甲基、甲氧基羰基甲基、甲基胺甲醯基甲基、伸乙基、伸丙基、3-甲氧基羰基伸丙基、3-羧基伸丙基、伸丁基、伸第三丁基、4-羥基伸丁基、4-甲氧基羰基伸丁基、4-羧基伸丁基、伸戊基、5-羥基伸戊基、1-乙基伸丙基、2-乙基伸丙基、2-乙基伸丁基、伸異丙基、伸丁-3-烯

基、伸異丁基、3-甲基伸丁基、伸丙-2-炔基、2-二甲基胺基伸乙基與 2-氰基伸乙基。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 CYC(其可視需要經取代)為氫，或為選自下列各物組成之群中：

- i) 苯基、5-、6-、7-、8-苯并-1,4-二噁烷基、4-、5-、6-、7-苯并-1,3-二噁茂基、4-、5-、6-、7-吲哚基、4-、5-、6-、7-異吲哚基、1,2,3,4-四氫喹啉-4, 5, 6 或 7-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-4、5、6 或 7-基，
- ii) 4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基、4-、5-、6-或 7-苯并硫苯基、4-、5-、6-或 7-苯并呋喃基、4-、5-、6-或 7-吲哚基、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基、4-、5-、6-或 7-苯并咪唑基、4-、5-、6-或 7-吲唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5, 6, 7 或 8-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-4、5、6 或 7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4、5 或 6-基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4、6 或 7-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4、5 或 7-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5、6 或 7-基，
- iii) 5-、6-、7-或 8-異喹啉基、5-、6-、7-或 8-喹啉基、5-、6-、7-或 8-喹噁基、5-、6-、7-或 8-喹唑基，
- iv) 萘基，
- v) 呋喃基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑

基、硫苯基、噻唑基、異噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、3-吡啶基、2-苯并吡啶基、2-或 3-苯并硫苯基、2-或 3-苯并呋喃基、2-或 3-吡啶基、2-苯并噻唑基、2-苯并咪唑基、3-吡啶基，

vi) 吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、1-、3- 或 4-異喹啉基、2-、3-或 4-喹啉基、2-或 3-喹啶基、2-或 4-喹啶基、[1,5]、[1,6]、[1,7]或[1,8]萘啶-2-、3-或 4-基、[2,5]、[2,6]、[2,7]、[2,8]萘啶-1-、3-或 4-基，

vii) 環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、金剛烷基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶基、六氫吡啶基、高碳六氫吡啶基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、六氫吡啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫吡啶酮基、茚滿基、二氫吡啶基、吡啶基、二氫吡咯并吡啶基，及

viii) 雙環[4.1.0]庚烷、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫吡咯并吡啶基與八氫吡咯并吡啶基。

13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 CYC(其可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：氫、苯基、吡啶基、苯并噻唑基、異喹啉基、喹啶基、萘-1 或 2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡啶基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、

環辛基、六氫吡啶-2、3 或 4-基、2-吡咯啉-2、3、4 或 5-基、3-吡咯啉-2 或 3-基、2-吡啶啉-3、4 或 5-基、嗎啉-2、3、5 或 6-基、硫嗎啉-2、3、5 或 6-基、六氫吡啶-2、3、5 或 6-基、吡咯啉-2 或 3-基、高碳六氫吡啶基、金剛烷基與八氫吲哚基。

14. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 CYC(其可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：氫、苯基、吡啶基、環丁基、環戊基、環己基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、四氫吡喃基、呋喃-2-基、呋喃-3-基與萘-1 或 2-基。
15. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 CYC 選自下列各物組成之群中：氫、苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-乙醯基苯基、4-乙醯基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二甲基苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三氯苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、環丁基、環己基、環戊基、4-氟-3-甲基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-甲基-3-氟苯

基、3,4-二甲基苯基、4-甲氧基-3-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、3-胺基苯基、4-胺基苯基、4-甲酯基苯基、3-甲磺醯基胺基-苯基、4-甲磺醯基胺基-苯基、3-二甲磺醯基胺基-苯基、4-二甲磺醯基胺基-苯基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、5-氯噻吩-2-基、苯并[1,3]二𫟇茂-4 或 5-基、四氫吡喃-2、3 或 4-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、5-羧基乙基-呋喃-2-基、萘-1 或 2-基、3,4-雙苯甲基氧苯基、2-羥基苯基、3-羥基苯基、4-羥基苯基、4-羥基-2-甲基苯基、4-羥基-3-氟苯基與 3,4-二羥基苯基。

16. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 選自下列各物組成之群中：氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{5-6} 環烯基、苯并稠合 C_{5-6} 環烷基，其各可視需要經 R^p 單-、二-或三取代。
17. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 (其可視需要經 R^p 取代) 為選自下列各物組成之群中：氫、甲基、乙基、丙基與異丙基。
18. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 可選自下列各物組成之群中：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、3-羥基丙基、苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、甲氧基羰基甲基、胺甲磺醯基甲基、苯乙基、苯丙基與羥基乙基。
19. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自下列各

物組成之群中：

實例	化學名稱
43	1-苯甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
44	1-苯甲基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
45	1-苯甲基-3-(2-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
46	1-苯甲基-3-(3-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
47	1-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
48	1-苯甲基-3-(2,3-二氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
49	1-苯甲基-3-(3,4-二氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
50	1-[4-(1-苯甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘-3-基)-苯基]-乙酮；
51	1-苯甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
52	1-苯甲基-3-(3-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
53	3-(1-苯甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘-3-基)-苯基氰；

- 54 4-(1-苯甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨
-3-基)-苯基氰;
- 55 1-(4-氯-苯甲基)-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莨;
- 56 1-(4-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-莨;
- 57 1-苯甲基-3-苯基-6-丙基-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莨;
- 58 1-苯甲基-6-異丙基-3-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莨;
- 59 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莨;
- 60 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,5-三氮雜-莨;
- 61 3-(4-氯-苯基)-1-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-
三氮雜-莨;
- 63 3-(4-氯-苯基)-1-乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-
三氮雜-莨;
- 65 3-(4-氯-苯基)-1-丙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-
三氮雜-莨;
- 67 1-丁基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-
三氮雜-莨;
- 69 3-(4-氯-苯基)-1-(2-環己基-乙基)-1,4,5,6,7,8-
六氫-1,2,6-三氮雜-莨;

- 71 3-(4-氯-苯基)-1-苯乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 73 3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 74 3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 75 3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 76 3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 77 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 78 3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 79 3-(4-氯-苯基)-1-(3-硝基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 80 3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 81 3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 85 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萘-1-基]-戊酸甲酯；
- 86 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萘-1-基]-戊酸；

