



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I609867 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 01 日

(21) 申請案號：103109651

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 03 月 14 日

(51) Int. Cl. : C07D473/04 (2006.01)

A61K31/522 (2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30) 優先權：2013/03/15 美國

61/789,724

(71) 申請人：海卓勒生物科學公司 (美國) HYDRA BIOSCIENCES, INC. (US)  
美國(72) 發明人：陳納德 伯特朗德 CHENARD, BERTRAND (US)；賈拉詳 藍道爾  
GALLASCHUN, RANDALL (US)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

(56) 參考文獻：

WO 2011/114184A1

審查人員：傅玉妃

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：4 共 509 頁

(54) 名稱

經取代之黃嘌呤及其使用方法

SUBSTITUTED XANTHINES AND METHODS OF USE THEREOF

(57) 摘要

本發明描述用於抑制 TRPC5 離子通道及與 TRPC5 相關之病症的化合物、組成物及方法。

Compounds, compositions and methods are described for inhibiting the TRPC5 ion channel and disorders related to TRPC5.

指定代表圖：

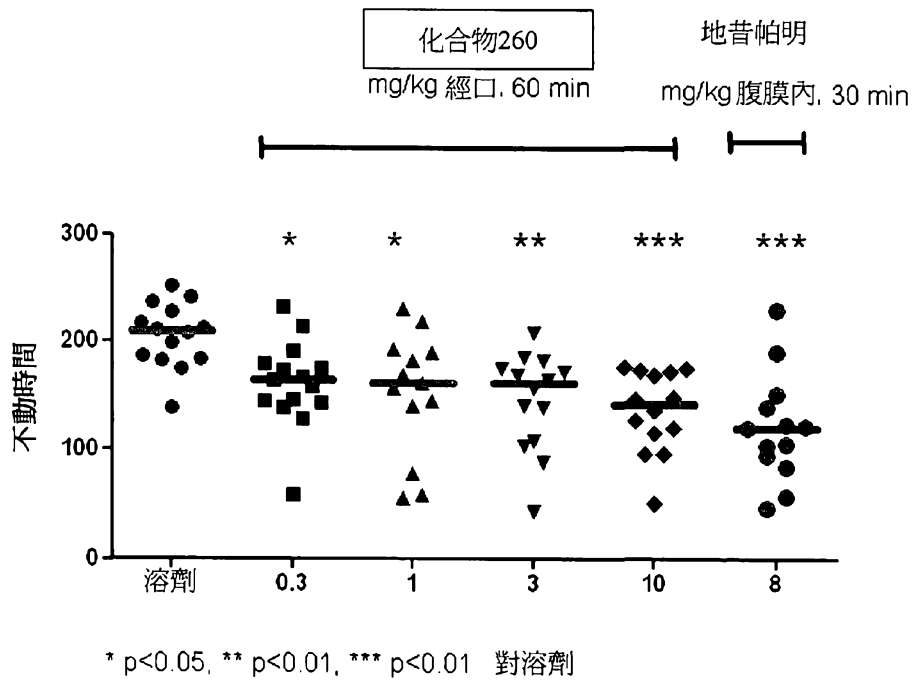
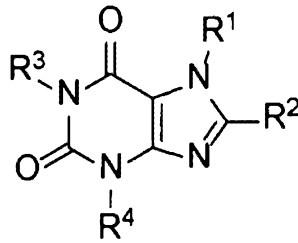


圖 1

特徵化學式：



式 I

【0009】 本發明進一步提供治療個體（例如人類）之 TRPC5 介導之病症的方法，其包含向該個體投予式 I(a)、II 或式 III 化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或其組成物。

【0010】 本發明提供藉由調節瞬態感受器電位陽離子通道子族 C 成員 5 (TRPC5) 之活性來治療諸如神經精神病症、神經退化性病症、腎病變及發作病症之病狀的方法、化合物及組成物，該 TRPC5 可以均多聚體形式以及與諸如 TRPC1 或 TRPC3 之其他離子通道的雜多聚體形式（亦即，TRPC5-TRPC1 及 TRPC1-TRPC3-TRPC5）存在。本文所述之化合物藉由抑制 TRPC5 介導之離子流或藉由抑制 TRPC5 介導之內向電流、外向電流或兩種電流來調節 TRPC5 功能。對特定電流之抑制作用係在試管內或活體內分析中抑制或降低該電流（例如內向及/或外向）之能力。對特定電流之活化係在試管內或活體內分析中活化或增加該電流（例如內向及/或外向）之能力。

【0011】 在一態樣中，本發明係關於藉由投予抑制 TRPC5 介導之電流及/或 TRPC5 介導之離子流的 TRPC5 拮抗劑（諸如本文所述之化合物）來治療病狀之方法，其中降低之 TRPC5 活性可降低該病狀之嚴重程度。本文描述作為 TRPC5 拮抗劑之化合物，其針對抑制 TRPC5 之經量測  $IC_{50}$  為 10 nM 或更低。在某些具體實例中，本文所述的作為 TRPC5 拮抗劑之化合物抑制內向及外向 TRPC5 介導之電流中的一或兩者， $IC_{50}$  為 10 nM 或更低。在某些具體實例中，本文所述之化合物當以 1  $\mu$ M 或更低投予時，抑制 TRPC5 介導之電流或 TRPC5 介導之離子流的至少 95%。

【0012】 在另一態樣中，本文所述的作為 TRPC5 拮抗劑之化合物可用於抑制 TRPC5 功能，例如 TRPC5 介導之電流及/或 TRPC5 介導之離子流。

在一些具體實例中，本文所述之化合物可用於在試管內，例如在培養中之細胞中抑制 TRPC5 介導之電流。在其他具體實例中，本文所述之化合物可用於在活體內抑制 TRPC5 介導之電流。在某些具體實例中，本文所述之化合物抑制內向及外向 TRPC5 介導之電流。

**【0013】** 本發明之另一態樣提供適合用於人類患者或用於獸醫用途之醫藥製劑，其包含有效量的本文所述之化合物（或其鹽，或該化合物或其鹽之溶劑合物、水合物、氧化代謝物或前藥）及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。本發明進一步涵蓋本文所述之化合物的用途，其用於製造藥劑或醫藥製劑來治療或減少本說明書中所提供之任何疾病或病狀之症狀。本文所述之化合物可用於治療特定疾病或病狀，可經調配以經由適合用於該特定疾病或病狀之途徑投予。

**【0014】** 本文所述之化合物可單獨或與另一治療劑組合投予。舉例而言，本文所述之化合物可與消炎劑、抗痤瘡劑、抗皺劑、抗疤痕形成劑、抗牛皮癬劑、抗增殖劑、抗真菌劑、抗病毒劑、防腐劑、抗偏頭痛劑、角質層分離劑或毛髮生長抑制劑中之一或多者共同投予。

**【0015】** 本文所述之化合物可經表面、經口、經皮、經直腸、經陰道、非經腸、鼻內、肺內、眼內、靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊椎內、胸骨內、舌下或藉由吸入投予。

**【0016】** 在一些具體實例中，本文所述之化合物可經表面投予。

**【0017】** 在一些具體實例中，本文所述之化合物可經口投予。

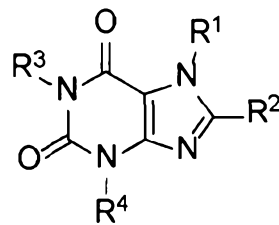
**【0018】** 在一些具體實例中，本文所述之化合物可非經腸投予。



Chem. 2006 年 2 月 24 日; 281 (8):4977-82 ; Biochem Soc Trans. 2007 年 2 月; 35 (Pt 1):101-4 ; Handb Exp Pharmacol. 2007; (179):109-23 ; J Biol Chem. 2005 年 3 月 25 日; 280 (12):10997-1006 ; J Physiol. 2006 年 1 月 15 日; 570 (Pt 2):219-35 ; 及 Nat Neurosci. (2003) 6: 837-45 。

【0023】 調節 TRPC5 蛋白之功能提供調節鈣穩態、鈉穩態、膜極化及/或細胞內鈣含量之方式，且可調節 TRPC5 功能之化合物適用於多個態樣，包括（但不限於）維持鈣穩態、調節細胞內鈣含量、調節膜極化及預防或治療與鈣及/或鈉穩態或穩態失衡有關之疾病、病症或病狀。

【0024】 在一態樣中，本發明提供治療個體之 TRPC5 介導之病症的方法，其包含向該個體投予式 I 化合物：



式 I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基，各視情況經 1-4 個 R<sup>5</sup> 取代；

R<sup>2</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> 芳基烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基胺基、-S-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、雜環烷基、雜芳基、雜芳基氧基、磺醯胺基、醯胺基、脲、磺醯脲、醯基、硝基、氰基，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>芳基烷氧基、  
 胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>二烷基胺基、-S-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、  
 雜環烷基、雜芳基、雜芳基氧基、磺醯胺基、醯胺基、脲、磺醯脲、醯基  
 各視情況經 1-3 個 R<sup>6</sup>取代；

R<sup>3</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 羥基烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，各視情況經 1-4 個 R<sup>7</sup>取代；

R<sup>4</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基，各視情況經 1-4  
 個 R<sup>8</sup>取代；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及 R<sup>8</sup>各獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷  
 基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷  
 基胺基、氰基、硝基、醯胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基醯胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基醯胺基、-S-、  
 -S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)O-、-C(O)-、-C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜  
 環烷基或雜芳基，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷  
 氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基胺基、醯胺  
 基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基醯胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基醯胺基、-S-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)O-、-C(O)-、  
 -C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜環烷基或雜芳基各視情況  
 經 1-3 個 R<sup>9</sup>取代；且

各 R<sup>9</sup>獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、  
 雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜芳基、C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 環烷基烷基、雜環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、  
 C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> 芳基烷基、雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、鹵基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基  
 氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> 芳基烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 烷氧基烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>  
 二烷基胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-胺基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基-胺基-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基、-S-、

-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、磺醯胺基、醯胺基、脲、磺醯脲、醯基、  
 -C(O)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、-NHC(O)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、-C(O)NH-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、-C(O)OH、  
 -C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基醯基、硝基或氰基；以藉此治療該個體。

【0025】 在一些具體實例中，TRPC5 介導之病症係選自由以下組成之群：神經精神病症、神經退化性病症、腎病變及發作病症。

【0026】 在一些具體實例中，R<sup>1</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

【0027】 在一些具體實例中，R<sup>1</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基且 R<sup>5</sup> 獨立地為 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基或雜芳基。

【0028】 在一些具體實例中，R<sup>2</sup> 為 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基或雜芳基氧基。

【0029】 在一些具體實例中，R<sup>2</sup> 為 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基。

【0030】 在一些具體實例中，R<sup>2</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基。

【0031】 在一些具體實例中，R<sup>2</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

【0032】 在一些具體實例中，R<sup>2</sup> 為或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基。

【0033】 在一些具體實例中，R<sup>2</sup> 為-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-。

【0034】 在一些具體實例中，R<sup>3</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 芳基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 羥基烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基。

【0035】 在一些具體實例中，R<sup>3</sup> 為 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 羥基烷基，例如羥基丙基。

【0036】 在一些具體實例中，R<sup>3</sup> 為羥基丙基。

【0037】 在一些具體實例中，R<sup>4</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

【0038】 在一些具體實例中，R<sup>5</sup> 獨立地為 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基或雜環烷基。

【0039】 在一些具體實例中， $R^5$  為苯基、吡啶基、噻唑基、嘧啶基或噁唑基。

【0040】 在一些具體實例中， $R^5$  為苯基。

【0041】 在一些具體實例中， $R^5$  為吡啶基。

【0042】 在一些具體實例中， $R^5$  為噻唑基。

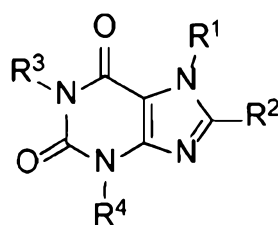
【0043】 在一些具體實例中， $R^9$  獨立地為  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、鹵基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷氧基或雜環烷基。

【0044】 在一些具體實例中， $R^2$  為  $C_6$ - $C_{10}$  芳基或  $C_6$ - $C_{10}$  芳基氧基，且  $R^6$  獨立地為  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  或鹵烷氧基。

【0045】 在一些具體實例中， $R^2$  為  $C_6$ - $C_{10}$  芳基氧基且  $R^6$  獨立地為  $C_1$ - $C_6$  鹵烷基或  $C_1$ - $C_6$  或鹵烷氧基。

【0046】 在一些具體實例中， $R^2$  為  $C_6$ - $C_{10}$  芳基氧基且  $R^6$  為  $-CF_3$  或  $-OCF_3$ 。

【0047】 在另一態樣中，本發明提供式 I(a) 化合物：



式 I(a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$R^1$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基或  $C_2$ - $C_6$  炔基，各視情況經 1-4 個  $R^5$  取代；

$R^2$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  雜烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、鹵基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷氧基、羥基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_3$ - $C_7$  環烷基氧基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、

C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> 芳基烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基胺基、-S-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、雜環烷基、雜芳基、雜芳基氧基、磺醯胺基、醯胺基、脲、磺醯脲、醯基、硝基、氰基，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> 芳基烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基胺基、-S-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、雜環烷基、雜芳基、雜芳基氧基、磺醯胺基、醯胺基、脲、磺醯脲、醯基各視情況經 1-3 個 R<sup>6</sup> 取代；

R<sup>3</sup> 為 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 羥基烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基；

R<sup>4</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基，各視情況經 1-4 個 R<sup>8</sup> 取代；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 及 R<sup>8</sup> 各獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基醯胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基醯胺基、-S-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)O-、-C(O)-、-C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜環烷基或雜芳基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基胺基、醯胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基醯胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基醯胺基、-S-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)O-、-C(O)-、-C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜環烷基或雜芳基各視情況經 1-3 個 R<sup>9</sup> 取代；且

各 R<sup>9</sup> 獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜芳基、C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 環烷基烷基、雜環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> 芳基烷基、雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、鹵基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基

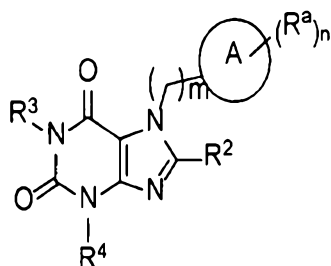
氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>芳基烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>二烷基胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-胺基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-胺基-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>二烷基、-S-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、磺醯胺基、醯胺基、脲、磺醯脲、醯基、-C(O)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、-NHC(O)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、-C(O)NH-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、-C(O)OH、-C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基醯基、硝基或氰基。

【0048】 在一些具體實例中，R<sup>1</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基且R<sup>5</sup>為苯基、吡啶基、噻唑基、嘧啶基或噁唑基，例如苯基、吡啶基或噻唑基。

【0049】 在一些具體實例中，R<sup>2</sup>為C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基氧基，且R<sup>6</sup>獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或鹵烷氧基。

【0050】 在一些具體實例中，R<sup>3</sup>為C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>羥基烷基，例如羥基丙基。

【0051】 在另一態樣中，本發明提供式II化合物：



式 II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 為苯基、噻唑基、嘧啶基或噁唑基；

R<sup>2</sup>為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>芳基烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>二烷基胺基、-S-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、雜環烷基、雜芳基、雜芳基氧基、

磺醯胺基、醯胺基、脲、磺醯脲、醯基、硝基、氰基，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> 芳基烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基胺基、-S-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、雜環烷基、雜芳基、雜芳基氧基、磺醯胺基、醯胺基、脲、磺醯脲、醯基各視情況經 1-3 個 R<sup>6</sup> 取代；

R<sup>3</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 羥基烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，各視情況經 1-4 個 R<sup>7</sup> 取代；

R<sup>4</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基，各視情況經 1-4 個 R<sup>8</sup> 取代；

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 及 R<sup>8</sup> 各獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基胺基、氰基、硝基、醯胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基醯胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基醯胺基、-S-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)O-、-C(O)-、-C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜環烷基或雜芳基，其中 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基胺基、醯胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基醯胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 二烷基醯胺基、-S-、-S(O)<sub>2</sub>-、-C(O)O-、-C(O)-、-C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜環烷基或雜芳基各視情況經 1-3 個 R<sup>9</sup> 取代；

各 R<sup>9</sup> 獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷氧基、雜環烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基、雜芳基、C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> 環烷基烷基、雜環烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub> 芳基烷基、雜芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、鹵基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基

氧基、C<sub>7</sub>-C<sub>16</sub>芳基烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基烷氧基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>二烷基胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-胺基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-胺基-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>二烷基、-S-、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、磺醯胺基、醯胺基、脲、磺醯脲、醯基、-C(O)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、-NHC(O)-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、-C(O)NH-C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、-C(O)OH、-C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基醯基、硝基或氰基；

各 R<sup>2</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、鹵基；

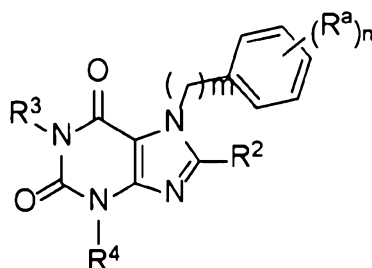
n 為 1 或 2；且

m 為 1、2 或 3。

【0052】 在一些具體實例中，環 A 為苯基或噻唑基。

【0053】 在一些具體實例中，R<sup>3</sup> 為羥基丙基。

【0054】 在另一態樣中，本發明提供式 III 化合物：



式 III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R<sup>2</sup> 為經 1-3 個 R<sup>6</sup> 取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基或 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基氧基；

R<sup>3</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>雜烷基或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>羥基烷基；

R<sup>4</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sup>6</sup> 獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>鹵烷氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基；



各 R<sup>a</sup> 為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 鹵烷基、鹵基；

n 為 1 或 2；且

m 為 1、2 或 3。

【0055】 在一些具體實例中，R<sup>a</sup> 為羥基丙基。

【0056】 在一些具體實例中，R<sup>a</sup> 獨立地為氯、氟或甲基。

【0057】 在另一態樣中，本發明提供治療個體之 TRPC5 介導之病症的方法，該方法包含向該個體投予如技術方案 23 至 33 中任一項之化合物或組成物，以藉此治療該個體。

【0058】 在一些具體實例中，TRPC5 介導之病症係選自由以下組成之群：神經精神病症、神經退化性病變、腎病變及發作病症。

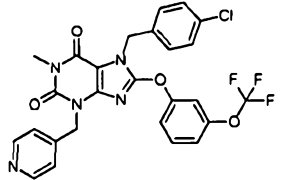
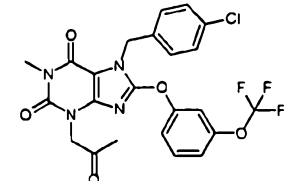
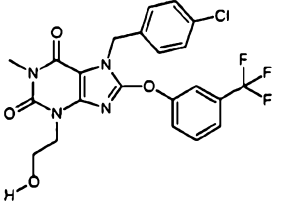
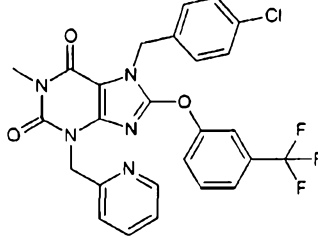
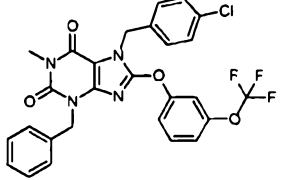
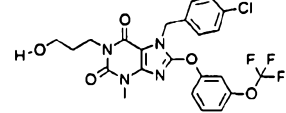
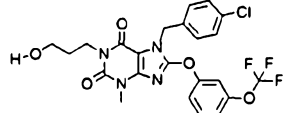
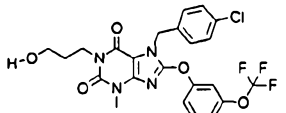
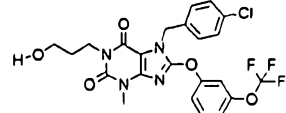
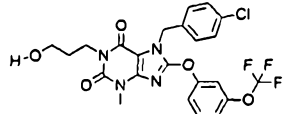
【0059】 在某些具體實例中，本發明之例示性化合物包括表 A 及實施例中所述之化合物。

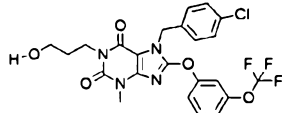
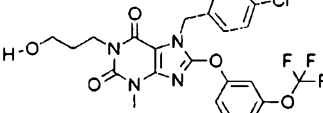
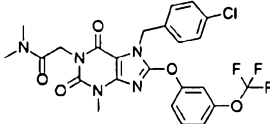
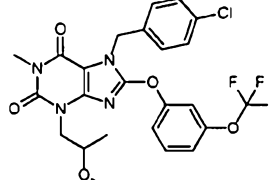
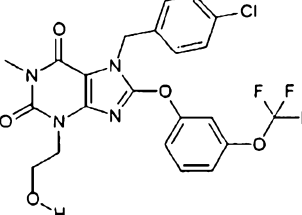
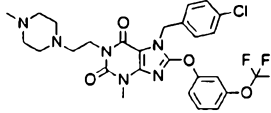
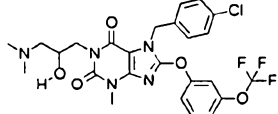
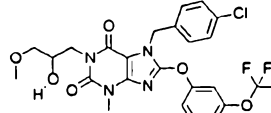
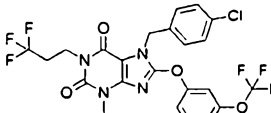
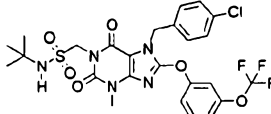
表 A

化合物編號	結構
1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

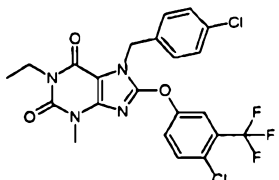
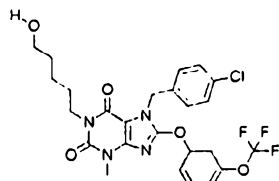
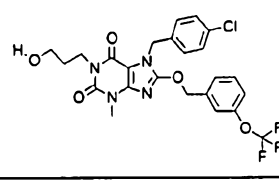
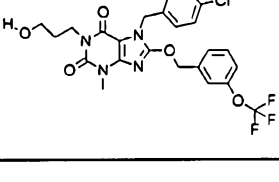
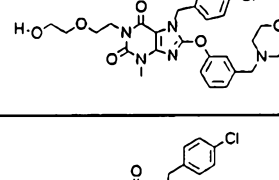
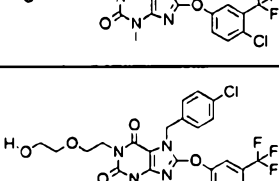
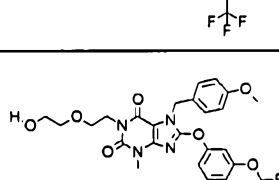
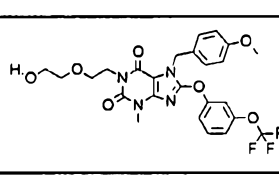
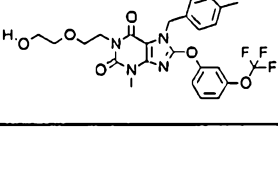

45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	



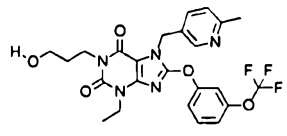
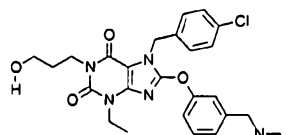
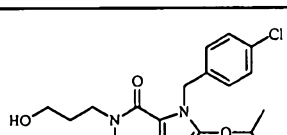
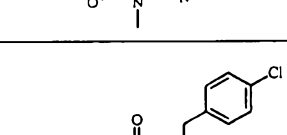
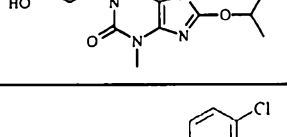
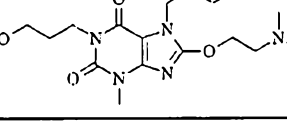
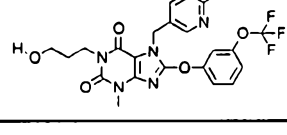
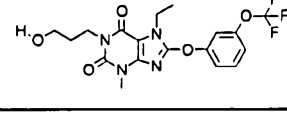
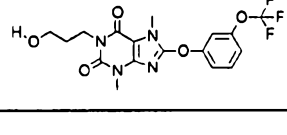
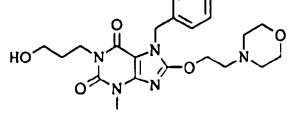
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

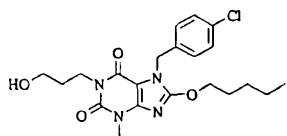
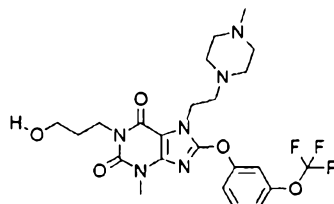
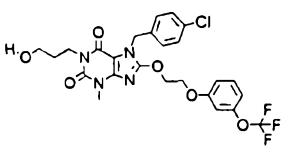
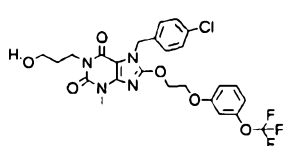
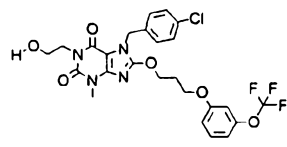
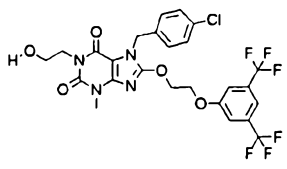
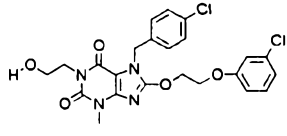
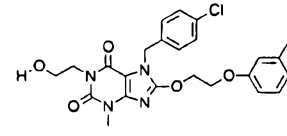
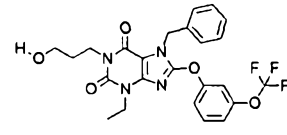
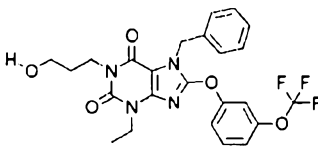
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	
116	

117	
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	

127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	

147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	

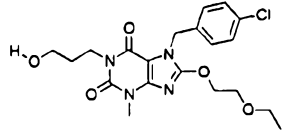
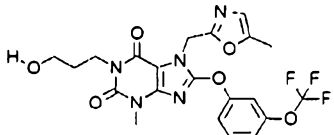
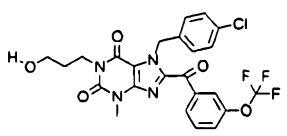
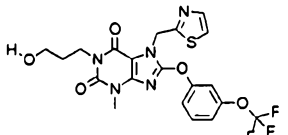
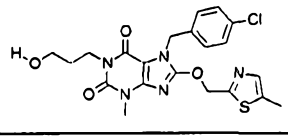
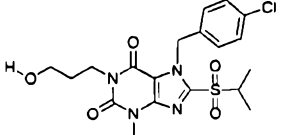
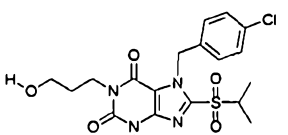
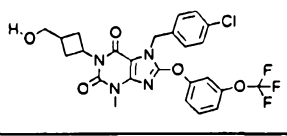
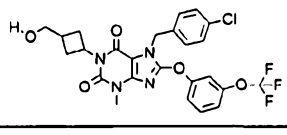
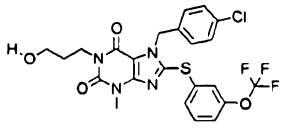
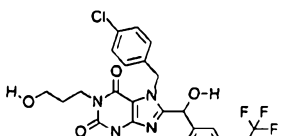


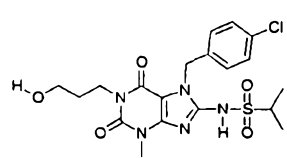
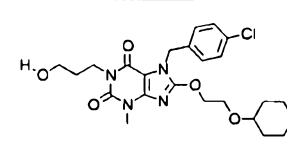
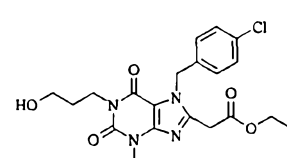
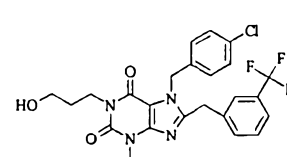
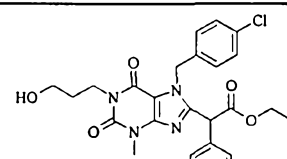
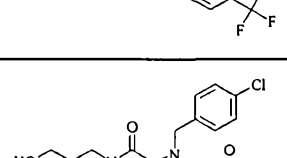
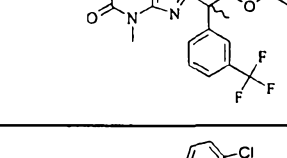
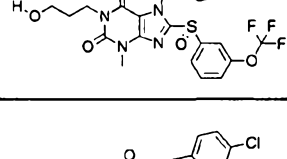
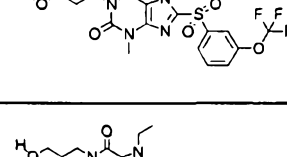
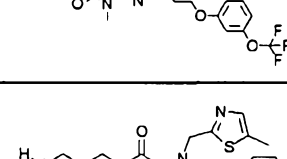


157	
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	

191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	

202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	

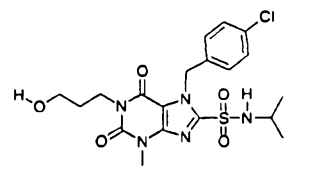
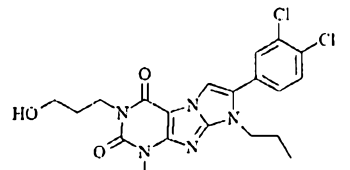
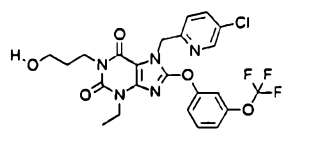
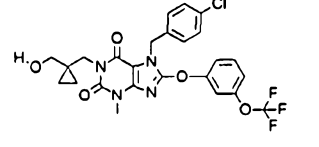
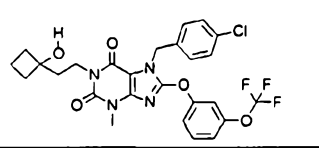
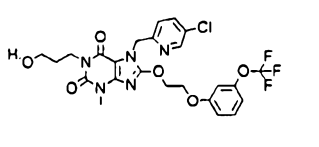
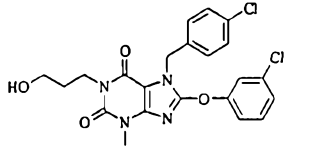
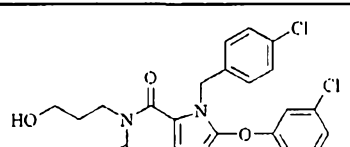
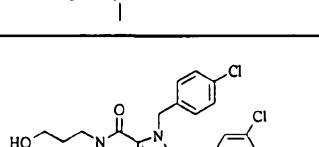
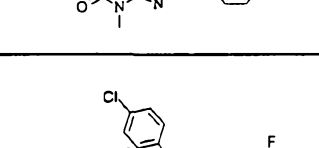
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	

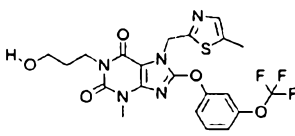
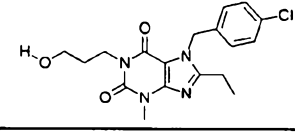
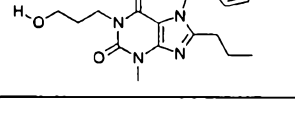
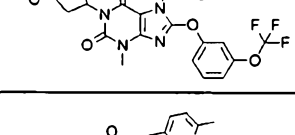
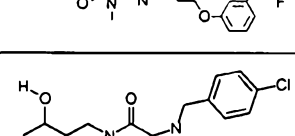

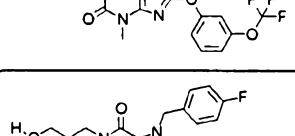
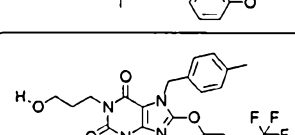
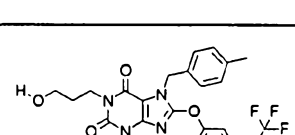
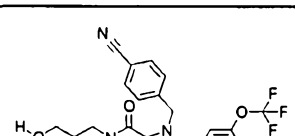
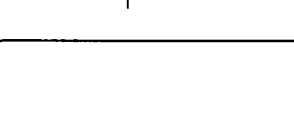
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	

233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	
243	



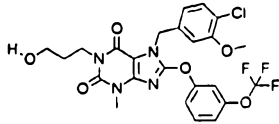
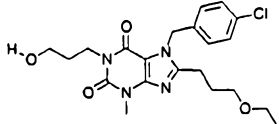
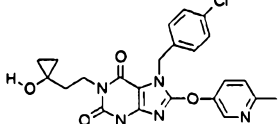
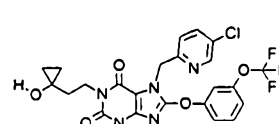
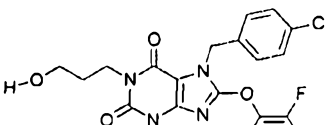
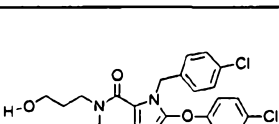
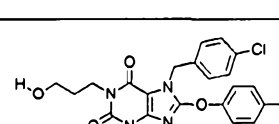
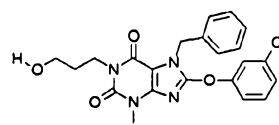
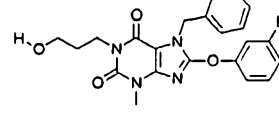
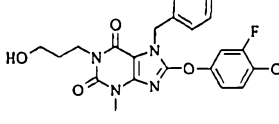
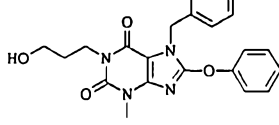
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	

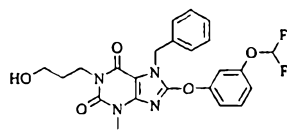
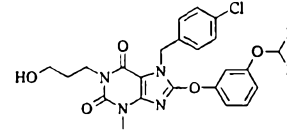
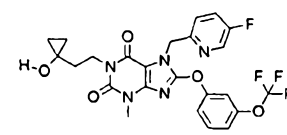
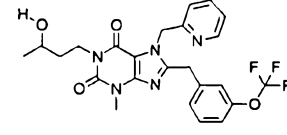
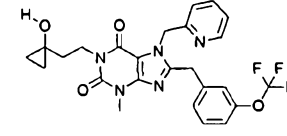
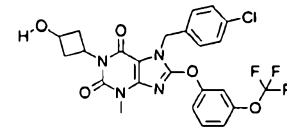
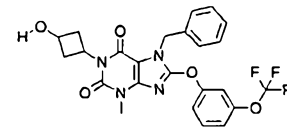
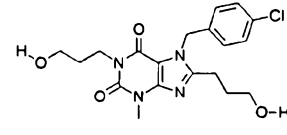
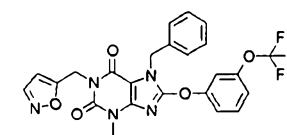
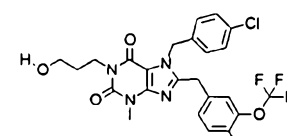
254	
255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	

264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	

275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	

286	
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	

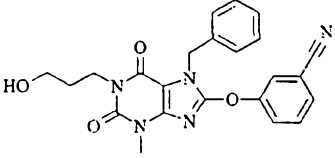
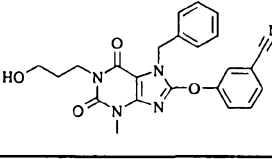
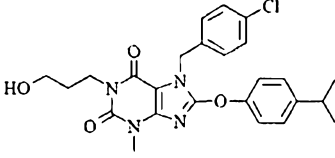
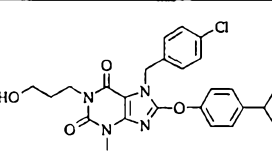
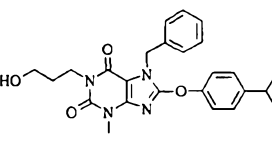
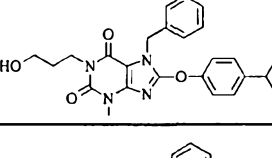
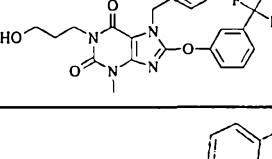
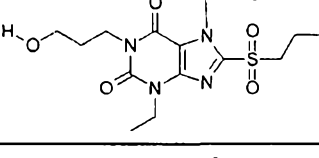
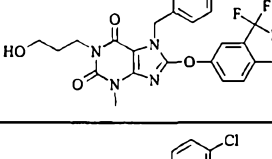
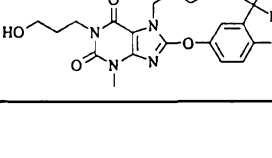
296	
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	
306	

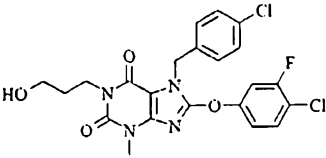
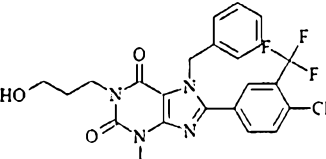
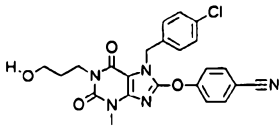
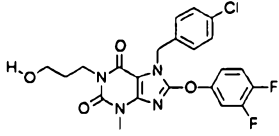
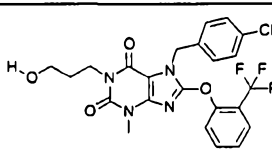
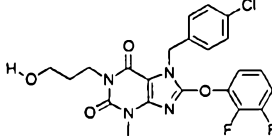
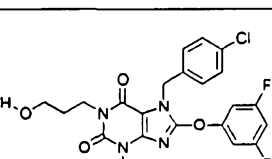
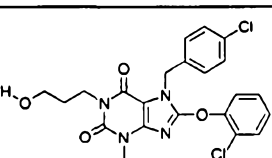
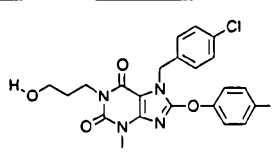
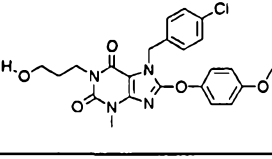
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	

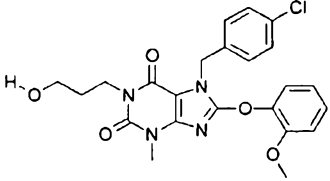
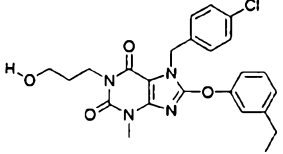
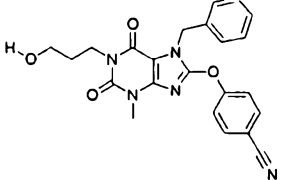
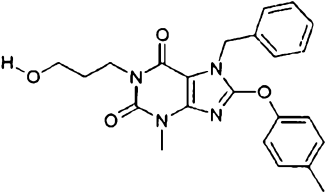
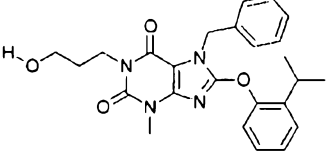
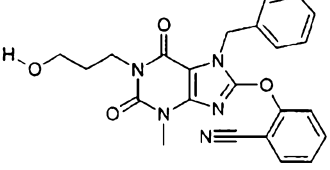
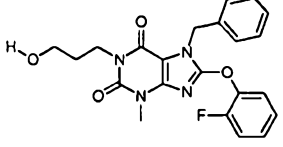
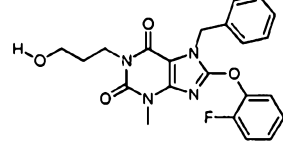
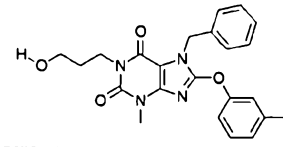
317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	
325	
326	

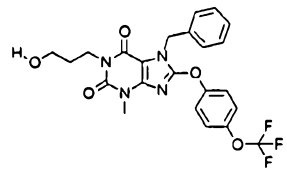
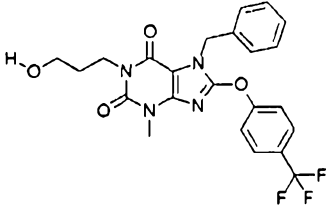
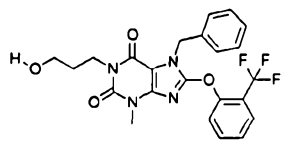
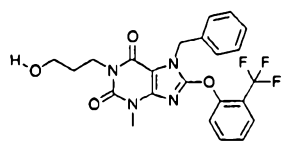
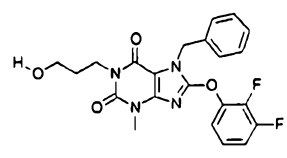
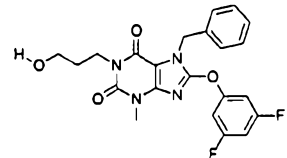
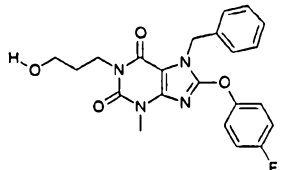
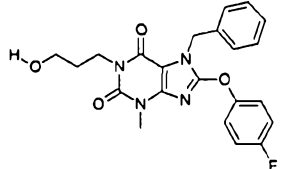
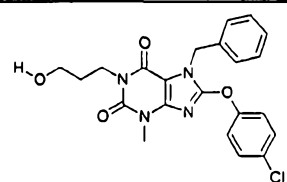


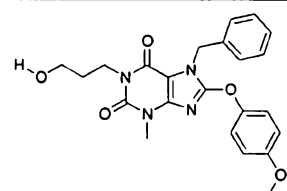
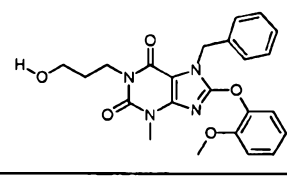
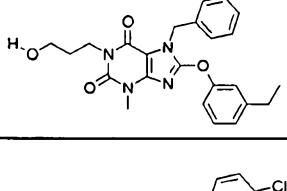
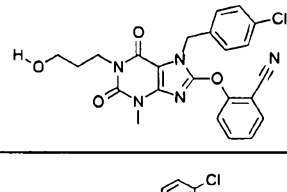
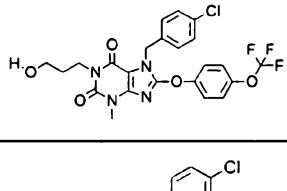
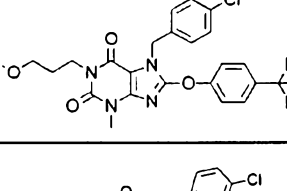
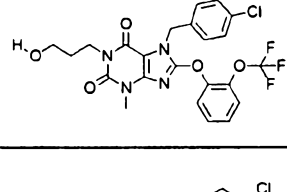
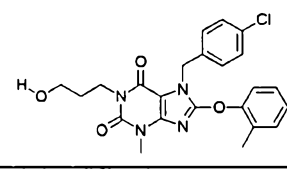
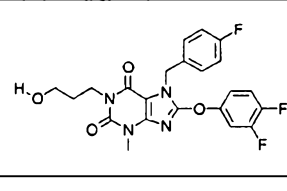
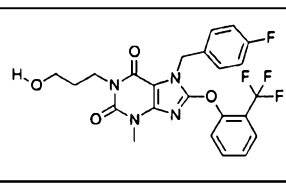


327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	
334	
335	
336	

337	
338	
339	
340	
341	
342	
343	
344	
345	
346	

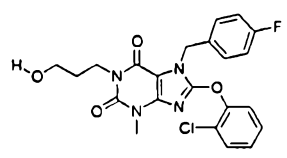
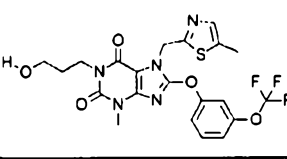
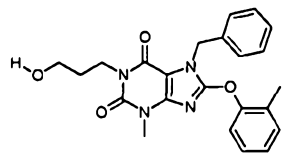
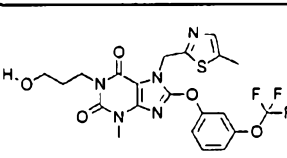
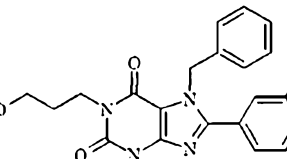
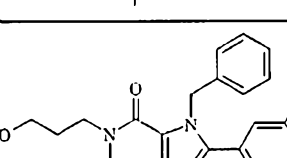
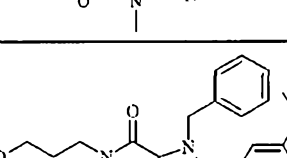
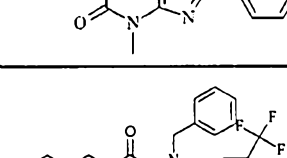
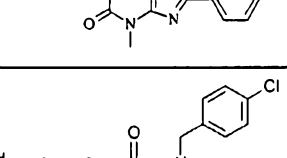
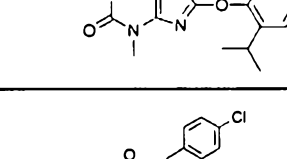
347	
348	
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	

356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	

365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	
373	
374	

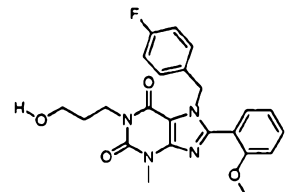
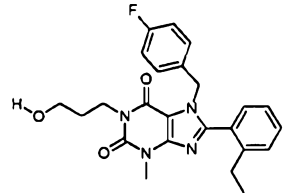
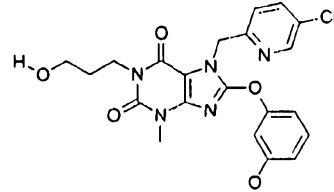
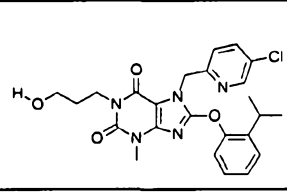
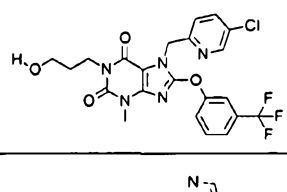
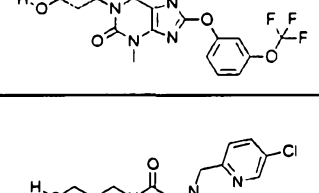
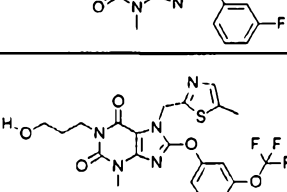
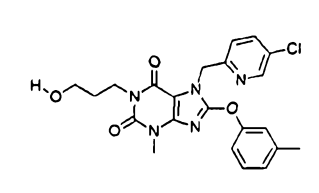

375	
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	
383	
384	
385	

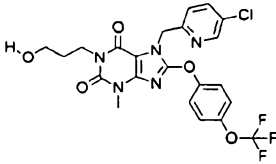
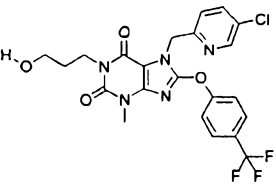
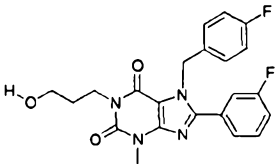
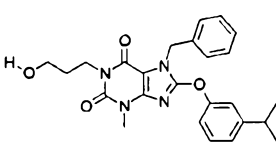
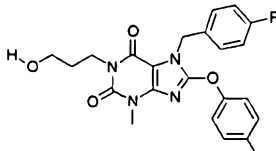
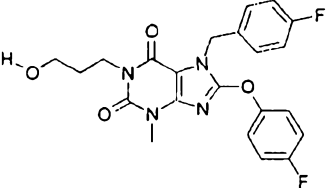
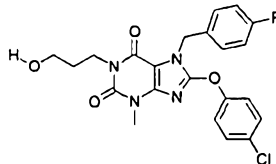
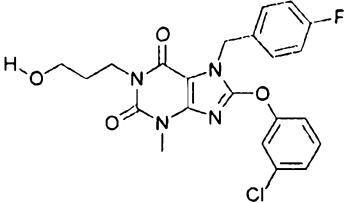
386	
387	
388	
389	
390	
391	
392	
393	
394	

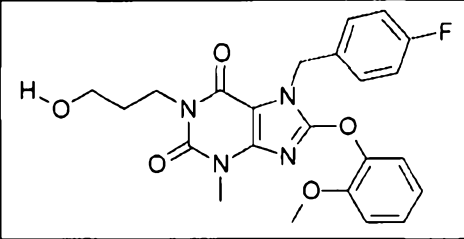
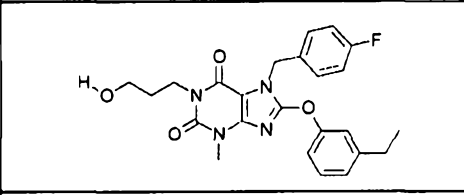
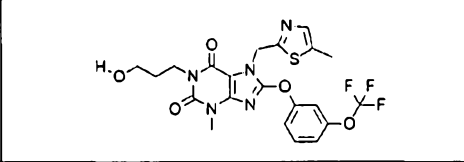
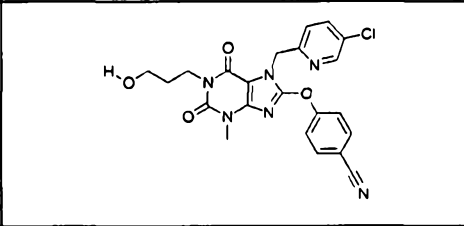
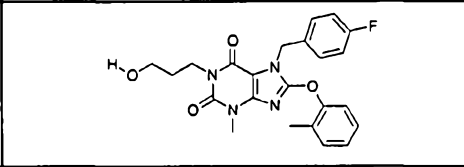
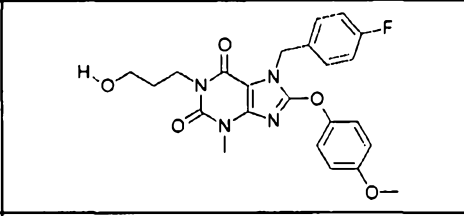
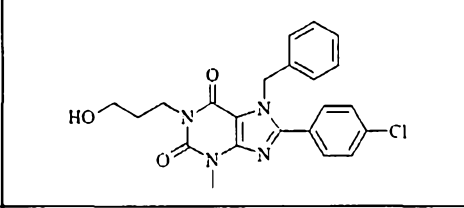
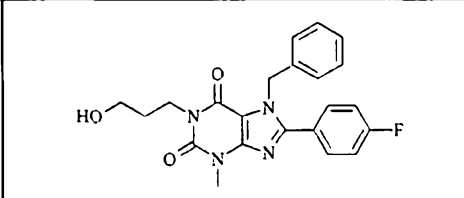
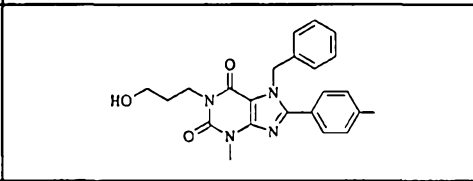
395	
396	
397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	

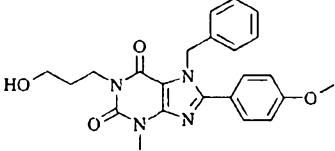
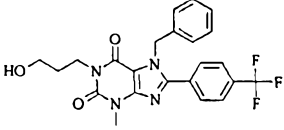
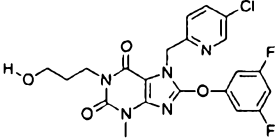
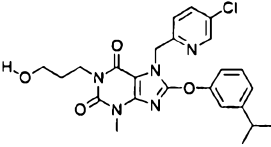
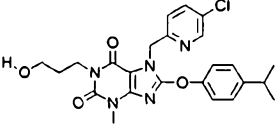
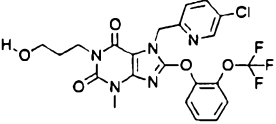
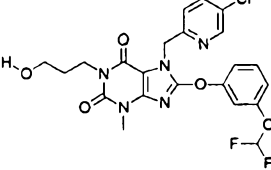
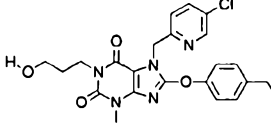
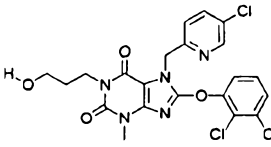
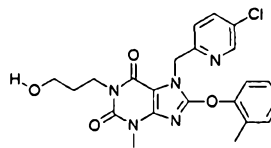


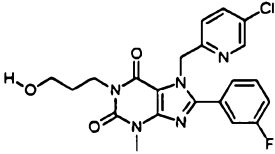
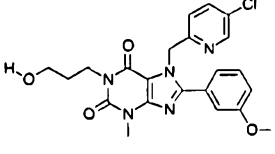
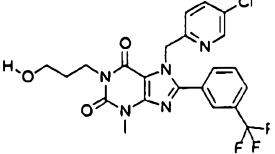
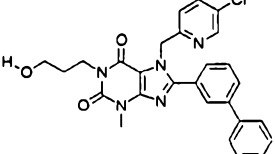
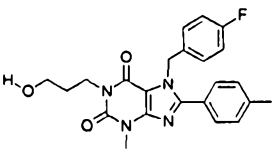
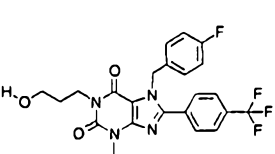
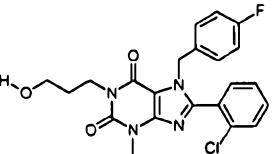
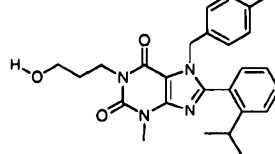
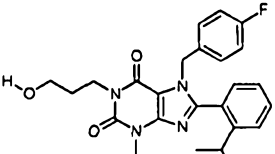
<p>405</p>	
<p>406</p>	
<p>407</p>	
<p>408</p>	
<p>409</p>	
<p>410</p>	
<p>411</p>	
<p>412</p>	
<p>413</p>	
<p>414</p>	

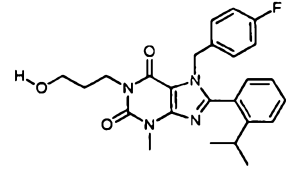
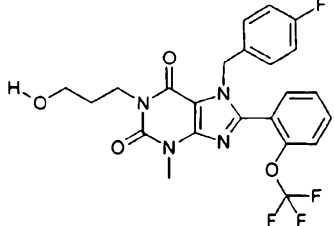
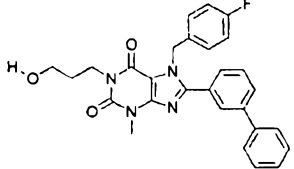
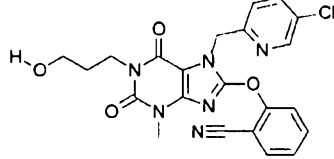
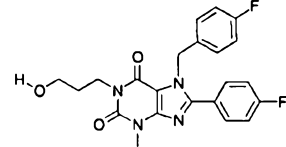
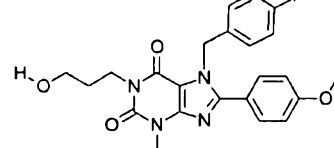
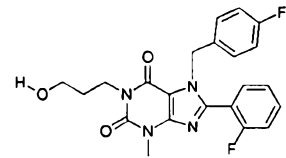
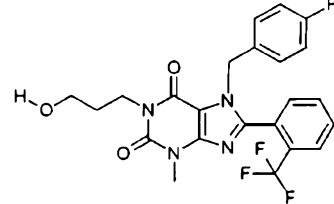
415	
416	
417	
418	
419	
420	
421	
422	
423	

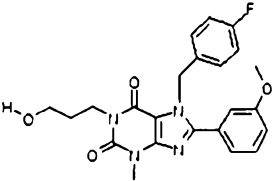
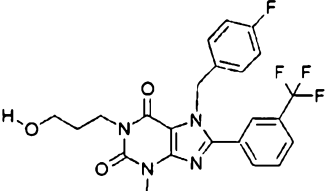
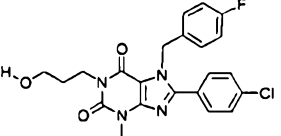
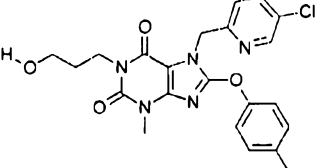
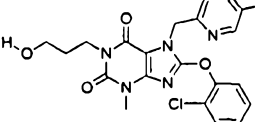
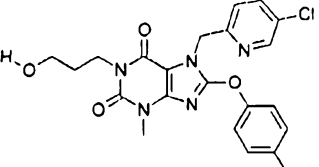
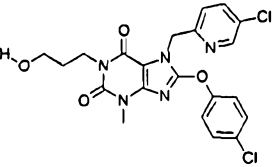
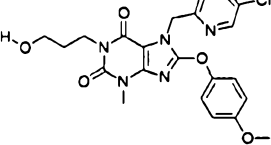
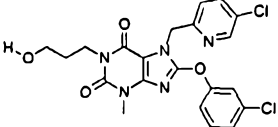
424	
425	
426	
427	
428	
429	
430	
431	

432	
433	
434	
435	
436	
437	
438	
439	
440	

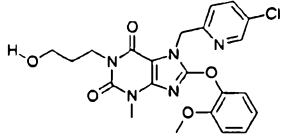
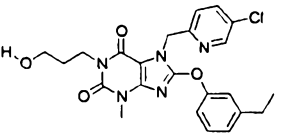
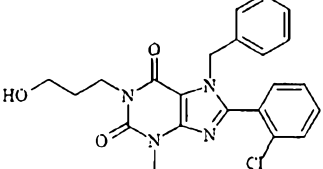
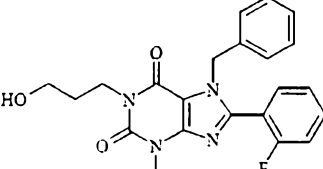
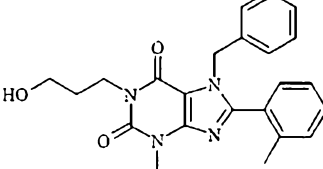
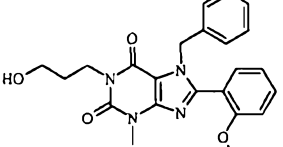
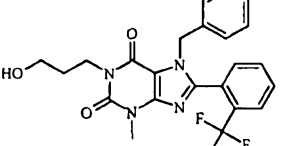
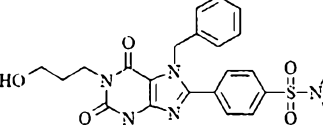
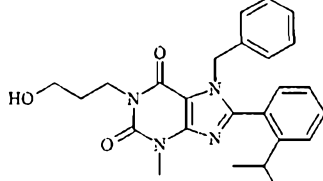
441	
442	
443	
444	
445	
446	
447	
448	
449	
450	

451	
452	
453	
454	
455	
456	
457	
458	
459	

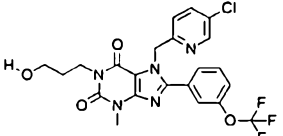
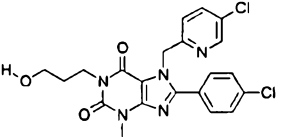
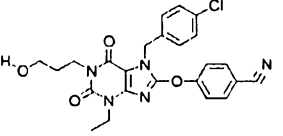
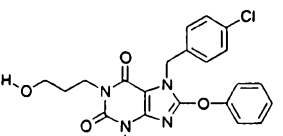
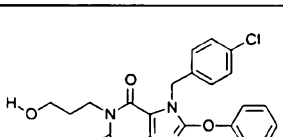
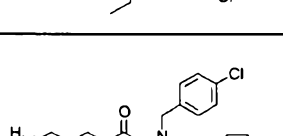
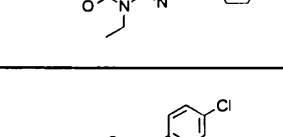
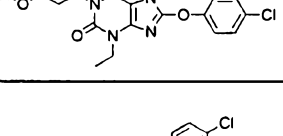
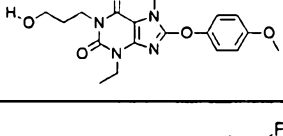
<p>460</p>	
<p>461</p>	
<p>462</p>	
<p>463</p>	
<p>464</p>	
<p>465</p>	
<p>466</p>	
<p>467</p>	

468	
469	
470	
471	
472	
473	
474	
475	
476	

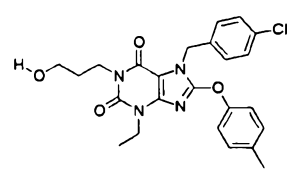
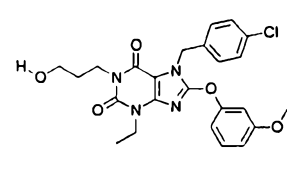
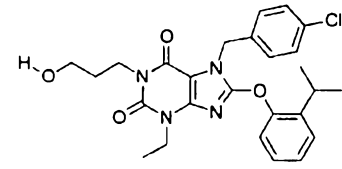
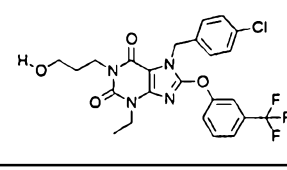
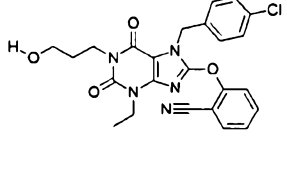
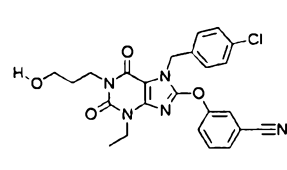
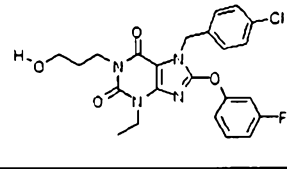
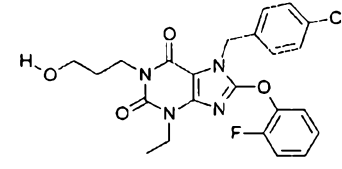
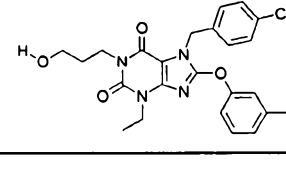


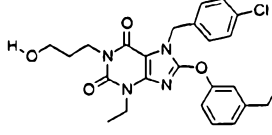
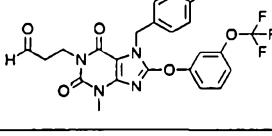
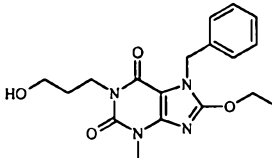
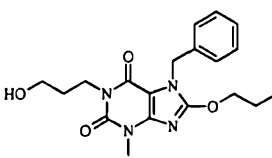
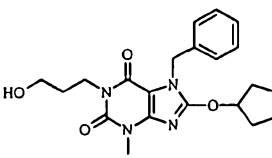
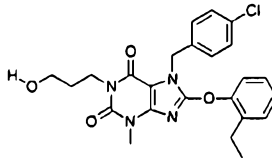
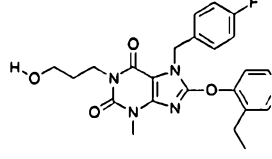
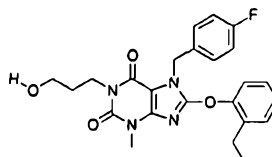
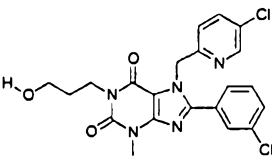
477	
478	
479	
480	
481	
482	
483	
484	
485	

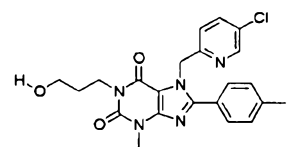
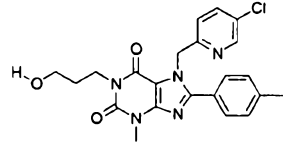
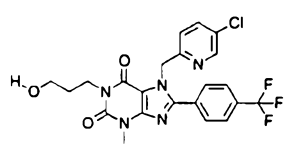
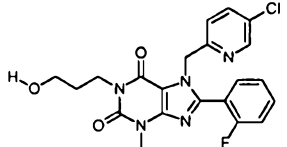
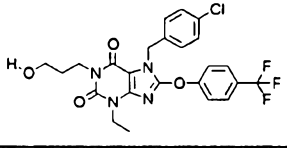
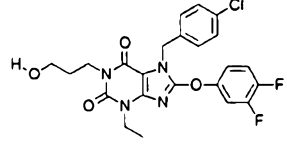
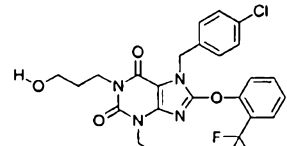
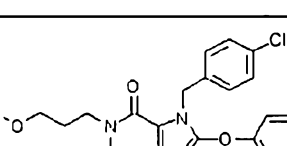
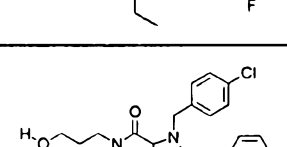
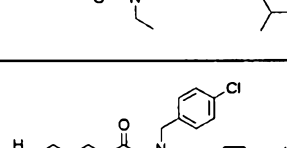
486	
487	
488	
489	
490	
491	
492	
493	
494	

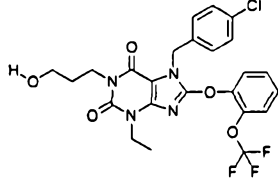
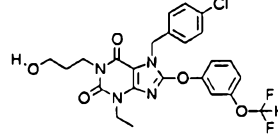
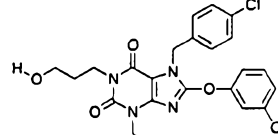
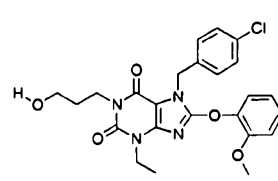
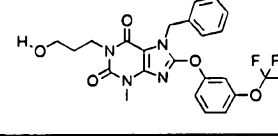
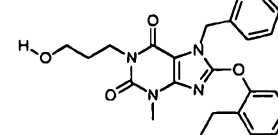
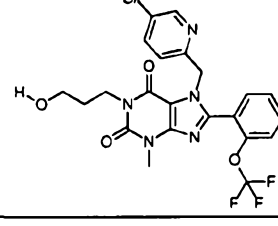
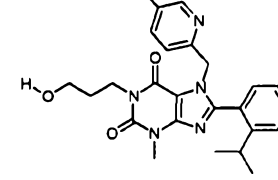
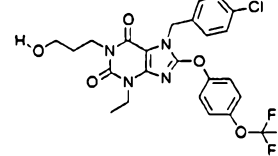
495	
496	
497	
498	
499	
500	
501	
502	
503	

504	
505	
506	
507	
508	
509	
510	
511	

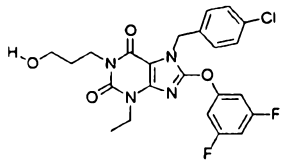
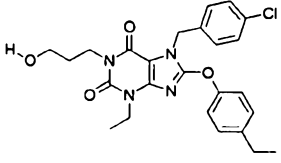
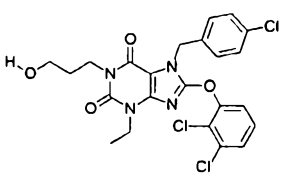
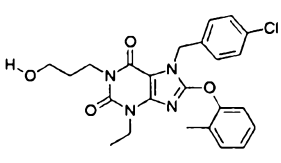
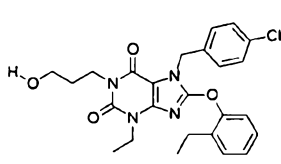
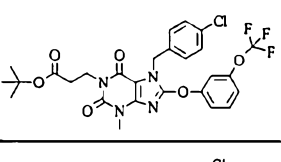
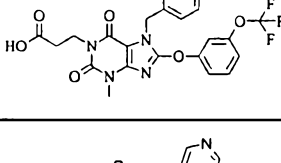
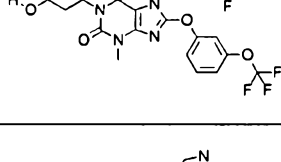
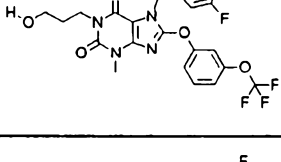
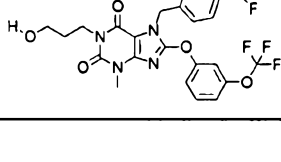
512	
513	
514	
515	
516	
517	
518	
519	
520	

521	
522	
523	
524	
525	
526	
527	
528	
529	

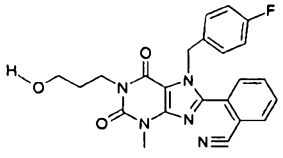
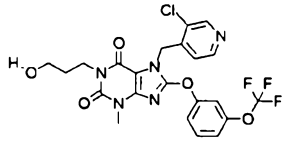
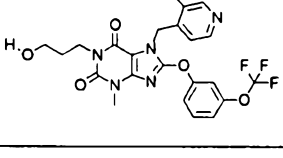
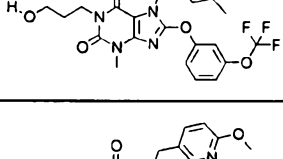
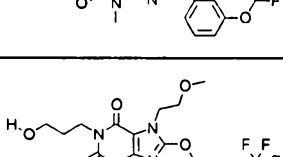
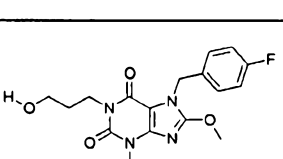
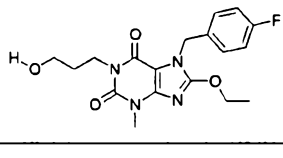
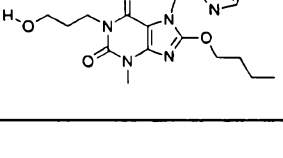
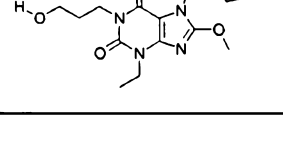

530	
531	
532	
533	
534	
535	
536	
537	
538	
539	

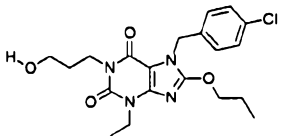
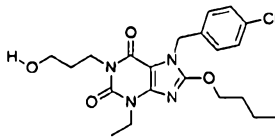
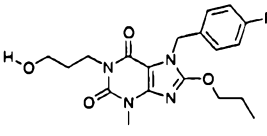
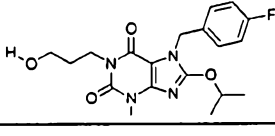
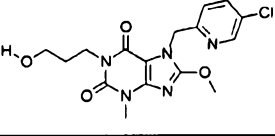
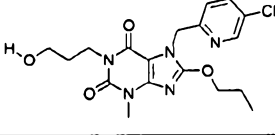
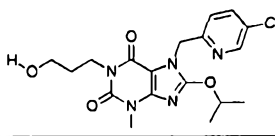
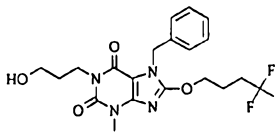
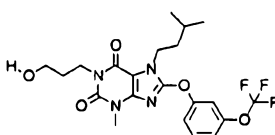
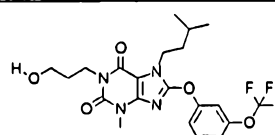
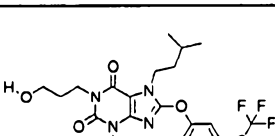
540	
541	
542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	

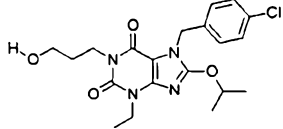
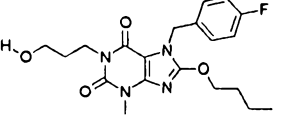
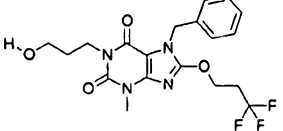
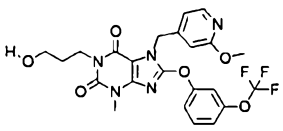
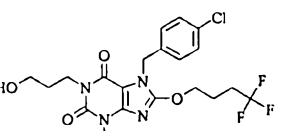
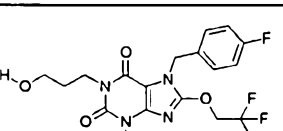
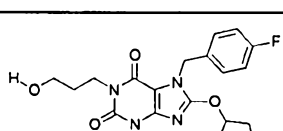
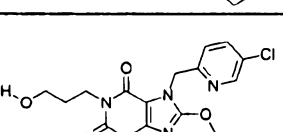
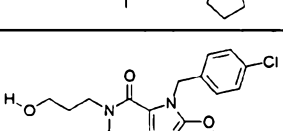
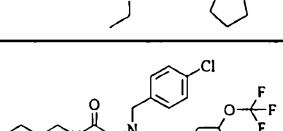
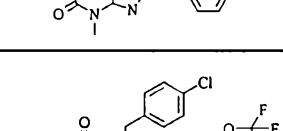


549	
550	
551	
552	
553	
554	
555	
556	
557	
558	

559	<chem>COc1nc2c(nc(=O)n2C)nc(=O)n1COC3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
560	<chem>CCN1C(=O)N(C)C(=O)N1COC2=CC=C(C=C2)OC(F)(F)F</chem>
561	<chem>CC(F)(F)FN1C(=O)N(C)C(=O)N1COC2=CC=C(C=C2)OC(F)(F)F</chem>
562	<chem>COCCN1C(=O)N(C)C(=O)N1COC2=CC=C(C=C2)OC(F)(F)F</chem>
563	<chem>Clc1cccc1CN2C(=O)N(C)C(=O)N2COC3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
564	<chem>Clc1ccc(cc1)CN2C(=O)N(C)C(=O)N2COC3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
565	<chem>FC1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C)C(=O)N2COC3=CC=C(C=C3)S(=O)(=O)N(C)C</chem>
566	<chem>Clc1cccc1CN2C(=O)N(C)C(=O)N2COC3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
567	<chem>Clc1cccc1CN2C(=O)N(C)C(=O)N2COC3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>
568	<chem>Clc1cccc1CN2C(=O)N(C)C(=O)N2COC3=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F</chem>

569	
570	
571	
572	
573	
574	
575	
576	
577	
578	

579	
580	
581	
582	
583	
584	
585	
586	
587	
588	
589	

590	
591	
592	
593	
594	
595	
596	
597	
598	
599	
600	

601	
602	
603	
604	
605	
606	
607	
608	
609	
610	

611	
612	
613	
614	
615	
616	
617	
618	
619	
620	

621	
622	
623	
624	
625	
626	
627	
628	
629	
630	





631	
632	
633	
634	
635	
636	
637	
638	
639	
640	

641	
642	
643	
644	
645	
646	
647	
648	

定義



【0060】 在本說明書各處，本發明化合物之取代基以組或以範圍揭示。特定地意欲本發明包括該等組及範圍之成員的各個及每一個別子組合。舉例而言，術語「C<sub>1-6</sub>烷基」特定地意欲個別地揭示甲基、乙基、C<sub>3</sub>烷基、C<sub>4</sub>烷基、C<sub>5</sub>烷基及C<sub>6</sub>烷基。

【0061】 對於其中一個變數出現一次以上之本發明化合物而言，各變數可為選自定義該變數之馬庫什組(Markush group)的不同部分。舉例而言，若描述具有兩個同時存在於同一化合物上之R基團的結構，則該兩個R基團可表示選自針對R定義之馬庫什組的不同部分。

【0062】 進一步預期，為清晰起見描述於各別具體實例之內容脈絡中的某些本發明特徵亦可組合提供於單一具體實例中。相反地，為簡潔起見描述於單一具體實例之內容脈絡中的各種本發明特徵亦可分別地或以任何合適子組合提供。

【0063】 如本文所用，「醯基」係指基團(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-C(O)-。

【0064】 除非另外陳述，否則如本文所用，單獨或作為另一取代基之一部分的「烷基」意謂直鏈或分支鏈，且可具有視情況指定之數目的碳原子（亦即，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>意謂1至6個碳）。飽和烴基之實例包括（但不限於）以下基團，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、異戊基，例如正戊基、正己基之同系物及異構體，及其類似基團。

【0065】 如本文所用，「烯基」可為直鏈或分支鏈烴鏈，含有至少一個雙鍵，且具有2至6個碳原子（亦即，C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基）。烯基之實例包括（但不限於）以下基團，諸如乙烯基(ethenyl/vinyl)、丙-1-烯基（亦即，烯丙基）、

丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基及其類似基團。

【0066】 如本文所用，「烷氧基」可為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基（亦即，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基）。烷氧基之實例包括（但不限於）以下基團，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基或己氧基，及其類似基團。

【0067】 如本文所用，「炔基」可為直鏈或分支鏈炔鏈，含有至少一個參鍵，具有 2 至 6 個碳原子（亦即，C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基）。炔基之實例包括（但不限於）以下基團，諸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。

【0068】 如本文所用，「醯胺」或「醯胺基」係指具有式-C(O)NR<sup>a</sup>-或-NR<sup>a</sup>C(O)-之化學部分，其中 R<sup>a</sup> 為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

【0069】 如本文所用，「胺基」或「胺」係指-NH<sub>2</sub>基團。

【0070】 如本文所用，「烷基胺基」係指式-NH(烷基)之基團，其中烷基各具有 1 至 6 個碳。

【0071】 如本文所用，術語「二烷基胺基」係指式-N(烷基)<sub>2</sub>之基團，其中兩個烷基各獨立地具有 1 至 6 個碳。

【0072】 如本文所用，「芳基」係指具有 6 至 12 個碳原子之多不飽和芳族烴部分（亦即，C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>芳基），其可為單一環或多個環（例如 1 至 2 個環），該等環稠合在一起或共價鍵聯。芳基之非限制性實例包括苯基、1-萘基、2-萘基及 4-聯苯基。

【0073】 如本文所用，「芳基烷基」係指(芳基)烷基—，其中芳基及烷基部分如本文所揭示。

【0074】 如本文所用，「芳基氧基」係指-O-(芳基)，其中該雜芳基部分如本文所定義。

【0075】 如本文所用，「芳基烷氧基」係指-O-(芳基烷基)，其中該雜芳基部分如本文所定義。

【0076】 如本文所用，「羧基」係指-(C=O)OH 基團。

【0077】 如本文所用，「氰基」係指-CN 基團。

【0078】 如本文所用，「環烷基」係指僅含有碳及氫之單環或多環基團，且可為飽和或部分不飽和的。環烷基包括具有 3 至 10 個環原子之基團（亦即，C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基）。環烷基之實例包括（但不限於）以下基團，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、降冰片烷基及其類似基團。

【0079】 如本文所用，「C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基氧基」係指-O-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)，其中該 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基部分如本文所定義。

【0080】 除非另外陳述，否則如本文所用，獨立或作為另一取代基之一部分的「鹵基」或「鹵素」意謂氟、氯、溴或碘原子。單獨或作為另一取代基之一部分的術語「鹵化物」係指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。

【0081】 如本文所用，「鹵烷基」及「鹵烷氧基」可包括經一或多個鹵基或經其組合取代之烷基及烷氧基結構。舉例而言，術語「氟烷基」及「氟烷氧基」分別包括鹵烷基及鹵烷氧基，其中鹵基為氟。

【0082】 如本文所用，「雜烷基」可包括視情況經取代之烷基，其具有一或多個選自除碳以外的原子之骨架鏈原子，例如氧、氮、硫、磷或其

組合。可給出數值範圍，例如 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 雜烷基係指鏈中之碳數目，在此實例中包括 1 至 6 個碳原子。舉例而言，-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 基團係稱為「C<sub>3</sub>」雜烷基。可經由雜烷基鏈中之雜原子或碳連接於分子之其餘部分。

【0083】 如本文所用，「雜芳基」係指 5 至 14 員芳族基團（例如 C<sub>2</sub>-C<sub>13</sub> 雜芳基），其包括一或多個選自氮、氧及硫之環雜原子，且其可為單環或雙環系統。藉由自具有自由價之原子移除一個氫原子而源自名稱以「-基(-yl)」結尾的單價雜芳基之二價基團係藉由在對應單價基團的名稱中添加「-亞基(-idene)」而命名的，例如具有兩個連接點之吡啶基為亞吡啶基。含 N 之「雜芳族」或「雜芳基」部分係指芳族基團，其中環中之至少一個骨架原子為氮原子。多環雜芳基可為稠合或非稠合的。雜芳基中之雜原子視情況經氧化。若存在一或多個氮原子，則其視情況經四級鉍化。雜芳基經由環中之任何原子連接於分子之其餘部分。雜芳基之實例包括（不限於）吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、三嗪基、呋喃基（furyl/furanyl）、喹啉基、異喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、苯并噻吩基、噁嗪基、咪唑基、苯并咪唑基、吡啶基及其類似基團。

【0084】 如本文所用，「雜芳基氧基」係指-O-(雜芳基)，其中該雜芳基部分如本文所定義。

【0085】 如本文所用，「雜環烷基」可為穩定 3 至 18 員非芳環基團，其包含 2 至 12 個碳原子及 1 至 6 個選自氮、氧及硫之雜原子。雜環烷基之實例包括（但不限於）以下基團，諸如二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、

十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噻唑啉基、嗎啉基、八氫吡啶基、八氫異吡啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啉基、噻唑啉基、哌啶基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯啉基、吡啶啉基、吡啶啉基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫呋喃基、硫代嗎啉基、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉基及其類似基團。

【0086】 如本文所用，「羥基 (hydroxy/hydroxyl)」係指-OH。

【0087】 如本文所用，「羥基烷基」係指具有 1 至 6 個碳原子之烷基，其經羥基取代，例如羥基丙基。

【0088】 如本文所用，「氰基」係指-CN。

【0089】 如本文所用，「硝基」係指-NO<sub>2</sub>。

【0090】 如本文所用，「脲」係指-NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>a</sup><sub>2</sub> 或 -NR<sup>a</sup>-C(O)NR<sup>a</sup>-，其中 R<sup>a</sup> 為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

【0091】 如本文所用，「磺醯脲」係指 -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>a</sup>- 或 -NR<sup>a</sup>-C(O)-NR<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>-，其中 R<sup>a</sup> 為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

【0092】 如本文所用，「磺醯胺基」係指 -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>- 或 -NR<sup>a</sup>-S(O)<sub>2</sub>-，其中 R<sup>a</sup> 為 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

【0093】 術語「拮抗劑」及「抑制劑」可互換使用以指降低或抑制生物活性，諸如抑制離子通道（諸如 TRPC5）之活性的試劑。如本文所述之 TRPC5 離子通道包括均多聚體及雜多聚體結構（例如均多聚體 TRPC5 及雜多聚體 TRPC5-TRPC1 或 TRPC5-TRPC4）。TRPC5 拮抗劑包括具有本文所揭示之結構及/或功能特性之任何組合的抑制劑。

【0094】 關於本發明之抑制或治療方法，例如 TRPC5 拮抗劑之「有

效量」係指製劑中拮抗劑之量，當作爲所需給藥方案之一部分應用時，其產生所需臨床或功能結果。不受理論束縛，用於本發明方法中之 TRPC5 拮抗劑之有效量包括有效降低 TRPC5 通道的一或多種試管內或活體內功能之 TRPC5 拮抗劑的量。例示性功能包括（但不限於）膜極化（例如，拮抗劑可促進細胞超極化）、離子流、細胞中之離子濃度、外向電流及內向電流。拮抗 TRPC5 功能之化合物包括拮抗 TRPC5 之試管內或活體內功能活性的化合物。當僅可容易地在試管內分析中觀察到特定功能活性時，化合物在彼試管內分析中抑制 TRPC5 功能之能力充當彼化合物的活性之合理代理者。在某些具體實例中，有效量爲足以抑制 TRPC5 介導之電流的量及/或足以抑制 TRPC5 介導之離子流的量。

【0095】 用於本發明方法中之 TRPC5 拮抗劑可根據其活性或活性缺乏，針對一或多種其他離子通道特性化。當提及其他離子通道時，類似地定義對該等其他離子通道之功能的抑制作用。舉例而言，抑制一種離子通道或一種離子通道之活性意謂該拮抗劑抑制另一離子通道之一或多種功能活性。該等功能包括由特定離子通道介導之電流、離子流或膜極化。

【0096】 術語「預防」爲技術認可的，且當關於病狀（諸如局部復發）、疾病（諸如癌症）、綜合症候群（諸如心臟衰竭或任何其他醫學病狀）使用時爲此項技術中充分瞭解的，且包括投予組成物，相對於不接受該組成物之個體，該組成物降低個體中醫學病狀之症狀的頻率，或延遲其發作。因此，預防癌症包括例如相對於未經治療之對照群體，在接受預防性治療之患者群體中降低可偵測癌生長物之數目，及/或在經治療之群體相對未經治療之對照群體中，延遲可偵測癌生長物之出現，例如達到統計學上及/或臨



床上顯著量。預防感染包括例如在經治療之群體相對未經治療之對照群體中，降低感染診斷之數目，及/或在經治療之群體相對未經治療之對照群體中，延遲感染症狀之發作。預防疼痛包括例如在經治療之群體相對未經治療之對照群體中，降低個體所經歷的痛覺之幅度，或替代地延遲痛覺。

【0097】 術語「前藥」意欲涵蓋在生理學條件下轉化為本發明之治療活性劑之化合物。用於製造前藥之常見方法係包括在生理學條件下水解以顯現所需分子之所選部分。在其他具體實例中，藉由宿主動物之酶活性使前藥轉化。

【0098】 術語「小分子」係指分子量小於約 2500 amu，較佳小於約 2000 amu，甚至更佳小於約 1500 amu，亦更佳小於約 1000 amu，或最佳小於約 750 amu 之化合物。

【0099】 術語「TRPC5」、「TRPC5 蛋白」及「TRPC5 通道」在本申請案中可互換使用。除非明確陳述，否則術語 TRPC5 包括均多聚體結構（例如均多聚體 TRPC5）及雜多聚體結構（例如雜多聚體 TRPC5-TRPC1）。

【0100】 術語「氧化代謝物」意欲涵蓋藉由在正常生理學條件下使母體化合物代謝而產生之化合物。特定言之，氧化代謝物藉由在代謝期間使母體化合物氧化而形成。舉例而言，硫醚基可氧化為對應亞砜或砜。

【0101】 如本文所用之術語「溶劑合物」係指藉由溶合作用形成之化合物（例如，藉由使溶劑分子與溶質分子或離子組合而形成之化合物）。

【0102】 如本文所用之術語「水合物」係指藉由使水與母體化合物聯合而形成之化合物。

【0103】 術語「治療」包括預防性及/或治療性治療。術語「預防性

或治療性」治療為技術認可的且包括向宿主投予一或多種本發明組成物。若其在不需之病狀（例如，宿主動物的疾病或其他不需之狀態）臨床顯現之前投予，則治療為預防性的（亦即，其保護宿主以免發展不需之病狀），而若其在不需之病狀顯現之後投予，則治療為治療性的（亦即，其意欲減弱、改善現存不需之病狀或其副作用，或使其穩定化）。

【0104】 術語「化合物」及「試劑」可互換使用以指本發明之抑制劑/拮抗劑。在某些具體實例中，化合物為小有機或無機分子，例如分子量小於 7500 amu，較佳小於 5000 amu，且甚至更佳小於 2000、1500、1000 或 600 amu。該等化合物可結合於且抑制 TRPC5 之功能。在某些其他具體實例中，化合物為核酸，例如 TRPC5 反義寡核苷酸或 TRPC5 RNAi 構築體。該等化合物可抑制 TRPC5 之表現，藉此抑制 TRPC5 之活性。可充當抑制劑之其他例示性化合物包括核糖核酸酶及肽片段。

【0105】 上述化合物之預期等效物包括在其他方面與其對應且具有與其相同之一般特性（例如，拮抗 TRPC5 活性之能力）的化合物，其中存在取代基之一或多種簡單變體，其不會不利地影響該化合物之功效。一般而言，本發明化合物可藉由如例如下文所述之一般反應流程中所說明之方法，或藉由其修改，使用可容易獲得之起始物質、試劑及習知合成程序來製備。在此等反應中，亦可能利用本身已知但此處未提及之變體。

【0106】 出於本發明之目的，化學元素係根據 Handbook of Chemistry and Physics, 第 67 版, 1986-87 內封面之元素週期表（CAS 版本）來鑑別。亦出於本發明之目的，術語「烴」預期包括具有至少一個氫及一個碳原子之所有可允許化合物。在一廣泛態樣中，可允許之烴包括非環狀及環狀、分

支鏈及無支鏈、碳環及雜環、芳族及非芳族有機化合物，其可經取代或未經取代。

【0107】 本文所述之化合物可為非對稱的（例如，具有一或多個立構中心）。除非另外指示，否則意指所有立體異構體，諸如對映異構體及非對映異構體。含有非對稱取代之碳原子的本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。關於如何由光學活性起始物質製備光學活性形式之方法為此項技術中已知的，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N 雙鍵及其類似物之多種幾何異構體亦可存在於本文所述之化合物中，且所有該等穩定異構體均由本發明涵蓋。本發明化合物之順式及反式幾何異構體經描述且可以異構體混合物形式或以經分離之異構體形式分離。

【0108】 化合物之外消旋混合物的解析可藉由此項技術中已知之多種方法中的任一種來進行。實例方法包括使用「手性解析酸」進行分步再結晶，該酸為光學活性、成鹽有機酸。用於分步再結晶方法之合適解析劑為例如光學活性酸，諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸之 D 及 L 形式，或各種光學活性樟腦磺酸，諸如  $\beta$ -樟腦磺酸。適合用於分步結晶方法之其他解析劑包括  $\alpha$ -甲基苯甲胺之立體異構體純形式（例如，*S* 及 *R* 形式，或非對映異構體純形式）、2-苯基甘胺醇、降麻黃素、麻黃素、N-甲基麻黃素、環己基乙胺、1,2-二胺基環己烷及其類似物。

【0109】 外消旋混合物之解析亦可藉由在填充有光學活性解析劑（例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸）之管柱上洗提來進行。合適之洗提溶劑組

成物可由熟習此項技術者確定。本發明化合物亦包括互變異構體形式，諸如酮基-烯醇互變異構體。

【0110】 本發明化合物亦可包括中間體或最終化合物中出現之原子之所有同位素。舉例而言，本發明化合物可由放射性同位素，諸如氕(<sup>3</sup>H)或碳-14 (<sup>14</sup>C)進行放射性標記。所有同位素變體無論是否具放射性，均意欲涵蓋於本發明之範疇內。

【0111】 本發明化合物可以未溶合形式，以及溶合形式，包括水合形式存在。一般而言，溶合形式等效於非溶合形式且涵蓋於本發明之範疇內。式(I)化合物可以多種結晶或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式對於本發明所涵蓋之用途而言皆為等效的且意欲屬於本發明之範疇內。

【0112】 術語「醫藥學上可接受之鹽」包括由相對無毒酸或鹼製備之本發明化合物的鹽。鹼加成鹽可藉由使本發明化合物之中性形式與足量的所需鹼（純的或在合適之惰性溶劑中）接觸來獲得。醫藥學上可接受之鹼加成鹽的實例包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺基或鎂鹽，或類似鹽。酸加成鹽可藉由使本發明化合物之中性形式與足量的所需酸（純的或在合適之惰性溶劑中）接觸來獲得。醫藥學上可接受之酸加成鹽的實例包括源自無機酸之鹽，該等無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似物，以及源自相對無毒有機酸之鹽，該等有機酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸及其類似物。亦包括胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽及其類似物，及有機酸之鹽，

該等有機酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似物（參見例如 Berge 等人, 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19）。

**【0113】** 本發明化合物之中性形式較佳地藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物來再生。化合物之母體形式與各種鹽形式之不同之處在於某些物理特性，諸如可溶於極性溶劑中，但出於本發明之目的，在其他方面該等鹽等效於化合物之母體形式。

**【0114】** 關於醫藥製劑之術語「足夠低之熱原質活性」係指製劑所含熱原質之量將不會在已投予該製劑之個體中引起不良效應（例如刺激、發熱、發炎、腹瀉、呼吸窘迫、內毒素休克等）。舉例而言，該術語意欲涵蓋不含或實質上不含內毒素之製劑，該內毒素諸如脂多醣(LPS)。

#### 與 TRPC5 功能相關之疾病、病症或病狀

**【0115】** 在某些具體實例中，本發明提供用於試管內或活體內拮抗 TRPC5 通道之功能之方法及組成物。例示性功能包括（但不限於）TRPC5 介導之電流。在某些具體實例中，本發明提供藉由投予本發明化合物來治療疾病或病症或病狀之方法。在其他具體實例中，式(I)化合物選擇性地抑制 TRPC5 蛋白之表現量及/或活性。換言之，在某些具體實例中，與一或多種其他離子通道之活性相比，本發明化合物優先抑制 TRPC5 蛋白之活性。

#### 焦慮及恐懼相關病症之治療

**【0116】** 在某些具體實例中，本發明化合物可用於預防或治療焦慮及恐懼相關病症（參見例如 Riccio 等人 (2009) Cell 137:761-72）。該等病症之實例包括創傷後壓力病症、恐慌病症、畏曠症、社交恐懼症、廣泛性焦慮病症、恐慌病症、社交焦慮病症、強迫症及分離焦慮。

## 記憶、運動及情緒障礙

【0117】 本發明化合物亦適用於治療帕金森氏病、癲癇症、記憶障礙、中風、發作及情緒障礙。情緒障礙包括抑鬱症（例如嚴重抑鬱症、精神抑鬱症、心境惡劣及產後抑鬱症）及雙極症（例如第 I 型雙極症、第 II 型雙極症及情感迴環）。記憶障礙為與任何記憶喪失相關之病狀且可由阿茲海默氏病、健忘症、失語症、動脈粥樣硬化、腦損傷或病症、腦腫瘤、慢性疲勞症候群、庫賈氏病（Creutzfeldt-Jacob disease）、解離性健忘症、抑鬱症、記憶喪失健忘症、亨廷頓氏病、學習障礙、睡眠障礙、多重人格障礙、疼痛、創傷後壓力病症、精神分裂症、運動損傷、中風及韋尼克-科爾薩科夫症候群（Wernicke-Korsakoff syndrome）引起。

## 疼痛、對疼痛及觸摸敏感或疼痛相關疾病或病症之治療

【0118】 在某些具體實例中，本發明化合物用於治療或改善疼痛。可使用式(I)化合物治療之疼痛的例示性類別包括（但不限於）傷害感受性疼痛、發炎性疼痛及神經痛。疼痛可為慢性或急性的。

【0119】 本發明化合物可尤其適用於治療與癌症、骨關節炎、類風濕性關節炎、疱疹後神經痛、灼傷及上文詳述之其他適應症有關的疼痛。為進一步說明，可使用本發明化合物之額外例示性適應症包括口腔疼痛、骨盆疼痛、法布里氏病（Fabry's disease）、複雜區域疼痛症候群、胰臟炎及肌肉纖維疼痛症候群。

【0120】 本發明化合物亦可關於預防或治療對疼痛及觸摸敏感來使用。疼痛或對疼痛及觸摸敏感可以多種疾病、病症或病狀顯示，該等疾病、病症或病狀包括（但不限於）糖尿病性神經病、乳房疼痛、牛皮癬、濕疹、

皮炎、灼傷、疱疹後神經痛（帶狀疱疹）、傷害感受性疼痛、周邊神經痛及中樞神經痛、慢性疼痛、癌症及腫瘤疼痛、脊髓損傷、擠壓損傷及創傷誘發之疼痛、偏頭痛、腦血管及血管疼痛、鎌狀細胞病疼痛、類風濕性關節炎疼痛、肌肉骨骼疼痛（包括治療骨關節炎及類風濕性關節炎之病徵及症狀）、口腔顏面及顏面疼痛（包括牙齒、顛下頷病症）及癌症相關之下背或骨盆疼痛、手術切口相關之疼痛、發炎性及非發炎性疼痛、內臟疼痛、心因性疼痛及軟組織發炎性疼痛、肌肉纖維疼痛相關之疼痛及反射性交感神經失養症以及由腎結石或尿道感染引起之疼痛。

**【0121】** 前述內容僅例示引起或導致發炎、病變、潰瘍或口腔疼痛之其他來源的疾病及病狀。在其他具體實例中，口腔疼痛係歸因於口、顎、唇、齒齦或牙齒之損傷。在其他具體實例中，口腔疼痛係歸因於口腔手術，例如針對癌症、拔牙或顎再塑之手術。可引起口腔潰瘍且因此引起口腔疼痛之其他病狀包括（但不限於）水痘、帶狀疱疹、感染性單核血球病、梅毒、肺結核、急性壞死性齦炎及灼口症候群。

**【0122】** 肌肉纖維疼痛（FMS；肌肉纖維疼痛症候群）為廣泛肌肉骨骼疼痛及疲勞病症。肌肉纖維疼痛之特徵在於肌肉、韌帶及肌腱之疼痛。該病狀相比男人影響更多婦女，且出現於所有年齡之人群中。總之，據估計 FMS 折磨 3-6% 之人群。患者已將與肌肉纖維疼痛相關之疼痛描述為深部肌肉酸痛、抽痛、閃痛及刺痛。疼痛有時包括強烈灼燒感覺。疼痛及僵硬經常在早晨或在重複使用特定肌群之後惡化。

**【0123】** 另外，介於輕度至無力範圍內之不同程度的疲勞經常與肌肉纖維疼痛有關。肌肉纖維疼痛之其他症狀包括胃腸症狀。大腸急躁症及 IBS

樣症狀，諸如便秘、腹瀉、頻繁腹部疼痛、腹部脹氣及噁心，出現於大致 40 至 70% 之 FMS 患者中。酸逆流或胃食道逆流疾病(GERD)以類似頻率出現。

**【0124】** 複雜區域疼痛症候群 (CRPS；亦稱為慢性區域疼痛症候群) 為慢性疼痛病狀。CRPS 先前稱為反射性交感神經失養症(RSD)。CRPS 為慢性、疼痛的且進行性神經病狀，其影響皮膚、肌肉、關節及骨骼。該症候群通常在受損肢體，諸如斷腿中或在手術後發展。然而，多種情形僅涉及微小損傷，諸如扭傷，且有時無法鑑別到促發性損傷事件。CRPS 涉及持續、強烈疼痛，其與損傷嚴重程度不成比例。疼痛會隨時間惡化，而非改良。

**【0125】** 儘管 CRPS 可影響身體多個區域，但其最經常影響臂、腿、手或足。通常，疼痛在肢體之一個部分中開始，但隨時間擴散以包括整個肢體或甚至包括另一肢體。典型特徵包括在患病肢體或身體部分上方的皮膚之顏色及溫度發生急劇變化，伴有強烈灼燒疼痛、皮膚敏感、發汗及腫脹。

**【0126】** 本文所揭示之化合物亦可用於治療子宮內膜異位及與其相關之疼痛。

### 神經或神經退化性疾病及病症

**【0127】** 神經退化性疾病及病症包括（但不限於）阿茲海默氏病 (AD)、帕金森氏病、亨廷頓氏病、肌萎縮性側索硬化(ALS)及由創傷或其他損害（包括衰老）導致之其他腦病症。

**【0128】** 與鈣信號傳導有關之機制可在多種神經退化性疾病中及在由腦損傷導致之病症中發生改變。舉例而言，與對照組相比，來自 AD 患者之纖維母細胞或 T-淋巴細胞一貫地呈現細胞內儲存物之  $\text{Ca}^{2+}$  釋放增加 (Ito



等人 (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:534-538 ; Gibson 等人 (1996) Biochem. Biophys. ACTA 1316:71-77 ; Etchenberrigaray 等人 (1998) Neurobiology of Disease, 5:37-45)。與此等觀察結果一致，與家族性 AD (FAD) 有關之早老素基因 (PS1 或 PS2) 的突變已展示增加 InsP3 介導之內部儲存物之  $\text{Ca}^{2+}$  釋放 (Guo 等人 (1996) Neuro Report, 8:379-383 ; Leissring 等人 (1999) J. Neurochemistry, 72:1061-1068 ; Leissring 等人 (1999) J. Biol. Chem. 274 (46):32535-32538 ; Leissring 等人 (2000) J. Cell Biol. 149 (4):793-797 ; Leissring 等人 (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97 (15):8590-8593)。此外，與 AD 中澱粉樣類澱粉蛋白  $\beta$  肽產生的增加有關之 PS1 或 PS2 突變據報告與細胞內鈣含量降低有關 (Yoo 等人 (2000) Neuron, 27 (3):561-572)。

**【0129】** 實驗性創傷性腦損傷已展示起始腦中  $\text{Ca}^{2+}$  濃度之大量紊亂，其可促成進一步神經元損壞。細胞內  $\text{Ca}^{2+}$  可藉由多種不同離子通道升高。已進一步展示，通道阻斷劑當在急性創傷後週期中投予時可有益於治療神經運動功能障礙 (Cheney 等人 (2000) J. Neurotrauma, 17 (1):83-91)。

### 發作

**【0130】** 多種起源之興奮性毒性導致發作。通常過量神經元放電可驅動發作活性。降低相關神經元集群之過度興奮性的化合物在降低發作活性方面具有顯著潛能。抑制 TRPC5 之本發明化合物可降低過度興奮性且因此降低發作活性。

### 蛋白尿腎病

**【0131】** TRPC5 亦表現於腎臟之足細胞中。已提出 TRPC5 及 TRPC6 拮抗性調節肌動蛋白動力學及足細胞中之細胞 (Tian 等人, (2010) Science

Signaling)。因此，抑制 TRPC5 可影響足細胞對損傷之反應。

### 組合療法

**【0132】** 本發明提供試管內及活體內使用之本發明化合物。本發明亦提供包含抑制 TRPC5 活性之式(I)化合物之組成物及醫藥組成物。在某些具體實例中，本發明化合物為選擇性的。換言之，在某些具體實例中，本發明化合物相對其他離子通道之活性優先抑制 TRPC5 活性。在某些具體實例中，式(I)化合物相對 TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4、TRPC3、TRPC6、TRPC7、TRPA1 及/或 TRPM8 活性優先抑制 TRPC5 活性。舉例而言，在某些具體實例中，式(I)化合物抑制 TRPC5 活性且亦抑制 TRPC4、TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4、TRPC3、TRPC6、TRPC7、TRPA1 及 TRPM8 中一或多者之活性。

**【0133】** 本發明化合物可單獨或與其他醫藥活性劑組合使用。該等其他醫藥活性劑之實例包括（但不限於）抗抑鬱劑、抗焦慮劑、抗癲癇劑、消炎劑（例如 NSAIDS、緩激肽受體拮抗劑、激素及自泌素，諸如皮質類固醇）或抗偏頭痛劑。某些活性劑屬於一個以上種類。

**【0134】** 在某些具體實例中，本發明化合物與止痛劑共同投予。合適之止痛劑包括（但不限於）類鴉片、糖皮類固醇、非類固醇消炎藥、萘基烷酮、昔康（oxicam）、對胺基苯酚衍生物、丙酸、丙酸衍生物、水楊酸鹽、芬那酸鹽（fenamate）、芬那酸鹽衍生物、吡唑及吡唑衍生物。該等止痛劑化合物之實例包括（但不限於）可待因、氫可酮、二氫嗎啡酮、左啡諾（levorphanol）、嗎啡、氧可酮、氧嗎啡酮、布托啡諾（butorphanol）、地佐辛（dezocine）、納布啡（nalbuphine）、戊唑星（pentazocine）、依託度酸（etodolac）、

吲哚美辛 (indomethacin)、舒林酸 (sulindac)、托美汀 (tolmetin)、萘丁美酮 (nabumetone)、吡羅昔康 (piroxicam)、乙醯胺苯酚、非諾洛芬 (fenoprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、布洛芬 (ibuprofen)、酮洛芬 (ketoprofen)、萘普生 (naproxen)、雙氯芬酸 (diclofenac)、奧沙普咾 (oxaprozin)、阿司匹靈、雙氟尼酸 (diflunisal)、甲氯滅酸 (meclofenamic acid)、甲滅酸 (mefanamic acid)、潑尼龍及地塞米松。較佳止痛劑為非類固醇消炎藥及類鴉片 (較佳為嗎啡)。

【0135】 在一些具體實例中，本發明化合物可與投藥引起疼痛之治療劑聯合投予。舉例而言，本發明化合物可與麻醉劑聯合投予，以降低藉由投予麻醉劑引起之疼痛。本發明化合物亦可與化學治療劑聯合投予，以降低藉由投予化學治療劑引起之疼痛。

【0136】 在某些具體實例中，本發明化合物與非類固醇消炎藥共同投予。合適之非類固醇消炎化合物包括 (但不限於) 吡羅昔康、雙氯芬酸、依託度酸、吲哚美辛、酮洛酸 (ketoralac)、奧沙普咾、托美汀、萘普生、氟比洛芬、非諾洛芬、酮洛芬、布洛芬、甲滅酸、舒林酸、阿紮丙宗 (apazone)、苯基丁氮酮、阿司匹靈、塞內昔布 (celecoxib) 及羅非昔布 (rofecoxib)。

### 醫藥組成物

【0137】 雖然本發明化合物有可能單獨投予，但較佳以醫藥組成物形式投予該化合物，在醫藥組成物中該化合物與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑或載劑組合。本發明化合物可經調配以任何便利方式投予以用於人類或獸醫學。在某些具體實例中，本發明化合物可為前藥，例如能夠在生理學設定中轉化為活性化合物。

【0138】 「醫藥學上可接受 (pharmaceutically acceptable)」一詞在本文

中用於指化合物、物質、組成物及/或劑型在合理醫學判斷範疇內適合用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，符合合理的效益/危險比率。

【0139】 醫藥學上可接受之載劑之實例包括：(1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；(3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；(4)粉末狀黃耆；(5)麥芽；(6)明膠；(7)滑石；(8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；(9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；(10)二醇，諸如丙二醇；(11)多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、麥芽糖醇及聚乙二醇；(12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)瓊脂；(14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；(15)褐藻酸；(16)無熱原質水；(17)等張生理食鹽水；(18)林格氏溶液；(19)乙醇；(20)磷酸鹽緩衝溶液；(21)環糊精，諸如 Captisol®；及(22)用於醫藥調配物中之其他無毒可相容物質。

【0140】 醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基甲氧苯(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0141】 固體劑型（例如膠囊、錠劑、丸劑、糖衣藥丸、散劑、顆粒及其類似物）可包括一或多種醫藥學上可接受之載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或以下任一者：(1)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、

葡萄糖、甘露糖醇及/或矽酸；(2)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、褐藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啉酮、蔗糖及/或阿拉伯膠；(3)保濕劑，諸如甘油；(4)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸、特定矽酸鹽及碳酸鈉；(5)溶解延遲劑，諸如石蠟；(6)吸收促進劑，諸如四級銨化合物；(7)潤濕劑，諸如鯨蠟醇及單硬脂酸甘油酯；(8)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土；(9)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合物；及(10)著色劑。

【0142】 液體劑型可包括醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除本發明化合物以外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之惰性稀釋劑，諸如水或其他溶劑、增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油（尤其棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油）、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇之脂肪酸酯以及其混合物。

【0143】 除本發明化合物以外，懸浮液亦可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇及脫水山梨糖醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂及黃蓍以及其混合物。

【0144】 除本發明化合物以外，軟膏、糊劑、乳膏及凝膠亦可含有賦形劑，諸如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、黃蓍、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅或其混合物。

【0145】 除本發明化合物以外，散劑及噴霧劑亦可含有賦形劑，諸如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可另外含有習用推進劑，諸如氯氟烴；及揮發性未經取代烴，

諸如丁烷及丙烷。

【0146】 調配物可方便地以單位劑型呈現且可由藥劑學技術中熟知之任何方法製備。可與載劑材料組合產生單一劑型之本發明化合物之量將視所治療的宿主、特定投予模式而變。可與載劑材料組合產生單一劑型之本發明化合物之量一般將為產生治療效應的化合物之量。一般而言，以100%計，此量將介於約1%至約99%本發明化合物範圍內，較佳介於約5%至約70%範圍內，最佳介於約10%至約30%範圍內。

【0147】 錠劑及本文所揭示之醫藥組成物之其他固體劑型，諸如糖衣藥物、膠囊、丸劑及顆粒，可視情況經刻痕，或用包衣及殼製備，諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣。其亦可使用例如不同比例之羥丙基甲基纖維素（以提供所需釋放特徵）、其他聚合物基質、脂質體及/或微球體來調配以提供其中活性成分之緩慢或控制釋放。其可藉由例如經細菌滯留過濾器過濾或藉由併入呈可在使用前即刻溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中的無菌固體組成物形式的殺菌劑來殺菌。此等組成物亦可視情況含有乳濁劑，且可為視情況以延遲方式僅或優先在胃腸道某一部分中釋放活性成分之組成物。可使用之包埋組成物之實例包括聚合物質及蠟。活性成分亦可適當時與一或多種上述賦形劑一起呈微囊封形式。

【0148】 用於表面或經皮投予本發明化合物之劑型包括散劑、噴霧劑、軟膏、糊劑、乳膏、洗劑、凝膠、溶液、貼片及吸入劑。活性化合物可在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及與可需要之任何防腐劑、緩衝劑或推進劑混合。

【0149】 本文所揭示之調配物可經由器件遞送。例示性器件包括（但

不限於) 導管、線、支架或其他管腔內器件。其他例示性遞送器件亦包括貼片、繃帶、護口器或牙科裝置。經皮貼片具有額外優勢，即向身體提供本發明化合物之控制遞送。該等劑型可藉由將本發明化合物溶解或分散於適當介質中來製得。亦可使用吸收增強劑來增加化合物跨皮膚之流量。該流量之速率可藉由提供速率控制膜或藉由將化合物分散於聚合物基質或凝膠中來控制。

【0150】 眼科調配物、眼用軟膏、滴劑、溶液及其類似物亦涵蓋於本發明之範疇內。

【0151】 在一些情況下，為延長藥物之效應，可需要減緩皮下或肌肉內注射之藥物吸收。此可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶材料的液體懸浮液來實現。藥物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視晶體大小及結晶形式而定。或者，藉由將藥物溶解或懸浮於油媒劑中實現非經腸投予之藥物形式之延遲吸收。

【0152】 可注射儲槽形式藉由在諸如聚丙交酯-聚乙交酯之生物可降解聚合物中形成本發明化合物之微囊封基質來製備。藥物釋放之速率可視藥物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物之性質加以控制。其他生物可降解聚合物之實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。儲槽可注射調配物亦藉由將藥物裹入可與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備。

