I389913

(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 I389913B1**

(45)公告日： 中華民國 102 (2013) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：098129498 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 09 月 02 日

(51)Int. Cl.： ***C07D495/04 (2006.01)*** ***C07D487/04 (2006.01)***
A61K31/519 (2006.01) ***A61K31/4985 (2006.01)***
A61P9/10 (2006.01) *A61P9/06 (2006.01)*
A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/09/08 南韓 10-2008-0088483

(71)申請人：ＬＧ生命科學有限公司 (南韓) LG LIFE SCIENCES LTD. (KR)
南韓

(72)發明人：李昌錫 LEE, CHANG SEOK (KR) ；李太熙 LEE, TAE HEE (KR) ；尹淑卿 YOON, SOOK KYUNG (KR) ；崔增洵 CHOI, JEUNG SOON (KR) ；張容溱 JANG, YONG JIN (KR) ；金成昱 KIM, SUNG WOOK (KR) ；張惠卿 CHANG, HYE KYUNG (KR) ；朴美貞 PARK, MI JEONG (KR) ；金泰勳 KIM, TAE HUN (KR) ；安英夏 AHN, YOUNG HA (KR) ；朴喜東 PARK, HEE DONG (KR) ；朴賢靜 PARK, HYUN JUNG (KR) ；林東哲 LIM, DONG CHUL (KR) ；李周蓮 LEE, JOO YOUN (KR) ；李承學 LEE, SUNG HACK (KR) ；朴完洙 PARK, WAN SU (KR) ；吳英秀 OH, YEONG SOO (KR)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

WO 2006/030031A1

審查人員：黃文延

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 0 頁

(54)名稱

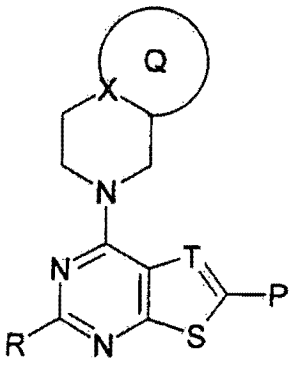
并合雜環化合物

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND

(57)摘要

本發明係關於具有下式 1 之并合雜環化合物(其係有用於作為血小板凝集抑製劑)，用於製備該化合物之方法，以及一種包括該化合物之用於抑制血小板凝集的醫藥組成物：

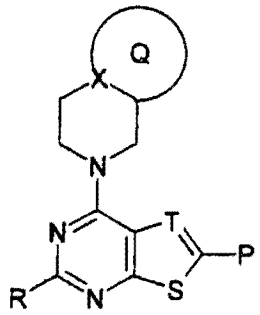
[式 1]



其中，P、Q、R、T 及 X 係如說明書所定義者。

The present invention relates to a fused heterocyclic compound having the following Formula 1, which is useful as a platelet aggregation inhibitor, a method for preparing the same, and a pharmaceutical composition for inhibiting platelet aggregation comprising the same:

[Formula 1]



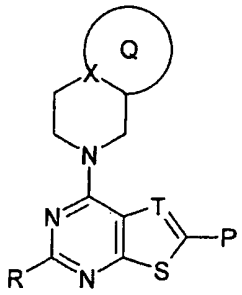
wherein P, Q, R, T and X are as defined in the specification.

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於具有下式1之并合雜環化合物或其醫藥可接受之鹽，其係有用於作血小板凝集抑製劑。

[式1]



其中，P、Q、R、T及X係如本文所定義者。

本發明亦係關於製備具有式1之并合雜環化合物或其醫藥可接受之鹽之方法。

本發明亦係關於用於抑制血小板凝集的醫藥組成物，其包括具有式1之并合雜環化合物或其醫藥可接受之鹽作為活性成分。

【先前技術】

長期以來，血小板被視為止血(hemostasis)之必需元素。止血係停止自受損之血管流血之身體保護製程。然而，血管中之不正常止血可能產生血塊。血小板係血塊於血管內產生及生長之重要成因。在血小板由患病之血管內之不規則血液流動所活化或由自受損之血管內皮細胞或其它循環細胞釋放之介體所活化之情況下，可能增加血塊之尺寸，致使血塊於血管之受損區域關閉動脈血管。靜脈血塊可部分地且輕易地分離成栓塞，該血栓遷移通過循環器官

且可造成其他血管之堵塞。動脈血塊藉由局部堵塞造成嚴重異常，而靜脈血塊通常造成長距離堵塞或栓塞堵塞。該等狀況可造成病理現象如血管缺血事件、急性非 ST 段抬高冠狀動脈症候群(acute coronary syndrome without ST-segment elevation, NSTEMI)、ST 抬高 MI(STEMI)、周邊動脈疾病、急性冠狀動脈症候群(ACS)、靜脈栓塞、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈及腦動脈血栓形成、不穩定型心絞痛、心肌梗塞、中風、腦栓塞、腎栓塞或肺栓塞。

造血性重建術(hematogenous reconstruction)如經皮冠狀動脈介入術(使用或不使用支架)、冠狀動脈繞道移植術(coronary artery bypass graft surgery, CABG)、經皮腔冠狀動脈血管成形術(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)或支架置放術已經迅速普，並且用於治療冠狀動脈狹窄如心絞痛、或心肌梗塞、或主動脈狹窄。然而，該等治療方法可能危害包括內皮細胞之血管組織，造成急性冠狀動脈堵塞和進一步呈慢性狀態之再狹窄。已知血小板於多種造血性重建術後之血栓形成性堵塞中扮演重要角色。因此，需要發展現高效能及安定性之血小板抑製劑。

多種血小板生長抑製劑如阿司匹林、西洛他唑(cilostazol)、前列腺素 I_2、前列腺素 E_1、噻氯匹定(ticlopidin)、雙吡大莫(dipyridamole)、噻吩并吡啶、去整合素(disintegrin)等已經用於預防或治療循環器官疾病。其中，阿司匹林及雙吡大莫已經用作預防性抗血栓

劑，而其他試劑已經用於臨床目的。已知製劑如阿司匹林僅顯現有限之效應，而強力製劑如去整合素、噻吩并吡啶及噻氯匹定具有實質副作用。

近來，已研發出 GPIIb/IIIa 拮抗劑，其係抑制血小板聚集之最終階段並具有強大血小板聚集抑制活性(US 6,037,343 和 US 6,040,317)。然而，GPIIb/IIIa 拮抗劑之用途僅限於血栓形成之急性期的靜脈滴注。

已有報導腺苷-5'-二磷酸酯(ADP)作為用於血小板活化及聚集之重要介體(Curr. Opin. Drug Discovery & Development 2001, 4(5) 665-670)。ADP 誘導血小板聚集、形態改變、分泌、Ca^{2+}流入及細胞內遷移、以及腺嘌呤環化酶抑制。人類血小板中存在至少三種類型之 P2 受體。P2X1 受體係涉及快速鈣流入，且能經 ATP 及 ADP 活化。然而，P2X1 受體於血小板聚集過程中之直接角色尚不清楚。P2Y1 受體係涉及鈣遷移、形態改變及聚集之誘發。P2Y12 受體係涉及腺嘌呤環化酶抑制、抑制係回應 ADP 之完全誘導、及聚集安定性。P2Y1 受體及 P2Y12 受體兩者均應經 ADP 活化以進行血小板聚集。能獨立或雙重抑制該等受體之功能的拮抗劑將有用作為抗血小板製劑。

已報導多種血小板受體拮抗劑顯現血小板聚集抑制及抗血栓形成效應。已知最有效之拮抗劑係包括噻吩并吡啶、噻氯匹定、氯吡格雷(clopidogrel)及 CS-74，該等拮抗劑已經臨床用作抗血栓形成劑(Anesthesia 2003, 58, 28-35；The Lancet 1996, 348, 1329-39；Drugs of the

Future 2001, 26(9), 835-840)。已報導此等藥物藉由經活化之代謝物不可逆地抑制 ADP 受體 P2Y12。

腺苷-5'-三磷酸酯(ATP)衍生物 AR-C69931MX(坎格雷洛，Cangrelor)係內源性拮抗劑，其可逆地抑制 ADP 相關之血小板聚集且已執行第二期臨床試驗之選擇性 P2Y12 拮抗劑(Curr. Opin. Invest. Drug, 2001, 2(2), 250-255)。

此外，已報導三唑并[4,5-d]嘧啶衍生物(WO 00/034283)及喹啉及哌啡衍生物(WO 02/098856 和 WO 03/022214)作為具有 P2Y12 抑制活性之化合物。

以噻吩并嘧啶為主之 P2Y12 受體拮抗劑之實例係包括輝瑞大藥廠(Pfizer)之 WO 03/022214。此文件中所揭示之化合物具有噻吩并嘧啶環結構，其中非并合哌啡環經取代。

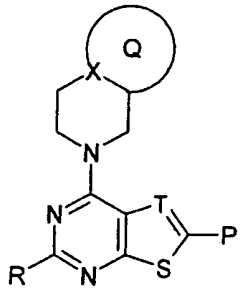
目前，已知由於低效能及出血之嚴重問題，抗血小板劑及抗凝血劑之用途受限。因此，對於具有高效能且口服適當性之 P2Y12 受體拮抗劑之需要增加。

【發明內容】

本發明之目的係提供具有此等有價值之醫藥特徵的化合物。

本案發明人最近設計並且合成了具有新穎化學結構之化合物作為更有效且對血小板聚集具有高選擇性之抑製劑，接著測量了該等化合物對經 ADP 活化之血小板的結合能力及抑制能力。結果，本案發明人發現具有下式 1 結構之化合物符合上揭目的，從而完成本發明。

[式 1]



其中，P、Q、R、T 及 X 係如下定義者。

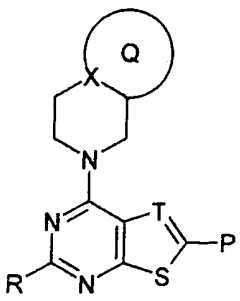
藉此，本發明試圖提供具有上式 1 之新穎并合雜環化合物或其醫藥可接受之鹽，其係可用於作為血小板聚集抑製劑。

再者，本發明試圖提供包含作為活性成分之上式 1 之化合物或其醫藥可接受之鹽以及醫藥可接受之載體的醫藥組成物，以用於抑制血小板聚集(更具體地，用於抗炎或抑制細胞凋亡)。

技術手段

本發明係關於具有下式 1 之新穎化合物或其醫藥可接受之鹽：

[式 1]



其中，

X 係表示 N 或 C，

T 係表示 N 或 C，

環Q係表示3員至7員芳香環，其係包含0至3個作為環原子之氮原子且視需要與苯環并合(benzo-fused)，其中，芳香環可視需要經由側氧基；烷基；鹵化烷基；羥基烷基；烷氧基；芳基；或包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7員雜芳基取代，

P係表示視需要經由鹵素取代之烷基，以及

R係表示選自下列基之基：

(i) -烷基-R^1

其中，R^1係選自羥基；羧基；胺甲醯基；硫代胺甲醯基；烷氧基羰基；視需要經由羧基或烷氧基羰基取代之芳氧基；芳基羰氧基；包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或烷氧基羰基取代之3員至7員雜芳基；包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子且視需要經由羥基取代之雜原子之3員至7員雜環。

(ii) -NR^2R^3

其中，R^2及R^3係各自獨立選自氫；視需要經由胺基(該胺基係視需要經由甲醯基、烷基羰基、烷氧基羰基或胺甲醯基取代)、氰基、胺甲醯基、羥基、羧基、羥基芳基、烷氧基、烷氧基羰基、羥基烷氧基、包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7員雜環(該雜環係視需要經由側氧基、芳烷基、烷基羰基或烷氧基羰基取代)、或包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7

員雜芳基取代之烷基；烷基羰基；甲醯基；烷氧基羰基；胺甲醯基；視需要經由羥基或羥基烷氧基取代之環烷基；包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7員雜環(該雜環係視需要經由烷基羰基取代)；芳基；芳烷基；包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或烷氧基羰基取代之3員至7員雜芳基。

(iii) $-O-R^4$

其中，R^4係選自下列基：

(a) 氫，

(b) 視需要經由羥基取代之烷基；烷氧基；胺基(該胺基係視需要經由烷基、羥基烷基、烷基羰氧基烷基、甲醯基、烷基羰基、胺甲醯基、烷基胺基羰基或烷氧基羰基取代)；鹵素；氰基；胺甲醯基；醯肼基羰基；羧基；側氧基；烷基羰氧基烷氧基；視需要經由鹵素取代之芳基；包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基烷基或烷氧基羰基烷基取代之3員至7員雜芳基；包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由側氧基、烷基羰基或烷氧基羰基取代之3員至7員雜環；於雜芳基內包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由鹵素取代之3員至7員雜芳基羰基胺基；於雜環內包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7員雜環基羰

基；於雜環內包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7員雜環基羰基胺基；視需要經由鹵素取代之芳氧基羰基胺基；環烷基胺基羰基；或視需要經由鹵素取代之芳基羰基胺基，

(c) 視需要與苯環并合之環烷基，

(d) 視需要經由烷氧基羰基或羧基取代之烷基胺基烷基，

(e) 環烷基羰基胺基烷基，

(f) 環烷基磺醯基胺基烷基，

(g) 視需要經由羥基、鹵素、胺基、烷氧基、烷基磺醯基或胺基磺醯基取代之烷基羰基胺基烷基，

(h) 視需要經由鹵素取代之烷基磺醯基胺基烷基，

(i) 視需要經由下列取代之芳基：氰基；甲醯基；羧基；烷氧基羰基；羥基烷基；羧基烷基；烷氧基羰基烷基；羧基烷氧基；烷氧基羰基烷氧基；或包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7員雜環，

