

發明專利說明書 200306184

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 92105025

※ 申請日期： 92.3.7

※IPC 分類：

A61K31/426

C07D277/34

A61P 3/10

壹、發明名稱：(中文/英文)

用於治療糖尿病及其它疾病之雜環醯胺衍生物

HETEROCYCLIC AMIDE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF
DIABETES AND OTHER DISEASES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商英塞特聖地牙哥公司

INCYTE SAN DIEGO INCORPORATED

代表人：(中文/英文)

麥格納斯 法爾

MAGNUS PFAHL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州聖地牙哥市奧特曼羅路 10835 號 250 室

10835 ALTMAN ROW, SUITE 250, SAN DIEGO, CA 92121, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麥格納斯 法爾 MAGNUS PFAHL

2. 凱薩琳 泰克迪傑恩 CATHERINE TACHDJIAN

3. 胡席恩 A. 艾爾-莎瑪 HUSSIEN A. AL-SHAMMA

4. 安德魯 范吉爾 吉爾奇諾 ANDREA FANJUL GIACHINO

5. 卡林 傑古玻偉克茲-傑爾艾登

KARINE JAKUBOWICZ-JAILLARDON

6. 傑恩華 郭 JIANHUA GUO
7. 莫罕莫德 伯德傑賴爾 MOHAMED BOUDJELAL
8. 詹姆斯 W. 塞普夫 JAMES W. ZAPF

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國加州索萊納海灘北萊爾斯路 605 號
605 NORTH RIOS AVENUE, SOLANA BEACH, CALIFORNIA
92075, U.S.A.
2. 美國加州聖地牙哥市卡敏尼多路 3905 號
3905 CAMINITO TERVISO, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92122,
U.S.A.
3. 美國加州艾恩席尼特斯市湯伍德路 134 號
134 TOWNWOOD WAY, ENCINITAS, CALIFORNIA 92024, U.S.A.
4. 美國加州聖地牙哥市路比塔路 12658 號
12658 LUPITA COURT, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92130, U.S.A.
5. 法國維爾玻恩維特市海杜澎特路 9 號
9 RESIDENCE LA HAIE DU PONT, VILLEBON SUR YVETTE,
94410, FRANCE
6. 美國加州聖地牙哥市里朋路 3353 號 204 室
3353 LEBON DRIVE, #204, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92122,
U.S.A.
7. 美國加州聖地牙哥市維亞班克路 10955 號
10955 VIA BANCO, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92126, U.S.A.
8. 美國加州聖地牙哥市寇特普雷亞索萊納路 10871 號
10871 CORTE PLAYA SOLANA, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92124,
U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 美國 U.S.A.
5. 法國 FRANCE
6. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
7. 阿爾及利亞 ALGERIA
8. 美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

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

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國 2002/03/08 60/362,702
2. 美國 2003/03/06
- 3.
- 4.
- 5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 2002/03/08 60/362,702
- ~~2. 美國 2003/03/06~~
- 3.
- 4.
- 5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

相關申請案

本申請案係請求關於2002年3月8日提出申請之美國臨時申請案序號60/362,702之優先權，該申請案之揭示內容係據此藉由此項指稱以其全文併於本文。

【技術領域】

本發明係有關於用於治療糖尿病及其它疾病之雜環醯胺衍生物。

【先前技術】

第2型糖尿病，亦被稱為非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)，係苦惱著已開發國家中之所有糖尿病患者之80與90%之間。單在美國就有大約1千5百萬人，而全世界有超過1億人感染。由於此病症為一種晚期展開之疾病，且經常發生在過重者身上，故可預期患有此疾病之病人數目，將會進一步增加。患有第2型糖尿病之病人通常仍然會產生胰島素，但逐漸變得對其自有之胰島素及對胰島素治療具抗藥性。

最近已引進新穎藥物種類，其會使病患對其自有之胰島素再敏化(胰島素敏化劑)，於是降低血糖與甘油三酯含量，因此廢除或至少降低對外源胰島素之需要量。卓葛塔宗(troglitazone)(ResulinTM)與若西葛塔宗(rosiglitazone)(AvandiaTM)為在美國及數個其它國家中，經許可用於治療第2型糖尿病之此藥物種類中之最初代表例。但是，目前經許可之化合物可能具有副作用，包括很少但嚴重之肝臟毒性，且其可在人類中增加體重。此種副作用係為可能需要治療十年或更久之糖尿病患者之主要顧慮。因此，用於治療第2型糖尿病及相關病症之新穎且更良好藥物，是有需要的。特定言之，

可控制血糖含量且同時控制血脂肪過多與高膽固醇血症之藥物，係為所期望的。高膽固醇含量會導致動脈粥瘤硬化與心臟疾病，其在許多第2型糖尿病患者中係為死亡之原因。

亦有需要更有效之藥物，以治療未經控制細胞增生之疾病，譬如癌症。某些具有強細胞分化活性之分子，可抑制癌細胞之未經控制細胞增生，特別是乳癌。

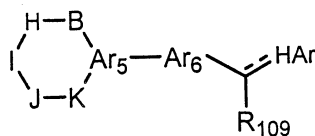
可有效治療糖尿病及／或碳水化合物新陳代謝作用病症之小分子，係揭示於2003年2月4日頒予之美國專利6,515,003中，以2000年8月31日提出申請之美國專利申請案09/652,810為基礎，其係請求頒予1999年8月31日提出申請之美國臨時專利申請案60/151,670之優先權。可用於治療某些癌症之相關小分子，係揭示於2001年3月8日公告之PCT專利申請案WO 01/16122中，其係請求上文所引述之相同美國臨時專利申請案60/151,670之優先權。所有上述專利文件之揭示內容，係據此藉由此項指稱併於本文，關於其化學結構之揭示內容，此等化合物生物學活性之陳述內容，及其作為醫藥組合物使用之方法。

但是，對於治療癌症，及治療第2型糖尿病與有關聯之碳水化合物及／或脂質代謝作用之病症，包括血脂肪過多與高膽固醇血症之有效藥物，有持續需求。特定言之，可控制糖尿病患者之血糖含量，且同時控制血脂肪過多與高膽固醇血症，以減輕或預防動脈粥瘤硬化之新穎藥物，有持續需求。

【發明內容】

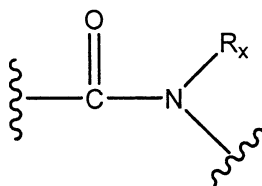
發明摘要

本發明之一些具體實施例係關於具有以下結構之雜環族化合物



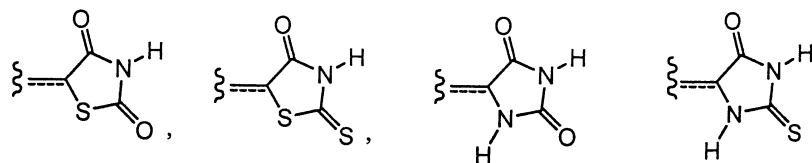
其中

- a) Ar_5 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；
- b) B、H、I、J及K係獨立選自 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_{101})-$ 、 $-N(R_{102})-$ 、 $-C(R_{103})(R_{104})-$ 、 $-C(R_{105})(R_{106})-$ 或 $-C(R_{107})(R_{108})-$ ，其中B、H、I、J或K之一或兩個可視情況不存在；且
 - i) R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 及 R_{108} 係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基或有機基團；
 - ii) B、H、I、J及K之兩個係形成至少一個具有以下結構之基團



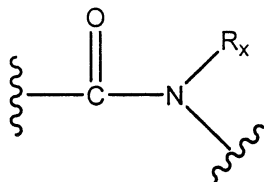
其中 R_x 為 R_{101} 或 R_{102} 基團；

- iii) Ar_5 與 B、H、I、J及K一起包含 2 至 24 個碳原子；
- c) Ar_6 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；
- d) R_{109} 為氫、羥基或有機基團；
- e) ----- 為無論是存在或不存在；
- f) HAr 為具有以下結構之雜環



或其藥學上可接受之鹽。

正如可自上述說明所明瞭的，本發明化合物具有包含B、H、I、J及K殘基之雜環，其中該雜環包含具有以下結構之醯胺殘基；



已發現包含醯胺殘基之雜環族醯胺化合物具有令人意外之活性，可有利地用於調節碳水化合物新陳代謝作用，包括血清葡萄糖含量。亦已發現此等雜環族醯胺化合物係令人意外地為脂質代謝作用之有效調節劑，且因此可用於治療血脂肪過多及／或高膽固醇血症。因此，本發明之雜環族醯胺化合物可同時且有益地調節碳水化合物與脂質代謝作用，以同時降低血清葡萄糖、血清甘油三酯及血清膽固醇之含量。結果，已發現雜環族醯胺化合物係令人意外地可用於治療第2型糖尿病，且同時治療經常伴隨著糖尿病之血脂肪過多、高膽固醇血症及／或動脈粥瘤硬化。

亦已發現本發明之雜環族醯胺化合物，當與先前技藝化合物比較時，具有令人意外地優越之醫藥性質，包括令人意外地優越之口服生物利用率。

本發明之雜環族化合物，在前脂肪細胞之某些習知細胞系

中，亦顯示誘發脂肪細胞分化之活性。亦已知化合物誘發此等細胞系分化之能力，係與抗癌活性相互關聯。結果，已測試本發明之雜環族化合物在治療未經控制增生疾病上之利用性。本文中所述之雜環族化合物，在乳癌之活體內大白鼠模式中，對於治療乳癌，已証實令人意外地有效之結果。

本發明醯胺化合物之進一步具體實施例，及包含一或多種本發明化合物之醫藥組合物，將更詳細地描述於本專利說明書及下文所撰寫之說明文中。本發明之其它具體實施例係關於合成本文中所揭示醯胺化合物之方法。

本發明亦提供治療糖尿病及有關聯疾病之方法，以及治療未經控制細胞增生疾病之方法，其包括對被診斷為具有未經控制細胞增生疾病之哺乳動物，投予一或多種本發明化合物或其醫藥組合物。

本發明之其它優點，將一部份在下述說明文中提出，而一部份將自說明文而顯見，或可經由本發明之實施而習得。本發明之優點將利用特別在隨文所附申請專利範圍中指出之要件與組合而實現與獲得。應明瞭的是，前文一般說明及下文詳細說明兩者，係僅為舉例與解釋，而非所請求之本發明之限制。

詳細說明

本發明可參考下文本發明不同具體實施例之詳細說明及包含於其中之實例，以及附圖及其先前與下文說明而更易於明瞭。在揭示與描述本發明化合物、組合物及 / 或方法之前

，應明瞭的是，本發明並不限於特定合成方法、特定醫藥載劑或配方，或投予本發明化合物之特定模式，其本身當然可以改變。亦應明瞭的是，本文中所用之術語係僅為達成描述特定具體實施例之目的，並非意欲成為限制。

本發明係提供雜環族醯胺化合物，其可用於例如調制脂質及／或碳水化合物新陳代謝作用，及尤其是用於治療糖尿病，譬如第2型糖尿病，及其它疾病。此外，本發明化合物已証實令人意外地優越之口服生物利用率，其係在動物中經口服藥後，藉由其高血液含量顯示。口服生物利用率允許經口服藥，以用於慢性疾病，其優點是自行投藥及降低成本，勝過其它投藥方式。本文中所述之化合物可有效地在哺乳動物及／或人類中，用以預防、減輕或者治療第2型糖尿病及／或其它疾病狀態，譬如動脈粥瘤硬化，及與發炎及／或未經控制增生有關聯之疾病，包括癌症，譬如乳癌。

定義

於本專利說明書與本文中所述之化學式中，係將下列術語據此加以定義。

"選用"或"視情況"係意謂隨後所述之事件或狀況可以或可以不發生，且說明文係包括其中該事件或狀況發生之情況，及其中未發生之情況。例如，"視情況經取代之低碳烷基"之措辭，係意謂該低碳烷基可以或可以不經取代，且說明文係包括未經取代之低碳烷基，及其中有取代之低碳烷基。

必須指出的是，當使用於本專利說明書及隨文所附之申請

專利範圍中時，單數形式之"一個"、"一種"及"該"，係包括複數指示物，除非內文清楚地另有指述。因此，例如指稱"一種芳香族化合物"係包括芳香族化合物之混合物。

於本文中，經常將範圍表示為從"約"一個特定數值，及/或至"約"另一個特定數值。當表示此種範圍時，另一項具體實施例係包括從該一個特定數值及/或至該另一個特定數值。同樣地，當此等數值利用先行詞"約"，以近似法表示時，應明瞭的是，特定數值係形成另一項具體實施例。更應明瞭的是，各範圍之終點係顯著地與另一個終點有關聯，及與另一個終點無關。

所謂"藥學上可接受"係意謂一種物質，其在生物學上或在其它方面並非是不期望的，意即可將此物質伴隨著有關聯之活性化合物投予個人，而不會造成臨床上無法令人接受之生物學作用，或與醫藥組合物所含有之任何其它成份以有害方式交互作用。

本文中所提供所謂化合物之"有效量"一詞，係指足量化合物，以提供所要功能之所要調節，譬如基因表現、蛋白質功能或疾病狀態。正如將於下文指出者，所需要之確實量係隨著病患而改變，依病患之物種、年齡及一般狀況，被治療疾病之嚴重性，所使用之特定化合物，其投藥模式等而定。因此，不可能指定確實"有效量"。但是，適當有效量可由一般熟諳此藝者，僅使用例行實驗術測得。

"烷基"一詞表示烴基或殘基，其係於結構上類似非環狀烷化合物，經由從該非環狀烷移除一個氫，及因此是非氫基

團或殘基之取代，而被改質。烷基包括非環狀、飽和、直鏈或分枝鏈烴殘基，具有1至12個碳或1至8個碳或1至6個碳。此種烷基之實例包括甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第二-丁基、第三-丁基、戊基、第三-戊基、正-戊基等。低碳烷基包括非環狀、飽和、直鏈或分枝鏈烴殘基，具有1至4個碳原子。

"經取代之烷基"一詞表示類似上文定義之烷基，其係進一步被一、二或更多個其它有機或無機取代基取代。適當取代基包括但不限於羥基、環烷基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、醯氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧醯胺、經取代之烷基羧醯胺、二烷基羧醯胺、經取代之二烷基羧醯胺、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、硫基烷基、硫基鹵烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹵烷氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、芳基或經取代之芳基。當一個以上之取代基存在時，則其可為相同或不同。有機取代基可包含1至12個碳原子或1至6個碳原子或1至4個碳原子。

"烯基"一詞表示如上文定義之烷基殘基，其包含至少一個碳-碳雙鍵。實例包括但不限於乙烯基、烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基等。"烯基"一詞包括直與分枝鏈之二烯類與三烯類。

"經取代之烯基"一詞表示如上文定義之烯基殘基，其係被一或多個基團，但較佳為一、二或三個基團取代，取代基

選自鹵素、羥基、環烷基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、醯氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧醯胺、經取代之烷基羧醯胺、二烷基羧醯胺、經取代之二烷基羧醯胺、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、硫基烷基、硫基鹵烷基、烷氧基、經取代之烷氧基或鹵烷氧基。當超過一個基團存在時，則其可為相同或不同。有機取代基可包含1至12個碳原子或1至6個碳原子或1至4個碳原子。

"炔基"一詞表示如上文定義之殘基，其包含至少一個碳-碳參鍵。實例包括但不限於乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。"炔基"一詞包括二-與三炔類。

"經取代之炔基"一詞表示上文定義之炔基殘基，其係被一或多個基團，但較佳為一或兩個基團取代，取代基選自鹵素、羥基、環烷基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、醯氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧醯胺、經取代之烷基羧醯胺、二烷基羧醯胺、經取代之二烷基羧醯胺、烷基磺醯基、烷基亞磺醯基、硫基烷基、硫基鹵烷基、烷氧基、經取代之烷氧基或鹵烷氧基。當超過一個基團存在時，則其可為相同或不同。有機取代基可包含1至12個碳原子或1至6個碳原子或1至4個碳原子。

"環烷基"一詞表示烴基或殘基，其係於結構上類似環狀烷化合物，經由從該環狀烷中移除一個氫，及因此是非氫基團或殘基之取代，而被改質。環烷基或殘基含有3至18個碳

或較佳為4至12個碳或5至8個碳。實例包括譬如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、十氫萘基、金剛烷基及類似殘基。

"經取代之環烷基"一詞表示如上文定義之環烷基殘基，其係進一步被一、二或更多個其它有機或無機基團取代，取代基可包括但不限於鹵素、烷基、經取代之烷基、羥基、烷氧基、經取代之烷氧基、羧基、烷氧羰基、烷基羧醯胺、經取代之烷基羧醯胺、二烷基羧醯胺、經取代之二烷基羧醯胺、胺基、單取代胺基或二取代胺基。當環烷基被一個以上之取代基取代時，其可為相同或不同。有機取代基可包含1至12個碳原子或1至6個碳原子或1至4個碳原子。

"環烯基"一詞表示如上文定義之環烷基，其包含至少一個碳-碳雙鍵。實例包括但不限於環丙烯基、1-環丁烯基、2-環丁烯基、1-環戊烯基、2-環戊烯基、3-環戊烯基、1-環己基、2-環己基、3-環己基等。

"經取代之環烯基"一詞表示如上文定義之環烷基，其進一步被一或多個基團取代，取代基選自鹵素、烷基、羥基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹵烷氧基、羧基、烷氧羰基、烷基羧醯胺、經取代之烷基羧醯胺、二烷基羧醯胺、經取代之二烷基羧醯胺、胺基、單取代胺基或二取代胺基。當環烯基被超過一個基團取代時，其可為相同或不同。有機取代基可包含1至12個碳原子或1至6個碳原子或1至4個碳原子。

於本文中使用的"烷氧基"一詞表示上文所定義之烷基殘基

，直接連接至氧以形成醚殘基。實例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、第三-丁氧基、異丁氧基等。

"經取代之烷氧基"一詞表示上文定義之烷氧基殘基，其係被一或多個取代基，但較佳為一或兩個基團取代，取代基包括但不限於羥基、環烷基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、鹽氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧鹽胺、經取代之烷基羧鹽胺、二烷基羧鹽胺、經取代之二烷基羧鹽胺、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、硫基烷基、硫基鹵烷基、烷氧基、經取代之烷氧基或鹵烷氧基。當超過一個基團存在時，則其可為相同或不同。有機取代基可包含1至12個碳原子或1至6個碳原子或1至4個碳原子。

"單取代胺基"一詞表示被一個有機取代基取代之胺基，取代基包括但不限於烷基、經取代之烷基或芳烷基，其中此等術語具有可在上文找到之相同定義。

"二取代胺基"一詞表示被兩個基團取代之胺基殘基，該取代基可為相同或不同，選自芳基、經取代之芳基、烷基、經取代之烷基或芳烷基，其中此等術語具有可在全文中找到之相同定義。一些實例包括二甲胺基、甲基乙胺基、二乙胺基等。

"鹵烷基"一詞表示如上文定義之烷基殘基，被一或多個鹵素取代，較佳為氟，譬如三氟甲基、五氟乙基等。

"鹵烷氧基"一詞表示如上文定義之鹵烷基殘基，其係直接連接至氧，以形成三氟甲氧基、五氟乙氧基等。

"醃基"一詞表示 $R-C(O)-$ 殘基，含有 1 至 8 個碳。實例包括但不限於甲醃基、乙醃基、丙醃基、丁醃基、異丁醃基、戊醃基、己醃基、庚醃基、苯甲醃基等。

"醃氧基"一詞表示如上文定義之醃基，直接連接至氧，以形成 $R-C(O)O-$ 殘基。實例包括但不限於乙醃基氧基、丙醃氧基、丁醃氧基、異丁醃氧基、苯甲醃氧基等。

"芳基"一詞表示環基團，含有 6 至 18 個碳或較佳為 6 至 12 個碳，具有至少一個六員芳族"苯"殘基於其中。此種芳基之實例包括苯基與萘基。"經取代之芳基"一詞表示如上文定義之芳基環基團，其係被一或多個，或較佳為 1、2 或 3 個有機或無機取代基取代，取代基包括但不限於鹵素、烷基、經取代之烷基、羥基、環烷基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、醃氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧醃胺、經取代之烷基羧醃胺、二烷基羧醃胺、經取代之二烷基羧醃胺、烷基磺醃基、烷基亞磺醃基、硫基烷基、硫基鹵烷基、烷氧基、經取代之烷氧基或鹵烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、雜環、經取代之雜環，其中術語係定義於本文中。有機取代基可包含 1 至 12 個碳原子或 1 至 6 個碳原子或 1 至 4 個碳原子。

"雜芳基"一詞表示如上文定義之芳基環基團，其中芳基芳族環之至少一個碳或較佳為 1、2 或 3 個碳，已被雜原子置換，其包括但不限於氮、氧及硫原子。雜芳基殘基之實例包括吡啶基、聯吡啶、呋喃基及硫代呋喃基殘基。經取代"雜芳基"殘基可具有一或多個有機或無機取代基，或較佳為 1

、2或3個此種基團，如上文關於芳基所引述者，經結合至雜芳族環之碳原子。有機取代基可包含1至12個碳原子或1至6個碳原子或1至4個碳原子。

"鹵基"或"鹵素"術語係指氟基、氯基、溴基或碘基。

"硫基烷基"一詞表示硫化物基團，含有1至8個碳，線性或分枝狀。實例包括硫化甲烷、硫化乙烷、硫化異丙烷等。

"硫基鹵烷基"一詞表示被一或多個鹵素取代之硫基烷基。實例包括三氟甲硫基、1,1-二氟乙硫基、2,2,2-三氟乙硫基等。

"烷氧羰基"一詞係指羧酸之烷基酯，其中烷基具有如上文所找到之相同定義。實例包括甲氧羰基、乙氧羰基、異丙氧羰基等。

"烷基羧醯胺"一詞表示單一烷基，連接至醯胺之胺，其中烷基具有如上文所找到之相同定義。實例包括N-甲基羧醯胺、N-乙基羧醯胺、N-(異丙基)羧醯胺等。"經取代之烷基羧醯胺"一詞表示單一"經取代之烷基"，如上文定義，經連接至醯胺之胺。

"二烷基羧醯胺"一詞表示兩個烷基或芳烷基，其係為相同或不同，經連接至醯胺之胺，其中烷基具有如上文所找到之相同定義。二烷基羧醯胺之實例包括N,N-二甲基羧醯胺、N-甲基-N-乙基羧醯胺等。"經取代之二烷基羧醯胺"一詞表示兩個烷基，經連接至醯胺之胺，其中一或兩個基團係為如上文定義之"經取代之烷基"。應明瞭的是，此等基團可為相同或不同。實例包括N,N-二苄基羧醯胺、N-苄基-N-甲基羧醯胺等。

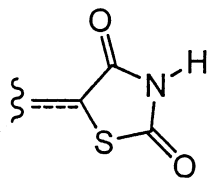
"芳烷基"一詞係定義一種次烷基，譬如 $-\text{CH}_2-$ ，其係被芳基取代，該芳基可如上文定義經取代或未經取代。"芳烷基"之實例包括苄基、次苄基等。

化學物種之殘基，當使用於本專利說明書及作為結論之申請專利範圍中時，係指結構片段或部份基團，其係為化學物種在特定反應體系或後續調配物或化學產物中所形成之產物，而不管該結構片段或部份基團是否實際上得自該化學物種。因此，在聚酯中之乙二醇殘基，係指在聚酯中之一或多個 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 重複單位，而不管是否使用乙二醇以製備聚酯。同樣地，在化合物中之2,4-噻唑啉二酮殘基，係指該化合物之一或多個2,4-噻唑啉二酮部份基團，而不管該殘基是否經由使2,4-噻唑啉二酮反應以獲得該化合物才獲得。

"有機殘基"一詞係定義含有碳之殘基，意即包含至少一個碳原子之殘基，且包括但不限於上文定義含碳基團、殘基或原子團。有機殘基可含有各種雜原子，或經過雜原子結合至另一分子，雜原子包括氧、氮、硫、磷或其類似物。有機殘基之實例包括但不限於烷基或經取代之烷基、烷氧基或經取代之烷氧基、單或二取代胺基、鹽胺基等。有機殘基較佳可包含1至18個碳原子，1至15個碳原子，1至12個碳原子，1至8個碳原子或1至4個碳原子。

"殘基"一詞之一種極接近同物異名，係為"基團"一詞，當其使用於本專利說明書及作為結論之申請專利範圍中時，係指本文中所述分子之片段、基或亞結構，而不管該分子如何製成。例如，在特定化合物中之2,4-噻唑啉二酮基團

具有以下結構

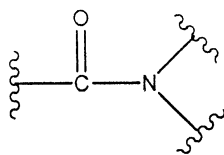


而不管噻唑啉二酮是否用以製備該化合物。在一些具體實施例中，此基團(例如烷基)可進一步經修正(意即經取代之烷基)，其方式是於其上結合一或多個"取代基"。於特定基團中之原子數，對本發明並不重要，除非其係相反地於本文別處顯示。

"無機基團"，當此術語於本文中定義且使用時，係未含有碳原子，因此僅由碳以外之原子所組成。無機基團包含經結合之原子組合，該原子係選自氫、氮、氧、矽、磷、硫、硒，及鹵素，譬如氟、氯、溴及碘，其可個別存在，或以其化學上安定之組合結合在一起。無機基團具有10個或較少，或較佳為一至六個，或一至四個如上文列示之無機原子，結合在一起。無機基團之實例包括但不限於胺基、羥基、鹵素、硝基、硫醇、硫酸鹽、磷酸鹽及類似之一般已知之無機基團。此等無機基團並未於其中結合週期表之金屬元素(譬如鹼金屬、鹼土金屬、過渡金屬、鏷系金屬或鈳系金屬)，惟此種金屬離子有時可充作藥學上可接受之陽離子，供陰離子性無機基團用，譬如硫酸根、磷酸根或類似陰離子性無機基團。無機基團並未包含類金屬元素，譬如硼、鋁、鎵、銻、砷、錫、鉛或碲，或稀有氣體元素，除非於本文別處另有明確指示。

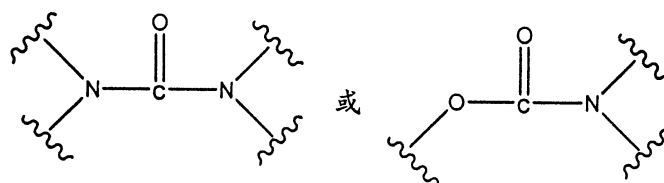
"有機基團"，當此術語於本文中定義及使用時，係含有一或多個碳原子。有機基團可具有例如 1-26 個碳原子、1-18 個碳原子、1-12 個碳原子、1-8 個碳原子或 1-4 個碳原子。有機基團經常具有氫，經結合至該有機基團碳原子之至少一部份上。未包含無機原子之有機基團之一項實例為 5,6,7,8-四氫-2-萘基。在一些具體實施例中，有機基團可含有 1-10 個無機雜原子，被結合於其上或其中，包括鹵素、氧、硫、氮、磷等。有機基團之實例包括但不限於烷基、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基、單取代胺基、二取代胺基、鹽氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧鹽胺、經取代之烷基羧鹽胺、二烷基羧鹽胺、經取代之二烷基羧鹽胺、烷基磺鹽基、烷基亞磺鹽基、硫基烷基、硫基鹵烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、雜環族或經取代之雜環族基團，其中此等術語係定義於本文別處。包含雜原子之有機基團之少數非限制性實例，包括烷氧基、三氟甲氧基、乙鹽氧基、二甲胺基等。

"鹽胺"一詞，當據此定義且使用於本專利說明書中時，係指含有羰基(CO)而經結合至氮原子之官能基或殘基，意即具有下式之殘基：



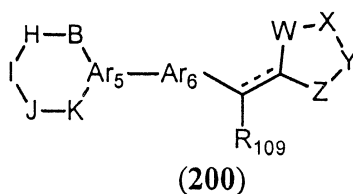
應明瞭的是，對本揭示內容及隨文所附申請專利範圍之目

的而言，包含上述官能基或殘基之任何分子或化合物，可被稱為醯胺，而不管三個未指定取代基之身分為何。例如，若羰基碳與未指定氮取代基之一係結合至碳原子，則所形成之化合物係於本文中被描述為"醯胺"。雖然如此，若羰基之取代基為第2個氮原子，如下文所示，則所形成之化合物於本文中仍被稱為"醯胺"，即使許多一般熟諳此藝者或許經常會使用更特定術語譬如"脲"亦然。同樣地，若羰基之取代基為氧原子，則此化合物於本文中仍被稱為醯胺，即使更特定術語"胺基甲酸酯"可能會被替代地採用亦然。



本發明化合物

本發明之一些已揭示具體實施例，係關於式(200)化合物種類：

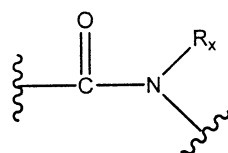


其中：

- a) B、H、I、J及K殘基係獨立選自 -C(O)-、-C(S)-、-O-、-S-、-N(R₁₀₁)-、-N(R₁₀₂)-、-C(R₁₀₃)(R₁₀₄)-、-C(R₁₀₅)(R₁₀₆)-或 -C(R₁₀₇)(R₁₀₈)- 殘基，且從零至兩個B、H、I、J或K殘基可不存在；其中：
- i) R₁₀₁、R₁₀₂、R₁₀₃、R₁₀₄、R₁₀₅、R₁₀₆、R₁₀₇及R₁₀₈

係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基，或包含1至12個碳原子之有機殘基；或 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 及 R_{108} 殘基中之兩個可連接在一起，以形成環外取代基殘基，包含1至6個環碳原子及0至3個選用之環雜原子，選自O、S或N；及

ii) B、H、I、J及K與 Ar_5 一起形成一個環，其含有至少一個具有下式之醯胺殘基



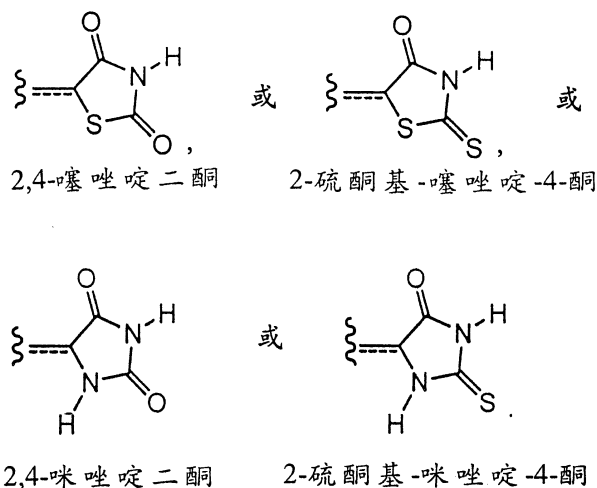
其中 R_x 為 R_{101} 或 R_{102} 殘基；

- b) Ar_5 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基殘基，包含3至6個環碳原子及0至3個選用之環雜原子，選自O、S或N；
- c) Ar_6 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基殘基，包含2至6個環碳原子及0至3個選用之環雜原子，選自O、S或N；
- d) R_{109} 為氫、羥基，或包含1至10個碳原子之有機殘基；
- e) ----- 為無論是存在或不存在；
- f) W、X、Y及Z係獨立或伴隨著-C(O)-、-C(S)-、-S-、-O-或-NH-，以形成2,4-噻唑啉二酮、2-硫酮基-噻唑啉-4-酮、2,4-咪唑啉二酮或2-硫酮基-咪唑啉-4-酮殘基；

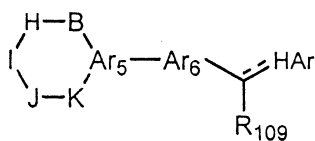
或其藥學上可接受之鹽。

在剛才於上文所述之具體實施例中，W、X、Y及Z基團

，與碳原子一起，形成四個各別五員雜環之一，選自 2,4-噻唑啉二酮、2-硫酮基-噻唑啉-4-酮、2,4-咪唑啉二酮或 2-硫酮基-咪唑啉-4-酮殘基，如下文圖形中所示：



為了易於指稱且簡潔之目的，可將 2,4-噻唑啉二酮、2-硫酮基-噻唑啉-4-酮、2,4-咪唑啉二酮或 2-硫酮基-咪唑啉-4-酮雜環族殘基總稱為 "HAr" 雜環族殘基或基團。當採用此 "HAr" 術語時，可敘述一種具體化表現本發明而密切相關於上述式 200 化合物種屬之替代說明。此替代說明係關於具有以下結構之化合物種屬

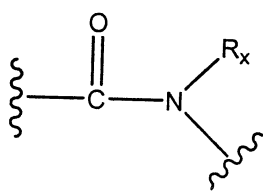


其中

- a) Ar_5 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；
- b) B、H、I、J 及 K 係獨立選自 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{101})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{102})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{103})(\text{R}_{104})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{105})(\text{R}_{106})-$ 或 $-\text{C}(\text{R}_{107})(\text{R}_{108})-$ ，其中 B、H、I、J 或 K 之一或兩個可視

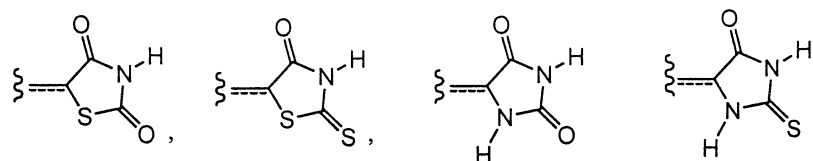
情況不存在；及

- i) R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 及 R_{108} 係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基，或包含 1 至 12 個碳原子之有機基團；
- ii) B、H、I、J 及 K 之兩個係形成至少一種具有以下結構之基團



其中 R_x 為 R_{101} 或 R_{102} 基團；

- iii) Ar_5 與 B、H、I、J 及 K 一起包含 2 至 24 個碳原子；
- c) Ar_6 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基，包含 2 至 18 個碳原子；
- d) R_{109} 為氫、羥基，或包含 1 至 10 個碳原子之有機基團；
- e) ----- 為無論是存在或不存在；
- f) HAr 為具有以下結構之雜環



或其藥學上可接受之鹽。

下文所敘述較佳具體實施例之詳細說明，係意欲可應用於任一種緊接於上文所引用本發明化合物之兩種替代說明，達合理可能之程度。

Ar_5 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基殘

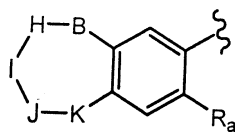
基或基團。正如在隨文所附定義中所指出者，芳基具有至少一個六員芳族"苯"殘基於其中，惟另外之芳族環可能連接至其上，以形成例如萘或聯苯基。芳基環殘基係結合至Ar₆基團，且於其上已結合非芳族環殘基，包含一或多個B、H、I、J及K殘基。在許多具體實施例中，Ar₅為苯基，其可視情況另外被一或多個其它有機或無機基團或殘基取代。

Ar₅亦可包含雜芳基或殘基，其中此術語係定義於本文別處。雜芳基環殘基係結合至Ar₆基團，及非芳族雜環殘基，其包含一或多個B、H、I、J及K殘基。在許多具體實施例中，Ar₅係包含吡啶、嘧啶或吡喃環。