【0153】 當本發明化合物以醫藥劑形式投予人類及動物時，其可本身或以含有例如 0.1 至 99.5% (更佳地，0.5 至 90%) 本發明化合物與醫藥學上可接受之載劑組合的醫藥組成物形式給予。

【0154】 該等調配物可經表面、經口、經皮、經直腸、經陰道、非經

腸、鼻內、肺內、眼內、靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊椎內、胸骨內、舌下或藉由吸入投予。

### 劑量

【0155】 本發明之醫藥組成物中本發明化合物之實際劑量水準可發生改變以獲得有效針對特定患者、組成物及投予模式實現所需治療反應而對患者無毒的活性成分之量。

【0156】 所選劑量水準將取決於多種因素，包括所用之本文所揭示的本發明化合物或其酯、鹽或醯胺之活性、投予模式、投予時間、所用特定化合物的排泄率、治療持續時間、與所用特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療患者之年齡、性別、重量、狀態、一般健康狀況及先前醫學病史以及醫學技術中熟知的類似因素。

【0157】 熟習此項技術之醫師或獸醫可容易地確定及開具所需醫藥組成物之有效量。舉例而言，醫師或獸醫可能以低於實現所需治療效應所需劑量之水準開始醫藥組成物中本發明化合物之劑量且逐漸地增加劑量直至實現所需效應。

【0158】 一般而言，本發明化合物之合適每日劑量將為作為有效產生治療效應之最低劑量的該化合物之量。該有效劑量一般將取決於上述因素。一般而言，本發明化合物針對患者之靜脈內、腦室內及皮下劑量將介於每天每公斤體重約 0.0001 至約 100 mg 範圍內。例如，劑量可為 0.1-50、0.1-25、0.5-10、1-10 或 5-10 mg/kg。

【0159】 必要時，有效每日劑量之本發明化合物可在一天內以適當時



間間隔以分別投予之 2、3、4、5、6 個或更多個子劑量，視情況呈單位劑型投予。

### 疾病及損傷模型

【0160】 拮抗 TRPC5 功能之本發明化合物可適用於預防及治療任何前述損傷、疾病、病症或病狀。除本發明化合物之活性的試管內分析以外，其功效亦可容易地在一或多種動物模型中測試。舉例而言，存在眾多熟知之動物模型。可選擇一或多種合適之動物模型（例如，根據特定適應症為合適的）。

【0161】 恐懼相關行為可如例如 Riccio 等人所述來量測。疼痛行為可使用各種試劑或程序模擬由損傷、疾病或其他病狀所致之疼痛來研究。Blackburn-Munro (2004) Trends in Pharmacological Sciences 25: 299-305（參見例如表 1）。接著可觀察到受攻擊動物之行為特徵。可減輕動物疼痛之化合物或程序可容易地藉由在測試化合物或程序存在對不存在下觀察受攻擊動物之行為特徵來測試。

【0162】 用於研究慢性疼痛之例示性行為測試包括自發性疼痛、異常疼痛及痛覺過敏之測試。同上。為分析自發性疼痛，可觀察姿勢、步態、傷害防禦病徵（例如，舔爪、過度理毛、過度探索行為、防護受損身體部分及自殘）。為量測誘發性疼痛，可在暴露於熱（例如熱損傷模型）後檢查行為反應。

【0163】 疼痛之例示性動物模型包括（但不限於）Chung 模型、角叉菜膠誘發之痛覺過敏模型、弗氏完全佐劑誘發之痛覺過敏模型、熱損傷模型、福馬林模型及 Bennett 模型。神經痛（無發炎）之 Chung 模型涉及結紮

一或多個脊神經。Chung 等人 (2004) *Methods Mol Med* 99: 35-45; Kim 及 Chung (1992) *Pain* 50: 355-363。脊神經結紮導致動物中之多種行為變化，包括熱痛覺過敏、冷異常疼痛及持續性疼痛。拮抗 TRPC5 之化合物可投予至經結紮動物以分析與不存在化合物下所觀察到的情形相比，其是否減少此等結紮誘發之行為變化。

**【0164】** 適用之焦慮及抑鬱模型包括母體分離模型、高架十字迷宮模型、強迫游泳測試、懸尾測試、光/暗偏好模型、光增強驚嚇模型及超音波發聲模型。

**【0165】** 適用之發作模型包括（但不限於）最大電擊(MES)、易感動物（例如 DBA 小鼠）中之聽覺驚嚇及化學誘發之發作（使用促驚厥劑化合物，諸如毛果芸香素、戊四唑、紅藻胺酸、N-甲基-D-天冬胺酸）。

**【0166】** 適用之腎功能模型包括 LPS 誘發之蛋白尿（有待關於其他之參考文獻）。

## 實施例

### 實施例 1：膜片鉗實驗

**【0167】** 膜片鉗實驗允許偵測上述細胞系中通過 TRPC5 通道之電流。在正常全細胞膜片鉗記錄中，使玻璃電極與單細胞接觸且用細胞膜建立高電阻（千兆歐姆）密封。接著使膜破裂以實現全細胞組態，從而允許控制細胞膜之電壓且使用附接於電極之放大器量測流經膜之電流，並且導致用吸移管溶液替換細胞質。灌注系統允許控制細胞外溶液，包括添加電流之阻斷劑及活化劑。電流可藉由在吸移管（細胞內）溶液中包括 1.4  $\mu\text{M}$  自由  $\text{Ca}^{2+}$  且在細胞外溶液中包括 80  $\mu\text{M}$   $\text{LaCl}_3$  來活化。

【0168】 TRPC5 細胞經誘發 20-48 小時，自生長培養盤移出，且以低密度（以獲得良好單細胞物理分離）再塗於玻璃蓋玻片上以供量測。在一些情況下，細胞在玻璃蓋玻片上以低密度生長隔夜。在全細胞模式下以-40 mV 之保持電位進行膜片鉗記錄。每隔 5 秒，施加-120 至+100 mV 之電壓斜線上升，持續時間為 400 ms。所產生之電流在-80 mV 及+80 mV 下定量。內部溶液由 140 mM 天冬胺酸鈉、10 mM HEDTA、2 mM  $\text{CaCl}_2$ 、2.27 mM  $\text{MgCl}_2$  及 10 mM HEPES (pH 7.2) 組成，具有 1,400 nM 計算之自由  $\text{Ca}^{2+}$ 。外部溶液由 150 mM NaCl、4.5 mM KCl、1 mM  $\text{MgCl}_2$ 、2 mM  $\text{CaCl}_2$ 、10 mM HEPES、10 mM 葡萄糖、1 mM EGTA (pH 7.4) 組成。在添加  $\text{LaCl}_3$  時，TRPC5 電流僅在表現 TRPC5 之細胞中而未在親本 HEK293 TREx 細胞中誘發。移除  $\text{LaCl}_3$  刺激會引起大多數電流離開。測試電位阻斷劑在  $\text{LaCl}_3$  持續存在下阻斷內向及外向電流之能力。

【0169】 藉由在 5  $\mu\text{M}$  及 500 nM 下測試本發明化合物來估計化合物之  $\text{IC}_{50}$ 。當 5  $\mu\text{M}$  化合物展示無阻斷時， $\text{IC}_{50}$  據估計為  $>10 \mu\text{M}$ 。當 5  $\mu\text{M}$  化合物展示 50% 或更小阻斷時，可粗略估計  $\text{IC}_{50}$  在 5-10  $\mu\text{M}$  範圍內。類似地估計式 I 或式 II 化合物之  $\text{IC}_{50}$  在 500 nM 與 5  $\mu\text{M}$  之間。

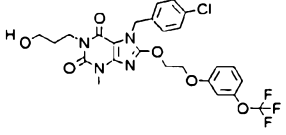
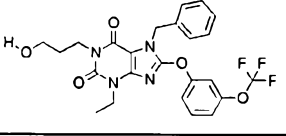
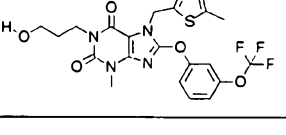
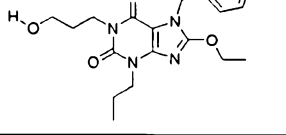
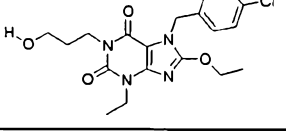
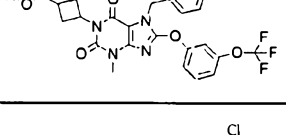
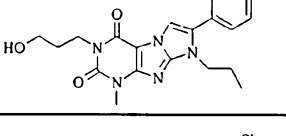
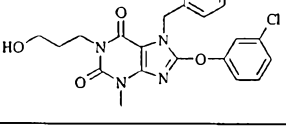
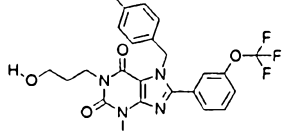
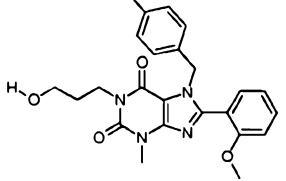
【0170】 可例如藉由如實施例 1 中所述之分析來測試本文所述之化合物阻斷通過 TRPC5 通道的內向及外向電流之能力。舉例而言，藉由在 5  $\mu\text{M}$  及 500 nM 下測試本發明化合物來估計化合物之  $\text{IC}_{50}$ 。當 5  $\mu\text{M}$  化合物展示無阻斷時， $\text{IC}_{50}$  據估計為  $>10 \mu\text{M}$ 。當 5  $\mu\text{M}$  化合物展示 50% 或更小阻斷時，可粗略估計  $\text{IC}_{50}$  在 5-10  $\mu\text{M}$  範圍內。類似地估計本發明化合物之  $\text{IC}_{50}$  在 500 nM 與 5  $\mu\text{M}$  之間。例示性化合物展示於下文表 B 中。如表 B 所示，「A」係指

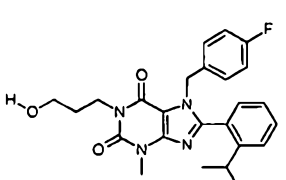
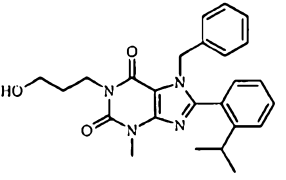
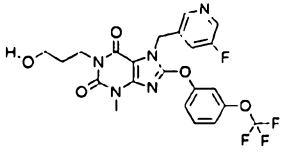
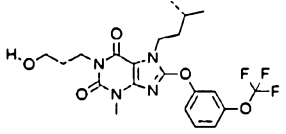
IC<sub>50</sub> < 100 nM。「B」係指 IC<sub>50</sub> 在 100 nM 與 500 nM 之間。「C」係指 IC<sub>50</sub> 在 500 nM 與 1000 nM 之間。「D」係指 IC<sub>50</sub> 在 1 μM 與 2 μM 之間。「E」係指 IC<sub>50</sub> 在 2 μM 與 10 μM 之間。「F」係指拮抗劑化合物。「ND」係指其中 IC<sub>50</sub> 未確定之化合物。

表 B

化合物編號		hTRPC4 膜片內向 (nM) (所有批次)
11		A
15		F
30		A
77		ND
82		A
115		F
129		A



139		F
145		A
161		A
166		F
168		F
198		F
255		B
260		A
263		A
415		F

458		A
485		A
556		A
587		A

### 實施例 2：一般程序

【0171】 除非另外陳述，否則所有試劑均購自商業供應商且無需進一步純化即使用。THF 在氮氣下持續地回流且自鈉及二苯甲酮新鮮蒸餾，DCM 在氮氣下持續地回流且自  $\text{CaH}_2$  新鮮蒸餾。

【0172】 反應在矽膠板（60 HSGF254 滲濾板（0.15-0.2 mm  $\text{SiO}_2$ ）或 Baker-flex IB2-F TLC 板）上經由 TLC 監測，且使用 UV 光（254 nm 或 365 nm）及/或用 DNP 溶液（12 g，2,4-二硝基苯肼，60 mL 濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ，80 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ，200 mL 乙醇）染色且隨後加熱來觀測或經由 LCMS 監測。

【0173】 用 Biotage Smith 合成器進行微波反應。

【0174】 在 SHIMADZU LCMS-2010EV 儀器上使用兩組條件之一來進行 LCMS。LCMS 條件 1：（Chromolith SpeedROD，RP-18e 管柱，50×4.6 mm，移動相：溶劑 A： $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}=10/90/0.05$ ，溶劑 B： $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}=90/10/0.05$ ，在 10% B 下 0.8 min，2.7 min 梯度（10-95%

B)，接著在 95% B 下 0.8 min，流動速率：3 mL/min，溫度：40°C)。LCMS 條件 2：(Zorbax，3.5 微米，2.1 x 50 mm C18 管柱。移動相：溶劑 A：0.1% 甲酸/乙腈，溶劑 B：0.1% 甲酸/水。梯度：5% 至 95% B，使用 5 min 或 8 min 運行時間)。

【0175】 在 SHIMADZU LC-8A 儀器(管柱：YMC Pack ODS-A(150\*30 mm, 10  $\mu$ m)) 或 LC-6AD (管柱：Shim-Pack PREP-ODS-H (250\*20 mm, 10  $\mu$ m)) 上使用 UV 偵測進行製備型 HPLC，其藉由 LC solution Chemstation 軟體控制。作為移動相之 H<sub>2</sub>O (0.1% HCOOH) 及甲醇 (MeCN) 在所指示之流動速率下。

【0176】 在 SHIMADZU LC-2010A 儀器上進行分析型 HPLC。(Chromolith SpeedROD，RP-18e，50x4.6 mm，移動相：溶劑 A：CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH=10/90/0.05，溶劑 B：CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/HCOOH=90/10/0.05，在 10% B 下 0.8 min，2.7 min 梯度 (10-95% B)，接著在 95% B 下 0.8 min，流動速率：3 mL/min，溫度：40°C)。

【0177】 在 Bruker Avance II 400 MHz 或 Varian Unity Inova 400 MHz 儀器上記錄 <sup>1</sup>H-NMR 光譜。化學位移( $\delta$ )以相對於四甲基矽烷( $\delta$  = 0.000 ppm) 之 ppm 報告且光譜針對氯仿 ( $\delta$  = 7.26)、二甲亞砜 ( $\delta$  = 2.50)、甲醇 ( $\delta$  = 3.30) 之殘餘溶劑信號經校準。針對 <sup>1</sup>H-NMR 光譜之資料報告如下：化學位移 (多重性，氫數目)。縮寫如下：s (單峰)、d (雙重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、quint (五重峰)、m (多重峰)、br (寬峰)。

#### 縮寫及術語之清單

BPO            過氧化苯甲醯

CDI            羰基二咪唑

層析            使用矽膠之化合物純化

濃縮[或在減壓下濃縮] 藉助於旋轉蒸發器件進行溶劑移除

DCM            二氯甲烷

DBU            1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯

戴斯馬汀[或戴斯馬汀高碘烷] 1,1,1-三乙醯氧基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧

雜環戊烷-3(1H)-酮

稀 HCl          1N 鹽酸

DMF            N,N-二甲基甲醯胺

DMAP          4-二甲基胺基吡啶

脫水（提及自有機溶液移除殘餘水）暗示使用諸如硫酸鈉之無機乾燥

劑

在真空中乾燥[或在真空下乾燥] 藉助於真空泵移除殘餘溶劑

DMSO          二甲亞砜

伊頓氏試劑    甲烷磺酸中之 7.7 wt%五氧化二磷

EDCI            1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺

經蒸發 藉助於旋轉蒸發器件進行溶劑移除

h                小時

HMDS          六甲基二矽氮烷

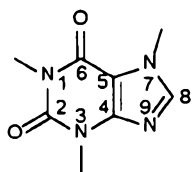
LAH            氫化鋰鋁

MCPBA          3-氯過氧苯甲酸

min             分鐘

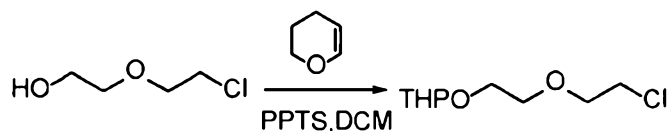


n-BuLi	正丁基鋰
NBS	N-溴丁二醯亞胺
NCS	N-氯丁二醯亞胺
NMP	N-甲基吡咯啉酮
過硫酸氫鉀	過氧單硫酸鉀
Pd/C	鈀/活性炭
Pd-dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合 物
PMB	4-甲氧基苯甲基
PPTS	對甲苯磺酸吡錠
製備型 TLC	製備型薄層層析
SEM	(三甲基矽烷基)乙氧基甲基
TBAI	碘化四丁銨
TBAF	氟化四丁銨
TBAH	氫氧化四丁銨
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
tlc	矽膠上之薄層層析
X-phos	2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三異丙基聯苯
嘌呤編號	



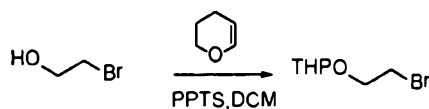
### 製備中間物

#### 中間物 1 2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)四氫-2H-哌喃



【0178】 向 2-(2-氯乙氧基)乙醇 (10 g, 0.071 mol) 於 DCM (150 mL) 中之溶液中添加 PPTS (891 mg, 3.6 mmol)，接著在 0°C 下逐滴添加二氫哌喃 (10.2 g, 0.107 mol)。混合物在室溫下攪拌 16 小時。將其分配於 DCM 與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚洗提之矽膠層析純化，生成呈淡黃色油狀之 2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-哌喃 (11.9 g, 79.8% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.65-4.67 (t, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 3.78-.381 (m, 2H), 3.71-3.73 (t, 2H), 3.64-3.67(t, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.51-1.64(m, 6H)。

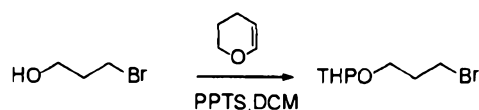
#### 中間物 2 2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-哌喃



【0179】 向 2-溴乙醇 (15 g, 0.12 mol) 於 DCM (150 mL) 中之溶液中添加 PPTS (891 mg, 3.6 mmol)，接著在 0°C 下逐滴添加二氫哌喃 (10.6 g, 0.126 mol)。混合物在室溫下攪拌 4 小時。將其分配於 DCM 與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油

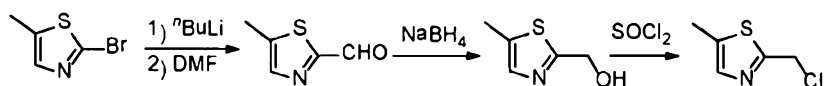
醚/乙酸乙酯 (50:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈淡黃色油狀之 2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-嘓喃 (18.0 g, 72.0%產率)。

### 中間物 3 2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-嘓喃

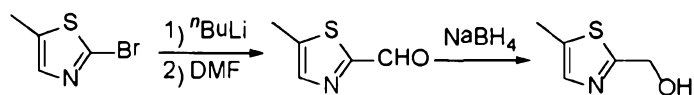


【0180】 向 3-溴丙-1-醇 (8 g, 57.9 mmol) 於 DCM (100 mL) 中之溶液中添加 PPTS (891 mg, 3.6 mmol)，接著在 0°C 下逐滴添加二氫嘓喃 (7.3 g, 86.9 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。將其分配於 DCM 與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯 (50:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈淡黃色油狀之 2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-嘓喃 (8.9 g, 69.0%產率)。

### 中間物 4 2-(氯甲基)-5-甲基噻唑



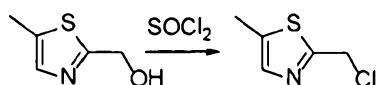
#### 步驟 1 (5-甲基噻唑-2-基)甲醇



【0181】 在氮氣氛圍下在 -70°C 下向 n-BuLi (8.4 ml, 13.48 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液中逐滴添加 2-溴-5-甲基噻唑 (2.0 g, 11.23 mmol)；接著，其在此溫度下攪拌 1.5 小時。在氮氣氛圍下在 -70°C 下逐滴添加 DMF (1.3 ml, 16.85 mmol)。所得混合物在此溫度下攪拌 1 小時。接著，混合物用飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅，將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。

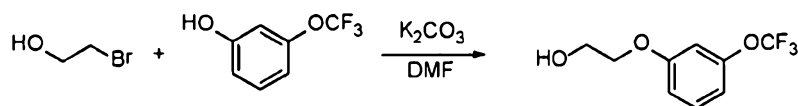
合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成黃色油狀物。該黃色油狀物溶解於甲醇（15 ml）中，在氮氣氛圍下在-60°C下逐份添加硼氫化鈉（512 mg，13.48 mmol）。該混合物在此溫度下攪拌 1 小時。反應混合物用丙酮淬滅且濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，接著藉由用石油/乙酸乙酯= 3:1 洗提之矽膠層析純化，生成呈褐色油狀之噻唑-2-基甲醇（1.3 g，90.3%）。LCMS 滯留時間 0.366 min；LCMS MH<sup>+</sup> 130。

### 步驟 2 2-(氯甲基)-5-甲基噻唑



【0182】 在 0°C 下向(5-甲基噻唑-2-基)甲醇(0.5 g，3.87 mmol)於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加亞硫醯氯(0.19 ml，2.6 mmol)，接著將混合物在室溫下攪拌 2 小時。濃縮溶劑，生成呈黃色油狀之 2-(氯甲基)-5-甲基噻唑(570 mg)，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 0.912 min；LCMS MH<sup>+</sup> 148。

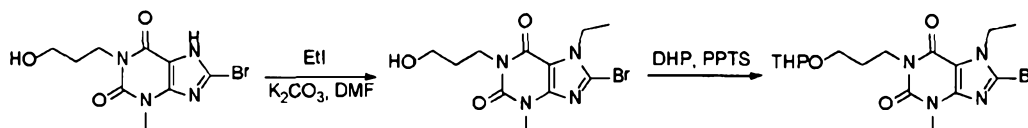
### 中間物 5 2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙醇



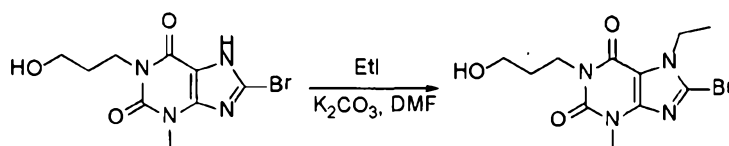
【0183】 向 3-(三氟甲氧基)苯酚(3 g，16.8 mmol)於 DMF (30 mL) 中之溶液中添加 2-溴乙醇(3.16 g，25.3 mmol)、碳酸鉀(4.65 g，33.7 mmol)。混合物在 80°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻，分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚及乙酸乙酯(10:1)洗提之管柱層析純化，生成呈黃色油狀之 2-(3-(三氟甲氧基)

苯氧基)乙醇 (3.5 g, 94.5%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.28-7.30 (t, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.07-4.09 (t, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 2.58 (t, 1H)。

中間物 6 8-溴-7-乙基-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮

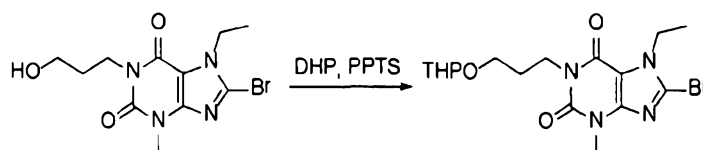


步驟 1 8-溴-7-乙基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0184】 向 8-溴-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.4 g, 1.32 mmol, 中間物 16 步驟 2 之產物) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加碘乙烷 (0.25 g, 1.58 mmol) 及碳酸鉀 (0.27 g, 1.98 mmol)。反應在 50°C 下加熱 2 小時。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成呈白色固體狀之 8-溴-7-乙基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.4 g, 91.7%產率)。LCMS 滯留時間 1.674 min; LCMS MH<sup>+</sup> 331。

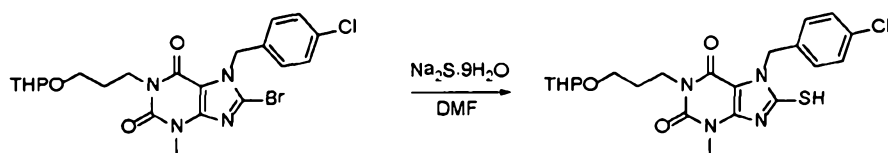
步驟 2 8-溴-7-乙基-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0185】 向 8-溴-7-乙基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.4 g, 1.2 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 PPTS (27 mg, 0.1

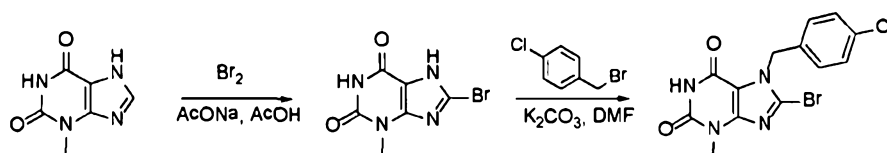
mmol)；接著在 0°C 下逐滴添加二氫哌喃 (0.15 g, 1.8 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於 DCM 與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯 (3:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈白色固體狀之 8-溴-7-乙基-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.38 g, 76.9% 產率)。LCMS 滯留時間 1.871 min；LCMS  $MH^+$ -THP 331。

**中間物 7** 7-(4-氯苯甲基)-8-巰基-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

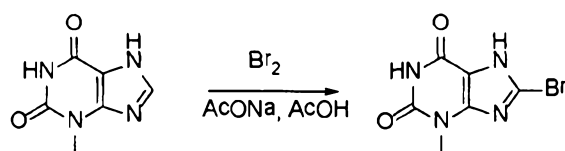


**【0186】** 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (400 mg, 0.781 mmol, 中間物 14) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加硫化鈉九水合物 (375 mg, 1.563 mmol)。反應在 85°C 下攪拌 16 小時。將混合物冷卻，用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈橙色油狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-巰基-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (230 mg, 63.4%)。LCMS 滯留時間 1.517 min；LCMS  $MH^+$ -THP 381。

**中間物 8** 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

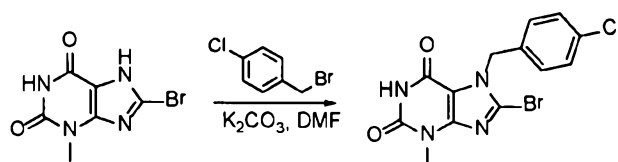


## 步驟 1 8-溴-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0187】 在 50°C 下，向 3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (11.3 g, 6.8 mmol) 於乙酸 (300 mL) 中之溶液中添加乙酸鈉 (8.37 g, 13.6 mmol)，繼而逐滴添加溴 (13.04 g, 8.2 mmol)。添加之後，混合物在 65°C 下攪拌 3 小時。將混合物冷卻且傾入冰水 (500 g) 中，且產物沈澱。過濾漿料且用水洗滌濾餅兩次，並且在真空下乾燥，生成呈淡黃色固體狀之 8-溴-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (16.1 g, 96.6% 產率)。LCMS 滯留時間 0.541 min；LCMS MH<sup>+</sup> 245。

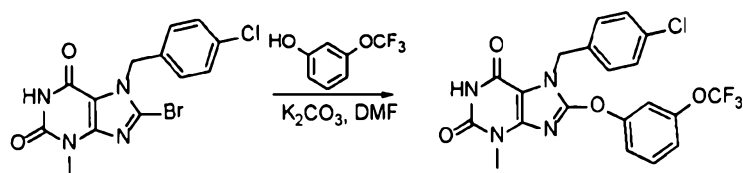
## 步驟 2 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0188】 向 8-溴-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (10.8 g, 4.42 mmol) 於 DMF (200 mL) 中之溶液中添加 1-(溴甲基)-4-氯苯 (10 g, 4.86 mmol)，接著添加碳酸鉀 (9.16 g, 6.63 mmol)。所得混合物在 45°C 下攪拌 2 小時。混合物用乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋且用鹽水 (200 mL) 洗滌。分離各層，且過濾有機漿料，且用冰冷乙醇洗滌濾餅，在真空下乾燥，生成呈白色固體狀之 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (10.6 g, 64.9% 產率)。LCMS 滯留時間 1.637 min；LCMS MH<sup>+</sup> 369。

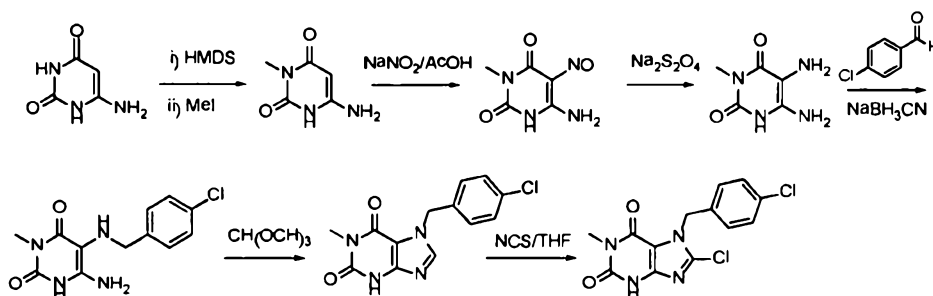
## 中間物 9 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩

-2,6(3H,7H)-二酮

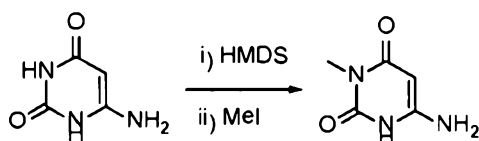


【0189】 使用中間物 12 步驟 2 之方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (1.97 g, 80.1%產率)。LCMS 滯留時間 1.724 min, LCMS MH<sup>+</sup> 467。

中間物 10 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



步驟 1 6-氨基-3-甲基嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮

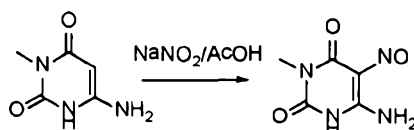


【0190】 向 6-氨基嘓啶-2,4(1H,3H)-二酮 (15 g, 118 mmol) 於 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽氮烷 (50 mL) 中之溶液中添加硫酸銨 (0.671g, 5 mmol)，接著在攪拌下將所得混合物加熱至回流，保持 6 小時。濃縮混合物，生成淡黃色固體。此固體與乙腈 (50 mL) 組合，且添加碘甲烷 (15 mL, 250 mmol)。所得混合物在 40°C 下攪拌 16 小時。接著濃縮混合物，用飽和碳酸氫鈉中和至 pH = 7，過濾，且用鹽水及乙醇洗滌濾餅，在真空下乾燥，生成呈黃色固



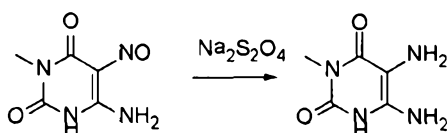
體狀之 6-胺基-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (7.1 g, 42.6%產率)。LCMS MH<sup>+</sup> 142。

步驟 2 6-胺基-3-甲基-5-亞硝基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



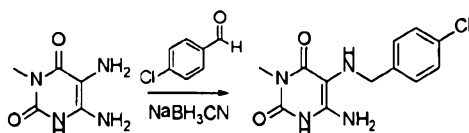
【0191】 向 6-胺基-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (6 g, 42.6 mmol) 於乙酸 (50 mL) 中之溶液中逐滴添加亞硝酸鈉 (6.8 g, 98.6 mmol) 於水 (20 mL) 中之溶液，接著將混合物在室溫下攪拌 1 小時。過濾混合物，用水及乙醇洗滌濾餅且在真空下乾燥，生成呈紫色固體狀之 6-胺基-3-甲基-5-亞硝基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮，其直接用於下一步驟中。

步驟 3 5,6-二胺基-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



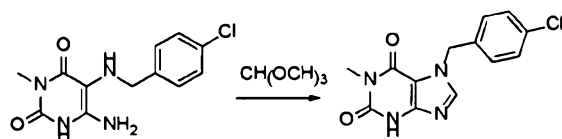
【0192】 在 70°C 下，向 6-胺基-3-甲基-5-亞硝基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 於氫氧化銨 (100 mL) 中之溶液中小份添加亞硝酸氫鈉 (6.8 g, 39.1 mmol)，將混合物在 70°C 下攪拌 1 小時。濃縮混合物且添加冰水。過濾漿料且用水及乙醇洗滌濾餅，並且在真空下乾燥，生成呈黃色固體狀之 5,6-二胺基-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (2.0 g, 30.1%產率，歷經 2 個步驟)。LCMS MH<sup>+</sup> 157。

步驟 4 6-胺基-5-(4-氯苯甲基胺基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



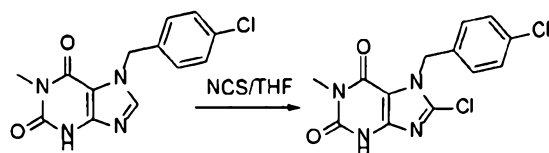
【0193】 向 5,6-二胺基-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.8 g, 5.13 mmol) 於水 (10 mL) 及乙酸 (0.5 mL) 中之溶液中添加 4-氯苯甲醛 (0.72 g, 5.14 mmol), 將混合物在室溫下攪拌 5 小時。將混合物冷卻至 0°C, 添加氰基硼氫化鈉 (0.3 g, 4.76 mmol) 且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮且過濾混合物, 且用甲醇洗滌濾餅, 在真空中乾燥, 生成呈黃色固體狀之 6-胺基-5-(4-氯苯甲基胺基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.6 g, 42.9% 產率)。LCMS  $MH^+$  281。

步驟 5 6-胺基-5-(4-氯苯甲基胺基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



【0194】 向 6-胺基-5-(4-氯苯甲基胺基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.56 g, 2.0 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之溶液中添加原甲酸三甲酯 (20 mL, 183 mmol), 將混合物在 110°C 下攪拌 5 小時。接著濃縮且過濾混合物, 用乙醚洗滌濾餅且在真空下乾燥, 生成呈淡黃色固體狀之 6-胺基-5-(4-氯苯甲基胺基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.5 g, 86.2% 產率)。質譜: 291(M+H)。

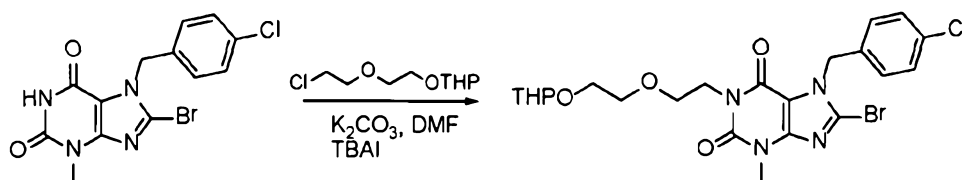
步驟 6 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0195】 向 6-胺基-5-(4-氯苯甲基胺基)-3-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.5 g, 1.72 mmol) 於 THF (20 ml) 中之溶液中添加 NCS (0.3 g, 2.26 mmol), 將混合物在室溫下攪拌 16 小時。接著濃縮混合物, 用乙酸乙酯及水稀釋,

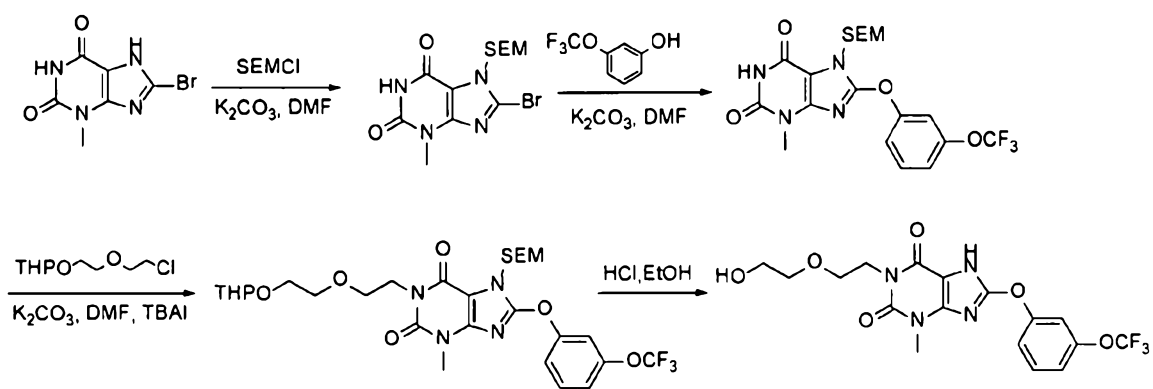
且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈淡黃色固體狀之產物 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮(500 mg, 89.3%產率)。LCMS  $MH^+$  325。

**中間物 11** 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

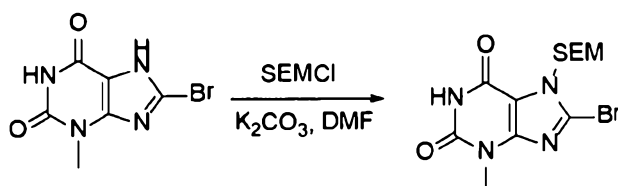


**【0196】** 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.2 g, 0.54 mmol, 中間物 8) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加 2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-嘓喃 (169 mg, 0.81 mmol, 中間物 1)、碳酸鉀 (150 mg, 1.08 mmol) 及催化量之 TBAI。混合物在 50°C 下攪拌隔夜。將其分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，用乙醇洗滌且在真空下乾燥，生成呈白色固體狀之 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)乙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (260 mg, 88.8%)。LCMS 滯留時間 1.712 min, LCMS  $MH^+$ -THP 459。

**中間物 12** 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

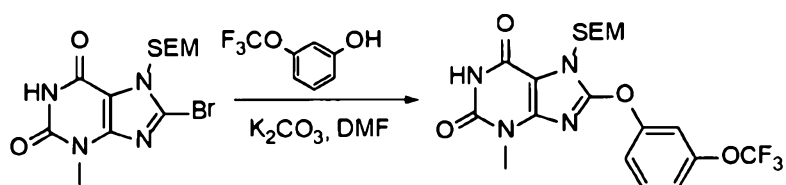


步驟 1 8-溴-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘍吩-2,6(3H,7H)-二酮



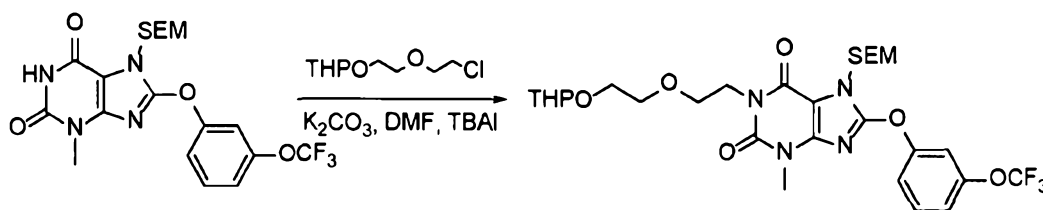
【0197】 向 8-溴-3-甲基-1H-嘍吩-2,6(3H,7H)-二酮 (3.5 g, 14.3 mmol, 中間物 8 步驟 1) 於 DMF (30 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (3.9 g, 28.6 mmol)。接著在 0°C 下逐滴添加 2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯 (2.37 g, 14.3 mmol)，將其於室溫下攪拌 3 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，用乙醇洗滌且在真空中乾燥，生成呈白色固體狀之 8-溴-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘍吩-2,6(3H,7H)-二酮 (4.0 g, 74.9%)。LCMS 滯留時間 1.458 min, LCMS MH<sup>+</sup> 377。

步驟 2 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘍吩-2,6(3H,7H)-二酮



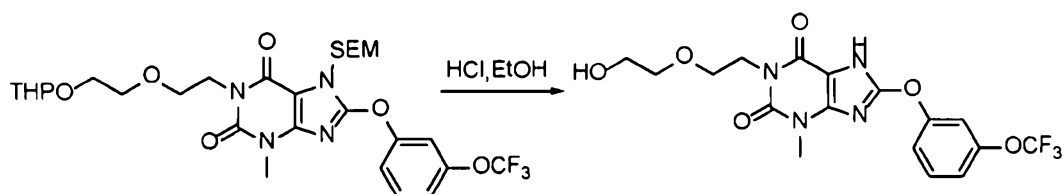
【0198】 向 8-溴-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (2.5 g, 6.65 mmol) 於 DMF (30 mL) 中之溶液中添加 3-(三氟甲氧基)苯酚 (1.78 g, 9.97 mmol) 及碳酸鉀 (3.9 g, 28.6 mmol)。將其在 80°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻，分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，用乙醇洗滌且在真空中乾燥，生成呈白色固體狀之 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (1.7 g, 54.3%)。LCMS 滯留時間 1.850 min，LCMS MH<sup>+</sup> 473。

步驟 3 3-甲基-1-(2-(2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



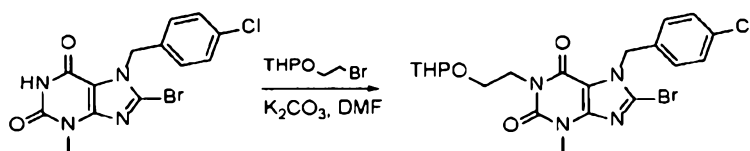
【0199】 向 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (1.2 g, 2.54 mmol) 於 DMF (15 mL) 中之溶液中添加 2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)四氫-2H-嘓喃 (0.79 g, 3.82 mmol，中間物 1)、碳酸鉀 (0.7 g, 5.08 mmol)、TBAI (2 mg, 0.02 mmol)。將其在 80°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻，分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之粗產物 (1.6 g, 98.1%)，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 2.179 min，LCMS MH<sup>+</sup>-THP 561。

步驟 4 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



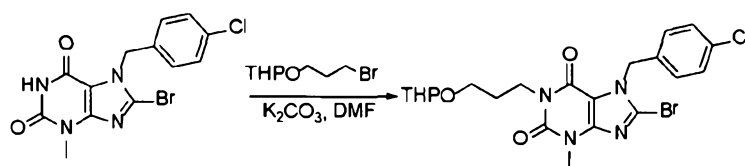
【0200】 向 3-甲基-1-(2-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.64 g, 1.16 mmol) 於乙醇 (15 mL) 中之溶液中添加 HCl (3 mL)；接著使其回流隔夜。濃縮溶劑，生成粗產物，藉由管柱層析純化，生成呈白色固體狀之 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (420 mg, 84%產率)。LCMS 滯留時間 1.209 min, LCMS  $MH^+$  431。

中間物 13 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



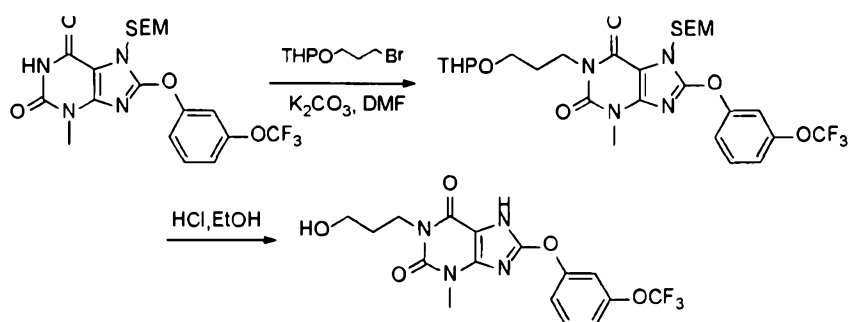
【0201】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (2.0 g, 5.4 mmol, 中間物 8) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加 2-(2-溴乙氧基)四氫-2H-哌喃 (1.35 g, 6.5 mmol, 中間物 2)、碳酸鉀 (1.49 g, 10.8 mmol)。混合物在 50°C 下攪拌隔夜。將其分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，用乙醇洗滌且在真空下乾燥，生成呈白色固體狀之 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (2.10 g, 74.4%)。LCMS 滯留時間 1.669 min, LCMS  $MH^+$ -THP 415。

中間物 14 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮

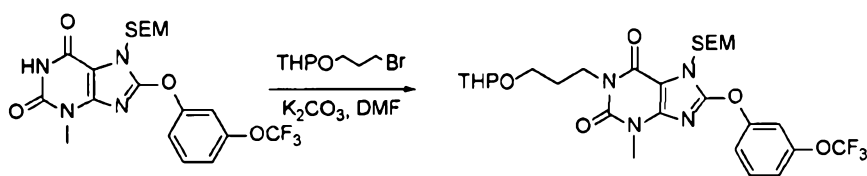


【0202】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.5 g, 1.35 mmol, 中間物 8) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-嘓喃 (0.45 g, 2.03 mmol, 中間物 3)、碳酸鉀 (0.37 g, 2.7 mmol)。將混合物在 50°C 下攪拌 3 小時；接著將其分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，用乙醇洗滌且在真空下乾燥，生成呈白色固體狀之 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.5 g, 72.2%)。LCMS 滯留時間 1.732 min, LCMS  $MH^+$ -THP 429。

中間物 15 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮

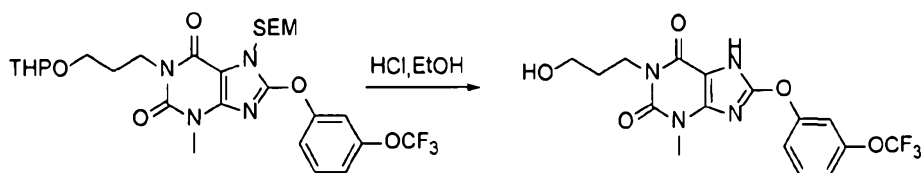


步驟 1 3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0203】 向 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (1.0 g, 2.12 mmol, 中間物 12, 步驟 2) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加 2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-咪喃 (0.57 g, 2.54 mmol, 中間物 3) 及碳酸鉀 (0.88 g, 6.36 mmol)。反應在 50°C 下加熱 3 小時。將混合物冷卻, 分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層, 經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成粗產物, 藉由用石油醚/乙酸乙酯 (1:3) 洗提之管柱層析純化, 生成呈白色固體狀之 3-甲基-1-(3-(四氫-2H-咪喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.9 g, 70.0%產率)。LCMS 滯留時間 2.270 min, LCMS  $MH^+$ -THP 531。

步驟 2 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

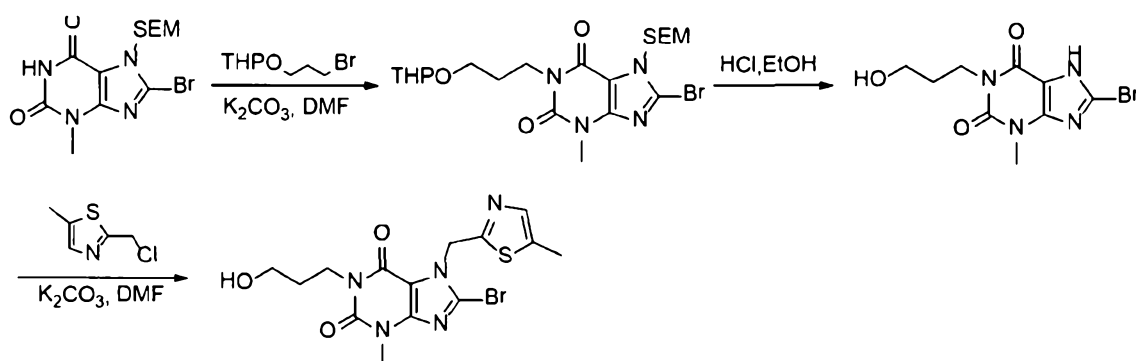


【0204】 向 3-甲基-1-(3-(四氫-2H-咪喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.9 g, 1.5 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之溶液中添加 HCl (2 mL), 接著使其回流隔夜。濃縮溶劑, 生成粗產物, 收集, 用乙醇洗滌且在真空中乾燥, 生成呈白色固體狀之 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤

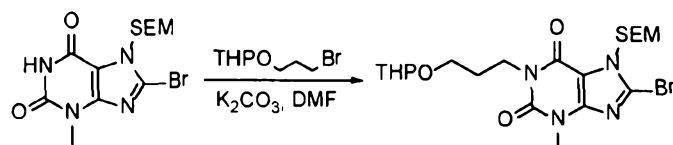


-2,6(3H,7H)-二酮 (0.5 g, 80%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.52 (br, 1H), 7.55-7.59(t, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36-7.38 (d, 1H), 7.28-7.30 (d, 1H), 4.45 (br, 1H), 3.89-3.93 (t, 2H), 3.39-3.43 (t, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.66-1.69 (m, 2H)。LCMS 滯留時間 1.308 min, LCMS MH<sup>+</sup> 401。

中間物 16 8-溴-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

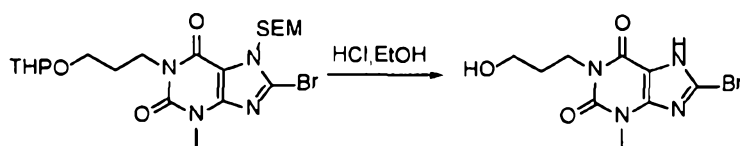


步驟 1 8-溴-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



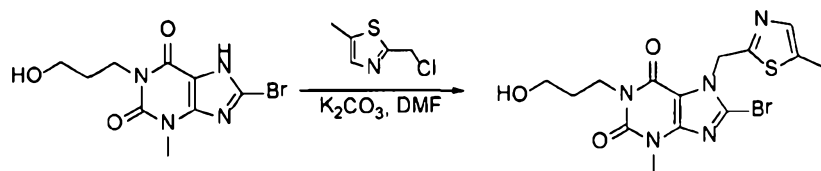
【0205】 向 8-溴-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (4.0 g, 10.6 mmol, 中間物 12 步驟 1) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中添加 2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-嘓喃 (2.6 g, 11.6 mmol, 中間物 3)、碳酸鉀 (2.4 g, 17.4 mmol)。將其在 60°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻, 分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層, 經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成呈黃色油狀之粗產物 (5.2 g, 94.5%), 其直接用於下一步驟中, LCMS MH<sup>+</sup> 518。

步驟 2 8-溴-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0206】 向 8-溴-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘧喃-2-基氧基)丙基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (4.2 g, 8.12 mmol) 於乙醇 (30 mL) 中之溶液中添加 HCl (6 mL)。使混合物回流隔夜。移除溶劑，生成粗產物，用乙醇洗滌且在真空中乾燥，生成呈白色固體狀之 8-溴-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (2.0 mg, 81.3%產率)。LCMS MH<sup>+</sup> 303。

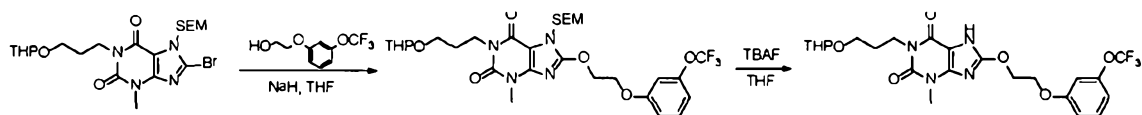
步驟 3 8-溴-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



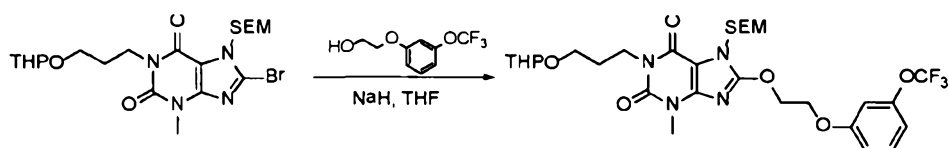
【0207】 向 8-溴-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.5 g, 1.65 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中添加 2-(氯甲基)-5-甲基噻唑 (0.27 g, 1.81 mmol, 中間物 4)、碳酸鉀 (0.34 g, 2.48 mmol) 及 TBAI (2 mg, 0.02 mmol)。混合物在 60°C 下加熱 3 小時。將混合物冷卻；接著分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。藉由用 DCM/甲醇 (60:1 至 30:1) 洗提之管柱層析純化殘餘物，生成呈黃色油狀之 8-溴-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.4 g, 58.4%)，其無需進一步純化即使用。LCMS MH<sup>+</sup> 416。

中間物 17 3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘧喃-2-基氧基)丙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧

基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

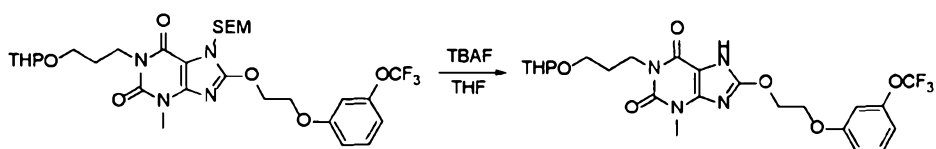


步驟 1 3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0208】 在 0°C 下，向 2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙醇(0.64 g，2.9 mmol，中間物 5)於 THF (15 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.23 g，9.67 mmol)。將其在 0°C 下攪拌 30 分鐘，接著添加 8-溴-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (1.0 g，1.93 mmol，中間物 16 步驟 1)。將混合物攪拌 16 小時。在 0°C 下，反應用氯化銨水溶液 (2 mL) 淬滅；接著將其分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機相，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 2.144；LCMS MH<sup>+</sup>-THP 575。

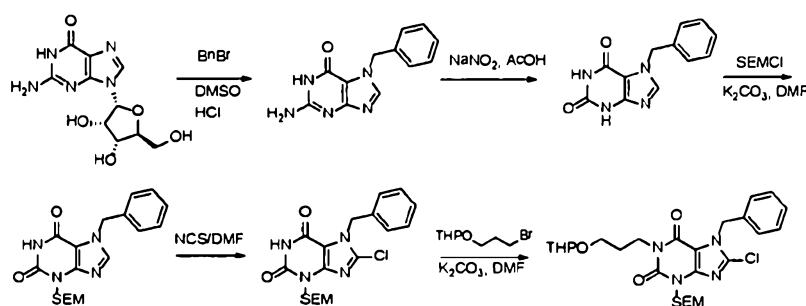
步驟 2 3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



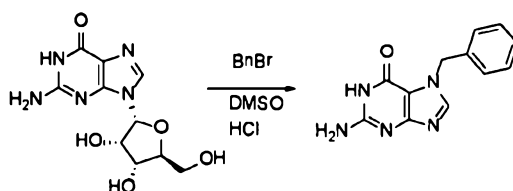
【0209】 向 3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩

-2,6(3H,7H)-二酮 (1.2 g, 1.82 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液中添加 TBAF (3.7 mL, 3.64 mmol)。混合物在 80°C 下攪拌隔夜。接著將其冷卻，分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，用水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚及乙酸乙酯 (2:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈白色固體狀之 3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (900 mg, 93.7% 產率)。LCMS 滯留時間 1.613；LCMS  $MH^+$ -THP 445。

中間物 18 7-苯甲基-8-氯-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



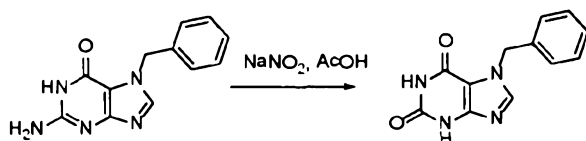
步驟 1 2-溴-7-苯甲基-1H-嘓呤-6(7H)-酮



【0210】 向 2-氨基-9-((2R,3S,4R,5S)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-1H-嘓呤-6(9H)-酮 (14 g, 49.47 mmol) 於 DMSO (50 mL) 中之溶液中添加(溴甲基)苯 (10 g, 59.36 mmol)。混合物在 50°C 下攪拌隔夜。接著將混合物冷卻至室溫且添加 HCl (50 mL, 10% w.w)，且在 70°C 下攪拌混合物 2 小時。將反應冷卻至室溫，過濾且用水及乙醇洗滌濾餅，並且在真空下乾

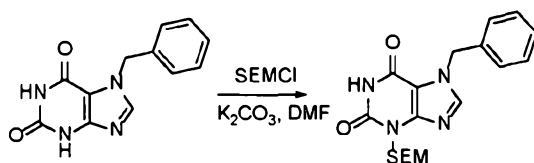
燥，生成呈灰色固體狀之 2-胺基-7-苯甲基-1H-嘔吩-6(7H)-酮 (10 g, 74.2% 產率)。LCMS 滯留時間 0.529 min；LCMS  $MH^+$  242。

步驟 2 2-溴-7-苯甲基-1H-嘔吩-6(7H)-酮



【0211】 在 50°C 下向 2-胺基-7-苯甲基-1H-嘔吩-6(7H)-酮 (6.8 g, 28.33 mmol) 於乙酸 (80 mL) 及水 (10 mL) 中之溶液中逐滴添加亞硝酸鈉 (1.95 g, 28.26 mmol) 於水 (10 mL) 中之溶液，將混合物在 50°C 下攪拌 1 小時。接著將混合物冷卻至室溫且再攪拌 1.5 小時。過濾混合物；接著用水及乙醇洗滌濾餅，在真空中乾燥，生成呈黃色固體狀之 2-胺基-7-苯甲基-1H-嘔吩-6(7H)-酮 (6.5 g, 94.9% 產率)。LCMS 滯留時間 0.502 min；LCMS  $MH^+$  243。

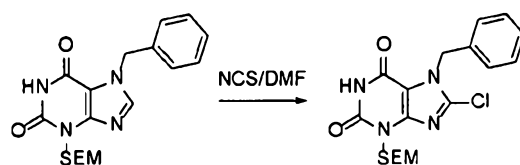
步驟 3 7-苯甲基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0212】 在 0°C 下，向 2-胺基-7-苯甲基-1H-嘔吩-6(7H)-酮 (6.5 g, 26.86 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中相繼添加碳酸鉀 (5.6 g, 40.58 mmol)、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氨 (4.45 g, 27.08 mmol)。所得混合物在 60°C 下攪拌 16 小時。混合物用水稀釋且過濾。用水洗滌濾餅兩次，在真空中乾燥，生成呈黃色油狀之 7-苯甲基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (10.8 g, 100% 產率)。LCMS 滯留時間 1.523 min；

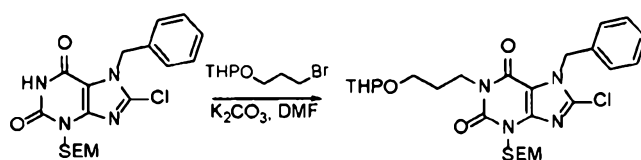
LCMS  $MH^+$  -58,315。

步驟 4 7-苯甲基-8-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0213】 向 7-苯甲基-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (6.0 g, 16.13 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中添加 NCS (3.23 g, 24.19 mmol) 且所得混合物在室溫下攪拌 8 小時。混合物用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈淡黃色油狀之 7-苯甲基-8-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (5.1 g, 77.9%產率)。產物 tlc [石油醚/乙酸乙酯 (15:1) 碘偵測， $R_f$  0.6)

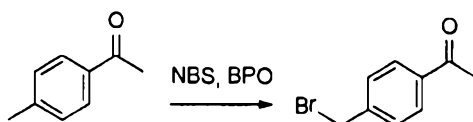
步驟 5 7-苯甲基-8-氯-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0214】 向 7-苯甲基-8-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (5 g, 12.32 mmol) 於 DMF (30 mL) 中之溶液中相繼添加 2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-哌喃 (3.60 g, 16.22 mmol, 中間物 14 步驟 1)、碳酸鉀 (3.4 g, 24.64 mmol)。混合物在 65°C 下攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，

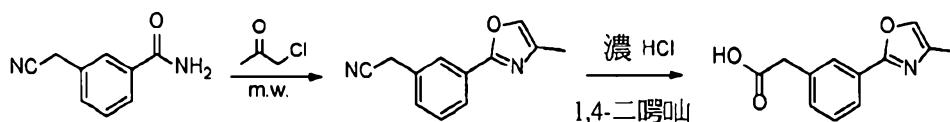
生成呈黃色油狀之 7-苯甲基-8-氯-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (6.3 g, 93.3% 產率)。LCMS 滯留時間 3.574 min ; LCMS MNa<sup>+</sup> 571。

#### 中間物 19 1-(4-(溴甲基)苯基)乙酮

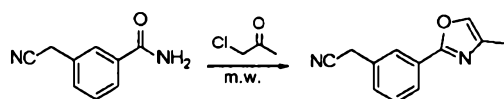


【0215】 向 1-對甲苯基乙酮 (600 mg, 4.47 mmol) 於四氯化碳 (15 mL) 中之溶液中添加 N-溴丁二醯亞胺 (955 mg, 5.37 mmol) 及 BPO (31 mg, 0.13 mmol)。使混合物回流 3 小時；接著將其冷卻，且過濾。濃縮濾液，生成呈褐色油狀之 1-(4-(溴甲基)苯基)乙酮 (683 mg, 71%)。LCMS MH<sup>+</sup> 213。

#### 中間物 20 2-(3-(4-甲基嘓唑-2-基)苯基)乙酸

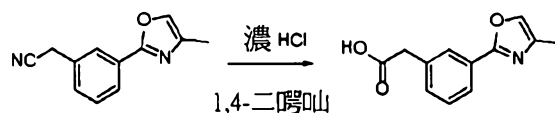


#### 步驟 1 2-(3-(4-甲基嘓唑-2-基)苯基)乙腈



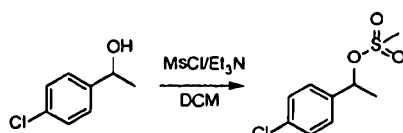
【0216】 在 120°C 下在密封管中微波照射 3-(氰基甲基)苯甲醯胺 (200 mg, 1.25 mmol) 於 1-氯丙-2-酮 (2 mL) 中之溶液，保持 20 分鐘。濃縮混合物，生成粗產物 (110 mg)，其無需純化即直接用於下一反應。LCMS MH<sup>+</sup> 199。

#### 步驟 2 2-(3-(4-甲基嘓唑-2-基)苯基)乙酸



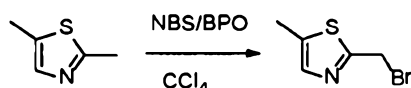
【0217】 向 2-(3-(4-甲基噁唑-2-基)苯基)乙腈 (110 mg, 0.555 mmol) 於 1,4-二噁吡 (3 mL) 中之溶液中添加 6N HCl (1 mL)。接著將混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。濃縮混合物且經由用 DCM/甲醇 (20:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色糖漿狀之 2-(3-(4-甲基噁唑-2-基)苯基)乙酸 (85 mg, 70.5%)。LCMS 滯留時間 0.920 min, LCMS MH<sup>+</sup> 218。

#### 中間物 21 甲烷磺酸 1-(4-氯苯基)乙酯



【0218】 使用中間物 34 之方法製備標題化合物，生成呈黃色油狀之甲烷磺酸 1-(4-氯苯基)乙酯 (258 mg, 23.6%產率)，其無需純化即直接用於下一反應。

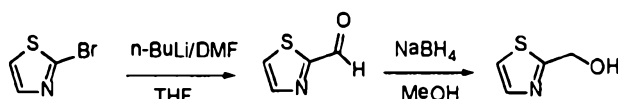
#### 中間物 22 2-(溴甲基)-5-甲基噻唑



【0219】 向 2,5-二甲基噻唑 (200 mg, 1.77 mmol) 於四氯化碳 (5 mL) 中之溶液中相繼添加 NBS (377 mg, 2.12 mmol)、BPO (20 mg, 0.083 mmol)。接著在攪拌下將混合物加熱至回流，保持 4 小時。將混合物冷卻至室溫且過濾，濃縮濾液，生成呈黃色油狀之粗產物 2-(溴甲基)-5-甲基噻唑 (260 mg, 76.9%)，其無需純化即使用。

#### 中間物 23 2-(氯甲基)噻唑

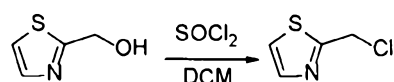
##### 步驟 1 噻唑-2-基甲醇





【0220】 在氮氣氛圍下在-70°C下向 n-BuLi (8.4 ml, 1.6 mol/l, 13.4 mmol)於 THF(30 mL)中之溶液中逐滴添加 2-噻唑(377 mg, 2.12 mmol), 且在該溫度下攪拌混合物 1 小時。接著在氮氣氛圍下在-70°C下逐滴添加 DMF (1.4 ml, 18.3 mmol) 至溶液中。所得混合物在該溫度下攪拌 1 小時。接著用飽和氯化銨水溶液淬滅混合物, 用乙酸乙酯及水稀釋, 且分離各相。有機相用鹽水洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成黃色油狀物。該黃色油狀物溶解於甲醇 (15 ml) 中, 冷卻至-60°C, 且在氮氣氛圍下逐份添加 硼氫化鈉 (463 mg, 12.2 mmol)。該混合物在該溫度下攪拌 1 小時。反應用 丙酮淬滅且濃縮。殘餘物用乙酸乙酯及水稀釋, 且分離各相。有機層經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 接著藉由用石油/乙酸乙酯= 3:1 洗提之矽膠層析純化, 生成呈褐色油狀之噻唑-2-基甲醇(230 mg, 16.4%產率)。LCMS MH<sup>+</sup> 116。

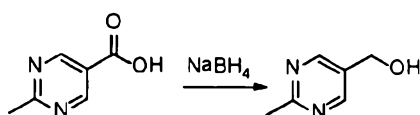
#### 步驟 2 2-(氯甲基)噻唑



【0221】 在 0°C 下向噻唑-2-基甲醇(230 mg, 2.0 mmol)於 DCM(5 mL)中之溶液中添加亞硫醯氯 (0.19 ml, 2.6 mmol), 且將混合物在室溫下攪拌 1 小時。混合物用 DCM 及水稀釋, 且分離各相。有機層經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成 2-(氯甲基)噻唑 (240 mg, 粗產物), 其無需純化即使用。

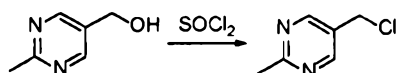
#### 中間物 24 5-(氯甲基)-2-甲基嘓啶

##### 步驟 1 (2-甲基嘓啶-5-基)甲醇



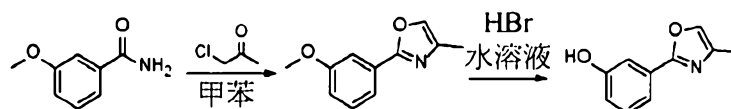
【0222】 向 2-甲基嘧啶-5-甲酸 (150 mg, 1.23 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (93 mg, 2.46 mmol)。混合物在室溫下攪拌 3 小時。其用 HCl 水溶液 (2 N, 2 mL) 淬滅，用 DCM 萃取，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成黃色油狀產物(2-甲基嘧啶-5-基)甲醇 (95 mg, 62.6%)。LCMS  $MH^+$  125。

步驟 2 5-(氯甲基)-2-甲基嘧啶

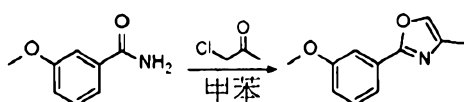


【0223】 在室溫下攪拌(2-甲基嘧啶-5-基)甲醇 (95 mg, 0.77 mmol) 於亞硫醯氯 (1 mL) 中之溶液，保持 1 小時。混合物濃縮至乾且無需純化即使用。LCMS  $MH^+$  143。

中間物 25 3-(4-甲基噁唑-2-基)苯酚



步驟 1 2-(3-甲氧基苯基)-4-甲基噁唑



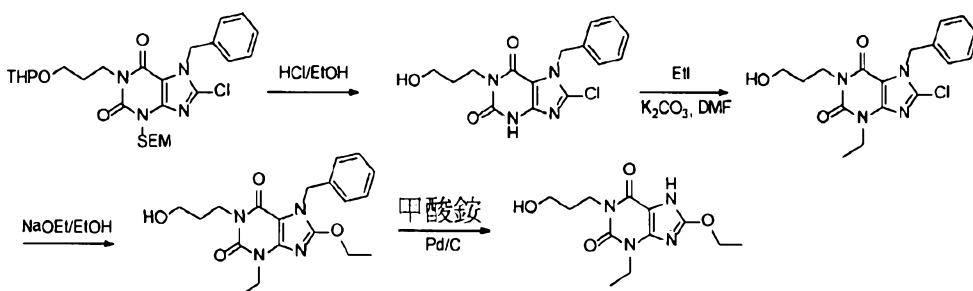
【0224】 向 3-甲氧基苯甲醯胺 (1.5 g, 9.9 mmol) 於甲苯 (15 mL) 中之溶液中添加 1-氯丙-2-酮 (1.37 g, 14.9 mmol)，且將混合物在回流下攪拌 16 小時。冷卻且濃縮混合物，生成粗產物，經由用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色糖漿狀之 2-(3-甲氧基苯基)-4-甲基噁唑 (1.21 g, 64.6%產率)。LCMS  $MH^+$  190。

步驟 2 3-(4-甲基噁唑-2-基)苯酚

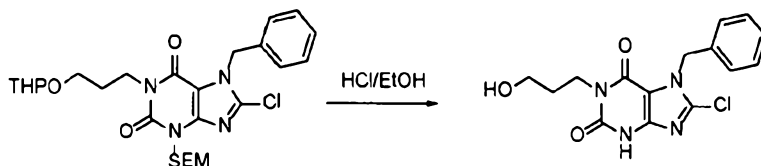


【0225】 將 2-(3-甲氧基苯基)-4-甲基咪唑 (1.1 g, 5.79 mmol) 於溴化氫水溶液 (10 mL, 48% w/w) 中之溶液加熱至 100°C, 保持 16 小時。濃縮混合物, 生成 3-(4-甲基咪唑-2-基)苯酚 (0.97 g, 粗產物), 其無需純化即使用。LCMS  $MH^+$  176。

中間物 26 8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

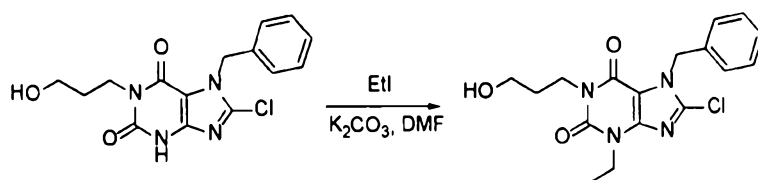


步驟 1 7-苯甲基-8-氯-1-(3-羥基丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



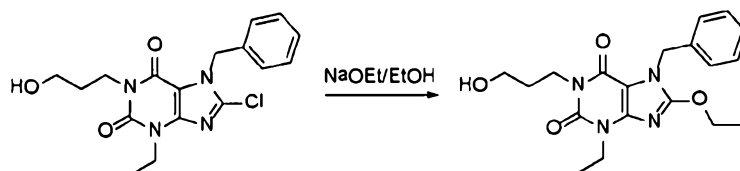
【0226】 向 7-苯甲基-8-氯-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (500 mg, 0.912 mmol, 中間物 18) 於乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加濃 HCl (5 mL)。混合物在 80°C 下攪拌隔夜。接著濃縮混合物, 用飽和碳酸氫鈉中和且用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成呈黃色油狀之 7-苯甲基-8-氯-1-(3-羥基丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (280 mg, 91.9%產率)。LCMS 滯留時間 1.710 min; LCMS  $MH^+$  335。

步驟 2 7-苯甲基-8-氯-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



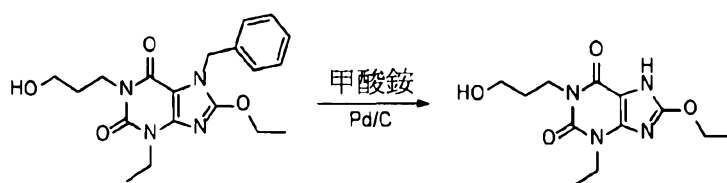
【0227】 向 7-苯甲基-8-氯-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 0.449 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加碘乙烷 (0.16 g, 0.13 mmol)、碳酸鉀 (0.4 g, 2.90 mmol)。混合物在 40°C 下攪拌 4 小時。冷卻反應且用乙酸乙酯稀釋。有機相用水及鹽水洗滌；接著，其經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之 7-苯甲基-8-氯-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.15 g, 92.3% 產率)。LCMS 滯留時間 1.296 min；LCMS  $MH^+$  363。

步驟 3 7-苯甲基-8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



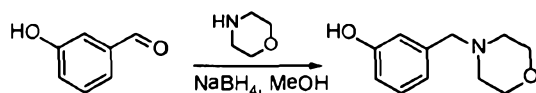
【0228】 在氮氣下在 40°C 下攪拌鈉 (50 mg, 2.17 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之溶液，直至鈉經消耗。接著在 0°C 下添加 7-苯甲基-8-氯-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 0.414 mmol) 且在 40°C 下攪拌混合物 4 小時。用冰水 (15 mL) 淬滅混合物且濃縮。水性殘餘物用乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色固體狀之 7-苯甲基-8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (120 mg, 77.9% 產率)。LCMS 滯留時間 1.488 min；LCMS  $MH^+$  373。

步驟 4 8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



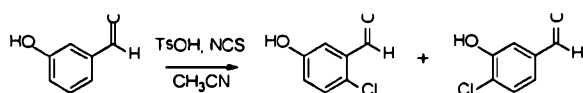
【0229】 將 7-苯甲基-8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.12 g, 0.323 mmol) 溶解於乙醇 (20 mL) 中且使混合物脫氣且用氮氣再填充 3 次。添加甲酸銨 (0.5 g, 7.94 mmol) 及 10% Pd/C (30 mg)。再次使混合物脫氣且用氮氣再填充 3 次；接著將其溫至 80°C 且攪拌隔夜。冷卻且過濾混合物，且用甲醇洗滌濾餅。濃縮濾液，生成呈白色固體狀之 8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (70 mg, 77.1% 產率)。LCMS 滯留時間 0.413 min；LCMS MH<sup>+</sup> 283。

#### 中間物 27 3-(N-嗎啉基甲基)苯酚



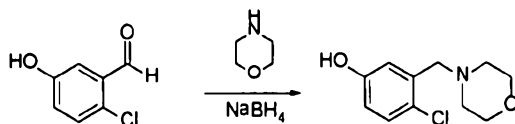
【0230】 向 3-羥基苯甲醛 (1 g, 8.19 mmol) 於甲醇 (15 mL) 中之溶液中添加嗎啉 (1.42 g, 16.4 mmol)。接著混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物冷卻至 -5°C，且小份添加硼氫化鈉 (403 mg, 10.6 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌 4 小時。用稀鹽酸淬滅混合物且濃縮。用乙酸乙酯洗滌水溶液且接著藉由添加氫氧化銨使其呈鹼性。用乙酸乙酯萃取鹼性水性漿料且此有機層脫水且濃縮，生成呈白色固體狀之 3-(N-嗎啉基甲基)苯酚 (0.76 g, 48.2%)。LCMS 滯留時間 0.871 min，LCMS MH<sup>+</sup> 194。

中間物 28a 及 28b 2-氯-5-羥基苯甲醛 (28a) 及 4-氯-3-羥基苯甲醛 (28b)



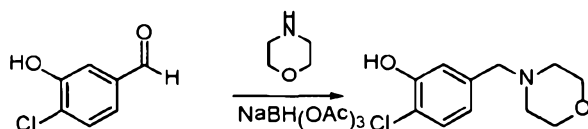
【0231】 向 3-羥基苯甲醛 (1 g, 10 mmol) 於乙腈 (50 mL) 中之溶液中逐份添加對甲苯磺酸 (3.4 g, 20 mmol)。該混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，且添加 NCS (1.33 g, 10 mmol)，且所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。用硫代硫酸鈉水溶液淬滅混合物，且用乙酸乙酯及鹽水稀釋。分離有機層，脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯 (10:1 至 5:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色固體狀之 2-氯-5-羥基苯甲醛 (340 mg, 21.7% 產率，中間物 28a)； $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.43 (s, 1H), 7.54-7.56 (d, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H) 及呈黃色固體狀之 4-氯-3-羥基苯甲醛 (310 mg, 19.7% 產率，中間物 28b)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.43 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.06-7.09 (dd, 1H)。

中間物 29 4-氯-3-(N-嗎啉基甲基)苯酚



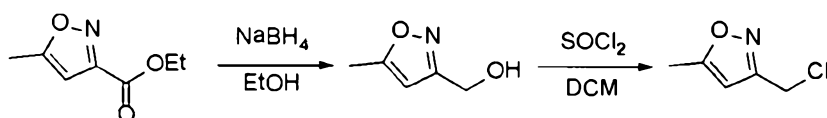
【0232】 向 2-氯-5-羥基苯甲醛 (200 mg, 1.27 mmol, 中間物 28a) 及嗎啉 (280 mg, 3.21 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之混合物中添加 2 滴乙酸且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。向混合物中添加硼氫化鈉 (97 mg, 2.56 mmol) 且所得混合物在室溫下攪拌 4 小時。用稀鹽酸淬滅混合物且濃縮，生成粗產物。藉由用石油醚/乙酸乙酯 (5:1 至 1:1) 洗提之矽膠層析純化此粗物質，生成呈白色固體狀之 4-氯-3-(N-嗎啉基甲基)苯酚 (150 mg, 51.8% 產率)。LCMS 滯留時間 0.378；LCMS  $\text{MH}^+$  228。

中間物 30 4-氯-3-(N-嗎啉基甲基)苯酚

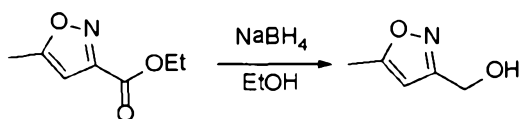


【0233】 使用中間物 29 之方法以中間物 28b 為起始物，但使用三乙醯氧基硼氫化鈉作為還原劑來製備標題化合物，生成呈黃色固體狀之 4-氯-3-(N-嗎啉基甲基)苯酚 (190 mg, 68.1%產率)。LCMS 滯留時間 0.347; LCMS  $MH^+$  228。

### 中間物 31 3-(氮甲基)-5-甲基異噁唑

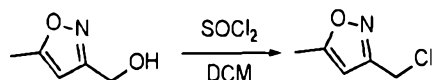


#### 步驟 1 (5-甲基異噁唑-3-基)甲醇



【0234】 在 0°C 下向 5-甲基異噁唑-3-甲酸乙酯 (500 mg, 3.22 mmol) 於乙醇 (8 mL) 中之溶液中分成數份添加硼氫化鈉 (244 mg, 6.44 mmol)。添加之後，混合物在室溫下攪拌 16 小時。用稀鹽酸淬滅混合物。用乙酸乙酯萃取混合物。有機相經鹽水洗滌，脫水且濃縮，生成呈黃色油狀之(5-甲基異噁唑-3-基)甲醇 (370 mg, 100%產率)，其無需純化直接用於下一反應。LCMS 滯留時間 0.391 min; LCMS  $MH^+$  114。

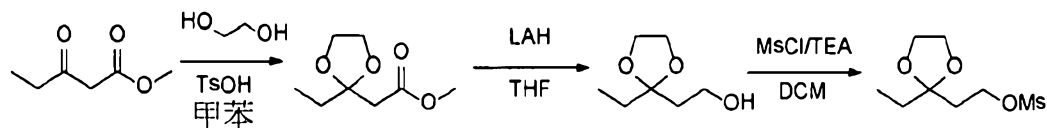
#### 步驟 2 3-(氮甲基)-5-甲基異噁唑



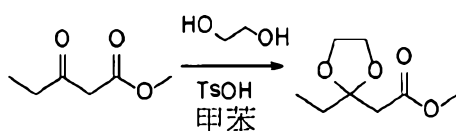
【0235】 向(5-甲基異噁唑-3-基)甲醇 (370 mg, 3.27 mmol) 於 DCM (5

mL) 中之溶液中逐滴添加亞硫醯氯 (5 mL)。所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。濃縮混合物，生成呈褐色油狀之 3-(氯甲基)-5-甲基異噁唑 (350 mg，粗產物)，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 0.768 min；LCMS  $MH^+$  132。

中間物 32 甲烷磺酸 2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙酯

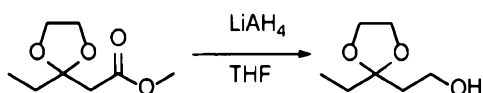


步驟 1 2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙酸甲酯



【0236】 向 3-側氧基戊酸甲酯 (3 g, 23.1 mmol) 於甲苯 (30 mL) 中之溶液中添加乙烷-1,2-二醇 (3 mL, 70.2 mmol) 及對甲苯磺酸 (500 mg, 2.91 mmol)，將所得混合物在 120°C 下攪拌隔夜。接著濃縮混合物且分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。分離各相，且用乙酸乙酯萃取水層。經合併之有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉脫水；接著將其過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之 2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙酸甲酯 (1.7 g, 42.5%)，其無需純化即使用。產物 tlc [石油醚/乙酸乙酯 (15:1)，用碘顯影， $R_f$  0.6]

步驟 2 2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙醇



【0237】 在氮氣氛圍下在 0°C 下向 2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙酸甲酯 (1 g, 5.75 mmol) 於無水 THF (40 mL) 中之溶液中添加 LAH (900 mg, 23.7 mmol)，將所得混合物在 90°C 下攪拌隔夜。混合物冷卻至室溫，且乙酸乙酯添加至混合物中。過濾所得漿料，且濾液濃縮至乾。藉由用 DCM/甲醇



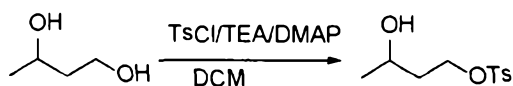
(100:1 至 20:1)洗提之矽膠層析純化粗產物，生成呈黃色油狀之 2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙醇 (233 mg, 27.4%)，其無需純化即使用。

### 步驟 3 甲烷磺酸 2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙酯



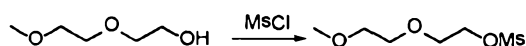
【0238】 在 0°C 下，向 2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙醇 (233 mg, 1.59 mmol) 及 TEA (327 mg, 3.2 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加甲烷磺醯氯 (0.23 ml, 2.92 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌 3 小時。混合物用 DCM 及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之甲烷磺酸 2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙酯 (500 mg, 100%)，其無需純化即使用。產物 tlc [DCM/甲醇 (100:1)，用過錳酸鉀顯影，Rf 0.6]

### 中間物 33 4-甲基苯磺酸 3-羥基丁酯



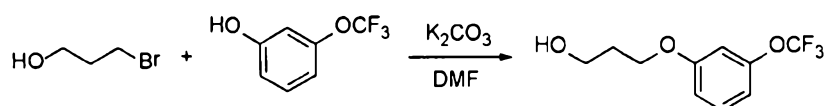
【0239】 在 0°C 下，向丁烷-1,3-二醇 (1 g, 11.1 mmol)、TEA (4.6 mL, 33.2 mmol) 及 DMAP (30 mg, 0.25 mmol) 於 DCM (20 mL) 中之溶液中添加對甲苯磺醯氯 (2.75 g, 14.4 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。混合物用 DCM 及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之 4-甲基苯磺酸 3-羥基丁酯 (3 g, 100% 產率)，其無需純化即使用。產物 tlc [DCM/甲醇 (100:1)，用過錳酸鉀顯影，Rf 0.4]

### 中間物 34 甲烷磺酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯



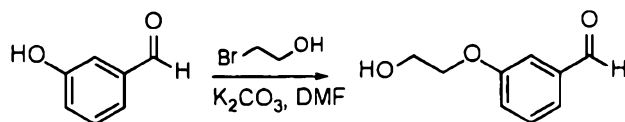
【0240】 在 0°C 下向 2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇 (300 mg, 2.5 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中逐滴添加甲磺醯氯 (370 mg, 2.6 mmol)。在此溫度下攪拌 5 分鐘之後，添加 TEA (505 mg, 5.0 mmol)。將其於室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於 DCM 與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗油產物，其無需純化即使用。產物 tlc [石油醚/乙酸乙酯 (1:1)，用碘顯影，Rf 0.5]

中間物 35 3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙-1-醇



【0241】 向 3-(三氟甲氧基)苯酚 (0.3 g, 1.68 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加 3-溴丙-1-醇 (0.47 g, 3.37 mmol) 及碳酸鉀 (0.47 g, 3.37 mmol)。反應在 80°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚及乙酸乙酯 (10:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈黃色油狀之 3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙-1-醇 (0.32 g, 80.6%產率)。

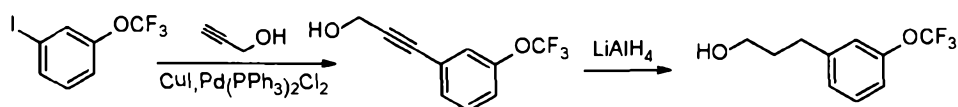
中間物 36 3-(2-羥基乙氧基)苯甲醛



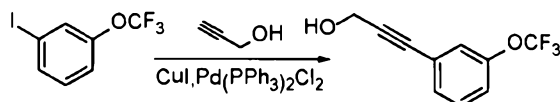
【0242】 使用中間物 5 之方法製備標題化合物，除了反應在 140°C 下進行，生成呈黃色油狀之 3-(2-羥基乙氧基)苯甲醛 (1.1 g, 73.4%產率)，其無需純化即使用。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.98(s, 1H), 7.53-7.51(m, 2H), 7.44-7.43(m, 1H), 7.30-7.29(m, 1H), 4.95-4.93(t, 1H), 4.08-4.06(t, 2H), 3.77-3.73(q,

2H)

## 中間物 37 3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-醇

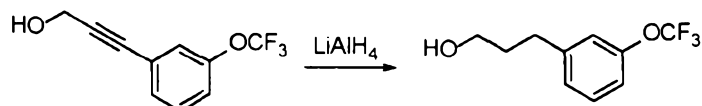


## 步驟 1 3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-炔-1-醇



【0243】 向 1-碘-3-(三氟甲氧基)苯 (0.5 g, 1.73 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之溶液中添加丙-2-炔-1-醇 (0.15 g, 2.62 mmol) 及嗎啉 (0.5 mL)。接著在氮氣下將碘化亞銅 (4 mg, 0.02mmol) 及雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (14 mg, 0.02mmol) 添加至混合物中。反應在 80°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用乙酸乙酯/石油醚 (1:6 至 1:3) 洗提之管柱層析純化，生成呈黃色油狀之 3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-炔-1-醇 (0.3 g, 80.2%)。LCMS 滯留時間 1.552 min。

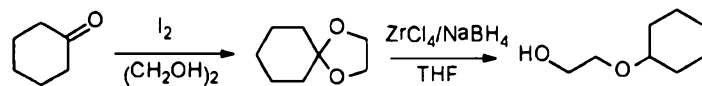
## 步驟 2 3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-醇



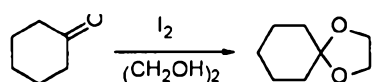
【0244】 在 0°C 下，向 3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-炔-1-醇 (0.3 g, 1.39 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中逐份添加 LAH (63 mg, 1.68 mmol)。反應在 0°C 下攪拌 3 小時。藉由在 0°C 下逐滴添加乙酸乙酯小心地淬滅反應且將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用乙酸乙酯/石油醚 (1:4 至 1:1) 洗提之管柱層析純化，

生成呈黃色油狀之 3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-醇 (0.26 g, 85.2%)，其無需純化即使用。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.37-7.39(d, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.15-7.17(d, 1H), 4.07-4.11(t, 2H), 2.72-2.76(t, 2H), 1.83-1.90(m, 2H)。

### 中間物 38 2-(環己氧基)乙醇

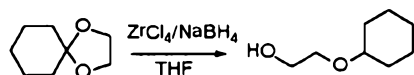


#### 步驟 1 1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷 (JF-000357-022)



【0245】 向環己酮 (10 g, 0.102 mol) 於乙二醇 (50 mL) 中之溶液中添加碘 (3.88 g, 15.3 mmol) 且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。用乙酸乙酯稀釋混合物且用飽和硫代硫酸鈉水溶液萃取。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，經由用乙酸乙酯/石油醚 (1:8) 洗提之矽膠層析純化，生成呈淺色油狀之 1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷 (6.8 g, 46.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.93(s, 4H), 1.58-1.59(d, 8H), 1.39-1.41(m, 2H)。

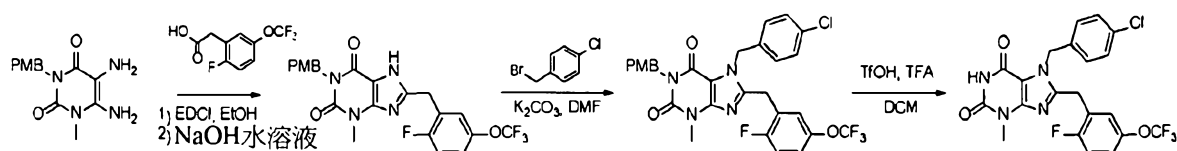
#### 步驟 2 2-(環己氧基)乙醇



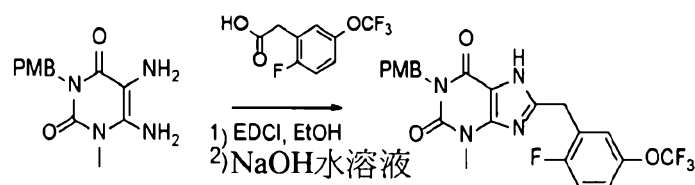
【0246】 在室溫下向四氯化鋯 (10.65 g, 45.7 mmol) 於 THF (100 mL) 中之漿料中小份添加硼氫化鈉 (4.3 g, 114.3 mmol)。逐滴添加 1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷 (6.5 g, 45.7 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液且所得混合物在室溫下攪拌隔夜。反應用 1N HCl 小心地淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機相經鹽水洗滌，脫水且濃縮，生成粗產物，經由用石油醚/乙酸乙酯 (3:2) 洗提之

矽膠層析純化，生成呈淺黃色油狀之 2-(環己氧基)乙醇 (3.9 g, 59.2%產率)。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.68-3.70 (t, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 1H), 2.54 (br, 1H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 1H), 1.17-1.28 (m, 5H)。

中間物 39 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



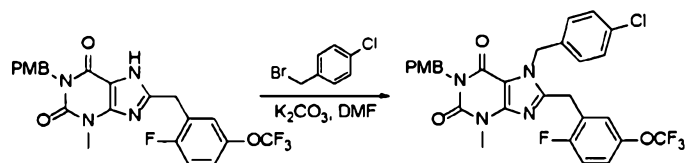
步驟 1 8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0247】 向 5,6-二氨基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (80 mg, 0.289 mmol, 中間物 59) 於乙醇 (2 mL) 中之溶液中相繼添加 2-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)乙酸 (68.8 mg, 0.289 mmol)、EDCI (66.5 mg, 0.347 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相經脫水且濃縮。將殘餘物溶解於乙醇 (3 mL) 中且添加 1 mM 氫氧化鈉 (1 mL)。所得混合物在回流下攪拌 3 小時。濃縮反應且將殘餘物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機層經脫水且濃縮，生成粗固體產物，用乙醇濕磨，收集且脫水，生成呈淺黃色固體狀之 8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (67 mg, 48.4%)

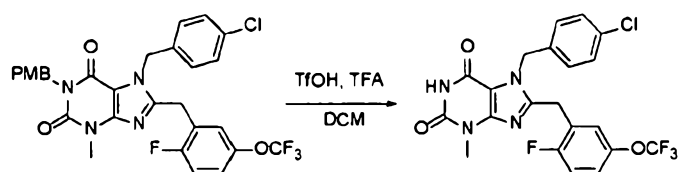
產率)。LCMS 滯留時間 1.611 min；LCMS  $MH^+$  479。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0248】 向 8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (67 mg, 0.14 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 1-(溴甲基)-4-氯苯 (43.2 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀 (38.7 mg, 0.28 mmol)。反應加熱至 60°C 並保持 3 小時。將反應分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用 DCM/甲醇 (60:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (71.2 mg, 84.3% 產率)。LCMS 滯留時間 2.375 min；LCMS  $MH^+$  603。

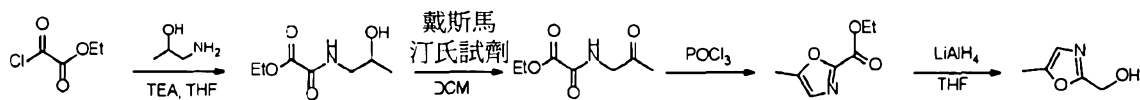
步驟 3 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



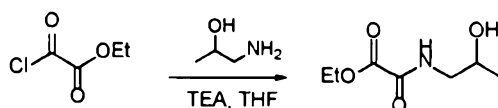
【0249】 向 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (71 mg, 0.118 mmol) 於 DCM (1 mL) 中之溶液中添加 TFA (0.3 mL) 及三氟甲磺酸 (0.2 mL)。反應在室溫下攪拌 16 小時。濃縮混合物且將殘餘物分配於 DCM 與碳酸氫鈉水溶液

之間。有機層經脫水且濃縮，生成呈黃色糖漿狀之 7-(4-氨基苯基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (39 mg, 68.4%產率)，其無需純化直接使用。LCMS 滯留時間 1.686 min；LCMS MH<sup>+</sup> 483。

#### 中間物 40 (5-甲基嘔唑-2-基)甲醇



#### 步驟 1 2-(2-羥基丙基胺基)-2-側氧基乙酸乙酯



【0250】 在 0°C 下，向 1-胺基丙-2-醇 (2 g, 26.6 mmol) 及 TEA (4.03 g, 39.9 mmol) 於 DCM (50 mL) 中之混合物中逐滴添加 2-氯-2-側氧基乙酸乙酯 (4.36 g, 31.95 mmol)。混合物在室溫下攪拌 16 小時。混合物用 DCM 稀釋且用鹽水萃取。有機層經脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯 (2:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色糖漿狀之 2-(2-羥基丙基胺基)-2-側氧基乙酸乙酯 (2.19 g, 51%產率)。LCMS 滯留時間 0.348 min, LCMS MH<sup>+</sup> 176。

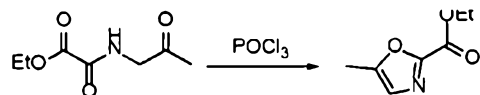
#### 步驟 2 2-側氧基-2-(2-側氧基丙基胺基)乙酸乙酯



【0251】 在 0°C 下向 2-(2-羥基丙基胺基)-2-側氧基乙酸乙酯 (2.1 g, 13 mmol) 於 DCM (30 mL) 中之溶液中分成數份添加戴斯馬汀高碘烷 (6.2 g, 14.6 mmol)，且將所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。反應用 DCM 稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水萃取。有機層經脫水且濃縮，生成粗產物，

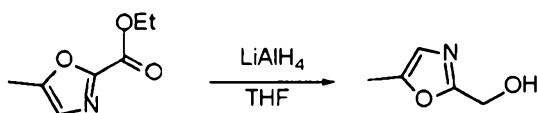
經由用 DCM/甲醇 (60:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色糖漿狀之 2-側氧基-2-(2-側氧基丙基胺基)乙酸乙酯 (1.7 g, 81.2%產率)。LCMS 滯留時間 0.392 min, LCMS MH<sup>+</sup> 174。

### 步驟 3 5-甲基嘔唑-2-甲酸乙酯



【0252】 向 2-側氧基-2-(2-側氧基丙基胺基)乙酸乙酯 (1.7 g, 9.8 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之溶液中添加氧氯化磷 (2 mL)。混合物加熱至回流並保持 3 小時。反應濃縮至乾且將殘餘物溶解於乙酸乙酯 (20 mL) 中。此有機相經飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，脫水且濃縮，生成粗產物，經由用石油醚/乙酸乙酯 (4:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色糖漿狀之 5-甲基嘔唑-2-甲酸乙酯 (0.68 g, 44.1%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 (s, 1H), 4.44-4.49 (q, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.42-1.46 (t, 2H)。LCMS 滯留時間 0.643 min; LCMS MH<sup>+</sup> 156。

### 步驟 4 (5-甲基嘔唑-2-基)甲醇

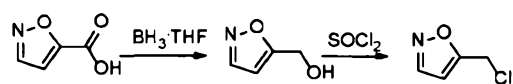


【0253】 在 0°C 下向 5-甲基嘔唑-2-甲酸乙酯 (0.68 g, 4.38 mmol) 於無水 THF (10 mL) 中之溶液中分成數份添加 LAH (250 mg, 6.59 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。混合物用乙酸乙酯淬滅且過濾。濾餅用乙酸乙酯洗滌數次且經合併之濾液經濃縮，生成粗產物，經由用 DCM/甲醇 (65:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色糖漿狀之(5-甲基嘔唑-2-基)甲醇



(0.33 g, 66.6%產率)。LCMS 滯留時間 0.328 min；LCMS  $MH^+$  114。

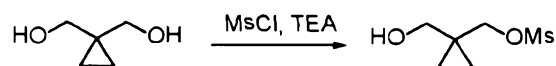
#### 中間物 41 5-(氯甲基)異噁唑



【0254】 在 0°C 下向異噁唑-5-甲酸 (1.0 g, 8.8 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加硼烷-THF 複合物 (26.4 mL, 26.4 mmol)。反應在室溫下攪拌直至基質經消耗。在 0°C 下用乙醇 (5 mL) 淬滅反應。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機相經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯 (2:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈淡黃色油狀之異噁唑-5-基甲醇 (670 mg, 77.0%產率)。LCMS 滯留時間 0.329 min；LCMS  $MH^+$  100。

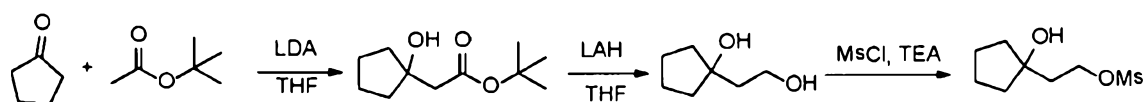
【0255】 在 0°C 下將異噁唑-5-基甲醇 (50 mg, 0.5 mmol) 溶解於亞硫酸醯氨 (1 mL) 中。反應在室溫下攪拌直至基質經消耗。濃縮反應，生成呈褐色固體狀之 5-(氯甲基)異噁唑，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 0.349 min；LCMS  $MH^+$  118。

#### 中間物 42 甲烷磺酸(1-(羥基甲基)環丙基)甲酯

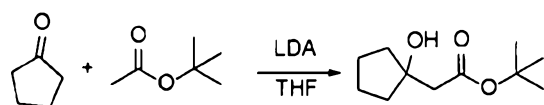


【0256】 向環丙烷-1,1-二基二甲醇 (0.1 g, 0.98 mmol) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加 TEA (0.15 g, 1.44 mmol)。在 0°C 下逐滴添加甲烷磺醯氨 (0.11 g, 0.98 mmol)。反應在室溫下攪拌 2 小時。將混合物分配於 DCM 與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，其無需純化即使用。

## 中間物 43 甲烷磺酸 2-(1-羥基環戊基)乙酯

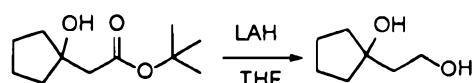


## 步驟 1 2-(1-羥基環戊基)乙酸第三丁酯



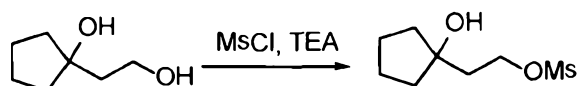
【0257】 在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下向乙酸第三丁酯(5.0 g, 42.8 mmol)於 THF(20 mL)中之溶液中添加二異丙基胺基鋰(21.4 mL, 42.8 mmol)。在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 30 分鐘之後，在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下添加環戊酮(3.0 g, 35.7 mmol)。將反應攪拌 1 小時；接著在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下將其用氯化銨水溶液(5 mL)淬滅且將混合物溫至室溫。將反應分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯(3:1)洗提之管柱層析純化，生成呈黃色油狀之 2-(1-羥基環戊基)乙酸第三丁酯(5.0 g, 70.1%產率)。

## 步驟 2 1-(2-羥基乙基)環戊醇



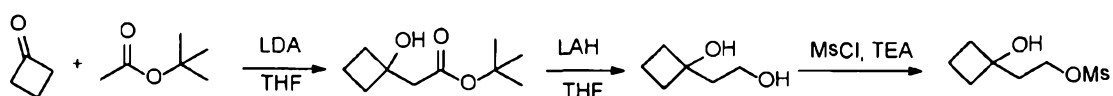
【0258】 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向 2-(1-羥基環戊基)乙酸第三丁酯(0.5 g, 2.5 mmol)於 THF(10 mL)中之溶液中逐份添加氫化鋰鋁(0.28 g, 7.5 mmol)。反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗提之管柱層析純化，生成呈黃色油狀之 1-(2-羥基乙基)環戊醇(0.33 g, 100%)。

## 步驟 3 甲烷磺酸 2-(1-羥基環戊基)乙酯



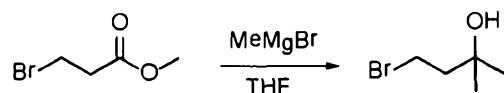
【0259】 在 0°C 下，向 1-(2-羥基乙基)環戊醇 (190 mg, 1.46 mmol) 於無水二氯甲烷 (2 mL) 中之溶液中逐滴添加甲烷磺醯氯 (200.3 mg, 1.75 mmol)，繼而添加 TEA (295 mg, 2.92 mmol)。接著混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物 (50 mg, 31.1% 產率)，其無需純化即使用。

#### 中間物 44 甲烷磺酸 2-(1-羥基環戊基)乙酯



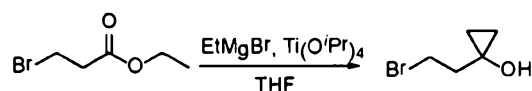
【0260】 使用中間物 43 之方法製備標題產物。

#### 中間物 45 4-溴-2-甲基丁-2-醇



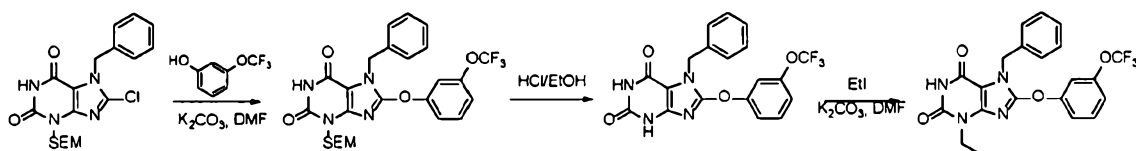
【0261】 在 0°C 下向 3-溴丙酸甲酯 (0.2 g, 1.2 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加溴化甲基鎂 (2.4 mL, 2.4 mmol)。在此溫度下攪拌混合物，直至基於 tlc [石油醚/乙酸乙酯 (3:1)；產物 R<sub>f</sub> 0.3]，基質經消耗。在 0°C 下用氯化銨 (2 mL) 淬滅反應。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯 (3:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈黃色油狀之 4-溴-2-甲基丁-2-醇 (0.15 g, 75.1% 產率)。

#### 中間物 46 1-(2-溴乙基)環丙醇

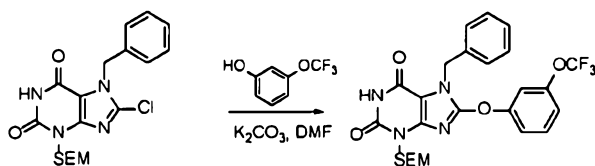


【0262】 在 0°C 下向 3-溴丙酸乙酯 (0.5 g, 2.76 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加鈦酸四異丙酯 (0.8 mL, 0.27 mmol)。在 0°C 下將溴化乙基鎂 (8.27 mL, 8.27 mmol) 添加至混合物中。反應在此溫度下攪拌 2 小時。在 0°C 下用氯化銨水溶液 (2 mL) 淬滅反應。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯 (5:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈黃色油狀之 1-(2-溴乙基)環丙醇 (0.35 g, 77.7%產率)。

中間物 47 7-苯甲基-3-乙基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



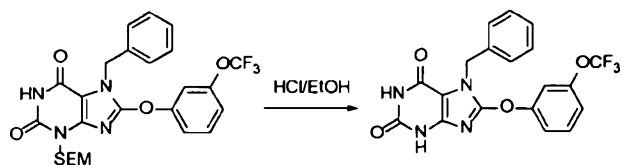
步驟 17-苯甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0263】 向 7-苯甲基-8-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (500 mg, 1.232 mmol, 中間物 18 步驟 4 之產物) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 3-(三氟甲氧基)苯酚 (280 mg, 1.55 mmol)、碳酸鉀 (400 mg, 2.90 mmol)。混合物在 80°C 下攪拌隔夜。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成

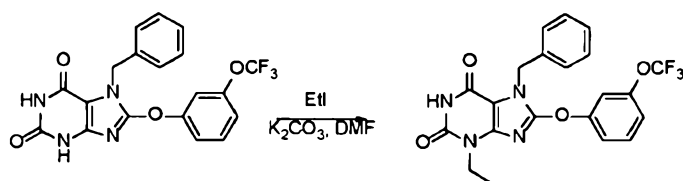
呈褐色油狀之 7-苯甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.59 g, 87.3%產率)。LCMS 滯留時間 2.157 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 549。

步驟 2 7-苯甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0264】 向 7-苯甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.59 g, 1.07 mmol) 於乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加濃 HCl (2 mL)。反應在 80°C 下攪拌 16 小時。濃縮反應且分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成呈黃色油狀之 7-苯甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (390 mg, 87.1%產率)。LCMS 滯留時間 1.543 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 419。

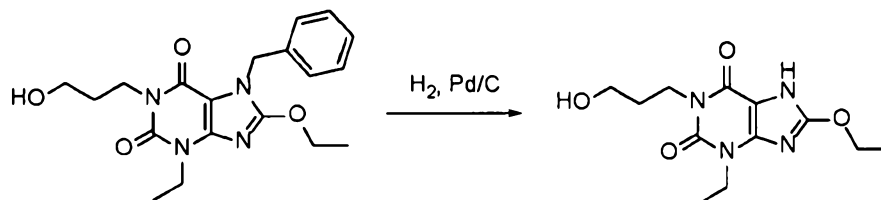
步驟 3 7-苯甲基-3-乙基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0265】 向 7-苯甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (390 mg, 0.93 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加碘乙烷 (150 mg, 0.962 mmol)、碳酸鉀 (350 mg, 2.54 mmol)。反應在 40°C 下攪拌 2 小時。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫

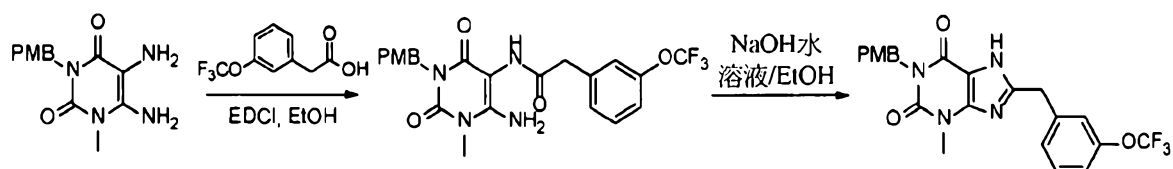
酸鈉脫水，且濃縮，生成呈黃色固體狀之 7-苯甲基-3-乙基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (271 mg, 65.2%產率)。LCMS 滯留時間 1.765 min；LCMS  $MH^+$  447。

步驟 4 8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮

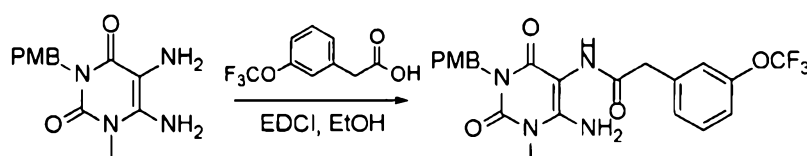


【0266】 將 7-苯甲基-8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.12 g, 0.323 mmol) 溶解於乙醇 (20 mL) 中且脫氣且用氮氣再填充 3 次。添加甲酸銨 (0.5 g, 7.94 mmol) 及 10% Pd/C (30 mg) 且再次使混合物脫氣且用氮氣再填充 3 次。反應在 80°C 下攪拌隔夜。接著冷卻混合物，過濾，且用甲醇洗滌濾餅。濃縮濾液，生成呈白色固體狀之 8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (70 mg, 77.1%產率)。LCMS 滯留時間 0.413 min；LCMS  $MH^+$  283。

中間物 48 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮

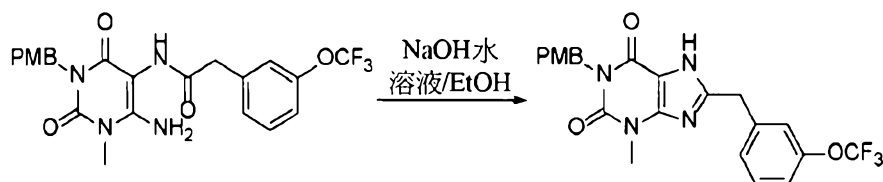


步驟 1 N-(6-氨基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘓啶-5-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙醯胺



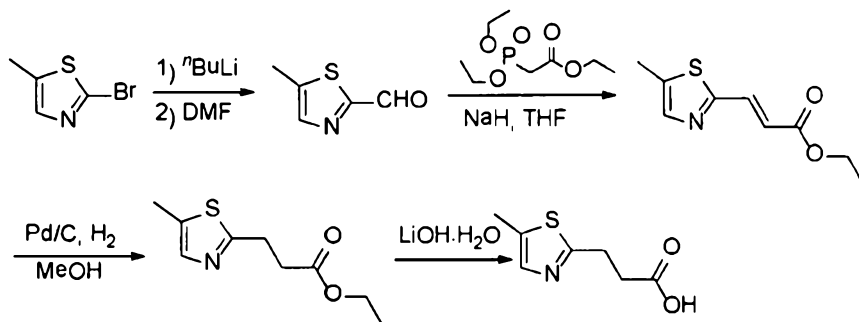
【0267】 向 5,6-二胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (50 mg, 0.181 mmol, 中間物 59) 於乙醇 (3 ml) 中之溶液中添加 2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸 (40 mg, 0.181 mmol) 及 EDCI (52 mg, 0.271 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應用水稀釋，過濾且用水沖洗固體。將固體殘餘物溶解於乙酸乙酯中，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈淺灰色固體狀之 N-(6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙醯胺 (70 mg, 80.1%)。LCMS 滯留時間 1.239 min；LCMS  $MH^+$  479。

步驟 2 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

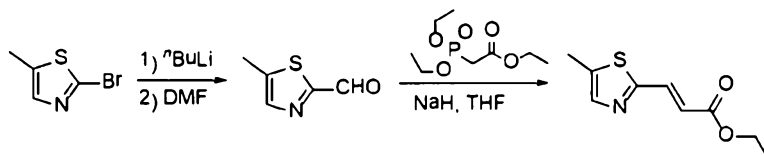


【0268】 向 N-(6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙醯胺 (70 mg, 0.146 mmol) 於乙醇 (7 ml) 中之溶液中添加 2N 氫氧化鈉 (1 ml)。反應在 80°C 下攪拌 3 小時。反應用氯化銨水溶液中和，過濾且用水沖洗固體。將固體殘餘物溶解於乙酸乙酯中，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈淺黃色固體狀之 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 89.1%)。LCMS 滯留時間 1.499 min；LCMS  $MH^+$  461。

中間物 49 3-(5-甲基噁唑-2-基)丙酸



步驟 1 (E)-3-(5-甲基噻唑-2-基)丙烯酸乙酯

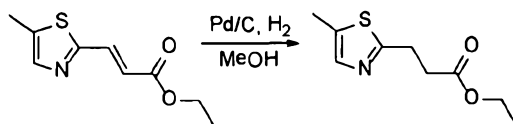


【0269】 在氮氣下在 $-70^{\circ}\text{C}$ 下向  $n\text{-BuLi}$  (4.2 ml, 6.74 mmol) 於 THF (15 mL) 中之溶液中逐滴添加 2-溴-5-甲基噻唑 (1.0 g, 5.65 mmol)。反應在此溫度下攪拌 1.5 小時。在 $-70^{\circ}\text{C}$ 下逐滴添加 DMF (0.65 ml, 8.43 mmol)。反應在此溫度下維持 1 小時。用飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅反應且溫至室溫。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之醛中間物，其無需純化即使用。