(j)包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由烷基或烷基羰基取代之3員至7員雜環，

(k) 包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7員雜芳基。

(iv) $-S-R^5$

其中，R^5係選自芳基、芳烷基或包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7員雜芳基。

(v) $-C(=O)-R^6$

其中，R^6係選自羥基；烷氧基；胺基；視需要經由氰基、羥基、羧基、烷氧基羰基或芳基取代之烷基胺基；芳基胺基；以及包含1至3個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由羥基、羧基、烷基或烷氧基羰基取代之3員至7員雜環。

(vi) 包含1至4個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之3員至7員雜芳基，該雜芳基視需要經由選自下列之一個或多個取代基取代：烷基；胺基；烷氧基；烷氧基羰基；芳基；羧基；以及硝基，其中，該取代基係未經取代或經由羥基、氰基、羧基、烷氧基、甲醯基、烷基羰基、烷氧基羰基、環烷基、芳基或胺基單取代或二取代。

(vii)并合包含1至4個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之飽和或部分不飽和之單環或并合3員至10員雜環，該雜環係通過一個氮環原子與骨架相連接且視需要經由選自下列基之一個或多個取代基取代：

(a) 羥基、鹵素、側氧基、氰基、羧基、羥基亞胺基、醯肼基羰基，

(b) 未經取代或經由烷基(該烷基係視需要經由羥基取代)、甲醯基、烷基羰基或烷氧基羰基獨立單取代或二取代之胺基，

(c) 未經取代或經由烷基、環烷基、羥基、羥基烷基、胺基烷基或芳烷基磺醯基單取代或二取代之胺甲醯基，

(d) 視需要經由芳基取代之烷氧基亞胺基，

(e) 視需要經由羥基、鹵素或胺基(該胺基係視需要經由烷基羰基或烷氧基羰基取代)取代之烷基，

(f) 烷氧基，

(g) 視需要經由羥基或鹵素取代之烷基羰基，

(h) 視需要經由烷基羰氧基取代之烷氧基羰基，

(i) 烷基磺醯基，

(j) 烷基羰氧基，

(k) 視需要經由下列取代之烷基羰基胺基：羥基；胺基；氰基；鹵素；烷氧基；或包含 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由胺基取代之 3 員至 7 員雜芳基，

(l) 環烷基羰基胺基，

(m) 於雜芳基中包含 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由鹵素取代之 3 員至 7 員雜芳基羰基胺基，

(n) 烷基磺醯基胺基，

(o) 視需要經由羥基取代之芳基，

(p) 環烷基，

(q) 環烷基烷基，

(r) 視需要經由鹵素取代之芳氧基羰基胺基，

(s) 視需要經由鹵素取代之芳基羰基胺基，

(t) 環烷基胺基羰基胺基，

(u) 視需要經由鹵素取代之芳基胺基羰基胺基，

(v)於雜芳基中包含 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由鹵素取代之 3 員至 7 員雜芳基磺醯基胺基羰基胺基，以及

(w) 於雜環中包含 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜環基羰基。

(viii) 疊氮基。

於式 I 化合物中，較佳化合物係下列者，其中，P、Q、R、T 及 X 係如下定義者：

X 係表示 N 或 C，

T 係表示 N 或 C，

環 Q 係表示 3 員至 7 員芳香環，其係包含 0 至 3 個作為環成員氮原子且視需要與苯環并合，其中，芳香環可視需要經由側氧基；烷基；鹵化烷基；羥基烷基；烷氧基；芳基；或包含 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜芳基取代，

P 係表示視需要經由鹵素取代之 C_1-C_6-烷基，以及

R 係表示選自下列基之基：

(i) -C_1-C_6-烷基-R^1

其中，R^1 係選自羥基；羧基；胺甲醯基；硫代胺甲醯基；C_1-C_6-烷氧基羰基；視需要經由羧基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 C_6-C_{10}-芳氧基；C_6-C_{10}-芳基羰氧

基；包含1至2個選自氮原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或C_1-C_6-烷氧基羰基取代之5員至6員雜芳基；以及包含1至2個氮原子且視需要經由羥基取代之5員至6員雜環。

(ii) $-NR^2R^3$

其中，R^2及R^3係各自獨立選自氫；視需要經由胺基(該胺基係視需要經由胺甲醯基取代)、羥基、羧基、羥基-C_6-C_{10}-芳基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、羥基-C_1-C_6-烷氧基，或包含1至2個選自氮原子及硫原子之雜原子之5員至6員雜環(該雜環係視需要經由側氧基或C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基取代)取代之C_1-C_6-烷基；視需要經由羥基或羥基-C_1-C_6-烷氧基取代之C_3-C_6-環烷基；包含1至2個氮原子之4員至6員雜環；C_6-C_{10}-芳基；C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基；包含1至2個選自氮原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或C_1-C_6-烷氧基羰基取代之5員至6員雜芳基。

(iii) $-O-R^4$

其中，R^4係選自下列基：

(a) 氫，

(b)視需要經由羥基取代之C_1-C_6-烷基；C_1-C_6-烷氧基；胺基(該胺基係視需要經由甲醯基或C_1-C_6-烷基羰基取代)；側氧基；C_1-C_6-烷基羰氧基-C_1-C_6-烷氧基；視需要經由鹵素取代之C_6-C_{10}-芳基；包含1至2個選自氮原子及氧原子之雜原子且視需要經由羧基

-C_1-C_6-烷基或 C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基；之包含 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子且視需要經由側氧基取代之 4 員至 6 員雜環；或於雜芳基中包含 1 至 2 個氮原子之 5 員至 6 員雜芳基羰基胺基，

(c) 視需要與苯環并合之 C_3-C_6-環烷基，

(d) 視需要經由 C_1-C_6-烷氧基羰基或羧基取代之 C_1-C_6-烷基胺基-C_1-C_6-烷基，

(e) C_3-C_6-環烷基羰基胺基-C_1-C_6-烷基，

(f) C_3-C_6-環烷基磺醯基胺基-C_1-C_6-烷基，

(g) 視需要經由羥基、鹵素、胺基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基磺醯基或胺基磺醯基取代之 C_1-C_6-烷基羰基胺基-C_1-C_6-烷基，

(h) 視需要經由鹵素取代之 C_1-C_6-烷基磺醯基胺基-C_1-C_6-烷基，

(i) 視需要經由下列取代之 C_6-C_{10}-芳基：氰基；甲醯基；羧基；C_1-C_6-烷氧基羰基；羥基-C_1-C_6-烷基；羧基-C_1-C_6-烷基；C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基；羧基-C_1-C_6-烷氧基；C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷氧基；或包含 1 至 2 個氮原子之 5 員至 6 員雜環，

(j)包含1至2個選自氮原子及氧原子之雜原子且視需要經由 C_1-C_6-烷基取代之 4 員至 6 員雜環，

(k) 包含 1 至 2 個氮原子之 5 員至 6 員雜芳基。

(iv) -S-R^5

其中，R^5係選自 C_6-C_{10}-芳基、C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基或包含1至2個氮原子之5員至6員雜芳基。

(v) -C(=O)-R^6

其中，R^6係選自羥基；C_1-C_6-烷氧基；胺基；視需要經由氰基、羥基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基或 C_6-C_{10}-芳基取代之 C_1-C_6-烷基胺基；C_6-C_{10}-芳基胺基；以及包含1至2個氮原子且視需要經由羥基、羧基、C_1-C_6-烷基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之5員至6員雜環。

(vi) 包含2至4個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之5員至6員雜芳基，該雜芳基視需要經由選自 C_1-C_6-烷基；胺基；羧基；C_1-C_6-烷氧基；C_1-C_6-烷氧基羰基；以及 C_6-C_{10}-芳基之一個或多個取代基取代，其中，該取代基係未經取代或經由羥基、氰基、羧基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_3-C_6-環烷基或 C_6-C_{10}-芳基單取代或二取代。

(vii)并合包含1至4個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之飽和或部分不飽和之單環或并合3員至10員雜環，該雜環係通過一個氮環原子與骨架相連接且視需要經由選自下列基之一個或多個取代基取代：

(a) 羥基、側氧基、氰基、羧基、羥基亞胺基，

(b) 未經取代或經由 C_1-C_6-烷基(該烷基係視需要經由羥基取代)或 C_1-C_6-烷氧基羰基單取代或二取代之胺基，

(c) 未經取代或經由 C_1-C_6-烷基、羥基、羥基

-C_1-C_6-烷基、胺基-C_1-C_6-烷基或 C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基磺醯基單取代或二取代之胺甲醯基，

(d) 視需要經由 C_6-C_{10}-芳基取代之 C_1-C_6-烷氧基亞胺基，

(e) 視需要經由羥基、鹵素或胺基取代之 C_1-C_6-烷基，

(f) C_1-C_6-烷氧基，

(g) 視需要經由羥基或鹵素取代之 C_1-C_6-烷基羰基，

(h) 視需要經由 C_1-C_6-烷基羰氧基取代之 C_1-C_6-烷氧基羰基，

(i) C_1-C_6-烷基磺醯基，

(j) C_1-C_6-烷基羰氧基，

(k) 視需要經由下列取代之 C_1-C_6-烷基羰基胺基：羥基；胺基；氰基；鹵素；C_1-C_6-烷氧基；或包含 1 至 2 個選自氮原子及硫原子之雜原子且視需要經由胺基取代之 5 員至 6 員雜芳基，

(l) C_3-C_6-環烷基羰基胺基，

(m) 於雜芳基中包含 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子之 5 員至 6 員雜芳基羰基胺基，

(n) C_1-C_6-烷基磺醯基胺基，

(o) 視需要經由羥基取代之 C_6-C_{10}-芳基，

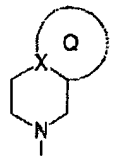
(p) C_3-C_6-環烷基，以及

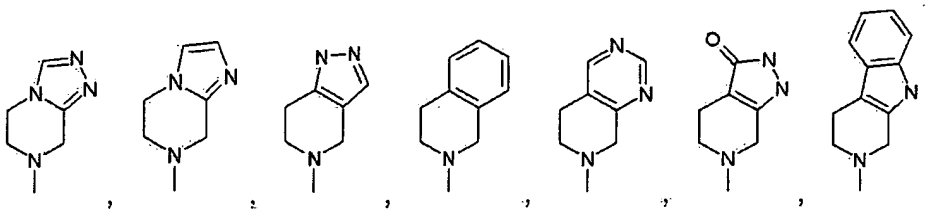
(q) C_3-C_6-環烷基-C_1-C_6-烷基。

於該式 1 化合物中，尤其較佳化合物係下列者，其中，P、Q、R、T 及 X 係如下定義者：

T 係表示 N 或 C，

P 係表示視需要經由氟取代之 C_1-C_4-烷基，

取代基  係視需要經由選自下列所組成群組之 1 至 2 個取代基取代：側氧基；視需要經由氟取代之 C_1-C_4-烷基；羥基-C_1-C_4-烷基；C_1-C_4-烷氧基；苯基；以及呋喃基，且係表示選自下列結構之雜環：



，以及

R 係表示選自下列基之基：

(i) -C_1-C_4-烷基-R^1

其中，R^1 係選自羥基；羧基；胺甲醯基；硫代胺甲醯基；C_1-C_4-烷氧基羰基；視需要經由羧基或 C_1-C_4-烷氧基羰基取代之苯氧基；苯甲醯氧基；包含 1 至 2 個選自氮原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或 C_1-C_4-烷氧基羰基取代之噻唑基；以及視需要經由羥基取代之吡咯烷基。

(ii) -NR^2R^3

其中，R^2 及 R^3 係各自獨立選自氫；視需要經由胺基(該胺基係視需要經由胺甲醯基取代)、羥基、羧基、羥基苯基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷氧基羰基、羥基-C_1-C_4-烷氧基，或

視需要經由側氧基或苄基取代之吡咯啶基或噻唑烷基取代之 C_1-C_4-烷基；視需要經由羥基或羥基-C_1-C_4-烷氧基取代之 C_3-C_6-環烷基；包含 1 個氮原子之 4 員至 5 員雜環；吡唑基；苯基；苄基；嘧啶基；以及視需要經由羧基或 C_1-C_4-烷氧基羰基取代之噻唑基。

(iii) -O-R^4

其中，R^4 係選自下列基：

(a) 氫，

(b)視需要經由羥基取代之 C_1-C_4-烷基；C_1-C_4-烷氧基；胺基(該胺基係視需要經由甲醯基或 C_1-C_4-烷基羰基取代)；側氧基；C_1-C_4-烷基羰氧基-C_1-C_4-烷氧基；視需要經由鹵素取代之苯基；吡啶基；視需要經由羧基-C_1-C_4-烷基或 C_1-C_4-烷氧基羰基-C_1-C_4-烷基取代之喔唑基；包含 1 個選自氮原子及氧原子之雜原子且視需要經由側氧基取代之 5 員雜環；或吡啶基羰基胺基，

(c) 視需要與苯環并合之 C_5-C_6-環烷基，

(d) 視需要經由 C_1-C_4-烷氧基羰基或羧基取代之 C_1-C_4-烷基胺基-C_1-C_4-烷基，

(e) C_5-C_6-環烷基羰基胺基-C_1-C_4-烷基，

(f) C_5-C_6-環烷基磺醯基胺基-C_1-C_4-烷基，

(g) 視需要經由羥基、鹵素、胺基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷基磺醯基或胺基磺醯基取代之 C_1-C_4-烷基羰基胺基-C_1-C_4-烷基，

(h) 視需要經由鹵素取代之 C_1-C_4-烷基磺醯基胺基-C_1-C_4-烷基，

(i) 視需要經由氰基取代之苯基；甲醯基；羧基；C_1-C_4-烷氧基羰基；羥基-C_1-C_4-烷基；羧基-C_1-C_4-烷基；C_1-C_4-烷氧基羰基-C_1-C_4-烷基；羧基-C_1-C_4-烷氧基；C_1-C_4-烷氧基羰基-C_1-C_4-烷氧基；或哌啉基，

