



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I413522 B

(45)公告日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：098105587

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 02 月 20 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/551 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D401/02 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

A61P9/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/02/22 日本

2008-041296

2008/09/04 日本

2008-227368

(71)申請人：大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：大島邦生 OSHIMA, KUNIO (JP)；押山孝 OSHIYAMA, TAKASHI (JP)；平良伸一 TAIRA, SHINICHI (JP)；校條康宏 MENJO, YASUHIRO (JP)；山邊北斗 YAMABE, HOKUTO (JP)；松村修二 MATSUMURA, SHUJI (JP)；植田昌孝 UEDA, MASATAKA (JP)；古賀康雄 KOGA, YASUO (JP)；田井國憲 TAI, KUNINORI (JP)；中山直 NAKAYAMA, SUNAO (JP)；小野川利幸 ONOGAWA, TOSHIYUKI (JP)；辻前賢司 TSUJIMAE, KENJI (JP)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

WO 96/40655A1

審查人員：廖彥昱

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 0 頁

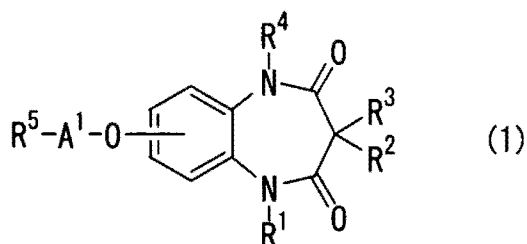
(54)名稱

苯并二氮呋化合物及藥學組成物

BENZODIAZEPINE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57)摘要

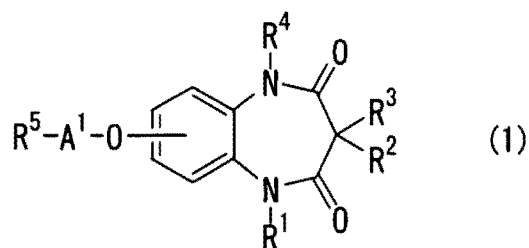
本發明提供一種強力且比其它 K^+ 通道更具有選擇性地阻斷 I_{Kur} 電流或 $Kv1.5$ 通道之新穎苯并二氮呋化合物。本發明之苯并二氮呋化合物係以通式(1)表示



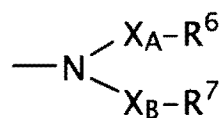
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自分別為氫或低碳烷基； R^2 及 R^3 可鏈接而形成低碳伸烷基； A^1 為

視需要可經以一個或多個羥基取代之低碳伸烷基；及 R^5 為由 $\text{---N} \begin{cases} \text{X}_A\text{---R}^6 \\ \text{X}_B\text{---R}^7 \end{cases}$ 所表示之基團其中 R^6 及 R^7 各自分別為氫或有機基； X_A 及 X_B 各自分別為鍵結、低碳伸烷基等。

The present invention provides a novel benzodiazepine compound that blocks the I_{Kur} current or the $Kv1.5$ channel potently and more selectively than other K^+ channels. The benzodiazepine compound of the invention is represented by General Formula (1)



wherein R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are each independently hydrogen or lower alkyl; R^2 and R^3 may be linked to form lower alkylene; A^1 is lower alkylene optionally substituted with one or more hydroxy; and R^5 is group represented by



wherein R^6 and R^7 are each independently hydrogen or organic group; X_A and X_B are each independently bond, lower alkylene, etc.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿刪)

※申請案號：P8105587

※申請日：98.2.20

※IPC 分類：

A61K	31/551	2006.01
C07D	401/14	2006.01
C07D	401/02	2006.01
C07D	405/14	2006.01
C07D	409/14	2006.01
C07D	413/14	2006.01
C07D	417/14	2006.01
A61P	9/06.	2006.01

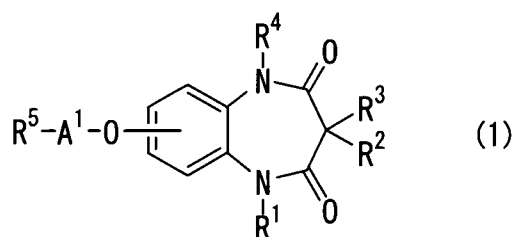
一、發明名稱：(中文/英文)

苯并二氮呋化合物及藥學組成物

BENZODIAZEPINE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

二、中文發明摘要：

本發明提供一種強力且比其它K⁺通道更具有選擇性地阻斷I_{Kur}電流或Kv1.5通道之新穎苯并二氮呋化合物。本發明之苯并二氮呋化合物係以通式(1)表示

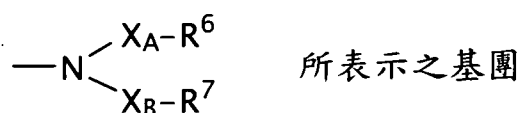


其中R¹、R²、R³及R⁴各自分別為氫或低碳烷基；

R²及R³可鏈接而形成低碳伸烷基；

A¹為視需要可經以一個或多個羥基取代之低碳伸烷基；及

R⁵為由

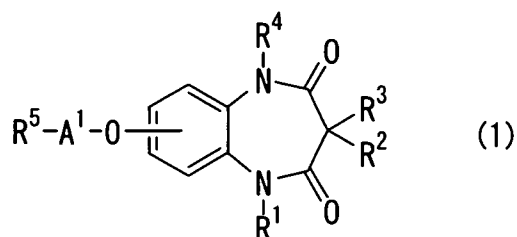


其中R⁶及R⁷各自分別為氫或有機基；

X_A及X_B各自分別為鍵結、低碳伸烷基等。

三、英文發明摘要：

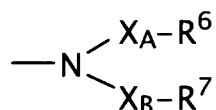
The present invention provides a novel benzodiazepine compound that blocks the I_{Kur} current or the Kv1.5 channel potently and more selectively than other K^+ channels. The benzodiazepine compound of the invention is represented by General Formula (1)



wherein R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are each independently hydrogen or lower alkyl; R^2 and R^3 may be linked to form lower alkylene;

A^1 is lower alkylene optionally substituted with one or more hydroxy; and

R^5 is group represented by



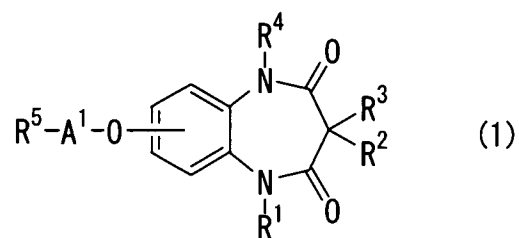
wherein R^6 and R^7 are each independently hydrogen or organic group;

X_A and X_B are each independently bond, lower alkylene, etc.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

5 本發明係關於一種苯并二氮呋化合物及一種藥學組成物。

【先前技術】

發明背景

10 心房纖維顫動(後文稱作為「AF」)為臨床檢查最常見的心律不整類型。雖然並非致命的心律不整，AF造成心源性腦栓塞，因而被認知為大為影響活命預後及QOL之一種心律不整。已知AF的起點隨著年齡而增加，重複AF中風結果導致慢性(重度) AF (美國醫學會期刊，285，2370-2375 (2001)及循環，114，119-123 (2006))。

15 慢性AF造成竇性心律回復的困難且增高心源性腦栓塞的風險，為了預防慢性AF，需要早期去纖維顫動與隨後預防復發(竇性心律的維持)。抗心律不整藥(I類及III類)最常用作為藥物治療，但此等藥物所達成之療效不足，同時造成嚴重副作用諸如先期心律不整效應(Am. J. Cardiol., 72, B44-B49 (1993))。

20 AF起點係由有爭議的心房過早收縮所觸發，造成心房內傳導延遲、心房不應期的縮短及多相性(自然綜論藥物發現4，899-910 (2005))。已知心房肌肉不應期的延長可結束AF(去纖維顫動)或預防AF的發生。哺乳動物心肌之作用電位持續時間主要係由電壓依賴型 K^+ 通道決定。 K^+ 通道的抑

制延長心肌作用電位持續時間，結果導致不應期的延長(自然綜論藥物發現5, 1034-49 (2006))。III類抗心律不整藥(例如多菲提萊(Dofetilide))之作用機轉係抑制快速延遲的整流作用 K^+ 電流(I_{Kr})，亦即由HERG所編碼之 K^+ 電流。但因 I_{Kr} 存在於心房及心室二者，此種藥物可能造成心室性心律不整諸如尖端扭轉型心室性心搏過速(torsades de pointes) (趨勢Pharmacol. soc., 22, 240-246, (2001))。

超快速延遲整流作用 K^+ 電流(I_{Kur})，亦即由Kv1.5所編碼之 K^+ 電流已經被識別為特別只於人心房表現之 K^+ 通道(Cric. Res., 73, 1061-1076 (1993), J. Physiol., 491, 31-50 (1996)及Cric. Res., 80, 572-579 (1997))。由兩個基因分別稱作為GIRK1及GIRK4所編碼之蕁毒鹼鉀電流(I_{KACh})已知為特別於人心房表現之 K^+ 通道(自然374, 135-141 (1995))。如此，選擇性阻斷 I_{Kur} 電流(Kv1.5通道)或 I_{KACh} 電流(GIRK1/4通道)之藥理上可接受性物質可選擇性作用於心房肌肉，且被視為可有效排除由心室肌肉之延長作用電位持續時間所造成的先期心律不整效應。

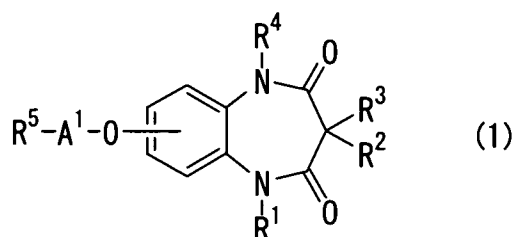
【發明內容】

發明概要

發明人全面性進行研究發展強力且比較其它 K^+ 通道更具有選擇性地阻斷 I_{Kur} 電流(Kv1.5通道)及/或 I_{KACh} 電流(GIRK1/4通道)之化合物。結果，發明人發現由如下通式(1)所表示之新穎苯并二氮呋化合物為期望的化合物。基於前述發現而完成本發明。

本發明提供苯并二氮呋化合物及包含該等苯并二氮呋化合物之藥學組成物，摘述於如下項目1至13。

項目1. 一種通式(1)表示之苯并二氮呋化合物



5 或其鹽，

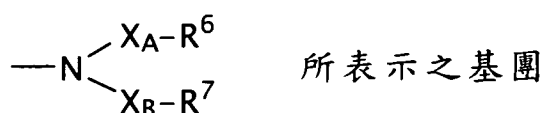
其中R¹、R²、R³及R⁴各自分別為氫或低碳烷基；

R²及R³可鏈接而形成低碳伸烷基；

A¹為視需要可經以一個或多個羥基取代之低碳伸烷基；

10 及

R⁵為由



其中R⁶及R⁷各自分別為氫或有機基；

15 X_A及X_B各自分別為鍵結、低碳伸烷基、低碳伸烯基、
-CO-、-SO₂-、-SO₂-低碳伸烷基、-CO-低碳伸烷基、-CO-
低碳伸烯基、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-CO-低碳伸烷基、
低碳伸烷基-N(低碳烷基)-、低碳伸烷基-N(低碳烷基)-CO-
或低碳伸烷基-O-。

20 項目2. 根據項目1之通式(1)表示之苯并二氮呋化合物
或其鹽，

其中 R^6 及 R^7 各自分別為氫、低碳烷基、環低碳烷基、芳基或雜環基。

項目3. 根據項目2之通式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽，

5 其中 R^6 及 R^7 各自分別為氫、低碳烷基、環低碳烷基、芳基或含有選自於氧、硫及氮中之至少一個雜原子之飽和或不飽和單環或多環雜環基。

項目4. 根據項目3之通式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽，

10 其中 R^6 及 R^7 各自分別為氫、低碳烷基、環低碳烷基、苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、吡咯基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒咭基、吡咭基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、噻吩并[2,3-b]吡咭基、2,3-二氮咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并噻唑基、吲哚基、咪唑并
15 [1,2-a]吡啶基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、2,3-二氮苯并[b]呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并[1,3]二噁呋基、苯并異噁唑基、吡唑并[2,3-a]吡啶基、吲哚咭基、2,3-二氮吲哚基、
20 異喹啉基、1,2,3,4-四氮-1H-異喹啉基、呋喃乙烯基、3,4-二氮呋喃乙烯基、喹啉基、吡啶、5,6,7,8-四氮異喹啉基、3,4-二氮-1H-異喹啉基、噻啶基、1,4-苯并二噁呋基、噻咭基、噻噁咭基、或2,3-二氮苯并-1,4-噁咭基，其各自視需要可經取代。

項目5. 根據項目4之通式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽，

其中 R^6 及 R^7 各自為下列(1)至(52)中之一者：

(1)氫，

5 (2)低碳烷基，

(3)環低碳烷基，

(4)視需要可經以選自於由下列(4-1)至(4-25)所組成之組群中之一個或多個取代基取代之苯基：

(4-1)氰基，

10 (4-2)氫，

(4-3)鹵素，

(4-4)視需要可經以選自於由鹵素、咪唑基及咪啉基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之低碳烷基，

(4-5)視需要可經以選自於由胺基及低碳烷基胺基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之低碳烷氧基，

15

(4-6)吡啶基，

(4-7)噻吩基，

(4-8)視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之哌啶基，

20 (4-9)苯基，

(4-10)視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之吡唑基，

(4-11)視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之噻啶基，

(4-12)視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之哌啶基，

(4-13)呋喃基，

(4-14)羧基，

5 (4-15)低碳烷氧羰基，

(4-16)視需要可經以選自於由低碳烷醯基及低碳烷基磺醯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之胺基，

(4-17)低碳烷硫基，

(4-18)三唑基，

10 (4-19)咪唑基，

(4-20)視需要可經以一個或多個酮基取代之吡咯啉基，

(4-21)低碳烷基磺醯基，

(4-22)視需要可經以一個或多個鹵素取代之低碳伸烷基二氧基，

15 (4-23)硝基，

(4-24)呋唑基，及

(4-25)視需要可經以一個或多個烷基取代之噻唑基，

(5)萘基，

(6)視需要可經以選自於由視需要可經以鹵素取代之低碳烷基、羧基、磺基、吡啶基氧基、低碳烷氧羰基及苯基
20 所組成之組群中之一個或多個取代基取代之呋喃基，

(7)視需要可經以選自於由低碳烷基、低碳伸烷基二氧基、羧基、鹵素、吡啶基、低碳烷氧基、低碳烷氧羰基、呋唑基及呋喃基所組成之組群中之一個或多個取代基取代

之噻吩基，

(8)視需要可經以選自於由苯基、低碳烷基及鹵素所組成之組群中之一個或多個取代基取代之咪唑基，

5 (9)視需要可經以選自於由視需要可經以鹵素取代之低碳烷基、鹵素、視需要可經以低碳烷氧基取代之苯基、呋喃基及噻吩基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之吡唑基，

(10)視需要可經以選自於由低碳烷基及苯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之噁唑基，

10 (11)視需要可經以選自於由苯基、低碳烷基、噻吩基及呋喃基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之異噁唑基，

(12)視需要可經以選自於由視需要可經以低碳烷氧基取代之低碳烷基、苯基及低碳烷醯胺基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之噻唑基，

15

(13)視需要可經以選自於由低碳烷基及低碳烷氧羰基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之吡咯基，

(14)視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之三唑基，

(15)視需要可經以選自於由視需要可經以鹵素取代之
20 低碳烷基、酮基、羥基、低碳烷氧基、鹵素、吡咯啉基、咪啉基、及噻吩基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之吡啶基，

(16)視需要可經以選自於由低碳烷基及苯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之嘧啶基，

(17) 嗒咩基，

(18) 吡咩基，

(19) 視需要可經以一個或多個鹵素取代之咪唑并[2,1-b]噻唑基，

5 (20) 噻吩并[2,3-b]吡咩基，

(21) 視需要可經以一個或多個苯基取代之2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑基，

(22) 視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之苯并噻唑基，

10 (23) 視需要可經以選自於由低碳烷基、低碳烷醯基及鹵素所組成之組群中之一個或多個取代基取代之吡啶基，

(24) 視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基，

15 (25) 視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之苯并噻吩基，

(26) 視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之苯并咪唑基，

(27) 2,3-二氫苯并[b]呋喃基，

(28) 視需要可經以一個或多個鹵素取代之苯并呋喃基，

20 (29) 視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之吡啶基，

(30) 視需要可經以選自於由酮基及低碳烷基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之呋喃并[2,3-c]吡啶基，

(31) 視需要可經以選自於由酮基、視需要可經以鹵素取代之低碳烷基、鹵素、呋喃基、吡啶基及視需要可經以選

自於由胺基及低碳烷氧基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之苯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之呋喃并[3,2-c]吡啶基，

5 (32)視需要可經以選自於由酮基及低碳烷基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之噻吩并[2,3-c]吡啶基，

(33)視需要可經以選自於由酮基及低碳烷基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之噻吩并[3,2-c]吡啶基，

(34)噻吩并[2,3-b]吡啶基，

10 (35)視需要可經以一個或多個鹵素取代之苯并[1,3]二呋喃基，

(36)苯并異呋唑基，

(37)吡唑并[2,3-a]吡啶基，

(38)吲哚基，

15 (39)視需要可經以選自於由酮基、低碳烷基及低碳烷酯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之2,3-二氫吲哚基，

(40)視需要可經以選自於由低碳烷基、鹵素及酮基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之異喹啉基，

20 (41)視需要可經以一個或多個酮基取代之1,2,3,4-四氫-1H-異喹啉基，

(42)視需要可經以一個或多個低碳烷氧基取代之苕苯乙烯基，

(43)視需要可經以一個或多個低碳烷氧基取代之3,4-二氫苕苯乙烯基，

(44)視需要可經以選自於由視需要可經以一個或二個低碳烷基取代之胺基、低碳烷氧基、低碳烷基及酮基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之喹啉基，

(45)視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之吡啶基，

5 (46)視需要可經以一個或多個酮基取代之5,6,7,8-四氫異喹啉基，

(47)視需要可經以一個或多個酮基取代之3,4-二氫-1H-異喹啉基，

(48)噻啶基，

10 (49) 1,4-苯并二噁咁基，

(50)噻啉基，

(51)喹噁啉基，或

(52)視需要可經以選自於由低碳烷基及酮基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之2,3-二氫苯并-1,4-噁吡基。

15 項目6. 根據項目5之通式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽，

其中 R^6 及 R^7 各自為下列(4a)、(6a)、(7a)、(15a)、(30a)、(31a)、(32a)、(33a)、(40a)及(44a)中之一者：

20 (4a)視需要可經以選自於由下列(4a-1)、(4a-4)及(4a-6)所組成之組群中之一個或多個取代基取代之苯基，

(4a-1)氰基，

(4a-4)視需要可經以一個或多個鹵素取代之低碳烷基，及

(4a-6)吡啶基，

(6a)呋喃基，

(7a)噻吩基，

5 (15a)視需要可經以一個或多個低碳烷基取代之吡啶基，

(30a)視需要可經以一個或多個酮基取代之呋喃并[2,3-c]吡啶基，

(31a)視需要可經以一個或多個酮基及低碳烷基取代之呋喃并[3,2-c]吡啶基，

10 (32a)視需要可經以一個或多個鹵素取代之噻吩并[2,3-c]吡啶基，

(33a)視需要可經以一個或多個鹵素取代之噻吩并[3,2-c]吡啶基，

15 (40a)視需要可經以一個或多個酮基取代之異喹啉基，及

(44a)視需要可經以一個或多個酮基取代之喹啉基。

項目7. 根據項目6之通式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽，其係選自於由下列化合物所組成之組群：

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

3,3,5-三甲基-1-丙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1,5-二乙基-3,3-二甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

N-甲基-N-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]胺基}乙基)苄醯胺二鹽酸鹽，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)-(喹啉-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(3-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮二鹽酸鹽，

5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮二鹽酸鹽，

4-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呼-7-基氧基)丙基]-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}甲基)苄腈，

10 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]噻吩-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮，

15 1-乙基-7-(3-{呋喃-2-基甲基-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮，

7-{3-[苄基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮，

20 3-{[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呼-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苄腈，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮，

4-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呼-7-基氧基)丙基]-[2-(7-酮基-7H-呋

喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲基)苄腈，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-(4-三氟甲基苄基)胺基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基苄基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]噻吩-2-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氢苯并
10 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氢苯并
15 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氢苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((4-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-丙基吡啶-3-基甲基)胺基}丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

10 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽，

7-(3-((2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苄磺醯胺鹽酸鹽，及

20 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺。

項目8. 一種藥學組成物，包含根據項目1之式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽及藥學上可接受之載劑。

項目9. 根據項目8之藥學組成物，其係用於預防及/或治療心律不整。

項目10. 根據項目1之式(1)所表示之苯并二氮呋化合物或其鹽，其係用於藥學組成物。

5 項目11. 一種根據項目1之式(1)所表示之苯并二氮呋化合物或其鹽用作為藥學組成物之用途。

項目12. 一種根據項目1之式(1)所表示之苯并二氮呋化合物或其鹽用於藥學組成物之製造之用途。

10 項目13. 一種預防及/或治療心律不整之方法，包含對病人投予根據項目1之式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽。

【實施方式】

說明書中由 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 A^1 、 X_A 及 X_B 所表示之基團說明如下。

15 「有機基」之實例包括低碳烷基、環低碳烷基、芳基諸如苯基及萘基、雜環基諸如 R^6 及 R^7 之(6)至(52)。

「雜環基」之實例包括含有至少一個選自於氧、硫及氮之雜原子之飽和或不飽和單環或多環雜環基。更佳雜環基可為下列基團諸如：

20 -含1至4個氮原子之不飽和3至8員，較佳5或6員雜單環基，例如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、及其N-氧化物、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三唑基(例如4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基(例如1H-四唑基、2H-四唑基等)、二氮三吡嗪基(例如

4,5-二氫-1,2,4-三吡基、2,5-二氫-1,2,4-三吡基等)，等；

-含1至4個氮原子之飽和3至8員，較佳5或6員雜單環基，例如吡啶基、吡咯啉基、咪唑啉基、哌啶基、吡嗪啉基、哌嗪基等；

5 -含1至5個氮原子之不飽和縮合7至12員雜環基，例如
 吡啶基、二氫吡啶基(例如2,3-二氫吡啶基等)、異吡啶基、
 吡啶吡基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、二氫異喹啉
 基(例如3,4-二氫-1H-異喹啉基等)、四氫異喹啉基(例如
 1,2,3,4-四氫-1H-異喹啉基、5,6,7,8-四氫異喹啉基等)、呋喃
 10 乙基、二氫呋喃乙基(例如3,4-二氫呋喃乙基等)、吡
 嗪基、苯并三嗪基、四嗪并吡啶基、四嗪并噻吩基(四嗪并
 [1,5-b]噻吩基等)、二氫三嗪并噻吩基、咪唑并吡啶基(例如
 咪唑并[1,2-a]吡啶基等)、噻吩基、噻吩基、噻吩基、吡
 嗪并吡啶基(例如吡嗪并[2,3-a]吡啶基等)等；

15 -含1至2個氧原子之不飽和3至8員，較佳5或6員雜單環
 基，例如呋喃基等；

 -含1至3個氧原子之不飽和縮合7至12員雜環基，例如
 苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基(例如2,3-二氫苯并[b]呋喃基
 等)、吡喃基、苯并二噁呋喃基(例如1,4-苯并二噁呋喃基等)、二
 20 氫苯并噁呋喃基(例如2,3-二氫苯并-1,4-噁呋喃基等)、苯并二噁
 呋喃基(苯并[1,3]二噁呋喃基等)等；

 -含1至2個氧原子及1至3個氮原子之不飽和3至8員，較
 佳5或6員雜單環基，例如噻吩基、異噻吩基、噻二唑基(例
 如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等)等；

-含1至2個氧原子及1至3個氮原子之飽和3至8員，較佳5或6員雜單環基，例如咪啉基等；

5 -含1至2個氧原子及1至3個氮原子之不飽和縮合7至12員雜環基，例如苯并呋啉基、苯并二唑基、苯并異呋啉基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃[3,2-c]吡啶基等)等；

10 -含1至2個硫原子及1至3個氮原子之不飽和3至8員，較佳5或6員雜單環基，例如噻唑基、1,2-噻唑基、噻唑啉基、噻二唑基(例如1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基等)等；

-含1至2個硫原子及1至3個氮原子之飽和3至8員，較佳5或6員雜單環基，例如噻啉基等；

-含有1個硫原子之不飽和3至8員，較佳5或6員雜單環基，例如噻吩基等；

15 -含1至3個硫原子之不飽和縮合7至12員雜環基，例如苯并噻吩基(例如苯并[b]噻吩基等)。

20 -含有1至2個硫原子及1至3個氮原子之不飽和縮合7至12員雜環基，例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基(例如噻吩并[2,3-b]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基等)、咪唑并噻唑基(例如咪唑并[2,1-b]噻唑基等)、二氫咪唑并噻唑基(例如2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑基等)、噻吩并吡嗪基(例如噻吩并[2,3-b]吡嗪基等)等；其中該雜環基可經以一個或多個適當取代基取代。

「低碳烷基」之實例包括含1至6個碳原子之線性或分

支烷基諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、新戊基、正己基、異己基、及3-甲基戊基。

5 「低碳伸烷基」之實例包括含1至6個碳原子之線性或分支伸烷基諸如亞甲基、伸乙基、三亞甲基、2-甲基三亞甲基、2,2-二甲基三亞甲基、1-甲基三亞甲基、甲基亞甲基、乙基亞甲基、四亞甲基、五亞甲基、及六亞甲基。

「環低碳烷基」之實例包括含3至6個碳原子之線性或分支環烷基諸如環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

10 「低碳烷氧基」之實例包括含1至6個碳原子之線性或分支烷氧基諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基、異己氧基、及3-甲基戊氧基。

「鹵素」之實例包括氟、氯、溴及碘。

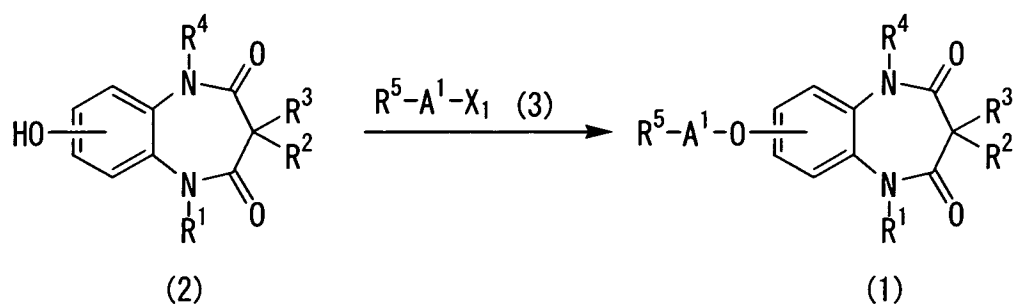
15 「低碳伸烷基二氧基」之實例包括含1至4個碳原子之線性或分支伸烷基，諸如亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、三亞甲基二氧基、及四亞甲基二氧基。

20 「低碳烷醯基」之實例包括含1至6個碳原子之線性或分支烷醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、第三丁基羰基、及己醯基。

「一個或多個」一詞較佳為1至6，且更佳為1至3。

式(1)表示之本發明之苯并二氮呋化合物或其鹽例如可由經由如下反應式所示方法製備。

反應式1



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及 A^1 係同前文所述，及 X_1 為鹵素或羥基。

5 式(2)化合物與式(3)化合物其中 X_1 為鹵素之反應可於尋常惰性溶劑或未使用任何溶劑，於有或無鹼性化合物存在下進行。

10 惰性溶劑之實例包括水；醚類諸如二噁呋喃、四氫呋喃、乙醚、二乙二醇二甲醚、及乙二醇二甲醚；芳香族烴類如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、及四氯化碳；低碳醇類諸如甲醇、乙醇及異丙醇；酮類諸如丙酮及異丁酮；極性溶劑諸如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷酸三醯胺、及乙腈；及此等溶劑之混合溶劑。

15 鹼性化合物可選自於多種已知化合物。此等化合物之實例包括無機鹼，例如鹼金屬氫氧化物諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸鋰、碳酸氫鋰、碳酸氫鈉、及碳酸氫鉀；鹼金屬諸如鈉及鉀；醯胺化鈉；氫化鈉；及氫化鉀；及有機鹼類例如鹼金屬醇酸鹽類諸如甲氧化鈉、乙氧化鈉、甲氧化鉀、及乙氧化鉀；三乙基胺；三丙基胺；

20

吡啶；喹啉；1,5-二吡二環[4.3.0]壬烯-5 (DBN)；1,8-二吡二環[5.4.0]十一碳烯-7 (DBU)；及1,4-二吡二環[2.2.2]辛烷 (DABCO)。此等鹼性化合物可單獨使用或兩種或多種組合使用。

5 前述反應若有所需，可經由添加鹼金屬碘化物諸如碘化鉀或碘化鈉至反應系統進行。

相對於每莫耳式(2)化合物，式(3)化合物通常之用量為至少0.5莫耳且較佳為0.5至10莫耳。

相對於每莫耳式(2)化合物，鹼性化合物通常之用量為
10 0.5至10莫耳且較佳為0.5至6莫耳。

反應通常係於0°C至250°C，且較佳為0°C至200°C之溫度進行，且通常係於約1至約80小時完成。

式(2)化合物與式(3)化合物其中X₁為羥基之反應係於適當溶劑於縮合劑之存在下進行。

15 此處有用之溶劑之實例包括水；鹵化烴類諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、及四氯化碳；芳香族烴類諸如苯、甲苯及二甲苯；醚類諸如乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃、及二甲氧基乙烷；酯類諸如乙酸甲酯、乙酸乙酯、及乙酸異丙酯；醇類諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丙醇、丁醇、3-
20 甲氧基-1-丁醇、乙基溶纖素、及甲基溶纖素；質子惰性極性溶劑諸如乙腈、吡啶、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸、及六甲基磷酸三醯胺；及此等溶劑之混合物。

縮合劑之實例包括偶氮羧酸酯諸如偶氮二羧酸二-第三丁酯、N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺、1,1'-(偶氮二羧

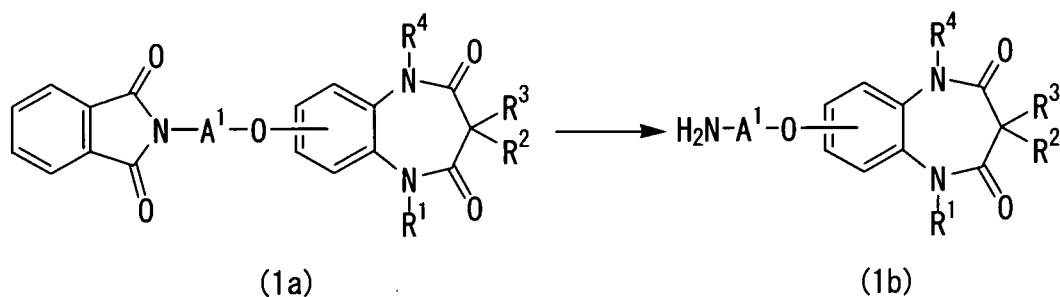
基)二吡啶、偶氮二羧酸二乙酯；及磷化合物諸如三苯基膦及三正丁基膦。

於此反應中，相對於每莫耳化合物(2)，化合物(3)通常之用量為至少1莫耳且較佳為1至2莫耳。

5 相對於每莫耳化合物(2)，縮合劑通常之用量至少為1莫耳且較佳為1至2莫耳。

反應通常與0°C至200°C，且較佳於約0°C至約150°C進行且於約1小時至約10小時完成。

反應式2



10

其中R¹、R²、R³、R⁴、及A¹係與前文說明相同。

式(1a)化合物轉成式(1b)化合物之反應可經由化合物(1a)與胼於適當溶劑反應進行或藉水解進行。此處可使用胼水合物作為胼。

15 用於胼之反應之溶劑實例包括水；鹵化烴類諸如氯仿、二氯甲烷及二氯乙烷；芳香族烴類諸如苯、甲苯、及二甲苯；醚類諸如乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃、及二甲氧基乙烷；酯類諸如乙酸甲酯及乙酸乙酯；及質子惰性極性溶劑諸如N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸、及六甲基磷酸三醯胺；及此等溶劑之混合物。其它用於反應之溶劑之實
20 例包括醇類諸如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧基-1-丁

醇、乙基溶纖素或甲基溶纖素；乙腈、吡啶、丙酮、及此等溶劑之混合物。

相對於每莫耳化合物(1a)，胼之用量通常至少為1莫耳且較佳為約1至約5莫耳。

5 反應通常於約0°C至約120°C，且較佳於約0°C至約100°C進行，且通常於約0.5至約5小時完成。

式(1a)化合物之水解係於適當溶劑或未使用任何溶劑於酸或鹼性化合物存在下進行。

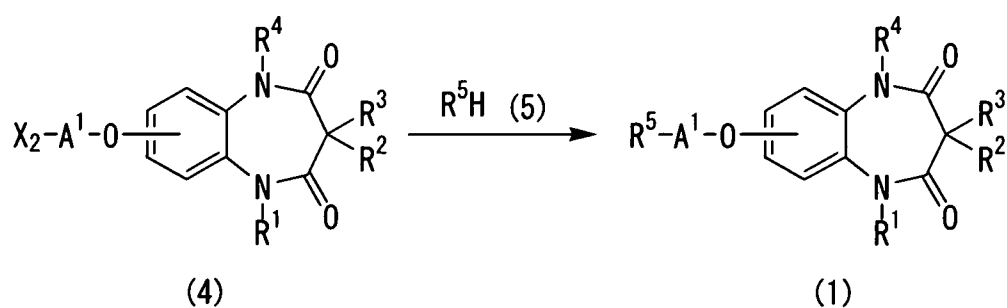
此處有用之溶劑之實例包括水；低碳醇類諸如甲醇、
10 乙醇及異丙醇；酮類諸如丙酮及異丁酮；醚類諸如二噁呋喃、四氫呋喃及乙二醇二甲醚；脂肪酸類諸如乙酸及甲酸；及此等溶劑之混合物。

酸之實例包括無機酸類諸如鹽酸、硫酸及氫溴酸；脂肪族酸類諸如甲酸、乙酸；及磺酸類諸如對甲苯磺酸。

15 鹼性化合物之實例包括金屬碳酸鹽類諸如碳酸鈉及碳酸鉀；及金屬氫氧化物諸如氫氧化鈉及氫氧化鉀。

反應通常係於室溫至約200°C且較佳於室溫至約150°C進行，且通常係於約10分鐘至25小時完成。

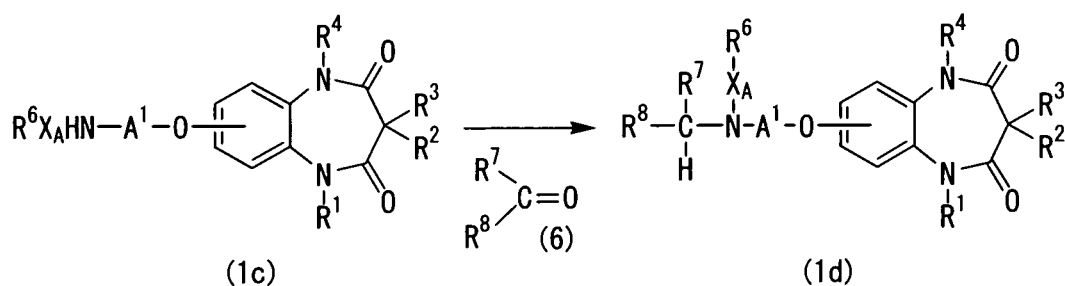
反應式3



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及 A^1 係同前文所述，及 X_2 為鹵素、烷磺醯氧基、或芳基磺醯氧基。

式(4)化合物與式(5)化合物之反應係於如同反應式1中，式(3)化合物其中 X_1 為鹵素與式(2)化合物之反應之相同反應條件下進行。

反應式4



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及 A^1 係同前文所述；及 R^8 為氫或低碳烷基；

但限制條件為 $-\text{CHR}^7\text{R}^8$ 之伸烷基含有不多於6個碳原子及 $-\text{CHR}^8$ 係與其中含有伸烷基之 X_B 相同。

式(1c)化合物與式(6)化合物之反應例如係於還原劑存在下於適當溶劑或未使用任何溶劑進行。

此處有用之溶劑之實例為水；低碳醇類諸如甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇、第三丁醇及乙二醇；乙腈；脂肪族酸諸如甲酸及乙酸；醚類諸如乙醚、四氫呋喃、二噁呋喃、一乙二醇二甲醚及二乙二醇二甲醚；芳香族烴類諸如苯、甲苯及二甲苯；鹵化烴類諸如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、及四氯化碳；及此等溶劑之混合物等。

還原劑之實例為脂肪族酸類諸如甲酸及乙酸；脂肪族酸鹼金屬鹽類諸如甲酸钠及乙酸钠；氫化物還原劑諸如硼

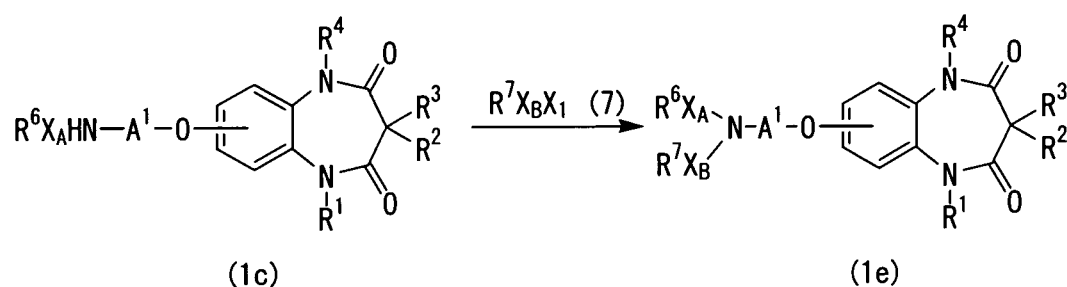
氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉及氫化鋁鋰；此等氫化物還原劑之混合物；脂肪族酸類或脂肪族酸鹼金屬鹽類與氫化物還原劑之混合物；催化氫化還原劑諸如鈀黑、鈀碳、氧化鈀、鈀黑、阮尼鎳等。

- 5 當脂肪族酸諸如甲酸、或脂肪族酸鹼金屬鹽諸如甲酸鈉或乙酸鈉用作為還原劑時，適當反應溫度通常為約室溫至約200°C，且較佳為約50°C至約150°C。反應通常於約10分鐘至約10小時完成。此等脂肪族酸類及脂肪族酸鹼金屬鹽類通常係以相對於式(1c)化合物大為過量使用。
- 10 當使用氫化物還原劑時，適當反應溫度通常約為-80°C至約100°C，且較佳約為-80°C至約70°C。反應通常於約30分鐘至約60小時完成。相對於每莫耳式(1c)化合物，氫化物還原劑通常之用量約為1莫耳至約20莫耳且較佳約為1莫耳至約10莫耳。特別，當使用氫化鋁鋰作為氫化物還原劑時，
- 15 較佳使用乙醚、四氫呋喃、二噁呋喃、一乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚等醚類；苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類作為溶劑。三甲基胺、三乙基胺、N-乙基二異丙基胺等胺類；或分子篩3A (MS-3A)、分子篩4A (MS-4A)等分子篩可導入反應之反應系統內。
- 20 當使用催化作用之氫化還原劑時，反應通常於約-30°C至約100°C且較佳約0°C至約60°C，於氫氣氛通常約為1至約20大氣壓且較佳約1至約10大氣壓下，或於甲酸、甲酸銨、環己烯、胼水合物等氫施體存在下進行。反應通常於約1小時至約12小時完成。相對於式(1c)化合物，催化性氫化還原

劑通常之用量約為0.1至約40 wt.%，且較佳約1至約20 wt.%。

於式(1c)化合物與式(6)化合物之反應中，相對於每莫耳式(1c)化合物，式(6)化合物通常之用量至少為1莫耳且較佳為1至5莫耳。

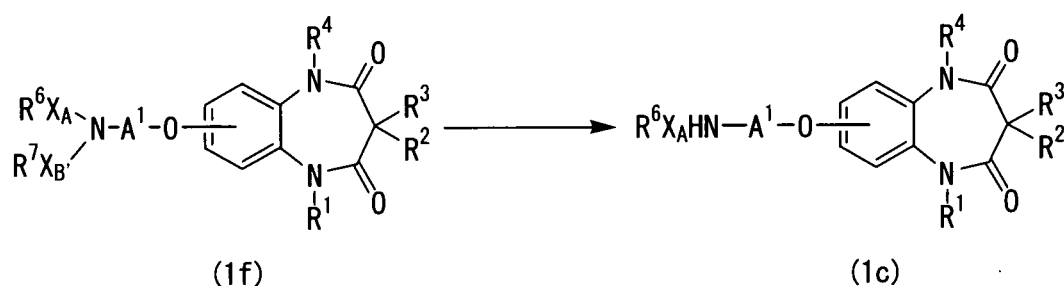
反應式5



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 X_A 及 X_B 、 A^1 、及 X_1 係同前文所述。

式(1c)化合物與式(7)化合物之反應係於反應式1中式(3)化合物與式(2)化合物之反應之相同反應條件下進行。

反應式6



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 X_A 、及 A^1 係同前文所述，及 X_B 為 $-SO_2-$ 或 $-CO-$ 。

式(1f)化合物轉成式(1c)化合物之反應可藉水解進行。水解反應係於適當溶劑或未使用任何溶劑而於酸或鹼性化合物存在下進行。

有用之溶劑之實例包括水；低碳醇類諸如甲醇、乙醇、異丙醇及第三丁醇；酮類諸如丙酮及異丁酮；醚類諸如乙醚、二噁呋、四氫呋喃、一乙二醇二甲醚及二乙二醇二甲醚；脂肪族酸類諸如乙酸及甲酸；酯類諸如乙酸甲酯及乙酸乙酯；鹵化烴類諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷及四氯化碳；二甲亞碲；N,N-二甲基甲醯胺；及六甲基磷酸三醯胺；及此等溶劑之混合物。

有用之酸類之實例包括無機酸類諸如鹽酸、硫酸及氫溴酸及有機酸類諸如甲酸、乙酸、硫代乙醇酸、三氟乙酸及磺酸(例如對甲苯磺酸)。此等酸類可單獨使用或組合使用。

有用之鹼性化合物之實例包括碳酸鹽類諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉及碳酸氫鉀；及金屬氫氧化物諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣及氫氧化鋰。此等鹼性化合物可單獨使用或組合使用。

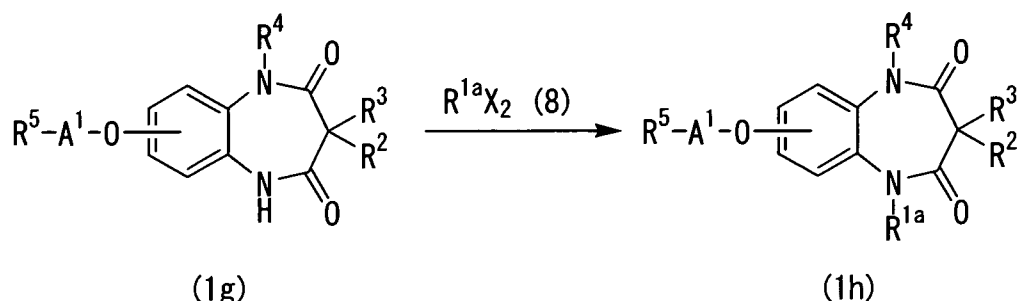
相對於每莫耳式(1f)化合物，酸或鹼性化合物通常之用量至少約為1莫耳且較佳約1至約10莫耳。