【0270】 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向氫化鈉 (0.27 g, 6.78 mmol) 於 THF (10 mL) 中之懸浮液中逐滴添加 2-(二乙氧基磷醯基)乙酸乙酯 (1.52 g, 6.78 mmol)。在反應攪拌 30 分鐘之後，在 $0^{\circ}\text{C}$ 下逐滴添加該醛於 THF (3 mL) 中之溶液。反應在室溫下攪拌隔夜。混合物用飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成黃色油狀物，藉由用石油醚/乙酸乙酯 (4:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈淺黃色油狀之(E)-3-(5-甲基噻唑-2-基)丙烯酸乙酯 (600 mg, 54.1%產率)。LCMS 滯留時間 1.410 min；LCMS  $\text{MH}^+$  198。

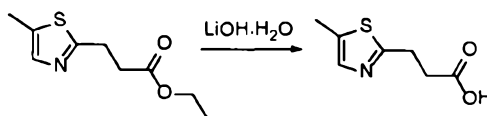
步驟 2 3-(5-甲基噻唑-2-基)丙酸乙酯





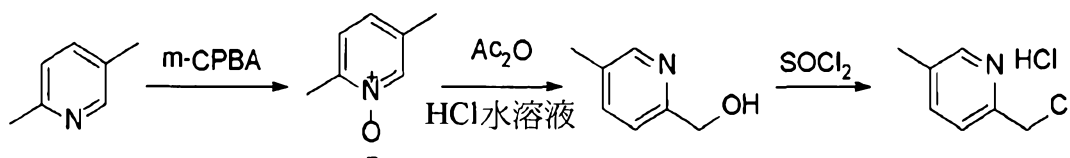
【0271】 向(E)-3-(5-甲基噻唑-2-基)丙烯酸乙酯 (200 mg, 1.01 mmol) 於甲醇 (5 mL) 中之溶液中添加 5% Pd/C (20 mg)。反應用氮氣淨化且接著用氫氣淨化，且接著在氫氣氛圍 (氣球) 下攪拌。過濾反應。濃縮濾液，生成呈淺黃色油狀之 3-(5-甲基噻唑-2-基)丙酸乙酯 (200 mg, 99%產率)。LCMS 滯留時間 1.33 min；LCMS  $MH^+$  200。

### 步驟 3 3-(5-甲基噻唑-2-基)丙酸

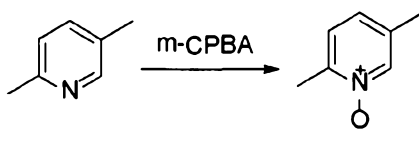


【0272】 在室溫下向 3-(5-甲基噻唑-2-基)丙酸乙酯 (0.2 g, 1 mmol) 於 THF/水 (3 mL/3 mL) 中之溶液中逐份添加氫氧化鋰 (61 mg, 1.5 mmol)。所得混合物攪拌 3 小時。蒸發溶劑且用濃 HCl 酸化殘餘物以調節 pH 至 1-2。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水且濃縮，生成呈無色油狀之 3-(5-甲基噻唑-2-基)丙酸 (0.17 g, 87.7%產率)。LCMS 滯留時間 0.436 min；LCMS  $MH^+$  172。

### 中間物 50 2-(氯甲基)-5-甲基吡啶鹽酸鹽

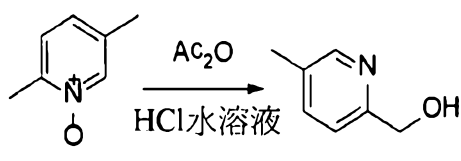


### 步驟 1 2,5-二甲基吡啶 1-氧化物



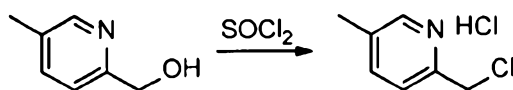
【0273】 經 30 分鐘向 2,5-二甲基吡啶 (2.24 g, 21 mmol) 於  $\text{CHCl}_3$  (20 mL) 中之溶液中分成數份添加 MCPBA (4.31 g, 25 mmol)。混合物在室溫下攪拌隔夜。添加氫氧化鈣 (4 g, 54 mmol) 以淬滅反應且劇烈攪拌混合物 3 小時。混合物經矽藻土墊過濾。濃縮濾液且在真空下乾燥，生成呈白色固體狀之 2,5-二甲基吡啶 1-氧化物 (2.5 g, 97.1%產率)，其無需純化即使用。CMS 滯留時間 0.442 min；LCMS  $\text{MH}^+$  124。

步驟 2 (5-甲基吡啶-2-基)甲醇



【0274】 在  $100^\circ\text{C}$  下經 30 分鐘時期將 2,5-二甲基吡啶 1-氧化物 (2.5 g, 20.3 mmol) 添加至乙酸酐 (8.2 mL) 中。接著使混合物回流 1 小時。將混合物冷卻至室溫且用乙醇 (11 mL) 小心地淬滅。濃縮反應混合物。殘餘物用 1N HCl (6 mL) 處理且回流 1 小時。濃縮反應且將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。有機相經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈淺黃色油狀之(5-甲基吡啶-2-基)甲醇 (2 g, 80.0%產率)。LCMS  $\text{MH}^+$  124。

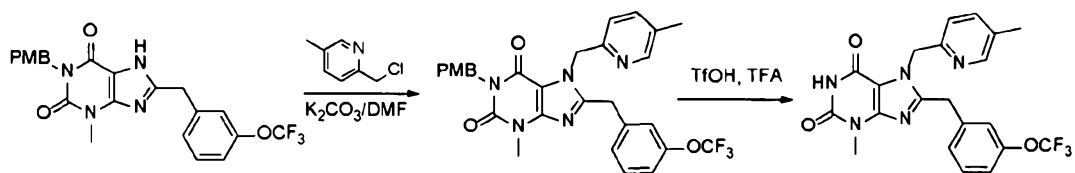
步驟 3 2-(氯甲基)-5-甲基吡啶鹽酸鹽



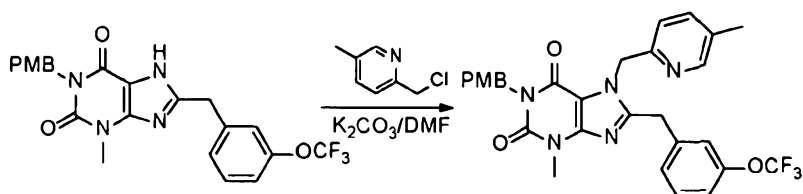
【0275】 (5-甲基吡啶-2-基)甲醇於  $\text{SOCl}_2$  (10 mL) 中之溶液回流 30 分鐘。混合物經濃縮且在真空中乾燥，生成呈白色固體狀之 2-(氯甲基)-5-甲基吡啶鹽酸鹽 (2.1 g, 91.3%產率)。LCMS  $\text{MH}^+$  142。

中間物 51 3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲

基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮

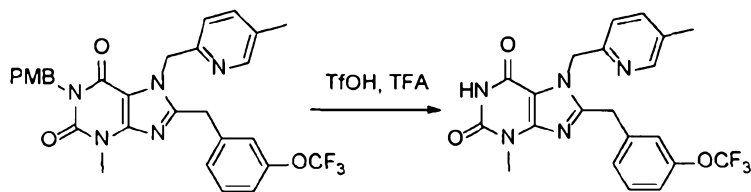


步驟 1 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



【0276】 向 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮 (110 mg, 0.238 mmol, 中間物 48) 於 DMF (4 mL) 中之溶液中相繼添加 2-(氯甲基)-5-甲基吡啶 (33.8 mg, 0.238 mmol, 中間物 50)、碳酸鉀 (49.5 mg, 0.358 mmol)。反應在 55°C 下攪拌 2 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成白色固體產物 (120 mg, 88.8% 產率)，其無需純化即使用。LCMS MH<sup>+</sup> 566。

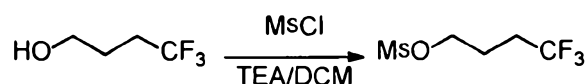
步驟 2 3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



【0277】 向 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮 (120 mg, 0.212 mmol)

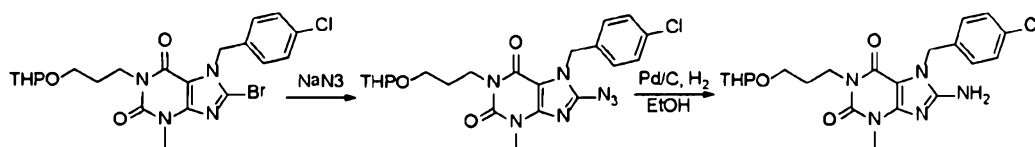
於 DCM (1.4 mL) 中之溶液中添加三氟甲磺酸 (0.7 mL) 及 TFA (0.7 mL)。反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用飽和  $\text{NaHCO}_3$  及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由用石油/乙酸乙酯 (10:1 至 1:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈白色固體狀之 3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 63.5%產率)。LCMS  $\text{MH}^+$  446。

#### 中間物 52 甲烷磺酸 4,4,4-三氟丁酯

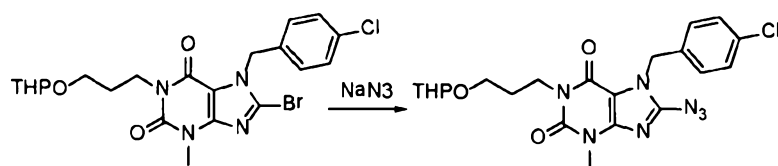


【0278】 在  $0^\circ\text{C}$  下向 4,4,4-三氟丁-1-醇 (100 mg, 83 mmol) 於無水 DCM (2 mL) 中之溶液中相繼添加甲烷磺醯氯 (107.3 mg, 72 mmol) 及 TEA (158 mg, 216 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。將反應分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成黃色油狀產物 (50 mg, 31.1%產率)，其無需純化即使用。產物 tlc [石油醚/乙酸乙酯 (3:1),  $R_f$  0.4]

#### 中間物 53 8-氨基-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

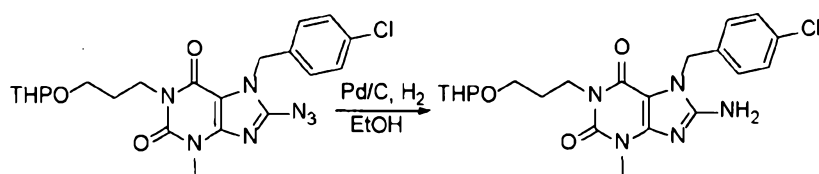


步驟 1 8-疊氮基-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



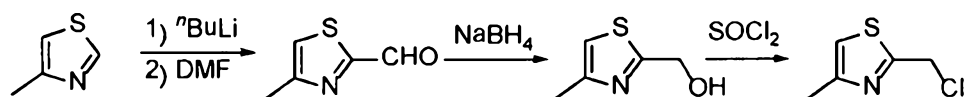
【0279】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.28 g, 0.4 mmol, 中間物 14) 於 DMSO (10 mL) 中之溶液中添加疊氮化鈉 (65 mg, 1 mmol)。反應在 65°C 下加熱 2.5 小時。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 1.800 min；LCMS  $MH^+$ -THP 390。

步驟 2 8-胺基-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

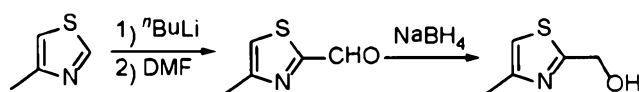


【0280】 將 8-疊氮基-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.19 g, 0.4 mmol) 溶解於 THF (5 mL) 中且添加 10% Pd/C (20 mg)。反應由氫氣氛圍 (氣球) 包覆且在室溫下攪拌隔夜。經矽藻土過濾混合物，用甲醇洗滌濾餅。在真空中濃縮濾液，生成呈白色固體狀之 8-胺基-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.2 g, 100% 產率)。LCMS 滯留時間 1.324 min；LCMS  $MH^+$ -THP 364

中間物 54 合成 2-(氯甲基)-4-甲基噻唑

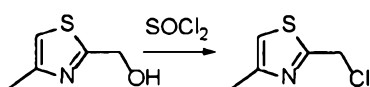


### 步驟 1 合成(4-甲基噻唑-2-基)甲醇



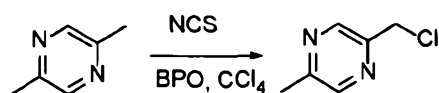
【0281】 在氮氣氛圍下在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下向 4-甲基噻唑 (1.0 g, 10.1 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液中逐滴添加 n-BuLi (7.56 mL, 13.48 mmol)。將反應攪拌 1 小時；接著在維持 $-60^{\circ}\text{C}$ 時逐滴添加 DMF (1.4 ml, 18.2 mmol)。所得混合物在此溫度下攪拌 30 分鐘。反應用飽和氯化銨水溶液 (5 mL) 淬滅且分配於乙酸乙酯與水之間。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成黃色油狀物。該油狀物溶解於甲醇 (15 ml) 中且在氮氣氛圍下在 $-60^{\circ}\text{C}$ 下逐份添加硼氫化鈉 (460 mg, 12.1 mmol)。該混合物在此溫度下攪拌 1 小時。反應混合物用丙酮淬滅，溫至室溫且濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。殘餘物藉由用石油醚/乙酸乙酯 (3:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈褐色油狀之(4-甲基噻唑-2-基)甲醇 (1.3 g, 90.3%)。LCMS 滯留時間 0.375 min；LCMS  $\text{MH}^+$  130。

### 步驟 2 合成 2-(氯甲基)-4-甲基噻唑



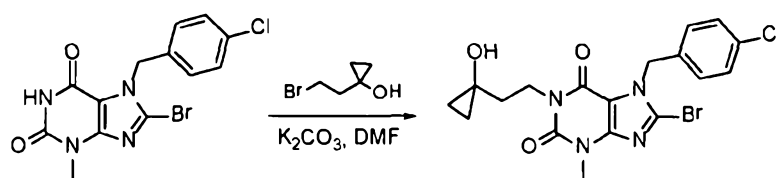
【0282】 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向(4-甲基噻唑-2-基)甲醇(0.5 g, 3.87 mmol)於 DCM (5 mL) 中之溶液中添加亞硫酰氯 (0.19 ml, 2.6 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時。濃縮反應，生成呈黃色油狀之 2-(氯甲基)-4-甲基噻唑 (570 mg, 粗產物)，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 0.895 min；LCMS  $\text{MH}^+$  148

## 中間物 55 2-(氯甲基)-5-甲基吡嘓



【0283】 向 2,5-二甲基吡嘓 (500 mg, 4.62 mmol) 於四氯化碳 (7 mL) 中之溶液中相繼添加 NCS (679 mg, 5.09 mmol)、BPO (20 mg) 且將混合物加熱至 80°C 並保持 6 小時。混合物用 DCM 稀釋且用飽和亞硫酸鈉水溶液及鹽水萃取。有機層經脫水且濃縮，生成粗產物，經由用石油醚/乙酸乙酯 (1:0 至 15:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色油狀之 2-(氯甲基)-5-甲基吡嘓 (133 mg, 20.19% 產率)。LCMS 滯留時間 0.557 min；LCMS  $MH^+$  143。

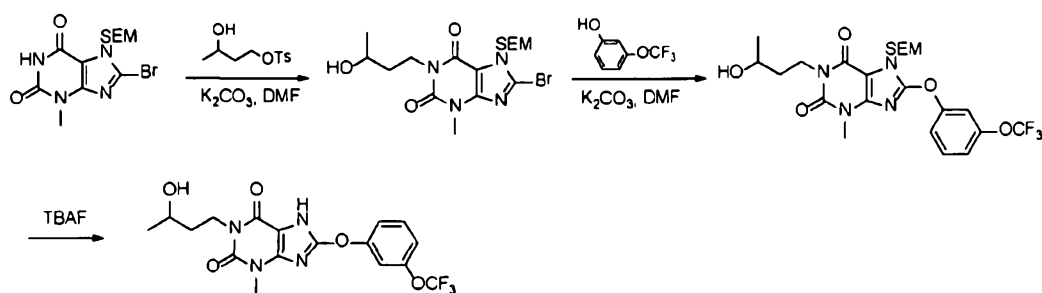
中間物 56 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



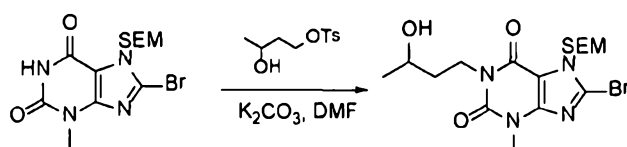
【0284】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 0.405 mmol, 中間物 8) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加 1-(2-溴乙基)環丙醇 (94 mg, 0.568 mmol)、碳酸鉀 (84 mg, 0.609 mmol) 及 TBAI (催化量)。所得混合物在 50°C 下攪拌隔夜。反應用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，經由用石油醚/乙酸乙酯 (5:1 至 2:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈淺黃色固體狀之 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 81.6% 產率)。LCMS 滯留時間 1.523 min；LCMS  $MH^+$  455。

中間物 57 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘓呤

## -2,6(3H,7H)-二酮

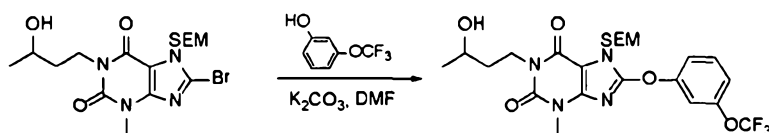


步驟 1 8-溴-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0285】 向 8-溴-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (3 g, 8 mmol, 中間物 12 步驟 1 之產物) 於 DMF (15 mL) 中之溶液中相繼添加 4-甲基苯磺酸 3-羥基丁酯 (2.3 g, 8.8 mmol, 中間物 33)、碳酸鉀 (2.2 g, 16 mmol) 及 TBAI (催化量)。所得混合物在 80°C 下攪拌 4 小時。反應用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。有機相經脫水且濃縮，生成呈黃色固體狀之 8-溴-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (3.5 g, 97.9%產率)。LCMS 滯留時間 1.428 min；LCMS MH<sup>+</sup> 448。

步驟 3 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

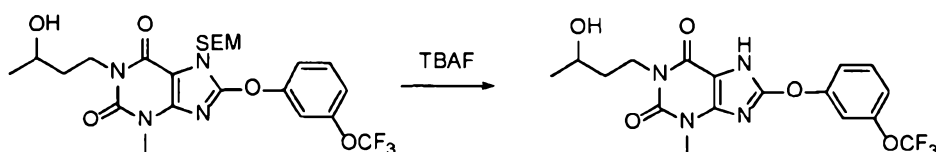


【0286】 向 8-溴-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)



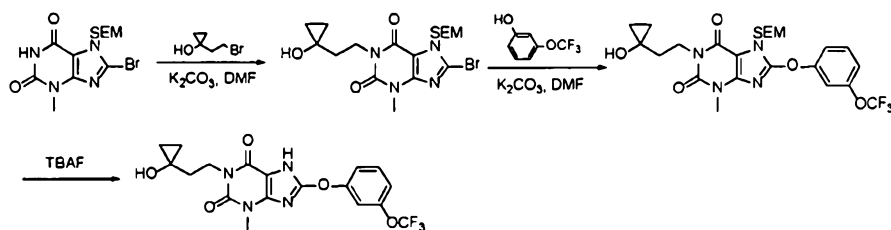
甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (1 g, 2.2 mmol) 於 DNF (10 mL) 中之溶液中相繼添加 3-(三氟甲氧基)苯酚 (0.6 g, 3 mmol)、碳酸鉀 (0.6 g, 4.4 mmol)。反應在 80°C 下攪拌 4 小時。混合物用乙酸乙酯稀釋且用鹽水洗滌。有機相經脫水且濃縮，生成呈黃色糖漿狀之 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (1.1 g, 91.8%產率)。LCMS 滯留時間 2.036 min；LCMS MH<sup>+</sup> 545。

步驟 3 合成 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



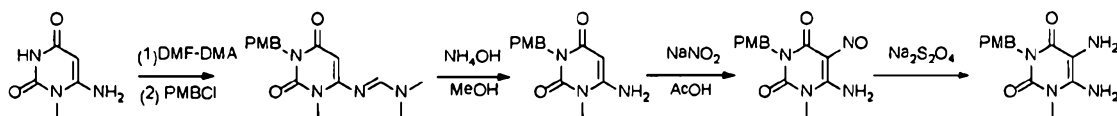
【0287】 向 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (1.1 g, 2.02 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加 TBAF (5 mL, 1 mmol/L 於 THF 中) 且混合物在回流下加熱 16 小時。冷卻混合物且用乙酸乙酯稀釋。有機相經鹽水及飽和氯化銨水溶液洗滌；接著使其脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用 DCM/甲醇 (45:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈白色固體狀之 (701 mg, 83.8%產率)。LCMS 滯留時間 1.372 min；LCMS MH<sup>+</sup> 415。

中間物 58 1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

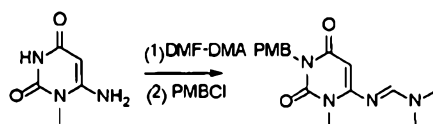


【0288】 使用中間物 57 之方法製備標題化合物且藉由用石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈白色固體狀之 1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔啉-2,6(3H,7H)-二酮 (400 mg, 87.0%產率)。LCMS 滯留時間 1.457 min；LCMS  $MH^+$  427。

中間物 59 5,6-二氨基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基嘔啉-2,4(1H,3H)-二酮



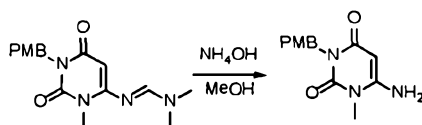
步驟 1 (E)-N'-(1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘔啉-4-基)-N,N-二甲基甲脒



【0289】 向 6-氨基-1-甲基嘔啉-2,4(1H,3H)-二酮 (13.1 g, 92.9 mmol) 於 DMF (200 mL) 中之溶液中添加 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺 (13 mL, 97.9 mmol)，且將混合物在 40°C 下攪拌 3 小時。接著相繼添加 1-(氯甲基)-4-甲氧基苯 (15.05 mL, 111.5 mmol)、碳酸鉀 (25.64 g, 0.186 mmol) 及 DMF (100 mL)，所得混合物在 80°C 下攪拌 48 小時。冷卻反應且用乙酸乙酯稀釋。有機相用鹽水洗滌，脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用甲醇/DCM (1:80 至 1:20) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色固體狀之(E)-N'-(1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘔啉-4-基)-N,N-二甲基甲脒(7.8 g, 26.5%

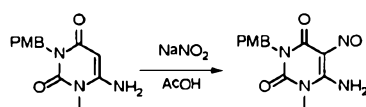
產率)。LCMS 滯留時間 1.023 min；LCMS  $MH^+$  317。

步驟 2 6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



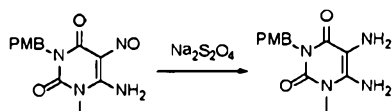
【0290】 向(E)-N'-(1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-基)-N,N-二甲基甲脒 (7.8 g, 24.7 mmol) 於甲醇 (90 mL) 中之溶液中添加氫氧化銨 (155 mL, 28% wt/wt) 且混合物在室溫下攪拌 48 小時。濃縮反應，生成粗產物，藉由用甲醇/DCM (1:15) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色固體狀之 6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (4.3 g, 66.6%)。LCMS 滯留時間 0.445 min；LCMS  $MH^+$  262。

步驟 3 6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-5-亞硝基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮



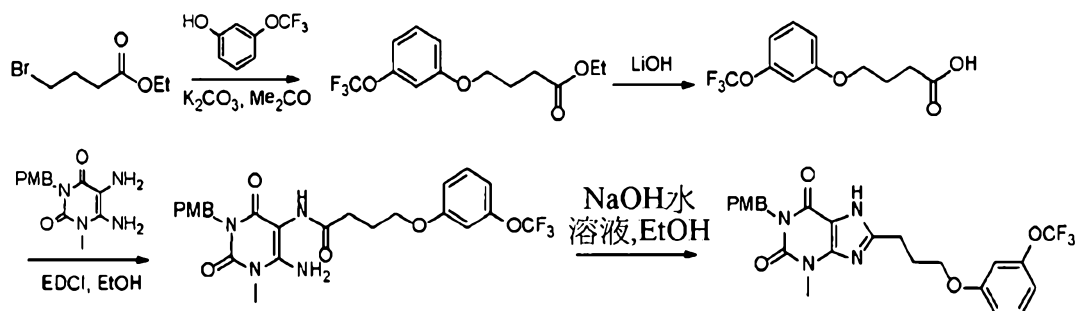
【0291】 在 70°C 下向 6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (4.3 g, 16.45 mmol) 於水 (20 mL) 及乙酸 (20 mL) 中之溶液中小份添加亞硝酸鈉 (3.4 g, 49.4 mmol)。添加之後，混合物在 70°C 下攪拌 4 小時。冷卻反應且濃縮。收集固體，用水洗滌且在真空下乾燥，生成呈紫色固體狀之 6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-5-亞硝基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (4.1 g, 85.9%產率)。LCMS 滯留時間 0.885 min；LCMS  $MH^+$  291。

步驟 4 5,6-二胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

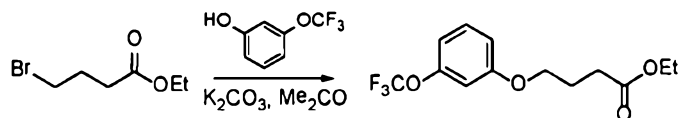


【0292】 在 60°C 下，向 6-氨基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-5-亞硝基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (4.1 g, 14.1 mmol) 於氫氧化銨 (100 mL, 14% wt/wt) 中之溶液中小份添加連二亞硫酸鈉 (4.9 g, 28.2 mmol)，且將混合物在此溫度下攪拌 4 小時。冷卻反應且用水稀釋。收集固體，用水沖洗且在真空下乾燥，生成呈淺黃色固體狀之 5,6-二氨基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3.5 g, 89.8% 產率)。LCMS 滯留時間 0.404 min；LCMS MH<sup>+</sup> 277。

中間物 60 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



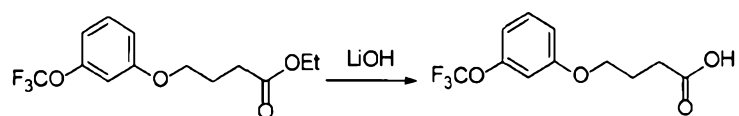
步驟 1 3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙酸乙酯



【0293】 向 4-溴丁酸乙酯 (2 g, 10.26 mmol) 於丙酮 (20 mL) 中之溶液中相繼添加 3-(三氟甲氧基)苯酚 (1.52 g, 8.54 mmol)、碳酸鉀 (3.5 g, 25.36 mmol)。反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於 DCM 與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物，藉由用石油/乙酸乙酯 (10:1 至 5:1) 洗提之管柱層析純化，生成呈無色油狀之 3-(3-(三氟甲氧基)

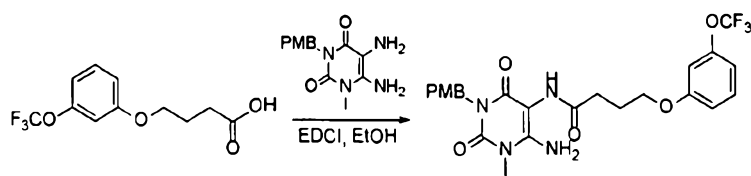
基)苯氧基)丙酸乙酯 (2.3 g, 92.1%產率)。

步驟 2 3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙酸



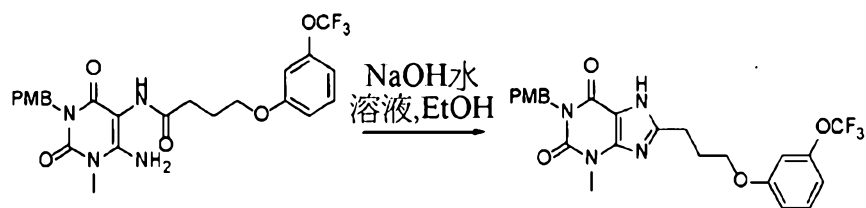
【0294】 向 3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙酸乙酯 (1.0 g, 3.42 mmol) 於 THF (8 mL) 中之溶液中添加氫氧化鋰 (164 mg, 6.83 mmol) 於水 (4 mL) 中之溶液。反應在室溫下攪拌隔夜。反應用稀 HCl 中和且用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成呈無色油狀之 3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙酸 (0.9 g, 99.1%產率)，其無需純化即使用。

步驟 3 N-(6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丁醯胺



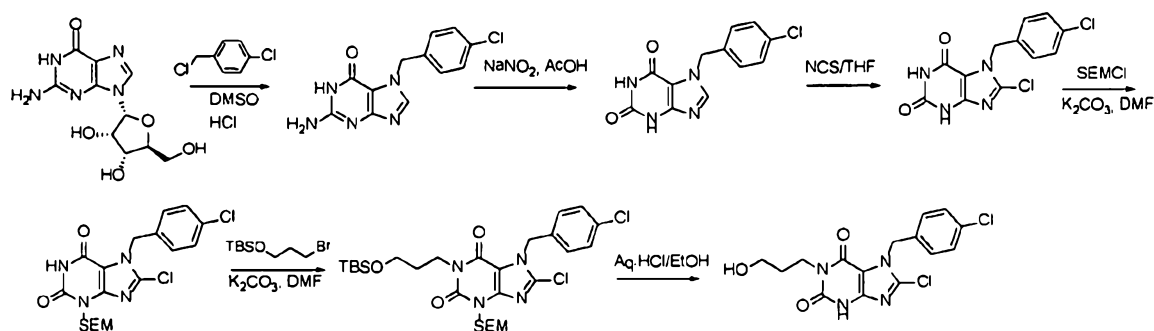
【0295】 向 5,6-二胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (100 mg, 0.362 mmol, 中間物 59) 於乙醇 (3 mL) 中之溶液中添加 3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙酸 (96 mg, 0.364 mmol) 及 EDCI (105 mg, 0.546 mmol)。反應在室溫下攪拌 3 小時。接著，混合物用水稀釋且藉由過濾收集沈澱物且用水沖洗。固體接著溶解於乙酸乙酯中。此有機溶液經硫酸鈉脫水且濃縮，生成呈黃色固體狀之 N-(6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丁醯胺 (150 mg, 79.3%)。LCMS 滯留時間 1.422 min；LCMS MH<sup>+</sup> 523。

步驟 4 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

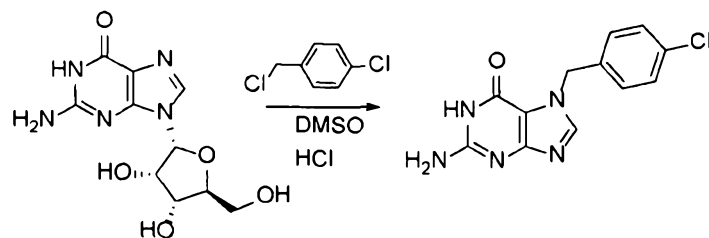


【0296】 向 N-(6-胺基-3-(4-甲氧基苯甲基)-1-甲基-2,4-二側氧基-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-基)-4-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丁醯胺 (150 mg, 0.287 mmol) 於乙醇 (7 mL) 中之溶液中添加 2N NaOH (1 mL)。混合物在 80°C 下攪拌 3 小時。反應用飽和氯化銨中和且產物沈澱。收集固體且用水洗滌。將固體溶解於乙酸乙酯中，經硫酸鈉脫水且濃縮，生成呈淺黃色固體狀之 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (130 mg, 89.7%)。LCMS 滯留時間 1.635 min；LCMS MH<sup>+</sup> 505。

中間物 61 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

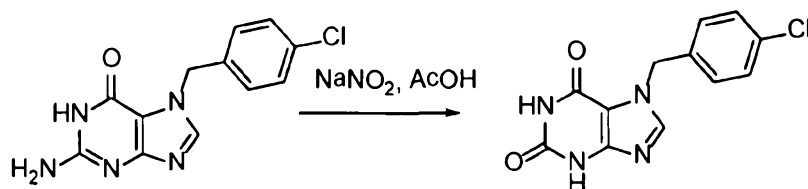


步驟 1 2-胺基-7-(4-氯苯甲基)-1H-噻吩-6(7H)-酮



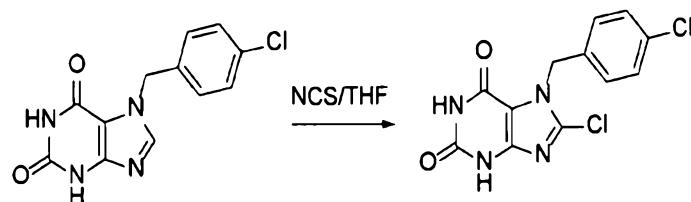
【0297】 向 2-胺基-9-((2R,3S,4R,5S)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-1H-噁吩-6(9H)-酮 (14 g, 49.47 mmol) 於 DMSO (50 mL) 中之溶液中添加 1-氯-4-(氯甲基)苯 (10 g, 62.16 mmol)。反應在 50°C 下攪拌隔夜。混合物冷卻至室溫且添加 HCl (50 mL, 10% w.w)。反應在 70°C 下攪拌 2 小時。冷卻反應且收集沈澱物且用水及乙醇洗滌。產物在真空下乾燥，生成呈灰色固體狀之 2-胺基-7-(4-氯苯甲基)-1H-噁吩-6(7H)-酮 (10 g, 74.1% 產率)。LCMS 滯留時間 0.529 min；LCMS  $MH^+$  276。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



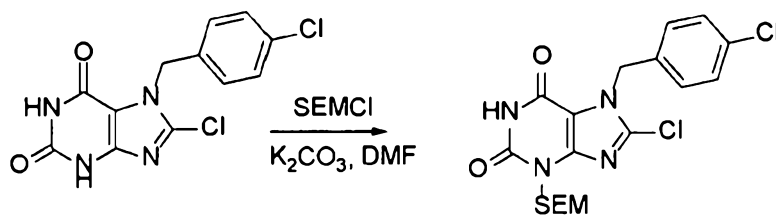
【0298】 在 50°C 下向 2-胺基-7-(4-氯苯甲基)-1H-噁吩-6(7H)-酮 (6.8 g, 24.7 mmol) 於乙酸 (80 mL) 及水 (10 mL) 中之溶液中逐滴添加亞硝酸鈉 (3.4 g, 24.7 mmol) 於水 (10 mL) 中之溶液。反應在 50°C 下攪拌 1 小時。將混合物冷卻至室溫且再攪拌 1.5 小時。收集沈澱物，用水及乙醇洗滌且在真空中乾燥，生成呈黃色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (6.5 g, 95.3% 產率)。LCMS 滯留時間 0.635 min；LCMS  $MH^+$  277。

步驟 3 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0299】 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮 (2.2 g, 7.97 mmol) 於 THF (30 mL) 中之溶液中分成數份添加 NCS (1.1 g, 8.27 mmol)。接著在室溫下攪拌所得混合物，直至其變為透明溶液。反應立即用冰水淬滅且濃縮。殘餘物用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和碳酸氫鈉及鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物。藉由用 DCM/甲醇 (50:1 至 20:1) 洗提之矽膠層析純化此物質，生成呈白色固體狀之 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮 (450 mg, 18.2%產率)。LCMS 滯留時間 1.071；LCMS  $MH^+$ -58,311。

步驟 4 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮

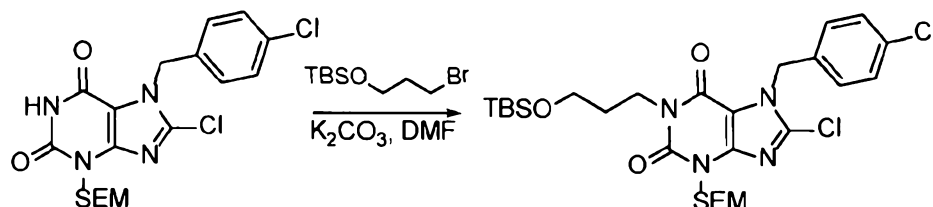


【0300】 在 0°C 下，向 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮 (450 mg, 1.45 mmol) 於 DMF (20 mL) 中之溶液中相繼添加碳酸鉀 (0.4 g, 2.90 mmol)、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯 (0.7 mL, 3.96 mmol)。所得混合物在 60°C 下攪拌 16 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物。藉由用石油/乙酸乙酯 (3:1 至 1:1) 洗提之矽膠層析純化此物質，生成呈黃色油狀之 8-氯-7-(4-



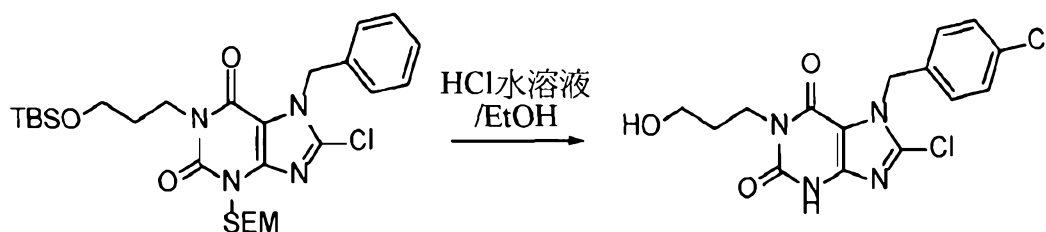
氯苯甲基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (250 mg, 39.2%產率)。LCMS 滯留時間 1.886；LCMS MH<sup>+</sup>-28 413。

步驟 5 7-苯甲基-1-(3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙基)-8-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0301】 向 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (250 mg, 0.568 mmol) 於 DMF (30 mL) 中之溶液中相繼添加(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (0.2 g, 0.794 mmol)、碳酸鉀 (160 mg, 1.13 mmol)。混合物在 70°C 下攪拌隔夜。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成呈無色油狀之 7-苯甲基-1-(3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙基)-8-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (340 mg, 97.4%產率)。LCMS 滯留時間 4.675 min；LCMS MH<sup>+</sup> 613。

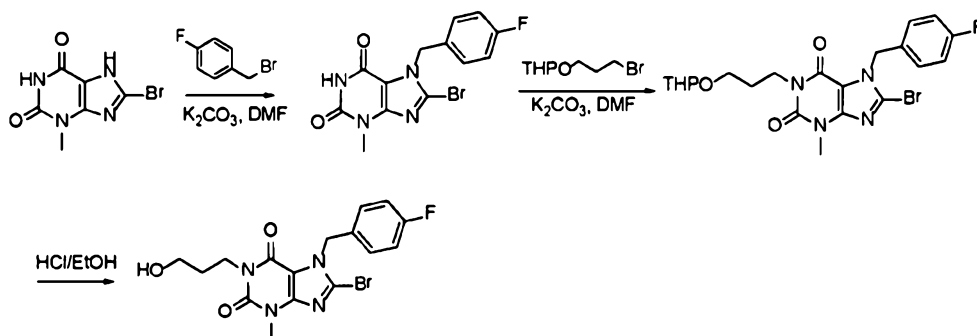
步驟 6 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



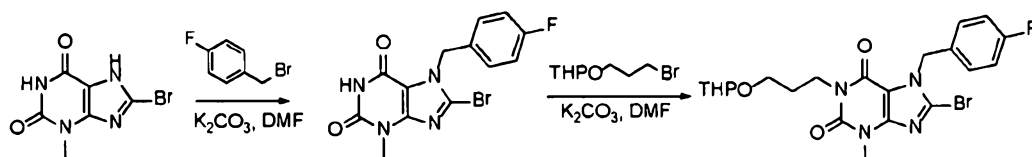
【0302】 向 7-苯甲基-1-(3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙基)-8-氯-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (340 mg, 0.56 mmol) 於乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加濃 HCl (2 mL)。混合物在 80°C 下

攪拌隔夜。濃縮反應，用飽和碳酸氫鈉中和，用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成呈無色油狀之 8-溴-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (180 mg, 87.5%產率)。LCMS 滯留時間 1.990 min；LCMS  $MH^+$  369。

中間物 62 8-溴-7-(4-氟苯甲基)-3-甲基-1-(3-羥基丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮

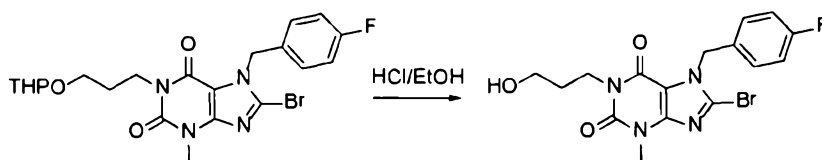


步驟 1 及 28-溴-7-(4-氟苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



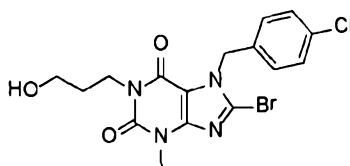
【0303】 使用中間物 8 步驟 2 及中間物 14 之方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 8-溴-7-(4-氟苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (26 g, 64.3%產率)。LCMS 滯留時間 1.694 min；LCMS  $MH^+$ -THP 411。

步驟 3 8-溴-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



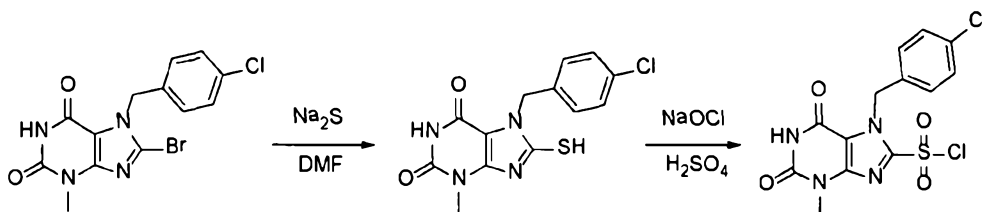
【0304】 向 8-溴-7-(4-氟苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-咪喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (26 g, 52.5 mmol) 於乙醇 (500 mL) 中之溶液中添加濃 HCl (50 mL) 且混合物在室溫下攪拌 1 小時。混合物濃縮至其體積的一半且產物沈澱。收集固體且用水及乙醇洗滌；接著在真空下濃縮，生成呈白色固體狀之 8-溴-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (18.1 g, 83.9% 產率)。LCMS 滯留時間 1.243 min；LCMS  $MH^+$  411。

中間物 63 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

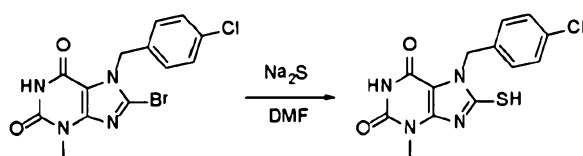


【0305】 使用中間物 62 之方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (21 g, 93.1% 產率)。LCMS 滯留時間 1.375 min；LCMS  $MH^+$  429。

中間物 64 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-8-磺醯氯

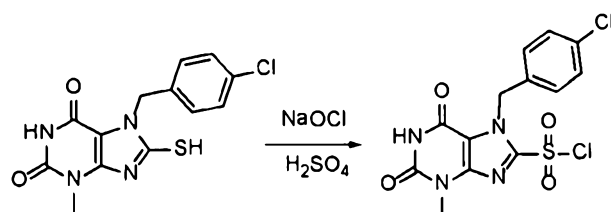


步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-8-巰基-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0306】 使用中間物 7 之方法製備標題化合物，生成呈黃色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-巰基-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (710 mg, 81.5%產率)。LCMS 滯留時間 0.973 min；LCMS MH<sup>+</sup> 323。

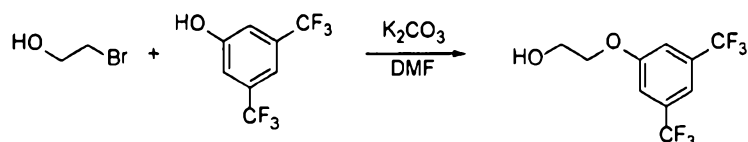
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-嘌呤-8-磺醯  
 氨



【0307】 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-8-巰基-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (400 mg, 1.24 mmol) 於濃硫酸 (5 mL) 中之溶液中逐滴添加次氯酸鈉水溶液 (5 mL, 5% 活性氯) 且混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。將混合物傾入冰水中且用乙酸乙酯萃取。有機層用鹽水洗滌，脫水且濃縮，生成呈褐色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-嘌呤-8-磺醯氨 (230 mg, 47.6% 產率)，其無需純化立即直接使用。

【0308】 以下中間物 65-71 使用中間物 5 之方法製備。

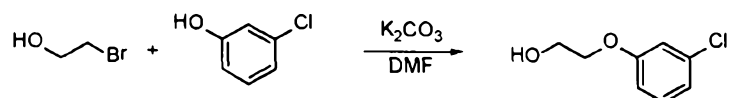
中間物 65 2-(3,5-雙(三氟甲基)苯氧基)乙醇



【0309】 淺黃色油狀物，mg, 87.6% 產率。TLC 石油醚/乙酸乙酯 (1:2)，

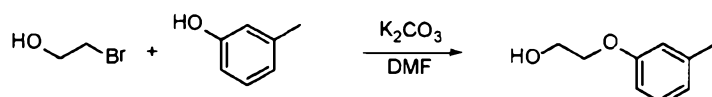
UV 偵測，Rf=0.4

中間物 66 2-(3-氯苯氧基)乙醇



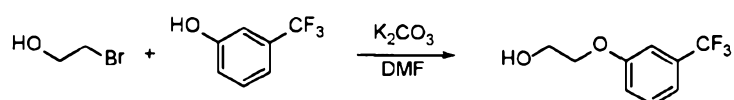
【0310】 淺黃色油狀物，350 mg，89.1%產率。TLC 石油醚/乙酸乙酯 (1:2)，UV 偵測，Rf=0.4

中間物 67 2-(間甲苯氧基)乙醇



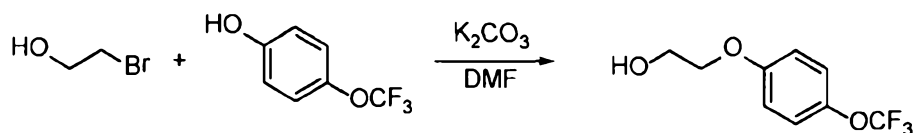
【0311】 淺黃色油狀物，357 mg，91%產率。TLC 石油醚/乙酸乙酯 (1:2)，UV 偵測，Rf=0.35

中間物 68 2-(3-(三氟甲基)苯氧基)乙醇



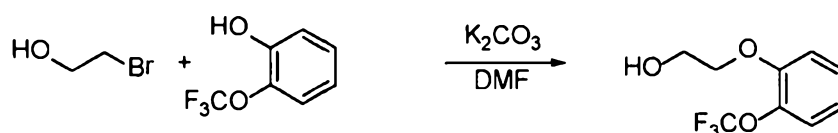
【0312】 淺黃色油狀物，332 mg，81.9%產率。TLC 石油醚/乙酸乙酯 (1:2)，UV 偵測，Rf=0.4

中間物 69 2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)乙醇



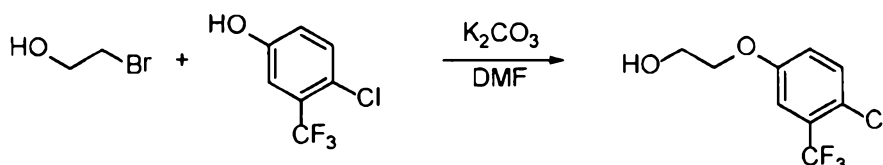
【0313】 淺黃色油狀物，100 mg，78.9%產率。TLC 石油醚/乙酸乙酯 (1:2)，UV 偵測，Rf=0.4

中間物 70 2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)乙醇



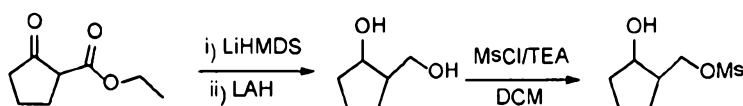
【0314】 淺黃色油狀物，105 mg，85%產率。TLC 石油醚/乙酸乙酯 (1:2)，UV 偵測，Rf=0.4

中間物 71 2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)乙醇

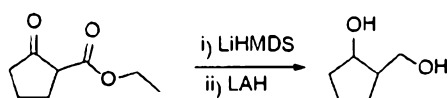


【0315】 淺黃色油狀物，100 mg，81%產率。TLC 石油醚/乙酸乙酯 (1:2)，UV 偵測，Rf=0.4

中間物 72 甲烷磺酸(2-羥基環戊基)甲酯



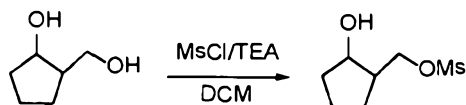
步驟 1 2-(羥基甲基)環戊醇



【0316】 在氮氣下在 0°C 下向 2-側氧基環戊烷甲酸乙酯 (1 g, 6.41 mmol) 於無水 THF (40 mL) 中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)胺基鋰 (6.41 mL, 6.41 mmol, 1 mmol/L 於 THF 中)。反應在 0°C 下攪拌 40 分鐘。接著在 0°C 下 LAH (500 mg, 13.2 mmol) 分成數份添加至以上溶液中。反應在 0°C 下攪拌 1 小時。混合物用冰水淬滅，過濾，且用乙酸乙酯洗滌濾餅。濾液用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物，藉由用 DCM/甲醇 (30:1 至 10:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色油狀之 2-(羥基甲基)環戊醇 (40

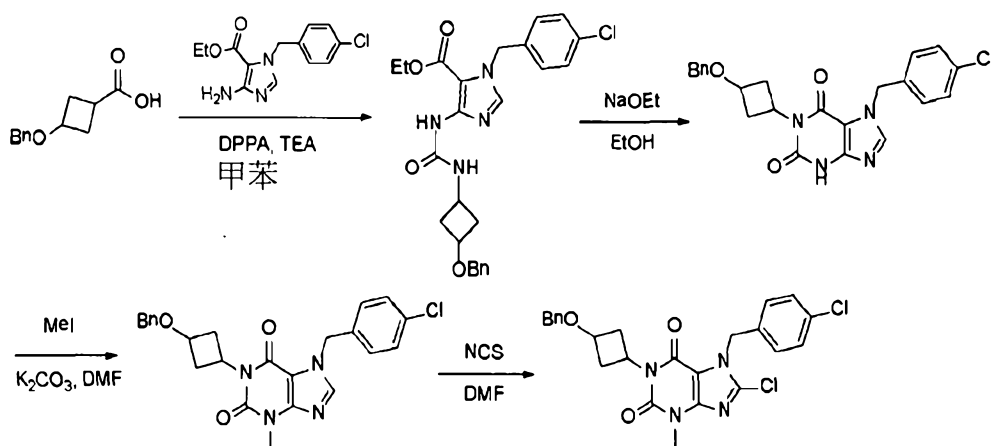
mg, 5.4%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.03-4.05(m, 1H), 3.76-3.80 (q, 1H), 3.54-3.59 (t, 1H), 1.57-2.01 (m, 7H)。

步驟 2 甲烷磺酸(2-羥基環戊基)甲酯

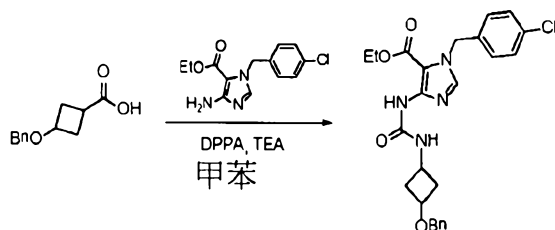


【0317】 使用中間物 42 之方法製備標題化合物，生成呈黃色油狀之甲烷磺酸(2-羥基環戊基)甲酯 (50 mg, 73.5%產率)。

中間物 73 1-(3-(苯甲氧基)環丁基)-8-氯-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



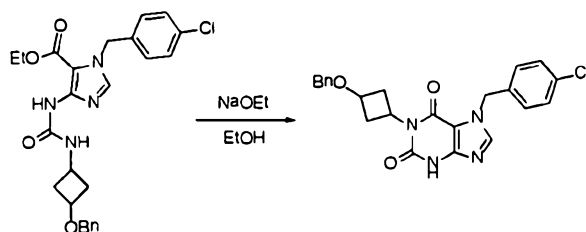
步驟 1 4-(3-(3-(苯甲氧基)環丁基)脲基)-1-(4-氯苯甲基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯



【0318】 向 3-(苯甲氧基)環丁烷甲酸 (442 mg, 2.14 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之溶液中相繼添加二苯基磷醯疊氮化物 (589 mg, 2.14 mmol)、TEA (216 mg, 2.14 mmol)。反應在室溫下攪拌 30 分鐘。4-胺基-1-(4-氯苯甲基)-1H-

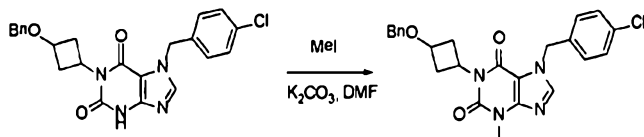
咪唑-5-甲酸乙酯(300 mg, 1.07 mmol)添加至混合物中且所得混合物在 110°C 下攪拌 6 小時。將反應分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用 DCM/甲醇 (50:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色固體狀之 4-(3-(3-(苯甲氧基)環丁基)脲基)-1-(4-氯苯甲基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (310 mg, 59.9 產率)。LCMS 滯留時間 1.909 min; LCMS MH<sup>+</sup> 483。

步驟 2 1-(3-(3-(苯甲氧基)環丁基)-7-(4-氯苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0319】 向 4-(3-(3-(苯甲氧基)環丁基)脲基)-1-(4-氯苯甲基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (310 mg, 0.64 mmol) 於乙醇 (50 mL) 中之溶液中添加新鮮製備之乙醇鈉 (87.4 mg, 1.28 mmol) 且反應在回流下加熱 4 小時。冷卻反應且濃縮。將殘餘物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機層經脫水且濃縮，生成呈黃色固體狀之 1-(3-(3-(苯甲氧基)環丁基)-7-(4-氯苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (240 mg, 85.5% 產率)。LCMS 滯留時間 1.764 min; LCMS MH<sup>+</sup> 437。

步驟 3 1-(3-(3-(苯甲氧基)環丁基)-7-(4-氯苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

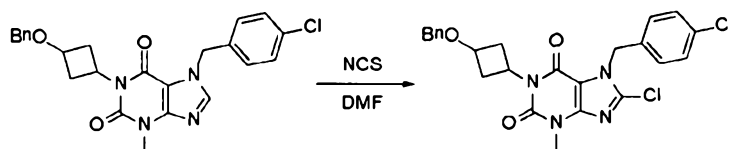


【0320】 向 1-(3-(3-(苯甲氧基)環丁基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (240 mg, 0.62 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加碘甲烷 (105.3 mg, 0.74 mmol)、碳酸鉀 (128 mg, 0.93 mmol) 且反應在



室溫下攪拌 16 小時。將反應分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相經脫水且濃縮，生成呈黃色固體狀之 1-(3-(苯甲氧基)環丁基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (220 mg, 78.9%產率)。LCMS 滯留時間 1.914 min ; LCMS  $MH^+$  451。

步驟 4 1-(3-(苯甲氧基)環丁基)-8-氯-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



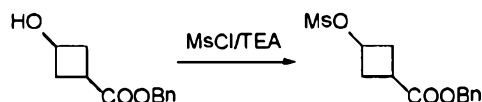
【0321】 在 0°C 下向 1-(3-(苯甲氧基)環丁基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (220 mg, 0.49 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中分成數份添加 NCS (71.7 mg, 0.54 mmol)。反應在室溫下攪拌 4 小時。反應分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間。有機相用鹽水洗滌，脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用 DCM/甲醇 (60:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色固體狀之 1-(3-(苯甲氧基)環丁基)-8-氯-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (170 mg, 71.8%產率)。LCMS 滯留時間 2.079 min ; LCMS  $MH^+$  485。

中間物 74 甲烷磺酸 3-羥基環戊酯



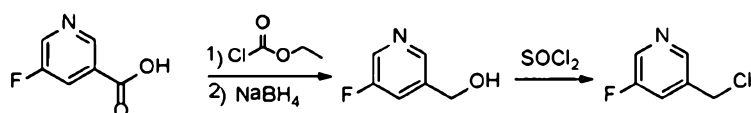
【0322】 使用中間物 42 步驟 1 之方法製備標題化合物，生成呈黃色油狀之甲烷磺酸 3-羥基環戊酯 (100 mg, 89.1%產率)，其無需特性化即使用。

中間物 75 3-(甲基磺醯氧基)環丁烷甲酸苯甲酯

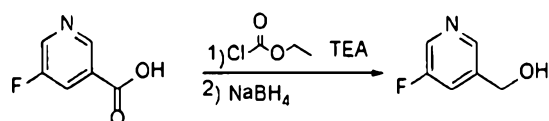


【0323】 使用中間物 42 之方法製備標題化合物，生成呈黃色固體狀之 3-(甲基磺醯氧基)環丁烷甲酸苯甲酯 (0.71 g, 79.8%產率)，其無需特性化即使用。

#### 中間物 76 3-(氯甲基)-5-氟吡啶

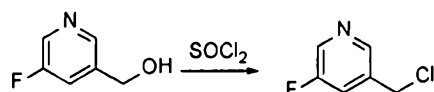


#### 步驟 1 (5-氟吡啶-3-基)甲醇



【0324】 在 0°C 下向 5-氟菸鹼酸 (1.0 g, 7.09 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中相繼添加 TEA (0.9 mL, 7.73 mmol)、氯甲酸乙酯 (0.6 mL, 7.73 mmol)。反應在室溫下攪拌 2 小時；接著將其過濾。用少量 THF 洗滌殘餘物。濾液冷卻至 0°C 且添加硼氫化鈉 (0.67 g, 17.73 mmol)，繼而逐滴添加水 (5 mL)。反應在室溫下攪拌隔夜。將反應分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物，藉由矽膠層析純化使用，生成呈無色油狀之(5-氟吡啶-3-基)甲醇 (197 mg, 21.8%產率)。LCMS 滯留時間 0.375 min；LCMS MH<sup>+</sup> 128。

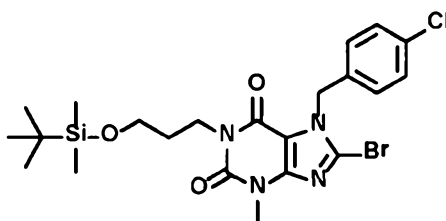
#### 步驟 2 3-(氯甲基)-5-氟吡啶



【0325】 在 0°C 下向(5-氟吡啶-3-基)甲醇 (0.19 g, 1.50 mmol) 於 DCM

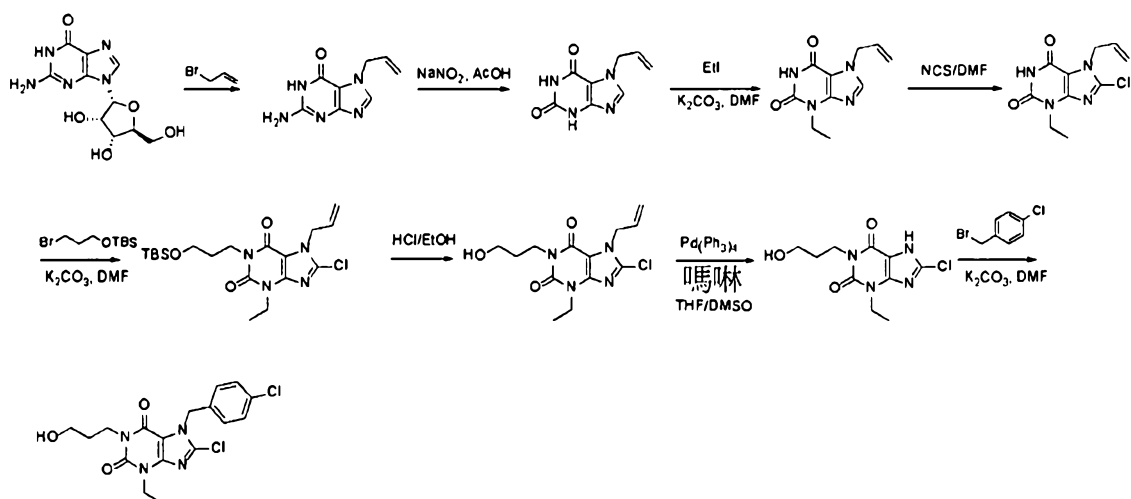
(5 mL) 中之溶液中添加亞硫醯氨 (0.19 ml, 2.6 mmol)。反應在室溫下攪拌 2 小時。濃縮反應且殘餘物在真空中乾燥，生成 3-(氯甲基)-5-氟吡啶 (166 mg)，其無需特性化即使用。

**中間物 77** 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

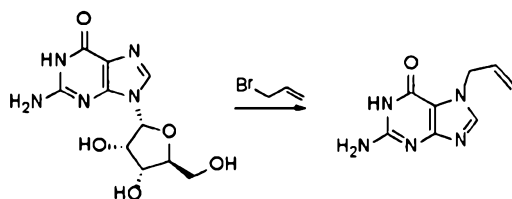


**【0326】** 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (33.4 g, 90.4 mmol, 中間物 8)、碳酸鉀 (25.0 g, 180.8 mmol) 及 TBAI (0.225 g) 組合於 DMF (460 mL) 中。向混合物中添加(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (25.17 g, 99.4 mmol) 且反應在 100°C 下加熱 4 小時。反應冷卻至室溫，用水 (1.2 L) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 400 mL) 萃取。經合併之有機萃取物用 1N 氯化鋰 (2 x 500 mL) 洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成淺金黃色油狀物。使用用 10% 乙酸乙酯/己烷洗提之 2 x 120 g 矽膠管柱純化油狀物，生成呈灰白色固體狀之 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (38.3 g, 78% 產率)。LCMS 滯留時間= 5.083 min, 及 99% 純度, LCMS MH<sup>+</sup> 543。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.34 (m, 4H), 5.50 (s, 2H), 4.08 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.70 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.53 (s, 3H), 1.83-1.90 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。

**中間物 78** 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

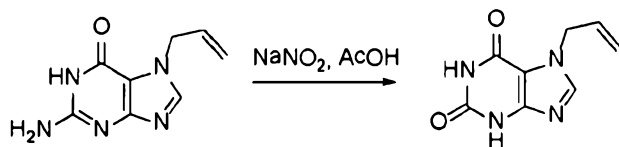


### 步驟 1 7-烯丙基-2-胺基-1H-噁吩-6(7H)-酮



【0327】 向 2-胺基-9-((2R,3S,4R,5S)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-1H-噁吩-6(9H)-酮 (50 g, 176.7 mmol) 於 DMSO (150 mL) 中之溶液中添加烯丙基溴 (36 mL, 420 mmol)，在氮氣氛圍下在室溫下攪拌混合物隔夜。反應冷卻至 0°C，添加濃 HCl (100 mL) 且在 70°C 下攪拌反應 4 小時。反應冷卻至室溫，傾入水 (800 mL) 中且用 6N 氫氧化鈉中和至 pH 7-8。收集所形成之混合物且用水及乙醇洗滌濾餅，接著在真空下乾燥，生成呈黃色固體狀之 7-烯丙基-2-胺基-1H-噁吩-6(7H)-酮 (20 g, 59.2%產率)。LCMS 滯留時間 0.330 min；LCMS  $MH^+$  192。

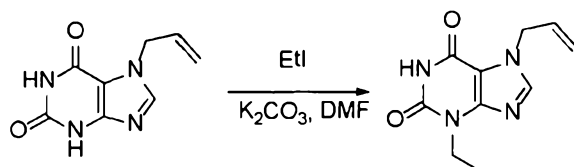
### 步驟 2 7-烯丙基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0328】 在 50°C 下向 7-烯丙基-2-胺基-1H-噁吩-6(7H)-酮 (20 g, 104.7

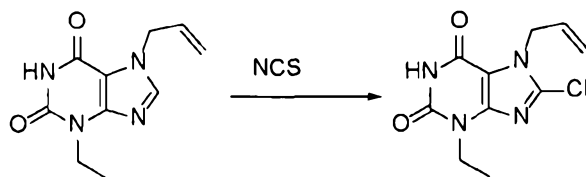
mmol) 於乙酸 (500 mL) 及水 (70 mL) 中之溶液中逐滴添加亞硝酸鈉 (30 g, 434.8 mmol) 於水 (70 mL) 中之溶液。反應在 50°C 下攪拌 1 小時。濃縮反應且傾入冰水中。過濾所形成之固體且用水及乙醇洗滌濾餅，接著在真空下乾燥，生成呈黃色固體狀之 7-烯丙基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (15 g, 74.4%產率)。LCMS 滯留時間 0.555 min; LCMS MH<sup>+</sup> 193。

### 步驟 3 7-烯丙基-3-乙基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0329】 向 7-烯丙基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (15 g, 78.13 mmol) 於 DMF (200 mL) 中之溶液中添加碳酸鉀 (23.7 g, 171.74 mmol)，繼而逐滴添加碘乙烷 (3.6 mL, 44.54 mmol)。反應在室溫下攪拌隔夜。濃縮反應且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物，藉由用石油/乙酸乙酯 (6:1 至 3:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色固體狀之 7-烯丙基-3-乙基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (7 g, 40.7%產率)。LCMS 滯留時間 0.402 min; LCMS MH<sup>+</sup> 221。

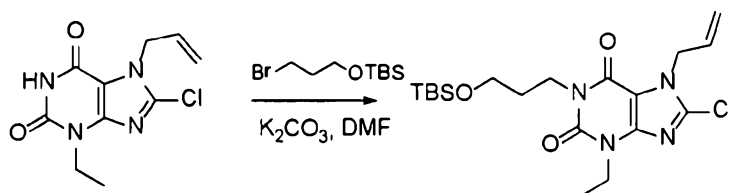
### 步驟 4 7-烯丙基-8-氯-3-乙基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0330】 在 0°C 下向 7-烯丙基-3-乙基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (7 g, 31.82 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中分成數份添加 NCS (5 g, 37.45

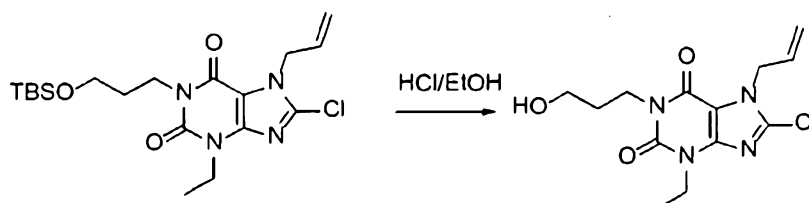
mmol)。所得混合物在室溫下在氮氣下攪拌 5 小時。將反應分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成呈淺黃色油狀之 7-烯丙基-8-氯-3-乙基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (11.8 g, 約 50%純)。LCMS 滯留時間 0.764 min；LCMS  $MH^+$  255。

步驟 5 7-烯丙基-1-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-8-氯-3-乙基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0331】 向 7-烯丙基-8-氯-3-乙基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (6.8 g, 26.77 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中相繼添加(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷 (8 g, 31.75 mmol)、碳酸鉀 (5 g, 36.23 mmol) 及 TBAI (5 mg, 0.014 mmol)。反應在 60°C 下攪拌隔夜。將反應冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物，藉由用石油/乙酸乙酯 (15:1 至 1:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈無色油狀之 7-烯丙基-1-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-8-氯-3-乙基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (5.88 g, 51.6%產率)。LCMS 滯留時間 2.224 min；LCMS  $MH^+$  427。

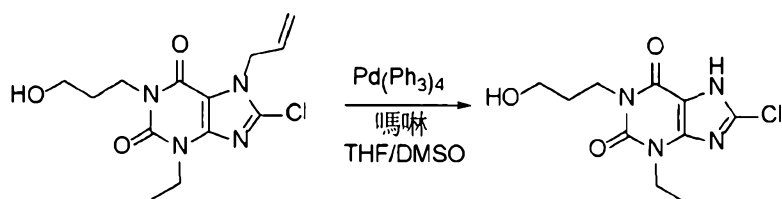
步驟 6 7-烯丙基-8-氯-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0332】 向 7-烯丙基-1-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)丙基)-8-氯-3-乙

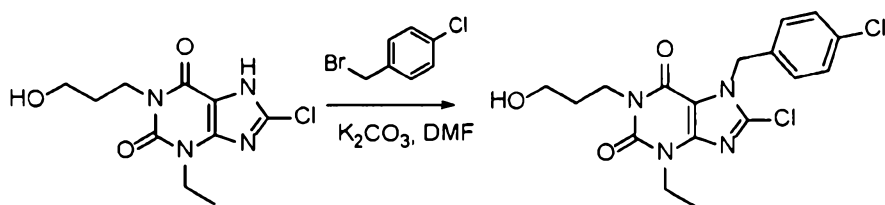
基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (3.8 g, 8.92 mmol) 於乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加濃 HCl (2 mL)。混合物在室溫下攪拌 0.5 小時。濃縮混合物且分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉之間。有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成呈黃色油狀之 7-烯丙基-8-氯-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (3.8 g)，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 0.999 min；LCMS MH<sup>+</sup> 313。

步驟 7 8-氯-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



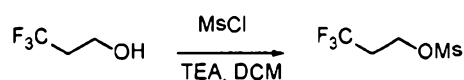
【0333】 向 7-烯丙基-8-氯-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (3.8 g, 12.18 mmol) 於 THF (40 mL) 及 DMSO (10 mL) 中之溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0) (800 mg, 0.693 mmol) 及嗎啉 (5.4 mL, 62.07 mmol)。使反應脫氣且用氮氣再填充 3 次。反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物傾入水 (20 mL) 及乙酸乙酯 (100 mL) 中。收集固體沈澱物，用乙酸乙酯洗滌且在真空下乾燥，生成呈灰色固體狀之 8-氯-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (2.2 g, 66.4%產率)。LCMS 滯留時間 0.404 min；LCMS MH<sup>+</sup> 273。

步驟 8 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0334】 向 8-氯-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (2.2 g, 8.09 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中相繼添加 1-(溴甲基)-4-氯苯 (2.47 g, 12.11 mmol)、碳酸鉀 (2.23 g, 16.18 mmol) 及 TBAI (15 mg, 0.042 mmol)。反應在 50°C 下攪拌 2 小時。將反應冷卻至室溫且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物，藉由用石油/乙酸乙酯 (5:1 至 1:2) 洗提之矽膠層析純化，生成呈白色固體狀之 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (2.3 g, 71.8% 產率)。LCMS 滯留時間 1.485 min；LCMS  $MH^+$  397。

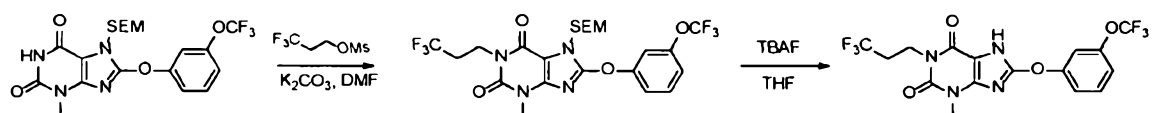
#### 中間物 79 甲烷磺酸 3,3,3-三氟丙酯



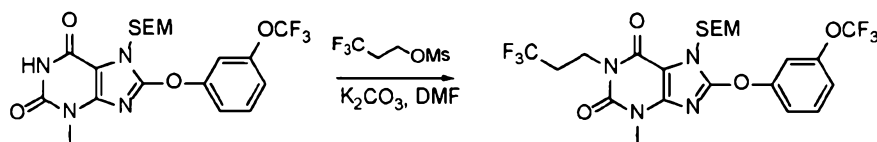
【0335】 向 3,3,3-三氟丙-1-醇 (500 mg, 4.38 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加 TEA (1.22 mL, 8.77 mmol)，接著在 0°C 下逐滴添加甲烷磺醯氯 (0.51 mL, 6.58 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應用 DCM 稀釋且有機相用鹽水洗滌，脫水且濃縮，生成粗產物，經由用石油醚/乙酸乙酯 (5:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈淺黃色油狀之甲烷磺酸 3,3,3-三氟丙酯 (490 mg, 58.2% 產率)。TLC (石油醚/乙酸乙酯=3:1)， $R_f=0.6$ 。

中間物 80 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



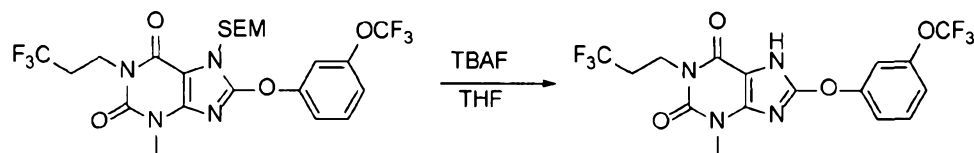


步驟 1 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



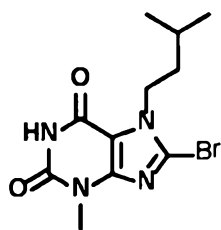
【0336】 向 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (500 mg, 1.06 mmol, 中間物 12, 步驟 2) 於 DMF (6 mL) 中之溶液中相繼添加甲烷磺酸 3,3,3-三氟丙酯 (305 mg, 1.59 mmol)、碳酸鉀 (439 mg, 3.17 mmol)。反應在 60°C 下攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯稀釋且用鹽水萃取。有機相經脫水且濃縮，生成呈黃色糖漿狀之 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (510 mg, 84.6%產率)。LCMS 滯留時間 2.275 min；LCMS MH<sup>+</sup> 569。

步驟 2 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



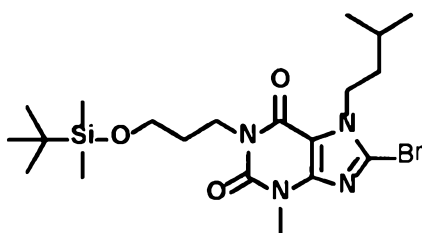
【0337】 如中間物 17 步驟 2 製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (228 mg, 56.3%產率)。LCMS 滯留時間 1.626 min；LCMS MH<sup>+</sup> 439。

中間物 81 8-溴-7-異戊基-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0338】 8-溴-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (2.0 g, 8.16 mmol)、二異丙基乙胺(2.13 mL, 12.24 mmol)及 1-溴-3-甲基丁烷(0.98 mL, 8.16 mmol) 組合於 DMF (20 mL) 中且在室溫下攪拌 15 小時。反應用水 (200 mL) 稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL)萃取。經合併之萃取物用 1 N LiCl(2 x 100 mL) 洗滌，用硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下蒸發，生成呈白色固體狀之 8-溴-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (2.2 g, 78%產率)。LCMS 滯留時間 = 2.654 min，及 98%純度，LCMS  $MH^+$  315。

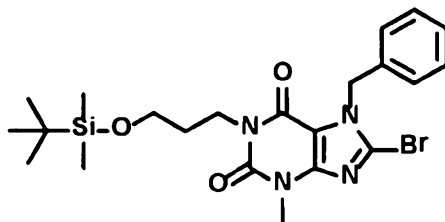
中間物 82 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0339】 8-溴-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (2.0 g, 6.35 mmol)、(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(1.77 g, 6.98 mmol, 中間物 81)、碳酸鉀 (1.76 g, 12.70 mmol) 及 TBAI (0.020 g) 組合於 DMF (45 mL) 中且在室溫下攪拌 6 小時。反應用水 (200 mL) 稀釋且用乙酸乙酯(3 x 100 mL) 萃取。經合併之萃取物用 1 N LiCl (2 x 100 mL) 洗滌，用硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下蒸發，留下金黃色油狀物。使用用 10%乙酸乙酯/己烷洗提之 40 g 矽膠急驟管柱純化油狀物，生成呈透明油狀之 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲

基矽烷基)氧基)丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (2.73 g, 88% 產率) : LCMS 滯留時間= 5.271 分鐘, 及 92%純度, LCMS MH<sup>+</sup> = 489。

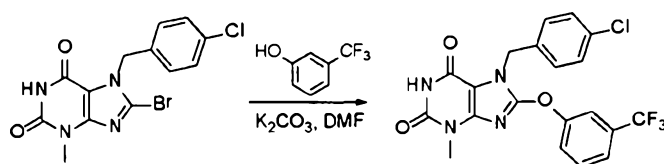
中間物 83 7-苯甲基-8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0340】 使用中間物 81 及 82 之方法製備標題化合物。淺金黃色油狀物, 15.5 g, 100%產率: LCMS 滯留時間= 4.872 分鐘, 及 96%純度, LCMS MH<sup>+</sup> = 509。

### 實施例

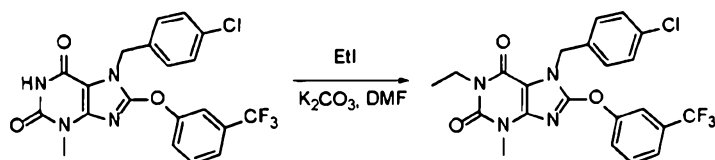
實施例 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0341】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (240 mg, 0.649 mmol, 中間物 8) 於二甲基甲醯胺 (5 mL) 中之溶液中相繼添加 3-(三氟甲基)苯酚 (105 mg, 0.649 mmol)、碳酸鉀 (107 mg, 0.779 mmol)。所得混合物在 80°C 下攪拌 6 小時。混合物用乙酸乙酯(15 mL)稀釋且用鹽水及飽和氯化銨水溶液萃取。接著有機相經脫水且濃縮, 生成粗固體產物, 收集且用乙醇洗滌, 生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟

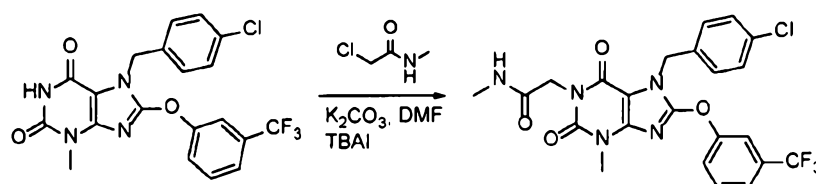
甲基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (237 mg, 81.1%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.24 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69-7.71 (m, 3H), 7.43 (s, 4H), 5.42 (s, 2H), 3.22 (s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.306 min; LCMS MH<sup>+</sup> 451。

**實施例 2** 7-(4-氯苯甲基)-1-乙基-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0342】** 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.11 mmol, 實施例 1) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中相繼添加碘乙烷 (18.7 mg, 0.12 mmol)、碳酸鉀 (23 mg, 0.16 mmol)。接著將混合物在 50°C 下攪拌 3 小時。混合物用乙酸乙酯稀釋且用鹽水及飽和氯化銨水溶液萃取。有機相經脫水且濃縮，生成粗固體產物，收集且用乙醇洗滌，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-乙基-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (15 mg, 26.7%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.77 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.43 (s, 4H), 5.46 (s, 2H), 3.91-3.93 (q, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.11-1.14 (t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.109 min; LCMS MH<sup>+</sup> 479。

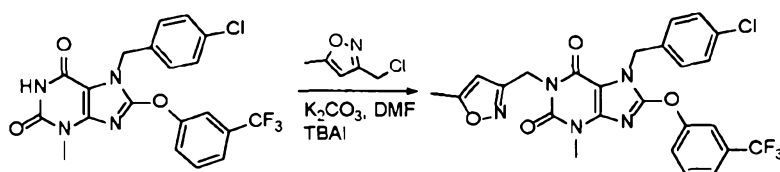
**實施例 3** 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)-N-甲基乙醯胺



**【0343】** 使用實施例 2 之方法製備標題化合物，除了添加催化量之

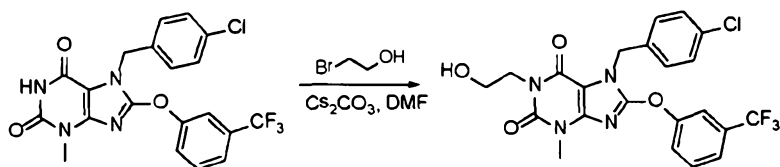
TBAI，生成呈白色固體狀之 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔啉-1-基)-N-甲基乙醯胺 (36 mg, 62.1%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.97-7.98 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.74 (m, 3H), 7.44 (s, 4H), 5.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.91-3.93 (q, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.58-2.59 (d, 3H)。LCMS 滯留時間 2.547 min；LCMS MH<sup>+</sup> 522。

**實施例 4** 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘔啉-2,6(3H,7H)-二酮



【0344】 使用實施例 2 之方法製備標題化合物，除了添加催化量之 TBAI，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-((5-甲基異噁唑-3-基)甲基)-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘔啉-2,6(3H,7H)-二酮 (29 mg, 39.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.79 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.44 (s, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.920 min；LCMS MH<sup>+</sup> 546。

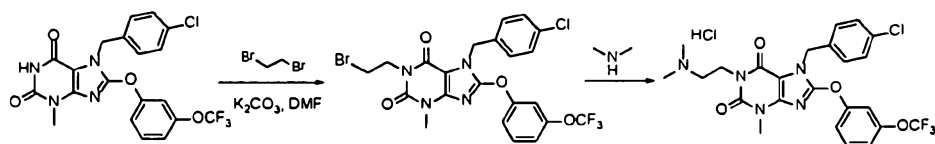
**實施例 5** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘔啉-2,6(3H,7H)-二酮



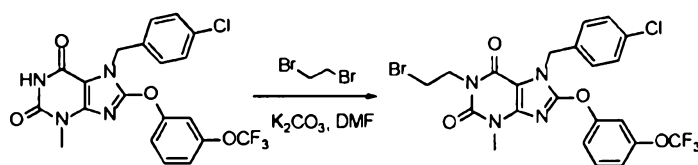
【0345】 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘔啉-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 0.133 mmol, 實施例 1) 於 DMF (1 mL) 中之溶

液中添加 2-溴乙醇 (16.5 mg, 0.133 mmol) 及碳酸鈉 (86.6 mg, 0.266 mmol)。所得混合物在 120°C 下在密封管中經受微波照射，保持 20 分鐘。混合物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋且用飽和氯化銨水溶液萃取。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (19 mg, 28.8%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.76 (s, 1H), 7.69-7.71 (m, 3H), 7.43 (s, 4H), 5.45 (s, 2H), 4.77-4.78 (d, 1H), 3.95-3.98 (t, 2H), 3.51-3.54 (t, 2H), 3.28 (s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.608 min；LCMS MH<sup>+</sup> 495。

**實施例 6** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽



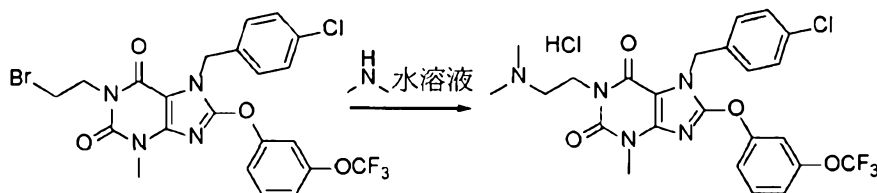
步驟 1 1-(2-溴乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



**【0346】** 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.215 mmol, 中間物 9) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 1,2-二溴乙烷 (100 mg, 0.532 mmol)、碳酸鉀 (60 mg, 0.429 mmol)。混合物在 80°C 下攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由

自乙醇再結晶來純化，生成呈白色固體狀之 1-(2-溴乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (120 mg, 97.6%產率)。LCMS 滯留時間 2.103 min；LCMS  $MH^+$  573。

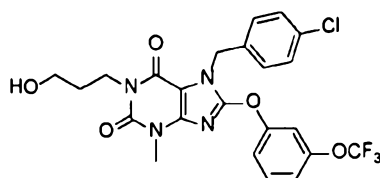
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽



【0347】 將 1-(2-溴乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (120 mg, 0.210 mmol) 溶解於二甲胺水溶液 (3 mL) 中，接著在密封管中在攪拌下將混合物加熱至 100°C，隔夜。混合物用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化且凍乾，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽 (29 mg, 25.6%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.67(s, 1H), 7.64-7.60(t, 1H), 7.47-7.41(m, 6H), 7.36-7.34(m, 1H), 5.46(s, 2H), 4.23-4.21(m, 2H), 3.37-3.34(m, 2H), 3.31(s, 3H), 2.87-2.86(d, 6H)。LCMS 滯留時間 2.174 min；LCMS  $MH^+$  538。

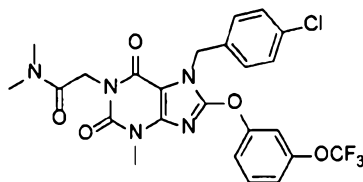
【0348】 以下實施例 7a 至 7k 使用實施例 6 步驟 1 之方法來製備。

**實施例 7a** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0349】 使用實施例 6 步驟 1 之方法製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (10 mg, 17.3%產率)。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.57-7.53(t, 1H), 7.46-7.44(d, 2H), 7.37-7.33(m, 4H), 7.26-7.24(d, 1H), 5.49(s, 2H), 4.13-4.09(t, 1H), 3.64-3.60(t, 2H), 3.42(s, 3H), 1.89-1.86(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.059 min；LCMS  $\text{MH}^+$  525。

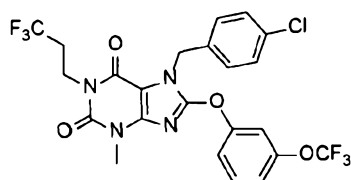
實施例 7b 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺



【0350】 用 2-氯-N,N-二甲基乙醯胺製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)-N,N-二甲基乙醯胺 (20 mg, 17.2%產率)。  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 7.64-7.59(t, 1H), 7.55(s, 1H), 7.48-7.40(m, 5H), 7.35-7.33(d, 1H), 5.42(s, 2H), 4.69(s, 2H), 3.30(s, 3H), 3.07(s, 3H), 2.84(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.079 min；LCMS  $\text{MH}^+$  552。

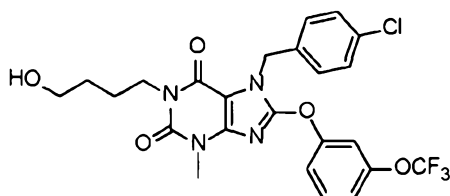
實施例 7c 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮





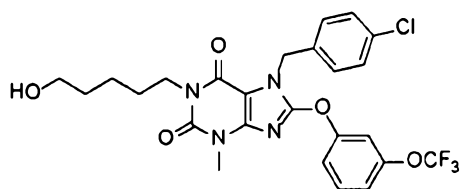
【0351】 用 1,1,1-三氟-3-碘丙烷製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (30 mg, 35.6%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.64-7.59(t, 1H), 7.50(s, 1H), 7.45-7.41(m, 5H), 7.35-7.33(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.15-4.12(t, 2H), 3.22(s, 3H), 2.63-2.55(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.575 min；LCMS MH<sup>+</sup> 563。

**實施例 7d** 7-(4-氯苯甲基)-1-(4-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



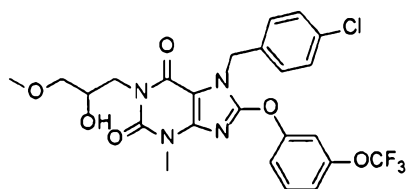
【0352】 使用實施例 58 步驟 1 之方法製備標題化合物，除了藉由在 120°C 下微波照射 45 分鐘來促進反應，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(4-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (10 mg, 8.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.63-7.58(t, 1H), 7.49(s, 1H), 7.44-7.42(m, 5H), 7.38-7.32(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.41(s, 1H), 3.89-3.86(t, 2H), 3.39-3.34(m, 2H), 3.29(s, 3H), 1.61-1.54(m, 2H), 1.45-1.38(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.053 min；LCMS MH<sup>+</sup> 539。

**實施例 7e** 7-(4-氯苯甲基)-1-(5-羥基戊基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



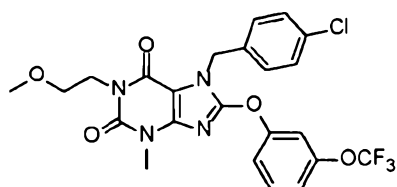
【0353】 用 5-溴戊-1-醇製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(5-羥基戊基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (30 mg, 20.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.63-7.58(t, 1H), 7.49(s, 1H), 7.44-7.42(m, 5H), 7.34-7.32(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.40-3.78(t, 1H), 3.88-3.84(t, 2H), 3.40-3.36(m, H), 3.29(s, 3H), 1.56-1.52(m, 2H), 1.46-1.42(m, 2H), 1.31-1.27(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.057 min；LCMS MH<sup>+</sup> 553。

實施例 7f 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



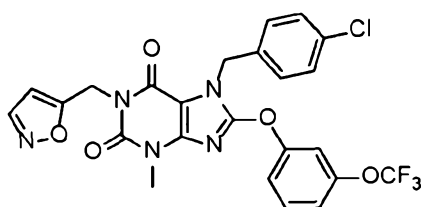
【0354】 用 1-氯-3-甲氧基丙-2-醇且在加熱至 130°C 下製備標題化合物，白色固體，70 mg, 58.8%產率：<sup>1</sup>H-NMR (400 Hz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.57-7.53(t, 1H), 7.47-7.44(d, 2H), 7.37-7.33(m, 4H), 7.26-7.24(d, 1H), 5.49(s, 2H), 4.24-4.19(m, 1H), 4.12-4.11(m, 1H), 4.04-3.99(m, 1H), 3.45-3.42(m, 5H), 3.36-3.30(d, 3H)。LCMS 滯留時間 3.044 min；LCMS MH<sup>+</sup> 555。

實施例 7g 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



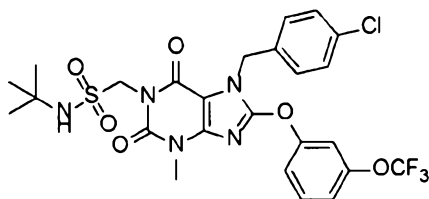
【0355】 用 1-溴-2-甲氧基乙烷製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化。白色固體，40 mg，50.9%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63-7.59(t, 1H), 7.50(s, 1H), 7.45-7.43(m, 5H), 7.34-7.32(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.08-4.05(t, 2H), 3.88-3.84(t, 2H), 3.52-3.49(t, 2H), 3.29(s, 3H), 3.24(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.322 min；LCMS  $\text{MH}^+$  525。

**實施例 7h** 7-(4-氯苯甲基)-1-(異噁唑-5-基甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



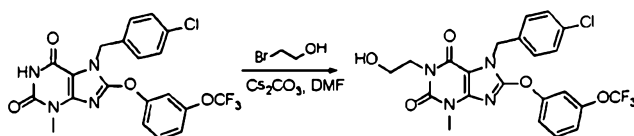
【0356】 用 5-(氯甲基)異噁唑製備標題化合物且反應用 TBAI 催化。藉由製備型 HPLC 純化粗產物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(異噁唑-5-基甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (21 mg, 8.9%產率)。 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50-8.49(d, 1H), 7.64-7.59(t, 1H), 7.51(s, 1H), 7.46-7.43(m, 5H), 7.36-7.33(d, 1H), 6.39-6.38(d, 1H), 5.44(s, 2H), 5.22(s, 2H), 3.32(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.269 min；LCMS  $\text{MH}^+$  548。

**實施例 7i** N-第三丁基-1-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)甲烷磺醯胺



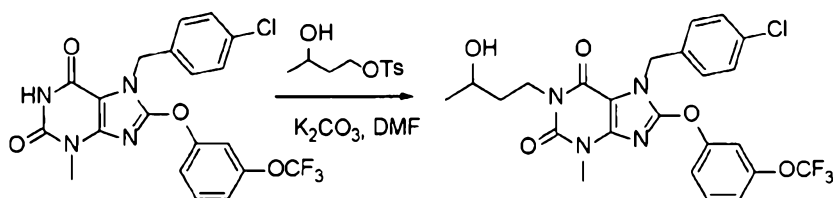
【0357】 用 N-第三丁基-1-氯甲烷磺醯胺製備標題化合物。白色固體，180 mg，68.3%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.64-7.59(t, 1H), 7.49(s, 1H), 7.45-7.39(m, 6H), 7.35-7.33(d, 1H), 7.14(s, 1H), 5.45(s, 2H), 5.21(s, 2H), 3.31(s, 3H), 1.28(s, 9H)。LCMS 滯留時間 3.426 min；LCMS  $\text{MH}^+$  616。

實施例 7j 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0358】 用 2-溴乙醇製備標題化合物。白色固體，11 mg，16.7%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.58-7.62 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 5H), 7.31-7.32 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.76-4.79 (t, 1H), 3.95-3.98 (t, 2H), 3.50-3.54 (t, 2H), 3.28 (s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.690 min；LCMS  $\text{MH}^+$  511。

實施例 7k 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

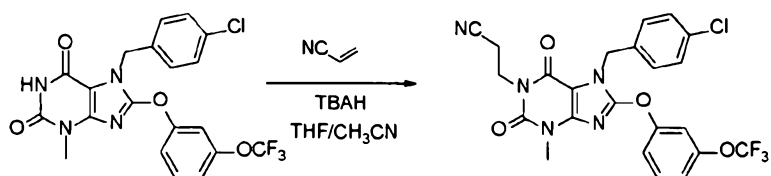


【0359】 用 4-甲基苯磺酸 3-羥基丁酯 (中間物 33) 製備標題化合物。白色固體，70 mg，61.9%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.59-7.55(t,1H), 7.46-7.39(d,6H), 7.30-7.28(d,1H), 5.41(s,2H), 4.49-4.48(d,1H), 4.02-3.97(m,1H),

3.84-3.79(m,1H), 3.64-3.61 (m,1H), 3.26(s,3H), 1.59-1.52(m,2H), 1.06-1.05(d,3H)。

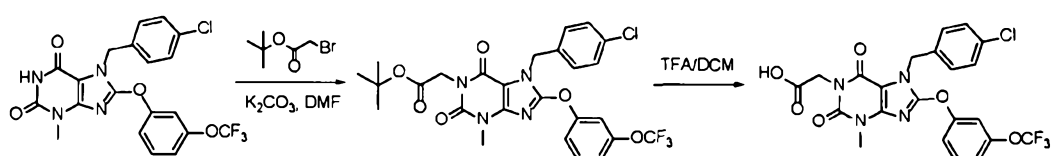
LCMS 滯留時間 3.159 min；LCMS MH<sup>+</sup> 539。

**實施例 8** 3-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)丙腈

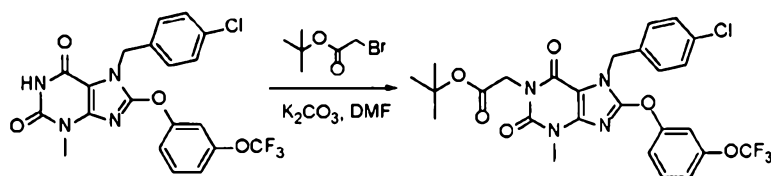


**【0360】** 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.215 mmol, 中間物 9) 於 THF (3 mL) 與乙腈 (5 mL) 之混合溶液中之溶液中添加 TBAH (0.05 ml, 0.193 mmol) 及丙烯腈 (40 mg, 0.642 mmol)。混合物在 60°C 下攪拌隔夜。接著混合物用 DCM 及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物。藉由用石油/乙酸乙酯 (3:1 至 1:1) 洗提之矽膠層析純化此粗物質，生成呈白色固體狀之 3-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)丙腈 (75 mg, 68.8% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.63-7.59(t, 1H), 7.50(s, 1H), 7.45-7.40(m, 5H), 7.35-7.33(d, 1H), 5.45(s, 2H), 4.16-4.13(t, 2H), 3.31(s, 3H), 2.89-2.86(t, 2H)。LCMS 滯留時間 3.248 min；LCMS MH<sup>+</sup> 520。

**實施例 9** 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)乙酸

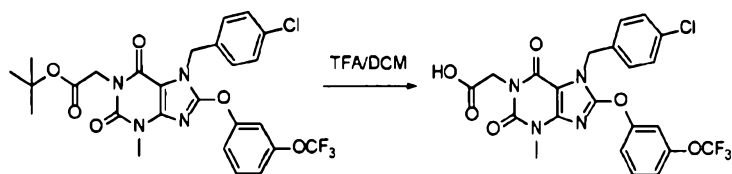


步驟 1 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)乙酸第三丁酯



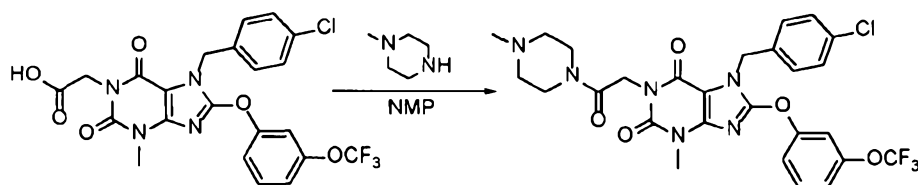
【0361】 使用實施例 6 步驟 1 之方法製備標題化合物，生成呈黃色油狀之 200 mg (100%產率)，其無需純化即使用。LCMS M-'Bu+H 525。

步驟 2 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)乙酸



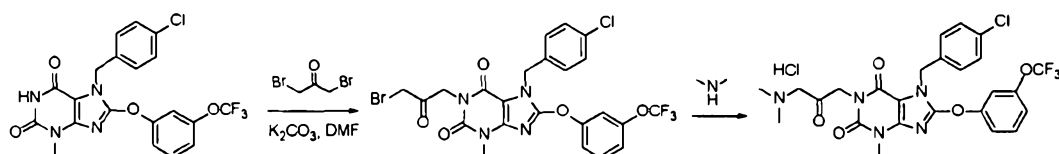
【0362】 在 0°C 下向 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)乙酸第三丁酯 (200 mg, 0.342 mmol) 於 DCM (5 ml) 中之溶液中添加三氟乙酸 (2 ml, 26.9 mmol)。混合物在 0°C 至室溫下攪拌 3 小時。接著濃縮混合物，用 DCM 及水稀釋。分離各相且有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈白色固體狀之 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)乙酸 (180 mg, 99.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.06(s, 1H), 7.64-7.59(t, 1H), 7.55(s, 1H), 7.48-7.43(m, 5H), 7.36-7.34(d, 1H), 5.43(s, 2H), 4.53(s, 2H), 3.37(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.994 min; LCMS MH<sup>+</sup> 525。

實施例 10 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0363】 向 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)乙酸 (80 mg, 0.152 mmol, 實施例 9) 於 NMP (2 mL) 中之溶液中添加 TEA (0.1 mL, 0.614 mmol)、1-甲基哌啶 (0.07 mL, 0.614 mmol) 及六氟磷酸 O-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲鎂尿 (87 mg, 0.231 mmol); 接著在 60°C 下攪拌混合物 16 小時。接著混合物用乙酸乙酯及水稀釋, 分離各相。有機相用鹽水洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成粗產物。藉由自甲醇再結晶來純化此粗物質, 生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-側氧基乙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (25 mg, 27.5% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.62-7.59(t, 1H), 7.55(s, 1H), 7.49-7.39(m, 5H), 7.36-7.34(d, 1H), 5.43(s, 2H), 4.71(s, 2H), 3.55-3.48(m, 4H), 3.30(s, 3H), 2.46-2.36(m, 4H), 2.21(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.298 min; LCMS MH<sup>+</sup> 607。

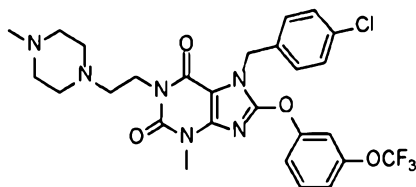
**實施例 11** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-(二甲基胺基)-2-側氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽



【0364】 使用實施例 6 之 2 步驟方法製備標題化合物, 生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-(二甲基胺基)-2-側氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽 (20 mg, 25.6% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR

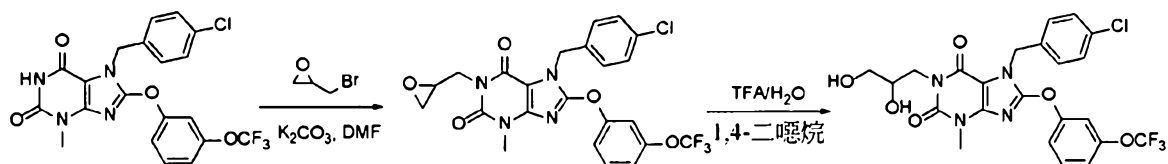
(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.05(s, 1H), 7.65-7.61(t, 1H), 7.54(s, 1H), 7.48-7.40(m, 5H), 7.37-7.35(d, 1H), 5.43(s, 2H), 4.85(s, 2H), 4.52(s, 2H), 3.32(s, 3H), 2.80(s, 6H)。  
LCMS 滯留時間 2.352 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 566 。

**實施例 12** 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

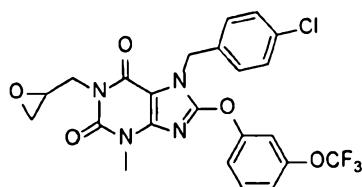


**【0365】** 使用實施例 6 之 2 步驟方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (40 mg, 38.7%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.59-7.55(t, 1H), 7.46-7.34(m, 6H), 7.27-7.25(d, 2H), 5.51(s, 2H), 4.19-4.16(t, 2H), 3.43(s, 3H), 3.33-3.32(m, 4H), 3.03-3.93(bs, 4H), 2.82-2.73(t, 2H), 2.69(s, 3H)。  
LCMS 滯留時間 2.310 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 593 。

**實施例 13** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2,3-二羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



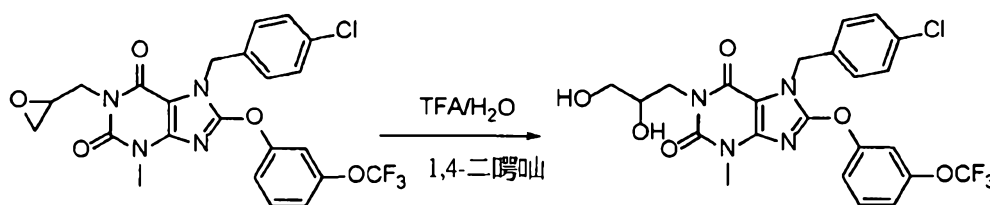
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(環氧乙烷-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮





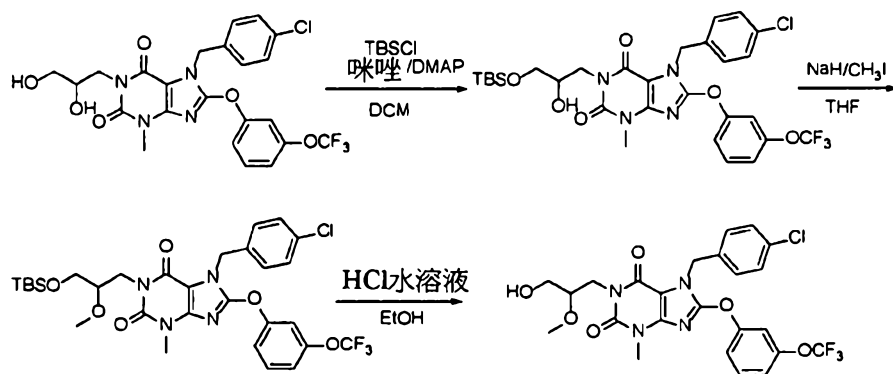
【0366】 使用實施例 6 步驟 1 之方法製備標題化合物，生成呈黃色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(環氧乙烷-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮(220 mg, 100%產率)，其無需純化即使用。LCMS  $MH^+$  523。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(2,3-二羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮

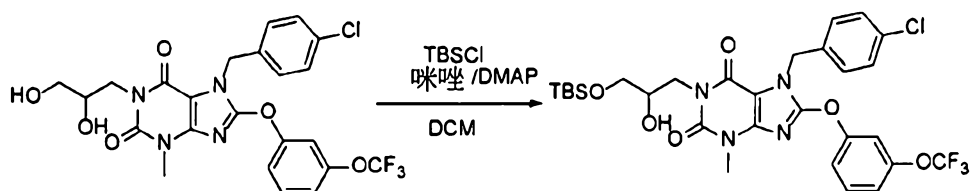


【0367】 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(環氧乙烷-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (140 mg, 0.268 mmol) 於 1,4-二噁啉 (10 mL) 中之溶液中添加 TFA (0.11 mL, 1.48 mmol) 及水 (2 mL)；接著混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。濃縮混合物；接著藉由用 DCM/甲醇 (50:1 至 20:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2,3-二羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (70 mg, 48.4% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.63-7.58(t, 1H), 7.48(s, 1H), 7.44-7.41(m, 5H), 7.34-7.31(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.68-4.67(d, 1H), 4.55-4.52(m, 1H), 4.01-3.98(m, 1H), 3.84-3.80(m, 2H), 3.33(s, 2H), 3.29(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.811min；LCMS  $MH^+$  541。

實施例 14 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基-2-甲氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮

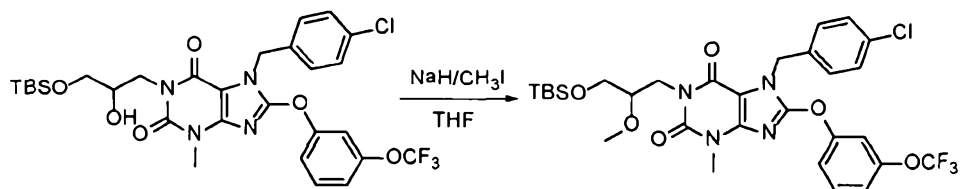


步驟 1 1-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-羥基丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



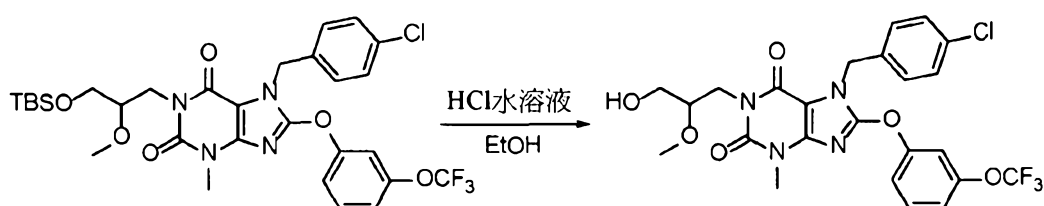
【0368】 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-1-(2,3-二羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.185 mmol, 實施例 13 之產物) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中添加咪唑 (11 mg, 0.16 mmol) 及 DMAP (10 mg, 0.08 mmol), 接著一次性添加第三丁基氯二甲基矽烷 (40 mg, 0.27 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用 DCM 及水稀釋, 且分離各相。有機相用鹽水洗滌, 經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成呈白色固體狀之粗產物 1-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-羥基丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (180 mg, 100% 產率)。LCMS  $MH^+$  655。

步驟 2 1-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-甲氧基丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0369】 在 0°C 下在氮氣下向氫化鈉 (240 mg, 9.6 mmol) 於無水 THF (10 ml) 中之漿料中逐滴添加 1-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-羥基丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (124 mg, 0.19 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液。反應在 0°C 下攪拌 10 分鐘。接著逐滴添加碘甲烷 (1.2 ml, 19.4 mmol) 且使所得混合物經 2 小時自 0°C 溫至室溫。用冰水 (5 mL) 淬滅混合物。濃縮混合物，用乙酸乙酯及水稀釋，且分離有機層。有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之粗產物 (150 mg, 100% 產率)。LCMS  $MH^+$  669。

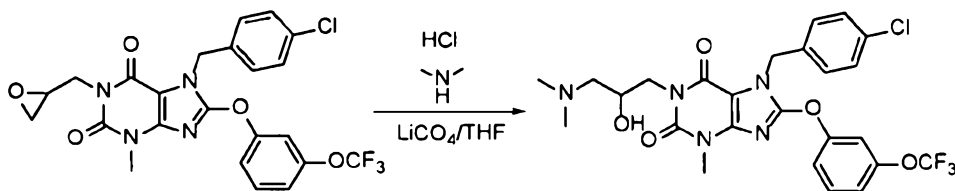
步驟 3 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基-2-甲氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0370】 向 1-(3-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-2-甲氧基丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 0.22 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之溶液中添加濃 HCl (0.1 mL)。反應攪拌 10 分鐘。接著將其濃縮且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基-2-甲氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (18 mg, 16.2% 產率)。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63-7.59(t, 1H),

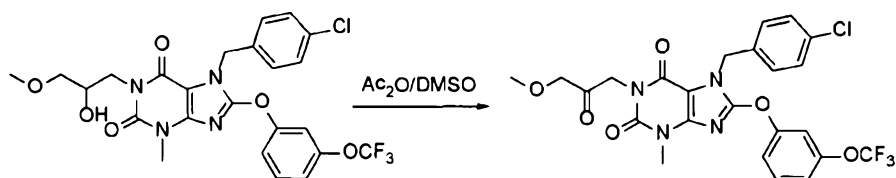
7.50(s, 1H), 7.45-7.43(m, 5H), 7.34-7.32(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.65-4.62(t, 1H), 4.12-4.08(q, 1H), 3.84-3.79(q, 1H), 3.53-3.41(m, 2H), 3.29-3.28(d, 6H)。 $\circ$  LCMS 滯留時間 3.089 min；LCMS  $MH^+$  555。

**實施例 15** 7-(4-氯苯基)-1-(3-(二甲基氨基)-2-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



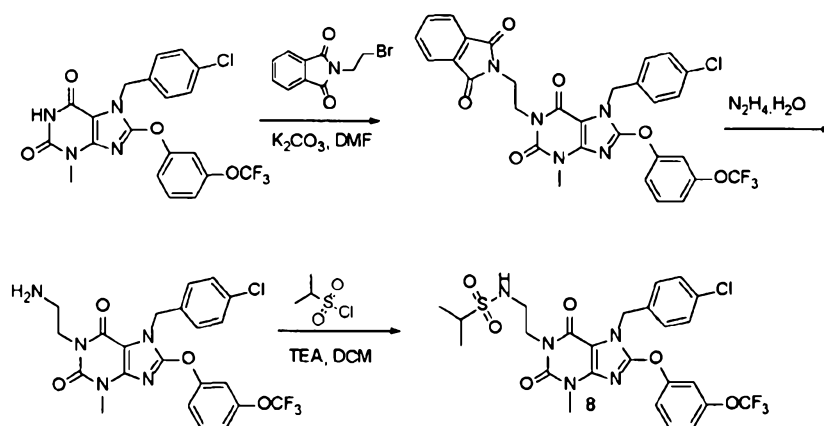
**【0371】** 向 7-(4-氯苯基)-3-甲基-1-(環氧乙烷-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.192 mmol, 實施例 13, 步驟 1) 於 THF (10 mL) 中之溶液中添加二甲胺鹽酸鹽 (160 mg, 1.98 mmol) 及過氯酸鋰 (20 mg, 0.189 mmol)。 $\circ$  混合物在密封管中在 25 $^{\circ}$ C 下攪拌 2 小時。混合物用乙酸乙酯及水稀釋。分離各相且有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物。此粗物質經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯基)-1-(3-(二甲基氨基)-2-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 46.2%產率)。 $\circ$   $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8.48(s, 1H), 7.59-7.54(t, 1H), 7.47-7.45(d, 2H), 7.38-7.34(m, 4H), 7.27-7.25(d, 1H), 5.51(s, 2H), 4.34-4.31(m, 1H), 4.23-4.18(m, 1H), 4.07-4.02(m, 1H), 3.44(s, 1H), 3.22-3.21(d, 2H), 2.90(s, 6H)。 $\circ$  LCMS 滯留時間 2.227 min；LCMS  $MH^+$  568。