(j) 四氫呋喃基；視需要經由 C_1-C_4-烷基取代之吡咯啶基；或四氫吖唉基，

(k) 吡啶基。

(iv) $-S-R^5$

其中，R^5 係選自苯基、苄基及嘧啶基。

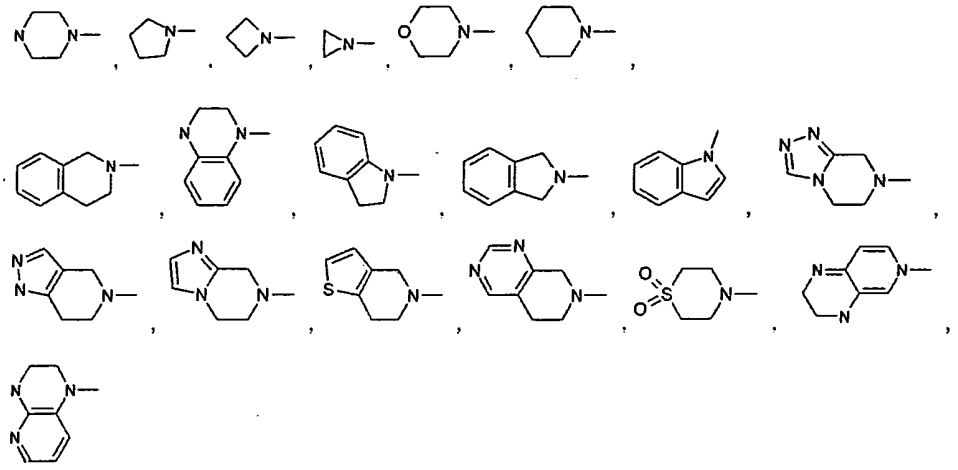
(v) $-C(=O)-R^6$

其中，R^6 係選自羥基；C_1-C_4-烷氧基；胺基；視需要經由氰基、羥基、羧基、C_1-C_4-烷氧基羰基或苯基取代之 C_1-C_4-烷基胺基；苯基胺基；以及視需要經由羥基、羧基、C_1-C_4-烷基或 C_1-C_4-烷氧基羰基取代之吡咯啶基、哌啶基及哌啉基。

(vi) 視需要經由選自 C_1-C_4-烷基；胺基；羧基；C_1-C_4-烷氧基；C_1-C_4-烷氧基羰基；以及苯基之一個或多個取代基取代之噁二唑基、異噁二唑基、四唑基、噻唑基或吡唑基，其中，該取代基係未經取代或經由羥基、氰基、羧基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷氧基羰基、C_3-C_6-環烷基或苯基單取代或二取代。

(vii)選自下列結構並視需要經由選自(a)至(q)所組

成群組之一個或多個取代基取代之雜環：



(a) 羥基、側氧基、氰基、羧基、羥基亞胺基，

(b) 未經取代或經由 C_1-C_4-烷基(該烷基係視需要經由羥基取代)或 C_1-C_4-烷氧基羰基單取代或二取代之胺基，

(c) 未經取代或經由 C_1-C_4-烷基、羥基、羥基-C_1-C_4-烷基、胺基-C_1-C_4-烷基或苄基磺醯基單取代或二取代之胺甲醯基，

(d) 視需要經由苯基取代之 C_1-C_4-烷氧基亞胺基，

(e) 視需要經由羥基、鹵素或胺基取代之 C_1-C_4-烷基，

(f) C_1-C_4-烷氧基，

(g) 視需要經由羥基或鹵素取代之 C_1-C_4-烷基羰基，

(h) 視需要經由 C_1-C_4-烷基羰氧基取代之 C_1-C_4-烷氧基羰基，

(i) C_1-C_4-烷基磺醯基，

(j) C_1-C_4-烷基羰氧基，

(k) 視需要經由下列取代之 C_1-C_6-烷基羰基胺基：羥基；胺基；氰基；鹵素；C_1-C_4-烷氧基；或視需要經由胺基取代之噻唑基、咪唑基或吡啶基，

(l) C_3-C_6-環烷基羰基胺基，

(m) 吡啶基羰基胺基或呋喃基羰基胺基，

(n) C_1-C_4-烷基磺醯基胺基，

(o) 視需要經由羥基取代之苯基，

(p) C_3-C_6-環烷基，以及

(q) C_3-C_6-環烷基-C_1-C_4-烷基。

於根據本發明之式 I 之化合物中，最佳者可選自下列化合物：

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙烷-1,2-二醇

7-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-(2-哌啡-1-基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

2-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡

-1-基}-乙醇

1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-乙酮

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-羧酸乙酯

7-[2-(4-乙磺醯基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

2-羥基-1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-乙酮

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

(1-苄基-吡咯啶-3-基甲基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

C-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲基胺

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基胺

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基胺

7-(2-嗎啉-4-基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-醇

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯烷-3-醇

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮肟

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮-O-甲基肟

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮-O-苄基肟 乙酸(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并

[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基酯 乙酸(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基酯

7-[2-(3-甲氧基-吡咯啶-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

1-甲基-4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-醇

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-醇

{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-2-基}-甲醇

{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-甲醇

{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-基}-甲醇

環戊基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

苄基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

(1S,2S,3S,5R)-3-(2-羥基-乙氧基)-5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-環戊烷-1,2-二醇

2-{(2-羥基-乙基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙醇

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嗎啉-2-酮

苯基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基-胺

4-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-苯酚

3-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-苯酚

7-[2-(4-環戊基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(4-環戊基甲基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(4-環己基甲基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙酸乙酯

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙酸

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸乙酯

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸異丙酯

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸 2,2-二甲基-丙醯氧基甲酯

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸甲酯

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸異丙酯

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸-2,2-二甲基-丙醯氧基甲酯

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸甲酯

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-甲腈

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸甲酯

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸異丙酯

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸-2,2-二甲基-丙醯氧基甲酯

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸甲酯

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸異丙酯

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸-2,2-二甲基-丙醯氧基甲酯

二甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉

6,7-二甲氧基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉

1-乙基-6,7-二甲氧基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-喹噁啉

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-基胺

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基胺

7-[2-(2,3-二氫-吲哚-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉

7-[2-(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啡

7-(2-吲哚-1-基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7,7'-(6-丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二基)雙[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡]

7-[2-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

2-甲基-7-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶

3-(4-羥基-苯基)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫

-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙酸

2,2,2-三氟-1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啉-1-基}-乙酮

四氫吖唉-3-基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

乙酸 1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-四氫吖唉-3-基酯

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-四氫吖唉-3-醇

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸醯胺

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸甲基醯胺

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸二甲基醯胺

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸羥基醯胺

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸(2-胺基-乙基)-醯胺

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸醯胺

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸甲基醯胺

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸二甲基醯胺

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸羥基醯胺

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吖丙啶-2-羧酸甲酯

二甲基-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基-胺

2-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基胺基}-乙醇

2-羥基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

2-胺基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

2-甲氧基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯烷-3-基}-乙醯胺

2-氰基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

3,3,3-三氟-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丙醯胺

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

2,2,2-三氟-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丙醯胺

環丙烷羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺

3-羥基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丙醯胺

3-胺基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丙醯胺

吡啶-2-羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺

呋喃-2-羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲磺醯胺

4-胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-醇

4-胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮

4-胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮肟

4-胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮-O-甲基-肟

{(2-羥基-乙基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙酸

2-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

2-(1H-咪唑-4-基)-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2-吡啶-2-基-乙醯胺

(2-乙氧基-乙基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

2-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙氧基}-乙醇

7-[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基胺

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(S)-吡咯啶-3-基-胺

C-苯基-N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-羰基}-甲磺醯胺

3-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-噻唑啶-4-酮

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基胺

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(R)-吡咯啶-3-基-胺

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]噻唑-4-羧酸乙酯

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]噻唑-4-羧酸

6-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2,3,4,6-四氫-吡啶并[3,4-b]吡啉

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-b]吡啉

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-b]吡啉

4-[6-甲基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啉-2-酮

4-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌咔-2-酮

3-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙烷-1,2-二醇

(1S,2S,3R,5S)-3-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-5-(2-羟基-乙氧基)-環戊烷-1,2-二醇

2-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

2-[[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(2-羟基-乙基)-胺基]-乙醇

7-(6-乙基-2-哌咔-1-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔

N*1*-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙烷-1,2-二胺

[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙酸

7-[6-乙基-2-(4-甲基-哌咔-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔

2-[6-异丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

4-[6-異丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啉-2-酮

7-[6-異丙基-2-(4-甲基-哌啉-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉

4-[6-丁基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啉-2-酮

2-[6-丁基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

7-[6-丁基-2-(4-甲基-哌啉-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉

4-[6-異丁基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啉-2-酮

(R)-1-[6-異丁基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-醇

4-[4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-6-(3,3,3-三氟-丙基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶

-2-基]-哌啡-2-酮

(R)-1-[4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-(3,3,3-三氟-丙基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-醇

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-丙烷-1,3-二醇

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙醇

7-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(四氫-呋喃-3-基氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(四氫-呋喃-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(1-甲基-吡咯啶-3-基氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙酸甲酯

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙酸

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1-醇

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酸

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酸異丙酯

2,2-二甲基-丙酸-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯氧基甲酯

7-[2-(3,3-二甲氧基-丙氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-(2-環戊基氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-(2-苄基氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-(2-丁氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟

甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧甲基]-噁唑-4-基}-乙酸乙酯

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-噁唑-4-基}-乙酸

7-[2-(噁唑-4-基甲氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-{6-丙基-2-[2-(2,3,5-三氟-苯基)-乙氧基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(二氫茚-2-基氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(吡啶-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(吡啶-3-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(吡啶-4-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡

咁

7-[2-(四氫吖唉-3-基氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-醇

7-(2-苯氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁

7-[6-丙基-2-(吡啶-3-基氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸甲酯

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸甲酯

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸甲酯

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸

7-[6-丙基-2-(吡啶-2-基氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲腈

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲腈

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-乙酸甲酯

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-乙酸

3-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-丙酸甲酯

3-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-丙酸

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯氧基}-乙酸甲酯

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯氧基}-乙酸

7-[2-(3-哌啡-1-基-苯氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(4-哌啡-1-基-苯氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲醛

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-甲醇

3-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

2-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙醇

7-(2-苄基硫基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔

7-(2-苯基硫基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔

7-[6-丙基-2-(嘧啶-2-基硫基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基胺基}-乙酸乙酯

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基胺基}-乙酸

(環丙烷羰基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺基)-乙酸乙酯

(環丙烷羰基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺基)-乙酸

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基胺

環丙烷羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

2-羥基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

2,2,2-三氟-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

1-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-吡咯啶-2-酮

2-甲氧基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲磺醯胺

2-胺基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

2-甲磺醯基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-4-胺磺醯基-丁基醯胺

環丙烷磺酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

C,C,C-三氟-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲磺醯胺

吡啶-2-羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-羧酸乙酯

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-羧酸

(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4,5-二氫-噻唑-4-羧酸甲酯

{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4,5-二氫-噻唑-4-基}乙酸異丙酯

{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4,5-二氫-噻唑-4-基}乙酸

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-基}甲醇

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-基}乙酸乙酯

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-基}乙酸

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸乙酯

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙醯胺

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-硫代乙醯胺

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]-噻唑-4-羧酸乙酯

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡咘-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]-噻唑-4-羧酸

2-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咘-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-噻唑-4-基}-乙醇

4-[2-丙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咘-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-哌咘-2-酮

(S)-1-[2-丙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咘-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-吡咯啶-3-基胺

(S)-1-[2-丙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咘-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-3-羧酸乙酯

(S)-1-[2-丙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咘-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-3-羧酸

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咘-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咘-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咘-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸醯胺

{[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}乙酸

6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸(2-羥基-乙基)醯胺

3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}丙酸乙酯

3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}丙酸

{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}乙酸乙酯

{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}乙酸

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸(2,3-二羥基-丙基)醯胺

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸(2-氰基乙基)醯胺

(3-羥基-吡咯啶-1-基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二

氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲酮

(4-甲基-哌啡-1-基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲酮

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]哌啶-3-羧酸乙酯

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]哌啶-3-羧酸

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸苯基醯胺

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸苄基醯胺

[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲醇

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲醇

(R)-1-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]吡咯啶-3-醇

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]吡

咯啶-3-醇

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基苯甲酸酯

7-(2-苯氧基甲基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲氧基]苯甲酸甲酯

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲氧基]苯甲酸

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲氧基]苯甲酸

7-(2-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-{2-[3-(2-甲氧基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

2-{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}乙醇

7-{2-[3-(2,2-二甲氧基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙腈

7-[2-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}甲醇

7-{2-[5-(2-甲氧基乙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

2-{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙醇

5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基胺

{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙酸乙酯

{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙酸

7-[2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[2-(5-環己基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(1H-四唑-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

4-[2-乙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-哌啡-2-酮

2-[2-乙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡咯-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基胺基]-乙醇

2-乙基-5-(4-甲基-哌咯-1-基)-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咯-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶

4-[6-乙基-4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咯-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌咯-2-酮

3-[6-乙基-4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咯-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙烷-1,2-二醇

3-[6-乙基-4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咯-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

4-[4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咯-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌咯-2-酮

3-五氟乙基-7-(2-哌咯-1-基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咯

7-[2-(4-甲基-哌咯-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-五氟乙基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咯

2-[4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咯-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

3-[4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]

吡咁-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

2-[4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙醇

4-[4-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌咁-2-酮

3-[4-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

4-[6-乙基-4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌咁-2-酮

3-[6-乙基-4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

4-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌咁-2-酮

3-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

2-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙醇

3-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咁-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1-醇