反應通常於約0°C至約200°C，且較佳於約0°C至約150°C進行，且通常於約10分鐘至約80小時完成。

於反應式6中，當式(1f)化合物中之 X_B 為 $-SO_2-$ 時，當於鹼性條件下硫醇作用於化合物上時，式(1c)化合物容易由式(1f)化合物製造。任何用於前述水解反應之鹼性化合物皆可使用。硫醇類之實例包括芳香族硫醇諸如硫酚；低碳烷基硫醇諸如硫代乙醇酸等。反應係於前述水解反應之相同反

應條件下進行，但相對於每莫耳式(1f)化合物，硫醇通常之用量為至少0.5莫耳且較佳約為1至約3莫耳。

反應式7

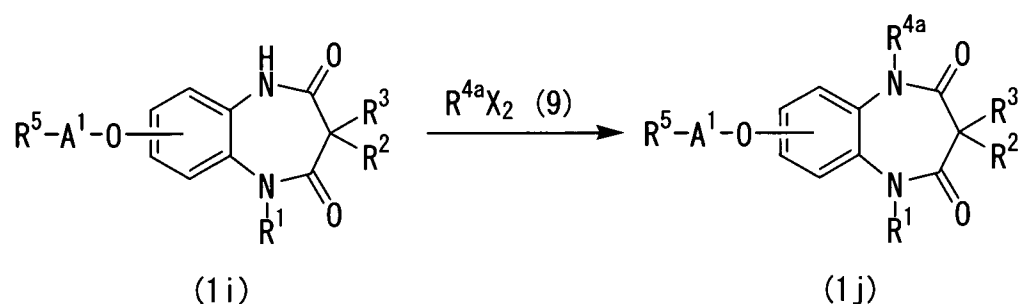


5 其中R²、R³、R⁴、R⁵、A¹、及X₂係同前文說明，及R^{1a}為低碳烷基。

式(1g)化合物與式(8)化合物之反應係於反應式1中，式(3)化合物其中X₁為鹵素與式(2)化合物之反應之相同反應條件下進行。

10 當於反應中式(1g)化合物中之R⁴為氫時，可製造一種化合物其中苯并二氮呼骨架之第一位置及第五位置同時以R^{1a}取代之化合物。

反應式8



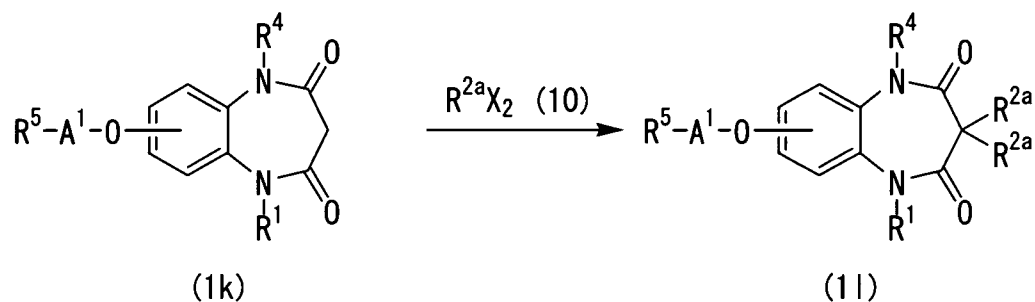
15 其中R¹、R²、R³、R⁵、A¹、及X₂係同前文說明，及R^{4a}為低碳烷基。

式(1i)化合物與式(9)化合物之反應係於反應式1中，式(3)化合物其中X₁為鹵素與式(2)化合物之反應之相同反應

條件下進行。

當於反應中式(1i)化合物中之 R^1 為氫時，可製造一種化合物其中苯并二氮呋骨架之第一位置及第五位置同時以 R^{1a} 取代之化合物。

5 反應式9



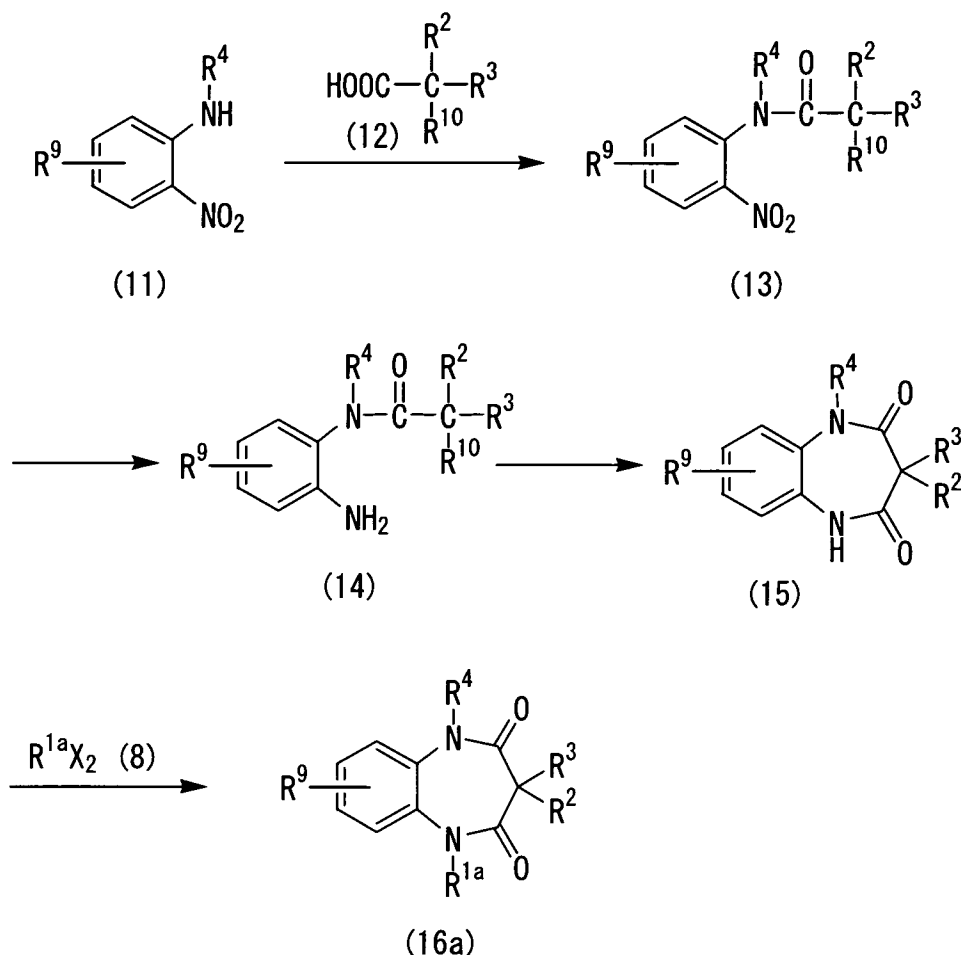
其中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、及 X_2 係同前文說明，及 R^{2a} 為低碳烷基。

式(1k)化合物與式(10)化合物之反應係於反應式1中，
10 式(3)化合物其中 X_1 為鹵素與式(2)化合物之反應之相同反應條件下進行。

當於式(1k)化合物與式(10)化合物之反應中之 R^1 及/或 R^4 為氫時，該氫可以 R^{2a} 置換。

於前述反應式中用作為起始物料之式(2)化合物容易藉
15 如下反應式所示方法製造。

反應式 10



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{1a} 、及 X_2 係同前文說明， R^9 為低碳烷氧基及 R^{10} 為低碳烷氧羰基。

- 5 於式(11)化合物與式(12)化合物之反應中，式(11)化合物係經由尋常醯胺鍵結形成反應而與式(12)化合物之羧酸反應。已知之醯胺鍵結形成反應之條件容易用於前述醯胺形成反應。例如，採用下列反應方法：(A)混合酸酐方法，其中羧酸(12)與鹵代羧酸烷酯反應而形成混合雙酐，其然後與胺(11)反應；(B)活性酯方法，其中羧酸(12)被轉成活性酯諸如苯酯、對硝基苯酯、N-羥基丁二醯亞胺酯、1-羥基苯并三唑酯等，或與苯并呋唑啉-2-酮轉成活性醯胺，而該活
- 10

性酯或活性醯胺與胺(11)反應；(c)甲二醯亞胺方法，其中羧酸(12)於活化劑諸如二環己基甲二醯亞胺、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺(WSC)、羰基二咪唑等存在下，與胺(11)進行縮合反應；(D)其它方法，例如一種方法其中羧酸(12)使用脫水劑諸如乙酐轉成羧酸酐，及然後該羧酸酐與胺(11)反應；一種方法其中羧酸(12)與低碳烷醇之酯與胺(11)於高壓及高溫反應；一種方法其中羧酸(12)之酸鹵亦即羧酸鹵與胺(11)反應等。

於混合酸酐法(A)中所使用之混合酸酐可藉已知之蕭頓包曼(Schotten-Baumann)反應獲得，所得混合酸酐與胺(11)反應，通常未經分離而製造式(13)化合物。蕭頓包曼反應係於鹼性化合物存在下進行。有用之鹼性化合物包括習常用於蕭頓包曼反應之化合物諸如三乙基胺、三甲基胺、吡啶、二甲基苯胺、N-乙基二異丙基胺、二甲基胺基吡啶、N-甲基咪啉、1,5-二吡二環[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二吡二環[5.4.0]十一碳烯-7 (DBU)、1,4-二吡二環[2.2.2]辛烷(DABCO)及其它有機鹼類；碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀及其它碳酸鹽類；氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、及其它金屬氫氧化物；氫化鉀、氫化鈉、鉀、鈉、醯胺化鈉、金屬醇酸鹽諸如甲氧化鈉及乙氧化鈉、及其它無機鹼類等。反應通常於約-20°C至約150°C，且較佳於約0°C至約100°C進行，通常歷約5分鐘至約10小時，且較佳歷約5分鐘至約5小時。所得混合酸酐與胺(11)之反應通常係於-20°C至約150°C，且較佳於約10°C至約50°C，通常進行約5分鐘至

約30小時，且較佳約5分鐘至約25小時。大致上，混合酸酐法係於溶劑進行。習知混合酸酐法所使用之溶劑也有用。有用之溶劑之實例包括氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳及其它鹵化烴類；苯、甲苯、二甲苯及其它芳香族烴類；乙醚、二異丙基醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷及其它醚類；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯及其它酯類；N,N-二甲基甲醯胺、二甲亞碸、六甲基磷酸三醯胺及其它質子惰性極性溶劑；其混合物等。於混合酸酐法有用之鹵羧酸烷酯之實例包括氯甲酸甲酯、溴甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、溴甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯等。於此種方法中，羧酸(12)、鹵羧酸烷酯及胺(11)較佳係以等莫耳量使用，但鹵羧酸烷酯及羧酸(12)各自也可相對於每莫耳胺(11)以約1至約1.5莫耳之數量使用。

方法(C)其中縮合反應係於活化劑存在下進行，可於適當溶劑於有或無鹼性化合物存在下進行。此種方法中之溶劑及鹼性化合物包括後文陳述為於其中羧酸鹵係與前述胺(11)反應作為其它方法(D)中之一者之方法中有用的溶劑及鹼性化合物。適量活化劑相對於每莫耳胺(11)至少為1莫耳且較佳為1至5莫耳。當使用WSC作為活化劑時，1-羥基苯并三唑添加至反應系統允許反應優異地進行。反應通常於約-20℃至約180℃，且較佳於約0℃至約150℃進行，且通常於約5分鐘至約90小時完成。

當採用其中羧酸鹵與胺(11)反應之方法作為前述其它方法(D)中之一者時，該反應係於鹼性化合物存在下於適當

溶劑進行。有用之鹼性化合物包括寬廣多種已知之鹼性化合物，諸如用於前述蕭頓包曼反應之鹼性化合物。除了可用於混合酸酐方法之外，有用溶劑包括甲醇、乙醇、異丙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧基-1-丁醇、乙基溶纖素、甲基溶纖素及其它醇類；乙腈；吡啶；丙酮；水等。羧酸酐對胺(11)之比並無特殊限制而可適當選自於寬廣範圍。通常相對於每莫耳胺適合使用例如至少約1莫耳且較佳約1至約5莫耳羧酸鹵。反應通常係於約-20°C至約180°C，且較佳於約0°C至約150°C進行，通常於約5分鐘至約30小時完成。

10 反應式10中所示醯胺鍵結形成反應也可經由羧酸(12)與胺(11)於用作為縮合劑之磷化合物存在下進行，該磷化合物諸如三苯基磷、二苯基磷醯氯、苯基-N-苯基磷醯胺氯酸鹽、氯磷酸二乙酯、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷醯疊氮、貳(2-酮基-3-噁唑啉基)磷醯氯等。

15 反應係於其中羧酸鹵與胺(11)反應之該方法中有用的溶劑及鹼性化合物存在下進行，通常於約-20°C至約150°C，且較佳於約0°C至約100°C進行，通常於約5分鐘至約30小時完成。相對於每莫耳胺(11)，適合使用縮合劑及羧酸(12)各自之用量至少約為1莫耳且較佳約1至約2莫耳。

20 式(13)化合物轉成式(14)化合物例如可經由下列方式進行，(1)於適當溶劑使用催化性氫化還原劑還原式(13)化合物；或(2)於適當惰性溶劑使用酸與金屬或金屬鹽之混合物、金屬或金屬鹽與鹼金屬氫氧化物之混合物、硫化物、或銨鹽等作為還原劑，還原式(13)化合物。

當使用方法(1)其中使用催化性氫化還原劑時，有用之溶劑之實例為水；乙酸；醇類諸如甲醇、乙醇及異丙醇；烴類諸如正己烷及環己烷；醚類諸如二噁呋、四氫呋喃、乙醚及二乙二醇二甲醚；酯類諸如乙酸乙酯及乙酸甲酯；
5 質子惰性極性溶劑諸如N,N-二甲基甲醯胺；此等溶劑之混合物等。有用的催化性氫化還原劑之實例包括鈀、鈀黑、鈀碳、鉑碳、鉑、鉑黑、氧化鉑、亞鉻酸銅、阮尼鎳等。還原劑通常係以等於式(13)化合物重量之約0.02倍之數量使用。反應溫度通常約為-20°C至約150°C且較佳約為0°C至
10 約100°C。氫壓通常約為1至10大氣壓。反應通常於約0.5小時至約100小時完成。酸諸如鹽酸可導引入反應之反應系統內。

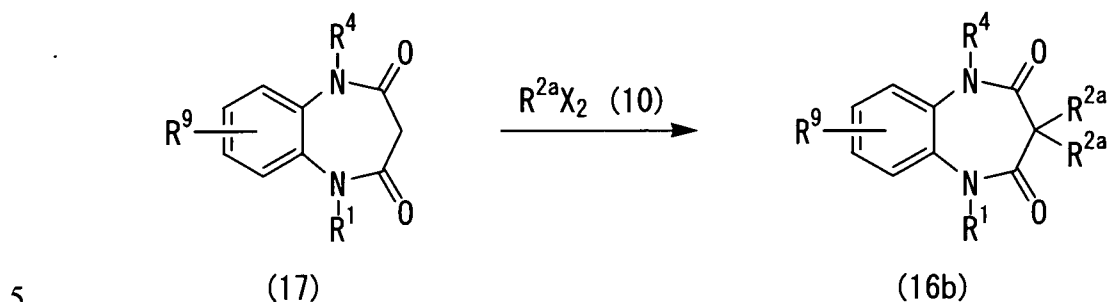
當使用前述方法(2)時，氯化鐵、氯化鋅、氯化錫、或氯化錫(II)與無機酸諸如鹽酸、或硫酸之混合物；或硫酸
15 鐵、硫酸鐵(II)、鋅或錫與鹼金屬氫氧化物諸如氫氧化鈉、硫化物諸如硫化銨、水性氨液、或銨鹽諸如氯化銨之混合物等可用作為還原劑。惰性溶劑之實例為水；乙酸；醇類諸如甲醇及乙醇；醚類諸如二噁呋；此等溶劑之混合物等。還原反應之條件可根據所使用之還原劑適當選用。例如當
20 氯化錫(II)與鹽酸之混合物用作為還原劑時，較佳係於約0°C至約150°C進行反應歷約0.5小時至約10小時。相對於每莫耳式(13)化合物，還原劑係以至少1莫耳且較佳約1至5莫耳之數量使用。

將式(14)化合物轉成式(15)化合物之反應係於式(11)化

合物與式(12)化合物反應之相同反應條件下進行。

式(15)化合物與式(8)化合物之反應係於反應式7中，式(1g)化合物與式(8)化合物反應之相同反應條件下進行。

反應式11

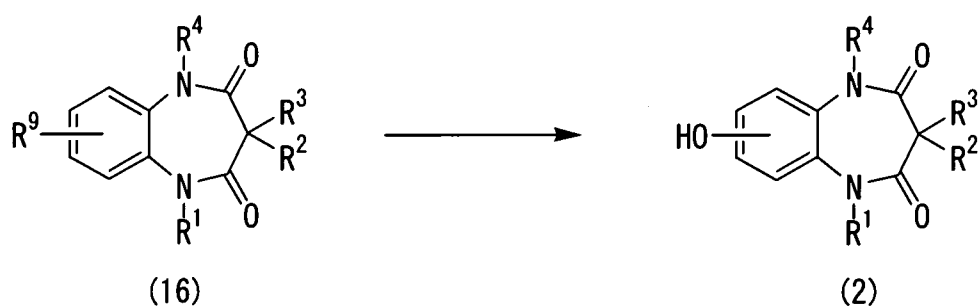


其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^4 、 R^9 、及 X_2 係同前文說明。

式(17)化合物與式(10)化合物之反應係於反應式1中，式(3)化合物其中 X_1 為鹵素與式(2)化合物之反應之相同反應條件下進行。

10 於式(17)化合物與式(10)化合物反應中當 R^1 及/或 R^4 為氫時，氫原子可以 R^{2a} 置換。

反應式12



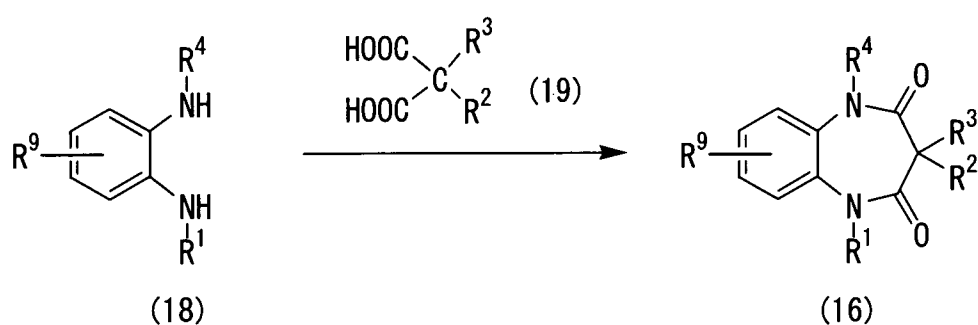
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及 R^9 係同前文所述。

15 式(16)化合物轉成式(2)化合物之反應可於適當溶劑於酸存在下進行。溶劑之實例包括水；低碳醇類諸如甲醇、乙醇及異丙醇；醚類諸如二噁呋喃、四氫呋喃及乙醚；鹵化烴類諸如二氯甲烷、氯仿、及四氯化碳；極性溶劑諸如乙

腈；及此等溶劑之混合物。酸類之實例包括無機酸諸如鹽酸、硫酸、及氫溴酸；脂肪族酸類諸如甲酸、及乙酸；磺酸類諸如對甲苯磺酸；路易斯酸類諸如氟化硼、氯化鋁、及三溴化硼；碘化物諸如碘化鈉、及碘化鉀；此等碘化物
5 與路易斯酸之混合物。反應通常於約0°C至約200°C，且較佳於約0°C至約150°C進行，通常於約0.5小時至約25小時完成。相對於每莫耳式(16)化合物，酸之用量通常為1至10莫耳且較佳約為1莫耳至約2莫耳。

式(16)化合物可使用如下反應式13及14所示方法製備。

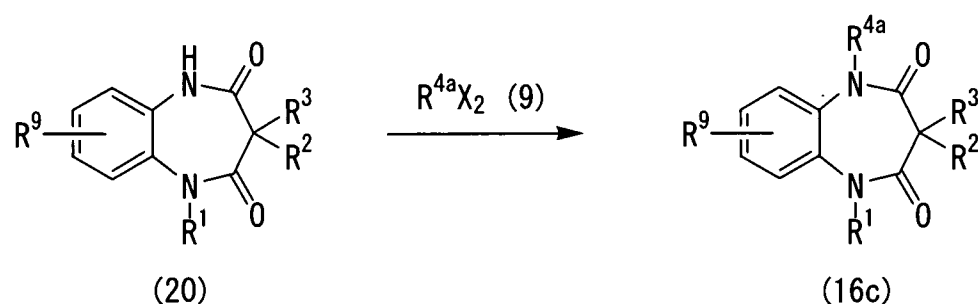
10 反應式13



其中R¹、R²、R³、R⁴、及R⁹係同前文所述。

式(18)化合物與式(19)化合物之反應係於反應式10中式(11)化合物與式(12)化合物之反應之相同反應條件下進行。
15

反應式14



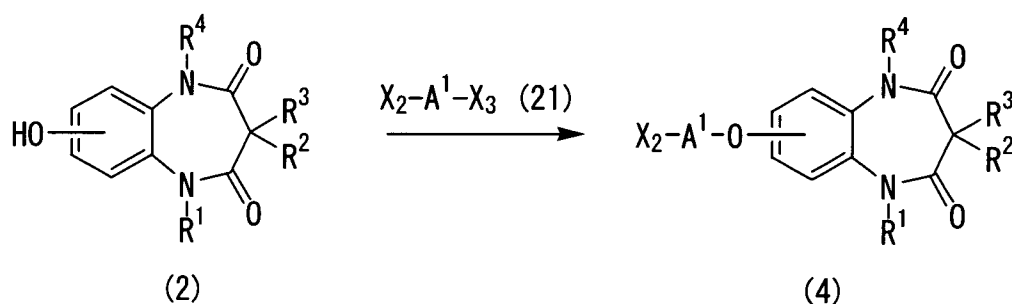
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 、及 R^9 係同前文所述。

式(20)化合物與式(9)化合物之反應係於反應式8中式(1i)化合物與式(9)化合物之反應之相同反應條件下進行。

當反應中式(20)化合物之 R^1 為氫時，可製造其中苯并二氮呼骨架之第一位置及第五位置同時以 R^{4a} 取代之化合物。

於如上反應式中用作為起始物料之式4化合物容易藉如下反應式所示方法製備。

反應式15



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 、及 X_2 係同前文說明，及 X_3 為鹵素。

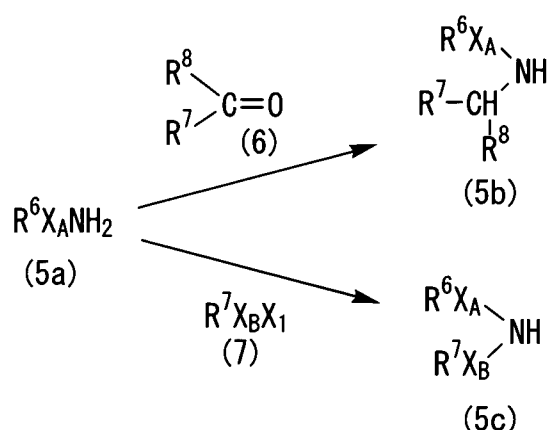
式(2)化合物與式(21)化合物之反應係於反應式1中，式(3)化合物其中 X_1 為鹵素與式(2)化合物之反應之相同反應條件下進行。

式(4)化合物中之 X_2 可經由添加至含鹼金屬鹵化物之適當溶劑且於回流加熱而以另一種鹵原子置換。鹼金屬鹵化物之實例包括碘化鈉、溴化鈉、氟化鈉、氯化鈉、碘化鉀、溴化鉀、氟化鉀、氯化鉀等。鹵素交換溶劑之實例包括酮類諸如丙酮、2-丁酮；醚類諸如二噁呋喃、四氫呋喃、乙醚、二乙二醇二甲醚及乙二醇二甲醚；及酯類諸如乙酸甲酯及乙酸乙酯。此等溶劑可單獨使用或以兩種或多種之組合使

用。相對於每莫耳式(4)化合物，鹼金屬鹵化物通常係以至少1莫耳且較佳約1莫耳至約10莫耳之數量使用。加熱回流持續至反應完成。例如加熱回流較佳持續約1小時至約15小時。加熱回流溫度係根據所使用之溶劑而改變，通常約為0°C至約150°C，且較佳約為0°C至約100°C。

用作為起始物料之式(5)化合物容易藉如下反應式所示方法製備。

反應式16



其中R⁶、R⁷、X_A、X_B、X_I及R⁸係同前文所述。

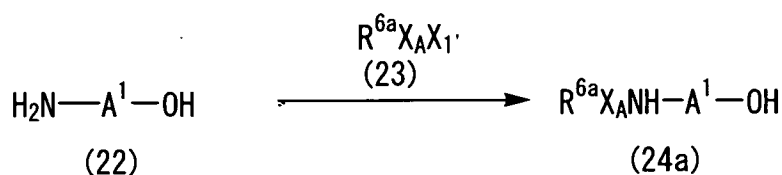
式(5a)化合物與式(6)化合物之反應係於反應式4中式(1c)化合物與式(6)化合物之反應之相同反應條件下進行。

式(5a)化合物與式(7)化合物之反應係於反應式5中式(1c)化合物與式(7)化合物之反應之相同反應條件下進行。

用作為起始物料之式(3)化合物容易藉如下反應式所示方法製備。

如下反應式18所使用之起始物料(24)容易藉反應式17所示方法製備。

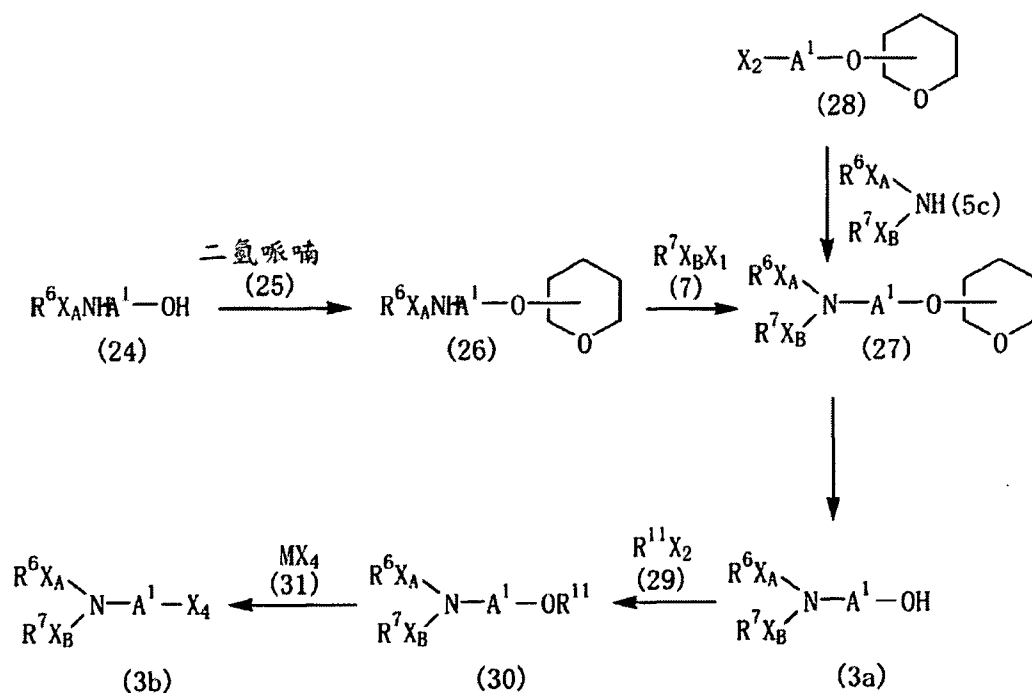
反應式 17



其中 A^1 及 X_A 係同前文說明， X_1 為鹵素，及 R^{6a} 係與如上定義之 R^6 相同，但氫原子除外。

- 5 式(22)化合物與式(23)化合物之反應係於反應式 1 中式(2)化合物與式(3)化合物之反應之相同反應條件下進行。

反應式 18



- 其中 R^6 、 R^7 、 X_A 、 X_B 、 A^1 、 X_1 及 X_2 係同前述，及 R^{11} 為低碳烷基磺醯基。 X_4 為鹵素，及 M 為鹼金屬諸如鈉、鉀等。

R^{11} 所代表之低碳烷基磺醯基之實例包括線性或分支 C_{1-6} 烷基磺醯基諸如甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、正丁基磺醯基、異丁基磺醯基、第三

丁基磺醯基、第二丁基磺醯基、正戊基磺醯基、異戊基磺醯基、新戊基磺醯基、正己基磺醯基、異己基磺醯基、及3-甲基戊基磺醯基。

式(24)化合物與式(25)化合物之反應係於適當溶劑或未使用任何溶劑於酸存在下進行。溶劑之實例包括於反應式1中，式(2)化合物與式(3)化合物反應所使用之溶劑。有用之酸之實例包括無機酸諸如鹽酸、硫酸、及氫溴酸；及有機酸諸如甲酸、乙酸、硫代乙醇酸、三氟乙酸、及磺酸(例如對甲苯磺酸)。此等酸類可單獨或組合使用。前文說明以外之條件可與反應式1中式(2)化合物與式(3)化合物間之反應之條件相同。

式(26)化合物與式(7)化合物之反應係於反應式1中式(2)化合物與式(3)化合物之反應條件之相同反應條件下進行。

式(5c)化合物與式(28)化合物之反應係於反應式1中式(3)化合物其中X₁為鹵素與式(2)化合物之反應條件之相同反應條件下進行。

將式(27)化合物轉成式(3a)化合物之反應可於適當溶劑或未使用任何溶劑於酸或鹼性化合物存在下進行。

有用之溶劑之實例包括水；低碳醇類諸如甲醇、乙醇、異丙醇、及第三丁醇；酮類諸如丙酮、及異丁酮；醚類諸如乙醚、二噁呋、四氫呋喃、一乙二醇二甲醚及二乙二醇二甲醚；脂肪族酸類諸如乙酸及甲酸；酯類諸如乙酸甲酯及乙酸乙酯；鹵化烴類諸如氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷及四氯化碳；二甲亞砷；N,N-二甲基甲醯胺；及六甲基磷酸

三鹼胺；及此等溶劑之混合物。

酸類之實例包括無機酸諸如鹽酸、硫酸、及氫溴酸；
 及有機酸諸如甲酸、乙酸、三氟乙酸、及磺酸(例如對甲苯
 磺酸及對甲苯磺酸吡啶鎰)；路易士酸諸如三溴化硼及三氯
 5 化硼。此等酸類可單獨使用或組合使用。

有用之鹼性化合物之實例包括碳酸鹽諸如碳酸鈉、碳
 酸鉀、碳酸氫鈉及碳酸氫鉀；及有機氫氧化物諸如氫氧化
 鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣及氫氧化鋰。此等鹼性化合物可
 單獨使用或組合使用。

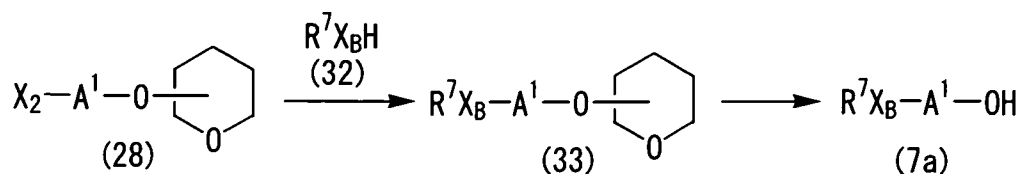
10 反應較佳通常於約0°C至約200°C，且更佳於約0°C至約
 150°C進行且通常於約10分鐘至約50小時完成。

式(3a)化合物與式(29)化合物之反應係於反應式1中式
 (5c)化合物與式(28)化合物之反應條件之相同反應條件下
 進行。

15 式(30)化合物與式(3b)化合物之反應係於反應式1中式
 (3)化合物其中X₁為鹵素與式(2)化合物之反應條件之相同
 反應條件下進行。

用作為起始物料之式(7)化合物容易藉如下反應式所示
 方法製備。

20 反應式19



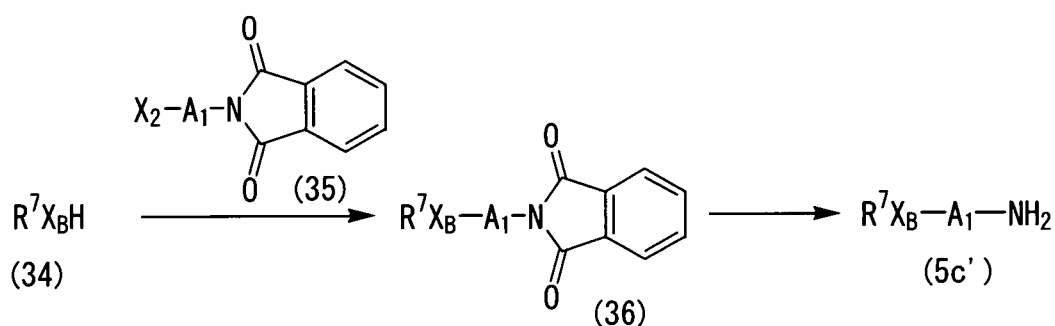
其中R⁷、X_B、X₂及A¹係同前文所述。

式(32)化合物與式(28)化合物之反應係於反應式18中式(5c)化合物與式(28)化合物之反應之相同反應條件下進行。

將式(33)化合物轉成式(7a)化合物之反應係於反應式18中將式(27)化合物轉成式(3a)化合物之反應之相同反應條件下進行。

用作為起始物料之式(5)化合物容易藉如下反應式所示方法製備。

反應式20

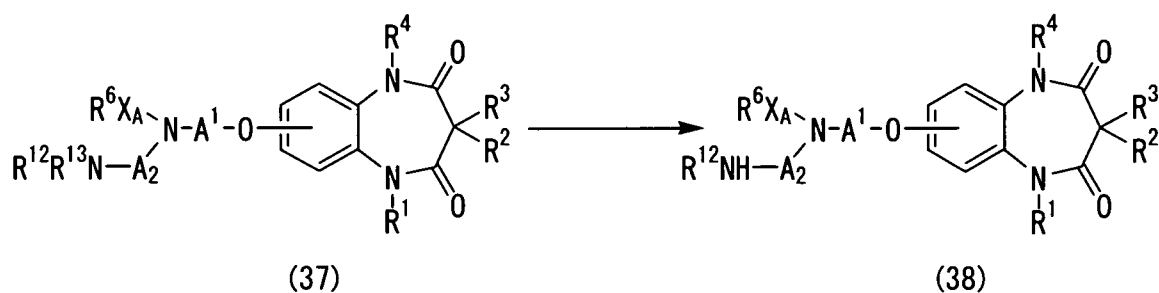


其中A¹、R⁷、X_B、及X₂係同前文說明。

式(34)化合物與式(35)化合物之反應係於反應式1中，式(3)化合物其中X₁為鹵素與式(2)化合物之反應之相同反應條件下進行。

將式(36)化合物轉成式(5c)化合物之反應係於反應式2中將式(1a)化合物轉成式(1b)化合物之反應之相同反應條件下進行。

反應式21

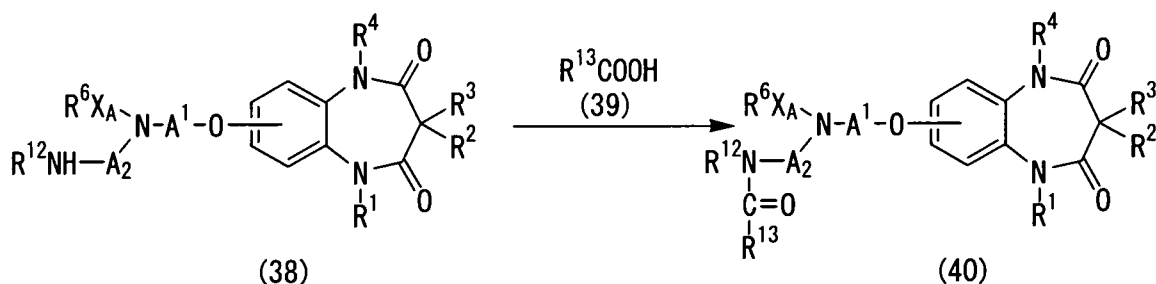


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 X_A 及 A^1 係同前述。

R^{12} 為氫、低碳烷基、低碳烷氧羰基、2,3-二氫苯并[b]呋喃基羰基、或苄醯基。 R^{13} 為低碳烷氧羰基、2,3-二氫苯并[b]呋喃基羰基、或苄醯基、及 A_2 為低碳伸烷基。

將式(37)化合物轉成式(38)化合物之反應係於反應式6中將式(1f)化合物轉成式(1c)化合物之反應之相同反應條件下進行。

反應式22



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 X_A 、 R^{12} 、 A^1 、及 A^2 係同前述。 R^{13} 為2,3-二氫苯并[b]呋喃基或苯基。

式(38)化合物與式(39)化合物之反應係於反應式10中，式(11)化合物與式(12)化合物之反應之相同反應條件下進行。

此外，呈溶劑合物(例如水合物、乙醇合物等)添加至各反應式所示起始物料化合物及目標化合物之形式之化合物

係含括於各化學式中。

根據本發明之式(1)化合物包括立體異構物及光學異構物。

5 各反應式所表示之起始物料化合物及目標化合物可以適當鹽形式使用。

根據如上反應式所得之各目標化合物可藉例如於冷卻反應混合物後，進行分離程序諸如過濾、濃縮、萃取等來分離反應粗產物，以及然後將該反應粗產物接受尋常純化程序諸如管柱層析術、再結晶等而由反應混合物中分離與
10 純化。

本發明化合物中，具有鹼性基之該等化合物易與常見藥學上可接受之酸形成鹽。此等酸之實例包括鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸、磷酸及其它無機酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、
15 蘋果酸、乳酸及其它有機酸等。

於本發明化合物中，具有酸性基之該等化合物容易經由與藥學上可接受之鹼性化合物反應而形成鹽。此等鹼性化合物之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀等。

20 後文為包含本發明化合物作為活性成分之藥學製劑之說明。

此等藥學製劑係經由使用尋常稀釋劑或賦形劑諸如填充劑、增量劑、黏結劑、濕潤劑、崩散劑、界面活性劑、潤滑劑等，將本發明化合物調配成尋常藥學製劑獲得。

藥學製劑之劑型根據其治療目的可選自於多種劑型。

典型實例包括錠劑、丸劑、散劑、溶液劑、懸浮液劑、乳液劑、粒劑、膠囊劑、栓劑、注射劑(溶液劑、懸浮液劑等)等。

- 5 欲製成錠劑，可使用多種已知載劑中之任一種，包括例如乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素及其它賦形劑；水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖溶液、澱粉溶液、明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯基吡咯啉酮及其它黏
- 10 結劑；無水澱粉、褐藻酸鈉、瓊脂粉末、昆布多糖粉末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、聚氧伸乙基山梨多糖之脂肪酸酯類、月桂基硫酸鈉、一硬脂酸甘油酯、澱粉、乳糖及其它崩散劑；白糖、硬脂精、可可脂、氫化油類、及其它崩散抑制劑；第四銨鹼、月桂基硫酸鈉及其它吸收促進劑；甘油、
- 15 澱粉及其它濕潤劑；澱粉、乳糖、高嶺土、膨潤土、膠體矽酸及其它吸附劑；經純化之滑石、硬脂酸鹽類、硼酸粉末、聚乙二醇及其它潤滑劑等。

此等錠劑視需要可以尋常包衣材料包衣來製備例如糖衣錠、明膠衣錠、腸衣錠、膜衣錠、雙層錠或多層錠等。

- 20 為了製成丸劑，可使用多種已知載劑中之任一者例如包括葡萄糖、乳糖、蔗糖、可可脂、氫化植物油、高嶺土、滑石及其它賦形劑；阿拉伯膠、粉末、西黃蓍膠粉末、明膠、乙醇及其它黏結劑；昆布多糖、瓊脂及其它崩散劑等。

為了製造栓劑，可使用多種已知載劑中之任一者例如

包括聚乙二醇、可可脂、高碳烷醇類、高碳烷醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

為了製造注射劑，溶液、乳液或懸浮液經滅菌且較佳調整為與血液呈等張性。多種已知之廣為使用之稀釋劑中之任一者可用來製備該溶液、乳液或懸浮液。此等稀釋劑之實例包括水、乙醇、丙二醇、乙氧化異硬脂醇、多氧化異硬脂醇、聚氧伸乙基山梨多糖之脂肪酸酯類等。於此種情況下，藥學製劑可含有足夠製備等張溶液數量之氯化鈉、葡萄糖或甘油，且可含有尋常增溶劑、緩衝劑、麻醉劑等，以及進一步若有所需，可含有著色劑、保藏劑、矯味劑、甜味劑、及/或其它藥物。

本發明化合物於該藥學製劑中之比例並無特殊限制而可適當選自於寬廣範圍。通常較佳藥學製劑含有1至70 wt%比例之本發明化合物。

根據本發明之藥學製劑之投予途徑並無特殊限制，製劑可藉適合該製劑劑型、病人的年齡及性別、病情及其它情況之途徑投予。

例如錠劑、丸劑、溶液劑、懸浮液劑、乳液劑、粒劑及膠囊劑可經口投予。

注射劑係單獨或與尋常注射輸液諸如葡萄糖溶液、胺基酸溶液等混合經靜脈投予；若有所需，可經肌肉、皮內、皮下或腹內單獨投予。栓劑係經直腸內投予。

藥學製劑之劑量通常係根據用法、病人年齡及性別、病情嚴重度及其它情況適當選用，通常約為0.001至約100

毫克/千克體重/日且較佳為0.001至50毫克/千克體重/日以單劑或平分多劑投予。

因劑量係隨多種條件而異，小於前述範圍之劑量可能即足，或可能需要大於前述範圍之劑量。

- 5 當作為藥物投予人體時，本發明化合物可與抗血栓劑諸如凝血抑制劑及抗血小板劑(例如殺鼠靈(warfarin)、阿斯匹靈(aspirin)等)同時、或之前或之後使用。此外，本化合物可與用於治療慢性病之藥物諸如抗高血壓藥(ACE抑制劑、貝它阻斷劑、血管緊張素II受體拮抗劑)、心臟衰竭藥(強心劑、利尿劑)、及糖尿病治療劑同時或之前或之後使用。
- 10

本發明化合物對人Kv1.5及/或GIRK1/4通道具有強力阻斷效果，及對HERG通道具有微弱阻斷效果。如此，本發明化合物具有作為心房選擇性K⁺通道阻斷劑之特性。

- 因此，本發明化合物可用作為藥理活性物質，其比較
- 15 習知抗心律不整劑更安全且對心房不應期之延長具有更強力效果。本發明化合物較佳用作為心律不整諸如心房纖維顫動、心房撲動及心房性心搏過速之治療劑(心律不整之消除及/或心律不整發生之預防)。本發明化合物特佳用作為心房纖維顫動之治療劑(去纖維顫動及維持竇性節律)。本發明
- 20 化合物也可用作為血栓栓塞諸如心肌梗塞之預防劑以及用作為心臟衰竭之治療劑。

對人Kv1.5及人GIRK1/4通道二者具有強力阻斷效果之化合物具有比較可抑制該等通道中之任一者之化合物，更強力之心房不應期延長效果且高度安全。此外，此種化合

物比較抑制該等通道中之任一者之化合物具有對心房性纖維顫動更強力治療效果(去纖維顫動及竇性節律的維持)。因此，對人Kv1.5及人GIRK1/4通道二者具有強力阻斷效果之化合物特別可用作為心律不整諸如心房纖維顫動、心房撲動及心房性心搏過速之治療劑(心律不整之消除及/或心律不整發生之預防)。本發明化合物特佳用作為心房纖維顫動之治療劑(去纖維顫動及維持竇性節律)。

實施本發明之最佳模式

下列實例意圖舉例說明本發明之進一步細節。

10 參考例1

N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-甲基丙醯胺酸乙酯之合成

氫化鈉(60%於油，96毫克，2.4毫莫耳)懸浮於10毫升二甲基甲醯胺(DMF)。

N-甲基-5-甲氧基-2-硝基苯胺(364毫克，2毫莫耳)於0°C
 15 添加至其中，及於室溫攪拌30分鐘。乙基丙二醯氯(0.38毫升，3毫莫耳)於0°C添加至已攪拌之混合物及反應混合物於室溫攪拌隔夜。加水至其中及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷：乙酸乙酯=2:1→1:2)。已純化之
 20 產物於減壓下濃縮藉此獲得554毫克(產率：90%) N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-甲基丙醯胺酸乙酯呈黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.15 - 3.17 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.13 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 2.8$

Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 2.8$ 及 9.2 Hz), 8.15 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

參考例2

N-乙基-N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丙醯胺酸乙酯之合成

5 使用適當起始物料且遵照參考例1之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.11-3.25
(2H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.98-4.17 (3H, m),
6.89 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 9.2$ 及 2.8 Hz), 8.13
10 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

參考例3

N-(2-胺基-5-甲氧基苯基)-N-甲基丙醯胺酸乙酯之合成

鈀碳(10%，0.5克)添加至N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-
甲基丙醯胺酸乙酯(3.0克，10毫莫耳)之乙醇溶液(150毫
15 升)，於室溫及常壓進行催化還原。反應混合物經矽藻土
(Celite)過濾去除催化劑。濾液於減壓下濃縮藉此獲得2.68
克(產率：定量) N-(2-胺基-5-甲氧基苯基)-N-甲基丙醯胺酸
乙酯呈黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

20 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.19 – 3.27 (5H, m), 3.52-3.68 (2H,
br), 3.74 (3H, s), 4.11 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.62 (1H, d, $J =$
2.7 Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 2.7$ 及 8.7
Hz).