**實施例 16** 7-(4-氯苯基)-1-(3-甲氧基-2-側氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮

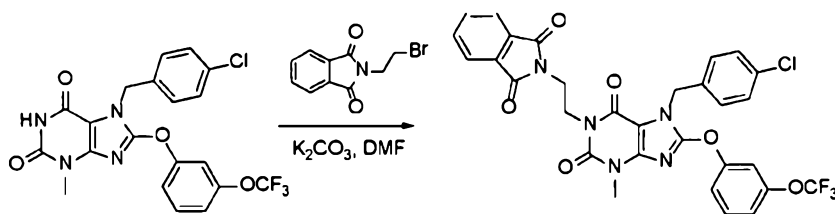


【0372】 向7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基-3-甲氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (40 mg, 0.072 mmol, 實施例 7f) 於二甲亞砜 (4 mL) 中之溶液中逐滴添加乙酸酐 (37 mg, 0.363 mmol)。接著將混合物在 25°C 下攪拌 16 小時。混合物分配於乙酸乙酯與水之間且有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物。此粗物質進一步經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-甲氧基-2-側氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (12 mg, 30.2%)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.56-7.52(t, 1H), 7.42-7.39(d, 2H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.24-7.22(d, 1H), 5.45(s, 2H), 4.92(s, 2H), 4.24(s, 2H), 3.46(s, 3H), 3.39(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.210 min；LCMS MH<sup>+</sup> 553。

實施例 17 N-(2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺

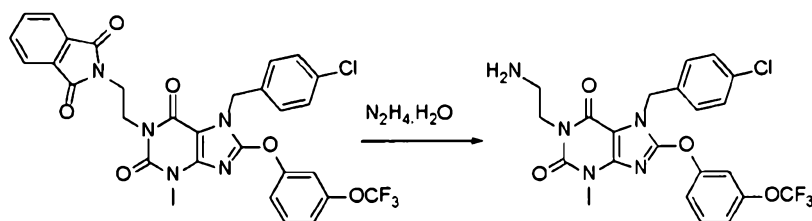


步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



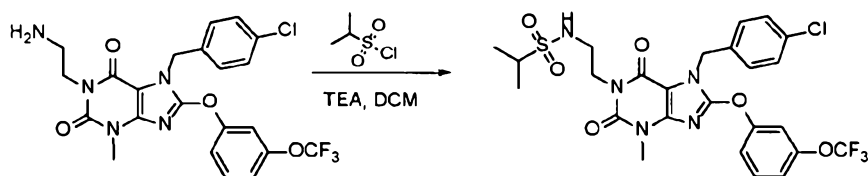
【0373】 使用實施例 6 步驟 1 之方法用 2-(2-溴乙基)異吲哚啉-1,3-二酮製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 72.9%產率)。LCMS 滯留時間 2.045 min; LCMS MH<sup>+</sup> 640。

步驟 2 1-(2-胺基乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮



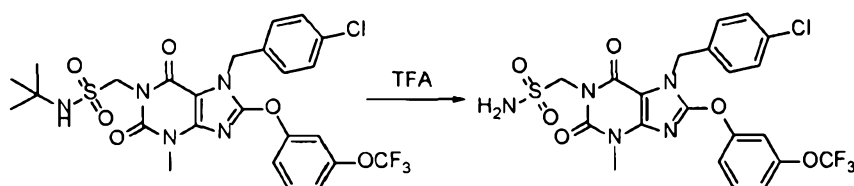
【0374】 向 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.157 mmol) 於乙醇 (10 mL) 中之溶液中逐滴添加水合肼 (2 ml)，接著混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。濃縮混合物，生成呈黃色油狀之 1-(2-胺基乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 100%)。LCMS MH<sup>+</sup> 510。

步驟 3 N-(2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-喋呤-1-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺



【0375】 在 0°C 下向 1-(2-氨基乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.197 mmol) 及 TEA (40 mg, 0.393 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中逐滴添加丙烷-2-磺醯氯 (42 mg, 0.295 mmol)。所得混合物在 40°C 下攪拌 16 小時。混合物用 DCM 及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物。此粗物質自乙醇再結晶，生成呈白色固體狀之 N-(2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)乙基)丙烷-2-磺醯胺 (20 mg, 16.5% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.63-7.59(t, 1H), 7.48(s, 1H), 7.45-7.41(m, 5H), 7.35-7.33(d, 1H), 7.26-7.18(m, 1H), 5.45(s, 2H), 4.01-3.97(t, 1H), 3.29(s, 6H)。LCMS 滯留時間 3.195 min；LCMS MH<sup>+</sup> 616。

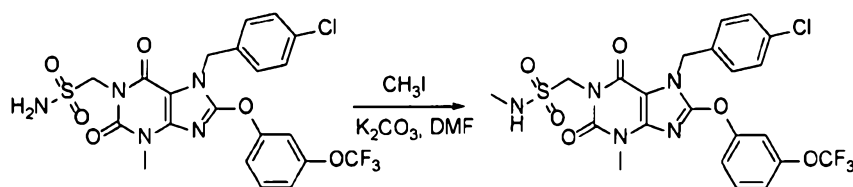
**實施例 18** (7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)甲烷磺醯胺



【0376】 在 50°C 下將 N-第三丁基-1-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)甲烷磺醯胺 (120 mg, 0.195 mmol, 實施例 7i) 於 TFA (2 ml, 26.9 mmol) 中之溶液攪拌 16 小時。濃縮混合物且接著藉由用 DCM/甲醇 (40:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈白色固體狀之 (7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)

苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)甲烷磺醯胺 (79 mg, 72.4%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.65-7.61(t, 1H), 7.49(s, 1H), 7.47-7.41(m, 6H), 7.36-7.35(d, 1H), 7.05(s, 2H), 5.45(s, 2H), 5.23(s, 2H), 3.31(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.004 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 560。

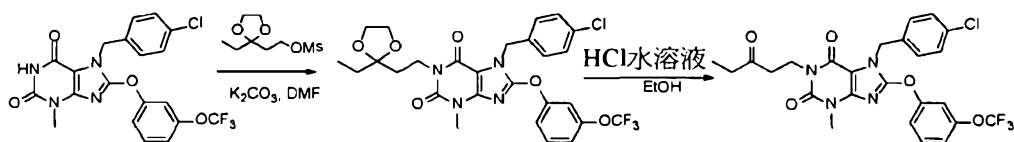
**實施例 19** 1-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)-N-甲基甲烷磺醯胺



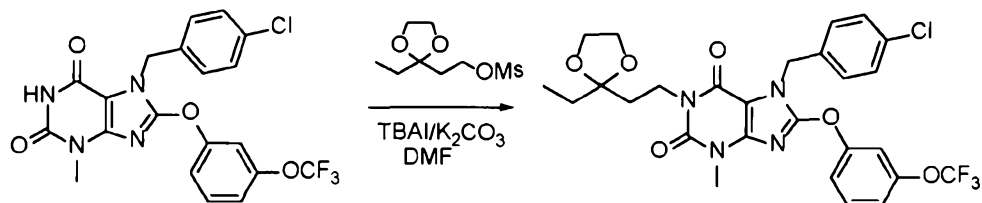
**【0377】** 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)甲烷磺醯胺 (0.1 g, 0.18 mmol, 實施例 18) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加碘甲烷 (16 mg, 0.18 mmol) 及碳酸鉀 (36 mg, 0.26 mmol)。反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 1-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)-苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-1-基)-N-甲基甲烷磺醯胺 (23 mg, 22.3%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.63(t, 1H), 7.50(d, 1H), 7.41-7.46(m, 4H), 7.34-7.37(m, 1H), 7.19-7.23(m, 1H), 5.45(s, 2H), 5.20(s, 2H), 3.31(s, 3H), 2.60(d, 3H)。LCMS 滯留時間 3.097 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 574

**實施例 20** 8-(3,5-雙(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



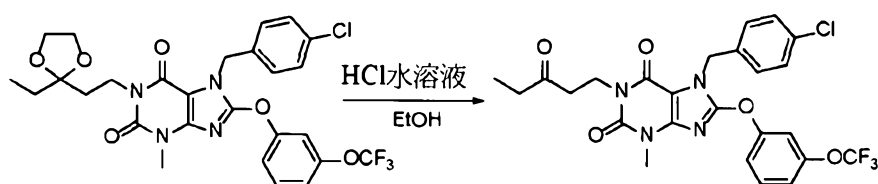


步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮



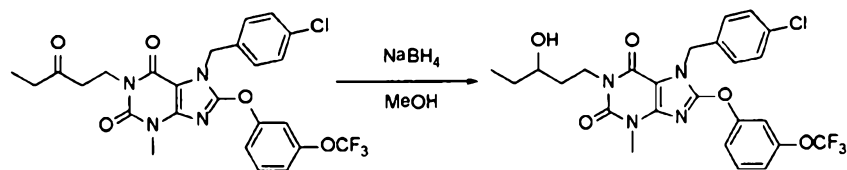
【0378】 使用實施例 6 步驟 1 之方法用中間物 32 製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-乙基-1,3-二氧戊環-2-基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮 (360 mg, 100%產率)。LCMS  $MH^+$  595。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-側氧基戊基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮



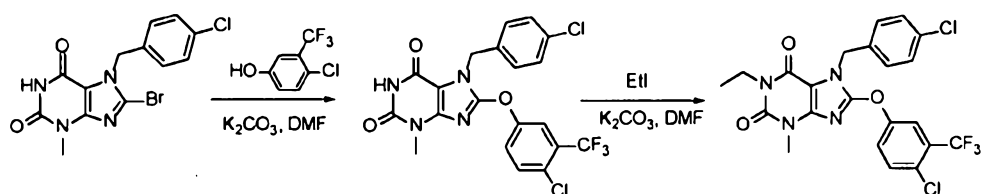
【0379】 使用中間物 14 步驟 3 之方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-側氧基戊基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 64.2%產率)。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.59-7.55(t, 1H), 7.46-7.39(d, 6H), 7.31-7.29(d, 1H), 5.39(s, 2H), 4.06-4.03(m, 2H), 3.26(s, 3H), 2.69-2.65(t, 2H), 2.48-2.42(t, 2H), 0.91-0.87(t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.384 min；LCMS  $MH^+$  551。

**實施例 21** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基戊基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

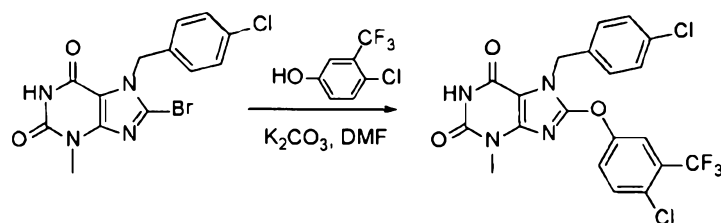


**【0380】** 在 0°C 下在氮氣下向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-側氧基戊基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 0.273 mmol, 實施例 20) 於甲醇 (20 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (40 mg, 1.05 mmol)。混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。混合物用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。粗產物藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基戊基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 33.5% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.63-7.58(t, 1H), 7.49(s, 1H), 7.44-7.42(m, 5H), 7.34-7.31(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.48-4.46(d, 1H), 4.08-4.01(m, 1H), 3.89-3.83(m, 1H), 3.42-3.37(m, 1H), 3.29(s, 3H), 1.63-1.55(m, 2H), 1.44-1.31(m, 2H), 0.87-0.84(t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.372 min；LCMS MH<sup>+</sup> 553。

**實施例 22** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

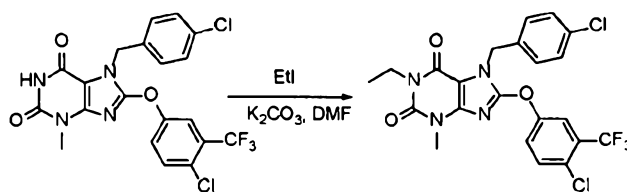


步驟 1 8-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



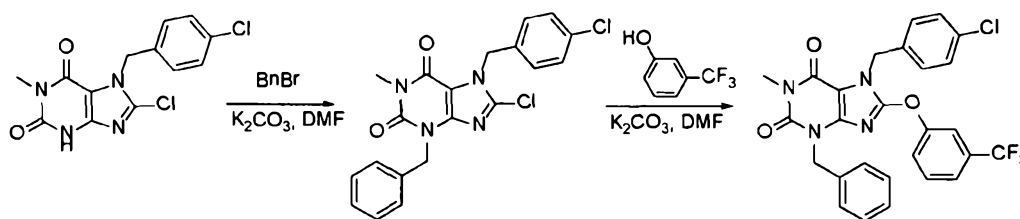
【0381】 使用中間物 12 步驟 2 之方法由中間物 8 製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 8-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (77 mg, 39.5%產率)。LCMS 滯留時間 1.809 min；LCMS  $MH^+$  485

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

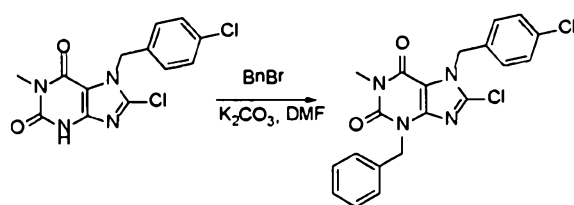


【0382】 使用實施例 6 步驟 1 之方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (20 mg, 24.4%產率)。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.94-7.93(d, 1H), 7.86-7.84(d, 1H), 7.79-7.77(m, 1H), 7.46(s, 4H), 5.44(s, 2H), 3.94-3.89(m, 2H), 3.29(s, 3H), 1.14-1.10(t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.400 min；LCMS  $MH^+$  513

實施例 23 3-苯甲基-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

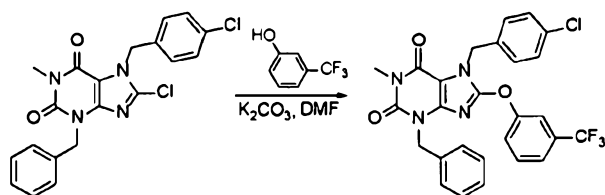


步驟 1 3-苯甲基-8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0383】 向 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-1H-嘌呤-2,6(4H,7H)-二酮 (50 mg, 0.154 mmol, 中間物 10) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加(溴甲基)苯 (50 mg, 0.29 mmol)、碳酸鉀 (40 mg, 0.29 mmol)。混合物在 40°C 下攪拌隔夜。混合物用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。藉由用石油/乙酸乙酯 (5:1 至 3:1) 洗提之矽膠層析純化粗產物，生成呈白色固體狀之 3-苯甲基-8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 93.6%產率)。LCMS 滯留時間 1.893 min；LCMS MH<sup>+</sup> 415。

步驟 2 3-苯甲基-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

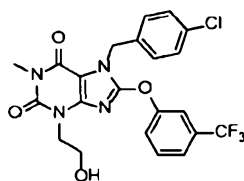


【0384】 向 3-苯甲基-8-氯-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 0.145 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 3-(三氟甲基)苯酚 (35 mg, 0.215 mmol)、碳酸鉀 (40 mg, 0.29 mmol)。混合物在 100°C 下攪拌 2 小時。混合物用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。所得粗產物藉由製備型 HPLC 純化，

生成呈白色固體狀之 3-苯甲基-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (31 mg, 41.7%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65(s, 1H), 7.58-7.57(m, 2H), 7.45-7.41(m, 5H), 7.33-7.27(m, 5H), 5.42(s, 2H), 5.09(s, 2H), 3.41(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.649 min; LCMS (M+H) 541。

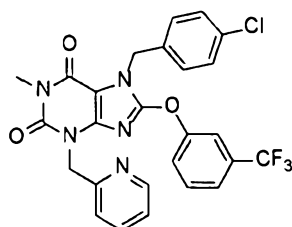
【0385】 以下實施例 24a 至 24m 使用實施例 23 之 2 步驟方法來製備。

**實施例 24a** 7-(4-氯苯甲基)-3-(2-羥基乙基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0386】 白色固體, 7 mg, 10.1%產率: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57-7.51(m, 3H), 7.44-7.42(m, 3H), 7.34-7.32(m, 2H), 5.44(s, 2H), 4.21-4.18(m, 2H), 3.88-3.84(m, 2H), 3.42(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.045 min; LCMS MH<sup>+</sup> 495。

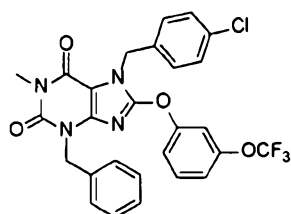
**實施例 24b** 7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-3-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0387】 白色固體, 30 mg, 50.4%產率: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.43-8.41(d, 1H), 7.71-7.63(m, 5H), 7.49-7.44(m, 4H), 7.28-7.23(m, 2H), 5.46(s, 2H), 5.14(s, 2H), 3.26(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.279 min; LCMS MH<sup>+</sup> 542。

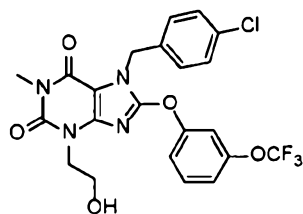
**實施例 24c** 3-苯甲基-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



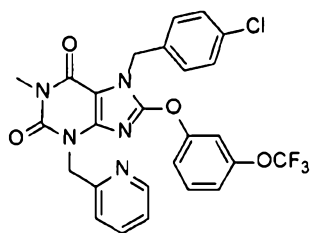
【0388】 白色固體，15 mg，10.8%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61-7.56(m, 1H), 7.49(bs, 1H), 7.41-7.39(m, 5H), 7.31-7.24(m, 6H), 5.41(s, 2H), 4.99(s, 2H), 3.22(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.705min；LCMS  $\text{MH}^+$  557。

實施例 24d 7-(4-氯苯甲基)-3-(2-羥基乙基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0389】 白色固體，58 mg，18.9%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63-7.59(m, 1H), 7.49-7.42(m, 6H), 7.34-7.31(m, 1H), 5.44(s, 2H), 4.81-4.78(t, 1H), 3.94-3.90(m, 2H), 3.60-3.37(m, 2H), 3.24 (s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.002 min；LCMS  $\text{MH}^+$  511。

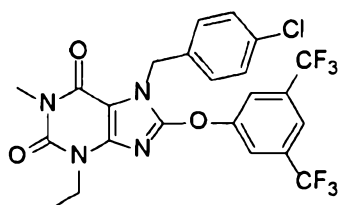
實施例 24e 7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-3-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0390】 白色固體，38 mg，62.0%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

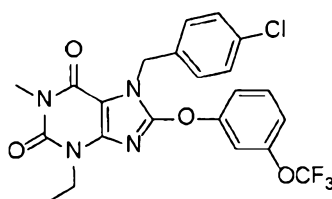
8.43-8.42(d, 1H), 7.73-7.69(m, 1H), 7.56-7.52(t, 1H), 7.48-7.43(m, 4H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.29-7.23(m, 3H), 5.45(s, 2H), 5.15(s, 2H), 3.26 (s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.266 min；LCMS MH<sup>+</sup> 558。

**實施例 24f** 8-(3,5-雙(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



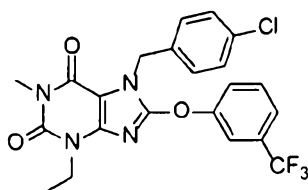
**【0391】** 白色固體，10 mg，26.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.23(s, 2H), 8.05(s, 1H), 7.48-7.39(dd, 4H), 5.42(s, 2H), 3.86-3.84(m, 2H), 3.22(s, 3H), 1.14-1.11(t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.591min；LCMS MH<sup>+</sup> 547。

**實施例 24g** 7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



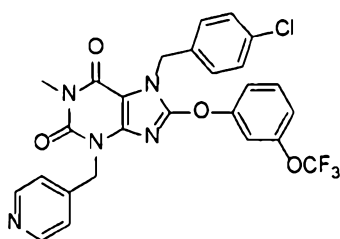
**【0392】** 白色固體，20 mg，20.4%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.61-7.59(t, 1H), 7.52(s, 1H), 7.43(s, 5H), 7.33-7.32(d, 1H), 5.44(s, 2H), 3.89-3.88(m, 2H), 3.24(s, 3H), 1.17-1.13(t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.561 min；LCMS MH<sup>+</sup> 495。

**實施例 24h** 7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



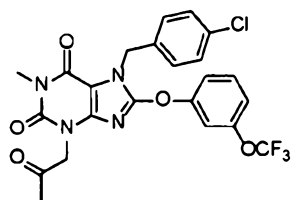
【0393】 白色固體，20 mg，24.5%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.79(s, 1H), 7.73-7.67(m, 3H), 7.47-7.42(m, 4H), 5.45(s, 2H), 3.90-3.85(q, 2H), 3.30(s, 3H), 1.24-1.13(t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.511 min；LCMS  $\text{MH}^+$  479。

實施例 24i 7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-3-(吡啶-4-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0394】 白色固體，10 mg，6.21%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48-8.46(d, 2H), 7.59-7.55(t, 1H), 7.47-7.45(m, 5H), 7.43-7.39(d, 1H), 7.38-7.37(d, 1H), 7.31-7.24(m, 2H), 5.45(s, 2H), 5.05(s, 2H), 3.25(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.856 min；LCMS  $\text{MH}^+$  558。

實施例 24j 7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-3-(2-側氧基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

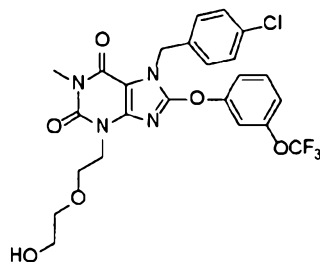


【0395】 白色固體，11 mg，9.93%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61-7.59(t, 1H), 7.44-7.38(m, 6H), 7.32-7.30(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.74(s, 2H), 3.24(s,



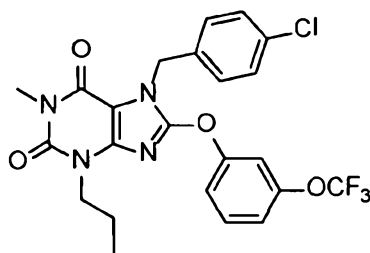
3H), 2.16(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.210 min；LCMS MH<sup>+</sup> 523。

**實施例 24k** 7-(4-氯苯甲基)-3-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



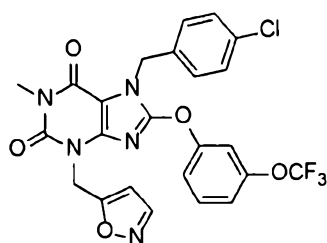
**【0396】** 白色固體，31 mg，45.3%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.59-7.56(t, 1H), 7.44-7.37(m, 6H), 7.31-7.29(d, 1H), 5.42(s, 2H), 4.01-3.98(t, 2H), 3.35(s, 4H), 3.22(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.969 min；LCMS MH<sup>+</sup> 555。

**實施例 24l** 7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-3-丙基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



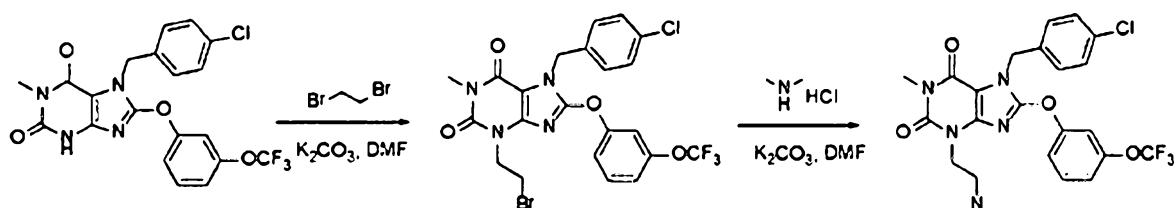
**【0397】** 白色固體，15 mg，26.8%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.43(m, 3H), 7.35-7.31(m, 3H), 7.24-7.15(m, 2H), 5.44(s, 2H), 3.97-3.93(t, 2H), 3.43(s, 3H), 1.76-1.70(m, 2H), 0.94-0.90(t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.526 min；LCMS MH<sup>+</sup> 509。

**實施例 24m** 7-(4-氯苯甲基)-3-(異噁唑-5-基甲基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

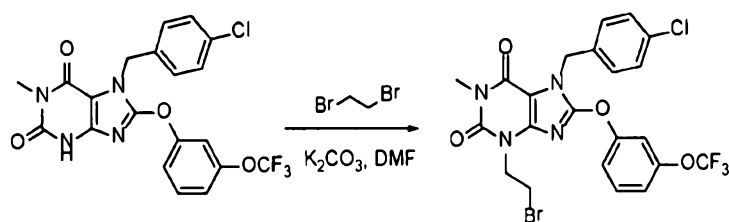


【0398】 白色固體，16 mg，16.3%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.33-8.31(d, 2H), 7.61-7.57(t, 1H), 7.45-7.41(m, 6H), 7.32-7.29(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.34(bs, 2H), 3.26(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.114 min；LCMS  $\text{MH}^+$  548。

實施例 25 7-(4-氯苯甲基)-3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

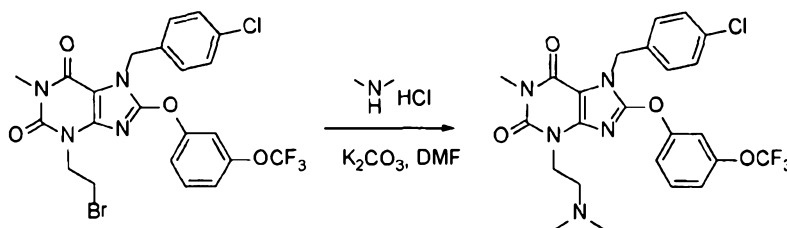


步驟 1 3-(2-溴乙基)-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



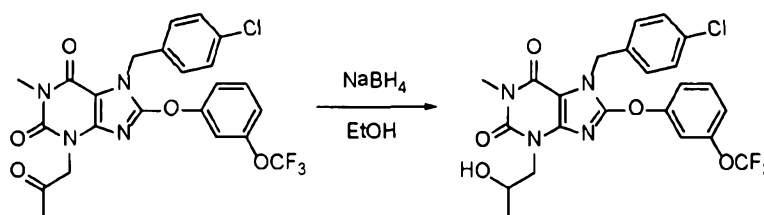
【0399】 向 7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.215 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 1,2-二溴乙烷 (0.2 mL, 2.32 mmol)、碳酸鉀 (60 mg, 0.435 mmol)。混合物在 50°C 下攪拌 16 小時。將反應分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌且經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈白色固體狀之粗產物 (110 mg, 91.6%產率)。LCMS 滯留時間 2.099 min；LCMS  $\text{MH}^+$  573。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0400】 向 3-(2-溴乙基)-7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (110 mg, 0.192 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加二甲胺鹽酸鹽 (150 mg, 1.84 mmol)、碳酸鉀 (100 mg, 0.725 mmol)。將混合物在 40°C 下攪拌 16 小時；接著將其用乙酸乙酯及水稀釋。分離各相且有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (15 mg, 13.3%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.69(s, 1H), 7.64-7.60(t, 1H), 7.54(s, 1H), 7.49-7.43(m, 5H), 7.35-7.33(d, 1H), 5.47(s, 2H), 4.21-4.18(t, 2H), 3.39(m, 2H), 3.26(s, 3H), 2.79-2.78(d, 6H)。LCMS 滯留時間 3.266 min；LCMS MH<sup>+</sup> 558。

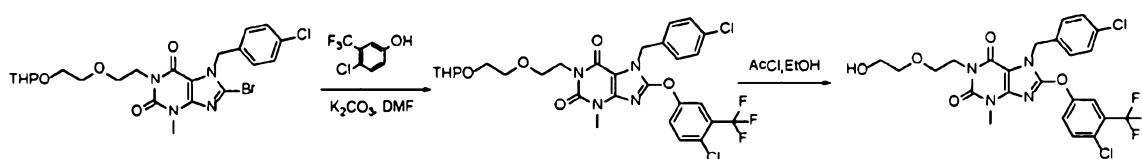
實施例 26 7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-3-(2-側氧基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



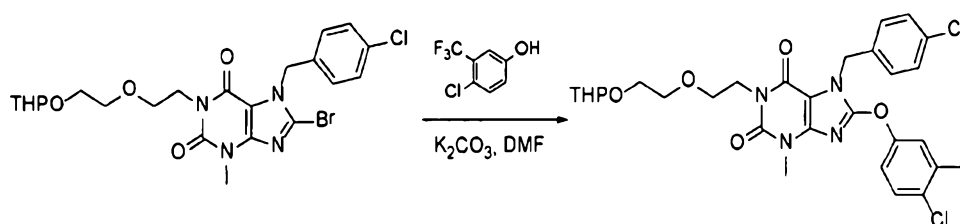
【0401】 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-1-甲基-3-(2-側氧基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (80 mg, 0.153 mmol, 實施例 24j)

於乙醇 (3 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (12 mg, 0.317 mmol)。所得混合物在 0°C 下攪拌隔夜。濃縮混合物且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，生成呈白色固體狀之標題產物 (6 mg, 7.47% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.63-7.58(t, 1H), 7.50(s, 1H), 7.43-7.41(m, 5H), 7.33-7.31(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.80-4.79(d, 1H), 4.02-3.99(bs, 1H), 3.89-3.84(m, 1H), 3.69-3.65(dd, 1H), 3.24(s, 3H), 1.01-0.99(d, 3H)。LCMS 滯留時間 3.095 min; LCMS MH<sup>+</sup> 525。

**實施例 27** 8-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



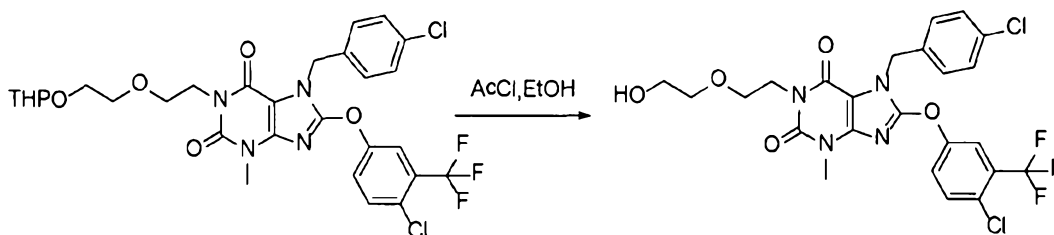
步驟 1 8-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(2-(四氫-2H-嘔喃-2-基氧基)乙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0402】** 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(2-(四氫-2H-嘔喃-2-基氧基)乙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 0.28 mmol, 中間物 11) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 4-氯-3-(三氟甲基)苯酚 (81 mg, 0.45 mmol) 及碳酸鉀 (76 mg, 0.55 mmol)。混合物在 80°C 下攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 2.112 min; LCMS MH<sup>+</sup> -THP

573。

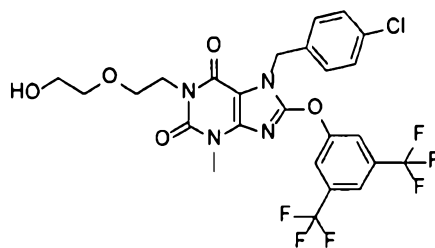
步驟 2 8-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0403】 在 0°C 下向 8-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.15 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之溶液中添加乙醯氯 (0.2 mL)。混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機相經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 8-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (37 mg, 43.1%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.95(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.77-7.80(m, 1H), 7.44(s, 4H), 5.44(s, 2H), 4.58-4.61(m, 1H), 4.06(t, 2H), 3.59(t, 2H), 3.43-3.46(m, 4H), 3.29(s, 3)。LCMS 滯留時間 3.070 min；LCMS MH<sup>+</sup> 573。

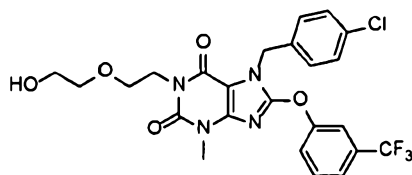
【0404】 以下實施例 28a 至 28g 使用實施例 27 之方法來製備。

**實施例 28a** 8-(3,5-雙(三氟甲基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



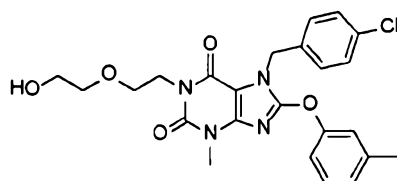
【0405】 白色固體，27 mg，30.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.25(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.48(d, 2H), 7.42(d, 2H), 5.46(s, 2H), 4.59(s, 1H), 4.07(t, 2H), 3.57(t, 2H), 3.40-3.46(m, 4H), 3.29(s, 3H)。 $\text{LCMS}$  滯留時間 3.150 min； $\text{LCMS MH}^+$  607。

實施例 28b 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0406】 白色固體，30 mg，40.5%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.78(s, 1H), 7.70-7.73(m, 3H), 7.44 (s, 4H), 5.45(s, 2H), 4.59(t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.60(t, 2H), 3.44(s, 4H), 3.32(s, 3H)。 $\text{LCMS}$  滯留時間 2.923 min； $\text{LCMS MH}^+$  539。

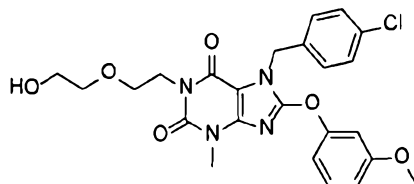
實施例 28c 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(間甲苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0407】 白色固體，21 mg，29.8%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.37-7.46(m, 4H), 7.33(t, 1H), 7.09-7.12(m, 3H), 5.42(s, 2H), 4.58(t, 1H), 4.06(t, 2H),

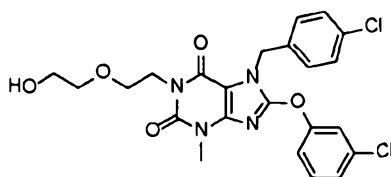
3.56(t, 2H), 3.45(t, 4H), 3.32(s, 3H), 2.32(d, 3H)。LCMS 滯留時間 2.801 min ;  
LCMS MH<sup>+</sup> 485。

**實施例 28d** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-8-(3-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



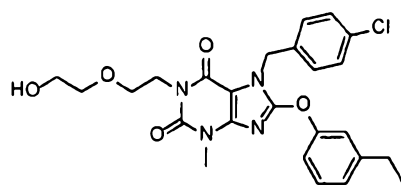
**【0408】** 白色固體，26 mg，37.7%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.38-7.47(m, 4H), 7.36(t, 1H), 6.88-6.90(m, 3H), 5.42(s, 2H), 4.59(t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.76(s, 3H), 3.56(t, 2H), 3.45(s, 4H), 3.29(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.631 min ;  
LCMS MH<sup>+</sup> 501。

**實施例 28e** 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-氯苯氧基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



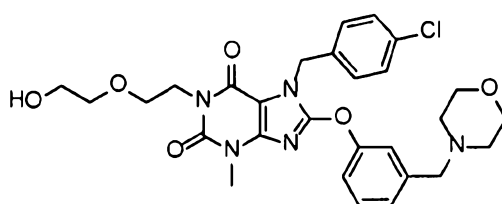
**【0409】** 白色固體，33 mg，36.8%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.48-7.52(m, 2H), 7.35-7.42(m, 6H), 5.43(s, 2H), 4.59(t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.58(t, 2H), 3.45(s, 4H), 3.30(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.856 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 505。

**實施例 28f** 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-乙基苯氧基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



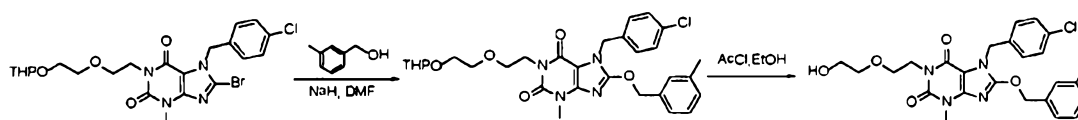
【0410】 白色固體，27 mg，36.8%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.36-7.46(m, 5H), 7.11-7.15(m, 3H), 5.43(s, 2H), 4.61(t, 1H), 4.06(t, 2H), 3.56(t, 2H), 3.43-3.47(m, 4H), 3.28(s, 3H), 2.62(q, 2H), 1.17(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.909 min；LCMS  $\text{MH}^+$  499。

**實施例 28g** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(*N*-嗎啶基甲基)苯氧基)-1*H*-嘔啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



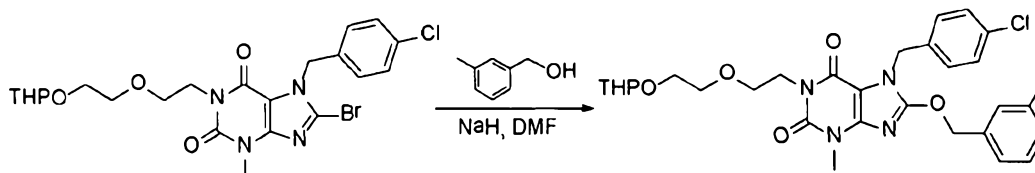
【0411】 白色固體，41 mg，41.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 5H), 5.43 (s, 2H), 4.32-4.37 (m, 2H), 4.03-4.06(m, 2H), 3.85-3.90 (m, 4H), 3.54-3.57 (t, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 4H)。LCMS 滯留時間 1.699 min；LCMS  $\text{MH}^+$  570。

**實施例 29** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-甲基苯甲氧基)-1*H*-嘔啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



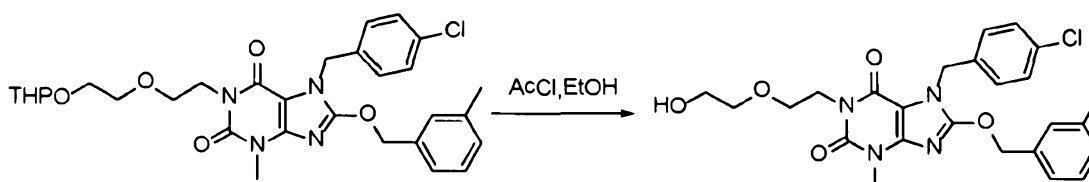
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-甲基苯甲氧基)-1-(2-(2-(四氫-2*H*-哌喃-2-基氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-嘔啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮





【0412】 在 0°C 下向間甲苯基甲醇 (37 mg, 0.3 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (18 mg, 0.45 mmol)。在 0°C 下攪拌 30 分鐘之後，添加 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(2-(四氫-2H-嘧啶-2-基氧基)乙氧基)乙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (80 mg, 0.15 mmol, 中間物 11) 混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，接著在 0°C 下添加氯化銨水溶液 (2 mL)。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 1.967 min；LCMS MH<sup>+</sup>-THP 499。

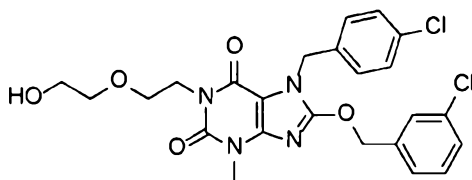
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-甲基苯甲氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0413】 使用實施例 27 步驟 2 之方法製備標題產物。白色固體，12 mg，16.2% 產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.39(d, 2H), 7.25-7.28(m, 3H), 7.15-7.21(m, 3H), 5.49(s, 2H), 5.25(s, 2H), 4.57(d, 1H), 4.03(t, 2H), 3.54(t, 2H), 3.44(t, 4H), 3.41(s, 3H).LCMS 滯留時間 2.888 min；LCMS MH<sup>+</sup> 499。

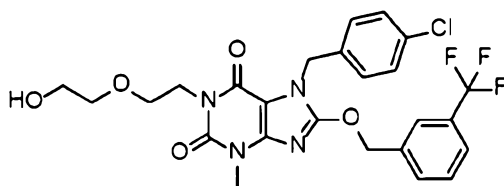
【0414】 以下實施例 30a 至 30d 使用實施例 29 之 2 步驟方法來製備。

實施例 30a 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-氯苯甲氧基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



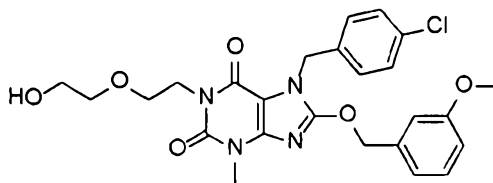
【0415】 白色固體，15 mg，19.4%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.37-7.44(m, 6H), 7.28(d, 2H), 5.53(s, 2H), 5.28(s, 2H), 4.58(t, 1H), 4.03(t, 2H), 3.56(t, 2H), 3.45(t, 4H), 3.39(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.894 min；LCMS  $\text{MH}^+$  519。

實施例 30b 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯甲氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0416】 白色固體，18 mg，21.6%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.79(s, 1H), 7.74(d, 2H), 7.63(t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.28(d, 2H), , 5.62(s, 2H), 5.28(s, 2H), 4.58(t, 1H), 4.04(t, 2H), 3.55(t, 2H), 3.44-3.45(m, 4H), 3.42(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.921 min；LCMS  $\text{MH}^+$  553。

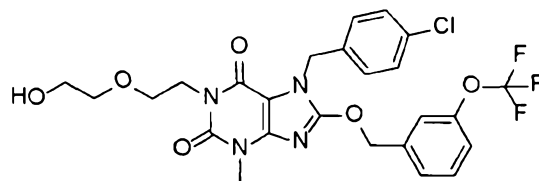
實施例 30c 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-8-(3-甲氧基苯甲氧基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0417】 白色固體，17 mg，22.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.36-7.38(m, 2H), 7.25-7.32(m, 3H), 6.91-6.99(m, 3 H), 5.50(s, 2H), 5.25(s, 2H), 4.60(t, 1H), 4.03(t, 2H), 3.73(s, 3H), 3.54(t, 2H), 3.42-3.47(m, 7H)。LCMS 滯留時

間 2.718 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 515 。

**實施例 30d** 7-(4-氯苯基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



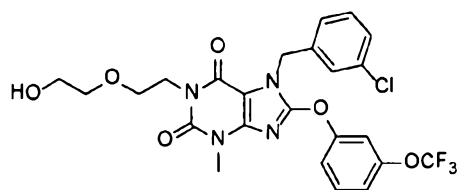
**【0418】** 白色固體，31 mg，22.1%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.53(t, 1H), 7.37-7.47(m, 5H), 7.28(d, 2H), 5.58(s, 2H), 5.28(s, 2H), 4.58(t, 1H), 4.04(t, 2H), 3.54(t, 2H), 3.44(t, 4H), 3.42(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.984 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 569 。

**實施例 31** 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-7-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

**【0419】** 向 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.116 mmol, 中間物 12) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加 1-(溴甲基)-4-甲氧基苯 (35 mg, 0.174 mmol) 及碳酸鉀 (32 g, 0.232 mmol)。反應在 50°C 下加熱 3 小時。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-7-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (14 mg, 22.2%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.61(t, 1H), 7.48(s, 1H), 7.32-7.44(m, 4H), 6.91 (d, 2H), 5.37(s, 2H), 4.60(t, 1H), 4.08(t, 2H), 3.73(s, 3H), 3.58(t, 2H), 3.46(s, 4H), 3.29(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.581 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 551 。

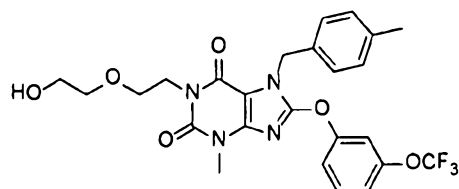
**【0420】** 以下產物 32a 至 32h 使用實施例 31 之方法來製備。

**實施例 32a** 7-(3-氯苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



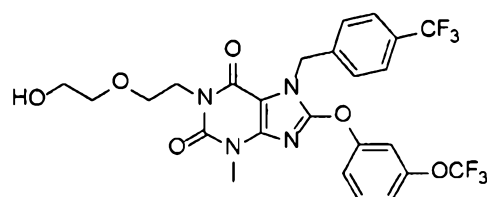
**【0421】** 白色固體，16 mg，25.0%產率：<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7.61(t, 1H), 7.49(d, 2H), 7.34-7.44(m, 3H), 7.33 (d, 2H), 5.45(s, 2H), 4.59(t, 1H), 4.07(t, 2H), 3.57(t, 2H), 3.45(s, 4H), 3.30(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.876 min；LCMS MH<sup>+</sup> 555。

**實施例 32b** 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-7-(4-甲基苯甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



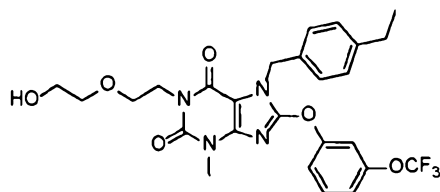
**【0422】** 白色固體，23 mg，25.0%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.61(t, 1H), 7.47(d, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.29-7.34(m, 3H), 7.16(d, 2H), 5.77(s, 2H), 4.60(t, 1H), 4.07(t, 2H), 3.57(t, 2H), 3.44-3.47(m, 4H), 3.30(s, 3H), 2.27(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.750 min；LCMS MH<sup>+</sup> 535。

**實施例 32c** 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-(4-(三氟甲基)苯甲基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



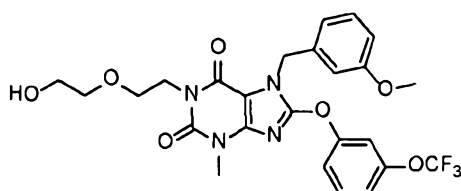
【0423】 白色固體，19 mg，27.9%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.74(d, 2H), 7.61(t, 3H), 7.44-7.48(m, 2H), 7.33(d, 1H) 5.55(s, 2H), 4.58(q, 1H), 4.09(t, 2H), 3.56(t, 2H), 3.45(s, 4H), 3.31(s, 3H)。 $\text{LCMS}$  滯留時間 2.831 min； $\text{LCMS MH}^+$  589。

**實施例 32d** 7-(4-乙基苯甲基)-1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0424】 白色固體，16 mg，25.4%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61(t, 1H), 7.46(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.31-7.34(m, 3H), 7.19(d, 2H), 5.40(s, 2H), 4.60(t, 1H), 4.07(t, 2H), 3.57(t, 2H), 3.47(s, 4H), 3.29(s, 3H), 2.57(q, 2H), 1.14(t, 3H)。 $\text{LCMS}$  滯留時間 2.897 min； $\text{LCMS MH}^+$  549。

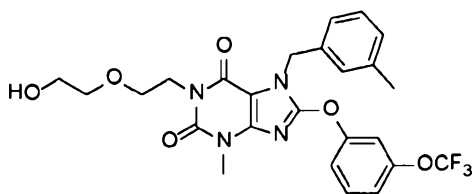
**實施例 32e** 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-7-(3-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0425】 白色固體，10 mg，25.0%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61(t, 1H), 7.48(s, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.26-7.34(m, 2H), 6.87-6.98 (m, 3H), 5.41(s, 2H), 4.60(t, 1H), 4.07(t, 2H), 3.71(s, 3H), 3.57(t, 2H), 3.46(s, 4H), 3.30(s, 3H)。 $\text{LCMS}$  滯留時間 2.644 min； $\text{LCMS MH}^+$  551。

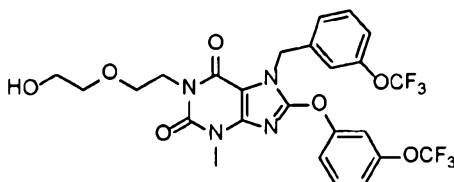
**實施例 32f** 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-7-(3-甲基苯甲基)-8-(3-(三氟

甲氧基)苯氧基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



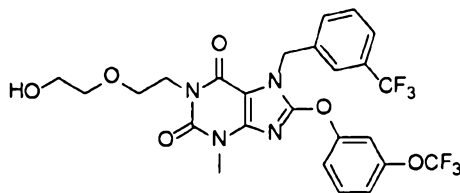
【0426】 白色固體，12 mg，19.6%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61(t, 1H), 7.46(s, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.11-7.19(m, 3H), 5.41(s, 2H), 4.59(t, 1H), 4.07(t, 2H), 3.57(t, 2H), 3.47(s, 4H), 3.30(s, 3H), 2.27(s, 3H)。  
LCMS 滯留時間 2.726 min；LCMS  $\text{MH}^+$  535。

實施例 32g 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-7-(3-(三氟甲氧基)苯甲氧基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



【0427】 白色固體，22 mg，31.4%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.61(t, 1H), 7.53(t, 1H), 7.41-7.49(m, 4H), 7.33 (d, 2H), 5.50(s, 2H), 4.59(t, 1H), 4.07(t, 2H), 3.56(t, 2H), 3.46(s, 4H), 3.30(s, 3H)。  
LCMS 滯留時間 2.865 min；LCMS  $\text{MH}^+$  605。

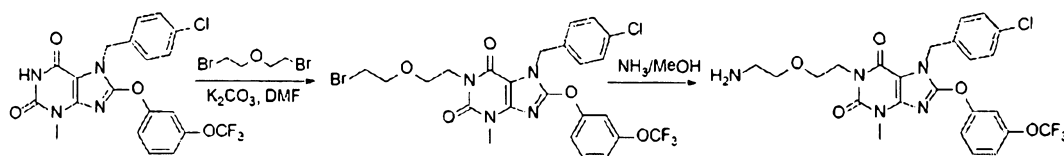
實施例 32h 1-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-(3-(三氟甲基)苯甲氧基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



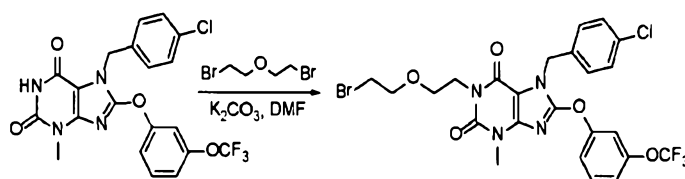
【0428】 白色固體，10 mg，31.4%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.81(s, 1H), 7.58-7.71(m, 4H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.33 (d, 2H), 5.55(s, 2H), 4.59(t, 1H),

4.07(t, 2H), 3.57(t, 2H), 3.47(s, 4H), 3.30(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.795 min ;  
LCMS MH<sup>+</sup> 589。

**實施例 33** 1-(2-(2-胺基乙氧基)乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

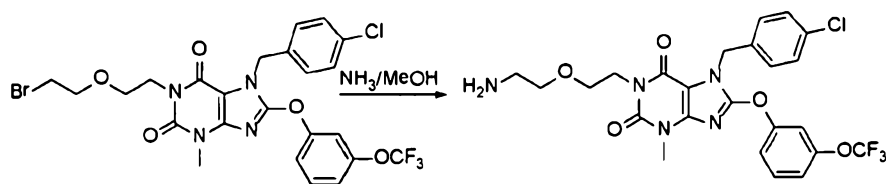


**步驟 1** 1-(2-(2-溴乙氧基)乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



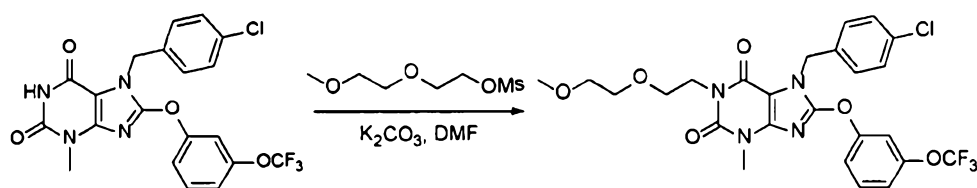
**【0429】** 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (120 mg, 0.26 mmol, 中間物 9) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加 1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷 (77 mg, 0.33 mmol)、碳酸鉀 (71 mg, 0.51 mmol)。反應在 60°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。合併有機層，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物 (100 mg, 藉由 HPLC 測得 70% 純度)，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 2.054 min ;  
LCMS MH<sup>+</sup> 617

**步驟 2** 1-(2-(2-胺基乙氧基)乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



**【0430】** 將 1-(2-(2-溴乙氧基)乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.16 mmol) 溶解於預形成之氨之甲醇溶液 (15 mL) 中。反應在 60°C 下在密封管中加熱隔夜。將反應冷卻至室溫且蒸發溶劑。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，生成呈白色固體狀之 1-(2-(2-胺基乙氧基)乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (35 mg, 39% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.94(s, 3H), 7.62(t, 1H), 7.41-7.49(m, 6H), 7.34(d, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.10(t, 2H), 3.65-3.67(m, 4H), 3.30(s, 3H), 2.94(q, 2H)。LCMS 滯留時間 2.323 min；LCMS MH<sup>+</sup> 554。

**實施例 34** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

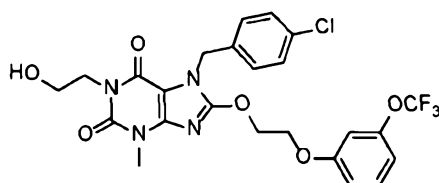


**【0431】** 使用實施例 33 步驟 1 之方法用甲磺酸 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯 (51 mg, 0.26 mmol, 中間物 34) 作為烷基化劑來製備標題產物。白色固體, 44 mg, 45% 產率。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.61(t, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40-7.45(m, 5H), 7.33(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.05(t, 2H), 3.51-3.57(m, 4H), 3.36(s, 2H), 3.29(s, 3H), 3.20(s, 3H)。LCMS 滯留時間 3.161 min；LCMS MH<sup>+</sup> 569。

**實施例 35** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯

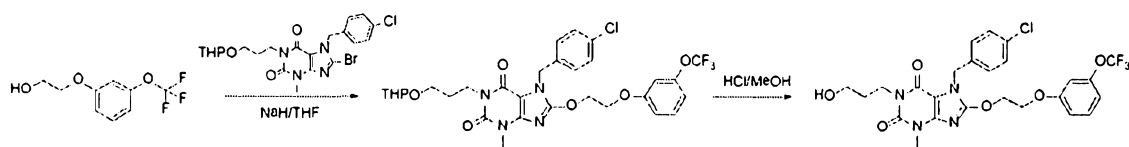


氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

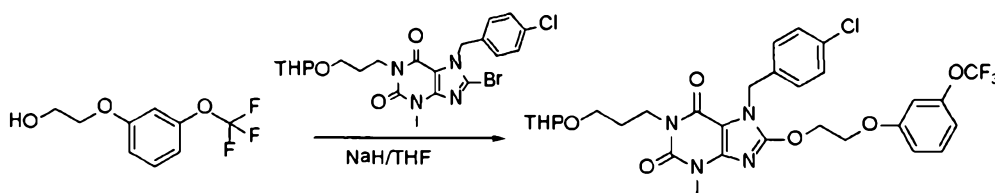


【0432】 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (120 mg, 0.257 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加 2-溴乙醇 (128.9 mg, 1.028 mmol)、碳酸鉀 (167 mg, 0.515 mmol)。所得混合物在 120°C 下微波照射 30 分鐘。將反應分配於乙酸乙酯與鹽水之間。經合併之有機相經脫水且濃縮，生成殘餘物，經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (17 mg, 34.7% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.43(t, 1 H), 7.27-7.32(m, 4 H), 6.95-7.03(m, 3 H), 5.20(s, 2 H), 4.81(t, 2 H), 4.75(t, 1 H), 4.41(t, 2 H), 3.92-3.95(m, 2 H), 3.47-3.52(m, 2 H), 3.31(s, 3 H)。LCMS 滯留時間 2.731 min；LCMS MH<sup>+</sup> 555。

實施例 36 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

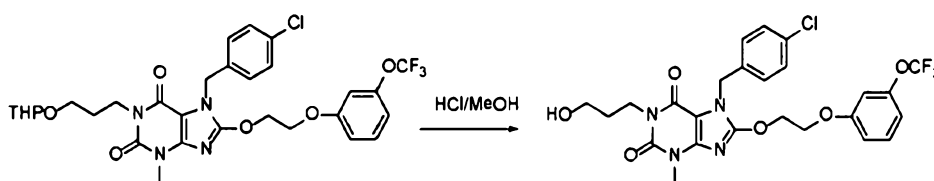


步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0433】 在 0°C 下在氮氣氛圍下，向 2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙醇 (61 mg, 0.275 mmol, 中間物 5) 於無水 THF (10 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (66 mg, 2.75 mmol)。混合物在 0°C 下攪拌 20 分鐘；接著逐滴添加 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (70 mg, 0.137 mmol, 中間物 14) 於 THF (3 mL) 中之溶液，且所得混合物在氮氣氛圍下在 0°C 至室溫下攪拌 16 小時。混合物用冰水淬滅且分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，經由用石油醚/乙酸乙酯 (1:0 至 2:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色油狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)乙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (70 mg, 78.2%)。LCMS  $MH^+$ -THP 569。

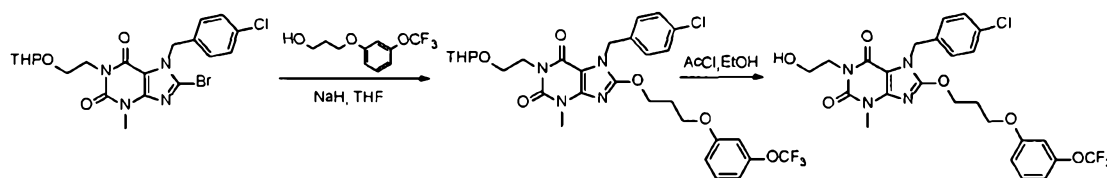
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



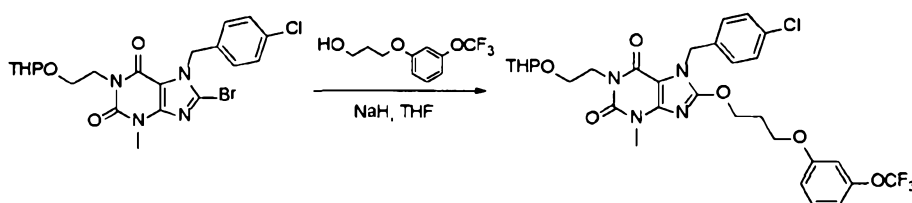
【0434】 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)乙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (70 mg, 0.107 mmol) 於甲醇 (3 mL) 中之溶液中添加濃 HCl (4 滴)。混合物在室溫下攪拌 1 小時。混合物用飽和碳酸氫鈉中和，且用乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，自乙醇再結晶，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙

氧基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮 (16 mg, 25.6%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.45-7.41(t, 1H), 7.32-7.27(m, 4H), 7.03-6.95(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.81(s, 2H), 4.49-4.46(t, 1H), 4.41-4.40(d, 2H), 3.91-3.88(t, 2H), 3.44-3.40(m, 5H), 1.69-1.65(t, 2H)。LCMS 滯留時間 3.142 min; LCMS MH<sup>+</sup> 569。

**實施例 37** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙氧基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮



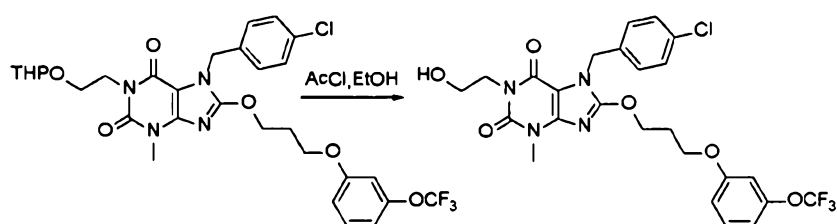
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙氧基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮



**【0435】** 在 0°C 下，向 3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙-1-醇(95 mg, 0.4 mmol, 中間物 35)於 THF (5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(19 mg, 0.40 mmol)。在 0°C 下攪拌 30 分鐘之後，添加 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.1 g, 0.20 mmol, 中間物 13)。使混合物溫至室溫且攪拌 16 小時。接著將反應冷卻至 0°C 且添加氯化銨水溶液 (2 mL)。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，其無需純化即使用。LCMS MH<sup>+</sup>-THP 569。

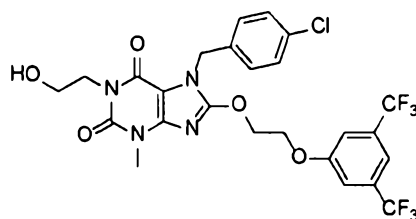
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)

基)丙氧基)1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0436】 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙基)-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.09 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之溶液中添加乙醯氯 (0.2 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1 小時；接著將其分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機相且經硫酸鈉脫水。此有機層接著經過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙氧基)1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (20 mg, 39.2% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.40(t, 1H), 7.28-7.33(m, 4H), 6.92(dd, 2H), 6.85(s, 1H), 5.23(s, 2H), 4.76(t, 1H), 4.62(t, 2H), 4.08(t, 2H), 3.93(t, 2H), 3.49(q, 2H), 3.33(s, 3H), 2.18-2.24(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.058 min；LCMS MH<sup>+</sup> 569。以下實施例 38a 至 38l 使用實施例 36 及/或 37 之方法來製備。

**實施例 38a** 8-(2-(3,5-雙(三氟甲基)苯氧基)乙氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

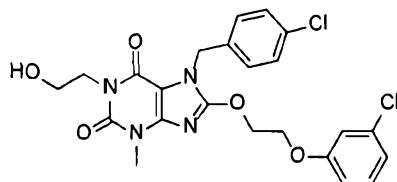


【0437】 使用中間物 65 製備標題產物。白色固體，49 mg，44.6% 產率；<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.66(s, 1H), 7.60(s, 2H), 7.23-7.29(m, 4H), 5.20(s, 2H),

4.85(t, 2H), 4.84(t, 1H), 4.55-4.57(m, 2H), 3.94(t, 2H), 3.49(q, 2H), 3.33(s, 3H)。

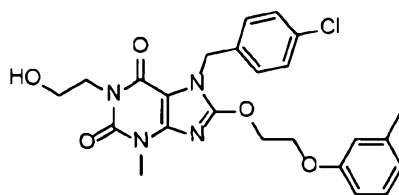
LCMS 滯留時間 3.229 min；LCMS MH<sup>+</sup> 607。

**實施例 38b** 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(3-氯苯氧基)乙氧基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



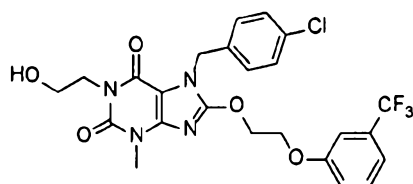
**【0438】** 使用中間物 66 製備標題產物。白色固體，10 mg，22.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.30-7.34(m, 5H), 7.01-7.04(m, 2H), 6.92-6.94(m, 1H), 5.19(s, 2H), 4.74-4.80(m, 3H), 4.37-4.40 (m, 2H), 3.93(t, 2H), 3.49(q, 2H), 3.34(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.837 min；LCMS MH<sup>+</sup> 505。

**實施例 38c** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(2-(間甲苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



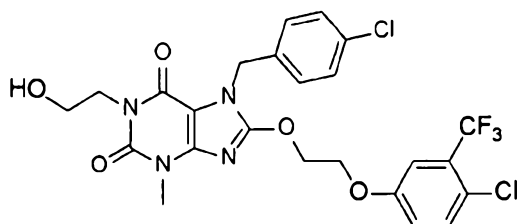
**【0439】** 使用中間物 67 製備標題產物。白色固體，12 mg，27.9%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.27-7.32(m, 4H), 7.15-7.19(m, 1H), 6.74-6.79(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.74-4.80(m, 3H), 4.32-4.34(m, 2H), 3.94(t, 2H), 3.49(q, 2H), 3.35(s, 3H), 2.27(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.676 min；LCMS MH<sup>+</sup> 485。

**實施例 38d** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



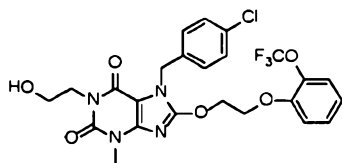
【0440】 使用中間物 68 製備標題產物。白色固體，10 mg，20.8%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.54(t, 1H), 7.24-7.33(m, 7H), 6.74-6.79(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.81-4.83(m, 2H), 4.75(t, 1H), 4.45-4.46(m, 2H), 3.94(t, 2H), 3.49(q, 2H), 3.35(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.857 min；LCMS MH<sup>+</sup> 539。

實施例 38e 8-(2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)乙氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0441】 使用中間物 71 製備標題產物。白色固體，30 mg，49.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.64-7.62(d, 1H), 7.31-7.26(m, 6H), 5.20(s, 2H), 4.83-4.80(m, 2H), 4.76-4.73(t, 1H), 4.46-4.44(m, 2H), 3.95-3.92(t, 2H), 3.52-3.49(m, 2H), 3.47(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.973 min；LCMS MH<sup>+</sup> 573

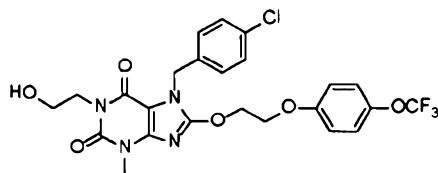
實施例 38f 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(2-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0442】 使用中間物 70 製備標題產物。白色固體，18 mg，29.7%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.36-7.34(d, 2H), 7.29-7.24(m, 5H), 7.07-7.03(t, 1H),

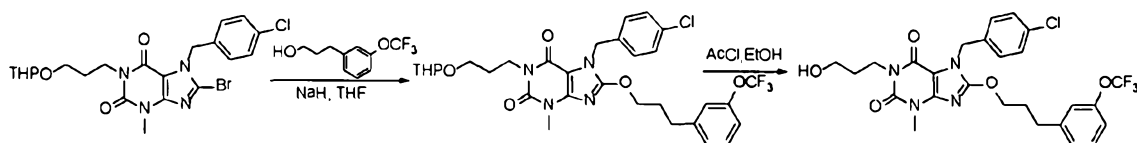
5.17(s, 2H), 4.85-4.83(m, 2H), 4.77-4.74(t, 1H), 4.46-4.44(m, 2H), 3.95-3.92(t, 2H), 3.51-3.48(m, 2H), 3.47(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.828 min；LCMS MH<sup>+</sup> 555。

**實施例 38g** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-8-(2-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0443】 使用中間物 69 製備標題產物。白色固體，30 mg，49.4%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.32-7.26(m, 6H), 7.06-7.03(m, 2H), 5.19(s, 2H), 4.82-4.80(m, 2H), 4.76-4.73(t, 1H), 4.38-4.36(m, 2H), 3.95-3.92(t, 2H), 3.52-3.47(m, 2H), 3.39(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.908 min；LCMS MH<sup>+</sup> 555。

**實施例 38h** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

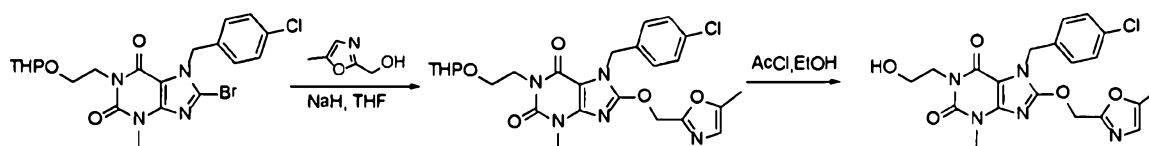


【0444】 使用實施例 36 及 37 之方法，且第一步使用中間物 37 來製備標題產物。白色固體，12 mg，21.4%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.35-7.49(m, 5 H), 7.07-7.17(m, 3 H), 5.28(s, 2 H), 4.54(t, 2 H), 4.10(t, 2 H), 3.67(t, 2 H), 3.45(s, 2 H), 2.75(t, 2 H), 2.11-2.18(m, 2 H), 1.83-1.91(m, 2 H)。LCMS 滯留時間 3.125 min；LCMS MH<sup>+</sup> 567。

**實施例 38i** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

【0445】 使用實施例 36 及 37 之方法，且使用(5-甲基噁唑-2-基)甲醇（中間物 40）來製備標題化合物。粗產物經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (17 mg, 40.9%)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.38-7.40 (d, 2H), 7.26-7.28 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.45-4.48 (t, 1H), 3.87-3.91 (t, 2H), 3.39-3.44 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.65-1.68 (m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.284 min；LCMS MH<sup>+</sup> 460。

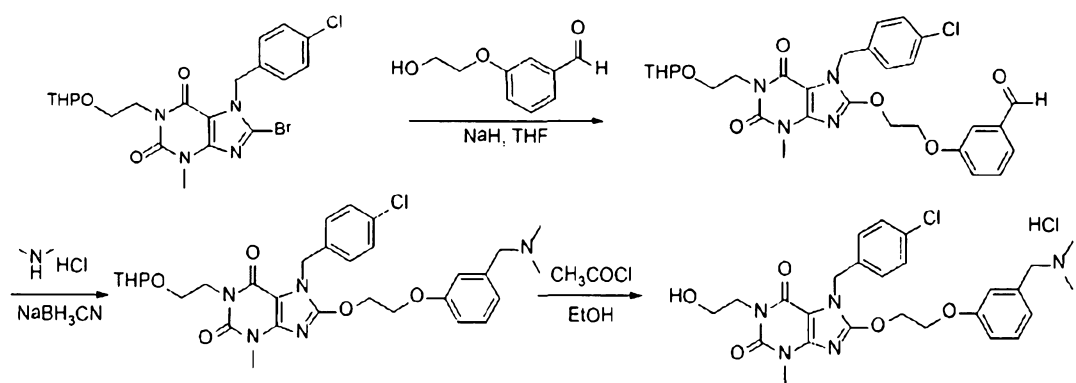
實施例 381 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-((5-甲基噁唑-2-基)甲氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



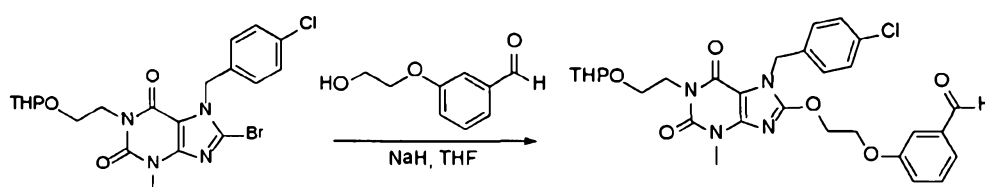
【0446】 使用實施例 36 及 37 之方法，且使用(5-甲基噁唑-2-基)甲醇（中間物 40）來製備標題化合物。白色固體，46 mg，54.1%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.37-7.39 (d, 2H), 7.26-7.28 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.58(s, 2H), 5.23(s, 2H), 4.73-4.76 (t, 1H), 3.93-3.95 (t, 2H), 3.47-3.51 (m, 2H), 3.43(s, 3H), 2.28(s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.194 min；LCMS MH<sup>+</sup> 446。

實施例 39 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯氧基)乙氧基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽



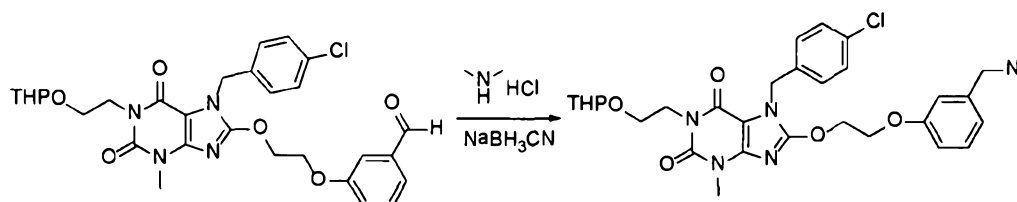


步驟 1 3-(2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-側氧基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘌呤-8-基氧基)乙氧基)苯甲醛



【0447】 使用實施例 36 步驟 1 之方法且使用中間物 36 製備標題化合物。藉由用石油/乙酸乙酯 (3:1 至 1:1) 洗提之矽膠層析純化產物，生成呈黃色糖漿狀之 3-(2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-側氧基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘌呤-8-基氧基)乙氧基)苯甲醛 (64 mg, 36.4% 產率)。LCMS  $MH^+$  -THP 499。

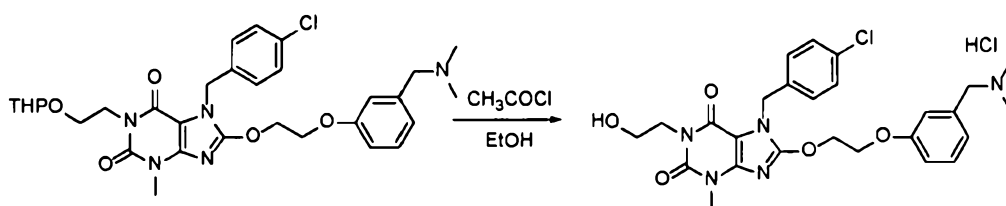
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯氧基)乙氧基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0448】 向 3-(2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-側氧基-1-(2-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)乙基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘌呤-8-基氧基)乙氧基)苯甲醛 (100 mg, 0.171 mmol) 於甲醇 (3 mL) 及 THF (3 mL) 中之溶液中添加乙酸 (0.2 ml,

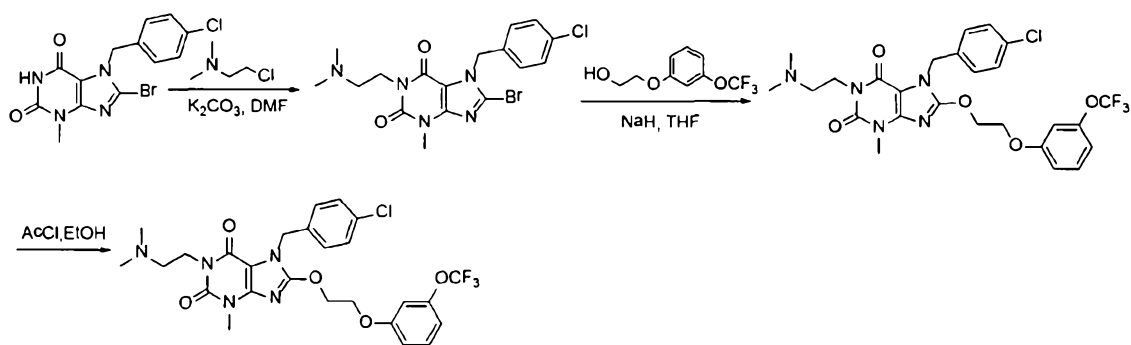
3.49 mmol) 及二甲胺鹽酸鹽 (90 mg, 1.10 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1 小時。接著將混合物冷卻至 0°C, 在氮氣氛圍下添加氰基硼氫化鈉 (16.1 mg, 0.256 mmol)。攪拌所得混合物且使其溫至室溫隔夜。濃縮混合物且經由用 DCM/甲醇 (60:1) 洗提之矽膠層析純化, 生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯氧基)乙氧基)-3-甲基-1-(2-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)乙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (26.1 mg, 24.9%)。LCMS  $MH^+$  613。

步驟 3 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯氧基)乙氧基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽

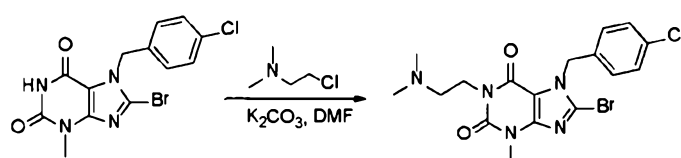


【0449】 使用實施例 37 步驟 2 之方法製備標題化合物, 生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(3-((二甲基胺基)甲基)苯氧基)乙氧基)-1-(2-羥基乙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽 (13.6 mg, 65.2%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.11(bs, 1H), 7.42-7.38(t, 1H), 7.33-7.28(m, 4H), 7.18(s, 1H), 7.11-7.09(d, 1H), 7.06-7.04(m, 1H), 5.20(s, 2H), 4.85-4.83(m, 2H), 4.76-4.73(t, 1H), 4.39-4.37(m, 2H), 4.22(s, 2H), 3.96-3.92(t, 2H), 3.52-3.46(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.69(s, 6H).LCMS 滯留時間 1.678 min; LCMS  $MH^+$  553。

實施例 40 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮

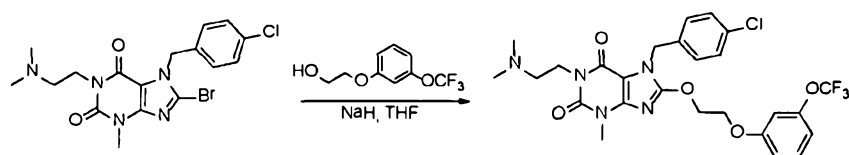


步驟 1 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0450】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.2 g, 0.54 mmol, 中間物 8) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 2-氯-N,N-二甲基乙胺 (0.87 mg, 0.83 mmol)、碳酸鉀 (0.15 g, 1.08 mmol) 及 TBAI (2 mg, 0.02 mmol)。反應在 80°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之粗產物 (0.2 g, 84%)，其無需純化即使用。LCMS  $MH^+$  442。

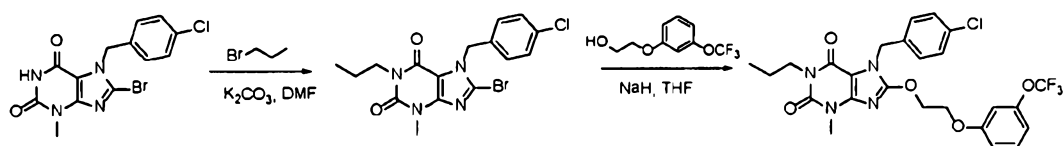
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0451】 使用實施例 36 步驟 1 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(二甲基胺基)乙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (20 mg，

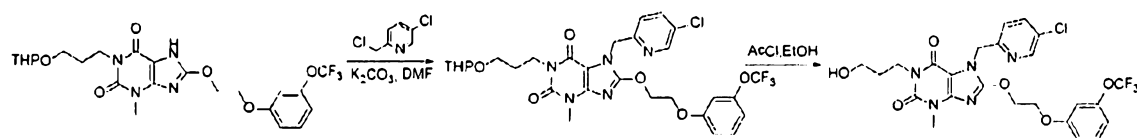
16.4%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.18(s, 1H), 7.43(t, 1H), 7.26-7.32(m, 4H), 6.93-7.02(m, 3H), 5.20(s, 2H), 4.80-4.82(m, 2H), 4.39-4.41(m, 2H), 3.99(t, 2H), 3.67(s, 3H), 2.58(t, 2H), 2.30(s, 6H)。LCMS 滯留時間 2.352 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 582

**實施例 41** 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-丙基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

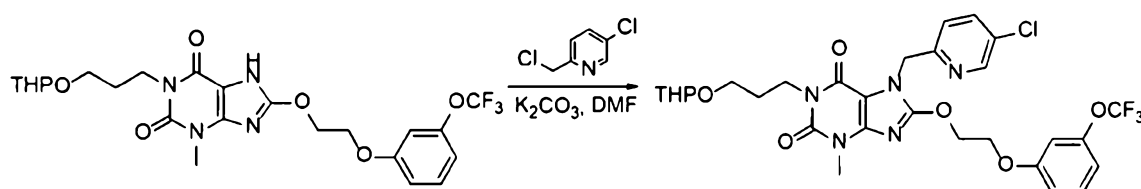


【0452】 使用實施例 40 之 2 步驟方法製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-丙基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (80 mg, 29.7%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.45-7.41(t, 1H), 7.32-7.26(m, 4H), 7.02-6.94(m, 3H), 5.19(s, 2H), 4.82-4.79(m, 2H), 4.41-4.39(m, 2H), 3.81-3.78(t, 2H), 1.58-1.49(m, 2H), 0.86-0.83(t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.571 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 553

**實施例 42** 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

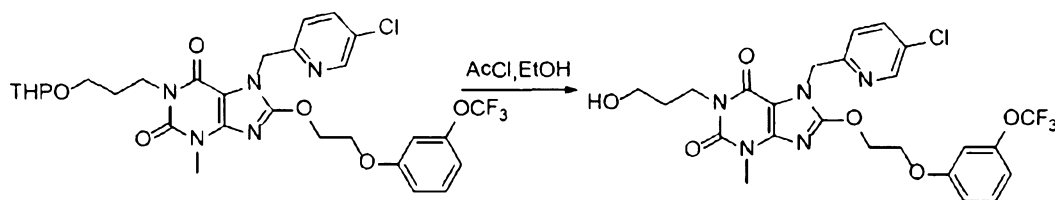


步驟 1 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0453】 向 3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘓吩-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 0.14 mmol, 中間物 17) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 5-氯-2-(氯甲基)吡啶 (33 mg, 0.20 mmol)、碳酸鉀 (37 mg, 0.27 mmol) 及 TBAI (2 mg, 0.02 mmol)。反應在 50°C 下加熱 8 小時。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成粗產物, 其無需純化即使用。LCMS  $MH^+$ -THP 570。

步驟 2 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘓吩-2,6(3H,7H)-二酮

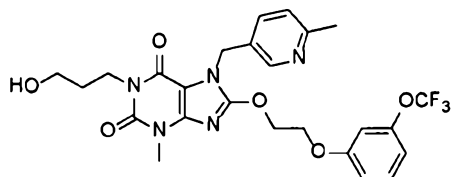


【0454】 在 0°C 下向 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘓吩-2,6(3H,7H)-二酮 (80 mg, 0.14 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之溶液中添加乙醯氯 (0.2 mL)。混合物在室溫下攪拌 1 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機相經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成粗產物, 藉由製備型 HPLC 來純化, 生成呈白色固體狀之 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘓吩-2,6(3H,7H)-二酮 (15 mg, 19.0%產率)。  
 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8.33(d, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.35(t, 1H), 7.26(d, 1H), 6.87(dd, 1H), 6.76(s, 1H), 5.43(s, 2H), 4.86-4.87(m, 2H), 4.33-4.35(m, 2H), 4.04(t, 2H), 3.56(t, 2H), 3.54(s, 3H), 1.80-1.85(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.606 min; LCMS  $MH^+$

570。

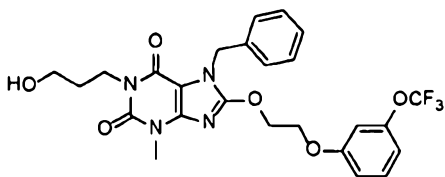
【0455】 以下實施例 43a 至 43e 使用實施例 42 之方法來製備。

**實施例 43a** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



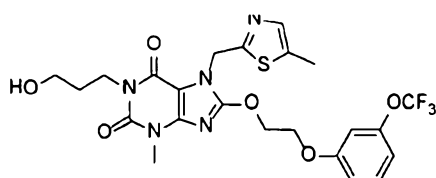
【0456】 白色固體，20 mg，26.3%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.55(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.39(dd, 2H), 6.96(dd, 1H), 6.90(d, 1H), 6.81(s, 1H), 5.37(s, 2H), 4.93-4.95(m, 2H), 4.43-4.45(m, 2H), 4.07(t, 2H), 3.61(t, 2H), 3.50(s, 3H), 2.55(s, 3H), 1.84-1.88(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.022 min；LCMS MH<sup>+</sup> 550。

**實施例 43b** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



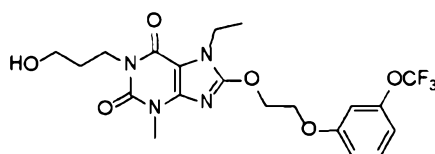
【0457】 白色固體，17 mg，23.0%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.43(t, 1H), 7.23-7.32(m, 5H), 6.95-7.04(m, 3H), 5.20(s, 2H), 4.80-4.82(m, 2H), 4.70(t, 1H), 4.40-4.43(m, 2H), 3.90(t, 2H), 3.33-3.44(m, 5H), 1.65-1.70(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.897 min；LCMS MH<sup>+</sup> 535。

**實施例 43c** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



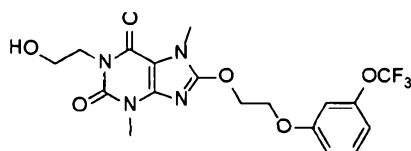
【0458】 白色固體，20 mg，43.2%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39-7.35(t, 1H), 7.28(s, 1H), 6.93-6.80(m, 2H), 6.79(s, 1H), 5.56(s, 2H), 4.89(s, 2H), 4.39-4.36(dd, 2H), 4.10-4.06(t, 2H), 3.61-3.58(t, 2H), 3.53(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.90-1.85(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.536 min；LCMS  $\text{MH}^+$  556。

**實施例 43d** 7-乙基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0459】 白色固體，33 mg，37.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.39(t, 1H), 7.01(dd, 1H), 6.88-6.90(m, 2H), 4.87-4.88(m, 2H), 4.44-4.46(m, 2H), 4.08-4.16(m, 4H), 3.61(t, 2H), 3.51(s, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.32(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.526 min；LCMS  $\text{MH}^+$  473。

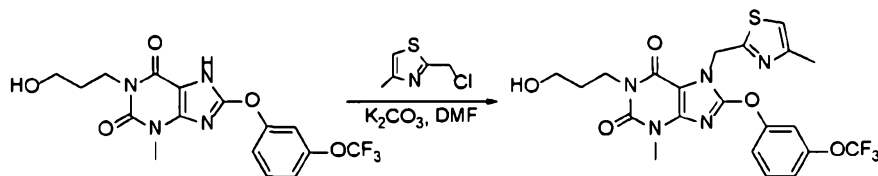
**實施例 43e** 1-(2-羥基乙基)-3,7-二甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0460】 白色固體，16 mg，50.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.41-7.45(t, 1H), 7.04-7.06(dd, 1H), 6.97-7.00(m, 2H), 4.75-4.79(m, 4H), 4.42-4.44(t, 2H), 3.92-3.95 (t, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.50-3.52 (t, 2H), 3.47 (s, 3H)。LCMS 滯留時

間 2.411 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 445 。

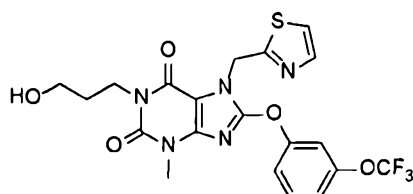
**實施例 44** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0461】** 向 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.25 mmol, 中間物 13) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加 2-(氯甲基)-4-甲基噻唑 (47.9 mg, 0.32 mmol, 中間物 54)、碳酸鉀 (51.6 mg, 0.37 mmol) 及催化量之 TBAI。混合物在 60°C 下攪拌 4 小時。混合物用乙酸乙酯稀釋且用鹽水及飽和氯化銨水溶液萃取。接著有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (29 mg, 22.7% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.62 (t, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 5.73(s, 2H), 4.49 (t, 1H), 3.91(t, 2H), 3.35(t, 2H), 3.31(s, 3H), 2.29(d, 3H), 1.67-1.71(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.681 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 512 。

**【0462】** 以下實施例 45a 至 45m 使用實施例 44 之方法來製備。

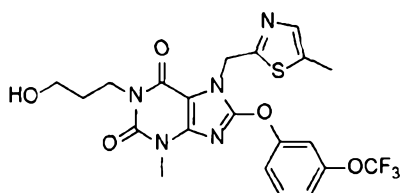
**實施例 45a** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-(噻唑-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮





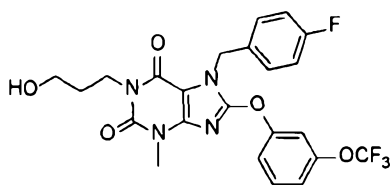
【0463】 白色固體，42 mg，38.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.74-7.77(m, 2H)7.62 (t, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 7.33(d, 1H), 5.80(s, 2H) , 4.47(t, 1H), 3.91(t, 2H), 3.43(t, 2H), 3.31(s, 3H),2.29(d, 3H), 1.65-1.70(m, 2H) 。LCMS 滯留時間 2.378 min ; LCMS  $\text{MH}^+$  498 。

**實施例 45b** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



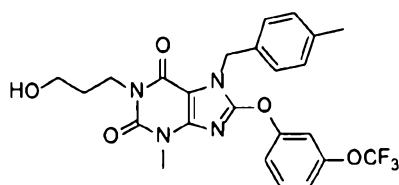
【0464】 白色固體，22 mg，28.9%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.50(m, 1H), 7.34-7.37(m, 1H), 5.60(s, 2H), 4.50 (t, 1H), 3.95(t, 2H), 3.46(t, 2H), 3.30(s, 3H),2.59(s, 3H), 1.67-1.74(m, 2H) 。LCMS 滯留時間 2.419 min ; LCMS  $\text{MH}^+$  512 。

**實施例 45c** 7-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



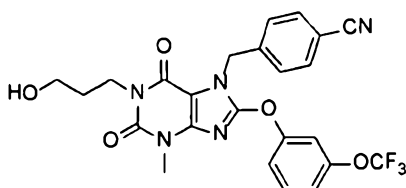
【0465】 白色固體，23 mg，30.2%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.46-7.55 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.07 (t, 2H), 5.48(s, 2H) , 4.10 (t, 1H), 3.60(t, 2H), 3.40(s, 3H), 1.84-1.90(m, 2H) 。LCMS 滯留時間 2.944 min ; LCMS  $\text{MH}^+$  509 。

**實施例 45d** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-(4-甲基苯基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



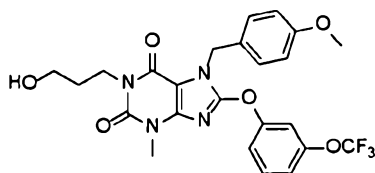
【0466】 白色固體，28 mg，37.3%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.51 (t, 1H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.14 (d, 2H), 5.44(s, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.60(t, 2H), 3.40(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.83-1.90(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.075 min；LCMS MH<sup>+</sup> 505。

**實施例 45e** 4-((1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3-二氫-1H-噁吩-7(6H)-基)甲基)苯甲脞



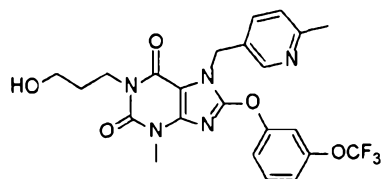
【0467】 白色固體，16 mg，20.7%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.72 (d, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 5.58(s, 2H), 4.08(t, 1H), 3.59(t, 2H), 3.41(s, 3H), 1.82-1.87(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.750 min；LCMS MH<sup>+</sup> 516。

**實施例 45f** 1-(3-羥基丙基)-7-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



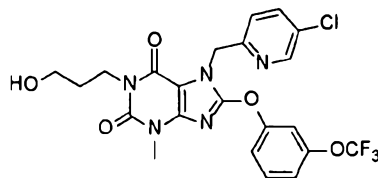
【0468】 白色固體，22 mg，28.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.52 (t, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 6.87 (d, 2H), 5.41(s, 2H), 4.10(t, 1H), 3.75(s, 3H), 3.60(t, 2H), 3.40(s, 3H), 1.83-1.89(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.899 min；LCMS MH<sup>+</sup> 521。

**實施例 45g** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



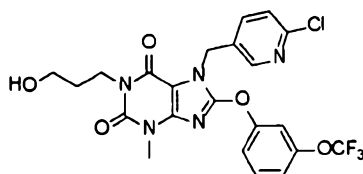
**【0469】** 白色固體，45 mg，29.7%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.53-8.52(d, 1H), 7.71-7.69(dd, 1H), 7.63-7.59(t, 1H), 7.52(s, 1H), 7.46-7.44(dd, 1H), 7.34-7.32(d, 1H), 7.25-7.23(d, 1H), 5.43(s, 2H), 4.53(bs, 1H), 3.95-3.91(t, 2H), 3.46-3.43(t, 2H), 3.28(s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.71-1.68(m, 2H)。LCMS 滯留時間 1.923 min；LCMS MH<sup>+</sup> 506。

**實施例 45h** 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



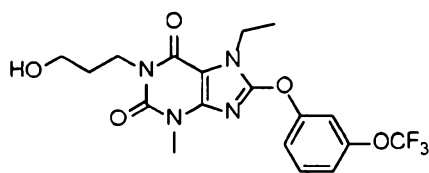
**【0470】** 白色固體，49 mg，37.3%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54(s, 1H), 7.94-7.97(dd, 1H), 7.57-7.61(t, 1H), 7.49-7.51(d, 1H), 7.38-7.43(m, 2H), 7.30-7.32(d, 1H), 5.58(s, 2H), 4.44-4.47(t, 1H), 3.85-3.89(t, 2H), 3.40-3.42(t, 2H), 3.30(s, 3H), 1.63-1.66(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.710 min；LCMS MH<sup>+</sup> 526。

**實施例 45i** 7-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



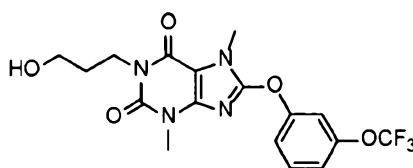
【0471】 白色固體，20 mg，22.4%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.50-8.49(d, 1H), 7.90-7.87(dd, 1H), 7.63-7.58(t, 1H), 7.54-7.45(m, 3H), 7.33-7.31(d, 1H), 5.48(s, 2H), 3.94-3.90(t, 2H), 3.62-3.59(t, 2H), 3.28(s, 3H), 1.71-1.67(t, 2H)。  
LCMS 滯留時間 2.625 min；LCMS MH<sup>+</sup> 526。

實施例 45j 7-乙基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0472】 白色固體，40 mg，54.9%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.64-7.60(t, 1H), 7.55(s, 1H), 7.47-7.45(dd, 1H), 7.34-7.32(d, 1H), 4.25-4.20(m, 2H), 3.95-3.91(t, 2H), 3.46-3.42(m, 2H), 3.28(s, 3H), 1.72-1.68(m, 2H), 1.39-1.35(t, 3H)。  
LCMS 滯留時間 2.525 min；LCMS MH<sup>+</sup> 429。

實施例 45k 1-(3-羥基丙基)-3,7-二甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

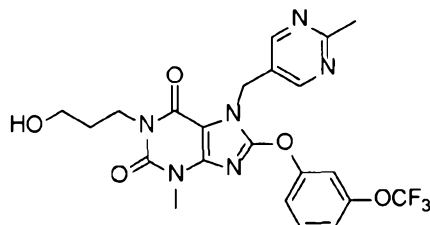


【0473】 白色固體，40 mg，55.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.64-7.60(t, 1H), 7.54(s, 1H), 7.47-7.45(dd, 1H), 7.32-7.31(dd, 1H), 4.49-4.46(t, 1H),

3.94-3.90(t, 2H), 3.78(s, 3H), 3.46-3.42(m, 2H), 3.28(s, 3H), 11.73-1.66(m, 2H)。

LCMS 滯留時間 2.363 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 415 。

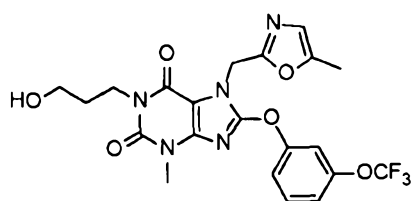
**實施例 45l** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((2-甲基嘓啶-5-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘓吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0474】** 淺黃色固體，18 mg，20.9%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.76(s, 2H), 7.64-7.58(m, 2H), 7.50-7.48(m, 1H), 7.35-7.32(dd, 1H), 5.45(s, 2H), 3.94-3.91(t, 2H), 3.46-3.42(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.96(s, 3H), 1.71-1.68(m, 2H)。

LCMS 滯留時間 2.226 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 507 。

**實施例 45m** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基嘓啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘓吩-2,6(3H,7H)-二酮

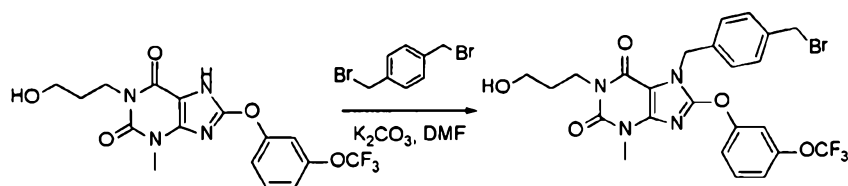


**【0475】** 淺黃色固體，15 mg，20.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.64-7.60(t, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.34-7.32(d, 1H), 6.78(s, 1H), 5.59(s, 2H), 4.50(bs, 1H), 3.91-3.88(t, 2H), 3.48(s, 2H), 3.31(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.71-1.64(m, 2H)。

LCMS 滯留時間 2.358 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 496 。

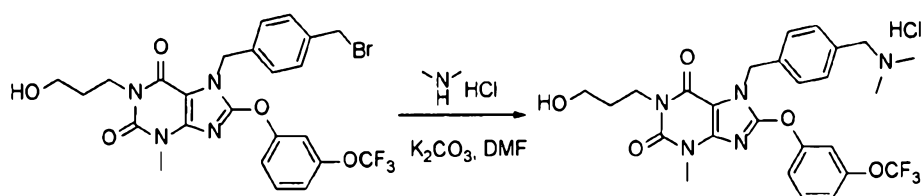
**實施例 46** 7-(4-((二甲基胺基)甲基)苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘓吩-2,6(3H,7H)-二酮

步驟 1 7-(4-(溴甲基)苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0476】 使用實施例 44 之方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-(溴甲基)苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (126 mg, 43.3%產率)。LCMS 滯留時間 1.758 min；LCMS  $MH^+$  583。

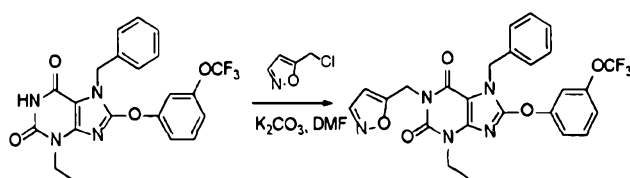
步驟 2 7-(4-((二甲基胺基)甲基)苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0477】 使用實施例 25 步驟 2 之方法製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-((二甲基胺基)甲基)苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (15 mg, 35.3%產率)。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.94(s, 1H), 7.62-7.57(m, 3H), 7.50(s, 1H), 7.46-7.44(m, 2H), 7.42-7.39(dd, 1H), 7.33-7.31(d, 1H), 5.48(s, 2H), 4.25-4.24(d, 2H), 3.95-3.91(t, 2H), 3.45-3.42(t, 2H), 3.30(s, 3H), 2.65-2.64(d, 6H), 1.71-1.67(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.183 min；LCMS  $MH^+$  548。

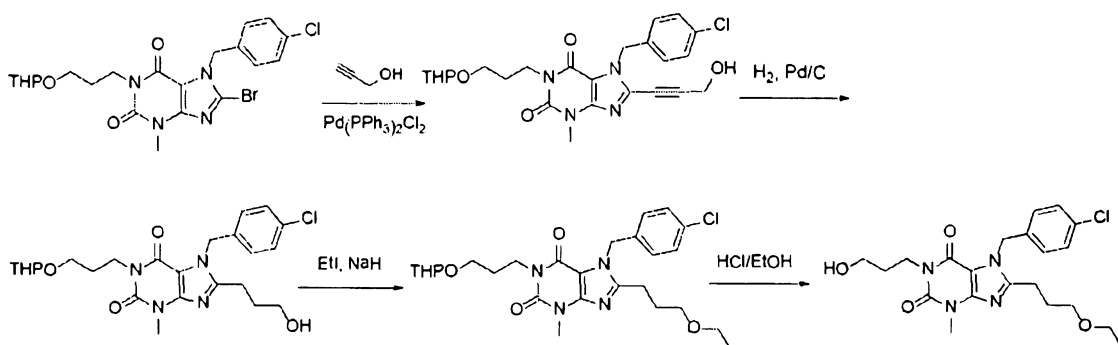
實施例 47 7-苯甲基-3-乙基-1-(異噁唑-5-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



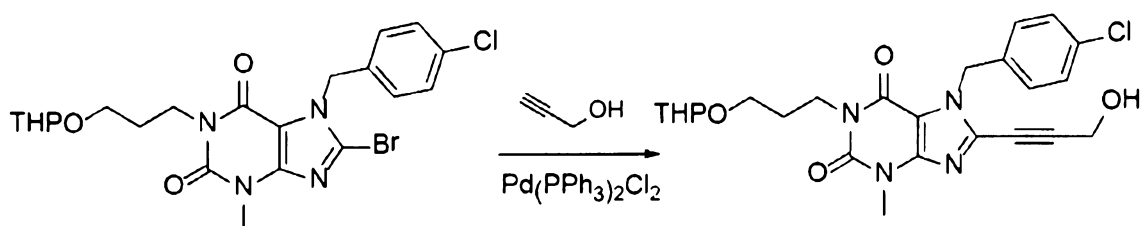
【0478】 向 7-苯甲基-3-乙基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (40 mg, 0.090 mmol, 中間物 47) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 5-(氯甲基)異噁唑 (30 mg, 0.256 mmol)、碳酸鉀 (50 mg, 0.362 mmol) 及 TBAI (5 mg, 0.014 mmol)。反應在 60°C 下攪拌隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-苯甲基-3-乙基-1-(異噁唑-5-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (5.9 mg, 12.6% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.33-8.32(d, 1H), 7.57-7.53(t, 1H), 7.47-7.45(d, 2H), 7.38-7.31(m, 5H), 7.25-7.23(d, 1H), 6.34-6.33(dd, 1H), 5.52(s, 2H), 5.36(s, 2H), 4.06-4.01(q, 2H), 1.27-1.24(t, 3H)。LCMS 滯留時間 3.269 min; LCMS MH<sup>+</sup> 528。

實施例 48 7-(4-氯-3-甲氧基苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



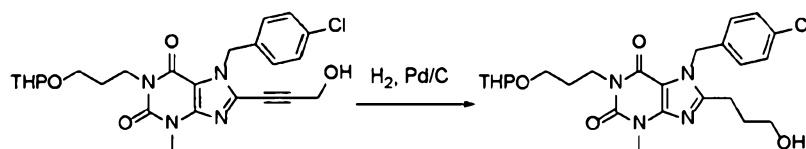
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-甲基丙-1-炔基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃

## -2-基氧基)丙基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0479】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘔喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮 (300 mg, 0.588 mmol, 中間物 14) 於無水 DMF (12 mL) 中之溶液中添加丙-2-炔-1-醇 (0.15 ml, 2.545 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈀(II) (10 mg, 0.043 mmol)、碘化亞銅 (10 mg, 0.053 mmol) (45 mg, 0.402 mmol) 及 TEA (3 mL, 21.6 mmol)。接著使混合物脫氣且用氮氣再填充 3 次。反應在 85°C 下在氮氣下攪拌隔夜。冷卻混合物，過濾且用乙酸乙酯洗滌濾餅。濃縮濾液，生成粗產物，藉由用 DCM/乙酸乙酯 (3:1 至 1:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈淺黃色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-甲基丙-1-炔基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘔喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮 (170 mg, 59.5%產率)。LCMS 滯留時間 1.523 min; LCMS MH<sup>+</sup> 487。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-羥基丙基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘔喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮

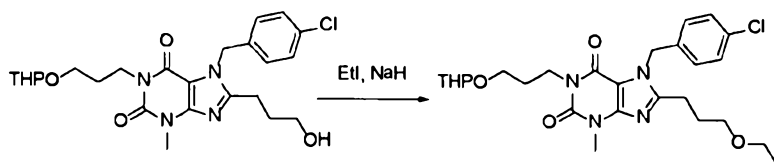


【0480】 使 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-甲基丙-1-炔基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘔喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮 (120 mg, 0.247 mmol) 於甲醇 (15 mL) 中之溶液脫氣且用氮氣再填充 3 次; 接著添加 10% Pd/C (30 mg)。使混合物脫氣且用氮氣再填充 3 次，且在 45 psi 氮氣下在室溫下攪拌 20 分



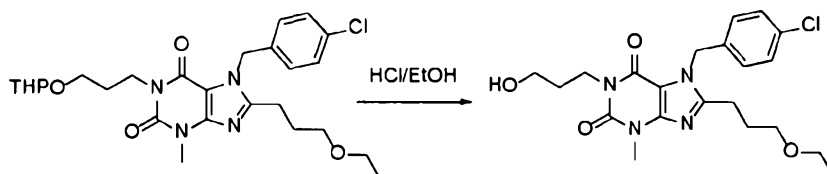
鐘。過濾混合物且用甲醇洗滌濾餅。濃縮濾液，生成呈灰色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-羥基丙基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 82.6%產率)。LCMS 滯留時間 1.447 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 491。

步驟 3 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-乙氧基丙基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



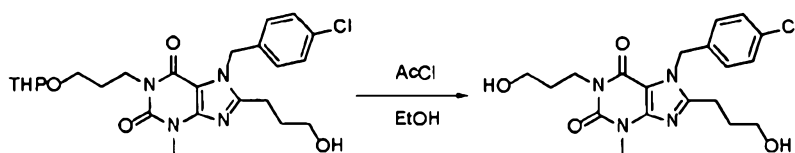
【0481】 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-羥基丙基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.204 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (24.5 mg, 0.612 mmol, 礦物油中之 60%分散液)。混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。碘乙烷 (63.6 mg, 0.408 mmol) 添加至反應中且其在室溫下攪拌 16 小時。將反應分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用石油醚/乙酸乙酯 (2:1 至 1:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-乙氧基丙基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (96 mg, 90.6%產率)。LCMS 滯留時間 1.870 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 519。

步驟 4 7-(4-氯-3-甲氧基苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



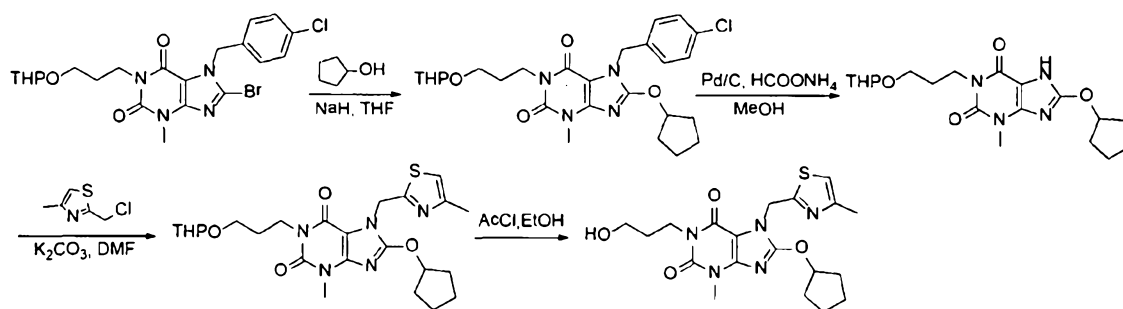
【0482】 如實施例 14 步驟 3 製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯-3-甲氧基苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (51 mg, 56.5%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.38-7.35(d, 2H), 7.24-7.22(d, 2H), 5.62(s, 2H), 4.12-4.18(t, 2H), 3.62-3.59(t, 2H), 3.57(s, 3H), 3.46-3.43(m, 4H), 2.86-2.82(t, 2H), 1.98-1.84(m, 4H), 1.18-1.14(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.384 min；LCMS MH<sup>+</sup> 435。

實施例 49 7-(4-氯苯甲基)-1,8-雙(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮

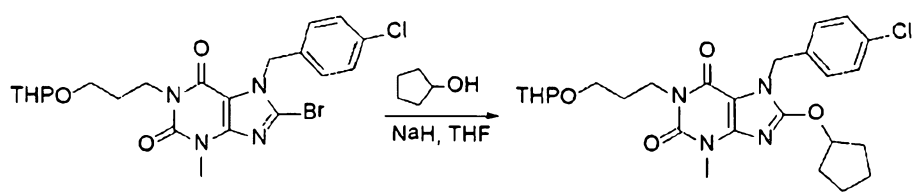


【0483】 向 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-羥基丙基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (30 mg, 0.061 mmol, 實施例 48, 步驟 3) 於乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加乙醯氯 (0.2 mL, 2.80 mmol)。反應在 0°C 下攪拌 10 分鐘。濃縮混合物，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1,8-雙(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (15 mg, 60.6%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.37-7.35(d, 2H), 7.21-7.22(d, 2H), 5.62(s, 2H), 4.11-4.08(t, 2H), 3.62-3.59(t, 4H), 3.56(s, 3H), 2.87-2.83(t, 2H), 1.95-1.83(m, 4H)。LCMS 滯留時間 1.801 min；LCMS MH<sup>+</sup> 407。

實施例 50 8-(環戊氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮

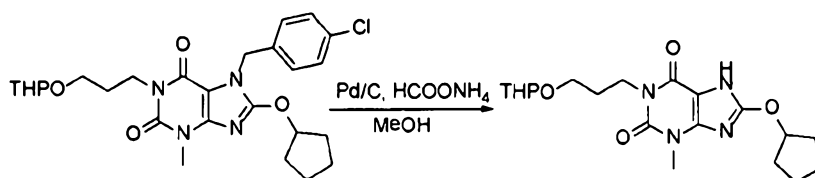


步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-8-(環戊氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (GG-000317-120)



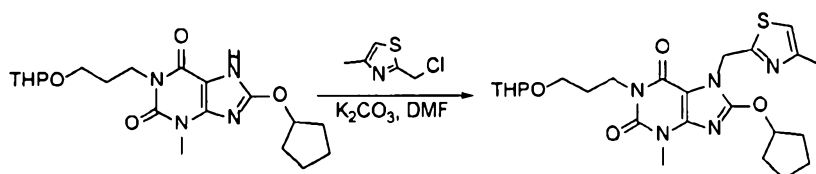
【0484】 在 0°C 下向環戊醇 (67 mg, 0.78 mmol) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (39 mg, 0.98 mmol)。在 0°C 下攪拌 30 分鐘之後，添加 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.2 g, 0.39 mmol, 中間物 14)。混合物在室溫下攪拌 16 小時；接著在 0°C 下添加氯化銨水溶液 (2 mL)。將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗固體產物。此物質在冰冷乙醇中成漿，藉由過濾加以收集且在真空下乾燥，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(環戊氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (180 mg, 89.5% 產率)。LCMS 滯留時間 2.085 min；LCMS  $MH^+$ -THP 433。

步驟 2 8-(環戊氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0485】 向 7-(4-氯苯甲基)-8-(環戊氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (180 mg, 0.35 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加甲酸銨 (220 mg, 3.5 mmol) 及 5% Pd/C (20 mg)。反應在氮氣氛圍下回流隔夜。冷卻混合物且過濾。濃縮濾液，生成呈白色固體狀之 8-(環戊氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (120 mg, 87.6%產率)。LCMS 滯留時間 1.345 min；LCMS  $MH^+$ -THP 309。

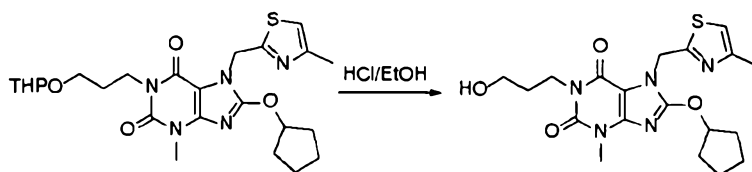
步驟 3 8-(環戊氧基)-3-甲基-7-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0486】 向 8-(環戊氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.12 g, 0.31 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 2-(氯甲基)-4-甲基噻唑 (91 mg, 0.62 mmol, 中間物 54)、碳酸鉀 (85 mg, 0.62 mmol) 及 TBAI (2 mg, 0.02 mmol)。反應在 50°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 1.704 min；LCMS  $MH^+$ -THP 470。

步驟 4 8-(環戊氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((4-甲基噻唑-2-基)甲

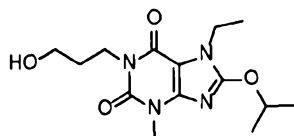
基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0487】 使用實施例 48 步驟 2 之方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 8-(環戊氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((4-甲基噁吩-2-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 60.4%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.84(d, 1H), 5.55(s, 2H), 5.46-5.50(m, 1H), 4.19(t, 2H), 3.69(s, 1H), 3.56(s, 3H), 3.52(s, 2H), 2.42(d, 3H), 1.87-1.97(m, 6H), 1.62-1.79(m, 4H)。LCMS 滯留時間 2.163 min；LCMS MH<sup>+</sup> 420。