芳基或雜芳基環殘基可視情況且另外具有一、二或更多個其它取代基殘基或基團，被結合至芳基或雜芳基環，以包含"經取代之芳基"或"經取代之雜芳基"殘基或基團，正如此等術語被定義於本文別處之情況。其它取代基可選自有機殘基、無機基團或有機基團，正如此等術語被定義於本文別處之情況。在一些具體實施例中，Ar₅芳基或雜芳基環係被一或兩個其它取代基取代，取代基獨立選自鹵素、胺基或包含1至4個碳原子之基團，選自烷基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基。

在一些具體實施例中，Ar₅為苯環，視情況被一個其它取代基取代，取代基選自鹵素、胺基或包含1至4個碳原子之基團，選自烷基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基。包含苯環及一個其它取代基之經取代Ar₅基團之實例，係為具有下文所示結構之基團，其中R_a為該其它取代

基殘基或基團。



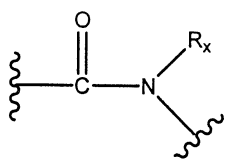
正如亦於緊接上文之圖形中，及本文別處所顯示者， Ar_5 基團亦結合至非芳族雜環殘基，包含一或多個B、H、I、J及K殘基，其中非芳族雜環殘基係結合至 Ar_5 芳基或雜芳基環上之相鄰碳原子。一或兩個B、H、I、J及K殘基可視情況不存在。因此，非芳族雜環殘基可形成五、六或七員環，其中 Ar_5 芳基或雜芳基環之一部份之碳，亦被認為是非芳族雜環殘基之一部份。

B、H、I、J及K殘基係獨立選自 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_{101})-$ 、 $-N(R_{102})-$ 、 $-C(R_{103})(R_{104})-$ 、 $-C(R_{105})(R_{106})-$ 或 $-C(R_{107})(R_{108})-$ 殘基，其附帶條件是B、H、I、J及K之兩個必須形成鹽胺殘基，其將進一步討論於下文。 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 及 R_{108} 可獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基或有機基團。在許多具體實施例中， R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 及 R_{108} 之適當有機基團，係包含1至12個碳原子，1至6個碳原子或1至4個碳原子。在一些具體實施例中，低碳烷基，譬如甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基及第三-丁基，係為特別適合之 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 或 R_{108} 取代基。

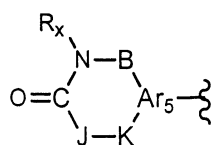
雖然不希望被理論所束縛，但本發明之雜環族鹽胺化合物，包括 Ar_5 基團伴隨著非芳族雜環殘基及 Ar_5 之任何其它取代

基，係經選擇以致使 Ar_5 基團具有適合允許本發明化合物與標的生物分子之結合區域交互作用，且實質上充填而又吻合於該區域內之幾何形狀、大小及極性，以致能夠幫助此等化合物對生物標的分子中之結合位置之有效結合。因此，在一些具體實施例中， Ar_5 基團，伴隨著非芳族雜環殘基及 Ar_5 之任何其它取代基，係包含 2 至 24 個碳原子或 3 至 20 個碳原子或 4 至 18 個碳原子或 5 至 16 個碳原子。

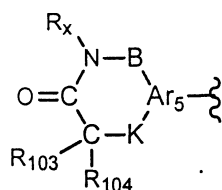
必須指出的是，對所有本發明化合物而言，B、H、I、J 及 K 殘基與 Ar_5 一起形成含有至少一個醯胺殘基之非芳族雜環。對本揭示內容之目的而言，如本文別處定義之醯胺殘基，具有下文所指示之結構，其中 R_x 為 R_{101} 或 R_{102} 殘基。



醯胺殘基係被包含在含有 B、H、I、J 及 K 之非芳族雜環內。因此，於本發明之一項具體實施例中，環基團，其包含 Ar_5 環及包含 B、H、I、J 及 K 之非芳族雜環，係具有緊接於下文所示之結構：

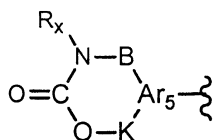


其中 R_x 為 R_{101} 或 R_{102} 殘基。在此種具體實施例中，J 原子或殘基可為數種替代物之一。若 J 原子或殘基為 $-C(R_{103})(R_{104})-$ 殘基，則所形成之結構為：

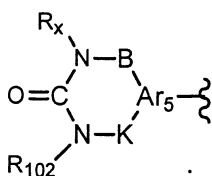


此種包含鹽胺基之環狀化合物，其羰基碳係結合至另一個碳，係經常被稱為"內鹽胺"。

或者，若J為氧原子，則所形成之化合物係被稱為"環狀胺基甲酸酯"，且係具有以下結構：

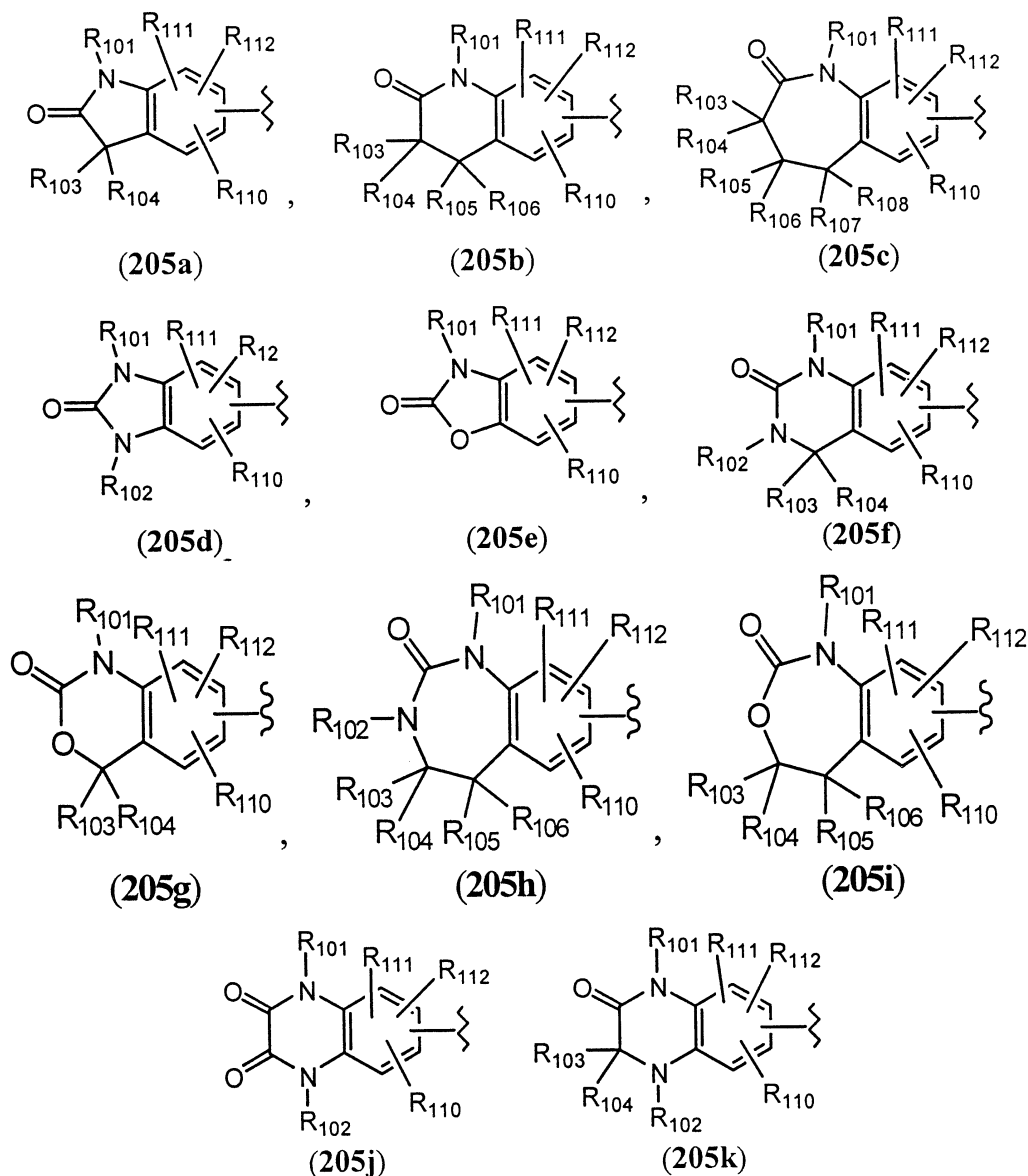


若J原子或殘基為-N(R₁₀₂)-殘基，則所形成之化合物係被稱為"環脲"，且係具有以下結構：



應明瞭的是，在上述不同具體實施例中，B、H、I、J或K殘基之0、1或2個可不存在。典型上，B與K殘基係結合至Ar₅芳基或雜芳基環上之兩個相鄰碳原子。因此，包含B、H、I、J及K殘基之環，經常含有5、6或7個環原子，且B、H、I、J及K殘基係形成至少一個鹽胺殘基。

在一些具體實施例中，B、H、I、J及K與Ar₅一起形成含有至少一個鹽胺殘基之環，其具有式(205a-k)之一，其中Ar₅為苯或經取代之苯基。亦可形成類似結構，其中Ar₅為雜芳基，譬如吡啶、嘧啶、吡咩等：

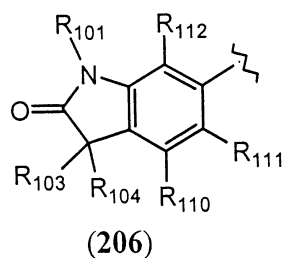


在上文圖式中， R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 、 R_{108} 、 R_{110} 、 R_{111} 或 R_{112} ，可獨立選自無機取代基，其包括但不限於譬如氫、鹵素、氰基、硝基、羥基或胺基之無機取代基。 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 、 R_{108} 、 R_{110} 、 R_{111} 或 R_{112} ，亦可獨立選自有機殘基或有機基團，正如此等術語被定義於本文別處之情況。適當有機殘基或基團之實例，包括但不限於烷基、經取代之烷基、鹵烷基

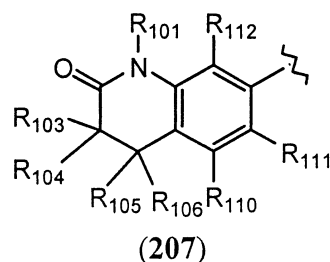
、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、鹽氧基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、烷基磺鹽胺、芳基磺鹽胺、烷基脲、芳基脲、烷基胺基甲酸酯、芳基胺基甲酸酯、芳基、雜芳基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹵烷氧基、硫基烷基、硫基鹵烷基、羧基、烷氧羰基、烷基羧鹽胺、經取代之烷基羧鹽胺、二烷基羧鹽胺或經取代之二烷基羧鹽胺殘基。在一些具體實施例中，較佳 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 、 R_{108} 、 R_{110} 、 R_{111} 或 R_{112} 基團係為烷基、經取代之烷基、鹵烷基、烷氧基、經取代之烷氧基或鹵烷氧基殘基，特別是包含1至12個碳、1至6個碳或1至四個碳者。

在一些具體實施例中，結合至鹽胺基之氮原子之殘基(意即 R_{101} 或 R_{102})可為氫，或有機基團，包含1至12個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子。在一些具體實施例中， R_{101} 或 R_{102} 為低碳烷基，譬如甲基、乙基、正-丙基、異-丙基、正-丁基、異-丁基或第三-丁基。在一些具體實施例中，甲基、乙基或異-丙基係為較佳 R_{101} 或 R_{102} 殘基。

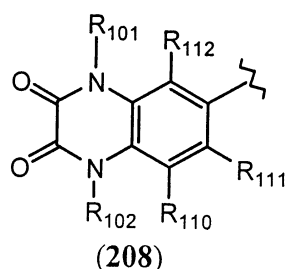
本發明之一些具體實施例係關於式(206)內鹽胺化合物：



本發明之一些具體實施例係關於式(207)內鹽胺化合物：

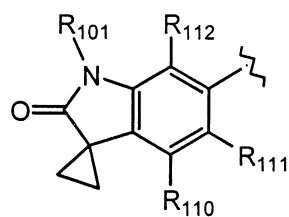


本發明之一些具體實施例係關於式 (208) 化合物：

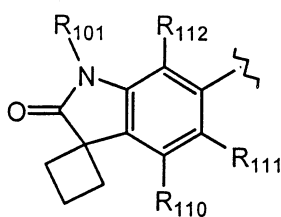


在一些具體實施例中， R_{101} 為氫、烷基或經取代之烷基。 R_{101} 之一些實例為 C_1 - C_{12} 之直鏈或分枝狀烷基。在其它實例中， R_{101} 為 C_1 - C_8 之直鏈或分枝狀烷基。在又其它實例中， R_{101} 為 C_1 - C_6 之直鏈或分枝狀烷基。於又再其它實例中， R_{101} 為 C_1 - C_4 之直鏈或分枝狀烷基。

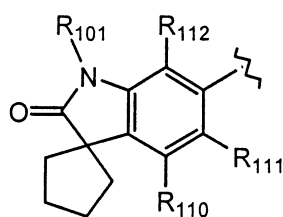
本發明之一些具體實施例，係關於式 (200) 化合物，其中 $-C(R_{103})(R_{104})-$ 、 $-C(R_{105})(R_{106})-$ 或 $-C(R_{107})(R_{108})-$ 之兩個 R 取代基，係一起形成環外環烷基環，其可視情況含有 O、S 或 N-烷基原子基團在該環內。在許多具體實施例中，環外環烷基環係包含 3 至 6 個環碳原子。代表性實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基環外環。化合物之代表性實例包括五員內醯胺環，其中 $-C(R_{103})(R_{104})-$ 一起形成環外環烷基，包括具有式 (209a-c) 者。



(209a)



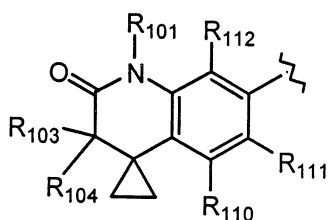
(209b)



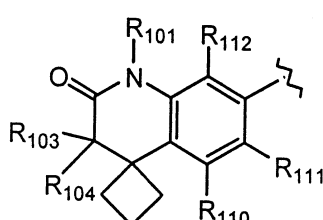
(209c)

環外環之一或兩個碳可視情況被 O、S 或 N-烷基殘基置換，以形成四氫呋喃基、四氫吡咯啶基及四氫硫代呋喃基，以及類似環外環基團。

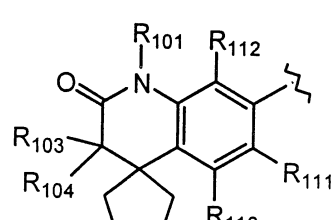
本發明之一些具體實施例係關於以下化合物，其中 -C(R₁₀₅)(R₁₀₆)- 係形成環外環烷基，視情況被 O、S 或 N-烷基取代。關於 (205b)，其中 -C(R₁₀₃)(R₁₀₄)- 一起形成視情況被 O、S 或 N-烷基取代之環烷基之化合物，其代表性實例包括具有式 (209d-f) 者。



(209d)



(209e)



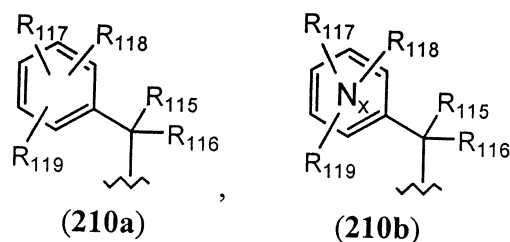
(209f)

本發明之一些具體實施例係關於式 (200) 化合物，其中 -C(R₁₀₇)(R₁₀₈)- 係形成視情況被 O、S 或 N-烷基取代之環烷基。

本發明之一些具體實施例係關於式 (200) 化合物，其中 -(R₁₀₃)(R₁₀₄)-、-(R₁₀₅)(R₁₀₆)- 及 -C(R₁₀₇)(R₁₀₈)- 係獨立形成視情況被 O、S 或 N-烷基取代之環烷基。

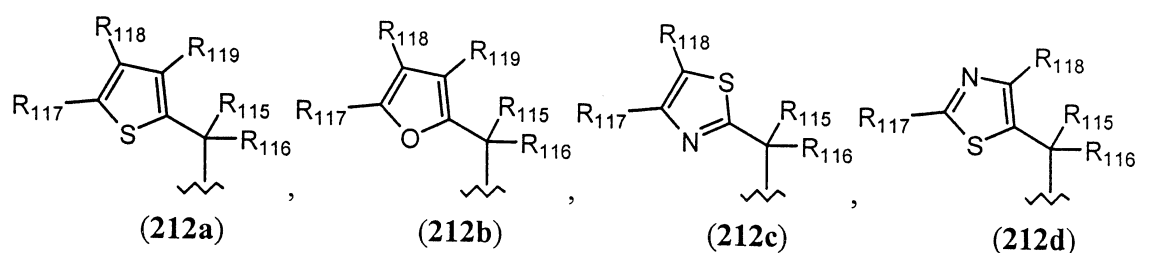
在一些具體實施例中，R₁₀₁ 為經取代之烷基，包括芳烷基、經取代之芳烷基及雜芳烷基。一些代表性實例係具有式

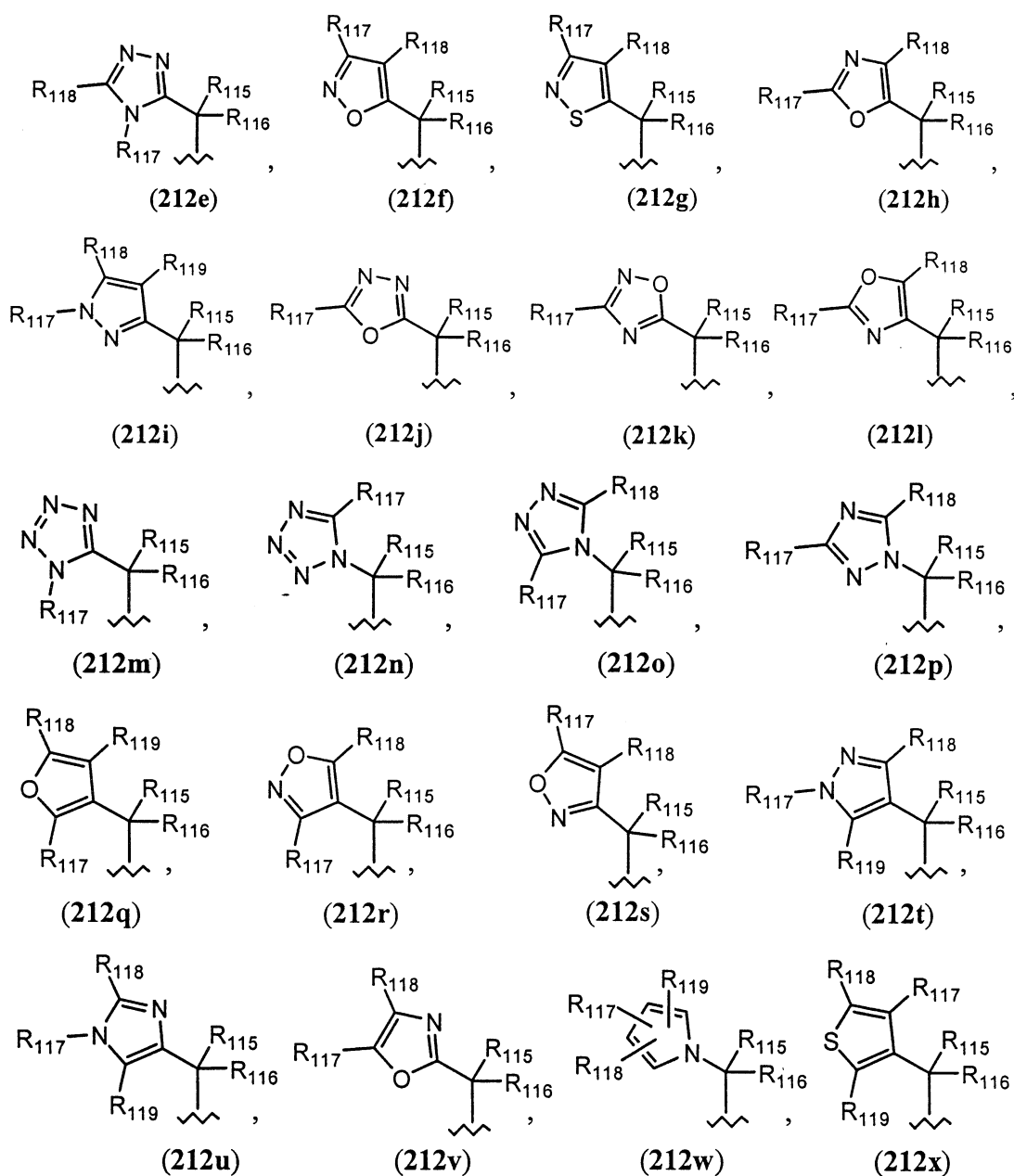
(210a-b) :



其中 R_{115} 、 R_{116} 、 R_{117} 、 R_{118} 及 R_{119} 係獨立或一起為氫、烷基、經取代之烷基、鹵烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、鹵素、氰基、硝基、羥基、醯氧基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、烷基磺醯胺、芳基磺醯胺、烷基脲、芳基脲、烷基胺基甲酸酯、芳基胺基甲酸酯、雜芳基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹵烷氧基、硫基烷基、硫基鹵烷基、羧基、烷氧羰基、烷基羧醯胺、經取代之烷基羧醯胺、二烷基羧醯胺或經取代之二烷基羧醯胺；且 N_x 表示環中之氮數，其中 x 為 1、2 或 3，因此個別形成經取代或未經取代之吡啶基、嘧啶基或三吡基。

在一些具體實施例中， R_{101} 為經取代之烷基，包括雜芳烷基。一些令人感興趣之雜芳基殘基為五員環，一些實例包括但不限於具有式 (212a-x) 者：

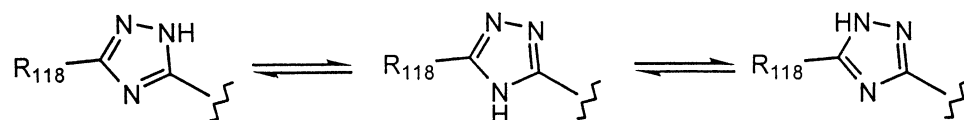




其中 R₁₁₅、R₁₁₆、R₁₁₇、R₁₁₈ 及 R₁₁₉ 係獨立或一起為氫、烷基、經取代之烷基、鹵烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、鹵素、氰基、硝基、羥基、醯氧基、胺基、經單取代之胺基、二取代胺基、烷基磺醯胺、經取代之烷基磺醯胺、芳基磺醯胺、雜芳基磺醯胺、烷基脲、烷基硫脲、芳基脲、醯基、經取代之醯基、烷基胺基甲酸酯、芳基胺基甲酸酯、烷基硫代胺基甲酸酯、經取代之烷基

硫代胺基甲酸酯、芳基硫代胺基甲酸酯、雜芳基、經取代之雜芳基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹵烷氧基、硫基烷基、烷基亞砷、烷基磺醯基、硫基鹵烷基、羧基、烷氧羰基、烷基羧醯胺、經取代之烷基羧醯胺、二烷基羧醯胺或經取代之二烷基羧醯胺。

應明瞭的是，具有雜芳基殘基而其中 $N-R_{222}$ 為氫之式 (200) 化合物，其互變異構物是可能的，且係在本發明之範圍內。例如，當 R_{117} 為氫時，三唑 (212e) 可以數種互變異構形式存在。此等形式可如下文所示為代表：



可以不同互變異構形式存在之其它代表結構，包括例如 (212i)、(212m)、(212t) 及 (212u)。

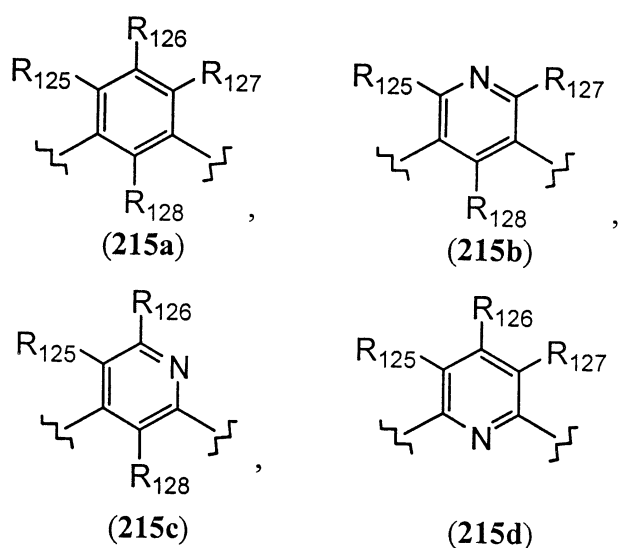
本發明化合物包含 Ar_6 環基團，其係為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基殘基，正如此等術語被定義於本文別處之情況。 Ar_6 係結合至 Ar_5 之芳族環，及結合至碳原子，此碳原子係橋接且結合至 HAr 雜環。

包含 Ar_6 芳族環之原子，可視情況結合至一、二、三或四個環取代基，以形成經取代之芳基或經取代之雜芳基環，正如此等術語被定義於本文別處之情況。

經結合至 Ar_6 之選用取代基殘基或基團，可選自無機或有機基團，正如此等術語被定義於本文別處之情況。雖然不希望被理論所束縛，但包含 Ar_6 基團以及任何其它取代基之

本發明雜環族鹽胺化合物係經選擇，以致使 Ar_6 基團具有適合允許本發明化合物與標的生物分子之結合區域交互作用，且實質上充填而又吻合於該結合區域內之幾何形狀、大小及極性，以致能夠幫助此等化合物對生物標的分子中之結合位置之有效結合。因此，在一些具體實施例中， Ar_6 芳基或雜芳基，伴隨著任何其它取代基，係包含2至18個碳原子或3至12個碳原子或4至10個碳原子或5至8個碳原子。

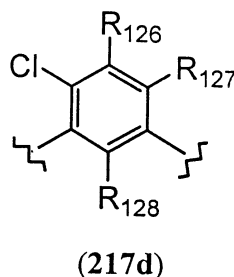
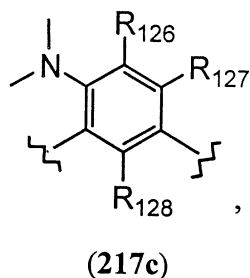
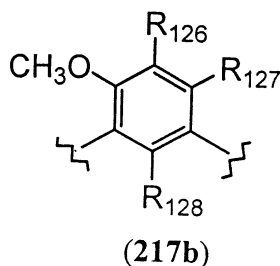
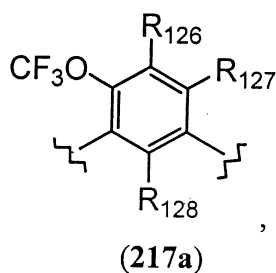
在許多具體實施例中， Ar_6 為經取代或未經取代之六員芳族或雜芳族基團，譬如苯、吡啶、嘧啶或吡喃環基團。在此種具體實施例中，鍵結對 Ar_5 及對橋接至 HAr 雜環之碳原子之任何相對取向(意即鄰、間或對)，均可採用。雖然如此，在一些具體實施例中，鍵結對 Ar_5 及對橋接至 HAr 雜環之碳原子之"間位"取向，可提供優越生物學活性。此種"間位" Ar_6 環可具有其它如上文所討論之取代基。在一些此種具體實施例中， Ar_6 具有式(215a)、(215b)、(215c)或(215d)：



其中 R_{125} 、 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 可獨立選自無機取代基，其

包括但不限於氫、鹵素、硝基、羥基或胺基，或有機殘基或基團，其實例包括但不限於烷基、經取代之烷基、鹵烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、氰基、醯氧基、單取代胺基、二取代胺基、烷基磺醯胺、芳基磺醯胺、烷基脲、芳基脲、烷基胺基甲酸酯、芳基胺基甲酸酯、雜芳基、烷氧基、鹵烷氧基、經取代之烷氧基、鹵烷氧基、硫基烷基、硫基鹵烷基、羧基、烷氧羰基、烷基羧醯胺、經取代之烷基羧醯胺、二烷基羧醯胺或經取代之二烷基羧醯胺殘基。

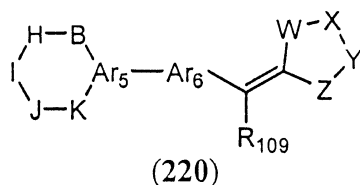
在包含式 (215a-d) 之 Ar_6 環之一些本發明化合物中， R_{125} 不為氫。雖然關於其作用之生物化學基礎，可能未必極為明瞭，但咸信非氫 R_{125} 取代基之存在可顯著地且令人意外地改進化合物作為藥劑以調制脂質或碳水化合物新陳代謝作用之活性，及 / 或產生抗糖尿病及 / 或抗膽固醇活性。在一些具體實施例中，較佳 R_{125} 殘基係為烷基、經取代之烷基、鹵烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、鹵烷氧基、鹵素、胺基、單取代胺基或二取代胺基殘基，特別是包含 1 至 6 個碳或 1 至 4 個碳者。若 R_{125} 為小的有機基團，譬如甲氧基、三氟甲氧基、二甲胺基或氯化物基團，則經常可獲得令人意外地良好之生物學活性，以致能夠產生包含式 (217a)、(217b)、(217c) 或 (217d) 之 Ar_6 基團：



其中 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 係獨立或一起為氫或鹵素。

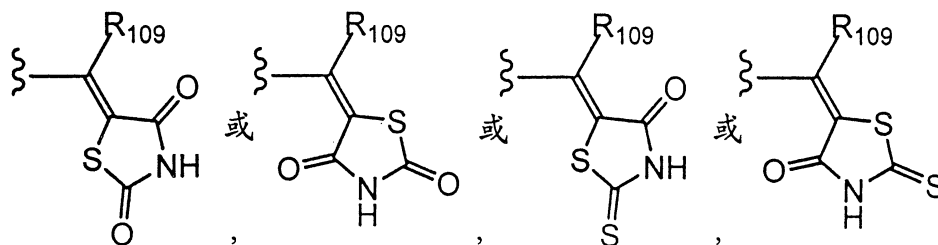
本發明化合物具有經結合至 Ar_6 基團與 HAr 雜環基兩者之碳原子，以致能夠橋接或連結 Ar_6 基團與 HAr 雜環基。此橋接碳原子帶有 R_{109} 取代基，其可選自氫、羥基，或包含 1 至 10 個碳原子之有機殘基。在一些具體實施例中， R_{109} 係選自氫、烷基、經取代之烷基、羥基、烷氧基或鹵烷氧基。在許多具體實施例中， R_{109} 為氫。

在一些具體實施例中，---- 表示一個存在之鍵結，且化合物係為具有式 (220) 之苯亞甲基化合物：



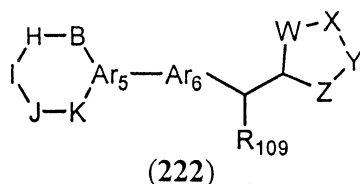
當 ---- 存在時，在苯亞甲基碳與 HAr 雜環間之碳-碳鍵結之 E 與 Z 組態，係在本發明之範圍內。任一種異構物可佔優勢或以純式存在，或呈混合物，其可以或可以不具有相等比

例之E與Z異構物。例如，式(200)之2,4-噻唑啉二酮與2-硫酮基-4-噻唑啉二酮，可個別具有下列結構：

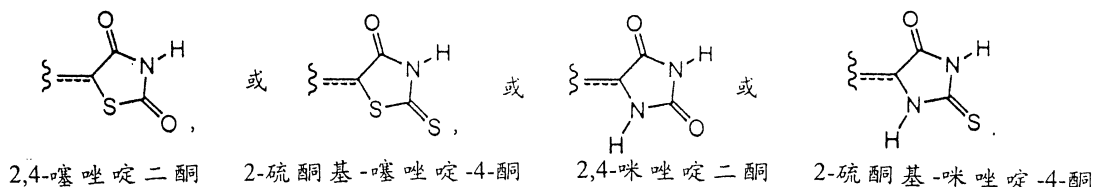


當兩種異構物中只有一種顯示於本專利說明書中或申請專利範圍中時，應假設兩種異構物及其混合物均為所意欲的，除非內文使其明白地僅意欲單一異構物。

在一些具體實施例中，----表示一個不存在之鍵結，且化合物為苺基化合物，具有單一碳-碳鍵結在苺基碳與HAr環之間，具有式(222)之化合物：

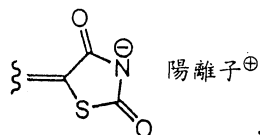


正如已於上文所指出者，包含W、X、Y及Z基團之5員雜環基團，係形成四種雜環之一，選自2,4-噻唑啉二酮、2-硫酮基-噻唑啉-4-酮、2,4-咪唑啉二酮或2-硫酮基-咪唑啉-4-酮殘基，其可總稱為"HAr"雜環。四種可能之HAr雜環族殘基係示於下文圖式中：



上文所示之全部四種HAr雜環，係包含至少一個環氮原子，經結合至氫原子。已知全部四種HAr雜環之氮結合氫原子，係足夠酸性，以致能夠與一般實驗室鹼反應，譬如有機胺化合物、氫氧化物鹽等。

四種HAr雜環之酸度，係提供製備本發明化合物鹽之預備方法，其係經由與適當鹼反應，以產生得自本發明化合物之陰離子，及衍生自所採用鹼之陽離子。藉由此種反應所形成之鹽，具有以下結構



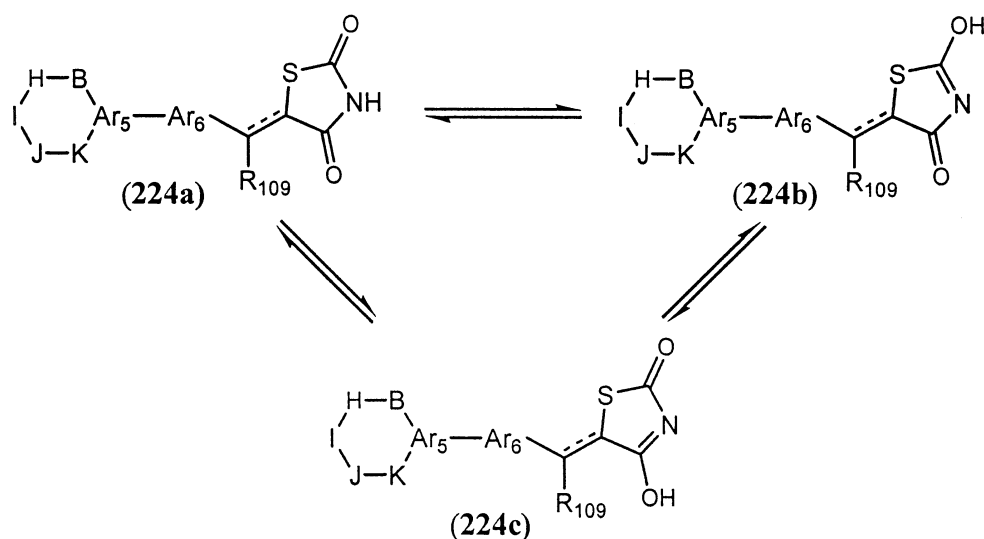
可採用極多種鹼，以產生此種鹽，包括單價鹼金屬氫氧化物、二價鹼土金屬氫氧化物，或包含三價金屬鹽譬如鋁之鹼。或者，有機鹼，譬如一級、二級或三級胺類，可與本發明化合物之酸性氫反應，以形成銨鹽。鹼及／或其有關聯之陽離子係經選擇，以在所要之鹽形成後，於鹽中提供所要之溶解度、毒性及／或生物利用率特性。鹼及／或所形成陽離子之身分，當然將隨著本發明化合物之身分，與欲被採用醫藥組合物之性質，及其作為固體或液體之物理形式，以及所採用任何溶劑及／或載劑之性質，而稍微改變。