參考例4

8-甲氧基-1-甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

乙氧化鈉(204毫克, 3.0毫莫耳)添加至N-(2-胺基-5-甲氧基苯基)-N-甲基丙醯胺酸乙酯(266毫克, 1.0毫莫耳)之乙醇溶液(15毫升)及於65°C攪拌2.5小時。反應混合物冷卻至室溫及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(二氯甲烷:甲醇=1:0→10:1)。已純化之產物於減壓下濃縮至乾藉此獲得176.3毫克(產率: 80%) 8-甲氧基-1-甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈白色粉末。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

3.36 (2H, s), 3.43 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.79-6.83 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 8.72 (1H, br-s).

參考例5

1-乙基-8-甲氧基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

鈹碳(10%, 1.1克)添加至N-乙基-N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丙醯胺酸乙酯(21.05克, 67.8毫莫耳)之乙醇溶液(250毫升)及於冰水浴中冷卻。於約室溫進行催化還原。進行矽藻土過濾去除催化劑, 濾液於減壓下濃縮。殘餘物溶解於四氫呋(THF)(200毫升)。乙氧化鈉(6.9克, 102毫莫耳)添加至其中, 然後於回流下加熱15分鐘。反應混合物冷卻至室溫, 藉過濾收集沈澱的不溶性物質。濾液於減壓下濃縮。加水至殘餘物及收集不溶性物質, 混合物以鹽酸中和。然後以乙酸乙酯進行萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗滌, 以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物由乙醇再結晶藉此獲得7.9克(產率: 50%) 1-乙基-8-甲氧基-1,5-二氮

苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈白色粉末。然後母液經濃縮，殘餘物使用二氧化矽凝膠急速管柱純化(正己烷：乙酸乙酯 = 1:1→0:1)藉此獲得2.9克目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

5 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.33 (2H, s), 3.78-3.84 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.13 – 4.25 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 8.8$ 及2.7 Hz), 6.87 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.82 (1H, br-s).

參考例6

10 1-乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

氮化鈉(60%於油，44毫克，1.1毫莫耳)懸浮於二甲基甲醯胺(DMF) (8毫升)，於冰水浴中冷卻至 0°C 。8-甲氧基-1-甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(220毫克，1.0毫莫耳)於同溫添加至懸浮液及於 0°C 攪拌1小時。乙基碘(187毫克，1.2毫莫耳)添加至該混合物及於室溫攪拌隔夜。加水至該反應混合物及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷：乙酸乙酯 = 4:1→1:1)。已純化之產物於減壓下濃縮至乾藉此獲得190.2毫克(產率：77%) 1-乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈黃色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.31 – 3.32 (2H, m), 3.40 (3H, s),

3.59-3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.18-4.30 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.26 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例 7

- 5 1,5-二乙基-7-甲氧基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

- 10 1.04-1.14 (6H, m), 3.28 (2H, s), 3.50-3.64 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.35-4.47 (2H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m).

參考例 8

7-甲氧基-5-甲基-1-丙基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

- 15 使用適當起始物料且遵照參考例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

- 0.76 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.35-1.62 (2H, m), 3.32 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.33-3.51 (1H, m), 3.49 (3H, s), 4.21-4.38 (1H, m),
20 6.78 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例 9

1-異丁基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.69 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.77 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.56-1.90
5 (1H, m), 3.24 (1H, dd, $J = 13.6$ 及 5.9 Hz), 3.33 (2H, s), 3.40
(3H, s), 3.85 (3H, s), 4.32 (1H, dd, $J = 13.6$ 及 9.0 Hz), 6.78
(1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.9 Hz), 7.24 (1H,
d, $J = 9.0$ Hz).

參考例10

10 7-甲氧基-5-甲基-1-(3-甲基丁基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮
呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

15 0.80 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.86 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.22-1.53
(3H, m), 3.32 (2H, s), 3.39 (3H, s), 3.36-3.62 (1H, m), 3.85
(3H, s), 4.31-4.48 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.85 (1H,
dd, $J = 8.8$ 及 2.8 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

參考例11

20 7-甲氧基-5-甲基-1-(3-甲基丁-2-烯基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]
二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.63 (6H, s), 3.32 – 3.34 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.33 (1H, dd, $J = 13.6$ 及 6.2 Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 13.6$ 及 6.9 Hz), 5.14 – 5.19 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.27 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

5 參考例12

1-乙基-7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

氫化鈉(60%於油, 76毫克, 1.9毫莫耳)懸浮於二甲基甲醯胺(DMF) (8毫升)。1-乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮(190毫克, 0.76毫莫耳)於 0°C 添加至其中及於同溫攪拌1小時。添加甲基碘(0.19毫升, 3.1毫莫耳)至該混合物及於室溫攪拌3日。加水至該反應混合物及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸乙酯)。

15 已純化之產物於減壓下濃縮至乾藉此獲得169毫克(產率: 80%) 1-乙基-7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮呈黃色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.53 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.65-3.76 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.12-4.24 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.22 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例13

7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1-丙基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡

-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例12之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

- 5 0.76 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.85 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.38-1.68 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.42-3.58 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.19-4.31 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例14

- 10 7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1-(3-甲基丁基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例12之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

- 15 0.82 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 0.85 (3H, s), 0.86 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.30-1.49 (3H, m), 1.52 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.49-3.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.21-4.36 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例15

- 20 1,5-二乙基-7-甲氧基-3,3-二甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例12之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (3H, s), 1.06-1.18 (6H, m), 1.51 (3H, s), 3.56-3.83 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.29-4.42 (2H, m), 6.79-6.86 (2H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

參考例16

- 5 1,3-二乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例12之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

- 10 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.06 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.94-2.05 (2H, m), 2.97 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.55-3.66 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.20-4.33 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.84-6.88 (1H, m), 7.26-7.29 (1H, m).

參考例17

- 15 3,3-二甲基-7-甲氧基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

- 二乙基丙二醯胺(0.95毫升，5.5毫莫耳)於 0°C 添加至4-甲氧基-鄰-伸苯基二胺(691毫克，5毫莫耳)及三乙基胺(1.7毫升，12.5毫莫耳)之二氯甲烷溶液(20毫升)，及於室溫
20 攪拌隔夜。加水至反應混合物及以二氯甲烷進行萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷：乙酸乙酯 = 9:1 $\rightarrow$ 1:1)。已純化之產物於減壓下濃縮至乾，藉此獲得452.3毫克(產率：34%) 3,3-二甲基-7-甲氧基-1,5-二

氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.10 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.86 (4H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.18 (2H, br), 6.30 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J =$
5 8.7及2.7 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

參考例18

3,3-二甲基-7-甲氧基-1,5-二甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

氫化鈉(60%於油，170毫克，4.3毫莫耳)懸浮於二甲基
10 甲醯胺(DMF) (15毫升)。3,3-二甲基-7-甲氧基-1,5-二氫苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(452毫克，1.7毫莫耳)於 0°C 添加至
其中及於同溫攪拌1小時。添加甲基碘(0.42毫升，6.8毫莫
耳)至該混合物及於室溫攪拌3日。加水至該反應混合物及
以乙酸乙酯進行萃取。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下濃
15 縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷：乙酸
乙酯 = 2:1 $\rightarrow$ 1:1)。已純化之產物於減壓下濃縮至乾藉此獲
得373毫克(產率：76%) 3,3-二甲基-7-甲氧基-1,5-二甲基
-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

20 0.56 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.02 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.20-1.31
(2H, m), 2.15 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.41 (3H, s),
3.85 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 9.0$ 及
2.8 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例19

7-甲氧基-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

氫化鈉(60%於油，128毫克，3.2毫莫耳)懸浮於二甲基甲醯胺(DMF) (10毫升)。8-甲氧基-1-甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(176毫克，0.8毫莫耳)於0°C添加至其中及於室溫攪拌隔夜。添加甲基碘(0.25毫升，4.0毫莫耳)至該混合物及於室溫攪拌3日。加水至該反應混合物及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以水洗滌，以硫酸鈉脫水，及於減壓下濃縮。殘餘物由正己烷再結晶藉此獲得161.6毫克(產率：77%) 7-甲氧基-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之呈白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.87 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

參考例20

5-乙基-7-甲氧基-1,3,3-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例19之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.19 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.53 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.75-3.82 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.12-4.19 (1H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 8.6$ 及 0.5 Hz).

參考例21

1,3,3,5-四乙基-7-甲氧基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

5 使用適當起始物料且遵照參考例19之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.56 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.07-1.26 (6H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 3.59-3.74 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.24-4.32 (2H, m), 6.78-6.85 (2H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

參考例22

1,3,3-三乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

15 使用適當起始物料且遵照參考例19之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.57 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.21-1.29 (2H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.72-3.83 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.06-4.14 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例23

1,3,5-三乙基-7-甲氧基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例19之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.85 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.88-1.11 (6H, m), 2.92 – 2.97 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.38-4.45 (2H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.25-7.28 (1H, m).

參考例24

1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

1.0 M三溴化硼/二氯甲烷溶液(1.22毫升)於 0°C 添加至1-乙基-7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮(169毫克，1.0毫莫耳)之二氯甲烷溶液(3毫升)，及於室溫攪拌隔夜。水及甲醇添加至反應混合物及以混合溶劑(二氯甲烷：甲醇=10:1)進行萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮至乾，藉此獲得156.4毫克(產率：98%)1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮呈白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.90 (3H, s), 1.16 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.55 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.66-3.78 (1H, m), 4.12-4.23 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 8.8$ 及 2.7 Hz), 6.88 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

參考例25

3,3-二乙基-7-羥基-1,5-二甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡

-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

- 5 0.55 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.15-1.29 (2H, m), 2.12 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 8.8$ 及 2.7 Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

參考例26

- 10 1,3,3-三乙基-7-羥基-5-甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

- 15 0.59 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.01 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.21-1.34 (2H, m), 2.13-2.24 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.71-3.82 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 8.8$ 及 2.7 Hz), 7.04 (1H, br-s), 7.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

20 參考例27

1,3-二乙基-7-羥基-5-甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.95-2.05
(2H, m), 3.00 (1H, t, J = 6.9 Hz), 3.39 (3H, s), 3.58-3.64 (1H,
m), 4.22-4.29 (1H, m), 5.87 (1H, br-s), 6.80-6.84 (2H, m),
5 7.21-7.24 (1H, m).

參考例28

1,3-二乙基-7-羥基-3,5-二甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡
-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標
10 化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.64 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11 – 1.26 (5H, m), 1.54 (3H, s),
3.40 (3H, s), 3.70-3.82 (1H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 6.39 (1H,
br-s), 6.75-6.83 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz).

15 參考例29

5-乙基-7-羥基-1,3,3-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡
-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標
化合物。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.88 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.38 (3H,
s), 3.73-3.84 (1H, m), 4.07-4.19 (1H, m), 6.76-6.81 (2H, m),
7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz).

參考例30

7-羥基-3,3,5-三甲基-1-丙基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡
-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標
化合物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δppm :

0.74 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.85 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.38-1.61
(2H, m), 3.36 (3H, s), 3.53-3.61 (1H, m), 4.21-4.29 (1H, m),
6.76-6.82 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

參考例31

10 7-羥基-3,3,5-三甲基-1-(3-甲基丁基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]
二氮吡-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標
化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δppm :

15 0.79 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 0.85 (3H, s), 0.85 (3H, d, $J = 6.1$
Hz), 1.26-1.40 (3H, m), 1.42 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.56-3.63
(1H, m), 4.34-4.41 (1H, m), 6.76-6.82 (2H, m), 7.28 (1H, d, J
 $= 8.7$ Hz).

參考例32

20 1,3,3,5-四乙基-7-羥基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二
酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標
化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.58 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.08-1.29 (8H, m), 2.12-2.19 (2H, m), 3.57-3.76 (2H, m), 4.20-4.34 (2H, m), 6.09 (1H, br-s), 6.78-6.82 (2H, m), 7.14-7.17 (1H, m).

5 參考例33

1,5-二乙基-7-羥基-3,3-二甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標化合物。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.87 (3H, s), 1.08-1.17 (6H, m), 1.54 (3H, s), 3.57-3.73 (2H, m), 4.27-4.39 (2H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 7.15-7.18 (1H, m).

參考例34

1,3,5-三乙基-7-羥基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮之合成

15

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.02-1.12 (6H, m), 1.95-2.19 (2H, m), 3.03 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.51-3.70 (2H, m), 4.33-4.46 (2H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, s).

20

參考例35

7-羥基-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二

酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

5 0.90 (3H, s), 1.49 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.40 (3H, s), 6.73 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.9$ 及 2.7 Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

參考例36

7-羥基-1-異丁基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼
10 -2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例24之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.69 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.75 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.87 (3H, s),
15 s), 1.53 (3H, s), 1.72-1.91 (1H, m), 3.24 (1H, dd, $J = 6.3$ 及
13.5 Hz), 3.40 (3H, s), 4.35 (1H, dd, $J = 8.6$ 及 13.5 Hz),
6.72-6.79 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

參考例37

7-(3-氯丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]
20 二氮呼-2,4-二酮之合成

1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮(1.85克，7.1毫莫耳)及碳酸鉀(1.2克，8.5毫莫耳)添加至50%含水乙腈(40毫升)，及藉加熱至 70°C 溶解。1-溴-3-氯丙烷(2.1毫升，21毫莫耳)添加至其中，及回流加熱6

小時。反應混合物冷卻至室溫。加水，以乙酸乙酯萃取。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷：乙酸乙酯=2:1→1:1)。已純化之產物於減壓下濃縮至乾藉此獲得2.18克(產率：91%)

5 7-(3-氯丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈無色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.53 (3H, s), 2.21-2.38 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.63-3.89 (4H, m), 4.10-4.26 (2H, m),

10 6.74 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 2.8$ 及9.0 Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例38

7-(3-氯丙氧基)-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

15 使用適當起始物料且遵照參考例37之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.88 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.20-2.32 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.77 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 5.8$ Hz),

20 6.74 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 2.7$ 及9.0 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

參考例39

1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

7-(3-氯丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(2.18克, 6.4毫莫耳)及碘化鈉(4.8
克, 32毫莫耳)添加至丙酮(50毫升), 及回流加熱8.5小時。
反應混合物冷卻至室溫。加水, 以乙酸乙酯萃取。有機層
5 以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管
柱層析術純化(正己烷: 乙酸乙酯=1:1)。已純化之產物於
減壓下濃縮至乾藉此獲得2.76克(產率: 100%) 1-乙基-7-(3-
碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二
酮呈無色油。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.87 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.53 (3H, s), 2.26-2.34
(2H, m), 3.39 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.65-3.76 (1H, m), 3.41
(3H, s), 4.07 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.12-4.24 (1H, m), 6.74 (1H,
d, $J = 2.8$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.22 (1H, d, J
15 $= 9.0$ Hz).

參考例40

7-(3-碘丙氧基)-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋
-2,4-二酮之合成

20 使用適當起始物料且遵照參考例39之程序, 合成目標
化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.88 (3H, s), 1.54 (3H, s), 2.22-2.34 (2H, m), 3.39 (2H, t, $J =$
6.6 Hz), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J = 5.8$ Hz),
6.74 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.83 (1H, dd, $J = 2.8$ 及 9.0 Hz), 7.15

(1H, d, J = 9.0 Hz).

參考例41

(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺之合成

4-吡啶甲醛(5.36克，50毫莫耳)及3-(2-胺基乙基)吡啶
 5 (6.5毫升，50毫莫耳)添加至甲醇(100毫升)，及於室溫攪拌7
 小時。所得混合物冷卻至0°C。添加硼氫化鈉(2.8克，74毫
 莫耳)至混合物及於0°C攪拌1小時。然後加水至反應混合物
 而於減壓下蒸餾去除甲醇。殘餘物以二氯甲烷萃取。有機
 層以飽和氯化鈉水溶液洗滌，以無水硫酸鈉脫水及於減壓
 10 下濃縮。殘餘物藉鹼性二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸
 乙酯：甲醇=95:5→85:5)。已純化之產物於減壓下濃縮藉
 此獲得10.03克(產率：94%) (2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲
 基胺呈無色油。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

15 2.79-2.98 (4H, m), 3.82 (2H, s), 7.21-7.25 (3H, m), 7.51-7.55
 (1H, m), 8.47-8.50 (2H, m), 8.52-8.54 (2H, m)

參考例42

(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基-[3-(四氫吡喃-2-基氧基)丙基]胺之合成

20 碘化鈉(1.5克，10毫莫耳)添加至2-(3-溴丙氧基)四氫吡
 喃(0.85毫升，5毫莫耳)之DMF溶液(20毫升)及於70°C攪拌7
 小時。反應混合物冷卻至室溫。然後(2-吡啶-3-基乙基)吡啶
 -4-基甲基胺(1.28克，6毫莫耳)及N-乙基二異丙基胺(1.3毫
 升，7.5毫莫耳)添加至反應混合物及於室溫攪拌隔夜。加水

至反應混合物，及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以水及飽和氯化鈉水溶液以此種順序洗滌。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術(乙酸乙酯：甲醇=20:1→4:1)純化。已純化產物於減壓下濃縮
 5 藉此獲得236毫克(產率：13%) (2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基-[3-(四氫吡喃-2-基氧基)丙基]胺呈無色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.40-1.92 (8H, m), 2.52-2.83 (6H, m), 3.30-3.56 (2H, m),
 3.62 (2H, s), 3.66-3.90 (2H, m), 4.51-4.53 (1H, m), 7.16 (2H,
 10 d, $J = 6.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 6.6$
 Hz), 8.41-8.49 (4H, m)

參考例43

3-[(2-吡啶-3基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙-1-醇之合成

2 N氯化氫甲醇溶液(1.2毫升)添加至(2-吡啶-3-基乙基)
 15 吡啶-4-基甲基-[3-(四氫吡喃-2-基氧基)丙基]胺(236毫克，
 0.66毫莫耳)之甲醇溶液(4毫升)，及於室溫攪拌隔夜。2 N
 氯化氫甲醇溶液(0.5毫升)添加至混合物，及於50°C攪拌3小
 時。然後三乙基胺(0.64毫升)添加至反應混合物及於減壓下
 濃縮。殘餘物藉鹼性二氧化矽凝膠管柱層析術純化(二氯甲
 20 烷)。已純化之產物於減壓下濃縮藉此獲得186.3毫克(產
 率：定量) 3-[(2-吡啶-3基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙-1-醇
 呈橙色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.70-1.86 (2H, m), 2.67-2.78 (4H, m), 2.81 (2H, t, $J = 6.0$

Hz), 3.65 (2H, s), 3.72 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.42 (1H, dt, $J = 1.8$ 及7.8 Hz), 8.42-8.54 (2H, m), 8.54 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

參考例44

5 6-[2-(四氫吡喃-2-基氧基)乙基]-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮之合成

氫化鈉(60%於油, 138毫克, 3.5毫莫耳)懸浮於DMF (10毫升)。6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮(310毫克, 2.3毫莫耳)之DMF溶液(5毫升)於0°C添加至其中, 及於同溫進行攪拌1小
 10 時。2-(2-碘乙氧基)四氫吡喃(1175毫克, 4.6毫莫耳)之DMF溶液(5毫升)添加至其中及於室溫進行攪拌隔夜。加水至反應混合物及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以水洗滌, 以硫酸鈉脫水, 及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷: 乙酸乙酯 = 2:1→1:1)。已純化產物於
 15 減壓下濃縮藉此獲得450毫克(產率: 74%) 6-[2-(四氫吡喃-2-基氧基)乙基]-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮呈黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.46-1.81 (6H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.63-3.79 (2H, m),
 4.00-4.07 (1H, m), 4.16-4.24 (1H, m), 4.34-4.41 (1H, m),
 20 4.54 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

參考例45

7-甲基-2-[-(四氫吡喃-2-基氧基)乙基]-2H-異喹啉-1-酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例44之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.39-1.88 (6H, m), 2.49 (3H, s), 3.33-3.48 (1H, m), 3.61-3.81
5 (2H, m), 4.00-4.21 (2H, m), 4.28-4.39 (1H, m), 4.53-4.56
(1H, m), 6.43 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.4$ Hz),
7.41 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 1.7$ 及 8.1 Hz), 8.23
(1H, s).

參考例46

10 6-(2-羥基乙基)-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮之合成

對甲苯磺酸吡啶鎨(0.21克，0.85毫莫耳)添加至6-[2-(四
氫呋喃-2-基氧基)乙基]-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮(0.45
克，1.7毫莫耳)之甲醇溶液(20毫升)，及於室溫攪拌2日。
水性碳酸氫鈉溶液添加至反應混合物及以二氯甲烷萃取。

15 有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。添加乙醚至殘
餘物沈澱晶體。藉過濾收集晶體及乾燥藉此獲得223毫克
(產率：73%) 6-(2-羥基乙基)-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮呈
白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

20 3.15 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.96-4.01 (2H, m), 4.25 (2H, t, $J =$
5.3 Hz), 6.49 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz),
7.18 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

參考例47

2-(2-羥基乙基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮之合成

使用適當起始物料且遵照參考例46之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

2.48 (3H, s), 3.29 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.96-4.01 (2H, m),
 5 4.16-4.19 (2H, m), 6.49 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 1.7$ 及8.1 Hz), 8.20 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

參考例48

2-硝基-N-[3-(四氫呋喃-2-基氧基)丙基]苯磺醯胺之合成

10 2-硝基苯磺醯氯(22.1克，0.10莫耳)於 0°C 添加至3-胺基丙醇(8.2克，0.11莫耳)及三乙基胺(21毫升，0.15莫耳)之二氯甲烷溶液(400毫升)，及於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物及以二氯甲烷進行萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水，及於減壓下濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷(400毫升)，及3,4-
 15 二氫-2H-呋喃(9.3克，0.11莫耳)及對甲苯磺酸(1.9克，0.01莫耳)添加至其中。於室溫進行攪拌隔夜。1 N氫氧化鈉水溶液添加至反應混合物及以二氯甲烷進行萃取。有機層以水洗滌，以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷：乙酸乙酯=2:1 $\rightarrow$ 1:2)。已
 20 純化產物於減壓下濃縮藉此獲得27.56克(產率：80%) 2-硝基-N-[3-(四氫呋喃-2-基氧基)丙基]苯磺醯胺呈淺褐色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.40-1.93 (6H, m), 3.12-3.38 (2H, m), 3.38-3.58 (2H, m),
 3.75-3.92 (2H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 4.51-4.54 (1H, m),

5.85-5.93 (1H, m), 7.63-7.79 (2H, m), 7.79-7.92 (1H, m),
8.07-8.20 (1H, m).

參考例49

2-硝基-N-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-
5 [3-(四氫呋喃-2-基氧基)丙基]苯磺醯胺之合成

三苯基磷(393毫克, 1.5毫莫耳)及偶氮二羧酸二第三丁
酯(345毫克, 1.5毫莫耳)添加至6-(2-羥基乙基)-6H-呋喃并
[2,3-c]吡啶-7-酮(179毫克, 1.0毫莫耳)及2-硝基-N-[3-(四氫
呋喃-2-基氧基)丙基]苯磺醯胺(413毫克, 1.2毫莫耳)之四氫
10 呋喃(THF)溶液(10毫升)及攪拌隔夜。所得反應混合物於減
壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己
烷: 乙酸乙酯 = 1:1 → 0:1)。已純化產物於減壓下濃縮至乾
藉此獲得286毫克(產率: 57%) 2-硝基-N-[2-(7-酮基-7H-呋
喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-[3-(四氫呋喃-2-基氧基)丙基]
15 苯磺醯胺呈白色非晶形固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.37-1.91 (8H, m), 3.25-3.59 (4H, m), 3.61-3.88 (4H, m),
4.27 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.45-4.49 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J =$
7.0 Hz), 6.64 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.49-7.69 (3H,
20 m), 7.72 (1H, s), 7.92-8.02 (1H, m).

參考例50

2-硝基-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]-N-[3-(四氫呋
喃-2-基氧基)丙基]苯磺醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照參考例49之程序, 合成目標

化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.40-1.91 (8H, m), 3.21-3.61 (4H, m), 3.61-3.86 (4H, m),
4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.45-4.48 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J =$
5 7.3 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.38-7.79 (6H, m), 7.91-
8.01 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

參考例51

2-硝基-N-[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]-N-
[3-(四氫吡喃-2-基氧基)丙基]苯磺醯胺之合成

10 使用適當起始物料且遵照參考例49之程序，合成目標
化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.44-1.98 (8H, m), 3.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.28-3.82 (12H,
m), 4.46-4.49 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.29-7.72
15 (5H, m), 7.98-8.07 (2H, m).

參考例52

N-(3-羥基丙基)-2-硝基-N-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡
啶-6-基)乙基]苯磺醯胺之合成

20 使用適當起始物料且遵照參考例46之程序，合成目標
化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.73-1.87 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (2H, t, $J =$
5.7 Hz), 3.71 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.27 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
6.46 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.20 (1H, d,

J = 7.0 Hz), 7.50-7.69 (3H, m), 7.73 (1H, d, J = 1.9 Hz),
7.92-8.01 (1H, m).

參考例53

N-(3-羥基丙基)-2-硝基-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]

5 苯磺醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照參考例46之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.72-1.89 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.65 (2H, t, J =
10 5.5 Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.23 (2H, t, J = 6.8 Hz),
6.49 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.42-7.70
(6H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 7.9 Hz).

參考例54

N-(3-羥基丙基)-2-硝基-N-[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉
15 -2-基)乙基]苯磺醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照參考例46之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.75-2.05 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.46-3.88 (10H,
20 m), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 7.7 Hz),
7.39-7.42 (1H, m), 7.57-7.70 (3H, m), 7.97-8.06 (2H, m).

參考例55

3-{(2-硝基苯磺醯基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-
基)乙基]胺基}甲磺酸丙酯之合成

甲磺醯氯(0.14毫升, 1.8毫莫耳)添加至N-(3-羥基丙基)-2-硝基-N-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]苯磺醯胺(644毫克, 1.5毫莫耳)及三乙基胺(0.34毫升, 2.3毫莫耳)之四氫呋喃溶液(30毫升), 及於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物及以二氯甲烷進一步萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸乙酯: 甲醇 = 1:0 → 10:1)。已純化產物於減壓下濃縮至乾藉此獲得480毫克(產率: 64%) 3-{(2-硝基苯磺醯基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲磺酸丙酯呈白色非晶形固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.95-2.05 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.50 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.70 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.26 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.50-7.74 (4H, m), 7.94-8.02 (1H, m).

參考例56

3-{(2-硝基苯磺醯基)-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}甲磺酸丙酯之合成

使用適當起始物料且遵照參考例55之程序, 合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.98-2.09 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.52 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.21 (2H, t, $J =$

6.9 Hz), 6.47 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.45-7.70 (6H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J = 7.7$ Hz).

參考例57

- 5 3-{(2-硝基苯磺醯基)-[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}甲磺酸丙酯之合成

使用適當起始物料且遵照參考例55之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

- 10 2.04-2.19 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.02 (3H, s), 3.39-3.48 (6H, m), 3.75 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.26 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.28-7.45 (2H, m), 7.60-7.74 (3H, m), 7.96-8.04 (2H, m).

參考例58

- 15 N-(3-碘丙基)-2-硝基-N-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲磺酸丙酯之合成

- 20 3-{(2-硝基苯磺醯基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲磺酸丙酯(480毫克，0.96毫莫耳)及碘化鈉(720毫克，4.8毫莫耳)添加至丙酮(20毫升)及回流加熱5小時。反應混合物冷卻至室溫，添加水，及以二氯甲烷進行萃取。有機層以硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮，藉此獲得474毫克(產率：93%) N-(3-碘丙基)-2-硝基-N-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲磺酸丙酯呈黃色非晶形固體。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

1.89-2.02 (2H, m), 3.12 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.66 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.15 (2H, t, J = 5.9 Hz), 6.49 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.69-7.81 (2H, m), 7.87-7.99 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 1.9 Hz).

參考例59

N-(3-碘丙基)-2-硝基-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺之合成

10 使用適當起始物料且遵照參考例58之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

2.02-2.18 (2H, m), 3.06 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.44 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.21 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.46 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.41-7.70 (6H, m), 7.95-8.06 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 7.9 Hz).

參考例60

N-(3-碘丙基)-2-硝基-N-[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺之合成

20 使用適當起始物料且遵照參考例58之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

2.03-2.20 (2H, m), 3.02 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.12 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.50 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.56-3.70 (4H, m), 3.76 (2H,

t, $J = 7.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.28-7.45 (2H, m), 7.60-7.70 (3H, m), 8.00-8.11 (2H, m).

參考例61

5 甲基-[2-(2-硝基苯磺醯基氨基)乙基]氨基甲酸第三丁酯之合成

2-硝基苯磺醯氯(4.9克, 22毫莫耳)於0°C添加至(2-氨基乙基)甲基氨基甲酸第三丁酯(3.5克, 20毫莫耳)及三乙基胺(3.3毫升, 24毫莫耳)之二氯甲烷溶液(100毫升), 及於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物及以二氯甲烷進行萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷: 乙酸乙酯=3:2→2:3)。已純化產物於減壓下濃縮藉此獲得5.06克(產率: 70%) 甲基-[2-(2-硝基苯磺醯基氨基)乙基]氨基甲酸第三丁酯呈黃色油。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.45 (9H, s), 2.84 (3H, s), 3.26-3.41 (4H, m), 7.68-7.79 (2H, m), 7.79-7.90 (1H, m), 8.09-8.19 (1H, m).

參考例62

2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺之合成

20 使用適當起始物料且遵照參考例61之程序, 合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

2.88 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.41 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.44 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.50 (1H, dt, $J = 7.8$ 及1.8

Hz), 7.71-7.77 (2H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.07-8.12 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J = 4.8$ 及 1.8 Hz).

實例1

7-(3-(1,3-二酮基-1,3-二氫異吲哚-2-基)丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

碳酸鉀(2.99克, 21.6毫莫耳)及N-(3-溴丙基)鄰苯二甲醯亞胺(2.32克, 8.65毫莫耳)添加至1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(1.89克, 7.2毫莫耳)之DMF溶液(50毫升), 及於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物, 及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以水及飽和氯化鈉水溶液以此順序進行洗滌。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷: 乙酸乙酯 = 2:1 → 3:7)。已純化產物於減壓下濃縮至乾藉此獲得2.70克(產率: 83%) 7-(3-(1,3-二酮基-1,3-二氫異吲哚-2-基)丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.84 (3H, s), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (3H, s), 2.18-2.24 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.63-3.75 (1H, m), 3.93 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.06 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.10-4.10 (1H, m), 6.59 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.72-7.76 (2H, m), 7.82-7.88 (2H, m).

實例2

7-(3-胺基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]

二氮呋-2,4-二酮之合成

肼水合物(1.17毫升, 24毫莫耳)添加至7-(3-(1,3-二酮基-1,3-二氮異吲哚-2-基)丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(2.70克, 6.0毫莫耳)之甲醇溶液(60毫升), 及於回流加熱下攪拌2小時。反應混合物於減壓下濃縮。1 N氫氧化鈉水溶液添加至殘餘物及攪拌30分鐘, 以二氯甲烷進行萃取。有機層以水及飽和氯化鈉水溶液以此順序進行洗滌。有機層以無水硫酸鎂脫水及於減壓下濃縮藉此獲得1.48克(產率: 77%) 7-(3-胺基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈無色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.90-2.00 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.66-3.76 (1H, m), 4.08 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.11-4.21 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz), 7.20 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

實例3

7-(3-胺基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

4N-氯化氫乙酸乙酯溶液(0.42毫升)添加至7-(3-胺基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(264毫克)之乙酸乙酯溶液(3毫升), 及於室溫攪拌30分鐘。反應混合物於減壓下濃縮至乾藉此獲得0.22克

7-(3-胺基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]
二氮呋-2,4-二酮鹽酸鹽呈白色非晶形固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.77 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.33 (3H, s), 1.92-2.38
5 (4H, m), 3.33 (3H, s), 3.67-4.20 (6H, m), 6.95-7.00 (2H, m),
7.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.28 (1H, br-s).

實例4

N-(3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯
并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基)-2-硝基苯磺醯胺之合成

10 三乙基胺(0.8毫升, 5.7毫莫耳)添加至7-(3-胺基丙氧
基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-
二酮(1.22克, 3.8毫莫耳)之二氯甲烷溶液(50毫升)及以冰冷
卻。鄰-硝基苯磺醯氯(1.03克, 4.2毫莫耳)添加至所得混合
物及於室溫攪拌2小時。加水至反應混合物及以二氯甲烷進
15 行萃取。有機層以水及飽和氯化鈉水溶液以此順序洗滌,
然後以無水硫酸鎂脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化
矽凝膠管柱層析術純化(正己烷: 乙酸乙酯 = 1:1 $\rightarrow$ 0:1)。已
純化產物於減壓下濃縮至乾藉此獲得1.86克(產率: 97%)
N-(3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯
20 并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基)-2-硝基苯磺醯胺呈白色
非晶形固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (3H, s), 2.05-2.13
(2H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.65-3.77 (1H, m),

4.07-4.21 (3H, m), 5.76 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 8.9$ 及 2.8 Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.73-7.79 (2H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 8.14-8.18 (1H, m).

5 實例5

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(5.3毫莫耳)添加至3-(2-胺基乙基)吡啶(3.3克, 26.7毫莫耳)之甲醇溶液(100毫升), 及於 50°C 攪拌9小時。反應混合物冷卻至室溫及於減壓下濃縮。加水至殘餘物及以二氯甲烷進行萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(二氯甲烷: 甲醇=20:1 $\rightarrow$ 10:1)。已純化產物於減壓下濃縮, 殘餘物再度藉鹼性二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸乙酯: 甲醇=1:0 $\rightarrow$ 10:1)。已純化產物於減壓下濃縮藉此獲得1.57克(產率: 70%) 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.93-2.00 (2H, m), 2.80-2.96 (6H, m), 3.39 (3H, s), 3.66-3.73 (1H, m), 4.04 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.14-4.21 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.0 Hz), 7.17-7.24 (2H, m),

7.54 (1H, dt, $J = 7.8$ 及 1.9 Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 4.8$ 及 1.6 Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

實例6

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

4 N-氯化氫乙酸乙酯溶液(0.37毫升)添加至1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(207毫克, 0.49毫莫耳)之乙酸乙酯溶液(10毫升)及於室溫攪拌30分鐘。藉過濾收集沈澱出之不溶性物質, 以乙酸乙酯洗滌及乾燥藉此獲得208毫克(產率: 85%) 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽呈淡黃色非晶形固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm:

0.76 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 2.14-2.20 (2H, m), 3.10 (2H, br-s), 3.25-3.33 (6H, m), 3.61-3.73 (1H, m), 3.99-4.18 (4H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.94-7.89 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.80 (1H, dd, $J = 5.5$ 及 1.0 Hz), 8.90 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 9.46 (2H, br-s).

實例7

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

4-吡啶甲醛(1.18毫升, 12.5毫莫耳)及催化量之乙酸添

加至1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(4.44克, 10.5毫莫耳)之1,2-二氯乙烷溶液(40毫升)及攪拌30分鐘。三乙醯氧基
 5 硼氫化鈉(3.33克, 15.7毫莫耳)添加至所得混合物及於室溫
 攪拌隔夜。反應混合物以二氯甲烷稀釋, 以水及飽和氯化
 鈉水溶液以此順序洗滌, 然後以無水硫酸鎂脫水及於減壓
 下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠急速層析術純化(乙酸乙
 酯: 甲醇 = 1:0 → 9:1)。已純化之產物於減壓下濃縮藉此獲
 得4.73克(產率: 88%) 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-
 10 基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]
 二氮呋-2,4-二酮呈淡黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.87-1.95
 (2H, m), 2.67-2.80 (6H, m), 3.40 (3H, s), 3.66-3.77 (3H, m),
 15 3.89 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.09-4.21 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J =$
 2.7 Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 9.0$ 及2.7 Hz), 7.12-7.22 (4H, m),
 7.42 (1H, dt, $J = 7.8$ 及1.9 Hz), 8.42-8.46 (4H, m).

實例8

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲
 20 基氨基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽
 酸鹽之合成

三苯基膦(186毫克, 0.71毫莫耳)及偶氮二羧酸二第三
 丁酯(163毫克, 0.71毫莫耳)添加至1-乙基-3,3,5-三甲基
 -7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-

二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(156毫克, 0.59毫莫耳)及
 3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙-1-醇(161毫克,
 0.59毫莫耳)之四氫呋喃(THF)溶液(5毫升)及攪拌隔夜。反
 應混合物於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析
 5 術純化(乙酸乙酯: 甲醇=1:0→4:1)及已純化產物於減壓下
 濃縮。4 N-氯化氫乙酸乙酯溶液(0.29毫升)添加至殘餘物(乙
 酸乙酯溶液), 於室溫攪拌30分鐘, 及於減壓下濃縮藉此獲
 得206毫克(產率: 56%) 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡
 啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并
 10 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽呈白色非晶形固體。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 2.22-2.41
 (2H, m), 3.15-3.53 (6H, m), 3.33 (3H, s), 3.64-3.71 (1H, m),
 4.07-4.14 (3H, m), 4.62-4.86 (2H, m), 6.88-6.94 (2H, m),
 15 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.0及5.7 Hz),
 8.27-8.42 (2H, m), 8.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.84 (1H, d, J =
 4.8 Hz), 8.94-9.02 (3H, m).

實例9

1-異丁基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基
 20 甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三
 鹽酸鹽之合成

N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺(TMAD)(189毫克, 1.1
 毫莫耳)及三正丁基膦(0.28毫升, 1.1毫莫耳)添加至7-羥基
 -1-異丁基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二

酮(213毫克, 0.73毫莫耳)及3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基
 甲基胺基]丙-1-醇(199毫克, 0.73毫莫耳)之THF溶液(5毫
 升), 及於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物, 及以二氯甲
 烷進行萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。

- 5 殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸乙酯: 甲醇 =
 20:1→10:1)。已純化產物於減壓下濃縮及殘餘物再度藉二
 氧化矽凝膠管柱層析術純化(二氯甲烷: 甲醇 =
 40:1→10:1)。已純化產物於減壓下濃縮。4 N-氯化氫乙酸乙
 酯溶液(0.57毫升)添加至殘餘物(乙酸乙酯溶液), 於室溫攪
 10 拌30分鐘及於減壓下濃縮, 藉此獲得480毫克(產率: 定量)
 1-異丁基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基
 甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三
 鹽酸鹽之呈白色非晶形固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

- 15 0.58 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.71 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.75 (3H,
 s), 1.33 (3H, s), 1.51-1.78 (2H, m), 2.19-2.38 (2H, m),
 3.00-3.48 (7H, m), 3.34 (3H, s), 4.02-4.28 (2H, m), 4.38-4.59
 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),
 7.63-7.67 (1H, m), 7.87 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J =$
 20 7.9 Hz), 8.62 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.66-8.78 (3H, m)

實例10

3,3,5-三甲基-1-丙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲
 基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽
 酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例9之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.64 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.75 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.28-1.51
 5 (2H, m), 2.18-2.41 (2H, m), 3.09-3.61 (7H, m), 3.32 (3H, s),
 4.02-4.26 (3H, m), 4.47-4.82 (2H, m), 6.82-6.97 (2H, m),
 7.42 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.92-8.03 (1H, m), 8.08-8.31 (2H,
 m), 8.41-8.50 (1H, m), 8.82 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.83-8.98
 (3H, m).

10 實例11

3,3,5-三甲基-1-(3-甲基丁基)-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶
 -4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二
 酮三鹽酸鹽之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例9之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.68-1.80 (15H, m), 2.28-2.48 (2H, m), 3.19-3.40 (2H, m),
 3.31 (3H, s), 3.40-3.64 (5H, m), 4.03-4.18 (2H, m), 4.18-4.33
 (1H, m), 4.70-4.92 (2H, m), 6.87-6.99 (2H, m), 7.44 (1H, d, J
 20 $= 8.9$ Hz), 8.00-8.09 (1H, m), 8.38-8.50 (2H, m), 8.51-8.62
 (1H, m), 8.86 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.94-9.08 (3H, m).

實例12

5-乙基-1,3,3-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲
 基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽

酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例9之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

- 5 0.75 (3H, s), 1.03 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 2.21-2.41 (2H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.32-3.58 (4H, m), 3.64-3.82 (1H, m), 4.01-4.18 (3H, m), 4.59-4.82 (2H, m), 6.86-7.00 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.9$ 及), 8.02 (1H, dd, $J = 5.7$ 及 8.0 Hz), 8.32 (2H, s), 8.53 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.83 (1H, 10 d, $J = 5.2$ Hz), 8.90-8.99 (3H, m).