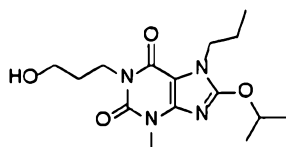
【0488】 以下實施例 51a 至 51j 根據實施例 50 之方法來製備。

實施例 51a 7-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-異丙氧基-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



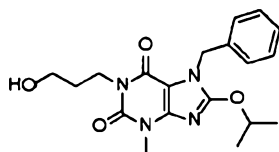
【0489】 白色固體，50 mg，58.8%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.15-5.20(m, 1H), 4.46(t, 1H), 4.02(q, 2H), 3.90(t, 2H), 3.42(q, 2H), 3.34(s, 3H), 1.66-1.70(m, 2H), 1.38(d, 6H), 1.25(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.946 min；LCMS MH<sup>+</sup> 311。

實施例 51b 1-(3-羥基丙基)-8-異丙氧基-3-甲基-7-丙基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



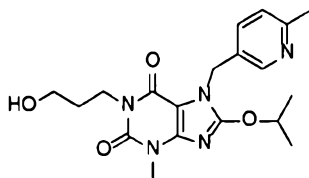
【0490】 白色固體，39 mg，44.3%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.15-5.21(m, 1H), 4.46(t, 1H), 3.95(t, 2H), 3.90(t, 2H), 3.41(q, 2H), 3.37(s, 3H), 1.64-1.71(m, 4H), 1.37(d, 6H), 0.81(t, 3H)。 $\text{LCMS}$  滯留時間 2.149 min； $\text{LCMS MH}^+$  325。

實施例 51c 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-異丙氧基-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



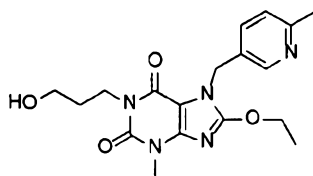
【0491】 白色固體，26 mg，31.7%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.42(dd, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H), 5.27(s, 2H), 4.17-4.20(t, 2H), 3.77(m, 1H), 3.51(m, 5H), 1.88-1.92(m, 2H), 1.43-4.44(d, 6H)。 $\text{LCMS}$  滯留時間 2.336 min； $\text{LCMS MH}^+$  373。

實施例 51d 1-(3-羥基丙基)-8-異丙氧基-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



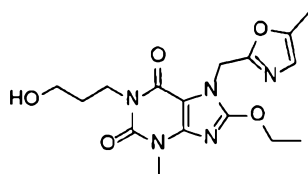
【0492】 白色固體，50 mg，30.4%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.47(s, 1H), 7.78-7.76(dd, 1H), 7.31-7.29(d, 1H), 5.32(s, 3H), 4.11-4.08(t, 2H), 3.62-3.59(t, 2H), 3.50(s, 3H), 2.52(s, 3H), 1.88-1.85(m, 2H), 1.45-1.44(d, 6H)。 $\text{LCMS}$  滯留時間 1.581 min； $\text{LCMS MH}^+$  388。

**實施例 51e** 8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



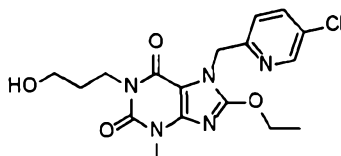
**【0493】** 白色固體，17 mg，28.7%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.47(s, 1H), 7.75-7.78(dd, 1H), 7.28-7.30(d, 1H), 5.32 (s, 3H), 4.58-4.63(q, 2H), 4.07-4.10 (t, 2H), 3.58-3.61 (t, 2H), 3.49(s, 3H), 2.52(s, 3H), 1.84-1.88(q, 2H), 1.45-1.48(t, 3H). LCMS 滯留時間 1.371 min；LCMS MH<sup>+</sup> 374。

**實施例 51f** 8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噁唑-2-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0494】** 白色固體，19 mg，30.6%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.73(s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.57-4.62(q, 2H), 4.04-4.07(t, 2H), 3.56-3.59(t, 2H), 3.53(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.82-1.86(q, 2H), 1.40-1.44(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.516 min；LCMS MH<sup>+</sup> 364。

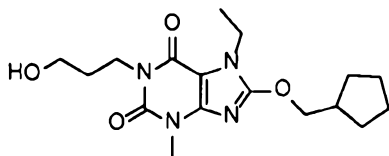
**實施例 51g** 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0495】** 白色固體，13 mg，31.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49(s, 1H),

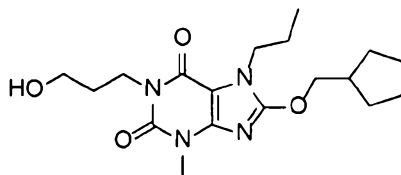
7.64-7.66(dd, 1H), 7.20-7.22(d, 1H), 5.40(s, 2H), 4.55-4.60(q, 2H), 4.14-4.16 (t, 2H), 3.59-3.61 (t, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.46-3.49 (t, 3H), 1.86-1.88 (m, 2H), 1.40-1.42 (t, 2H)。LCMS 滯留時間 1.896 min；LCMS MH<sup>+</sup> 394。

**實施例 51h** 8-(環戊基甲氧基)-7-乙基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0496】** 淺黃色固體，11 mg，20.7%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.45-4.35(t, 1H), 4.35-4.33(d, 2H), 4.07-4.02(m, 2H), 3.92-3.88(t, 2H), 3.45-3.40(q, 2H), 3.30(s, 3H), 2.39-2.32(m, 1H), 1.80-1.52(m, 8H), 1.37-1.24(m, 5H)。LCMS 滯留時間 2.485 min；LCMS MH<sup>+</sup> 351。

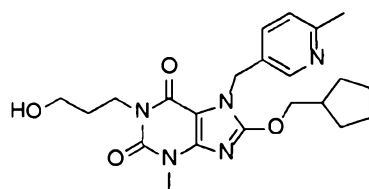
**實施例 51i** 8-(環戊基甲氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-丙基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0497】** 白色固體，16 mg，31.5%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.45-4.34(t, 1H), 4.35-4.33(d, 2H), 3.99-3.96(t, 2H), 3.91-3.88(t, 2H), 3.44-3.40(m, 2H), 3.37(s, 3H), 2.37-2.34(m, 1H), 1.78-1.52(m, 8H), 1.35-1.31(m, 2H), 0.84-0.80(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.670 min；LCMS MH<sup>+</sup> 365。

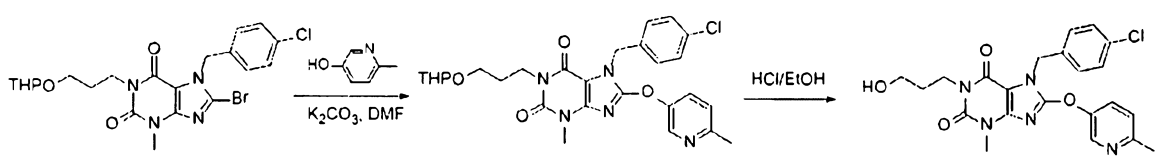
**實施例 51j** 8-(環戊基甲氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



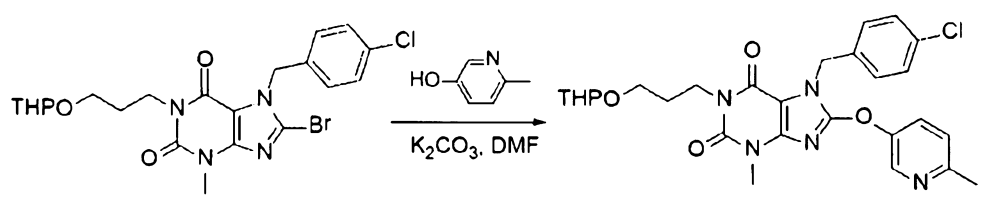


【0498】 白色固體，25 mg，49.9%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43(s, 1H), 7.61-7.58(dd, 1H), 7.24-7.22(d, 1H), 5.22(s, 2H), 4.47-4.44(t, 1H), 4.35-4.34(d, 2H), 3.93-3.89(t, 2H), 3.45-3.38(m, 2H), 3.35(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.13-2.11(m, 1H), 1.70-1.51(m, 8H), 1.28-1.25(m, 2H)。LCMS 滯留時間 1.761 min；LCMS  $\text{MH}^+$  428。

**實施例 52** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-嘍呤-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽



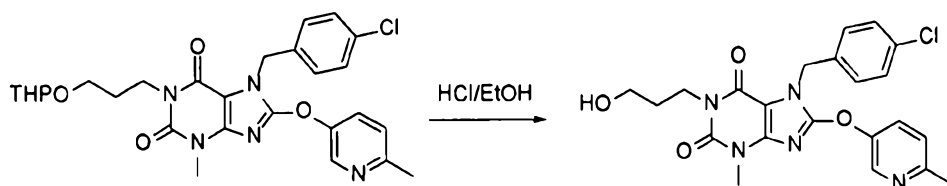
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1-(3-(四氫-2H-嘍喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘍呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0499】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘍喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘍呤-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.195 mmol, 中間物 14) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加 6-甲基吡啶-3-醇 (24 mg, 0.22 mmol)、碳酸鉀 (76 mg, 0.55 mmol) 且混合物在 85°C 下攪拌 3 小時。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與鹽水之間。分離各層且有機層用飽和氯化銨水溶液洗滌，脫水且濃縮，生成呈黃色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1-(3-(四氫-2H-嘍喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘍呤-2,6(3H,7H)-二酮 (79 mg, 75%

產率)。LCMS 滯留時間 2.297 min；LCMS  $MH^+$ -THP 456。

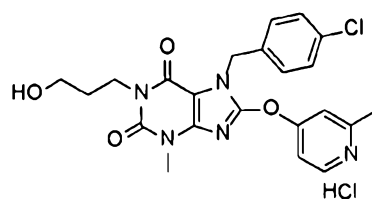
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0500】 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1-(3-(四氫-2H-呋喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (79 mg, 0.146 mmol) 於 1N 乙醇 HCl 溶液 (3 mL) 中之溶液在室溫下攪拌 2 小時。混合物濃縮至乾，生成粗產物，經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (35 mg, 52.6%產率)。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69(s, 1H), 8.03-8.01(d, 1H), 7.59-7.57(d, 1H), 7.45(s, 4H), 5.45(s, 2H), 4.06-3.98(m, 2H), 3.45-3.42(t, 2H), 3.28(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.71-1.67(t, 2H)。LCMS 滯留時間 2.207 min；LCMS  $MH^+$  456。

【0501】 以下實施例 53a 及 53b 使用實施例 52 之方法來製備。

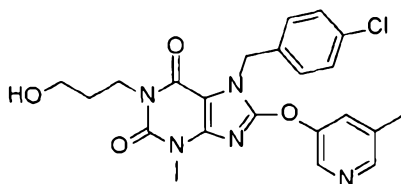
實施例 53a 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-甲基吡啶-4-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽



【0502】 白色固體，分離為 HCl 鹽，30 mg, 36.6%產率： $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48-8.46(d, 1H), 8.17(s, 1H), 7.43-7.33(m, 4H), 7.26-7.22(m, 2H), 5.42(s, 2H), 4.52(s, 1H), 3.95-3.92(t, 2H), 3.44-3.42(m, 2H), 3.37(s, 3H), 2.47(s, 3H),

1.72-1.69(t, 2H)。LCMS 滯留時間 1.716 min；LCMS MH<sup>+</sup> 456。

**實施例 53b** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(5-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

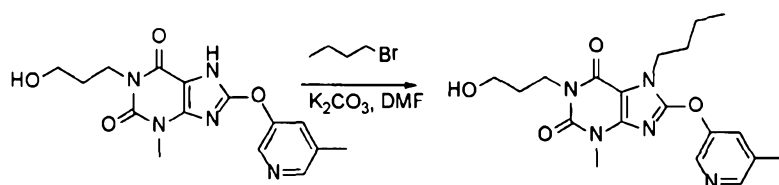


**【0503】** 白色固體，40 mg，48.8%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.45-8.44(d, 1H), 8.36(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.46-7.41(m, 4H), 5.44(s, 2H), 4.50-4.47(t, 1H), 3.94-3.91(t, 2H), 3.46-3.40(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.73-1.66(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.259 min；LCMS MH<sup>+</sup> 456。

**實施例 54** 7-丁基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(5-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

**【0504】** 呈黃色固體狀之(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (159 mg，86.6%產率)。LCMS 滯留時間 0.356 min；LCMS MH<sup>+</sup> 332。

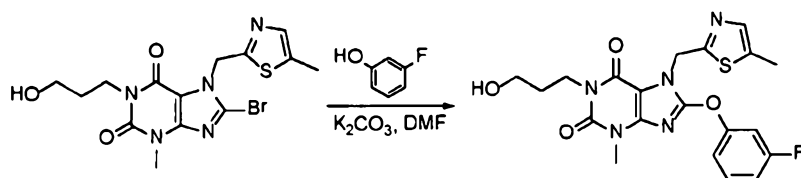
步驟 3 7-丁基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(5-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0505】** 使用實施例 44 步驟 3 之方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-丁基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(5-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (30 mg，42.8%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) = 8.48-8.47(d, 1H),

8.37-8.36(d, 1H), 7.71(s, 1H), 4.51-4.48(t, 1H), 4.22-4.19(t, 2H), 3.94-3.91(t, 2H), 3.46-3.43(t, 2H), 3.28(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.81-1.66(m, 4H), 1.35-1.30(m, 2H), 0.93-0.89(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.854 min；LCMS MH<sup>+</sup> 388。

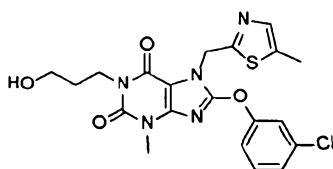
**實施例 55** 8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0506】** 向 8-溴-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.12 mmol, 中間物 16) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加 3-氟苯酚 (23 mg, 0.17 mmol) 及碳酸鉀 (75 g, 0.24 mmol)。混合物在 80°C 下攪拌 12 小時。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (11 mg, 20.75% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.42-7.48(m, 2H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.06-7.10(m, 1H), 5.76(s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.61(t, 2H), 3.45(s, 3H), 2.47(d, 3H), 1.85-1.90(m, 2H)。LCMS 滯留時間 1.273 min；LCMS MH<sup>+</sup> 446。

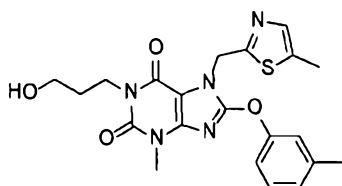
**【0507】** 以下實施例 56a 至 56i 使用實施例 55 之方法來製備。

**實施例 56a** 8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



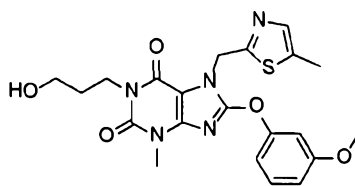
【0508】 白色固體，17 mg，30.9%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42-7.47(m, 3 H), 7.30-7.35(m, 2 H), 5.76(s, 2 H), 4.10 (t, 2 H), 3.61(t, 2 H), 3.44(s, 3 H), 2.48(d, 3 H), 1.85-1.90(m, 2 H)。LCMS 滯留時間 2.246 min；LCMS  $\text{MH}^+$  462。

實施例 56b 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-8-(間甲苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0509】 白色固體，25 mg，47.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42(d, 1H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.09-7.13(m, 3H), 5.75(s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.61(t, 2H), 3.43(s, 3H), 2.48(d, 3H), 2.38(s, 3H), 1.84-1.91(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.199 min；LCMS  $\text{MH}^+$  442。

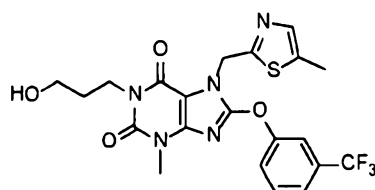
實施例 56c 1-(3-羥基丙基)-8-(3-甲氧基苯氧基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0510】 白色固體，18 mg，47.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.41(d, 1H), 7.33(t, 1H), 6.85-6.91(m, 3H), 5.74(s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.81(s, 3H), 3.61(t, 2H),

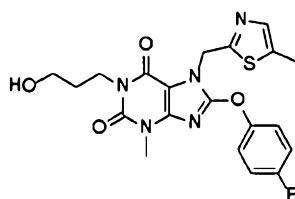
3.43(s, 3H), 2.47(d, 3H), 1.84-1.90(m, 2H) ° LCMS 滯留時間 2.092 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 458 °

**實施例 56d** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



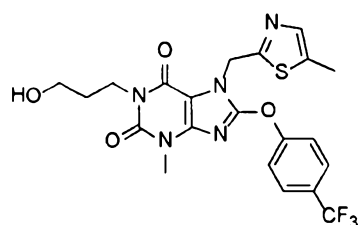
**【0511】** 白色固體，45 mg，47.1%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.64-7.71(m, 4 H), 7.41(d, 1 H), 5.78(s, 2 H), 4.10 (t, 2 H), 3.61(t, 2 H), 3.45(s, 3 H), 2.47(d, 3 H), 1.85-1.91(m, 2 H) ° LCMS 滯留時間 2.349 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 496 °

**實施例 56e** 8-(4-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



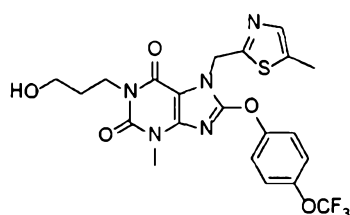
**【0512】** 白色固體，23 mg，43.4%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.42(d, 1H), 7.35-7.39(m, 2H), 7.17-7.22(m, 2H), 5.76(s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.61(t, 2H), 3.45(s, 3H), 2.48(d, 3H), 1.85-1.90(m, 2H) ° LCMS 滯留時間 2.108 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 446 °

**實施例 56f** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



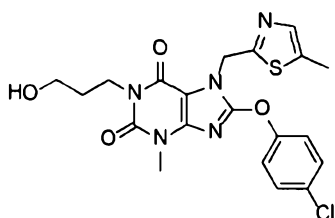
【0513】 白色固體，20 mg，40.4%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.78(d, 2H), 7.57(d, 2H), 7.41(d, 1H), 5.78(s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.61(t, 2H), 3.45(s, 3H), 2.48(d, 3H), 1.85-1.90(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.386 min；LCMS  $\text{MH}^+$  496。

**實施例 56g** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



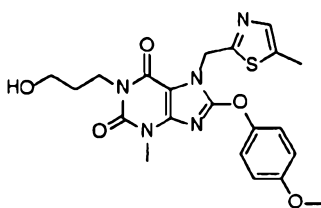
【0514】 白色固體，19 mg，31.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.46-7.49(m, 2H), 7.38-7.42(m, 3H), 5.77(s, 2H), 4.10(t, 2H), 3.61(t, 2H), 3.44(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.85-1.90(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.432 min；LCMS  $\text{MH}^+$  512。

**實施例 56h** 8-(4-氯苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



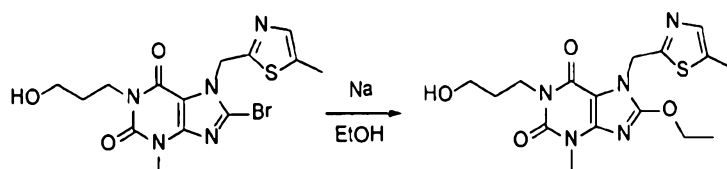
【0515】 白色固體，15 mg，31.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42-7.48(m, 3H), 7.35-7.38(m, 2H), 5.76(s, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.61(t, 2H), 3.43(s, 3H), 2.48(d, 3H), 1.85-1.91(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.273 min；LCMS  $\text{MH}^+$  462。

**實施例 56i** 1-(3-羥基丙基)-8-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0516】** 白色固體，13 mg，31.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42 (d, 1H), 7.23(dd, 2H), 6.98(dd, 2H), 5.74(s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.82(s, 3H), 3.60(t, 2H), 3.42(s, 3H), 2.48(d, 3H), 1.85-1.90(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.104 min；LCMS  $\text{MH}^+$  458。

**實施例 57** 8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



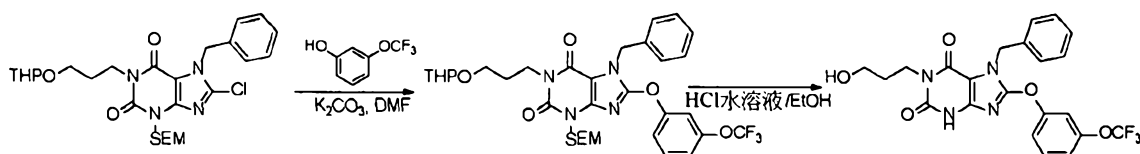
**【0517】** 向 8-溴-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.12 mmol, 中間物 16) 於乙醇 (2 mL) 中之溶液中添加鈉 (10 mg, 0.4 mmol)。混合物在室溫下攪拌 2 小時。濃縮反應且殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (27 mg, 59.3%)。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.38 (d, 1H), 5.55(s, 2H), 4.60(q, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.59(t, 2H), 3.52(s, 3H), 2.45(d, 3H), 1.83-1.88(m, 2H), 1.43(d, 3H)。LCMS 滯留時間 1.680 min；LCMS  $\text{MH}^+$  380。



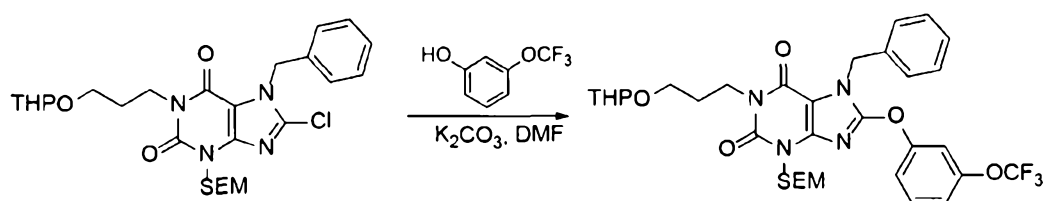
**實施例 58** 7-乙基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-  
 嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

**【0518】** 使用實施例 36 之 2 步驟方法由中間物 6 製備標題化合物。  
 產物經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-乙基-1-(3-羥基丙基)-3-  
 甲基-8-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (5 mg, 6.9% 產率)。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.53(s, 1H), 5.76(s, 2H), 4.18(q, 2H), 4.10(t, 2H), 3.61(t,  
 2H), 3.54(s, 3H), 2.52(s, 3H), 1.80-1.90(m, 2H), 1.36(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.760  
 min；LCMS MH<sup>+</sup> 380。

**實施例 59** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤  
 -2,6(3H,7H)-二酮



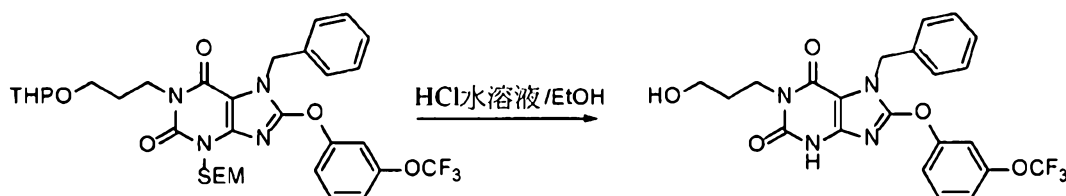
步驟 1 7-苯甲基-1-(3-(四氫-2H-嘧喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)  
 苯氧基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



**【0519】** 向 7-苯甲基-8-氯-1-(3-(四氫-2H-嘧喃-2-基氧基)丙  
 基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (4.7 g, 8.58  
 mmol, 中間物 18) 於 DMF (15 mL) 中之溶液中添加 3-(三氟甲氧基)苯酚 (1.83  
 g, 10.28 mmol) 及碳酸鉀 (2.4 g, 17.39 mmol)。混合物在 80°C 下攪拌隔夜。  
 混合物用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉

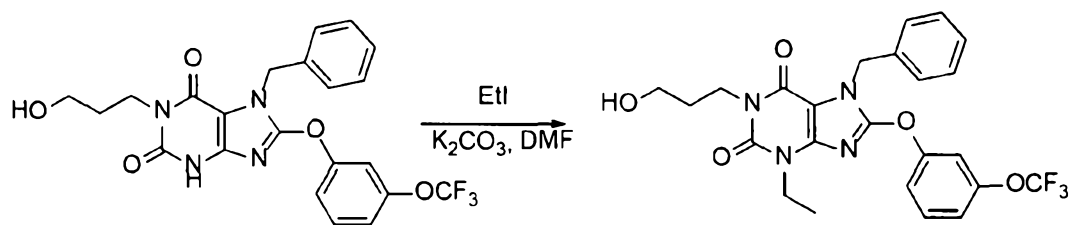
脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之 7-苯甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (5.3 g, 89.3%產率)。LCMS 滯留時間 3.974 min；LCMS M+Na 713。

步驟 2 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



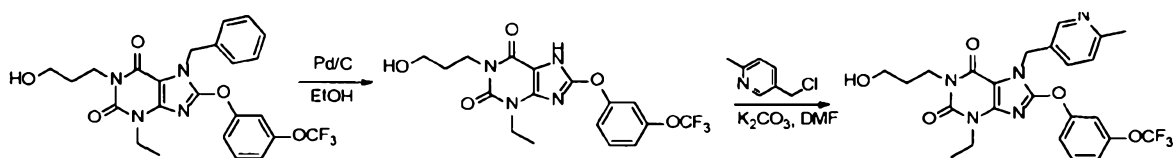
【0520】 向 7-苯甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-3-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (5.3 g, 7.68 mmol) 於乙醇 (20 mL) 中之溶液中添加濃 HCl (5 mL)。反應在 80°C 下攪拌隔夜。濃縮反應且殘餘物用飽和碳酸氫鈉中和。此水相用乙酸乙酯萃取，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈白色固體狀之 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (4.5 g, 100%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.93(s, 1H), 7.62-7.57(t, 1H), 7.44-7.32(m, 8H), 5.42(s, 2H), 4.49-4.46(t, 1H), 3.89-3.86(t, 2H), 3.46-3.41(m, 2H), 1.72-1.65(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.560 min；LCMS MH<sup>+</sup> 477。

實施例 60 7-苯甲基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

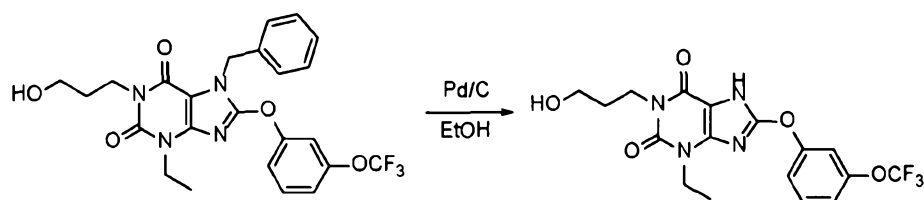


【0521】 向 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁嗪-2,6(3H,7H)-二酮 (1.2 g, 2.52 mmol, 實施例 59) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加碘乙烷 (0.7 g, 4.49 mmol)、碳酸鉀 (0.7 g, 5.07 mmol)。反應在 80°C 下攪拌 2 小時；接著將其冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。分離各相且有機相用鹽水洗滌。有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色固體狀之 7-苯甲基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁嗪-2,6(3H,7H)-二酮 (0.62 g, 49.2% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.62-7.57(t, 1H), 7.50(s, 1H), 7.42-7.31(m, 7H), 5.44(s, 2H), 4.51-4.48(t, 1H), 3.95-3.85(m, 4H), 3.47-3.42(q, 2H), 1.73-1.67(m, 2H), 1.16-1.13(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.974 min；LCMS MH<sup>+</sup> 505。

**實施例 61** 3-乙基-1-(3-羥基丙基)-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁嗪-2,6(3H,7H)-二酮

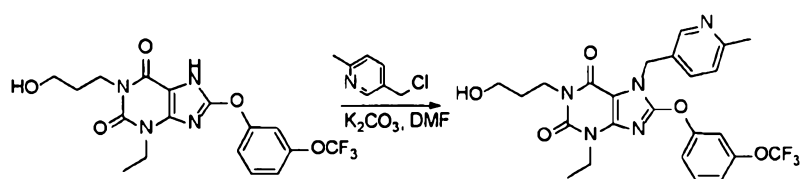


步驟 1 3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁嗪-2,6(3H,7H)-二酮



【0522】 將 7-苯甲基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.62 g, 1.23 mmol, 實施例 60) 溶解於乙醇 (20 mL) 中；接著使混合物脫氣且用氮氣再填充 3 次。添加甲酸銨 (0.5 g, 7.94 mmol) 及 10% Pd/C (30 mg)。再次使混合物脫氣且用氮氣再填充 3 次；接著將其在 80°C 下攪拌隔夜。冷卻反應且過濾。用甲醇洗滌濾餅。濃縮濾液，生成呈白色固體狀之 3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.6 g, 100% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.61-7.57(t, 1H), 7.50(s, 1H), 7.40-7.38(dd, 1H), 7.31-7.29(d, 1H), 4.50(s, 1H), 3.95-3.85(m, 4H), 3.44-3.43(m, 2H), 1.73-1.66(t, 2H), 1.17-1.13(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.350 min；LCMS MH<sup>+</sup> 415。

步驟 2 3-乙基-1-(3-羥基丙基)-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

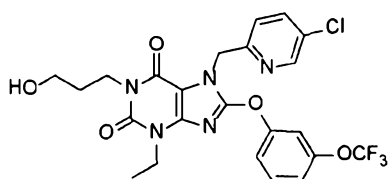


【0523】 向 3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (110 mg, 0.22 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中添加 5-(氯甲基)-2-甲基吡啶 (50 mg, 0.4 mmol)、碳酸鉀 (91 mg, 0.66 mmol) 及 TBAI (2 mg, 0.02 mmol)。反應在 50°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 3-乙基-1-(3-羥基丙基)-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (30

mg, 44.8%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.53(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.55-7.63(m, 2H), 7.50(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.25(d, 1H), 5.43(s, 2H), 4.48(t, 1H), 3.85-3.96(m, 4H), 3.44(q, 2H), 2.44(s, 3H), 1.68-1.73(m, 2H), 1.14(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.097min; LCMS MH<sup>+</sup> 520。

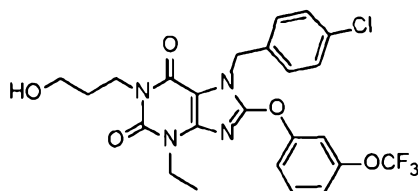
【0524】 以下實施例 62a 至 62d 使用實施例 61 之方法來製備。

**實施例 62a** 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



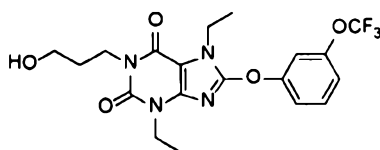
【0525】 白色固體, 30 mg, 28.1%產率: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.47(s, 1H), 7.84-7.87(dd, 1H), 7.53-7.57(t, 1H), 7.46-7.48(d, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.22-7.24 (d, 1H), 5.63(s, 2H), 4.03-4.08(m, 4H), 3.56-3.59(t, 2H), 1.82-1.85 (q, 2H), 1.26-1.29(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.701 min; LCMS MH<sup>+</sup> 540。

**實施例 62b** 7-(4-氯苯基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



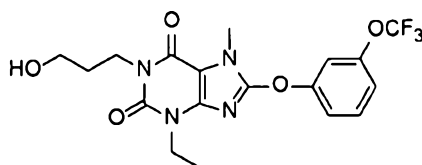
【0526】 白色固體, 15 mg, 20.1%產率: <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.60-7.56(t, 1H), 7.49(s, 1H), 7.43-7.39(m, 5H), 7.30-7.28(d, 1H), 5.40(s, 2H), 4.49(bs, 1H), 3.92-3.82(m, 4H), 3.43-3.36(m, 2H), 1.71-1.64(m, 2H), 1.14-1.10(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.906 min; LCMS MH<sup>+</sup> 539。

實例 62c 3,7-二乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩  
-2,6(3H,7H)-二酮



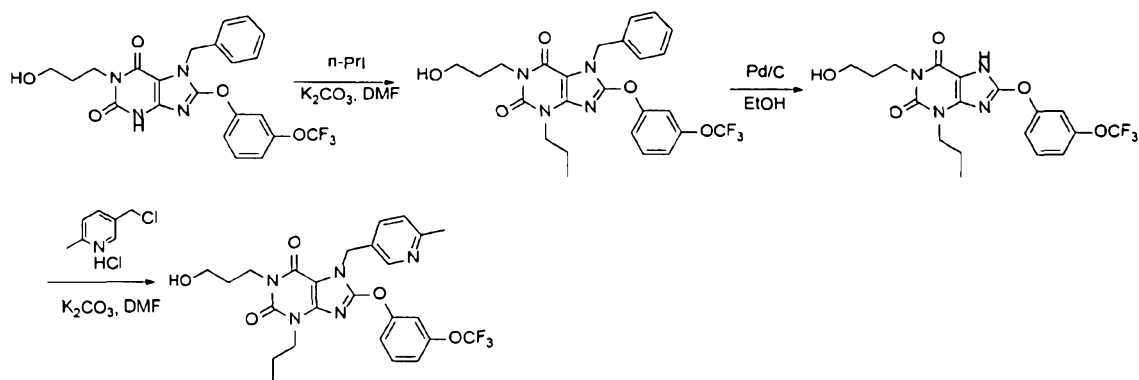
【0527】 白色固體，15 mg，20.1%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.64-7.57(m, 2H), 7.47-7.45(dd, 1H), 7.34-7.32(d, 1H), 4.49-4.47(t, 1H), 4.25-4.20(q, 2H), 3.96-3.85(m, 4H), 3.47-3.38(m, 2H), 1.74- 1.67(m, 2H), 1.39-1.36(t, 3H), 1.16-1.13(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.667 min；LCMS MH<sup>+</sup> 443。

實施例 62d 3-乙基-1-(3-羥基丙基)-7-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-  
噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

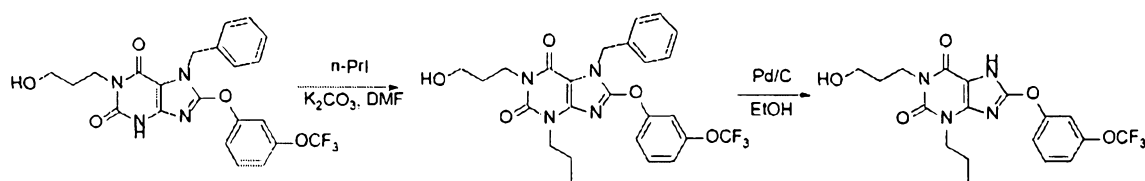


【0528】 白色固體，15 mg，14.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.64-7.59(t, 1H), 7.56(s, 1H), 7.47-7.44(dd, 1H), 7.33-7.31(d, 1H), 4.50-4.48(t, 1H), 3.95-3.84(m, 4H), 3.46-3.42(m, 2H), 1.73-1.66(m, 2H), 1.15-1.12(t, 3H).LCMS 滯留時間 2.504 min；LCMS MH<sup>+</sup> 429。

實施例 63 1-(3-羥基丙基)-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-3-丙基-8-(3-(三氟甲  
氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



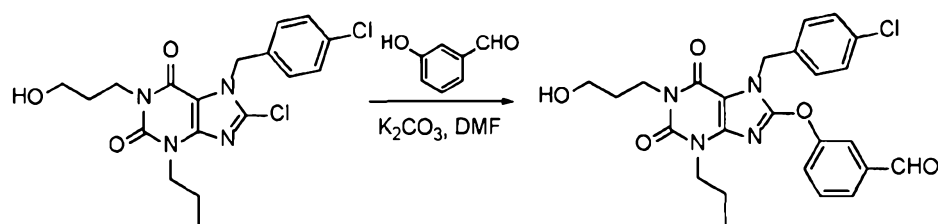
步驟 1 1-(3-羥基丙基)-3-丙基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩  
-2,6(3H,7H)-二酮



【0529】 使用實施例 60 及 61 步驟 1 之方法由實施例 59 之產物來製  
備標題化合物。白色固體，180 mg，70.1%產率；LCMS 滯留時間 1.452 min；  
LCMS  $MH^+$  429。

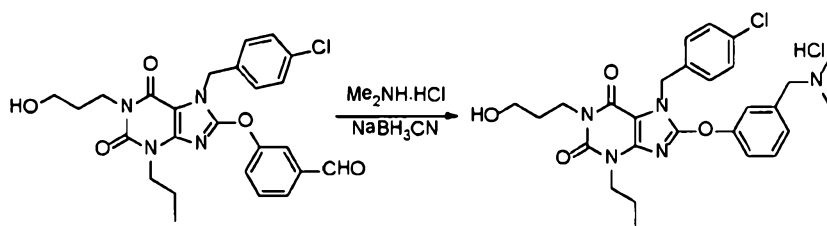
步驟 2 1-(3-羥基丙基)-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-3-丙基-8-(3-(三氟甲氧  
基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

步驟 3 3-(7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-2,6-二側氧基-3-丙基-2,3,6,7-四  
氫-1H-噁吩-8-基氧基)苯甲醛



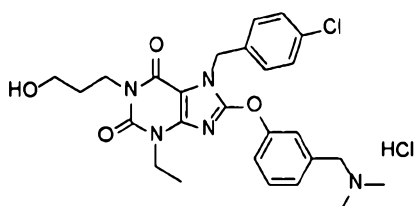
【0530】 使用實施例 59 步驟 1 之方法製備標題化合物。黃色油狀物，  
190 mg，70.9%產率；LCMS 滯留時間 1.663 min；LCMS  $MH^+$  497。

步驟 4 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-((二甲基胺基)甲基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-丙基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽



【0531】 使用實施例 39 步驟 2 之方法來製備標題產物，且粗產物藉由製備型 HPLC 來純化。白色固體，15 mg，14.3%：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.04(bs, 1H), 7.60(bs, 1H), 7.57-7.49(m, 2H), 7.46-7.41(m, 5H), 5.43(s, 2H), 4.29-4.28(d, 2H), 3.95-3.91(t, 2H), 3.81-3.77(t, 2H), 3.45-3.42(t, 2H), 2.68-2.67(d, 6H), 1.72-1.66(m, 2H), 1.63-1.54(m, 2H), 0.81-0.77(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.755 min；LCMS MH<sup>+</sup> 526。

實施例 65 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-((二甲基胺基)甲基)苯氧基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽

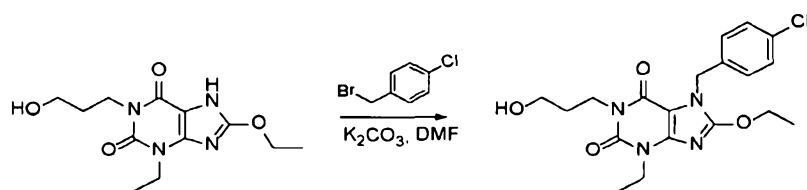


【0532】 使用實施例 64 之方法製備標題化合物。白色固體，13 mg，14.5%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.15(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.47-7.42(m, 5H), 5.43(s, 2H), 4.31-4.29(d, 2H), 3.95-3.91(t, 2H), 3.89-3.83(m, 2H), 3.46-3.42(t, 2H), 2.69-2.67(d, 6H), 1.73-1.66(m, 2H), 1.15-1.11(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.668 min；LCMS MH<sup>+</sup> 512。

實施例 66 7-(4-氯苯甲基)-8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩

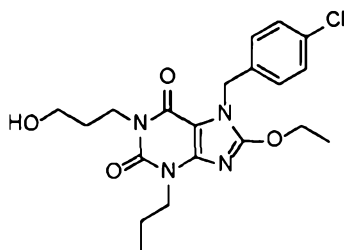


-2,6(3H,7H)-二酮



【0533】 向 8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (70 mg, 0.248 mmol, 中間物 26) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 1-(溴甲基)-4-氯苯 (80 mg, 0.390 mmol)、碳酸鉀 (60 mg, 0.435 mmol)。混合物在 60°C 下攪拌 4 小時，接著用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-乙氧基-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (15 mg, 14.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.43-7.41(d, 2H), 7.34-7.32(d, 2H), 5.21(s, 2H), 4.53-4.44(m, 3H), 3.99-3.88(m, 4H), 3.45-3.39(m, 2H), 1.71-1.64(m, 2H), 1.37-1.33(t, 3H), 1.23-1.19(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.654 min；LCMS MH<sup>+</sup> 407。

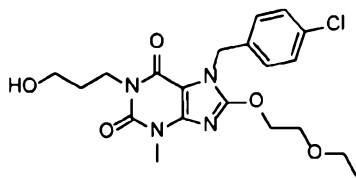
實施例 67 7-(4-氯苯甲基)-8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-丙基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0534】 使用中間物 26 及實施例 66 之方法製備標題化合物。白色固體，5 mg，17.0%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.43-7.42(d, 2H), 7.33-7.31(d, 2H), 5.21(s, 2H), 4.52-4.47(m, 3H), 3.92-3.87(m, 4H), 3.44-3.41(m, 2H), 1.72-1.63(m,

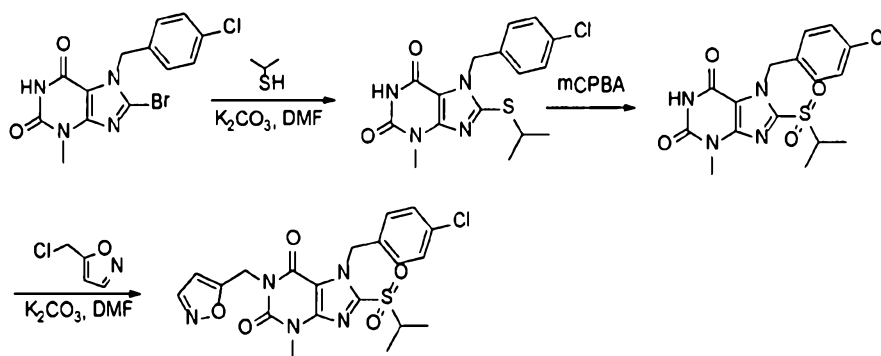
4H), 1.36-1.33(t, 3H), 0.88-0.84(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.837 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 421。

**實施例 68** 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-乙氧基乙氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0535】** 使用實施例 36 之 2 步方法製備標題化合物。白色固體，33 mg，26.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.34-7.41(m, 4 H), 5.21(s, 2 H), 4.58(t, 2 H), 4.47(t, 1 H), 3.90(t, 2 H), 3.69-3.72(m, 2 H), 3.41-3.47(m, 7 H), 1.65-1.70(m, 2 H), 1.08(t, 3 H)。LCMS 滯留時間 2.423 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 437。

**實施例 69** 7-(4-氯苯甲基)-8-(異丙基磺醯基)-1-(異噁唑-5-基甲基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-8-(異丙基硫基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

**【0536】** 向 8-氯-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(4H,7H)-二酮 (0.2 g, 0.54 mmol, 中間物 8) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加丙烷-2-硫醇 (0.2 g, 2.7 mmol) 及碳酸鉀 (0.38 g, 2.7 mmol)。反應在 80°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，

生成粗產物 (0.2 g)，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 1.015 min；LCMS  $MH^+$  365。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-8-(異丙基磺醯基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

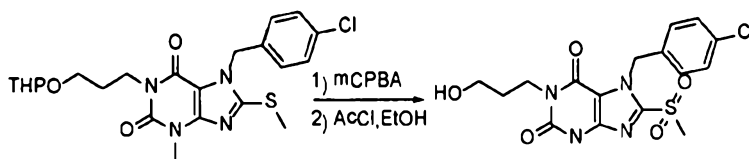
【0537】 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-8-(異丙基磺基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.2 g, 0.55 mmol) 於氯仿 (10 mL) 中之溶液中逐份添加 MCPBA (0.19 g, 1.37 mmol)。反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗固體產物，用乙醇濕磨且加以收集，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(異丙基磺醯基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.19 g, 84.5%產率)。LCMS 滯留時間 1.322 min；LCMS  $MH^+$  397。

步驟 3 7-(4-氯苯甲基)-8-(異丙基磺醯基)-1-(異噁唑-5-基甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

【0538】 向 7-(4-氯苯甲基)-8-(異丙基磺醯基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (80 mg, 0.20 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 5-(氯甲基)異噁唑 (55 mg, 0.5 mmol, 中間物 41)、碳酸鉀 (58 mg, 0.42 mmol) 及 TBAI (2 mg, 0.02 mmol)。反應在 50°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(異丙基磺醯基)-1-(異噁唑-5-基甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (39 mg, 40.6%產率)。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  8.49(d, 1H), 7.41(dd, 2 H), 7.28(d, 2H), 6.43(d, 1H), 5.87(s, 2H), 5.21(s, 2H), 3.60-3.73(m, 1H), 3.47(s, 3H), 1.25(d, 6H)。

LCMS 滯留時間 2.772 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 478

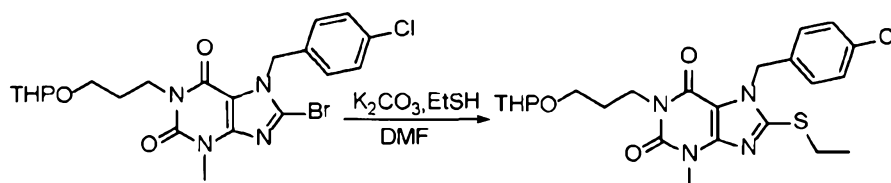
**實施例 70** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(甲基磺醯基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0539】** 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(甲基硫基)-1-(3-(四氫-2H-嘧喃-2-基氧基)丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.14 g, 0.35 mmol) 於氯仿 (10 mL) 中之溶液中逐份添加 MCPBA (0.15 g, 0.87 mmol)。反應在室溫下攪拌隔夜。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成黃色油狀物。此油狀物溶解於乙醇 (5 mL) 中；接著在 0°C 下逐滴添加乙醯氯 (0.2 mL)。反應在此溫度下攪拌 1 小時。濃縮混合物，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(甲基磺醯基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (15 mg, 10.0% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.34-7.42 (m, 4 H), 5.97(s, 2 H), 4.11(t, 2H), 3.61(t, 2 H), 3.57(s, 3 H), 3.38(s, 3 H), 1.84-1.89(m, 2 H)。LCMS 滯留時間 2.052 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 427

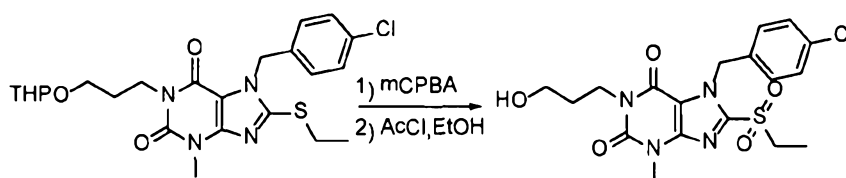
**實施例 71** 7-(4-氯苯甲基)-8-(乙基磺醯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-8-(乙基硫基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘧喃-2-基氧基)丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



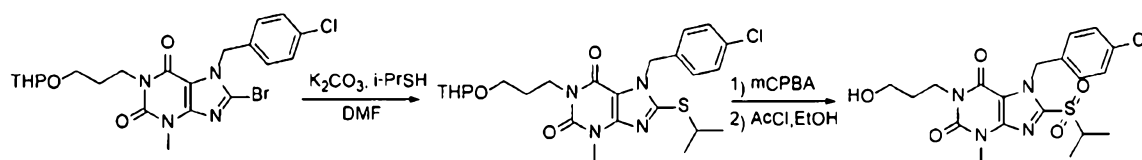
【0540】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (0.15 g, 0.29 mmol, 中間物 14) 於 DMF (10 mL) 中之溶液中添加乙硫醇 (27 mg, 0.44 mmol) 及碳酸鉀 (81 mg, 0.58 mmol)。反應在 80°C 下加熱隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水, 過濾且濃縮, 生成粗產物, 其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 1.912 min; LCMS  $MH^+$ -THP 409。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-8-(乙基磺醯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



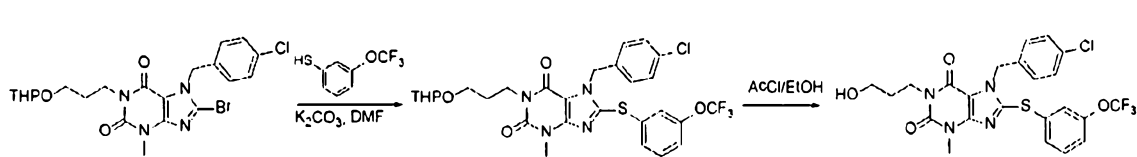
【0541】 使用實施例 70 步驟 2 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化, 生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(乙基磺醯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (26 mg, 20.5% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 7.34-7.41(m, 4H), 5.98(s, 2H), 4.11(t, 1H), 3.62(t, 2H), 3.57(s, 3H), 3.47-3.53(m, 2H), 1.85-1.90(m, 2H), 1.31(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.192 min; LCMS  $MH^+$  441。

實施例 72 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(異丙基磺醯基)-3-甲基-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮

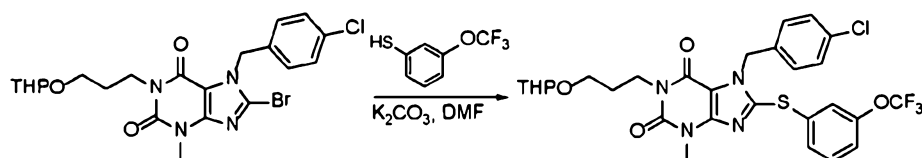


【0542】 使用實施例 71 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(乙基磺醯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (26 mg, 20.5%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.45(d, 2H), 7.31-7.34 (d, 2H), 5.97(s, 2H), 4.19-4.22(t, 2H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.04-3.06 (t, 1H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.38-1.40 (d, 6H)。LCMS 滯留時間 2.311 min；LCMS MH<sup>+</sup> 455。

**實施例 73** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯基硫基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

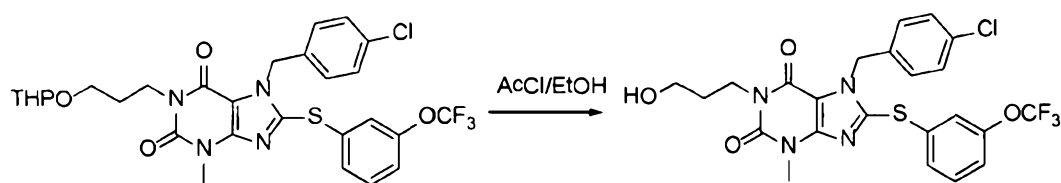


步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯基硫基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0543】 使用實施例 71 步驟 1 之方法且使用 3-(三氟甲氧基)苯硫醇製備標題化合物。黃色油狀物，100 mg，81.9%產率。LCMS 滯留時間 2.098 min；LCMS MH<sup>+</sup> -THP 541

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯基硫基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

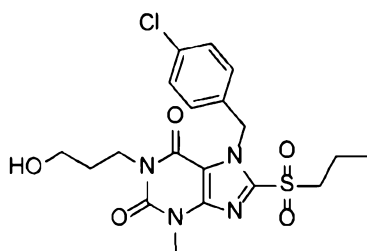


【0544】 使用實施例 37 步驟 2 之方法製備標題化合物。淺黃色固體，20 mg，23.1%產率： $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.47-7.42(t, 1H), 7.33-7.30(m, 5H), 7.24-7.22(d, 2H), 5.63(s, 2H), 4.49-4.46(t, 1H), 3.95-3.92(t, 2H), 3.47-3.42(m, 2H), 3.39(s, 3H), 1.72-1.69(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.950 min；LCMS  $\text{MH}^+$  541

**實施例 74** 8-(丁基磺醯基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮

【0545】 使用實施例 71 之方法製備標題化合物。淺黃色油狀物，30 mg，39.3%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.40-7.35(m, 4H), 5.99(s, 2H), 4.14-4.10(t, 2H), 3.64-3.61(t, 2H), 3.57(s, 3H), 3.44-3.40(m, 2H), 1.90-1.86(m, 2H), 1.69-1.65(m, 2H), 1.44-1.38(m, 2H), 0.92-0.89(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.671 min；LCMS  $\text{MH}^+$  469

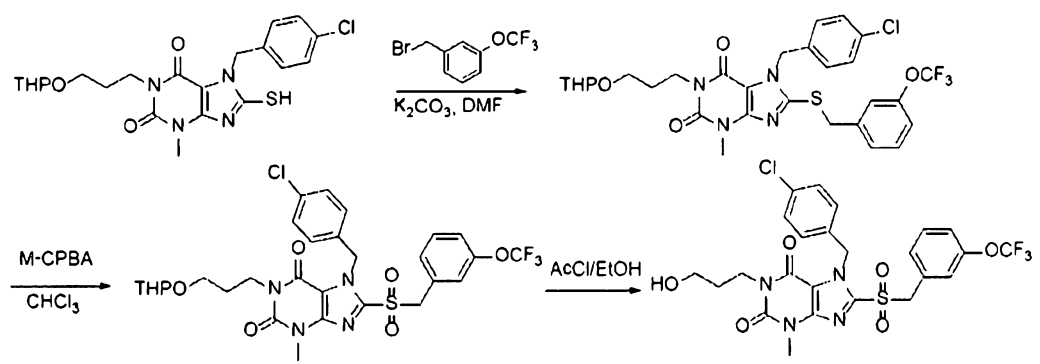
**實施例 75** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(丙基磺醯基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



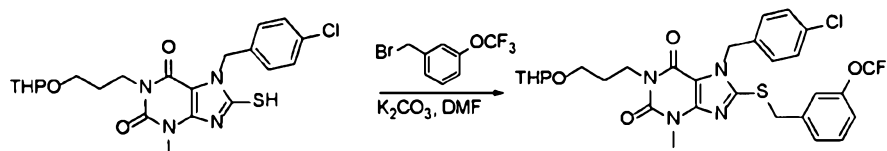
【0546】 使用實施例 71 之方法製備標題化合物。淺褐色固體，30 mg，39.5%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.40-7.34(m, 4H), 5.99(s, 2H), 4.13-4.09(t,

2H), 3.63-3.60(t, 2H), 3.57(s, 3H), 3.43-3.39 (t, 2H), 1.89-1.85(m, 2H), 1.80-1.75(m, 2H), 1.04-0.99(t, 3H) 。 LCMS 滯留時間 2.353 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 455

**實施例 76** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(丙基磺醯基)-1H-噻吩  
 啉-2,6(3H,7H)-二酮



步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基硫基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮

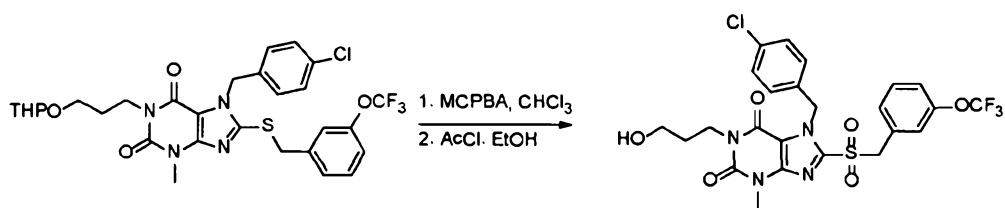


**【0547】** 向 7-(4-氯苯甲基)-8-巯基-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.216 mmol) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加 1-(溴甲基)-3-(三氟甲氧基)苯 (66 mg, 0.259 mmol)、碳酸鉀 (89 mg, 0.645 mmol)。反應在 80°C 下攪拌 2 小時。將混合物冷卻，用乙酸乙酯及水稀釋，且分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈淺黃色油狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基硫基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (120 mg, 87.3%)。LCMS 滯留時間 2.106 min ; LCMS MH<sup>+</sup>-THP 555。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(丙基磺醯基)-1H-噻吩

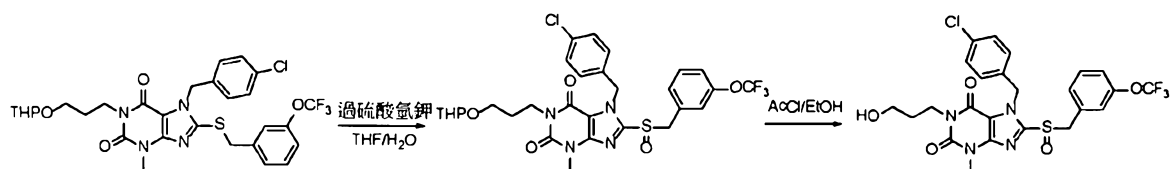


-2,6(3H,7H)-二酮

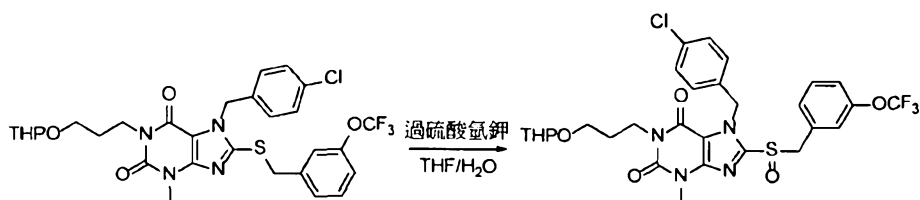


【0548】 使用實施例 70 步驟 2 之方法製備標題化合物。白色固體，14.3%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.47-7.43(t, 1H), 7.32-7.30(d, 2H), 7.27-7.23(d, 2H), 7.18-7.16(d, 3H), 5.64(s, 2H), 4.91(s, 2H), 4.10-4.07(t, 2H), 3.62-3.59(s, 5H), 1.88-1.81(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.922 min；LCMS  $\text{MH}^+$  587。

實施例 77 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基亞磺醯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



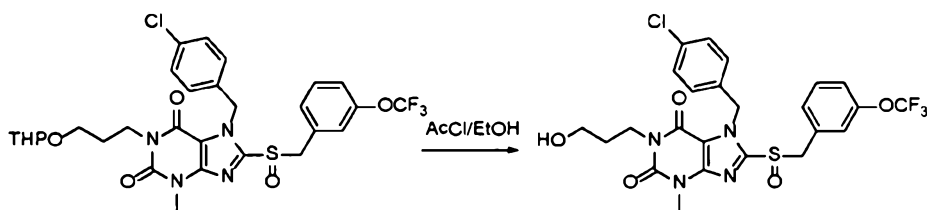
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基亞磺醯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0549】 在  $0^\circ\text{C}$  下向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基亞磺醯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 0.108 mmol, 實施例 129, 步驟 2) 於 THF (4 mL) 及水 (2 mL) 中之溶液中添加過硫酸氫鉀 (73 mg, 0.119 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌 16 小時。混合物用硫代硫酸鈉水溶液淬滅，分配於 DCM 與水之間，且分離各相。

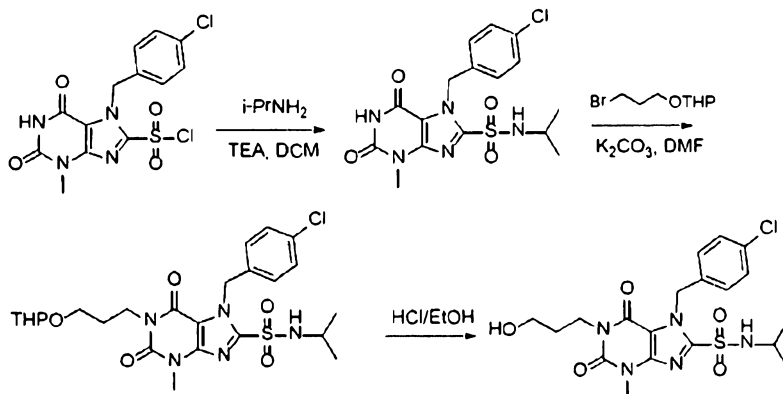
有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物。藉由用石油/乙酸乙酯（1:0 至 1:1）洗提之矽膠層析純化此粗物質，生成呈黃色油狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基亞磺醯基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮（60 mg，97.6%）。LCMS 滯留時間 1.499 min；LCMS  $MH^+$ -THP 571。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基亞磺醯基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



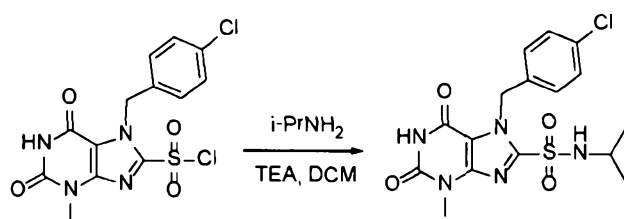
【0550】 使用實施例 37 步驟 2 之方法製備標題化合物。白色固體，30 mg，57.4%產率； $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7.43-7.39(t, 1H), 7.27-7.23(m, 4H), 7.17-7.12(m, 3H), 5.59(s, 2H), 4.89-4.74(m, 2H), 4.12-4.08(t, 2H), 3.62-3.59(m, 5H), 1.88-1.84(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2552 min；LCMS  $MH^+$  571。

實施例 78 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-N-異丙基-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯胺



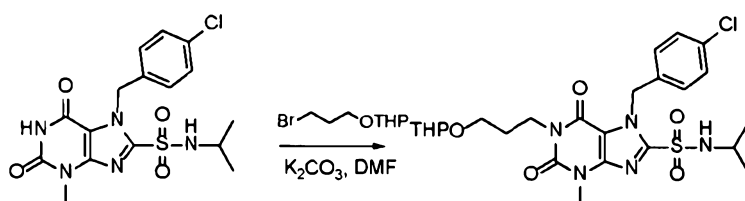
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-N-異丙基-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-

## 噻吩-8-磺醯胺



【0551】 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯氯 (115 mg, 0.295 mmol, 中間物 64) 於 DCM (5 mL) 中之溶液中相繼添加異丙胺 (17.4 mg, 0.59 mmol)、TEA (60 mg, 0.59 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 1 小時。混合物用 DCM 稀釋且用鹽水洗滌。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用 DCM/甲醇 (50:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色糖漿狀之 7-(4-氯苯甲基)-N-異丙基-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯胺 (59 mg, 48.6%產率)。LCMS 滯留時間 1.436 min；LCMS MH<sup>+</sup> 412。

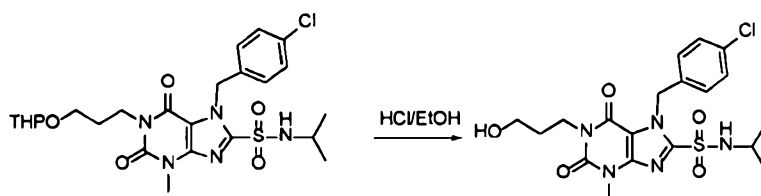
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-N-異丙基-3-甲基-2,6-二側氧基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯胺



【0552】 向 7-(4-氯苯甲基)-N-異丙基-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯胺 (59 mg, 0.143 mmol) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-哌喃 (32 mg, 0.143 mmol)、碳酸鉀 (30 mg, 0.214 mmol) 且混合物在 60°C 下攪拌 4 小時。反應用乙酸乙酯稀釋且用鹽水及飽和氯化銨水溶液洗滌。有機相經脫水且濃縮，生成呈黃色固體狀之 7-(4-

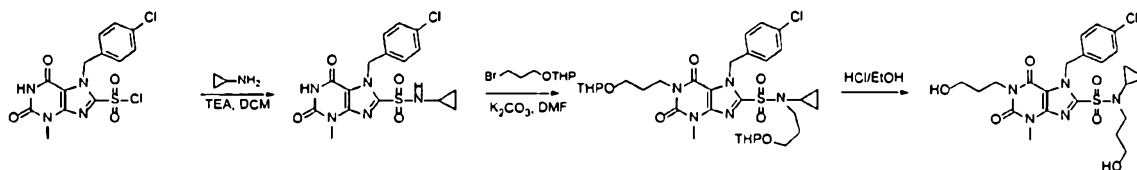
氯苯甲基)-N-異丙基-3-甲基-2,6-二側氧基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯胺 (61 mg, 77%產率)。LCMS 滯留時間 1.805 min ; LCMS  $MH^+$  -THP 470。

步驟 3 7-(4-氯苯甲基)-N-異丙基-3-甲基-2,6-二側氧基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯胺



【0553】 7-(4-氯苯甲基)-N-異丙基-3-甲基-2,6-二側氧基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯胺 (61 mg, 0.11 mmol) 於 1 mM 乙醇 HCl 溶液 (1 mL, 1 mmol/L) 中之溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。濃縮混合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-N-異丙基-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯胺 (17.9 mg, 34.6%產率)。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7.31-7.38(m, 4H), 5.89(s, 2H), 4.06-4.10 (t, 2H), 3.58-3.63 (m, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.19-1.21 (d, 6H)。LCMS 滯留時間 2.315 min ; LCMS  $MH^+$  470。

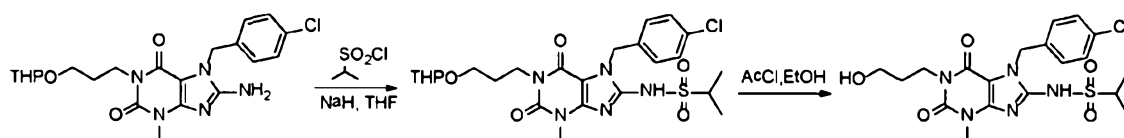
實施例 79 7-(4-氯苯甲基)-N-環丙基-N,1-雙(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噻吩-8-磺醯胺



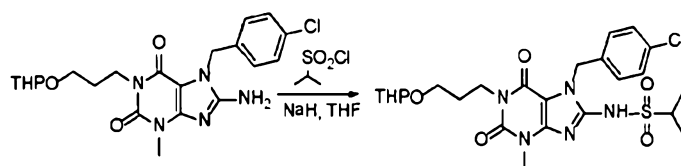
【0554】 使用實施例 78 之方法來製備標題化合物，除了在步驟 2 中，

添加 2 當量之 2-(3-溴丙氧基)四氫-2H-嘓喃。最終產物經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-N-環丙基-N,1-雙(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-嘓吩-8-磺醯胺 (21 mg, 38.9% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.32-7.39(m, 4H), 5.92(s, 2H), 4.07-4.11 (t, 2H), 3.57-3.62 (m, 6H), 3.53 (s, 3H), 2.71-2.75 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 4H), 0.91-0.94 (m, 2H), 0.75-.078 (m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.238 min；LCMS MH<sup>+</sup> 526。

**實施例 80** N-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-嘓吩-8-基)丙烷-2-磺醯胺

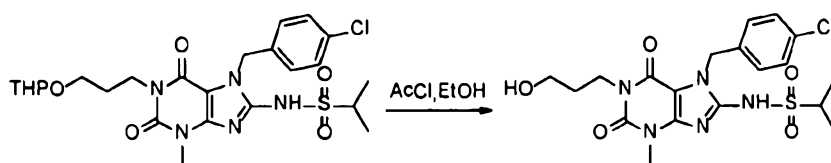


步驟 1 N-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘓吩-8-基)丙烷-2-磺醯胺



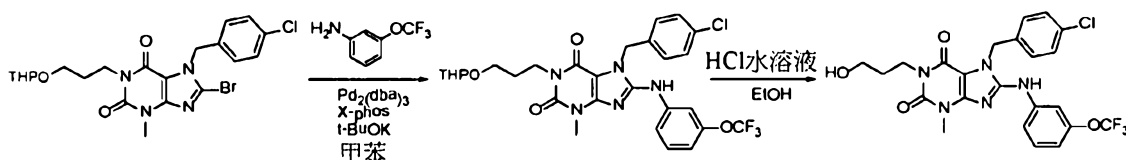
**【0555】** 在 0°C 下向 8-胺基-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘓吩-2,6(3H,7H)-二酮 (95 mg, 0.21 mmol, 中間物 53) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (10 mg, 0.23 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時；接著在 0°C 下逐滴添加異丙基磺醯氯 (29 mg, 0.21 mmol)。混合物在室溫下攪拌 1 小時。在 0°C 下，反應用氯化銨水溶液 (2 mL) 淬滅且接著分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色糖漿狀之產物 (60 mg)，其無需純化即使用。LCMS 滯留時間 1.519 min；LCMS MH<sup>+</sup>-THP 470。

步驟 2 N-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-嘔吩-8-基)丙烷-2-磺醯胺

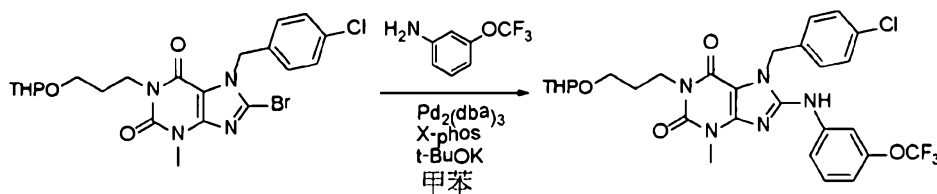


【0556】 使用實施例 37 步驟 2 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 來純化。白色固體，19 mg，37.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.44(d, 2H), 7.31-7.33(m, 2H), 5.37(s, 2H), 4.19(t, 2H), 3.56(s, 2H), 3.52(s, 3H), 3.39(brs, 1), 3.10(brs, 1H), 1.88-1.94 (m, 2H), 1.40(d, 6H)。LCMS 滯留時間 1.942 min；LCMS MH<sup>+</sup> 470

實施例 81 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯基胺基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



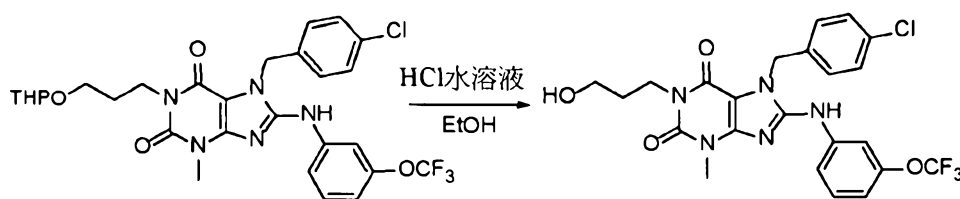
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯基胺基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (WYS-000356-026)



【0557】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.196 mmol, 中間物 14) 於甲苯 (30 mL) 中之溶液中添加 3-(三氟甲氧基)苯胺 (45 mg, 0.254 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0) (10 mg, 0.011 mmol)、X-phos (10 mg, 0.021 mmol) 及第

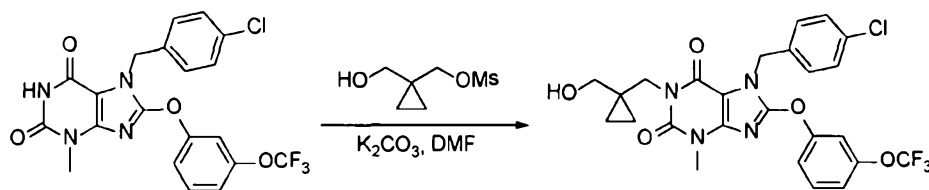
三丁醇鉀 (45 mg, 0.402 mmol)。使混合物脫氣且用氮氣再填充 3 次。反應在 100°C 下在氮氣下攪拌隔夜。過濾混合物，且用乙酸乙酯洗滌濾餅。濃縮濾液，生成粗產物，藉由用石油/乙酸乙酯 (3:1 至 3:2) 洗提之矽膠層析純化。收集產物，濃縮且在真空中乾燥，生成呈黃色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯基氨基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮 (70 mg, 57.6%)。LCMS  $MH^+$ -THP 524。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯基氨基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0558】 如實施例 36 步驟 2 但使用乙醇 HCl 水溶液來製備標題化合物。白色固體，13 mg, 12.4%產率： $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.63(s,1H), 7.91(s,1H), 7.63-7.61(d,1H), 7.45-7.38(m,3H), 7.24-7.22(d,2H), 6.97-6.94(d,1H), 5.57(s,2H), 4.44-4.42(t,1H), 3.89-3.86(t,2H), 3.42-3.38(m,4H), 3.31(s,3H), 1.69-1.61(m,2H)。LCMS 滯留時間 2.853 min；LCMS  $MH^+$  524。

實施例 82 7-(4-氯苯甲基)-1-((1-(羥基甲基)環丙基)甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘓呤-2,6(3H,7H)-二酮

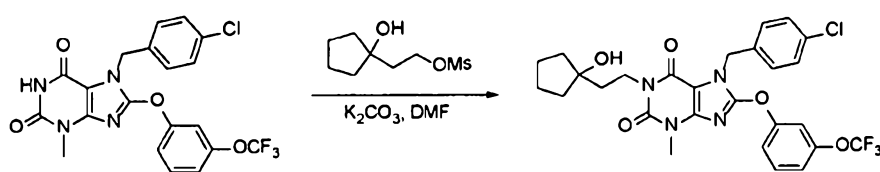


【0559】 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘓呤

-2,6(3H,7H)-二酮 (80 mg, 0.17 mmol, 中間物 9) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加甲磺酸(1-(羥基甲基)環丙基)甲酯 (0.1 g, 0.5 mmol, 中間物 42)、碳酸鉀 (47 mg, 0.34 mmol) 及 TBAI (2 mg, 0.02 mmol)。反應在 50°C 下攪拌 8 小時。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機層經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-((1-(羥基甲基)環丙基)甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (36 mg, 39.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.39(t, 1H), 7.01(dd, 1 H), 6.88-6.90(m, 2H), 4.87-4.88(m, 2H), 4.44-4.46(m, 2H), 4.08-4.16(m, 4H), 3.61(t, 2H), 3.51(s, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.32(t, 3H).LCMS 滯留時間 3.099 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 533。

【0560】 以下實施例 83a 及 83d 使用實施例 82 之方法來製備。

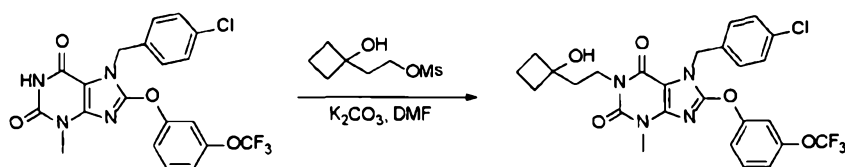
**實施例 83a** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環戊基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0561】 由中間物 9 及 43 製備標題化合物。白色固體，18 mg, 17.9% 產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.54(t, 1H), 7.44(dd, 2H), 7.32-7.36(m, 4H), 7.22-7.25(m, 1H), 5.48(s, 2H), 4.14-4.18(m, 2H), 3.51(s, 3H), 1.88-1.92(m, 2H), 1.62-1.82(m, 8H)。LCMS 滯留時間 3.304 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 561

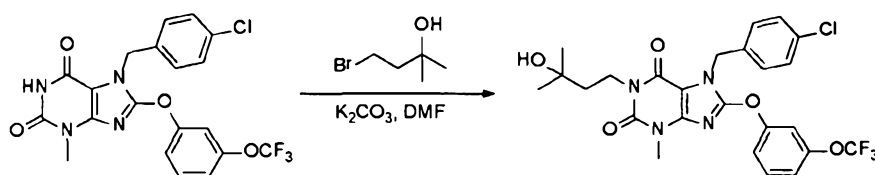
**實施例 83b** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丁基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮





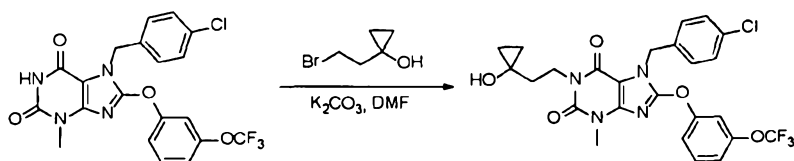
【0562】 由中間物 9 及 44 製備標題化合物。白色固體，20 mg，17.9%  
產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.55(t, 1H), 7.54(d, 2H), 7.32-7.38(m, 4H),  
7.23-7.26(m, 1H), 5.51(s, 2H), 4.11-4.15(m, 2H), 3.50(s, 3H), 2.05-2.17(m, 4H),  
1.93-1.97(m, 2H), 1.76-1.80(m, 1H) 1.59-1.63(m, 1H)。LCMS 滯留時間 3.111  
min；LCMS MH<sup>+</sup> 547

**實施例 83c** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基-3-甲基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0563】 由中間物 9 及 45 製備標題化合物。白色固體，23 mg，39.6%  
產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.55(t, 1H), 7.44(d, 2H), 7.32-7.38(m, 4H), 7.24(d, 1H),  
5.50(s, 2H), 4.11-4.15(m, 2H), 3.42(s, 3H), 1.78-1.82(m, 2H), 1.29(s, 6H)。LCMS  
滯留時間 3.235 min；LCMS MH<sup>+</sup> 535

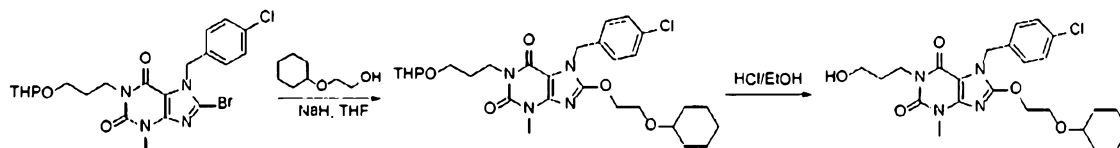
**實施例 83d** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



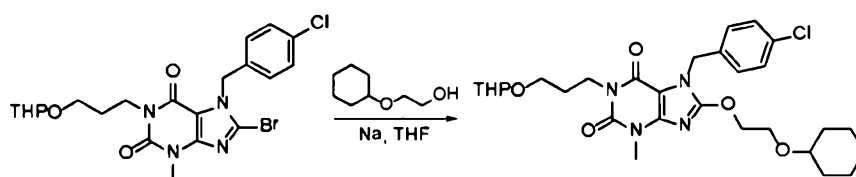
【0564】 由中間物 9 及 46 製備標題化合物。白色固體，39 mg，33.9%  
產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.55(t, 1H), 7.44(d, 2H), 7.34-7.36(m, 4H), 7.25(d, 1H),

5.49(s, 2H), 4.26(t, 2H), 3.42(s, 3H), 1.84(t, 2H), 0.62(t, 2H), 0.38(t, 2H)。LCMS 滯留時間 3.301 min；LCMS  $MH^+$  551

**實施例 84** 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(環己氧基)乙氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



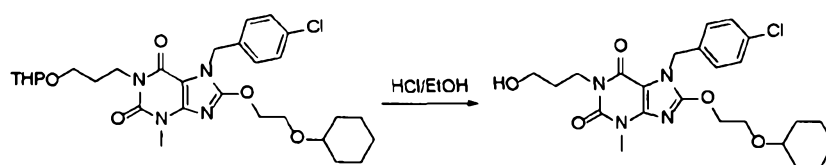
**步驟 1** 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(環己氧基)乙氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0565】** 在 0°C 下向 2-(環己氧基)乙醇 (63.4 mg, 0.439 mmol, 中間物 38) 於 THF (5 mL) 中之溶液中添加氫化鈉 (23.4 mg, 0.586 mmol, 礦物油中之 60% 分散液), 且將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。接著添加 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 0.293 mmol, 中間物 14) 於 THF (1 mL) 中之溶液且所得混合物在回流下攪拌 1 小時。冷卻反應且用冰水淬滅。用乙酸乙酯萃取混合物。有機相經脫水且濃縮, 生成呈黃色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(環己氧基)乙氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (123 mg, 73% 產率)。LCMS 滯留時間 2.064 min；LCMS  $MH^+$ -THP 491。

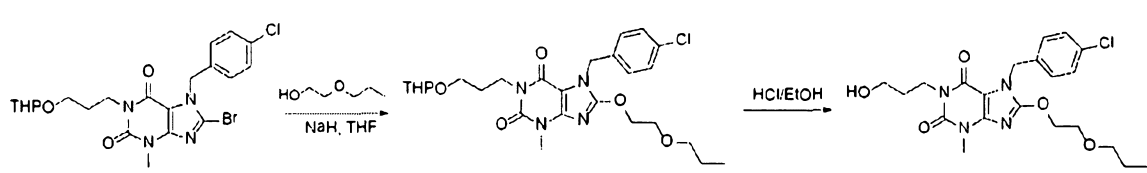
**步驟 2** 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(環己氧基)乙氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基

-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0566】 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(環己氧基)乙氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (123 mg, 0.214 mmol) 於 1 mM 乙醇 HCl 溶液 (2 mL) 中之溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。反應濃縮至乾，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(環己氧基)乙氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (64 mg, 60.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41-7.44 (d, 2H), 7.28-7.31 (d, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.63-4.65 (m, 2H), 4.17-4.20 (t, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.68-3.70 (br, 1H), 3.21 (m, 5H), 3.30-3.34 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 4H), 1.75-1.77 (t, 2H), 1.55-1.58 (m, 1H), 1.23-1.36 (m, 5H)。LCMS 滯留時間 2.893 min；LCMS MH<sup>+</sup> 491。

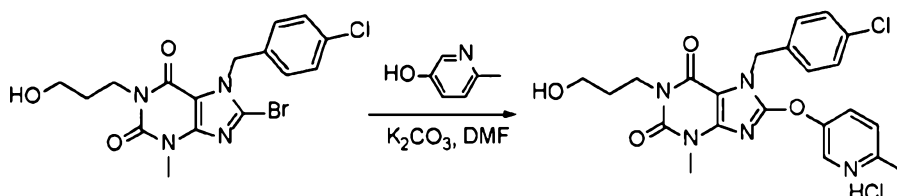
實施例 85 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-丙氧基乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0567】 使用實施例 84 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-丙氧基乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (39 mg, 38.7%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.39-7.42(d, 2H), 7.31-7.33 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.63-4.65 (m, 2H), 4.06-4.10 (t,

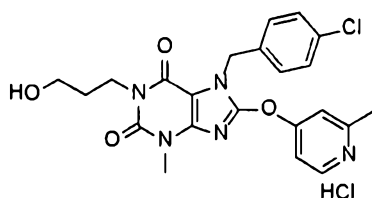
2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.58-3.61 (t, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.44-3.47 (t, 2H), 1.84-1.87 (t, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H), 0.90-0.94 (t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.561 min ; LCMS  $MH^+$  451。

**實施例 86** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽



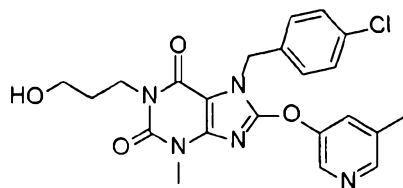
**【0568】** 由中間物 63 使用實施例 55 之方法但使用 6-甲基吡啶-3-醇來製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 35 mg (44.1%產率)。 $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69(s, 1H), 8.03-8.01(d, 1H), 7.59-7.57(d, 1H), 7.45(s, 4H), 5.45(s, 2H), 4.06-3.98(m, 2H), 3.45-3.42(t, 2H), 3.28(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.71-1.67(t, 2H)。LCMS 滯留時間 2.207 min ; LCMS  $MH^+$  456。

**實施例 87** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-甲基吡啶-4-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮鹽酸鹽



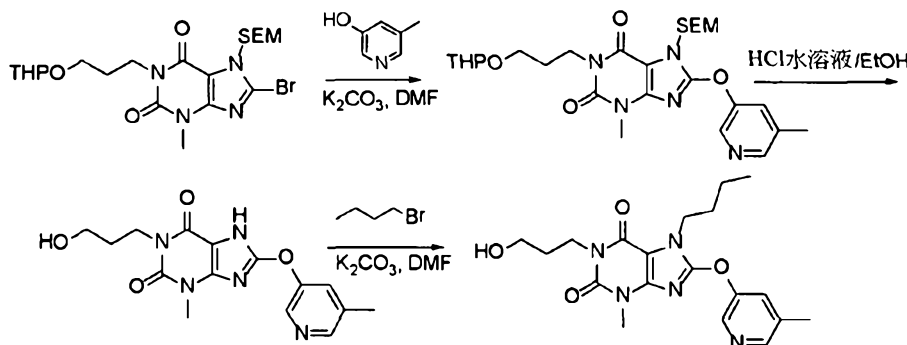
**【0569】** 使用實施例 55 之方法製備標題化合物。白色固體，30 mg，36.6%產率： $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48-8.46(d, 1H), 8.17(s, 1H), 7.43-7.33(m, 4H), 7.26-7.22(m, 2H), 5.42(s, 2H), 4.52(s, 1H), 3.95-3.92(t, 2H), 3.44-3.42(m, 2H), 3.37(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.72-1.69(t, 2H)。LCMS 滯留時間 1.716 min ; LCMS  $MH^+$  456。

**實施例 88** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(5-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

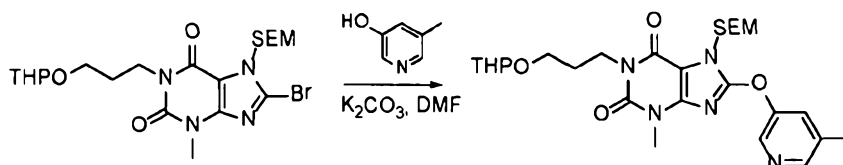


**【0570】** 使用實施例 55 之方法製備標題化合物。白色固體，40 mg，48.8%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.45-8.44(d, 1H), 8.36(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.46-7.41(m, 4H), 5.44(s, 2H), 4.50-4.47(t, 1H), 3.94-3.91(t, 2H), 3.46-3.40(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.73-1.66(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.259 min；LCMS MH<sup>+</sup> 456

**實施例 89** 7-丁基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(5-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



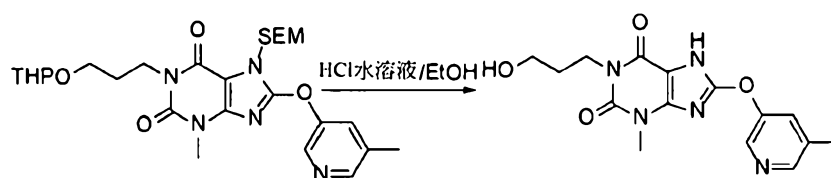
步驟 1 3-甲基-8-(5-甲基吡啶-3-基氧基)-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



**【0571】** 使用實施例 52 步驟 1 之方法製備標題化合物。黃色油狀物，300 mg，97.6%產率；LCMS 滯留時間 1.838 min；LCMS MH<sup>+</sup>-THP 462

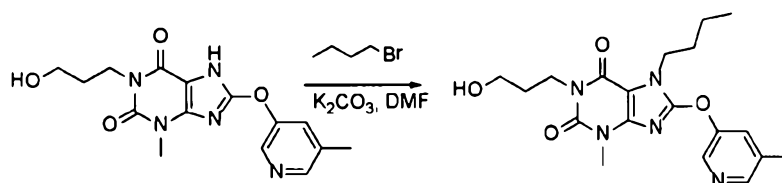
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧

基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



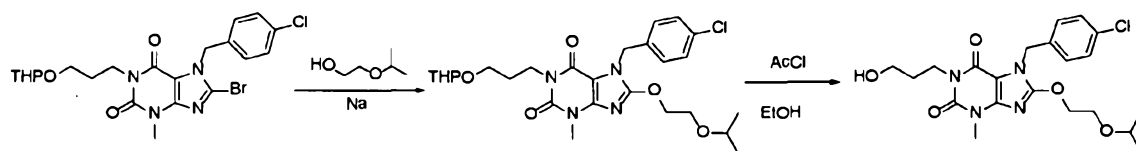
【0572】 向 3-甲基-8-(5-甲基吡啶-3-基氧基)-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-7-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (300 mg, 0.554 mmol) 於乙醇 (10 ml) 中之溶液中添加濃 HCl (3 ml)。反應在 90°C 下攪拌 6 小時。冷卻反應且濃縮，生成呈黃色油狀之 7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (180 mg, 98.9%)。LCMS 滯留時間 0.356 min；LCMS  $MH^+$  332。

步驟 3 7-丁基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(5-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

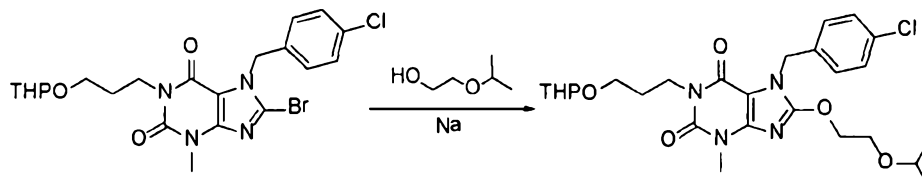


【0573】 使用實施例 61 步驟 2 之方法製備標題化合物。白色固體，30 mg，42.8%產率： $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48-8.47(d, 1H), 8.37-8.36(d, 1H), 7.71(s, 1H), 4.51-4.48(t, 1H), 4.22-4.19(t, 2H), 3.94-3.91(t, 2H), 3.46-3.43(t, 2H), 3.28(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.81-1.66(m, 4H), 1.35-1.30(m, 2H), 0.93-0.89(t, 3H)。LCMS 滯留時間 1.854 min；LCMS  $MH^+$  388。

實施例 90 7-(4-氯苯基)-8-(2-異丙氧基乙氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

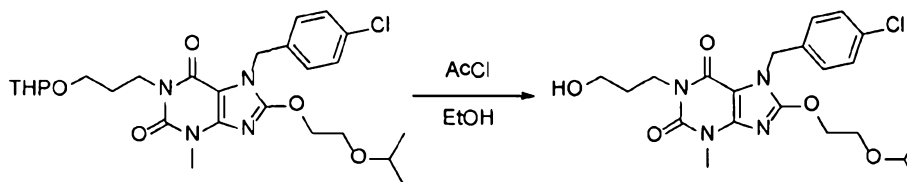


步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-異丙氧基乙氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



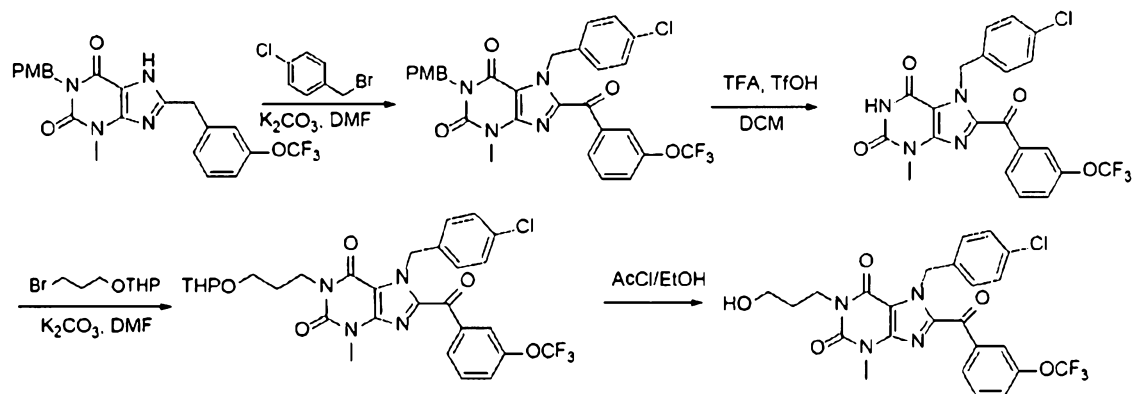
【0574】 使用實施例 50 步驟 1 之方法製備標題化合物。黃色油狀物，100 mg，95.2%。LCMS 滯留時間 1.864 min；LCMS  $MH^+$ -THP 451

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-異丙氧基乙氧基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



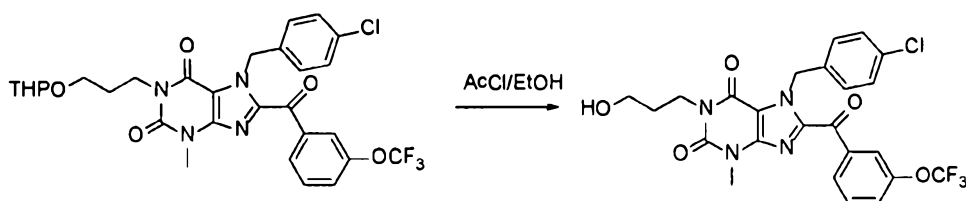
【0575】 使用實施例 37 步驟 2 之方法製備標題化合物。白色固體，30 mg，35.1%產率： $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7.43-7.41(d, 2H), 7.34-7.32(d, 2H), 5.30(s, 2H), 4.66-4.64(m, 2H), 4.11-4.07(t, 2H), 3.83-3.81(m, 2H), 3.68-3.58(m, 3H), 3.50(s, 3H), 1.88-1.85(m, 2H), 1.17-1.56(d, 6H)。LCMS 滯留時間 2.464 min；LCMS  $MH^+$  451

實施例 91 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲醯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



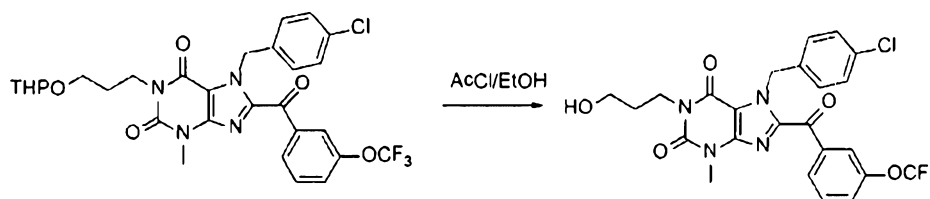
步驟 1 7-(4-氯苄基)-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲醯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

步驟 4 7-(4-氯苄基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲醯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0576】 使用實施例 37 步驟 2 之方法製備標題化合物。淺黃色固體，8 mg，92.6%產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.20-8.16(m, 2H), 7.74-7.72(m, 2H), 7.40-7.37(d, 2H), 7.30-7.28(d, 2H), 5.93(s, 2H), 4.51(s, 1H), 3.97-3.93(t, 2H), 3.47-3.39(m, 5H), 1.73-1.69(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.996 min；LCMS MH<sup>+</sup> 537

實施例 92 7-(4-氯苄基)-8-(羥基(3-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

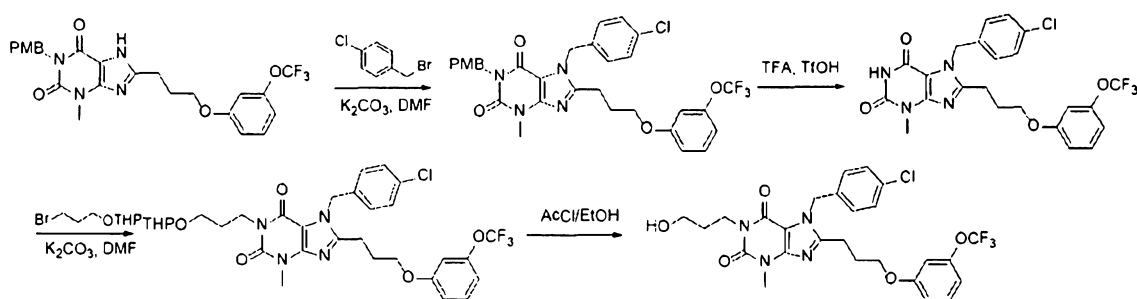


【0577】 在 0°C 下在氮氣下向 7-(4-氯苄基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲醯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.081 mmol，

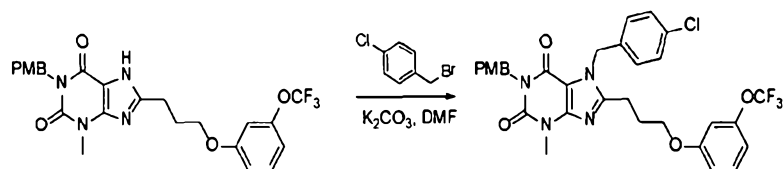


實施例 91) 於甲醇 (3 mL) 中之溶液中添加硼氫化鈉 (10 mg, 0.263 mmol)。反應在 0°C 下攪拌 2 小時。反應經淬滅且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(羥基(3-(三氟甲氧基)苯基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮 (10 mg, 22.9%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.31(t, 1H), 7.23-7.14(m, 5H), 6.94-6.92(d, 2H), 5.87-5.85(d, 1H), 5.60-5.56(d, 1H), 5.39-5.35(d, 1H), 4.20-4.17(t, 2H), 3.65-3.63(s, 4H), 3.54-3.51(m, 2H), 3.31(s, 1H), 1.91-1.88(t, 2H)。LCMS 滯留時間 2.605 min；LCMS MH<sup>+</sup> 539。

**實施例 93** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮



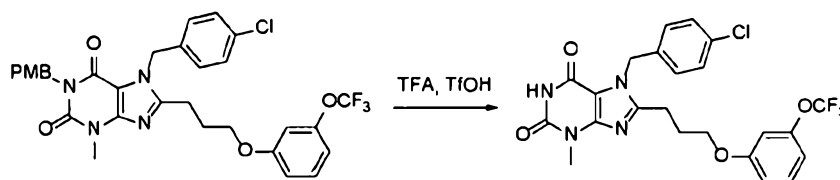
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮



**【0578】** 向 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-嘔呤-2,6(3H,7H)-二酮 (130 mg, 0.261 mmol, 中間物 60) 於 DMF

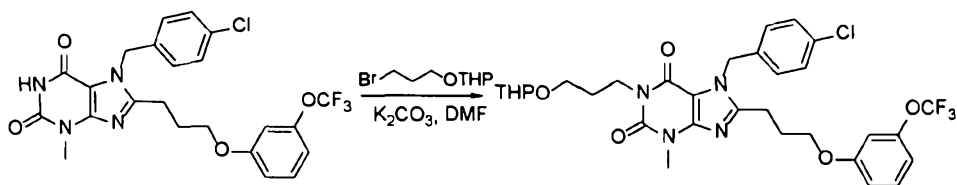
(3 mL) 中之溶液中相繼添加 1-(溴甲基)-4-氯苯 (70 mg, 0.345 mmol)、碳酸鉀 (107 mg, 0.775 mmol) 及 TBAI (5 mg, 0.014 mmol)。混合物在 60°C 下攪拌隔夜。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。經合併之有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成呈黃色油狀之粗產物 7-(4-氯苯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (150 mg, 92.5%產率)。LCMS 滯留時間 2.075 min; LCMS MH<sup>+</sup> 629。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



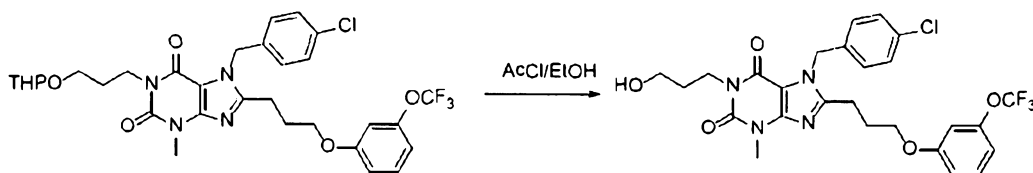
【0579】 在 0°C 下向 7-(4-氯苯甲基)-1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (105 mg, 0.167 mmol) 於 DMF (4 mL) 中之溶液中逐滴添加 TFA (1 mL)，繼而添加三氟甲烷磺酸 (0.25 mL)。反應在 0°C 下攪拌 10 分鐘，接著在室溫下攪拌 16 小時。反應用飽和碳酸氫鈉淬滅，且用 DCM 萃取。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成呈黃色油狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (66 mg, 77.6%產率)。LCMS 滯留時間 2.868 min; LCMS MH<sup>+</sup> 509。

步驟 3 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



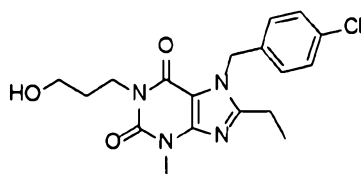
【0580】 使用中間物 14 之方法製備標題化合物且藉由用石油/乙酸乙酯 (10:1 至 2:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈黃色油狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (39 mg, 38.5%產率)。LCMS 滯留時間 2.048 min, LCMS  $MH^+$ -THP 567。

步驟 4 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



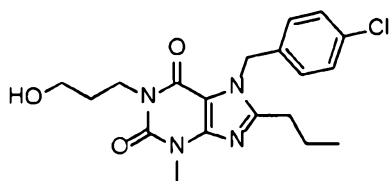
【0581】 如實施例 37 步驟 2 製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (17 mg, 38.3%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.41-7.36(m, 3H), 7.23-7.21(d, 2H), 6.93-6.90(dd, 2H), 6.84(s, 1H), 5.56(s, 2H), 4.48-4.46(t, 1H), 4.05-4.02(t, 2H), 3.93-3.89(t, 2H), 3.45-3.33(m, 5H), 2.89-2.85(t, 2H), 2.09-2.06(t, 2H), 1.70-1.66(t, 2H)。LCMS 滯留時間 2.925 min; LCMS  $MH^+$  567。

實施例 94 7-(4-氯苯甲基)-8-乙基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



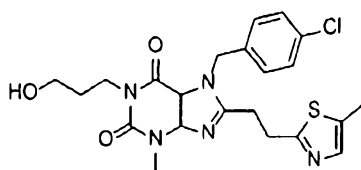
【0582】 使用中間物 48 及實施例 91 之方法且使用丙酸製備標題化合物。白色固體，15 mg，22.8%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.35-7.33(d, 2H), 7.20-7.18(d, 2H), 5.58(s, 2H), 4.09-4.06(t, 2H), 3.59-3.55(m, 5H), 2.78-2.73(q, 2H), 1.88-1.81(m, 2H), 1.23-1.19(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.207 min；LCMS MH<sup>+</sup> 377。

實施例 95 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-丙基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0583】 使用中間物 48 及實施例 91 之方法且使用丁酸製備標題化合物。白色固體，10 mg，30.4%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.33-7.31(d, 2H), 7.20-7.17(d, 2H), 5.58(s, 2H), 4.07-4.04(t, 2H), 3.59-3.56(t, 2H), 3.53(s, 3H), 2.72-2.69(t, 2H), 1.87-1.80(m, 2H), 1.70-1.61(m, 2H), 0.93-0.90(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.379 min；LCMS MH<sup>+</sup> 391。

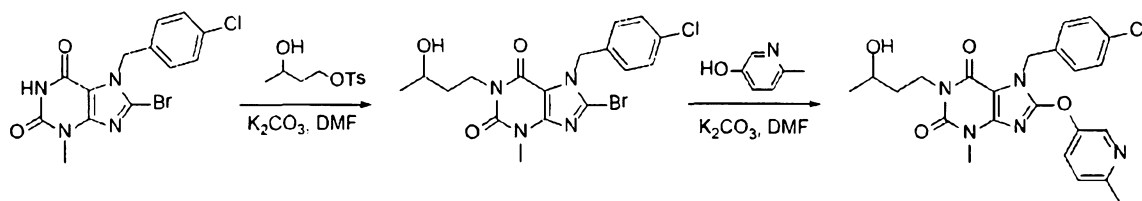
實施例 96 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(5-甲基噻唑-2-基)乙基)-3,4,5,7-四氫-1H-噁吩-2,6-二酮



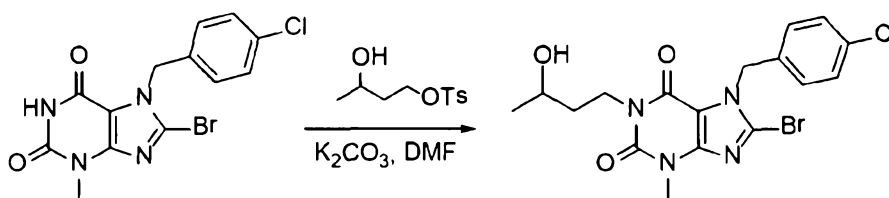
【0584】 使用中間物 48 及實施例 91 之方法且使用中間物 49 製備標

題化合物。白色固體，15 mg，45.4%產率： $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = 7.32(\text{d}, 2\text{H})$ ,  $7.28(\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.18(\text{d}, 1\text{H})$ ,  $5.58(\text{s}, 2\text{H})$ ,  $4.10(\text{t}, 2\text{H})$ ,  $3.60(\text{t}, 2\text{H})$ ,  $3.57(\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.41(\text{t}, 2\text{H})$ ,  $3.20(\text{t}, 2\text{H})$ ,  $2.40(\text{d}, 3\text{H})$ ,  $1.85\text{-}1.89(\text{m}, 2\text{H})$ 。LCMS 滯留時間 2.334 min；LCMS  $\text{MH}^+$  474。

**實施例 97** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

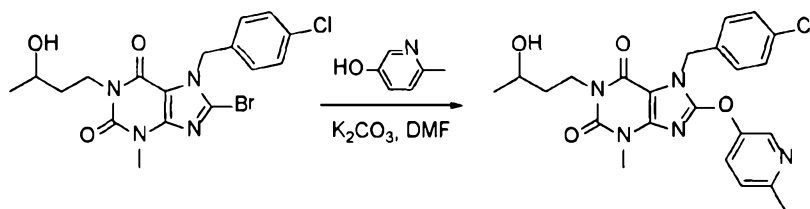


步驟 1 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0585】 使用實施例 7k 之方法由中間物 8 及 33 製備標題化合物。白色固體，275 mg，57.5%產率。LCMS 滯留時間 1.465 min；LCMS  $\text{MH}^+$  441

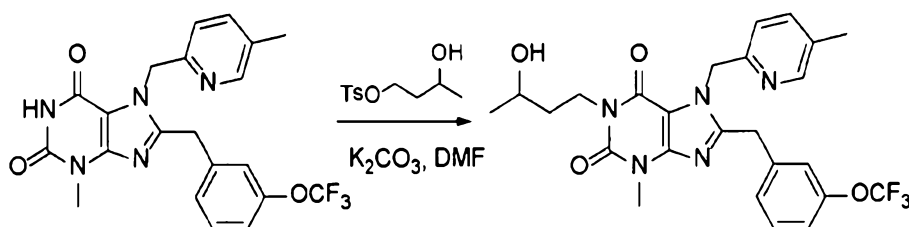
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(6-甲基吡啶-3-基氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0586】 使用實施例 86 之方法製備標題化合物。白色固體，35mg，

43.9% 產率：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.46-8.45(d, 1H), 7.78-7.75(dd, 1H), 7.47-7.45(d, 2H), 7.42-7.37(m, 3H), 5.52(s, 2H), 4.17-4.05(m, 2H), 3.82-3.77(m, 1H), 3.40(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.79-1.73(m, 2H), 1.23-1.21(d, 3H)。LCMS 滯留時間 2.390 min；LCMS MH<sup>+</sup> 470

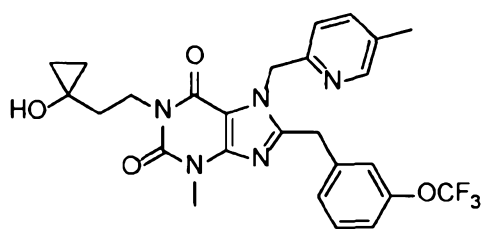
**實施例 98** 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0587】** 向 3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (30 mg, 0.067 mmol, 中間物 51) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 4-甲基苯磺酸 3-羥基丁酯 (24.68 mg, 0.10 mmol)、碳酸鉀 (27.93 mg, 0.20 mmol)。反應在 70°C 下攪拌 4 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (9 mg, 25.8%)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.216(s,1H), 7.491-7.467(d,1H), 7.312-7.272(m,1H), 7.154-6.995(m,4H), 5.688(s,2H), 4.305(s,2H), 4.143-4.011(m,2H), 3.772-3.440(m,1H), 3.585(s,3H), 2.283(s,3H), 1.761-1.703(m,2H), 1.194-1.179(d,3H)。LCMS 滯留時間 2.569 min；LCMS MH<sup>+</sup> 518。

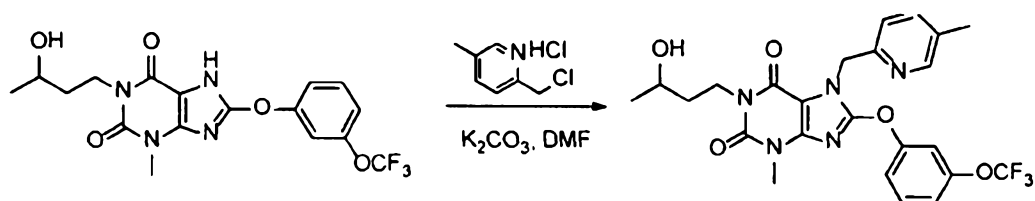
**實施例 99** 1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲

基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0588】 使用實施例 98 之方法且使用 1-(2-溴乙基)環丙醇（中間物 46）製備標題化合物。白色固體，8.7 mg，24.4%：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.220(s,1H), 7.487-7.463(d,1H), 7.319-7.279(m,1H), 7.169-6.984(m,4H), 5.690(s,2H), 4.315(s,2H), 4.256 - 4.221 (m, 2H), 3.589(s, 3H), 2.282(s,3H), 1.834-1.799(m,2H), 0.585-0.569(m,2H), 0.386-0.356(m,2H)°LCMS 滯留時間 2.717 min；LCMS MH<sup>+</sup> 530。

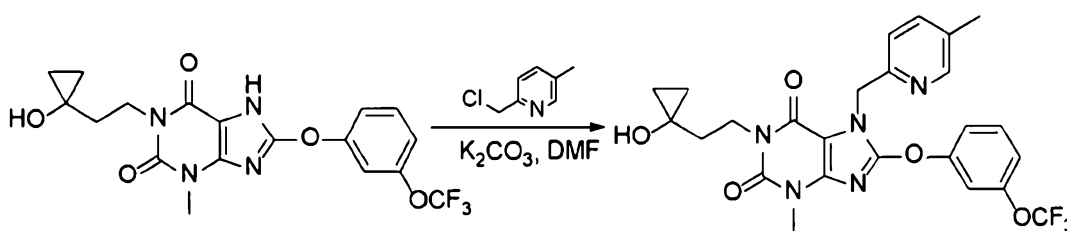
實施例 100 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0589】 向 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮（50 mg，0.121 mmol，中間物 57）於 DMF（3 mL）中之溶液中相繼添加 2-(氯甲基)-5-甲基吡啶鹽酸鹽（30 mg，0.182 mmol，中間物 50）、碳酸鉀（50 mg，0.363 mmol）及 TBAI（10 mg，0.027 mmol）。反應在 65°C 下攪拌隔夜。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲

基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (20 mg, 31.9% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.319(s,1H), 7.663-7.640(d,1H), 7.553-7.510(t,1H), 7.348-7.316(m,3H), 7.233-7.208(m,1H), 5.609(s,2H), 4.112-4.004(m,2H), 3.763-3.731(m,1H), 3.457(s,3H), 2.339(s,3H), 1.758-1.698(m,2H), 1.197-1.182(d,2H)。LCMS 滯留時間 2.714 min; LCMS MH<sup>+</sup> 520。

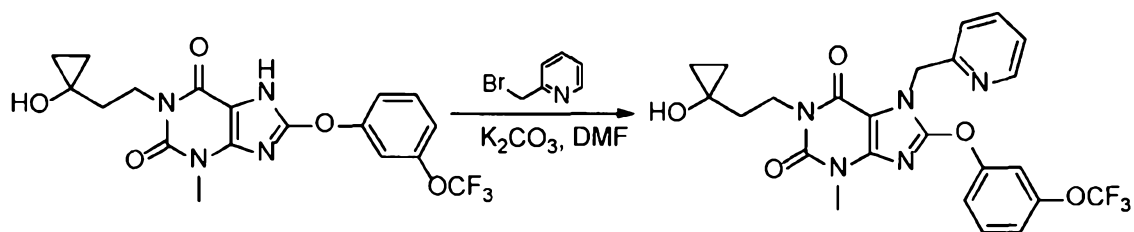
**實施例 101** 1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0590】** 向 1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.117 mmol, 中間物 58) 於 DMF (3 mL) 中之溶液中相繼添加 2-(氯甲基)-5-甲基吡啶鹽酸鹽 (24.9 mg, 0.176 mmol, 中間物 50)、碳酸鉀 (48.6 mg, 0.351 mmol) 及 TBAI (10 mg, 0.027 mmol)。反應在 65°C 下攪拌隔夜。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (21 mg, 33.7% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.320-8.315(d,1H), 7.662-7.636(d,1H), 7.561-7.517(t,1H), 7.363-7.315(m,3H), 7.240-7.215(m,1H), 5.608(s,2H), 4.247-4.212(t,2H), 3.462(s,3H), 2.338(s,3H), 1.829-1.793(t,2H), 0.582-0.554(m, 2H), 0.370-0.340(m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.869 min; LCMS MH<sup>+</sup> 532。