雖然如此，美國食品藥物管理局已出版藥學上可接受鹽用之藥學上可接受陽離子之清單，包括鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅陽離子，經由酸性化合物與苳星(benzathine)、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普魯卡因、

第三-丁基胺及參(羥甲基)胺基甲烷("Tris")之反應所形成之銨陽離子。此種"藥學上可接受"之鹽經常被採用及/或評估，以供使用於本發明，僅只是因為減少FDA管理仔細研討之可能性。實例25係提供合成本發明化合物之一之特別有用"Tris"鹽之實例。

於本文中揭示之一或多種化合物，亦可包括藉由被包含在化合物內部之氮，譬如胺、苯胺、經取代之苯胺、吡啶基及類似殘基，與HAr基團之酸性氫，反應所形成之兩性離子性鹽。或者，被包含在化合物內部之鹼性氮，可與外部酸譬如HCl、硫酸、羧酸或其類似物反應。

於本文中揭示之化合物，可以各種互變異構形式存在。例如，本文中所揭示含2,4-噻唑啉二酮之化合物，可以互變異構物(224a)、(224b)及(224c)形式存在。

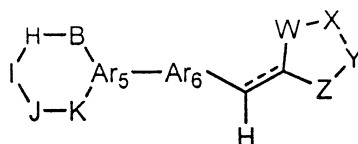


熟諳此藝者應明瞭的是，關於含有雜環2-硫酮基-噻唑啉-4-酮、2,4-咪唑啉二酮或2-硫酮基-咪唑啉-4-酮之本發明化合物，亦可以互變異構物存在。為方便起見，所有互變異構物

可於本文中藉由單一化學式呈現，但應明瞭的是，所有互變異構物均在本發明之範圍內。

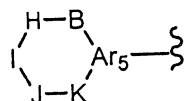
所選擇之本發明化合物，亦可比上述最廣義具體實施例較為嚴密地描述。此種較嚴密描述之兩項實例，係敘述於下文，但各種有關聯術語與符號之意義，係意欲與上文說明中之相同術語與符號相同。

在本發明之一項較嚴密說明中，本發明係關於具有以下結構之化合物

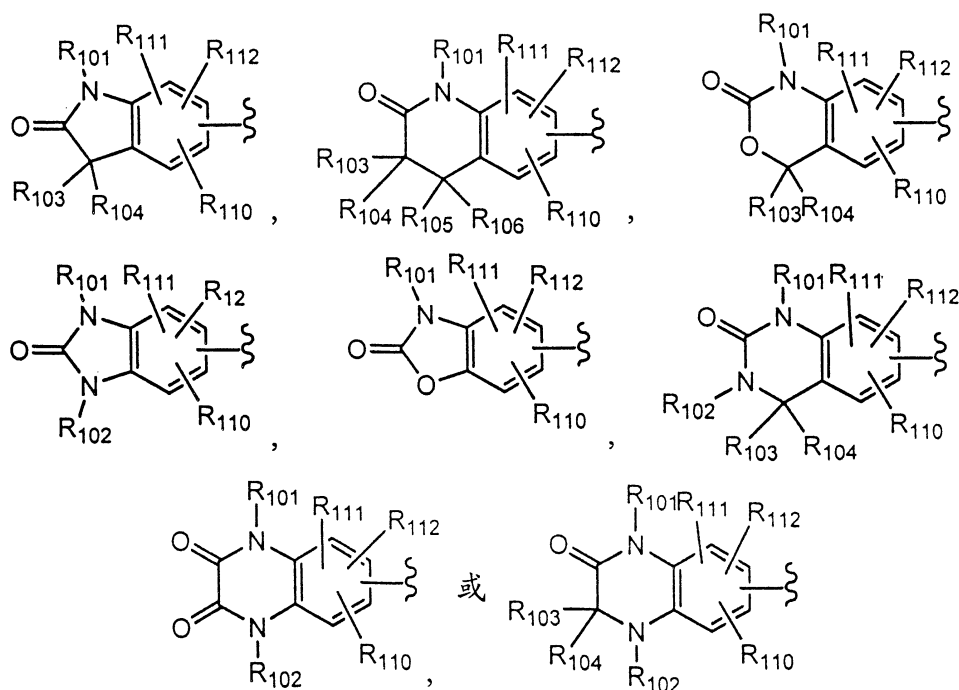


其中

a) 殘基

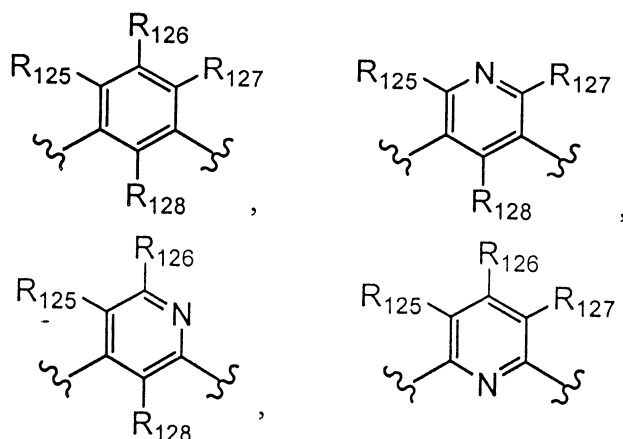


具有以下結構



其中 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{110} 、 R_{111} 及 R_{112} 係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基或包含 1 至 6 個碳原子之有機殘基；

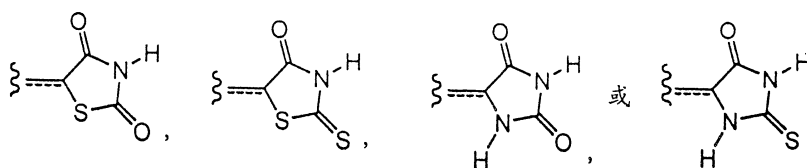
b) Ar_6 具有以下結構



其中 R_{125} 為鹵素，或包含 1 至 4 個碳原子之有機取代基殘基，選自烷基、鹵烷基、氰基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基；且 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 係獨立選自氫、鹵素、胺基及 / 或包含 1 至 4 個碳原子之有機取代基，選自烷基、鹵烷基、氰基、鹽氧基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基；

c) ----- 為無論是存在或不存在；及

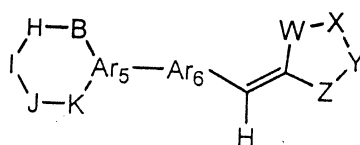
d) W、X、Y 及 Z 一起形成雜環基，具有以下結構



或其藥學上可接受之鹽。

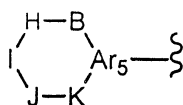
在本發明之又另一項較嚴密說明中，本發明係關於具有以

下結構之化合物

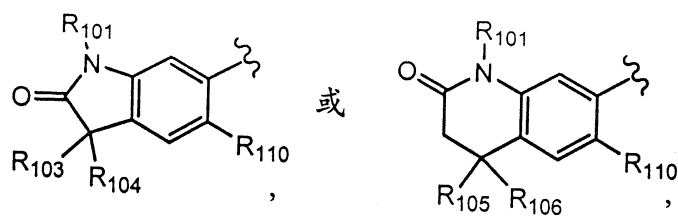


其中

a) 殘基

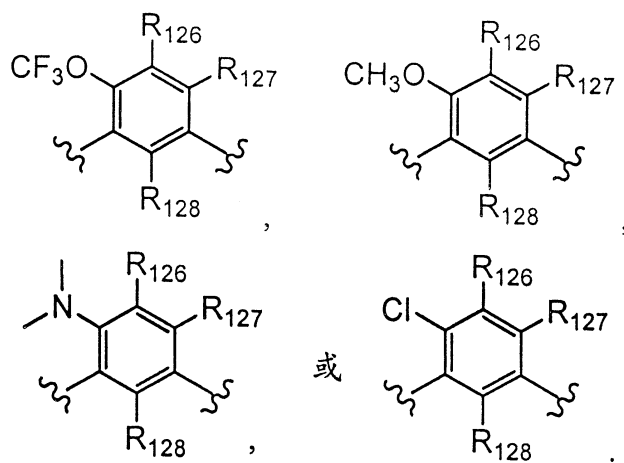


具有以下結構



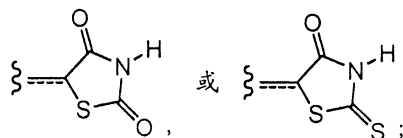
其中 R_{101} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 及 R_{110} 係獨立選自氫或包含 1 至 4 個碳原子之烷基。

b) Ar_6 具有以下結構



其中 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 係獨立選自氫或鹵素；及

c) W、X、Y 及 Z 一起形成雜環基，具有以下結構



或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦提供但不限於實例中所敘述之特定物種化合物，或其藥學上可接受之鹽：

製造本發明之化合物

可採用各種合成方法，以製造本文中所揭示之化合物。一組代表性合成途徑係顯示於圖8中，關於Ar₅基團之先質，及所連接包含醯胺基之非芳族雜環之合成。其合成被顯示於圖8中之合成先質，可與Ar₆偶合，及接著藉由圖9中所示之方法精巧地進行，以提供本發明化合物。

一種合成Ar₅基團先質之方法，係顯示於圖8中，且係由結構(230)之苯胺開始，其中許多係可市購得自供應商，譬如Aldrich化學公司(Milwaukee Wisconsin)。結構(230)化合物可與丙烯酸之經適當取代氯化醯衍生物偶合，獲得醯胺(232)。基團R₁₀₃、R₁₀₅及R₁₀₆可經由選擇經適當取代之丙烯酸氯化物，被引進本發明化合物中。此種丙烯酸氯化物可藉由多種已知方法取得，包括作成適當醛類和酮類與鹵基醋酸衍生物之磷亞烷基化物之Wittig反應產物。醯胺(232)亦可藉此項技藝中已知之方法，利用羧酸與偶合劑例如碳化二亞胺製成。使醯胺(232)經過路易士酸環化作用，轉化成2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉(234)。可使用於此方法中之一種路易士酸為例如AlCl₃。磺酸可達成此種環化作用。在階段下，可引進R₁₀₁，

以獲得 2-酮基 -1,2,3,4-四氫 -喹啉 (236)，其方式是允許 R_{101} -LG，其中 LG 為脫離基，例如 Cl、Br、I、OTf 等，與 2-酮基 -1,2,3,4-四氫 -喹啉 (234) 之氮陰離子反應。2-酮基 -1,2,3,4-四氫 -喹啉 (234) 之陰離子，可使用鹼例如 KOH/DMSO、NaH 等而產生。

另一種方法例如包括使用苯胺 (237)，其可與氯化醯偶合，獲得醯胺 (238)。基團 R_{103} 與 R_{104} 可經由選擇適當氯化醯，而被引進本發明化合物中。醯胺 (238) 亦可藉此項技藝中已知之方法，利用羧酸與偶合劑例如碳化二亞胺製成。在此階段下，可引進 R_{101} 而獲得醯胺 (240)，其方式是允許 R_{101} -LG 與醯胺 (238) 之氮陰離子反應，其中 LG 為脫離基，例如 Cl、Br、I、OTf 等。2-酮基 -2,3-二氫 -1H-吡啶 (242) 可經過 Pd-輔助環化作用，製自醯胺 (240)。可採用具有 Pd 之各種配位體，例如三環己基膦。醯胺 (242) 之甲氧基，可使用多種此項技藝中已知之方法，例如 BBr_3 ，轉化成酚 (244)。所形成之酚 (244) 可使用三氟甲烷磺酐或適合與 Ar_6 偶合之類似試劑，被轉化成三氟甲烷磺酸酯 (246) 或其類似物。

另一種方法例如包括使用易於取得之結構 (248) 苯二胺，其可與氧基氯化物縮合，獲得喹啉 -2,3-二酮 (250)。 R_{101} 可經由允許 R_{101} -LG 與喹啉 -2,3-二酮 (250) 之氮陰離子反應而被引進，其中 LG 為脫離基，例如 Cl、Br、I、OTf 等。 R_{102} 可經由允許 R_{102} -LG 與喹啉 -2,3-二酮 (250) 之氮陰離子反應而被引進，其中 LG 為脫離基，例如 Cl、Br、I、OTf 等。 R_{101} 與 R_{102} 可為相同或不同。喹啉 -2,3-二酮 (252) 可使用此項技藝中已知之方法，例如 Br_2 或等效物，在適當溶劑譬如醋酸中，經

溴化而獲得喹啉-2,3-二酮(254)。溴化作用亦可在引進 R_{101} 與 R_{102} 之前進行。

可採用各種合成方法，以使 Ar_5 與 Ar_6 偶合。一組代表性合成途徑係顯示於圖9中。一種方法係包括例如使式(262)二羥基硼烷， $R_{140}=H$ ，與式(264)之適當含羰基芳基偶合，譬如 $R_{150}=Br$ 、 I 、 Cl 、三氟甲烷磺酸酯或其類似物，獲得聯芳基(266)，其係被羰基，譬如甲醯基(意即 $R_{109}=H$)取代。或者，二羥基硼烷(262)可與芳基(268)偶合，譬如當 $R_{150}=Br$ 、 I 、 Cl 、三氟甲烷磺酸酯或其類似物時，獲得聯芳基(270)，其係接著使用此項技藝中已知之技術被甲醯基化，譬如 Vilsmeier 或 Vilsmeier-Haack 反應、Gatterman 反應、Duff 反應、Reimer-Tiemann 反應或類似反應。偶合反應，譬如關於形成聯芳基(266)與(270)所述者，亦可使用二羥基硼烷酯類進行，譬如在 R_{140} 伴隨著來自品啞可硼酸酯之硼之情況中(品啞可酯類之形成：Ishiyama, T. 等人, J. Org. Chem. **1995**, 60, 7508-7510, Ishiyama, T. 等人, Tetrahedron Letters **1997**, 38, 3447-3450; 偶合品啞可酯類：Firoozniam F. 等人, Tetrahedron Letters **1999**, 40, 213-216, Manickam G. 等人, 合成期刊 **2000**, 442-446; 全部四件引文均併於本文供參考)。在關於芳基(268)之實例中，當 R_{150} 為三氟甲烷磺酸酯時，其可容易地藉已知方法得自其相應酚。

聯芳基(270)亦可藉由例如 Friedel-Crafts 醯化反應(使用氯化醯)或其類似反應，被醯基化而得聯芳基(266)，其中 R_{109} 不為氫。或者，以兩步驟方式使聯芳基(270)甲醯基化，首先進行鹵化步驟，以獲得聯芳基(272)，譬如溴化作用，接著為鹵

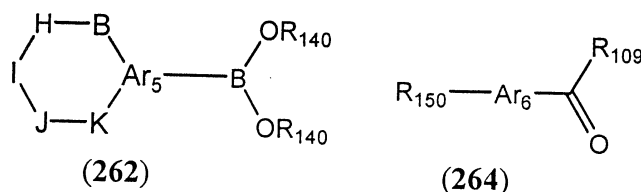
素-金屬交換反應，使用烷基鋰或鋰三丁基鎂化物複合物，如由 Iida 等人在 *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 4841-4844 中所述者，並與 DMF 或此項技藝中已知之等效物反應，而得聯芳基 (266)，其中 R_{109} 為 H。聯芳基 (266) 之羰基，可接著與具有活性亞甲基部份基團之雜環縮合，該雜環譬如 2,4-噻唑啉二酮、2-硫酮基-噻唑啉-4-酮、2,4-咪唑啉二酮或 2-硫酮基-咪唑啉-4-酮，獲得苯亞甲基 (274)。聯芳基 (266) 之羰基亦可被還原，譬如使用硼氫化鈉、氫化二異丁基鋁或其類似物，獲得苺醇 (276, $R_{160} = \text{OH}$)，並使用 HBr 或一些其它此項技藝中已知之方法，譬如 $\text{PPh}_3/\text{CBr}_4$ ，轉化成溴化苺 (278, $R_{160} = \text{Br}$)，或轉化成另一種個脫離基，例如甲烷磺酸酯或碘化物。允許溴化苺 (278, $R_{160} = \text{Br}$) 或類似化合物，與 2,4-噻唑啉二酮之陰離子反應，獲得聯芳基 [(280)，其中：W = -C(O)-, X = -NH-, Y = -C(O)- 及 Z = -S-]。同樣地，可使用本文中所揭示之其它雜環之陰離子。或者，聯芳基 [(280)，其中：W = -C(O)-, X = -NH-, Y = -C(O)- 及 Z = -S-] 可使用此項技藝中已知之方法，譬如氫化作用，於 Pd/C、Mg/MeOH、 LiBH_4 在 THF / 吡啶中及其類似物存在下，經由苯亞甲基 [(274)，其中：W = -C(O)-, X = -NH-, Y = -C(O)- 及 Z = -S-] 之還原而製成。適合使苯亞甲基化合物還原成苺基化合物之許多方法 (包括氫化作用，與金屬氫化物試劑反應，或溶解金屬還原作用) 係為熟諳此藝者所已知，且此等方法可應用於本發明之方法中。

在一種替代方式中，偶合可發生於芳基 (282)，譬如其中 $R_{150} = \text{Br}$ 、I、Cl、三氟甲烷磺酸酯或其類似物，與二羥基硼

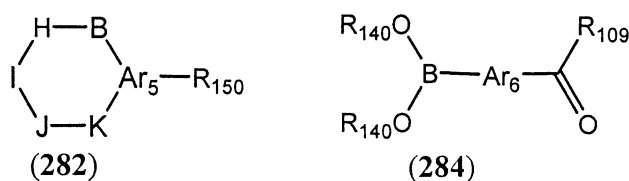
烷 (284, $R_{140} = \text{H}$ 或 烷基) 之間, 獲得上文提及之聯芳基 (266)。

芳基 (282) 亦可與二羥基硼烷 (286) 偶合, 獲得聯芳基 (270)。採用如上述之相同策略, 可使聯芳基 (270) 轉化成聯芳基 (266)。

兩種芳基環之偶合, 可使用芳基二羥基硼烷或酯類, 與芳基鹵化物 (譬如碘基、溴基或氯基)、三氟甲烷磺酸酯或重氮四氟硼酸鹽進行; 如個別於 Suzuki, Pure & Applied Chem., 66 : 213-222 (1994), Miyaura 與 Suzuki, Chem. Rev. 95 : 2457-2483 (1995), Watanabe, Miyaura 與 Suzuki, Synlett. 207-210 (1992), Littke 與 Fu, Angew. Chem. Int. Ed., 37 : 3387-3388 (1998), Indolese, Tetrahedron Letters, 38 : 3513-3516 (1997), Firooznia 等人, Tetrahedron Letters 40 : 213-216 (1999), 及 Darses 等人, Bull. Soc. Chim. Fr. 133 : 1095-1102 (1996) 中所描述者; 全部均併於本文供參考。根據此偶合反應, 可採用譬如 (262) 與 (264) 之先質:



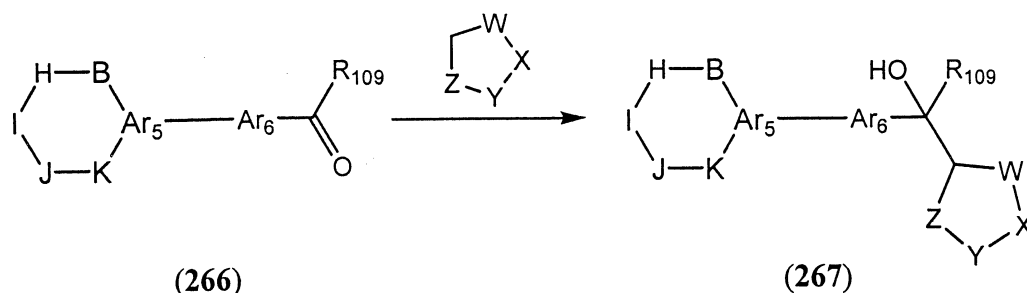
其中 R_{140} 為無論是烷基、環烷基 (意即品叻可) 或氫, 而 R_{150} 為鹵化物 (譬如碘基、溴基或氯基)、三氟甲烷磺酸酯或重氮四氟硼酸鹽。或者, 應明瞭的是, 可使偶合基團逆轉, 譬如使用 (282) 與 (284), 以達成相同偶合產物:



其中 R_{140} 與 R_{150} 具有與上述相同之意義。上文所提及先質之

製備，可藉由熟諳此藝者易於採用之方法製成。例如，二羥基硼烷酯可製自芳基(282, 其中 R_{150} = 鹵化物)，其方式是使鹵化物轉化成其相應之芳基鋰，接著以硼酸三烷酯處理。從三氟甲烷磺酸酯，譬如芳基(282, 其中 R_{150} = 三氟甲烷磺酸酯)，製備品可二羥基硼烷酯類之方法，係為此項技藝中已知。此偶合反應亦可在鹵化芳基鋅與芳基鹵化物或三氟甲烷磺酸酯之間進行。或者，此偶合反應亦可使用芳基三烷基錫衍生物與芳基鹵化物或三氟甲烷磺酸酯實施。此等偶合方法係由 Stanforth, *Tetrahedron* 54: 263-303 (1998) 作回顧，且併於本文供參考。一般而言，特定偶合程序之利用係針對可採用之先質、化學選擇性、區域選擇性及立體考量作選擇。

含有聯芳基羰基之衍生物(例如圖9，化合物(266))與適當活性亞甲基化合物譬如2,4-噻唑啉二酮之縮合，可利用此項技藝中已知之方法達成。例如，可使得自偶合反應之聯芳基羰基產物，與活性亞甲基化合物縮合，獲得式(200)苯亞甲基化合物(意即，-----為一個鍵結)，如由 Tietze 與 Beifuss, *綜合有機合成* (Pergamon 出版社), 2: 341-394, (1991) 所述者，併於本文供參考。熟諳此藝者應明瞭的是，具有羥基結合至其上之中間物，可在含有聯芳基羰基之衍生物與活性亞甲基化合物之縮合期間形成，如下文所示。

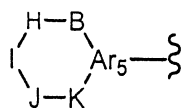


中間物(267)之羥基經常在縮合反應期間被脫除(以水)，以形成所要之苯亞甲基化合物。雖然如此，反應條件可經修正，以進行單離或另外使用含有羥基之中間物，且此種具體實施例係在本發明之範圍內。用於縮合之有效觸媒，可選自氨，一級、二級及三級胺類，無論是以自由態鹼或與有機酸(譬如醋酸)之胺鹽。觸媒之實例包括吡咯啉、六氫吡啶、吡啶、二乙胺，及其醋酸鹽。無機觸媒亦可用於縮合。無機觸媒包括但不限於四氯化鈦，與三級鹼，譬如吡啶；及氧化鎂或氧化鋅，於惰性溶劑系統中。此類型之縮合可強烈地為溶劑依賴性，且應明瞭的是，可能必須進行例行實驗術，以確認關於特定觸媒之最適宜溶劑，較佳溶劑包括乙醇、四氫呋喃、二氧陸園或甲苯；或其混合物。

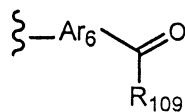
鑒於上文陳述內容與揭示內容，在某些方面，本發明係關於製備本發明化合物之方法，其中此方法包括

a) 偶合

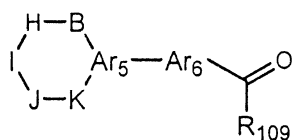
i) 具有以下結構之 Ar_5 先質化合物



ii) 與具有以下結構之 Ar_6 先質化合物

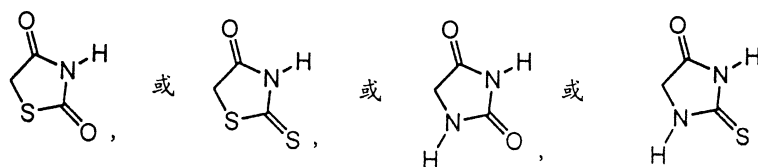


iii) 以形成具有以下結構之含有羰基之先質化合物



b) 使該含有羰基之先質化合物進一步反應，以使 HAr 雜環連接至此含羰基先質之羰基。

製造本發明化合物之方法係進一步包括以下步驟，其中進一步反應係包括使含有羰基之先質化合物與具有以下結構之化合物縮合



正如一般熟諳合成有機化學技藝者所明瞭的，於本文中使用的各種合成策略、有機反應及 / 或官能基轉換作用，可藉由明確地於上文所描述者以外之多種策略、反應或程序進行。關於可用於合成步驟而導致本文中所揭示化合物之其它合成程序之參考資料，可參閱例如 March J., 高等有機化學, 第 4 版, Wiley-Interscience (1992); 或 Larock, R. C., 綜合有機轉變, 官能基製備法之指引, VCH 出版公司, (1989), 兩件均併於本文供參考。

醫藥組合物

雖然本文所述之化合物可以純化學品投藥，但較佳係將

活性成份以醫藥組合物呈現。因此，另一項具體實施例是利用一種醫藥組合物，其包含一或多種化合物及／或其藥學上可接受之鹽，伴隨著一或多種其藥學上可接受之載劑，與選用之其它治療及／或預防成份。載劑必須是"可接受的"，其意義是可與組合物之其它成份相容，且不會過度有害於其接受者。

醫藥組合物包括適於口腔、經腸、非經腸(包括肌內、皮下及靜脈內)、局部、鼻、陰道、眼睛、舌下方式或藉吸入投藥者。組合物可在適當情況下合宜地以不連續單位劑量形式呈現，並可藉由製藥技藝中所習知之任何方法製成。此種方法包括使活性化合物與液體載劑、固體基質、半固體載劑、細分固體載劑或其組合產生結合，然後若必要則使產物成形為所要之傳輸系統之步驟。

適於口服投藥之醫藥組合物，可呈現為不連續單位劑量形式，譬如硬或軟明膠膠囊、扁囊劑或片劑，各含有預定量之活性成份；作成粉末或作成顆粒；作成溶液、懸浮液，或作成乳化液。活性成份亦可呈現為大丸劑、舔劑或糊劑。供口服投藥用之片劑與膠囊可含有習用賦形劑，譬如黏合劑、填料、潤滑劑、崩解劑或潤濕劑。片劑可根據此項技藝中所習知之方法塗覆，例如具有腸溶性塗層。

口服液體製劑可呈例如水性或油性懸浮液、溶液、乳化液、糖漿或酏劑形式，或可呈現為乾燥產物，以在使用之前，以水或其它適當媒液賦形。此種液體製劑可含有習用添加劑，譬如懸浮劑、乳化劑、非水性媒劑(其可包括可食用

油類)，或一或多種防腐劑。

此等化合物亦可經調配以用於非經腸投藥(例如藉由注射，例如大丸劑注射或連續灌注)，並可以單位劑量形式呈現於安甌劑、預充填注射器、小的大丸劑灌注容器中，或在具有外加防腐劑之多劑量容器中。組合物可採取多種形式，譬如懸浮液、溶液或乳化液，在油性或水性媒劑中，並可含有調配劑，譬如懸浮、安定化及 / 或分散劑。或者，活性成份可呈粉末形式，藉由無菌固體之無菌單離，或藉由溶液之凍乾而獲得，在使用之前，以適當媒劑賦形，例如無菌、不含熱原之水。

對於局部投藥至表皮而言，可將化合物調配成軟膏、乳膏或洗劑，或作為經皮貼藥之活性成份。適當經皮傳輸系統係揭示於例如 Fisher 等人(美國專利 4,788,603，併於本文供參考)或 Bawas 等人(美國專利 4,931,279、4,668,504 及 4,713,224；全部均併於本文供參考)。軟膏與乳膏可例如以水性或油性基料調配，並添加適當增稠及 / 或膠凝劑。洗劑可以水性或油性基料調配，且通常亦含有一或多種乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑或著色劑。活性成份亦可經由離子電滲療法傳輸，例如在美國專利案號 4,140,122、4383,529 或 4,051,842 中所揭示者；併於本文供參考。

適合在口中局部投藥之組合物，包括單位劑量形式，譬如錠劑，其包含活性成份於矯味基料中，通常為蔗糖與阿拉伯膠或西黃蓍樹膠；軟錠劑，其包含活性成份在惰性基料中，譬如明膠與甘油或蔗糖與阿拉伯膠；黏液黏連凝膠與

漱口水，其包含活性成份於適當液體載劑中。

當需要時，上述組合物可配合調整，以提供所採用活性成份之持續釋出，例如經由其與某些親水性聚合體基質之組合，該基質例如包括天然凝膠、合成聚合體凝膠或其混合物。根據本發明之醫藥組合物亦可含有其它佐劑，譬如矯味劑、著色劑、抗微生物劑或防腐劑。

因此，在一些具體實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含一或多種藥學上可接受之載劑，及一或多種本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽，其量可用以有效地治療糖尿病、癌症或動脈粥瘤硬化，或在哺乳動物中調制脂質代謝作用、碳水化合物新陳代謝作用、脂質與碳水化合物新陳代謝作用或脂肪細胞分化。

本發明化合物之生物學活性測試

已發現本發明化合物在許多活體外與活體內生物學檢測中為有效化合物，該檢測係與人類疾病相互關聯或為其代表例。

例如，許多本發明化合物可誘發前脂肪細胞分化成脂肪細胞。此生物學活性(Harris 與 Kletzien, Mol. Pharmacol., 45: 439-445 (1994) ; Wilson 等人, J. Med. Chem. 39: 665-668 (1996)) 已被發現於在人類中具有抗糖尿病活性之某些化合物中(Teboul 等人, J. Biol. Chem. 270: 28183-28187 (1995))，且已被許多人使用於此項技藝中，以篩檢具有抗糖尿病活性之新穎化合物。化合物誘發脂肪細胞家系之細胞分化之能力，亦可與化合物治療或預防其它疾病之能力產生關聯，包括增生性疾病，譬如乳房

、前列腺及其它癌症。

本發明化合物已在活體外脂肪細胞分化檢測中經篩檢，如實例26中所述。將老鼠前脂肪細胞3T3-L1細胞在低於或等於 10^{-6} M之濃度下，以化合物處理7天。變得被分化成脂肪細胞之前脂肪細胞，係開始蓄積脂質，因此可顯示脂質含量上之增加。得自此測試之結果，係示於圖1中，其中在以本發明化合物處理後之細胞脂質含量，係作為化合物之身分及其被施用下之濃度之函數顯示。細胞之相對脂質含量，係相對於藉由施用化合物24所獲得之結果，在圖1中作圖，該化合物24已被証實係為脂肪細胞分化之有效誘發物，且亦為一種可用於治療糖尿病之化合物。

正如可自圖1及/或實例26所明瞭的，數種化合物，其製備係被載於實例中，其在範圍低達 1×10^{-10} 莫耳濃度之濃度下，會誘發前脂肪細胞之分化，且因此顯示足以証明進一步活體內測試之生物學活性之正面指示。

為証實本發明各種化合物之活性，以對脂肪細胞分化提供有效性及/或活性，可將化合物在約 1×10^{-6} M之濃度下施用至老鼠前脂肪細胞3T3-L1，歷經約7天期間，並度量細胞脂質含量上之增加。若所誘發之脂質蓄積為當在約 1×10^{-7} M之濃度下，藉由施用5-[3-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮以控制老鼠前脂肪細胞3T3-L1之培養物時所誘發脂質蓄積之至少約20%，或至少約40%，則可將該化合物視為對脂肪細胞分化具有活性。

化合物充作抗糖尿病劑之能力，可在活體內，於某些針對

第2型糖尿病之已知動物模式中証實 [Coleman, D. L. 糖尿病, 第31卷, 補充1, 第1-6頁, (1982); Chang A.Y. 等人, 糖尿病, 第466-470頁, (1986)]。此等已知動物模式包括其中尤其是 db/db 老鼠、ob/ob 老鼠及 KKA^y 老鼠。

在 KKA^y 老鼠中之糖尿病與脂質代謝功效測試

(參閱圖 2a-e 與實例 27 中之結果)

在三種老鼠模式中，KKA^y 老鼠係顯示第2型糖尿病之最嚴重病徵，包括高血糖、血甘油三酯過多及高膽固醇血症，因此經常最難以治療。

正如可容易地自圖 2a-2e 所見及者，已發現本發明化合物係極有效地在 KKA^y 老鼠中同時且有利地降低血清葡萄糖、血清甘油三酯及 / 或血清膽固醇。

在 db/db 突變種老鼠中之糖尿病與脂質代謝功效測試

(參閱圖 3 與實例 28 中之結果)

雖然 db/db 老鼠、ob/ob 老鼠兩者均被認為是第2型糖尿病之模式，但在此等模式中之疾病嚴重性，均比 KKA^y 老鼠中之情況較不顯著。但是，其仍然被使用作為証實化合物治療第2型糖尿病功效之工具。正如可容易地自圖 3 所見及者，已發現化合物 25 係極有效地在 db/db 老鼠中同時且有利地降低血清葡萄糖與血清甘油三酯。

自巨噬細胞泡沫細胞誘發膽固醇流出物之活性

(參閱圖 4 與實例 29 中之結果)

高膽固醇含量會導致動脈粥瘤硬化與心臟疾病，這在許多第2型糖尿病患者中，係為死亡之原因。動脈粥瘤硬化性損

害，係由於負載膽固醇之巨噬細胞泡沫細胞所造成[Gown 等人(1986) Am. J. Phathol. 125, 191-207]。在細胞培養物中負載膽固醇之活體外巨噬細胞，可卸下過量膽固醇，其可在"膽固醇流出物檢測"中度量(參閱實例29)。從巨噬細胞泡沫細胞釋出之膽固醇，可藉由肝臟進行生物代謝，並從身體排除。因此，在動脈硬化損害中，會增加來自巨噬細胞之膽固醇流出物之新穎治療劑，可改善患有冠狀動脈疾病之病人之演變，譬如在肥胖與糖尿病患者中。

正如可容易地自圖4所見及者，已發現化合物2係極有效地誘發來自巨噬細胞泡沫細胞之膽固醇流出物，這顯示其對於控制及 / 或治療動脈粥瘤硬化之用途。

在飲食所誘發之高膽固醇血症史泊格多利 (Sprague Dawley) 大白鼠中調制HDL與LDL膽固醇含量之活性

(參閱圖5與實例30中之結果)

化合物降低某些脂質，譬如膽固醇，或改變良好對壞的膽固醇(意即HDL對LDL)比例之能力，可在動物模式中度量。一種常用於此種測試之動物模式，係為飲食所誘發之高膽固醇血症野生型史泊格多利大白鼠(參閱實例30)。