實例13

1,3,3,5-四乙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

- 15 使用適當起始物料且遵照實例9之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

- 0.47 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.76-1.80 (13H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.25-2.44 (2H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 3.40-3.58 (2H, m), 20 3.58-3.79 (2H, m), 4.02-4.30 (4H, m), 4.70-4.92 (2H, m), 6.93 (2H, dd, $J = 2.5$ 及 9.0 Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 5.8$ 及 7.9 Hz), 8.49 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.96-9.09 (3H, m).

實例14

1,5-二乙基-3,3-二甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基
 甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三
 鹽酸鹽之合成

5 使用適當起始物料且遵照實例9之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δppm :

0.73 (3H, s), 0.79-1.01 (6H, m), 1.31 (3H, s), 2.20-2.45 (2H,
 m), 3.18-3.38 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.52-3.79 (2H, m),
 10 4.09-4.16 (2H, m), 4.16-4.35 (2H, m), 4.63-4.89 (2H, m),
 6.92 (1H, dd, $J = 2.6$ 及 9.0 Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.43
 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 5.7$ 及 8.0 Hz), 8.34 (2H,
 s), 8.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.94-
 8.97 (3H, m).

15 實例15

1,3,5-三乙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]
 丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之
 合成

20 使用適當起始物料且遵照實例9之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δppm :

0.62-1.80 (11H, m), 2.22-2.41 (2H, m), 2.81-3.00 (1H, m),
 3.12-3.37 (2H, m), 3.37-3.55 (4H, m), 3.55-3.85 (2H, m),
 4.08-4.19 (2H, m), 4.19-4.38 (2H, m), 4.62-4.88 (2H, m),

6.92 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 5.9$ 及 7.9 Hz), 8.37 (2H, s), 8.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.92-9.02 (3H, m).

實例16

- 5 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮吡-7-基氧基)丙基]苯磺醯胺之合成

2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺(1.8克, 5.8毫莫耳)及碳酸鉀(1.0克, 7.2毫莫耳)添加至7-(3-碘丙氧基)-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮(2.0克, 4.8毫莫耳)之DMF溶液(30毫升), 及於室溫攪拌隔夜。反應混合物添加至冰水, 及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷: 乙酸乙酯 = 10 1:2 → 乙酸乙酯 → 乙酸乙酯: 甲醇 = 20:1)。已純化產物於減壓下濃縮藉此獲得2.29克(產率: 80%) 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮吡-7-基氧基)丙基]苯磺醯胺呈黃色非晶形固體。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.86 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.02-2.12 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),

7.18-7.24 (1H, m), 7.48-7.64 (4H, m), 8.00 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

實例17

2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮
5 基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]苯磺
磺醯胺鹽酸鹽之合成

4 N-氯化氫乙酸乙酯溶液(0.57毫升)添加至2-硝基
-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基
-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]苯磺
10 醯胺(236毫克)之乙酸乙酯溶液(1毫升)，及於室溫攪拌1分
鐘。藉過濾收集沈澱出之不溶性物質，以乙酸乙酯洗滌及
乾燥藉此獲得163毫克(產率：65%) 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基
乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯
并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]苯磺醯胺鹽酸鹽呈白色粉
15 末。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.89-2.08 (2H, m), 3.10 (2H, t, $J =$
7.0 Hz), 3.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.55 (2H, t, $J = 7.6$ Hz),
3.69 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.82-6.95
20 (2H, m), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76-7.96 (4H, m), 8.03
(1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.75 (1H, d, $J =$
5.3 Hz), 8.85 (1H, s).

實例18

1,3,3,5-四甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基胺基)丙氧基]-1,5-二

氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

氮氧化鋰(0.36克，15毫莫耳)及硫代乙醇酸(0.48毫升，
 6.9毫莫耳)添加至2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-
 (1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二
 5 氮呋-7-基氧基)丙基]苯磺醯胺(2.05克，3.4毫莫耳)之DMF
 溶液(20毫升)，及於室溫攪拌3日。反應混合物添加至冰水，
 及以乙酸乙酯萃取。有機層以水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，
 及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化
 (乙酸乙酯：甲醇=20:1→二氯甲烷：甲醇=10:1→4:1)。已
 10 純化產物於減壓下濃縮藉此獲得1.13克(產率：81%)呈黃色
 油。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.87 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.92-2.02 (2H, m), 2.78-2.90 (4H,
 m), 2.93 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 4.04
 15 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.78 (1H, dd, J
 = 2.7及8.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.16-7.25 (1H, m),
 7.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 1.6及4.8 Hz), 8.49
 (1H, d, J = 1.6 Hz).

實例19

20 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]
 丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之
 合成

使用適當起始物料且遵照實例8之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.18-2.40 (2H, m), 3.10-3.64 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.97-4.14 (2H, m), 4.40-4.72 (2H, m), 6.81-6.92 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73-8.02 (3H, m), 8.28 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.68-8.82 (4H, m).

實例20

3,3-二乙基-1,5-二甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例8之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.54 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.01 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.12-1.31 (4H, m), 2.09-2.24 (2H, m), 2.99-3.41 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.97-4.08 (2H, m), 4.40-4.88 (2H, m), 6.67 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 9.0及2.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.51-7.62 (1H, m), 7.70 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.1 Hz), 8.61 (1H, d, J = 4.7 Hz), 8.70 (2H, d, J = 5.3 Hz), 8.89 (1H, s).

20 實例21

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-2-硝基-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺之合成

碳酸鉀(0.22克，1.6毫莫耳)添加至N-(3-碘丙基)-2-硝基

-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺(0.57克，1.05毫莫耳)及1-乙基-7-羥基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(0.33克，1.26毫莫耳)之DMF溶液(10毫升)，及於室溫攪拌隔夜。反應混合物添加至冰水，以乙酸乙酯進行萃取。乙酸乙酯層以1 N-氫氧化鈉水溶液及水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(正己烷：乙酸乙酯=1:1→0:1)。已純化產物於減壓下濃縮至乾，藉此獲得0.49克(產率：69%) N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-2-硝基-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺呈白色非晶形固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :
 0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 2.08-2.14 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.66-3.77 (3H, m), 3.94 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.13-4.22 (1H, m), 4.24 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 8.9$ 及 2.7 Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.47-7.67 (6H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J = 7.5$ Hz).

實例22

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.92-2.00 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.63-3.74 (1H, m), 4.02 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.09-4.23 (3H, m), 6.46 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.7 Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.64 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

實例23

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 2.01-2.39 (2H, m), 2.89-3.51 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.61-3.73 (1H, m), 3.89-4.12 (5H, m), 4.19-4.77 (4H, m), 6.67 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.71-6.90 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.66-7.76 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.87-8.13 (2H, m), 8.60-8.96 (2H, m).

實例24

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末(乙酸乙酯)

熔點119.8-121.6°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.16 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.53 (3H, s), 1.87-1.96
(2H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 3.36 (3H, s),
3.36-3.74 (3H, m), 3.86 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.10 (2H, t, $J =$
6.1 Hz), 4.12-4.21 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.58-
10 6.62 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.08-7.17 (3H, m),
7.47-7.52 (2H, m), 7.66 (1H, td, $J = 7.5$ 及 1.7 Hz), 8.27 (2H,
dd, $J = 4.4$ 及 1.6 Hz), 8.59 (1H, dt, $J = 8.1$ 及 0.7 Hz).

實例25

2-硝基-N-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-
15 [3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]
二氮呋-7-基氧基)丙基]苯磺醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例21之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

20 0.85 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.03-2.15 (2H, m), 3.39 (3H, s),
3.42 (3H, s), 3.59 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),
3.94 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.29 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.45 (1H, d,
 $J = 7.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 7.12
(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.56-7.66 (3H,

m), 7.73 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.98-8.02 (1H, m).

實例26

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之
5 合成

使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.90-2.02 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J =$
10 6.7 Hz), 3.07 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s),
4.03 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.20 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.45 (1H, d,
 $J = 7.0$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.7$ Hz),
6.78 (1H, dd, $J = 2.7$ 及8.9 Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.17
(1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

15 實例27

1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]
二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.89-2.32 (2H, m), 2.89-3.51 (6H,
m), 3.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.91-4.12 (2H, m), 4.22-4.61
(2H, m), 6.62 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 6.72-6.98 (3H, m), 7.35

(1H, d, J = 8.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.08 (2H, br-s),
8.13 (1H, s), 8.81 (2H, br-s).

實例28

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯
5 并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-2-硝基-N-[2-(7-酮基-7H-
呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-苯磺醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例21之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

10 0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.06-2.13
(2H, m), 3.40 (3H, s), 3.57-3.75 (5H, m), 3.94 (2H, t, J = 5.8
Hz), 4.11-4.20 (1H, m), 4.29 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.45 (1H, d,
J = 7.0 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.70-6.76 (2H, m), 7.18
(1H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.55-7.66 (3H,
15 m), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99-8.02 (1H, m).

實例29

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶
-6-基)乙基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-
二酮之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.85 (3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.92-2.01
(2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.2 Hz),

3.39 (3H, s), 3.66-3.75 (1H, m), 4.02 (2H, t, $J = 6.1$ Hz),
 4.12-4.24 (3H, m), 6.43 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.64 (1H, d, $J =$
 2.0 Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 9.0$ 及2.8
 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.73
 5 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

實例30

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡
 啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并
 [b][1,4]二氫呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合
 物。

白色粉末(乙酸乙酯-正己烷)

熔點80.7-82.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

15 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.89-1.97
 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 4.9$ Hz),
 3.40 (3H, s), 3.66-3.77 (3H, m), 3.91 (2H, t, $J = 6.1$ Hz),
 4.09-4.22 (3H, m), 6.37 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.64-6.72 (3H,
 m), 6.99 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.19
 20 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.33 (2H, dd, J
 $= 4.5$ 及1.5 Hz).

實例31

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡
 啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并

[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例3之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

5 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.98-2.20 (2H, m), 2.92-3.40 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.63-3.71 (1H, m), 3.99-4.12 (4H, m), 4.22-4.66 (3H, m), 6.62 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.82-6.90 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.89-8.19 (3H, m), 8.65-8.94 (2H, m).

10 實例32

2-硝基-N-[2-(1-酮基-3,4-二氮-1H-異喹啉-2-基)乙基]-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氮-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]苯磺醯胺之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例21之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.85 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.10-2.20 (2H, m), 2.95 – 3.07 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.55-3.69 (6H, m), 3.79 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.65-6.77 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.30-7.49 (2H, m), 7.58-7.69 (3H, m), 7.98-8.08 (2H, m).

實例33

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[2-(1-酮基-3,4-二氮-1H-異喹啉-2-基)乙基胺基]丙氧基}-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之

合成

使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

5 0.86 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.92-2.02 (2H, m), 2.87-3.02 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.06 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 2.7$ 及 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.29-7.43 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

10

實例34

1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.20-2.41 (2H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.16-3.45 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.53-3.71 (2H, m), 3.82-4.01 (2H, m), 4.03-4.20 (2H, m), 4.55-4.89 (2H, m), 6.81-6.97 (2H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.42-7.54 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.28 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.94 (2H, d, $J = 5.6$ Hz).

20

實例35

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-2-硝基-N-[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺之合成

5 使用適當起始物料且遵照實例21之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 2.10-2.24
(2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.59-3.87 (9H, m), 3.99 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.08-4.23 (1H, m), 6.69 (1H, d, J
10 = 2.9 Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 2.7$ 及8.8 Hz), 7.17 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29-7.48 (2H, m), 7.57-7.69 (3H, m), 8.00-8.05 (2H, m).

實例36

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉
15 -2-基)乙基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

20 0.85 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.91-2.06 (2H, m), 2.82-3.02 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.53-3.78 (5H, m), 4.06 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.09-4.25 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 2.7$ 及9.0 Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.28-7.48 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

實例37

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 5 使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

- 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 2.22-2.43
(2H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.20-3.49 (4H, m), 3.32 (3H, s),
10 3.57-3.75 (3H, m), 3.90-4.08 (3H, m), 4.08-4.20 (2H, m),
4.65-4.90 (2H, m), 6.80-6.97 (2H, m), 7.28-7.45 (3H, m),
7.45-7.55 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.38 (2H, d, J =
5.7 Hz), 8.99 (2H, d, J = 6.1 Hz).

實例38

- 15 2-硝基-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]-N-[3-(1,3,3,5-
四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-
基氧基)丙基]苯磺醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例21之程序，合成目標化合物。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.85 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.99-2.15 (2H, m), 3.39 (3H, s),
3.41 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.74 (2H, t, J = 6.8 Hz),
3.94 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.24 (2H, t, J = 6.7 Hz), 6.45 (1H, d,
J = 7.3 Hz), 6.60-6.74 (2H, m), 7.02-7.18 (2H, m), 7.41-7.70

(6H, m), 7.88-8.00 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

實例39

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基氨基]
丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

- 5 使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.89-2.04 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.39 (3H, s),
10 4.03 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.08-4.21 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.7$ 及9.0 Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.41-7.55 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

15 實例40

1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 20 使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.75 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.09-2.38 (2H, m), 3.01-3.56 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.93-4.18 (2H, m), 4.30-4.54 (2H, m), 6.62-6.73 (1H, m), 6.73-6.96 (2H, m), 7.34 (1H, d, J

= 8.9 Hz), 7.48-7.62 (2H, m), 7.62-7.81 (2H, m), 8.12-8.38 (3H, m), 8.76-9.05 (2H, m).

實例41

5 甲基-(2-{(2-硝基苯磺醯基)-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]胺基}乙基)胺基甲酸第三丁酯之合成。

使用適當起始物料且遵照實例21之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

10 0.86 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.53 (3H, s), 2.01-2.15 (2H, m),
2.87 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.43 – 3.48 (4H, m),
3.58 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.99 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.7及8.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.57-7.72 (3H, m), 7.98-8.08 (1H, m).

15 實例42

甲基-{2-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基胺基]乙基}胺基甲酸第三丁酯之合成。

20 使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.87 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.53 (3H, s), 1.91-2.04 (2H, m),
2.80 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.88 (3H, s),
3.35 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 4.06 (2H,

t, $J = 6.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 2.7$ 及 9.0 Hz), 7.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

實例43

5 甲基-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]胺基}乙基)胺基甲酸第三丁酯之合成。

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

10 0.87 (3H, s), 1.44 (9H, br), 1.53 (3H, s), 1.90-2.02 (2H, m),
2.63 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.67 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.79 (3H, br), 3.33 (2H, br), 3.40 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.65 (2H, s),
4.00 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.7$ 及 8.9 Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.25 (2H, d, J
15 $= 6.5$ Hz), 8.48 (2H, d, $J = 5.7$ Hz).

實例44

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基胺基乙基)-吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

4 N-氯化氫乙酸乙酯溶液(3.2毫升)添加至甲基-(2-{吡
20 啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]胺基}乙基)胺基甲酸第三丁酯(1.43克，2.5毫莫耳)之乙酸乙酯溶液(30毫升)及於室溫攪拌隔夜。反應混合物於減壓下濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷，三氟乙酸(3毫升)添加至其中。於室溫攪拌1

小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘餘物溶解於二氯甲烷-
 甲醇混合溶劑。與聚合物連結之碳酸第四銨(PL-HcO3MP)
 添加至其中而中和混合物。所得反應混合物經過濾。濾液
 於減壓下濃縮藉此獲得1.44克(產率：定量) 1,3,3,5-四甲基
 5 -7-{3-[(2-甲基胺基乙基)-吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-
 二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈淡褐色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.85 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.92-2.06 (2H, m), 2.56 (3H, s),
 2.72 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.89 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.03 (2H, t,
 10 $J = 5.6$ Hz), 3.38 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.68 (2H, s), 4.00 (2H,
 t, $J = 5.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 2.7$
 及8.9 Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 5.8$ Hz),
 8.51 (2H, d, $J = 4.6$ Hz).

實例45

15 N-甲基-N-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮
 基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]胺
 基}乙基)苄醯胺二鹽酸鹽之合成

1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽(WSC)
 (144毫克，0.75毫莫耳)及1-羥基苯并三唑(HOBt) (115毫
 20 克，0.75毫莫耳)添加至1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基胺基乙
 基)-吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮
 呋-2,4-二酮(227毫克，0.5毫莫耳)及苯甲三(92毫克，0.75
 毫莫耳)之DMF溶液(5毫升)，及於室溫攪拌隔夜。加水至反
 應混合物，及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以水洗滌，以

無水硫酸鈉脫水，及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸乙酯：甲醇=1:0→10:1)。已純化產物於減壓下濃縮，4 N-氯化氫乙酸乙酯溶液(0.14毫升)添加至殘餘物(乙酸乙酯溶液)。沈澱出之不溶性物質藉過濾收集，以乙酸乙酯洗滌及乾燥藉此獲得120.5毫克(產率：40%) N-甲基-N-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]胺基}乙基)苄醯胺二鹽酸鹽呈白色粉末。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.76 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.08-2.31 (2H, m), 2.94 (3H, s), 2.99-3.38 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.66-3.89 (2H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.29-4.55 (2H, m), 6.80-6.89 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.41 (5H, br-s), 8.02 (2H, br-s), 7.58-8.78 (2H, m).

實例46

2,3-二氫苯并呋喃-7-羧酸甲基-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]胺基}乙基)醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例45之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.77 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.08-2.34 (2H, m), 2.76-3.33 (8H, m), 3.29 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.69-3.92 (2H, m), 3.95-4.18 (3H, m), 4.39-4.63 (4H, m), 6.72-6.92 (3H, m), 6.92-7.10

(1H, m), 7.19-7.37 (2H, m), 7.80-8.18 (2H, m), 8.79 (2H, br-s).

實例47

2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基
5 -2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)
丙基]苯磺醯胺之合成

碳酸鉀(1.89克, 13.7毫莫耳)添加至2-硝基-N-(2-吡啶
-3-基乙基)苯磺醯胺(1.40克, 5.0毫莫耳)及1-乙基-7-(3-碘丙
氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮
10 (2.16克, 5.0毫莫耳)之DMF溶液(50毫升)及於室溫攪拌隔
夜。加水至反應混合物及以乙酸乙酯進行萃取。有機層以
水及飽和氯化鈉水溶液以次順序洗滌, 以無水硫酸鎂脫
水, 及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術
純化(乙酸乙酯: 甲醇=1:0→10:1)。已純化產物於減壓下濃
15 縮藉此獲得2.99克(產率: 定量) 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙
基)-N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]苯磺醯胺呈黃色
油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

20 0.84 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 2.04-2.12
(2H, m), 2.88 – 2.96 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.55-3.62 (4H, m),
3.64-3.76 (1H, m), 4.01 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.08-4.23 (1H,
m), 6.70 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 9.0$ 及 2.0 Hz),
7.17-7.22 (2H, m), 7.53 (1H, dt, $J = 7.9$ 及 2.1 Hz), 7.59-7.70

(2H, m), 7.99-8.02 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.46 (1H, dd, $J = 4.8$ 及 1.7 Hz).

實例48

1-乙基-7-{3-[(1H-咪唑-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]
5 丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二
酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

10 0.85 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.91-1.99
(2H, m), 2.68-2.90 (6H, m), 3.39 (3H, s), 3.60-3.78 (1H, m),
3.78-4.02 (4H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 2.5$
Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 2.5$ 及 9.0 Hz), 6.85 – 6.94 (2H, m),
7.12-7.28 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.44 (1H, d, $J =$
15 4.5 Hz), 8.47 (1H, s)

實例49

1-乙基-7-{3-[(3H-咪唑-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]
丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二
酮二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標
化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.76 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.32 (3H, s), 2.18-2.38
(2H, m), 3.17-3.42 (6H, m), 3.33 (3H, s), 3.58-3.72 (1H, m),

4.00-4.19 (3H, m), 4.40-4.52 (2H, m), 6.88-6.98 (2H, m),
7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 5.3 及 7.5 Hz), 7.87
(1H, s), 8.21 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.67 (1H, d, J = 5.3 Hz),
8.78 (1H, s), 8.91 (1H, s).

5 實例50

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]
丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之
合成

使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標
10 化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.20-2.42 (2H, m), 2.50 (3H, s),
3.08-3.40 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.49-3.62 (4H,
m), 4.08-4.21 (2H, m), 4.37-4.61 (2H, m), 6.82-6.96 (2H, m),
15 7.17-7.41 (4H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, dd, J =
5.7 及 7.6 Hz), 8.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (1H, d, J = 5.3
Hz), 8.94 (1H, s).

實例51

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)-(喹啉-4-基甲基)胺
20 基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽
之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標
化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.74 (3H, s), 1.32 (3H, s), 2.13-2.45 (2H, m), 3.14-3.78 (6H, m), 3.29 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.98-4.17 (4H, m), 6.73-6.89 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.98-8.12 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.38-8.69 (2H, m), 8.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.95 (1H, s), 9.22 (1H, d, J = 4.9 Hz).

實例52

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.10-2.37(2H, m), 2.69 (3H, s), 3.00-3.98 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.98-4.22 (2H, m), 4.41-4.78 (2H, m), 6.82-6.95 (3H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.88-8.26 (3H, m), 8.68-8.82 (2H, m), 8.85 (1H, s).

實例53

7-{3-[(3,5-二氯吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.76 (3H, s), 1.02 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3H, s), 2.09-2.44 (2H, m), 2.98-3.60 (6H, m), 3.33 (3H, s), 3.60-3.77 (1H, m), 3.98-4.18 (3H, m), 4.20-4.62 (2H, m), 6.80-7.00 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.97-8.10 (1H, m), 8.49-8.78 (3H, m), 8.84 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.96 (1H, s).

實例54

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(3-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δppm :

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.32 (3H, s), 2.11-2.42 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.08-3.59 (8H, m), 3.59-3.77 (1H, m), 15 3.95-4.18 (2H, m), 4.41-4.90 (4H, m), 6.82-6.97 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 5.7$ 及 7.8 Hz), 8.30-8.69 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.72-8.88 (3H, m), 8.96 (1H, s).

實例55

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-3-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.76 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.32 (3H, s), 2.27-2.41
(2H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.38-3.57 (4H, m),
3.67-3.76 (1H, m), 4.00-4.18 (3H, m), 4.52-4.75 (2H, m),
5 6.87-6.97 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J =
5.3及7.9 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 5.7及8.0 Hz), 8.51 (1H, d, J
= 8.1 Hz), 8.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.78-8.87 (2H, m), 8.95
(1H, s), 9.13 (1H, s).

實例56

10 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙
基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮
呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標
化合物。

15 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 2.19-2.40
(2H, m), 3.20-3.57 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.61-3.72 (1H, m),
3.99-4.10 (3H, m), 4.35-4.85 (4H, m), 6.70 (1H, d, J = 7.4
Hz), 6.81-6.97 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50-7.57
20 (2H, m), 7.66-7.92 (3H, m), 8.22 (1H, d, J = 8.0 Hz),
8.50-8.71 (1H, m), 8.78-8.90 (1H, m), 9.02-9.18 (1H, m).

實例57

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙
基]噻唑-2-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮

呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

5 0.84 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.88-2.00
(m, 2H), 2.82 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H),
3.36 (s, 3H), 3.61-3.74 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.07
(s, 2H), 4.08-4.23 (m, 3H), 6.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H),
6.60-6.68 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m,
10 2H), 7.48-7.49 (m, 2H), 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J =
3.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

實例58

1-乙基-7-(3-{(3-氟苄基)-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]
胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋
15 -2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.85 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.80-1.96
20 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H),
3.35 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.0
Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00-4.21 (m, 1H), 6.40 (d,
J = 7.4 Hz, 1H), 6.55-6.61 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 1H),
6.88-7.00 (m, 3H), 7.05-7.18 (m, 2H), 8.41-8.50 (m, 2H),

7.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

實例59

1-乙基-7-(3-((3-甲氧基苄基)-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基)丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮
5 呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.80-1.96
10 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H),
3.36 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65-3.72 (m, 1H),
3.84 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.10-4.20
(m, 1H), 6.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.55-6.60 (m, 2H), 6.67 –
6.73 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 6.95-7.30 (m, 3H),
15 7.39-7.50 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 8.40 (d, $J = 1.2$ Hz,
1H).

實例60

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-([2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]噻吩-2-基甲基胺基)丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮
20 呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.85 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.80-1.96

(m, 2H), 2.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H),
 3.35 (s, 3H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.89
 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.10-4.25 (m, 1H), 6.40 (d, J
 = 7.3 Hz, 1H), 6.38-6.49 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H),
 5 7.02-7.28 (m, 3H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H),
 8.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H)

實例61

7-(3-{貳-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-
 乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之
 10 合成

(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙醛(207毫克, 1.1毫莫耳)添
 加至7-(3-胺基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并
 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(329毫克, 1.0毫莫耳)及三乙醯氧基
 硼氫化鈉(381毫克, 1.8毫莫耳)之1,2-二氯乙烷溶液(4毫升)
 15 及於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物及以乙酸乙酯進行
 萃取。有機層以水及飽和氯化鈉水溶液以此順序洗滌, 以
 無水硫酸鎂脫水, 及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝
 膠管柱層析術純化(二氯甲烷: 甲醇=20:1)。已純化產物於
 減壓下濃縮藉此獲得7-(3-{貳-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)
 20 乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并
 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.74-1.82
 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H),

3.34 (s, 3H), 3.62-3.75 (m, 3H), 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 4H),
 4.12-4.23 (m, 1H), 6.16 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 8.9
 及 2.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz,
 2H), 7.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39-7.62 (m, 4H), 7.59-7.68
 5 (m, 2H), 8.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

實例62

1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)
 乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯
 并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合
 物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.90-2.00
 (m, 4H), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H),
 15 3.38 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.95-4.00 (m,
 4H), 4.08-4.22 (m, 1H), 6.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, J =
 2.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0及 2.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3
 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H),
 7.45-7.52 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.40 (d, J = 7.9 Hz,
 20 1H), 8.48 (d, J = 1.5 Hz, 2H).

實例63

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]
 吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氫呋
 -2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.87 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.92-2.04
 5 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.76 (s, 2H),
 3.68-3.78 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.10-4.22 (m,
 1H), 4.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.66-6.70 (m, 2H), 6.76 (dd, J
 $= 8.9$ 及 2.9 Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.07-7.11 (m,
 4H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J =$
 10 9.5 Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

實例64

1-乙基-7-(3-{[2-(6-甲氧基-2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶
 -4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]
 二氫呋-2,4-二酮之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.85 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.89-2.00
 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.65-3.77
 20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.99 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.11-4.28 (m,
 1H), 4.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.64-6.70 (m, 2H), 6.74 (dd, J
 $= 8.9$ 及 2.9 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 3H), 7.16-7.20 (m, 3H),
 7.60 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

實例65

1-乙基-7-(3-{[2-(6-甲氧基喹啉-2-基氧基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮之合成

5 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.82 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.77 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.58-5.59 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 10 3.95-4.04 (m, 2H), 4.04-4.19 (m, 1H), 4.50-4.63 (m, 2H), 6.59-6.66 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 3H), 7.67 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

15 實例66

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼-2,4-二酮之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.85 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.53-2.64 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 4H), 2.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.60-3.78 (m, 1H),

3.93-4.20 (m, 5H), 6.67 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.72-6.84 (m, 2H), 6.79 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 8.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

實例67

- 5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.88 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.11-4.21 (m, 1H), 6.53-6.70 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

實例68

- 20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.88 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H),
 5 4.05-4.21 (m, 3H), 6.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 3H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).

實例69

1-乙基-7-(3-{[2-(8-甲氧基-2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]
 10 二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.87 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.89-1.97
 15 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68-3.79 (m, 3H), 3.98 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.05-4.21 (m, 1H), 4.80 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.65-6.78 (m, 3H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 5H), 7.62 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

20 實例70

1-乙基-7-(3-{[2-(8-甲氧基喹啉-2-基氧基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物

物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.83 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.89-2.03
(m, 2H), 2.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H),
5 3.35 (s, 3H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.99 (s, 3H),
3.95-4.07 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.70 (t, $J = 7.0$ Hz,
2H), 6.58-6.70 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95-7.05
(m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 4H), 7.97 (d,
 $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

10 實例 71

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡
啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合
物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.87 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.82-1.95
(m, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.38 (s,
3H), 3.68 (s, 2H), 3.63-3.78 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H),
20 4.10 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.43 (d, $J = 7.4$
Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz,
1H), 6.96 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, $J =$
9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 6.0$ Hz,
2H).

實例72

1-乙基-7-(3-{[2-(6-甲氧基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

- 5 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.87 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.86-1.96
(m, 2H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.70-2.85 (m,
10 6H), 3.40 (s, 3H), 3.62-3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.75 (s,
3H), 3.98-4.21 (m, 3H), 6.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J
= 8.2及2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (dd, J =
8.0及2.7Hz , 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18-7.23 (m,
3H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

15 實例73

1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

- 20 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.85 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.84-1.96
(m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 4H), 2.75-2.84 (m,
2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64-3.76 (m,

1H), 3.96-4.23 (m, 5H), 6.61-6.75 (m, 5H), 7.16-7.22 (m, 3H), 8.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

實例 74

N-(3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基)-N-(2-(7-甲基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺之合成

N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺(TMAD) (118毫克)及三正丁基膦(0.17毫升)添加至N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-2-硝基苯磺醯胺(231毫克)及2-(2-羥基乙基)-7-甲基-2H-異喹啉-1-酮(93毫克)之THF溶液(5毫升), 及於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物及以二氯甲烷進行萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸乙酯: 甲醇=20:1→10:1)。已純化產物於減壓下濃縮至乾藉此獲得205毫克(產率: 65%) N-(3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基)-N-(2-(7-甲基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基)-2-硝基苯磺醯胺呈白色非晶形固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (3H, s), 2.04-2.19 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.62 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.60-3.78 (1H, m), 3.73 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.94 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 4.10-4.26 (1H, m), 4.23 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 2.7$

及8.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46-7.54 (1H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.93-8.03 (1H, m), 8.16 (1H, s).

實例75

- 5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(7-甲基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 1.89-2.05 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.87 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.38 (3H, s), 3.61-3.76 (1H, m), 4.02 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.10-4.22 (1H, m), 6.44 (1H, 15 d, J = 7.3 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 2.7 及8.9 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.45-7.50 (1H, m), 8.22 (1H, s).

實例76

- 20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-甲基-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm : 0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, J =

6.9Hz), 1.32 (3H, s), 2.00-2.24 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.89-4.60 (10H, m), 3.30 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.95-8.13 (5H, m), 8.86
5 (2H, d, $J = 6.0$ Hz).

實例77

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

4-吡啶甲醛(0.64毫升, 6.8毫莫耳)添加至7-(3-胺基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-
10 二酮(2.18克, 6.8毫莫耳)之甲醇溶液(10毫升), 及於氮氣氣氛下於室溫攪拌1.5小時。反應混合物於冰水浴冷卻及於0°C添加硼氫化鈉(257毫克, 6.8毫莫耳)至其中。然後混合物於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物, 以乙酸乙酯進行
15 萃取。有機層以水及飽和氯化鈉水溶液以此順序洗滌, 以無水硫酸鎂脫水, 及於減壓下濃縮。殘餘物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸乙酯: 甲醇=9:1→3:2)。已純化產物於減壓下濃縮藉此獲得2.35克(產率: 84%) 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并
20 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮呈淡黃色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

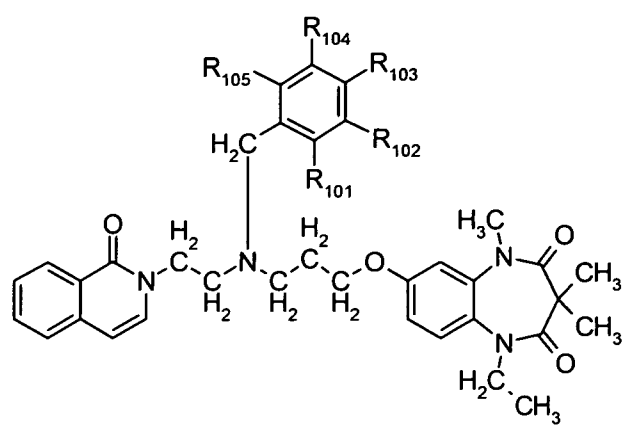
0.86 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.62-3.78 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.06-4.24 (m, 1H),

6.71 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 9.0$ 及 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.26-7.27 (m, 2H), 8.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).

實例 78 至 456

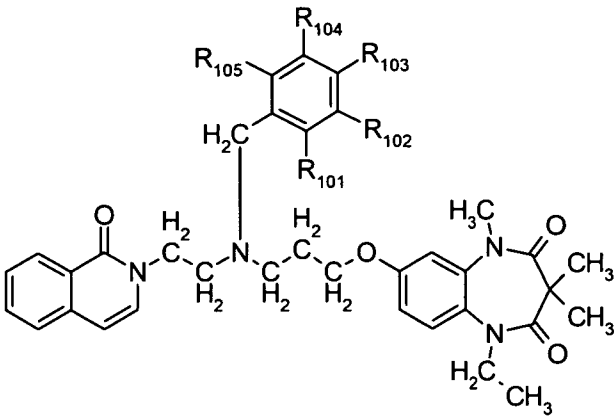
- 5 使用適當起始物料且遵照前述各實例之程序，製備表 1 至 33 所示化合物。

表 1



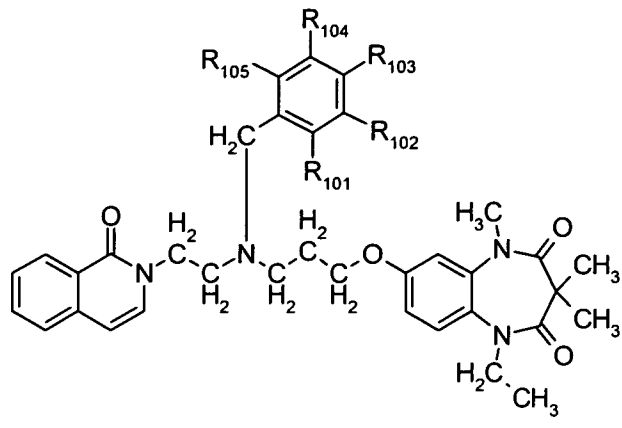
實例	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
78	-H	-H	-H	-H	-H	581
79	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	625
80	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	657
81	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	611
82	-H	-H	-OH	-H	-H	597
83	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	595
84	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	623
85	-H	-H	-CN	-H	-H	606
86	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	625
87	-H	-OH	-H	-H	-H	597
88	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	638
89	-Cl	-H	-H	-H	-H	615
90	-H	-Cl	-H	-H	-H	615
91	-H	-H	-Cl	-H	-H	615
92	-F	-H	-H	-H	-H	599
93	-CN	-H	-H	-H	-H	606
94	-CF ₃	-H	-H	-H	-H	649
95	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	649
96	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	595
97	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	649
98	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	609
99	-H	-H	-F	-H	-H	599
100	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	595
101	-H	-CN	-H	-H	-H	606
102	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	611
103	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	627
104	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	639

表 2



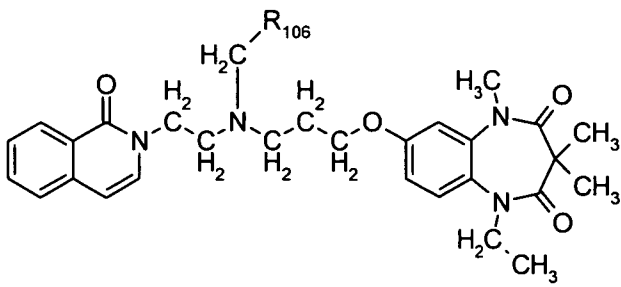
實例	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
105	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H	657
106	-H	-H	-2-噻吩基	-H	-H	663
107	-OH	-H	-H	-H	-H	597
108	-H	-H	-3-吡啶基	-H	-H	658
109	-H	-3-吡啶基	-H	-H	-H	658
110	-3-吡啶基	-H	-H	-H	-H	658
111	-2-噻吩基	-H	-H	-H	-H	663
112	-H	-H	-2-呋喃基	-H	-H	647

表 3



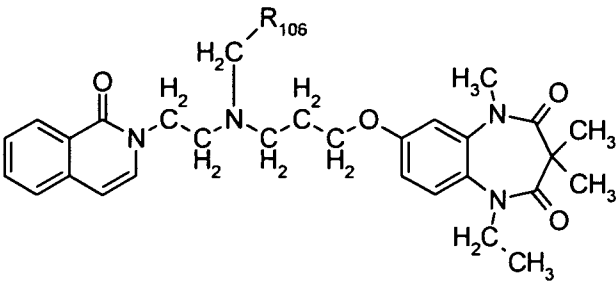
實例	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
113	-H	-H		-H	-H	648
114	-H	-H		-H	-H	647
115	-H	-H		-H	-H	664
116		-H	-H	-H	-H	679
117	-H		-H	-H	-H	647
118	-H	-H		-H	-H	680
119	-H	-H		-H	-H	661
120	-H		-H	-H	-H	661
121	-H	-H		-H	-H	659
122	-H		-H	-H	-H	659

表 4



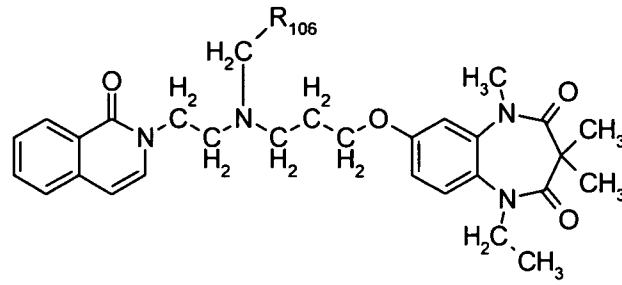
實例	R106	MS(M+1)
123	-2-咪唑基	571
124	-2-吡啶基	582
125	-3-噻吩基	587
126	-3-吲哚基	620
127	-2-苯并呋喃基	621
128	-4-喹啉基	632
129	-2-咪唑基	632
130	-CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	607
131	-4-咪唑基	571
132	-2-呋喃基	571
133	-2-萘基	631
134	-5-苯并呋喃基	621
135	-3-喹啉基	632
136	-CH ₂ C ₆ H ₅	595
137	-8-喹啉基	632
138	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	609
139	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	609

表 5



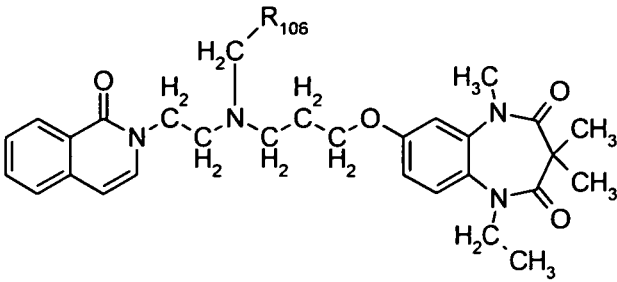
實例	R106	MS(M+1)
140		585
141		601
142		647
143		634
144		621
145		627
146		664
147		597
148		615
149		631

表 6



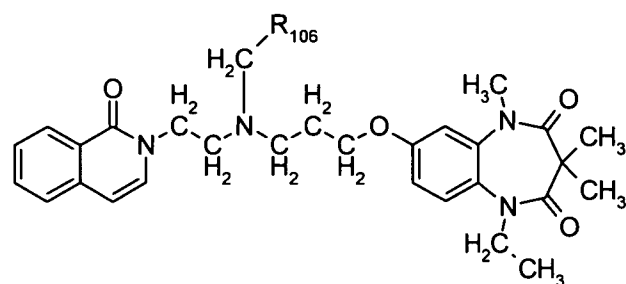
實例	R106	MS(M+1)
150		651
151		599
152		651
153		621
154		599
155		585
156		662
157		635
158		615

表 7



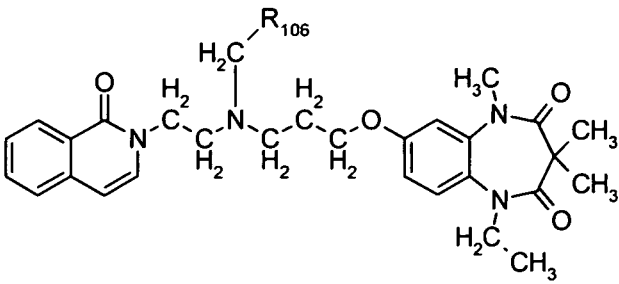
實例	R106	MS(M+1)
159		585
160		625
161		637
162		625
163		620
164		665
165		623
166		639
167		655

表 8



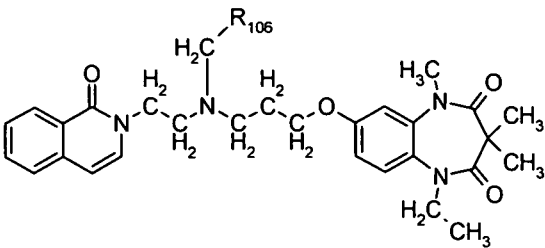
實例	R106	MS(M+1)
168		661
169		661
170		632
171		632
172		599
173		619
174		585
175		623

表 9



實例	R106	MS(M+1)
176		621
177		621
178		654
179		637
180		637
181		596
182		601
183		635
184		600

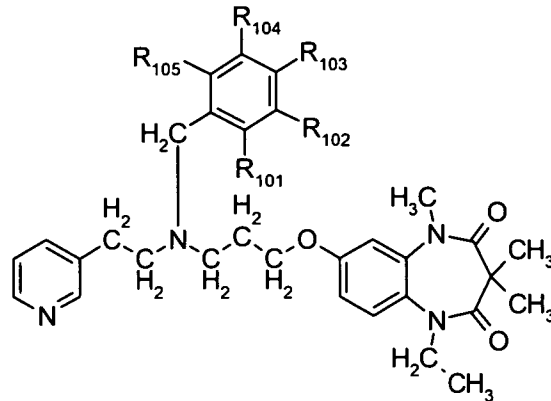
表 10



實例	R106	MS(M+1)
185		664
186		602
187		639
188		648
189		639
190		660
191		616
192		635
193		634
194		661

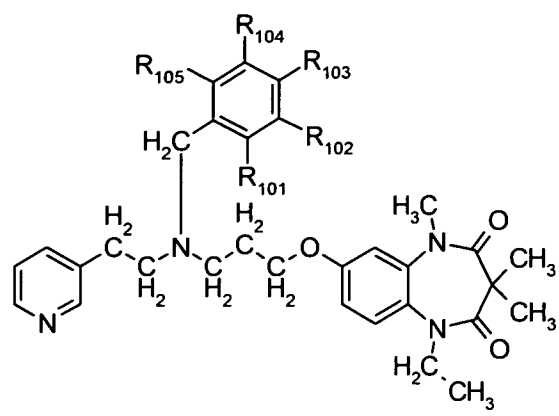
5

表 12



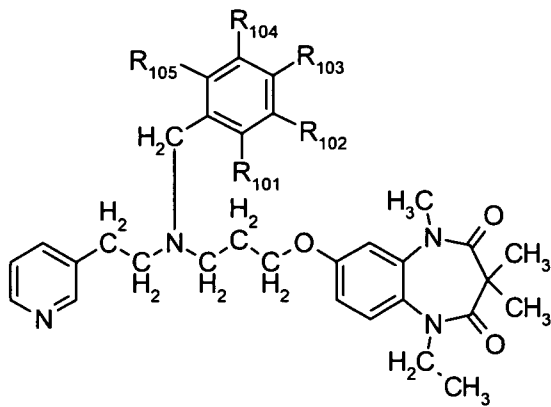
實例	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
200	-H	-H	-H	-H	-H	515
201	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	559
202	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	591
203	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	545
204	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	545
205	-H	-H	-OH	-H	-H	531
206	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	529
207	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	557
208	-H	-H	-CN	-H	-H	540
209	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	559
210	-H	-H	-H	-OH	-H	531
211	-H	-H	-OH	-OH	-H	547
212	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ H	559
213	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	572
214	-H	-H	-O(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-H	-H	616
215	-H	-H	-H	-H	-Cl	549
216	-H	-H	-H	-Cl	-H	549
217	-H	-H	-Cl	-H	-H	549
218	-H	-H	-H	-H	-F	533
219	-H	-H	-H	-H	-CN	540
220	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	583
221	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	583
222	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	529
223	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	583
224	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	543
225	-H	-H	-F	-H	-H	533
226	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	529
227	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	573