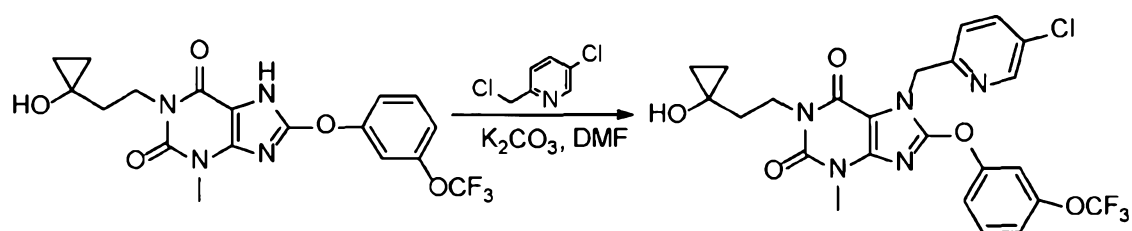


**實施例 102** 1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



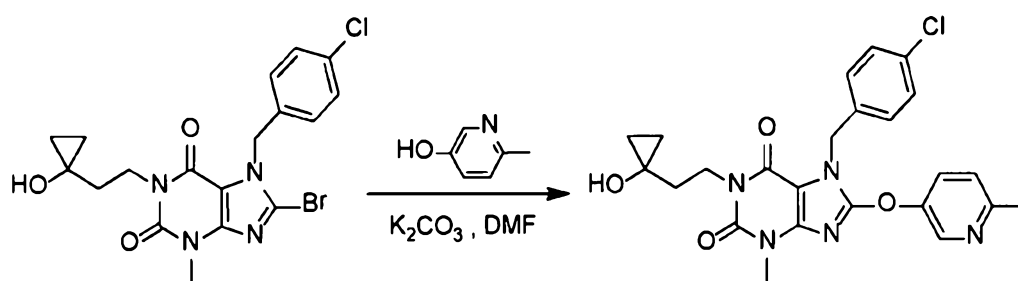
【0591】 使用實施例 101 之方法製備標題化合物。白色固體，20 mg，32.9% 產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.488-8.475(d,1H), 7.831-7.627(t,1H), 7.562-7.521(t,1H), 7.446-7.427(d,1H), 7.375-7.341(m,3H), 7.240-7.220(d,1H), 5.656(s,2H), 4.242-4.207(t,2H), 3.465(s,3H), 1.823-1.788(t,2H), 0.562-0.546(m,2H), 0.364-0.335(m,2H)。LCMS 滯留時間 2.759 min；LCMS MH<sup>+</sup> 518。

**實施例 103** 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



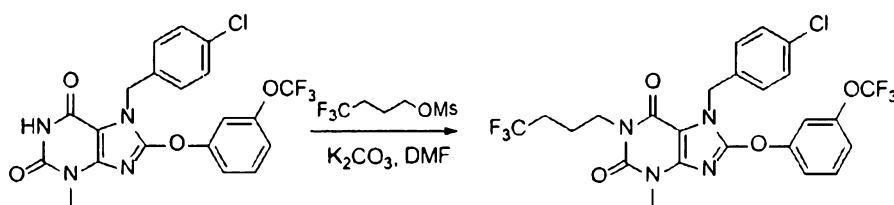
【0592】 使用實施例 101 之方法製備標題化合物。白色固體，30 mg，49.4% 產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.469-8.464(d,1H), 7.868-7.841(d,1H), 7.557-7.535(t,1H), 7.484-7.463(d,1H), 7.385-7.370(m,2H), 7.252-7.231 (d,1H), 5.638(s,2H), 4.237- 4.201(t,2H), 3.460(s,3H), 1.820-1.784(t,2H), 0.563-0.548 (m,2H), 0.366-0.337(m,2H)。LCMS 滯留時間 3.058 min；LCMS MH<sup>+</sup> 552。

**實施例 104** 7-(4-氯苯基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0593】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (128 mg, 0.282 mmol, 中間物 56) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加 6-甲基吡啶-3-醇 (37 mg, 0.338 mmol)、碳酸鉀 (58 mg, 0.423 mmol)。反應在 80°C 下攪拌 2 小時。將反應分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-((6-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (110 mg, 80.9% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.457-8.451(d,1H), 7.776-7.748(d,1H), 7.470-7.374(m,5H), 5.519(s,2H), 4.291-4.256(t,2H), 3.411 (s,3H), 2.584 (s,3H), 1.867-1.832(t,2H), 0.618-0.610(m, 2H), 0.403-0.387(m, 2H)•LCMS 滯留時間 2.619 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 482。

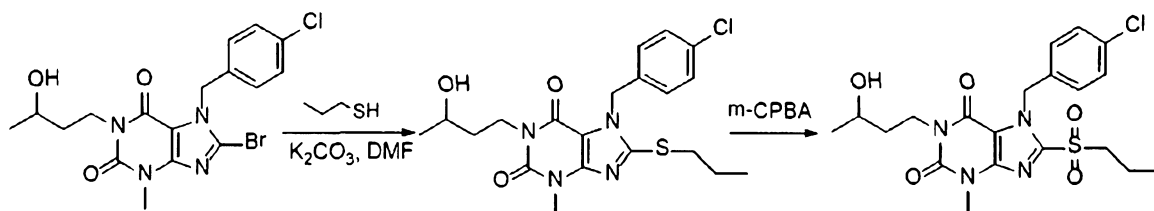
實施例 105 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(4,4,4-三氟丁基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



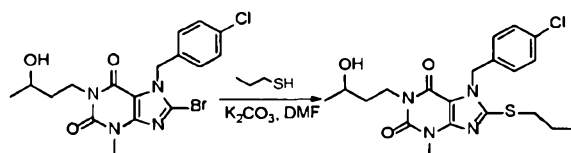
【0594】 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (80 mg, 0.171 mmol, 中間物 9) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中相繼添加甲烷磺酸 4,4,4-三氟丁酯 (50 mg, 0.239 mmol, 中間物 52)、

碳酸鉀 (71 mg, 0.518 mmol)。反應在 50°C 下攪拌隔夜。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 1-(3-羥基丁基)-3-甲基 7-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (20 mg, 31.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.571-7.529(t,1H), 7.458-7.431(m,2H), 7.377-7.255(m,4H), 7.237-7.231(m,1H), 5.496(s,2H), 4.098-4.063(t,2H), 3.423(s,3H), 2.288-2.219(m,2H), 1.958-1.901(m,2H)。LCMS 滯留時間 3.653 min; LCMS MH<sup>+</sup> 577。

**實施例 106** 7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(丙基磺醯基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



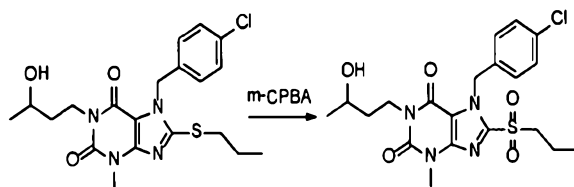
步驟 1 7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(丙基硫基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0595】** 向 8-溴-7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.23 mmol, 實施例 97, 步驟 1) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加丙烷-1-硫醇 (20.7 mg, 0.27 mmol)、碳酸鉀 (93.9 mg, 0.68 mmol)。反應在 60°C 下攪拌 3 小時。將反應分配於乙酸乙酯與水之間。

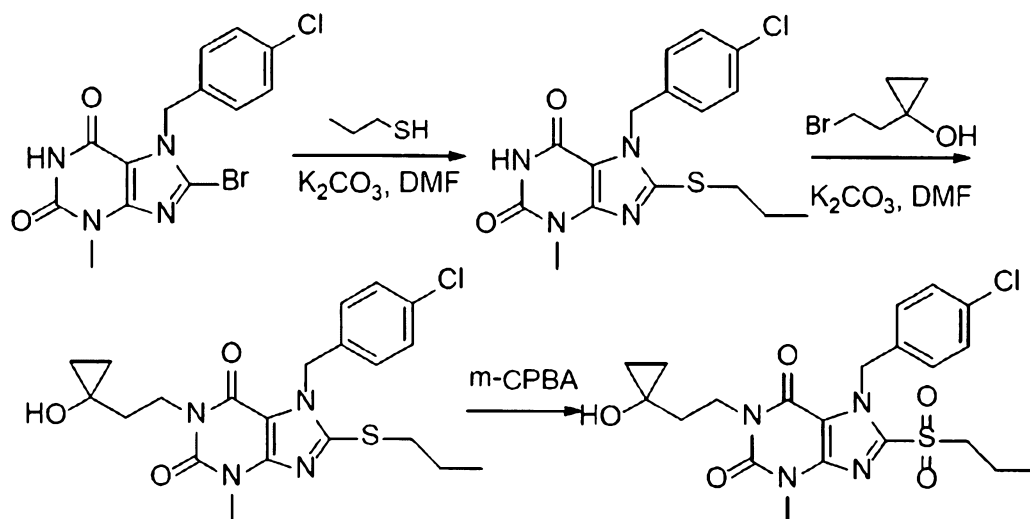
有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成呈黃色油狀之粗產物（80 mg，80.9%產率）。LCMS  $MH^+$  437。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(丙基磺醯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

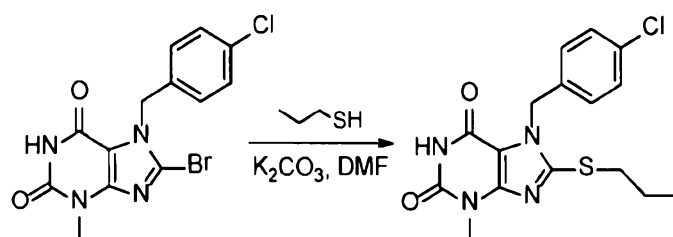


【0596】 向 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(丙基硫基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮（80 mg，0.18 mmol）於  $CHCl_3$ （10 mL）中之溶液中添加 MCPBA（126 mg，0.73 mmol）。反應在室溫下攪拌隔夜。反應用  $Na_2S_2O_3$  及  $NaHCO_3$  水溶液淬滅且用 DCM 萃取。分離各相。有機相用  $NaHCO_3$  水溶液及鹽水洗滌；接著其經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(丙基磺醯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮（30 mg，34.9%）。 $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.429-7.408(d,2H), 7.278-7.257(d,2H), 5.870(s,2H), 4.511-4.500(d,1H), 4.044-3.973(m,1H), 3.874-3.805(m,1H), 3.675-3.619(m,1H), 3.499-3.459(m,2H), 3.446(s,3H), 1.691-1.540(m,4H), 1.081-1.065(m,3H), 0.934-0.897(m,3H)。LCMS 滯留時間 2.599 min；LCMS  $MH^+$  469。

實施例 107 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(丙基磺醯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮

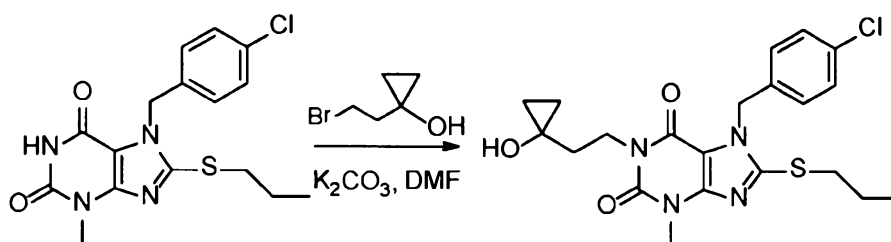


步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(丙基硫基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



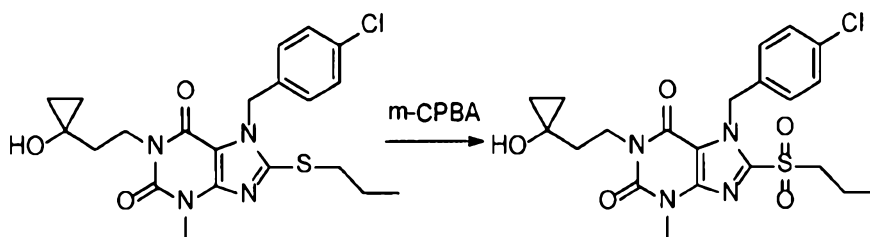
【0597】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.27 mmol, 中間物 8) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中相繼添加丙烷-1-硫醇 (24.7 mg, 0.32 mmol)、碳酸鉀 (112.2 mg, 0.81 mmol)。反應在 60°C 下攪拌 4 小時。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗白色固體產物 (124 mg, 99.9% 產率)。LCMS  $MH^+$  365。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(丙基硫基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0598】 向 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(丙基硫基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (124 mg, 0.34 mmol) 於 DMF (7 mL) 中之溶液中相繼添加 1-(2-溴乙基)環丙醇 (67.3 mg, 0.41 mmol, 中間物 46)、碳酸鉀 (141 mg, 1.02 mmol)。反應在 70°C 下攪拌 5 小時。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗黃色油狀產物 (100 mg, 66.9% 產率)。LCMS  $MH^+$  449。

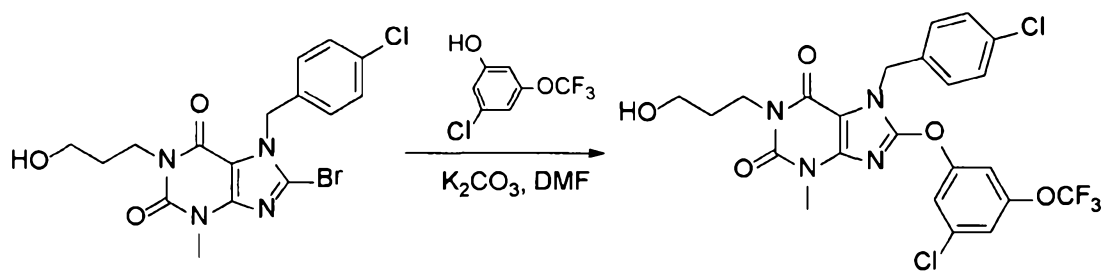
步驟 3 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(丙基磺醯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0599】 向 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(丙基硫基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.22 mmol) 於  $CHCl_3$  (7 mL) 中之溶液中分成數份添加 MCPBA (153 mg, 0.89 mmol)。混合物在室溫下攪拌 3 小時。反應用  $Na_2S_2O_3$  水溶液淬滅且用 DCM 萃取。分離各相。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(丙基磺醯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (20 mg, 18.7%)。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7.392-7.336(m,4H), 5.982(s,2H), 4.285-4.248(t,2H), 3.567(s,3H), 3.445-3.406(m,2H), 1.855-1.756(m,4H), 1.042-1.005(m,3H), 0.633-0.604(m,2H), 0.433-0.403(m,2H)。LCMS 滯留時間 2.734 min; LCMS  $MH^+$  481。

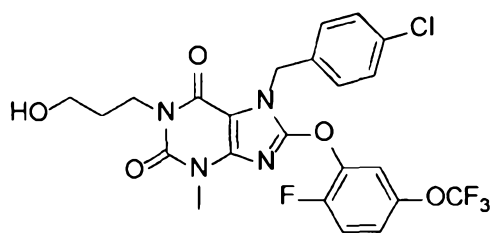
實施例 108 8-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙

基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0600】 向 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.116 mmol, 中間物 63) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中相繼添加 3-氯-5-(三氟甲氧基)苯酚 (29.82 mg, 0.140 mmol)、碳酸鉀 (24.24 mg, 0.175 mmol)。反應在 85°C 下攪拌 2 小時。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，過濾且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 8-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (35 mg, 53.5% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.458-7.435(m,3H), 7.381-7.365 (m,3H), 7.361(s,1H), 5.507(s,2H), 4.138-4.102(t,2H), 3.640- 3.608(t,2H), 3.448(s,3H), 1.905-1.871(m,2H)。LCMS 滯留時間 3.325 min；LCMS MH<sup>+</sup> 559。

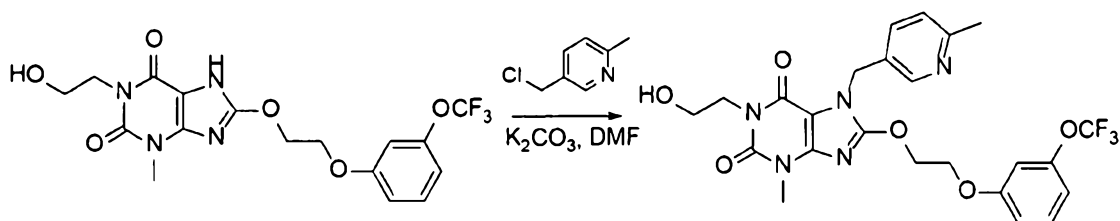
**實施例 109** 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0601】 使用實施例 108 之方法製備標題化合物。白色固體，30 mg，47.27% 產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.588-7.566 (m,1H), 7.491-7.425(m,3H),

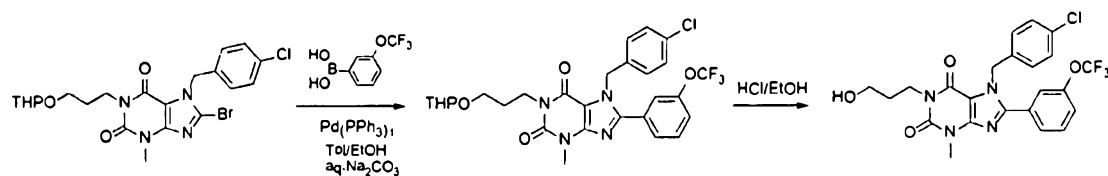
7.392-7.371(d,2H), 7.347-7.310 (m,1H), 5.520(s,2H), 4.127-4.091(t,2H), 3.633-3.602(t,2H), 3.390(s,3H), 1.914-1.847(m,2H)。LCMS 滯留時間 3.099 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 543。

**實施例 110** 1-(2-羥基乙基)-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0602】** 使用實施例 42 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 1-(2-羥基乙基)-3,7-二甲基-8-(2-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)乙氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (13.1 mg, 29.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.45 (s, 2H), 7.57-7.59 (d, 1H), 7.41-7.45(t, 1H), 7.09-7.11(d, 1H), 6.97-7.04(m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.79-4.81(m, 4H), 4.73-4.75 (t, 1H), 4.41-4.43(t, 2H), 3.92-3.96 (t, 2H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。LCMS 滯留時間 2.003 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 536。

**實施例 111** 7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

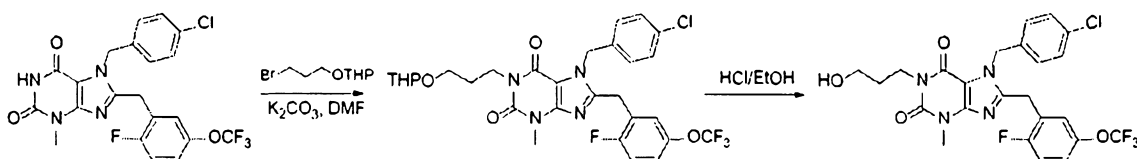


**【0603】** 向 8-溴-7-(4-氯苯基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (100 mg, 0.195 mmol, 中間物 14) 於甲苯及

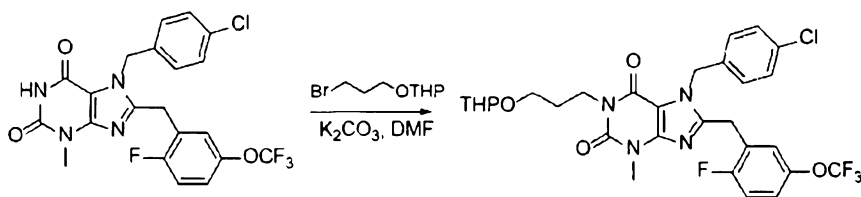


乙醇 (6 mL/2 mL) 中之溶液中相繼添加 3-(三氟甲氧基)苯基硼酸 (60.2 mg, 0.293 mmol)、1 mM 碳酸鈉水溶液 (1 mL)。使混合物脫氣且用氮氣氛圍再填充 3 次。添加肆(三苯基膦)鈾 (12 mg, 0.01 mmol) 且反應在 100°C 下攪拌 16 小時。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物 (110 mg)。此粗產物溶解於 1 mM 乙醇 HCl 溶液 (2 mL) 中且混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。混合物經濃縮且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮 (49 mg, 49.4%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.62-7.64(t, 1H), 7.55(s, 1H), 7.51-7.53(m, 1H), 7.29-7.31 (d, 2H), 7.22-7.24 (d, 2H), 5.71(s, 2H), 4.11-4.14(t, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.61-3.63 (t, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.746 min; LCMS MH<sup>+</sup> 509。

**實施例 112** 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮



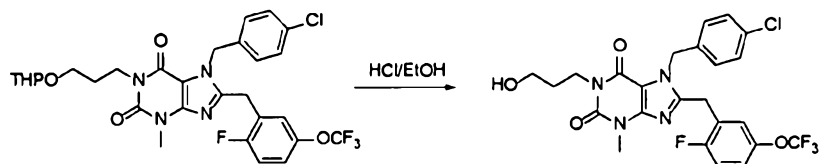
步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)丙基)-1H-噁唞-2,6(3H,7H)-二酮 (JF-000357-069)



【0604】 由中間物 39 使用中間物 14 之方法製備標題化合物，生成呈

黃色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-3-甲基-1-(3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (43.1 mg, 85.1%產率)。  
LCMS 滯留時間 2.046, LCMS  $MH^+$ -THP 541。

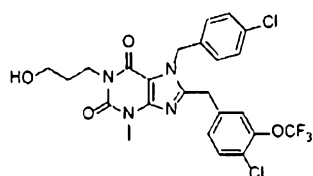
步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0605】 使用實施例 111 之水解方法製備標題化合物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (17 mg, 38.8%產率)。<sup>1</sup>H-NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7.22-7.25(m, 2H), 7.08-7.17(m, 4H), 7.01-7.02(d, 1H), 5.67(s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.08-4.11(t, 2H), 3.59-3.62(t, 2H), 3.54(s, 3H), 1.85-1.89(s, 2H)。LCMS 滯留時間 2.862 min; LCMS  $MH^+$  541。

【0606】 以下實施例 113a 至 113c 使用中間物 39 及實施例 112 之方法來製備。

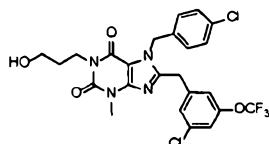
實施例 113a 8-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯甲基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0607】 白色固體，10.7 mg, 35.2%產率：<sup>1</sup>H-NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7.35-7.37(d, 1H), 7.19-7.23(m, 3H), 7.02-7.04(m, 3H), 5.65(s, 2H), 4.24(s, 2H),

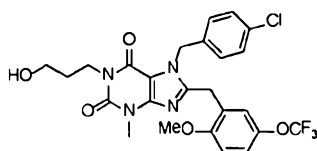
4.09-4.12(t, 2H), 3.58-3.62(t, 2H), 3.59(s, 3H), 1.86-1.89(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.033 min；LCMS MH<sup>+</sup> 557。

**實施例 113b** 8-(3-氯-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



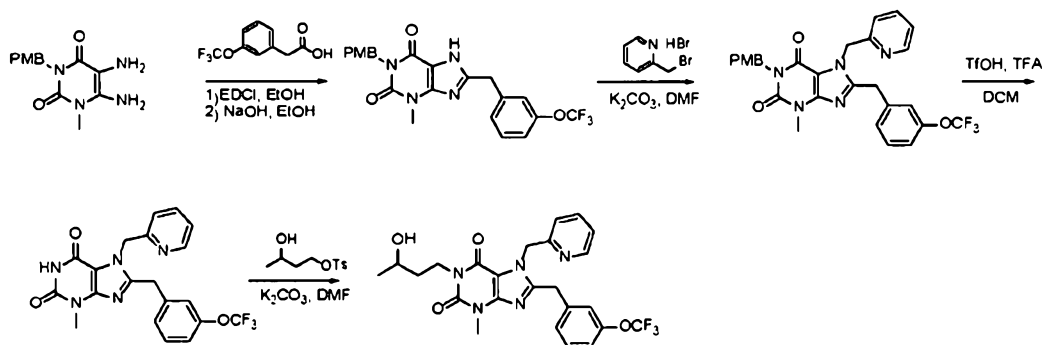
**【0608】** 白色固體，24.7 mg，35.5%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.19-7.21(m, 2H), 7.12(s, 1H), 6.97-7.04(m, 4H), 5.67(s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.09-4.13(t, 2H), 3.60-3.63(t, 2H), 3.59(s, 3H), 1.86-1.90(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.044 min；LCMS MH<sup>+</sup> 557。

**實施例 113c** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

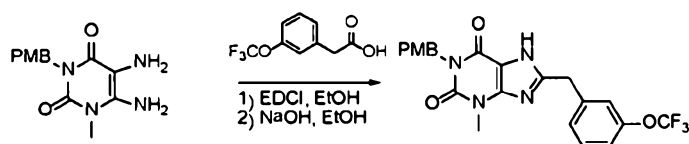


**【0609】** 白色固體，36.5 mg，60.1%產率：<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.22-7.24 (m, 2H), 7.10-7.13 (d, 1H), 7.04-7.06 (d, 2H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.07-4.11 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.58-3.61 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 1.85-1.88 (m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.914 min；LCMS MH<sup>+</sup> 553。

**實施例 114** 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

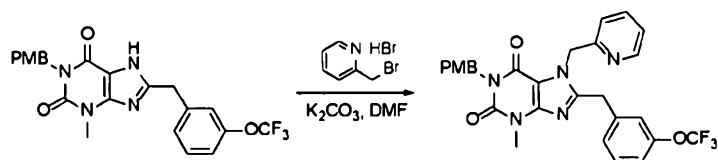


步驟 1 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩  
-2,6(3H,7H)-二酮



【0610】 使用中間物 39 之方法製備標題化合物且藉由用乙醇濕磨來  
純化，生成呈白色固體狀之 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯  
甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (136 mg, 81.6%產率)。LCMS 滯留時間 1.638  
min；LCMS  $MH^+$  461。

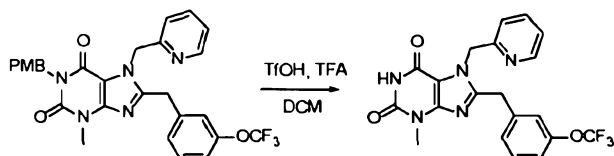
步驟 2 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)  
苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0611】 向 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-  
噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (136 mg, 0.295 mmol) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中相  
繼添加 2-(溴甲基)吡啶鹽酸鹽 (112 mg, 0.442 mmol)、碳酸鉀 (102 mg, 0.738  
mmol)。反應在 65°C 下攪拌 2 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。  
有機層經脫水且濃縮，生成粗產物，藉由用 DCM/甲醇 (45:1) 洗提之矽膠

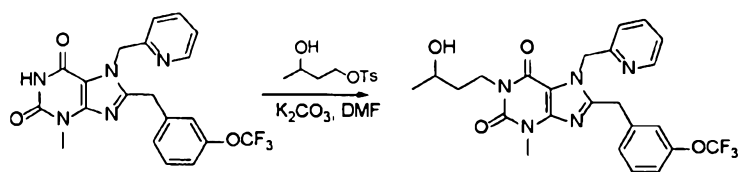
層析純化，生成呈白色固體狀之 1-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (96 mg, 59%產率)。LCMS 滯留時間 1.791 min；LCMS  $MH^+$  552。

步驟 3 3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0612】 使用中間物 39 步驟 3 之方法製備標題化合物，生成呈淺黃色固體狀之 3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (61 mg, 81.2%產率)。LCMS 滯留時間 1.276 min；LCMS  $MH^+$  432。

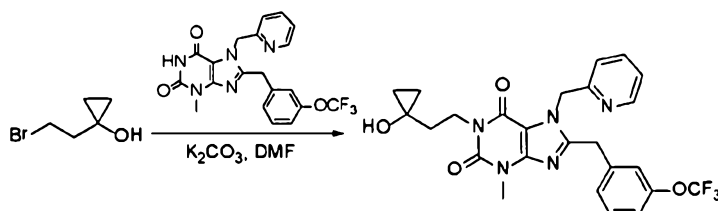
步驟 4 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0613】 向 3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (30 mg, 0.07 mmol) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中相繼添加 4-甲基苯磺酸 3-羥基丁酯 (25.6 mg, 0.105 mmol, 中間物 33)、碳酸鉀 (14.5 mg, 0.105 mmol) 及催化量之 TBAI。反應在 60°C 下攪拌 2 小時。將反應分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (11.2 mg, 32%)

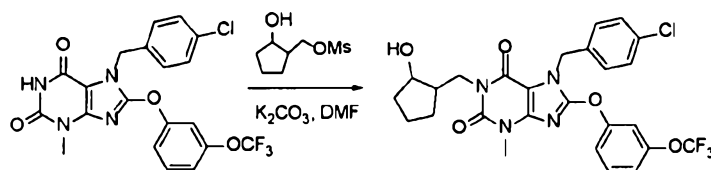
產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.38-8.39 (d, 1H), 7.65-7.69 (t, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.17-1.19 (d, 3H)。LCMS 滯留時間 2.480 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 504。

**實施例 115** 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0614】** 使用實施例 114 步驟 4 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (14.1 mg, 33.8% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.39-8.40 (d, 1H), 7.65-7.69 (t, 1H), 7.28-7.32 (t, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.16-7.19 (d, 1H), 7.08-7.12 (m, 3H), 5.72 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.21-4.24 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.79-1.82 (t, 2H), 0.55-0.58 (t, 2H), 0.34-0.37 (t, 2H)。LCMS 滯留時間 2.609 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 516。

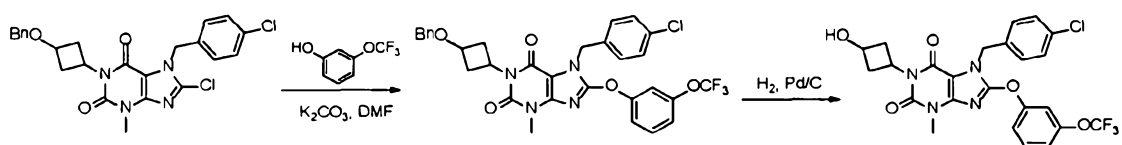
**實施例 116** 7-(4-氯苯甲基)-1-((2-羥基環戊基)甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



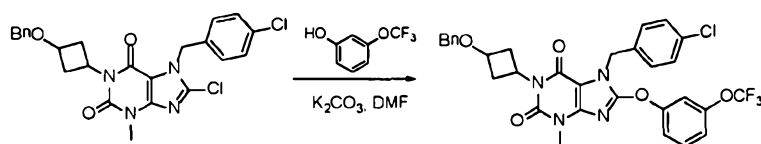
**【0615】** 由中間物 9 及 72 使用實施例 82 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-((2-羥基環戊基)甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (20 mg, 33.1%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.62-7.58(t, 1H), 7.48(s, 1H), 7.44-7.42(m, 5H), 7.33-7.31(dd, 1H), 5.44(s, 2H), 4.43-4.42(d, 1H), 3.92-3.87(m, 1H), 3.81-3.71(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.21-2.16(m, 1H), 1.85-1.19(m, 6H)。LCMS 滯留時間 3.307 m; LCMS MH<sup>+</sup> 565。

**實施例 117** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基環丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

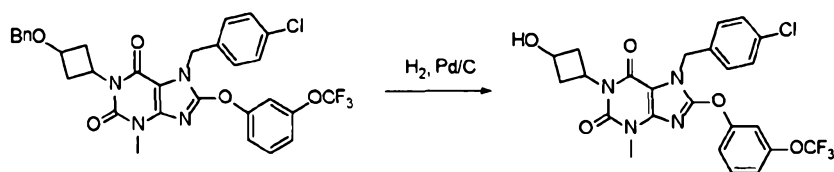


步驟 1 1-(3-(苯甲氧基)環丁基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



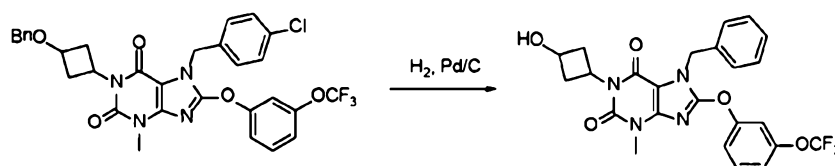
【0616】 使用實施例 52 步驟 1 之方法製備標題化合物且藉由用 DCM/ 甲醇 (60:1) 洗提之矽膠層析純化，生成呈白色固體狀之 1-(3-(苯甲氧基)環丁基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (110 mg, 50.1%產率)。LCMS 滯留時間 2.378 min; LCMS MH<sup>+</sup> 627。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基環丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0617】 向 1-(3-(苯甲氧基)環丁基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (110 mg, 0.175 mmol) 於甲醇中之溶液中添加 5% Pd/C (15 mg)。混合物在 45 psi 下氫化 30 分鐘。反應經過濾且濃縮，生成粗產物，經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基環丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (11 mg, 17.7% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.53-7.57 (t, 1H), 7.43-7.45 (d, 2H), 7.36-7.38 (d, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.23-7.25 (d, 1H), 5.79-5.84 (m, 0.65H), 5.50 (s, 2H), 4.83-4.85 (m, 0.35H), 4.64-4.66 (m, 0.65H), 4.00-4.02 (m, 0.35H), 3.40 (s, 3H), 3.16-3.19 (m, 1.3H), 2.88-2.91 (m, 0.7H), 2.66-2.70 (m, 0.7H), 2.25-2.30 (m, 1.3H)。LCMS 滯留時間 3.131 min；LCMS MH<sup>+</sup> 537。

**實施例 118** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基環丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

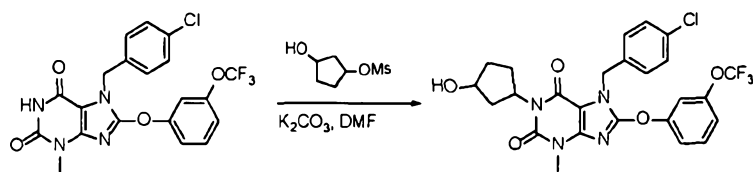


【0618】 由實施例 117 之產物使用實施例 117 步驟 2 之方法但使用更長氫化時間來製備標題化合物。產物藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基環丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (46 mg, 52.3% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.54-7.58 (t, 1H), 7.42-7.44 (d, 2H), 7.23-7.37 (m, 5H), 7.22-7.24 (d, 1H), 5.80-5.84 (m, 0.6H), 5.50 (s, 2H), 4.77-4.82 (m, 0.4H), 4.62-4.66 (m, 0.6H), 4.00-4.04 (m, 0.4H), 3.39 (s, 3H), 3.16-3.23 (m, 1.2H), 2.83-2.91 (m, 0.8H), 2.68-2.73 (m, 0.8H),



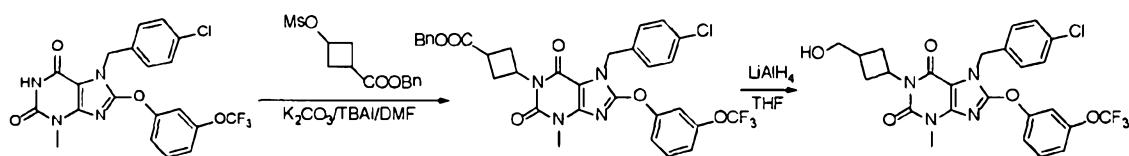
2.25-2.31 (m, 1.2H)。LCMS 滯留時間 2.961 min；LCMS  $MH^+$  503。

**實施例 119** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基環丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔啉-2,6(3H,7H)-二酮

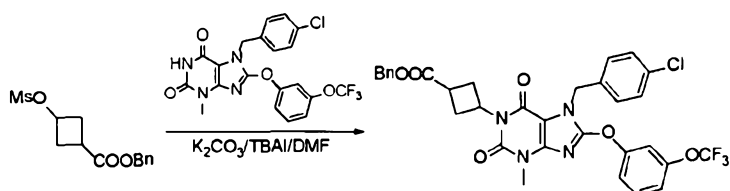


**【0619】** 使用實施例 82 之方法由中間物 9 及 74 製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基環戊基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔啉-2,6(3H,7H)-二酮 (29 mg, 24.6% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.53-7.57 (t, 1H), 7.43-7.45 (d, 2H), 7.32-7.38 (m, 6H), 7.24-7.26 (dd, 1H), 5.52-5.56 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.21-4.24 (m, 0.4H), 3.42 (s, 3H), 2.33-2.38 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.13-2.16 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.77-1.80 (m, 1H)。LCMS 滯留時間 3.168，LCMS  $MH^+$  551。

**實施例 120** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-(羥基甲基)環丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔啉-2,6(3H,7H)-二酮



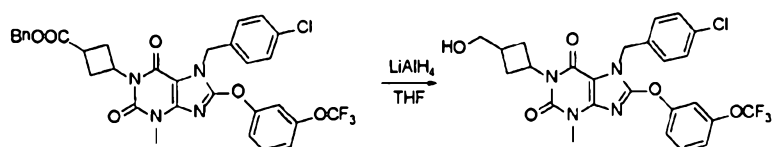
步驟 1 3-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-嘔啉-1-基)環丁烷甲酸苯甲酯



**【0620】** 使用實施例 82 之方法由中間物 9 及 75 製備標題化合物，生

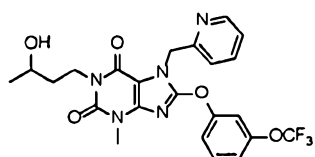
成呈黃色固體狀之 3-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)環丁烷甲酸酯 (59 mg, 26.1%產率)。LCMS 滯留時間 1.981 min ; LCMS  $MH^+$  655。

步驟 2 7-(4-氯苯基)-1-(3-(羥基甲基)環丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0621】 向 3-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)環丁烷甲酸酯 (59 mg, 0.09 mmol) 於 THF (3 mL) 中之溶液中一次性添加 LAH (6.8 mg, 0.18 mmol) 且混合物在室溫下攪拌 2 小時。反應用乙酸乙酯小心地淬滅且過濾。濾液濃縮至乾，生成粗產物，經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯基)-1-(3-(羥基甲基)環丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (17 mg, 34.3%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.48 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.15-7.17 (d, 1H), 5.52-5.63 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.73-3.80 (m, 2H), 3.11-3.17 (q, 1H), 2.96-2.98 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H)。LCMS 滯留時間 3.054 ; LCMS  $MH^+$  551。

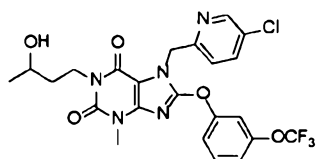
實施例 121 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0622】 由中間物 57 使用實施例 100 之方法製備標題化合物且藉由

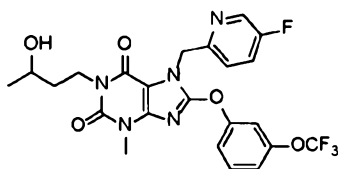
製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 1-(3-羥基丁基)-3-甲基-7-(吡啶-2-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (40 mg, 21.9% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.49-8.48(d, 1H), 7.88-7.81(t, 1H), 7.53-7.51(t, 1H), 7.45-7.43(d, 1H), 7.36-7.33(m, 3H), 7.23-7.19(d, 1H), 5.66(s, 2H), 4.14-3.98(m, 2H), 3.78-3.71(m, 1H), 3.46(s, 3H), 1.75-1.71(m, 2H), 1.19-1.18(d, 3H)。LCMS 滯留時間 2.575 min；LCMS MH<sup>+</sup> 506。

**實施例 122** 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0623】** 由中間物 57 使用實施例 100 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (40 mg, 21.9%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.47-8.46(d, 1H), 7.87-7.84(d, 1H), 7.57-7.46(t, 1H), 7.37-7.36(d, 1H), 7.25-7.22(m, 2H), 7.14-7.12(d, 1H), 5.64(s, 2H), 4.13-3.97(m, 2H), 3.78-3.72(m, 1H), 3.45(s, 3H), 1.75-1.69(m, 2H), 1.19-1.18(d, 3H)。LCMS 滯留時間 2.944 min；LCMS MH<sup>+</sup> 540。

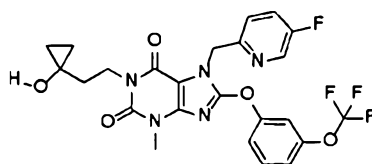
**實施例 123** 7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0624】** 由中間物 57 使用實施例 100 之方法製備標題化合物且藉由

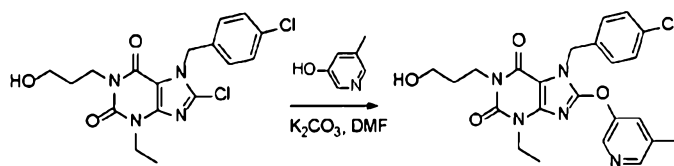
製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (40 mg, 21.1% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.38-8.37(d, 1H), 7.66-7.51(m, 3H), 7.37-7.35(m, 2H), 7.24-7.22(d, 1H), 5.64(s, 2H), 4.12-3.97(m, 2H), 3.77-3.72(m, 1H), 3.45(s, 3H), 1.75-1.68(m, 2H), 1.19-1.18(d, 3H)。LCMS 滯留時間 2.733 min; LCMS MH<sup>+</sup> 524。

**實施例 124** 7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0625】** 由中間物 58 使用實施例 100 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(2-(1-羥基環丙基)乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (25 mg, 33.7% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.49(d, 1H), 7.51-7.65(m, 3H), 7.36-7.39(m, 2H), 7.24(dd, 1H), 5.64(s, 2H), 4.22(t, 2H), 3.44(s, 3H), 1.81 (t, 2H), 0.56(t, 2H), 0.35 (t, 2H)。LCMS 滯留時間 2.894 min; LCMS MH<sup>+</sup> 536。

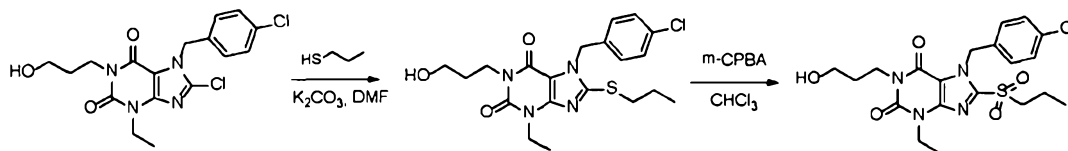
**實施例 125** 7-(4-氯苯基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-((5-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0626】** 向 8-氯-7-(4-氯苯基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-嘔吩

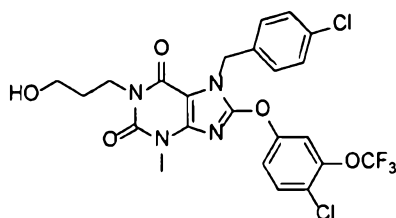
-2,6(3H,7H)-二酮 (30 mg, 0.08 mmol, 中間物 78) 於 DMF (2 mL) 中之溶液中相繼添加 5-甲基吡啶-3-醇 (12.36 mg, 0.12 mmol)、碳酸鉀 (15.66 mg, 0.11 mmol)。反應在 80°C 下攪拌 3 小時。將反應冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相用鹽水洗滌，經硫酸鈉脫水，且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 來純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-((5-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (8 mg, 22.5%)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.35-8.42(d, 2H), 7.68(s, 1H), 7.38-7.48(m, 4H), 5.52(s, 2H), 4.01-4.14(m, 4H), 3.61-3.64(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.87-1.90(m, 2H), 1.22-1.26(m, 3H)。LCMS 滯留時間 2.511 min; LCMS MH<sup>+</sup> 470。

**實施例 126** 7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(丙基磺醯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



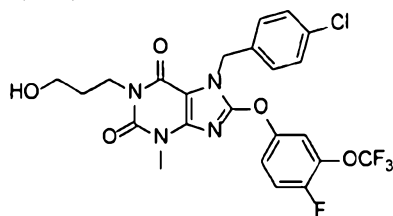
**【0627】** 使用實施例 106 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(丙基磺醯基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (7 mg, 16.3%)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.35-7.41 (m, 4H), 5.98 (s, 2H), 4.10-4.18 (m, 4H), 3.60-3.64(m, 2H), 3.40-3.44 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 4H), 1.32-1.36(m, 3H), 1.00-1.04 (m, 3H)。LCMS 滯留時間 2.521 min; LCMS MH<sup>+</sup> 469。

**實施例 127** 8-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



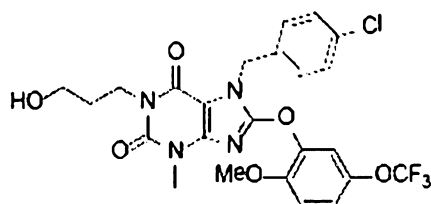
【0628】 由中間物 63 使用實施例 108 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 8-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (39.4 mg, 30.1% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.66-7.68(d, 2H), 7.58(s, 1H), 7.44-7.46 (d, 2H), 7.36-7.40(m, 2H), 5.51(s, 2H), 4.10-4.13 (t, 2H), 3.60-3.63(t, 2H), 3.43(s, 3H), 1.87-1.90(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.268 min；LCMS MH<sup>+</sup> 559。

**實施例 128** 7-(4-氯苯甲基)-8-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



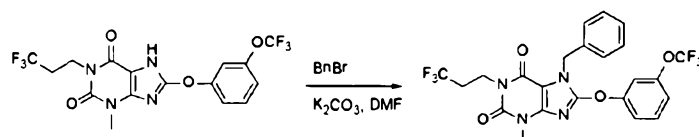
【0629】 由中間物 63 使用實施例 108 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(4-氟-3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (52.9 mg, 55.6%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ =7.55-7.56(m, 1H), 7.44-7.46(d, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.37-7.39(d, 2H), 5.50(s, 2H), 4.13-4.09 (t, 2H), 3.60-3.63(t, 2H), 3.42(s, 3H), 1.86-1.90(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.114 min；LCMS MH<sup>+</sup> 543。

**實施例 129** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



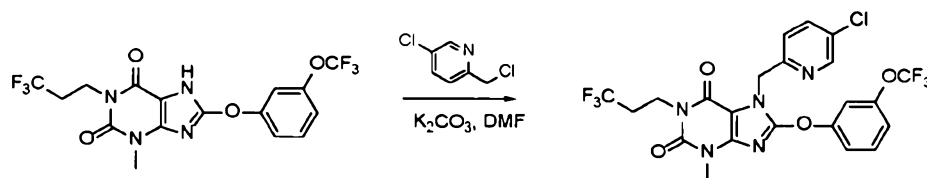
【0630】 由中間物 63 使用實施例 108 之方法製備標題化合物且藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯氧基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (56.5 mg, 43.5%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.50-7.52(d, 2H), 7.38-7.40(d, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 5.49(s, 2H), 4.08-4.11 (t, 2H), 3.75(s, 3H), 3.59-3.62(t, 2H), 3.36(s, 3H), 1.85-1.89(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.066 min；LCMS MH<sup>+</sup> 555。

**實施例 130** 7-苯甲基-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0631】 由中間物 80 使用方法實施例 100 製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-苯甲基-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (35.6 mg, 59.1%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52-7.56(t, 1H), 7.44-7.46(d, 2H), 7.29-7.38 (m, 5H), 7.22-7.24 (d, 1H), 5.52(s, 2H), 4.27-4.30 (t, 2H), 3.42(s, 3H), 2.54-2.60(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.382 min；LCMS MH<sup>+</sup> 529。

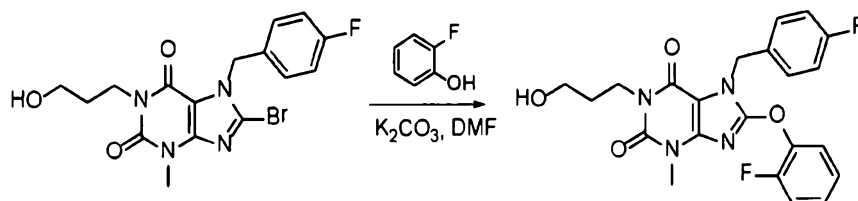
**實施例 131** 7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮



【0632】 使用實施例 100 之方法製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-苯甲基-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮 (18.7 mg, 29.1%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.52(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.84-7.87 (dd, 1H), 7.53-7.57 (t, 1H),

7.47-7.49 (d, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.22-7.24 (d, 1H), 5.63(s, 2H), 4.19-4.23 (t, 2H), 3.45(s, 3H), 2.50-2.55(m, 2H)。LCMS 滯留時間 3.369 min ; LCMS MH<sup>+</sup> 564。

**實施例 132** 7-(4-氟苯甲基)-8-(2-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0633】** 向 8-溴-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.121 mmol, 中間物 62) 於 DMF (1 mL) 中之溶液中相繼添加 2-氟苯酚 (16.4 mg, 0.146 mmol)、碳酸鉀 (25.2 mg, 0.182 mmol)。反應在 80°C 下攪拌 4 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相用飽和氯化銨水溶液洗滌，脫水且濃縮，生成粗產物，藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氟苯甲基)-8-(2-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮 (19.8 mg, 36.9% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52-7.56 (m, 2H), 7.43-7.45 (t, 1H), 7.2-7.38 (m, 3H), 7.08-7.13 (t, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.09-4.13 (t, 2H), 3.60-3.63 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.604 ; LCMS MH<sup>+</sup> 443。

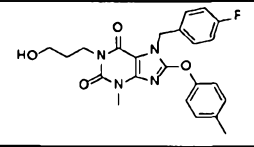
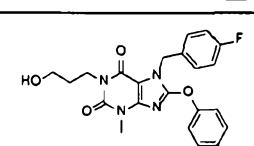
**【0634】** 使用實施例 132 之方法製備表 2 中之化合物。



表 1

實施例	結構	化學名稱	LCMS 滯留時間, min	LCMS M+1
133		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-苯氧基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.576	425
134		8-(2-氯苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.708	459
135		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(鄰甲苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.684	439
136		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-甲氧基苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.555	455
137		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.782	493
138		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.828	509
139		2-((7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-8-基)氧基)苯甲腈	2.444	450
140		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-異丙基苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.960	467
141		8-(2-乙基苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.810	453
142		8-(2,3-二氯苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.928	473
143		8-(3,4-二氟苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.689	461

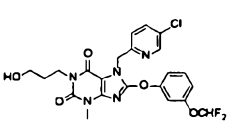
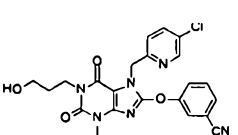
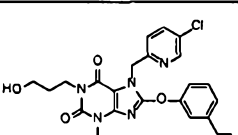
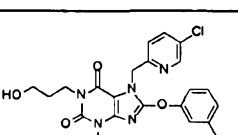
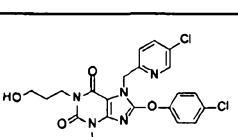
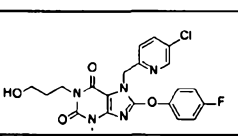
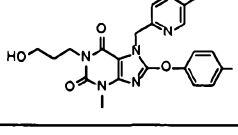
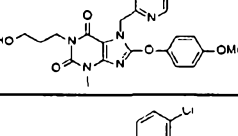
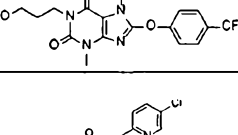
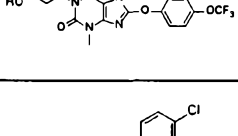
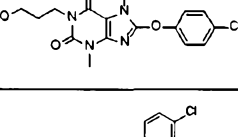
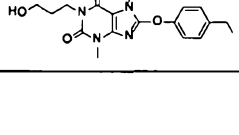
144		8-(2,3-二氟苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.671	461
145		8-(3,5-二氟苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.727	461
146		8-(3-氟苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.796	459
147		7-(4-氟苯甲基)-8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.652	443
148		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-氟苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.756	439
149		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(3-甲氧基苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.625	455
150		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.870	493
151		8-(3-(二氟甲氧基)苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.697	491
152		3-((7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二氧基-2,3,6,7-四氢-1H-咪唑-8-基)氧基)苯甲腈	2.464	450
153		8-(3-乙基苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.893	453
154		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(3-异丙基苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.025	467
155		8-(4-氟苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.809	459
156		7-(4-氟苯甲基)-8-(4-氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.619	443

157		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(对甲苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.766	439
158		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(4-甲氧基苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.572	455
159		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.889	493
160		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.957	509
161		4-((7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二侧氧基-2,3,6,7-四氢-1H-咪唑-8-基)氧基)苯甲腈	2.431	450
162		8-(4-乙基苯氧基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.936	453
163		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(4-异丙基苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.096	467
164		7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氯苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.692	475
165		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(邻甲苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.871	455
166		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-甲氧基苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.535	471
167		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.695	509
168		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.003	525

169		2-((7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二侧氧基-2,3,6,7-四氢-1H-咪唑-8-基)氧基)苯甲腈	2.601	466
170		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-8-(2-异丙基苯氧基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.100	483
171		7-(4-氯苯甲基)-8-(2-乙基苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.035	469
172		7-(4-氯苯甲基)-8-(2,3-二氯苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.086	510
173		7-(4-氯苯甲基)-8-(3,4-二氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.636	477
174		7-(4-氯苯甲基)-8-(2,3-二氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.640	477
175		7-(4-氯苯甲基)-8-(3,5-二氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.673	477
176		7-(4-氯苯甲基)-8-(3-乙基苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.822	469
177		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-8-(3-异丙基苯氧基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.218	483
178		7-(4-氯苯甲基)-8-(4-氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.569	459
179		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-8-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.587	471
180		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.044	509

181		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.099	525
182		4-((7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二羟基-2,3,6,7-四氢-1H-咪唑-8-基)氧基)苯甲腈	3.327	466
183		7-(4-氯苯甲基)-8-(4-乙基苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.098	469
184		7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-8-(4-异丙基苯氧基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.239	483
185		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-苯氧基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.418	442
186		8-(2-氯苯氧基)-7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.548	476
187		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-(2-氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.409	460
188		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(邻甲苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.566	456
189		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-8-(2-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.346	472
190		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	1.586	510
191		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	1.611	526

192		2-((7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二侧氧基-2,3,6,7-四氢-1H-咪唑-8-基)氧基)苯甲腈	2.273	467
193		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-8-(2-异丙基苯氧基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.810	484
194		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(2-乙基苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.682	470
195		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(2,3-二氯苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.760	510
196		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3,4-二氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	1.535	478
197		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(2,3-二氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	1.507	478
198		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3,5-二氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	1.560	478
199		8-(3-氯苯氧基)-7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.648	476
200		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.476	460
201		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(间甲苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.584	456
202		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-8-(3-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.432	472
203		7-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)甲基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.735	510

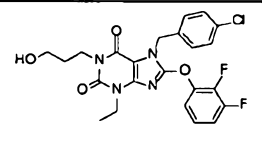
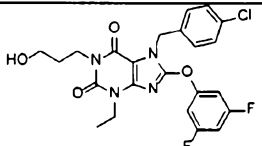
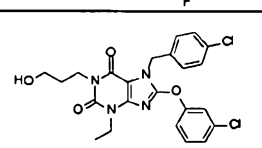
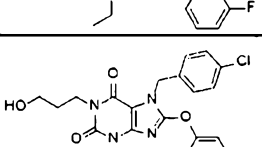
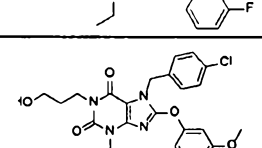
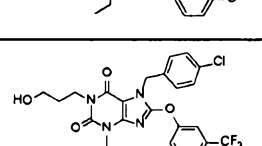
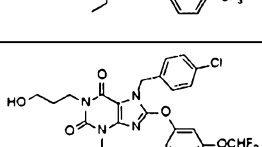
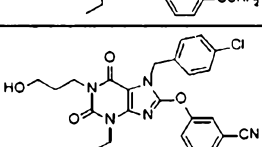
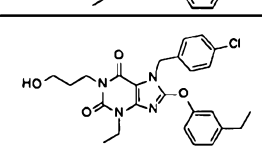
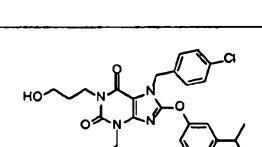
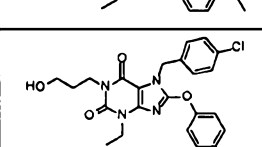
204		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(二氟甲氧基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	1.528	508
205		3-((7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-喋呤-8-基)氧基)苯甲脞	2.296	467
206		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-(3-乙基苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.748	470
207		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(3-異丙基苯氧基)-3-甲基-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	1.753	484
208		8-(4-氯苯氧基)-7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.676	476
209		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-(4-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.477	460
210		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(對甲苯氧基)-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.598	456
211		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.433	472
212		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.746	510
213		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.802	526
214		4-((7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-喋呤-8-基)氧基)苯甲脞	2.270	467
215		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-(4-乙基苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-喋呤-2,6(3H,7H)-二酮	1.667	470

216		7-((5-氨基吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羟基丙基)-8-(4-异丙基苯氧基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.944	484
217		7-苯甲基-8-(2-氨基苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.672	441
218		7-苯甲基-8-(2-氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	3.381	425
219		7-苯甲基-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(邻甲苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.664	421
220		7-苯甲基-1-(3-羟基丙基)-8-(2-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	3.349	437
221		7-苯甲基-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	3.519	475
222		7-苯甲基-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.801	491
223		2-((7-苯甲基-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二侧氧基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-基)氧基)苯甲腈	3.122	432
224		7-苯甲基-1-(3-羟基丙基)-8-(2-异丙基苯氧基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	3.685	449
225		7-苯甲基-8-(2-乙基苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.807	435
226		7-苯甲基-8-(2,3-二氯苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.884	475
227		7-苯甲基-8-(3,4-二氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	3.451	443
228		7-苯甲基-8-(2,3-二氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	3.449	443
229		7-苯甲基-8-(3,5-二氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	3.505	443



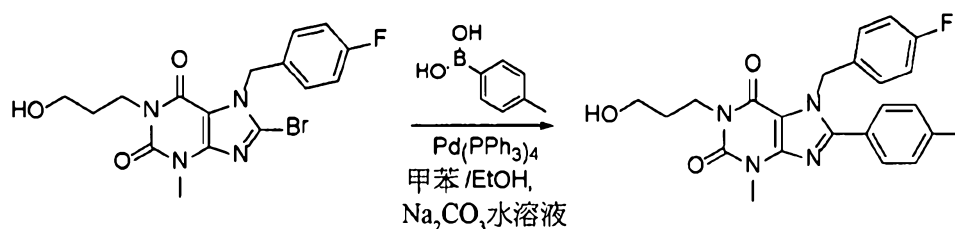
230		7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(間甲苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.541	421
231		7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.399	437
232		7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.603	491
233		3-((7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-8-基)氧基)苯甲腈	3.160	432
234		7-苯甲基-8-(3-乙基苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.669	435
235		7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-異丙基苯氧基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.015	449
236		4-((7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-8-基)氧基)苯甲腈	3.140	432
237		7-苯甲基-8-(4-氯苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.578	441
238		7-苯甲基-8-(4-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.392	425
239		7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(對甲苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.558	421
240		7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(4-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.389	437
241		7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.640	491
242		7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.588	475
243		7-苯甲基-8-(4-乙基苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.912	435
244		7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(4-異丙基苯氧基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.054	449

245		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-苯氧基-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	2.936	455
246		7-(4-氯苯甲基)-8-(2-氯苯氧基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	3.034	489
247		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-8-(2-氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	2.835	473
248		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-(邻甲苯氧基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	2.021	469
249		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-(2-甲氧基苯氧基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	2.884	485
250		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-(2-(三氟甲基)苯氧基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	3.063	523
251		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	3.120	539
252		2-((7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-2,6-二侧氧基-2,3,6,7-四氢-1H-咪唑啉-8-基)氧基)苯甲腈	3.673	480
253		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-(2-异丙基苯氧基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	3.252	497
254		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-8-(2-乙基苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	3.144	483
255		7-(4-氯苯甲基)-8-(2,3-二氯苯氧基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	3.249	525
256		7-(4-氯苯甲基)-8-(3,4-二氟苯氧基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑啉-2,6(3H,7H)-二酮	3.047	491

257		7-(4-氯苯甲基)-8-(2,3-二氟苯氧基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.898	491
258		7-(4-氯苯甲基)-8-(3,5-二氟苯氧基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.051	491
259		7-(4-氯苯甲基)-8-(3-氯苯氧基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.148	489
260		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.901	473
261		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-(3-甲氧基苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.001	469
262		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-(3-甲氧基苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.904	485
263		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.138	523
264		7-(4-氯苯甲基)-8-(3-(二氟甲氧基)苯氧基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.976	521
265		3-((7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-2,6-二侧氧基-2,3,6,7-四氢-1H-咪唑-8-基)氧基)苯甲腈	2.690	480
266		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-8-(3-乙基苯氧基)-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.221	483
267		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-8-(3-异丙基苯氧基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.361	497
268		7-(4-氯苯甲基)-8-(4-氯苯氧基)-3-乙基-1-(3-羟基丙基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	3.153	489

269		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-8-(4-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.952	473
270		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(對甲苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.082	469
271		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(4-甲氧基苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.907	485
272		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(4-(三氟甲基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.193	523
273		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.169	539
274		4-((7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-8-基)氧基)苯甲腈	2.713	480
275		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-8-(4-乙基苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.267	483
276		7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-(4-異丙基苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.408	497

實施例 277 7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-對甲苯基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

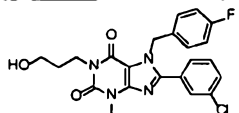
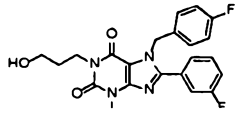
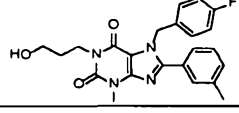
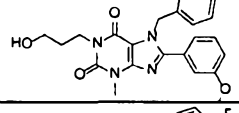
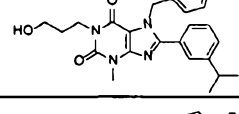
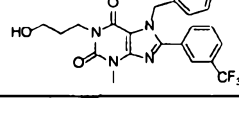


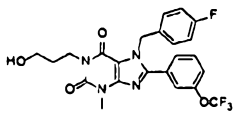
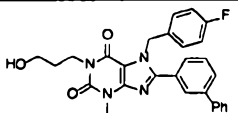
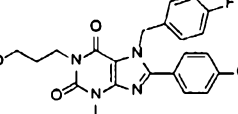
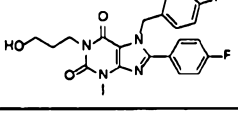
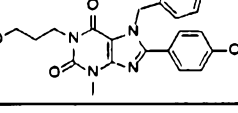
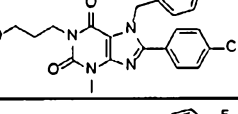
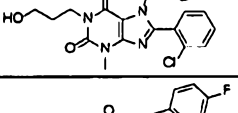
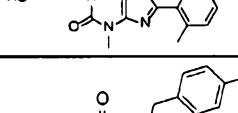
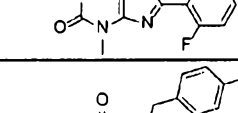
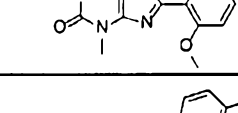
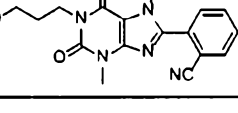
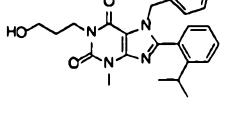
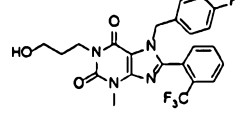
【0635】 向 8-溴-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.121 mmol, 中間物 62) 於甲苯 (2 mL) 及乙醇

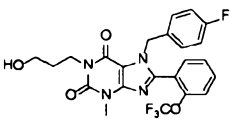
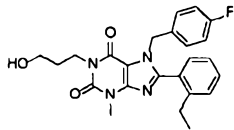
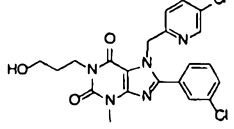
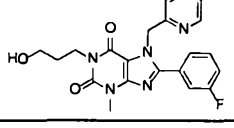
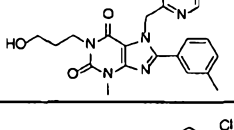
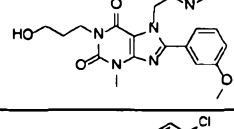
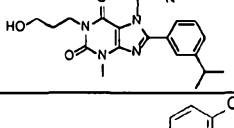
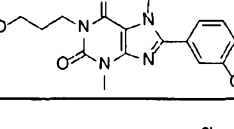
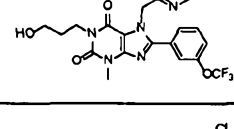
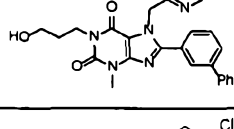
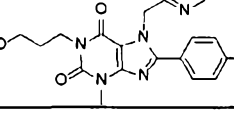
(0.5 mL) 中之溶液中相繼添加對甲苯基硼酸 (19.7 mg, 0.145 mmol)、碳酸鈉水溶液 (0.5 mL), 且混合物在氮氣氛圍下脫氣 3 次。在氮氣下將肆(三苯基膦)鈦 (7.5 mg, 0.006 mmol) 添加至反應中且所得混合物在 100°C 下攪拌 16 小時。將混合物分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相經脫水且濃縮, 生成粗產物, 經由製備型 HPLC 純化, 生成呈白色固體狀之 7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-對甲苯基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮 (20.9 mg, 40.9% 產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.51-7.53 (d, 2H), 7.34-7.36 (d, 2H), 6.97-7.07 (m, 4H), 5.66 (s, 2H), 4.09-4.12 (t, 2H), 3.59-3.62 (t, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.85-1.89 (m, 2H)。LCMS 滯留時間 2.306; LCMS MH<sup>+</sup> 423。

【0636】 使用實施例 277 之方法製備表 3 中之實施例。

表 2

實施例	結構	化學名稱	LCMS 滯留時間, min	LCMS M+1
278		8-(3-氟苯基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.644	443
279		7-(4-氟苯甲基)-8-(3-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.425	427
280		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-鄰甲苯基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.577	423
281		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.388	439
282		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(3-異丙基苯基)-3-甲基-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.868	451
283		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-嘔吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.664	477

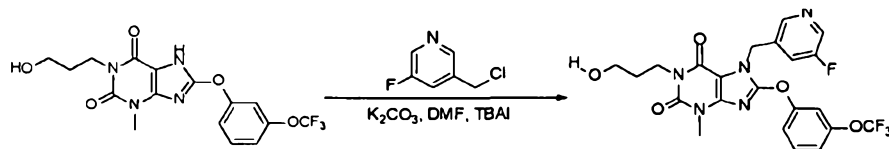
284		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.782	493
285		8-(联苯-3-基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.572	485
286		8-(4-氯苯基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.613	443
287		7-(4-氟苯甲基)-8-(4-氟苯基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.401	427
288		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(4-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.367	439
289		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.453	477
290		8-(2-氯苯基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.219	443
291		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(邻甲苯基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.432	423
292		7-(4-氟苯甲基)-8-(2-氟苯基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.307	427
293		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.303	439
294		2-((7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-2,6-二侧氧基-2,3,6,7-四氢-1H-咪唑-8-基)苯甲腈	2.204	434
295		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-异丙基苯基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.507	451
296		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羟基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑-2,6(3H,7H)-二酮	2.461	477

297		7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.341	493
298		8-(2-乙基苯基)-7-(4-氟苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.602	437
299		8-(3-氯苯基)-7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.533	461
300		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-(3-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.313	444
301		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(間甲苯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.432	440
302		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.276	456
303		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(3-異丙基苯基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.791	468
304		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.614	494
305		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.735	510
306		8-([1,1'-聯苯]-3-基)-7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.750	502
307		8-(4-氯苯基)-7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-嘌呤-2,6(3H,7H)-二酮	2.501	461

308		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.281	444
309		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(對甲苯基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.413	440
310		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.360	456
311		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.666	494
312		8-(2-氯苯基)-7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.100	461
313		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(鄰甲苯基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.306	440
314		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-(2-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.175	444
315		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.252	456
316		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(2-異丙基苯基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.668	468
317		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.464	510
318		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-8-(2-乙基苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.577	454

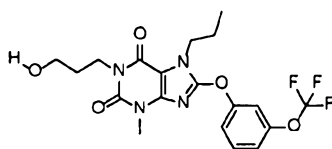
實施例 319 7-((5-氯吡啶-3-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噻吩-2,6(3H,7H)-二酮





**【0637】** 向 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (60 mg, 0.15 mmol, 中間物 15) 於 DMF (5 mL) 中之溶液中添加 3-(氯甲基)-5-氟吡啶 (80 mg, 0.55 mmol)、碳酸鉀 (0.55 g, 0.6 mmol) 及 TBAI (2 mg, 0.02 mmol)。反應在 60°C 下加熱 2 小時。將混合物冷卻且分配於乙酸乙酯與水之間。有機相經硫酸鈉脫水且濃縮。殘餘物藉由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (35 mg, 46% 產率)。LCMS 滯留時間 2.577 min；LCMS  $MH^+$  510。

**實施例 320** 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮

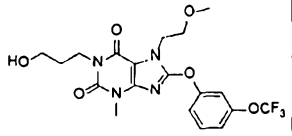
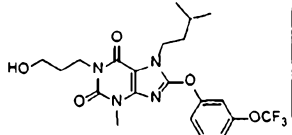
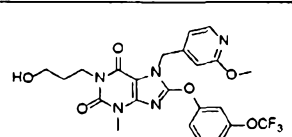


**【0638】** 使用實施例 319 之方法製備標題化合物且經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (20 mg, 36.2% 產率)。 $^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7.60-7.56(t, 1H), 7.42-7.40(m, 2H), 7.27-7.25(d, 1H), 4.30-4.26(t, 2H), 4.13-4.10(t, 2H), 3.64-3.61(t, 2H), 3.44(s, 3H), 1.94-1.87(m, 4H), 1.02-0.980(t, 3H)。LCMS 滯留時間 2.803 min；LCMS  $MH^+$  443。

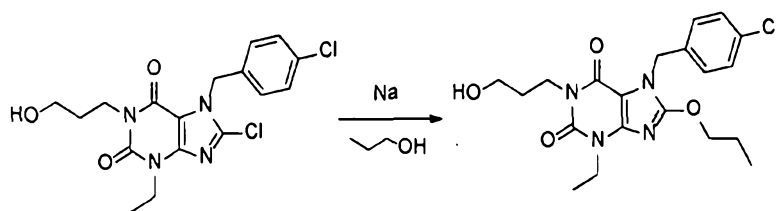
**【0639】** 使用實施例 319 之方法製備表 3 中之實施例。

表 3

實施例	結構	化學名稱	LCMS 滯留時間, min	LCMS M+1
321		1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.525	506
322		7-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.785	526
323		1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.845	560
324		1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.525	506
325		1-(3-羥基丙基)-7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.775	522
326		7-((5-氯吡啶-3-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.715	526
327		1-(3-羥基丙基)-3-甲基-7-((5-甲基吡啶-3-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.234	506
328		7-((3-氯吡啶-4-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.692	526
329		7-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.568	510
330		1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-7-(3,3,3-三氟丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.803	497
331		1-(3-羥基丙基)-7-(3-甲氧基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.627	473

332		1-(3-羥基丙基)-7-(2-甲氧基乙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.632	459
333		1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	1.861	471
334		7-((4-氯吡啶-3-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.744	522

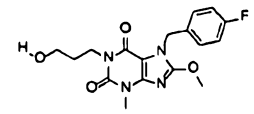
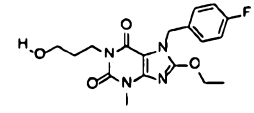
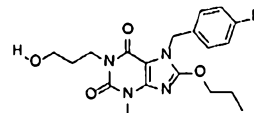
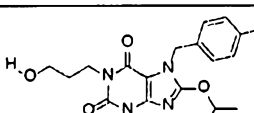
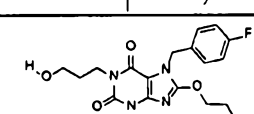
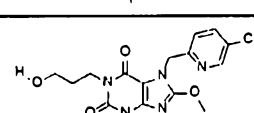
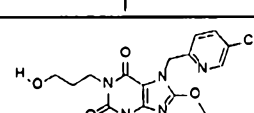
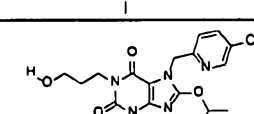
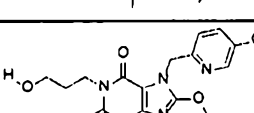
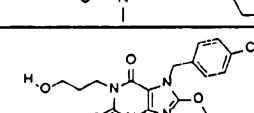
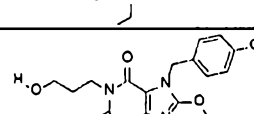
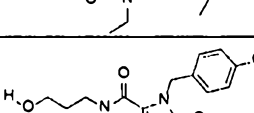
**實施例 335** 7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-丙氧基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



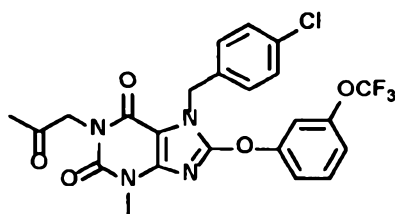
**【0640】** 向 8-氯-3-乙基-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (50 mg, 0.117 mmol, 中間物 78) 於丙醇 (5 mL) 中之溶液中添加鈉 (10 mg, 0.43 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時。將反應分配於乙酸乙酯與鹽水之間。有機相經脫水且濃縮，生成粗產物，經由製備型 HPLC 純化，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-丙氧基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (11.6 mg, 24.4%產率)。<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7.24-7.29(s, 4H), 5.21(s, 2H), 4.39-4.42(t, 2H), 3.98-4.05(m, 4H), 3.49-3.53(m, 2H), 1.73-1.81(m, 4H), 1.20-1.23(m, 3H), 0.90-0.94(m, 3H)。LCMS 滯留時間 2.881；LCMS MH<sup>+</sup> 421。

**【0641】** 使用實施例 335 之方法製備表 4 中之實施例。

表 4

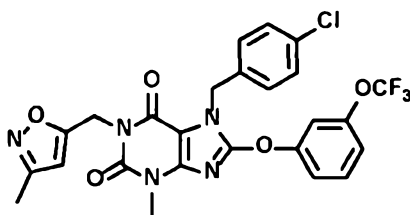
實施例	結構	化學名稱	LCMS 滯留時間	LCMS M+1
336		7-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-8-甲氧基-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.156	363
337		8-乙氧基-7-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.366	377
338		7-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-丙氧基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.528	391
339		7-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-8-異丙氧基-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.570	391
340		8-丁氧基-7-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.804	405
341		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-甲氧基-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	1.937	380
342		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-丙氧基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.319	408
343		7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-異丙氧基-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.357	408
344		8-丁氧基-7-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.588	422
345		7-(4-氯苯基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-甲氧基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.537	393
346		7-(4-氯苯基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-8-異丙氧基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	2.932	421
347		8-丁氧基-7-(4-氯苯基)-3-乙基-1-(3-羥基丙基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮	3.171	435

實施例 348 7-(4-氯苯基)-3-甲基-1-(2-側氧基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0642】 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.25 g, 0.54 mmol, 中間物 9)、碳酸鉀 (0.11 g, 0.80 mmol)、TBAI (0.10 g) 及 1-氯丙-2-酮 (0.040 mL, 0.59 mmol) 組合於 DMF (3 mL) 中且在 50°C 下加熱 1.5 小時。反應冷卻至室溫，用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之有機萃取物用 1N 氯化鋰 (2 x 75 mL) 洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下蒸發，生成灰白色固體。使用由 1% 甲醇/DCM 洗提之 25 g 矽膠急驟管柱純化固體，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-側氧基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.22 g, 79% 產率)。LCMS 滯留時間 4.433 分鐘，及 99% 純度，LCMS  $MH^+$  523。 $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.60 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 5H), 7.32 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 5.40 (s, 2H), 4.73 (s, 2H) 3.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

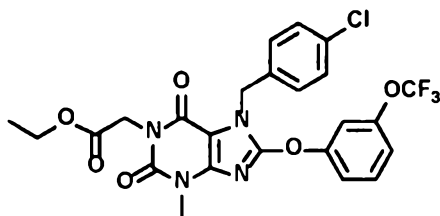
**實施例 349** 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-((3-甲基異噁唑-5-基)甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



【0643】 使用實施例 348 之方法製備標題化合物。白色固體。LCMS 滯留時間= 4.601 分鐘，及 99% 純度，LCMS  $MH^+$  562。 $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$

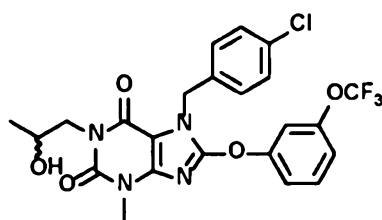
(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.60 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 5H), 7.32 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 6.20 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

**實施例 350** 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-1-基)乙酸乙酯



**【0644】** 使用實施例 348 之方法製備標題化合物。白色固體。LCMS 滯留時間= 4.697 分鐘，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  553。 $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.58 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 5H), 7.32 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 5.41 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.12 (dd, 2H,  $J = 8$  Hz and 16 Hz), 3.30 (s, 3H). 1.18 (t, 3H,  $J = 8$  Hz)。

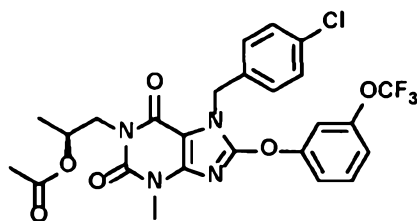
**實施例 351** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



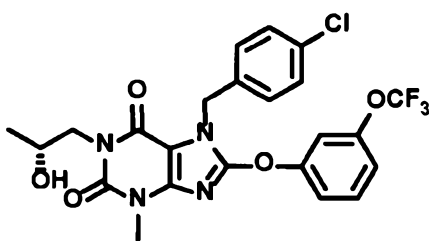
**【0645】** 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-側氧基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.18 g, 0.35 mmol, 實施例 348) 溶解於甲醇 (3 mL) 中且冷卻至 0°C。接著，經 20 分鐘逐份添加硼氫化鈉 (0.040 g, 1.05 mmol)。反應在冷狀態下攪拌 2 小時。在減壓下移除反應溶劑，接著用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫

酸鎂脫水，過濾且在減壓下蒸發，生成淺金黃色固體。使用由 1% 甲醇/DCM 洗提之 12 g 矽膠急驟管柱純化固體，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮(0.15 g, 79%產率)。LCMS 滯留時間= 4.280 分鐘，及 97%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 525。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 5H), 7.31 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.65 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.90-3.95 (m, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.02 (d, 3H, J = 8 Hz)。

**實施例 352** (S\*)-乙酸 1-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-1-基)丙-2-基酯



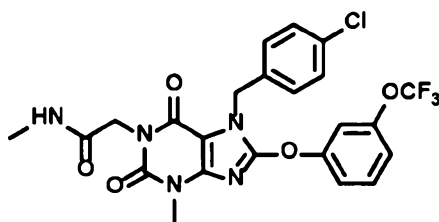
及(R\*)-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0646】** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮(0.25 g, 0.48 mmol, 實施例 351)、乙酸乙烯酯(0.15 mL, 1.67 mmol)及南極假絲酵母丙烯酸系樹脂(「Novozym」)(0.14 g)組合於乙酸乙酯(5 mL)中且在室溫下攪拌 24 小時。過濾反應且濾液在減壓下蒸發成透明油狀物。使用由 20%至 30%乙酸乙酯/己烷梯度洗提之 25 g

矽膠急驟管柱純化該油狀物，生成(S\*)-乙酸 1-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁吩-1-基)丙-2-基酯 (0.12 g, 91%產率)。LCMS 滯留時間= 4.448 分鐘，及 94%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 567。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 5H), 7.32 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.42 (s, 2H), 5.10-5.19 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H, J = 4 Hz 及 12 Hz), 3.27 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, J = 4 Hz) 及 (R\*)-7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.11 g, 88%產率)，均呈透明油狀。LCMS 滯留時間= 4.019 分鐘，及 95%純度，LCMS MH<sup>+</sup> = 525。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 5H), 7.31 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.65 (d, 1H, J = 4 Hz), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.02 (d, 3H, J = 8 Hz)。

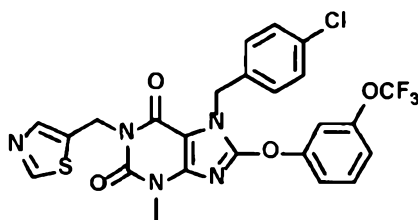
**實施例 353** 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁吩-1-基)-*N*-甲基乙醯胺



**【0647】** 使用實施例 348 之方法但使用在 50°C 下加熱 15 小時來製備標題化合物。白色固體，0.18 g, 63%產率：LCMS 滯留時間= 4.084 分鐘，及 99%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 538。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.92-7.98 (m, NH), 7.60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 5H), 7.29-7.34 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.57 (d, 3H, J = 4 Hz)。

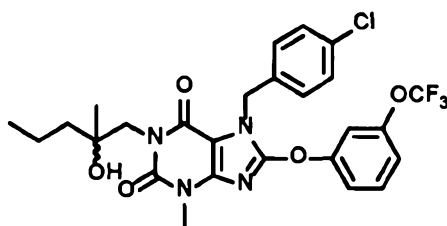


**實施例 354** 7-(4-氯苯基)-3-甲基-1-(噻唑-5-基甲基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0648】** 使用實施例 348 之方法但使用在 50°C 下加熱 3 小時來製備標題化合物。白色固體，0.088 g，29%產率：LCMS 滯留時間= 4.552 分鐘，及 99%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 564。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.58 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 5H), 7.30 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.43 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.29 (s, 3H)。

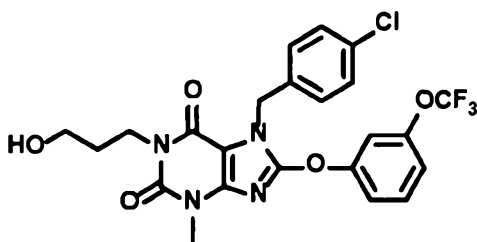
**實施例 355** 7-(4-氯苯基)-1-(2-羥基-2-甲基戊基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0649】** 7-(4-氯苯基)-3-甲基-1-(2-側氧基丙基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.25 g, 0.48 mmol, 實施例 348) 溶解於 THF (6 mL) 中，冷卻至 0°C 且逐滴添加含 2.0 M 溴化丙基鎂之 THF (0.36 mL, 0.72 mmol)。反應在冷狀態下攪拌 15 分鐘，接著溫至室溫，且攪拌 1 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下蒸發，生成金黃色油狀物。使用由 20% 乙酸乙酯/己烷洗提之 25 g 矽膠急驟管柱純化該油狀物，生成呈透明油狀之

7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基-2-甲基戊基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-  
 嘔呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.88 g, 32%產率)。LCMS 滯留時間= 4.792 分鐘，及  
 98%純度，LCMS  $MH^+$  = 567。<sup>1</sup>*H* NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.59 (t, 1H, *J* = 8 Hz),  
 7.47-7.50 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 5H), 7.31 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.23 (s,  
 1H) 3.92-4.02 (dd, 2H, *J* = 4 Hz and 16 Hz), 3.29 (s, 3H), 1.30-1.41 (m, 4H), 0.99 (s,  
 3H), 0.80 (t, 3H, *J* = 8 Hz)。

**實施例 356** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯  
 氧基)-1*H*-嘔呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

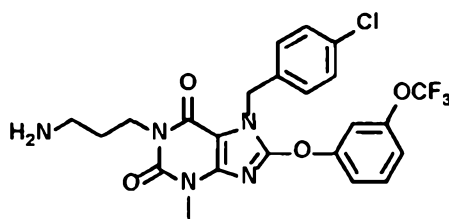


**【0650】** 步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧  
 基)-1*H*-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (3.73 g, 7.99 mmol, 中間物 9) 及碳酸鉀 (1.66 g,  
 11.99 mmol) 組合於 DMF (56 mL) 中且添加(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基  
 矽烷 (2.43 g, 9.59 mmol)。反應在 100°C 下加熱。加熱 3 小時之後，冷卻反  
 應，用水 (200 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 200 ml) 萃取。經合併之萃取  
 物用 1*N* 氯化鋰 (2 x 100 mL) 洗滌，經硫酸鎂脫水且在減壓下蒸發，提供  
 呈淺金黃色油狀之 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲  
 基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-嘔呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (5.7 g, 粗產  
 物)。LCMS 滯留時間= 5.646，及 98%純度，LCMS  $MH^+$  639。

**【0651】** 步驟 2 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲  
 基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-嘔呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (5.7 g 粗產

物，7.99 mmol) 溶解於乙醇 (40 mL) 中且添加 6N HCl 水溶液 (4 mL)。透明溶液在室溫下攪拌。1 小時之後，反應在減壓下蒸發，用水 (200 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下蒸發，生成透明油狀物。使用由 1:1 乙酸乙酯/己烷洗提之 80 g 矽膠急驟管柱純化該油狀物，提供呈白色結晶固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (3.8 g, 90.9%產率)。LCMS 滯留時間= 3.955, 及 100%純度, LCMS MH<sup>+</sup> 525。<sup>1</sup>HNMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.59 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.41(m, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 2 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.44 (t, OH, J = 1 Hz), 3.92 (t, 2H, J = 1 Hz), 3.41 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.68 (m, 2H)。

**實施例 357** 1-(3-胺基丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮鹽酸鹽

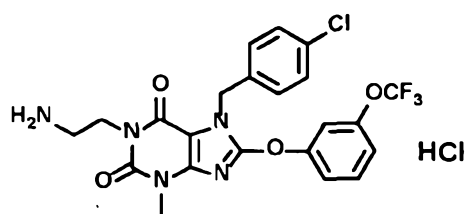


**【0652】** 步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (1.0 g, 2.14 mmol, 中間物 9)、2-(3-溴丙基)異吲哚啉-1,3-二酮 (0.63 g, 2.36 mmol)、碳酸鉀 (0.44 g, 3.21 mmol) 及 TBAI (0.040 g) 組合於 DMF (20 mL) 中且在 100°C 下加熱 3 小時。反應冷卻至室溫，用水 (200 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 萃取。經合併之有機萃取物用 1N 氯化鋰 (2 x 100 mL) 洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成透明油狀物。使用由 25%至 50%乙酸乙酯/己烷梯度洗提之 80 g 矽

膠急驟管柱純化該油狀物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (1.4 g, 100%產率)。LCMS 滯留時間= 4.660 分鐘，及 100% 純度，LCMS MH<sup>+</sup> 654。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78-7.83 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.32 (dd, 4H, J = 12 Hz 及 28 Hz), 7.10-7.23 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.05-4.14 (m, 2H), 3.76 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.38 (s, 3H), 2.01-2.11 (m, 2H)。

【0653】 步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (1.4 g, 2.14 mmol) 於乙醇 (20 mL) 中成漿且添加水合肼 (0.42 mL, 8.56 mmol)，且反應在回流下加熱。在回流下之反應變為透明溶液，接著在 30 分鐘設置後變為白色塊。反應冷卻至室溫，用水 (100 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 75 mL) 萃取。經合併之有機萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成油狀物。使用由 10% 甲醇/DCM 洗提之 40 g 矽膠急驟管柱純化該油狀物，生成淺棕褐色固體。固體溶解於 DCM (5 mL) 中且添加過量 1N HCl/乙醚。在減壓下移除溶劑，生成呈棕褐色固體狀之 1-(3-胺基丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮鹽酸鹽 (0.87 g, 49%產率)。LCMS 滯留時間= 2.802 分鐘，及 97% 純度，LCMS MH<sup>+</sup> 524。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91-8.11 (brd s, NH<sub>2</sub> 及 HCl), 7.60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.31 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.43 (s, 2H), 3.93 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.29 (s, 3H), 2.73-2.85 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 2H)。

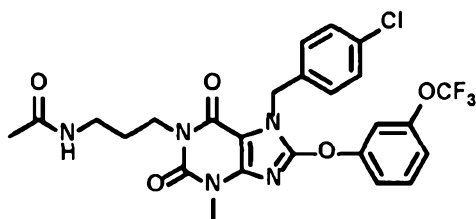
**實施例 358** 1-(2-胺基乙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮鹽酸鹽



【0654】 使用實施例 357 之方法製備標題化合物。白色固體，0.062 g，33%產率：LCMS 滯留時間= 2.802 分鐘，及 99%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 510。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.82-7.99 (brd s, NH<sub>2</sub> 及 HCl), 7.62 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.38-7.48 (m, 6H), 7.31 (d 1H, J = 12 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.11 (m, 2H) 3.29 (s, 3H), 2.99-2.15 (m, 2H)。

**實施例 359** N-(3-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)丙基)乙醯胺

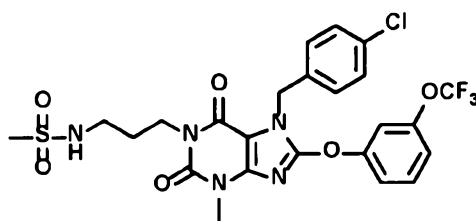
筆記型電腦：C5-0249-047



【0655】 1-(3-胺基丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.10 g, 0.19 mmol, 實施例 357) 及 TEA (0.80 mL, 0.57 mmol) 組合於 THF (1 mL) 中。添加乙醯氨 (0.28 mL, 0.42 mmol) 且反應在室溫下攪拌 4 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下蒸發，生成油狀物。使用由 5% 甲醇/DCM 洗提之 2000 微米製備型 TLC 板純化該油狀物。自板刮去目標帶且用洗提劑洗提矽膠，生成呈淺棕褐色固體狀之 N-(3-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁

啉-1-基)丙基)乙醯胺 (0.053 g, 49%產率)。LCMS 滯留時間= 3.789 分鐘, 及 99%純度, LCMS  $MH^+$  566。 $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.78-7.82 (m, 1H), 7.59 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 5H), 7.31 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 5.42 (s, 2H), 3.87 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.28 (s, 3H), 2.04 (dd, 2H,  $J = 4$  Hz 及 12 Hz), 1.78 (s, 3H), 1.61-1.70 (m, 2H)。

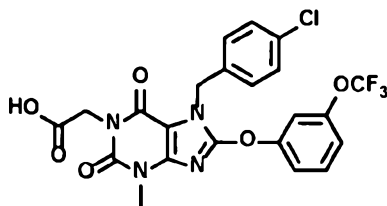
**實施例 360** N-(3-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)丙基)甲烷磺醯胺



**【0656】** 1-(3-胺基丙基)-7-(4-氯苯基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.10 g, 0.19 mmol, 實施例 357) 及 TEA (0.80 mL, 0.57 mmol) 組合於 THF (1 mL) 中。添加甲烷磺醯胺 (0.30 mL, 0.38 mmol) 且反應在室溫下攪拌 3 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取出物經硫酸鎂脫水, 過濾且在減壓下蒸發, 生成油狀物。使用由 5% 甲醇/DCM 洗提之 2000 微米製備型 TLC 板純化該油狀物。自板刮去目標帶且用洗提劑洗提矽膠, 生成呈棕褐色固體狀之 N-(3-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)丙基)甲烷磺醯胺 (0.045 g, 39%產率)。LCMS 滯留時間= 4.048 分鐘, 及 99%純度, LCMS  $MH^+$  602。 $^1H$ NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.59 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 5H), 7.31 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 6.96 (t, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.91 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.29 (s, 3H), 2.96 (dd, 2H,  $J = 4$  Hz 及 12 Hz), 2.87 (s,

3H), 1.69-1.79 (m, 2H)。

**實施例 361** 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁吩-1-基)乙酸

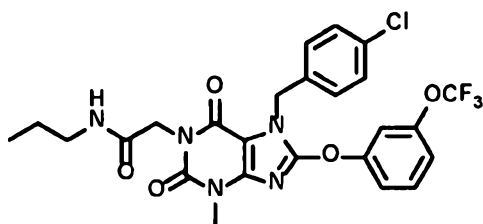


**【0657】** 步驟 1 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (1.0 g, 2.14 mmol, 中間物 9)、2-溴乙酸第三丁酯 (0.34 mL, 2.36 mmol) 及碳酸鉀 (0.45 g, 3.21 mmol) 組合於 DMF (20 mL) 中且在 50°C 下加熱 2 小時。反應冷卻至室溫，用水 (200 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 萃取。經合併之萃取出物用 1*N* 氯化鋰 (2 x 100 mL) 洗滌，經硫酸鎂脫水且在減壓下蒸發，生成呈透明油狀之 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁吩--1-基)乙酸第三丁酯 (1.24 g, 100%產率)。LCMS 滯留時間= 4.817 分鐘，及 97%純度，LCMS  $MH^+$  581。

**【0658】** 步驟 2 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁吩--1-基)乙酸第三丁酯 (0.20 g, 0.34 mmol) 溶解於 DCM (4 mL) 中且添加 TFA (0.26 ml, 3.4 mmol)。反應在室溫下攪拌 15 小時，接著在減壓下蒸發，生成 2-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁吩-1-基)乙酸 (0.18 g, 100%產率)。LCMS 滯留時間= 3.915 分鐘，及 97%純度，LCMS  $MH^+$  525。<sup>1</sup>*H* NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.59 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.45 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7.41

(s, 4H), 7.31 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.41 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.30 (s, 3H)

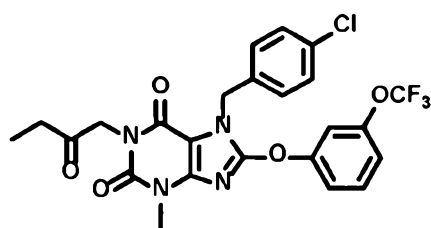
**實施例 362** 2-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-1-基)-*N*-丙基乙醯胺



**【0659】** 2-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-1-基)乙酸 (0.25 g, 0.48 mmol, 實施例 361) 及 CDI (0.93 g, 0.57 mmol) 組合於 DMF (4 mL) 中且在室溫下攪拌 20 分鐘。添加丙-1-胺且反應在室溫下攪拌 3 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取出物用 1*N* 氯化鋰 (2 x 75 mL) 洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下蒸發，生成白色固體。使用由 1% 甲醇/DCM 洗提之 25 g 矽膠急驟管柱純化固體，生成呈白色固體狀之 2-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-1-基)-*N*-丙基乙醯胺 (0.13 g, 47% 產率)。LCMS 滯留時間= 4.070 min, 及 99% 純度, LCMS MH<sup>+</sup> 566。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.99 (t, NH), 7.60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 5H), 7.32 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.00 (dd, 2H, J = 8 Hz 及 16 Hz), 1.34-1.45 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J = 8 Hz)。

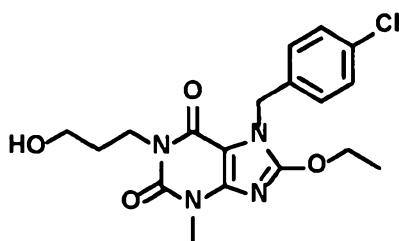
**實施例 363** 7-(4-氯苯基)-3-甲基-1-(2-側氧基丁基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮





【0660】 使用實施例 348 之方法製備標題化合物。白色固體，0.49 g，85%產率：LCMS 滯留時間= 4.408 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  537。<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.60 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 5H), 7.30-7.33 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.55 (dd, 2H, J = 8 Hz 及 16 Hz), 0.96 (t, 3H, J = 8 Hz)。

**實施例 364** 7-(4-氯苯甲基)-8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-丙基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



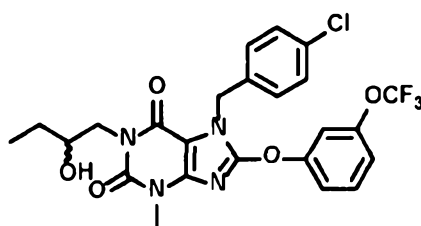
【0661】 步驟 1 鈉 (0.35 g, 15.03 mmol) 溶解於乙醇 (30 mL) 中且添加 8-溴-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (1.63 g, 3.01 mmol, 中間物 7)，且反應在室溫下攪拌 24 小時。反應在減壓下蒸發至乾，用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物用硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成呈淺金黃色油狀之 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-8-乙氧基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (1.5 g, 100%產率)。LCMS 滯留時間= 5.317 min，及 95%純度，LCMS  $MH^+$  507。

步驟 2 7-(4-氯苯甲基)-8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩

-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

【0662】 (1.5 g, 3.01 mmol) 溶解於乙醇 (20 mL) 中且添加 6N HCl 水溶液 (4 mL)。透明溶液在室溫下攪拌 1 小時。反應用水 (150 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 100 mL) 萃取。經合併之萃取出物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成灰白色固體。使用由 2% 甲醇/DCM 洗提之 80 g 矽膠急驟管柱純化固體，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (1.0 g, 84% 產率)。LCMS 滯留時間 = 3.173 min，及 98% 純度，LCMS  $MH^+$  393。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.35 (dd, 4H, *J* = 4 Hz 及 12 Hz), 5.20 (s, 2H), 4.47 (dd, 2H, *J* = 8 Hz 及 16 Hz), 4.43 (t, 1H, *J* = 4 Hz), 3.88 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 3.40 (dd, 2H, *J* = 4 Hz 及 12 Hz), 3.36 (s, 3H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.33 (t, 3H, *J* = 8 Hz)。

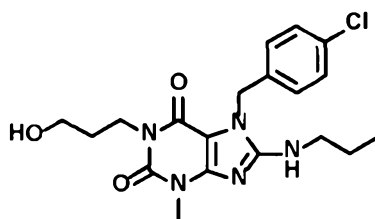
**實施例 365** 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0663】 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1-(2-側氧基丁基)-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.44 g, 0.82 mmol, 實施例 363) 溶解於甲醇 (8 mL) 及 DCM (1 mL) 中，接著冷卻至 0°C。經 20 分鐘逐份添加硼氫化鈉 (0.93 g, 2.46 mmol) 且反應在冷狀況下攪拌 2 小時。在減壓下移除反應溶劑，接著用水 (100 mL) 稀釋混合物且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之有機萃取出物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成透明

油狀物。使用由 1% 甲醇/DCM 洗提之 40 g 矽膠急驟管柱純化該油狀物，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(2-羥基丁基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-嘌呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.32 g, 73% 產率)。LCMS 滯留時間= 4.265 min, 及 97% 純度, LCMS MH<sup>+</sup> 539。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 5H), 7.30 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.56 (d, 1H, J = 4 Hz), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.23-1.41 (m, 2H)。

**實施例 366** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(丙基胺基)-1*H*-嘌呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮鹽酸鹽

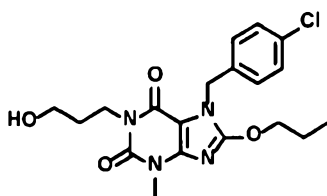


**【0664】** 步驟 1 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-嘌呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.25 g, 0.46 mmol, 中間物 77) 及丙-1-胺 (1.44 mL, 9.2 mmol) 組合於乙醇 (5 mL) 中且在回流下加熱 24 小時。反應冷卻至室溫，用水 (75 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之有機萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成淺金黃色油狀物。使用由 20% 乙酸乙酯/己烷洗提之 25 g 矽膠管柱純化油狀物，生成呈白色固體狀之 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(丙基胺基)-1*H*-嘌呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.15 g, 63% 產率)。LCMS 滯留時間= 5.013 min, 及 97% 純度, LCMS MH<sup>+</sup> 520。

**【0665】** 步驟 2 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(丙基胺基)-1*H*-嘌呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.15 g, 0.29 mmol) 溶解於乙醇 (3 mL) 中且添加 6N HCl 水溶液 (0.5 mL)。透明溶液在室溫下攪拌 1 小時。在減壓下移除反應容積，生成呈白色泡沫狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-

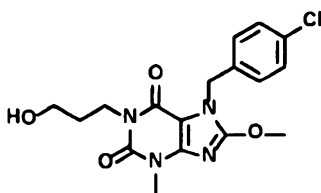
羥基丙基)-3-甲基-8-(丙基胺基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮鹽酸鹽 (0.13 g, 100%產率)。LCMS 滯留時間= 3.021 min, 及 99%純度, LCMS MH<sup>+</sup> 406。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.31 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 42 Hz), 6.15-6.48 (brd s, NH<sub>2</sub> 及 HCl), 5.30 (s, 2H), 3.84 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.38 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.26 (t, 2H, J = 8 Hz), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 2H), 0.81 (s, 3H, J = 8 Hz)。

**實施例 367** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-丙氧基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



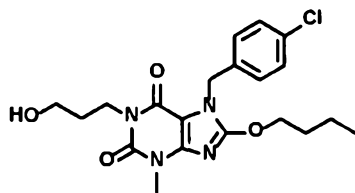
**【0666】** 使用實施例 364 之方法製備標題化合物。白色固體, 0.14 g, 78%產率: LCMS 滯留時間= 2.914 min, 及 98%純度, LCMS MH<sup>+</sup> 379。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.35 (dd, 4H, J = 12 Hz 及 40 Hz), 5.21 (s, 2H), 4.36-4.44 (m, 3H), 3.89 (t, 2H, J = 4 Hz), 3.41 (dd, 2H, J = 4 Hz 及 12 Hz), 3.35 (s, 3H), 1.62-1.78 (m, 4H), 0.88 (t, 3H, J = 8 Hz)。

**實施例 368** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-甲氧基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



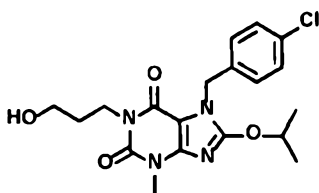
**【0667】** 使用實施例 364 之方法製備標題化合物。白色固體, 0.14 g, 78%: LCMS 滯留時間= 2.914 min, 及 98%純度, LCMS MH<sup>+</sup> 379。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 48 Hz), 5.21 (s, 2H), 4.42 (t, 1H, J = 4 Hz), 4.08 (s, 3H), 3.88 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.38-3.43 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.62-1.70 (m, 2H)。

**實施例 369** 8-丁氧基-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



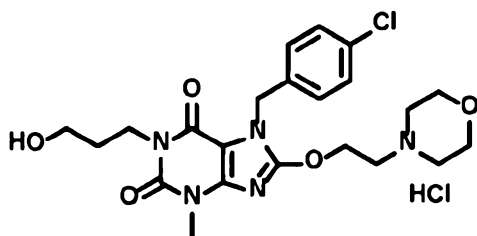
**【0668】** 使用實施例 364 之方法製備標題化合物。白色固體，0.15 g，77%產率：LCMS 滯留時間= 3.690 min，及 97%純度，LCMS  $MH^+$  421。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.34 (dd, 4H, *J* = 4 Hz 及 12 Hz), 5.21 (s, 2H), 4.43 (m, 3H), 3.89 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 3.41 (dd, 2H, *J* = 4 Hz 及 12 Hz), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.25-1.36 (m, 2H), 0.86 (t, 3H, *J* = 8 Hz)。

**實施例 370** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-異丙氧基-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0669】** 使用實施例 364 之方法製備標題化合物。白色固體，0.056 g，30%產率：LCMS 滯留時間= 3.355 min，及 94%純度，LCMS  $MH^+$  407。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.36 (dd, 4H, *J* = 8 Hz 及 48 Hz), 5.19 (s, 2H), 5.12-5.18 (m, 1H), 4.44 (t, 1H, *J* = 4 Hz), 3.80 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.63-1.72 (m, 2H), 1.34 (d, 6H, *J* = 8 Hz)。

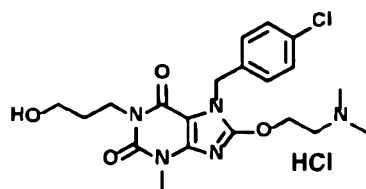
**實施例 371** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-*N*-嗎啉基乙氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮鹽酸鹽



【0670】 步驟 1 鈉 (0.053 g, 2.31 mmol) 溶解於 2-N-嗎啉基乙醇 (5 mL) 中且添加 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.25 g, 0.46 mmol, 中間物 77)。反應在室溫下攪拌 24 小時。反應用水 (75 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取出物用硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成呈透明油狀之 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(2-N-嗎啉基乙氧基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.27 g, 100%產率)。LCMS 滯留時間= 2.990 min, 及 96%純度, LCMS  $MH^+$  592。

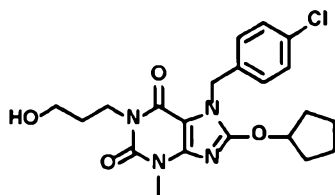
【0671】 步驟 2 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(2-N-嗎啉基乙氧基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.27 g, 0.46 mmol) 溶解於乙醇 (5 mL) 及 6N HCl 水溶液 (1 mL) 中且在室溫下攪拌 1 小時。反應經蒸發且與甲醇 (3 x 10 mL) 共沸。固體殘餘物用甲醇 (5 mL) 濕磨且過濾。白色固體用乙醚 (2 x 10 mL) 洗滌且高真空乾燥，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-N-嗎啉基乙氧基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮鹽酸鹽 (0.14, 57%產率)。LCMS 滯留時間= 1.908 min, 及 95%純度, LCMS  $MH^+$  478。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.54 (s, HCl), 7.38 (dd, 4H, *J* = 12 及 28 Hz), 5.33 (2, 2H), 4.82-4.89 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 5H), 3.06 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H)。

**實施例 372** 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮鹽酸鹽



【0672】 使用實施例 371 之方法製備標題化合物。白色固體，0.153 g，95%產率：LCMS 滯留時間= 1.837 min，及 94%純度，LCMS  $MH^+$  436。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.70 (s, HCl), 7.37-7.42 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.77-4.83 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 3H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.40-3.44 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 3.39 (s, 3H), 2.50 (s, 6H), 1.62-1.72 (m, 2H)。

**實施例 373** 7-(4-氯苯甲基)-8-(環戊氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

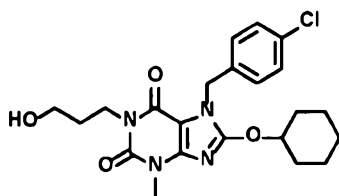


【0673】 步驟 1 環戊醇 (0.21 mL, 2.31 mmol) 溶解於 THF (5 mL) 中且添加氫化鈉 (60%於油中, 0.092 g, 2.31 mmol)。反應攪拌 1 小時。添加 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.25 g, 0.46 mmol, 中間物 77)，且反應在室溫下攪拌 15 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物用硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成呈金黃色油狀之 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-8-(環戊氧基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.25 g, 100%產率)。LCMS 滯留時間= 5.843 min，及 71%純度，LCMS  $MH^+$  547。

【0674】 步驟 2 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-8-(環戊氧基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.25 g, 0.46 mmol) 溶解於乙醇 (5 mL) 中且添加 6N HCl 水溶液 (1 mL)。透明溶液在室溫下攪拌 1

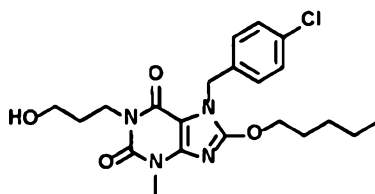
小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成金黃色油狀物。使用由乙酸乙酯洗提之 2000 微米製備型 TLC 板純化該油狀物。自板刮去目標帶，用乙酸乙酯洗提矽膠且在減壓下蒸發，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(環戊氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.028 g, 14%產率)。LCMS 滯留時間= 3.656 min，及 98%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 433。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (dd, 4H, J = 12 及 48 Hz), 5.34-5.40 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.42 (t, 1H, J = 4 Hz), 3.89 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.38-3.45 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.55- 1.93 (m, 8H)。

**實施例 374** 7-(4-氯苯甲基)-8-(環己氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0675】** 使用實施例 373 之方法製備標題化合物。白色固體，0.86 g，42%產率；LCMS 滯留時間= 3.929 min，及 97%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 447。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.35 (dd, 4H, J = 12 Hz 及 36 Hz), 5.20 (s, 2H), 4.92-4.99 (m, 1H), 4.42 (t, 1H, J = 4 Hz), 3.99 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.50-1.72 (m, 6H), 1.20-1.45 (m, 4H)。

**實施例 375** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(戊氧基)-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0676】** 使用實施例 373 之方法製備標題化合物。白色固體，0.13 g，

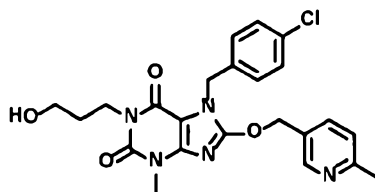


63%產率：LCMS 滯留時間= 3.886 min，及 98%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 435。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 44 Hz), 5.21 (s, 2H), 4.36-4.49 (m, 3H), 3.99 (t, 3H, J = 8 Hz), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.16-1.30 (m, 4H), 0.82 (t, 3H, J = 8 Hz)。

**實施例 376** 7-(4-氯苯甲基)-8-(環戊基甲氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-  
 嘔啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

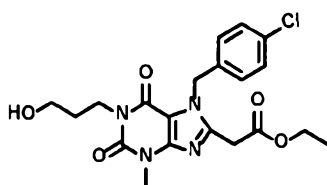
【0677】 使用實施例 373 之方法。白色固體，0.13 g，63%產率：LCMS 滯留時間= 3.970 min，及 95%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 447 及。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 44 Hz), 5.21 (s, 2H), 4.42 (brd s, 1H), 4.31 (d, 2H, J = 4 Hz), 3.89 (t, 3H, J = 8 Hz), 3.41 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.35 (s, 3H), 2.23-2.35 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.44-1.59 (m, 4H), 1.16-1.28 (m, 2H)。

**實施例 377** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-((6-甲基吡啶-3-基)  
 甲氧基)-1*H*-嘔啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0678】 使用實施例 373 之方法製備標題化合物。白色固體，0.087 g，44%產率：LCMS 滯留時間= 2.255 min，及 97%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 470。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.34 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 44 Hz), 5.21 (s, 2H), 4.36-4.49 (m, 3H), 3.99 (t, 3H, J = 8 Hz), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.62-1.72 (m, 4H), 1.16-1.30 (m, 4H), 0.82 (t, 3H, J = 8 Hz)。