正如可容易地從圖5a-c所見及者，已發現化合物2、6及25在飲食所誘發之高膽固醇血症史泊格多利大白鼠中，係提供HDL與LDL膽固醇含量之令人意外地有利之調制，因此顯示在糖尿病患者中控制及 / 或治療動脈粥瘤硬化之顯著可能性。

在野生型史泊格多利大白鼠中，對於乳癌腫瘤進展致癌物

所誘發之乳房腫瘤之作用

(參閱圖6與實例31中之結果)

化合物充作抗乳癌劑之能力，可在野生型史泊格多利大白鼠中，於活體內，在致癌物所誘發之乳房腫瘤中証實 [Thompson H.J 等人, 致癌作用, 13(9), 1535-1539 (1992)]。

正如可容易地自圖6所見及者，化合物6、11、13及25係令人意外地發現會在史泊格多利大白鼠中減緩乳癌腫瘤之生長或造成其復原，因此顯示對於控制及 / 或治療人類中之乳癌之顯著可能性。

比較用化合物24與化合物25之口服生物利用率之比較

(參閱圖7與實例32中之結果)

口服生物利用率為化合物經過藥物發展而進步之重要醫藥特徵。化合物口服生物利用率之基本評估，可於野生型大白鼠中，在單一劑量藥物動力學研究中達成。

正如可容易地自圖7所見及者，當與化合物24比較時，化合物25顯示令人意外地優越之生物利用率。

治療疾病之方法

於本文中揭示之化合物，可用於例如調制新陳代謝作用(例如脂質代謝作用與碳水化合物新陳代謝作用)或脂肪細胞分化。於碳水化合物新陳代謝作用上之改變，亦可直接或間接造成脂質代謝作用上之改變，而同樣地，於脂質代謝作用上之改變可導致碳水化合物新陳代謝作用上之改變。一種實例為第2型糖尿病，其中增加病患中之自由態脂肪酸會導致降低葡萄糖之細胞吸收與新陳代謝作用。

碳水化合物新陳代謝作用可向上調節或向下調節，以無論是趨近對照組中之碳水化合物新陳代謝作用之含量，或偏離對照組中之碳水化合物新陳代謝作用之含量。例如，當在約0.3毫克／公斤之濃度下經口投予老鼠歷經7天時，本發明化合物可有效降低被保持在高脂肪飲食下之KKAY或db/db老鼠之血清葡萄糖含量，達至少約5%，或至少約10%，其係與未接受化合物之對照老鼠作比較。

由於本發明化合物調節碳水化合物新陳代謝作用活性之結果，故其可有效治療第2型糖尿病。因此，在一些具體實施例中，本發明係關於治療第2型糖尿病之方法，其包括對於經診斷為需要此種治療之哺乳動物，包括人類，以有效治療第2型糖尿病之量，投予一或多種本發明化合物或其藥學上可接受之鹽。在一些具體實施例中，係施用一或多種化合物或鹽，其量可有效降低哺乳動物中之血糖含量達至少約5%或至少約10%。

例如，脂質代謝作用之調制，可包括以胞內或胞外方式增加脂質含量。例如，調制可涉及增加脂質代謝作用，以致使脂質代謝作用大於對照組。調制亦包括例如增加脂質代謝作用，以致使脂質代謝作用接近對照組。例如，可採用本發明化合物及其藥學上可接受之鹽，以誘發來自巨噬細胞泡沫細胞之膽固醇流出物，如實例29中所述，以治療動脈粥瘤硬化。

脂質代謝作用之調制，亦可包括以胞內或胞外方式降低脂質含量。新陳代謝作用之調制可直接發生，例如經過本發

明化合物與其關聯受體之結合，其係藉由涉及脂質代謝作用之基因之向上調節或向下調節，而直接影響脂質含量上之增加或降低。新陳代謝作用之調制亦可間接發生，例如經過本發明化合物與其關聯受體之結合，其係向上調節或向下調節會產生脂質之細胞之細胞分化或生長，於是間接造成脂質代謝作用被調制。正如實例 28 與 29 所証實，當在約 0.3 毫克 / 公斤之濃度下，經口投予老鼠歷經 7 天是，本發明化合物可有效降低被保持在高脂肪飲食下之 KKA^y 或 db/db 老鼠之血清甘油三酯含量，達至少約 5%，或至少約 10%，其係與未接受化合物之對照老鼠作比較。

因此，在一些具體實施例中，本發明係關於治療脂血症障礙之方法，其包括對於經診斷為需要此種治療之哺乳動物投予一或多種本發明化合物或其藥學上可接受之鹽，其量可有效降低動物中之甘油三酯含量。在一些此種具體實施例中，本發明係關於此種方法，其中係施用一或多種此化合物或鹽，其量可有效降低甘油三酯含量，達至少約 5% 或至少約 10%。

正如所習知，膽固醇為一種脂質，其係與許多生物化學功能密切地連結，但亦與譬如動脈粥瘤硬化之疾病連結。正如實例 29 與 30 中所說明，本發明化合物可有利地調制膽固醇含量，包括其在 HDL 與 LDL 形式上之現象。因此，在一些具體實施例中，本發明係關於治療高膽固醇血症之方法，其包括對於經診斷為需要此種治療之哺乳動物，投予一或多種本發明化合物或其藥學上可接受之鹽。在一些具體實

施例中，此等方法係施用一或多種化合物或鹽，其量可有效降低血清膽固醇含量，達至少約5%或至少約10%，或增加HDL膽固醇濃度或降低LDL膽固醇濃度或增加HDL/LDL比例達至少約5%或至少約10%。

應明瞭的是，可調制多種脂質分子。於本文中揭示之化合物，可調制單一類型之脂質分子，譬如甘油三酯，或於本文中揭示之化合物可調制多種類型之脂質分子。於本文中揭示之化合物，亦可調制單一或多種碳水化合物分子。令人意外的是，本發明化合物可同時且有利地調節碳水化合物與脂質代謝作用，以致能夠同時降低血清葡萄糖、血清甘油三酯及血清膽固醇之含量。具有此種有利性質組合之藥物，對於同時治療第2型糖尿病及/或其有關聯之疾病，譬如動脈粥瘤硬化，係有極高價值。

本發明之鹽胺化合物亦可用於誘發脂肪細胞分化，其可產生脂質新陳代謝作用之調制，包括甘油三酯與膽固醇。正如實例26中所証實，當在約1 μ M之濃度下施用，歷經約7天期間，以誘發老鼠前脂肪細胞3T3-L1之細胞分化時，本發明化合物可有效增加其脂質含量達至少約20%或至少約40%或至少約50%。對於脂肪細胞分化之此種活性，係為熟諳此藝者所習知，與用於治療糖尿病、癌症及/或炎性疾病之活性有關聯。已知巨噬細胞泡沫細胞之炎性回應，係涉及形成動脈粥瘤硬化性損害。不希望被理論所束縛，咸認本發明化合物係涉及減輕此種炎性回應及/或誘發巨噬細胞增加其膽固醇之釋出，以致能夠減少膽固醇蓄積在血管壁中。因

此，本發明化合物係令人意外地可用於治療糖尿病，且同時治療經常發生在糖尿病患者中之動脈粥瘤硬化。

本發明化合物亦可用於治療未經控制細胞增生之疾病，對其而言，已知慢性炎性回應係為一項因子，包括各種癌症。此組合物可用於治療多囊腎臟疾病與癌症，譬如癌瘤、淋巴瘤、白血病及肉瘤。癌症之代表性但非限制性清單為淋巴瘤、霍奇金(Hodgkin)氏疾病、髓樣白血病、膀胱癌、腦癌、頭部與頸部癌、腎癌，肺癌，譬如小細胞肺癌與非小細胞肺癌，骨髓細胞瘤、神經胚細胞瘤/神經膠質母細胞瘤、卵巢癌、胰癌、前列腺癌、皮膚癌、肝癌、黑色素瘤、結腸癌、子宮頸癌、乳癌及上皮癌。於本文中揭示之化合物，亦可用於治療炎性疾病，譬如骨關節炎、風濕性關節炎、克隆氏病、肺纖維變性及炎性腸疾病。

因此，在一些具體實施例中，本發明係關於治療癌症之方法，其包括對於經診斷為需要此種治療之哺乳動物，以有效治療癌症之量，投予一或多種本發明化合物或其藥學上可接受之鹽。在一些具體實施例中，被治療之癌症為乳癌。

本發明化合物具有適當地低之分子量及良好生理學安定性。本發明化合物亦具有優越口服生物利用率，如在實例27、28、30、31及32中所示者，因此係代表具有優越藥理學與物理性質之種類，其可容易地施行以預防、減輕及/或在其它方面治療脂質與碳水化合物新陳代謝作用之病症，譬如肥胖、脂血症障礙、第2型糖尿病及其它相關於第2型糖尿病之疾病。

本發明之較佳具體實施例係關於本文中所揭示化合物之用途。於本文中揭示之化合物可無論是以單一或多重方式使用，且在其醫藥組合物中，用於治療哺乳動物疾病，特別是與人類有關聯者。於本文中揭示之化合物及其組合物，可藉由各種方法投藥，包括例如以口服、經腸、非經腸、局部、經鼻、陰道、眼睛、舌下方式，或藉由吸入，以治療相關於脂質代謝作用、碳水化合物新陳代謝作用、脂質與碳水化合物新陳代謝作用之疾病，譬如多囊卵巢徵候簇、徵候簇X、第2型糖尿病，包括與第2型糖尿病有關聯之病症，譬如糖尿病患者之視網膜病、神經病、巨血管疾病或脂肪細胞之分化。此項技藝中已知之投藥途徑與劑量，可參閱綜合醫藥化學，第5卷，Hansch, C. Pergamon 出版社, 1990；併於本文供參考。

將進一步明瞭的是，用於治療所需要之化合物或活性鹽或其衍生物之量，將不僅隨著所選擇之特定鹽，且亦隨著投藥途徑、被治療症狀之性質及病患之年齡與症狀而改變，且最後係在負責醫師或臨床家之判斷下。

一般而言，熟諳此藝者明瞭如何將在模式生物體，譬如 ob/ob 或 db/db 老鼠中所獲得之活體內數據，外推至另一種哺乳動物，譬如人類。此等外推法並非僅只是以兩種生物體之體重為基礎，而是納入新陳代謝作用上之差異，藥理學傳輸及投藥途徑上之差異。以此等類型之考量為基礎，在替代具體實施例中，適當劑量典型上係在約 0.5 至約 100 毫克 / 公斤 / 天，每天約 1 至約 75 毫克 / 公斤體重，接受者之每千克

體重每天約3至約50毫克之範圍內。

此化合物可合宜地以單位劑量形式投藥；例如在替代具體實施例中，每單位劑量形式含有0.5至1000毫克，5至750毫克，最合宜地為10至500毫克活性成份。

熟諳此藝者將明瞭，在此等典型範圍外之劑量與劑量形式，可進行測試，且在適當情況下，使用於本發明方法中。

在個別具體實施例中，可投予活性成份，以達成活性化合物之尖峰血漿濃度為約0.5至約75 μM ，約1至50 μM 或約2至約30 μM 。這可藉由例如靜脈內注射活性成份之0.05至5%溶液，視情況在鹽水中，或以含有約0.5-500毫克活性成份之大丸劑，經口投予而達成。所要之血液含量可藉由連續灌注以提供約0.01-5.0毫克/公斤/小時，或藉由含有約0.4-15毫克/公斤活性成份之間歇性灌注，而保持著。

所要之劑量可合宜地以單一劑量呈現，或作成分離劑量，在適當間隔下投藥，例如每天二、三、四或更多個亞劑量。亞劑量本身可進一步被區分成例如多次不連續鬆散間隔之投藥；譬如自吹藥器多次吸入，或藉由施加許多液滴至眼睛中。

雖然本發明已伴隨著其特殊具體實施例加以描述，但應明瞭的是，其能夠進一步修正，且本申請案係意欲涵蓋一般性地按照本發明原理之本發明任何變型、用途或配合調整，且包括從本發明揭示內容出發者，譬如在本發明關於之技藝內，來自己知或習用實務內者，及可應用於前文敘述之必要特徵者，以及如下述在隨文所附申請專利範圍之範

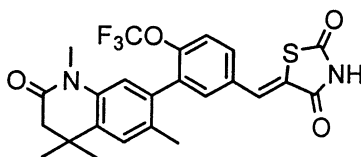
疇內者。

給予下述實例係為說明本發明，並非意欲以任何方式成為總括性的：

【實施方式】

實例

實例 1：5-[3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 1"。



將甲苯(80 毫升)、六氫吡啶(380 微升)、醋酸(380 微升)、3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛(7.5 克，19.16 毫莫耳)及 2,4-噻唑啉二酮(2.25 克，19.16 毫莫耳)之混合物於回流下加熱過夜。使反應混合物冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥。使殘留物連續自乙醇、二氯甲烷/己烷及乙醇再結晶，而得 4.3 克(46%) 5-[3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮。熔點 $182-184^\circ\text{C}$ 。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) : 1.27 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.49 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.6$ 與 1.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H).

中間物 3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛，係按下述製成：

a. 3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-4-三氟甲

氧基-苯甲醛

使 3-甲醯基-6-三氟甲氧基-1-苯基二羥基硼烷 (3.14 克, 13.42 毫莫耳)、7-溴基-1,4,4,6-四甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (3.15 克, 11.19 毫莫耳) 及碳酸鉀 (3.1 克, 22.38 毫莫耳) 在甲苯 (35 毫升)、乙醇 (11.8 毫升) 及水 (7.3 毫升) 中之混合物, 以氫脫氣 15 分鐘。添加肆(三苯膦)鈀(0) (0.259 克, 0.02 毫莫耳), 並將混合物於回流及氫氣下加熱過夜。使溶液冷卻至室溫, 以醋酸乙酯稀釋, 並以水及鹽水連續洗滌, 以無水硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物於矽膠上純化 (在己烷中之 20 至 30 % 醋酸乙酯), 獲得 2.34 克 3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛 (54%)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) : 1.35 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 3 與 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.1 與 8.7 Hz, 1H), 10.04 (s, 1H).

b. 3-甲醯基-6-三氟甲氧基-1-苯基二羥基硼烷

於 2-(3-溴基-4-三氟甲氧基-1-苯基)-1,3-二氧伍園 (7.20 克, 22.9 毫莫耳) 在 THF (70 毫升) 中, 經冷卻至 -78°C 之混合物內, 於氫大氣下, 逐滴添加 n-BuLi (13.8 毫升, 2.5 M, 34.4 毫莫耳)。將所形成之懸浮液攪拌 5 分鐘, 並經由注射器逐滴添加硼酸三異丙酯 (15.9 毫升, 68.7 毫莫耳)。將混合物於 -50°C 下攪拌 2 小時, 然後溫熱至室溫, 並在室溫下攪拌過夜。將 1.0 N HCl (50 毫升) 慢慢添加至反應混合物中。3 小時後, 以醋酸乙酯稀釋混合物, 並分離液層, 將水層以醋酸乙酯萃取一次, 及合併兩個二有機層。將所形成之有機層以水、鹽水洗滌,

及脫水乾燥(MgSO_4)。將混合物過濾，蒸發，並將殘留物於己烷中之攪拌。過濾所形成之白色懸浮液，並使白色固體在高真空下乾燥，而得3.00克3-甲氧基-6-三氟甲氧基-1-苯基二羥基硼烷(56%)。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): δ 7.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 10.05 (s, 1H).

c. 2-(3-溴基-4-三氟甲氧基-1-苯基)-1,3-二氧伍園

於3-溴基-4-三氟甲氧基苯甲醛(20克，74.0毫莫耳)在甲苯(200毫升)中之溶液內，添加乙二醇(82.6毫升，1.48莫耳)與對-甲苯磺酸單水合物(0.84克，4.44毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱過夜，並使用Dean Stark裝置移除水。使此溶液冷卻至室溫，倒入碳酸鉀水溶液(10%)中，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以水、鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO_4)。使殘留物於矽膠上純化(溶離劑：在己烷中之10%醋酸乙酯)，而得15.4克2-(3-溴基-4-三氟甲氧基)-1,3-二氧伍園(66%)。 ^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): δ 4.05 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.77 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H).

d. 7-溴基-1,4,4,6-四甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

將粉末狀KOH(14.06克，0.250莫耳)在DMSO(150毫升)中之混合物，於 0°C 下攪拌10分鐘。小心地添加7-溴基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(33.59克，0.125莫耳)，接著立即添加碘化甲烷(39毫升，0.625莫耳)。將反應混合物於 0°C 下保持30分鐘，然後慢慢溫熱至室溫，並在室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並以二氯甲烷萃取，以水及鹽水洗滌

，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及蒸發，而得 35.74 克 7-溴基-1,4,4,6-四甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(99%)，並將其使用於 Suzuki 偶合(步驟 a)中，而無需進一步純化。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 1.27 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.16 (s, 1H).

e. 7-溴基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

於 3-甲基-丁-2-烯酸(3-溴基-4-甲基-苯基)-醯胺(70.0 克，261 毫莫耳)之溶液中，在 90°C 及氫氣下，於 1.5 小時內，分次添加氯化鋁(52.3 克，391 毫莫耳)並激烈攪拌。將反應混合物在 $110\text{--}120^\circ\text{C}$ 下攪拌 2 小時。使反應混合物冷卻至室溫，並小心添加冰水。以二氯甲烷萃取此溶液，並將有機層以 2N HCl、水、飽和 NaHCO_3 水溶液、水及鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及蒸發。使殘留物自二氯甲烷/己烷結晶，獲得 46 克 7-溴基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮。使母液進一步於矽膠上層析(在己烷中之 20% 醋酸乙酯)，而得 6.2 克更多之產物(75%)。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 1.30 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 9.87 (br s, 1H).

f. 3-甲基-丁-2-烯酸(3-溴基-4-甲基-苯基)-醯胺

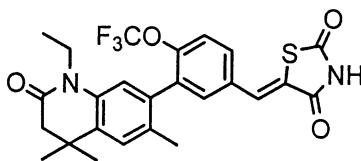
於 3-溴基-4-甲基苯胺(50 克，0.269 莫耳)、10% NaOH(270 毫升)及二氯甲烷(160 毫升)之兩相混合物中，逐滴添加二氯甲烷(95 毫升)中之氯化 3,3-二甲基丙烯醯(36 毫升，0.322 莫耳)，歷經 2 小時期間。將此溶液於室溫下攪拌 48 小時，然後以水(100 毫升)稀釋。將水層進一步以二氯甲烷萃取。合併有機層，並以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及蒸發。將白色固體以己烷研製，並收集，獲得 70 克(97%) 3-甲基-丁-2-

烯酸(3-溴基-4-甲基-苯基)-醯胺。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 1.89 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 5.68 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H).

g. 3-溴基-4-甲基苯胺

於2-溴基-4-硝基甲苯(50克, 0.231莫耳)在醋酸乙酯(330毫升)與乙醇(150毫升)中之溶液內, 分次添加氯化錫(II)二水合物(208克, 0.924莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。然後, 以碳酸鉀處理此溶液, 直到 $\text{pH} = 7$ 為止, 並於矽藻土上過濾。將濾液以水、 NaHCO_3 水溶液、水及鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO_4), 過濾, 及蒸發, 而得42.71克(100%) 3-溴基-4-甲基苯胺。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 2.27 (s, 3H), 3.57 (br s, 2H), 6.54 (dd, $J = 2.7$ Hz 與 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

實例 2: 5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮, 其可被稱為"化合物 2"。



以類似實例 1 之方式, 使用 3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛。於矽膠上管柱層析(在己烷中之 40% 醋酸乙酯)後製成, 56% 產率。熔點 $156\text{--}154^\circ\text{C}$ 。 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); 1.26 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 3.95 (br d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.5$ Hz 與 9 Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 2.4$ Hz 與 8.7 Hz,

1H), 7.87 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H).

中間物 3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛，係按下述製成：

a. 3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛

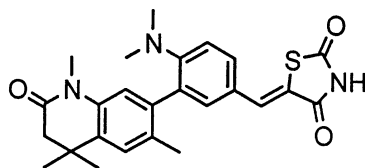
使 3-甲醯基-6-三氟甲氧基-1-苯基二羥基硼烷(實例 1b)(8.2 克，34.84 毫莫耳)、7-溴基-1-乙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(8.6 克，29.03 毫莫耳)及碳酸鉀(8 克，58.06 毫莫耳)在甲苯(80 毫升)、乙醇(16 毫升)及水(12 毫升)中之混合物，以氫脫氣 30 分鐘。添加肆(三苯膦)鈀(0)(1.34 克，0.04 毫莫耳)，並將混合物於回流及氫氣下加熱 48 小時。使此溶液冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水及鹽水連續洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化(在己烷中之 30% 醋酸乙酯)，獲得 6.66 克 3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛(57%)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.62 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 4.00 (br d, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 1.8 與 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.1 與 8.4 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H).

b. 7-溴基-1-乙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

將粉末狀氫氧化鉀(3.35 克，59.67 毫莫耳)在 DMSO (40 毫升)中之混合物，於 0°C 下攪拌 10 分鐘。小心地添加 7-溴基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例 1e)(8.0 克，29.83 毫莫耳)，接著立即添加碘化乙烷(12 毫升，149.17 毫莫耳)。將反應混

合物在 0°C 下保持 30 分鐘，然後慢慢溫熱至室溫，並於室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並以二氯甲烷萃取，以水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO₄)，過濾，及蒸發，而得 8.8 克 7-溴基-1,4,4,6-四甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，並將其使用於 Suzuki 偶合 (步驟 a) 中，無需進一步純化。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.25 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 3.98 (q, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.18 (s, 1H).

實例 3: 5-[4-二甲胺基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為 "化合物 3"。



以類似實例 1 之方式，使用 4-二甲胺基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛。自乙醇再結晶後製成，73 % 產率。熔點 258-260°C。¹H NMR (300 MHz; DMSO) 1.25 (s, 3H); 1.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 3.26 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 12.44 (s, 1H).

中間物 4-二甲胺基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛，係按下述製成：

a. 4-二甲胺基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛

使 6-二甲胺基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷 (11.5 克，59.5 毫莫耳)、7-溴基-1,4,4,6-四甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例 1d) (14.0

克，49.6 毫莫耳)及碳酸鉀(13.7 克，99.2 毫莫耳)在甲苯(140 毫升)、乙醇(28 毫升)及水(21 毫升)中之混合物，以氫脫氣 40 分鐘。添加肆(三苯膦)鈀(0)(3.5 克，0.06 毫莫耳)，並將混合物於回流及氫氣下加熱 24 小時。使此溶液冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水及鹽水連續洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化(在己烷中之 30% 醋酸乙酯)，獲得 14.66 克 4-二甲胺基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛(84%)。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 1.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.69 (s, 6H), 3.36 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.4$ Hz 與 8.4 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H).

b. 6-二甲胺基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷

於 2-(3-溴基-4-二甲胺基-1-苯基)-1,3-二氧伍園(8.8 克，32.34 毫莫耳)在 THF (80 毫升)中，經冷卻至 -78°C 之混合物內，於氫大氣下，逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (19.4 毫升，2.5 M，48.50 毫莫耳)。將所形成之懸浮液攪拌 5 分鐘，並經由注射器逐滴添加硼酸三異丙酯(22.4 毫升，97.0 毫莫耳)。將混合物於 -50°C 下攪拌 2 小時，然後溫熱至室溫，並在室溫下攪拌過夜。將 1.0 N HCl (50 毫升)慢慢添加至反應混合物中。4 小時後，將 10% 碳酸鉀水溶液添加至反應混合物中，直到 $\text{pH} = 6-7$ 為止。以醋酸乙酯稀釋此溶液，並分離液層。將有機層進一步以水、鹽水洗滌，及脫水乾燥(MgSO_4)。將混合物過濾，及蒸發，而得 6.4 克粗製 6-二甲胺基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷，將其使用於 Suzuki 偶合(步驟 a)中，無需進一步純化。

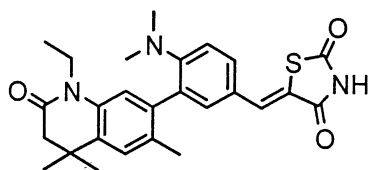
c. 2-(3-溴基-4-二甲胺基-1-苯基)-1,3-二氧伍園

於3-溴基-4-二甲胺基-苯甲醛(10克, 43.84毫莫耳)在甲苯(80毫升)中之溶液內, 添加乙二醇(48.9毫升, 877毫莫耳)與對-甲苯磺酸單水合物(0.5克, 2.63毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱過夜, 並使用Dean Stark裝置移除水。使此溶液冷卻至室溫, 添加碳酸鉀水溶液(10%), 並以醋酸乙酯萃取此溶液。將有機層以水、鹽水洗滌, 及脫水乾燥(MgSO_4)。使殘留物於矽膠上純化(溶離劑: 在己烷中之10%醋酸乙酯), 獲得10.84克2-(3-溴基-4-二甲胺基-1-苯基)-1,3-二氧伍園(90%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ 2.81 (s, 6H), 4.02 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.1$ Hz 與 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H).

d. 3-溴基-4-二甲胺基-苯甲醛

於4-二甲胺基-苯甲醛(10克, 67.03毫莫耳)在二氯甲烷(250毫升)中之溶液內, 添加三溴化吡錠(21.4克, 67.03毫莫耳), 並將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將此溶液以水及鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO_4), 過濾, 及蒸發。使殘留物於矽膠上純化(溶離劑: 在己烷中之15%醋酸乙酯), 而得14.06克3-溴基-4-二甲胺基-苯甲醛(92%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): δ 2.59 (s, 6H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.8$ Hz 與 1.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.1$ Hz 與 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.81 (s, 1H).

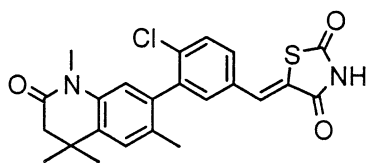
實例4: 5-[4-二甲胺基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮, 其可被稱為"化合物4"。



以類似實例 1 之方式，使用 4-二甲胺基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛。自乙醇再結晶後製成，61% 產率。熔點 266-268°C。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.09 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.27 (2 s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.49 (d, 2H), 2.59 (s, 6H), 3.98 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J₁ = 7.7 Hz, J₂ = 2.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 12.44 (br s, 1H).

中間物 4-二甲胺基-3-(1-乙基-4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛係以類似實例 3a 之方式，使用 6-二甲胺基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷 (實例 3b) 與 7-溴基-1-乙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例 2b) 製成。59% 產率。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 2.70 (s, 6H), 4.09 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 2.1 Hz 與 8.4 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H).

實例 5: 5-[3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-氯-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為 "化合物 5"。



以類似實例 1 之方式，使用 4-氯基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛。自乙醇再結晶後製成，50%

產率。熔點 176-178°C。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H).

中間物 4-氯基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛，係按下述製成：

a. 4-氯基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛

使 6-氯基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷 (1.18 克，6.38 毫莫耳)、7-溴基-1,4,4,6-四甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例 1d) (1.5 克，5.32 毫莫耳) 及碳酸鉀 (1.47 克，10.64 毫莫耳) 在甲苯 (15 毫升)、乙醇 (3 毫升) 及水 (2 毫升) 中之混合物，以氫脫氣 30 分鐘。添加 Pd(Ph₃)₄ (0.123 克，0.02 毫莫耳)，並將混合物於回流及氫氣下加熱過夜。使此溶液冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水及鹽水連續洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化 (在己烷中之 0 至 20% 醋酸乙酯)，獲得 0.514 克 4-氯基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛 (28%)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.33 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.55 (2 s, 2H), 3.35 (s, 3H), 6.76 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.1 與 8.4 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H).

b. 6-氯基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷

以類似實例 1b 之方式，使用 2-(3-溴基-4-氯-1-苯基)-1,3-二氧伍圓製成 (70%)。¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆ + 1 滴 D₂O): δ 7.61

(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.0 (s, 1H).

c. 2-(3-溴基-4-氯基-1-苯基)-1,3-二氧伍園

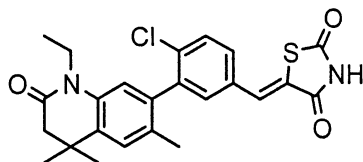
以類似實例 1c 之方式，使用 3-溴基-4-氯苯甲醛製成 (90%)。

^1H NMR (500 MHz; CDCl_3): δ 4.03 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 2.1$ Hz 與 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H).

d. 3-溴基-4-氯苯甲醛

於 4-氯苯甲醛 (20.5 克, 0.142 莫耳) 在三氟醋酸 (83 毫升) 與硫酸 (16.6 毫升) 中之溶液內，於 6 小時內，分次添加 N-溴基琥珀醯亞胺 (51.6 克, 0.288 莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌 4 天。將此溶液傾倒在冰-水上，並以二氯甲烷萃取。將有機層以水、飽和 NaHCO_3 水溶液、水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及蒸發。使殘留物溶於己烷中，過濾，及蒸發，而得 20.4 克粗製 3-溴基-4-氯苯甲醛，將其使用於下一步驟 (5c) 中，無需純化。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 2.1$ 與 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.94 (s, 1H).

實例 6: 5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-氯-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為 "化合物 6"。

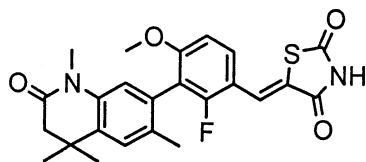


以類似實例 1 之方式，使用 4-氯基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛。自乙醇再結晶後製成，41% 產率。熔點 221-223 °C。 ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.07

(t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.26 (2 s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.95 (br d, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.1$ 與 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H).

中間物 4-氯基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛係以類似實例 5a 之方式，使用 7-溴基-1-乙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例 2b) 與 6-氯基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷(實例 5b) 製成。產率：46%。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : 1.21 (t, $J = 6.9$ Hz), 1.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.53 (2 s, 2H), 4.01 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 2.1$ 與 8.4 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H).

實例 7： 5-[2-氟基-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 7"。



以類似實例 1 之方式，使用 2-氟基-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛製成。64% 產率。熔點 $271\text{--}276^\circ\text{C}$ 。 ^1H -NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.27 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 12.66 (br s, 1H).

中間物 2-氟基-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛，係按下述製成：

a. 2-氟基-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛

於 7-溴基 -1,4,4,6-四 甲 基 -3,4-二 氫 -1H-喹 啉 -2-酮 (實 例 1d)(0.96 克, 3.40 毫 莫 耳) 在 二 氧 陸 圜 (2 毫 升) 中 之 溶 液 內, 於 氫 氣 下, 添 加 三 乙 胺 (1.9 毫 升, 13.61 毫 莫 耳)、醋 酸 鈹 (38 毫 克, 0.17 毫 莫 耳)、2-(二 環 己 基 膦 基)聯 苯 基 (238 毫 克, 0.68 毫 莫 耳) 及 二 甲 基 丁 二 醇 硼 烷 (1 M, 在 THF 中, 10.2 毫 升, 10.2 毫 莫 耳)。將 混 合 物 於 80°C 下 攪 拌 1 小 時 45 分 鐘, 然 後 冷 卻 至 室 溫。連 續 添 加 水 (1.5 毫 升)、氫 氧 化 鋇 八 水 合 物 (3.22 克, 10.20 毫 莫 耳) 及 已 溶 於 二 氧 陸 圜 中 之 2-氟 基 -3-碘 基 -4-甲 氧 基 苯 甲 醛 (7 毫 升), 並 將 混 合 物 在 -100°C 下 加 熱 13 小 時。使 混 合 物 冷 卻 至 室 溫, 並 於 矽 藻 土 上 過 濾。添 加 鹽 水, 並 以 二 氯 甲 烷 萃 取 水 層。將 有 機 萃 液 以 水 及 鹽 水 連 續 洗 滌, 以 無 水 硫 酸 鎂 脫 水 乾 燥, 過 濾, 及 蒸 發。使 殘 留 物 於 矽 膠 上 純 化 (在 己 烷 中 之 20% 至 30% 醋 酸 乙 酯), 而 得 0.63 克 2-氟 基 -4-甲 氧 基 -3-(1,4,4,6-四 甲 基 -2-酮 基 -1,2,3,4-四 氫 -喹 啉 -7-基)-苯 甲 醛 (52%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.94 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 10.25 (s, 1H).

b. 2-氟 基 -3-碘 基 -4-甲 氧 基 苯 甲 醛

於 3- 氟 基 甲 苯 醚 (24 克, 190 毫 莫 耳) 在 二 氯 甲 烷 (350 毫 升) 中 之 溶 液 內, 於 室 溫 下, 添 加 三 溴 化 吡 錠 (61 克, 190 毫 莫 耳)。將 反 應 混 合 物 於 室 溫 下 攪 拌 24 小 時, 然 後 以 水 及 鹽 水 連 續 洗 滌, 脫 水 乾 燥 (MgSO_4), 過 濾, 及 蒸 發。使 殘 留 物 於 矽 膠 上 層 析 (在 己 烷 中 之 10% 醋 酸 乙 酯), 獲 得 34.5 克 4-溴 基 -3- 氟 基 甲 苯 醚 (88%), 以 此 將 其 使 用 於 下 一 步 驟。 $^1\text{H NMR}$

(300 MHz; CDCl_3): 3.79 (s, 3H), 6.62 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 10.25 (s, 1H).

於 4-溴基-3-氟基甲苯醚 (34.4 克, 168 毫莫耳) 在無水 THF (300 毫升) 中之溶液內, 於 -78°C 及氬氣下, 逐滴添加 n-BuLi (2.5 M, 在 THF 中, 101 毫升, 252 毫莫耳)。5 分鐘後, 添加 DMF (40 毫升, 503 毫莫耳), 並將反應混合物於 -78°C 下保持 2 小時。小心添加 NH_4Cl 水溶液 (250 毫升), 並分離液層。將水相進一步以醋酸乙酯萃取。合併有機相, 並以水、鹽水連續洗滌, 及脫水乾燥 (MgSO_4)。使殘留物於矽膠上純化 (溶離劑: 在己烷中之 10% 醋酸乙酯), 而得 13.99 克 2-氟基-4-甲氧基-苯甲醛 (54%)。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 3.88 (s, 3H), 6.65 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 10.21 (s, 1H).

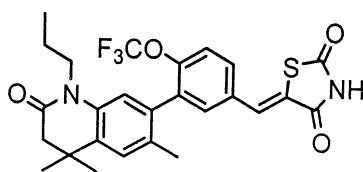
於 2-氟基-4-甲氧基-苯甲醛 (13.98 克, 90.7 毫莫耳) 在甲苯 (100 毫升) 中之溶液內, 添加乙二醇 (101 毫升, 1.81 莫耳) 與對-甲苯磺酸單水合物 (1.04 克, 5.44 毫莫耳)。將反應混合物於回流下加熱 16 小時。使用 Dean Starck 裝置移除水。於冷卻後, 添加碳酸鉀水溶液 (10%, 200 毫升), 並將混合物攪拌 30 分鐘。以醋酸乙酯萃取此溶液。將有機相以 10% 碳酸鉀水溶液、鹽水連續洗滌, 及脫水乾燥 (MgSO_4)。使殘留物於矽膠上純化 (溶離劑: 在己烷中之 10% 醋酸乙酯), 獲得 9.187 克 2-(2-氟基-4-甲氧基-苯基)-[1,3]二氧伍園 (51%)。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 3.81 (s, 3H), 4.06 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 12.3$ 與 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H).