表 13



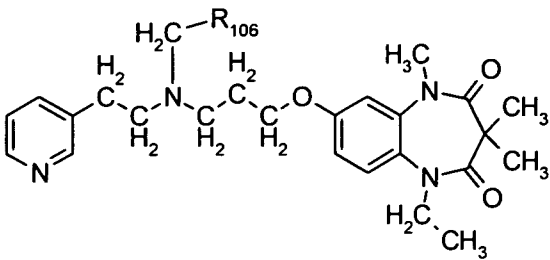
實例	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
228	-H	-H	-H	-F	-H	533
229	-H	-H	-H	-CN	-H	540
230	-H	-H	-H	-H	-OCH ₃	545
231	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	561
232	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	573
233	-H	-H	-SO ₂ CH ₃	-H	-H	593
234	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	573
235	-H	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	591
236	-H	-H	-H	-H	-NHSO ₂ CH ₃	608
237	-H	-H	-1-咪唑基	-H	-H	581
238	-H	-H	-2-噻吩基	-H	-H	597
239	-H	-H	-H	-H	-OH	531
240	-H	-H	-3-吡啶基	-H	-H	592
241	-H	-H	-H	-3-吡啶基	-H	592
242	-H	-H	-H	-H	-3-吡啶基	592
243	-H	-H	-H	-H	-2-噻吩基	597
244	-H	-H	-2-呋喃基	-H	-H	581

表 14



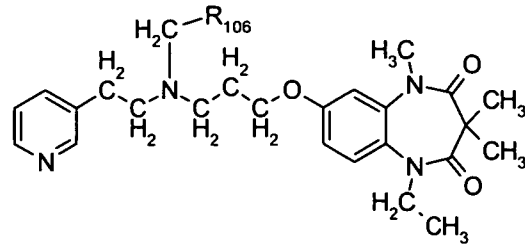
實例	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
245	-H	-H		-H	-H	582
246	-H	-H	-H	-H		613
247	-H	-H	-H		-H	581
248	-H	-H		-H	-H	614
249	-H	-H		-H	-H	595
250	-H	-H	-H		-H	595
251	-H	-H		-H	-H	593
252	-H	-H	-H		-H	593
253	-H	-H		-H	-H	598

表 15



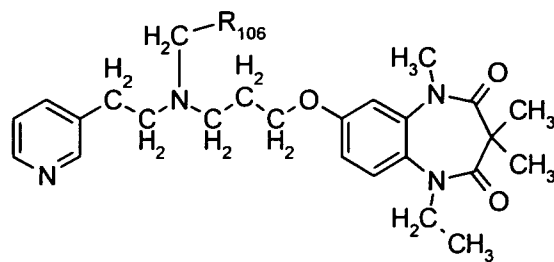
實例	R106	MS(M+1)
254	-3-呋喃基	505
255	-2-吡啶基	516
256	-2-噻吩基	521
257	-3-噻吩基	521
258	-2-苯并呋喃基	555
259	-4-喹啉基	566
260	-2-喹啉基	566
261	-CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	541
262	-2-噻唑基	522
263	-1-萘基	565
264	-2-呋喃基	505
265	-2-萘基	565
266	-5-苯并呋喃基	555
267	-3-喹啉基	566
268	-CH ₂ C ₆ H ₅	529
269	-8-喹啉基	566
270	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	543
271	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	543
272	-6-喹啉基	566
273	-2-苯并噻唑基	572

表 16



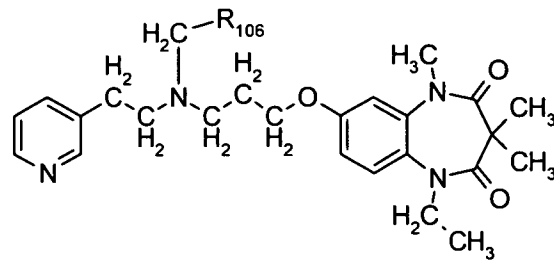
實例	R106	MS(M+1)
274		519
275		535
276		581
277		568
278		555
279		561
280		598
281		531
282		549
283		565

表 17



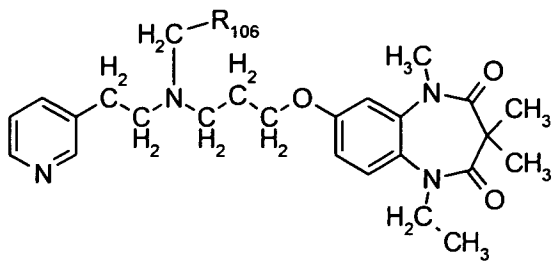
實例	R106	MS(M+1)
284		585
285		533
286		585
287		555
288		533
289		519
290		596
291		569
292		549

表 18



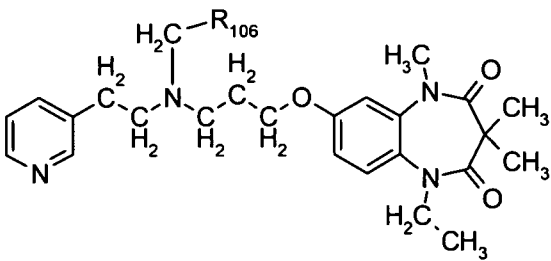
實例	R106	MS(M+1)
293		519
294		559
295		573
296		571
297		559
298		554
299		599
300		557
301		584

表 19



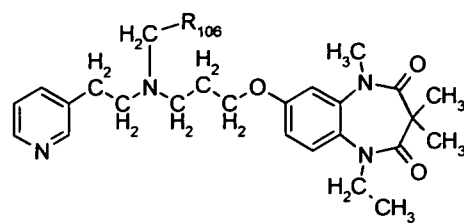
實例	R106	MS(M+1)
302		573
303		575
304		589
305		595
306		595
307		566
308		566
309		533

表 20



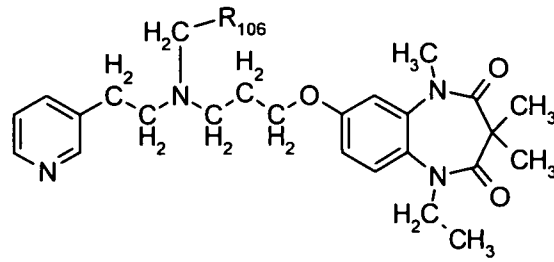
實例	R106	MS(M+1)
310		553
311		519
312		557
313		555
314		555
315		588
316		571
317		571
318		530

表 21



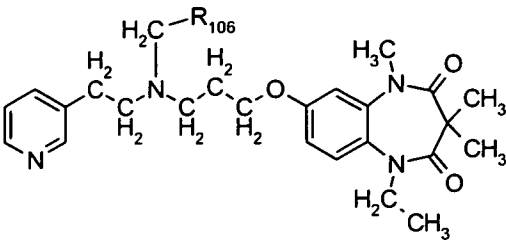
實例	R106	MS(M+1)
319		535
320		569
321		534
322		598
323		536
324		573
325		582
326		573
327		594
328		550

表 22



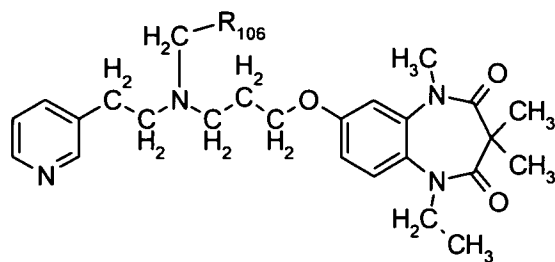
實例	R106	MS(M+1)
329		569
330		568
331		595
332		595
333		556
334		572
335		570
336		519
337		549

表 23



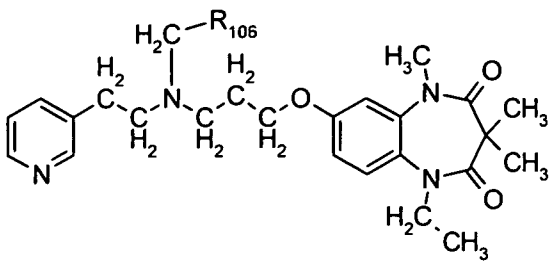
實 例	R106	MS(M+1)
338		559
339		598
340		530
341		530
342		530
343		530
344		596
345		607
346		595

表 24



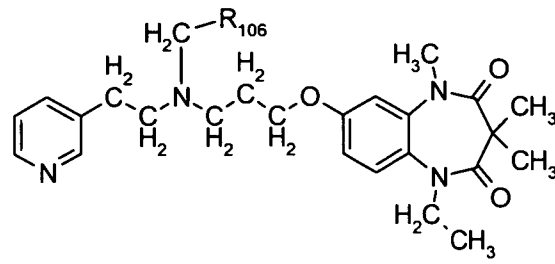
實例	R106	MS(M+1)
347		596
348		588
349		581
350		534
351		598
352		572
353		596
354		595
355		612

表 25



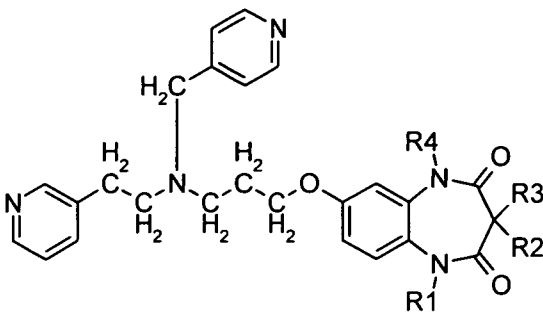
實例	R106	MS(M+1)
356		572
357		555
358		535
359		587
360		595
361		601
362		585
363		579
364		612

表 26



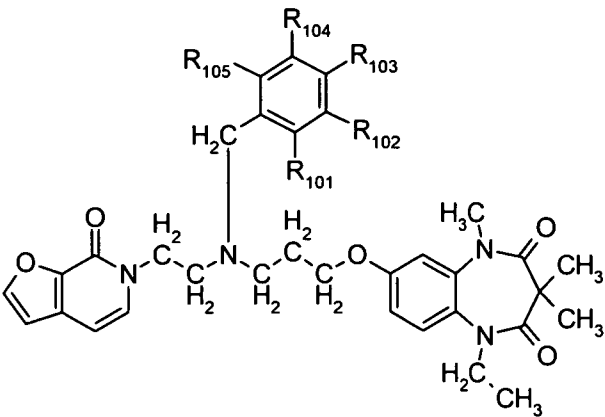
實例	R106	MS(M+1)
365		585
366		587
367		519
368		555
369		530

表 27



實例	R1	R2	R3	R4	MS(M+1)
370	-CH ₃	-H	-H	-CH ₃	474
371	-H	-H	-H	-H	446

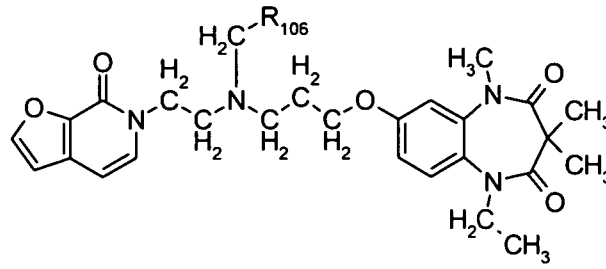
表 28



實例	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
372	-H	-H	-H	-H	-H	571
373	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	615
374	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	647
375	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	601
376	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	601
377	-H	-H	-OH	-H	-H	587
378	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	585
379	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	613
380	-H	-H	-CN	-H	-H	596
381	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	615
382	-H	-H	-H	-OH	-H	587
383	-H	-H	-OH	-OH	-H	603
384	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ H	615
385	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	628
386	-H	-H	-O(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-H	-H	672
387	-H	-H	-H	-H	-Cl	605
388	-H	-H	-H	-Cl	-H	605
389	-H	-H	-Cl	-H	-H	605
390	-H	-H	-H	-H	-F	589
391	-H	-H	-H	-H	-CN	596
392	-H	-H	-H	-H	-CF ₃	639
393	-H	-H	-H	-CF ₃	-H	639
394	-H	-H	-H	-CH ₃	-H	585
395	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	639
396	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	599
397	-H	-H	-F	-H	-H	589
398	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	585
399	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	-H	-H	629

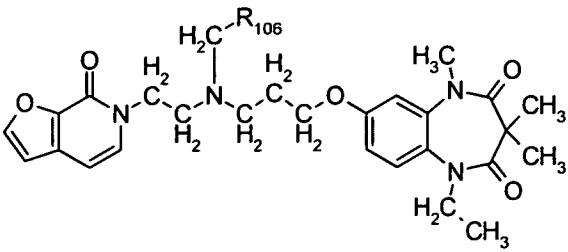


表 30



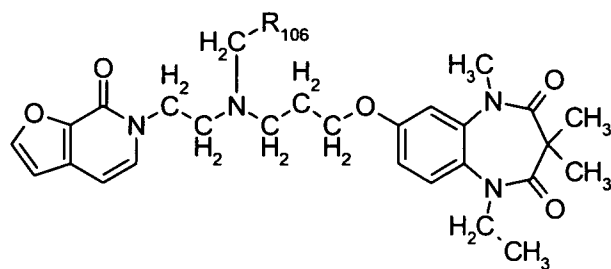
實例	R106	MS(M+1)
413	-3-呋喃基	561
414	-2-咪唑基	561
415	-2-吡啶基	572
416	-3-吡啶基	572
417	-2-噻吩基	577
418	-3-噻吩基	577
419	-2-苯并呋喃基	611
420	-4-喹啉基	622
421	-2-喹啉基	622
422	-CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	597
423	-2-噻唑基	578
424	-4-咪唑基	561
425	-1-萘基	621
426	-2-呋喃基	561
427	-2-萘基	621
428	-5-苯并呋喃基	611

表 31



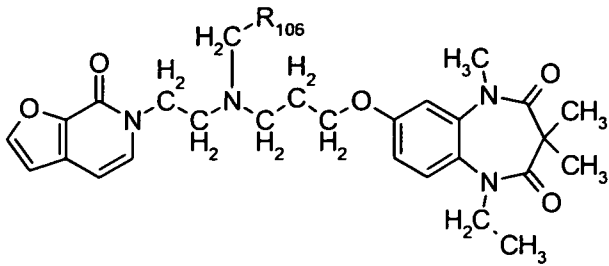
實例	R106	MS(M+1)
429		575
430		591
431		637
432		624
433		611
434		617
435		654
436		587
437		605
438		621

表 32



實例	R106	MS(M+1)
439		641
440		589
441		641
442		611
443		589
444		575
445		652
446		625
447		605

表 33



實例	R106	MS(M+1)
448		575
449		615
450		629
451		627
452		615
453		610
454		655
455		613
456		629

使用適當起始物料且遵照參考例1至62之程序，合成下列目標化合物。

參考例63

(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙醛

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

4.78 (s, 2H), 6.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.3$ Hz, 1H),
7.52-7.59 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 1H), 8.44 (d, $J=8.9$ Hz, 1H),
9.76 (s, 1H).

參考例64

10 (2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙醛

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

5.15 (s, 2H), 6.76 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H),
7.24-7.29 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.61 (dd, $J=7.7$ 及 1.5
Hz, 1H), 7.77 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 9.70 (s, 1H).

15 參考例65

6-(2,2-二羥基乙基)-6H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

3.98 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H), 6.04 (d, $J=6.4$ Hz,
1H), 6.66 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.41 (d,
20 $J=7.1$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=5.2$ Hz, 1H).

參考例66

5-(2,2-二羥基乙基)-5H-呋喃并[3,2-c]吡啶-4-酮

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

3.88 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.95-5.03 (m, 1H), 6.08 (d, $J=6.4$ Hz,

2H), 6.69 (dd, $J=7.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=2.1$ 及 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=2.1$ Hz, 1H).

參考例67

5-(2,2-二羥基乙基)-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm :

3.90 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.99-5.04 (m, 1H), 6.07 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H).

參考例68

10 2-溴-5-(2,2-二羥基乙基)-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm :

3.86 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.95-5.03 (m, 1H), 6.07 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J=7.4$ 及 0.8 Hz, 1H), 7.08 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.4$ Hz, 1H).

15 參考例69

5-(2,2-二羥基乙基)-2-甲基-5H-呋喃并[3,2-c]吡啶-4-酮

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm :

2.36 (s, 3H), 3.86 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 6.04 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.59 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.4$ Hz, 1H).

20 參考例70

5-(2,2-二羥基乙基)-2-乙基-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm :

1.73 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 3.31 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J=6.8$

Hz, 2H), 5.40-5.51 (m, 1H), 6.53 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.2$ Hz, 1H).

参考例71

(7-溴-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙醛

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

4.77 (s, 2H), 6.52 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.5$ 及 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 9.73 (s, 1H).

参考例72

10 (1-酮基-5,6,7,8-四氫-1H-異喹啉-2-基)乙醛

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.73-1.94 (4H, m), 2.64-2.81 (2H, m), 2.81-2.98 (2H, m), 5.04-5.17 (2H, m), 6.72-6.84 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J=6.5$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=6.5$ Hz).

15 参考例73

2-丁基吡啶-3-甲醛

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 3.21 (2H, t, $J=8.0$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J=7.8$ 及 4.8 Hz), 8.13 (1H, dd, $J=7.8$ 及 1.9 Hz), 8.72 (1H, dd, $J=4.8$ 及 1.9 Hz), 10.36 (1H, s).

参考例74

1-(乙氧基羰基)環丁烷羧酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.60 (t, J=8.2 Hz, 4H), 4.25 (q, J=7.1 Hz, 1H).

参考例75

1-(2-氨基苯基氨基甲酰基)環丁烷羧酸乙酯

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.34 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.71-2.82 (m, 2H), 3.80 (br, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 6.77-6.83 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.95 (br, 1H).

参考例76

10 螺[苯并[b][1,4]二氮呋-3,1'-環丁烷]-2,4(1H,5H)-二酮

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.59-1.70 (m, 2H), 3.29-3.44 (m, 4H), 7.07-7.14 (m, 4H), 10.4 (br, 2H).

参考例77

15 1,5-二甲基螺[苯并[b][1,4]二氮呋-3,1'-環丁烷]-2,4(1H,5H)-二酮

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.26-1.68 (m, 4H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 7.23-7.30 (m, 4H).

20 参考例78

1,5-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼啉-2-基)螺[苯并[b][1,4]二氮呋-3,1'-環丁烷]-2,4(1H,5H)-二酮

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.26 (s, 6H), 1.60 (s, 6H), 1.62-1.69 (m, 4H), 2.06-2.89 (m,

2H), 3.45 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H).

參考例79

7-羥基-1,5-二甲基螺[苯并[b][1,4]二氮呋-3,1'-環丁烷]-2,4(1H,5H)-二酮

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

1.58-1.62 (m, 4H), 2.83-2.88 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 7.14 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8.7$ 及 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, $J=2.1$ Hz, 1H).

10 實例457

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮硫酸鹽之合成

15 硫酸(13微升)添加至1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(100毫克, 0.24毫莫耳)之乙酸乙酯溶液(5毫升), 及於室溫攪拌15分鐘。所得混合物於減壓下濃縮至乾, 藉此獲得1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮硫酸鹽呈白色非晶形固體。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.74 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.14-2.18 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.69 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 2H), 4.27 (s, 2H). 6.94-6.95 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H),

8.62-8.64 (m, 2H).

實例458

1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}-丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮參磷酸鹽之合成

85% 磷酸水溶液 (0.34 毫升) 添加至 1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}-丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮 (1.05 克, 1.84 毫莫耳) 之乙醇溶液 (19 毫升), 及於 50 °C 攪拌 15 分鐘。反應混合物冷卻至室溫。藉過濾收集所沉澱之不溶性物質, 以乙醇洗滌及乾燥獲得 1.59 克 (產率: 73%) 1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}-丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮參(磷酸鹽)呈白色固體。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.78-1.98 (2H, m), 2.55-2.77 (4H, m), 2.81-2.98 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.51 (2H, t, 6.6 Hz), 3.62 (2H, m), 3.68 (s, 2 H), 3.99 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.75 (2H, dd, J=2.6 及 9.0 Hz), 6.82 (2H, d, 2.6 Hz), 7.21-7.38 (5H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 8.34 (2H, d, J=5.8Hz)

實例459

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)異菸鹼鹽胺之合成

N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽 (WSC)(0.16克, 0.85毫莫耳)添加至1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-乙基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(0.3克, 0.71毫莫耳), 異菸鹼酸(96毫克, 78毫莫耳)及1-羥基苯并三唑(HOBT)(0.138克, 0.85毫莫耳)之乙腈溶液(6毫升), 然後於室溫攪拌2日。溶劑於減壓下濃縮。乙酸乙酯及碳酸氫鈉水溶液添加至該反應混合物及攪拌1小時。加水至反應混合物, 進行以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。如此所得殘餘物藉中壓液相層析術純化(二氧化矽凝膠, 二氯甲烷: 甲醇=92:8)。已純化產物於減壓下濃縮及由乙酸乙酯、乙醚及正己烷結晶。藉過濾收集沉澱出之晶體及乾燥而獲得0.21克(產率: 56%) N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)異菸鹼鹽胺呈白色粉末。

熔點88.1°C 至92.2°C

實例460

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序, 合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.88 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.89-1.97

(m, 2H), 2.74 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.89 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.12 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.11-4.21 (m, 1H), 6.53-6.70 (m, 3H), 7.05 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J=5.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J=5.9 Hz, 2H).

實例461

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.88 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.74 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.68-3.74 (m, 3H), 3.90 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.05-4.21 (m, 3H), 6.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 3H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.73 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.9 Hz, 2H).

實例462

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

物。

白色粉末

熔點 93.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

- 5 0.87 (s, 3H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.72 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.63-3.78 (m, 1H), 3.87 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.43 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=9.0$ 及 2.8 Hz, 1H), 6.96 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=6.0$ Hz, 2H).
- 10

實例 463

- 7-(3-{[2-(2-溴-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成
- 15

使用適當起始物料且遵照實例 7 及實例 6 之程序，合成目標化合物。

非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

- 20 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.15 (br, 2H), 2.95-3.40 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 3H), 4.01-4.09 (m, 3H), 4.34 (br, 4H), 6.81 (br, 2H), 6.88 (br, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.74 (br, 1H), 8.13 (br, 2H), 8.86 (br, 2H).

實例464

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 5 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.00-2.22
 10 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.11-3.39 (m, 7H), 3.60-3.71 (m, 1H),
 4.02-4.07 (m, 3H), 4.30-4.45 (m, 2H), 4.51-4.71(m, 2H), 6.55
 (s, 1H), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.40 (d,
 J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.21 (br, 2H), 8.89
 (br, 2H).

15 實例465

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

- 20 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

- 0.87 (s, 3H), 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.83-1.96
 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.72 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.0
 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.89

(t, J=6.1 Hz, 2H), 4.08-4.23 (m, 3H), 6.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.49-6.54 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.35-8.37 (m, 2H).

5 實例466

1-乙基-7-(3-{[2-(2-乙基-4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.09 (br, 2H), 2.87 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.51-3.69 (m, 3H), 3.90-4.09 (m, 5H), 4.30 (br, 2H), 6.71-6.88 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.86 (br, 2H), 8.69 (br, 2H).

實例467

7-(3-{[2-(2,3-二甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

淡黃色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.74 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 3H), 3.95-4.05 (m, 3H), 4.31 (br, 4H),
 5 6.63 (br, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.04 (br, 2H), 8.79 (br, 2H).

實例468

1-乙基-7-(3-{[2-(2-呋喃-3-基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-
 10 二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

2N-碳酸鈉水溶液(0.3毫升)及肆(三苯基膦)鈀(0)(37.2毫克, 0.03毫莫耳)添加至7-(3-{[2-(2-溴-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(0.20
 15 克, 0.31毫莫耳)及呋喃-3-二羥硼酸(39.2毫克, 0.035毫莫耳)之二甲氧基乙烷溶液(2毫升), 及於氬氣氣氛下於80 °C攪拌6.5小時。反應混合物冷卻至室溫及藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸乙酯: 甲醇=100:0→93:7)。已純化之產物於減壓下濃縮及所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(10毫升)。
 20 4N-HCl乙酸乙酯溶液(0.5毫升)添加至該溶液及於減壓下濃縮獲得0.10克(產率: 51) 1-乙基-7-(3-{[2-(2-呋喃-3-基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽, 呈淡黃色非晶形固體。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.73 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.09 (br, 2H), 3.21-3.40 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.51-3.64 (m, 3H), 3.81-4.01 (m, 5H), 4.30 (br, 2H), 6.78 (br, 2H), 6.84 (br, 1H),
5 6.98 (d, J = 0.74 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.93 (br, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.74 (br, 2H).

實例469

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-2-吡啶-3-基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例468之程序，合成目標化合物。

淡黃色非晶形

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.73 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.13 (br, 2H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.70-3.85 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 5H), 4.38 (br, 4H), 6.80-6.87 (m, 3H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79-7.84 (m, 3H), 8.07 (br, 2H), 8.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 1.3, 5.2 Hz, 1H), 8.82 (br, 2H),
20 9.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H).

實例470

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-2-吡啶-4-基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-

二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例468之程序，合成目標化合物。

黃色粉末

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.11 (br, 2H), 3.12-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.91-4.08 (m, 5H), 4.36 (br, 4H), 6.77-6.90 (m, 3H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.93 (br, 3H), 8.30 (br, 3H), 8.76 (br, 2H),
10 8.91 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

實例471

7-[3-({2-[2-(3-胺基-己基)-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基]乙基}吡啶-4-基甲基胺基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例468之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.73 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.10 (br, 2H), 3.02-3.20 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.55-3.70 (m, 1H),
20 3.95-4.03 (m, 5H), 4.39 (br, 4H), 6.78-6.88 (m, 3H), 7.15-7.80 (m, 2H), 7.53 (br, 2H), 7.62-7.81 (m, 3H), 8.06 (br, 2H), 8.82 (br, 2H).

實例472

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶

-6-基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

5 白色粉末

熔點125°C

實例473

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶
-6-基)乙基]喹啉-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并

10 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

15 0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 2.00-2.28
(2H, m), 2.70-5.31 (15H, m), 6.45-6.59 (1H, m), 6.76-6.80
(1H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 7.37 (1H, d, J= 9.0 Hz)
7.42-7.58 (1H, m), 7.72-7.88 (1H, m), 7.95-8.19 (3H, m),
8.31 (1H, d, J= 8.6 Hz), 8.43-8.50 (1H, m), 9.03-9.19 (1H,
20 m)

實例474

1-乙基-7-(3-{(3-羥基苄基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡
啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

- 5 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 2.12-2.27 (2H, m), 3.20-3.44 (7H, m) 3.45-3.43 (2H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 3.99-4.09 (3H, m), 4.35-4.37 (1H, m), 4.43-4.53 (1H, m) 6.68-6.71 (1H, m), 6.84-6.93 (4H, m), 6.99-7.10 (2H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.40 (1H, d, J= 7.7Hz), 7.54-7.58 (1H, m), 10 8.17(1H, s), 9.72-9.80(1H, m)

實例475

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]噻唑-2-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 15 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

- 0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.05-2.28 (2H, m), 3.10-3.84(8H, m), 3.99-4.09 (3H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 4.72-4.88 (2H, m), 6.64-6.67 (1H, m), 6.84-6.92 (3H, m), 7.39 (1H, d, J= 9.0Hz) 7.52-7.59 (1H, m), 7.65-7.91 (2H, m), 8.14 (1H, d, J= 1.9Hz)
- 20

實例476

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-2-苯基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

5 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.72 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.09 (br, 2H), 3.11-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.61-3.72 (m, 1H),
10 3.60-4.04 (m, 5H), 4.38 (br, 4H), 6.71-6.88 (m, 3H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.74 (br, 1H), 7.86 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 8.03 (br, 2H), 8.81 (br, 2H).

實例477

15 1-乙基-7-[3-({2-[2-(4-甲氧基苯基)-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基]乙基}吡啶-4-基甲基胺基)丙氧基]-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例468之程序，合成目標化合物。

20 非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.71 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.00 (br, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.90-4.02 (m, 5H), 4.40 (br, 4H), 6.82 (br, 3H), 7.05

(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.30 (br, 2H), 7.66 (br, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.92 (br, 2H), 8.68 (br, 2H).

實例478

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(吡啶-4-基甲基吡啶-2-基甲基胺
5 基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

無色油

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

10 0.86 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.91-2.08
(m, 2H), 2.66 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.61 (s, 2H),
3.63 (s, 2H), 3.61-3.78 (m, 1H), 3.97 (t, $J=6.1$ Hz, 2H),
4.03-4.20 (m, 1H), 6.60 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=2.7$ 及
9.0 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 4H), 7.64-7.68 (m, 1H), 8.46-8.52
15 (m, 3H), 8.60 (br, 1H).

實例479

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(吡啶-4-基甲基吡啶-2-基甲基胺
基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽
之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

白色固體

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.76 (s, 3H), 1.05 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.09 (br,

2H), 2.75 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 1H), 4.03 – 4.30 (m, 5H), 4.53 (br, 2H), 6.81-6.82 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.94 (br, 1H), 8.15 (br, 2H), 8.64 (br, 1H), 8.80-8.87 (m, 3H), 9.01 (Br, 1H).

5 實例480

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(吡啶-4-基甲基吡啶-3-基甲基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

10 無色油

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.71 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.61-3.72 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.99 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.05-4.20 (m, 1H), 6.61 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.8及 9.0 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.57-7.68 (m, 1H), 8.47-8.54 (m, 3H).

實例481

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(吡啶-4-基甲基吡啶-3-基甲基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.76 (s, 3H), 1.01 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.14 (br, 2H), 2.96 (br, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 3H), 4.27-4.32 (m, 4H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.38 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.64 (br, 1H), 7.81 (br, 1H), 8.07 (br, 3H), 8.81 (br, 3H).

實例482

7-[3-(貳吡啶-4-基甲基胺基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

無色油

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.91-2.02 (m, 2H), 2.66 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.61-3.78 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 2H), 4.01-4.20 (m, 1H), 6.61 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=2.8及9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28-7.30 (m, 4H), 8.50-8.53 (m, 4H).

實例483

20 7-[3-(貳吡啶-4-基甲基胺基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.02 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.01 (br, 2H), 2.67 (br, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63-3.72 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 7H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.37 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.10 (br, 4H), 8.84 (br, 4H).

實例484

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(5-甲基呋喃-2-基甲基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

淡黃色油

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.67 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.62-3.79 (m, 1H), 4.02 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.07-4.22 (m, 1H), 5.87 (br, 1H), 6.04 (br, 1H), 6.66 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=2.8及9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 8.46-8.50 (m, 2H).

20 實例485

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(5-甲基呋喃-2-基甲基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合

物。

淡黃色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.76 (s, 3H), 1.01 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.21-2.30
5 (m, 5H), 3.05 (br, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.62-3.72 (m, 1H),
4.02-4.11 (m, 3H), 4.23-4.58 (m, 4H), 6.10 (br, 1H), 6.57 (br,
1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.40 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.20 (br, 2H),
8.90 (br, 2H).

實例486

10 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-甲基胺基-乙基)-吡啶-4-基甲
基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽
酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例44之程序，合成目標化
合物。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.76 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.21 (br,
2H), 2.51 (s, 3H), 3.10 (br, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.35 (br, 2H),
3.61-3.72 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 5H), 4.55 (br, 2H), 6.90 (dd,
 $J = 2.6, 9.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$
20 Hz, 1H), 8.35 (br, 2H), 8.95 (br, 2H), 9.50 (br, 2H).

實例487

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-N-甲基苄醯胺之合成

磷代氰酸二乙酯(0.15克1.0毫莫耳)添加至1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-甲基胺基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]-丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(0.39克, 0.83毫莫耳), 苯甲酸(0.14克, 1.1毫莫耳)及三乙基胺(0.15毫升, 1.1毫莫耳)之THF溶液(5毫升), 混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物藉二氧化矽凝膠管柱層析術純化(乙酸乙酯: 甲醇=100:0→80:20)。已純化之產物於減壓下濃縮藉此獲得0.41克(產率: 86%) N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基苄醯胺呈無色油。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.86-1.98 (m, 2H), 2.72 (br, 4H), 2.93 (br, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.40-3.69 (m, 5H), 3.98 (br, 2H), 4.13-4.23 (m, 1H), 6.66 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=2.8$ 及 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 5H), 8.47-8.50 (m, 2H).

實例488

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序, 合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.38 (br,

2H), 2.97 (s, 3H), 3.32 (br, 5H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.97 (br, 2H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.15 (br, 2H), 4.87 (br, 2H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 6H), 8.50 (br, 2H), 9.05 (br, 2H).

5 實例489

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-3-甲氧基-N-甲基苄醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.92 (br, 2H), 2.71 (br, 4H), 2.93 (br, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.40-3.80 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.99 (br, 2H), 4.08-4.25 (m, 1H), 6.67 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=2.8及9.0 Hz, 1H), 6.85-6.94 (m, 3H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.12-7.30 (m, 3H), 8.47-8.50 (m, 2H).

實例490

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-3-甲氧基-N-甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (br, 3H), 1.00 (br, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.33 (br, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.30 (br, 7H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.01-4.15 (m, 5H), 4.71 (br, 2H), 6.91 (br, 2H), 7.02 (br, 3H), 7.32-7.41 (m, 2H), 8.17 (br, 2H), 8.89 (br, 2H).

5 實例491

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-4-甲氧基-N-甲基苄醯胺之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.50-3.75 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 4.00 (t, J=6.2 Hz, 2H),
15 4.08-4.21 (m, 1H), 6.67 及 J=2.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=2.8及 9.0 Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.32-7.33 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 2H).

實例492

20 N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-4-甲氧基-N-甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (br, 3H), 1.00 (br, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.66 (br, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (br, 3H), 4.10 (br, 3H), 4.64 (br, 2H), 6.87-6.97 (m, 4H), 7.38-7.45 (m, 3H), 8.12 (br, 2H), 8.95 (br, 2H).

5 實例493

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-2-氟-N-甲基苄醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.43-2.59 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.62-3.79 (m, 5H), 4.02-4.21 (m, 3H), 6.61-6.79 (m, 3H), 7.00-7.39 (m, 6H), 8.46-8.49 (m, 2H).

實例494

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-2-氟-N-甲基苄醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (br, 3H), 1.00 (br, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.68 (br, 3H), 4.12 (br, 5H), 4.72 (br,

2H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.29 (br, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H),
7.51 (br, 2H), 8.29 (br, 2H), 8.96 (br, 2H).

實例495

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
5 -1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-2,N-二甲基苄醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

10 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.95-2.04
(m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.43-2.59 (m, 2H), 2.73 (s, 3H),
2.72-2.81 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.62-3.79 (m, 5H), 4.02-4.27
(m, 3H), 6.60-6.79 (m, 2H), 7.00-7.35 (m, 7H), 8.46-8.52 (m,
2H).

15 實例496

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-2,N-二甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (br, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.33
(br, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.60-3.75 (m, 3H),
4.04-4.08 (m, 3H), 4.13(br, 2H), 4.71 (br, 2H), 6.87-6.93 (m,

2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.40-7.42 (m, 1H), 8.23 (br, 2H),
8.92 (br, 2H).

實例497

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
5 -1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-4,N-二甲基苄醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

10 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.84-1.98
(m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.60-2.78 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.36
(s, 3H), 3.53-3.78 (m, 5H), 4.00 (br, 2H), 4.07-4.22 (m, 1H),
6.67 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=2.8及9.0 Hz, 1H), 7.10-
7.17 (m, 3H), 7.20-7.27 (m, 4H), 8.47-8.50 (m, 2H).

15 實例498

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-4,N-二甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (br, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 5H), 2.95
(s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.80-4.15 (m, 5H),
4.68 (br, 2H), 6.91(br, 2H), 7.23 (br, 2H), 7.40-7.42 (m, 3H),

8.23 (br, 2H), 8.91 (br, 2H).

實例499

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
5 乙基)-2-(2-甲氧基苯基)-N-甲基乙醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.84-1.99
10 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.37 (s, 3H),
3.41-3.53 (m, 2H), 3.65 (br, 2H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.83 (s,
3H), 3.93-4.00 (m, 2H), 4.06-4.21 (m, 1H), 4.68 (s, 2H),
6.63-6.73 (m, 2H), 6.80-6.97(m, 4H), 7.10-7.24 (m, 3H),
8.47-8.49 (m, 2H).

15 實例500

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-2-(2-甲氧基苯基)-N-甲基乙醯胺二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.01 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.25 (br,
2H), 3.04 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.75 (s,
3H), 3.75 (br, 1H), 3.94-4.08 (m, 5H), 4.67 (br, 2H), 4.83 (s,

2H), 6.79-6.99 (m, 6H), 3.78 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.05 (br, 2H),
8.83 (br, 2H).

實例 501

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
5 -1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

10 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.82-1.93
(m, 2H), 2.60-2.73 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41-
3.54 (m, 2H), 3.59-3.70 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.97 (t, J=6.1
Hz, 2H), 4.06-4.21 (m, 1H), 6.65-6.81 (m, 5H), 7.13-7.25 (m,
4H), 8.44-8.50 (m, 2H).

15 實例 502

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙醯胺二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合
物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.24 (br,
2H), 3.03 (s, 3H), 3.23 (br, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63-3.72 (m,
6H), 4.01-4.08 (m, 5H), 4.62 (br, 4H), 6.78-6.91 (m, 5H),

7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.22 (br, 2H),
8.90 (br, 2H).

實例503

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
5 -1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-2-(4-甲氧基苯基)-N-甲基乙醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

10 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.82-1.93
(m, 2H), 2.57-2.73 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.43-
3.54 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.76 (s, 3H),
3.97 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.06-4.21 (m, 1H), 6.65 (br, 1H), 6.73
15 (dd, $J = 8.9$ 及 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05-7.21
(m, 5H), 8.44-8.50 (m, 2H).

實例504

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-2-(4-甲氧基苯基)-N-甲基乙醯胺二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.27 (br,
2H), 3.04 (s, 3H), 3.23 (br, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63 - 3.72 (m,

6H), 4.01-4.08 (m, 5H), 4.62 (br, 4H), 6.78-6.89 (m, 4H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (br, 2H), 8.81 (br, 2H).

實例505

5 2-苯并[1,3]二噁哌-5-基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基乙醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.59-3.73 (m, 3H), 3.98 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.64-6.77 (m, 15 5H), 7.07-7.25 (m, 3H), 8.44-8.49 (m, 2H).

實例506

2-苯并[1,3]二噁哌-5-基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基乙醯胺二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.25 (br, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.23 (br, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63-3.71 (m,

3H), 4.01-4.08 (m, 5H), 4.58 (br, 2H), 4.69 (br, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.89-6.91 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (br, 2H), 8.87 (br, 2H).

實例507

- 5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(3-甲基吡啶-4-基甲基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

- 10 白色粉末

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

- 0.75 (3H, s), 1.02 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 1.90-2.01 (2H, m), 2.35-2.45 (3H, m), 2.61-3.95 (8H, m), 3.96-4.32 (7H, m), 6.49-6.61 (1H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 7.39 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.41-7.51 (1H, m), 7.52-8.02 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.41-8.49 (1H, m), 8.65 (1H, s)
- 15

實例508

- 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-4-基甲基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成
- 20

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 1.82-2.11
 (2H, m), 2.61-3.81 (8H, m), 3.89-4.41 (10H, m), 6.54-6.59
 (1H, m), 6.78-6.91 (3H, m), 7.39 (1H, d, J= 9.0 Hz),
 7.48-7.53 (1H, m), 7.52-7.99 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.52-8.68
 5 (1H, m)

實例509

1-乙基-7-(3-{(3-氟吡啶-4-基甲基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并
 [2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氮
 苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
 目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 1.99-2.27
 15 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.33-3.81 (5H, m), 3.96-4.20 (3H, m),
 4.25-4.45 (4H, m), 6.60-6.64 (1H, m), 6.80-6.92 (3H, m),
 7.39 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.57-8.12 (1H,
 m), 8.14 (1H, s), 8.15-8.57 (1H, m), 8.60-8.66 (1H, m)

實例510

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-酮
 基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二
 氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
 目標化合物。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.90-2.17
(2H, m), 2.52-3.00 (4H, m), 3.25-3.94 (9H, m), 4.01-4.35
5 (5H, m), 6.52-6.60 (1H, m), 6.82-6.91 (3H, m), 6.93-7.38
(1H, m), 7.40 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.47-7.94 (2H, m), 8.12
(1H, s), 8.60-8.68 (1H, m)

實例 511

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡
10 啶-6-基)乙基]-(4-三氟甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧
基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

15 熔點 137°C 至 138°C

實例 512

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡
啶-6-基)乙基]-(2-吡咯啶-1-基吡啶-4-基甲基)胺基}丙氧
基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.91-2.03
(5H, m), 3.27-3.76 (13H, m), 3.99-4.61 (7H, m), 6.58-6.62

(1H, m), 6.91-7.24 (4H, m), 7.40 (1H, d, J= 9.1 Hz), 7.43-8.09 (3H, m), 8.13 (1H, s)

實例513

2-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲基)-苄腈磷酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例458之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.02 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 1.78-1.90 (2H, m), 2.65 (2H, t, J= 6.5 Hz), 2.77 (2H, t, J= 5.7 Hz), 3.30 (3H, s), 3.34-4.13 (8H, m), 6.46 (1H, d, J= 6.7 Hz), 6.74 (1H, dd, J= 2.7及9.0 Hz), 6.81 (1H, d, J= 2.7 Hz), 6.85 (1H, d, J= 2.0 Hz), 7.21-7.32 (3H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, m), 8.07 (1H, d, J= 2.0 Hz)

實例514

7-(3-((3,5-二羥基苄基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 2.20-2.35

(2H, m), 3.08-3.62 (7H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.99-4.17(3H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 4.30-4.72 (3H, m), 6.34 (1H, s), 6.45 (2H, s), 6.70 (1H, d, J= 7.0 Hz), 6.86-6.96 (3H, m), 7.39 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.56 (1H, d, J= 7.1 Hz), 8.16 (1H, s), 9.47 (2H, br s)

實例515

1-乙基-7-(3-((5-氟吡啶-3-基甲基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.17-2.32 (2H, m), 3.22-3.73 (8H, m), 3.99-4.10 (3H, m), 4.44-4.66(4H, m), 6.68 (1H, d, J= 7.0 Hz), 6.85-6.93 (3H, m), 7.41 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.58 (1H, d, J= 7.0 Hz), 8.05-8.21 (2H, m), 8.64-8.71 (2H, m)

實例516

20 1-乙基-7-(2-羥基-3-([2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

無色固體

熔點 67°C 至 74°C

實例 517

1-乙基-7-(2-羥基-3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶
5 -3-基嘉基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]
二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合物。

無色固體

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.74 (3H, s), 1.03 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 2.54-3.08
(3H, m), 3.23-3.30 (3H, m), 3.49-3.92 (6H, m), 3.92-4.27
(3H, m), 4.84-4.99 (1H, m), 6.45-6.56 (1H, m), 6.56-6.79
(2H, m), 6.88-7.06 (1H, m), 7.22-7.38 (1H, m), 7.38-7.73
15 (5H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.23-8.35 (1H, m), 8.42
(1H, s).