**實施例 378** 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基  
 -2,3,6,7-四氫-1*H*-嘔啉-8-基)乙酸乙酯



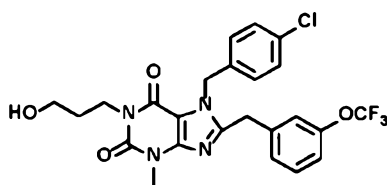
【0679】 步驟 1 丙二酸二乙酯 (0.35 mL, 2.31 mmol) 溶解於 DMF (5 mL) 中且逐份添加氫化鈉 (60%於油中, 0.74 g, 1.85 mmol)。混合物攪拌 15 分鐘且添加 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.50 g, 0.92 mmol, 中間物 77)。反應在 100°C 下加熱 15 小時。反應經冷卻, 用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物用 1N 氫化鋰 (2 x 100 mL) 洗滌, 經硫酸鎂脫水, 過濾且在減壓下移除溶劑, 生成金黃色油狀物。使用由 20% 乙酸乙酯/己烷洗提之 25 g 矽膠急驟管柱純化油狀物, 生成呈透明油狀之 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-8-基)丙二酸二乙酯 (0.23 g, 40%產率)。LCMS 滯留時間= 5.015 min, 及 95%純度, LCMS MH<sup>+</sup> 621。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.27 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 72 Hz), 5.62 (d, 2H, J = 12 Hz), 5.54 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 3.90-4.03 (m, 6H), 3.62 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.37 (s, 3H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.08 (t, 6H, J = 8 Hz), 0.80 (s, 9H)。

【0680】 步驟 2 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-8-基)-2-(3-三氟甲基)苯基)丙二酸二乙酯 (0.23 g, 0.36 mmol) 於 18% HCl 水溶液 (3 mL) 中成漿且在回流下加熱 3 小時, 生成透明溶液。在減壓下移除溶劑且殘餘物經高真空乾燥 15 小時, 生成呈棕褐色固體狀之 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-8-基)乙酸 (0.14 g, 100%產率)。LCMS 滯留時間= 2.318 min, 及 70%純度, LCMS MH<sup>+</sup> 407。

【0681】 步驟 3 粗產物 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-8-基)乙酸 (0.14 g, 0.36 mmol) 溶解於乙醇 (5 mL) 及濃硫酸 (1 滴) 中。反應在回流下加熱 1 小時。反應經冷卻, 在減壓下蒸發以移除乙醇, 接著用水 (50 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 40 mL)

萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成淺金黃色油狀物。使用 12 g 矽膠急驟管柱且由 20% 乙酸乙酯/己烷洗提來純化油狀物，生成呈淺棕褐色固體狀之 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-8-基)乙酸乙酯 (0.062, 40% 產率)。LCMS 滯留時間= 2.804 min，及 99% 純度，LCMS  $MH^+$  435。<sup>1</sup>*H*NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.21 (dd, 4H,  $J = 8$  Hz 及 84 Hz), 5.57 (s, 2H), 4.11-4.23 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.25 (t, 3H,  $J = 8$  Hz)。

**實施例 379** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*, 7*H*)-二酮

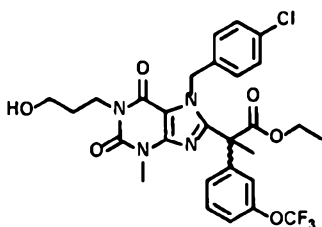


**【0682】** 步驟 1 氫化鈉 (60% 於油中, 0.15 g, 3.69 mmol) 逐份添加至含 2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯 (1.03 g, 4.15 mmol) 之 DMF (5 mL) 中且該暗金黃色溶液在室溫下攪拌 20 分鐘。添加 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*, 7*H*)-二酮 (0.50 g, 0.92 mmol, 中間物 77)，且反應在 100°C 下加熱 2 小時。反應經冷卻，用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 萃取。經合併之萃取物用 1*N* 氯化鋰 (2 x 100 mL) 洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成金黃色油狀物。使用由 10% 乙酸乙酯/己烷洗提之 40 g 矽膠急驟管柱純化油狀物，生成呈淺金黃色油狀之 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-8-基)-2-(3-三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯 (0.54 g, 82% 產率)。LCMS 滯留時間= 5.407 min，及

99%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 709。

【0683】 步驟 2 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁唞-8-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯於 6N HCl (6 mL) 中成漿且在回流下加熱 1 小時。反應溶液經冷卻，用水 (50 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 50 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成淺金黃色油狀物。使用由 20% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯梯度洗提之 12 g 矽膠急驟管柱純化該油狀物，生成呈透明油狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-噁唞-2,6(3*H*, 7*H*)-二酮 (0.088 g, 60%產率)。LCMS 滯留時間 = 3.623 min，及 98%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 523。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.33 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.05-7.18 (m, 5H), 5.61 (s, 2H), 4.41 (t, 1H, J = 4 Hz), 4.24 (s, 2H), 3.89 (t, 2H, J = 12 Hz), 3.40 (s, 3H), 3.38-3.43 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H)。

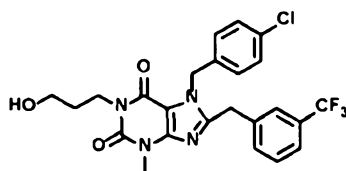
實施例 380 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁唞-8-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)丙酸乙酯



【0684】 鈉 (0.025 g, 1.07 mmol) 溶解於乙醇 (3 mL) 中且添加 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁唞-8-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯 (0.33 g, 0.47 mmol, 實施例 379, 步驟 1)。反應攪拌 10 分鐘且甲基碘 (0.29 mL, 4.7 mmol)，

且反應在回流下加熱 1 小時。反應經冷卻，在減壓下蒸發，用水 (50 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成金黃色油狀物。使用由 20% 乙酸乙酯/己烷洗提之 25 g 矽膠急驟管柱來純化油狀物，生成呈白色泡沫狀之 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-嘔吩-8-基)-2-(3-三氟甲氧基)苯基)丙酸乙酯 (0.17 g, 67% 產率)。LCMS 滯留時間= 3.263 min, 及 99% 純度, LCMS  $MH^+$  609。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.06-7.24 (m, 5H), 6.73 (d, 2H,  $J = 8$  Hz), 5.14 (s, 2H), 4.39 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.09 (t, 3H,  $J = 8$  Hz)。

**實施例 381** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯甲基)-1*H*-嘔吩-2,6(3*H*, 7*H*)-二酮

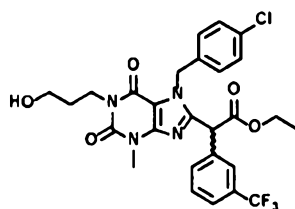


**【0685】** 步驟 1 由中間物 77 及 3-三氟甲基苯基乙酸乙酯使用實施例 378 步驟 1 之方法來製備 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-嘔吩-8-基)-2-(3-三氟甲基)苯基)乙酸乙酯。(0.45 g, 70% 產率), 呈黃色泡沫狀。LCMS 滯留時間= 5.334 min, 及 87% 純度, LCMS  $MH^+$  693。

**【0686】** 步驟 2 使用實施例 379 步驟 2 之方法來製備 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯甲基)-1*H*-嘔吩-2,6(3*H*, 7*H*)-二酮。透明油狀物, 0.032 g, 44% 產率: LCMS 滯留時間= 3.523 min, 及 99%

純，LCMS MH<sup>+</sup> 507。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.65-7.75 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.17 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 68 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.90 (t, 1H, J = 4 Hz), 3.40 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H)。

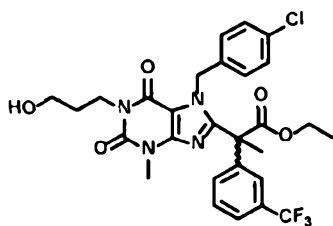
**實施例 382** 2-(7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-嘌呤-8-基)-2-(3-三氟甲基)苯基)乙酸乙酯



**【0687】** 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-嘌呤-8-基)-2-(3-三氟甲基)苯基)乙酸乙酯 (0.050 g, 0.72 mmol, 實施例 381, 步驟 1) 溶解於乙醇 (3 mL) 中且添加 6N HCl 水溶液 (0.3 mL)。透明溶液在室溫下攪拌 1 小時。在減壓下移除反應容積，添加 DCM (3 mL) 且直接點漬於用 50% 乙酸乙酯/己烷洗提之 2000 微米製備型 TLC 板上。自板刮去目標帶，用乙酸乙酯洗提矽膠且在減壓下移除溶劑，生成呈白色泡沫狀之 2-(7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-嘌呤-8-基)-2-(3-三氟甲基)苯基)乙酸乙酯 (0.025 g, 50% 產率)。LCMS 滯留時間 = 3.731 min, 及 96% 純度, LCMS MH<sup>+</sup> 579。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.55-7.65 (m, 3H), 7.48 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.12 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 72 Hz), 5.69 (dd, 2H, J = 16 Hz 及 32 Hz), 4.40 (brd s, 1H), 4.05 (dd, 2H, J = 8 Hz 及 16 Hz), 3.88 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.41 (s, 3H), 1.61-1.69 (m, 2H)。

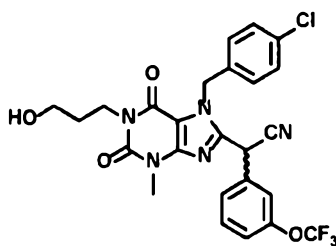
**實施例 383** 2-(7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基

-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-8-基)-2-(3-三氟甲基)苯基)丙酸乙酯



【0688】 由實施例 381 步驟 1 使用實施例 380 之方法製備 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-8-基)-2-(3-三氟甲基)苯基)丙酸乙酯。淺黃色泡沫，0.13 g，61%產率；LCMS 滯留時間= 3.999 min，及 96%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 593。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.51 (s, 2H), 7.40 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.32 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.90 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 92 Hz), 5.15 (s, 2H), 4.39 (t, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.84-3.95 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.59-1.78 (m, 2H), 1.12 (t, 3H, J = 8 Hz)。

實施例 384 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-8-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙腈

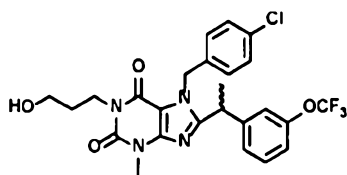


【0689】 步驟 1 氫化鈉（60%於油中，0.15 g，3.69 mmol）逐份添加至 2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙腈（0.84 g，4.15 mmol）中且經 15 分鐘在室溫下攪拌。添加 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮（0.50 g，0.92 mmol，中間物 77），且反應在室溫下攪拌 1 小時。反應用水（100 mL）稀釋且用乙酸乙酯（3 x 100 mL）萃取。經合併之萃取物用 1N 氯化鋰（2 x 75 mL）洗滌，經硫酸鎂脫水，過

濾且在減壓下移除溶劑，生成金黃色油狀物。使用由 10%乙酸乙酯/己烷洗提之 25 g 矽膠急驟管柱純化油狀物，生成呈淺黃色泡沫狀之 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-嘌呤-8-基)-2-(3-三氟甲氧基)苯基)乙腈 (0.58 g, 95%產率)。LCMS 滯留時間= 5.265 min, 及 90%純度, LCMS  $MH^+$  662。

**【0690】** 步驟 2 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-嘌呤-8-基)-2-(3-三氟甲氧基)苯基)乙腈 (0.20 g, 0.30 mmol) 溶解於乙醇 (5 mL) 中且添加 6 N HCl 水溶液 (1 mL)。透明溶液在室溫下攪拌 1 小時。反應用水 (50 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 50 mL) 萃取。經合併之萃取出經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成金黃色油狀物。使用由 20%至 50%乙酸乙酯/己烷洗提之 25 g 矽膠急驟管柱來純化油狀物，生成呈白色泡沫狀之 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-嘌呤-8-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙腈 (0.082 g, 50%產率)。LCMS 滯留時間= 3.709 min, 及 97%純度, LCMS  $MH^+$  548。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.34 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.05-7.25 (m, 5H), 6.88 (d, 2H, J = 8 Hz), 5.54 (dd, 2H, J = 12 Hz 及 80 Hz), 4.18 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.64 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.13 (t, 1H, J = 8 Hz), 1.85-1.93 (m, 2H)。

**實施例 385** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-1*H*-嘌呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

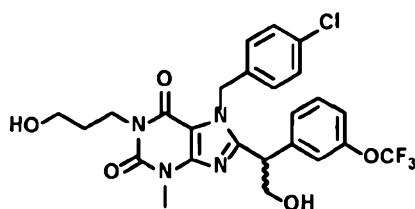


**【0691】** 2-(7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基



-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁吩-8-基)-2-(3-三氟甲氧基)苯基)丙酸乙酯 (0.14 g, 0.23 mmol, 實施例 380) 於 6N HCl (6 mL) 中成漿且在回流下加熱 15 小時。透明溶液經冷卻, 用水 (75 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 50 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水, 過濾且在減壓下移除溶劑, 生成透明油狀物。使用 50% 乙酸乙酯/己烷洗提之 2000 微米製備型 TLC 板純化該油狀物。收集目標帶且用乙酸乙酯萃取。在減壓下蒸發萃取物, 生成呈白色泡沫狀之 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(1-(3-三氟甲氧基)苯基)乙基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.026 g, 22% 產率)。LCMS 滯留時間= 4.029 min, 及 96% 純度, LCMS MH<sup>+</sup> 537。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20-7.30 (m, 3H), 7.09 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.91 (d, 2H, J = 12 Hz), 5.38 (dd, 2H, J = 16 Hz 及 100 Hz), 4.18 (t, 2H, J = 8 Hz), 4.00-4.09 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.39 (t, 1H, J = 4 Hz), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.66 (d, 3H, J = 8 Hz)。

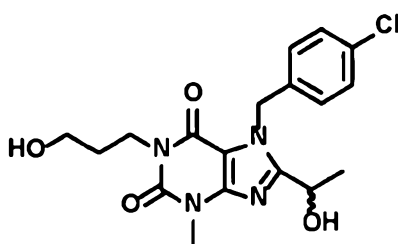
**實施例 386** 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-羥基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0692】** 2-(1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁吩-8-基)-2-(3-三氟甲氧基)苯基)乙酸乙酯 (0.25 g, 0.352 mmol, 實施例 379, 步驟 1) 溶解於 THF (4 mL) 中且添加硼氫化鈉 (0.080 g, 2.11 mmol)。反應回流 15 分鐘, 接著經冷凝器逐滴添加甲醇 (2 mL)。在另外回流 15 分鐘之後, 反應經冷卻且用 6N HCl

酸化，直至實現 pH 1。混合物在室溫下攪拌 1 小時。反應用水（100 mL）稀釋且用 DCM（3 x 75 ml）萃取。經合併之萃取出經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成油狀物。使用由 5%至 10%甲醇/DCM 梯度洗提之 25 g 矽膠管柱純化該油狀物，生成呈白色泡沫狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(2-羥基-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮(0.030 g, 13%產率)。LCMS 滯留時間= 2.665 min, 及 98%純度, LCMS MH<sup>+</sup> 553。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.30 (m, 2H), 7.03 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 91 Hz), 7.11(d, 1H, J = 8 Hz), 6.99-7.02 (m, 1H), 5.26-5.57 (dd, 2H, J = 16 Hz 及 91 Hz), 5.30 (s, 1H), 4.17 (t, 2H, J = 8 Hz), 4.04-4.10 (m, OH), 3.67 (s, 3H), 3.46-3.50 (m, 3H), 3.20-3.27 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 2H)。

**實施例 387** 7-(4-氯苯甲基)-8-(1-羥基乙基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

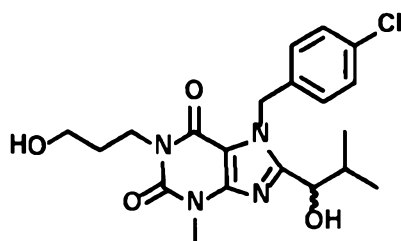


**【0693】** 步驟 1 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.25 g, 0.46 mmol, 中間物 77) 溶解於 THF (5 mL) 中，且冷卻至-78°C。向透明溶液中逐滴添加含 2.5 M 正丁基鋰之己烷 (0.20 mL, 0.51 mmol)。反應在冷狀況下攪拌 5 分鐘且添加乙醛(0.13 mL, 2.31 mmol)。反應溫至室溫且攪拌 1 小時。反應用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 75 mL)萃取。經合併之萃取出經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，留下金黃色油狀物。使用由 50%乙酸乙酯/己烷洗

提之 1000 微米製備型 TLC 板純化該油狀物。用乙酸乙酯萃取目標帶且在減壓下移除溶劑，生成呈透明油狀之 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-8-(1-羥基乙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.052 g, 30%產率)。LCMS 滯留時間= 4.490 min，及 97%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 507。

【0694】 步驟 2 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-8-(1-羥基乙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.052 g, 0.10 mmol) 溶解於乙醇 (2 mL) 中且添加 6N HCl 水溶液 (0.5 mL)。透明溶液在室溫下攪拌 1 小時。反應用水 (25 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 25 mL) 萃取。經合併之有機萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成金黃色油狀物。使用由 50%乙酸乙酯/己烷洗提之 2000 微米製備型 TLC 板純化該油狀物。用乙酸乙酯萃取目標帶且在減壓下移除溶劑，生成呈透明油狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(1-羥基乙基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.012 g, 29%產率)。LCMS 滯留時間= 2.429 min，及 96%純度，LCMS MH<sup>+</sup> 393。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 64 Hz), 5.65 (dd, J = 12 Hz 及 40 Hz), 4.91-4.97 (m, 1H), 4.19 (t, 2H, J = 4 Hz), 3.61 (s, 3H), 3.51-3.55 (m, 2H), 2.52 (d, 1H, J = 4 Hz), 1.87-1.93 (m, 2H), 1.57 (d, 3H, J = 4 Hz)。

**實施例 388** 7-(4-氯苯甲基)-8-(1-羥基-2-甲基丙基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

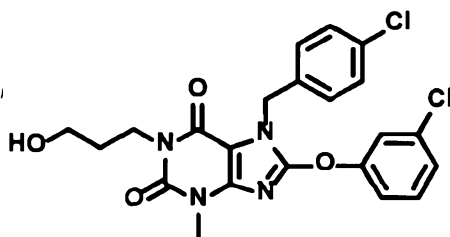


【0695】 步驟 1 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-

氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.50 g, 0.923 mmol, 中間物 77) 溶解於 THF (5 mL) 中，且冷卻至 -78°C。向透明溶液中緩慢地逐滴添加含 2.5 M 正丁基鋰之 THF (0.35 mL, 0.877 mmol)，繼而立即添加異丁醛 (0.42 mL, 4.61 mmol)。反應溫至室溫且攪拌 1 小時。反應用水 (75 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成油狀物。使用由 10% 至 30% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提之 25 g 矽膠管柱純化油狀物，生成呈淺金黃色油狀之 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-8-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.20 g, 40% 產率)。LCMS 滯留時間= 4.923 min，及 98% 純度，LCMS MH<sup>+</sup> 535。

**【0696】** 步驟 2 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-8-(1-羥基-2-甲基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.19 g, 0.355 mmol) 溶解於乙醇 (5 mL) 中且添加 6 N HCl (0.5 mL)。透明溶液在室溫下攪拌 1 小時。反應用水 (75 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 50 ml) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成白色固體。固體在乙醚 (4 mL) 中成漿且加以收集，生成呈白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(1-羥基-2-甲基丙基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.085 g, 56% 產率)。LCMS 滯留時間= 3.263 min，及 94% 純度，LCMS MH<sup>+</sup> 421。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 68 Hz), 5.59 (dd, 2H, J = 16 Hz 及 40 Hz), 4.43 (t, 1H, J = 8 Hz), 4.17 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.59 (s, 3H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 2.48 (d, 1H, J = 8 Hz), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.03 (d, 3H, J = 8 Hz), 0.82 (d, 3H, J = 8 Hz)。

**實施例 389** 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-氯苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



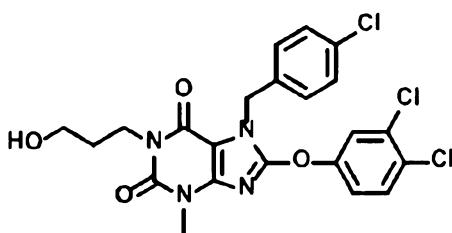
**【0697】** 步驟 1 8-溴-1-(3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.50 g, 0.92 mmol, 中間物 77)、碳酸鉀 (0.255 g, 1.85 mmol) 及 3-氯苯酚 (0.104 mL, 0.97 mmol) 組合於 DMF (5 mL) 中, 且在 90°C 下加熱 3 小時。反應冷卻至室溫, 用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之有機萃取物用 1*N* 氯化鋰 (2 x 100 mL) 洗滌, 經硫酸鎂脫水, 且在減壓下濃縮, 生成淺金黃色油狀物 (0.65 g)。使用由 10% 至 20% 乙酸乙酯/己烷梯度洗提之 24 g 矽膠管柱純化油狀物, 生成呈灰白色固體狀之 1-(3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-8-(3-氯苯氧基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.413 g, 76% 產率)。LCMS 滯留時間= 5.598 min, 及 98% 純度, LCMS  $MH^+$  589。

**【0698】** 步驟 2 1-(3-(((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-(4-氯苯甲基)-8-(3-氯苯氧基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.413 g, 0.70 mmol) 溶解於乙醇 (8 mL) 中且添加 6*N* HCl (1 mL)。透明溶液在室溫下攪拌 1 小時。反應用水 (75 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 75 mL) 萃取。經合併之有機萃取物經硫酸鎂脫水, 且在減壓下濃縮, 留下灰白色固體。固體在乙醚 (3 mL) 中成漿且過濾, 生成呈灰白色固體狀之 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-氯苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.30 g, 90% 產率)。LCMS

滯留時間= 3.810 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  475。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.15-7.41 (m, 8H), 5.41 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J = 8$ Hz), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.87-1.93 (m, 2H)。

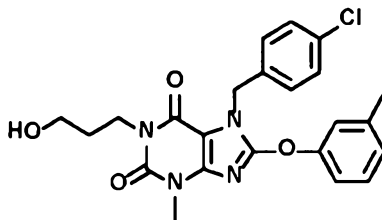
【0699】 以下實施例 390a 至 390r 使用實施例 389 之 2 步驟方法來製備。

**實施例 390a** 7-(4-氯苯甲基)-8-(3,4-二氯苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0700】 白色固體，0.34 g，92%產率：LCMS 滯留時間= 4.080 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 509。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50 (d, 1H,  $J = 12$  Hz), 7.31-7.44 (m, 5H), 7.15 (dd, 2H,  $J = 4$  Hz 及 8 Hz), 5.41 (s, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.87-1.95 (m, 2H)。

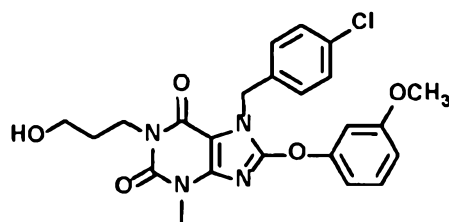
**實施例 390b** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(鄰甲苯氧基)-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0701】 白色固體，0.29 g，76%產率：LCMS 滯留時間= 3.724 min，及 96%純度，LCMS  $MH^+$  = 455。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.27-7.45 (m, 5H), 7.01-7.13 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.44 (s,

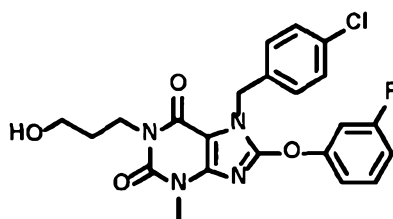
3H), 2.39 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H)。

**實施例 390c** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(3-甲氧基苯氧基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



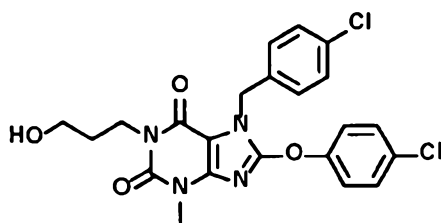
**【0702】** 白色固體，0.14 g，41%產率：LCMS 滯留時間= 3.550 min，及 97%純度，LCMS  $MH^+ = 471$ 。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.29-7.44 (m, 5H), 6.79-6.86 (m, 3H), 5.41 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.82 (s, 3H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 2H)。

**實施例 390d** 7-(4-氯苯甲基)-8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



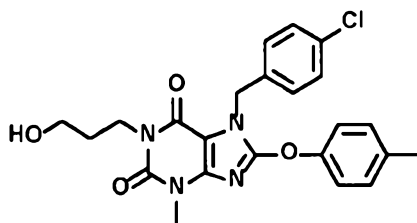
**【0703】** 白色固體，0.23 g，74%產率：LCMS 滯留時間= 3.584 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+ = 459$ 。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30-7.43 (m, 5H), 6.98-7.10 (m, 3H), 5.42 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.88-1.93 (m, 2H)。

**實施例 390e** 7-(4-氯苯甲基)-8-(4-氯苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



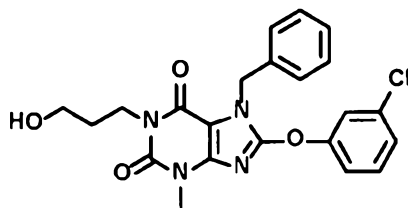
【0704】 白色固體，0.28 g，76%產率：LCMS 滯留時間= 3.814 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+ = 475$ 。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.37-7.43 (m, 5H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J = 8$ Hz), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H)。

實施例 390f 7-(4-氯苄基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(對甲苯氧基)-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0705】 白色固體，0.14 g，41%產率：LCMS 滯留時間= 3.732 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+ = 455$ 。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.46 (dd, 4H,  $J = 8$  Hz 及  $J = 44$  Hz), 7.24 (dd, 4H,  $J = 8$  Hz 及  $J = 36$  Hz), 5.41 (s, 2H), 4.19 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.88-1.92 (m, 2H)。

實施例 390g 7-苄基-8-(3-氯苄氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

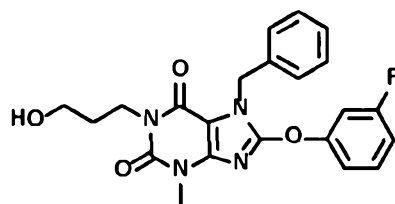


【0706】 由中間物 83 使用實施例 389 之方法製備標題化合物。白色



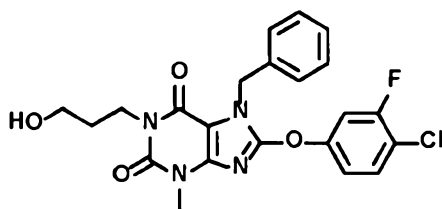
固體，0.11 g，61%產率：LCMS 滯留時間= 3.503 min，及 98%純度，LCMS MH<sup>+</sup> = 441。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42-7.47 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 5H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J= 8Hz), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H)。

**實施例 390h** 7-苯甲基-8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-嘌呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0707】** 由中間物 83 使用實施例 389 之方法製備標題化合物。白色固體，0.17 g，88%產率：LCMS 滯留時間= 3.282 min，及 98%純度，LCMS MH<sup>+</sup> = 425。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.04-7.08 (m, 2H), 6.96-7.02 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J = 8Hz), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 2H)。

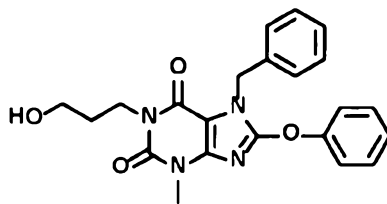
**實施例 390i** 7-苯甲基-8-(4-氯-3-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-嘌呤-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0708】** 由中間物 83 使用實施例 389 之方法製備標題化合物。白色固體，0.25 g，56%產率：LCMS 滯留時間= 3.860 min，及 99%純度，LCMS MH<sup>+</sup> = 459。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-7.48 (m, 8H), 5.46 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J = 8 Hz),

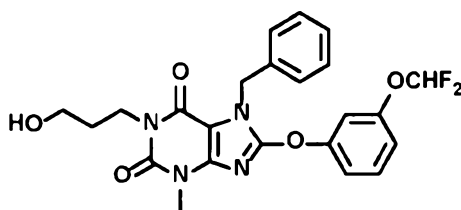
3.50-3.61 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.87 -1.94 (m, 2H)。

**實施例 390j** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-苯氧基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



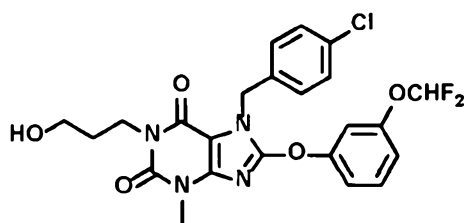
**【0709】** 由中間物 83 使用實施例 389 之方法製備標題化合物。白色固體，0.18 g，46%產率：LCMS 滯留時間= 3.435 min，及 99%純度，LCMS MH<sup>+</sup> = 407。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-7.48 (m, 10H), 5.46 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.50-3.61 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 2H)。

**實施例 390k** 7-苯甲基-8-(3-二氟甲氧基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



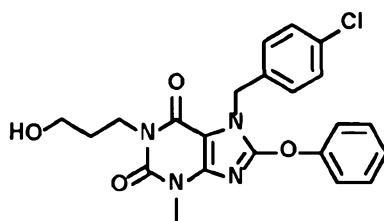
**【0710】** 由中間物 83 使用實施例 389 之方法製備標題化合物。白色固體，0.18 g，39%產率：LCMS 滯留時間= 3.581 min，及 97%純度，LCMS MH<sup>+</sup> = 473。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.47 (m, 6H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 2H), 6.34-6.72 (t, 1H, J = 18Hz), 5.46 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J = 2Hz). 3.51-3.55 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 2H)

**實施例 390l** 7-(4-氨基苯甲基)-8-(3-二氟甲氧基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



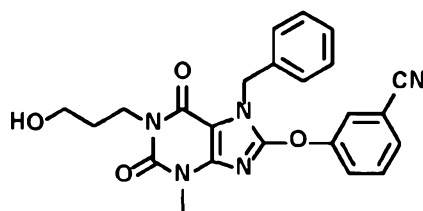
【0711】 白色固體，0.14 g，27%產率：LCMS 滯留時間= 3.820 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  507。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, 4H, J = 12 Hz 及 32 Hz), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.54 (t, 1H, J = 72 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J = 2 Hz), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 2H)。

**實施例 390m** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-苯氧基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0712】 白色固體，0.24 g，59%產率：LCMS 滯留時間= 3.471 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 441。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41-7.45 (m, 4H), 7.24-7.33 (m, 4H), 5.42 (s, 3H), 4.20 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 2H)。

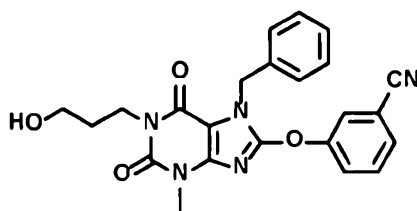
**實施例 390n** 3-((7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-噁吩-8-基)氧基)苯甲腈



【0713】 由中間物 83 使用實施例 389 之方法製備標題化合物。白色

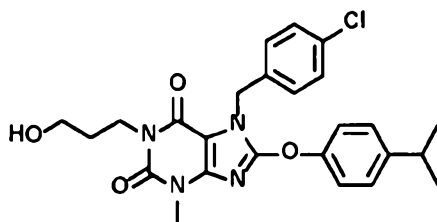
固體，0.32 g，74%產率：LCMS 滯留時間= 3.292 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 466。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.52-7.65 (m, 4H), 7.36 (dd, 4H,  $J$  = 8 Hz 及 24 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J$  = 8 Hz), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.88-1.93 (m, 2H)。

**實施例 390o** 3-((7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-2,6-二側氧基-2,3,6,7-四氫-1*H*-嘔吩-8-基)氧基)苯甲腈



**【0714】** 由中間物 83 使用實施例 389 之方法製備標題化合物。白色固體，0.24 g，74%：LCMS 滯留時間= 3.581 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 432。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.54 (s, 3H), 7.46 (d, 3H,  $J$  = 8 Hz), 7.30-7.40 (m, 3H), 5.48 (s, 2H), 4.21 (t, 2H,  $J$  = 8 Hz), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.88-1.96 (m, 2H)

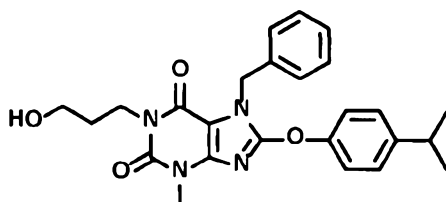
**實施例 390p** 7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-8-(4-異丙基苯氧基)-3-甲基-1*H*-嘔吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0715】** 白色固體，0.33 g，88%產率：LCMS 滯留時間= 4.160 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 483。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.38 (dd, 4H,  $J$  = 8 Hz 及 44 Hz), 7.22 (dd, 4H,  $J$  = 8 Hz 及 40 Hz), 5.41 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J$  = 8 Hz),

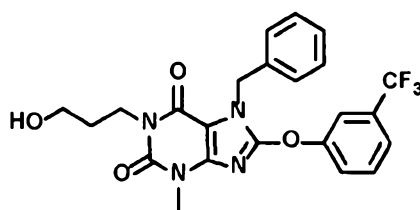
3.50-3.59 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.91-2.98 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.28 (d, 2H, J = 2 Hz)。

**實施例 390q** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(4-異丙基苯氧基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



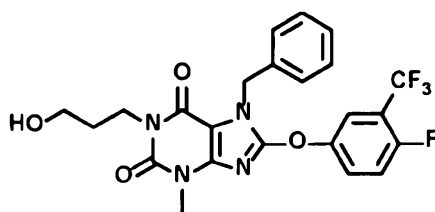
**【0716】** 由中間物 83 使用實施例 389 之方法製備標題化合物。白色固體，0.33 g，91%產率：LCMS 滯留時間= 3.894 min，及 99%純度，LCMS MH<sup>+</sup> = 449。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.21 (dd, 4H, J = 8 Hz 及 32 Hz), 5.45 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.62 (brd s, 1H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.90-2.93 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.27 (d, 6H, J = 2 Hz)。

**實施例 390r** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0717】** 由中間物 83 使用實施例 389 之方法製備標題化合物。白色固體，0.20 g，79%產率：LCMS 滯留時間= 3.600 min，及 99%純度，LCMS MH<sup>+</sup> = 475。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.59 (m, 8H), 5.48 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.88-1.95 (m, 2H)

**實施例 391** 7-苯甲基)-8-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲

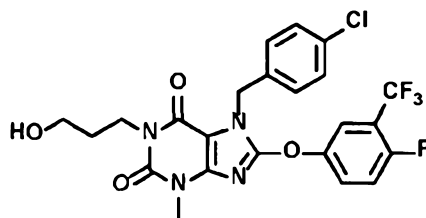
基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

【0718】 步驟 1 7-苯甲基-8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.50 g, 0.985 mmol, 中間物 83)、碳酸鉀 (0.272 g, 1.97 mmol) 及 4-氟-3-(三氟甲基)苯酚 (0.19 g, 1.03 mmol) 組合於 DMF (5 mL) 中。反應在 90°C 下加熱。6 小時之後，反應經冷卻，用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取出經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成白色固體。使用由 20% 乙酸乙酯/己烷洗提之 25 g 矽膠管柱純化此固體，生成呈白色固體狀之 7-苯甲基-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-8-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.54 g, 90% 產率)。LCMS 滯留時間= 5.342 min，及 97% 純度，LCMS  $MH^+$  = 607。

【0719】 步驟 2 7-苯甲基-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-8-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.44 g, 0.686 mmol) 溶解於乙醇 (15 mL) 及 DCM (1 mL) 中，接著添加 6 N HCl 水溶液 (2.0 mL)。透明溶液在室溫下攪拌。1 小時之後，反應用水 (100 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取出經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成白色固體。固體在乙醚 (6 mL) 中成漿且過濾，生成呈白色固體狀之 7-苯甲基)-8-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.35 g, 79% 產率)。LCMS 滯留時間=

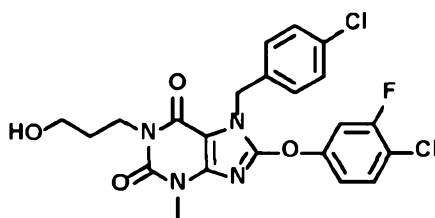
3.641 min, 及 99%純度, LCMS  $MH^+ = 493$ .  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.23-7.52 (m, 8H), 5.47 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.88-1.92 (m, 2H)。

**實施例 392** 7-(4-氯苯甲基)-8-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-嘔啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0720】** 使用實施例 391 之 2 步方法製備標題化合物。白色固體, 0.33 g, 95%產率: LCMS 滯留時間= 3.870 min, 及 99%純度, LCMS  $MH^+ = 527$ 。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25-7.56 (m, 7H), 5.43 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.45 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.43 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 2H)。

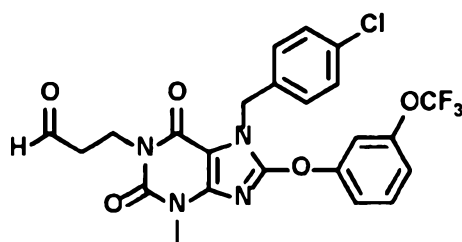
**實施例 393** 8-(4-氯-3-氟苯氧基)-7-(4-氯苯甲基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-嘔啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0721】** 使用實施例 391 之 2 步方法製備標題化合物, 除了藉由在醚中成漿及過濾來純化粗產物。白色固體, 0.33 g, 95%產率: LCMS 滯留時間= 3.840 min, 及 99%純度, LCMS  $MH^+ = 493$ 。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45 (t, 1H,  $J = 2$  Hz), 7.36 (dd, 4H,  $J = 8$  Hz 及 24 Hz), 7.20 (dd, 1H,  $J = 4$  Hz 及 12 Hz), 7.04 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 5.41 (s, 2H), 4.20 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.51 - 3.55 (m, 2H), 3.43-3.47 (m,

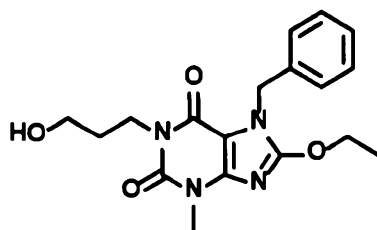
5H), 1.89-1.92 (m, 2H)

**實施例 394** 3-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-1-基)丙醇



**【0722】** 7-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (2.0 g, 3.81 mmol, 實施例 356) 及氯鉻酸吡錠 (1.64 g, 7.62 mmol) 溶解於 DCM (40 mL) 中。橙色溶液在室溫下攪拌 15 小時。溶劑自鹽傾析出, 吸附於矽膠上且使用由 40% 甲醇/己烷洗提之 40 g 矽膠急驟管柱純化, 生成呈白色固體狀之 3-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1*H*-噻吩-1-基)丙醇 (1.25 g, 63% 產率)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.84 (s, 1H), 7.12-7.47 (m, 8H), 5.40 (s, 2H), 4.38 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.45 (s, 3H), 2.75-2.83 (m, 2H)。

**實施例 395** 7-苯甲基-8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



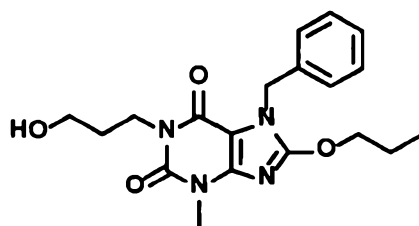
**【0723】** 步驟 1 鈉金屬 (0.11 g, 4.93 mmol) 溶解於乙醇 (10 mL) 中且添加 7-苯甲基-8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.50 g, 0.985 mmol, 中間物 83)。透明溶液在室



溫下攪拌 15 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物用硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成呈白色固體狀之 7-苯甲基-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-3-乙氧基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.47 g, 100%產率)。LCMS 滯留時間= 5.074 min, 及 97%純度, LCMS  $MH^+ = 473$ 。

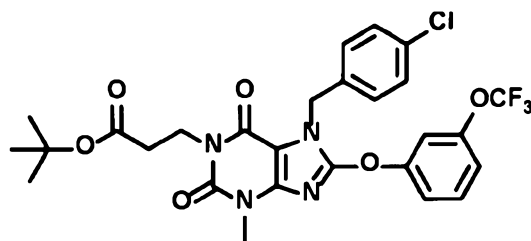
**【0724】** 步驟 2 7-苯甲基-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-3-乙氧基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.47 g, 0.985 mmol) 溶解於乙醇 (8 mL) 中且添加 6 N HCl (2.0 mL)。透明溶液在室溫下攪拌。1 小時之後，反應用水 (75 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 50 ml) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成白色固體。固體在己烷 (5 mL) 中成漿且過濾，生成呈白色固體狀之 7-苯甲基-8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.26 g, 73%產率)。LCMS 滯留時間= 2.848 min, 及 97%純度, LCMS  $MH^+ = 359$ 。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26-7.40 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 4.53-4.59 (m, 2H), 4.17 (t, 2H, J = 8Hz), 3.49-3.51 (m, 5H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.45 (t, 3H, J = 8 Hz)。

**實施例 396** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-丙氧基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



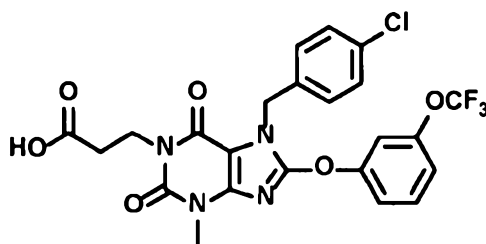
**【0725】** 使用實施例 395 之 2 步方法製備標題產物。白色固體, 0.32 g, 87%產率: LCMS 滯留時間= 3.119 min, 及 99%純度, LCMS  $MH^+ = 373$ 。

**實施例 397** 3-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)丙酸第三丁酯



**【0726】** 7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮(0.50 g, 1.07 mmol, 中間物 9)、3-溴丙酸第三丁酯(0.22 mL, 1.29 mmol)及碳酸鉀(0.22 g, 1.61 mmol)組合於 DMF (5 mL) 中且在 100°C 下加熱 24 小時。反應經冷卻,用水(100 mL)稀釋且用乙酸乙酯(3 x 75 mL)萃取。經合併之萃取物用 1N 氯化鋰(2 x 50 mL)洗滌,經硫酸鎂脫水,過濾且在減壓下移除溶劑,留下白色固體。使用由 10%乙酸乙酯/己烷洗提之 25 g 矽膠急驟管柱純化此固體,生成呈白色固體狀之 3-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)丙酸第三丁酯(0.26 g, 41%產率)。LCMS 滯留時間= 4.841 min, 及 99%純度, LCMS  $MH^+ = 595$ 。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.12-7.46 (m, 8H), 5.41 (s, 2H), 4.29 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.53 (s, 3H), 2.61 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 1.43 (s, 9H)。

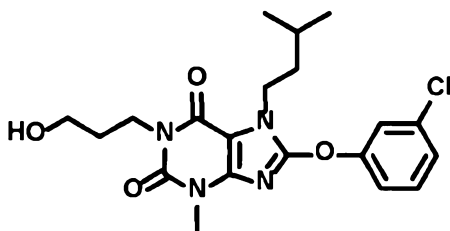
**實施例 398** 3-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)丙酸



**【0727】** 3-(7-(4-氯苯甲基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯

氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)丙酸第三丁酯 (0.23 g, 0.383 mmol, 實施例 397) 溶解於 DCM (4 mL) 中且添加 TFA (0.57 mL, 7.66 mmol)。反應在室溫下攪拌 1 小時；接著在減壓下移除溶劑，留下金黃色油狀物 (0.21 g)。使用由 5% 甲醇/DCM 洗提之 12 g 矽膠管柱純化該油狀物，生成呈白色固體狀之 3-(7-(4-氯苯基)-3-甲基-2,6-二側氧基-8-(3-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,3,6,7-四氫-1H-噁吩-1-基)丙酸 (0.13 g, 63% 產率)。LCMS 滯留時間= 3.903 min, 及 99% 純度, LCMS  $MH^+$  = 539。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.14-7.47 (m, 8H), 5.41 (s, 2H), 4.35 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.44 (s, 3H), 2.77 (t, 2H, J = 8 Hz)。

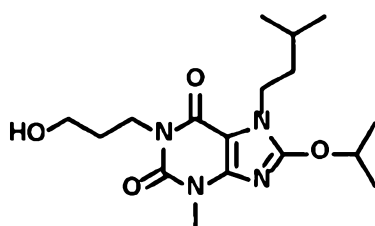
**實施例 399** 8-(3-氯苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮



**【0728】** 步驟 1 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-異戊基-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.50 g, 1.03 mmol, 中間物 82)、3-氯苯酚 (0.14 g, 1.08 mmol)、碳酸鉀 (0.29 g, 2.06 mmol) 組合於 DMF (5 mL) 中，且在 90°C 下加熱 15 小時。反應經冷卻，用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物用 1 N LiCl (2 x 75 mL) 洗滌，用硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下蒸發，生成呈黃色油狀之 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-8-(3-氯苯氧基)-7-異戊基-3-甲基-1H-噁吩-2,6(3H,7H)-二酮 (0.55 g, 100% 產率)。LCMS 滯留時間= 6.238 min, 及 85% 純度, LCMS  $MH^+$  = 535。

【0729】 步驟2 1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-8-(3-氯苯氧基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.55 g, 1.03 mmol) 溶解於乙醇 (10 mL) 中且添加 6N HCl (2 mL), 且反應在室溫下攪拌 1 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取出經硫酸鎂脫水, 過濾且在減壓下蒸發, 留下金黃色油狀物。使用由 50%乙酸乙酯/己烷洗提之 24 g 矽膠急驟管柱純化油狀物, 生成呈白色固體狀之 8-(3-氯苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.21 g, 49% 產率)。LCMS 滯留時間= 3.859 min, 及 98%純度, LCMS  $MH^+ = 421$ 。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.38 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 4.27 (t, 2H, J = 8 Hz), 4.20 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.52-3.58 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.59-1.69 (m, 1H), 0.98 (d, 6H, J = 8 Hz)。

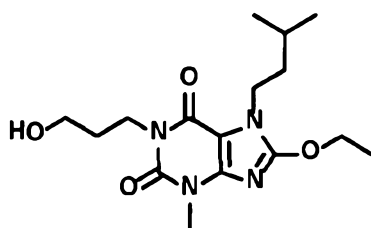
實施例 400 1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-8-異丙氧基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0730】 鈉 (0.12 g, 5.15 mmol) 溶解於異丙醇 (8 mL) 中且添加 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.50 g, 1.03 mmol, 中間物 82)。反應在室溫下攪拌 15 小時。反應用 6N HCl 處理以實現 pH = 1, 且在室溫下攪拌 1 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取出經硫酸鎂脫水, 過濾且在減壓下蒸發, 留下金黃色油狀物。使用由 50%乙酸乙酯/己烷洗提

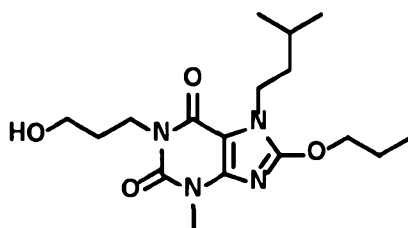
之兩個 2000 微米製備型 TLC 板純化油狀物，生成呈白色固體狀之 1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-8-異丙氧基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.27 g, 75 產率)。LCMS 滯留時間= 3.325 min，及 97%純度，LCMS  $MH^+$  = 353。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  5.20-5.30 (m, 1H), 4.17 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 4.07 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.73 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 3.45-3.54 (m, 5H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.42 (d, 6H,  $J = 8$  Hz), 0.94 (d, 6H,  $J = 8$  Hz)。

**實施例 401** 8-乙氧基-1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0731】** 標題化合物使用實施例 400 之方法製備成白色固體。LCMS 滯留時間= 3.050 min，及 96%純度，LCMS  $MH^+$  339。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.53 (dd, 2H,  $J = 8$  Hz 及 16 Hz), 4.17 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 4.08 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.71 (t, 1H,  $J = 4$  Hz), 3.47-3.53 (m, 5H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.60-1.67 (m, 2H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.45 (t, 2H,  $J = 4$  Hz), 0.94 (d, 6H,  $J = 4$  Hz)。

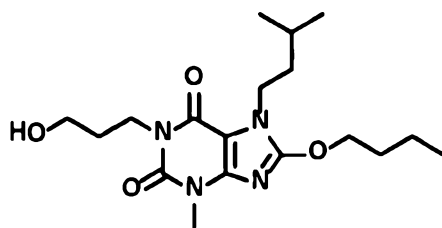
**實施例 402** 1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-8-丙氧基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0732】** 標題化合物使用實施例 400 之方法製備成白色固體。LCMS

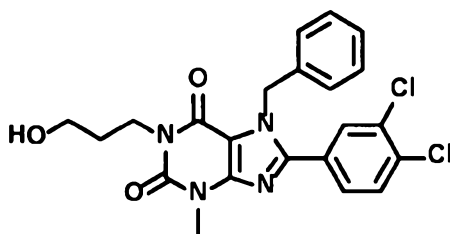
滯留時間= 3.383 min，及 95%純度，LCMS  $MH^+ = 352$ 。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.42 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 4.17 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 4.09 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.70 (t, 1H,  $J = 4$  Hz), 3.45-3.56 (m, 5H), 1.78-1.94 (m, 4H), 1.51-1.72 (m, 3H), 1.04 (t, 3H,  $J = 8$  Hz), 0.94 (d, 6H,  $J = 8$  Hz)。

**實施例 403** 8-丁氧基 1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0733】** 標題化合物使用實施例 400 之方法製備成白色固體。LCMS 滯留時間= 3.681 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+ = 367$ 。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  4.47 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 4.16 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 4.08 (t, 2H,  $J = 8$  Hz), 3.70 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 3.45-3.59 (m, 5H), 1.73-1.93 (m, 4H), 0.99 (t, 3H,  $J = 8$  Hz), 0.94 (d, 6H,  $J = 8$  Hz)。

**實施例 404** 7-苯甲基-8-(3,4-二氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

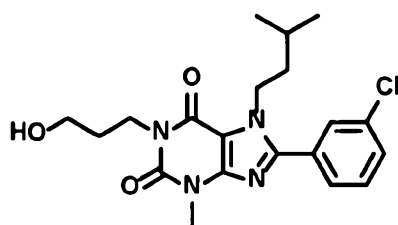


**【0734】** 步驟 1 在密封瓶中 7-苯甲基-8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-3-甲基-1*H*噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.50 g, 0.985 mmol, 中間物 83)、碳酸鉀 (0.326 g, 2.36 mmol)、肆(三苯基膦)鈾(0) (0.032 g, 0.028 mmol) 及 3,4-二氯苯基硼酸 (0.206 g, 1.08 mmol) 組合於乙醇 (12.0 mL)、甲苯 (2.0

mL) 及水 (2.0 mL) 中。反應在 85°C 下加熱 18 小時。冷卻反應且經矽藻土過濾。濾液用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成金黃色固體。使用由 20% 乙酸乙酯/己烷洗提之 25 g 矽膠 CombiFlash 管柱純化該固體，生成呈金黃色油狀之 7-苯甲基-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-8-(3,4-二氯苯基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.49 g, 86% 產率)。LCMS 滯留時間= 5.489 min，及 97% 純度，LCMS  $MH^+$  = 573。

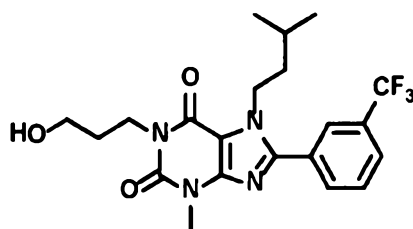
**【0735】** 步驟 2 7-苯甲基-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-8-(3,4-二氯苯基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.49 g, 0.854 mmol) 溶解於乙醇 (15 mL) 中且添加 6 N HCl (2.0 mL)。透明溶液在室溫下攪拌 1 小時。反應用水 (100 mL) 稀釋且用 DCM (3 x 75 ml) 萃取。經合併之萃取物經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成白色固體。固體在乙醚 (5 mL) 中成漿且過濾，生成呈白色固體狀之 7-苯甲基-8-(3,4-二氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.28 g, 71% 產率)。LCMS 滯留時間= 3.567 min，及 96% 純度，LCMS  $MH^+$  = 459。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.38-7.41 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.65 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.30 (t, 2H, J = 8 Hz)。

**實施例 405** 8-(3-氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



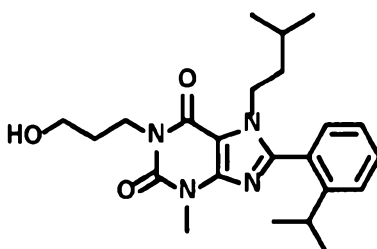
【0736】 由中間物 82 使用實施例 404 之方法製備標題化合物。金黃色固體，0.31 g，74%產率：LCMS 滯留時間= 3.516 min，及 85%純度，LCMS  $MH^+ = 405$ 。 $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65-7.70 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 3H), 4.33-4.39 (m, 2H), 4.23 (t, 2H,  $J = 4$  Hz), 3.63 (s, 3H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.43-3.48 (m, 2H), 1.89-1.96 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 2H), 0.89 (d, 6H,  $J = 4$  Hz)。

實施例 406 1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯基)-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0737】 由中間物 82 使用實施例 404 之方法製備標題化合物。白色固體，0.089 g，40%產率：LCMS 滯留時間= 3.598 min，及 97%純度，LCMS  $MH^+ = 438$ 。

實施例 407 1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-8-(2-異丙基苯基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮

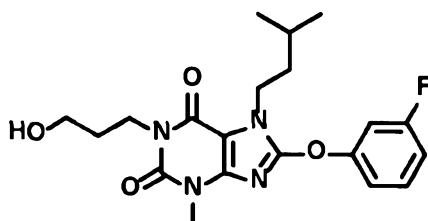


【0738】 由中間物 82 使用實施例 404 之方法製備標題化合物。白色



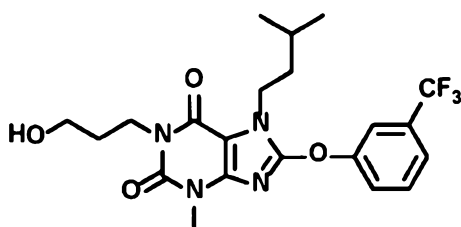
固體，0.089 g，40%產率：LCMS 滯留時間= 3.749 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+ = 413$ 。

**實施例 408** 8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0739】** 8-溴-1-(3-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮(0.50 g, 1.03 mmol, 中間物 82)、3-氟苯酚(0.098 mL, 1.08 mmol)及碳酸鉀(0.29 g, 2.06 mmol)組合於 DMF (8 mL)中，且在 90°C 下加熱 15 小時。反應冷卻至室溫，且用 6N HCl 酸化至 pH = 1。反應攪拌 1 小時，接著用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物用 1N LiCl (2 x 100 mL) 洗滌，經硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成金黃色油狀物。使用由 20% 乙酸乙酯/己烷至 100% 乙酸乙酯梯度洗提之 24 g 矽膠急驟管柱純化該油狀物，生成呈白色固體狀之 8-(3-氟苯氧基)-1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.20 g, 48%產率)。LCMS 滯留時間= 3.524 min，及 96%純度，LCMS  $MH^+ = 405$ 。

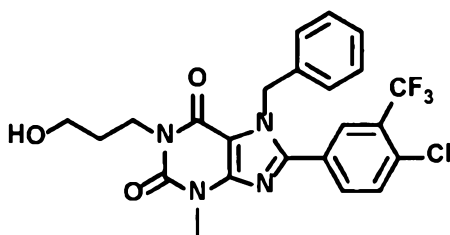
**實施例 409** 1-(3-羥基丙基)-7-異戊基-3-甲基-8-(3-(三氟甲基)苯氧基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0740】 使用實施例 408 之方法製備標題化合物。白色固體，0.26 g，55%產率：LCMS 滯留時間= 3.838 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 455。

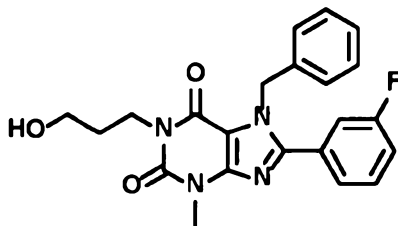
【0741】 以下實施例 410a 至 410w 使用實施例 404 之方法來製備。

**實施例 410a** 7-苯甲基-8-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



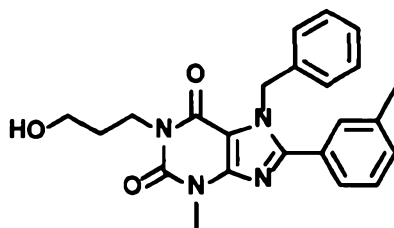
【0742】 白色固體，LCMS 滯留時間= 3.625 min，及 97%純度，LCMS  $MH^+$  = 493。<sup>1</sup>*H*NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7.59 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.01 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 5.55 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 3.66 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.28 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 1.89-1.93 (m, 2H)。

**實施例 410b** 7-苯甲基-8-(3-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



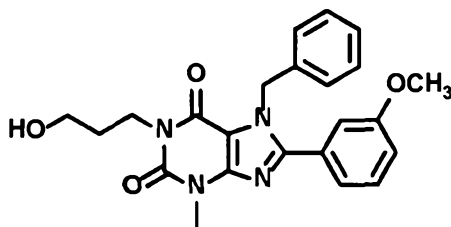
【0743】 白色固體，0.051 g，80%產率：LCMS 滯留時間= 3.004 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 409。

**實施例 410c** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(間甲苯基)-1*H*-噻吩  
-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



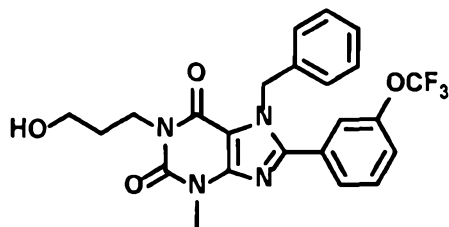
**【0744】** 白色固體，0.054 g，85%產率：LCMS 滯留時間= 3.133 min，  
及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 405。

**實施例 410d** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-1*H*-噻吩  
-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0745】** 白色固體，0.051 g，84%產率：LCMS 滯留時間= 2.950 min，  
及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 421。

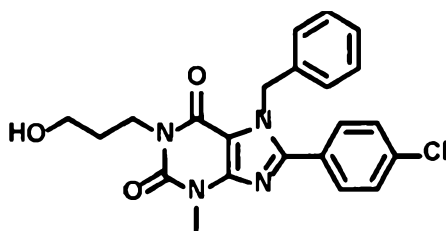
**實施例 410e** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(3-(三氟甲氧基)苯  
基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



**【0746】** 白色固體，0.052g，80%產率：LCMS 滯留時間= 3.312 min，  
及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 459。

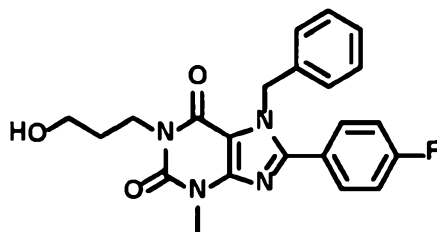
**實施例 410f** 7-苯甲基-8-(4-氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噻吩

-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



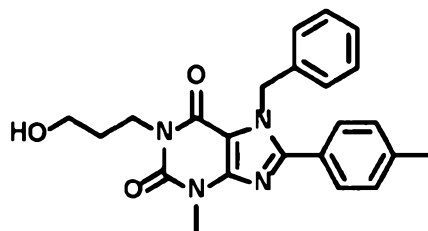
【0747】 白色固體，0.050 g，91%產率：. LCMS 滯留時間= 3.227 min，  
及 98%純度，LCMS  $MH^+$  = 425。

實施例 410g 7-苯甲基-8-(4-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩  
-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



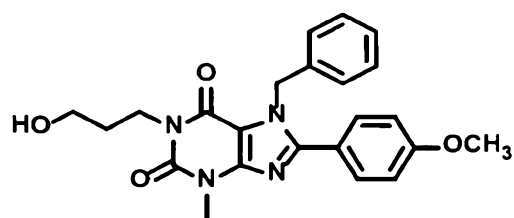
【0748】 白色固體，0.052 g，60%產率：LCMS 滯留時間= 2.977 min，  
及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 409。

實施例 410h 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(對甲苯基)-1*H*-噁吩  
-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



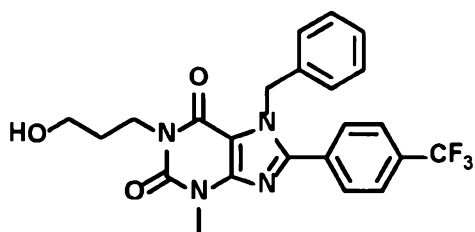
【0749】 透明油狀物，0.028 g，55%產率：LCMS 滯留時間= 3.122 min，  
及 98%純度，LCMS  $MH^+$  = 405。

實施例 410i 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1*H*-噁吩  
-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



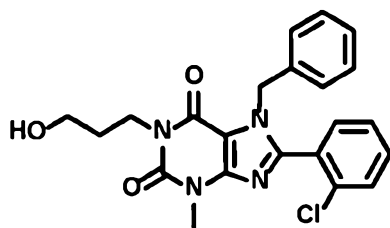
【0750】 白色固體，0.049 g，91%產率：LCMS 滯留時間= 2.944 min，及 96%純度，LCMS  $MH^+$  = 421。

實施例 410j 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(4-(三氟甲基)苯基)-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



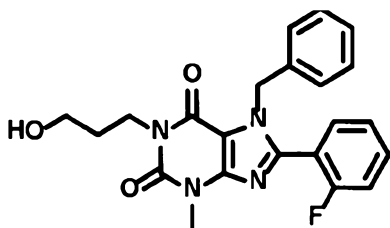
【0751】 白色固體，0.052 g，76%產率：LCMS 滯留時間= 3.348 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 459。

實施例 410k 7-苯甲基-8-(2-氯苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



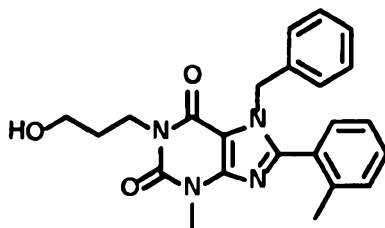
【0752】 透明油狀物，0.057 g，93%產率：LCMS 滯留時間= 2.979 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 425。

實施例 410l 7-苯甲基-8-(2-氟苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



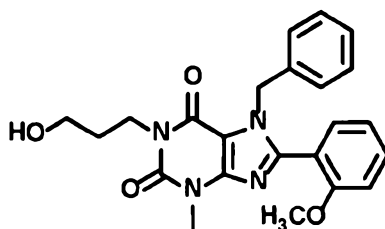
【0753】 金黃色油狀物，0.030 g，91%產率：LCMS 滯留時間= 2.858 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 409。

實施例 410m 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(鄰甲苯基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



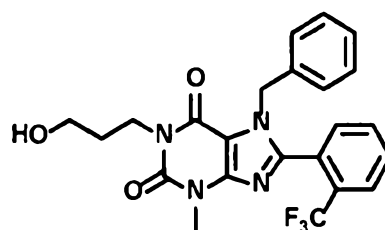
【0754】 白色固體，0.027 g，77%產率：LCMS 滯留時間= 2.995 min，及 98%純度，LCMS  $MH^+$  = 405。

實施例 410n 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



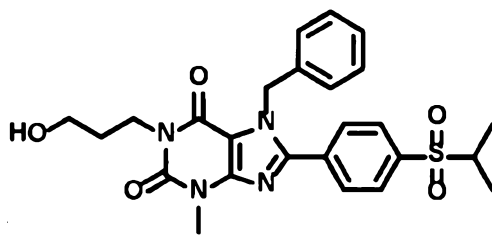
【0755】 白色固體，0.061 g，86%產率：LCMS 滯留時間= 2.831 min，及 98%純度，LCMS  $MH^+$  = 421。

實施例 410o 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-噻吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



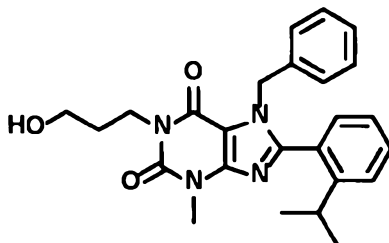
【0756】 白色固體，0.017 g，57%產率：LCMS 滯留時間= 3.055 min，及 97%純度，LCMS  $MH^+$  = 459。

**實施例 410p** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(4-(異丙基磺醯基)苯基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



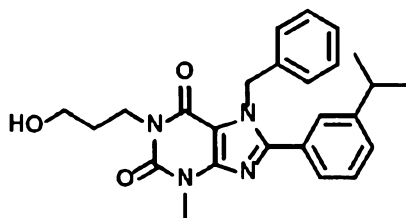
【0757】 無色油狀物，0.057 g，88%產率：LCMS 滯留時間= 2.886 min，及 98%純度，LCMS  $MH^+$  = 498。

**實施例 410q** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(2-異丙基苯基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0758】 無色油狀物，0.038 g，79%產率：LCMS 滯留時間= 3.520 min，LCMS  $MH^+$  = 433，及 99%純。

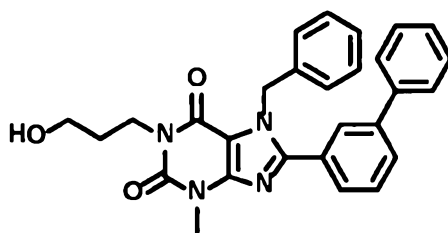
**實施例 410r** 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-8-(3-異丙基苯基)-3-甲基-1*H*-噁唞-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0759】 無色油狀物，0.026 g，81%產率：LCMS 滯留時間= 3.609 min，及 98%純度，LCMS  $MH^+$  = 433。

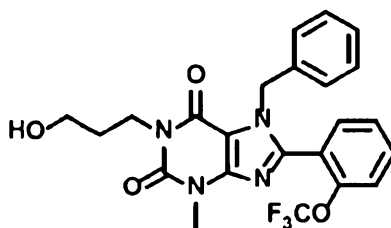
**實施例 410s** 8-([1,1'-聯苯]-3-基)-7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁

啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



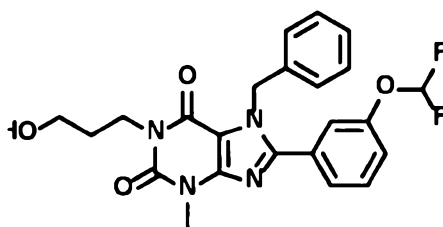
【0760】 無色油狀物，0.045 g，80%產率：LCMS 滯留時間= 3.609 min，  
LCMS  $MH^+$  = 467，及 99%純。

實施例 410t 7-苯甲基-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-8-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1*H*-  
嘍啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0761】 無色油狀物，0.048 g，83%產率：LCMS 滯留時間= 3.231 min，  
及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 475。

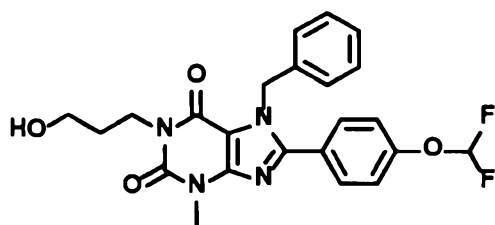
實施例 410u 7-苯甲基-8-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基  
-1*H*-嘍啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0762】 無色油狀物，0.048 g，83%：LCMS 滯留時間= 3.150 min，及  
99%純度，LCMS  $MH^+$  = 457。

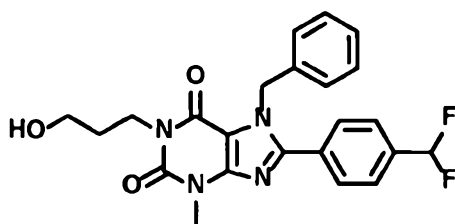
實施例 410v 7-苯甲基-8-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基  
-1*H*-嘍啉-2,6(3*H*,7*H*)-二酮





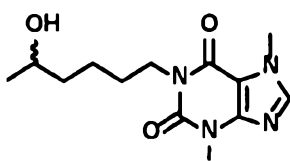
【0763】 無色油狀物，0.050 g，78%產率：LCMS 滯留時間= 3.161 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 457。

**實施例 410w** 7-苯甲基-8-(4-(二氟甲基)苯基)-1-(3-羥基丙基)-3-甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0764】 無色油狀物，0.048 g，75%產率：LCMS 滯留時間= 3.098 min，及 99%純度，LCMS  $MH^+$  = 441。

**實施例 433** 1-(5-羥基己基)-3,7-二甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮



【0765】 己酮可可鹼 (1.0 g, 3.59 mmol) 溶解於甲醇 (20 mL) 及 DCM (3 mL) 中，接著冷卻至 0°C。經 30 分鐘向反應中逐份添加硼氫化鈉 (0.41 g, 10.8 mmol)。反應在冷狀況下攪拌 2 小時；接著將其在減壓下蒸發至乾，用水 (100 mL) 稀釋且用乙酸乙酯 (3 x 75 mL) 萃取。經合併之萃取物用硫酸鎂脫水，過濾且在減壓下移除溶劑，生成呈白色固體狀之 1-(5-羥基己基)-3,7-二甲基-1*H*-噁吩-2,6(3*H*,7*H*)-二酮 (0.72 g, 71%產率)。LCMS 滯留時間= 1.849 min，及 98%純度，LCMS  $MH^+$  281。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.00 (s, 1H),

4.31 (d, 1H, J = 4 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.84 (t, 2H, J = 8 Hz), 3.51-3.59 (m, 1H), 1.45-1.56 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 4H), 1.02 (d, 3H, J = 4 Hz)。

#### 實施例 434.本發明化合物在抑鬱之強迫游泳測試模型中之抗抑鬱效應

【0766】 強迫游泳測試 (FST) 為抗抑鬱劑活性之最廣泛使用的活體內模型之一。此測試中觀察到之不動性代表抑鬱壓力誘發的行為，其可由所有主要類別之抗抑鬱劑逆轉。(Porsolt 等人, Arch Int Pharmacodyn Ther. 229(2):327-36, 1977; Porsolt 等人, Nature 266: 730 - 732, 1977) (Lucki 等人, Psychopharmacology (Berl). 155(3):315-22, 2001)。簡言之，以各種劑量對雄性 CD-1 小鼠組 (7 週齡, Charles River Labs) 經口給予 0.5% 甲基纖維素 (MC) 或本發明化合物。陽性對照物丙咪吡 (imipramine) 以 20 mg/kg 經由腹膜內注射 (IP) 投予。在給藥後即刻，小鼠返回其飼養籠。在甲基纖維素投予或本發明化合物投予後 60 分鐘，且在丙咪吡投予後 45 分鐘，將小鼠個別地置於填充有 15 cm 水且維持在 24±1°C 溫度下的聚碳酸酯缸 (22.2 cm 直徑, 25.3 cm 高; Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) 中。在以下實施例中，在暴露於本發明化合物之後記錄不動性或游泳行為，持續 6 分鐘。在 6-min 游泳時間之後，將小鼠擦乾且使其返回飼養籠。

【0767】 藉由電腦運行之 Noldus 軟體 (Ethovision XT Version 8 Video Tracking, Noldus Information Technology, Wageningen, Netherlands) 分析游泳時間之數位視訊輸出。獲得個別小鼠不動性時間且分析 6-min 游泳時間之最後 4 分鐘。該軟體追蹤各動物在已確定活動範圍內之位移；每秒獲得此等位移之影像達 5 次。在多個實施例中，本發明化合物能夠減少小鼠處於不動之時間。由於不動性與抑鬱壓力誘發的行為有關，化合物逆轉不動性之能力

證實抗抑鬱劑治療效應。

#### 化合物 31

【0768】 在腔室置放之前 60 分鐘，小鼠經口投予 10 mL/kg 0.5% 甲基纖維素 (MC)，或經口投予 0.1、0.3 或 1 mg/kg 化合物 31。在測試之前 45 分鐘，丙咪吡藉由腹膜內注射以 20 mg/kg 投予。

	劑量	途徑	處於不動之平均時間 (sec)	小鼠 (n)
MC	10 mL/kg	經口	32.7	11
化合物 31	0.1 mg/kg	經口	30.8	11
化合物 31	0.3 mg/kg	經口	13.1	11
化合物 31	1 mg/kg	經口	8.0	11
丙咪吡	20 mg/kg	IP	15.4	8

#### 化合物 260

【0769】 在腔室置放之前 60 分鐘，小鼠經口投予 10 mL/kg 0.5% 甲基纖維素 (MC)，或投予 0.3、1 或 3 mg/kg 化合物 260。在測試之前 45 分鐘，陽性對照物丙咪吡藉由腹膜內注射以 20 mg/kg 投予。

	劑量	途徑	處於不動之平均時間 (sec)	小鼠 (n)
MC	10 mL/kg	經口	92.3	12
化合物 260	0.3 mg/kg	經口	49.3	12
化合物 260	1 mg/kg	經口	46.5	12
化合物 260	3 mg/kg	經口	32.6	12
丙咪吡	20 mg/kg	IP	33.6	12

#### 化合物 587

【0770】 在測試之前 1 小時，小鼠接受 10 mL/kg 經口投予之 0.5% 甲基纖維素 (MC) 或 3、10、30 或 100 mg/kg 劑量之化合物 587；或在測試之前 45 分鐘，其藉由腹膜內注射接受 20 mg/kg 丙咪吡。

	劑量	途徑	處於不動之平均時間 (sec)	小鼠 (n)
MC	10 mL/kg	經口	59.1	24
化合物 587	3 mg/kg	經口	31.0	12
化合物 587	10 mg/kg	經口	38.9	24
化合物 587	30 mg/kg	經口	33.5	24
化合物 587	100 mg/kg	經口	20.3	12
丙咪吡	20 mg/kg	IP	26.4	24

#### 化合物 458

【0771】 在測試之前 1 小時，小鼠接受 10 mL/kg 經口投予之 0.5% 甲基纖維素 (MC) 或 3、10 或 30 mg/kg 之化合物 458；或在測試之前 45 分鐘，其藉由腹膜內注射接受 20 mg/kg 丙咪吡。化合物 458 減少小鼠處於不動之時間，證實抗焦慮效應。

	劑量	途徑	處於不動之平均時間 (sec)	小鼠 (n)
MC	10 mL/kg	經口	74.5	24
化合物 458	3 mg/kg	經口	31.1	12
化合物 458	10 mg/kg	經口	54.3	24
化合物 458	30 mg/kg	經口	58.8	24
丙咪吡	20 mg/kg	IP	33.7	24

#### 化合物 556

【0772】 在測試之前 1 小時，小鼠接受 10 mL/kg 經口投予之 0.5% 甲基纖維素 (MC) 或 0.3、1 或 3 mg/kg 之化合物 556；或在測試之前 45 分鐘，其藉由腹膜內注射接受 20 mg/kg 丙咪吡。

	劑量	途徑	處於不動之平均時間 (sec)	小鼠 (n)
MC	10 mL/kg	經口	68.8	12
化合物 556	0.3 mg/kg	經口	54.8	12
化合物 556	1 mg/kg	經口	47.1	12
化合物 556	3 mg/kg	經口	61.3	12
丙咪吡	20 mg/kg	IP	20.8	12

#### 實施例 435. 化合物 260 在抑鬱之懸尾模型中之抗抑鬱效應

【0773】 如 Steru 等人所述 (L. Steru, R. Chermat, B. Thierry 及 P. Simon,

Psychopharmacology 85(3): 367-370, 1985) 之懸尾測試已與強迫游泳測試一起成爲抑鬱之最廣泛使用的動物模型之一。(Cryan JF, Mombereau C, Vassout A., Neurosci. Biobehav. Rev. 29(4-5): 571-625, 2005)。

【0774】 簡言之，NMRI 小鼠在測試之前一小時用 0.5% 甲基纖維素 (MC) (4000 CPS) 經口、或以 0.3、1、3 及 10 mg/kg 之經口劑量用化合物 260 處理，或在測試之前 30 分鐘藉由腹膜內注射用 30 mg/kg 地昔帕明處理。其後，小鼠使其尾懸垂，上端朝下，保持共計 6 分鐘。經歷 1 分鐘時期之後，使得小鼠自身馴化且接著記錄在 5 分鐘內小鼠試圖使自身直立之時間量。過去未經處理之小鼠變得不動，此爲對其情形的不可避免且不可忽視之壓力的反應。認爲此模擬抑鬱患者中可見之失望型行爲。臨床上有效之抗抑鬱劑過去曾逆轉該不動性。(Steru) 化合物 260 在所有劑量水準下亦能夠逆轉不動性，如圖 1 中所示。

#### 實施例 436. 使用埋珠測試模型時化合物之抗焦慮效應

【0775】 啮齒動物已展示使用墊底材料來掩埋有害材料，然而其亦掩埋無害物體，諸如大鼠食物丸粒及玻璃珠。此行爲藉由投予血清素吸收抑制劑來預防。已提出埋珠爲強迫行爲，因爲其可藉由血清素吸收抑制劑來減少，該等抑制劑已發現在人類強迫症中有效 (Njung' e, K. 等人 Pharmacol. Biochem. Behav. 38(1): 63-7, 1991)。

【0776】 在以下實施例中，以各種劑量對磁性 C57BL/6 小鼠組 (7 週齡，Charles River Laboratories) 經口給予 0.5% 甲基纖維素 (MC) 或本發明化合物。在測試之前 45 分鐘，陽性對照物 10 mg/kg 齊美利定 (zimelidine) 藉由腹膜內注射 (IP) 投予。在給藥後即刻，小鼠返回其飼養籠。在媒劑或

化合物投予後 60 分鐘，或在齊美利定投予後 45 分鐘，將小鼠置於潔淨大鼠籠（45 cm X 24.5 cm X 13 cm）中持續 30 分鐘測試時間，該等籠由 BetaChip 墊底填充至 5 cm 且含有 20 個在 BetaChip 墊底上均勻間隔之黑色玻璃珠。在完成時，小心地移出動物且對各籠照相以用於之後回顧。由處於盲處理狀態之記分員手動地針對珠數>25%可見對照片計分。以下實施例展示，本發明化合物能夠減少小鼠中之掩埋行為，其中經處理小鼠相比對照組留下更多未掩埋珠。

### 化合物 31

【0777】 在測試之前 60 分鐘，小鼠經口投予 10 mL/kg 0.5% 甲基纖維素（MC），或經口投予 0.1、0.3 或 1 mg/kg 化合物 31。在測試之前 45 分鐘，陽性對照物 10 mg/kg 齊美利定藉由腹膜內注射投予。在 0.3 及 1 mg/kg 下，化合物 31 與經口對照物相比能夠降低掩埋珠之數目。

	劑量	未掩埋珠 (n) 平均數	小鼠 (n)
MC	10 mL/kg	12.6	10
化合物 31	0.1 mg/kg	13.8	10
化合物 31	0.3 mg/kg	17.6	10
化合物 31	1 mg/kg	18.5	10
齊美利定	10 mg/kg	17.5	10

### 化合物 260

【0778】 在測試之前 60 分鐘，小鼠經口投予 10 mL/kg 0.5% 甲基纖維素（MC），或經口投予 1、3 或 10mg/kg 化合物 260。在測試之前 45 分鐘，陽性對照物 10 mg/kg 齊美利定藉由腹膜內注射投予。

	劑量	未掩埋珠 (n) 平均數	小鼠 (n)
MC	10 mL/kg	13.8	10
化合物 260	1 mg/kg	17.6	10
化合物 260	3 mg/kg	17.6	10
化合物 260	10 mg/kg	18.5	10
齊美利定	10 mg/kg	18.1	10

## 化合物 587

【0779】 在測試之前 60 分鐘，小鼠經口投予 10 mL/kg 0.5% 甲基纖維素 (MC)，或經口投予 3、10 或 30 mg/kg 化合物 587。在測試之前 45 分鐘，陽性對照物 10 mg/kg 齊美利定藉由腹膜內注射投予。

	劑量	未掩埋珠 (n) 平均數	小鼠 (n)
MC	10 mL/kg	12.7	10
化合物 587	3 mg/kg	14.2	10
化合物 587	10 mg/kg	15.5	10
化合物 587	30 mg/kg	17.1	10
齊美利定	10 mg/kg	16.5	10

## 化合物 458

【0780】 在測試之前 15 分鐘，小鼠經口投予 10 mL/kg 0.5% 甲基纖維素 (MC)，或經口投予 3、10、30 或 60 mg/kg 化合物 458。在測試之前 45 分鐘，陽性對照物 10 mg/kg 齊美利定藉由腹膜內注射投予。

	劑量	未掩埋珠 (n) 平均數	小鼠 (n)
MC	10 mL/kg	12.7	18
化合物 458	3 mg/kg	10.2	10
化合物 458	10 mg/kg	13.1	18
化合物 458	30 mg/kg	16.2	18
化合物 458	60 mg/kg	17.4	8
齊美利定	10 mg/kg	16.7	18

## 實施例 437. 使用焦慮之 Vogel 衝突測試時化合物之抗焦慮效應

【0781】 過去 30 年來，Vogel 衝突測試已用作活體內動物模型來量測藥物克服啮齒動物之焦慮的能力。(Millan MJ, Brocco M, Eur J Pharmacol. 463(1-3): 67-96, 2003)。簡言之，在一段特定時間（諸如 48 小時）內禁止動物飲用水。接著在經歷該時間段之後，動物任意取用水，但其以間歇時期在已確定數目之舔爪之後接受來自水源之輕度電擊（諸如每 20 次舔爪一次電擊）。未處理之大鼠發展由拒絕飲用顯現之回避行為。大鼠中之此回避型

行為或內在衝突行為類似於人類中之回避衝突。(Cryan JF, Sweeney FF, British Journal of Pharmacology, 2011; 164: 1129-1161)。

【0782】 然而，Ricchio 等人 (Ricchio A.等人, Cell 137: 761-772, 2009) 指示，此等類型之衝突回避測試可能並非對於所有抗焦慮活性機制均為適當模型。Ricchio 展示，TrpC5 基因剔除小鼠在與上述 Vogel 測試類似之衝突回避測試（使用食物而非水之新穎抑制進食測試）中並未與衝突回避模型中之野生型小鼠行為不同，然而基因剔除小鼠展示其他焦慮行為模型中之行為差異。

【0783】 在 Vogel 衝突測試模型中測試化合物 260 之活性。簡言之，重 225-250 g 之 3 月齡雄性魏-凱二氏大鼠在測試之前一小時經口接受 0.5% 甲基纖維素(4000 CPS)、或以 0.3、1、3 及 10 mg/kg 之劑量接受化合物 260，或在測試之前 30 分鐘藉由腹膜內注射接受 1 mg/kg 咪達唑侖。結果展示於圖 2A 及圖 2B 中。如所預期，當在此衝突回避模型中與對照物相比時，化合物 260 (TrpC5 拮抗劑) 不展示陽性活性。

#### 實施例 438.本發明化合物之抗焦慮效應

【0784】 高架十字迷宮測試為用於分析抗焦慮活性之活體內模型。該測試係基於 Montgomery (Montgomery, KC., T Comp Physiol Psychol. 48: 254-260, 1958) 之觀察結果，即暴露於開放或封閉通道之啮齒動物在封閉通道中度过更多時間，特性化為趨避衝突。基於此，Handley 及 Mithani (Handley SL, Mithani S., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 327: 1-5, 1984.) 設計了一種使用呈具有 2 個封閉臂及 2 個開放臂之十字形狀的高架迷宮之修改。在高架十字迷宮測試中，建立動機衝突，其中動物探索新穎環境之先天趨



向因其對於開放空間之恐懼而受到抗拒。抗焦慮操縱降低了避免開放空間之本能，因此增加進入開放臂中及在其上度過之時間。此外，Riccio 等人經由使用 C57/BL6 TrpC5 基因剔除小鼠證實，TrpC5 活化導致高架十字迷宮中增加之恐懼反應 (Riccio A 等人, Cell 137: 761-772, 2009)，而非衝突回避新穎性抑制進食測試中。

【0785】 在以下實施例中，測試本發明化合物以確定當在焦慮之高架十字迷宮中在 C57/BL6 野生型小鼠中測試時，此等化合物是否可能再現由基因剔除小鼠可見之結果。野生型小鼠中由本發明化合物使 TrpC5 不活化將引起抗焦慮處理益處。簡言之，使用 Riccio 中所述之模型，對 C57/BL6 野生型小鼠給予媒劑、陽性對照物或本發明化合物。在反向光下，對雄性 C57/BL6 小鼠組（10 週齡，Jackson Labs）經口給予 0.5% 甲基纖維素或本發明化合物。在測試之前 30 分鐘，陽性對照物 1.5 mg/kg 安定 (diazepam) 經由腹膜內注射投予。在給藥後即刻，小鼠返回其飼養籠。在媒劑或化合物投予後 60 分鐘，及在安定投予後 30 分鐘，將小鼠一個一個地置於高架十字迷宮上 (0547M, Mouse Elevated Plus Maze, Columbus Instruments, Columbus, OH)，且其時間記錄為 5 分鐘。當小鼠行進至十字迷宮組態中開放臂之最遠點時，出現遠端開放臂進入，且當小鼠前進至十字迷宮組態之開放臂部分中時，出現開放臂結果，但無法前進至該臂之最遠點。由處於盲處理狀態之記分員手動地針對開放臂進入之數目對視訊計分。在一些研究中，包括掉下迷宮之小鼠。作為分析資料之額外方式，如所註釋自一些實施例之分析中省去掉落之小鼠。由於兩種方法均用於報告高架十字迷宮分析，可獲得之兩種結果均包括在下表中。對開放臂進入之數目記錄 5 分鐘。研究結

果概述於下表中。

研究	化合物	劑量 mg/kg	途徑	包括掉落				省去掉落			
				n	%開放 臂時間	遠端開 放臂平 均#	開放臂 平均#	n	%開放 臂時間	遠端開 放臂平 均#	開放臂 平均#
A	0.5% MC	5 mL (體積)	經口	8	13.2	1.3	5.0	6	11.7	1.2	5.0
	化合物 31	10	經口	8	21.8	2.3	8.3	4	13.0	0.5	7.5
	化合物 31	3	經口	8	22.2	2.9	9.0	5	17.7	1.8	8.4
	化合物 31	1	經口	8	24.0	3.6	10.3	5	18.8	2.8	10.0
	安定	1.5	IP	8	29.2	3.0	10.0	1	14.7	0.0	9.0
B	10% HPbCD	5 mL (體積)	經口	11	13.3	1.7	5.4	8	10.3	1.0	5.3
	安定	1.5	IP	11	23.7	3.7	10.3	6	18.8	2.2	10.0
	0.5% MC	5 mL (體積)	經口	11	11.9	1.4	4.5	11	11.7	1.2	4.3
	化合物 31	1	經口	11	21.3	2.6	10.0	8	18.0	1.3	9.6
C	0.5% MC	5 mL (體積)	經口	12	12.1	1.1	4.9				
	化合物 31	1	經口	12	26.7	3.3	11.3				
	化合物 77	30	經口	12	14.5	1.3	6.0				
	10% HPbCD	5 mL (體積)	IP	12	19.7	2.1	7.3				
	安定	1.5	IP	12	32.4	3.8	13.1				
D	0.5% MC	5 mL (體積)	經口	8	17.8	2.4	7.1	8	17.8	2.4	7.1
	化合物 31	0.1	經口	8	25.3	3.9	9.8	7	26.0	3.9	10.1
	化合物 31	0.3	經口	8	34.3	6.5	10.0	5	39.0	8.4	11.4
	化合物 31	1	經口	8	30.2	5.5	11.4	5	34.3	6.4	11.4
	安定	1.5	IP	8	33.5	6.8	12.9	6	33.9	6.5	12.2
E	0.5% MC	5 mL (體積)	經口	8	5.7	0.3	2.9				
	化合物 31	1	經口	9	23.7	3.0	10.7				
	化合物 175	3	經口	7	14.3	0.9	6.7				
	化合物 260	1	經口	8	30.7	4.6	10.5				
F	0.5% MC	5 mL (體積)	經口	8	5.9	0.4	3.5				
	化合物 31	1	經口	8	23.7	4.3	9.9				
	化合物 205	3	經口	8	14.5	1.5	3.3				
	化合物 256	3	經口	8	16.4	2.4	5.1				
G	0.5% MC	5 mL (體積)	經口	10	14.9	1.8	14.9	7	13.8	1.8	6.0

化合物 260	0.3	經口	10	36.9	7.3	36.9	8	20.1	3.8	7.4
化合物 260	1	經口	10	23.5	3.1	23.5	9	23.1	3.1	9.9
化合物 260	3	經口	10	23.6	3.8	23.6	5	36.1	7.3	13.0
安定	1.5	IP	10	33.1	3.2	33.1	3	29.2	3.2	12.3

#### 實施例 439.使用化合物 31 時治療效應之持續性

【0786】 使用上述方法，測試由用化合物 31 處理之小鼠可見的效應之持續時間。在測試之前 30 分鐘，小鼠接受經口劑量之 0.5% 甲基纖維素 (MC)；或在測試之前 30 分鐘、60 分鐘或 120 分鐘，小鼠以 1 mg/kg 之劑量接受經口劑量之化合物 31。由處於盲處理狀態之記分員手動地針對開放臂進入之數目對視訊計分。經化合物 31 處理之小鼠與經 MC 處理之小鼠相比更常出現在迷宮之開放臂區域中且在其中度過更多時間，指示由化合物 31 可見之效應具有至少 2 小時之持續時間。未測試更長之持續時間。

	%開放臂時間	遠端開放臂進入平均#	OA 進入平均#
0.5% MC PO (n=12)	13.8	1.4	5.1
化合物 31 30 min (n=12)	23.6	4.4	9.7
化合物 31 60 min (n=12)	28.6	4.7	10.2
化合物 31 120 min (n=12)	21.4	2.4	8.7

#### 實施例 440.本發明化合物在魏-凱二氏大鼠中焦慮之高架十字迷宮中之抗焦慮效應

【0787】 魏-凱二氏大鼠用於高架十字迷宮分析中，其中分別使用 1 mg/kg 劑量之咪達唑侖及 0.5% 甲基纖維素作為陽性及陰性對照物以及以 0.3、1、3 及 10 mg/kg 之劑量使用化合物 260。結果展示，大鼠並未在迷宮之開放臂部分中度过大量時間 (圖 3A 及 3B)；然而，其與接收媒劑或咪達唑侖之大鼠 (圖 3C) 相比在封閉臂部分中更活躍。當化合物 260 之劑量 (圖 3D) 增加時，大鼠行進更長距離 (以公分量測)。

#### 實施例 441.本發明化合物在 NMRI 小鼠中之刺激物效應

【0788】 測試化合物 260 以確保大鼠未對本發明化合物之刺激物效應作出回應。在此實施例中，在 NMRI 小鼠中測試以 5 mg/kg 劑量皮下遞送之苯環己哌啶 (PCP) 及 0.5% 甲基纖維素 (MC) (媒劑) (圖 4A)，或測試各種劑量之化合物 260。經 PCP 處理之小鼠與甲基纖維素相比具有顯著更高水準之運動活性，證實明顯刺激效應，而化合物 260 在多種劑量下均不展示不同於對照物之任何刺激效應。此實施例證實，經化合物 260 處理之大鼠在高架十字迷宮中探索增加並非歸因於化合物 260 之 PCP 樣效應。

#### 併入之參考文獻

【0789】 本文中所提及之所有公開案及專利據此以全文引用之方式併入本文中，其引用程度就如同特定及個別地指定將各個別公開案或專利以引用方式併入一樣。

#### 等效物

【0790】 熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文所述之本發明特定具體實例的許多等效物。該等等效物欲由以下申請專利範圍涵蓋。

#### 【符號說明】

無

## 發明摘要

※ 申請案號： 103109651

※ 申請日： 103/03/14

※IPC 分類：

*C07D 473/04* (2006.01)*A61K 31/522* (2006.01)*A61P 25/22* (2006.01)*A61P 25/24* (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

經取代之黃嘌呤及其使用方法

SUBSTITUTED XANTHINES AND METHODS OF USE THEREOF

## 【中文】

本發明描述用於抑制 TRPC5 離子通道及與 TRPC5 相關之病症的化合物、組成物及方法。

## 【英文】

Compounds, compositions and methods are described for inhibiting the TRPC5 ion channel and disorders related to TRPC5.

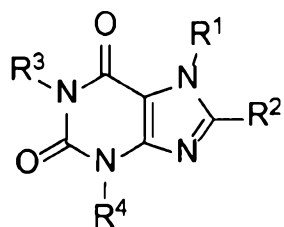
**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（ 1 ）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：



式 I

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

經取代之黃嘌呤及其使用方法

SUBSTITUTED XANTHINES AND METHODS OF USE THEREOF

## 相關申請案

【0001】 本申請案主張 2013 年 3 月 15 日申請之 U.S.S.N. 61/789,724 的優先權，其內容以引用之方式併入本文中。

## 【技術領域】

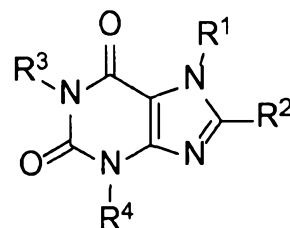
【0002】 本案係關於用於抑制 TRPC5 離子通道及與 TRPC5 相關之病症的化合物、組成物及方法。

## 【先前技術】

【0003】 多種離子通道蛋白用於介導跨細胞膜之離子流。離子通道蛋白之適當表現及功能對於維持細胞功能、細胞內通信及其類似功能為必不可少的。眾多疾病為膜電位誤調節或異常鈣處置之結果。已知離子通道在調節膜電位及細胞中之離子流方面的核心重要性，鑑別可促進或抑制特定離子通道之試劑作為研究工具及作為可能的治療劑引起極大興趣。

## 【發明內容】

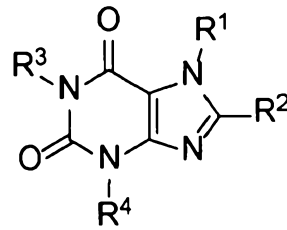
【0004】 本發明提供治療個體之 TRPC5 介導之病症的方法，其包含向該個體投予式 I 化合物：



式 I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中構成成員提供於本文中。

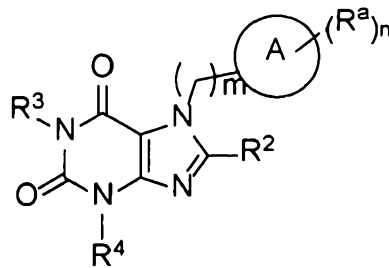
【0005】 本發明進一步提供式 I(a) 化合物：



式 I(a)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中構成成員提供於本文中。

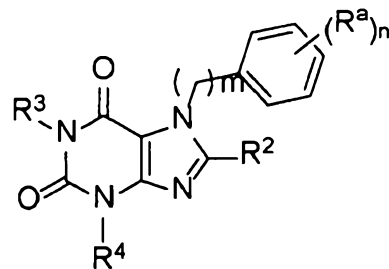
【0006】 本發明進一步提供式 II 化合物：



式 II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中構成成員提供於本文中。

【0007】 本發明進一步提供式 III 化合物：



式 III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中構成成員提供於本文中。

【0008】 本發明進一步提供包含式 I(a)、II 或 III 化合物及醫藥學上可接受之載劑的組成物。



**【圖式簡單說明】****【0019】**

圖 1 為描繪在於測試之前一小時經口投予 0.5%甲基纖維素(MC) (4000 CPS)、或以 0.3、1、3 及 10 mg/kg 之經口劑量投予化合物 260、或在測試之前 30 分鐘藉由腹膜內注射投予 30 mg/kg 地昔帕明( desipramine )之後的 NMRI 小鼠不動性之圖。

圖 2A 及 2B 為描繪在於測試之前一小時投予 0.5%甲基纖維素(4000 CPS)、或以 0.3、1、3 及 10 mg/kg 之劑量經口投予化合物 260、或在測試之前 30 分鐘藉由腹膜內注射投予 1 mg/kg 咪達唑侖 (Midazolam) 之後在針對魏-凱二氏大鼠 (Wistar-Kyoto rat) 之 Vogel 衝突測試模型 (Vogel Conflict Test Model) 中的活性之圖。

圖 3A-3D 為描繪分別使用 1 mg/kg 劑量之咪達唑侖及 0.5%甲基纖維素作為陽性及陰性對照以及以 0.3、1、3 及 10 mg/kg 之劑量使用化合物 260，在高架十字迷宮分析 (elevated-plus maze assay) 中所用之魏-凱二氏大鼠的抗焦慮效應之圖。圖 3A 及 3B 為描繪在十字迷宮之開放臂部分中大鼠之進入 % 的圖。圖 3C 為描繪在十字迷宮之封閉臂部分中大鼠之進入的圖。圖 3D 為描繪大鼠行進之距離 (以公分計) 之圖。

圖 4A 及 4B 為描繪在藉由皮下遞送以 5 mg/kg 投予苯環己哌啶(PCP)、或藉由皮下遞送投予 0.5%甲基纖維素(MC) (媒劑) (圖 4A) 或在 NMRI 小鼠中以 0.3、1、3 及 10 mg/kg 之劑量投予化合物 260 之後刺激物對 NMRI 小鼠之效應的線圖。

**【實施方式】**

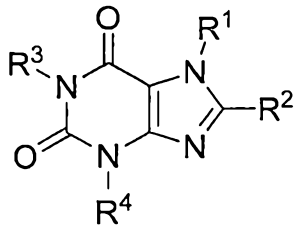
【0020】 諸如 TRPC5 之陽離子通道調節跨細胞膜之鈣及鈉離子流。鈉及鈣流入導致細胞去極化。此增加電壓閘控離子通道將達到活化所需之臨限值的機率。因此，活化非選擇性陽離子通道可增加電興奮性且增加電壓依賴性事件之頻率。電壓依賴性事件包括（但不限於）神經元動作電位、心臟動作電位、平滑肌收縮、心肌收縮及骨骼肌收縮。

【0021】 藉由活化非選擇性陽離子通道（諸如 TRPC5）所引起之鈣流入亦改變細胞內自由鈣濃度。鈣為細胞內普遍存在的第二信使分子且細胞內鈣含量之改變對信號轉導及基因表現具有顯著影響。因此，活化非選擇性陽離子通道（諸如 TRPC5）可導致基因表現及細胞表型之變化。基因表現事件包括（但不限於）產生編碼細胞表面受體、離子通道及激酶之 mRNA。基因表現之此等變化可導致彼細胞中之過度興奮。

【0022】 瞬態感受器電位(TRP)同價同作用 TRPC5 離子通道為主要表現於神經元中之信號轉導閘控的  $Ca^{2+}$ 可滲透通道。TRPC5 形成均多聚體結構，諸如四聚體（亦即 TRPC5 均多聚體）；及雜多聚體結構，諸如四聚體（亦即 TRPC5-TRPC1 均多聚體）。除非另外明確陳述，否則當術語 TRPC5 用於本文中時，例如當鑑別 TRPC5 之調節劑，諸如 TRPC5 拮抗劑時，術語 TRPC5 一般地使用以便包括 TRPC5 均多聚體或雜多聚體（例如 TRPC5-TPRC1 或 TRPC5-TRPC4 雜多聚體）中之任一者或兩者。文獻中之 TRPC5 實例包括以下：Nature. 2008 年 1 月 3 日; 451 (7174):69-72; Mol Pharmacol. 2008 年 1 月; 73 (1):42-9; J Biol Chem. 2007 年 11 月 16 日; 282 (46):33868-78; Biochem Biophys Res Commun. 2008 年 1 月 11 日; 365 (2):239-45; J Biol Chem. 2006 年 11 月 3 日; 281 (44):33487-96; Eur J Pharmacol. 2005 年 3 月 14 日; 510 (3):217-22; J Biol

## 申請專利範圍

1. 一種式 I(a) 化合物，



式 I(a)

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R<sup>1</sup> 為 \*—CH<sub>2</sub>—R<sup>5</sup>、\*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>5</sup> 或 \*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>5</sup>；

R<sup>2</sup> 為 \*—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、\*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、\*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、

\*—CH(CH<sub>3</sub>)—R<sup>6</sup>、\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(R<sup>6</sup>)—R<sup>6</sup>、\*—CH(CH<sub>3</sub>)—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(R<sup>6</sup>)—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、\*—O—R<sup>6</sup>、\*—O—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、

\*—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、\*—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、\*—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、

\*—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、\*—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、

\*—O—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—O—R<sup>6</sup>、\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—O—R<sup>6</sup>、\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>—O—R<sup>6</sup>、\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>—O—R<sup>6</sup>、\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>—O—R<sup>6</sup>、

\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>—O—R<sup>6</sup>、\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>—O—R<sup>6</sup>、\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>—O—R<sup>6</sup>、\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>—O—R<sup>6</sup>、\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>—O—R<sup>6</sup>、

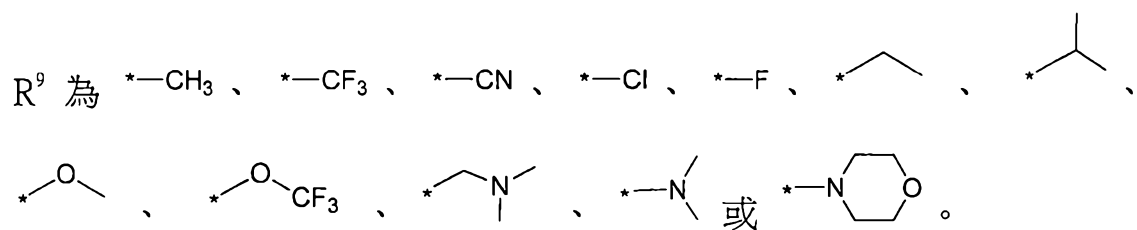
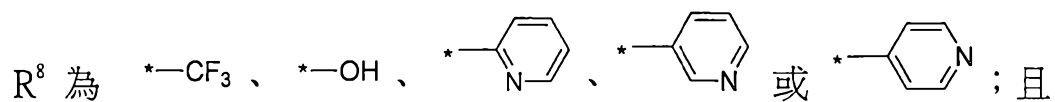
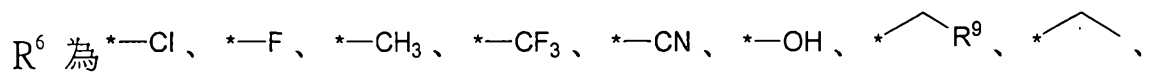
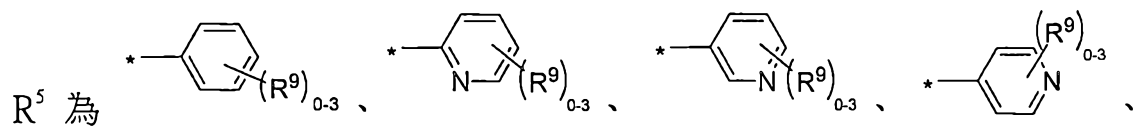
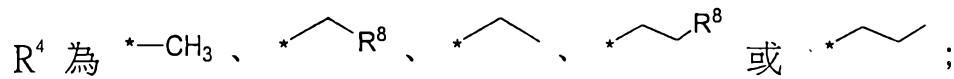
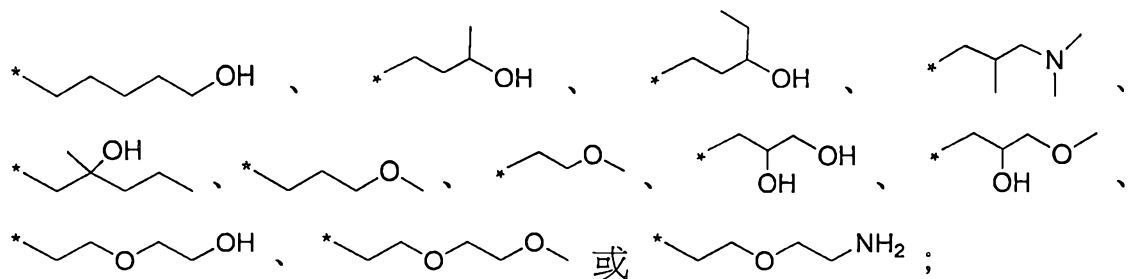
\*—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>—O—R<sup>6</sup>、\*—N—R<sup>6</sup>、\*—N—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、\*—S—R<sup>6</sup>、\*—S(=O)—R<sup>6</sup>、\*—S(=O)<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>、

\*—S(=O)<sub>2</sub>—N—R<sup>6</sup> 或 \*—N—S(=O)<sub>2</sub>—R<sup>6</sup>；

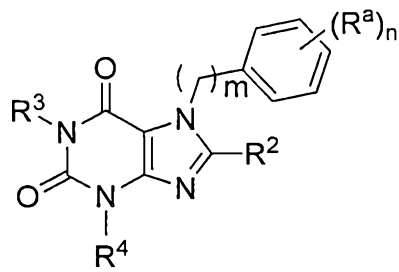
R<sup>3</sup> 為 \*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—OH、\*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—OH、\*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—N(CH<sub>3</sub>)—R<sup>6</sup>、\*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—OH、\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—OH、

\*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—NH<sub>2</sub>、\*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—OH、\*—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—NH<sub>2</sub>、\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—OH、\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—OH、

\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—OH、\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—OH、\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—OH、\*—C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>—OH、



2. 一種式(III)化合物，



式 III

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

$R^2$  為經 1-3 個  $R^6$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷氧基或  $C_6$ - $C_{10}$  芳氧基；

$R^3$  為  $C_2$ - $C_6$  羥基烷基或  $C_1$ - $C_6$  雜烷基；

$R^4$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基；

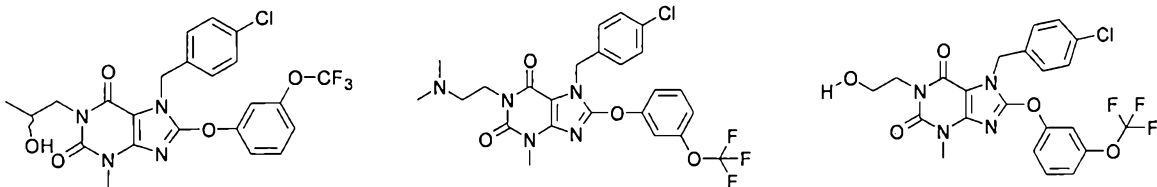
$R^6$  獨立地為  $C_1$ - $C_6$  烷基、鹵基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷氧基或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基；

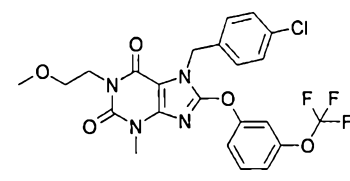
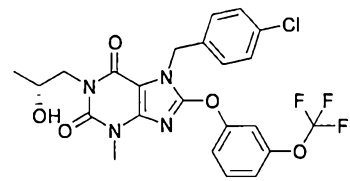
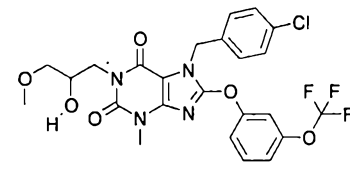
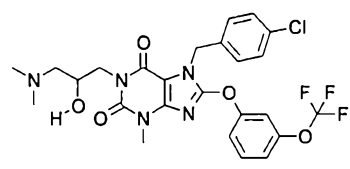
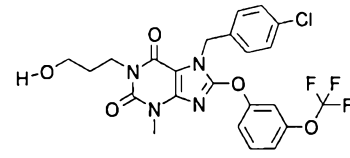
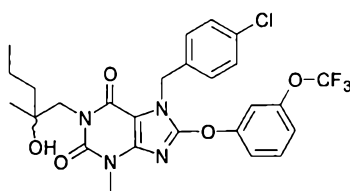
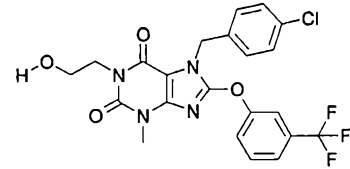
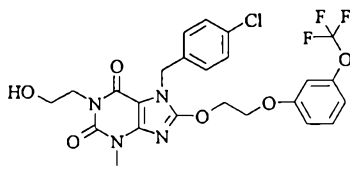
各  $R^a$  為  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  鹵烷基或鹵基；

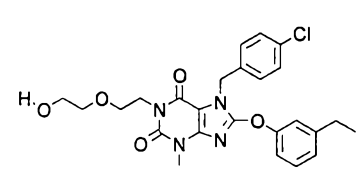
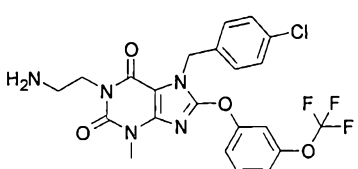
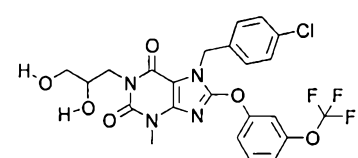
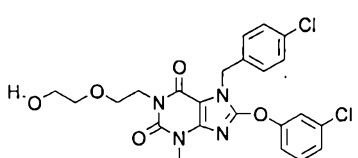
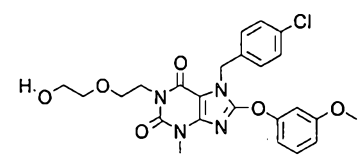
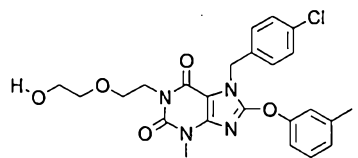
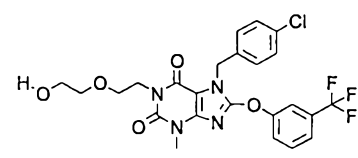
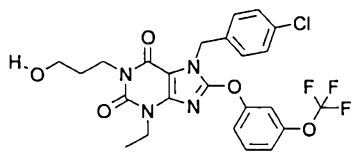
$n$  為 1 或 2；且

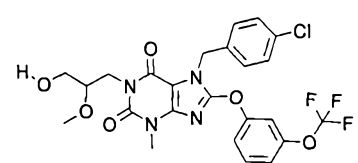
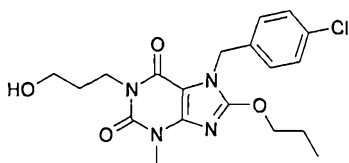
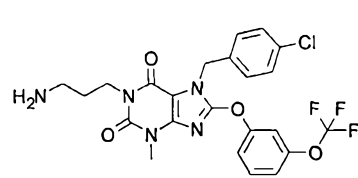
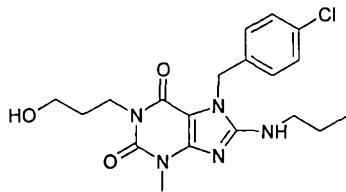
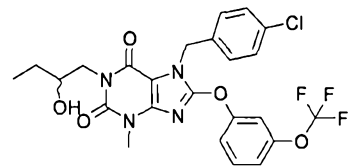
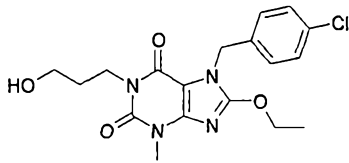
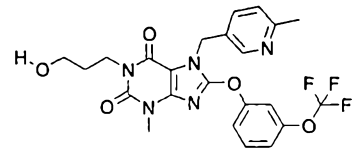
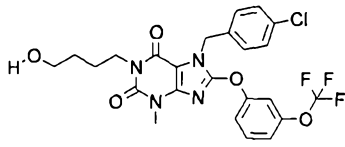
$m$  為 1、2 或 3。