- 87 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基]-戊-1-醇;
- 88 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基]-丁酸甲酯;
- 91 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基]-丁酸;
- 93 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基]-丁-1-醇;
- 96 3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;
- 98 3-(4-氯-苯基)-1-(4-硝基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;
- 99 4-(3-苯基-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基甲基)-苯基胺;
- 100 N-[4-(3-苯基-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基甲基)-苯基]-甲磺醯胺;
- 101 N,N-[4-(3-苯基-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基甲基)-苯基]-二甲磺醯胺;
- 102 1-苯甲基-3-對甲苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;
- 103 3-(4-氯-苯基)-1-噁吩-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;
- 104 1-苯甲基-3-噁吩-2-基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;

- 105 3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 106 3-(4-氯-苯基)-1-(2-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 107 3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 108 3-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 109 3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 110 1-(2-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 111 1-丁-3-烯基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 112 1-(2-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 113 1-(4-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 114 3-(4-氯-苯基)-1-(2-乙基-丁基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 115 3-(4-氯-苯基)-1-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 116 1-(3-溴-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;

- 117 3-(4-氯-苯基)-1-環己基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萸;
- 118 3-(4-氯-苯基)-1-異丁基-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萸;
- 119 1-苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基-3-(4-氯-苯
基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 120 3-(4-氯-苯基)-1-(四氫吡喃-4-基甲基)-1,4,5,
6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 121 3-(4-氯-苯基)-1-(2,6-二氟-苯甲基)-1,4,5,
6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 123 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,4,5,
6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 124 3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-丁基)-1,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 125 3-(4-氯-苯基)-1-(2-三氟甲基-苯甲基)-1,4,5,
6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 128 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-2-甲基-苯甲
基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 134 3-(4-氯-苯基)-1-丙-2-炔基-1,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萸;
- 135 3-(4-氯-苯基)-1-五氟苯基甲基-1,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 137 3-(4-氯-苯基)-1-(2,4,6-三氟-苯甲基)-1,4,5,
6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;

- 138 2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基甲基]-苯基氘;
- 142 3-(4-氯-苯基)-1-萘-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;
- 144 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基甲基]-呋喃-2-羧酸乙酯;
- 145 3-(4-氯-苯基)-1-萘-1-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;
- 147 [3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基]-乙酸甲酯;
- 148 2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基]-N-甲基-乙醯胺;
- 150 3-(4-氯-苯基)-1-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;
- 152 3-(4-氯-苯基)-1-(2,6-二甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;
- 154 1-(3,4-雙-苯甲基氧-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莫;
- 156 3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基甲基]-苯酚;
- 157 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基甲基]-苯酚;
- 158 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-莫-1-基甲基]-3-甲基-苯酚;

- 159 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-奠-1-基甲基]-苯-1,2-二醇;
- 160 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-奠-1-基甲基]-2-氯-苯酚;
- 162 2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-奠-1-基甲基]-苯酚;
- 165 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠;
- 166 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠;
- 167 3-(4-氯-苯基)-6-(3,4-二甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠;
- 168 1-丁基-3-(4-氯-苯基)-6-(3,4-二甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠;
- 169 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-(3,4-二甲氧基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠;
- 170 [1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-奠-6-基]-乙酸甲酯;
- 171 2-[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-奠-6-基]-乙醇;
- 172 3-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-奠;
- 173 3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-1,2,6-三氮雜-環戊并環辛烯;

- 174 3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7,8,9-六氫-1H-1,2,7-三氮雜-環戊并環辛烯;
- 175 3-(4-氯-苯基)-1-(2-甲基-苯甲基)-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶;
- 230 {4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-苯基}-甲基-胺;
- 237 3-(4-氯-苯基)-1-環丁基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 239 3-(4-氯-苯基)-1-環己基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 254 3-(4-氯-苯基)-1-環庚基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 255 3-(4-氯-苯基)-1-環辛基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 273 1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹檸檬酸鹽;
- 316 3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-4-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 317 3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 319 3-(4-氯-苯基)-1-吡啶-3-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 320 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-1-基甲基]-苯甲酸甲酯;

- 321 3-(4-氯-苯基)-1-(四氫吡喃-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 322 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲基-環己基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 323 {2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基]-乙基}-二甲基-胺;
- 324 3-(4-氯-苯基)-1-(1-氧-吡啶-2-基甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 325 2-[1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-4,5,7,8-四氫-1H-1,2,6-三氮雜-萸-6-基]-乙醯胺;
- 326 3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-1-基]-丙腈;
- 332 1-(4-氯-苯甲基)-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸;
- 333 3-(4-氯-苯基)-1-(4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸;
- 334 3-(4-氯-苯基)-1-(3,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸;
- 335 3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸;
- 336 3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸;與
- 337 3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸。

20. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自下列各物組成之群中：

實例	化學名稱
59	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
74	3-(4-氯-苯基)-1-(3-甲基-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
75	3-(4-氯-苯基)-1-(4-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
76	3-(4-氯-苯基)-1-(3-氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
103	3-(4-氯-苯基)-1-噻吩-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
104	1-苯甲基-3-噻吩-2-基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
108	3-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氟-苯甲基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
160	4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萘-1-基甲基]-2-氟-苯酚；
165	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-甲基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
166	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-6-乙基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
273	1-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫

-1,2,6-三氮雜-萸檸檬酸鹽。

21. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自下列各物組成之群中：

實例

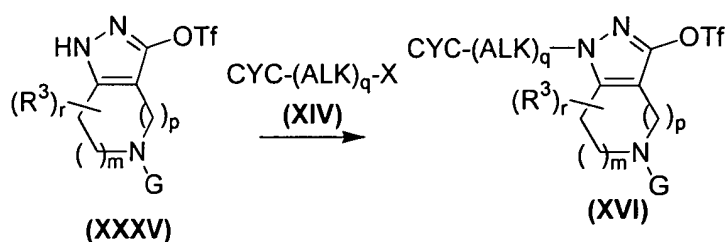
化學名稱

- 47 1-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 118 3-(4-氯-苯基)-1-異丁基-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸。
22. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該醫藥上可接受之鹽為有效之胺基加成鹽。
23. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該醫藥上可接受之鹽係選自下列各物組成之群中：氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、茶酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚酸鹽、乳糖醛酸鹽與月桂基磺酸鹽。
24. 一種 1-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸。
25. 一種 1-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸檸檬酸鹽。
26. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑與醫療有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物。

27. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療或預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之 CNS 病變之方法：睡眠障礙、抑鬱症/焦慮症、普遍化焦慮症、精神分裂症、兩極化異常、精神病、強迫觀念與強迫行為性病變、情緒異常、創傷後壓力及其他與壓力相關之病變、偏頭痛、疼痛、飲食異常、肥胖症、性功能障礙、代謝紊亂、激素不平衡、酒精上癮、藥癮病變、噁心、發炎、中樞媒介之高血壓、睡眠/清醒紊亂、噴射遲滯與生理時鐘節律異常。
28. 根據申請專利範圍第 27 項之用途，其中該 CNS 係選自下列各物組成之群中：抑鬱症/焦慮症、睡眠障礙、與生理時鐘節律異常。
29. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療與預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之疾病或病症之方法：低血壓、周邊血管病變、心血管休克、腎病變、胃蠕動、下痢、痙攣性結腸、應激性腸部病變、絕血、敗血性休克、尿失禁及其他與胃腸及血管系統有關之病變。
30. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療或預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之眼睛疾病之方法：青光眼、視神經

炎、糖尿病性視網膜病變、視網膜水腫及與年齡相關之斑變性。

31. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療或預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之疾病或病症之方法：抑鬱症/焦慮症、睡眠/清醒紊亂、噴射遲滯、偏頭痛、尿失禁、胃蠕動與應激性腸部病變。
32. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療或預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之疾病或病症之方法：抑鬱症/焦慮症、普遍化焦慮症、精神分裂症、兩極化異常、精神病、強迫觀念與強迫行為性病變、情緒異常、創傷後壓力病變、睡眠紊亂、性功能障礙、飲食異常、偏頭痛、藥癮病變與周邊血管病變。
33. 一種製造式(XVI)化合物之方法，其包括之步驟為由式(XXXV)化合物與式(XIV)化合物反應



其中

G 為 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{COOC}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基或未經取代或經 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代之苯

甲基；

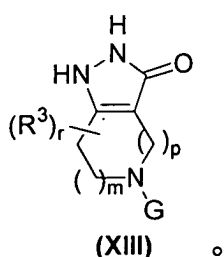
X 為 Cl、Br、I、OMs 或 OTs；

m、p、q、r、ALK 及 CYC 如申請專利範圍第 1 項中之定義；且

R^3 為 $-C_{1-4}$ 烷基、烯丙基、炔丙基或苯甲基，其各可視需要經 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 或鹵基取代；

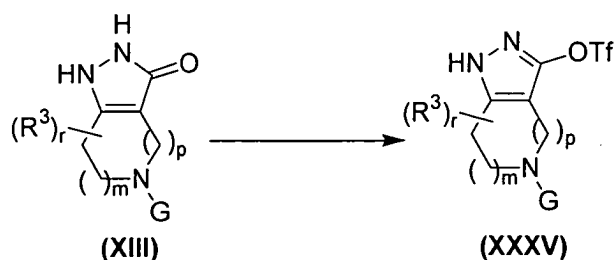
與其對映異構物、非對映異構物與醫藥上可接受之鹽類、酯類與醯胺類。

34. 根據申請專利範圍第 33 項之方法，其中該式(XXXV)化合物之製法係以三氟甲磺酸化劑處理式(XIII)化合物



35. 根據申請專利範圍第 33 項之方法，其中該式(XVI)化合物用於製造申請專利範圍第 1 項之式(II)化合物。

36. 一種製備式(XXXV)化合物之方法，其包括之步驟為由式(XIII)化合物與三氟甲磺酸化劑反應



其中

G 為 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-COOC_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基或
或未經取代或經 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-C_{1-6}$ 烷基取代之苯
甲基；

m、p 及 r 如申請專利範圍第 1 項中之定義；

R^3 為 $-C_{1-4}$ 烷基、烯丙基、炔丙基或苯甲基，其各可
視需要經 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 或鹵基取代；

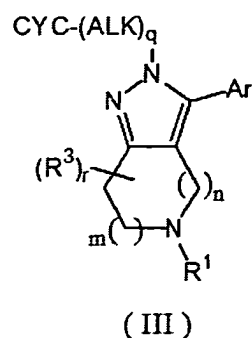
與其對映異構物、非對映異構物與醫藥上可接受
之醫藥上可接受之鹽類、酯類與醯胺類。

37. 根據申請專利範圍第 36 項之方法，其中該式(XXXV)
化合物用於製造申請專利範圍第 1 項之式(II)化合物。

38. 一種標記同位素之申請專利範圍第 1 項之化合物，其
供進行正子放射斷層掃描攝影(PET)或單光子放射電
腦斷層掃描攝影(SPECT)檢測。

39. 一種研究血清素所媒介病變之方法，其包括之步驟為
使用標記 ^{18}F 或標記 ^{11}C 之根據申請專利範圍第 1 項
之化合物作為正子放射斷層掃描攝影(PET)分子探針。

40. 一種具有血清素受體調節活性之式(III)化合物，



其中

m 為 0、1 或 2；

n 為 1、2 或 3；

m+n 小於或等於 4；

q 為 0 或 1；

r 為 0、1、2、3、4 或 5；

R^3 為 $-C_{1-4}$ 烷基、烯丙基、炔丙基或苯甲基，其各可視需要經 $-C_{1-3}$ 烷基、 $-OH$ 或鹵基取代；

Ar 為芳基或雜芳基環，其係選自下列各物組成之群中：

- a) 苯基，可視需要經 R^r 單-、二-或三-取代，或於相鄰碳上經 $-OC_{1-4}$ 伸烷基 O-、 $-(CH_2)_{2-3}NH-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 或 $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4} \text{ 烷基})(CH_2)-$ 二取代；

R^r 係選自下列各物組成之群中： $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 C_{2-6} 烯基、 $-OC_{3-6}$ 烯基、 $-C_{2-6}$ 炔基、 $-OC_{3-6}$ 炔基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^y)R^z$ (其中 R^y 與 R^z 分別獨立選自： H

或 C_{1-6} 烷基)、 $-(C=O)N(R^y)R^z$ 、 $-(N-R^t)COR^t$ 、 $-(N-R^t)SO_2C_{1-6}$ 烷基(其中 R^t 為 H 或 C_{1-6} 烷基)、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(S=(O)n)-C_{1-6}$ 烷基(其中 n 係選自 0、1 或 2)、 $-SO_2N(R^y)R^z$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6}$ 烷基;