實例 518

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
20 乙基)-3-氟-N-甲基苄醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例 487 之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.02 (br,

2H), 2.73 (br, 4H), 2.92 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.41 - 3.73 (m, 5H), 3.99 (br, 2H), 4.07 - 4.20 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 2.8$ 及 9.0 Hz, 1H), 7.03 - 7.40 (m, 7H), 8.48 - 8.51 (m, 2H).

5 實例519

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-3-氟-N-甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.33 (br, 2H), 2.93 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.61 - 3.71 (m, 3H), 4.01 - 4.11 (m, 5H), 4.66 (br, 2H), 6.88 - 6.91 (m, 2H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.39 - 7.40 (m, 2H), 7.46 - 7.52 (m, 1H), 8.14 (br, 2H), 8.91 (br, 2H).

實例520

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-4-氟-N-甲基苄醯胺之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.95 (br,

2H), 2.73 (br, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.42-3.77 (m, 5H), 3.98 (br, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 6.67 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=2.8及9.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.26 (br, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 8.48-8.51 (m, 2H).

實例521

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-4-氟-N-甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.27 (br, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.61-3.91 (m, 5H), 4.03-4.10 (m, 3H), 4.62 (br, 2H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.56 (br, 2H), 8.00 (br, 2H), 8.82 (br, 2H).

實例522

20 N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-3,N-二甲基苄醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.97 (br, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.78 (br, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.43-3.81 (m, 5H), 4.04 (br, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 6.67 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.8及9.0 Hz, 1H), 7.09-7.26 (m, 5H), 7.32 (br, 2H), 8.48-8.51 (m, 2H).

實例523

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-3,N-二甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 5H), 2.94 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.61-3.91 (m, 5H), 4.02-4.11 (m, 3H), 4.62 (br, 2H), 6.89-6.90 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 4H), 7.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.05 (br, 2H), 8.83 (br, 2H).

實例524

2-二甲基胺基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-3-氟-N-甲基苄醯胺之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.99 (br,

2H), 2.76 (s, 6H), 2.74-2.89 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.53-3.83 (m, 5H), 3.95-4.21 (m, 3H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 2H), 8.53-8.55 (m, 2H).

5 實例525

2-二甲基胺基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-3-氟-N-甲基苄醯胺三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.94 (s, 3H), 3.01 (br, 7H), 3.64 - 3.70 (m, 1H), 3.93 (Br, 2H), 4.03-4.14 (m, 3H), 4.69 (br, 2H), 6.85 - 6.93 (m, 2H), 7.12 (br, 1H), 7.23 (br, 2H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 8.22 (br, 2H), 8.92 (br, 2H).

實例526

3-二甲基胺基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-3-氟-N-甲基苄醯胺三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.34 (br, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.43 (br, 2H), 3.58-3.69 (m, 1H), 3.94 (br, 2H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.13 (br, 2H), 4.68 (br, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.18 (br, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (br, 3H), 8.47 (br, 2H), 9.03 (br, 2H).

實例527

2-二甲基胺基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-3-氟-N-甲基苄醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

白色固體

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.31 (br, 2H), 3.00 (br, 9H), 3.22-3.48 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.89 (br, 2H), 3.99-4.14 (m, 3H), 4.80 (br, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.12 (br, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (br, 2H), 8.46 (br, 2H), 9.03 (br, 2H).

實例528

呋喃-2-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化

合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.88-1.96
(m, 2H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.39 (s, 3H),
5 3.61-3.75 (m, 5H), 4.01 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.04-4.22 (m, 1H),
6.45-6.48 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.73 (dd, $J=2.8$ 及 9.0
Hz, 1H), 6.99 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 1H),
7.24-7.26 (m, 2H), 7.60 (br, 1H), 8.49-8.50 (m, 2H).

實例529

10 呋喃-2-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基
-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶
-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.29 (br,
2H), 3.10-3.40 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 1H),
3.80-4.11 (m, 7H), 4.70 (br, 2H), 6.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H),
6.88 (dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.96
20 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.86 (br, 1H),
8.38 (br, 2H), 8.94 (br, 2H).

實例530

噻吩-2-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基
-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶

-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

- 5 0.86 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.62-3.77 (m, 5H), 4.01 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.03-4.20 (m, 1H), 6.67 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.8 及 9.0 Hz, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 8.48-8.50 (m, 2H).
- 10

實例531

噻吩-2-羧酸(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺二鹽酸鹽之合成

- 15 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br, 3H), 3.23 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.64 - 3.70 (m, 3H), 3.80 - 3.93 (m, 2H), 4.02 - 4.08 (m, 3H), 4.59 (br, 2H), 6.85 - 6.89 (m, 2H), 7.14 (br, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.95 (br, 2H), 8.80 (br, 2H).
- 20

實例532

呋喃-3-羧酸(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基

-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶
-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.87-1.98
(m, 2H), 2.63-2.80 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.53-
3.70 (m, 5H), 3.99 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 4.01-4.21 (m, 1H), 6.56
(s, 1H), 6.66 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=2.8$ 及 9.0 Hz, 1H),
10 7.16 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.39 (br, 1H),
7.66 (br, 1H), 8.47-8.50 (m, 2H).

實例533

15 呋喃-3-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基
-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶
-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br,
20 2H), 3.14 (br, 3H), 3.31 (s, 5H), 3.62-3.70 (m, 3H), 3.87 (br,
2H), 4.03-4.09 (m, 3H), 4.61 (br, 2H), 6.74 (br, 1H), 6.85-
6.90 (m, 2H), 7.39 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.09 (br,
2H), 8.14 (br, 1H), 8.85 (br, 2H).

實例534

噻吩-3-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺之合成

5 使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.62-2.78 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.51-3.73 (m, 5H), 3.99 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.01-4.21 (m, 1H), 6.66
10 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.8及9.0 Hz, 1H), 7.13-7.26 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 8.48-8.50 (m, 2H).

實例535

噻吩-3-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺二鹽酸鹽之合成
15

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

20 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.28 (br, 2H), 3.06 (br, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.70 (m, 3H), 3.87 (br, 2H), 4.03-4.09 (m, 3H), 4.61 (br, 2H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.28 (br, 1H), 7.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.91 (br, 1H), 8.06 (br, 2H), 8.84 (br, 2H).

實例536

環己烷羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺之合成

- 5 使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.83 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50-1.81 (m, 10H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.39 (br, 1H), 2.60-2.78 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.43 (br, 2H), 3.61-3.74 (m, 3H), 3.91-4.21 (m, 3H), 6.67 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.8及9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 8.48 (br, 2H).

實例537

- 15 環己烷羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.08-1.28 (m, 6H), 1.32 (s, 3H), 1.66 (br, 4H), 2.26 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (br, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.64-3.71 (m, 3H), 4.02-4.10 (m, 5H), 4.59 (br, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.9 Hz,

1H), 8.09 (br, 2H), 8.86 (br, 2H).

實例538

5 苯并[1,3]二𫓇哌-5-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二
酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]
吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.88-1.94
10 (m, 2H), 2.62-2.75 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.51
(br, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.61-3.77 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.2 Hz,
2H), 3.95-4.20 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.67 (d, J=2.8 Hz, 1H),
6.72-6.79 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.15 (d, J=9.0 Hz, 1H),
7.24-7.26 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 2H).

15 實例539

苯并[1,3]二𫓇哌-5-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二
酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]
吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合
物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br,
2H), 2.95 (s, 3H), 3.31 (br, 5H), 3.62-3.71 (m, 3H), 4.02-4.09
(m, 5H), 4.71 (br, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.86-7.06 (m, 5H), 7.39

(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.29 (br, 2H), 8.94 (br, 2H).

實例540

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-2H-吡啶-1-基)乙基]
吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼
5 -2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

淺褐色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

10 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br,
2H), 3.24 (br, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.64-3.73 (m, 1H), 4.01-4.09
(m, 5H), 4.37 (br, 2H), 4.70 (br, 2H), 6.28 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H),
6.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.5, 9.0$ Hz, 1H), 6.93
(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.42-7.47 (m,
15 1H), 7.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.34 (br, 2H), 8.98 (br, 2H).

實例541

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呼-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}
乙基)-2-甲氧基-N-甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.33 (br,

2H), 2.79 (s, 3H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90-4.15 (m, 7H), 4.76 (br, 2H), 6.84-7.14 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 8.36 (br, 2H), 8.99 (br, 2H).

5 實例542

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基-2-三氟甲基-苄醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

淡黃色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.36 (br, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.30-3.43 (m, 5H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.85 (br, 2H), 4.00-4.19 (m, 5H), 4.81 (br, 2H), 6.84-6.95 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.44 (br, 2H), 9.01 (br, 2H).

實例543

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基-3-三氟甲基-苄醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

淡黃色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.36 (br, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.37-3.45
5 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.97 (br, 2H), 4.00-4.13 (m, 1H), 4.13 (br, 2H), 4.82 (br, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.47 (br, 2H), 9.02 (br, 2H).

實例544

10 2-氯基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.31 (br, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.16-3.45 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.50-3.75 (m, 3H), 3.90-4.15 (m, 5H), 4.71 (br, 2H), 6.82-6.94 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.74 (br, 1H),
20 7.78-7.80 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.29 (br, 2H), 8.94 (br, 2H).

實例545

4-氯基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基

胺基}乙基)-N-甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

白色固體

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.31 (br, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.21-3.40 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.50 – 3.75 (m, 1H), 3.93 (br, 2H), 4.00-4.13 (m, 3H), 4.69 (br, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28 (br, 2H), 8.94 (br, 2H).

實例546

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}

15 乙基)-N-甲基-2-噻吩-2-基乙醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

白色固體

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

20 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.22 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.45-3.63 (m, 3H), 3.67-3.86 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.98-4.10 (m, 3H), 4.62 (br, 2H), 6.87-6.97 (m, 4H), 7.36-7.39 (m, 2H), 8.20 (br, 2H), 8.90 (br, 2H).

實例547

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基2-噻吩-3-基乙醯胺二鹽酸鹽之合成

- 5 使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

白色固體

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.25 (br, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.22 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.49-3.80 (m, 7H), 3.95-4.10 (m, 3H), 4.62 (br, 2H), 6.86-6.92 (m, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.25 (br, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 8.21 (br, 2H), 8.91 (br, 2H).

實例548

- 15 噻唑-4-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

- 20 白色固體

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.31 (br, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.23-3.40 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.80 (m, 3H), 3.95-4.11 (m, 5H), 4.66 (br, 2H), 6.89-6.92 (m, 2H),

7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.23-8.32 (m, 3H), 8.96 (br, 2H),
9.15-9.17 (m, 1H).

實例549

異噻唑-5-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基
5 -2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶
-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化
合物。

白色固體

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm :

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.29 (br,
2H), 3.17 (s, 3H), 3.25 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.55-3.77 (m,
3H), 3.81-4.10 (m, 5H), 4.69 (br, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H),
7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.30 (br,
15 2H), 8.75-8.76 (m, 1H), 8.95 (br, 2H).

實例550

5-甲基-異噻唑-3-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮
基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡
啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺三鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化
合物。

白色固體

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δppm :

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.27 (br,

2H), 2.46 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.21-3.47 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.50-3.95 (m, 5H), 4.00-4.13 (m, 3H), 4.67 (br, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (br, 2H), 8.93 (br, 2H).

5 實例551

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點118°C至119°C

實例552

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.20-2.43 (2H, m), 3.08-3.40 (5H, m), 3.43-4.68 (10H, m), 6.82-6.94 (4H m), 7.41 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 7.92 (1H, d, J= 1.9 Hz), 8.36-8.48 (1H, m), 8.74-8.80 (1H, m), 8.94-

9.02 (1H, m)

實例553

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二
5 氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

10 0.86 (3H, s), 1.16 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.88-1.93
(2H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (2H, t, J= 6.8 Hz), 2.86 (2H, t, J=
6.2 Hz), 3.39 (3H, s), 3.68-3.75 (3H, m), 3.86 (2H, t, J= 6.1
Hz), 4.07 (2H, t, J= 6.1 Hz) 4.14-4.21 (1H, m), 6.36 (1H, d,
J= 7.3 Hz), 6.52 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.67 (1H, dd, J= 9.0,
15 2.8 Hz), 7.00 (1H, d, J= 7.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J= 7.7, 4.9
Hz), 7.17 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J= 7.8 Hz), 8.42
(1H, d, J= 4.8 Hz), 8.48 (1H, s)

實例554

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]
20 吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋
-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 2.18-2.39
(2H, m), 3.04-3.79 (7H, m), 3.99-4.28 (3H, m), 4.42-4.94
(5H, m), 6.66 (1H, d, J= 9.5 Hz), 6.78-6.97 (2H, m), 7.32
5 (1H, t, J= 7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.63 (1H, t, J= 7.2 Hz), 7.70-7.84 (3H, m), 8.00 (1H, d, J= 9.5 Hz), 8.39- .52 (1H, m), 8.73-8.82 (1H, m), 8.99 (1H, s)

實例555

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-
10 基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.15-2.40
(2H, m), 2.57 (2H, t, J= 8.2 Hz), 2.89 (2H, t, J= 7.7 Hz),
3.08-3.96 (8H, m), 3.99-4.22 (3H, m), 4.29-4.51 (2H, m),
4.51-4.80 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.00-7.06 (1H, m),
20 7.20-7.32 (3H, m), 7.41 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.72-7.85 (1H, m), 8.46-8.60 (1H, m), 8.79-8.84 (1H, m), 9.04 (1H, s)

實例556

7-(3-{[2-(7-溴-1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基
胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二

氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

淡黃色粉末

5 熔點146°C至147°C

實例557

1-乙基-7-(3-{(2-羥基-吡啶-4-基甲基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點160.5°C至161.5°C

實例558

15 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

20 白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.31 (3H, s), 1.68-2.48 (2H,m), 2.64 (3H, s), 2.70-4.25 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.43 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.66 (1H, dq, J= 7.0 , 7.0Hz), 4.05 (1H, dq,

J= 7.0, 7.0 Hz), 4.23-4.99 (2H, bs), 6.80-7.00 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.48-8.23 (3H, m), 8.32 (1H, bs), 8.50-9.00 (1H, m), 8.74 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.80 (1H, s), 12.00 (1H, bs)

5 實例559

N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基-4-三氟甲基-苄醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

無色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.30 (br, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.11-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.59-3.69 (m, 3H), 4.02 (br, 2H), 4.01-4.15 (m, 3H), 4.63 (br, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55-8.02 (m, 6H), 8.81 (br, 2H).

實例560

3-氟基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基苄醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

無色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.55-3.70 (m, 3H), 3.87 (br, 2H), 4.00-4.12 (m, 3H), 4.58 (br, 2H),
5 6.86-6.90 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.73-8.14 (m, 5H), 8.84 (br, 2H).

實例561

1H-吡啶-3-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺三鹽酸鹽之合成
10

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

無色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

15 0.73 (s, 3H), 0.99 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 3.06 (br, 3H), 3.28 (br, 3H), 3.43 (br, 2H), 3.61-3.69 (m, 3H), 4.01-4.11 (m, 5H), 4.67 (br, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.04 (br, 3H), 8.83 (br, 2H), 13.7 (br, 1H).

實例562

1H-吡咯-3-羧酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)甲醯胺二鹽酸鹽之合成
20

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化

合物。

無色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br, 2H), 3.10-3.25 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.87 (br, 2H), 4.02-4.08 (m, 3H), 4.60 (br, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.63 (br, 1H), 6.83-6.94 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.99 (br, 2H), 8.81 (br, 2H).

實例563

10 N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}乙基)-N-甲基菸鹼鹽胺三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例487之程序，合成目標化合物。

15 無色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.33 (br, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.43 (br, 2H), 3.53-3.70 (m, 3H), 3.93-4.20 (m, 5H), 4.84 (br, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 (br, 1H), 8.28 (br, 3H), 8.80 (br, 1H), 8.94 (br, 3H).

實例564

1-乙基-7-(3-{(2-羥基-吡啶-4-基甲基)-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并

[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

5 熔點155°C至156°C

實例565

1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

無色固體

熔點149°C至153°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

15 0.76 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.73-2.42 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.80-3.50 (4H, m), 3.83-4.81 (6H, m), 6.65-6.90 (3H, m), 6.94 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.71 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.91 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.95-8.35 (2H, m), 8.60-9.03 (2H, m).

20 實例566

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]嘧啶-5-基)乙基]嘧啶-5-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

物。

白色粉末

熔點 154°C

實例 567

- 5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合物。

- 10 白色粉末

熔點 128°C 至 129°C

實例 568

- 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基}丙氧基)-1,5-二
15 氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點 114°C

- 20 實例 569

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(3-甲基吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例 7 及實例 6 之程序，合成

目標化合物。

白色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.75 (3H, s), 1.02 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.78-2.08
 5 (2H, m), 2.27-2.46 (5H, m), 2.60-3.07 (3H, m), 3.31 (3H, s),
 3.62-3.77 (2H, m), 3.79-5.39 (8H, m), 6.39-6.58 (1H, m),
 6.58-6.74 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0$
 Hz), 7.45-7.59 (1H, m), 7.61-7.95 (1H, m), 8.30-8.61 (1H, m),
 8.64-8.81 (1H, m)

10 實例570

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
 [3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧
 基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成

15 目標化合物。

白色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3H, s), 2.03-2.38
 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.78 (3H, m), 3.00-3.54 (5H, m),
 20 3.62-3.71 (1H, m), 3.89-4.18 (5H, m), 4.26-4.64 (4H, m),
 6.55 (1H, s), 6.67-6.76 (1H, m), 6.77-6.93 (2H, m), 7.39 (1H,
 d, $J = 9.0$ Hz), 7.58-7.64 (1H, m) 7.79-8.25 (2H, m),
 8.60-8.78 (1H, m)

實例571

7-(3-((5-氯-吡啶-2-基甲基)-[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

5 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 2.20-2.32 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.31 (3H, s) 3.37-3.46 (2H, m),
10 3.49-3.58 (2H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 3.99-4.69 (7H, m), 6.56 (1H, s), 6.78 (1H, d, J= 7.4 Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.64 (1H, d, J= 7.3 Hz), 7.68-7.73 (1H, m) 8.04-8.09 (1H, m), 8.54 (1H, s)

實例572

15 1-乙基-7-(3-((6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

20 白色粉末

熔點114°C至116°C

實例573

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧

基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

5 熔點147°C至148°C

實例574

1-乙基-7-(3-((6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基)丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點111°C至113°C

實例575

15 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基)丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

20 白色粉末

熔點111°C至114°C

實例576

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-([2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-2-基甲基胺基)丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮

呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色固體

5 熔點94.6°C至95.4°C

實例577

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)-喹啉-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點139°C至143°C

實例578

15 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

20 白色粉末

熔點123°C至124°C

實例579

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-吡啶-3-基-乙基)氨基}丙氧基)-1,5-二氫苯

并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

5 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm :

0.64 (3H, s), 0.96 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.29 (3H, s), 2.21 (2H, quin, $J=2.8$ Hz), 3.25 (3H, s), 3.27-3.35 (2H, m), 3.55 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 3.57-3.69 (3H, m), 3.71 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 4.02 (1H, dq, $J=7.0, 7.0$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 4.38-4.53 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.81-6.93 (3H, m), 7.33 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, 7.5Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 7.77-7.90 (1H, m), 8.30-8.40 (1H, m), 8.57 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.61 (1H, s)

實例580

15 1-乙基-7-(3-{(4-甲氧基-苄基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

20 白色粉末

熔點 116.3°C 至 120°C (分解)

實例581

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(6-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二

氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

5 熔點120°C至122°C

實例582

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(6-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點136°C至138°C

實例583

15 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(6-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

20 白色粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.86-1.95 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.85 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.39 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.65-3.75 (1H, m), 3.86

(2H, t, J = 6.1 Hz), 4.06 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.14-4.22 (1H, m), 6.41 (1H, dd, J= 7.4, 0.8 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.67 (1H, dd, J= 9.0, 2.4 Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 7.07 (1H, d, J= 7.4 Hz), 7.18 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.35-7.42 (1H m), 7.47 (1H, d, J= 2.1 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.8Hz))

實例584

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)-喹啉-5-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

淡黃白色非晶形

¹H-NMR (D₂O) δppm:

0.66 (3H, s), 0.97 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30 (3H, s), 2.12-2.37 (2H,m), 3.25 3H, s), 3.36-3.57 (4H, m), 3.57-3.74 (3H, m), 3.93-4.10 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.69 (1H, dd, J=9.0及2.8 Hz), 6.71 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.30 (1H, d, J=9.0Hz), 7.93 (1H, dd, J=8.0及5.8Hz), 7.98-8.13 (3H, m), 8.23 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.43 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.63 (1H, d, J=5.7 Hz), 8.67 (1H, s), 9.04-9.13 (1H, m), 9.23 (1H, d, J=8.7 Hz)

實例585

5-乙基-1,3,3-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-5,6,7,8-四氫-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

- 5 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.49-1.74 (4H, m), 2.03-2.40 (4H, m), 2.90-3.41(4H, m), 3.32 (3H, s), 3.56-4.84 (10H, m), 6.02 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.79-7.00 (2H, m), 7.31-7.57 (2H, m), 7.93-8.25 (2H, m), 8.68-9.08 (2H, m).

實例586

- 10 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

- 15 白色粉末

熔點 96°C 至 99°C

實例587

- 7-{3-[苯并噻唑-2-基甲基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成
- 20

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δppm :

0.60 (3H, s), 0.95 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.28 (3H, s), 2.06-2.37
 2H,m), 3.07 3H, s), 3.34-3.43 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m),
 3.59 (1H, dq, J= 7.0, 7.0 Hz), 3.63-3.73 (2H, m), 3.98 (1H,
 5 dq, J= 7.0, 7.0 Hz), 4.03-4.16 (2H,m), 4.85 (1H, d, J= 15.2
 Hz), 4.89 (1H, d, J= 15.2 Hz), 6.51 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.71
 (1H, dd, J=9.1及2.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.38-7.53
 (2H,m), 7.83 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.0及5.8Hz),
 7.91 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.43 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.56 (1H, d,
 J=5.8 Hz), 8.66 (1H, s)

10 實例588

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(5-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-酮
 基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二
 氫苯并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合
 物。

白色粉末

熔點130°C至131°C

實例589

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
 20 [3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(5-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧
 基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合
 物。

白色粉末

熔點125°C至127°C

實例590

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((4-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二
5 氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.53 (3H, s), 1.91-2.01
10 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.76 (2H, t, J= 6.8 Hz), 2.87 (2H, t, J= 6.5 Hz), 3.39 (3H, s), 3.65-3.74 (3H, m), 3.91 (2H, t, J= 6.2 Hz), 4.02 (2H, t, J= 6.4 Hz) 4.11-4.22 (1H, m), 6.41 (1H, d, J= 7.3 Hz), 6.65 (1H, d, J= 2.6 Hz), 6.70 (1H, dd, J= 8.9, 2.7 Hz), 6.91 – 6.97 (3H, m), 7.17 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.47 (1H,
15 d, J= 2.0 Hz), 8.32 (1H, d, J= 4.8 Hz), 8.40 (1H, s)

實例591

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-酮基-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基) -1,5-二
20 氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點115°C至117°C

實例592

7-{3-[(2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

5 白色非晶形

¹H-NMR (D₂O) δppm:

0.70 (3H, s), 0.97 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13-2.30 (2H,m), 3.29 (3H, s), 3.30-3.37 (2H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 3.48-3.68 (3H, m), 3.73 (3H, s), 4.03 (1H, dq, J= 7.0, 7.0 Hz), 4.09 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.53 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.84 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.87 (1H, dd, J=9.0及2.7 Hz), 7.36 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.0及5.9 Hz)), 8.44 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.64 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.66 (1H, s)

實例593

15 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(4-甲基-噻唑-5-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基} -1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

20 白色粉末

熔點175°C至185°C

實例594

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(5-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二

氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

5 熔點128°C至129°C

實例595

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點95°C至98°C

實例596

15 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

20 白色粉末

熔點119°C至121°C

實例597

7-(3-{(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫

苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

5 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.32 (3H, s), 2.22-2.38
(5H, m), 3.20-3.41 (5H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.72 (3H, s),
4.04-4.17 (4H, m), 4.26-4.38 (2H, m), 4.40-4.47 (2H, m),
6.74 (1H, d, J= 7.4 Hz), 6.88-6.95 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=
10 8.9 Hz), 7.51-7.56 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.66-7.78 (2H, m),
8.24 (1H, d, J= 8.0 Hz)

實例598

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((6-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(1-酮
基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并
15 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點140°C至142°C

20 實例599

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((6-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮
基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二
氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物

物。

熔點 126°C 至 129°C

實例 600

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(6-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-酮
5 基-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合物。

白色粉末

10 熔點 120°C 至 122°C

實例 601

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(1-酮
基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點 98°C 至 102°C

實例 602

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]噻唑-2-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點 175°C 至 176°C

實例 603

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
5 [3,2-c]吡啶-5-基)乙基]噁唑-2-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合物。

白色粉末

10 熔點 130°C 至 131°C

實例 604

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]噻唑-5-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點 181°C 至 183°C

實例 605

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]噁唑-5-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例 7 之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.53 (3H, s), 1.83-1.90
(2H, m), 2.40 (3H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 2.83-2.92 (2H, m),
5 3.40 (3H, s), 3.65-3.72 (1H, m), 3.79 (2H, s), 3.82-3.88 (2H,
m) 4.03-4.08 (2H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 6.35 (1H, d, J= 7.3
Hz), 6.54 (1H, s), 6.63-6.73 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.09 (1H,
d, J= 7.4 Hz), 7.18 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.74 (1H, s)

實例606

10 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]噻唑-4-基甲基-胺基]丙氧基}-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

15 白色粉末

熔點136°C至137°C

實例607

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]噁唑-4-基甲基-胺基]丙氧基}-1,5-二
20 氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點119°C至120°C

實例608

1-乙基-7-(3-{(2-乙基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 5 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.15-1.31 (3H, m), 1.33
10 (3H, s), 1.75-2.41 (2H, m), 2.93-3.26 (3H, m), 3.31 (3H, s),
3.54-4.93 (11H, m), 6.58-7.03 (4H, m), 7.39 (1H, d, J= 8.9
Hz), 7.46-7.85 (2H, m), 7.90 (1H, s), 8.42-8.92 (2H, m)

實例609

- 1-乙基-7-(3-{(2-乙基吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-酮基
15 -4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲
基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.15-1.31 (3H, m), 1.32
(3H, s), 1.82-2.00 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.63-2.92 (2H, m),
2.93-3.20 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.51-4.88 (10H, m), 6.38-
6.53 (2H, m), 6.54-6.92 (2H, m), 7.39 (1H, d, J= 9.0 Hz),

7.40-7.77 (2H, m), 8.09-8.80 (2H, m)

實例610

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-丙基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二
5 氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-D₆) δppm:

10 0.76 (3H, s), 0.90 (3H, t, J= 6.7 Hz), 1.02 (3H, t, J= 7.0 Hz),
1.33 (3H, s), 1.51-1.72 (2H, m), 1.73-2.00 (2H, m), 2.61-3.12
(4H, m), 3.31 (3H, s), 3.33-4.10 (10H, m), 6.55-7.03 (4H, m),
7.39 (1H, d, J= 9.0 Hz), 7.43-7.68 (2H, m), 7.85-7.95 (1H,
m), 8.10-8.78 (2H, m

實例611

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-丙基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧
基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
20 目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 0.91 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.02 (3H, t, J= 7.0 Hz),
1.33 (3H, s), 1.55-1.76 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.51-2.88 (2H,

m), 2.90-3.19 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.55-4.81 (12H, m), 6.42-6.70 (2H, m), 6.78-6.92 (2H, m), 7.39 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.43-7.88 (2H, m), 7.92-8.89 (2H, m)

實例612

- 5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)噻唑-5-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

- 10 白色粉末

熔點163°C至166°C

實例613

- 7-{3-[(2,5-二甲基-噁唑-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 0.74 (3H, s), 0.99 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.31 (3H, s), 2.20-2.30
20 2H,m), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.70-3.85 (6H, m), 3.31 (3H, s), 3.66 (1H, dq, J= 7.0, 7.0 Hz), 4.05 (1H, dq, J= 7.0, 7.0 Hz), 4.12 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.33 (2H, bs), 6.92 (1H, dd, J=8.9及2.8 Hz), 6.94 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.71 (1H, bs), 8.13 (1H, bs), 8.61-8.70(1H, m), 8.72 (1H,

s), 10.60 (1H, bs)

實例614

N-(2-{[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙^及基(2-吡啶-3-基-乙基)
5 胺基]甲基}苯基)甲磺醯胺二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

10 0.73 (3H, s), 0.99 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.30 (3H, s), 2.2-2.35
(2H,m), 3.04 (3H, s), 3.05-3.95 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.65
(1H, dq, J= 7.0, 7.0 Hz), 4.04 (1H, dq, J= 7.0, 7.0 Hz), 4.04-
4.20 (2H, m), 4.59 (2H, bs), 6.82-6.95 (2H, m), 7.33-7.50
(3H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 7.84 (1H, d,
15 J=6.8 Hz), 7.96-8.16 (1H, m), 8.57-8.70 (1H, m), 8.68 (1H,
bs)), 10.37 (1H, bs)

實例615

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮
基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丁氧基)-1,5-二
20 氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 1.62-2.14
(4H, m), 2.39 (3H, s), 2.50-2.53 (3H, m), 2.73-3.08 (4H, m),
3.14-4.85 (11H, m), 6.70-6.85 (1H, m), 6.86-7.02 (3H, m),
7.40 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.67-7.99 (3H, m), 8.51-9.03 (2H,
5 m)

實例616

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{4-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丁氧
基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 1.53-2.15
15 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.42-2.96 (7H, m), 3.26-4.88 (11H, m),
6.41-6.63 (1H, m), 6.65-6.84 (1H, m), 6.87-6.95 (2H, m),
7.40 (1H, d, J= 8.8 Hz), 7.52-7.89 (2H, m), 8.46-8.88 (2H,
m)

實例617

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(1-酮
基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丁氧基)-1,5-二氫苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 1.60-2.14
(4H, m), 2.47-3.08 (7H, m), 3.16-4.77 (11H, m), 6.58-6.80
5 (1H, m), 6.83-7.00 (2H, m), 7.39 (1H, d, J= 8.9 Hz), 7.43-
7.62 (2H, m), 7.63-7.99 (3H, m), 8.12-8.30 (1H, m), 8.55-
9.02 (2H, m)

實例618

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡
10 啉-5-基)乙基]吡啉-4-基甲基胺基}丁氧基)-1,5-二氫苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色非晶形

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 1.42-1.91
(4H, m), 3.31 (3H, s), 3.33-4.71 (12H, m), 6.63-6.98 (4H, m),
7.39 (1H, d, J= 8.7 Hz), 7.61-7.70 (1H, m), 7.77-7.94 (3H,
m), 8.66-8.82 (2H, m)

20 實例619

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啉-5-基)乙基]吡啉-4-基甲基胺基}丁氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成

目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.31 (3H, s), 1.57-1.99
5 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.08-4.62 (15H, s), 6.53-6.58 (1H, m),
6.69-6.76 (1H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, d, J= 8.8
Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 7.83-8.13 (2H, m), 8.72-8.89 (2H, m)

實例620

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙
10 基]吡啶-4-基甲基胺基}丁氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮
呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色非晶形

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.32 (3H, s), 1.60-1.99
(4H, m), 3.07-4.70 (15H, m), 6.69 (1H, d, J= 7.3 Hz), 6.83-
6.98 (2H, m), 7.39 (1H, d, J= 8.8 Hz) 7.48-7.55 (2H, m),
7.65-7.76 (2H, m), 7.82-8.12 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=7.9 Hz),
20 8.70-8.93 (2H, m)

實例621

7-(3-{(2-氯-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基
-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

5 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 2.08-2.33 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.17-4.85 (15H, m), 6.57 (1H, s), 6.70-6.94 (3H, m), 7.40 (1H, d, $J=9.0$ Hz) 7.42-7.74 (2H, m), 8.21-8.57 (2H, m)

實例622

10 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

15 0.87 (s, 3H), 1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.81-1.94 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.72 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.88 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.08-4.23 (m, 3H), 6.48 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.53-6.62 (m, 3H), 6.96 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.07-7.08 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.28-8.32 (m, 2H).

20 實例623

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(3-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)乙基]吡啶-4-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合

物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.08 (br, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.53-3.70
5 (m, 3H), 3.89-4.13 (m, 5H), 4.24 (br, 2H), 6.67 (br, 1H), 6.70-6.83 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (br, 2H), 7.89 (br, 2H), 8.71 (br, 2H).

實例624

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-甲基-7-酮基-7H-呋喃并
10 [2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

15 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.10 (br, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.20-3.39 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.61-3.72 (m, 3H), 3.83-4.11 (m, 5H), 4.16 (br, 2H), 6.77 (br, 1H), 6.85 (br, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.31 (br, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (br, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.68 (br, 2H).

實例625

7-(3-{(2-丁基吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基
-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成

目標化合物。

白色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.76 (3H, s), 0.86 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.02 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),
 5 1.21-1.40 (5H, m), 1.47-1.67 (2H, m), 1.83-2.06 (2H, m),
 2.39 (3H, s), 2.60-3.01 (6H, m), 3.17 (3H, s), 3.22-4.19 (8H,
 m) 6.35-6.67 (2H, m), 6.69-6.92 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.9$
 Hz) 7.42-7.71 (2H, m), 8.17-8.42 (1H, m), 8.53-8.65 (1H, m)

實例626

10 7-{3-[(2,4-二甲基-噻唑-5-基甲基)-(2-吡啶3-基-乙基)胺基]
 丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡
 -2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成
 目標化合物。

15 白色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.74 (3H, s), 0.99 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.31 (3H, s), 2.26 (2H,
 bs), 2.39 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.11-3.61 (6H, m), 3.31 (3H,
 s), 3.67 (1H, t, $dq = 7.0, 7.0$ Hz), 4.05 (1H, $dq, J = 7.0, 7.0$
 20 Hz), 4.09-4.17 (2H, m), 4.62 (2H, bs), 6.84-6.95 (2H, m),
 7.41 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J = 7.8$ 及 5.6 Hz), 8.35
 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.84 (1H, s),
 11.2 (1H, bs)

實例627

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]嗒吡-4-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

5 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 1.87-1.97
(2H, m), 2.73 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.87-2.95 (2H, m), 3.39 (3H,
10 s), 3.66-3.77 (3H, m), 3.85 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.10-4.24 (3H,
m), 6.48 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.65
(1H, dd, J = 2.7及9.0 Hz), 6.95 (1H, t, J = 0.8 Hz), 7.09 (1H, d,
J = 7.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.51 (1H,
d, J = 2.1 Hz), 8.89 (1H, dd, J = 1.2及5.2 Hz), 9.08 (1H, s)

15 實例628

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例4及實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 1.85-1.97
(2H, m), 3.03 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.03-3.62 (4H, m), 3.31

(3H, s), 3.67 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 3.98 (2H, t, $t = 7.0$ Hz), 4.06 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 6.84-6.95 (2H, m), 7.41(1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.54-7.63 (2H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 7.75-7.84 (2H, m), 7.84-7.92 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.78 (1H, bs

實例629

7-(3-{(2,6-二甲基丁基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7及實例6之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.99-3.04 (12H, m), 3.05-4.82 (11H, m), 6.55-7.04 (4H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.9$ Hz) 7.44-7.82 (2H, m), 7.91 (1H, s), 8.38-8.92 (1H, m)

實例630

20 7-(3-{(2,6-二甲基丁基吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點114°C至116°C

實例631

5 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-[2-(2-甲基-4-酮基-4H-
5 呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]苯磺醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例4之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點179.6°C至182.5°C

10 實例632

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.00 (br,
2H), 2.16 (s, 3H), 3.21-3.35 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.53-3.70
(m, 3H), 3.93 (br, 4H), 4.00-4.19 (m, 3H), 6.70-6.81 (m, 2H),
20 6.95 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (br, 1H), 7.78 (br,
2H), 7.93 (br, 1H), 8.67 (br, 2H).

實例633

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯
并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺

醯胺鹽酸鹽之合成

5 苄醯氯(0.091毫升, 0.78毫莫耳)添加至7-[3-(2-吡啶-3-基乙基胺基)丙氧基]-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(0.39克, 0.71毫莫耳)及三乙基胺(0.12毫升, 0.86毫莫耳)之乙腈溶液(3毫升), 同時於冰浴冷卻, 混合物於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物, 以乙酸乙酯進行萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。如此所得殘餘物藉中壓液相層析術純化(二氧化矽凝膠, 乙酸乙酯: 異丙醇=100:0→92:8)。已純化之產物於減壓下濃縮, 所得殘餘物
 10 溶解於乙酸乙酯(10毫升)。1N-HCl乙醇溶液(0.65毫升)添加至該溶液及於減壓下濃縮。殘餘物由乙酸乙酯再結晶藉此獲得0.28克(產率: 54%) N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苄磺醯胺鹽酸鹽呈白色粉末。

15 熔點179°C至191°C

實例634

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苄磺醯胺之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例4之程序, 合成目標化合物。

白色粉末

熔點134°C至137°C

實例635

吡啶-3-磺酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四
 氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-[2-(1-酮基-1H-
 異駢圖-2-基)乙基]醯胺之合成

5 使用適當起始物料且遵照實例4之程序，合成目標化合
 物。

白色粉末

熔點160°C至164°C

實例636

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-甲基-7-酮基-7H-噻吩并
 10 [3,2-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二
 氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合
 物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

15 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.05 (br,
 2H), 2.24 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63-3.70
 (m, 3H), 3.82 (br, 4H), 3.95-4.10 (m, 1H), 4.25 (br, 2H), 6.72
 (br, 1H), 6.80 (br 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.85 (br, 2H),
 8.07-8.11 (m, 1H), 8.66 (br, 2H).

20 實例637

吡啶-3-磺酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四
 氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-[2-(2-甲基-4-酮
 基-4H-呋喃并[3,2-c]-吡啶-5-基)乙基]醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例4之程序，合成目標化合

物。

白色粉末

熔點 163.3°C 至 166.3°C

實例 638

- 5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}乙氧基)-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例 7 及實例 6 之程序，合成目標化合物。

- 10 白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 0.75 (3H, s), 1.02 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.33 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.77-3.05 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.48-3.71 (3H, m), 3.94-4.16 (5H, m), 6.63 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.83-6.91 (3H, m),
15 7.39 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.65 (1H, t, J=6.2 Hz), 7.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.34-8.38 (1H, m), 8.51 (1H, d, J=5.9 Hz)

實例 639

- 吡啶-3-磺酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四
20 氮-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)醯胺 2 磷酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例 4 及實例 458 之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 1.89-2.08
(2H, m), 2.80-2.98 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.31-5.00 (8H, m),
6.84-6.96 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=8.0及4.8 Hz), 7.40 (1H, d,
5 J=8.7Hz), 7.54-7.74 (2H, m), 8.18-8.27(1H, m), 8.42 (1H, dd,
J=4.8及1.5 Hz), 8.44 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.83 (1H, dd, J=4.8
Hz, J=1.5 Hz), 8.99 (1H, d, J=1.8 Hz)

實例640

2,4-二甲基-噻唑-5-磺酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮
10 基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-
吡啶-3-基乙基)醯胺鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例4及實例6之程序，合成
目標化合物。

白色非晶形

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 1.89-2.25
(2H, m), 2.49 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.08 (2H, t, J=7.0 Hz),
3.32 (3H, s), 3.32-3.90 (3H, m), 3.54 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.01
(2H, t, J=7.0 Hz), 4.01-4.20 (1H, m), 6.84-6.96 (2H, m), 7.41
20 (1H, d, J=8.9Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.0及5.4 Hz), 8.37 (1H, d,
J=8.0 Hz), 8.75 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.82 (1H, s)

實例641

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-噻吩并[3,2-c]吡
啶-6-基)乙基]吡啶-3-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并

[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

5 0.85 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.86 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.05-4.21 (m, 3H), 6.55 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 10 2H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 8.35-8.37 (m, 1H), 8.47 (s, 1H).

實例642

1-乙基-7-(3-{[2-(2-乙基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基-胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氮
15 苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.5 Hz, 3H),
20 1.32 (s, 3H), 2.25 (br, 2H), 2.87 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.51-3.69 (m, 3H), 3.97-4.15 (m, 5H), 4.28 (br, 2H), 6.90 (br, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50-7.68 (m, 2H), 8.18 (br, 1H), 8.73 (br, 1H), 8.80 (br, 1H).

實例643

1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-3-基甲基-胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 5 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

實例644

- 2,4-二甲基-噻唑-5-磺酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-[2-(1-酮基-1H-異騏圖-2-基)乙基]醯胺之合成
- 10

使用適當起始物料且遵照實例4之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點76°C至84°C

- 15 實例645

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-2-三氟甲基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基-胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 20 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.45-2.60 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 3H), 3.81 (br, 4H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.13 (br, 2H),

6.63-6.80 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.61-7.87 (m, 4H), 8.65 (br, 2H).

實例646

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮
5 基-2-三氟甲基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

10 0.75 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.98 (br, 2H), 2.74 (br, 5H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.55-3.69 (m, 3H), 3.99-4.10 (m, 5H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.76 (br, 3H), 8.26 (br, 1H), 8.59 (br, 1H).

實例647

15 7-(3-{[2,4-二甲基吡啶-3-基甲]-[2-(4-酮基-2-三氟甲基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.76 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.99 (br, 2H), 2.43 (br, 3H), 2.62 (br, 3H), 2.73 (br, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.61-3.70 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 5H), 6.59 (br, 1H), 6.82-

6.92 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.49 (br, 2H), 7.87 (br, 1H), 8.40 (br, 1H).

實例648

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡
5 啉-5-基)乙基]-(2-三氟甲基吡啉-3-基甲基)胺基]丙氧
基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.86 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.85-1.94
(m, 2H), 2.78 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.38
(s, 3H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 4H), 4.03-4.22 (m,
3H), 6.41-6.44 (m, 1H), 6.61 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.67 (dd,
15 $J=9.0$ 及 2.7 Hz, 1H), 6.94-6.95 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H),
7.19 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.50-7.51 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H),
8.46 (d, $J=3.6$ Hz, 1H).

實例649

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
20 [3,2-c]吡啉-5-基)乙基]-(2-三氟甲基吡啉-3-基甲基)胺基]丙
氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

白色粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (s, 3H), 1.15 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.87-1.95
(m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.78 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.88 (t, J=6.2
Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.92
5 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.05-4.22 (m, 3H), 6.34-6.37 (m, 1H), 6.53
(s, 1H), 6.63 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, J=9.0及2.7 Hz, 1H),
6.99 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.19 (d, J=9.0 Hz,
1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 8.45 (d, J=3.6 Hz, 1H).