於 2-(2-氟基-4-甲氧基-苯基)-[1,3]二氧伍園 (4.27 克, 21.54 毫莫

耳)在無水 THF (30 毫升)中之溶液內，於 -78°C 及氬氣下，添加 $n\text{-BuLi}$ (1.6 M，在己烷中，13.5 克，21.54 毫莫耳)。將所形成之橘色溶液於 -78°C 下攪拌 2 小時，然後添加 THF (30 毫升)中之碘 (6.015 克，23.70 毫莫耳)。於添加完成時，使反應混合物溫熱至室溫，並攪拌 1 小時。以醋酸乙酯萃取此溶液。將有機相以硫代硫酸鈉之 10% 水溶液 (2x 50 毫升)、水、鹽水連續洗滌，及脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及蒸發，而得 5.794 克粗製 2-(2-氟基-3-碘基-4-甲氧基-苯基)-[1,3]二氧伍園，將其以此使用於下一步驟中。

於 2-(2-氟基-3-碘基-4-甲氧基-苯基)-[1,3]二氧伍園 (5.284 克，16.30 毫莫耳)在丙酮 (170 毫升)中之溶液內，添加 HCl (1N，170 毫升)，並將此溶液於室溫下攪拌 48 小時。將此溶液以醋酸乙酯萃取，並以水、鹽水連續洗滌，脫水乾燥 (MgSO_4)，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化 (溶離劑：在己烷中之 10% 醋酸乙酯)，而得 2.22 克 2-氟基-3-碘基-4-甲氧基苯甲醛 (38%，歷經 2 個步驟)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): 4.00 (s, 3H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 10.21 (s, 1H).

實例 8: 5-[3-(1-丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為 "化合物 8"。



以類似實例 1 之方式，使用 3-(1-丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-

1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛。自醋酸乙酯與己烷結晶後製成，45%產率。熔點 219-223 °C。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (s, 6H), 1.49 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 3.95 (br d, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H).

中間物 3-(1-丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛，係按下述製成：

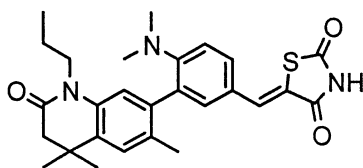
a. 3-(1-丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛

使 3-甲醯基-6-三氟甲氧基-1-苯基二羥基硼烷 (實例 1b)(0.905 克，3.87 毫莫耳)、7-溴基-1-丙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(1.0 克，3.22 毫莫耳)及碳酸鉀(0.89 克，6.44 毫莫耳)在甲苯(10 毫升)、乙醇(2 毫升)及水(1.5 毫升)中之混合物，以氫脫氣 30 分鐘。添加肆(三苯膦)鉀(0)(0.186 克，0.161 毫莫耳)，並將混合物於回流及氫氣下加熱 24 小時。使此溶液冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水及鹽水連續洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化(在己烷中之 0-15% 醋酸乙酯)，獲得 0.70 克 3-(1-丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛(52%)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) : 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.61 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 3.95 (br d, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.1 與 8.74 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H).

b. 7-溴基-1-丙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

將粉末狀氫氧化鉀(1.26克，22.38毫莫耳)在DMSO(40毫升)中之混合物，於0°C下攪拌10分鐘。小心地添加7-溴基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例1e)(3.0克，11.19毫莫耳)，接著立即添加1-碘化丙烷(5.5毫升，55.95毫莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫，並於室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒入水中，並以二氯甲烷萃取，以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(MgSO₄)，過濾，及蒸發，而得4.0克7-溴基-1-丙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮，並將其使用在Suzuki偶合(步驟a)中，無需進一步純化。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 3.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.15 (s, 1H).

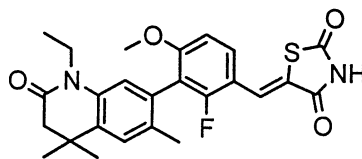
實例9: 5-[4-二甲胺基-3-(1-丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物9"。



以類似實例1之方式，使用4-二甲胺基-3-(1-丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛。自乙醇再結晶後製成，67%產率。熔點258-260°C。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.46 (2 s, 2H), 2.58 (s, 6H), 3.90 (br m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 (s+d, 2H), 7.50 (dd, J₁ = 2.1 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 12.44 (br s, 1H).

中間物 4-二甲胺基-3-(1-丙基-4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛係以類似實例 3a 之方式，使用 6-二甲胺基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷(實例 3b)與 7-溴基-1-丙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例 8b)製成。57% 產率。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (2 s, 6H), 1.64 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 3.91 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 2.1 Hz 與 8.4 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H).

實例 10: 5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-2-氟基-4-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 10"。

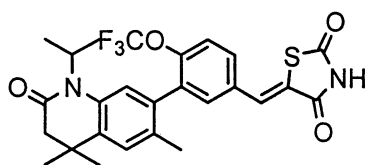


以類似實例 1 之方式，使用 2-氟基-4-甲氧基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛。自乙醇再結晶後製成，81% 產率。熔點 279-281°C。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.05 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.93 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H).

中間物 2-氟基-4-甲氧基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛係以類似實例 7a 之方式，使用 7-溴基-1-乙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例 2b)與 2-氟基-3-碘基-4-甲氧基苯甲醛(實例 7b)製成。59% 產率。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.60

(s, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 10.26 (s, 1H).

實例 11： 5-[3-(1-異丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為“化合物 11”。



以類似實例 1 之方式，使用 3-(1-異丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛。自乙醇 / 水結晶後製成，48% 產率。熔點 233-235°C。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.26 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.76 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H).

中間物 3-(1-異丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛，係按下述製成：

a. 3-(1-異丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛

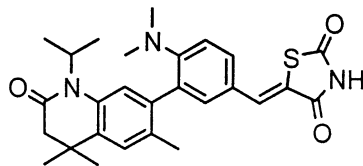
使 3-甲醯基-6-三氟甲氧基-1-苯基二羥基硼烷 (實例 1b) (1.09 克，4.64 毫莫耳)、7-溴基-1-異丙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (1.2 克，3.87 毫莫耳) 及碳酸鉀 (1.07 克，7.74 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升)、乙醇 (2 毫升) 及水 (1.5 毫升) 中之混合物，以氬脫氣 30 分鐘。添加 4-(三苯膦)鈀 (0) (0.224 克，0.194 毫莫耳)，

並將混合物於回流及氬氣下加熱 24 小時。使此溶液冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水及鹽水連續洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化(在己烷中之 0-15% 醋酸乙酯)，獲得 0.54 克 3-(1-異丙基 -4,4,6-三甲基 -2-酮基 -1,2,3,4-四氫 -喹啉 -7-基) -4-三氟甲氧基 -苯甲醛 (33%)。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 1.32 (s, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 1.8$ 與 8.4 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H).

b. 7-溴基 -1-異丙基 -4,4,6-三甲基 -3,4-二氫 -1H-喹啉 -2-酮

以類似實例 1d 之方式，使用 7-溴基 -4,4,6-三甲基 -3,4-二氫 -1H-喹啉 -7-基) -2-酮 (實例 1e) 與 2-碘化丙烷製成。72% 產率。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 1.25 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).

實例 12: 5-[4-二甲胺基 -3-(1-異丙基 -4,4,6-三甲基 -2-酮基 -1,2,3,4-四氫 -喹啉 -7-基) -苯亞甲基] -噻唑啉 -2,4-二酮，其可被稱為 "化合物 12"。

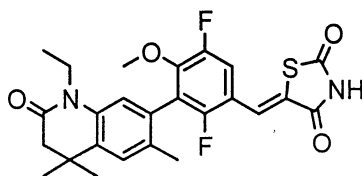


以類似實例 1 之方式，使用 4-二甲胺基 -3-(1-異丙基 -4,4,6-三甲基 -2-酮基 -1,2,3,4-四氫 -喹啉 -7-基) -苯甲醛製成。72% 產率。熔點 $274-276^\circ\text{C}$ 。 ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1.24 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.40 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.38 (d, 2H), 2.58 (s, 6H), 4.71 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 1.8$

Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 12.45 (br s, 1H).

中間物 4-二甲胺基-3-(1-異丙基-4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛係以類似實例 3a 之方式，使用 6-二甲胺基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷(實例 3b)與 7-溴基-1-異丙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例 11b)製成。48% 產率。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): 1.31 (s, 6H), 1.48 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.69 (s, 6H), 4.76 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.5$ Hz 與 8.7 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H).

實例 13: 5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-2,5-二氟-4-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為“化合物 13”。



以類似實例 1 之方式，使用 3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-2,5-二氟-4-甲氧基-苯甲醛。自二氯甲烷與己烷再結晶後製成，22% 產率。熔點 203-207°C。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; DMSO) 1.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.25 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 12.3$ Hz, 1H), 12.77 (s, 1H).

中間物 3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-2,5-二氟-4-甲氧基-苯甲醛係以類似實例 7a 之方式，使用 7-溴基-1-乙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例 2b)與 3-溴基-2,5-二氟-4-甲氧基苯甲醛製成。14% 產率。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz;

CDCl_3) : 1.21 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 3.81 (2 s, 3H), 4.02 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.68 (dd, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_2 = 11.7$ Hz, 1H), 10.25 (2 s, 1H).

a. 3-溴基-2,5-二氟-4-甲氧基苯甲醛

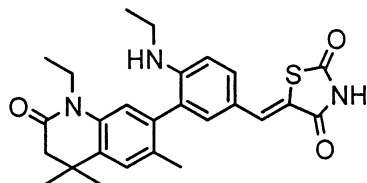
將六甲基四胺 (53.88 克, 0.384 毫莫耳) 小心添加至 TFA (140 毫升) 中, 並使此溶液溫熱至 80°C 。將 2,5-二硝基酚 (25 克, 0.192 毫莫耳) 在 THF (60 毫升) 中之溶液逐滴添加至反應混合物中, 並將反應物於 80°C 下攪拌 3 小時。將此溶液以甲苯稀釋, 並在減壓下移除 TFA。然後, 將此溶液倒入冰水中, 並以醋酸乙酯萃取, 以水、飽和 NaHCO_3 水溶液 (至 $\text{pH} = 6$)、水及鹽水連續洗滌, 脫水乾燥 (MgSO_4), 過濾, 及蒸發, 而得 17 克粗製 2,5-二氟-4-羥基苯甲醛, 將其以此使用於下一步驟中。

於 2,5-二氟-4-羥基苯甲醛 (37.5 克, 0.237 毫莫耳) 在二氯甲烷 (1.5 升) 中之溶液內, 添加三溴化吡錠 (75.9 克, 0.237 毫莫耳)。將反應混合物於 40°C 下攪拌 7 小時, 接著在室溫下過夜。將反應物以水及鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得 48.4 克粗製 3-溴基-2,5-二氟-4-羥基苯甲醛, 將其以此使用於下一步驟中。

於 3-溴基-2,5-二氟-4-羥基苯甲醛 (48.4 克, 0.193 毫莫耳) 在 DMF (200 毫升) 中之溶液內, 添加碳酸鉀 (40.0 克) 與硫酸二甲酯 (27.4 毫升)。將反應混合物於室溫下攪拌過夜。將反應物以醋酸乙酯稀釋, 並以水及鹽水連續洗滌, 以硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。以己烷研製殘留物, 而得 26 克 3-溴基-2,5-二氟-4-甲氧基苯甲醛。使母液蒸發, 並於矽膠上層析 (在己烷

中之 0-10% 醋酸乙酯)，獲得 10.86 克更多之產物 (38% 總產率，得自 2,5-二硝基酚)。

實例 14： 5-[4-乙胺基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 14"。



以類似實例 1 之方式，使用 4-乙胺基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛。自二氯甲烷與己烷結晶後製成，86% 產率。熔點 283-285°C。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.45 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 5.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.46 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H).

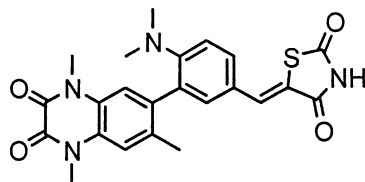
a. 4-乙胺基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛

中間物 4-乙胺基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛係以類似實例 7a 之方式，使用 7-溴基-1-乙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例 2b) 與 3-溴基-4-乙胺基苯甲醛製成。53% 產率。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 4.02 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H).

b. 3-溴基-4-乙胺基苯甲醛

於4-二乙胺基-苯甲醛(10克，56.4毫莫耳)在二氯甲烷(300毫升)中之溶液內，於室溫下，添加三溴化吡錠(54克，169.2毫莫耳)。將反應混合物於室溫下攪拌48小時，然後以水及鹽水連續洗滌，脫水乾燥(MgSO_4)，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上層析(在己烷中之10%醋酸乙酯)，而得10.3克3-溴基-4-乙胺基苯甲醛(80%)。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 1.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.31 (m, 2H), 4.92 (br s, 1H), 6.67 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 9.68 (s, 1H).

實例 15: 6-[2-二甲胺基-5-(2,4-二酮基-亞噻唑啉-5-基甲基)-苯基]-1,4,7-三甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮，其可被稱為"化合物 15"。



以類似實例 1 之方式，使用4-二甲胺基-3-(1,4,7-三甲基-2,3-二酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-苯甲醛製成(8%)。熔點 247-251 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 2.15 (s, 3H), 2.58 (s, 6H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 2.3$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 12.4 (br s, 1H).

中間物4-二甲胺基-3-(1,4,7-三甲基-2,3-二酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基)-苯甲醛係以類似實例 3a 之方式，使用6-二甲胺基-3-甲醯基-1-苯基二羥基硼烷(實例 3b)與6-溴基-1,4,7-三甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮製成(18%)。 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 2.12 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 3.65 (s, 6H), 7.1-7.6 (m, 5H), 9.84 (s, 1H).

a. 6-溴基-1,4,7-三甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮

於1,4,6-三甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮(0.66克, 3.2毫莫耳)在醋酸(40毫升)中之溶液內, 添加溴(0.52克, 3.2毫莫耳), 並將此溶液於50°C下攪拌過夜。使反應混合物冷卻至室溫, 並倒入水中。以NaOH水溶液使此溶液中和至pH=7, 以二氯甲烷萃取, 並以鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及蒸發, 而得0.9克6-溴基-1,4,7-三甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮, 將其使用於Suzuki偶合(步驟a)中, 無需進一步純化。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 2.47 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 7.09 (s, 1H), 7.40 (s, 1H).

b. 1,4,6-三甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮

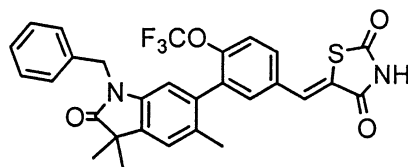
於6-甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮(5.3克, 30毫莫耳)在THF(150毫升)中之溶液內, 於0°C及氬氣下, 添加氫化鈉(3.68克, 80%在礦油中, 120毫莫耳), 接著是碘化甲烷(7.5毫升, 120毫莫耳)。將此溶液於0°C下攪拌3小時, 並在室溫下過夜。使反應混合物冷卻至0°C, 並以1N HCl酸化。將此溶液以二氯甲烷萃取, 以鹽水洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及蒸發。使殘留物於矽膠上層析(在二氯甲烷中之10至25%乙腈), 獲得1.1克1,4,6-三甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮(18%)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 2.44 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 7.06-7.15 (m, 3H).

c. 6-甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮

使3,4-二甲苯胺(24.4克, 0.2毫莫耳)溶於2N HCl(300毫升)中, 添加草酸二水合物(27.7克, 0.22毫莫耳), 並將混合物於回流下加熱3.5小時。使反應混合物冷卻至室溫, 過濾, 以水洗滌, 脫水乾燥(MgSO₄), 過濾, 及蒸發, 而得34克6-

甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮(96%)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) : 2.25 (s, 3H), 6.87-6.99 (m, 3H), 11.87 (br s, 2H).

實例 16: 5-[3-(1-苄基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 16"。



以類似實例 1 之方式，使用 3-(1-苄基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛製成。72% 產率。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 1.37 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.28 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.6 Hz 與 8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.3 Hz 與 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H).

a. 3-(1-苄基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛

中間物 3-(1-苄基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛係以類似實例 1 之方式，使用 3-甲鹽基-6-三氟甲氧基-1-苄基二羥基硼烷(實例 1b)與三氟-甲烷磺酸 1-苄基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基酯製成。27% 產率。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.48 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 1.74 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 2.91 (dd, J = 7.2 與 14.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H).

b. 三氟-甲烷磺酸 1-苄基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基酯

於 1-苄基-6-羥基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮 (1.85 克, 6.60 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (30 毫升) 中之溶液內, 於氬氣及 0°C 下, 慢慢添加吡啶 (0.64 毫升, 7.92 毫莫耳), 接著是三氟甲烷磺酐 (1.33 毫升, 7.92 毫莫耳)。使反應物溫熱至室溫, 並攪拌過夜。將混合物以水、1N HCl、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水連續洗滌。以 MgSO₄ 使有機萃液脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得 2.6 克三氟甲烷磺酸 1-苄基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基酯 (95% 產率)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.42 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.29 (m, 5H).

c. 1-苄基-6-羥基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮

於 1-苄基-6-甲氧基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮 (1.52 克, 5.15 毫莫耳) 在無水二氯甲烷 (50 毫升) 中之溶液內, 於氬氣及 -78°C 下, 慢慢添加 BBr₃ (0.87 毫升, 9.27 毫莫耳)。使反應物溫熱至 -20°C, 並於室溫下攪拌過夜。將水與液層分離。以 NaHCO₃ 使水層中和, 並以二氯甲烷萃取。將合併之有機萃液以 NaHCO₃ 水溶液、水及鹽水洗滌, 以 MgSO₄ 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得 1-苄基-6-羥基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮 (93% 產率)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.38 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 5.47 (br s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.26 (m, 5H).

d. 1-苄基-6-甲氧基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮

於 N-苄基-N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺 (4.35 克, 11.56 毫莫耳) 在 1,4-二氧陸園 (115 毫升) 中之溶液內, 添加

第三-丁醇鈉(1.66 克, 17.34 毫莫耳)。使混合物於氫氣下脫氣 30 分鐘, 然後添加醋酸鈹(II)(130 毫克, 0.58 毫莫耳)與三環己基膦(162 毫克, 0.58 毫莫耳), 並使混合物回流過夜。添加飽和氯化銨水溶液, 並以醋酸乙酯萃取此溶液。將有機萃液以水及鹽水連續洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物於矽膠上層析(在己烷中之 20% 醋酸乙酯), 獲得 1.94 克 1-苄基-6-甲氧基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫吡啶-2-酮(57% 產率)。
 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 1.40 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.27 (m, 5H).

e. N-苄基-N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺

將粉末狀 KOH (1.3 克, 23.13 毫莫耳) 在 DMSO (25 毫升) 中之混合物, 於 0°C 下攪拌 5 分鐘。小心地添加 N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺 (3.30 克, 11.56 毫莫耳), 接著立即添加溴化苄 (2.75 毫升, 23.13 毫莫耳), 並將反應物於室溫下攪拌 48 小時。添加水, 並以醋酸乙酯萃取混合物。將有機萃液以水及鹽水連續洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物於矽膠上層析(在己烷中之 20% 醋酸乙酯), 而得 4.3 克 N-苄基-N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺(99% 產率)。
 ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3): 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 5H), 7.38 (s, 1H).

f. N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺

於 2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯胺 (5.6 克, 25.96 毫莫耳)、10% KOH (27 毫升) 及二氯甲烷 (30 毫升) 之兩相混合物中, 逐滴添

加二氯甲烷(10 毫升)中之氯化異丁鹽(3 毫升, 28.55 毫莫耳)。
將反應混合物於室溫下攪拌 48 小時。分離液層。將水層進一步以二氯甲烷萃取, 並將合併之有機物質以水及鹽水連續洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發, 而得 7.38 克 N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁鹽胺(99% 產率)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): 1.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H).

g. 2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯胺

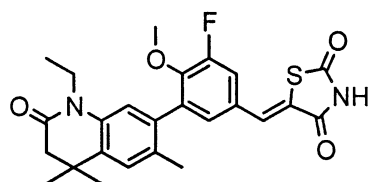
於 3-甲氧基-4-甲基-苯胺(8.19 克, 59.71 毫莫耳)在二氯甲烷(200 毫升)中之溶液內, 添加三溴化四丁基銨(28.79 克, 59.71 毫莫耳), 並將反應混合物於室溫下攪拌 2.5 小時。添加 NaHCO_3 水溶液, 並分離液層。將水層進一步以二氯甲烷萃取, 並將合併之有機物質以水及鹽水連續洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物於矽膠上層析(在己烷中之 20% 醋酸乙酯), 獲得 11.05 克 2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯胺(85% 產率)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): 2.09 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (br s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.13 (s, 1H).

h. 3-甲氧基-4-甲基-苯胺

於 2-甲基-5-硝基苯甲醚(11.56 克, 69.2 毫莫耳)在醋酸乙酯(200 毫升)與乙醇(70 毫升)混合物中之溶液內, 分次添加氯化錫(II)二水合物(109 克, 0.483 莫耳), 並將混合物於室溫下攪拌過夜。以 K_2CO_3 水溶液使反應混合物鹼化, 並在矽藻土上過濾。分離液層。將水層進一步以醋酸乙酯萃取, 並將合併之有機物質以水及鹽水連續洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾,

及蒸發，而得 8.02 克 3-甲氧基-4-甲基-苯胺 (86% 產率)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 2.09 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.01 (br s, 1H), 6.20 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

實例 17: 5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-5-氟基-4-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為 "化合物 17"。



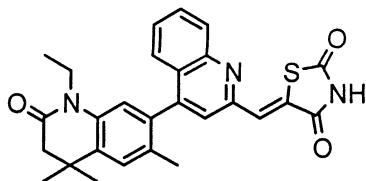
以類似實例 1 之方式，使用 3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-5-氟基-4-甲氧基-苯甲醛製成。36% 產率。熔點 260-262°C。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d-6): 1.08 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.25 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.96 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.56 (dd, J₁ = 12.6 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H).

中間物 3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-5-氟基-4-甲氧基-苯甲醛係以類似實例 7a 之方式，使用 7-溴基-1-乙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮 (實例 2b) 與 3-溴基-5-氟基-4-甲氧基-苯甲醛製成。12% 產率。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J₁ = 11.7 Hz, J₂ = 2.1 Hz, 1H), 9.91 (s, 1H).

中間物 3-溴基-5-氟基-4-甲氧基-苯甲醛係以類似實例 5d 之方式，使用 3-氟基-4-甲氧基-苯甲醛製成。將其以此使用於下一

步驟，無需純化。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.11 (s, 3H), 7.60 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 9.87 (s, 1H).

實例 18: 5-(1'-乙基 -4',4',6'-三甲基 -2'-酮基 -1',2',3',4'-四氫 [4,7']聯喹啉基 -2-基亞甲基)-噻唑啉-2,4，其可被稱為"化合物 18"。



以類似實例 1 之方式，使用 1'-乙基 -4',4',6'-三甲基 -2'-酮基 -1',2',3',4'-四氫-[4,7']聯喹啉基 -2-羧甲醛製成。熔點 $299-301^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 1.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 1.28 (s, 3H); 1.33 (s, 3H); 1.97 (s, 3H); 3.94 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H); 7.06 (s, 1H); 7.40 (s, 1H); 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H); 7.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 8.22 (d, $J = 8.1$, 1H); 12.54 (br s, 1H).

a. 1'-乙基 -4',4',6'-三甲基 -2'-酮基 -1',2',3',4'-四氫-[4,7']聯喹啉基 -2-羧甲醛

使 1-乙基 -4,4',-三甲基 -2-酮基 -1,2,3',-四氫 -喹啉 -7-二羥基硼烷 (0.25 克, 0.96 毫莫耳)、4-三氟甲烷磺酰氧基 -喹啉 -2-羧甲醛 (實例 18d)(0.17 克, 0.80 毫莫耳) 及碳酸鉀 (0.21 克, 1.6 毫莫耳) 在甲苯 (5 毫升)、乙醇 (1 毫升) 及水 (0.75 毫升) 中之混合物，以氫脫氣 30 分鐘。添加肆(三苯膦)鉀 (0)(20 毫克, 0.016 毫莫耳)，並將混合物於回流及氫氣下加熱 20 小時。使此溶液冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水及鹽水連續洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化 (在己烷中之 0% -20% 醋酸乙酯)，獲得 0.18 克 1'-乙基 -4',4',6'-

三甲基-2'-酮基-1',2',3',4'-四氫-[4,7']聯喹啉基-2-羧甲醛(52%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 4.00 (br d, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.83 (m, $J = 1$ H), 7.92 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 10.29 (s, 1H).

b. 1-乙基-4,4,6-三甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(13.8克, 40.20毫莫耳)在二氯甲烷(150毫升)中之溶液內, 於氫氣及 -78°C 下, 逐滴添加三溴化硼(19毫升, 201毫莫耳), 並使此溶液慢慢溫熱至室溫, 並在室溫下留置過夜。將此溶液傾倒在冰-水上, 並以醋酸乙酯慢慢萃取, 以水及鹽水連續洗滌, 以無水硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物自醋酸乙酯與己烷再結晶, 而得1-乙基-4,4,6-三甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(9克, 86%產率)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz; CDCl_3): 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.12 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.84 (br d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.11 (s, 1H).

c. 1-乙基-4,4,6-三甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

於7-溴基-1-乙基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例2b)(6.5克, 91.95毫莫耳)在二氧陸園(65毫升)中之溶液內, 於氫氣下, 逐滴添加三乙胺(12.3毫升, 87.78毫莫耳)、醋酸鈹(II)(0.246克, 1.098毫莫耳)、2-(二環己基膦基)聯苯基(1.54克, 4.39毫莫耳)及二甲基丁二醇硼烷(9.6毫升, 65.85毫莫耳)。將反應混合物在 85°C 下加熱3小時, 然後冷卻至室溫。將水(7毫

升)慢慢添加至混合物中，接著是氯化銨飽和水溶液(100 毫升)。將混合物以醋酸乙酯萃取，並以水及鹽水連續洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使粗製物於矽膠上純化(在己烷中之0-20%醋酸乙酯)，獲得1-乙基-4,4,6-三甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍圈-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(5.1克，67%產率)。¹H NMR (300 MHz; CDCl₃): 1.24 (m, 9H), 1.31 (s, 12H), 2.45 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

d. 4-三氟甲烷磺醯氧基-喹啉-2-羧甲醛

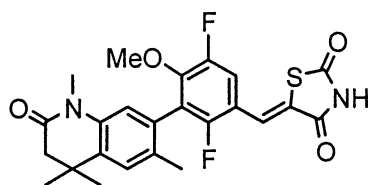
於4-三氟甲烷磺醯氧基-喹啉-2-羧酸乙基酯(4.5克，12.88克)在甲苯(80毫升)中之溶液內，於氬氣及-78°C下，慢慢添加氬化二異丁基鋁(1.5 M，在甲苯中，12.88毫升，19.33毫莫耳)。將反應混合物於-78°C下攪拌1小時。慢慢添加甲醇(13毫升)，接著是水(26毫升)。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，以醋酸乙酯萃取，並以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化(在己烷中之5-10%醋酸乙酯)，而得2.9克4-三氟甲烷磺醯氧基-喹啉-2-羧甲醛(74%)。¹H NMR (300 MHz; DMSO-d₆): 8-8.2 (m, 4H), 8.43 (m, 1H), 10.05 (s, 1H).

e. 4-三氟甲烷磺醯基-喹啉-2-羧酸乙基酯

於4-羥基-喹啉-2-羧酸乙基酯(3.7克，17.03克)在二氯甲烷(100毫升)中之溶液內，於氬氣下，慢慢添加吡啶(1.65毫升，20.44毫莫耳)。使反應混合物冷卻至0°C，然後逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(3.44毫升，20.44毫莫耳)。使反應混合物慢慢溫熱至室溫，並於室溫下攪拌過夜。將此溶液以水、1N HCl、水、飽和NaHCO₃、水及鹽水連續洗滌，以硫酸鎂脫水乾燥，過

濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化(在己烷中之5-15%醋酸乙酯)，獲得4.5克4-三氟甲烷磺基-噻啉-2-羧酸乙酯(76%)。

實例 19： 5-[2,5-二氟-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 19"。



以類似實例 1 之方式，使用 2,5-二氟-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-苯甲醛製成。熔點 165-167°C。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.27 (s, 6H); 2.06 (s, 3H); 2.49 (s, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H); 6.98 (s, 1H); 7.31 (s, 1H); 7.46 (dd, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 12.3$ Hz, 1H); 7.70 (s, 1H); 12.77 (s, 1H).

a. 2,5-二氟-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-苯甲醛

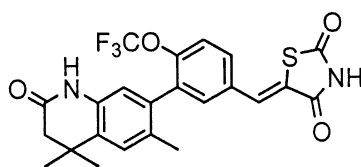
使 1,4,4,6-四甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫-1H-噻啉-2-酮(0.36 克，1.1 毫莫耳)、3-溴基-2,5-二氟-4-甲氧基苯甲醛(實例 13)(0.25 克，0.1 毫莫耳)及碳酸鉀(0.275 克，1.99 毫莫耳)在甲苯(5 毫升)、乙醇(1 毫升)及水(0.75 毫升)中之混合物，以氫脫氣 30 分鐘。添加肆(三苯膦)鉀(0)(58 毫克，0.05 毫莫耳)，並將混合物於回流及氫氣下加熱 20 小時。使此溶液冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水及鹽水連續洗滌，以無水硫酸鎂脫水乾燥，過濾，及蒸發。使殘留物於矽膠上純化(在己烷中之 0%-20% 醋酸乙酯)，而得 97 毫克

2,5-二氟-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛。

b. 1,4,4,6-四甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

於7-溴基-1,4,4,6-四甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例1d)(1克, 3.54毫莫耳)在二氧陸園(10毫升)中之溶液內, 於氬氣下, 逐滴添加三乙胺(1.98毫升, 14.175毫莫耳)、醋酸鈹(II)(39.8毫克, 1.772毫莫耳)、2-(二環己基膦基)聯苯基(248毫克, 0.709毫莫耳)及二甲基丁二醇硼烷(1.54毫升, 10.632毫莫耳)。將反應混合物於85°C下加熱1.5小時, 然後冷卻至室溫。將水(1毫升)慢慢添加至混合物中, 接著是氯化銨飽和水溶液。將混合物以醋酸乙酯萃取, 並以水及鹽水連續洗滌, 以無水硫酸鎂脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使粗製物於矽膠上純化(在己烷中之25%醋酸乙酯), 獲得1,4,4,6-四甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼伍園-2-基)-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(0.91克, 78%產率)。

實例 20: 5-[4-三氟甲氧基-3-(4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮, 其可被稱為"化合物 20"。

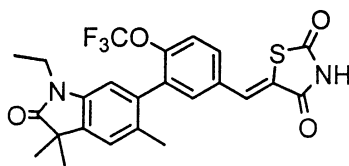


以類似實例1之方式, 使用4-三氟甲氧基-3-(4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛製成。76%產率。熔點306-308°C。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): ¹H NMR (300 MHz: DMSO):

1.26 (s, 3H); 1.29 (s, 3H); 2.04 (s, 3H); 2.38 (m, 2H); 6.69 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); 7.64 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H); 7.74 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H); 7.86 (s, 1H); 10.16 (s, 1H); 12.71 (寬廣 s, 1H)

中間物 4-三氟甲氧基-3-(4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯甲醛係以類似實例 1 之方式，使用 7-溴基-4,4,6-三甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮(實例 1e) 與 3-甲醯基-6-三氟甲氧基-1-苯基二羥基硼烷(實例 1b) 製成。

實例 21：5-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 21"。



以類似實例 1 之方式，使用 3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛製成。51% 產率。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.1 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 3.70 (q, $J = 7.33$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.75 (dd, $J_1 = 2.35$, $J_2 = 8.79$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 12.7 (bs, 1H).

a. 3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-4-三氟甲氧基-苯甲醛

於 4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-苯甲醛 (210 毫克，0.58 毫莫耳) 在 DMSO (5 毫升) 中之溶液內，於氫氣下，添加 KOH (粉末，65 毫克，1.16 毫莫耳) 與碘化乙烷 (180 毫克，1.16 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌約 2 小

時。添加 5 毫升水，將此產物以 EtOAc 萃取，以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(己烷：EtOAc / 4：1)。獲得 120 毫克淡無色固體(產率：53%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ : 1.24 (t, $J = 7.03$ Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.53 (dd, $J_1 = 1.76$ Hz, $J_2 = 8.50$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J_1 = 2.34$ Hz, $J_2 = 8.50$ Hz, 1H), 10.05 (s, 1H).

b. 4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-苯甲醛

使三氟甲烷磺酸 3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基酯 (243 毫克，0.75 毫莫耳)、3-甲醯基-6-三氟甲氧基-1-苯基二羧基硼烷(實例 1b)(194 毫克，0.83 毫莫耳)在甲苯(10 毫升)、EtOH (1.5 毫升)及水(1 毫升)中之混合物，以氫脫氣 20 分鐘。添加 肆(三苯膦)鈀(0)(398 毫克，0.34 毫莫耳)、碳酸鈉(159 毫克，1.50 毫莫耳)及氯化鋰(98 毫克，2.25 毫莫耳)，並將反應混合物於氫氣下加熱至回流，歷經 22 小時。使反應物冷卻至室溫，以醋酸乙酯稀釋，並以水及鹽水連續洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(己烷：EtOAc / 3：1)，而得 166 毫克 4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-苯甲醛(61%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ : 1.44 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 2.34$ Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H), 10.03 (s, 1H).

c. 三氟-甲烷磺酸 3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基酯

於6-羥基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮(640毫克, 3.17毫莫耳)在二氯甲烷(15毫升)中之溶液內, 於0°C下, 添加三乙胺(642毫克, 884微升, 6.34毫莫耳), 接著緩慢添加三氟甲烷磺酸酐(984毫克, 586微升, 3.49毫莫耳)。使混合物緩慢溫熱至室溫, 並於室溫下攪拌過夜。將此溶液以水及鹽水洗滌, 以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下蒸發。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(己烷: EtOAc / 2: 1), 獲得750毫克三氟甲烷磺酸3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基酯(73%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ: 1.40 (s, 6H), 2.35 (s, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.10 (bs, 1H).

d. 6-羥基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮

將6-甲氧基-1-(4-甲氧基-苄基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮(640毫克, 1.97毫莫耳)與醋酸(0.7毫升)與48%氫溴酸(7毫升)混合, 並加熱至回流, 歷經12小時。使此溶液冷卻至0°C, 並添加Na₂CO₃水溶液, 以調整至pH=7, 然後以EtOAc萃取, 以鹽水洗滌, 以MgSO₄脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下蒸發。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(己烷: EtOAc / 4: 1至1: 1), 而得280毫克6-羥基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮(74%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ: 1.15 (s, 6H), 2.02-6.34 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).

e. 6-甲氧基-1-(4-甲氧基-苄基-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吡啶-2-酮

於N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苄基)-N-(4-甲氧基-苄基)-異丁醯胺(8.72克, 21.4毫莫耳)在無水1,4-二氧陸圀(80毫升)中之溶液內, 添加第三-丁醇鈉(3.09克, 32.1毫莫耳)。在添加醋酸

鈹(II)(241 毫克, 1.07 毫莫耳)與三環己基膦(300 毫克, 1.07 毫莫耳)之前, 使氫起泡經過約 15 分鐘。將混合物加熱至回流歷經 16 小時。使混合物冷卻至室溫, 以水稀釋, 並以 EtOAc 萃取, 以鹽水洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及蒸發。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(己烷: EtOAc / 5: 1 至 3: 1), 獲得 5.4 克 6-甲氧基-1-(4-甲氧基-苄基)-3,3,5-三甲基-1,3-二氫-吲哚-2-酮(77%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ : 1.38 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.84 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H).

f. N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-N-(4-甲氧基-苄基)-異丁醯胺

於 N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺(6.83 克)在 DMSO (40 毫升)中之溶液內, 於氫氣下, 添加粉末 KOH (2.68 克, 47.7 毫莫耳)與氯化 4-甲氧基苄(7.5 克, 47.7 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌 17 小時。添加水(30 毫升), 並將混合物以 EtOAc 萃取, 以鹽水洗滌, 以 MgSO_4 脫水乾燥, 過濾, 及在減壓下蒸發。使殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(己烷: EtOAc / 10: 1 至 3: 1), 而得 8.72 克 N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-N-(4-甲氧基-苄基)-異丁醯胺(90%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ : 1.00 (d, $J = 7.03$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.45$ Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (d, $J = 14.07$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 14.07$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.38 (s, 1H).

g. N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺

於 N-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺(5.0 克, 24.1 毫莫耳)在

二氯甲烷(200 毫升)中之溶液內，於 0°C 下，添加三溴化四丁基銨(12.2 克，25.3 毫莫耳)。然後，將混合物在室溫下攪拌 20 小時。將此溶液以水、鹽水、碳酸氫鈉水溶液、鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，獲得 6.83 克 N-(2-溴基-5-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺(99%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ : 1.29 (d, $J = 7.03$ Hz, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.65 (bs, 1H), 8.08 (s, 1H).

h. N-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺

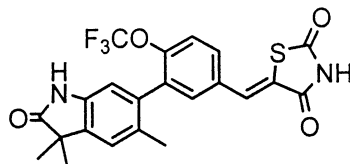
使 N-(3-羥基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺(6.48 克，33.5 毫莫耳)溶於 40 毫升丙酮中，添加碳酸鉀(13.9 克，100.5 毫莫耳)，接著是碘化甲烷(14.3 克，100.5 毫莫耳)。將混合物於室溫下攪拌約 3 天。過濾此溶液，及在減壓下蒸發，而得 6.6 克 N-(3-甲氧基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺(95%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ : 1.26 (d, $J = 7.03$ Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.71 (dd, $J = 2.05$ Hz, 8.21 Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H), 7.11 (bs, 1H), 7.47 (d, $J = 1.76$ Hz, 1H).

i. N-(3-羥基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺

於 5-胺基-2-甲基酚(30 克，244 毫莫耳)、10% NaOH(210 毫升)及二氯甲烷(120 毫升)之混合物中，在 0°C 下，慢慢添加二氯甲烷(50 毫升)中之氯化異丁醯(25.5 毫升，244 毫莫耳)。將混合物在室溫下攪拌過夜。分離水層，並以 EtOAc 萃取，以鹽水洗滌，以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及在減壓下蒸發，獲得 37.2 克 N-(3-羥基-4-甲基-苯基)-異丁醯胺(78%)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ : 1.21 (d, $J = 7.03$ Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.53 (m,

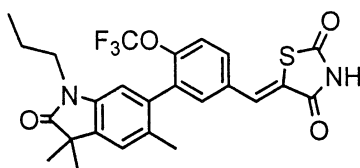
1H), 2.58 (s, 3H), 6.81 (dd, $J = 2.05$ Hz, 7.91 Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.91$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.05$ Hz, 1H), 8.14 (bs, 1H), 8.58 (s, 1H).