- b) 苯基或吡啶基中兩個相鄰碳環組員與三員烴部份基團稠合形成稠合之 5 員芳香環，該部份基團中一個碳原子被 $>O$ 、 $>S$ 、 $>NH$ 或 $>N(C_{1-4}$ 烷基)置換，且該部份基團中至多另一個碳原子可視需要被 $-N=$ 置換，該稠合之環可視需要經 R^r 單-、二-或三-取代;
- c) 苯基中兩個相鄰環組員與四員烴部份基團稠合形成稠合之 6 員芳香環，該部份基團中一或兩個碳原子被 $-N=$ 置換，該稠合之環可視需要經 R^r 單-、二-或三-取代;
- d) 萘基，其可視需要經 R^r 單-、二-或三-取代;
- e) 具有 5 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳原子為附接點，一個碳原子被 $>O$ 、 $>S$ 、 $>NH$ 或 $>N(C_{1-4}$ 烷基)置換，至多另一個碳原子可視需要被 $-N=$ 置換，可視需要經 R^r 單-或二取代，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視需要經 R^r 單-、二-或

三取代；及

f) 具有 6 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳原子為附接點，一或兩個碳原子被-N=置換，可視需要經 R_r 單-或二取代，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視需要經 R_r 單-或二取代；

g) 苯基或吡啶基，其係經一個選自下列各物組成之群中之取代基取代：苯基、吡啶基、硫苯基、呋唑基與四唑基，其中所得經取代之部份基團可視需要再經 R^r 單-、二-或三取代；

ALK 為分支或未分支 C₁₋₈ 伸烷基、C₂₋₈ 伸烯基、C₂₋₈ 伸炔基或 C₃₋₈ 環伸烯基，

其可視需要經分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基單-、二-或三取代：-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-OC₃₋₆ 環烷基、-CN、-NO₂、-N(R^a)R^b (其中 R^a 與 R^b 分別獨立選自：H、C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 烯基)、-(C=O)N(R^a)R^b、-(N-R^c)COR^c、-(N-R^c)SO₂ C₁₋₆ 烷基 (其中 R^c 為 H 或 C₁₋₆ 烷基)、-(C=O)C₁₋₆ 烷基、-(S(O)d)-C₁₋₆ 烷基 (其中 d 係選自 0、1 或 2)、-SO₂N(R^a)R^b、-SCF₃、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-COOH 與 -COOC₁₋₆ 烷基；

CYC 為氫或選自下列各物組成之群中之碳環、雜環、芳基或雜芳基環：

- i) 苯基，其可視需要經 R_q 單-、二-或三-取代，或於相鄰碳上經 $-OC_{1-4}$ 伸烷基 O-、 $-(CH_2)_{2-3}NH-$ 、 $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)_{2-3}N(C_{1-4} \text{ 烷基})-$ 或 $-(CH_2)_{1-2}N(C_{1-4} \text{ 烷基})(CH_2)-$ 二取代；

R^q 係選自下列各物組成之群中： $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基、苯基、 $-O$ 苯基、苯甲基、 $-O$ 苯甲基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^a)R^b$ (其中 R^a 與 R^b 分別獨立選自： H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基，或 R^a 與 R^b 可與所附接之氮共同形成另一個脂系烴環，該環具有 5 至 7 個組員，其中一個碳原子可視需要被 $>O$ 、 $=N-$ 、 $>NH$ 或 $>N(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 置換，其中一個碳原子可視需要經 $-OH$ 取代，及環中可視需要具有 1 或 2 個不飽和鍵)、 $-(C=O)N(R^a)R^b$ 、 $-(N-R^c)COR^c$ 、 $-(N-R^c)SO_2C_{1-6}$ 烷基 (其中 R^c 為 H 或 C_{1-6} 烷基或同一個取代基中兩個 R^c 可與其所附接之醯胺共同形成另一個脂系烴環，該環具有 4 至 6 個組員)、 $-N-(SO_2C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(S=(O)d)-C_{1-6}$ 烷基 (其中 d 係選自 0、1 或 2)、 $-SO_2N(R^a)R^b$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、

-OCF₃、-COOH 與-COOC₁₋₆ 烷基；

- ii) 苯基或吡啶基中兩個相鄰碳環組員與三員烴部份基團稠合形成稠合 5 員芳香環，該部份基團中一個碳原子被>O、>S、>NH 或>N(C1-4 烷基)置換，且該部份基團中至多另一個碳原子可視需要被-N=置換，該稠合之環可視需要經 R_q 單-、二-或三-取代；
- iii) 苯基中兩個相鄰碳環組員與四員烴部份基團稠合形成稠合之 6 員芳香環，該部份基團中一或兩個碳原子被-N=置換，該稠合之環可視需要經 R_q 單-、二-或三-取代；
- iv) 萘基，其可視需要經 R_q 單-、二-或三-取代；
- v) 具有 5 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳原子為附接點，一個碳原子被>O、>S、>NH 或>N(C1-4 烷基)置換，至多另一個碳原子可視需要被-N=置換，可視需要經 R_q 單-或二-取代，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視需要經 R^q 單-、二-或三-取代；
- vi) 具有 6 個環原子之單環系芳香烴基，其中一個碳原子為附接點，一或兩個碳原子被-N=置換，可視需要經 R_q 單-或二-取代，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶

并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團可視需要經 R_q 單-或二取代；及

- vii) 3-8 員非芳香系碳環或雜環，該環具有 0、1 或 2 個不相鄰之選自 O、S、-N=、>NH 或 >NR_q 中之雜原子組員，具有 0、1 或 2 個不飽和鍵，具有 0、1 或 2 個羰基之碳組員，可視需要具有一個形成橋連之碳組員，具有 0 至 5 個取代基 R^q ，且可視需要於兩個相鄰碳原子上苯并稠合或吡啶并稠合，其中苯并稠合或吡啶并稠合之部份基團具有 0、1、2 或 3 個取代基 R^q ；及
- viii) 4-7 員非芳香系碳環或雜環，該環具有 0、1 或 2 個不相鄰之選自 O、S、-N=、>NH 或 >NR_q 中之雜原子組員，具有 0、1 或 2 個不飽和鍵，具有 0、1 或 2 個羰基之碳組員，可視需要具有一個形成橋連之碳組員，該雜環之兩個相鄰碳原子稠合形成飽和鍵或由相鄰之碳與氮原子稠合形成飽和鍵，形成 4-7 員碳環或雜環，其可能在非環接點上另具有 0 或 1 個選自 O、S、-N=、>NH 或 >NR_q 中之雜原子組員，具有 0、1 或 2 個不飽和鍵，具有 0、1 或 2 個羰基之碳組員，及稠合之環具有 0 至 5 個取代基 R^q ；