實例650

10 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[3-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并
[3,2-c]吡啶-5-基)丙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.76 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.22 (br,
4H), 2.39 (s, 3H), 3.10 (br, 2H), 3.21 (br, 2H), 3.31 (s, 3H),
3.45-3.70 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 5H), 4.58 (br, 2H), 6.56 (s,
1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.40 (d, J =
20 9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.08 (br, 2H), 8.82 (br,
2H)

實例651

吡啶-2-羧酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四
氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙

基)醯胺鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例45之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

- 5 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.89-2.25 (2H, m), 3.00-3.23 (2H, m), 3.29及3.32 (3H, s), 3.32-3.78 (4H, m), 3.78-3.95(2H, m), 3.95-4.29 (2H, m), 6.67-6.80 (1H, m), 6.92-7.07 (1H, m), 7.36及7.42 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.80及7.95 (1H, dd, $J=7.7$ 及 5.6 Hz), 8.14及8.48 (1H, d, $J=8.0$ Hz),
10 8.52-9.02 (5H, m)

實例652

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2,4,6-三甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 15 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

- 0.76 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.00 (br, 2H), 2.36 (br, 3H), 2.43-2.62 (m, 6H), 2.76 (br, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.55-3.68 (m, 3H), 3.95 (br, 2H), 4.03-4.11 (m, 3H),
20 6.59 (br, 1H), 6.80-6.94 (m, 3H), 7.27 (br, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.89 (s, 1H).

實例653

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯

并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)菸鹼
醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例459之程序，合成目標化合物。

5 白色粉末

熔點135.5°C至138.1°C

實例654

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯
并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-吡啶-4-基甲基菸鹼醯

10 胺2.5磷酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例633及實例458之程序，
合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 1.82-2.27
15 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.36-3.52 (2H, m), 3.52-4.25 (4H, m),
4.57及4.78 (2H, s), 6.53-7.09 (2H, m), 7.09-7.56 (4H, m),
7.69-8.05 (1H, m), 8.37-8.88 (4H, m)

實例655

噻唑-4-羧酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四
20 氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙
基)醯胺鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例45之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.32 (3H, s), 1.89-2.25 (2H, m), 2.87-3.21 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.31-4.27 (8H, m), 6.74-6.94 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.28-7.47 (1H, m), 7.65-7.94 (1H, m), 8.01 (1H, bs), 8.06-8.50 (1H, m), 8.50-8.94 (2H, m), 9.05-9.22 (1H, m)

實例656

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-2-吡啶-3-基-N-吡啶-4-基甲基乙醯胺1.5甲磺酸鹽之合成

10 苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)六氟磷酸鎂(BOP)(0.3克0.68毫莫耳)添加至1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮(0.39克, 0.73毫莫耳), 3-吡啶基乙酸鹽酸鹽(0.14克, 0.8毫莫耳)及三乙基胺(0.31毫升, 2.2毫莫耳)之

15 二氯甲烷溶液(6毫升), 同時於冰浴冷卻, 混合物於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物, 以二氯甲烷進行萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水及於減壓下濃縮。如此所得殘餘物藉中壓液相層析術純化(NH-二氧化矽凝膠, 乙酸乙酯: 異丙醇=100:0→91:9)。已純化之產物於減壓下濃縮及所得殘

20 餘物溶解於乙醇(10毫升)。甲磺酸(0.047毫升, 0.72毫莫耳)添加至該溶液及於減壓下濃縮。所得殘餘物藉傾析以乙醚洗滌, 藉此獲得0.17克(產率: 35%) N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-2-吡啶-3-基-N-吡啶-4-基甲基乙醯胺1.5甲磺酸鹽

呈淡黃白色非晶形固體。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.73 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.85-2.25
 (2H, m), 2.35 (4.5H, s), 3.29及3.30 (3H, s), 3.30-3.97 (2H,
 5 m), 3.97-4.27 (6H, m), 4.79及4.99 (2H, s), 6.82-7.04 (2H, m),
 7.33-7.48 (1H, m), 7.54-7.95 (3H, m), 8.10-8.23 (1H, m),
 8.57-8.90(4H, m)

實例657

噁唑-4-羧酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四
 10 氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙
 基)醯胺鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例45之程序，合成目標化
 合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

15 0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.98-2.25
 (2H, m), 3.03-3.21 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.40-4.22 (8H, m),
 6.74-7.05 (2H, m), 7.31-7.47 (1H, m), 7.75-8.03 (1H, m),
 8.32 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.37-8.60 (2H, m), 8.60-8.97 (2H, m)

實例658

20 噻吩-3-羧酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四
 氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙
 基)醯胺鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例633之程序，合成目標化
 合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δppm :

0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.88-2.25
(2H, m), 3.09 (2H, bs), 3.31 (3H, s), 3.32-4.30 (8H, m),
5 6.64-7.18 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.55 (1H, dd,
 $J=4.9$ 及 2.9 Hz), 7.62 (1H, bs), 7.67-8.22 (1H, m), 8.22-.18
(3H, m)

實例659

呋喃-2-羧酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四
氮-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙
10 基)鹽胺鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例633之程序，合成目標化
合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.92-2.12
15 (2H, m), 3.01-3.21 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.30-3.90 (5H, m),
4.00-4.15 (3H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 6.85-7.00 (3H, m),
7.36-7.45 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.85-8.00 (1H, m), 8.38 (1H,
bs), 8.74 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.82 (1H, bs)

實例660

1-3,3,5-四甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二
20 氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化
合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.87 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.92-2.10 (2H, m), 2.84 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=6.2), 6.71 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.7及9.0 Hz), 7.14 (1H, d, J=9.0), 7.20-7.34 (2H, m), 8.45-8.65 (2H, m).

實例661

1-乙基-7-{2-羥基-3-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基胺基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 2.75-3.04 (2H, m), 3.11 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.78 (3H, s), 3.59-3.79 (1H, m), 3.89-4.29 (6H, m), 6.52 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.68-6.86 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.43-7.57 (2H, m), 7.57-7.74 (1H, m), 8.42 (1H, d, J=8.2 Hz).

實例662

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.96-2.06

(2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.39 (3H, s), 3.65-3.74 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.07 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.10-4.21 (1H, m), 6.71 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J=9.0及2.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m),
 5 8.50 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.58-8.61 (1H, m)

實例663

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并(3,2-c)吡啶-5-基)乙基胺基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.85 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.92-2.00 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.03 (2H, t, J=6.2 Hz) 3.39 (3H, s), 3.62-3.74 (1H, m), 4.02 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.14 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.54 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.72-6.82 (1H, m), 7.13-7.20 (2H, m)

實例664

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-2-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.03-2.09
 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.48 (3H, s), 3.64-3.76 (1H,
 m), 3.97 (2H,s), 4.10 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14-4.23 (1H, m),
 6.73 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.82 (1H, dd, J=9.0及2.7 Hz), 7.16-
 5 7.21 (2H, m), 7.27-7.32 (1H, m), 7.85 (1H, td, J=7.7, 1.8 Hz),
 8.58-8.56 (1H, m)

實例665

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(4-酮基-4H-呋喃并(3,2-c)吡啶
 -5-基)乙基胺基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]
 10 二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化
 合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.91-2.00
 15 (2H, m), 2.85 (2H, t, J= 6.7 Hz), 3.03 (2H, t, J= 6.2 Hz), 3.39
 (3H, s), 3.66-3.76 (1H, m), 4.02 (2H, t, J= 6.1 Hz), 4.09-4.24
 (3H, m), 6.48 (1H, d, J= 7.4 Hz), 6.69 (1H, d, J= 2.8 Hz),
 6.76 (1H, dd, J= 9.0, 2.8 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.16-
 7.24 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=2.1 Hz)

20 實例666

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙
 氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化
 合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53 (3H, s), 1.98-2.07
(2H, m), 2.57 (3H, s), 2.89 (2H, t, J= 6.8 Hz), 3.39 (3H,
s), 3.62-3.73 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.07-4.21 (3H, m), 6.71
5 (1H, d, J= 2.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J=9.0及2.8 Hz), 7.10 (1H,
dd, J = 7.7及4.9 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.59-7.62 (1H,
m), 8.38-8.41 (1H, m)

實例667

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(6-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙
10 氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.95-2.07
15 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.39 (3H,
s), 3.64-3.76 (1H, m), 3.80 (2H, s), 4.04-4.20 (3H, m), 6.71
(1H, d, J=2.8 Hz), 6.79 (1H, dd, J=9.0及2.8 Hz), 7.11 (1H, d,
J=7.9 Hz), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.56 (1H, dd, J=7.9及2.3
Hz), 8.44-8.45 (1H, m)

實例668

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(4-甲氧基苄基胺基)丙氧基]-1,5-
20 二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化
合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86(3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.52 (3H, s), 2.00 (2H, quin, J=6.5 Hz), 2.83(2H, t, J=6.5 H), 3.39 (3H, s), 3.70 (1H, dq, J=7.0, 7.0 Hz), 3.76 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.07(2H, t, J=6.5 Hz), 4.18 (1H, dq, J=7.0, 7.0 Hz), 6.71 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.80 (1H, dd, J=2.7及9.0 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.5 Hz)

實例669

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(5-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.50 (3H, s), 1.98-2.05 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.39 (3H, s), 3.62-3.72 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.05-4.17 (3H, m), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J=9.0及2.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.48 (1H, s), 8.34-8.38 (2H, m)

實例670

1-乙基-7-{3-[(2-乙基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.5$ Hz),
 1.52 (3H, s), 1.99-2.05 (2H, m), 2.82-2.91 (4H, m), 3.39 (3H,
 s), 3.62-3.75 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J = 6.2$ Hz)
 4.10-4.23 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J =$
 5 9.0及2.8 Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 7.6$ 及4.9 Hz), 7.20 (1H, d, J
 $= 9.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.43-8.46 (1H, m)

實例671

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-丙基吡啶-3-基甲基)胺基]丙
 氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化
 合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.1$ Hz),
 1.52 (3H, s), 1.69-1.81 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.77-2.90
 15 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.60-3.73 (1H, m), 3.84 (2H, s),
 4.06-4.23 (3H, m), 6.72 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 9.0$ 及2.8
 Hz), 7.06-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (1H, d,
 $J = 7.7$ Hz), 8.42-8.45 (1H, m)

實例672

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{4-[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丁
 氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化
 合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.54 (3H, s), 1.67-1.75 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.39 (3H, s), 3.60-3.77 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.99 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.11-4.22 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J=8.9及2.8 Hz), 7.10 (1H, dd, J=7.6及4.9 Hz), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.61 (1H, d, J=6.1 Hz), 8.38-8.41 (1H, m)

實例673

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{4-[(吡啶-4-基甲基)胺基]丁氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.64-1.78 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.39 (3H, s), 3.63-3.73 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.99 (2H, t, J=6.3 Hz), 4.09-4.21 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J=9.0及2.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 8.55 (2H, dd, J=4.4及1.6 Hz)

實例674

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(噻吩-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.97-2.06
 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.7 Hz), 3.40 (3H, s), 3.65-3.75 (1H,
 m), 3.90 (2H,s), 4.09 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.10-4.22 (1H, m),
 6.71 (1H, d, J=2.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J=9.0及2.8 Hz), 7.21
 5 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 9.11 (1H, dd, J=5.2及
 1.2 Hz), 9.21 (1H, s)

實例675

7-{3-[(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1-乙基
 -3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化
 合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.97-2.05
 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.87 (2H, t, J=6.7 Hz),
 15 3.39 (3H, s), 3.60-3.77 (1H, m), 3.78 (2H,s), 4.06-4.24 (3H,
 m), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, dd, J=9.0及2.8 Hz), 6.95 (1H, d,
 J=7.3 Hz), 7.20 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=7.7 Hz)

實例676

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]乙
 20 氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化
 合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δppm :

0.85 (3H, s), 1.14 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.59 (3H,

s), 3.02-3.10 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.65-3.76 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.09-4.21 (3H, m), 6.73-6.75 (1H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J=7.7及1.5 Hz), 8.40-8.42 (1H, m)

5 實例677

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]菸鹼鹽胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例459之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.82 (3H, s), 1.13 (3H, t, J= 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.88-2.45 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.42-3.60 (2H, m), 3.60-3.90 (3H, m), 3.95 (2H, t, J= 6.2 Hz), 4.01-4.27 (1H, m), 4.40 (2H, t, J= 6.2 Hz), 6.40-6.67 (2H, m), 6.67- 7.43 (4H, m), 7.43-7.61 (2H, m), 7.61-7.76 (2H, m), 8.13-8.78 (3H, m)

實例678

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-2-甲基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苄鹽胺鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例633之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點155.3°C至159.3°C(分解)

實例679

5 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-2-甲氧基-N-(2-吡啶-3-基乙基)異菸鹼醯胺之合成

使用適當起始物料且遵照實例459之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點112.8°C至113.9°C

10 實例680

環己烷羧酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)醯胺鹽酸鹽之合成

15 使用適當起始物料且遵照實例633之程序，合成目標化合物。

白色粉末

熔點153.4°C至157.5°C(分解)

實例681

20 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙醯胺鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例633之程序，合成目標化合物。

白色非晶形

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.73 及 0.74(3H, s), 1.01(3H, t, J=7.0 Hz), 1.32 (3H, s),
 1.85-2.12 (2H, m), 1.93 及 1.95 (3H, s), 2.92-3.11 (2H, m),
 3.12-3.95 (5H, m), 3.32 (3H, s), 3.95-4.16 (3H, m), 6.88-7.00
 5 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.8 及 2.7 Hz), 7.89 (1H, dt, J=8.1 及
 5.5Hz), 8.36 (1H, d, J=8.1Hz), 8.74 (1H, d, J=5.5 Hz),
 8.77-8.86 (1H, m)

實例682

7-(4-胺基-丁氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并
 10 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例2之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 1.60-1.70
 15 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.40 (3H,
 s), 3.64-3.76 (1H, m), 4.00 (2H, t, J= 6.3 Hz), 4.12-4.24 (1H,
 m), 6.72 (1H, d, J= 2.7 Hz), 6.81 (1H, dd, J= 9.0 及 2.7 Hz),
 7.20 (1H, d, J= 9.0 Hz)

實例683

7-(2-胺基-乙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并
 20 [b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

使用適當起始物料且遵照實例2之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, J= 7.1 Hz), 1.53 (3H, s), 3.13 (2H, t, J= 5.1 Hz), 3.40 (3H, s), 3.47-3.76 (1H, m), 4.01 (2H, t, J= 5.1 Hz), 4.11-4.24 (1H, m), 6.75 (1H, d, J= 2.8 Hz), 6.83 (1H, dd, J= 9.0及2.8 Hz), 7.21 (1H, d, J= 9.0 Hz)

5 實例684

1,5-二甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基吡啶-3-基甲基胺基)丙氧基]螺[苯并[b][1,4]二氮呋-3,1'-環丁烷]-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例7之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

1.64 (br, 4H), 2.28 (br, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.75 (br, 2H), 2.84-2.88 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (br, 2H), 3.89 (br, 2H), 4.00 (br, 2H), 6.33-6.35 (m, 1H), 6.51 (br, 1H), 6.56-6.69 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.47 (br, 1H), 8.32 (br, 2H).

實例685

7-[3-(1,3-二酮基-1,3-二氮異吲哚-2-基)丙氧基]-1,5-二甲基螺[苯并[b][1,4]二氮呋-3,1'-環丁烷]-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

20 使用適當起始物料且遵照實例1之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

1.57-1.67 (m, 4H), 2.11-2.23 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.93 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.05 (t,

J=5.9 Hz, 2H), 6.61 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=9.0及2.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.83-7.86 (m, 2H).

實例686

- 5 7-(3-胺基丙氧基)-1,5-二甲基螺[苯并[b][1,4]二氮呋-3,1'-環丁烷]-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例2之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

- 10 1.63-1.68 (m, 4H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 2H), 2.93 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.07 (t, J=6.2 Hz, 2H), 6.74 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.9及2.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.9 Hz, 1H).

實例687

- 15 1,5-二甲基-7-{3-[(2-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基)螺[苯并[b][1,4]二氮呋-3,1'-環丁烷]-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例77之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

- 20 1.62-1.68 (m, 4H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.82-2.91 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.08 (t, J=6.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.9及2.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.6及4.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.6及1.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J=4.9及1.4 Hz,

1H).

實例688

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]噻唑-2-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮
5 呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm: 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.20 (br, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.21-3.58 (m, 4H), 3.61-3.71 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 3H), 4.42 (br, 2H),
10 4.81 (br, 2H), 6.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.89 (br, 2H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

實例689

15 1-乙基-7-(3-{(3-氟苄基)-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:
0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.29 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (br, 4H), 3.61-3.68 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 3H), 4.48-4.60 (m, 4H), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.46-7.81 (m, 7H), 8.23 (d,

$J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H).

實例690

1-乙基-7-(3-((3-甲氧基苄基)-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.27 (br, 2H), 3.21-3.30 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 3.51 (br, 2H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 3H), 4.38-4.61 (m, 4H), 6.73 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H).

實例691

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-([2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]噻吩-2-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.29 (br, 2H), 3.21-3.29 (m, 5H), 3.49 (br, 4H), 3.62-3.70 (m, 1H), 4.01-4.29 (m, 3H), 4.48 (br, 2H), 6.72 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H),

6.86-6.93 (m, 2H), 7.15 (br, 1H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.67-7.74 (m, 3H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

實例692

- 5 7-(3-{貳-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.28 (br, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.61 (br, 2H), 3.61-3.71(m, 5H), 3.95-4.09 (m, 1H), 4.17 (br, 2H), 4.45 (br, 4H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 15 4H), 7.67-7.74 (m, 4H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H).

實例693

1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 20 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.25 (br, 4H), 3.01-3.31 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.70 (m, 1H),

4.00-4.12 (m, 5H), 4.61 (br, 2H), 6.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H),
6.86-6.91 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.47-7.53 (m,
2H), 7.65-7.74 (m, 2H), 8.08 (br, 2H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz,
1H), 8.80 (br, 2H).

5 實例694

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]
吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呼
-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合
10 物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.28 (br,
2H), 3.21-3.49 (m, 5H), 3.60-3.70 (m, 3H), 4.01-4.19 (m,
3H), 4.78 (br, 4H), 6.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (br, 2H),
15 7.30 (br, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.55-8.20 (m, 6H),
8.82 (br, 2H).

實例695

1-乙基-7-{3-[(2-(6-甲氧基-2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶
-4-基甲基胺基}-3,3,5-三甲基丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]
20 二氮呼-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合
物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.17 (br,

2H), 3.01-3.35 (m, 5H), 3.53-3.70 (m, 3H), 3.82 (s, 3H),
 4.01-4.12 (m, 3H), 4.67 (br, 4H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H),
 6.83-6.89 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H),
 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.91 (d, J = 9.5 Hz,
 5 1H), 8.00 (br, 2H), 8.82 (br, 2H).

實例696

1-乙基-7-(3-{[2-(6-甲氧基喹啉-2-基氧基)乙基]吡啶-4-基甲
 基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡
 -2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

10 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合
 物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.09 (br,
 2H), 3.01 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.70-3.90 (m, 4H), 3.98-4.18
 15 (m, 5H), 4.33 (br, 2H), 4.80 (br, 2H), 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H),
 6.79-6.90 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H),
 7.85 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.21 (br,
 2H), 8.88 (br, 2H).

實例697

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-
 基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]
 二氮吡-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合
 物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.10 (br, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.85 (br, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.10-3.35 (m, 2H), 3.52-3.70 (m, 3H), 4.01-4.11 (m, 3H), 4.22 (br, 2H),
5 6.85-6.89 (m, 2H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.13 (br, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (br, 2H), 8.73 (br, 2H).

實例698

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡
10 啉-5-基)乙基)吡啉-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

15 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.08 (br, 2H), 3.05 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.53-3.70 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 5H), 4.31 (br, 4H), 6.71-6.83 (m, 2H), 6.95 (br, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.88 (br, 2H), 8.72 (br, 2H).

20 實例699

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-噻吩并[2,3-c]吡
啉-6-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-
二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.43 (br, 2H), 3.62-3.70
5 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 3H), 4.53 (br, 2H), 4.82 (br, 2H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.92-6.93 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.44 (br, 2H), 9.00 (br, 2H).

實例700

10 1-乙基-7-(3-{[2-(8-甲氧基-2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}-3,3,5-三甲基丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.74 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.33 (br, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25-3.38 (m, 2H), 3.53-3.69 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.14 (br, 2H), 4.65 (br, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.64 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H), 7.21-
20 7.33 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.14 (br, 2H), 8.68 (br, 2H).

實例701

1-乙基-7-(3-{[2-(8-甲氧基喹啉-2-基氧基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋

-2,4-二酮三鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 5 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.98-4.12 (m, 5H), 4.51-4.80 (m, 4H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.32-7.48 (m, 2H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.00 (br, 2H), 8.80 (br, 2H).
- 10

實例702

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

- 15 使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δppm:

- 0.74 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.16 (br, 2H), 3.09 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.91-4.08 (m, 3H), 4.38 (br, 4H), 6.77-6.87 (m, 3H), 6.94 (br, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.90 (br, 1H), 8.11 (br, 2H), 8.84 (br, 2H).
- 20

實例703

1-乙基-7-(3-{[2-(6-甲氧基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)

乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.74 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.16 (br, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.77 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.53-3.69 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.98-4.10 (m, 3H), 4.33 (br, 2H), 4.74 (br, 2H), 6.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.74 (br, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.98 (br, 2H), 8.80 (br, 2H).

實例704

1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-酮基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氫呋-2,4-二酮二鹽酸鹽之合成

使用適當起始物料且遵照實例6之程序，合成目標化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δppm :

0.74 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.22 (br, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.83 (br, 2H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.53-3.63 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 3H), 4.32 (br, 2H), 4.61 (br, 2H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.16 (br, 1H), 7.40 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.00 (br, 2H), 8.83 (br, 2H).

實例704A

1,3,3-三甲基-8-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

- 5 使用適當起始物料且遵照實例8之程序，合成目標化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

- 1.05 (3H, br), 1.52 (3H, br), 1.88 - 1.93 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.41 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.84 (2H, t, J = 5.9 Hz), 4.10 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 8.8及2.6 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.08 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.49-7.53 (2H, m), 7.64 - 7.69 (1H, m), 7.78 (1H, br), 8.26 (2H, d, J = 5.7 Hz), 8.38 (1H, d, J = 7.3 Hz).

實例704B

1,3,3-三甲基-8-{3-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮之合成

- 20 使用適當起始物料且遵照實例18之程序，合成目標化合物。

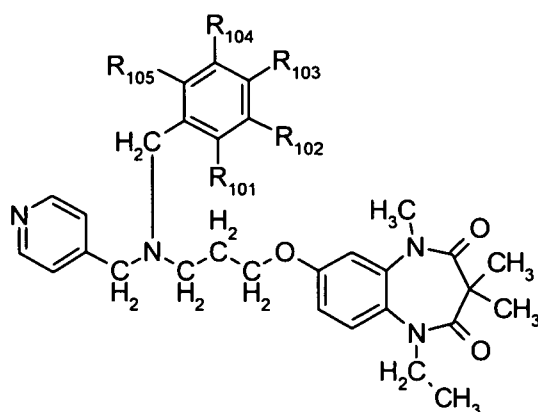
¹H-NMR (CDCl₃) δppm:

- 1.05 (3H, br), 1.55 (3H, br), 1.93-1.99 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.43 (3H, s), 4.01 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.09-4.15 (3H, m), 6.46 (1H, d, J = 7.4 Hz),

6.66-6.72 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.87 (1H, br), 8.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

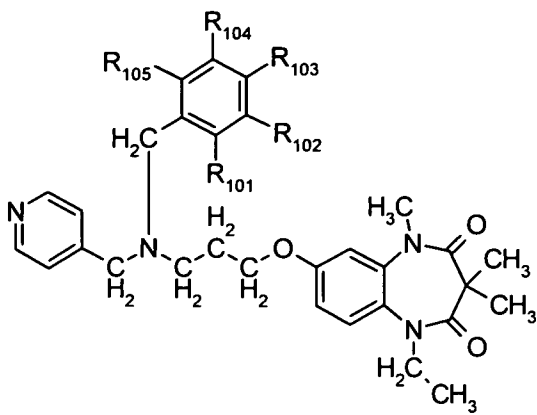
使用適當起始物料且遵照前述各實例之程序，製備表
5 34至表76所示化合物。

表 34



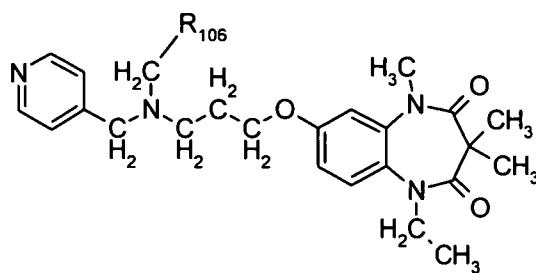
實例號碼	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
實例705	-H	-H	-H	-H	-H	501
實例706	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	577
實例707	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	531
實例708	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	531
實例709	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	558
實例710	-Cl	-H	-H	-H	-H	535
實例711	-H	-Cl	-H	-H	-H	535
實例712	-H	-H	-Cl	-H	-H	535
實例713	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	531
實例714	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	-H	577
實例715	-H	-H	-2-噻吩基	-H	-H	583
實例716	-H	-H	-3-吡啶基	-H	-H	578
實例717	-H	-3-吡啶基	-H	-H	-H	578
實例718	-3-吡啶基	-H	-H	-H	-H	578

表 35



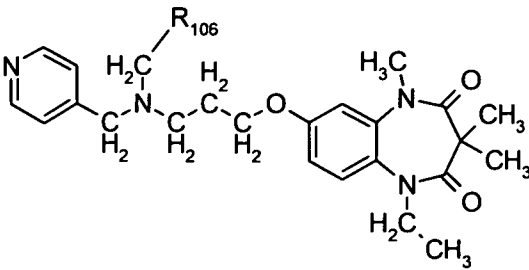
實例號碼	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
實例719	-H	-H		-H	-H	568
實例720	-H	-H		-H	-H	567
實例712	-H		-H	-H	-H	567
實例722	-H	-H		-H	-H	579
實例723	-H		-H	-H	-H	579
實例724	-H	-H		-H	-H	584

表 36



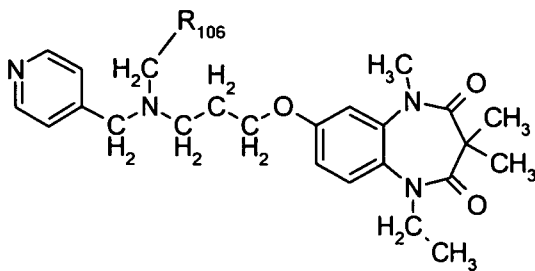
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例725	-3-呋喃基	491
實例726	-2-吡啶基	502
實例727	-3-吡啶基	502
實例728	-4-吡啶基	502
實例729	-2-噻吩基	507
實例730	-3-噻吩基	507
實例731	-CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	527
實例732	-2-呋喃基	491
實例733	-CH ₂ C ₆ H ₅	515
實例734	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	529
實例735	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	529
實例736	-2-苯并噻唑基	558

表 37



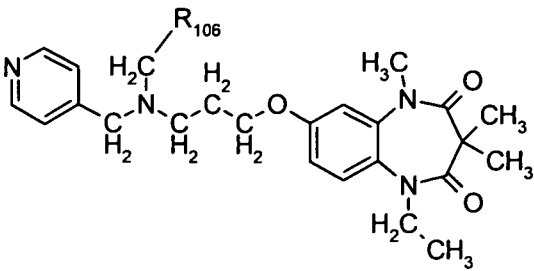
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例737		491
實例738		505
實例739		521
實例740		541
實例741		552
實例742		552
實例743		567
實例744		554
實例745		541

表 38



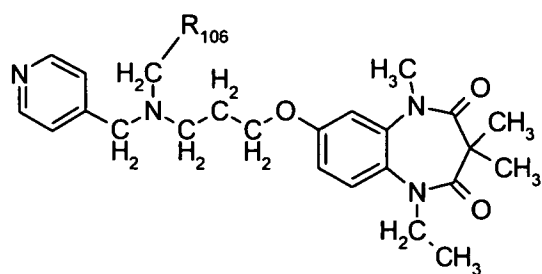
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例746		547
實例747		584
實例748		517
實例749		508
實例750		571
實例751		541
實例753		519
實例753		582

表 39



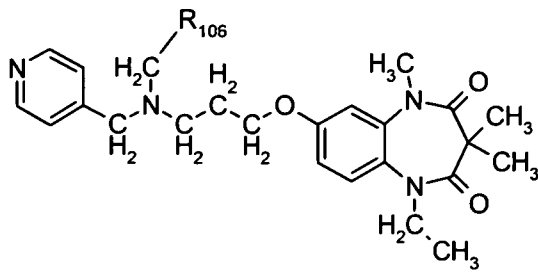
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例754		555
實例755		505
實例756		545
實例757		557
實例758		551
實例759		545
實例760		540
實例761		543

表 40



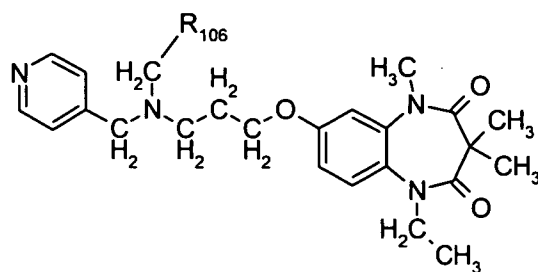
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例762		570
實例763		541
實例764		545
實例765		561
實例766		575
實例767		519
實例768		539
實例769		505
實例770		541

表41



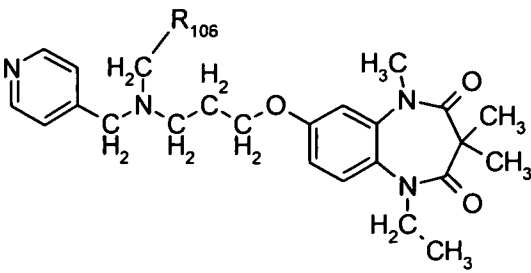
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例771		541
實例772		552
實例773		574
實例774		552
實例775		557
實例776		516
實例777		521
實例778		555

表 42



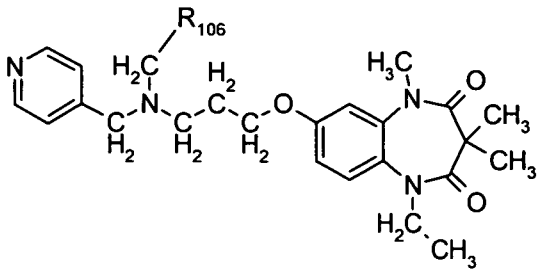
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例779		520
實例780		584
實例781		522
實例782		559
實例783		559
實例784		536
實例785		555
實例786		554
實例787		581

表43



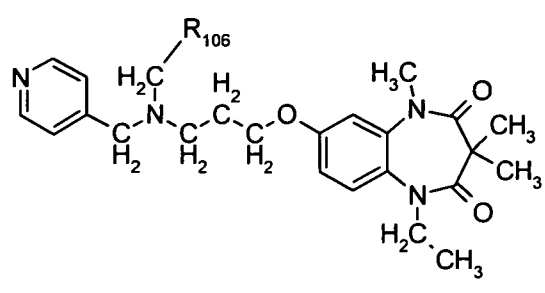
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例788		581
實例789		542
實例790		558
實例791		556
實例792		505
實例793		545
實例794		584

表44



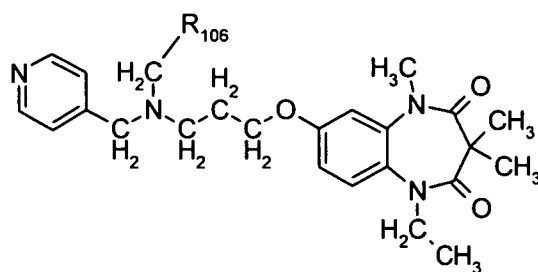
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例795		516
實例796		516
實例797		516
實例798		516
實例799		581
實例800		574
實例801		567
實例802		520
實例803		552

表45



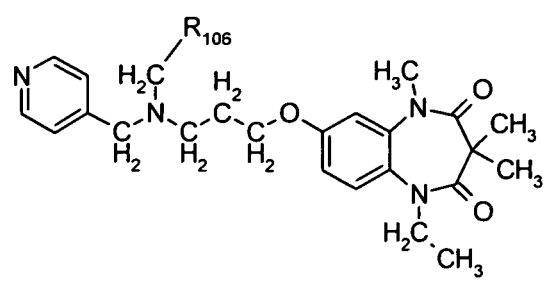
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例804		584
實例805		558
實例806		582
實例807		581
實例808		598
實例809		558
實例810		555
實例811		541

表46



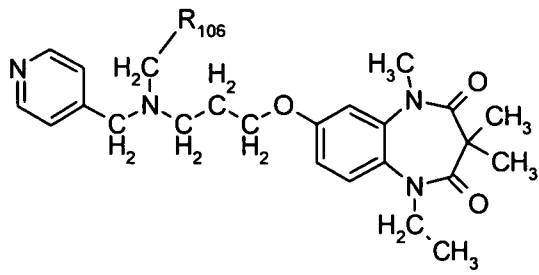
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例812		573
實例813		581
實例814		587
實例815		584
實例816		571
實例817		565
實例818		598
實例819		553

表47



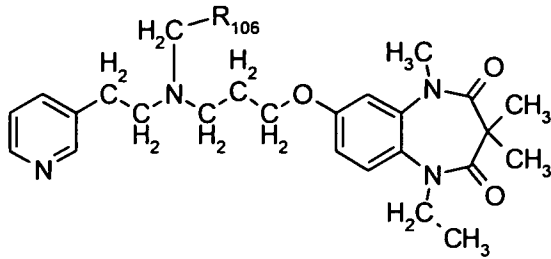
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例820		571
實例821		573
實例822		505
實例823		541
實例824		625
實例825		595
實例826		516
實例827		536

表48



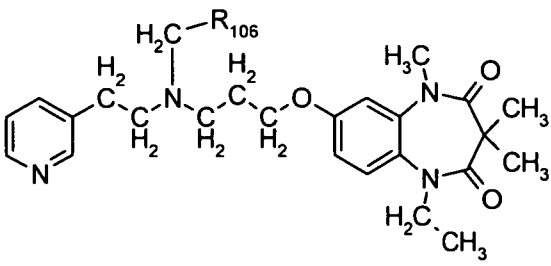
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例828		520
實例829		505

表49



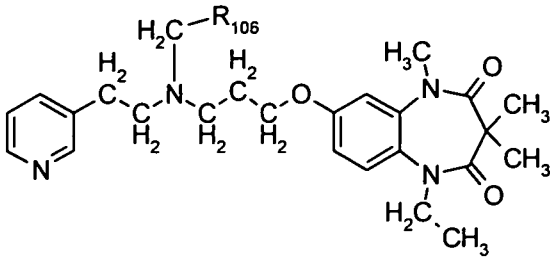
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例830		554
實例831		598
實例832		559
實例833		569
實例834		569
實例835		598
實例836		625
實例837		567

表 50



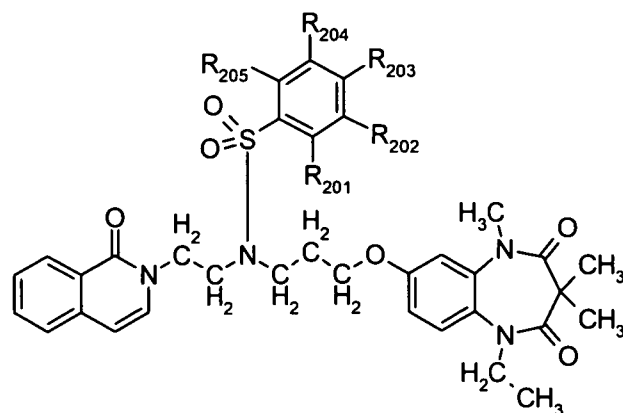
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例838		585
實例839		585
實例840		609
實例841		550
實例842		534
實例843		584
實例844		584
實例845		626

表51



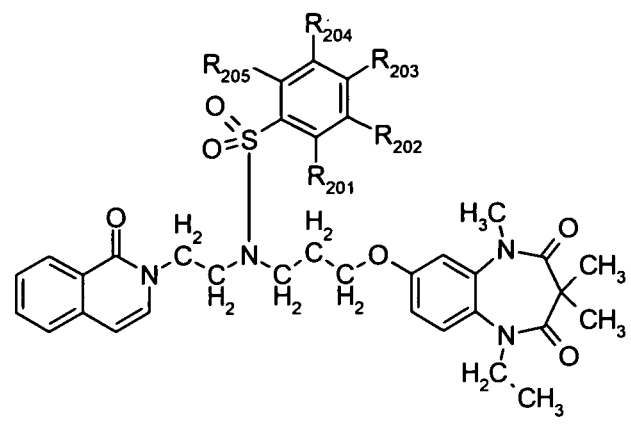
實例號碼	R106	MS(M+1)
實例846		626
實例847		519
實例848		596

表52



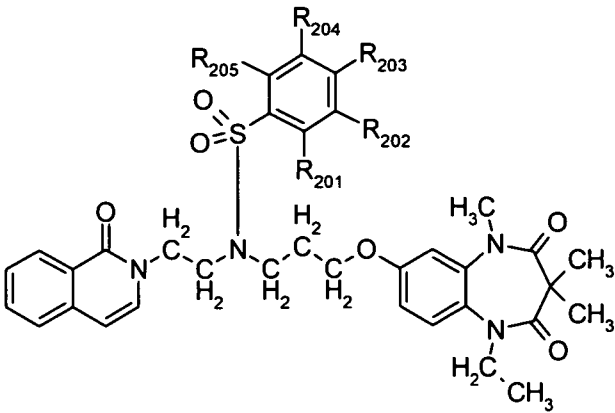
實例號碼	R201	R202	R203	R204	R205	MS(M+1)
實例849	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	661
實例850	-H	-H	-Cl	-H	-H	665
實例851	-H	-H	-H	-H	-CH ₃	645
實例852	-H	-H	-F	-H	-H	649
實例853	-H	-H	-H	-H	-Cl	665
實例854	-H	-H	-H	-H	-CO ₂ CH ₃	689
實例855	-CN	-H	-H	-H	-H	656
實例856	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	661
實例857	-H	-F	-H	-H	-H	649
實例858	-H	-H	-H	-H	-F	649
實例859	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	645
實例860	-H	-Cl	-H	-H	-H	665
實例861	-H	-H	-H	-H	-H	631
實例862	-H	-H	-NHCOCH ₃	-H	-H	688
實例863	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	645
實例864	-H	-CO ₂ H	-H	-H	-H	675
實例865	-H	-CN	-H	-H	-H	656
實例866	-H	-H	-CN	-H	-H	656

表 53



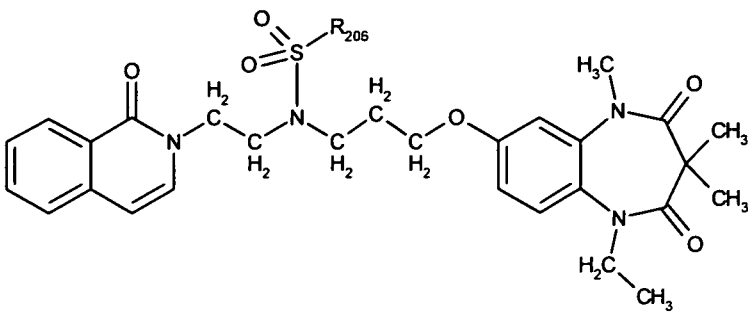
實例號碼	R201	R202	R203	R204	R205	MS(M+1)
實例867	-H	-H		-H	-H	698
實例868	-H	-H		-H	-H	711
實例869	-H	-H		-H	-H	725
實例870	-H		-H	-H	-H	711
實例871	-H	-H		-H	-H	714
實例872	-H		-H	-H	-H	711
實例873	-H		-H	-H	-H	709

表54



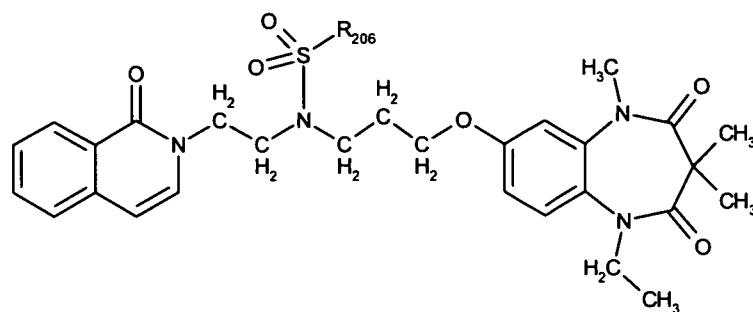
實例號碼	R201	R202	R203	R204	R205	MS(M+1)
實例874	-H		-H	-H	-H	728
實例875	-H	-H		-H	-H	709
實例876	-H	-H		-H	-H	728
實例877	-H		-H	-H	-H	723

表55



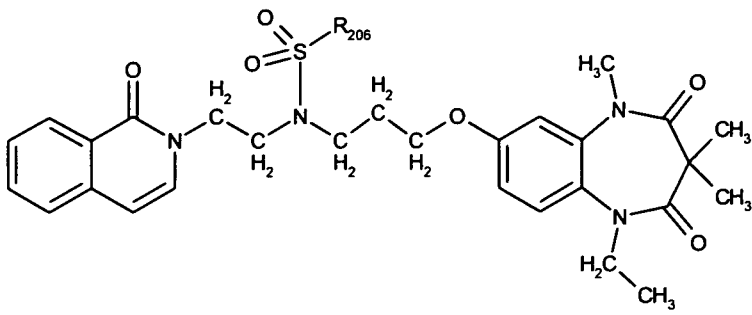
實例號碼	R206	MS(M+1)
實例878	-2-THIENYL	637
實例879	-CH ₂ C ₆ H ₅	645
實例880	-3-THIENYL	637
實例881	-2-FURYL	621

表 56



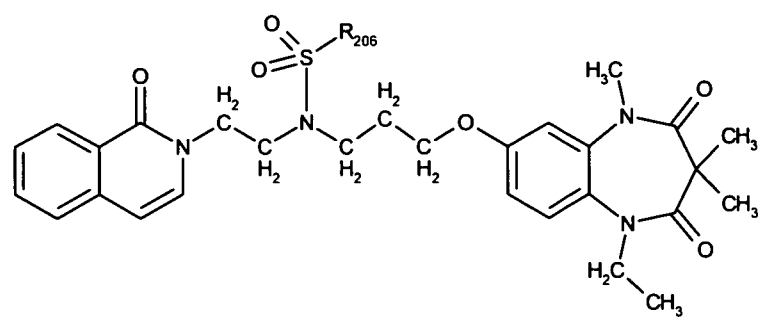
實例號碼	R ₂₀₆	MS(M+1)
實例882		682
實例883		635
實例884		689
實例885		671
實例886		702
實例887		696
實例888		682