實例 22： 5-[4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 22"。



以類似實例 1 之方式，使用 4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-苯甲醛 (實例 21b) 製成。58% 產率。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.29 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 6.64 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 2.34, 8.79$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 12.71 (bs, 1H).

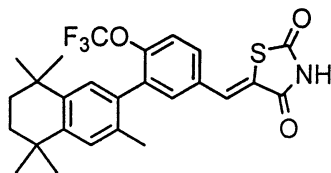
實例 23： 5-[4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-1-丙基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 23"。



以類似實例 1 之方式，使用 4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-1-丙基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-苯甲醛製成。58% 產率。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) : 0.82 (t, $J = 7.33$ Hz, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 3.62 (t, $J = 7.62$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 2.35$ Hz, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.75 (dd, $J = 2.34, 8.79$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 12.7 (bs, 1H).

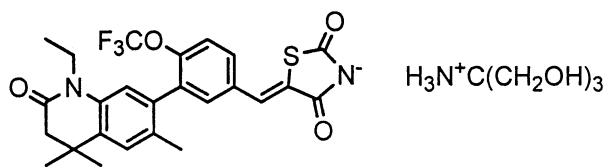
中間物 4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-1-丙基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-苯甲醛係以類似實例 21 之方式，使用 4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-苯甲醛(實例 21b) 與碘丙烷製成。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ : 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 10.05 (s, 1H).

實例 24: 5-[3-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，其可被稱為"化合物 24"。



化合物 24 之合成與利用係揭示於 2003 年 2 月 4 日頒予之美國專利 6,515,003 中，其係以全文藉此指稱併於本文。

實例 25: 5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，TRIS 鹽，其可被稱為"化合物 25"。



使化合物 2 (14.85 克，29.37 毫莫耳) 溶於無水 THF (100 毫升) 中，並於室溫下，逐滴添加參(羥甲基)胺基甲烷("Tris"，3.56 克，29.37 毫莫耳) 在無水甲醇(20 毫升)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 48 小時，過濾，及蒸發。使殘留物再溶解於乙醇中，蒸發，並在高真空下乾燥，而得 16.6 克：5-[3-(1-

乙基 -4,4,6-三 甲 基 -2-酮 基 -1,2,3,4-四 氫 -喹 啉 -7-基)-4-三 氟 甲 氧 基 苯 亞 甲 基]-噻 唑 啉 -2,4-二 酮 。 TRIS. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) : 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); 1.26 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.46 (s, 2H), 3.47 (s, 6H), 3.96 (br d, 2H), 5.16 (s, 3H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.5$ Hz 與 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 2.1$ Hz 與 8.7 Hz, 1H).

實例 26： 3T3-L1 前脂肪細胞在活體外檢測中之分化 (參閱圖 1 中之結果)

下列擬案係用以測定本發明化合物之脂肪細胞分化活性：

使得自 ATCC (美國組織培養收集處, MD) 之老鼠前脂肪細胞 3T3-L1 細胞，於 37°C 及 10% CO_2 下，首先在含有 4500 毫克 / 升葡萄糖、4 mM L- 麩 醯 胺、10 U / 毫升 Pen-G、10 mcg / 毫升鏈黴素及 10% 小牛血清 (CS) 之 DME Dulbecco 氏變性 Eagle 培養基中生長。將細胞在大約 3,000 個細胞 / 井之密度下，覆蓋在 96 井板中，並在相同培養基中生長至匯合 (當細胞在井上使用 100% 可取用空間時)。分化實驗係於匯合後兩天，在分化培養基 (DM) 中進行，該培養基包括 DME Dulbecco 氏變性 Eagle 培養基，含有 4500 毫克 / 升葡萄糖；4 mM L- 麩 醯 胺；10 U / 毫升 Pen-G；10 mcg / 毫升鏈黴素與 10% 牛胎兒血清 (FCS) 及 1 微克 / 毫升胰島素。然後，將細胞以待測化合物，在 10^{-10} 至 10^{-6} M 之濃度下處理，或使用提供完全分化之脂肪細胞之對照物處理，譬如地塞米松 / 胰島素 (個別為 2.5 μM ；10 微克 / 毫升)。含有化合物而未另外添加胰島素之分化培養基，係每 2-3 天置換一次，歷經總共 7 天。使用化合物 24 作為分化活性之標

準物，並將其於 0.1 μ M 下分化 3T3-L1 細胞之能力，取為 100% 分化之參考值。在實驗終止時，將已處理之細胞以 PBS (磷酸鹽緩衝鹽水, Irvine 科學公司, Irvine, CA) 洗滌一次，並在原位以 50 微升 10% Hecameg (清潔劑, Calbiochem, San Diego) 溶解。使用得自 Sigma 公司之甘油三酯-GPO Trinder 試劑，分析細胞溶胞產物之脂質含量。

如圖 1 中所示，許多本發明化合物會誘發 3T3-L1 細胞之分化。

實例 27：於 KKA^y 老鼠中，在第 2 型糖尿病之治療上，口服投予經選擇之化合物 (圖 2a-e)。

關於抗糖尿病活性之此種活體內檢測之程序，係由 Iwatsuka 等人詳細描述 (1970 黃色 KK 老鼠糖尿病特徵之一般評量. *Endocrinol. Japon.* 17: 23-35，以其全文併於本文供參考)。

實驗程序：將六至八週大之雄性 KKA^y 老鼠 (得自 Jackson Labs (Bar Harbor, Maine)) 飼養在固定 12-12-小時人工亮-暗循環中，並保持在無限制供應之標準齧齒動物飲食下。在此項研究起始之前，允許動物於此實驗環境中適應兩天。

在以本發明化合物起始治療之前，將動物自尾靜脈採血 (100-200 微升全血液)，並重複度量葡萄糖與甘油三酯之血清含量 (Trinder 套件；Sigma 公司, St. Louis, MO)。以此等最初度量為基礎，將動物分類成具有大約相同平均血清葡萄糖含量之數組群。一旦分類後，每個籠子飼養一隻動物，並無限制地供應齧齒動物飲食。除非另有指出，否則係使化合物懸浮於芝麻油中，並藉由口腔灌食法，以 3 毫升 / 公斤 / 劑

量之體積，每日對動物投藥一次。

治療組 A (n=5 / 組)：(參閱圖 2a 中之結果)

- 1) KKA^y 媒劑對照組 (芝麻油)
- 2) 化合物 1 (3 毫克 / 公斤)
- 3) 化合物 1 (10 毫克 / 公斤)
- 4) 化合物 2 (3 毫克 / 公斤)
- 5) 化合物 2 (10 毫克 / 公斤)

治療組 B (n=6 / 組)：(參閱圖 2b 中之結果)

- 1) KKA^y 媒劑對照組 (芝麻油)
- 2) 化合物 11 (15 毫克 / 公斤)

治療組 C (n=6 / 組)：(參閱圖 2c 中之結果)

- 1) KKA^y 媒劑對照組 (芝麻油)
- 2) 化合物 13 (15 毫克 / 公斤)

治療組 D (n=6 / 組)：(參閱圖 2d 中之結果)

- 1) KKA^y 媒劑對照組 (CMC)
- 2) 化合物 25 (3 毫克 / 公斤，CMC)

使化合物 25 懸浮於羧甲基纖維素溶液 (CMC；1% 羧甲基纖維素，在 H₂O 中，具有 10% 聚乙二醇 400) 中，並以 5 毫升 / 公斤 / 劑量之體積投予動物。

治療組 E (n=5 / 組)：(參閱圖 2e 中之結果)

- 1) KKA^y 媒劑對照組 (10% HP β CD)
- 2) 化合物 25 (1 毫克 / 公斤)
- 3) 化合物 25 (3 毫克 / 公斤)
- 4) 化合物 25 (10 毫克 / 公斤)

使化合物 25 溶於 10% 羥丙基 β 環糊精溶液中，並以 10 毫升 / 公斤 / 劑量之體積投予動物。

為監測所測試化合物之作用，在治療期間之第 7、14 及 / 或 21 天，於暗循環結束時，將動物採血。重複度量血清葡萄糖、甘油三酯及 / 或膽固醇含量。將血液保持於室溫下，以使其凝固，然後分離血清，並檢測葡萄糖、甘油三酯及 / 或膽固醇含量。如圖 2a-2d 中所示，所有受測試之化合物均會降低血清葡萄糖與甘油三酯含量，當一天投予一次時，有些具有低達 3 毫克 / 公斤之劑量。亦如圖 2e 中所示，在治療 4 週後，化合物 25 會造成令人意外地強且同時降低第 2 型糖尿病 KKA^y 老鼠之血清葡萄糖、甘油三酯及總膽固醇含量。

實例 28：在 db/db 突變種老鼠中，於第 2 型糖尿病之治療上，口服投予所選擇之化合物(參閱圖 3 中之結果)。

實驗程序：將七週大之雌性 db/db 突變種老鼠 (C57BL/KsJ-db +/+ m; Jackson Labs (Bar Harbour, ME)) 飼養在固定 12-12 小時人工亮-暗循環中，並保持在無限制地供應之標準高脂肪飲食(含有至少 11% 粗製脂肪)(Teklad S-2335)下。在此項研究起始之前，允許動物於此實驗環境中適應兩天。在起始治療之前，將動物自尾靜脈採血(100-200 微升全血液)，並重複度量葡萄糖與甘油三酯之血清含量(Trinder 套件；Sigma 公司, St. Louis, MO)。以此等最初度量為基礎，將動物分類成具有大約相同平均血清葡萄糖含量之治療組。一旦分類後，每個籠子飼養五隻動物，並無限制地供應高脂肪齧齒動物飲食。

治療組 (n=5 / 組)：

- 1) db/db 對照組 (CMC)
- 2) 化合物 25 (0.1 毫克 / 公斤，在 CMC 中)
- 3) 化合物 25 (0.3 毫克 / 公斤，在 CMC 中)
- 4) 化合物 25 (1 毫克 / 公斤，在 CMC 中)

使化合物 25 懸浮於羧甲基纖維素溶液 (CMC；1% 羧甲基纖維素，在 H₂O 中，具有 10% 聚乙二醇 400) 中，並以 5 毫升 / 公斤 / 劑量之體積投予動物。藥物係藉由口腔灌食法，在人工亮循環開始時，每日投予一次。

為監測所測試化合物之作用，於治療期間之第 0、7、14 天，在暗循環結束時，於三小時禁食後，將動物採血。重複度量禁食血清葡萄糖與甘油三酯含量。將血液保持於室溫下，以使其凝固，然後分離血清，並檢測葡萄糖與甘油三酯含量。如圖 3 中所示，當每日投予一次時，在使用低達 0.3 毫克 / 公斤之劑量下，化合物 25 會改善糖尿病之病徵。與對照動物比較，血清葡萄糖與甘油三酯兩者均被降低，該對照動物係顯示與第 2 型糖尿病有關聯之典型高血糖與血甘油三酯過多。

實例 29：當藉由化合物 2 誘發時，來自巨噬細胞泡沫細胞之膽固醇流出物檢測(參閱圖 4 中之結果)。

來自巨噬細胞泡沫細胞之膽固醇流出物，係按 Sparrow 等人，J. Biol. Chem., 2002, 277, 10021-10027 所述進行檢測，其係藉此指稱以全文併於本文。使得自 ATCC (Manassas, VI) 之 THP-1 細胞，在 RPMI 培養基 (Sigma 公司, St-Louis, MO) 中培養，其含有 10% 牛胎兒血清 (Sigma 公司, St-Louis, MO)，0.05 μ M 2-巰基乙醇，1 mM

丙酮酸鈉，2 mM L- 麩醯胺，100 單位 / 毫升青黴素，0.1 微克 / 毫升鏈黴素及 0.25 微克 / 毫升兩性霉素 B，得自 Sigma 公司 (St-Louis, MO)。在 24 井組織培養皿中，於 0.5 百萬個細胞 / 井之密度下，藉由在相同培養基加上 100 nM 醋酸十四醯基大戟二萜醇酯 (Sigma 公司, St-Louis, MO) 中培養 3 天，使 THP-1 細胞分化成巨噬細胞。

在分化成巨噬細胞後，當藉由本發明之化合物 2 誘發時，測試細胞之膽固醇流出物。經由在新的生長培養基中培養 24 小時，將細胞標記，該培養基含有 [3H]-膽固醇 (10 μ Ci / 毫升) (PerkinElmer, Boston, MA) 與 50 微克 / 毫升乙醯化 -LDL (Frederick, MD) 及 1% 牛胎兒血清 (Sigma 公司, St-Louis, MO)。在以 [3H]-膽固醇標記後，將細胞洗滌，並於含有 1 毫克 / 毫升牛血清白蛋白 (Sigma 公司, St-Louis, MO) 之不含血清培養基中，再培養 24 小時，以允許 [3H]-膽固醇與胞內膽固醇達成平衡。膽固醇流出物係藉由添加 10 微克 / 毫升 ApoA-I (CalBiochem, La Jolla, CA) 引發，在不含血清培養基中使用或未使用化合物 2 (1 μ M 最後濃度)。自儲備溶液將化合物 2 添加至經培養細胞中，並使對照細胞接受等量媒劑。24 小時後，採集培養基，並使細胞溶於含有 0.5% 清潔劑 Triton X-100 (Sigma 公司, St-Louis, MO) 之 1 mM HEPES, pH7.5 中。將培養基短暫地離心，以移除非黏連細胞，然後將上層清液與已溶解細胞兩者之液份，藉由液體閃爍光譜測定法計數，以測定放射活性。

膽固醇流出物係以百分比表示，按以下計算而得

$$\left(\text{培養基中之 [3H] 膽固醇} \right) / \left(\text{培養基中之 [3H] 膽固醇} + \text{細胞} \right)$$

中之[3H]膽固醇) $\times 100$

如圖4中所示，當與未經處理細胞比較時，化合物2係使來自THP-1細胞之膽固醇流出物增加。

實例30：在野生型史泊格多利(Sprague Dawley)大白鼠中，於飲食誘發之高膽固醇血症之治療上，口服投予所選擇之化合物(參閱圖5a-c中之結果)。

實驗程序：將六週大之雄性史泊格多利大白鼠(得自Harlan (San Diego, CA))飼養在固定12-12小時人工亮-暗循環中，並保持在無限制地供應之高膽固醇致粥瘤性飲食(Paigen飲食，得自研究飲食公司(New Brunswick, NJ))下。在此項研究起始之前，允許動物於此實驗環境中適應六天。

在起始治療之前，將動物自尾靜脈採血(100-200微升全血液)，並重複度量膽固醇之血清含量(膽固醇無限套件；Sigma公司, St. Louis, Mo)。以此等最初度量為基礎，將動物分類成具有大約相同平均總膽固醇含量之組群。一旦分類後，每個籠子飼養三隻動物，並保持在無限制Paigen飲食下。使所有欲被測試之化合物懸浮於芝麻油中，並以3毫升/公斤之最後體積投予。藥物係在人工亮循環開始時，藉由口腔灌食法投予，每日一次。為獲得脂質度量之基線，故加入被保持在標準齧齒動物飲食下對照組(貧乏對照組)。

治療組A (n=6 / 組)：(參閱圖5a中之結果)

- 1) 貧乏對照組(芝麻油)
- 2) 對照組
- 3) 化合物2 (0.3毫克 / 公斤)

4) 化合物 2 (1 毫克 / 公斤)

5) 化合物 2 (3 毫克 / 公斤)

治療組 B (n=6 / 組) : (參閱圖 5b 中之結果)

1) 貧乏對照組 (芝麻油)

2) 對照組

3) 化合物 6 (3 毫克 / 公斤)

治療組 C (n=6 / 組) : (參閱圖 5c 中之結果)

1) 貧乏對照組 (10% HP β CD)

2) 對照組

3) 化合物 25 (1 毫克 / 公斤)

4) 化合物 25 (3 毫克 / 公斤)

5) 化合物 25 (10 毫克 / 公斤)

6) 化合物 25 (15 毫克 / 公斤)

使化合物溶於 10% 羥丙基 β 環糊精溶液中，並以 10 毫升 / 公斤 / 劑量之體積投予動物。

為監測所測試化合物之作用，於治療期間之第 0 天 (為了分類) 與第 5 天，在暗循環結束時，將動物自尾靜脈採血。重複度量被餵入之血清膽固醇含量。將血液保持於室溫下，以允許凝固，然後分離血清，並檢測總膽固醇 (無限試劑, Sigma 公司)、HDL 膽固醇 (使用 HDL 沉澱試劑與無限試劑, Sigma 公司) 及 LDL 膽固醇 (EzLDL 套件, Sigma 公司)。如圖 5a-c 中所示，與高脂肪餵食之對照動物比較，所測試之全部化合物均顯示顯著降低總與 LDL 膽固醇含量，及顯著增加 HDL 膽固醇含量。

實例 31：在史泊格多利大白鼠中，所選擇化合物之口服投藥會減緩乳房腫瘤之進展(參閱圖 6 中之結果)。

程序：將五週大之雌性史泊格多利大白鼠(Harlan)飼養在固定 12-12 小時人工亮-暗循環中，並保持在無限制供應之標準齧齒動物飲食下。在起始此項研究之前，允許動物在此實驗環境中適應兩天。

為誘發乳房腫瘤，以 50 毫克 / 公斤之單一劑量，在經酸化之定規鹽液(pH4 w / 醋酸)中，於 10 毫克 / 毫升(5 毫升 / 公斤)之最後體積下，將雌性老鼠以腹膜腔內方式注射致癌物 N-亞硝基-N-甲脲。於八週後，偵測乳房腫瘤，並將帶有腫瘤之雌性老鼠分類成治療組。一旦分類後，每個籠子飼養四隻動物，並無限制供應齧齒動物飲食。將全部動物以化合物 1 或媒劑治療四週，於此段時間內監測腫瘤大小之變化。將腫瘤分類成復原、靜態或進展。

治療組(n=8 / 組)：

- 1) 對照組(芝麻油)
- 2) 化合物 6 (20 毫克 / 公斤)
- 3) 化合物 11 (100 毫克 / 公斤)
- 4) 化合物 13 (50 毫克 / 公斤)
- 5) 化合物 24 (50 毫克 / 公斤)
- 6) 化合物 25 (20 毫克 / 公斤)
- 7) 化合物 25 (100 毫克 / 公斤)

使所有受測試之化合物懸浮於芝麻油中，並以 3 毫升 / 公斤 / 劑量之體積投予動物，惟化合物 25 係溶於 10% 羥丙基 β

環糊精溶液中，並以10毫升／公斤／劑量之體積投予動物。所有治療藥品均藉由口腔灌食法投予，每日一次，歷經四週。

為監測所測試化合物之作用，故每週一次，檢查動物之乳房腫瘤。將腫瘤分類成進展、靜態或復原三種類之一。如圖6中所示，與媒劑處理之對照組比較，所有受測試之化合物均會減緩乳房腫瘤之進展。雖然如此，一些化合物在此模式中顯示較大功效。例如，化合物25在低達20毫克／公斤之劑量下，會造成腫瘤復原，而化合物11和13與對照動物比較，僅增加靜態腫瘤(於研究期間內，未改變體積之腫瘤)之數目，而不會造成任何復原。

實例32：於化合物24與化合物25間之口服生物利用率之比較(參閱圖7中之結果)。

將六至八週大之雄性史泊格多利大白鼠(Harlan)飼養在固定12-12小時人工亮-暗循環中，並保持在無限制供應之標準齧齒動物飲食下。在起始此項研究之前，允許動物在此實驗環境中適應兩天。使化合物24與25溶於10%羥丙基 β 環糊精溶液中，並在10毫克／公斤之最後劑量下，以5毫升／公斤之體積，藉由口腔灌食法投予。將治療組區分如下：

治療組(n=3/組)：

1) 化合物24(10毫克／公斤)

2) 化合物25(10毫克／公斤)

每隻動物係接受單一治療，然後將動物在下列時間點，自尾靜脈採血：處理後0.5、1、2、4、6、9、12及26小時。

為度量各化合物在血漿中之濃度，將血液試樣收集在肝素塗覆之管件中，並分離血漿，及藉HPLC分析。當與化合物24比較時，化合物25係於顯著較高濃度下存在，化合物24僅被檢出為接近檢測極限，存在於血漿試樣中(圖7)。這極顯著地表示化合物25勝過化合物24之經改良生物利用率與醫藥性質。

【圖式簡單說明】

圖1顯示一些本發明化合物誘發3T3-L1前脂肪細胞分化成脂肪細胞能力之活體外篩選檢測之結果。

圖2a-d顯示某些化合物1、2、11、13及25，當經口投予時，同時降低KKAY老鼠之血清葡萄糖與甘油三酯含量之能力，其係與未接受此等化合物之對照KKAY老鼠作比較時。

圖2e顯示化合物25當經口投予時，在不同劑量程度下，同時降低KKAY老鼠之血清葡萄糖、血清甘油三酯及血清膽固醇含量之能力，其係與未接受此化合物之對照KKAY老鼠作比較。

圖3顯示化合物25在第2型糖尿病db/db老鼠模式中之降低葡萄糖與甘油三酯之活性。

圖4顯示化合物2增加來自巨噬細胞之膽固醇流出物之能力。

圖5a-c顯示化合物2、6及25在史泊格多利(Sprague Dawley)大白鼠中，降低總膽固醇與LDL(壞的膽固醇)，而同時增加HDL(良好膽固醇)之能力。

圖6顯示化合物在史泊格多利大白鼠中降低進展中之致癌

物所誘發乳房腫瘤之數目，及增加靜態與復原中腫瘤數目之能力。

圖7顯示化合物25之令人意外地經改良之口服生物利用率，與比較化合物24作比較。

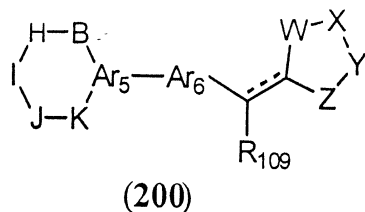
圖8顯示合成本文中所揭示先質化合物之方法之實例。

圖9顯示合成本文中所揭示化合物之方法之實例。

熟諳此藝者將顯而易見的是，各種修正與變異可在未偏離本發明之範圍或精神下，於本發明中施行。本發明之其他具體實施例，自本文中所揭示本發明之專利說明書與實施之考量，將為熟諳此藝者所顯而易見。本專利說明書與實例，係意欲僅被視為舉例而已，其中本發明之真實範圍與精神，係由下述申請專利範圍指示。

伍、中文發明摘要：

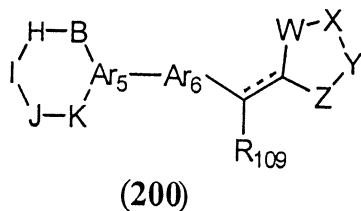
本發明係關於式(200)之某些經取代雜環



其中B、H、I、J及K係與Ar₅一起形成含有至少一個醯胺殘基之環，且W、X、Y及Z一起形成2,4-噻唑啉二酮、2-硫酮基-噻唑啉-4-酮、2,4-咪唑啉二酮或2-硫酮基-咪唑啉-4-酮殘基；或其藥學上可接受之鹽。此等化合物可用於治療疾病，譬如第2型糖尿病，及脂質與碳水化合物新陳代謝作用之相關病症，包括動脈粥瘤硬化。此等化合物亦可用於治療未經控制增生之疾病，譬如一般之癌症，包括乳癌。

陸、英文發明摘要：

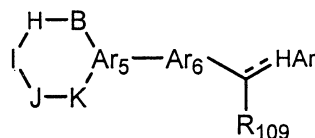
The present invention relates to certain substituted heterocycles of Formula (200),



wherein B, H, I, J and K together with the Ar₅ form a ring containing at least one amide residue, and W, X, Y and Z together form a 2,4-thiazolidinedione, 2-thioxo-thiazolidine-4-one, 2,4-imidazolidinedione or 2-thioxo-imidazolidine-4-one residue; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds are useful in the treatment of diseases such as type 2 diabetes, and related disorders of lipid and carbohydrate metabolism, including atherosclerosis. The compounds are also useful for treating diseases of uncontrolled proliferation, such as cancers in general, including breast cancer.

拾、申請專利範圍：

1. 一種具有以下結構之化合物



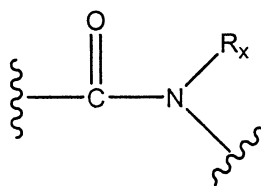
其中

a) Ar_5 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；

b) B、H、I、J及K係獨立選自 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_{101})-$ 、 $-N(R_{102})-$ 、 $-C(R_{103})(R_{104})-$ 、 $-C(R_{105})(R_{106})-$ 或 $-C(R_{107})(R_{108})-$ ，其中B、H、I、J或K之一或兩個可視情況不存在；且

i) R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 及 R_{108} 係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基或包含1至12個碳原子之有機基團；

ii) B、H、I、J及K之兩個係形成至少一個具有以下結構之基團



其中 R_x 為 R_{101} 或 R_{102} 基團；

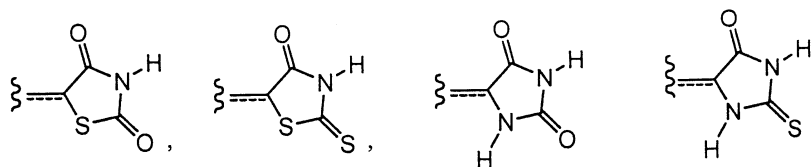
iii) Ar_5 與 B、H、I、J及K一起包含2至24個碳原子；

c) Ar_6 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基，包含2至18個碳原子；

d) R_{109} 為氫、羥基或包含1至10個碳原子之有機基團；

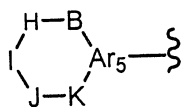
e) ----- 為無論是否存在或不存在的；

f) HAr 為具有以下結構之雜環

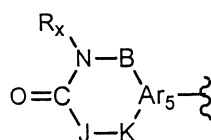


或其藥學上可接受之鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 Ar₅ 包括苯、吡啶、嘧啶或吡嘑環。
3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中 Ar₅ 環係被一或兩個其它取代基取代，取代基係獨立選自鹵素、胺基或包含1至4個碳原子之基團，選自烷基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 Ar₅ 為苯環，視情況被一個其它取代基取代，取代基係選自鹵素、胺基或包含1至4個碳原子之基團，選自烷基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該基團



具有以下結構

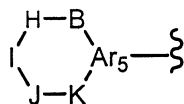


其中 R_x 為 R₁₀₁ 或 R₁₀₂ 基團，且 B 及 / 或 K 可為存在或不存

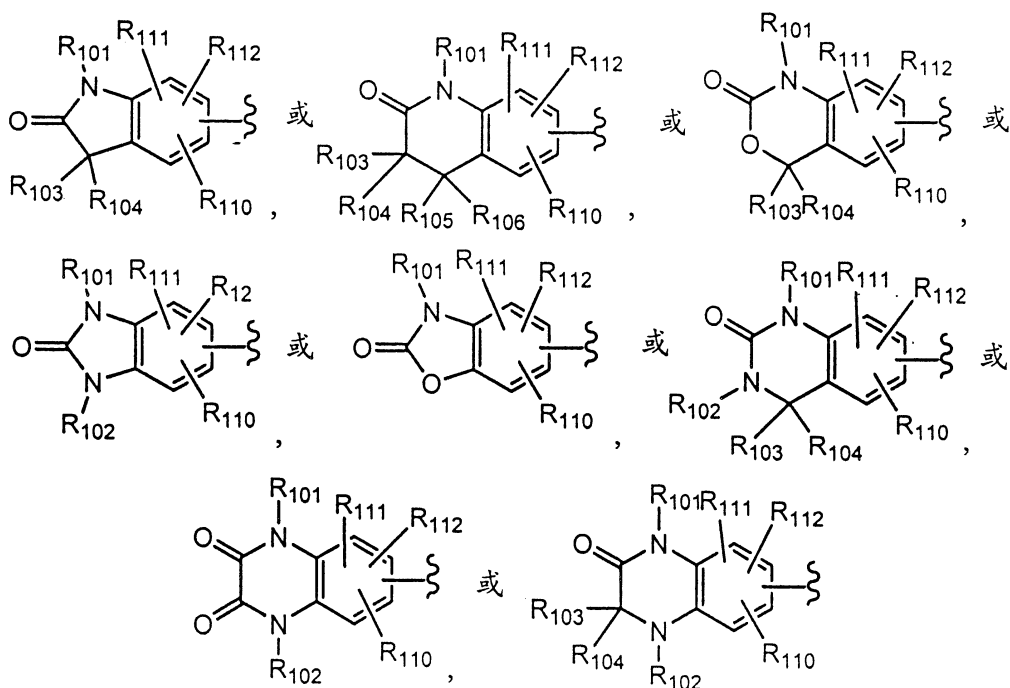
在。

6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中B為不存在。

7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該基團

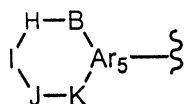


具有以下結構

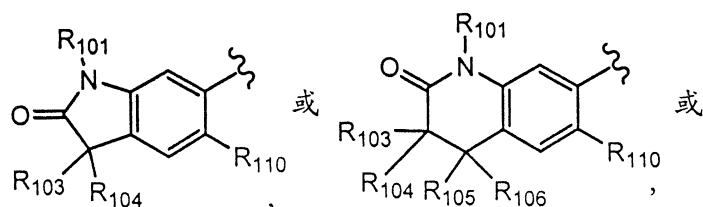


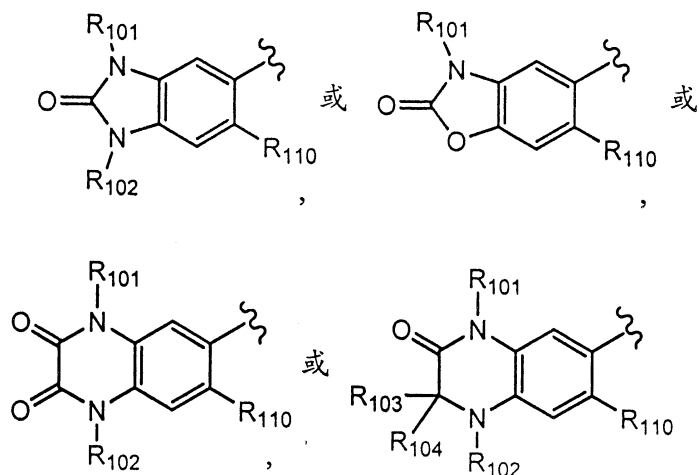
其中 R_{110} 、 R_{111} 或 R_{112} 係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基或包含1至12個碳原子之有機殘基。

8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中該基團



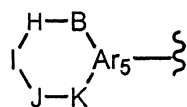
具有以下結構



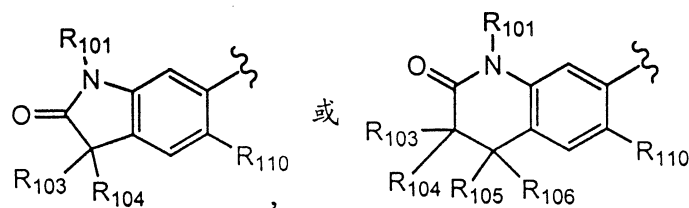


其中 R_{101} 與 R_{102} 係獨立選自氫或包含 1 至 8 個碳原子之有機殘基，且 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 及 R_{110} 係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基或包含 1 至 4 個碳原子之烷基。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該基團