R^1 為選自下列各物組成之群中：H、C₁₋₇ 烷基、C₂₋₇

烯基、 C_{2-7} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 環烯基、 C_{3-7} 環烯基 C_{1-7} 烷基與苯并稠合之 C_{4-7} 環烷基，其各可視需要經 R^P 單-、二-或三取代；

R^P 為選自下列各物組成之群中： $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-C_{3-6}$ 環烷基、 $-OC_{3-6}$ 環烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、 $-N(R^S)R^U$ (其中 R^S 與 R^U 分別獨立選自： H 或 C_{1-6} 烷基，或可與所附接之氮共同形成另一個脂系烴環，該環具有 5 至 7 個組員，其中一個碳原子可視需要被 $>O$ 、 $=N-$ 、 $>NH$ 或 $>N(C_{1-4}$ 烷基)置換及環中可視需要具有 1 或 2 個不飽和鍵)、 $-(C=O)N(R^S)R^U$ 、 $-(N-R^V)COR^V$ 、 $-(N-R^V)SO_2C_{1-6}$ 烷基 (其中 R^V 為 H 或 C_{1-6} 烷基或同一個取代基中兩個 R^V 可與其所附接之醯胺共同形成另一個脂系烴環，該環具有 4 至 6 個組員)、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(S(O)_n)-C_{1-6}$ 烷基 (其中 n 係選自 0、1 或 2)、 $-SO_2N(R^S)R^U$ 、 $-SCF_3$ 、鹵基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-COOH$ 與 $-COOC_{1-6}$ 烷基；其中上述苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基與吡咯基取代基可視需要經分別獨立選自下列各物組成之群中之取代基單-、二-或三取代： $-OH$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、

-N(R^a)R^b(其中 R^a與 R^b分別獨立選自：H、C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 烯基)、-(C=O)N(R^a)R^b、-(N-R^c)COR^c、-(N-R^c)SO₂C₁₋₆ 烷基(其中 R^c為 H 或 C₁₋₆ 烷基)、-(C=O)C₁₋₆ 烷基、-(S=(O)d)-C₁₋₆ 烷基(其中 d 係選自 0、1 或 2)、-SO₂N(R^a)R^b、-SCF₃、鹵基、-CF₃、-OCF₃、-COOH 與 -COOC₁₋₆ 烷基；

與其對映異構物、非對映異構物與醫藥上可接受之鹽類、酯類與醯胺類。

41. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 m 為 1 或 2。
42. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 m 為 1。
43. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 n 為 1 或 2。
44. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 m+n 為 2 或 3。
45. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 q 為 1。
46. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 r 為 0、1 或 2。
47. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 r 為 4。
48. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 R³(可視需要經取代)係選自下列各物組成之群中：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、烯丙基、炔丙基與苯甲基。
49. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 R³ 為甲基。
50. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 Ar(可視需

要經取代)係選自下列各物組成之群中：

- a) 苯基、5-、6-、7-、8-苯并-1,4-二噁烷基、4-、5-、6-、7-苯并-1,3-二噁茂基、4-、5-、6-、7-吲哚基、4-、5-、6-、7-異吲哚基、1,2,3,4-四氫喹啉-4、5、6 或 7-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-4、5、6 或 7-基，
- b) 4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基、4-、5-、6-或 7-苯并硫苯基、4-、5-、6-或 7-苯并呋喃基、4-、5-、6-或 7-吲哚基、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基、4-、5-、6-或 7-苯并咪唑基、4-、5-、6-或 7-吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5、6、7 或 8-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-4、5、6 或 7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4、5 或 6-基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4、6 或 7-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4、5 或 7-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5、6 或 7-基，
- c) 5-、6-、7-或 8-異喹啉基、5-、6-、7-或 8-喹啉基、5-、6-、7-或 8-喹噁啉基、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基，
- d) 萘基，
- e) 呋喃基、噁唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、硫苯基、噻唑基、異噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、3-吲哚基、2-苯并噁唑基、2-或 3-苯并硫苯基、2-

或 3-苯并呋喃基、2-或 3-吡啶基、2-苯并噻唑基、
2-苯并咪唑基、3-吡唑基，

f) 吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、
 嗒嗪基、1-、3-或 4-異喹啉基、2-、3-或 4-喹啉
 基、2-或 3-喹啶基、2-或 4-喹啉基、[1,5]、
 [1,6]、[1,7]或[1,8]萘啶-2-、3-或 4-基、[2,5]、
 [2,6]、[2,7]、[2,8]萘啶-1-、3-、或 4-基，與

g) 聯苯基、4-四唑基苯基。

51. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 Ar(可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：苯基、吡啶基、噻吩-2-基與噻吩-3-基。

52. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 Ar 選自下列各物組成之群中：苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-乙醯基苯基、4-乙醯基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氟-4-氯苯基、苯并[1,3]二噁茂-4 或 5-基、3-羥基苯基、4-羥基苯基、4-羥基-2-甲基苯基、4-羥基-3-氟苯基、

3,4-二羥基苯基、4-二甲基胺基苯基、4-胺甲醯基苯基、4-氟-3-甲基苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、5-氯噻吩-2-基、5-甲基噻吩-2-基、5-氯噻吩-3-基、5-甲基噻吩-3-基、4'-氯聯苯基與 4-四唑基苯基。

53. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 ALK(其可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸第三丁基、伸戊基、1-乙基伸丙基、2-乙基伸丙基、2-乙基伸丁基、伸異丙基、伸丁-3-烯基、伸異丁基、3-甲基伸丁基、伸烯丙基與伸丙-2-炔基。

54. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 ALK 選自下列各物組成之群中：亞甲基、三氟甲基亞甲基、甲氧基羰基甲基、甲基胺甲醯基甲基、伸乙基、伸丙基、3-甲氧基羰基伸丙基、3-羧基伸丙基、伸丁基、伸第三丁基、4-羥基伸丁基、4-甲氧基羰基伸丁基、4-羧基伸丁基、伸戊基、5-羥基伸戊基、1-乙基伸丙基、2-乙基伸丙基、2-乙基伸丁基、伸異丙基、伸丁-3-烯基、伸異丁基、3-甲基伸丁基、伸丙-2-炔基、2-二甲基胺基伸乙基與 2-氟基伸乙基。

55. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 CYC(其可視需要經取代)為氫，或為選自下列各物組成之群中：

i) 苯基、5-、6-、7-、8-苯并-1,4-二噁烷基、4-、5-、6-、7-苯并-1,3-二噁茂基、4-、5-、6-、7-

- 吡啶基、4-、5-、6-、7-異吡啶基、1,2,3,4-四氫喹啉-4, 5, 6 或 7-基、1,2,3,4-四氫異喹啉-4、5、6 或 7-基，
- ii) 4-、5-、6-或 7-苯并呋喃基、4-、5-、6-或 7-苯并硫苯基、4-、5-、6-或 7-苯并呋喃基、4-、5-、6-或 7-吡啶基、4-、5-、6-或 7-苯并噻吩基、4-、5-、6-或 7-苯并咪唑基、4-、5-、6-或 7-吡唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶-5, 6, 7 或 8-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-4、5、6 或 7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4、5 或 6-基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4、6 或 7-基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4、5 或 7-基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5、6 或 7-基，
- iii) 5-、6-、7-或 8-異喹啉基、5-、6-、7-或 8-喹啉基、5-、6-、7-或 8-喹呋喃基、5-、6-、7-或 8-喹啉基，
- iv) 萘基，
- v) 呋喃基、呋喃基、異呋喃基、1,2,3-呋喃二基、1,2,4-呋喃二基、1,2,5-呋喃二基、1,3,4-呋喃二基、硫苯基、噻吩基、異噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、3-吡啶基、2-苯并呋喃基、2-或 3-苯并硫苯基、2-或 3-苯并呋喃基、2-或 3-吡啶基、2-苯并噻吩基、2-苯并咪唑基、3-吡啶基，
- vi) 吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡啶基、嘧啶基、

嗒咭基、1-、3- 或 4-異喹啉基、2-、3-或 4-喹啉基、2-或 3-喹啉基、2-或 4-喹啉基、[1,5]、[1,6]、[1,7]或[1,8]萘啶-2-、3-或 4-基、[2,5]、[2,6]、[2,7]、[2,8]萘啶-1-、3-或 4-基，

- vii) 環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、金剛烷基、吡咯啉基、吡咯啉基、吡啶基、六氫吡啶基、高碳六氫吡啶基、吡啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、六氫吡啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、六氫吡啶酮基、茛菪基、二氫吡啶基、嗎啉基、二氫吡咯并吡啶基，及
- viii) 雙環[4.1.0]庚烷、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、八氫吡咯并吡啶基與八氫吡咯并吡啶基。

56. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 CYC(其可視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：氫、苯基、吡啶基、苯并噻啉基、異喹啉基、喹啉基、萘-1 或 2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡啶基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、六氫吡啶-2、3 或 4-基、2-吡咯啉-2、3、4 或 5-基、3-吡咯啉-2 或 3-基、2-吡啶-3、4 或 5-基、嗎啉-2、3、5 或 6-基、硫嗎啉-2、3、5 或 6-基、六氫吡啶-2、3、5 或 6-基、吡啶-2 或 3-基、高碳六氫吡啶基、金剛烷基與八氫吡啶基。

57. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 CYC(其可

視需要經取代)為選自下列各物組成之群中：氫、苯基、吡啶基、環丁基、環戊基、環己基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、四氫吡喃基、呋喃-2-基、呋喃-3-基與萘-1 或 2-基。

58. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 CYC 選自下列各物組成之群中：氫、苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-氰基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-乙醯基苯基、4-乙醯基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2,6-二甲基苯基、2,4,6-三氟苯基、2,4,6-三氯苯基、3,4,5-三甲氧基苯基、環丁基、環己基、環戊基、4-氟-3-甲基苯基、3-硝基苯基、4-硝基苯基、4-甲基-3-氟苯基、3,4-二甲基苯基、4-甲氧基-3-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、3-胺基苯基、4-胺基苯基、4-甲酯基苯基、3-甲磺醯基胺基-苯基、4-甲磺醯基胺基-苯基、3-二甲磺醯基胺基-苯基、4-二甲磺醯基胺基-苯基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、5-氯噻吩-2-基、苯并[1,3]二𫓇茂-4 或 5-基、四氫吡喃-2、3 或 4-基、呋喃-2-基、

呋喃-3-基、5-羧基乙基-呋喃-2-基、萘-1 或 2-基、3,4-雙苯甲基氧苯基、2-羥基苯基、3-羥基苯基、4-羥基苯基、4-羥基-2-甲基苯基、4-羥基-3-氟苯基與 3,4-二羥基苯基。

59. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 R^1 選自下列各物組成之群中：氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、 C_{5-6} 環烯基、苯并稠合 C_{5-6} 環烷基，其各可視需要經 R^p 單-、二-或三取代。

60. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 R^1 (其可視需要經 R^p 取代) 為選自下列各物組成之群中：氫、甲基、乙基、丙基與異丙基。

61. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中 R^1 可選自下列各物組成之群中：氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、3-羥基丙基、苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、甲氧基羰基甲基、胺甲醯基甲基、苯乙基、苯丙基與羥基乙基。

62. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其係選自下列各物組成之群中：

實例

化學名稱

62 3-(4-氯-苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨；

64 3-(4-氯-苯基)-2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨；

- 66 3-(4-氯-苯基)-2-丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 68 2-丁基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 70 3-(4-氯-苯基)-2-(2-環己基-乙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 72 3-(4-氯-苯基)-2-苯乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 82 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-戊酸甲酯；
- 83 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-戊酸；
- 84 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-戊-1-醇；
- 89 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-丁酸甲酯；
- 90 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-丁酸；
- 92 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基]-丁-1-醇；
- 94 3-(4-氯-苯基)-2-(3,4-二氟-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 95 3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；

- 97 3-(4-氯-苯基)-2-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 122 3-(4-氯-苯基)-2-環己基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 126 3-(4-氯-苯基)-2-(2-甲基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 127 2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 129 3-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氟-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 130 5-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萹-2-基甲基]-呋喃-2-羧酸乙酯;
- 131 3-(4-氯-苯基)-2-異丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 132 3-(4-氯-苯基)-2-(2-甲氧基-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 133 2-苯甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 136 3-(4-氯-苯基)-2-噻吩-2-基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 139 3-(4-氯-苯基)-2-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 140 3-(4-氯-苯基)-2-(2,6-二氟-苯甲基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;