2-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-丙烷-1,3-二醇

4-[6-乙基-4-(3-苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

3-[4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

4-[6-乙基-4-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

3-[6-乙基-4-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

4-[6-乙基-4-(1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

3-[6-乙基-4-(1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

4-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[4-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[4-(6,7-二甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-乙基

-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[6-乙基-4-(1,3,4,9-四氫-β-咔啉-2-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[6-乙基-4-(4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[4-(2,4-雙-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

3-[4-(2,4-雙-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

4-[4-(2,4-雙-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[6-乙基-4-(2-甲基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

3-[6-乙基-4-(2-甲基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

4-[4-(2-甲基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[6-乙基-4-(2-苯基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[4-(2-苯基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

4-[6-乙基-4-(2-呋喃-3-基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

3-[6-乙基-4-(2-呋喃-3-基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙烷-1,2-二醇

6-[6-乙基-2-(3-側氧基-哌啡-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮

6-[2-(2,3-二羥基-丙氧基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮

6-[6-乙基-2-(3-側氧基-哌啡-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-(2-羥基-乙基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮

6-[6-乙基-2-(3-側氧基-哌啡-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丁醯胺之鹽酸鹽

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺之鹽酸鹽

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丁醯胺之鹽酸鹽

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-乙醯胺之鹽酸鹽

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-丁醯胺之鹽酸鹽

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-乙醯胺之鹽酸鹽

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-丁醯胺之鹽酸鹽

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-基}-乙醯胺之鹽酸鹽

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-基}-丁醯胺之鹽酸鹽

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽

1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-丁-1-酮之鹽酸鹽

2-甲基-1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-丙-1-酮之鹽酸鹽

N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

乙酸 4-乙醯基胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基酯

N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丁醯胺

N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-異丁醯胺

N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2,2-二甲基-丙醯胺

2-羥基-N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

2-羥基-N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2-甲基-丙醯胺

3-羥基-2-羥基甲基-N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2-甲基-丙醯胺

3-羥基-N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2,2-二甲基-丙醯胺

(S)-5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-六氫-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3,4-二胺之二鹽酸鹽

N-{4-乙醯基胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-丁醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-異丁醯胺

2-羥基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

2-羥基-2-甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-丙醯胺

3-羥基-2-羥基甲基-2-甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-丙醯胺

3-羥基-2,2-二甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-丙醯胺

7-[6-丙基-2-((R)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡之鹽酸鹽

7-[6-丙基-2-((S)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡之鹽酸鹽

N-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙烷-1,2-二胺之鹽酸鹽

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-乙醯胺

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-丁醯胺

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-異丁醯胺

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-乙醯胺

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-丁醯胺

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-異丁醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-乙醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-丁醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-異丁醯胺

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-四氫吖唉-1-基}-乙酮

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-四氫吖唉-1-基}-丁-1-酮

2-甲基-1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-四氫吖唉-1-基}-丙-1-酮

1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

2-甲基-1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮

1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

2-甲基-1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮

1-((S)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-乙酮

1-((S)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-丁-1-酮

2-甲基-1-((S)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-丙-1-酮

1-((R)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-乙酮

1-((R)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-丁-1-酮

2-甲基-1-((R)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-丙-1-酮

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-四氫吖啶-1-基}-乙酮

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-四氫吖啶-1-基}-丁-1-酮

2-甲基-1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-四氫吖啶-1-基}-丙-1-酮

1-{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

1-{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

2-甲基-1-{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯烷-1-基}-丙烷-1-酮

1-{(S)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

1-{(S)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

2-甲基-1-{(S)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮

1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

2-甲基-1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮

1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

2-甲基-1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮

{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸乙酯

{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸甲酯

{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸乙酯

{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸 4-氟-苯酯

環戊烷羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸乙酯

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸 4-氟-苯酯

環戊烷羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

環己烷羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺

環己烷羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

5-氯-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺

5-氯-噻吩-2-羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

3,4,5-三氟-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-苯甲醯胺

3,4,5-三氟-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-苯甲醯胺

1-環戊基-3-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-脲

1-(3,4-二氟-苯基)-3-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-脲

1-[(5-氯-2-噻吩基)磺醯基]-3-[(3S)-1-[6-丙基-4-[3-(三氟甲基)-6,8-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]吡咯啶-3-基]脲

{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸甲酯

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯

{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸甲酯

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲醯胺

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺

N-甲基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

1-甲基-3-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-脲

吡咯啶-1-羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-脲

N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲醯胺

N-{4-氯-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

7-[2-(2-甲基-3a,4,6,6a-四氫-吡咯并[3,4-d]噁唑-5-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-甲醯胺

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-胺甲酸甲酯

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-咪唑啶-2-酮

7-[6-丙基-2-(3a,4,6,6a-四氫-吡咯并[3,4-d]噁唑-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-(2-甲氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-(2-乙氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-(2-疊氮基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺

N-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙醯胺

N-(2-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙基)-乙醯胺

N-(2-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙基)-甲醯胺

(2-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙基)-胺甲酸甲酯

7-(6-丙基-2-[1,2,4]三唑-1-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

2-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-咪

唑-4-基}-乙基胺

7-[2-(3-硝基-吡咯-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-3-基胺

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-3-基}-乙醯胺

2-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡啡-2-基-胺基}-乙醇

3-(2-羥基-乙基)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-咪唑啶-2,4-二酮

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-3-基胺

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1H-吡唑-3-基)-胺

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡

唑-3-基}-乙醯胺

7-[2-(4-甲基-吡唑-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-4-基胺

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}-乙醯胺

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1H-吡唑-4-基)-胺

3-[4-(8-側氧基-3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酸

7-{6-丙基-2-[(S)-3-(吡咯啶-1-羰基)-吡咯啶-1-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-6,7-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-8-酮

3-[6-丙醯基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酸

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯

啶-3-羧酸丁基醯胺

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸丁基-甲基-醯胺

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸環戊基醯胺

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸環己基-甲基-醯胺

N-甲基-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯胺

N,N-二甲基-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯胺

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-1-吡咯啶-1-基-丙-1-酮

N-環戊基-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯胺

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯

胺

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙腈

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸醯肼之鹽酸鹽

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酸醯肼之鹽酸鹽

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-甲醯胺

N-{1-甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-乙醯胺

N-{1-甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

N-{1,1-二甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺

N-{1,1-二甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-胺甲酸甲酯

{1-甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯

{1,1-二甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯

7-[2-(2-氟-乙氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

7-[6-丙基-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-吡咯啶-2-酮

{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-胺甲酸甲酯

N-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-乙醯胺

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丁基}-胺甲酸甲酯

N-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丁基}-乙醯胺

N-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-甲醯胺

N-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丁基}-甲醯胺

7-[6-丙基-2-(3-吡咯-1-基-丙氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

N-甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺

(2-羥基-乙基)-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸甲酯

甲基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯

N-(2-羥基-乙基)-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

N-甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

(2-羥基-乙基)-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯

3-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-噁唑烷-2-酮

乙酸 2-(乙醯基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺基)-乙酯

N-(2-羥基-乙基)-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺

N-(2-羥基-乙基)-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

3-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-丙腈

3-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-丙醯胺

3-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-咪唑啶-2,4-二酮

2-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙醇

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺甲酸甲酯

因為根據本發明之化合物可能具有對掌性碳中心，其可以R立體異構物、S立體異構物、外消旋物、非對映異構物混合物及各自非對映異構物存在，且所有該等立體異構物及混合物係包括於本發明之範圍內。

根據本發明之化合物也可形成醫藥可接受之鹽。該等醫藥學可接受之鹽係包括由形成包含醫藥可接受之陰離子之無毒酸加成鹽的酸所形成之酸加成鹽，舉例而言，該酸係無機酸類如鹽酸、硫酸、硝酸、磷酸、氫溴酸、氫碘酸等；有機羧酸類如酒石酸、甲酸、檸檬酸、乙酸、三氯乙

酸、三氟乙酸、葡萄糖酸、苯甲酸、乳酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸等；磺酸類如甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸或萘磺酸等；更佳係藉由硫酸、甲磺酸或氫鹵酸等所形成之酸加成鹽。根據本發明之式1化合物可藉由傳統方法轉變為其鹽。

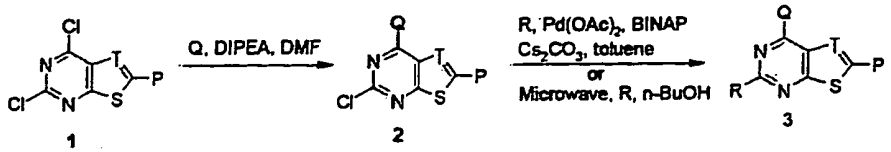
根據本發明之化合物可包括上式1之化合物或其醫藥可接受之鹽的水合物或溶劑合物。

『水合物』意指本發明之化合物或其鹽，其含有藉由非共價性分子間力結合至本發明之化合物或其鹽之化學計量或非化學計量之量的水。

『溶劑合物』意指本發明之化合物或其鹽，其含有藉由非共價性分子間力結合至本發明之化合物或其鹽之化學計量或非化學計量之量的溶劑。較佳溶劑係易揮發、無毒、及/或適用於對人投藥之溶劑。

下文中，基於下列反應圖詳細解釋用於製備根據本發明之化合物之方法。然而，藉由下列反應圖解釋之方法僅為本發明中所使用之方法的一部份。對於更詳細之製備方法，可參考製備例，並且，若需要，單元操作順序、試劑、反應條件、溶劑等可不受限制改變。

反應圖1

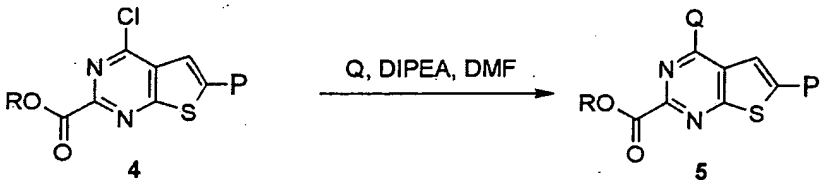


其中，P、Q、R及T係與上揭定義者相同。

於反應圖1中，并合之二氯雜環化合物1與Q對應化

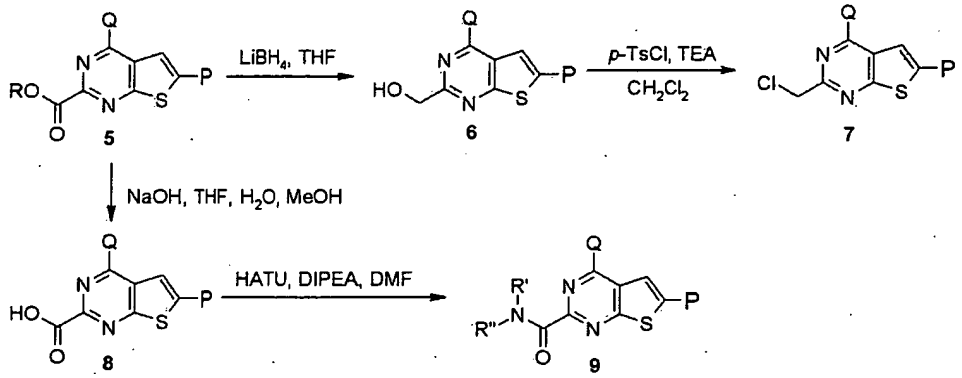
合物如胺或醇於 N,N-二甲基甲醯胺中反應獲得化合物 2。當 R 對應化合物為胺時，化合物 2 與 R 對應化合物於微波反應器中反應獲得化合物 3，而當 R 對應化合物為醇時，藉由通過使用醋酸鈀(II)及 BINAP 之催化反應而使化合物 2 與 R 對應化合物反應獲得化合物 3。

反應圖 2



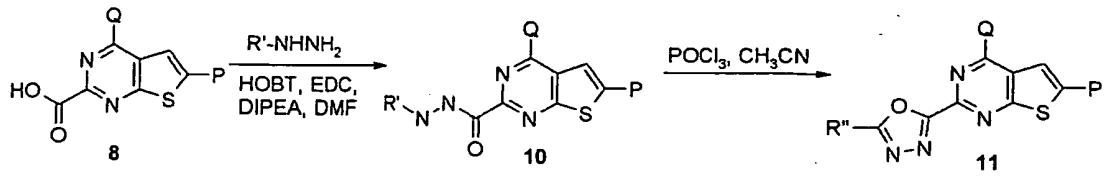
於反應圖 2 中，化合物 4 與 Q 對應化合物於 N,N-二甲基甲醯胺中反應獲得化合物 5。

反應圖 3



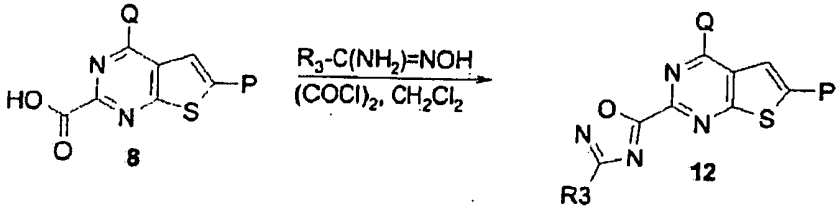
於反應式 3 中，酯化合物 5 與還原劑如硼氫化鋰或氫化鋁鋰於四氫呋喃溶液中反應獲得醇化合物 6，且將化合物 6 與對甲苯磺醯氯反應獲得化合物 7。以氫氧化鈉水解化合物 5 獲得化合物 8，且使用接合劑 HATU 讓化合物 8 與胺如一級胺或二級胺於 N,N-二甲基甲醯胺中反應獲得化合物 9。