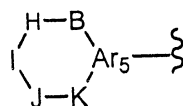


具有以下結構

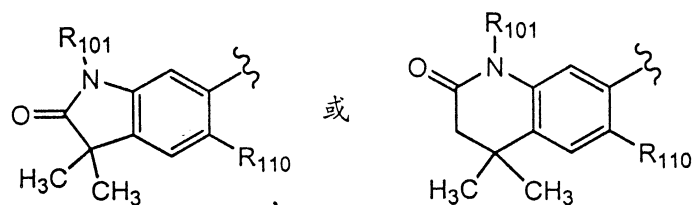


其中 R_{101} 係選自氫或包含 1 至 12 個碳原子之有機基團，且其中 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 及 R_{110} 係獨立選自氫或包含 1 至 4 個碳原子之烷基。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該基團

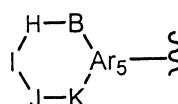


具有以下結構

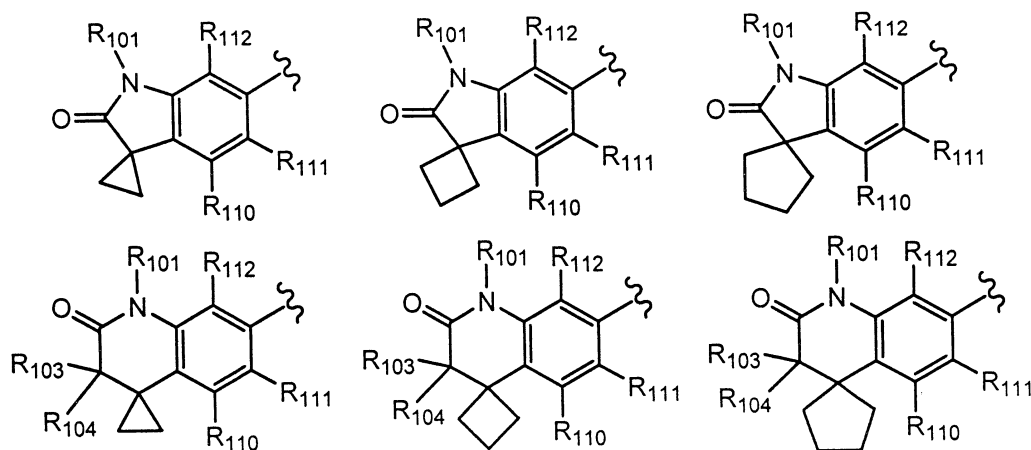


其中 R_{101} 與 R_{110} 為包含 1 至 4 個碳原子之烷基。

11. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_{103} 與 R_{104} ，或 R_{105} 與 R_{106} ，或 R_{107} 與 R_{108} 係連接在一起以形成環，包含 3 至 6 個環碳原子，及 0 至 3 個選用環雜原子，選自 O、S 或 N。
12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_{103} 與 R_{104} ，或 R_{105} 與 R_{106} ，或 R_{107} 與 R_{108} 係連接在一起以形成包含 3 至 6 個碳原子之環烷基。
13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該基團



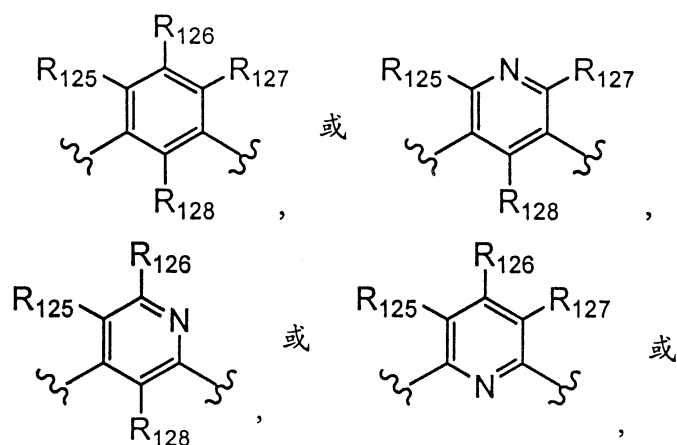
具有以下結構



其中 R_{110} 、 R_{111} 及 R_{112} 係獨立選自氫或包含 1 至 4 個碳原子

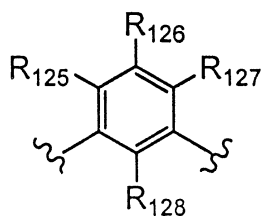
之烷基。

14. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 Ar_6 包括苯、吡啶、嘧啶或吡喃環。
15. 根據申請專利範圍第14項之化合物，其中 Ar_6 環係另外被一、二或三個取代基取代，取代基係獨立選自鹵素或包含1至4個碳原子之基團，選自烷基、鹵烷基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基。
16. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 Ar_6 具有以下結構



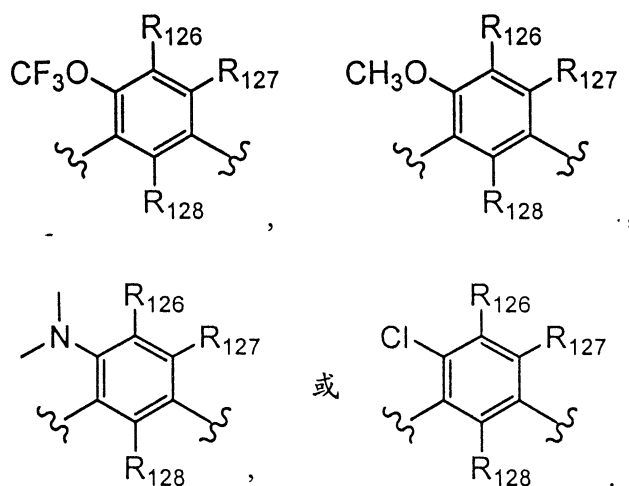
其中 R_{125} 、 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 為取代基，獨立選自氫、鹵素、硝基、羥基、胺基，或包含1至4個碳原子之基團，選自烷基、鹵烷基、氰基、鹽氧基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基。

17. 根據申請專利範圍第16項之化合物，其中 R_{125} 不為氫。
18. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 Ar_6 具有以下結構



其中 R_{125} 、 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 為取代基，獨立選自氫、鹵素、硝基、羥基、胺基，或包含 1 至 4 個碳原子之基團，選自烷基、鹵烷基、氰基、鹽氧基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基，其附帶條件是 R_{125} 不為氫。

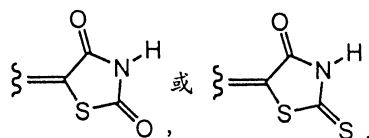
19. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Ar_6 具有以下結構



其中 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 係獨立或一起為氫或鹵素。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之化合物，其中 ----- 係存在。

21. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 HAr 具有以下結構

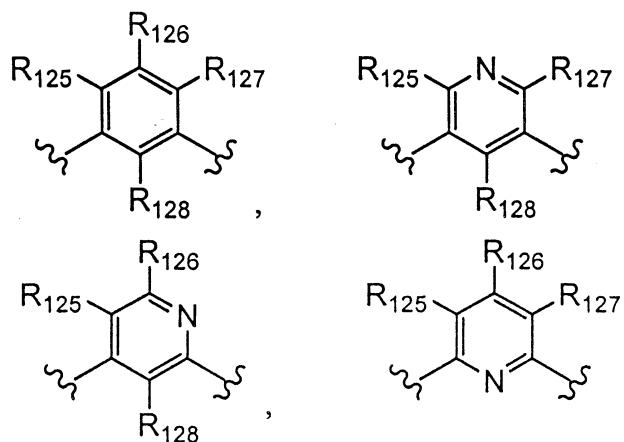


22. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_{109} 為氫或具有 1 至 4 個碳原子之烷基。

23. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_{109} 為氫。

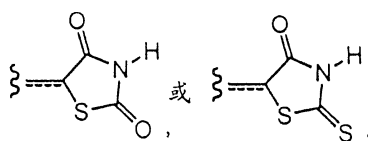
24. 根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_{109} 為氫。

25. 根據申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 Ar_6 具有以下結構

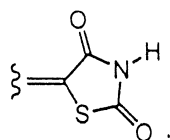


其中 R_{125} 為鹵素，或包含 1 至 4 個碳原子之有機取代基，選自烷基、鹵烷基、氰基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基；且 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 係獨立選自氫、鹵素、胺基，及 / 或 (b) 包含 1 至 4 個碳原子之有機取代基，選自烷基、鹵烷基、氰基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基。

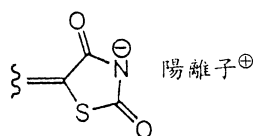
26. 根據申請專利範圍第 25 項之化合物，其中 HAr 具有以下結構



27. 根據申請專利範圍第 25 項之化合物，其中 HAr 具有以下結構



28. 根據申請專利範圍第 27 項之化合物，其係呈鹽形式，其中 HAr 係形成具有以下結構之陰離子



29. 根據申請專利範圍第28項之化合物，其中陽離子係為藥學上可接受之陽離子，選自鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉或鋅之金屬陽離子，或銨陽離子，包括苳星(benzathine)、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普魯卡因、第三-丁基胺或參(羥甲基)胺基甲烷基團。
30. 根據申請專利範圍第1項之化合物，當在約0.3毫克/公斤之濃度下經口投予老鼠歷經7天時，與未接受該化合物之對照老鼠比較時，其係有效降低被保持在高脂肪飲食下之KKA^y或db/db老鼠之血清葡萄糖含量，達至少約5%。
31. 根據申請專利範圍第1項之化合物，當在約0.3毫克/公斤之濃度下經口投予老鼠歷經7天時，與未接受該化合物之對照老鼠比較時，其係有效降低被保持在高脂肪飲食下之KKA^y或db/db老鼠之血清甘油三酯含量，達至少約5%。
32. 根據申請專利範圍第1項之化合物，當在約 1×10^{-6} M之濃度下施用歷經約7天期間時，其係有效誘發老鼠前脂肪細胞3T3-L1細胞之足夠分化，以致能夠增加培養物之脂質含量達到當藉由5-[3-(3,5,5,8,8-五甲基-5,6,7,8-四氫-萘-2-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮在約 1×10^{-7} M之濃度下被施用至老鼠前脂肪細胞3T3-L1細胞之對照培養物時所誘發脂質蓄積之至少約20%。
33. 一種醫藥組合物，其包含一或多種藥學上可接受之載劑，與一或多種根據申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其量可在哺乳動物中有效治療糖尿病、癌症或動脈粥瘤硬化，或調制脂質代謝作用、碳水化合物

物新陳代謝作用、脂質與碳水化合物新陳代謝作用或脂肪細胞分化。

34. 根據申請專利範圍第33項之醫藥組合物，其可用於調制脂質代謝作用、碳水化合物新陳代謝作用、脂質與碳水化合物新陳代謝作用或脂肪細胞分化。
35. 一種調制脂質代謝作用、碳水化合物新陳代謝作用、脂質與碳水化合物新陳代謝作用或脂肪細胞分化之醫藥組合物，其包含一或多種根據申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受之鹽。
36. 一種治療高膽固醇血症之醫藥組合物，其包含一或多種根據申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受之鹽。
37. 根據申請專利範圍第36項之醫藥組合物，其中一或多種化合物或鹽係以有效降低血清膽固醇含量達至少約5%之量施用。
38. 一種治療脂血症障礙之醫藥組合物，其包含一或多種根據申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其量可在動物中有效降低甘油三酯含量。
39. 根據申請專利範圍第38項之醫藥組合物，其中一或多種化合物或鹽係以有效降低甘油三酯含量達至少約5%之量施用。
40. 一種治療第2型糖尿病之醫藥組合物，其包含一或多種根據申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其量可有效治療第2型糖尿病。
41. 根據申請專利範圍第40項之醫藥組合物，其中一或多種

化合物或鹽係以有效降低血糖含量達至少約5%之量施用。

42. 一種治療第2型糖尿病之醫藥組合物，其包含一或多種根據申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其量可有效降低血清葡萄糖含量達至少約5%，且亦降低血清甘油三酯含量達至少約5%。

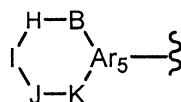
43. 一種治療癌症之醫藥組合物，其包含一或多種根據申請專利範圍第1項之化合物或其藥學上可接受之鹽，其量可有效治療癌症。

44. 根據申請專利範圍第43項之醫藥組合物，其中癌症為乳癌。

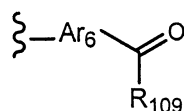
45. 一種製造根據申請專利範圍第1項之化合物之方法，其包括

a) 偶合

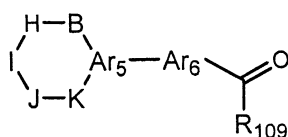
i) 具有以下結構之 Ar_5 先質化合物



ii) 與具有以下結構之 Ar_6 先質化合物



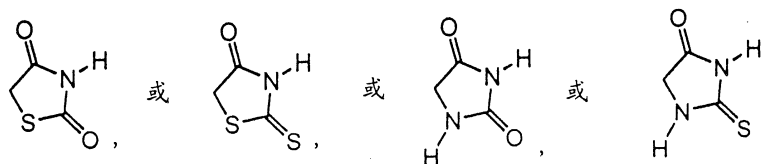
iii) 以形成具有以下結構而含有羰基之先質化合物



b) 使該含有羰基之先質化合物進一步反應，以使 HAr 雜

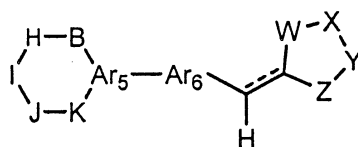
環連接至該含羰基先質之羰基。

46. 根據申請專利範圍第45項之方法，其中進一步反應包括使該含有羰基之先質化合物與具有以下結構之化合物縮合



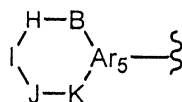
47. 根據申請專利範圍第46項之方法，其進一步包括使根據申請專利範圍第1項之化合物與鹼反應，以形成藥學上可接受之鹽。

48. 一種具有以下結構之化合物

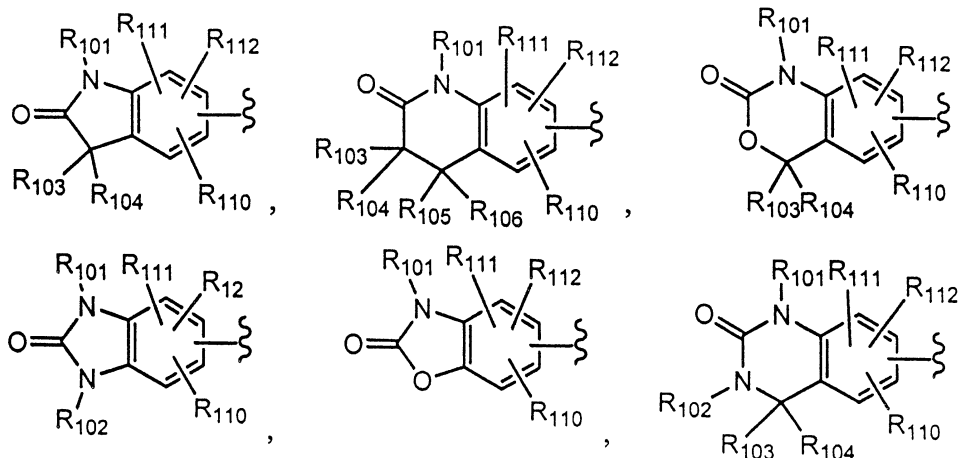


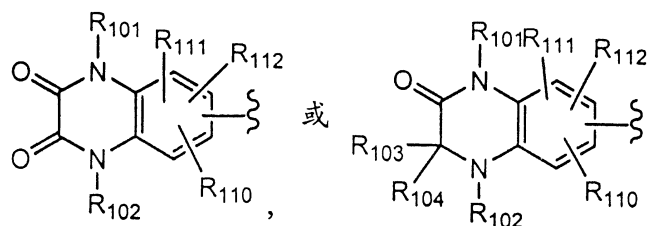
其中

a) 殘基



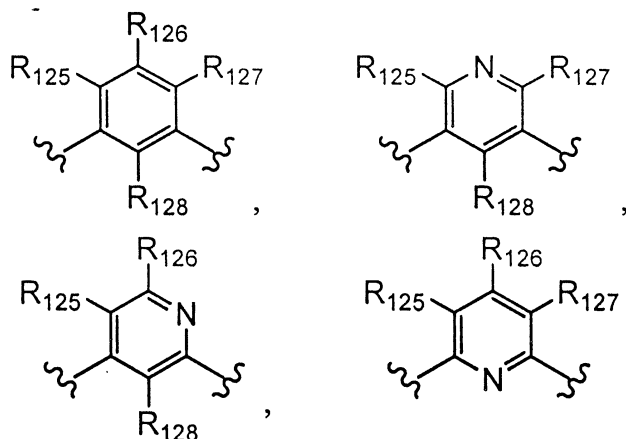
具有以下結構





其中 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{110} 、 R_{111} 及 R_{112} 係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基或包含 1 至 6 個碳原子之有機殘基；

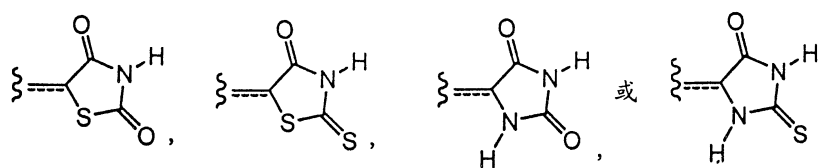
b) Ar_6 具有以下結構



其中 R_{125} 為鹵素，或包含 1 至 4 個碳原子之有機取代基殘基，選自烷基、鹵烷基、氰基、胺基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基；且 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 係獨立選自氫、鹵素、胺基及 / 或包含 1 至 4 個碳原子之有機取代基，選自烷基、鹵烷基、氰基、鹽氧基、單取代胺基、二取代胺基、烷氧基或鹵烷氧基；

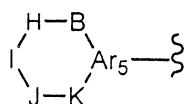
c) ----- 為無論是存在或不存在；及

d) W、X、Y 及 Z 一起形成具有以下結構之雜環基

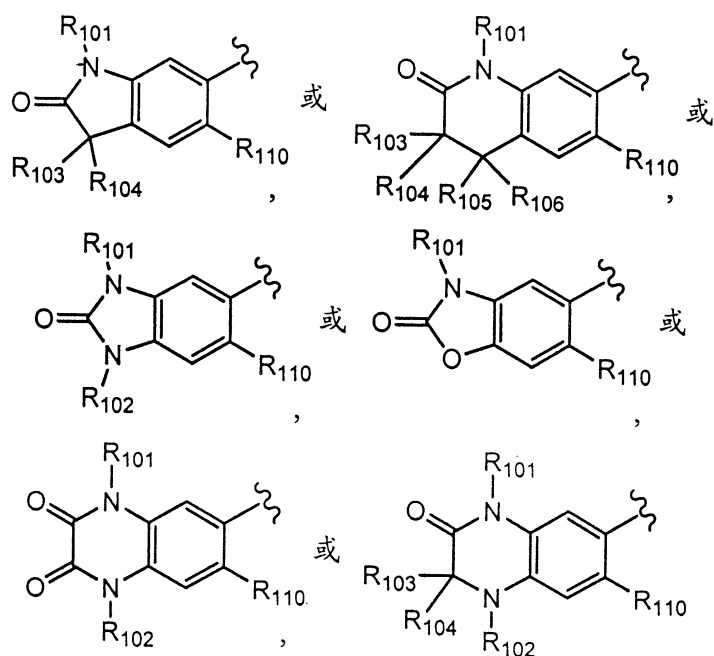


或其藥學上可接受之鹽。

49. 根據申請專利範圍第48項之化合物，其中殘基

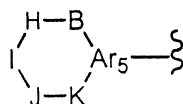


具有以下結構

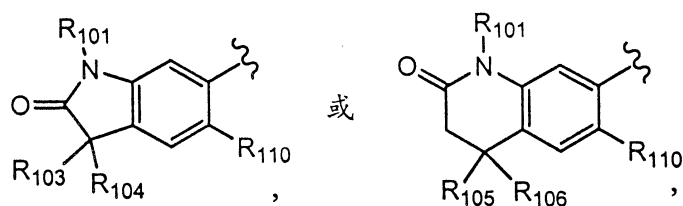


其中 R_{101} 與 R_{102} 係獨立選自氫或包含1至4個碳原子之有機殘基，且 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 及 R_{110} 係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基或包含1至4個碳原子之烷基。

50. 根據申請專利範圍第48項之化合物，其中殘基

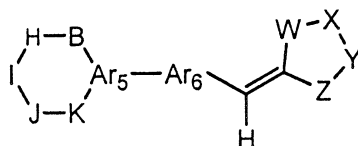


具有以下結構



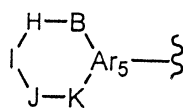
其中 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 及 R_{106} 係獨立選自氫或包含 1 至 4 個碳原子之有機殘基，且 R_{110} 係選自氫、羥基、鹵素、胺基或包含 1 至 4 個碳原子之烷基或烷氧化物。

51. 一種具有以下結構之化合物

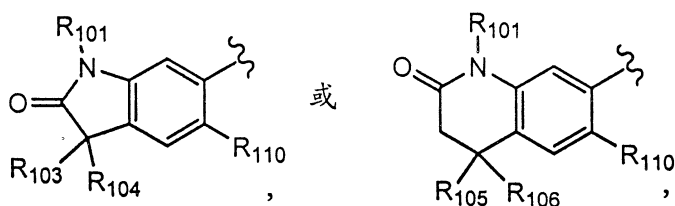


其中

a) 殘基

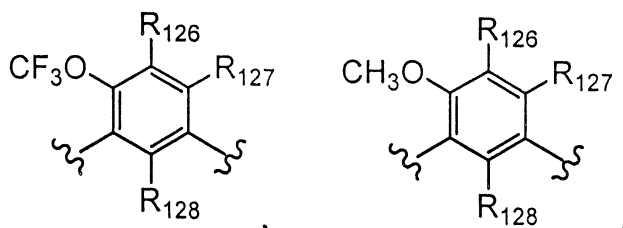


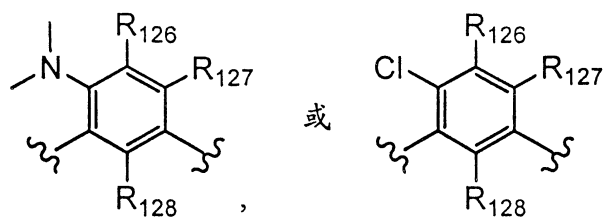
具有以下結構



其中 R_{101} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 及 R_{110} 係獨立選自氫或包含 1 至 4 個碳原子之烷基，

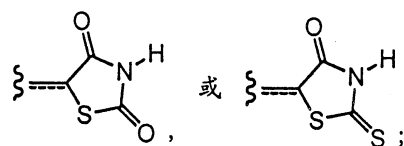
b) Ar_6 具有以下結構





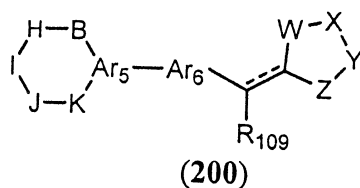
其中 R_{126} 、 R_{127} 及 R_{128} 係獨立選自氫或鹵素；及

c) W、X、Y 及 Z 一起形成具有以下結構之雜環基



或其藥學上可接受之鹽。

52. 一種式 (200) 化合物：



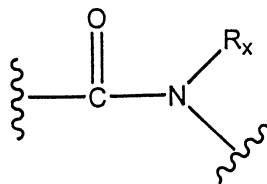
其中：

a) B、H、I、J 及 K 殘基係獨立選自 -C(O)-、-C(S)-、-O-、-S-、-N(R_{101})-、-N(R_{102})-、-C(R_{103})(R_{104})-、-C(R_{105})(R_{106})-或 -C(R_{107})(R_{108})- 殘基，且 B、H、I、J 或 K 殘基中之零至兩個可不存在；其中：

i) R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 及 R_{108} 係獨立選自氫、羥基、鹵素、胺基或包含 1 至 12 個碳原子之有機殘基；或 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 、 R_{106} 、 R_{107} 及 R_{108} 殘基中之兩個，可連接在一起，以形成環外取代基殘基，包含 1 至 6 個環碳原子及 0 至 3 個選用環雜原子，選自 O、S 或 N；及

ii) B、H、I、J 及 K 與 Ar_5 一起形成環，其含有至少一

個具有下式之醯胺殘基



其中 R_x 為 R_{101} 或 R_{102} 殘基；

- b) Ar_5 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基殘基，包含 3 至 6 個環碳原子及 0 至 3 個選用環雜原子，選自 O、S 或 N；
- c) Ar_6 為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基殘基，包含 2 至 6 個環碳原子及 0 至 3 個選用環雜原子，選自 O、S 或 N；
- d) R_{109} 為氫、羥基或包含 1 至 10 個碳原子之有機殘基；
- e) ----- 為無論是存在或不存在；
- f) W、X、Y 及 Z 係獨立或伴隨著 -C(O)-、-C(S)-、-S-、-O- 或 -NH-，以形成 2,4-噻唑啉二酮、2-硫酮基-噻唑啉-4-酮、2,4-咪唑啉二酮或 2-硫酮基-咪唑啉-4-酮殘基；或其藥學上可接受之鹽。

53. 一種具有下式之化合物：

5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，或其藥學上可接受之鹽。

54. 一種具有下式之化合物：

5-[3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-噻啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[4-二甲胺基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[4-二甲胺基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-氯-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-氯-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[2-氟基-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[3-(1-丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[4-二甲胺基-3-(1-丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-2-氟基-4-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[3-(1-異丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-4-三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[4-二甲胺基-3-(1-異丙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-2,5-二氟-4-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[4-乙胺基-3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

6-[2-二甲胺基-5-(2,4-二酮基-噻唑啉-5-基甲基)-苯基]-
1,4,7-三甲基-1,4-二氫-喹啉-2,3-二酮，

5-[3-(1-苄基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-4-
三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[3-(1-乙基-4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-5-
氟基-4-甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-(1'-乙基-4',4',6'-三甲基-2'-酮基-1',2',3',4'-四氫-[4,7']聯喹啉
基-2-基亞甲基)-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[2,5-二氟-4-甲氧基-3-(1,4,4,6-四甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-
喹啉-7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[4-三氟甲氧基-3-(4,4,6-三甲基-2-酮基-1,2,3,4-四氫-喹啉-
7-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-6-基)-4-
三氟甲氧基-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-2,3-二氫-1H-吡啶-
6-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮，