- 141 3-(4-氯-苯基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 143 3-(4-氯-苯基)-2-(2-乙基-丁基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 146 2-苯并[1,3]二噁茂-5-基甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 149 3-(4-氯-苯基)-2-五氟苯基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 151 3-(4-氯-苯基)-2-萘-1-基甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 153 3-(4-氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 155 2-(3,4-雙-苯基氧-苯基)-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 161 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基甲基]-2-氟-苯酚;
- 163 4-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基甲基]-3-甲基-苯酚;
- 164 2-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萸-2-基甲基]-苯酚;
- 176 2,3-二苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 177 2-環己基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 178 3-(4-氯-苯基)-2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,

- 2,6-三氮雜-萘；
- 179 2-環己基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 180 2-環戊基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
雜-萘；
- 181 3-(4-氯-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,
2,6-三氮雜-萘；
- 182 2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,
2,6-三氮雜-萘；
- 183 2-(1-乙基-丙基)-3-(3-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 184 2-(1-乙基-丙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 185 2-(1-乙基-丙基)-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萘；
- 186 2-(1-乙基-丙基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,
2,6-三氮雜-萘；
- 187 3-(4-氯-苯基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,4,5,6,7,8-
六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 188 2-(2,2,2-三氟-乙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,
5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 189 2-異丙基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮
雜-萘；
- 190 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,

- 2,6-三氮雜-萘；
- 191 2-(1-乙基-丙基)-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 192 2-環戊基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 193 2-乙基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 194 2-乙基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 195 2-乙基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,8-三氮雜-萘；
- 196 2-(3-氯-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 197 2-(3-氟-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 198 2-(2-氯-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 199 2-苯基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 200 3-(4-氟-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 201 3-(4-氯-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 202 3-(3-氯-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-

三氮雜-萸；

- 203 2-苯基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 204 2,3-二苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶；
- 205 3-苯基-2-(3-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 206 3-(4-甲氧基-苯基)-2-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 207 2-(4-氯-苯基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 208 6-甲基-2,3-二苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 209 2-異丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 210 3-(4-乙基-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 211 3-(4-氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 212 4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸-3-基)-苯基氰；
- 213 2-異丙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 214 2-乙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三

- 氮雜-萘；
- 215 2-第三丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
氮雜-萘；
- 216 2-第三丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萘；
- 217 2-環戊基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-
三氮雜-萘；
- 218 2-環戊基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 219 3-(3-氯-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萘；
- 220 2-環戊基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萘；
- 221 2-(3,3-二甲基-環戊基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 222 2-(3,3-二甲基-環戊基)-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,
6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 223 3-(4-氯-苯基)-2-(3,3-二甲基-環戊基)-2,4,5,
6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 224 2-環己基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萘；
- 225 2-環己基-3-(3,4-二氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萘；
- 226 2-環己基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-

三氮雜-莖；

- 227 2-環己基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖；
- 228 4-(2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖-3-基)-苯基氫；
- 229 3-(3-氯-苯基)-2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖；
- 231 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶；
- 232 2-環戊基-3-呋喃-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖；
- 233 2-環戊基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖；
- 234 2-第三丁基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖；
- 235 2-第三丁基-3-呋喃-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖；
- 236 2-環戊基-3-(3,4-二氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖；
- 238 3-(4-氯-苯基)-2-環丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莖；
- 240 2-第三丁基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜莖；
- 241 3-(3-氯-4-氟-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫

- 1, 2,6-三氮雜-萹;
- 242 2-異丙基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萹;
- 243 2-異丙基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-
六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 244 2-異丙基-3-(4-異丙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萹;
- 245 3-(4-第三丁基-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 246 2-異丙基-3-間甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-
三氮雜-萹;
- 247 2-異丙基-3-鄰甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-
三氮雜-萹;
- 248 3-(3,4-二氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萹;
- 249 2-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,
2,6-三氮雜-萹;
- 250 2-異丙基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-
三氮雜-萹;
- 251 3-(2-氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,
2,6-三氮雜-萹;
- 252 1-[4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-
萹-3-基)-苯基]-乙酮;
- 253 2-異丙基-3-(4-硝基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫

- 1,2,6-三氮雜-萸；
- 256 2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,5-三氮雜-萸；
- 257 2-乙基-3-(4-乙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 258 4-(2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸-3-基)-苯基氰；
- 259 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-6-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 260 3-(4-氟-苯基)-2,6-二異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 261 2-乙基-3-(4-異丙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 262 2-乙基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 263 2-乙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 264 2-乙基-3-鄰甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 265 3-(2-氯-苯基)-2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 266 2-乙基-3-(2-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 267 3-(2,4-二氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫

- 1,2,6-三氮雜-萘；
- 268 [4-(2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘-3-基)-苯基]-二甲基-胺；
- 269 6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 270 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-6-(3-苯基-丙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 271 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-6-苯乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；與
- 272 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,7,8-四氫-2H-1,2,6-三氮雜-萘-6-羧酸第三丁酯。
- 274 3-(4'-氯-聯苯-4-基)-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 275 3-(4'-氯-聯苯-4-基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 276 2-環丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 277 2-環丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 278 2-環丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 279 2-環丁基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 280 4-(2-環丁基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘

- 3-基)-苯基氰；
- 281 2-環丙基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 282 2-環丙基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 283 2-(1-乙基-丙基)-3-(4-氟-3-甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 284 2-環丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 285 2-環丙基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸；
- 286 4-(2-環丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸-3-基)-苯基氰；
- 287 6-苯甲基-2-異丙基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶；
- 288 2-異丙基-3-苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶；
- 289 6-苯甲基-2-異丙基-3-噻吩-3-基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶；
- 290 6-苯甲基-2-異丙基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶；
- 291 6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并[3,4-c]吡啶；
- 292 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑

- 并[3,4-c]吡啶;
- 293 2-異丙基-3-對甲苯基-4,5,6,7-四氫-2H-吡唑并
[3,4-c]吡啶;
- 294 2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-5,5,7,7-四甲基-2,4,
5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨;
- 295 2-環戊基-5,5,7,7-四甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-
六氫-1,2,6-三氮雜-莨;
- 296 2-異丙基-5,5,7,7-四甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-
六氫-1,2,6-三氮雜-莨;
- 297 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5,5,7,7-四甲基
-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨;
- 298 2-第二丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三
氮雜-莨;
- 299 2-第二丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莨;
- 300 2-第二丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-莨;
- 301 2-第二丁基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-
六氫-1,2,6-三氮雜-莨;
- 302 2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-6-甲基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-莨;
- 303 4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-莨
-3-基)-苯醯胺;
- 304 2-異丙基-3-[4-(1H-四唑-5-基)-苯基]-2,4,5,