反應圖 4



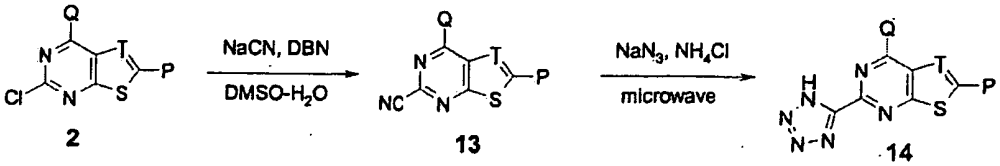
於反應圖 4 中，使用接合劑 HOBT 及 EDC 讓化合物 8 與經單取代之肼反應獲得化合物 10，且化合物 10 與氧氯化磷於乙腈中反應獲得化合物 11。

反應圖 5



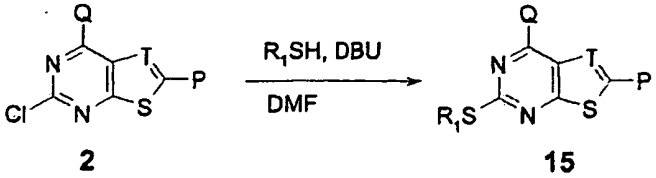
於反應圖 5 中，化合物 8 與 N-羥基烷基脒如 N-羥基-丙醯脒於草醯氯及二氯甲烷中反應獲得化合物 12。

反應圖 6



於反應圖 6 中，可藉由氰基化化合物 2 後使用疊氮化鈉獲得經四唑取代之化合物 14。

反應圖 7



使用硫醇及 DBU 獲得經硫醇取代之化合物 15。

通常使用管柱層析法來單離反應混合物，且可藉由再結晶或正相或反相 HPLC 單離最終化合物(Waters, Delta Pack, 300x50 mmI.D., C18 5μm, 100A)。於使用再結晶或 HPLC 單離之情況下，化合物可以三氟乙酸鹽形式獲得，且可使用離子交換樹脂獲得鹽酸鹽。

根據本發明之上揭方法完成反應後，可藉由傳統後處理方法如層析、再結晶等單離並純化產物。

如下列實驗結果所證明，根據本發明之式 1 化合物對血小板聚集具有廣譜之抑制活性。該化合物尤其對血小板 ADP 受體 P2Y12 起反作用，致使其可對抗作用於 ADP 並藉此抑制血栓之形成。

因此，本發明係提供用於抑制血小板聚集，特別是用於預防及/或治療與血管如周圍血管及心血管內之血小板聚集相關之血管疾病的醫藥組成物，該組成物係包含作為活性成分之式 1 之化合物或其醫藥可接受之鹽以及醫藥可接受之載體。

更具體而言，本發明之組成物具有下列預防或治療效果：與血小板聚集造成之血栓形成密切相關之循環疾病的抑制；血小板分離之加速；抗血栓形成；重建外科包括皮膚及肌瓣；機械性(mechanical)誘導之生物體內血小板活化如心肺分流術(cardiopulmonary bypass)及體外膜氧合術(extracorporeal membranous oxygenation)；或動脈粥樣硬化之原發性動脈血栓形成併發症如安定型或不安定型心絞痛、血栓性或栓塞性中風、暫時性腦缺血、周圍血管

疾病、溶血栓劑造成或非溶血栓劑造成之心肌梗塞，動脈粥樣硬化疾病參與導致之動脈併發症如血管增生之移植手術(包括冠狀動脈血管增生、置留血管內膜切除術支架之冠狀動脈血管及其他血管)、外科手術或機械損傷之血栓形成併發症如伴隨事故或外科手術造成之外傷的組織節省、散播性血管內凝血、血栓性血小板減少性紫癜病、溶血性尿毒症症候群、敗血症之血栓性併發症、成人型呼吸窘迫症候群(ARDS)、肝素誘導的血小板減少癥及子癇前癥、散播性血栓性之狀態、血小板消耗成分如子癇、深層靜脈血栓形成、靜脈內血栓形成如靜脈內栓塞疾病、血液狀態如骨髓增生異常包括血小板減少癥、鐮形細胞血症、腎透析或血漿置換中之瘺管阻塞等、血管損傷或發炎之續發性血栓形成如脈管炎、動脈炎、腎小球性腎炎、炎性腸病及器官移植排斥、偏頭痛、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)、可造成血管壁內原始炎症發展之狀態如血小板動脈粥狀瘤斑形成及發展、狹窄及再狹窄、其他發炎狀態如哮喘(其中，血小板及血小板誘導因子係包括於免疫疾病、中樞神經疾病或腫瘤生長及擴散之發展中)。

更具體而言，本發明之組成物對靜脈栓塞、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈及腦動脈血栓形成、心肌梗塞、中風、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞、血栓性中風、暫時性腦缺血、周圍血管疾病及安定型或不安定型心絞痛具有預防或治療效果。

根據目的，本發明之組成物可配製成多種醫藥投藥形

式。於製備根據本發明之醫藥組成物中，將有效量之式 1 之化合物或其醫藥可接受之鹽與醫藥可接受之載體混合，該載體可依據欲製備之配方以各種形式存在。

依據本發明之用於抑制血小板聚集之組成物之應用目的，本發明之組成物可配製成非腸道注射劑、或經皮製劑或口服製劑。本發明之組成物較佳係配製成容易投藥之單元劑量形式及均一劑量(uniform dosage)之組成物。

至於口服製劑，可使用任何常見的醫藥載體。舉例而言，對於口服液體製劑如懸浮液、糖漿劑、酏劑及溶液，可使用水、二醇、油、醇等；或對於固體製劑如粉劑、丸劑、膠囊劑及片劑，可使用澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑等。

對於非腸道製劑，一般使用消毒水作為載體，也可使用其他成分如溶解助劑。可根據已知過程使用適宜之分散劑如潤濕劑或懸浮劑製備注射劑如用於注射之無菌水懸浮液油懸浮液。可用於製備注射劑之溶劑係包括水、林格流體及等滲 NaCl 溶液，也可使用傳統作為溶劑或懸浮介質之無菌調料油。對於此目的，可使用任何非刺激性調料油包括甘油單酯、甘油二酯。脂肪酸如油酸也可用於注射劑。對於經皮製劑，該載體可包括視需要與具有不刺激皮膚性之適宜添加劑混合之滲透促進劑及/或適宜之潤濕劑。該添加劑可促進通過皮膚之投藥及/或協助製備所欲組成物。此等經皮製劑係以多種方式投藥，如作為透皮貼劑、點劑(spot-on)或膏劑。

當本發明之化合物用於臨床目的時，較佳係對目標患者每公斤(kg)體重每日投予0.001毫克(mg)至100 mg範圍的量，且總日劑量可一次投藥或多次投藥。然而，於某些情況下，較上揭範圍更低之投藥劑量可能更佳，而於其他情況下，若無有害之副作用，較上揭範圍更高之投藥劑量可能更佳。此外，對於個別患者之特定投藥劑量可隨著所使用之特定化合物、患者體重、性別、衛生條件或目標患者之日常飲食、投藥時間及方法、排泄速度、試劑混合比、欲治療疾病之嚴重性等而變化。

有益效應

如下列實驗結果所證明，根據本發明之式1化合物對血小板聚集具有廣譜之抑制活性。該化合物尤其對血小板ADP受體P2Y12起反作用，故其可對抗作用於ADP並藉此抑制血栓之形成。

因此，本發明係提供用於抑制血小板聚集之醫藥組成物，特別是用於與血小板聚集相關之血管疾病如周圍血管及心血管疾病之預防性和治療性組成物，該組成物係包含作為活性成分之式1之化合物或其醫藥可接受之鹽以及醫藥可接受之載體。

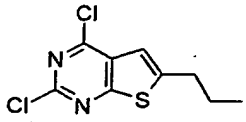
【實施方式】

用於進行本發明之具體實施例

通過下列製備例及實施例進一步詳細解釋本發明。然而，本發明之範疇並不限於此。

製備例1-1-1

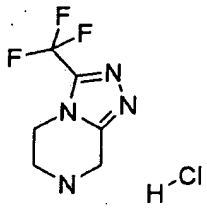
2,4-二氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶



根據已知方法(WO 2006/079916)進行合成。

製備例 1-1-2

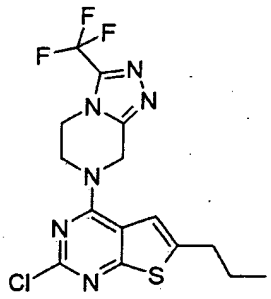
3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡；鹽酸鹽



根據已知方法(Organic Letters 2005, 7(6), 1039至 1042)進行合成。

製備例 1-1-3

7-(2-氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



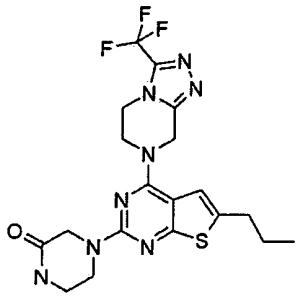
將製備例 1-1-1 中獲得之化合物(225 mg, 0.91 毫莫耳(mmol))及製備例 1-1-2 中獲得之化合物(250 mg, 1.09 mmol)稀釋於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升(mL))中，加入二異丙基乙基胺(353 mg, 2.73 mmol)，且攪拌混合物 16 小時。於減壓下蒸餾反應混合物，以二氯甲烷稀釋，且以水洗滌。

有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，接著固化並以二乙醚清洗而獲得標題化合物(289 mg, 79%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.04 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.38 (4H, m), 2.89 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 1-1

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮



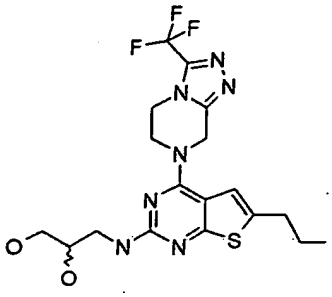
將製備例 1-1-3 中獲得之化合物(161 mg, 0.4 mmol)及哌啡-2-酮(80 mg, 0.8 mmol)稀釋於丁醇(3 mL)中，於微波反應器內將混合物加熱至 150℃並攪拌 2 小時。將反應溶液冷卻至室溫並於減壓下蒸餾，以二氯甲烷稀釋，且以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，接著固化並以乙醚清洗而獲得標題化合物(176 mg, 94%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.83 (1H, s), 6.60 (1H, br s), 5.22 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.48 (2H, m), 2.79 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-2

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙烷

-1,2-二醇

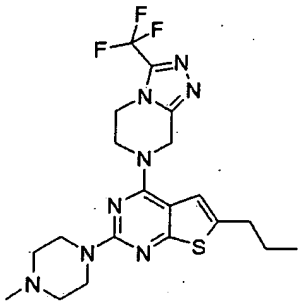


除了使用 3-胺基-丙-1,2-二醇(18 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(44 mg, 96%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.67 (1H, br s), 5.14 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.88 (1H, m), 3.70~3.50 (6H, m), 2.74 (2H, t), 1.69 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 1-3

7-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

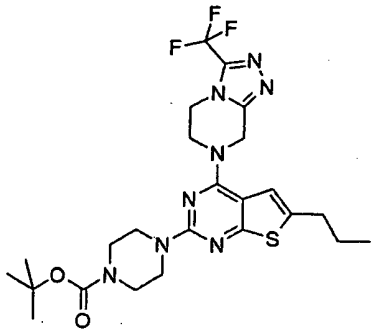


除了使用 1-甲基哌啡(20 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(44 mg, 94%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.82 (4H, t), 2.77 (2H, t), 2.47 (4H, t), 2.35 (3H, s), 1.73 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 1-4-1

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-羧酸第三丁酯

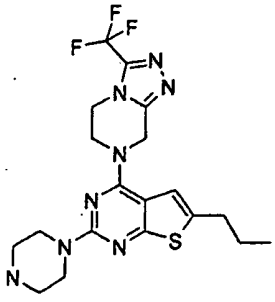


除了使用哌啡-1-羧酸第三丁酯(37 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(37 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.78 (4H, t), 3.49 (4H, t), 2.78 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.00 (3H, t)

實施例 1-4

7-(2-哌啡-1-基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



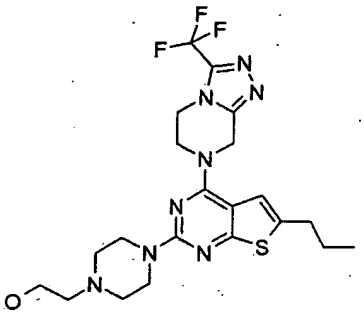
將製備例 1-4-1 中獲得之化合物(37 mg, 0.067 mmol)溶解於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(5 mL)中並攪拌 1 小時。於減壓下蒸餾所得混合物以移除溶劑，接著固化並以乙醚清

洗以獲得標題化合物(30 mg, 86%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 9.11 (2H, br s), 7.28 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.23 (2H, t), 3.94 (4H, br s), 3.14 (4H, br s), 2.79 (2H, t), 1.66 (2H, m), 0.95 (3H, t)

實施例 1-5

2-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-乙醇

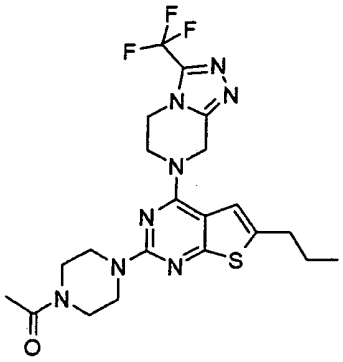


除了使用 2-哌啡-1-基-乙醇(26 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(46 mg, 92%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.82 (4H, t), 3.68 (2H, t), 2.78 (2H, t), 2.64~2.54 (6H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-6