5-[4-三氟甲氧基-3-(3,3,5-三甲基-2-酮基-1-丙基-2,3-二氫-
1H-吡啶-6-基)-苯亞甲基]-噻唑啉-2,4-二酮；

或其藥學上可接受之鹽。

拾壹、圖式：

3-T3-L1 前脂肪細胞之分化

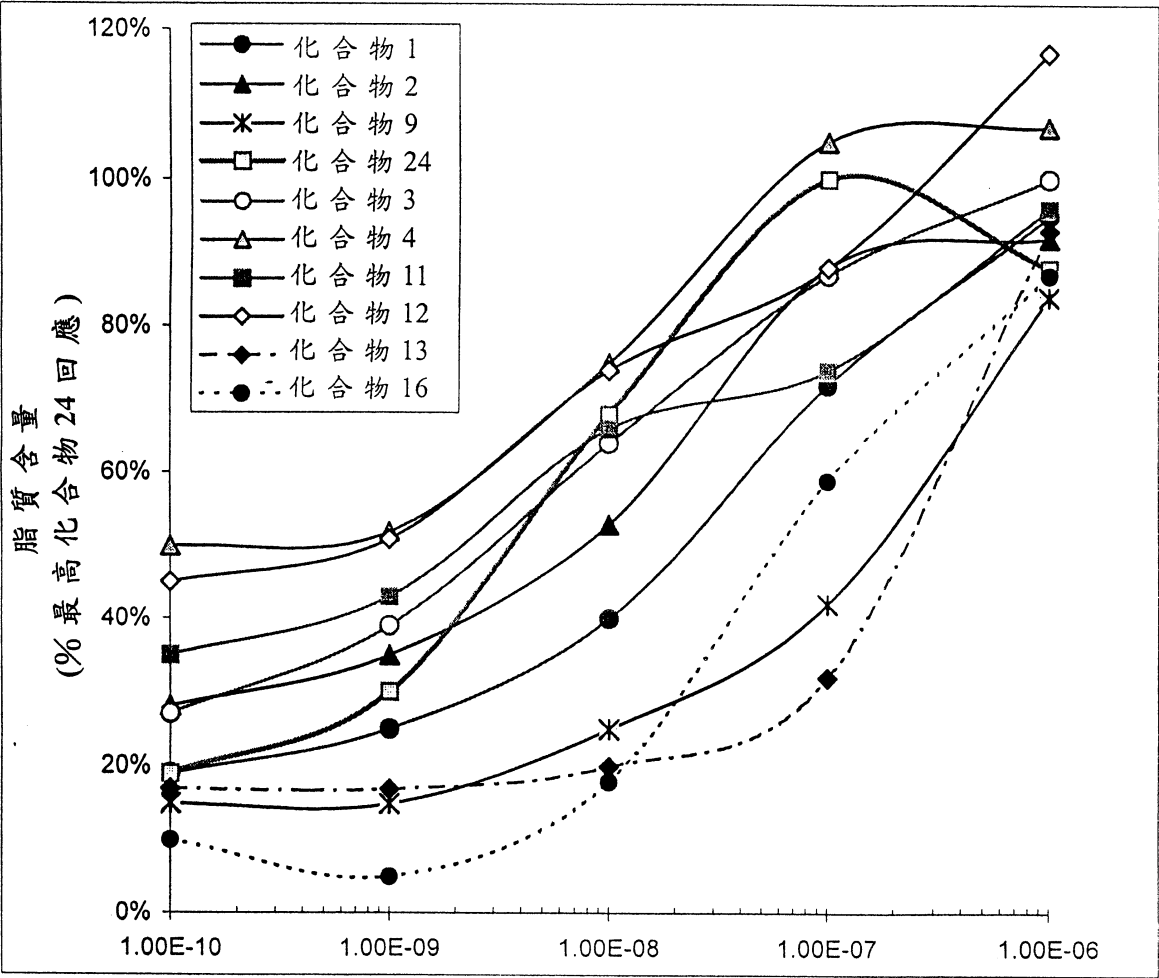


圖 1

在 KKAY 老鼠中之血清葡萄糖與甘油三酯含量

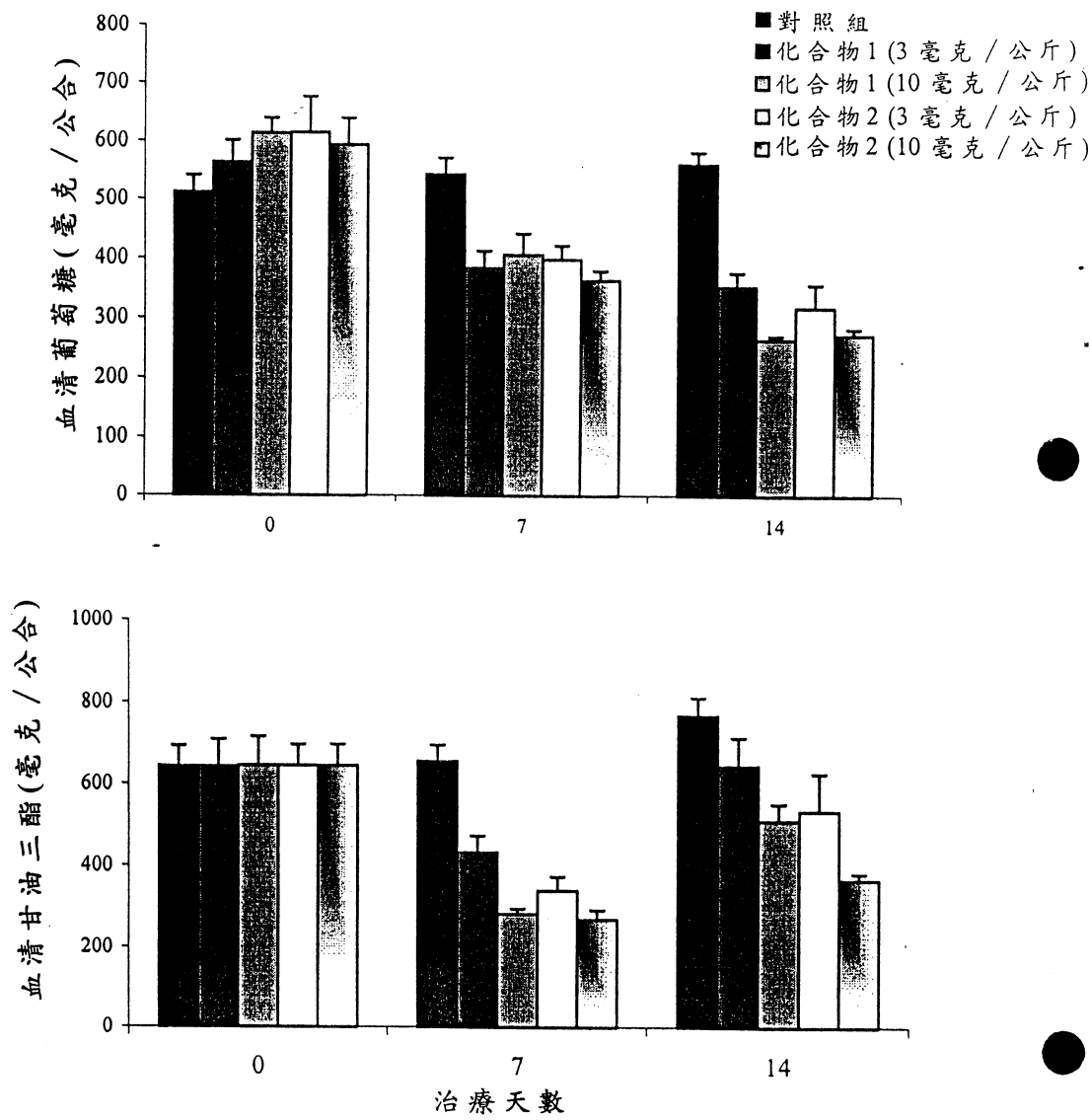


圖 2a

在 KKAY 老鼠中之血清葡萄糖與甘油三酯含量

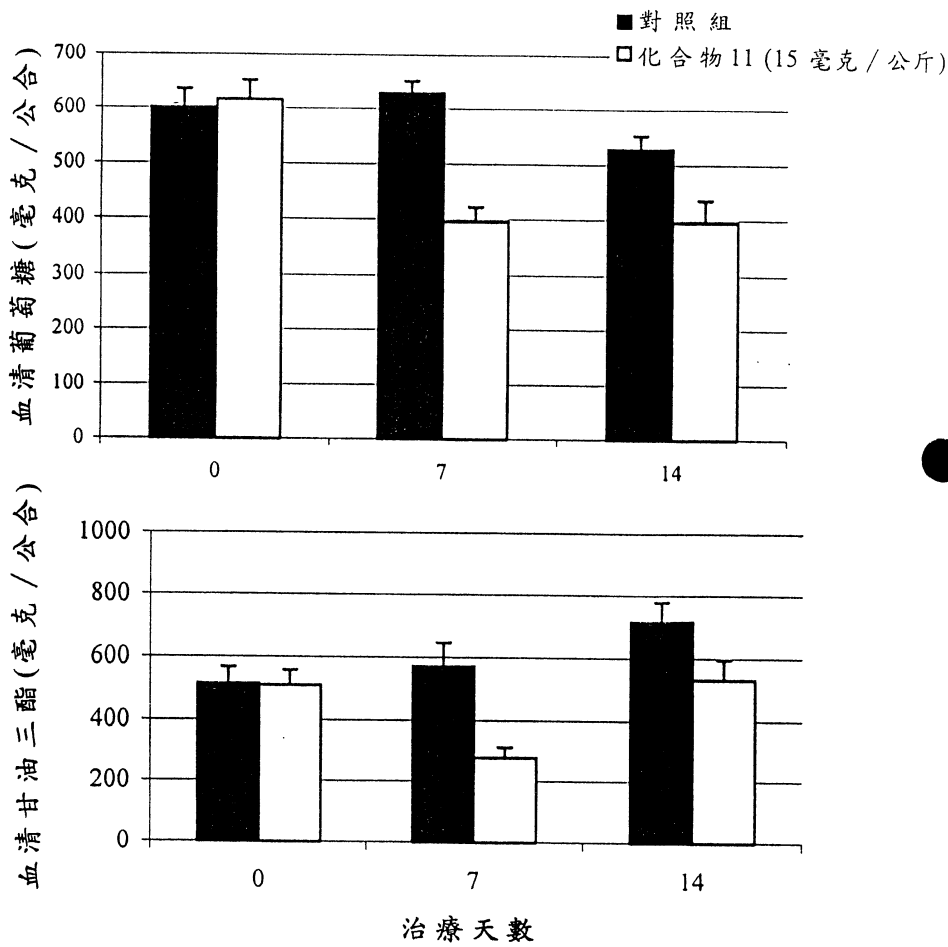


圖 2b

在 KK_{Ay} 老鼠中之血清葡萄糖與甘油三酯含量

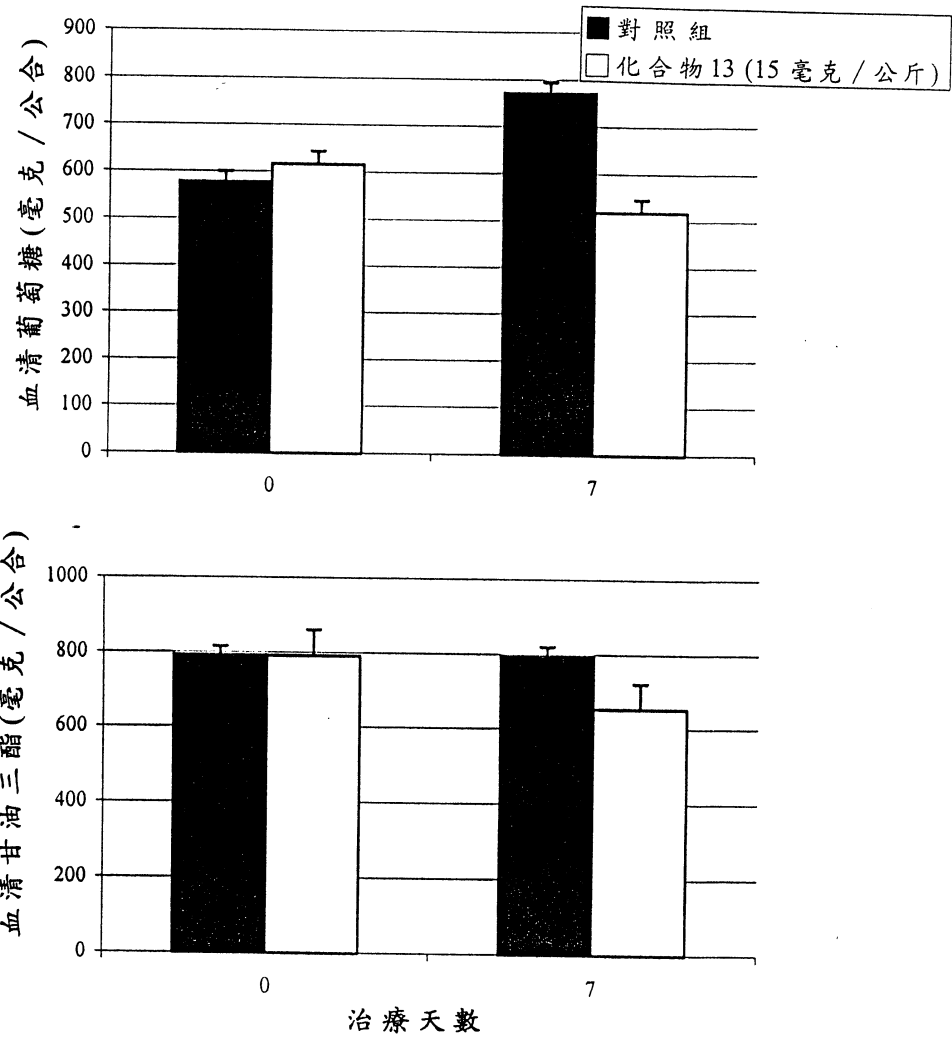


圖 2c

在 KKAY 老鼠中之血清葡萄糖與甘油三酯含量

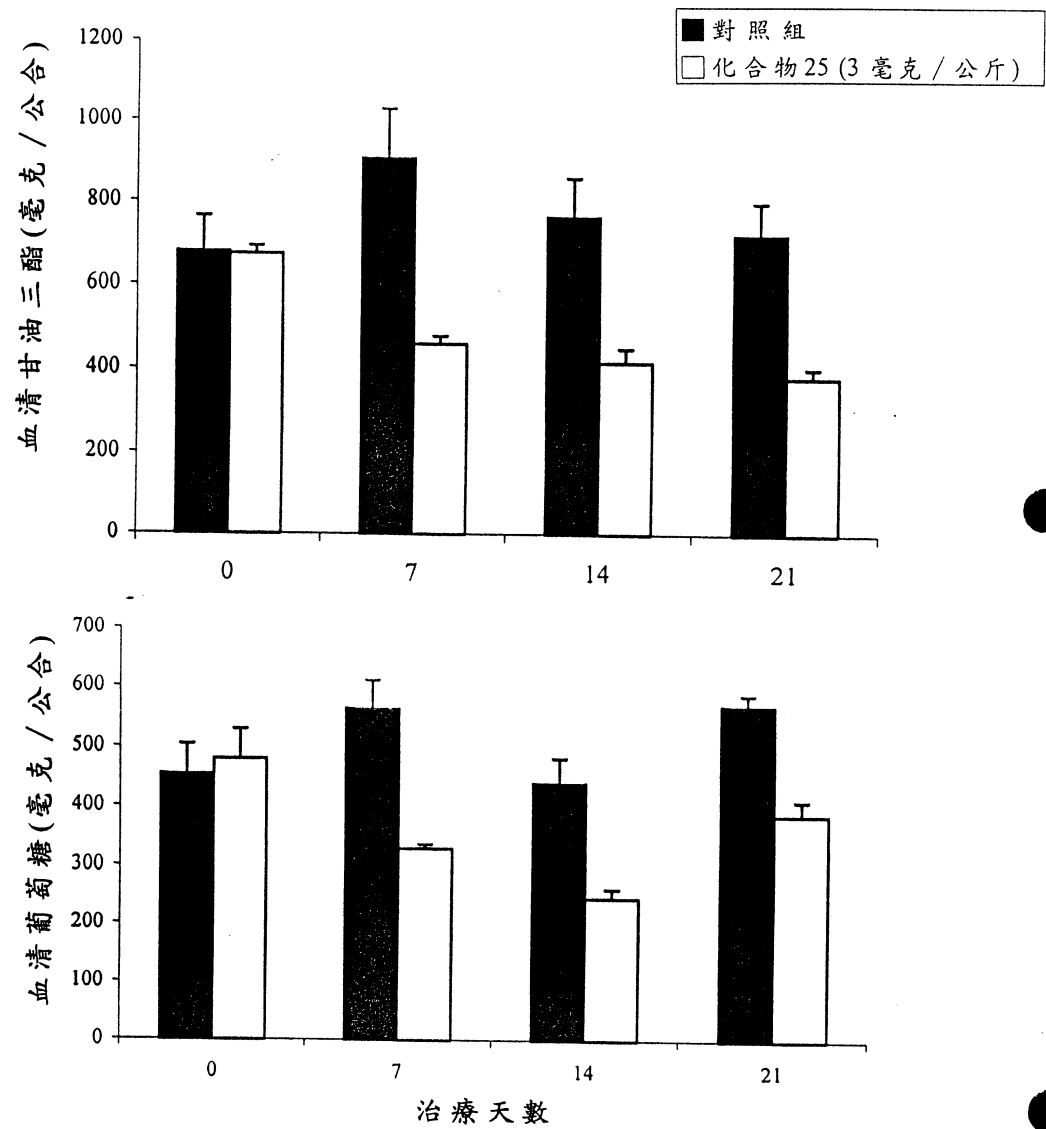


圖 2d

在 KKAY 老鼠中之血清葡萄糖、甘油三酯及膽固醇含量

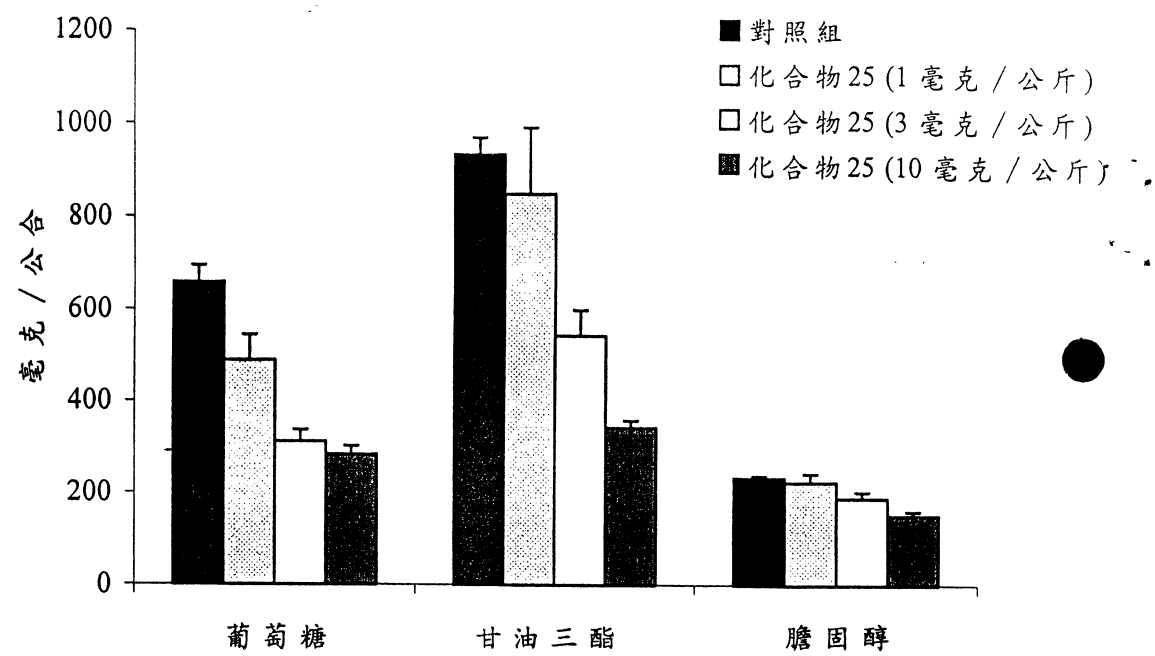


圖 2e

在 db/db 老鼠中之血清葡萄糖與甘油三酯含量

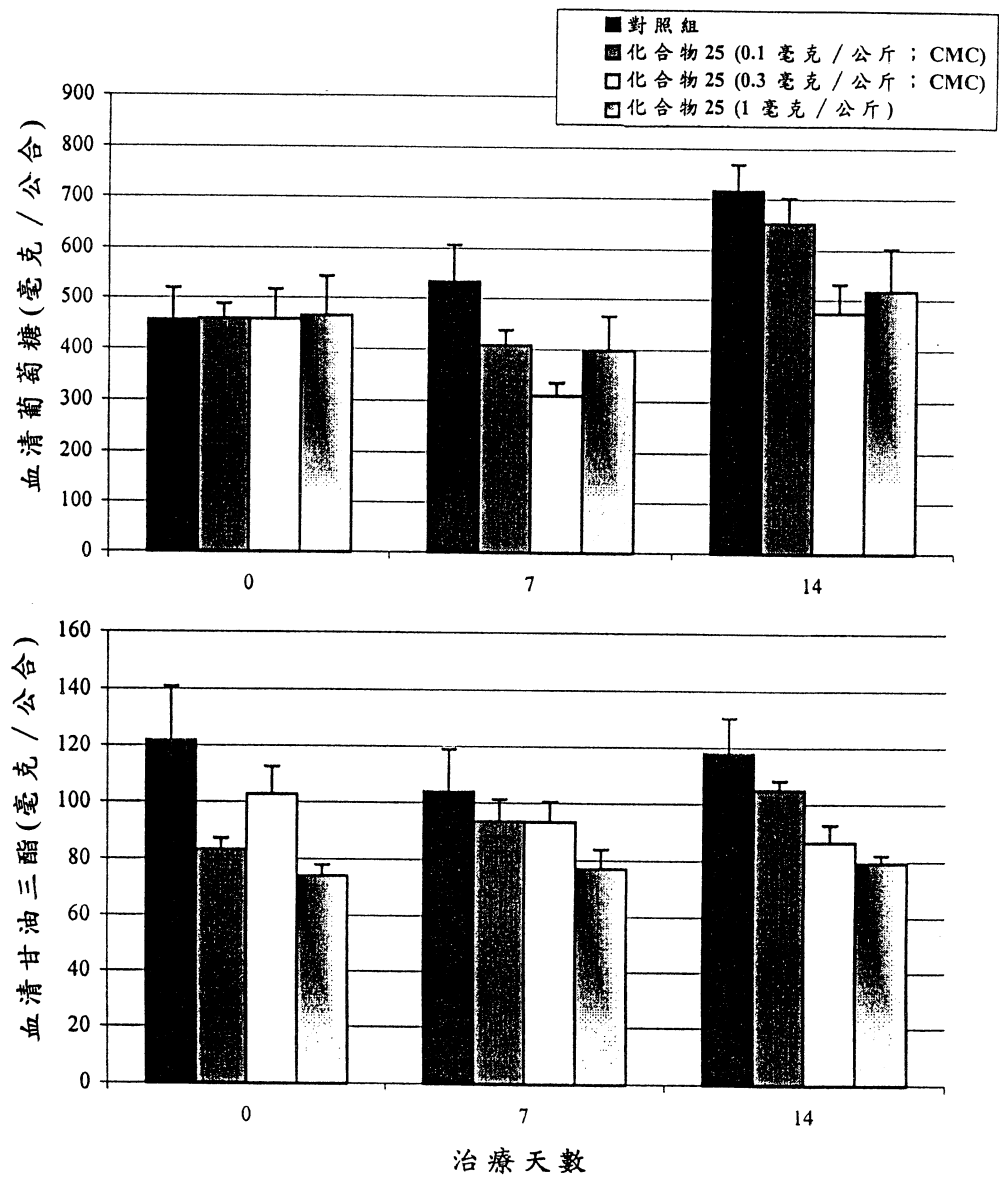


圖 3

來自人類巨噬細胞之膽固醇流出物

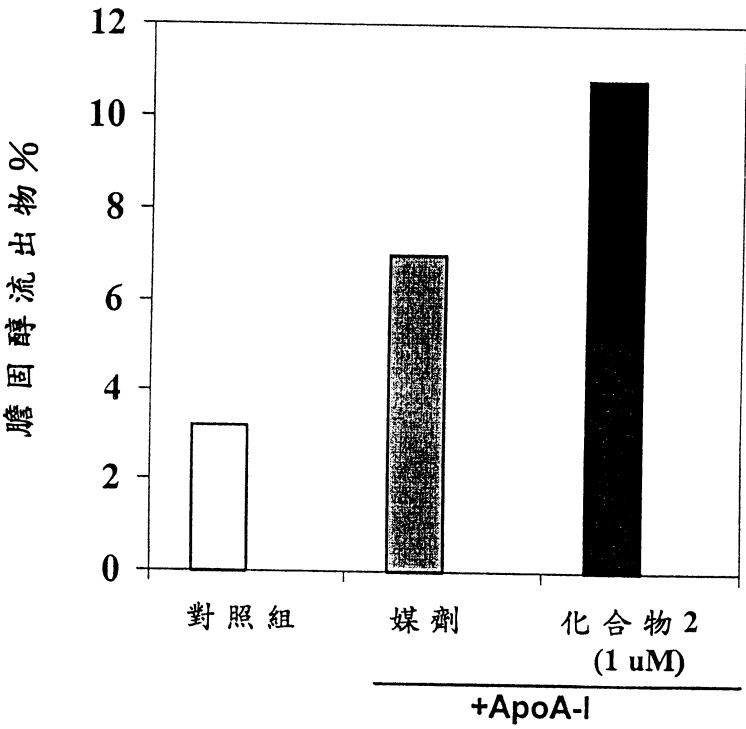


圖 4

在史泊格多利大白鼠中，於飲食所誘發之高膽固醇血中之血清膽固醇含量

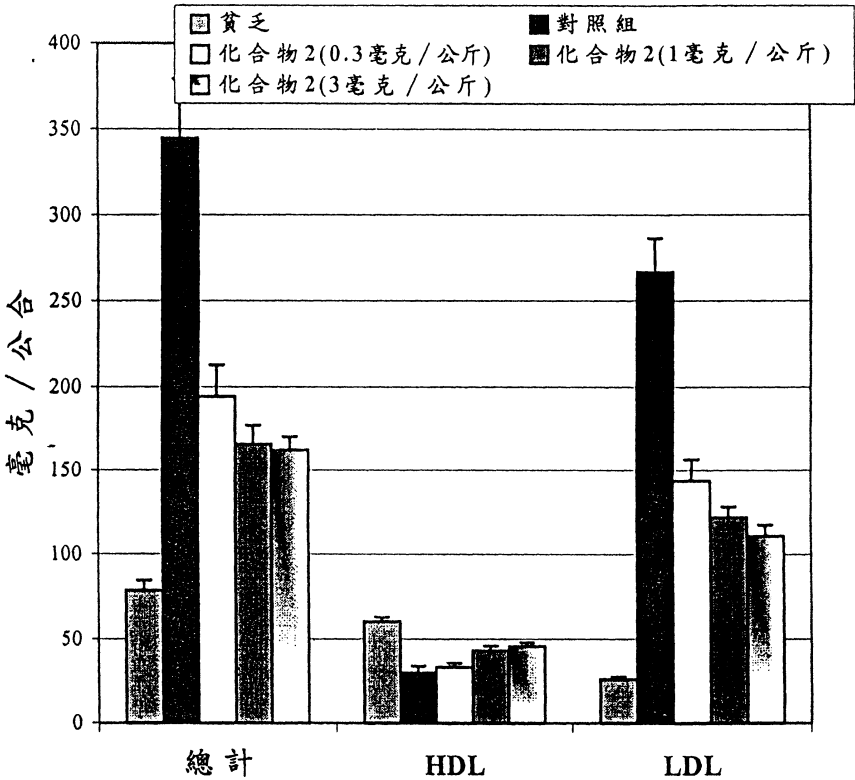


圖 5a

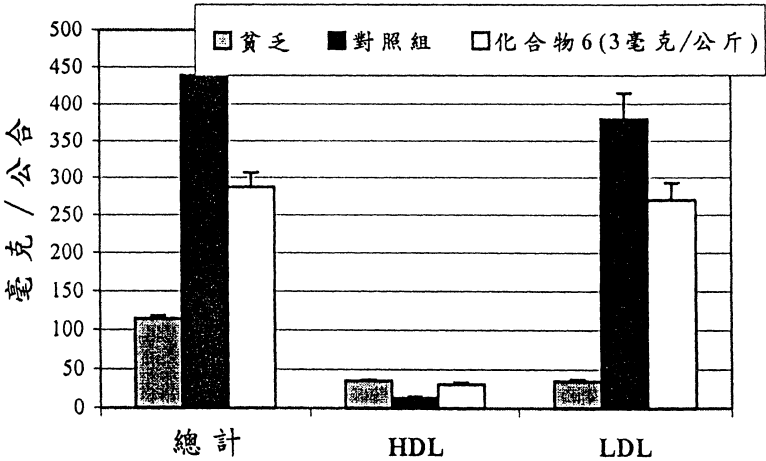


圖 5b

在史泊格多利大白鼠中，於食物所誘發
之高膽固醇血中之血清膽固醇含量

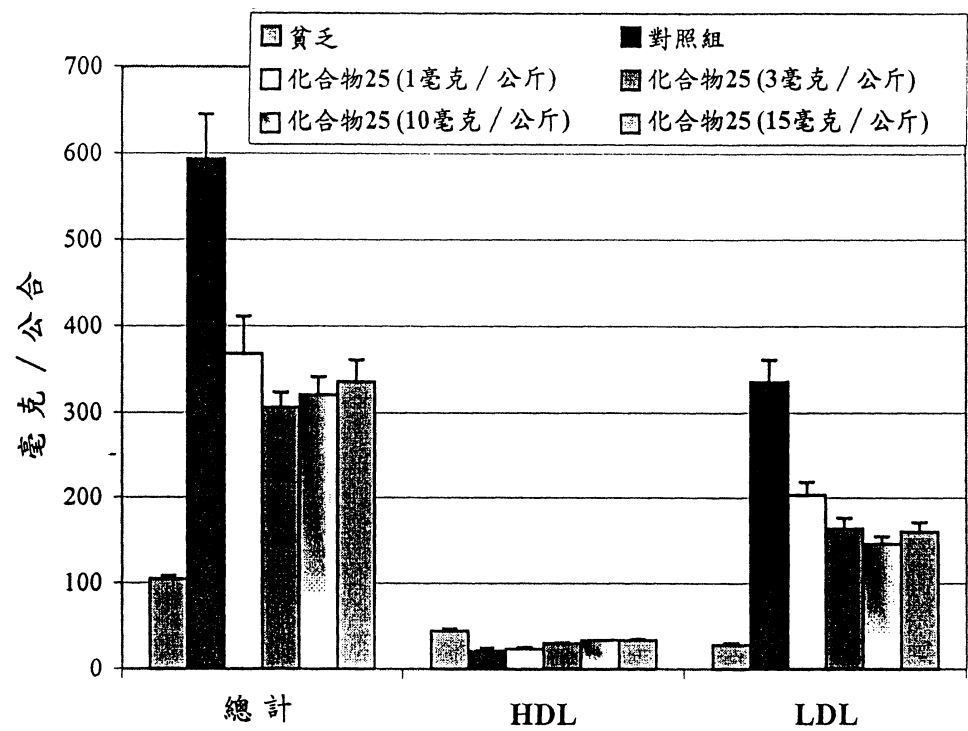


圖 5c

化合物對於史泊格多利大白鼠中之乳房腫瘤之作用

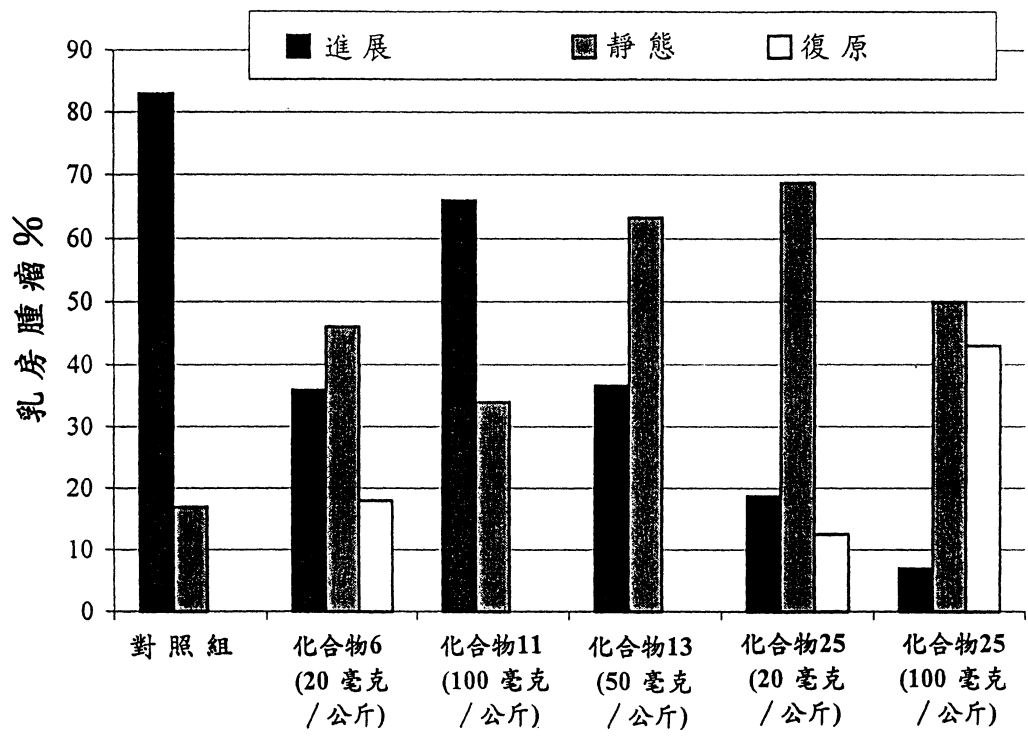


圖 6

化合物 25 之口服生物利用率

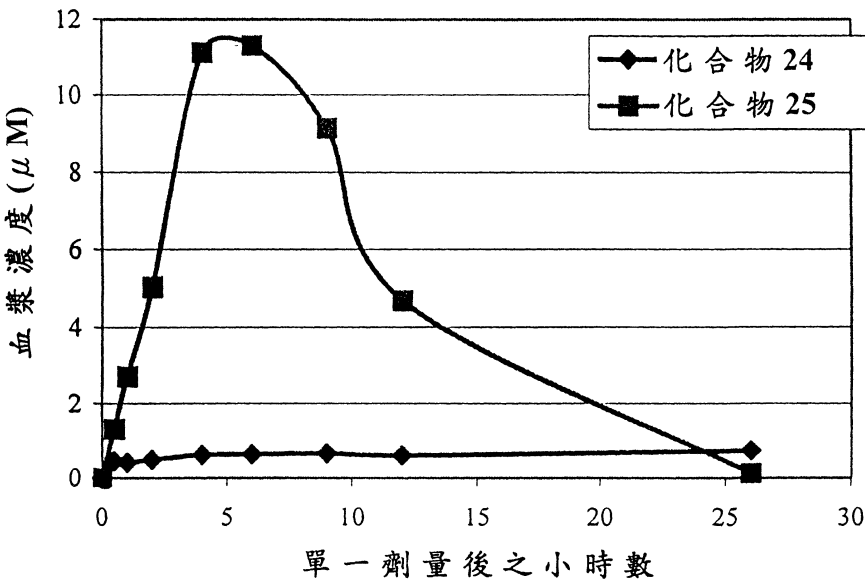
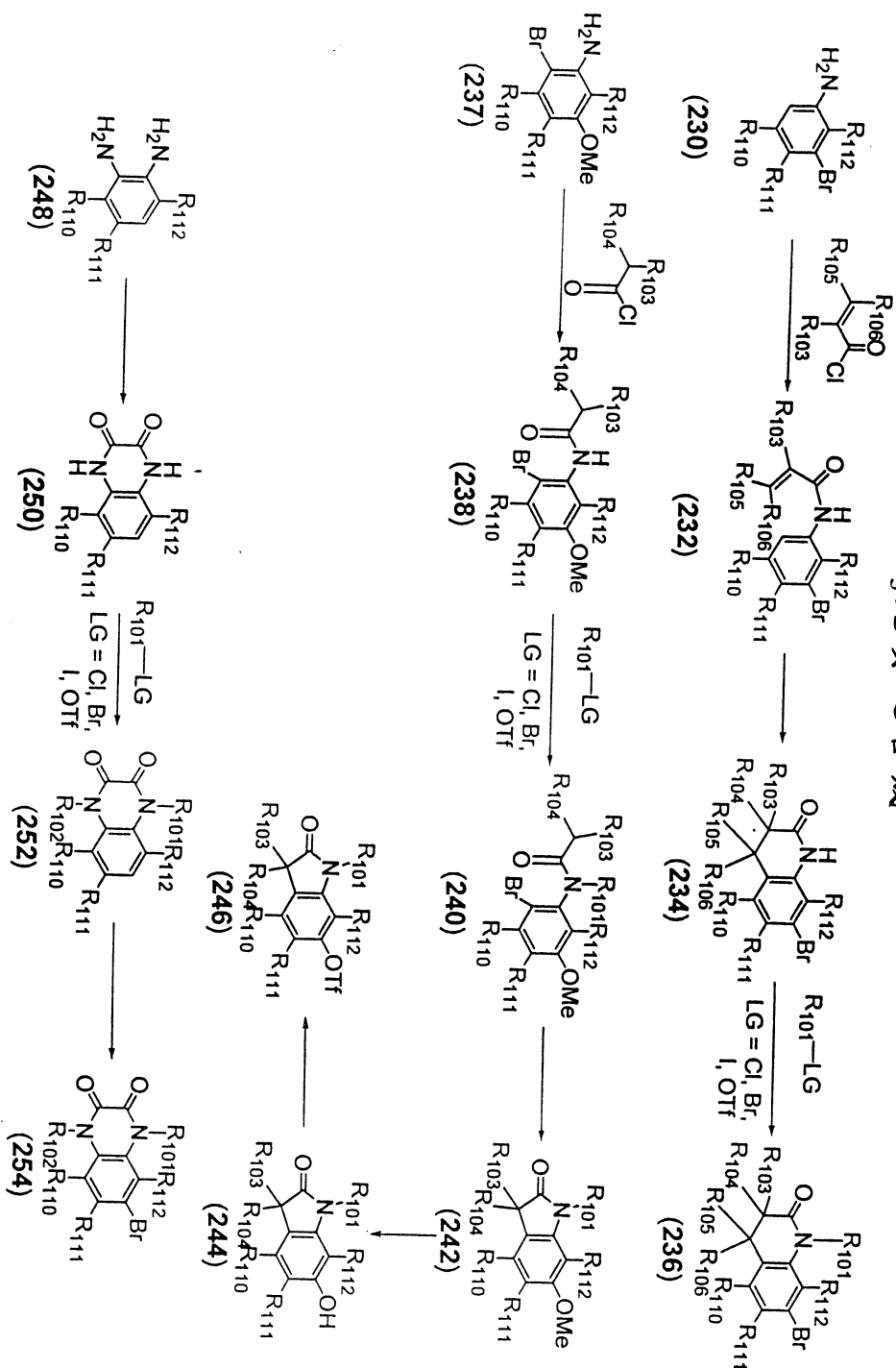
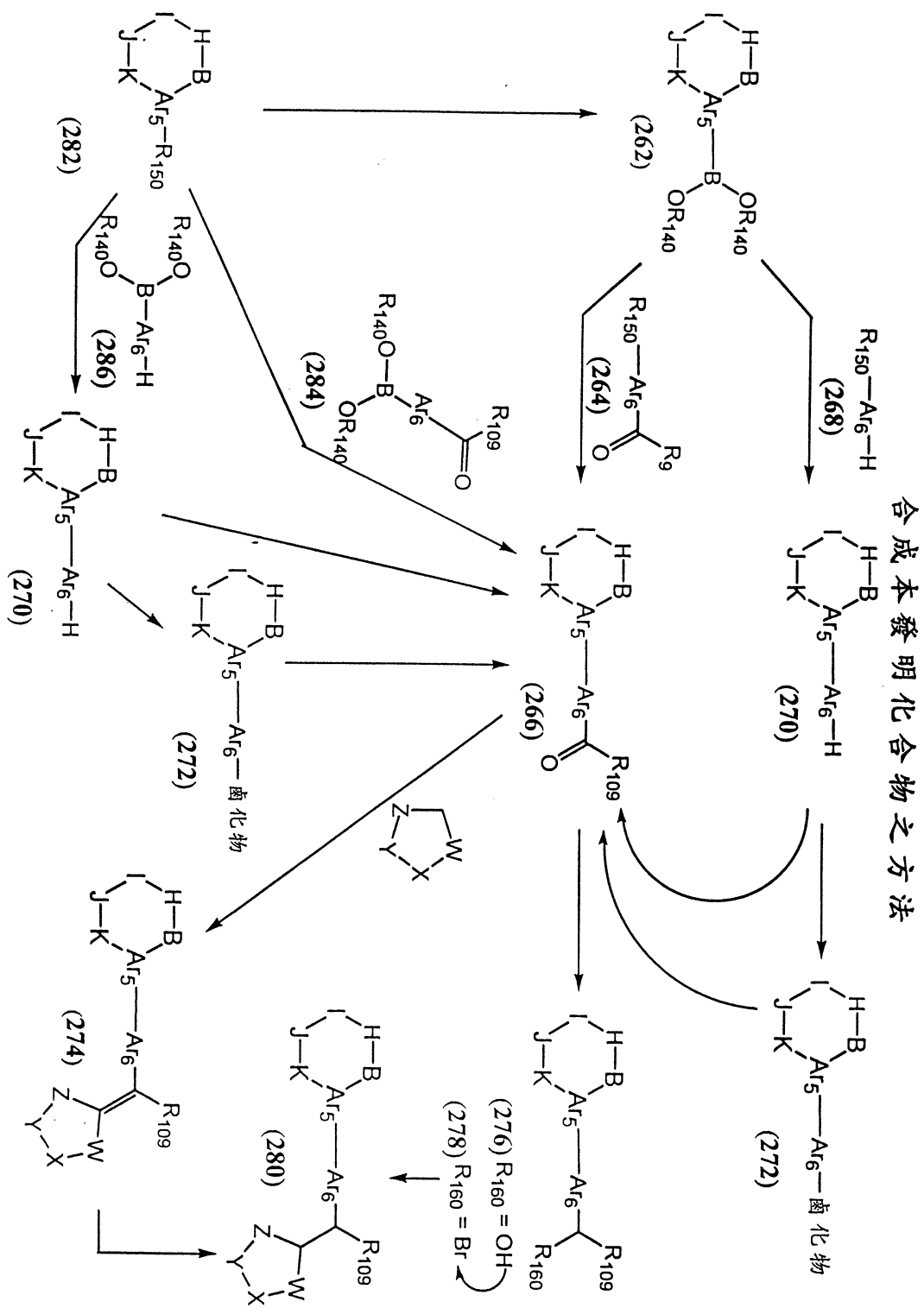


圖 7

Ar₅先質之合成



四
八



四
九

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (9) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