表57



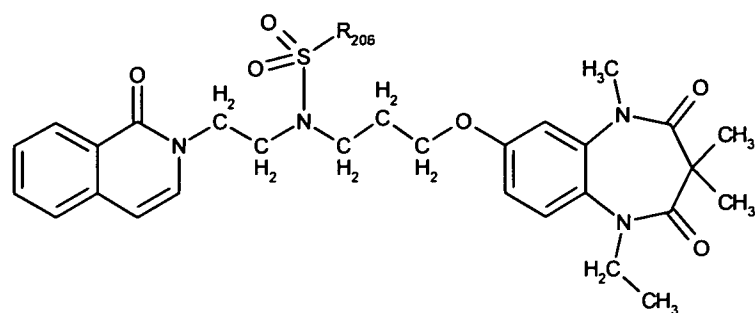
實例號碼	R206	MS(M+1)
實例889	<chem>Cc1nc(Cl)c(C)n1</chem>	683
實例890	<chem>Cc1cc(OC)on1</chem>	650
實例891	<chem>Cc1cc(Cl)s(Cl)c1C</chem>	705
實例892	<chem>CC(=O)Nc1cc(C)s(C)n1</chem>	709
實例893	<chem>COC(=O)c1cc(C)s1</chem>	695
實例894	<chem>Cc1c(C)c2ccccc2n1C</chem>	684
實例895	<chem>Cc1cc(C)s1</chem>	665

表58



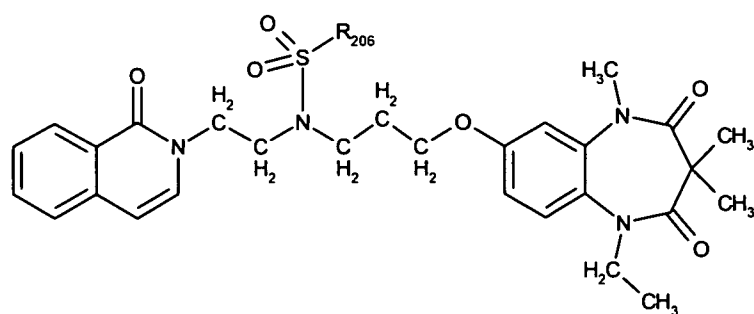
實例號碼	R206	MS(M+1)
實例896		651
實例897		693
實例898		692
實例899		671
實例900		711
實例901		649
實例902		725
實例903		712

表59



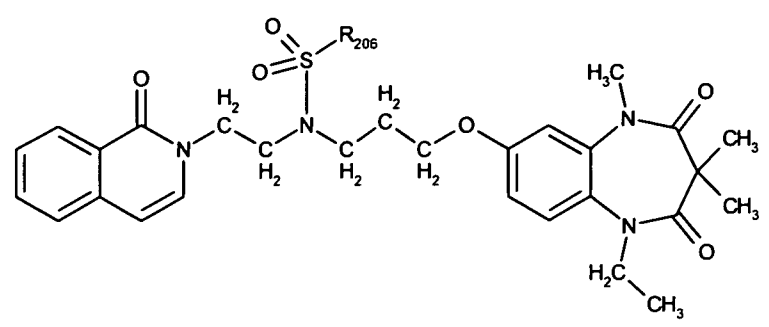
實例號碼	R206	MS(M+1)
實例904		663
實例905		679
實例906		711
實例907		725
實例908		703
實例909		635
實例910		703

表60



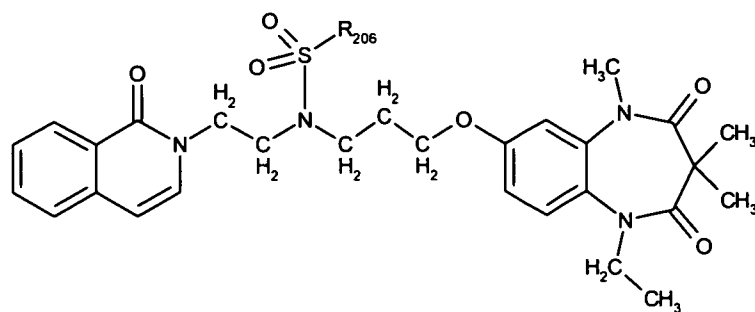
實例號碼	R ₂₀₆	MS(M+1)
實例911		635
實例912		684
實例913		666
實例914		659
實例915		679
實例916		663
實例917		717
實例918		675

表61



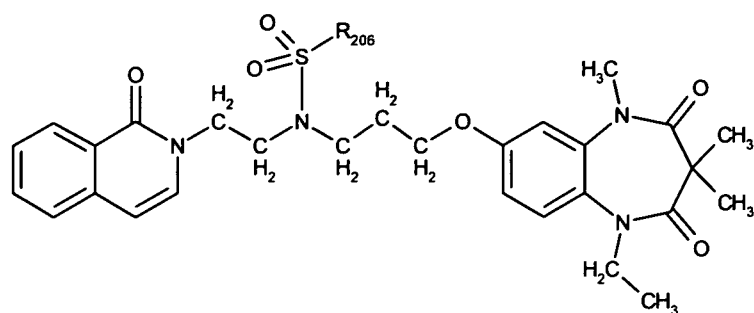
實例號碼	R206	MS(M+1)
實例919		673
實例920		704
實例921		636
實例922		684
實例923		703
實例924		686
實例925		663

表62



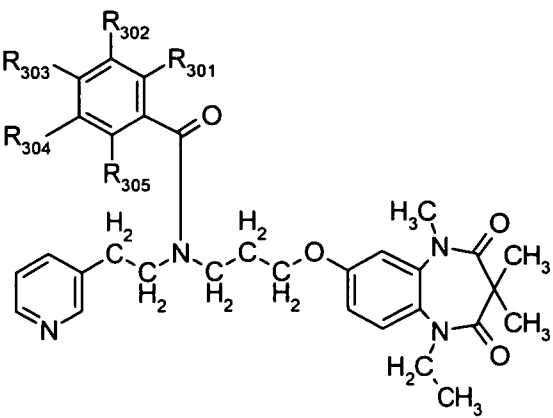
實例號碼	R206	MS(M+1)
實例926		714
實例927		700
實例928		702
實例929		703
實例930		702
實例931		663
實例932		707

表 63



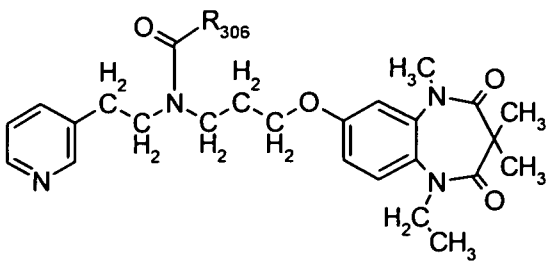
實例號碼	R206	MS(M+1)
實例933		702
實例934		709
實例935		679
實例936		649
實例937		688
實例938		670
實例939		670
實例940		673

表64



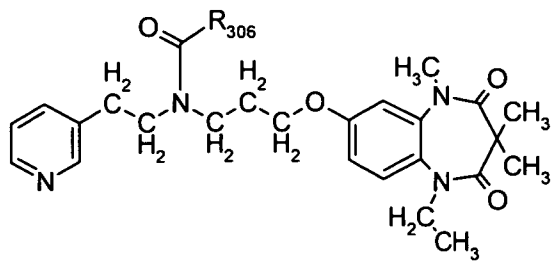
實例號碼	R301	R302	R303	R304	R305	MS(M+1)
實例941	-H	-H	-H	-H	-H	529
實例942	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	543
實例943	-H	-H	-Cl	-H	-H	563
實例944	-H	-H	-F	-H	-H	547
實例945	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	559
實例946	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	559
實例947	-Cl	-H	-H	-H	-H	563
實例948	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	543
實例949	-F	-H	-H	-H	-H	547
實例950	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	559
實例951	-H	-Cl	-H	-H	-H	563
實例952	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	543
實例953	-H	-F	-H	-H	-H	547

表 65



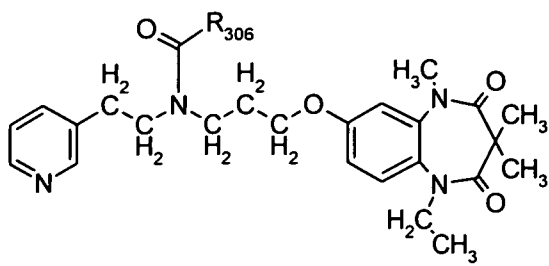
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例954	-CH ₂ OC ₆ H ₅	559
實例955	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	557
實例956	-CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	555
實例957	-2-吡啶基	530
實例958	-3-吡啶基	530
實例959	-4-吡啶基	530
實例960	-2-呋喃基	519
實例961	-2-噻吩基	535
實例962	-3-呋喃基	519
實例963	-3-噻吩基	535
實例964	-2-苯并噻唑基	586

表 66



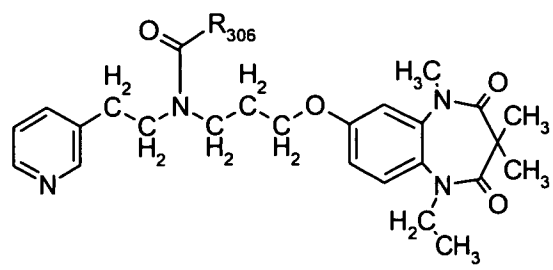
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例965		558
實例966		544
實例967		544
實例968		544
實例969		549
實例970		549
實例971		585
實例972		556
實例973		556

表 67



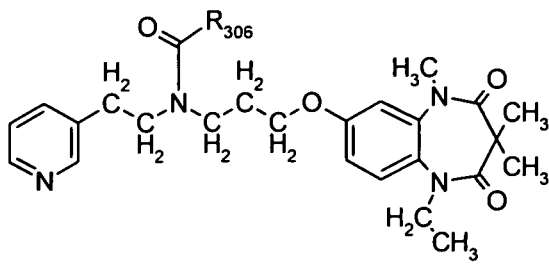
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例974		568
實例975		568
實例976		580
實例977		580
實例978		580
實例979		580
實例980		580
實例981		580

表68



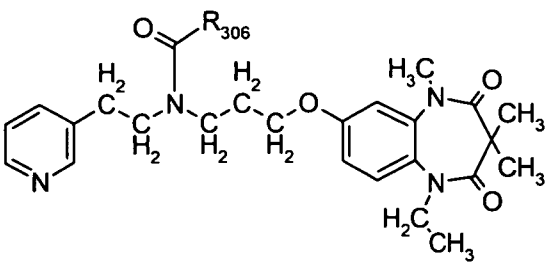
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例982		569
實例983		582
實例984		582
實例985		556
實例986		598
實例987		596
實例988		586
實例989		532

表 69



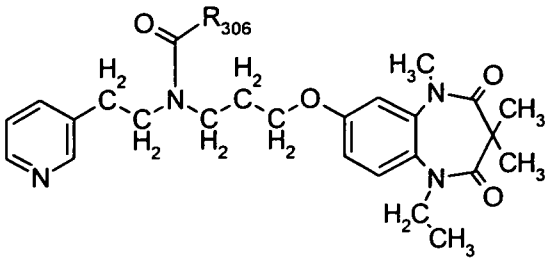
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例990		531
實例991		581
實例992		569
實例993		536
實例994		569
實例995		545
實例996		569
實例997		569

表 70



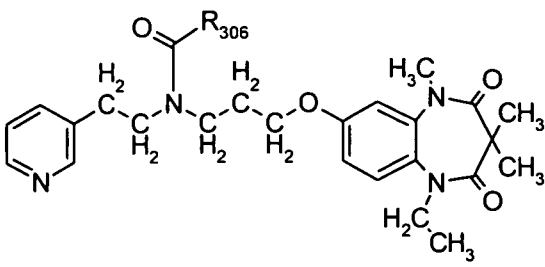
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例998		571
實例999		571
實例1000		569
實例1001		568
實例1002		568
實例1003		568
實例1004		587

表 71



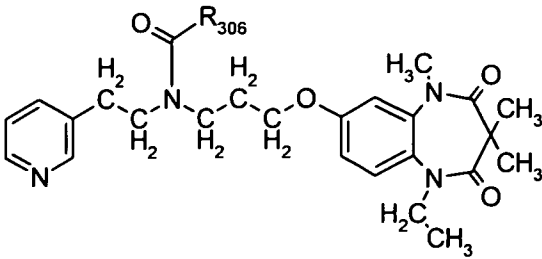
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例1005		581
實例1006		581
實例1007		587
實例1008		600
實例1009		533
實例1010		533
實例1011		584
實例1012		533

表 72



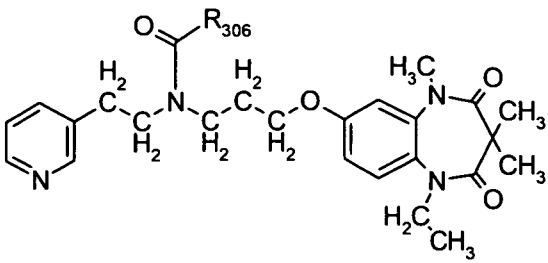
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例1013	<chem>CC1=CN(C)SC1CC</chem>	578
實例1014	<chem>CC1=CN(C)SC1CC</chem>	561
實例1015	<chem>CC1=CN(C)SC1CC</chem>	547
實例1016	<chem>CC1=CN(C)SC1CC</chem>	563
實例1017	<chem>CC1=CN(C)SC1CC</chem>	583
實例1018	<chem>CC1=CN(C)SC1CC</chem>	533
實例1019	<chem>CC1=CN(C)SC1CC</chem>	569
實例1020	<chem>CC1=CN(C)SC1CC</chem>	569

表 73



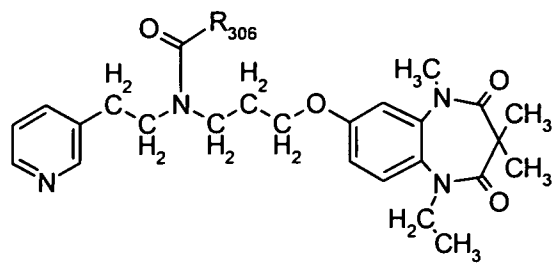
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例1021		569
實例1022		531
實例1023		573
實例1024		581
實例1025		569
實例1026		582
實例1027		580
實例1028		598

表 74



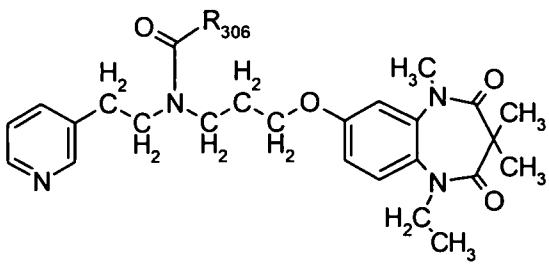
實例號碼	R306	MS(M+1)
實例1029		531
實例1030		582
實例1031		580
實例1032		569
實例1033		545
實例1034		561
實例1035		587
實例1036		583

表 75



實例號碼	R306	MS(M+1)
實例1037		582
實例1038		582
實例1039		533
實例1040		584
實例1041		581
實例1042		531
實例1043		580

表 76



實例號碼	R306	MS(M+1)
實例1044		580
實例1045		568
實例1046		548
實例1047		533

102 年 7 月 17 日 修正頁(初稿)

藥理試驗 1

(1) 人Kv1.5表現性CHO-K1細胞系之製造

穩定地表現人Kv1.5通道之CHO-K1細胞系係以下述方式製備。

- 5 由人心臟cDNA存庫(史崔特基因公司(Stratagene)生產)轉殖全長人Kv1.5 cDNA。所得人Kv1.5序列係於FASEB J. 5, 331-337 (1991)所述序列相對應。

所得人Kv1.5 cDNA插入編碼CMV啟動基因及G418抗藥性標記之一質體而製造Kv1.5表現載體。人Kv1.5表現載體係藉脂感染胺(lipofectamine)方法轉移感染入CHO-K1細胞。該等細胞於含10% FBS英微特基因公司(Invitrogen Corp.)製造)之F-12培養基(英微特基因公司製造)3日或4日後培養基以包括1,000微克/毫升G418 (英微特基因公司製造)之含FBS F-12培養基替代，分離單一純株。於單一群落之Kv1.5通道表現量係藉RT-PCR以mRNA含量定量，然後藉西方墨點法以蛋白質含量定量。最後所表現之電流藉膜片鉗方法分析。每個細胞表現200 pA或以上電流之細胞系選用作為藉膜片鉗方法測量活性之通道表現性細胞系。

(2) 表現人GIRK1/4生產之CHO細胞系

- 20 穩定地表現人GIRK1/4通道之CHO細胞系係以下述方式製備。

由HuH細胞-及HeLa細胞衍生之cDNA存庫中選殖全長人GIRK1 cDNA。使用表77所示合成引子，藉PCR方法由人心臟cDNA存庫(克隆鐵克實驗室公司生產)擴增全長GIRK4

cDNA，且選殖入pCR-鈽(英微特基因公司製造)之Eco-RI限剪酶位置或選殖入pUC118(寶生物公司(Takara Bio, Inc.)製造)之HincII位置。

表 77

引子	序列	
hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGGAAATTTG-3'	SEQ ID No.1
hGIRK1-A	5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	SEQ ID No.2
hGIRK1-F2	5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	SEQ ID No.3
hGIRK1-A3	5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	SEQ ID No.4
hGIRK1-A4	5'-CCGAGTGTAGGCGATCACCC-3'	SEQ ID No.5
hGIRK4-S	5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	SEQ ID No.6
hGIRK4-A	5'-TCTCACCGAGCCCCTGGCCTCCC-3'	SEQ ID No.7
hGIRK4-S2	5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	SEQ ID No.8
hGIRK4-A2	5'-GAGAACAGGAAAGCGGACAC-3'	SEQ ID No.9

5

10

15

所得人GIRK1及GIRK4序列係與已知序列(NCBI資料庫：GIRK1(NM_002239)及GIRK4 (NM_000890)分別相對應。所得GIRK1及GIRK4 cDNA序列選殖入pCR-鈽(英微特基因公司製造)之Eco-RI限剪酶位置或選殖入pUC118(寶生物公司製造)之HincII位置。GIRK4表現載體係經由插入pcDNA5/FRT之BamHI-XhoI位置所組成。GIRK1表現載體係經由插入pcDNA3.1(+)或pCAG_neo之KpnI-XhoI位置所組成。FLP-IN-CHO細胞(英微特基因公司製造)經由使用脂感染胺2000(英微特基因公司製造)根據試劑包裝內所附的方案或使用電子感應法(「核感染器套件組T (Nucleofector Kit-T)」)，(阿瑪沙公司(Amaxa)製造)而以人GIRK1及GIRK4表現載體轉移感染。首先，以GIRK4表現載體轉移感染之細胞於具有5%二氧化碳之37℃恆溫器內，於補充600微克/

毫升吸濕黴素(hygromycin)之含10%血清之F12培養基(西格瑪公司(Sigma)製造)培養。然後可表現GIRK4之細胞以GIRK1表現載體轉移感染，且於含5%二氧化碳之37 °C恆溫器內，於補充350微克/毫升G418及600微克/毫升吸濕黴素之含10%血清F12培養基培養來選出GIRK1/4表現性細胞系。約兩週後觀察得生長之細胞族群使用選殖環分離，所得單一群落經增殖。由單一群落萃取RNA，藉cDNA合成套件組(英微特基因公司製造)合成單股cDNA，藉即時PCR(應用生物系統公司(Applied Biosystems, Ltd.))以mRNA含量定量表現量。最後，藉後述膜片鉗方法分析所表現的電流。每個細胞表現500 pA或以上電流之細胞系選出作為藉膜片鉗方法測定活性之通道表現性細胞系。

(3) 藉膜片鉗方法測量離子通道電流(人Kv1.5表現性CHO-K1細胞系)

使用膜片鉗設備於室溫(20 °C至26 °C進行實驗)。直徑20毫米(流速約5毫升/分鐘)之灌注室安裝於置於擺動隔離桌之相對比反相顯微鏡(日光公司(Nikon Corporation)製造)之鏡台上。經以聚-L-離胺酸(西格瑪公司製造)塗覆之蓋玻片(直徑：15毫米，松浪玻璃工業公司(Matsunami Glass Ind., Ltd.)製造)其上有人類Kv1.5表現性細胞培養，蓋玻片置於灌注室內。

施加去極化刺激脈衝，使用膜片鉗放大器(EPC-7或EPC-7 PLUS，西卡公司(HEKA)製造)及個人電腦(IBM公司製造)記錄離子電流，電腦中安裝離子通道電流之資料獲得

與分析用軟體(PULSE 8.77西卡公司製造)。於膜片鉗技術之全細胞組態測量電流。硼矽酸玻璃滴量管(蘇特儀器公司(Sutter Instrument Co.)製造)梢端(電阻：2至4MΩ)經由使用三度空間機械微操縱器(修辛EM公司(Shoshin EM Corporation)製造)溫和置放於細胞膜上。微弱的抽吸結果導致巨大密封的形成(滴量管電阻升高至超過1 GΩ)。隨後，施加更強力吸收來打破細胞膜。使用膜片鉗放大器校正由細胞膜所衍生之電容電流。隨後，測量與校正滴量管與細胞內部間之串聯電阻(Rs)。

所使用之胞外溶液之組成顯示如下。除非另行規定，否則此等組分係得自於和光純化學工業公司(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)。

	NaCl	140 mM,
	KCl	40 mM,
15	CaCl ₂	1.8 mM,
	MgCl ₂	1 mM,
	NaH ₂ PO ₄	0.33 mM,
	HEPES	5 mM
	葡萄糖	5.5 mM (pH = 7.4)

20

各試驗化合物製備成1000倍濃縮之備樣溶液，該溶液溶解於DMSO然後稀釋於胞外溶液。

所使用之電極內部溶液之組成顯示如下。除非另行規定，否則此等組分係得自和光純化學工業公司。

	KOH	100 mM,
	KCl	40 mM,
	天冬酸	70 mM,
	MgCl ₂	1 mM,
5	MgATP	5 mM,
	K ₂ 肌酸磷酸	5 mM,
	HEPES	5 mM
	EGTA	5 mM (pH = 7.2)

10 (4) 藉膜片鉗方法測量離子通道電流(人GIRK1/4表現性CHO-K1細胞系)

使用膜片鉗設備於室溫(20 °C至26 °C進行實驗)。直徑20毫米(流速約5毫升/分鐘)之灌注室安裝於置於擺動隔離桌之相對比反相顯微鏡(日光公司製造)之鏡台上。經以聚-L-離胺酸(西格瑪公司製造)塗覆之蓋玻片(直徑：15毫米，15 松浪玻璃工業公司製造)其上有人類GIRK1/4表現性細胞培養，蓋玻片置於灌注室內。

施加過極化刺激脈衝，使用膜片鉗放大器(EPC-7或EPC-7 PLUS，西卡公司製造及個人電腦(IBM公司製造)記錄離子電流，電腦中安裝離子通道電流之資料獲得與分析20 用軟體(PULSE 8.77西卡公司製造)。於膜片鉗技術之全細胞組態測量電流。硼矽酸玻璃滴量管(蘇特儀器公司製造)梢端(電阻：2至4MΩ)經由使用三度空間機械微操縱器(修辛EM公司製造)溫和置放於細胞膜上。微弱的抽吸結果導致巨大25 密封的形成(滴量管電阻升高至超過1 GΩ)。隨後，施加更

強力吸收來打破細胞膜。使用膜片鉗放大器校正由細胞膜所衍生之電容電流。隨後，測量與校正滴量管與細胞內部之串聯電阻(R_s)。

所使用之胞外溶液之組成顯示如下。除非另行規定，否則此等組分係得自於和光純化學工業公司。

	NaCl	140 mM,
	KCl	4 mM,
	CaCl ₂	1.8 mM,
	MgCl ₂	1 mM,
10	NaH ₂ PO ₄	0.33 mM,
	HEPES	5 mM
	葡萄糖	5.5 mM (pH = 7.4)

各試驗化合物製備成1000倍濃縮之備樣溶液，該溶液溶解於DMSO然後稀釋於胞外外溶液。

電極內部溶液之組成顯示如下。除非另行規定，此等組分係得自和光純化學工業公司。

	KOH	100 mM,
	KCl	40 mM,
20	天冬酸	70 mM,
	MgCl ₂	1 mM,
	MgATP	5 mM,
	K ₂ 肌酸磷酸	5 mM,
	HEPES	5 mM
25	EGTA	5 mM (pH = 7.2)

102 年 7 月 17 日 修正頁(本)
對策

(5) 人類 Kv1.5 電流之測定

膜電位維持於 -80 mV，於 1 赫茲刺激頻率施加去極化脈衝(-80 mV 歷 0.05 秒 → +40 mV 歷 0.2 秒 → -40 mV 歷 0.2 秒 → -80 mV 歷 0.05 秒)來測量 Kv1.5 通道電流。特定言之，首先灌注含 0.1% DMSO 之胞外溶液且維持膜電位於 -80 mV 中施加去極化脈衝。脈衝施加期間所得電流記錄作為於無試驗化合物存在下之電流。隨後，當灌注含 0.1 μ M 試驗化合物之胞外溶液且維持膜電位於 -80 mV 時，施加去極化脈衝。於試驗化合物之抑制效果穩定化後，記錄電流。使用含 1 μ M 試驗化合物之胞外溶液以及然後使用含 10 μ M 試驗化合物之胞外溶液重複該程序。記錄使用含有各濃度試驗化合物之溶液所得電流。

資料係使用於 +40 mV 去極化刺激期間記錄的階級端電流分析。「階級端電流」係指由 +40 mV 去極化脈衝刺激起點歷經 195 毫秒至 199 毫秒流過的平均電流。

使用試驗化合物存在下之階梯端電流及於無試驗化合物存在下之階梯端電流，根據下式計算於含有各濃度試驗化合物之溶液中之相對電流：

相對電流 = (於試驗化合物存在下之階梯端電流) / (於無試驗化合物存在下之階梯端電流)

(6) 人類 GIRK1/4 電流之測定

膜電位維持於 -80 mV，於 1 赫茲刺激頻率施加過極化脈衝(-80 mV 歷 0.05 秒 → -120 mV 歷 0.2 秒 → -80 mV 歷 0.05 秒)來測量 GIRK1/4 通道電流。特定言之，首先灌注含 0.1% DMSO

之胞外溶液且維持膜電位於-80 mV中施加過極化脈衝。脈衝施加期間所得電流記錄作為於無試驗化合物存在下之電流。隨後，當灌注含0.1 μM試驗化合物之胞外溶液且維持膜電位電位於-80 mV時，施加過極化脈衝。於試驗化合物之抑制效果穩定化後，記錄電流。使用含1μM試驗化合物之胞外溶液以及後使用來10μM試驗化合物之胞外溶液重複該程序。記錄使用含有各濃度試驗化合物所得之電流。

資料係使用於-120 mV去極化刺激期間記錄的階級端電流分析。「階級端電流」係指由-120 mV去極化脈衝刺激起點歷經195毫秒至199毫秒流過的平均電流。

使用試驗化合物存在下之階梯端電流及於無試驗化合物存在下之階梯端電流，根據下式計算於含有各濃度試驗化合物之溶液中之相對電流：

相對電流=(於試驗化合物存在下之階梯端電流)/(於無試驗化合物存在下之階梯端電流)

(7) 對Kv1.5通道電流或GIRK1/4通道電流之抑制活性之計算

根據以下非線性迴歸方程式，計算Kv1.5通道電流或GIRK1/4通道電流之50%抑制之濃度(IC₅₀值)。

$$\text{相對電流} = 1 / (1 + [\text{化合物濃度}] / \text{IC}_{50})^{nH}$$

其中nH為希爾係數(Hill coefficient)。

表78顯示試驗結果。

表 78

試驗化合物	Kv1.5 IC ₅₀ (μM)	GIRK1/4 IC ₅₀ (μM)
實例8化合物	0.40	0.93
實例10化合物	0.58	3.6
實例14化合物	0.58	0.72
實例19化合物	1.54	1.4
實例23化合物	0.18	0.25
實例31化合物	1.30	2.90
實例45化合物	0.69	2.15
實例50化合物	0.25	0.46
實例51化合物	0.21	1.5
實例54化合物	0.28	0.97
實例63化合物	0.24	0.92
實例68化合物	0.38	5.1
實例85化合物	0.15	0.15
實例125化合物	0.19	0.091
實例132化合物	0.27	0.27
實例200化合物	0.29	0.59
實例229化合物	0.16	0.69
實例242化合物	0.18	0.22
實例380化合物	0.16	0.49
實例395化合物	0.19	0.33
實例398化合物	0.22	0.49
實例417化合物	0.18	0.98
實例464化合物	0.44	3.20
實例551化合物	0.39	5.20
實例568化合物	0.42	0.05
實例573化合物	0.33	1.50
實例575化合物	0.44	0.50
實例590化合物	0.46	2.40
實例595化合物	0.50	0.79
實例611化合物	0.31	0.37
實例628化合物	0.98	2.50
實例629化合物	0.76	0.17
實例633化合物	1.10	8.40
實例634化合物	0.36	0.49

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

序 列 表

<110> Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> 苯并二氮呋化合物及藥學組成物

<130> 200902

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 25

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 1

atgtctgcac tccgaaggaa atttg

25

<210> 2

<211> 22

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 2

ttatgtgaag cgatcagagt tc

22

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 3

gcagggtacc ccttcgtatt atgtctgcac tcc

33

<210> 4

<211> 19

<212> DNA

<213> 人造序列

<220>

<223> 引子

<400> 4

ggtgtctgcc gagatttga

19

<210> 5
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 引子

<400> 5
 ccgagtgtag gcgatcaccc 20

<210> 6
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 引子

<400> 6
 atggctggcg attctaggaa tgcc 24

<210> 7
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 引子

<400> 7
 tctcaccgag cccctggcct ccc 23

<210> 8
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 引子

<400> 8
 aaccaggaca tggagattgg 20

<210> 9
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> 人造序列

<220>
 <223> 引子

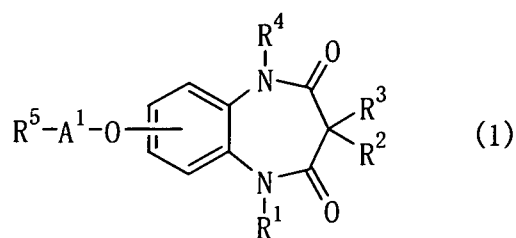
<400> 9
 gagaacagga aagcggacac 20

102年7月17日修正頁(本)
對照

P1-18

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(1)表示之苯并二氮呋化合物



或其鹽，

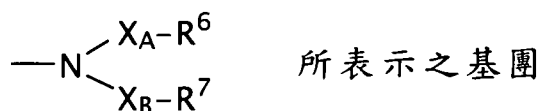
5

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 各自分別為氫或 C_{1-6} 烷基； R^2 及 R^3 可鏈接而形成 C_{1-6} 伸烷基；

A^1 為未取代或經以一個或多個羥基取代之 C_{1-6} 伸烷基；

及

10

 R^5 為由

15

其中 R^6 及 R^7 各自分別為氫、 C_{1-6} 烷基、環 C_{3-6} 烷基、
 苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、呋唑基、異呋
 唑基、噻唑基、吡咯基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噻
 吩基、吡吩基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、噻吩并[2,3-b]吡
 吩基、2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并噻唑基、呋
 喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、
 2,3-二氫苯并[b]呋喃基、苯并呋喃基、呋喃并
 [2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡
 啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯

20

并[1,3]二𪗇𪗇基、苯并異𪗇𪗇基、吡𪗇并[2,3-a]吡𪗇基、
𪗇𪗇𪗇基、2,3-二𪗇𪗇𪗇基、異𪗇𪗇基、1,2,3,4-四𪗇-1H-
異𪗇𪗇基、𪗇𪗇𪗇𪗇基、3,4-二𪗇𪗇𪗇𪗇基、𪗇𪗇基、
𪗇𪗇、5,6,7,8-四𪗇異𪗇𪗇基、3,4-二𪗇-1H-異𪗇𪗇基、
5 𪗇𪗇基、1,4-苯并二𪗇𪗇基、𪗇𪗇基、𪗇𪗇𪗇基、或2,3-
二𪗇苯并-1,4-𪗇𪗇基，其各自係未取代或經取代；

X_A 及 X_B 各自分別為鍵結、 C_{1-6} 伸𪗇基、低𪗇伸𪗇基、
-CO-、-SO₂-、-SO₂- C_{1-6} 伸𪗇基、-CO- C_{1-6} 伸𪗇基、-CO-
低𪗇伸𪗇基、低𪗇 C_{1-6} 基-N(C_{1-6} 𪗇基)-CO- C_{1-6} 伸𪗇基、
10 C_{1-6} 伸𪗇基-N(C_{1-6} 𪗇基)-、 C_{1-6} 伸𪗇基-N(C_{1-6} 𪗇基)-CO-
或 C_{1-6} 伸𪗇基-O。

2. 如申請專利範圍第1項之通式(1)表示之苯并二𪗇𪗇化合物或其鹽，

其中 R^6 及 R^7 各自為下列(1)至(52)中之一者：

15 (1) 𪗇，

(2) C_{1-6} 𪗇基，

(3) 環 C_{3-6} 𪗇基，

(4) 未取代或經以選自於由下列(4-1)至(4-25)所組成之組群中之一個或多個取代基取代之𪗇基：

20 (4-1) 𪗇基，

(4-2) 𪗇，

(4-3) 鹵素，

(4-4) 未取代或經以選自於由鹵素、𪗇𪗇基及𪗇𪗇基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之 C_{1-6} 𪗇基，

(4-5)未取代或經以選自於由胺基及C₁₋₆烷基胺基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之C₁₋₆烷氧基，

(4-6)吡啶基，

(4-7)噻吩基，

5 (4-8)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之哌啶基，

(4-9)苯基，

(4-10)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之吡唑基，

10 (4-11)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之嘧啶基，

(4-12)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之哌啶基，

(4-13)呋喃基，

15 (4-14)羧基，

(4-15) C₁₋₆烷氧羰基，

(4-16)未取代或經以選自於由C₁₋₆烷酯基及C₁₋₆烷基磺酯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之胺基，

20 (4-17) C₁₋₆烷硫基，

(4-18)三唑基，

(4-19)咪唑基，

(4-20)未取代或經以一個或多個酮基取代之吡咯啉基，

(4-21)C₁₋₆烷基磺醯基，

(4-22)未取代或經以一個或多個鹵素取代之C₁₋₄伸
烷基二氧基，

(4-23)硝基，

5 (4-24)噁唑基，及

(4-25)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之噻
唑基，

(5)萘基，

10 (6)未取代或經以選自於由未取代或經以鹵素取代
之C₁₋₆烷基、羧基、磺基、吡啶基氧基、C₁₋₆烷氧羰基及
苯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之呋喃
基，

15 (7)未取代或經以選自於由C₁₋₆烷基、C₁₋₄伸烷基二
氧基、羧基、鹵素、吡啶基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧羰基、
噁唑基及呋喃基所組成之組群中之一個或多個取代基
取代之噻吩基，

(8)未取代或經以選自於由苯基、C₁₋₆烷基及鹵素所
組成之組群中之一個或多個取代基取代之咪唑基，

20 (9)未取代或經以選自於由未取代或經以鹵素取代
之C₁₋₆烷基、鹵素、未取代或經以C₁₋₆烷氧基取代之苯基、
呋喃基及噻吩基所組成之組群中之一個或多個取代基
取代之吡唑基，

(10)未取代或經以選自於由C₁₋₆烷基及苯基所組成
之組群中之一個或多個取代基取代之噁唑基，

(11)未取代或經以選自於由苯基、C₁₋₆烷基、噻吩基及呋喃基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之異噁唑基，

5 (12)未取代或經以選自於由未取代或經以C₁₋₆烷氧基取代之C₁₋₆烷基、苯基及C₁₋₆烷醯胺基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之噻唑基，

(13)未取代或經以選自於由C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷氧羰基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之吡咯基，

10 (14)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之三唑基，

(15)未取代或經以選自於由未取代或經以鹵素取代之C₁₋₆烷基、酮基、羧基、C₁₋₆烷氧基、鹵素、吡咯啉基、咪啉基、及噻吩基所組成之組群中之一個或多個取代基
15 取代之吡啶基，

(16)未取代或經以選自於由C₁₋₆烷基及苯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之嘧啶基，

(17)嗒吡基，

(18)吡吡基，

20 (19)未取代或經以一個或多個鹵素取代之咪唑并[2,1-b]噻唑基，

(20)噻吩并[2,3-b]吡吡基，

(21)未取代或經以一個或多個苯基取代之2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噻唑基，

(22)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之苯并噻唑基，

(23)未取代或經以選自於由C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷醯基及鹵素所組成之組群中之一個或多個取代基取代之吡啶基，

(24)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之咪唑并[1,2-a]吡啶基，

(25)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之苯并噻吩基，

(26)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之苯并咪唑基，

(27) 2,3-二氫苯并[b]呋喃基，

(28)未取代或經以一個或多個鹵素取代之苯并呋喃基，

(29)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之吡啶基，

(30)未取代或經以選自於由酮基及C₁₋₆烷基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之呋喃并[2,3-c]吡啶基，

(31)未取代或經以選自於由酮基、未取代或經以鹵素取代之C₁₋₆烷基、鹵素、呋喃基、吡啶基及未取代或經以選自於由胺基及C₁₋₆烷氧基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之苯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之呋喃并[3,2-c]吡啶基，

(32)未取代或經以選自於由酮基及C₁₋₆烷基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之噻吩并[2,3-c]吡啶基，

5 (33)未取代或經以選自於由酮基及C₁₋₆烷基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之噻吩并[3,2-c]吡啶基，

(34)噻吩并[2,3-b]吡啶基，

(35)未取代或經以一個或多個鹵素取代之苯并[1,3]二噁呋基，

10 (36)苯并異噁唑基，

(37)吡唑并[2,3-a]吡啶基，

(38)吲哚基，

15 (39)未取代或經以選自於由酮基、C₁₋₆烷基及C₁₋₆烷醯基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之2,3-二氫吲哚基，

(40)未取代或經以選自於由C₁₋₆烷基、鹵素及酮基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之異喹啉基，

(41)未取代或經以一個或多個酮基取代之1,2,3,4-四氫-1H-異喹啉基，

20 (42)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷氧基取代之呋喃基，

(43)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷氧基取代之3,4-二氫呋喃基，

(44)未取代或經以選自於由未取代或經以一個或二

個 C_{1-6} 烷基取代之胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基及酮基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之喹啉基，

(45) 未取代或經以一個或多個 C_{1-6} 烷基取代之吡啶基，

5 (46) 未取代或經以一個或多個酮基取代之 5,6,7,8-四氫異喹啉基，

(47) 未取代或經以一個或多個酮基取代之 3,4-二氫-1H-異喹啉基，

(48) 噻啶基，

10 (49) 1,4-苯并二噁呋基，

(50) 噻啉基，

(51) 喹噁啉基，或

(52) 未取代或經以選自於由 C_{1-6} 烷基及酮基所組成之組群中之一個或多個取代基取代之 2,3-二氫苯并-1,4-噁吡基。

15

3. 如申請專利範圍第 2 項之通式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽，

其中 R^6 及 R^7 各自為下列(4a)、(6a)、(7a)、(15a)、(30a)、(31a)、(32a)、(33a)、(40a)及(44a)中之一者：

20 (4a) 未取代或經以選自於由下列(4a-1)、(4a-4)及(4a-6)所組成之組群中之一個或多個取代基取代之苯基，

(4a-1) 氰基，

(4a-4) 未取代或經以一個或多個鹵素取代之 C_{1-6} 烷

基，

及

(4a-6)吡啶基，

(6a)呋喃基，

5 (7a)噻吩基，

(15a)未取代或經以一個或多個C₁₋₆烷基取代之吡啶基，

(30a)未取代或經以一個或多個酮基取代之呋喃并[2,3-c]吡啶基，

10 (31a)未取代或經以一個或多個酮基及C₁₋₆烷基取代之呋喃并[3,2-c]吡啶基，

(32a)未取代或經以一個或多個鹵素取代之噻吩并[2,3-c]吡啶基，

15 (33a)未取代或經以一個或多個鹵素取代之噻吩并[3,2-c]吡啶基，

(40a)未取代或經以一個或多個酮基取代之異喹啉基，及

(44a)未取代或經以一個或多個酮基取代之喹啉基。

20 4. 如申請專利第3項之通式(1)之苯并二氮呋化合物或其藥學可接受之鹽，其中通式(1)之苯并二氮呋化合物係選自下列化合物組成之群組：

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋

-2,4-二酮，

3,3,5-三甲基-1-丙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡
-2,4-二酮，

5 1,5-二乙基-3,3-二甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡
啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡
-2,4-二酮，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基
甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二
10 酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉
-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并
[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并
15 [2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-
二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二酮，

N-甲基-N-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基
-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮吡-7-基氧
基)丙基]胺基}乙基)苄醯胺，

20 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙
基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二
酮，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)-(喹啉-4-基
甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮吡-2,4-二

酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(3-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

4-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}甲基)苄腈，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]噻吩-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-7-(3-{呋喃-2-基甲基-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

7-{3-[苄基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

3-{[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}苄腈，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

5 4-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲基)苄腈，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-(4-三氟甲基苄基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

10 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基苄基)-[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

15 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]噻吩-2-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-
呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺
基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲
基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}
丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基吡啶-3-基甲
基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}
丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

10 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲
基)-[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}
丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

15 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-
呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-丙基吡啶-3-基甲基)胺
基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基
乙基)苯磺醯胺，

20 7-(3-{(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋
喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-
三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基
乙基)苯磺醯胺，及

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺。

5. 如申請專利範圍第3項之通式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽，其係選自於由下列化合物所組成之組群：

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

3,3,5-三甲基-1-丙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1,5-二乙基-3,3-二甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

N-甲基-N-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基

-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]胺基}乙基)苄醯胺二鹽酸鹽，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)-(喹啉-4-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(3-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮三鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-酮基-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

4-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]胺基}甲基)苄腈，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]噻吩-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-7-(3-{呋喃-2-基甲基-[2-(1-酮基-1H-異喹啉

-2-基)乙基]胺基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并
[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

7-{3-[苄基-(2-吡啶-3-基乙基)胺基]丙氧基}-1-乙基
-3,3,5-三甲基-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

5 3-{[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫
-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙
基)胺基]甲基}苄腈，

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基苄基)-(2-吡啶-3-
基乙基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-
10 二酮，

4-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四
氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-[2-(7-酮基
-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}甲基)苄腈，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-酮基-7H-呋喃并
15 [2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-(4-三氟甲基苄基)胺基]丙氧
基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基苄基)-[2-(7-酮基
-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二
氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

20 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-酮基-7H-呋喃并
[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]噻吩-2-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-
二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-酮基-4H-
呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基胺基}丙氧

基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

5 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(4-甲基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮，

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-酮基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-丙基吡啶-3-基甲基)胺基]丙氧基}-1,5-二氫苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫

-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽，

7-(3-{(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-酮基-4H-喹啉并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]胺基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氮苯并[b][1,4]二氮呋-2,4-二酮二鹽酸鹽，

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺醯胺鹽酸鹽，及

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二酮基-2,3,4,5-四氫-1H-苯并[b][1,4]二氮呋-7-基氧基)丙基]-N-[2-(1-酮基-1H-異喹啉-2-基)乙基]苯磺醯胺。

6. 一種藥學組成物，包含如申請專利範圍第1項之式(1)表示之苯并二氮呋化合物或其鹽及藥學上可接受之載劑。

7. 如申請專利範圍第6項之藥學組成物，其係用於預防及/或治療心律不整。

8. 如申請專利範圍第1項之式(1)所表示之苯并二氮呋化合物或其鹽，其係用於藥學組成物。

9. 一種如申請專利範圍第1項之式(1)所表示之苯并二氮呋化合物或其鹽用於藥學組成物之製造之用途。

10. 一種如申請專利範圍第9項之式(1)所示之苯并二氮呋化合物或其鹽之用途，其中該藥學組成物係用於預防及/或治療心律不整。