1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-乙酮

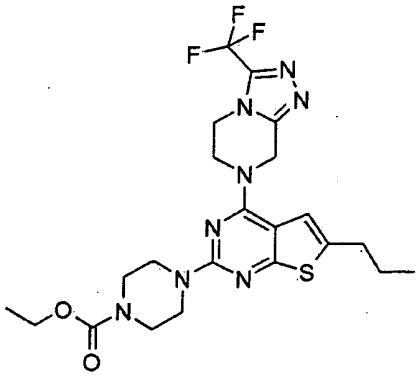


除了使用 1-哌啡-1-基-乙酮(26 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(48 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.83 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.69 (2H, t), 3.53 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.16 (3H, s), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-7

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-羧酸乙酯

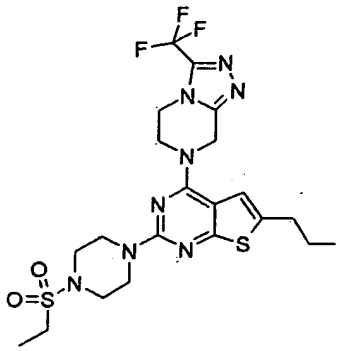


除了使用哌啡-1-羧酸乙酯(32 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(49 mg, 94%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.26~4.12 (4H, m), 3.79 (2H, t), 3.55 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.30 (3H, t), 0.98 (3H, t)

實施例 1-8

7-[2-(4-乙磺醯基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

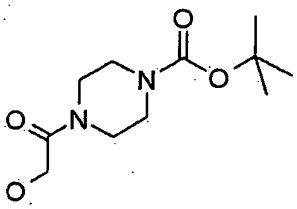


除了使用 1-乙磺醯基-哌啡(36 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(44 mg, 82%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.90 (4H, t), 3.35 (4H, t), 2.97 (2H, q), 2.79 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.39 (3H, t), 0.99 (3H, t)

製備例 1-9-1

4-(2-羥基-乙醯基)-哌啡-1-羧酸第三丁酯



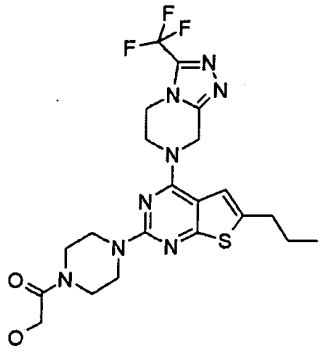
將哌啡-1-羧酸第三丁酯(186 mg, 1.0 mmol)、羥基乙酸(91 mg, 1.2 mmol)及 HATU (456 mg, 1.2 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)中，在其中加入二異丙基乙基胺(646 mg, 5.0 mmol)，且攪拌混合物 16 小時。於減壓下蒸餾反應混合物，以二氯甲烷稀釋，以水洗滌。有機層

以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之1:2混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(180 mg, 74%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.18 (2H, s), 3.65 (2H, t), 4.46 (4H, t), 3.5 (2H, t), 2.80 (1H, s), 1.47 (9H, s)

實施例 1-9

2-羥基-1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-乙酮

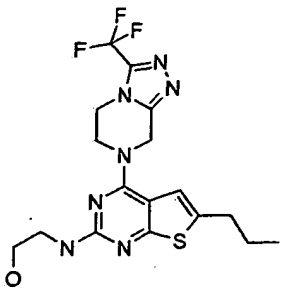


除了以製備例 1-9-1 中獲得之化合物(49 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮溶解於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(5 mL)中，並攪拌 1 小時，於減壓下蒸餾所得混合物以移除該溶劑，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(23 mg, 45%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.21 (4H, t), 3.85 (4H, t), 3.75 (2H, t), 3.63 (1H, br s), 3.35 (2H, t), 2.79 (2H, q), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-10

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

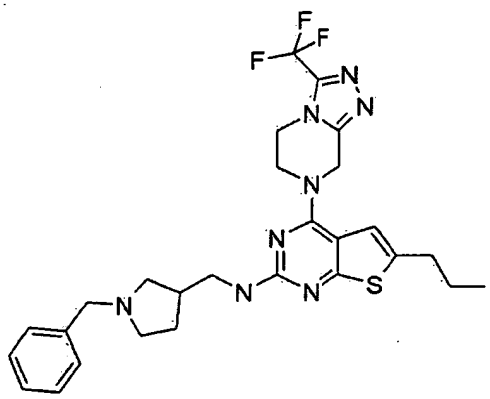


除了使用乙醇胺(12 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(42 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.37 (1H, t), 5.17 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.83 (2H, t), 3.59 (2H, q), 2.77 (2H, t), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-11

(1-苄基-吡咯啶-3-基甲基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

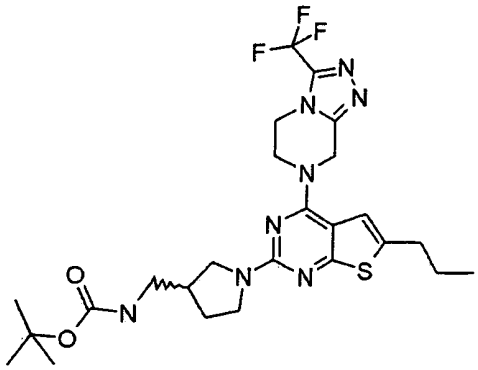


除了使用 C-(1-苄基-吡咯啶-3-基)-甲基胺(38 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(20 mg, 36%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.40~7.18 (5H, m), 6.78 (1H, s), 5.44 (1H, br s), 5.18 (2H, s), 4.32 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.65 (2H, m), 3.41 (2H, t), 2.77 (2H, t), 2.66 (1H, m), 2.51 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.62 (1H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 1-12-1

{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-胺甲酸第三丁酯

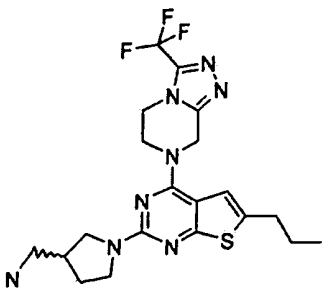


除了使用吡咯啶-3-基甲基-胺甲酸第三丁酯(40 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(35 mg, 74%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.71 (1H, br s), 4.35 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.74 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.16 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.50 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.78~1.68 (3H, m), 1.46 (9H, s), 0.99 (3H, t)

實施例 1-12

C-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲基胺



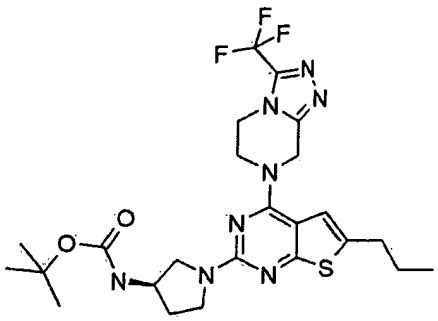
除了使用製備例 1-12-1 中獲得之化合物(35 mg, 0.075 mmol)代替製備例 1-4-1 中獲得之化合物外，進行與

實施例 1-4 中相同之過程以獲得標題化合物(37 mg, 93%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.16 (3H, br s), 7.32 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.68 (2H, br s), 4.30 (2H, br s), 3.78~3.30 (4H, m), 2.93 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.59 (1H, s), 2.16 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.95 (3H, t)

製備例 1-13-1

{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯

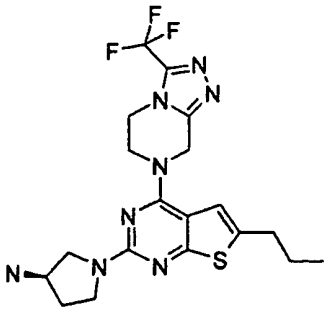


除了使用(R)-吡咯啶-3-基-胺甲酸第三丁酯(37 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(39 mg, 87%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.72 (1H, br s), 4.34 (2H, t), 4.32 (1H, m), 4.20 (2H, t), 3.84 (1H, dd), 3.73~3.42 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.24 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.45 (9H, s), 0.99 (3H, t)

實施例 1-13

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基胺

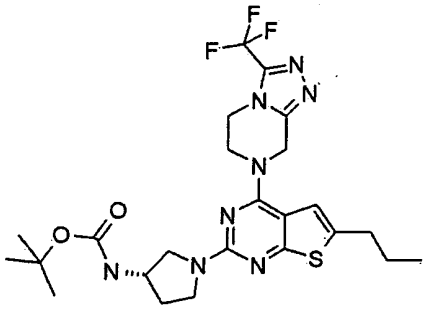


除了使用製備例 1-13-1 中獲得之化合物(39 mg, 0.086 mmol)代替製備例 1-4-1 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-4 中相同之過程以獲得標題化合物(39 mg, 87%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.42 (3H, br s), 7.33 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.38 (2H, br s), 4.30 (2H, br s), 4.0~3.62 (4H, m), 3.48 (1H, m), 2.81 (2H, t), 2.31 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.67 (1H, m), 0.95 (3H, t)

製備例 1-14-1

{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯

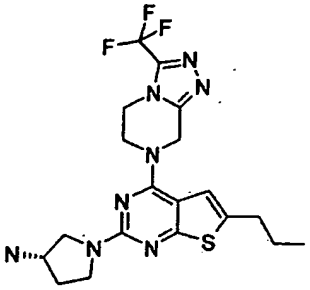


除了使用(S)-吡咯啶-3-基-胺甲酸第三丁酯(37 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(39 mg, 87%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.72 (1H, br s), 4.34 (2H, t), 4.32 (1H, m), 4.20 (2H, t), 3.84 (1H, dd), 3.73~3.42 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.24 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.45 (9H, s), 0.99 (3H, t)

實施例 1-14

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基胺

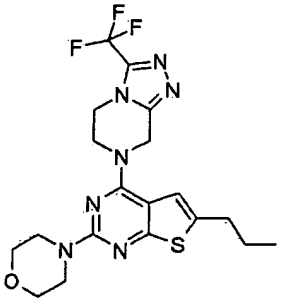


除了使用製備例 1-14-1 中獲得之化合物(39 mg, 0.086 mmol)代替製備例 1-4-1 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-4 中相同之過程以獲得標題化合物(39 mg, 87%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.42 (3H, br s), 7.33 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.38 (2H, br s), 4.30 (2H, br s), 4.0~3.62 (4H, m), 3.48 (1H, m), 2.81 (2H, t), 2.31 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.67 (1H, m), 0.95 (3H, t)

實施例 1-15

7-(2-嗎啉-4-基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

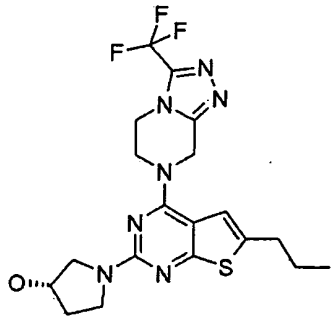


除了使用嗎啉(17 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(44 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.77 (8H, s), 2.78 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-16

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-醇

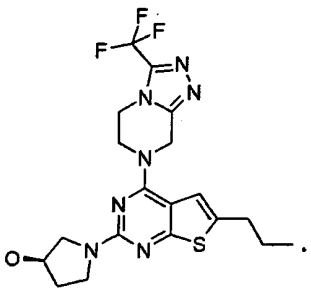


除了使用(S)-吡咯烷-3-醇(17 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，執行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(44 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.75 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.58 (1H, br s), 4.32 (2H, t), 4.18 (2H, t), 3.76~3.62 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.26 (1H, br s), 2.18~2.02 (2H, m), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-17

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-醇

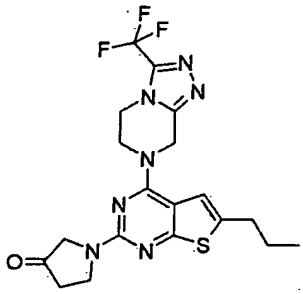


除了使用(R)-吡咯啶-3-醇(17 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(45 mg, 100%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.75 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.58 (1H, br s), 4.32 (2H, t), 4.18 (2H, t), 3.76~3.62 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.26 (1H, br s), 2.18~2.02 (2H, m), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-18

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮

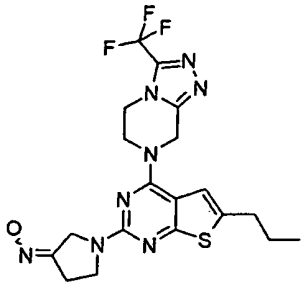


將實施例 1-17 中獲得之化合物(113 mg, 0.25 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)及 N-甲基嗎啉-N-氧化物(44 mg, 0.375 mmol)中，在其中加入 TPAP(4 mg, 0.013 mmol)，且攪拌混合物 1 小時。於減壓下蒸餾反應混合物以移除該溶劑，且藉由使用甲醇及二氯甲烷之 3:97 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(67 mg, 59%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.82 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.06~3.59 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.72 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-19

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮肟

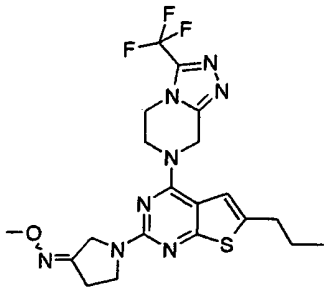


將實施例 1-18 中獲得之化合物(23 mg, 0.05 mmol)、羥基胺鹽酸鹽(4 mg, 0.06 mmol)及碳酸鈉(3 mg, 0.03 mmol)稀釋於乙醇(2 mL)及水(1 mL)中，且攪拌混合物 16 小時。於減壓下蒸餾混合物以移除該溶劑，且藉由使用甲醇及二氯甲烷之 5:95 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(21 mg, 91%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) ; δ 6.84 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.42~4.21 (6H, m), 3.84 (2H, dd), 2.94 (1H, t), 2.81 (3H, m), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-20