- 6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 305 6-苯甲基-3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-8-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 306 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-8-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 307 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-4-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 308 2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-7-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 309 2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-5-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 310 2-環戊基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 311 2-異丙基-7-甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 312 2-異丙基-5-甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 313 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-7-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 314 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5-甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 315 2-異丙基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萸;
- 318 3-(4-氟-苯基)-2-吡啶-2-基甲基-1,4,5,6,7,8-六

氫-1,2,6-三氮雜-萘;

327 3-[3-(4-氯-苯基)-5,6,7,8-四氫-4H-1,2,6-三氮雜-萘-2-基]-丙腈;

328 3-(4-氯-苯基)-2-環庚基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘;

329 3-(4-氯-苯基)-2-環辛基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘;

330 3-(4-氯-苯基)-2-(4-甲基-環己基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘;

331 2-苯甲基-3-(4-氯-苯基)-2,4,5,6-四氫吡咯并[3,4-c]吡唑;與

338 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-5,7-二甲基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘。

63. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其係選自下列各物組成之群中：

實例	化學名稱
----	------

214	2-乙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘;
-----	---

257	2-乙基-3-(4-乙基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘。
-----	--

64. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其係選自下列各物組成之群中：

實例	化學名稱
----	------

131	3-(4-氯-苯基)-2-異丁基-2,4,5,6,7,8-六氫
-----	---------------------------------

- 1,2,6-三氮雜-萹;
- 133 2-苯甲基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 177 2-環己基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 178 3-(4-氟-苯基)-2-環己基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 181 3-(4-氟-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 182 2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 183 2-(1-乙基-丙基)-3-(3-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 184 2-(1-乙基-丙基)-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 186 2-(1-乙基-丙基)-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 191 2-(1-乙基-丙基)-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 215 2-第三丁基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 216 2-第三丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萹;
- 217 2-環戊基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-

- 三氮雜-萘；
- 218 2-環戊基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 220 2-環戊基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 236 2-環戊基-3-(3,4-二氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 238 3-(4-氯-苯基)-2-環丁基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 241 3-(3-氯-4-氟-苯基)-2-環戊基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 242 2-異丙基-3-(4-甲氧基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 277 2-環丁基-3-(4-氟-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 278 2-環丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 279 2-環丁基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 284 2-環丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 300 2-第二丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；
- 302 2-環戊基-3-(4-氟-苯基)-6-甲基-2,4,5,6,7,8-六

氫-1,2,6-三氮雜-萘；

306 3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-8-甲基-2,4,5,6,7,8-六
氫-1,2,6-三氮雜-萘；

310 2-環戊基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫
-1,2,6-三氮雜-萘。

65. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其係選自下列
各物組成之群中：

實例	化學名稱
64	3-(4-氯-苯基)-2-乙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-萘；
180	2-環戊基-3-苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮 雜-萘；
190	3-(4-氟-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1, 2,6-三氮雜-萘；
192	2-環戊基-3-噻吩-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-萘；
209	2-異丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6- 三氮雜-萘；
210	3-(4-乙基-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫 -1,2,6-三氮雜-萘；
211	3-(4-氯-苯基)-2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫 -1,2,6-三氮雜-萘；
212	4-(2-異丙基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘 -3-基)-苯基氰；

- 213 2-異丙基-3-(4-三氟甲基-苯基)-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
 - 232 2-環戊基-3-呋喃-3-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
 - 233 2-環戊基-3-噻吩-2-基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
 - 284 2-環丙基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
 - 300 2-第二丁基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘；
 - 315 2-異丙基-7-甲基-3-對甲苯基-2,4,5,6,7,8-六氫-1,2,6-三氮雜-萘。
66. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中該醫藥上可接受之鹽為有效之胺基加成鹽。
67. 根據申請專利範圍第 40 項之化合物，其中該醫藥上可接受之鹽係選自下列各物組成之群中：氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、茶酸鹽、甲磺酸鹽、葡庚酸鹽、乳糖醛酸鹽與月桂基磺酸鹽。
68. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載劑與醫療有效量之申請專利範圍第 40 項之化合物。

69. 一種如申請專利範圍第 40 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療或預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之 CNS 病變之方法：睡眠障礙、抑鬱症/焦慮症、普遍化焦慮症、精神分裂症、兩極化異常、精神病、強迫觀念與強迫行為性病變、情緒異常、創傷後壓力及其他與壓力相關之病變、偏頭痛、疼痛、飲食異常、肥胖症、性功能障礙、代謝紊亂、激素不平衡、酒精上癮、藥癮病變、噁心、發炎、中樞媒介之高血壓、睡眠/清醒紊亂、噴射遲滯與生理時鐘節律異常。
70. 根據申請專利範圍第 69 項方法，其中該 CNS 係選自下列各物組成之群中：抑鬱症/焦慮症、睡眠障礙、與生理時鐘節律異常。
71. 一種如申請專利範圍第 40 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療與預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之疾病或病症之方法：低血壓、周邊血管病變、心血管休克、腎病變、胃蠕動、下痢、痙攣性結腸、應激性腸部病變、絕血、敗血性休克、尿失禁及其他與胃腸及血管系統有關之病變。
72. 一種如申請專利範圍第 40 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療或預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之眼睛疾病之方法：青光眼、視神經炎、糖尿病性視網膜病變、視網膜水腫及與年齡相關之斑變性。

73. 一種如申請專利範圍第 40 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療或預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之疾病或病症之方法：抑鬱症/焦慮症、睡眠/清醒紊亂、噴射遲滯、偏頭痛、尿失禁、胃蠕動與應激性腸部病變。
74. 一種如申請專利範圍第 40 項之化合物於製造藥劑上之用途，該藥劑用於治療或預防哺乳動物之選自下列各物組成之群中之疾病或病症之方法：抑鬱症/焦慮症、普遍化焦慮症、精神分裂症、兩極化異常、精神病、強迫觀念與強迫行為性病變、情緒異常、創傷後壓力病變、睡眠紊亂、性功能障礙、飲食異常、偏頭痛、藥癮病變與周邊血管病變。
75. 一種標記同位素之申請專利範圍第 40 項之化合物，其供進行 PET 或 SPECT 檢測。
76. 一種研究血清素所媒介病變之方法，其包括之步驟為使用標記 ^{18}F 或標記 ^{11}C 之根據申請專利範圍第 40 項之化合物作為正子放射斷層掃描攝影(PET)分子探針。