3. 一種化合物，其係選自以下組成之群：

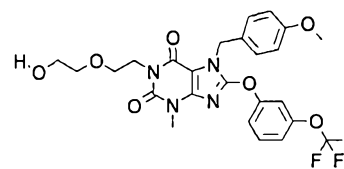
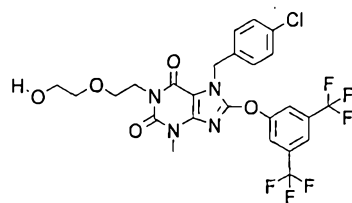
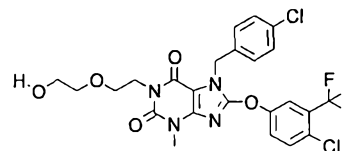
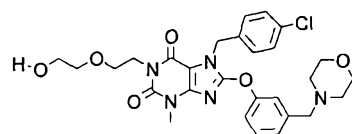
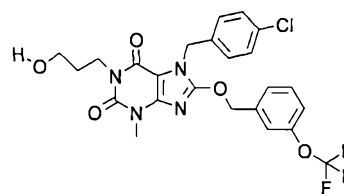
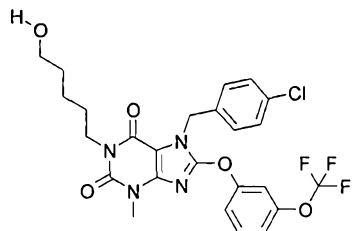
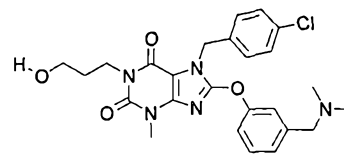
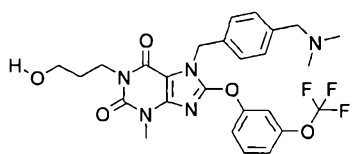


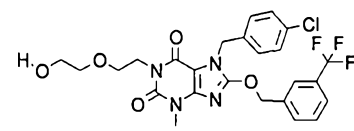
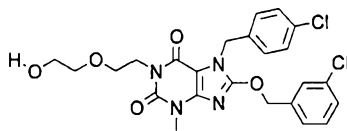
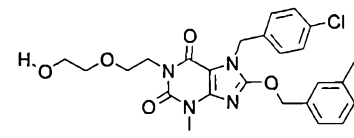
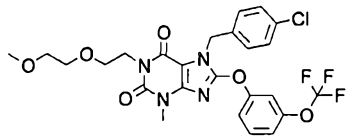
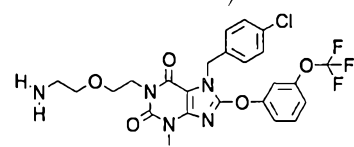
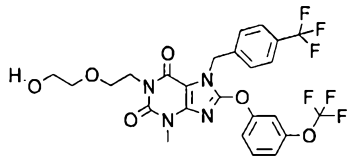
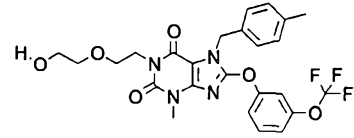
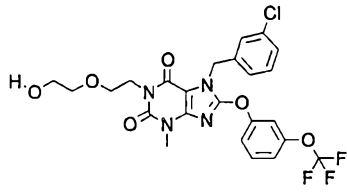


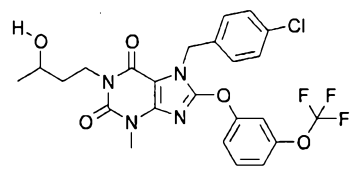
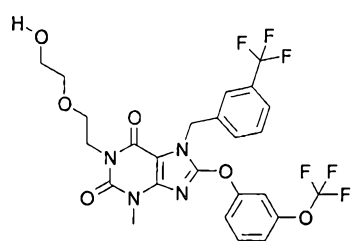
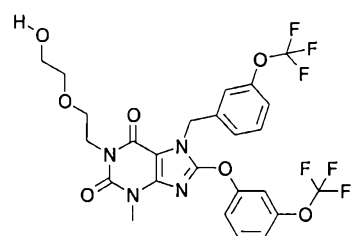
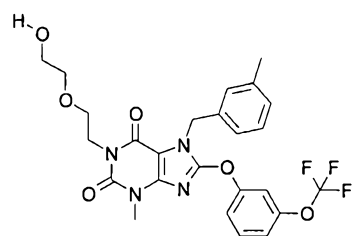
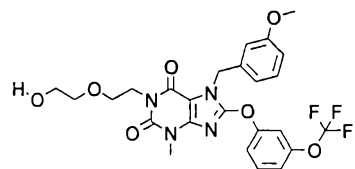
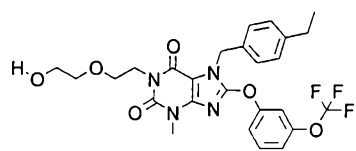
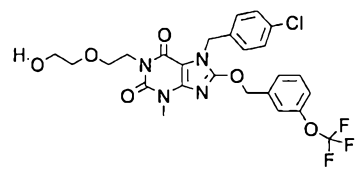
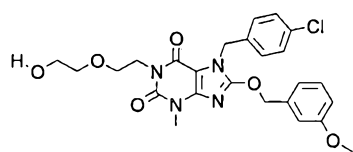


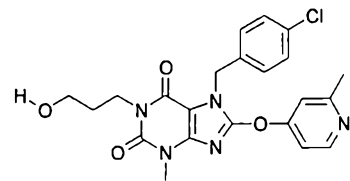
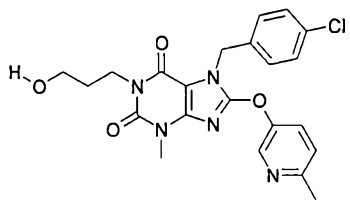
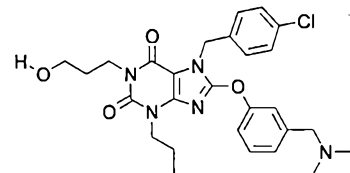
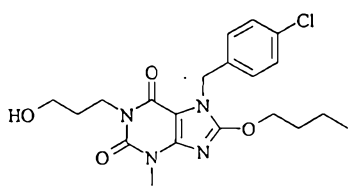
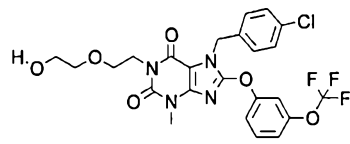
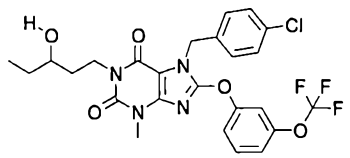
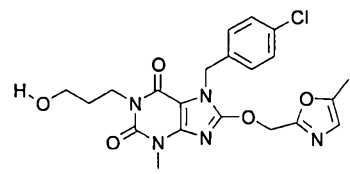
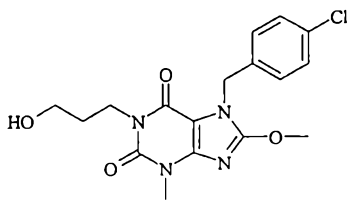


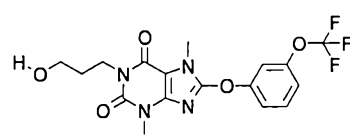
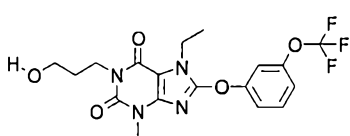
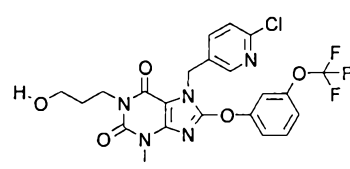
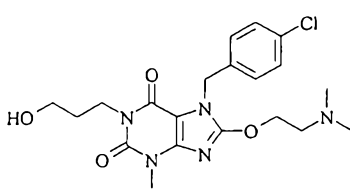
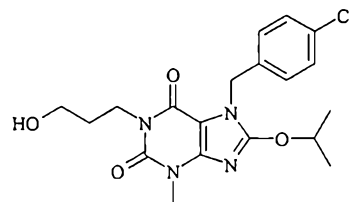
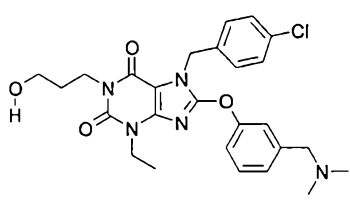
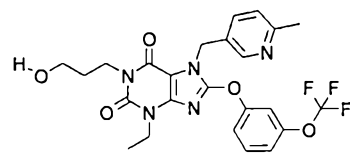
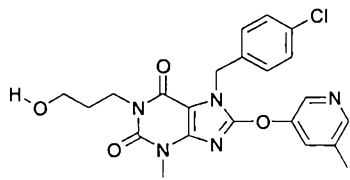


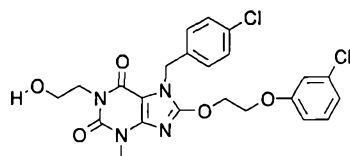
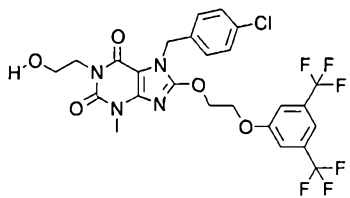
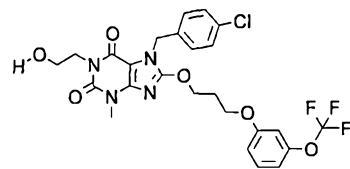
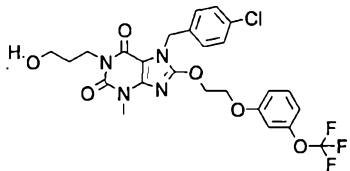
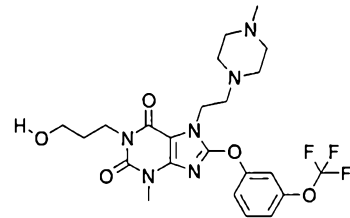
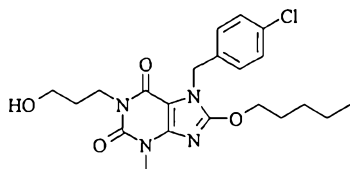
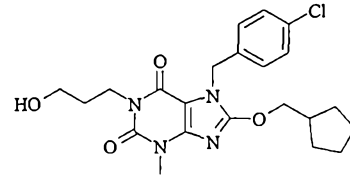
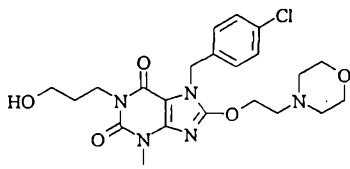


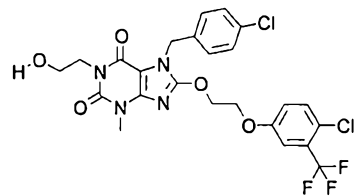
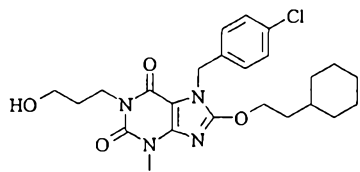
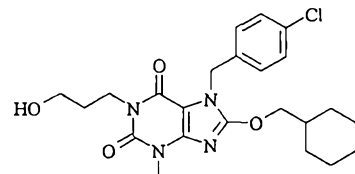
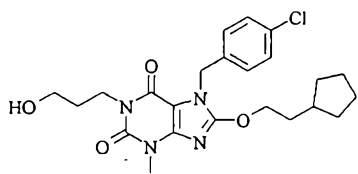
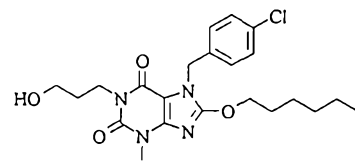
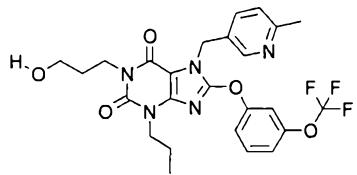
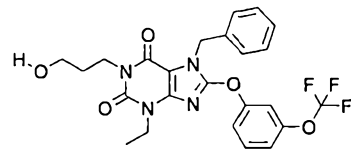
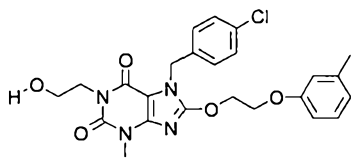


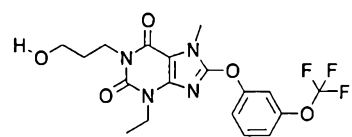
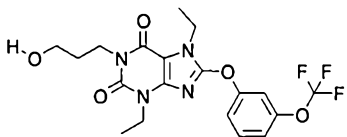
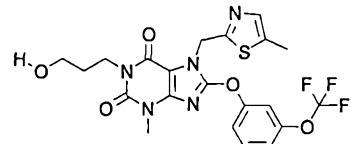
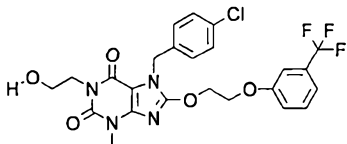
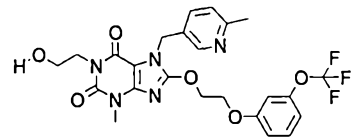
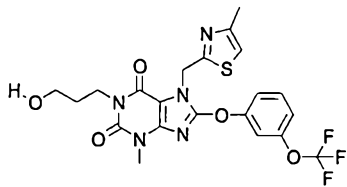
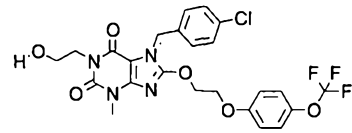
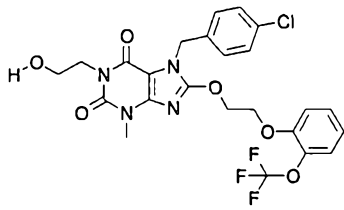




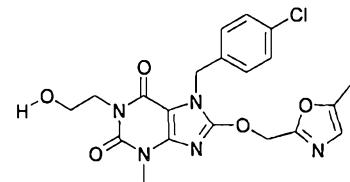
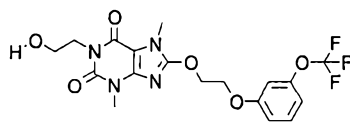
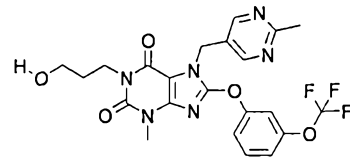
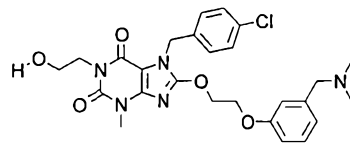
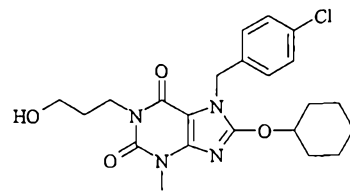
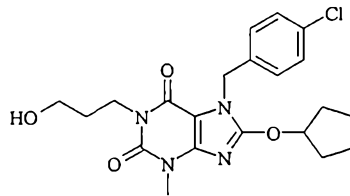
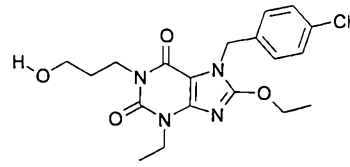
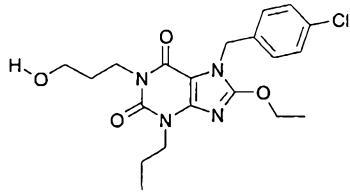


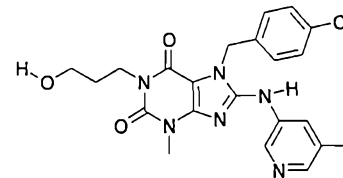
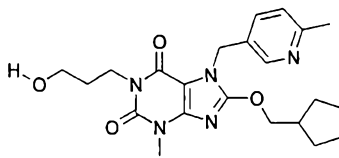
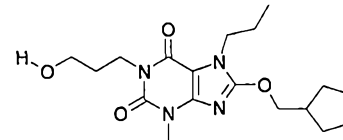
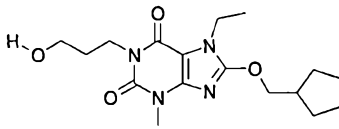
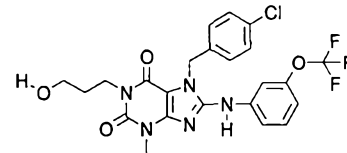
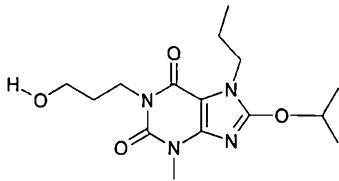
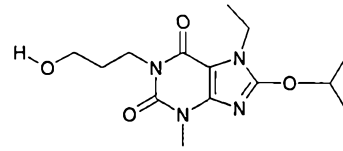
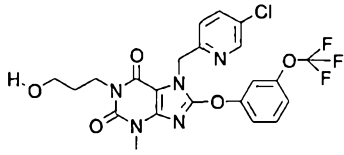


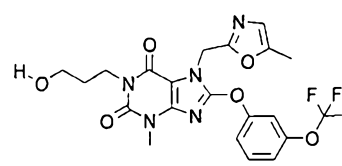
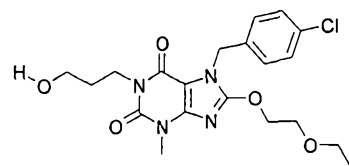
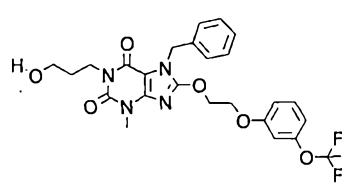
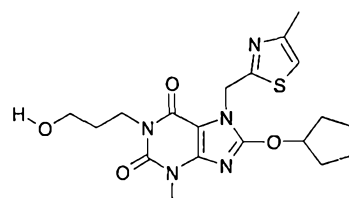
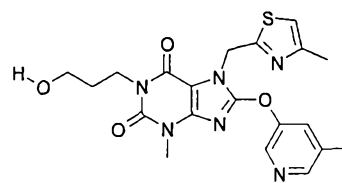
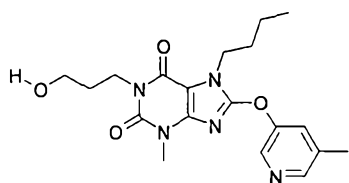
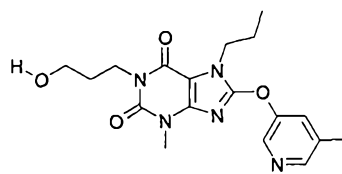
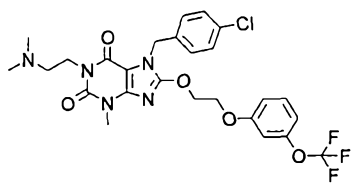


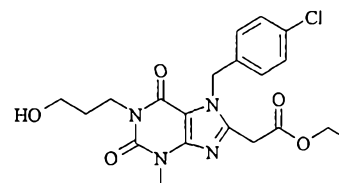
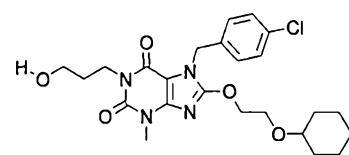
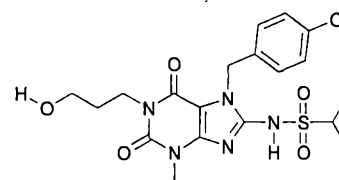
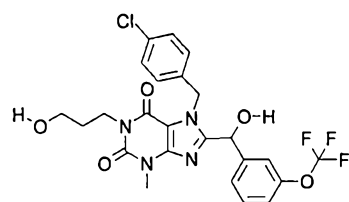
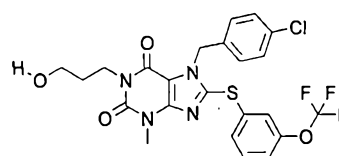
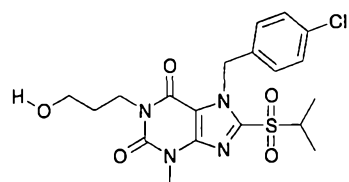
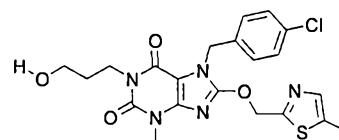
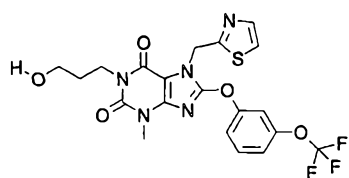


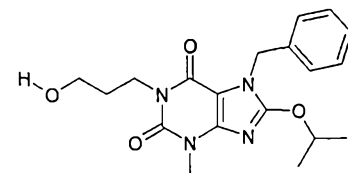
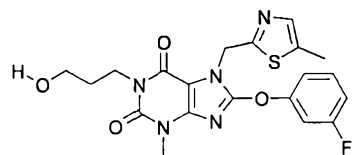
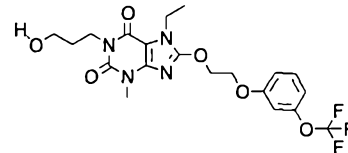
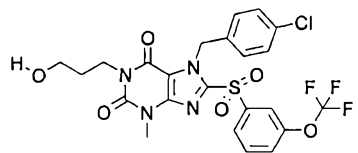
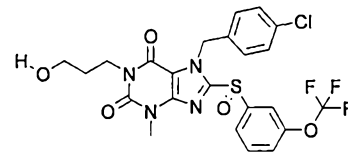
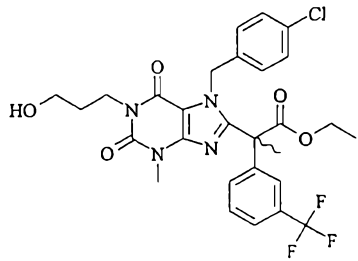
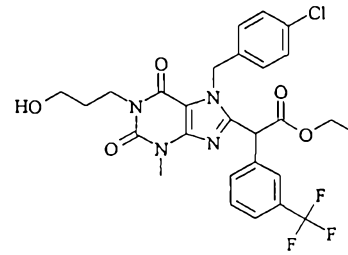
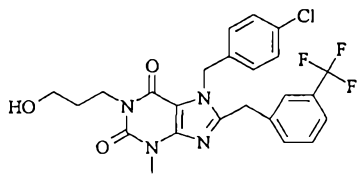


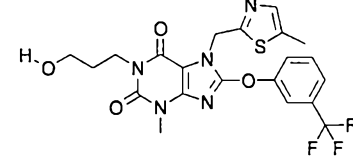
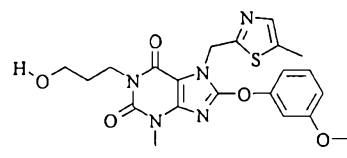
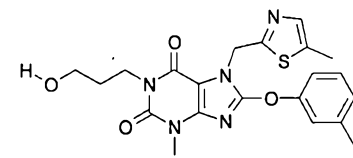
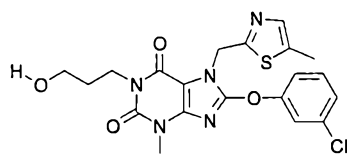
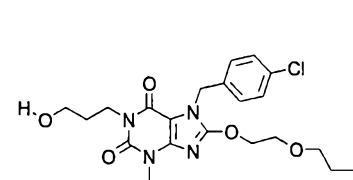
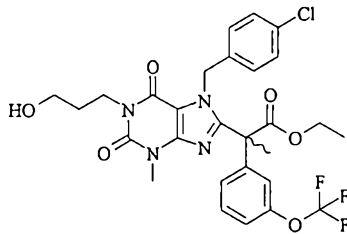
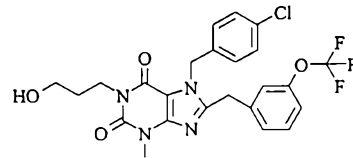
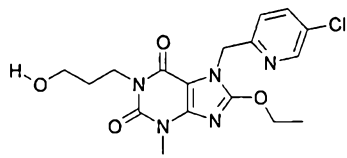


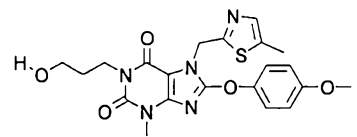
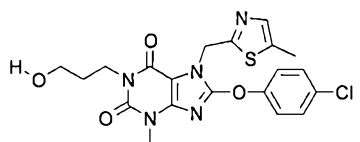
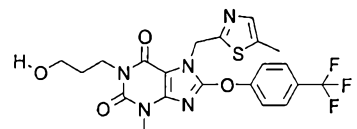
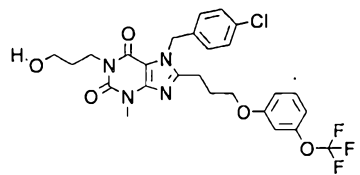
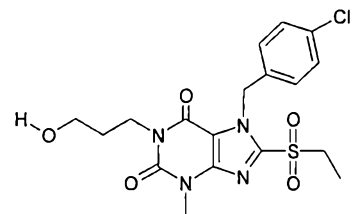
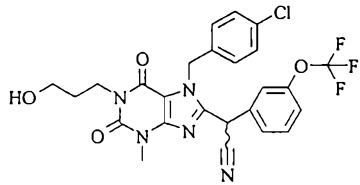
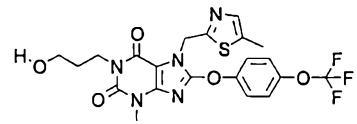
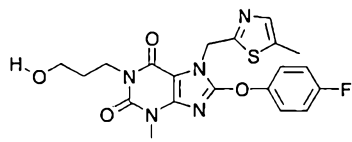


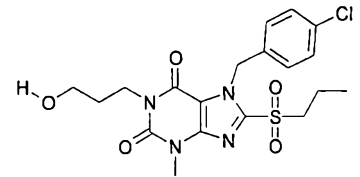
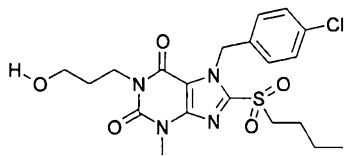
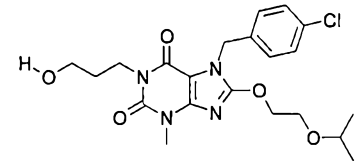
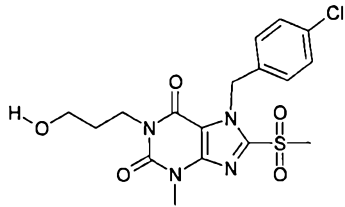
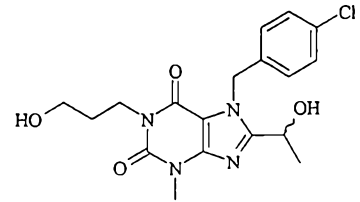
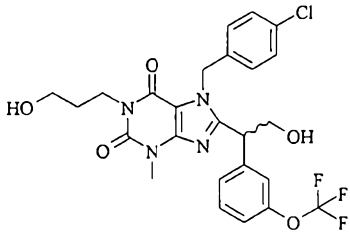
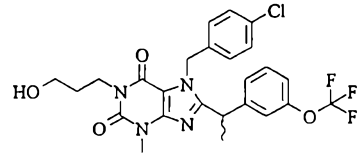
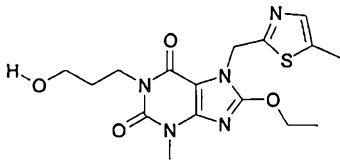




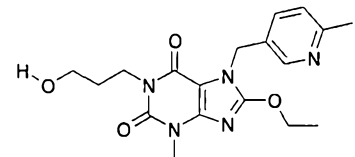
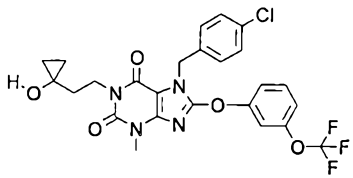
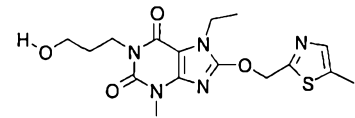
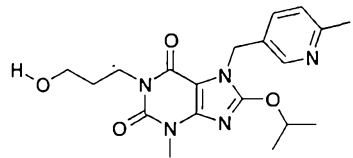
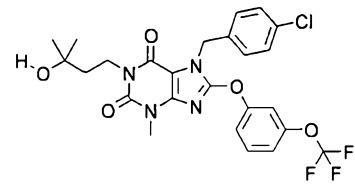
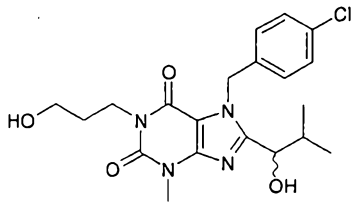
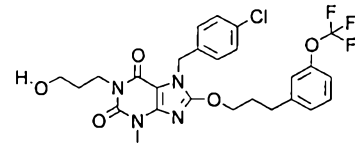
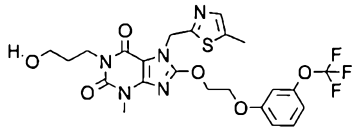


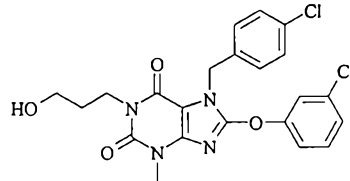
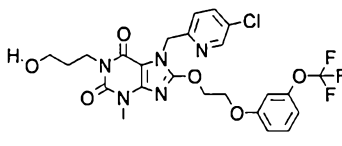
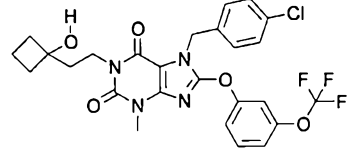
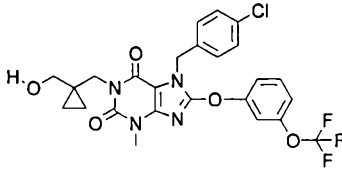
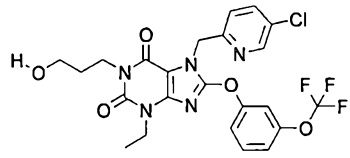
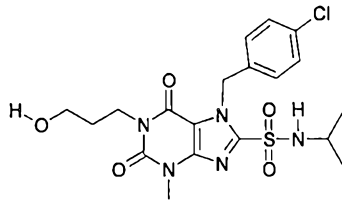
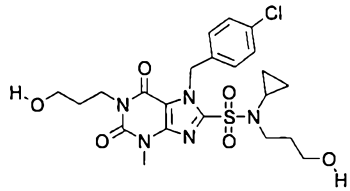
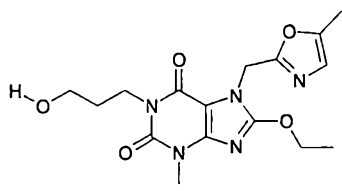


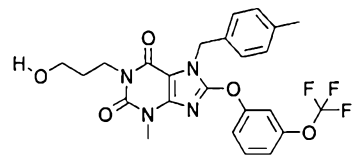
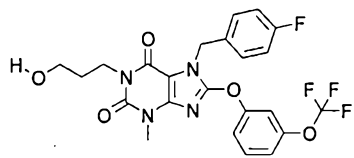
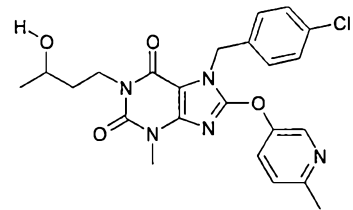
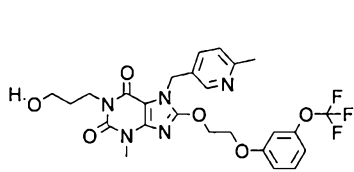
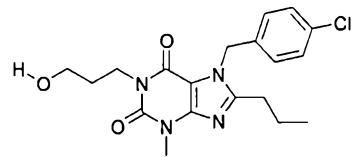
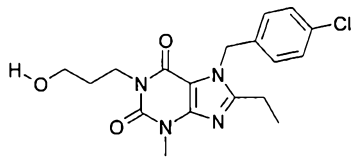
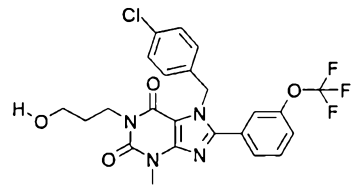
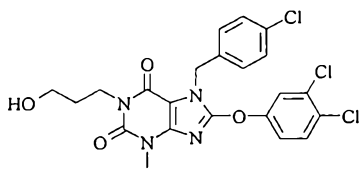


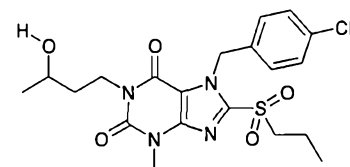
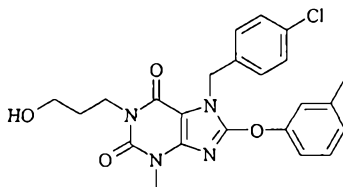
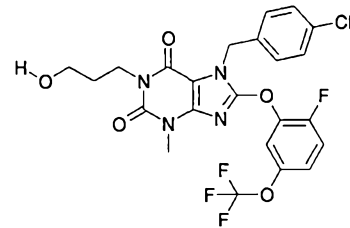
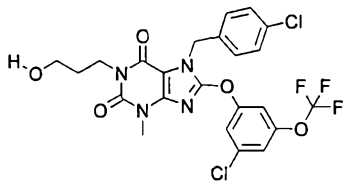
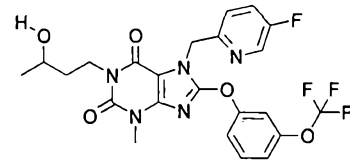
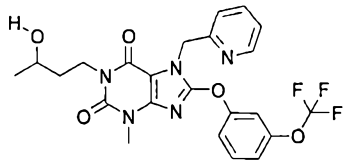
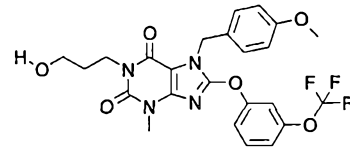
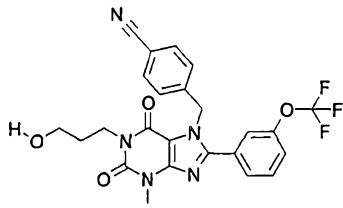


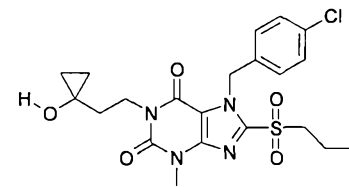
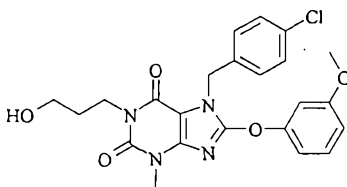
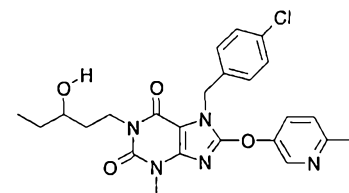
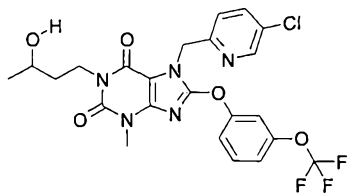
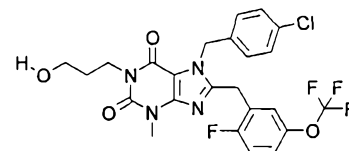
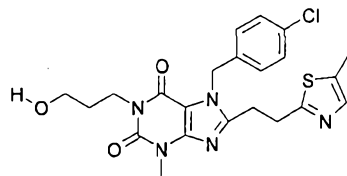
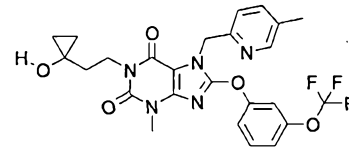
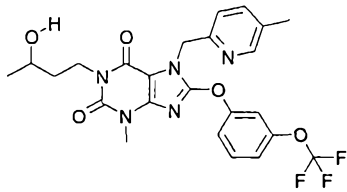


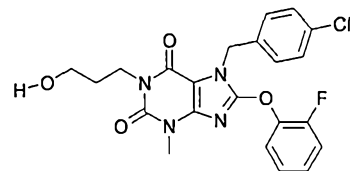
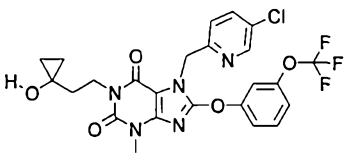
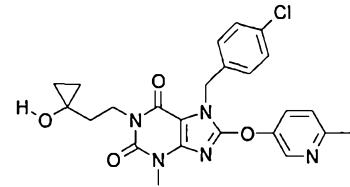
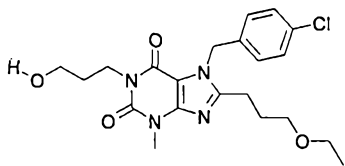
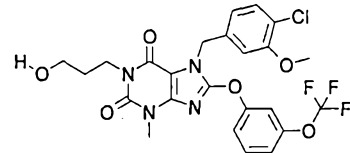
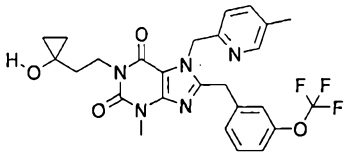
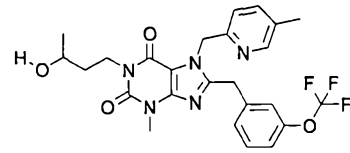
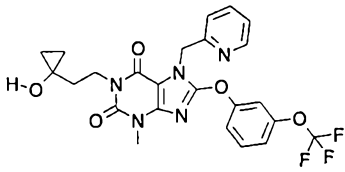


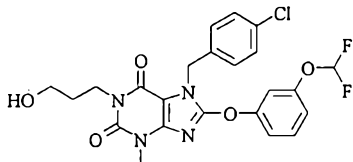
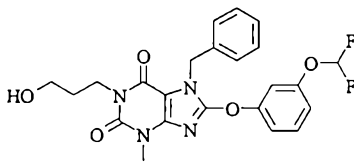
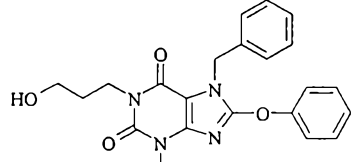
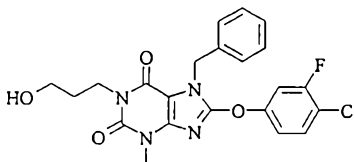
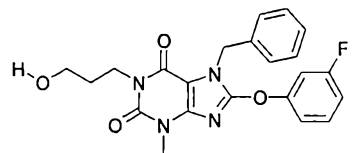
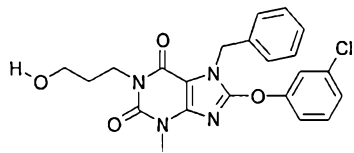
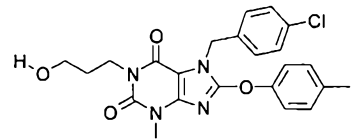
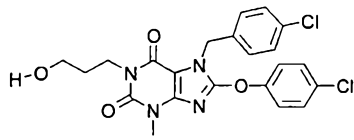


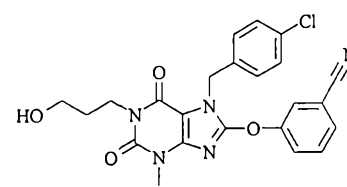
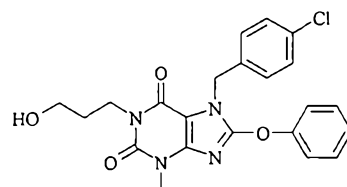
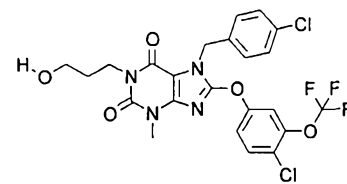
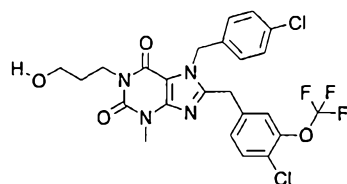
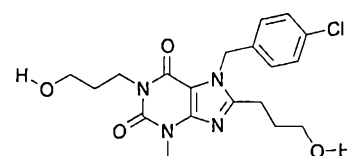
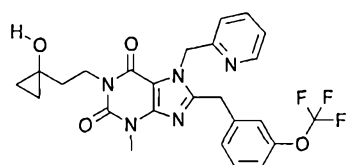
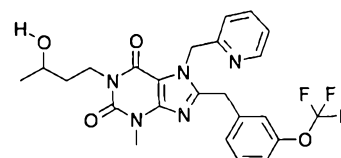
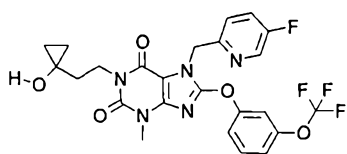




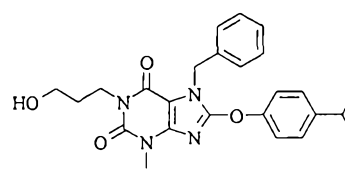
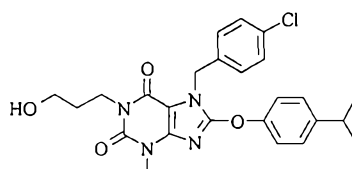
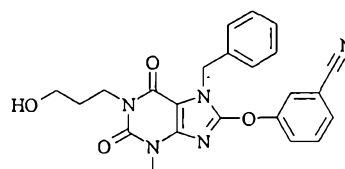
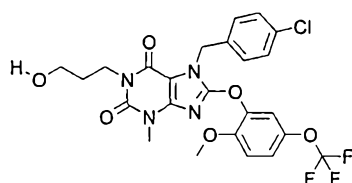
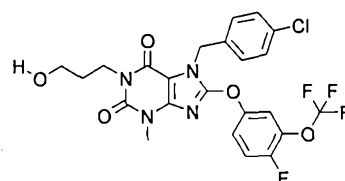
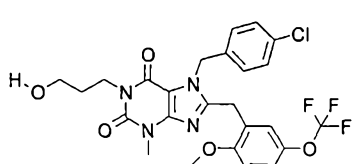
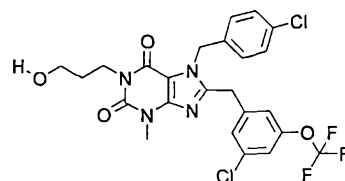
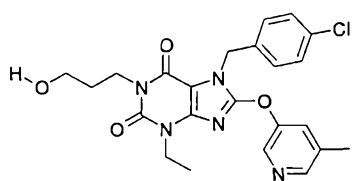


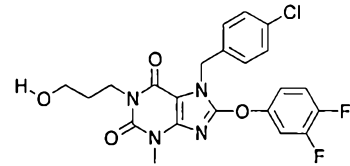
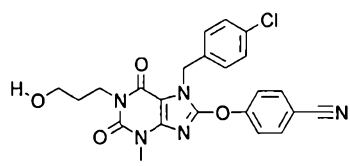
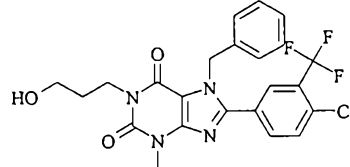
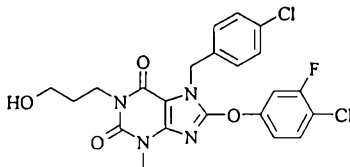
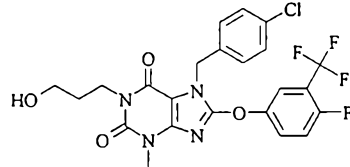
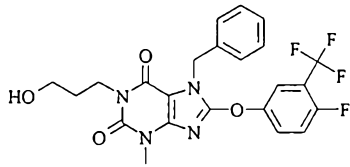
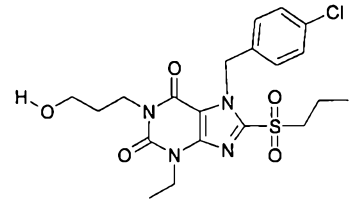
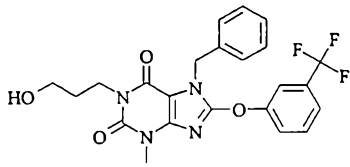


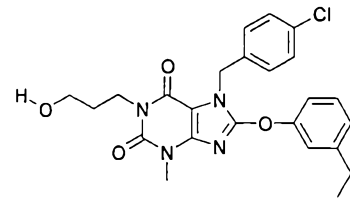
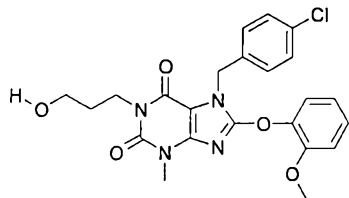
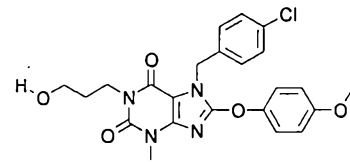
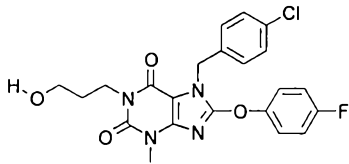
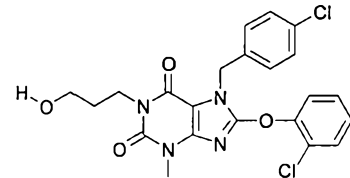
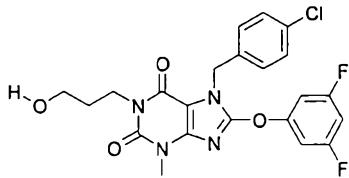
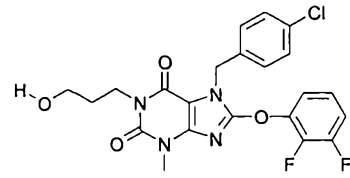
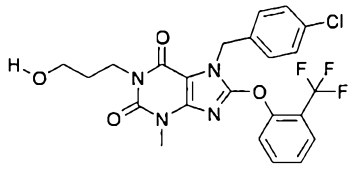


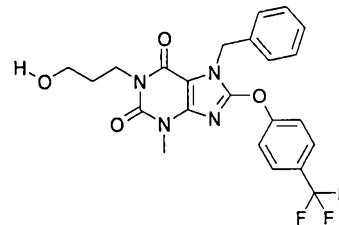
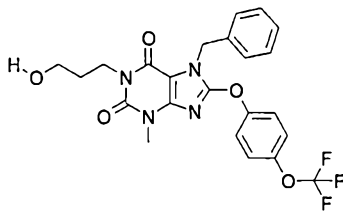
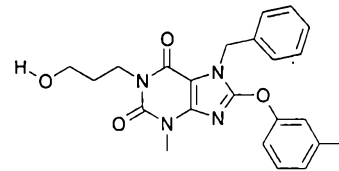
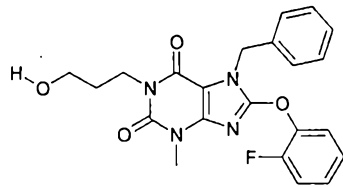
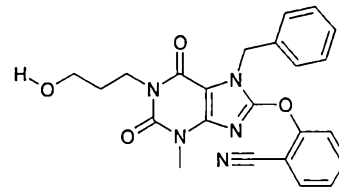
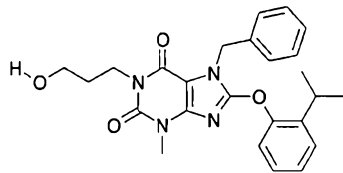
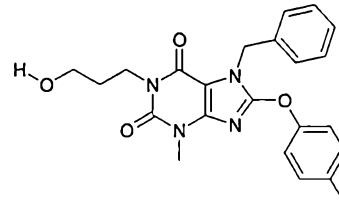
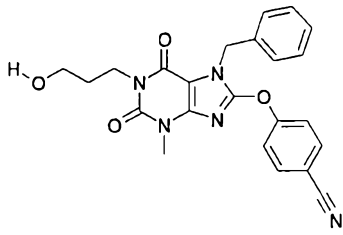


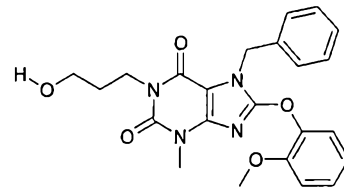
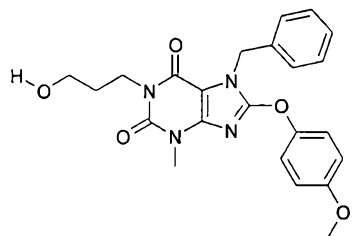
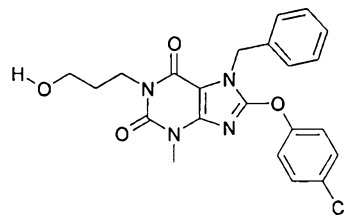
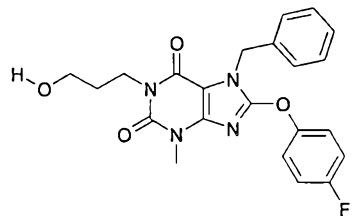
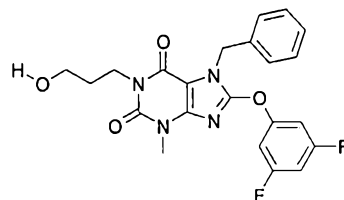
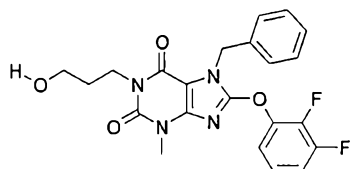
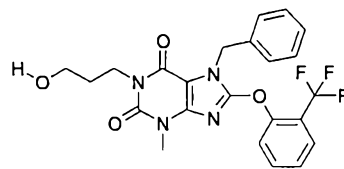
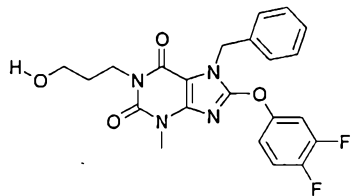


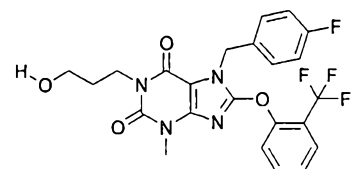
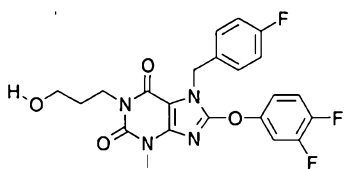
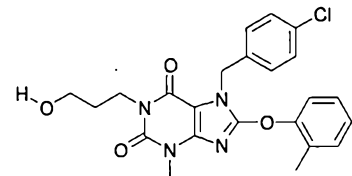
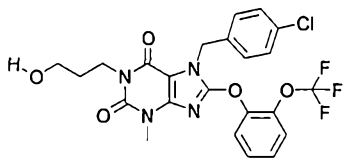
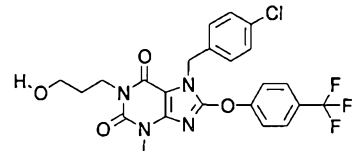
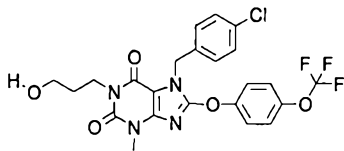
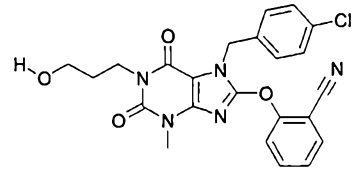
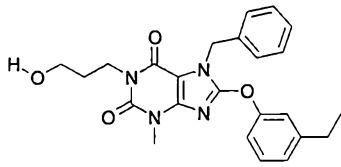


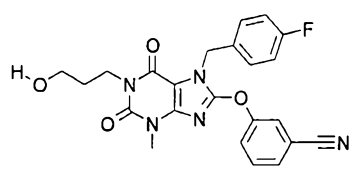
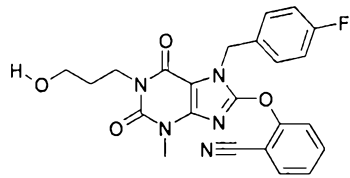
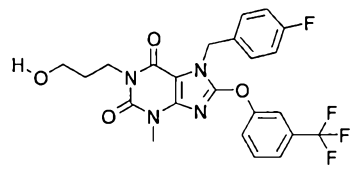
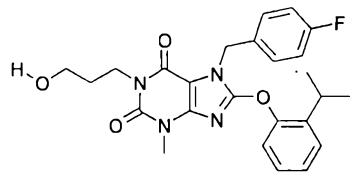
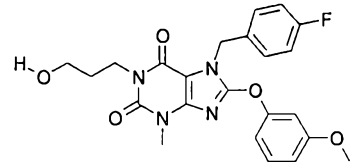
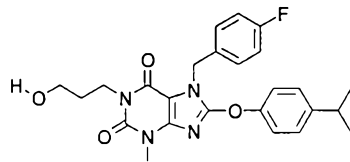
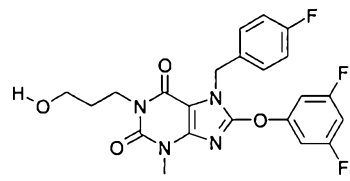
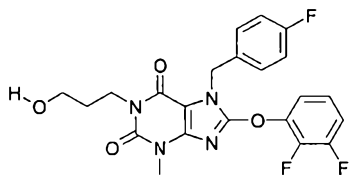


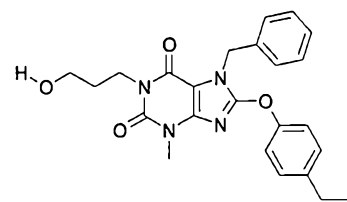
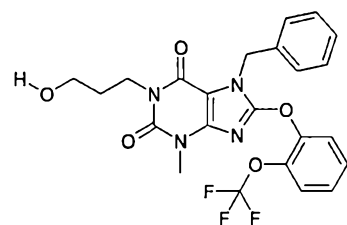
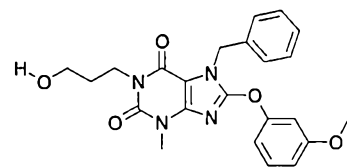
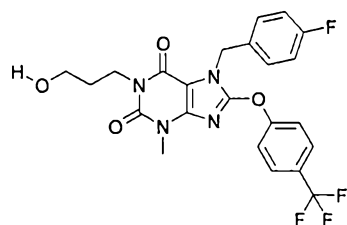
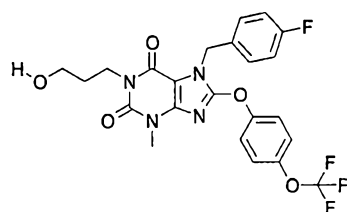
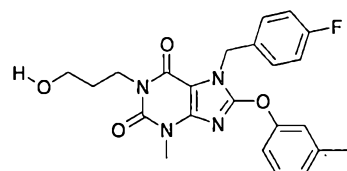
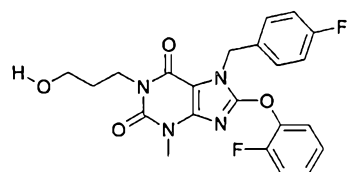
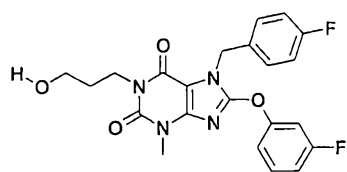




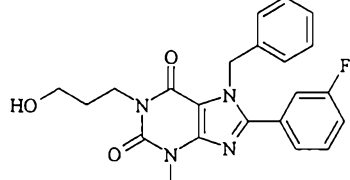
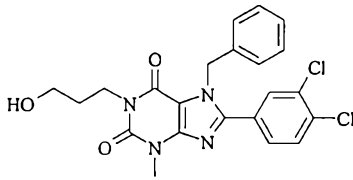
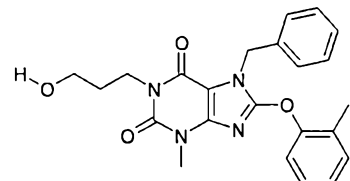
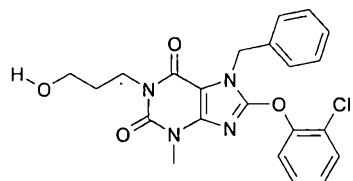
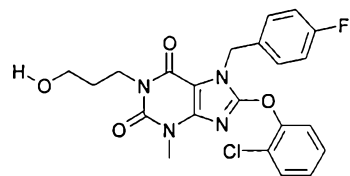
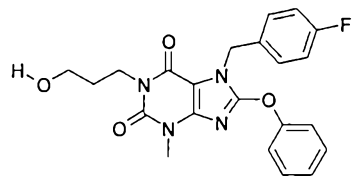
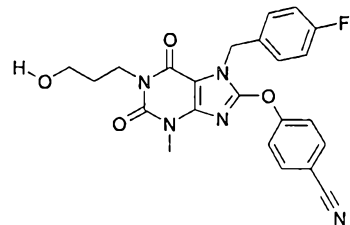
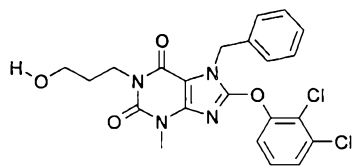


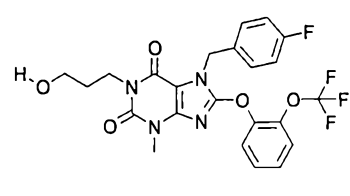
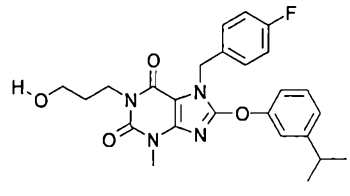
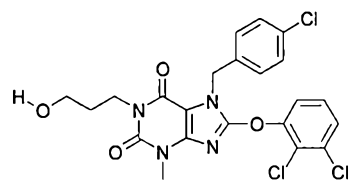
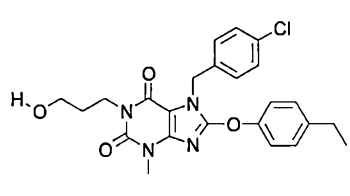
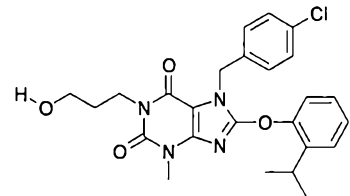
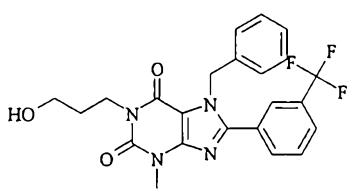
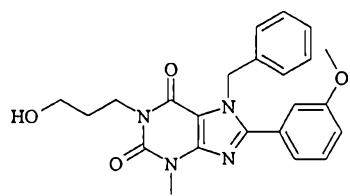
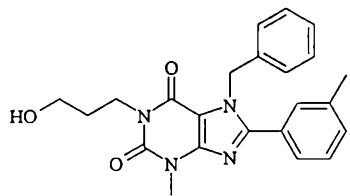


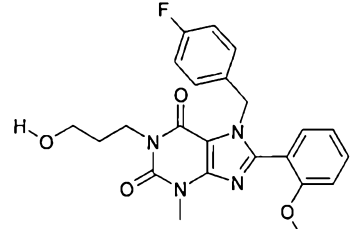
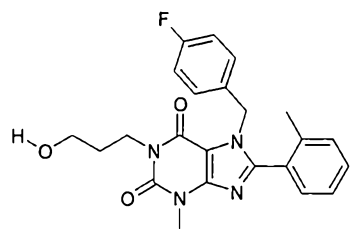
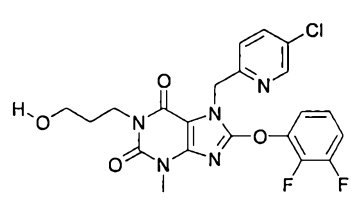
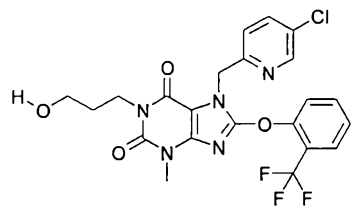
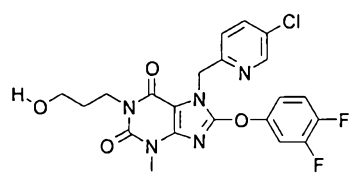
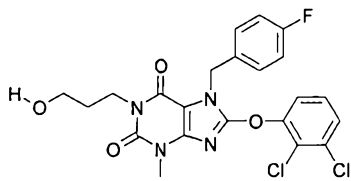
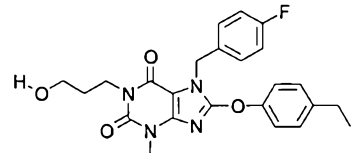
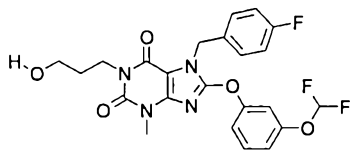


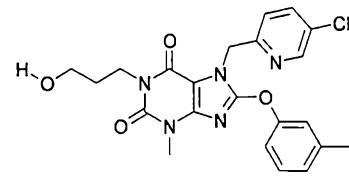
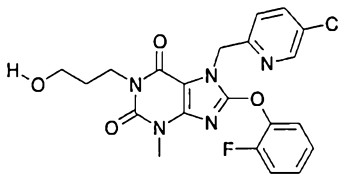
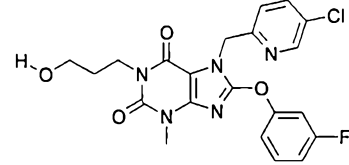
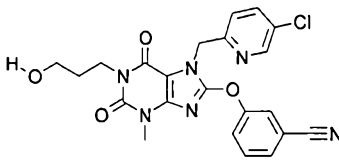
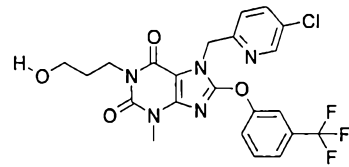
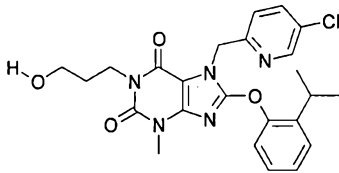
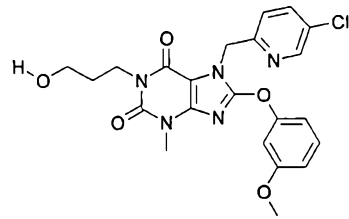
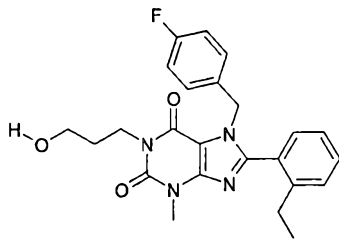


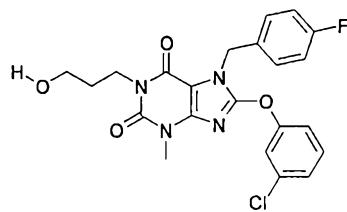
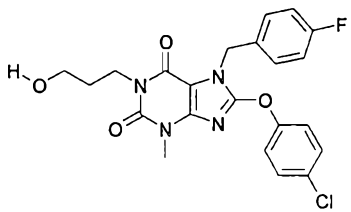
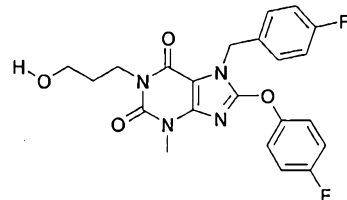
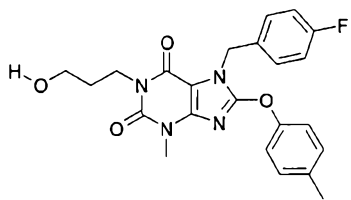
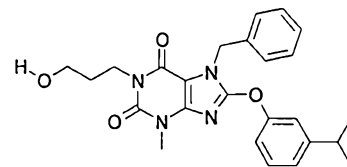
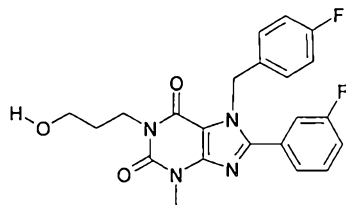
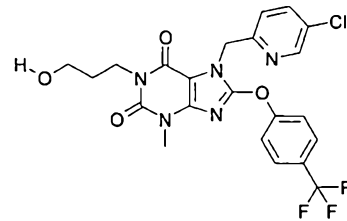
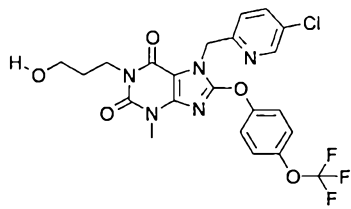


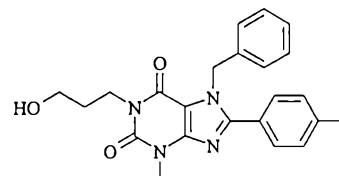
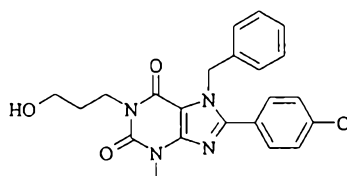
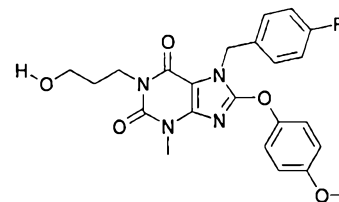
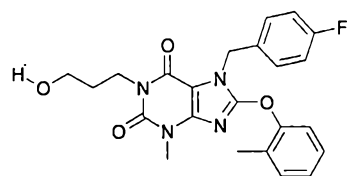
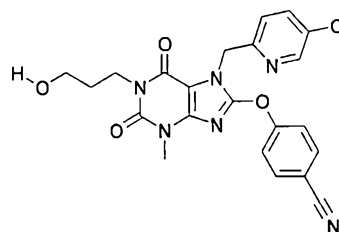
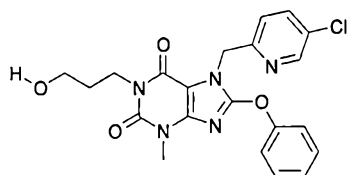
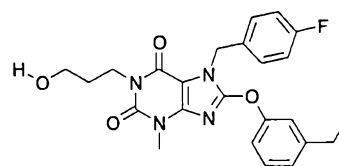
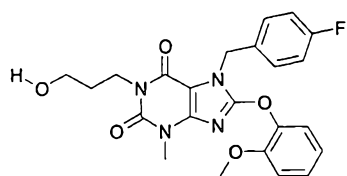


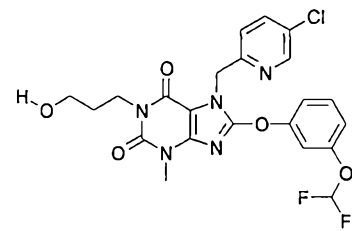
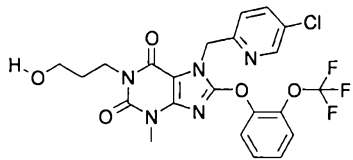
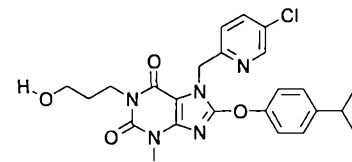
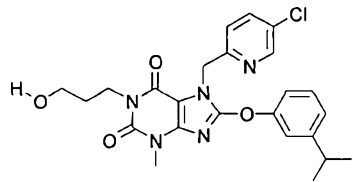
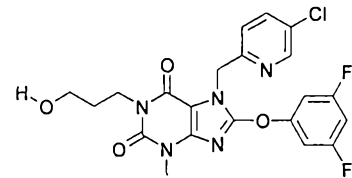
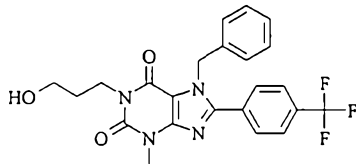
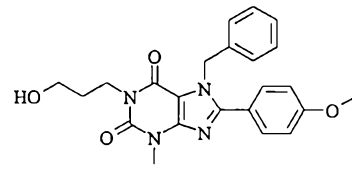
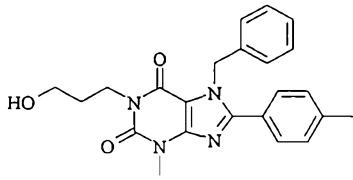


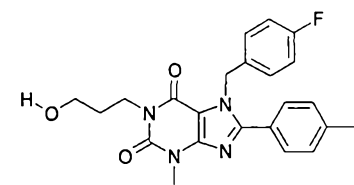
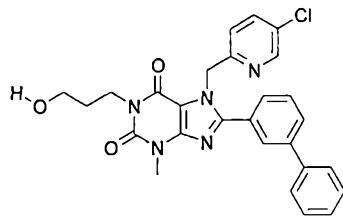
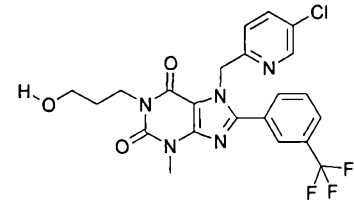
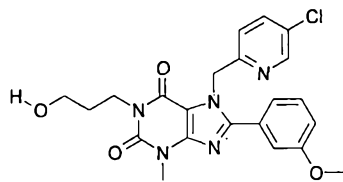
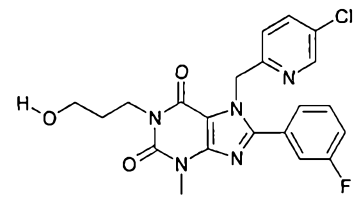
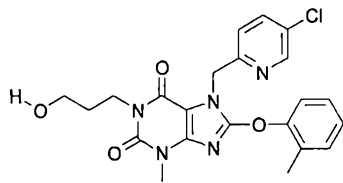
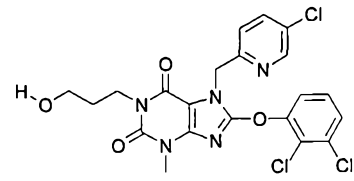
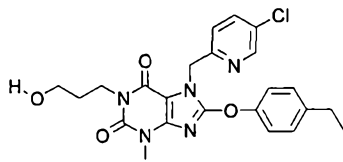




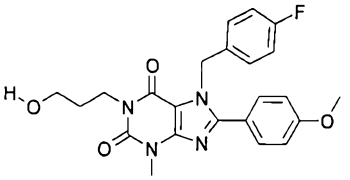
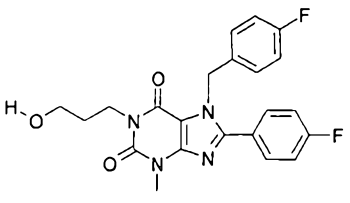
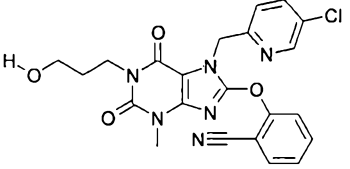
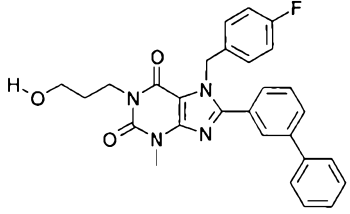
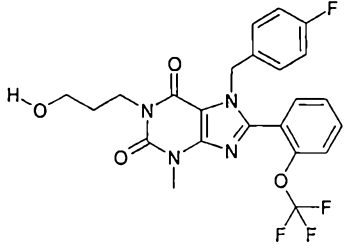
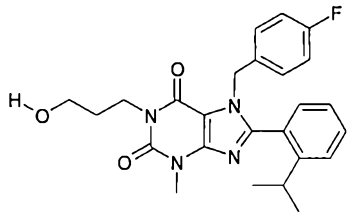
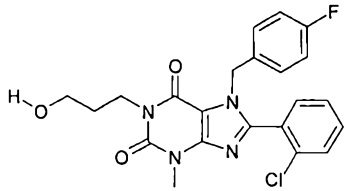
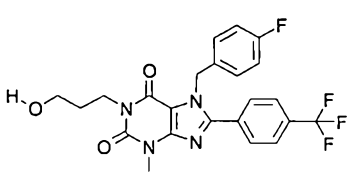


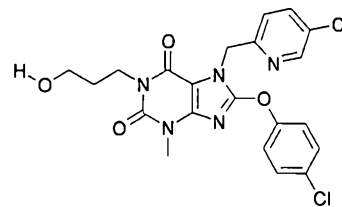
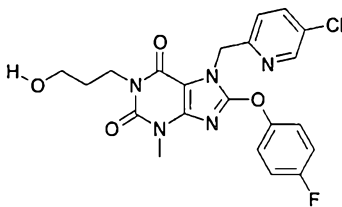
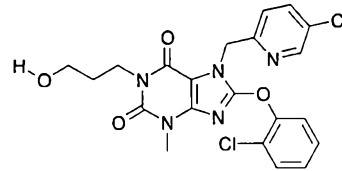
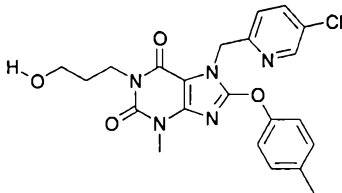
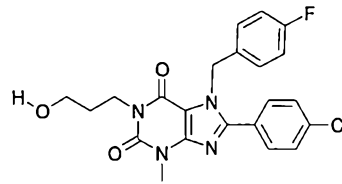
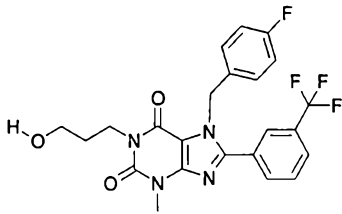
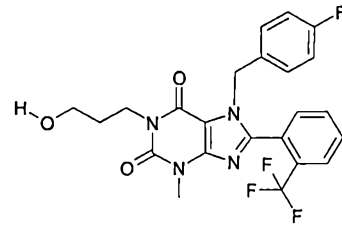
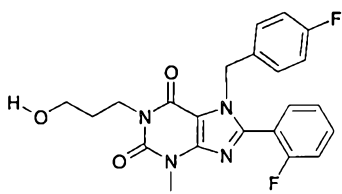


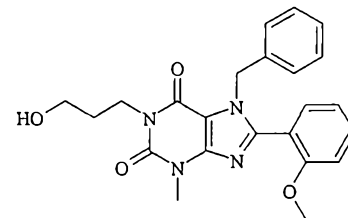
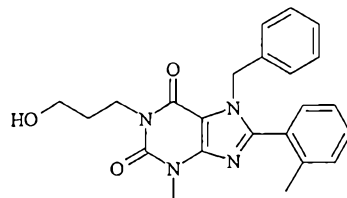
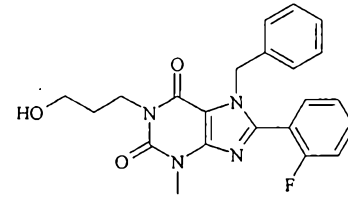
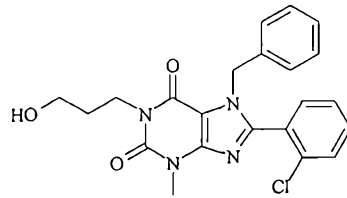
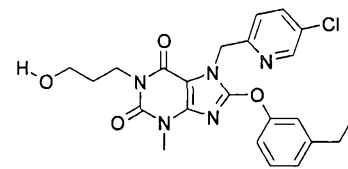
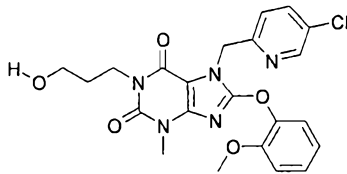
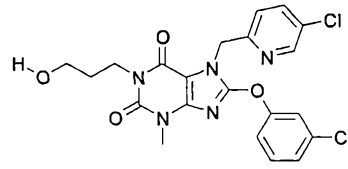
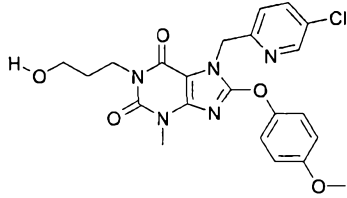


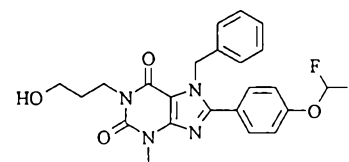
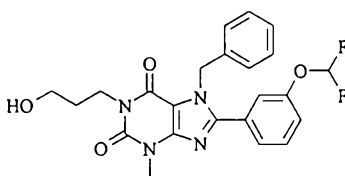
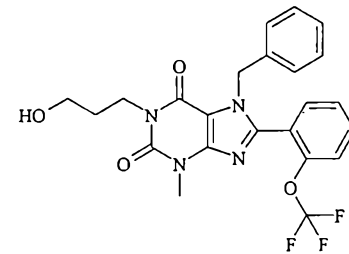
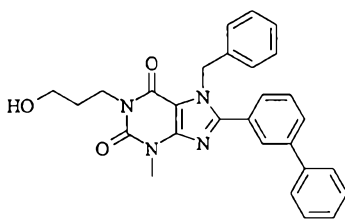
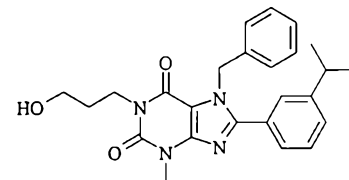
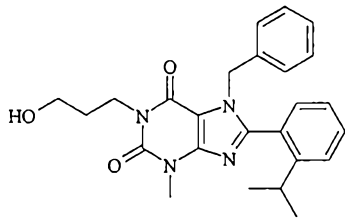
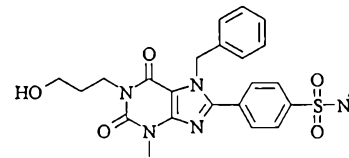
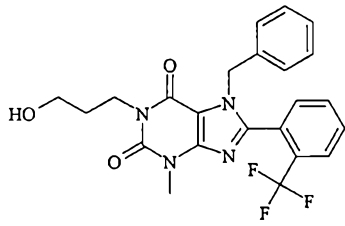


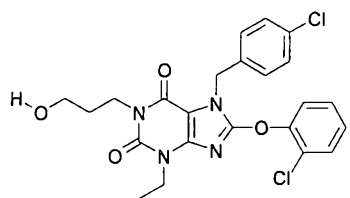
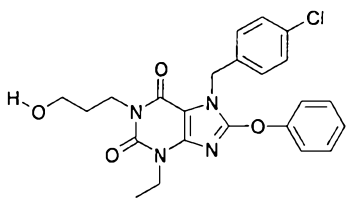
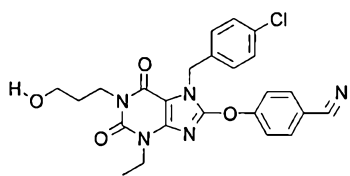
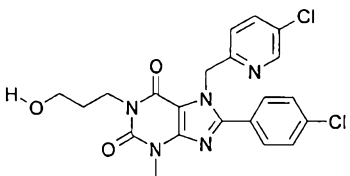
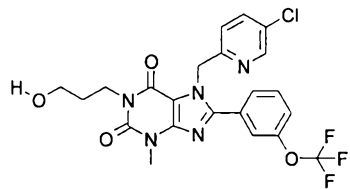
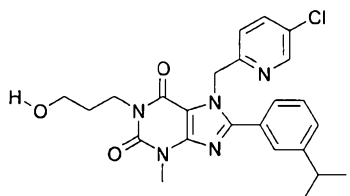
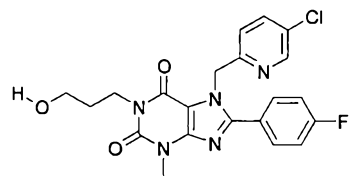
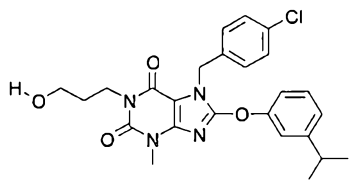


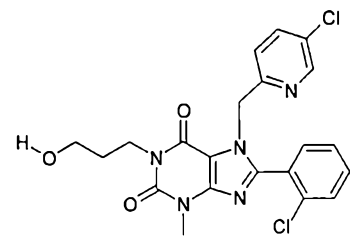
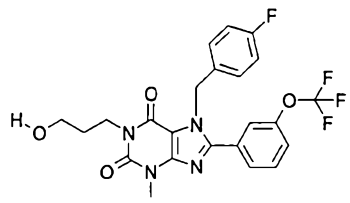
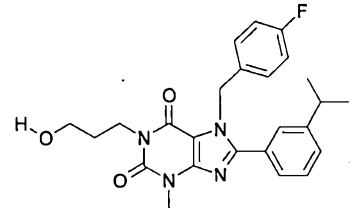
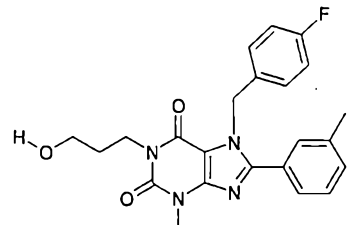
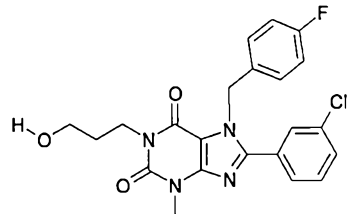
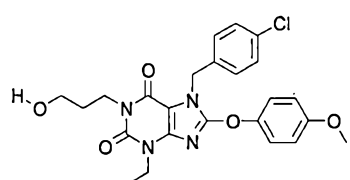
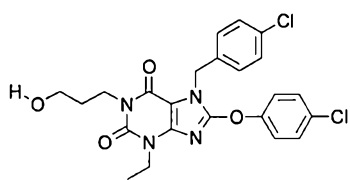
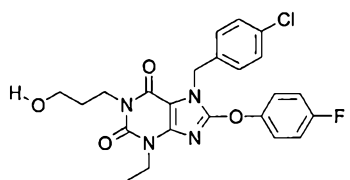


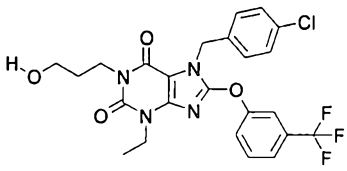
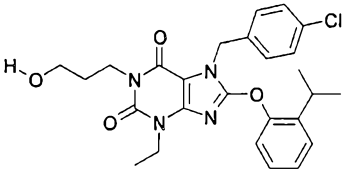
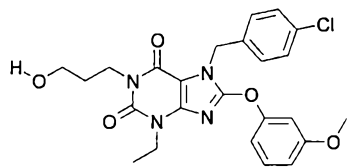
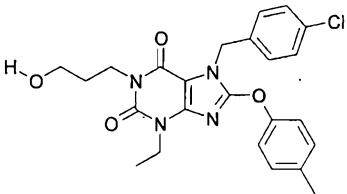
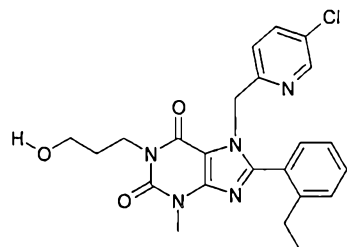
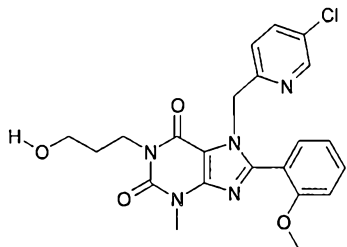
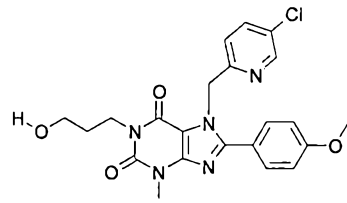
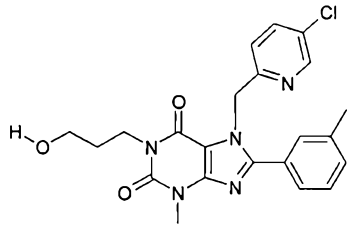


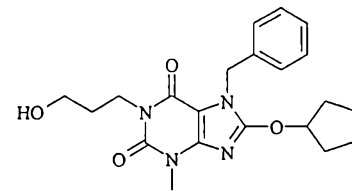
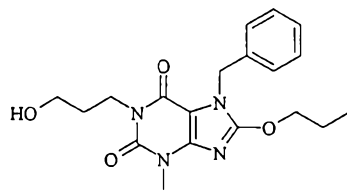
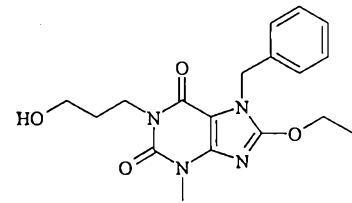
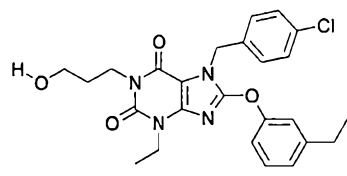
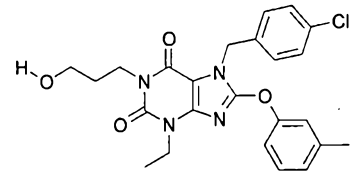
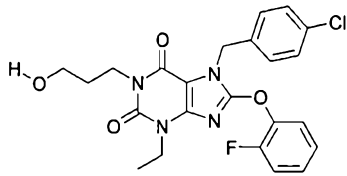
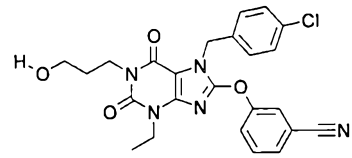
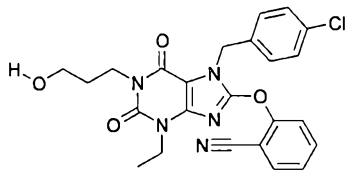




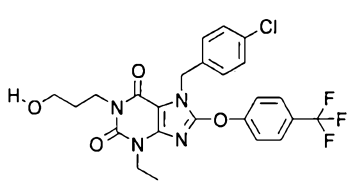
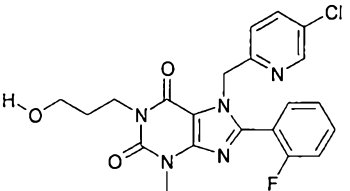
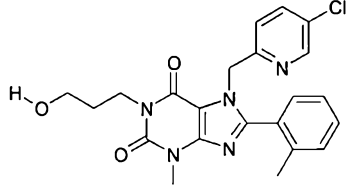
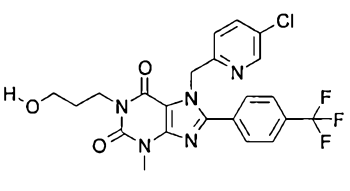
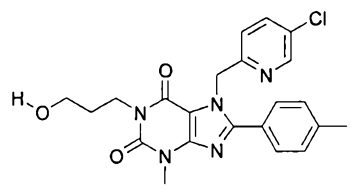
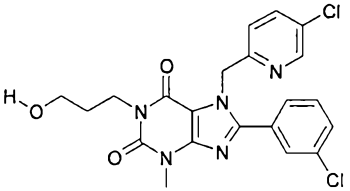
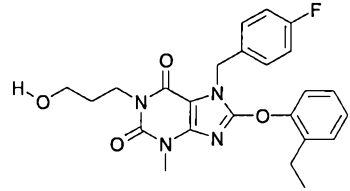
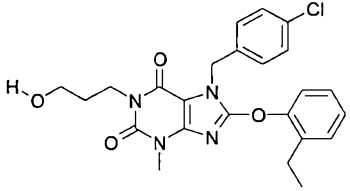


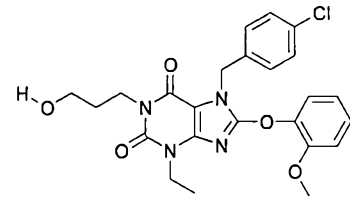
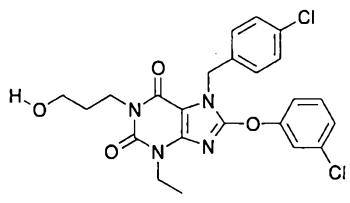
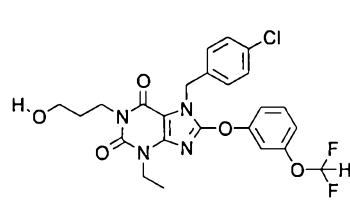
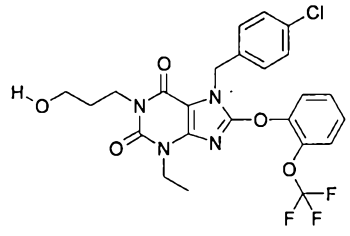
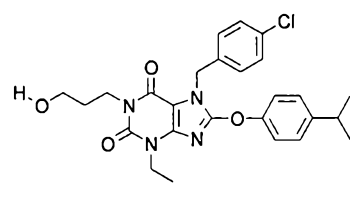
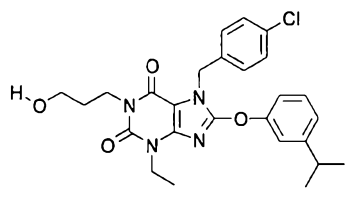
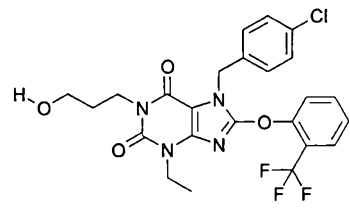
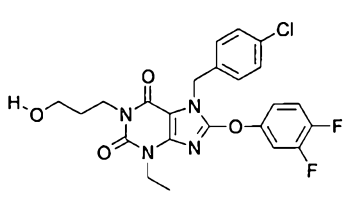


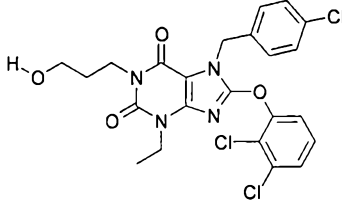
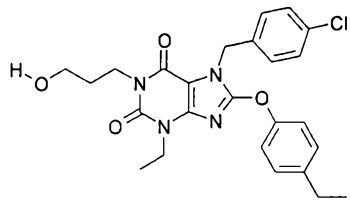
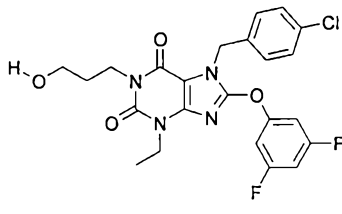
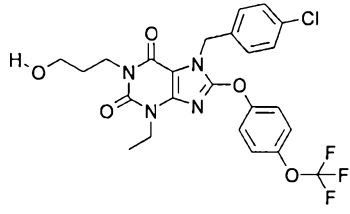
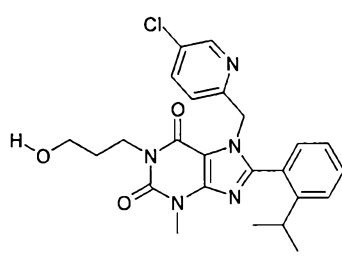
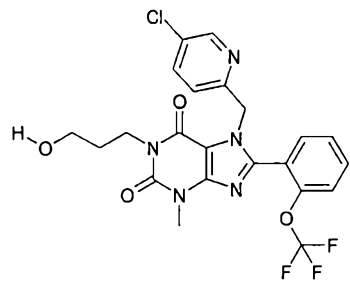
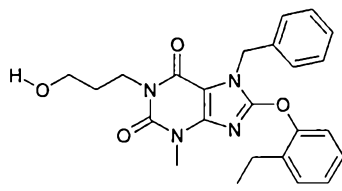
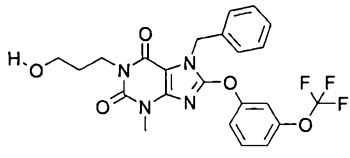


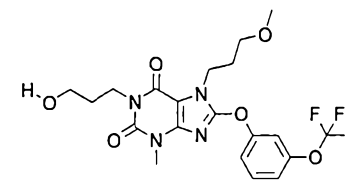
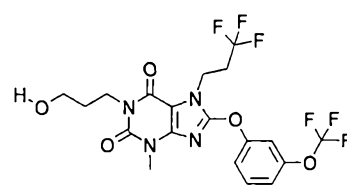
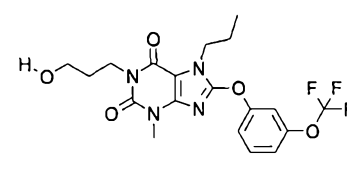
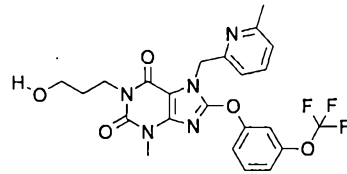
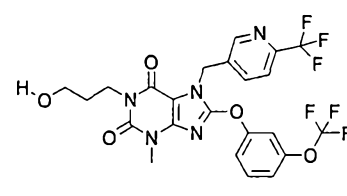
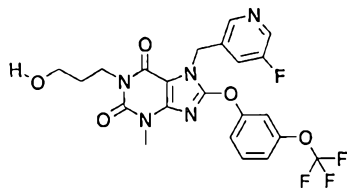
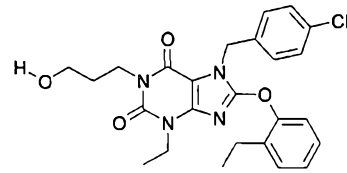
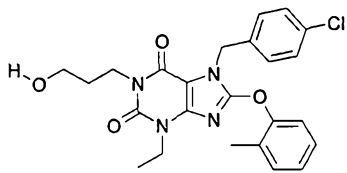


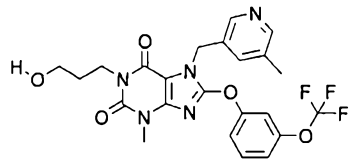
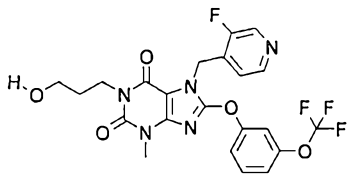
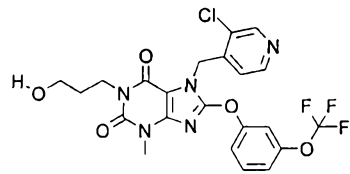
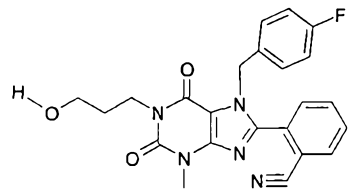
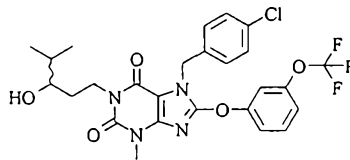
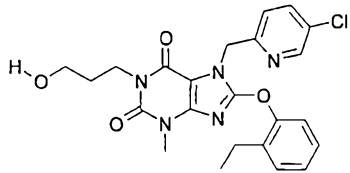
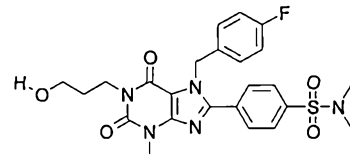
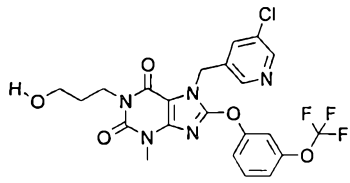


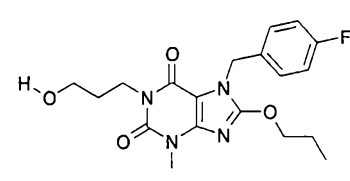
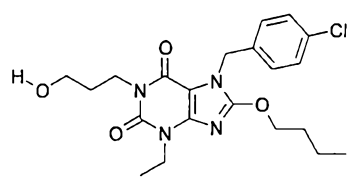
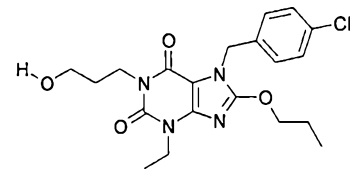
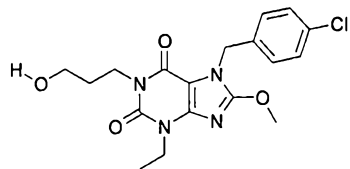
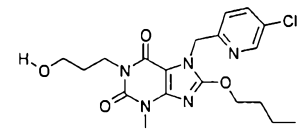
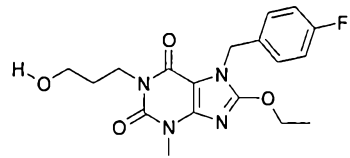
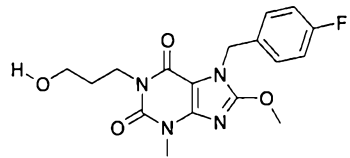
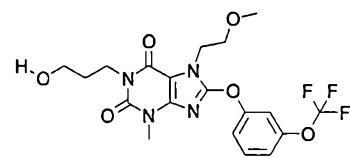
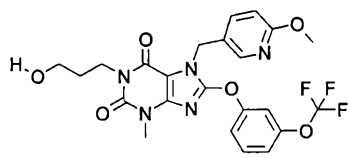


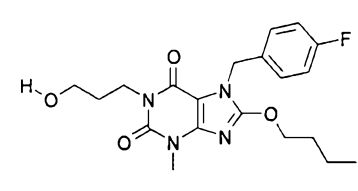
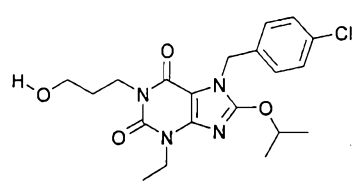
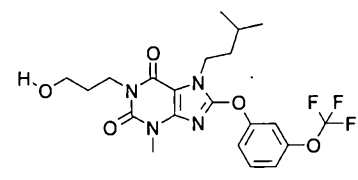
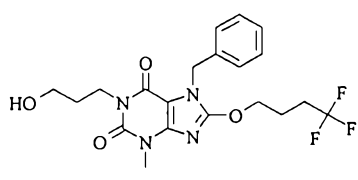
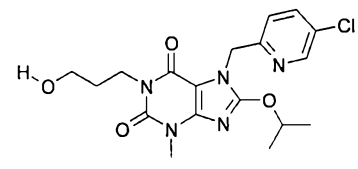
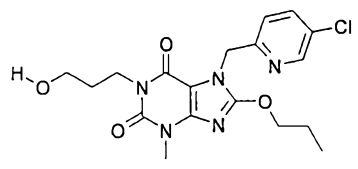
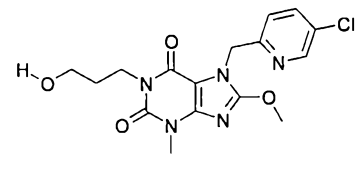
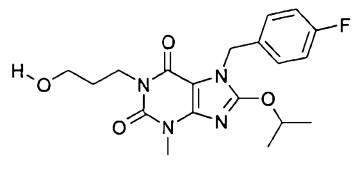


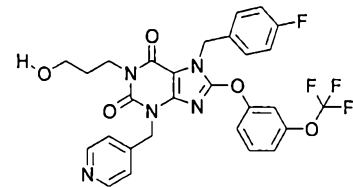
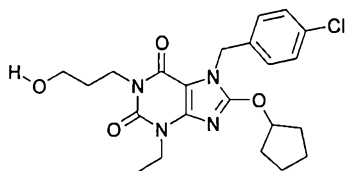
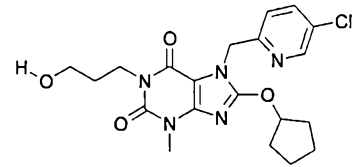
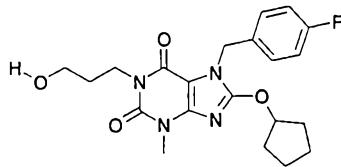
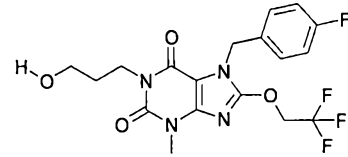
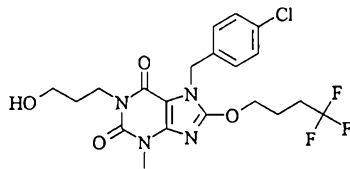
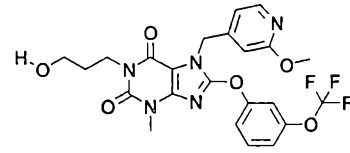
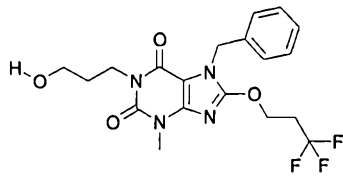




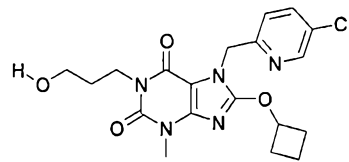
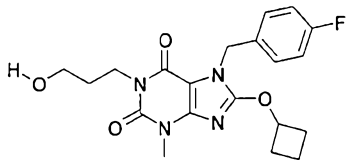
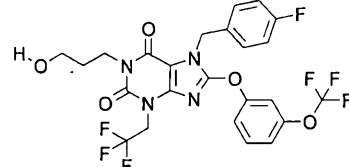
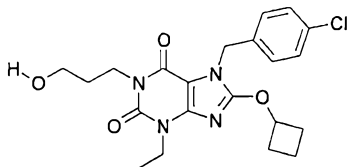
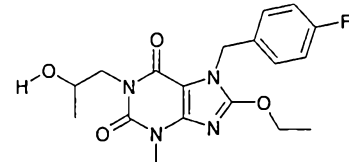
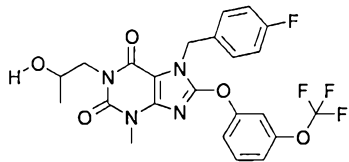
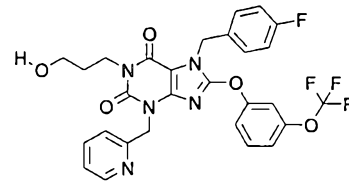
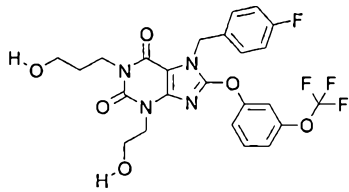


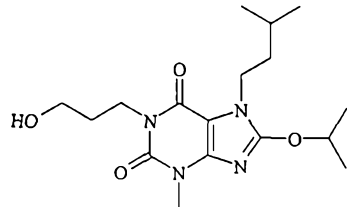
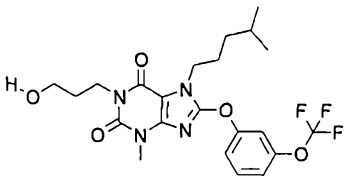
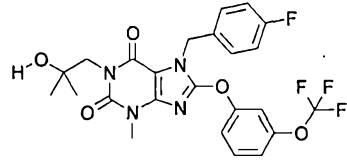
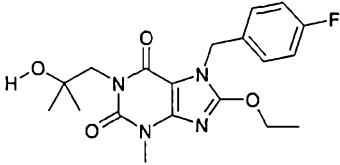
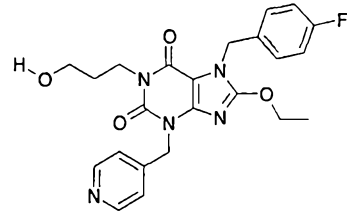
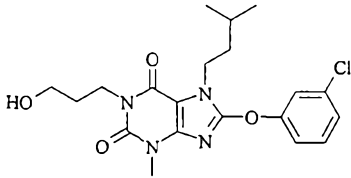
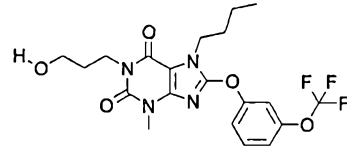
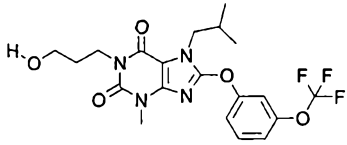


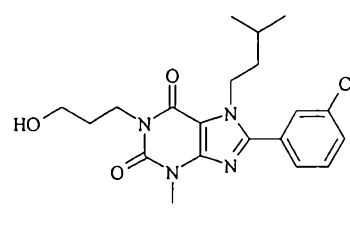
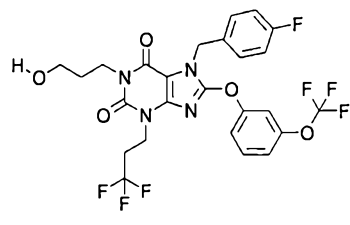
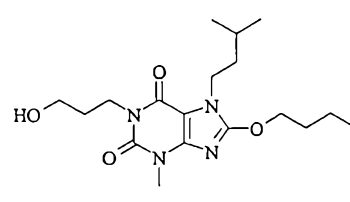
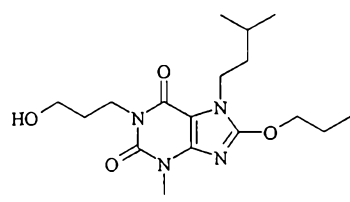
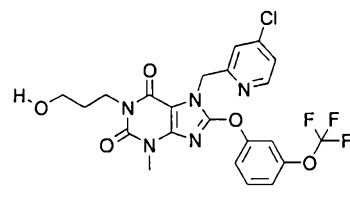
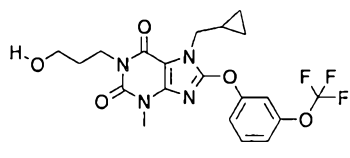
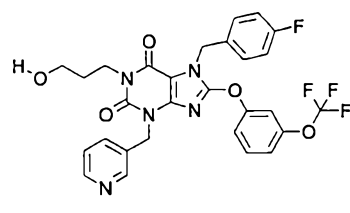
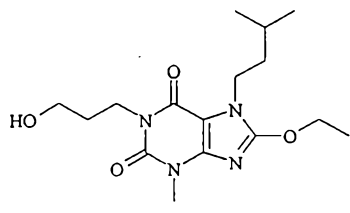


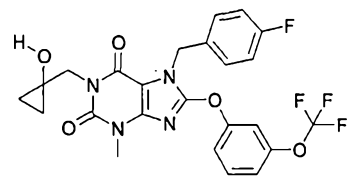
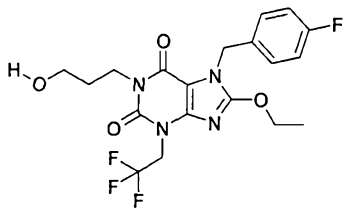
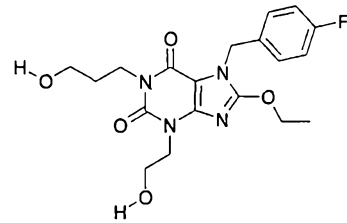
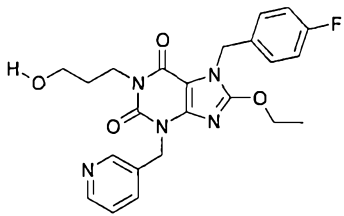
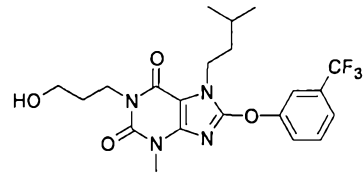
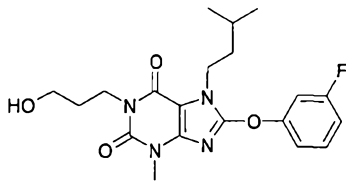
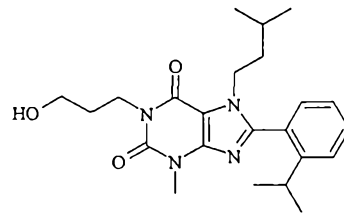
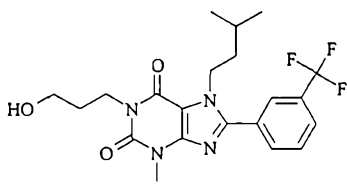


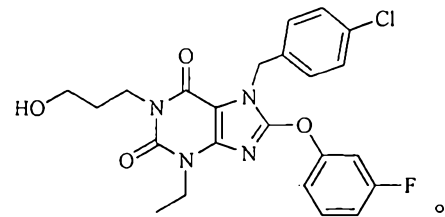
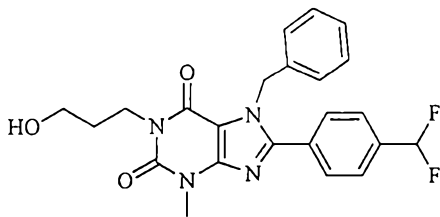
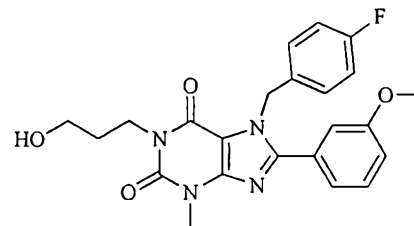
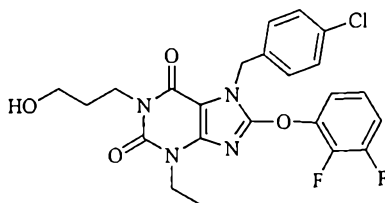
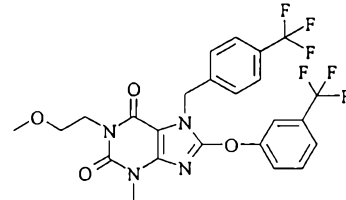
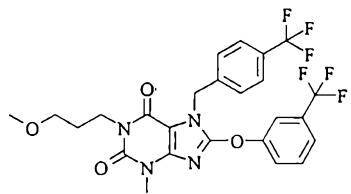
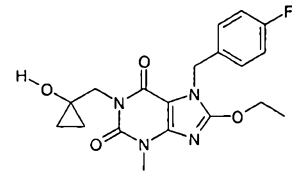
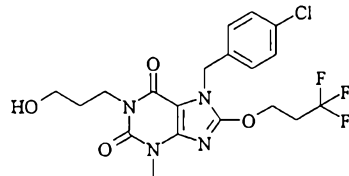
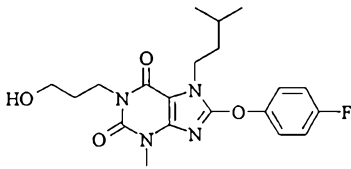
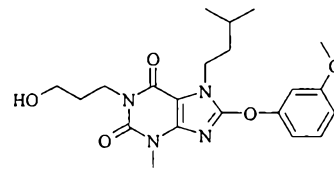
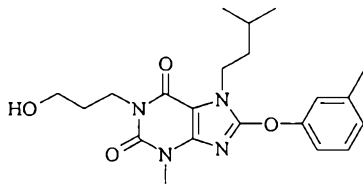












及

4. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

5. 一種用於以下用途之如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之化合物，其係用於治療 TRPC5 介導之病症的方法中。
6. 一種用於以下用途之如申請專利範圍第 1-3 項中任一項之化合物，其係用於治療 TRPC5 介導之病症的方法中，其中該 TRPC5 介導之病症係選自由以下組成之群：神經精神病症、神經退化性病症及腎病變。
7. 一種用於以下用途之如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其係用於治療 TRPC5 介導之病症的方法中。
8. 一種用於以下用途之如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其係用於治療 TRPC5 介導之病症的方法中，其中該 TRPC5 介導之病症係選自由以下組成之群：神經精神病症、神經退化性病症及腎病變。
9. 一種如申請專利範圍第 1-3、5 和 6 項中任一項的化合物或如申請專利範圍第 4、7 和 8 項中任一項的醫藥組成物之用途，其係用於製造用於治療 TRPC5 介導之病症的醫藥品。
10. 一種如申請專利範圍第 1-3、5 和 6 項中任一項的化合物或如申請專利範圍第 4、7 和 8 項中任一項的醫藥組成物之用途，其係用於製造用於治療 TRPC5 介導之病症的醫藥品，其中該 TRPC5 介導之病症係選自由以下組成之群：神經精神病症、神經退化性病症及腎病變。