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮-O-甲基肟

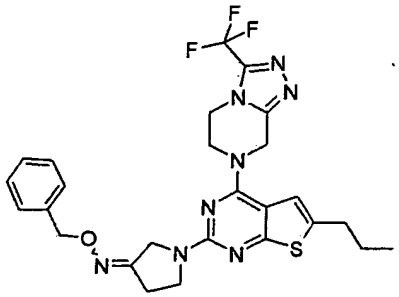


除了使用甲氧基胺鹽酸鹽(5 mg, 0.056 mmol)代替羥基胺鹽酸鹽外，進行與實施例 1-19 中相同之過程以獲得標題化合物(20 mg, 91%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, d), 5.20 (2H, s), 4.50~4.18 (6H, m), 3.92 (3H, s), 3.82 (2H, m), 2.90~2.75 (4H, m), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-21

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮-O-苄基肟

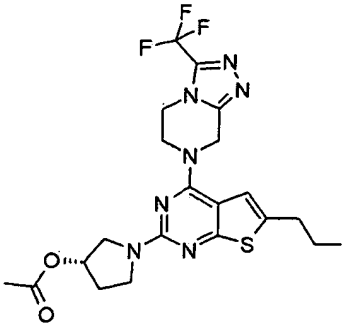


除了使用 O-苄基羥基胺鹽酸鹽(9 mg, 0.056 mmol)代替羥基胺鹽酸鹽外,進行與實施例 1-19 中相同之過程以獲得標題化合物(24 mg, 89%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.42~7.28 (5H, m), 6.79 (1H, d), 5.19 (2H, d), 5.14 (2H, d), 4.40~4.16 (6H, m), 3.82 (2H, dd), 2.91 (1H, t), 2.87~2.73 (3H, m), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-22

乙酸(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基酯



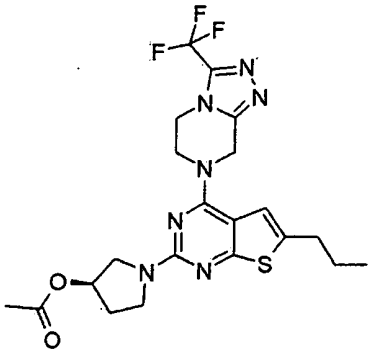
將實施例 1-16 中獲得之化合物(41 mg, 0.09 mmol)

溶解於二氯甲烷(5 mL)中並冷卻至 0°C，且在其中加入二異丙基乙基胺(35 mg, 0.27 mmol)及乙酸酐(18 mg, 0.18 mmol)。加入催化量之 4-二甲基胺基吡啶並將溫度升至室溫，攪拌混合物 16 小時。於減壓下蒸餾混合物以移除溶劑，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之 3:2 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(42 mg, 95%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.41 (1H, m), 5.19 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.25 (2H, t), 3.86~3.59 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.28~2.12 (2H, m), 2.05 (3H, s), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-23

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基乙酸酯

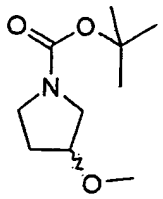


除了使用實施例 1-17 中獲得之化合物(42 mg, 0.093 mmol)代替實施例 1-16 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-22 中相同之過程以獲得標題化合物(43 mg, 93%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.41 (1H, m), 5.19 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.25 (2H, t), 3.86~3.59 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.28~2.12 (2H, m), 2.05 (3H, s), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 1-24-1

3-甲氧基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

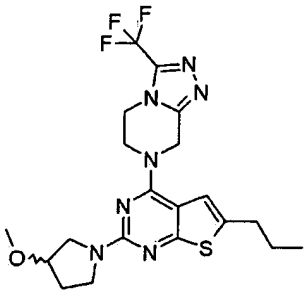


將 3-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(187 mg, 1.0 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中並冷卻至 0℃，在其中加入 60%氫化鈉(60 mg, 1.5 mmol)，且攪拌混合物 15 分鐘。在化合物中加入碘甲烷(284 mg, 2.0 mmol)，且於室溫攪拌混合物 1 小時 30 分鐘並冷卻至 0℃，接著以水終結反應。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之 2:1 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(170 mg, 85%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.92 (1H, br s), 3.52~3.34 (4H, m), 3.33 (2H, t), 2.04~1.85 (2H, m), 1.46 (9H, s)

實施例 1-24

7-[2-(3-甲氧基-吡咯啶-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



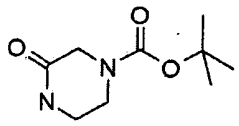
將製備例 1-24-1 中獲得之化合物(40 mg, 0.2 mmol)溶解於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液中並攪拌 1 小時。於減壓下

蒸餾混合物以移除溶劑，且在其中加入製備例 1-6 中獲得之化合物(40 mg, 0.1 mmol)及二異丙基乙基胺(26 mg, 0.2 mmol)並以丁醇(3 mL)稀釋。於微波反應器內加熱混合物至 150°C 並攪拌 2 小時。將反應溶液冷卻至室溫並於減壓下蒸餾，藉由使用己烷及乙酸乙酯之 1:1 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(38 mg, 81%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.05 (1H, m), 3.78~3.58 (4H, m), 3.37 (3H, s), 2.77 (2H, t), 2.19~2.00 (2H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 1-25-1

3-側氧基-哌啡-1-羧酸第三丁酯

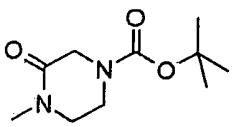


將哌啡-2-酮(500 mg, 5.0 mmol)溶解於甲醇(15 mL)中，在其中加入二碳酸二第三丁酯(1.09 克(g), 5.0 mmol)，攪拌混合物 16 小時。於減壓下蒸餾混合物以移除溶劑，且藉由使用甲醇及二氯甲烷之 5:95 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(0.99 g, 99%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.01 (1H, br s), 4.09 (2H, s), 3.63 (2H, t), 3.38 (2H, br s), 1.47 (9H, s)

製備例 1-25-2

4-甲基-3-側氧基-哌啡-1-羧酸第三丁酯



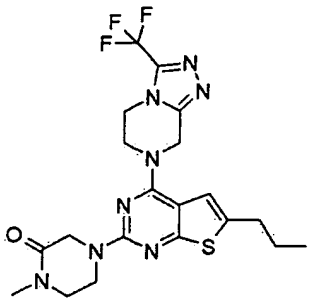
除了使用製備例 1-25-1 中獲得之化合物(501 mg, 2.5

mmol)代替吡咯啶-3-醇外，進行與製備例 1-24-1 中相同之過程以獲得標題化合物(462 mg, 86%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.07 (2H, s), 3.65 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.00 (3H, s), 1.47 (9H, s)

實施例 1-25

1-甲基-4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

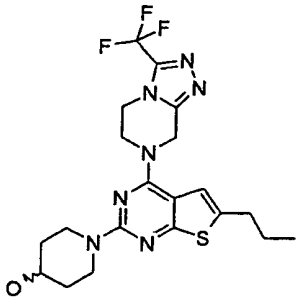


除了使用製備例 1-25-2 中獲得之化合物(43 mg, 0.2 mmol)代替製備例 1-24-1 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-24 中相同之過程以獲得標題化合物(42 mg, 88%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.83 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.23 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.44 (2H, t), 3.03 (3H, s), 2.79 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-26

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-醇

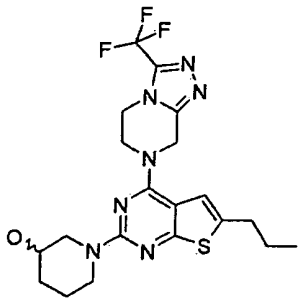


以丁醇(3 mL)稀釋製備例 1-1-3 中獲得之化合物(40 mg, 0.1 mmol)、哌啶-4-醇鹽酸鹽(28 mg, 0.2 mmol)及二異丙基乙基胺(26 mg, 0.2 mmol)，且於微波反應器內加熱混合物至 150℃並攪拌 2 小時。於減壓下蒸餾反應溶液以移除溶劑，且藉由使用甲醇及二氯甲烷之 7:93 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(37 mg, 79%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.43~4.30 (4H, m), 4.19 (2H, t), 3.94 (1H, m), 3.29 (2H, m), 2.77 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.53 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-27

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-醇

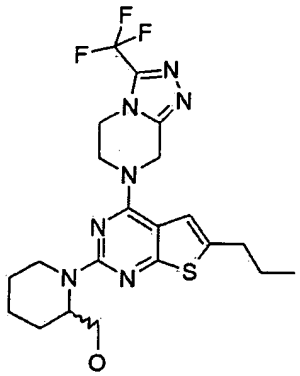


除了使用哌啶-3-醇鹽酸鹽(28 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-4-醇鹽酸鹽外，進行與實施例 1-26 中相同之過程以獲得標題化合物(43 mg, 91%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.15 (2H, m), 4.33 (2H, t), 4.27~4.09 (3H, m), 3.93 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.55 (2H, m), 2.77 (2H, t), 2.26 (1H, br s), 1.95 (1H, m), 1.84 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.54 (1H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-28

{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-2-基}-甲醇

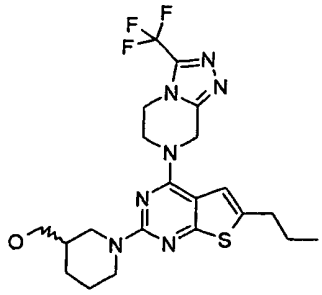


除了使用哌啶-2-基-甲醇(23 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(41 mg, 85%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.75 (1H, s), 5.14 (2H, m), 4.97 (1H, m), 4.66 (1H, d), 4.34 (2H, m), 4.18 (2H, m), 3.92 (1H, dd), 3.72 (1H, dd), 3.03 (1H, t), 2.77 (br s), 2.76 (2H, t), 1.84~1.44 (8H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-29

{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-甲醇

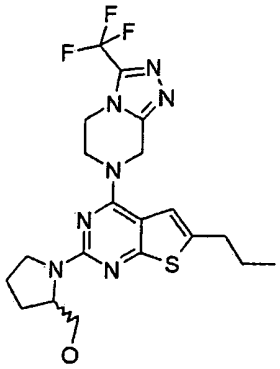


除了使用哌啶-3-基-甲醇(23 mg, 0.2 mmol)代替哌咯-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(46 mg, 96%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.16 (2H, m), 4.33 (2H, t), 4.20 (2H, m), 4.10 (1H, d), 3.97 (1H, m), 3.68~3.42 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.73 (1H, br s), 1.83 (1H, m), 1.78~1.62 (4H, m), 1.50 (1H, m), 1.40 (1H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-30

{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咯-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-基}-甲醇

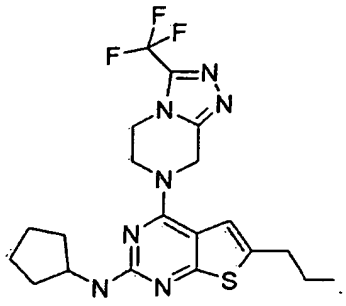


除了使用吡咯啶-2-基-甲醇(20 mg, 0.2 mmol)代替哌咯-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(46 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.33~4.14 (3H, m), 3.78~3.56 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.17~1.63 (7H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-31

環戊基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

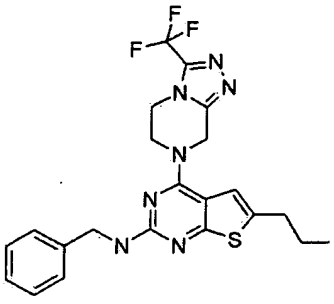


除了使用環戊基胺(17 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(38 mg, 84%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.90 (1H, d), 4.34 (2H, t), 4.27 (1H, m), 4.19 (2H, t), 2.77 (2H, t), 2.04 (2H, m), 1.78~1.58 (6H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-32

苄基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

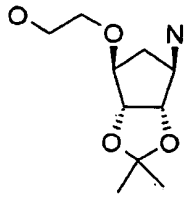


除了使用苄基胺(21 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(35 mg, 74%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.36~7.29 (4H, m), 7.24 (1H, t), 6.79 (1H, s), 5.40 (1H, br s), 5.16 (2H, s), 4.61 (2H, d), 4.10 (4H, s), 2.77 (2H, t), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 1-33-1

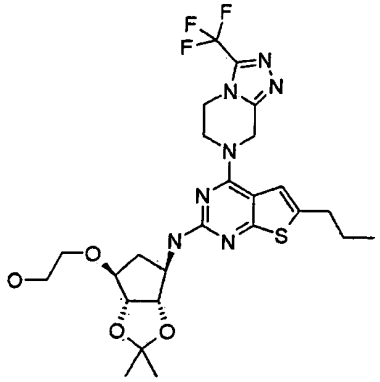
2-((3aR, 4S, 6R, 6aS)-6-胺基-2, 2-二甲基-四氫-環戊烷并[1, 3]二噁唑-4-基氧基)-乙醇



根據已知方法(WO 2001/092263)進行合成。

製備例 1-33-2

2-{(3aR, 4S, 6R, 6aS)-2, 2-二甲基-6-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5, 6-二氫-8H-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2-基甲基]-四氫-環戊[1, 3]二氧雜環戊烯-4-基氧基}-乙醇

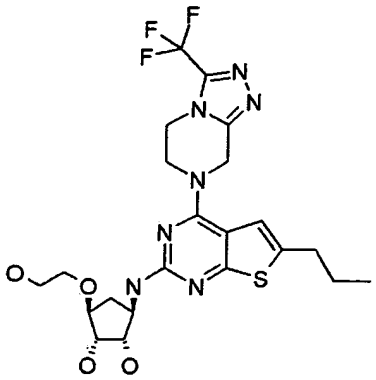


除了使用製備例 1-33-1 中獲得之化合物(20 mg, 0.09 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(7 mg, 13%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.61 (1H, d), 4.51~4.85 (5H, m), 3.95 (1H, d), 3.82~3.39 (5H, m), 2.87 (1H, t), 2.76 (2H, t), 2.25 (1H, m), 1.94 (1H, d), 1.71 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.00 (3H, t)

實施例 1-33

(1S, 2S, 3S, 5R)-3-(2-羥基-乙氧基)-5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5, 6-二氫-8H-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2-基胺基]-環戊烷-1, 2-二醇

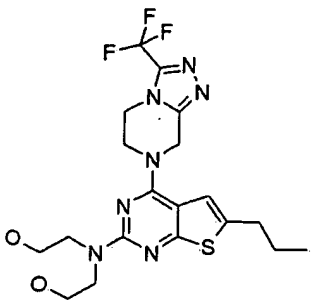


將製備例 1-33-2 中獲得之化合物(7 mg, 0.012 mmol)溶解於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(3 mL)中並攪拌 1 小時。與減壓下蒸餾混合物以移除該溶劑，且藉由使用乙酸乙酯之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(2.3 mg, 35%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.82 (1H, s), 5.20 (2H, m), 4.32 (2H, br s), 4.23 (2H, br s), 4.09 (2H, br s), 4.03 (1H, t), 3.91 (1H, m), 3.75 (2H, t), 3.69 (1H, m), 3.63 (1H, m), 2.78 (2H, t), 2.65 (1H, m), 2.03 (1H, d), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-34

2-{(2-羥基-乙基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5, 6-二氫-8H-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙醇



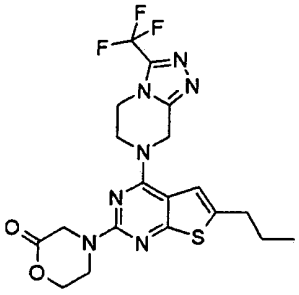
除了使用 2-(2-羥基-乙基胺基)-乙醇(78 mg, 0.74

mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(107 mg, 91%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.88 (4H, t), 3.80 (4H, t), 3.50 (2H, br s), 2.77 (2H, t), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-35

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嗎啉-2-酮

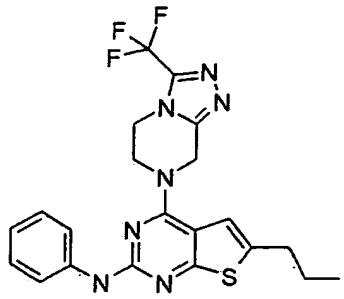


將實施例 1-34 中獲得之化合物(17 mg, 0.036 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中，在其中加入 TPAP(1.3 mg, 0.004 mmol)及 4-甲基嗎啉-N-氧化物(17 mg, 0.15 mmol)，且攪拌混合物 2 小時。於減壓下蒸餾反應溶液以移除該溶劑，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之 2:3 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(7.2 mg, 42%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.83 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.52 (2H, t), 4.35 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.00 (2H, t), 2.79 (2H, t), 1.73 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-36

苯基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

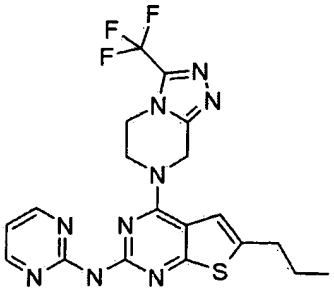


以甲苯(5 mL)稀釋製備例 1-1-3 中獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)、苯胺(23.6 mg, 0.248 mmol)、醋酸鈀(II)(2.79 mg, 0.012 mmol)、BINAP(11.59 mg, 0.019 mmol)及碳酸銫(61 mg, 0.186 mmol)，並於迴流下攪拌 2 小時。使反應溶液冷卻至室溫後，使用矽鈣石(Celite)過濾，於減壓下蒸餾以移除溶劑，且藉由使用甲醇及二氯甲烷之 1:10 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(37 mg, 65%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.57 (2H, d), 7.34 (2H, t), 7.03 (1H, t), 6.91 (1H, s), 6.86 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.35 (2H, m), 4.24 (2H, m), 2.81 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-37

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嘧啶-2-基-胺



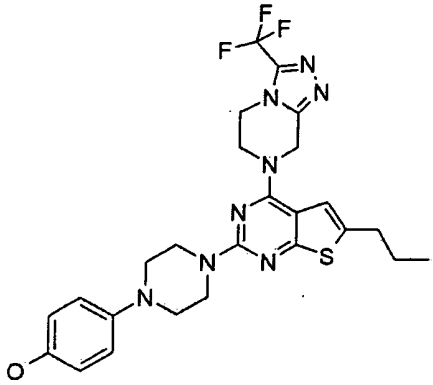
使用製備例 1-1-3 中獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及嘧啶-2-基胺(23.6 mg, 0.248 mmol)，進行與實施

例 1-36 類似之過程以獲得標題化合物(13 mg, 23%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.55 (2H, d), 7.83 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 6.90 (1H, t), 5.31 (2H, s), 4.47 (2H, m), 4.31 (2H, m), 2.85 (2H, t), 1.75 (2H, q), 1.01 (3H, t)

實施例 1-38

4-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-苯酚

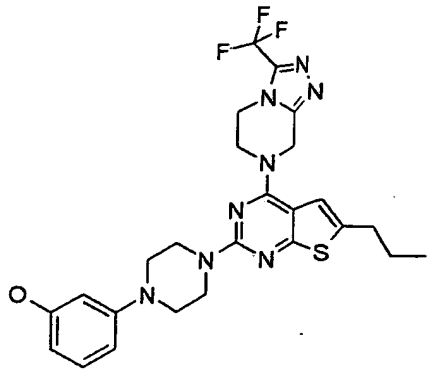


使用製備例 1-1-3 中獲得之化合物(40 mg, 0.099 mmol)及 4-哌啡-1-基-苯酚(53 mg, 0.298 mmol),進行與實施例 1-1 類似之過程以獲得標題化合物(50 mg, 93%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.88 (2H, d), 6.78 (2H, d), 5.18 (2H, s), 4.73 (1H, br), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.94 (4H, m), 3.10 (4H, m), 2.78 (2H, t), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-39

3-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-苯酚

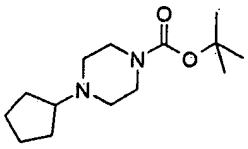


使用製備例 1-1-3 中獲得之化合物(40 mg, 0.099 mmol)及 3-哌啡-1-基-苯酚(53 mg, 0.298 mmol)，進行與實施例 1-1 類似之過程以獲得標題化合物(36 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.14 (1H, t), 6.79 (1H, s), 6.54 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.36 (1H, m), 5.19 (2H, s), 5.01 (1H, s), 4.34 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.93 (4H, m), 3.22 (4H, m), 2.79 (2H, t), 1.72 (3H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-40-1

4-環戊基-哌啡-1-羧酸第三丁酯

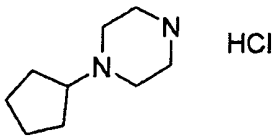


將哌啡-1-羧酸第三丁酯(100 mg, 0.537 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，並在其中加入 60%氫化鈉(24 mg, 0.644 mmol)。於 0℃攪拌混合物 30 分鐘，在其中加入溴-環戊烷(96 mg, 0.591 mmol)並於 60℃攪拌 16 小時。於減壓下蒸餾反應溶液，且藉由使用甲醇及二氯甲烷之 1:5 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(40 mg, 29%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.14 (1H, t), 6.79 (1H, s), 6.54 (1H, m), 6.45 (1H, m), 6.36 (1H, m), 5.19 (2H, s), 5.01 (1H, s), 4.34 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.93 (4H, m), 3.22 (4H, m), 2.79 (2H, t), 1.72 (3H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-40-2

1-環戊基-哌啡鹽酸鹽

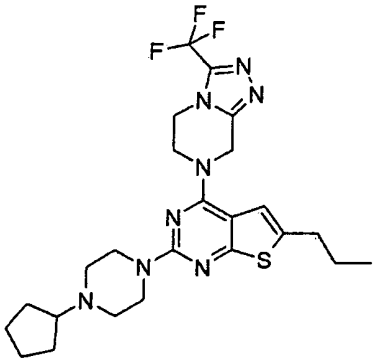


將製備例 1-40-1 中獲得之化合物(40 mg, 0.157 mmol)溶解於二氯甲烷(1 mL)中，在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(2 mL)，接著於室溫攪拌 1 小時。於減壓下蒸餾反應溶液以獲得標題化合物(35 mg, 98%)。

質量：M+H 155

實施例 1-40

7-[2-(4-環戊基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

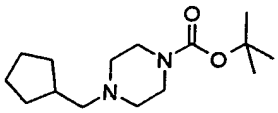


使用製備例 1-1-3 中獲得之化合物(66 mg, 0.163 mmol)及製備例 1-40-2 中獲得之化合物(37 mg, 0.163 mmol)，進行與實施例 1-26 類似之過程以獲得標題化合物(30 mg, 35%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.75 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.18 (2H, m), 3.81 (4H, m), 3.65 (1H, t), 2.77 (2H, t), 2.51 (4H, m), 1.98 (2H, m), 1.71 (4H, m), 1.56 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 1-41-1

4-環戊基甲基-哌啡-1-羧酸第三丁酯

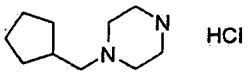


使用哌啡-1-羧酸第三丁酯(150 mg, 0.805 mmol)及甲苯-4-磺酸環戊基甲酯(296 mg, 1.21 mmol)，進行與製備例 1-40-1 類似之過程以獲得標題化合物(100 mg, 46%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.42 (4H, m), 2.36 (4H, m), 2.25 (2H, d), 2.05 (1H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 1.49-1.61 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.18 (2H, m)

製備例 1-41-2

1-環戊基甲基-哌啡鹽酸鹽

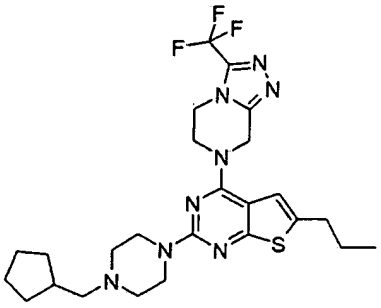


使用製備例 1-41-1 中獲得之化合物(100 mg, 0.373 mmol)，進行與製備例 1-40-2 類似之過程以獲得標題化合物(80 mg, 89%)。

質量： M+H 169

實施例 1-41

7-[2-(4-環戊基甲基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



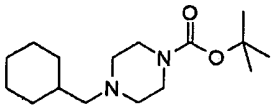
使用製備例 1-1-3 中獲得之化合物(50 mg, 0.124

mmol)及製備例 1-41-2 中獲得之化合物(59.9 mg, 0.248 mmol)，執行與實施例 1-26 類似之過程以獲得標題化合物(50 mg, 75%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.18 (2H, m), 3.79 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.48 (4H, m), 2.29 (2H, d), 2.11 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.57 (3H, m), 1.23 (3H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 1-42-1

4-環己基甲基-哌啡-1-羧酸第三丁酯

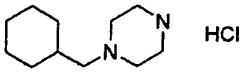


使用哌啡-1-羧酸第三丁酯(150 mg, 0.805 mmol)及溴甲基-己烷(143 mg, 0.805 mmol)，進行與製備例 1-40-1 類似之過程以獲得標題化合物(100 mg, 65%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.39 (4H, m), 2.31 (4H, m), 2.09 (2H, d), 1.67~1.75 (7H, m), 1.46 (9H, s), 1.16~1.22 (2H, m), 0.85 (2H, m)

製備例 1-42-2

1-環己基甲基-哌啡鹽酸鹽



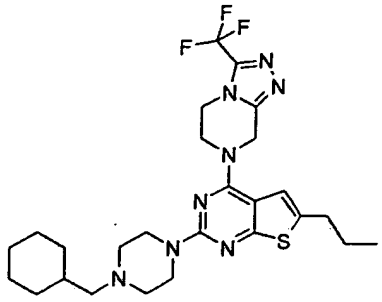
使用製備例 1-42-1 中獲得之化合物(100 mg, 0.354 mmol)，執行與製備例 1-40-2 類似之過程以獲得標題化合物(100 mg, 110%)。

質量： M+H 169

實施例 1-42

7-[2-(4-環己基甲基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啡

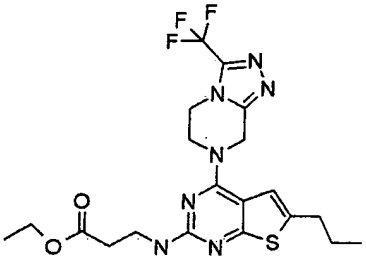


使用製備例 1-1-3 中獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及製備例 1-42-2 中獲得之化合物(63.4 mg, 0.248 mmol)，進行與實施例 1-26 類似之過程而獲得標題化合物(40 mg, 59%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.18 (2H, m), 3.79 (4H, m), 2.77 (2H, t), 2.44 (4H, m), 2.15 (2H, d), 1.78 (2H, m), 1.70 (6H, m), 1.55 (1H, m), 1.24 (2H, m), 1.01 (3H, t), 0.88 (2H, m)

實施例 1-43

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙酸乙酯



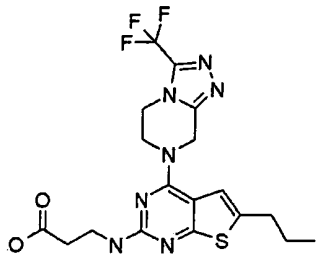
以甲苯(5 mL)稀釋製備例 1-1-3 中獲得之化合物(24 mg, 0.06 mmol)、3-胺基-丙酸乙酯鹽酸鹽(19 mg, 0.12 mmol)、醋酸鈀(II)(1.3 mg, 0.006 mmol)、BINAP(4.5 mg, 0.007 mmol)及碳酸銫(59 mg, 0.18 mmol)，並於迴流下攪拌 3 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，使用矽鈣石過濾，

於減壓下蒸餾以移除溶劑，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之1:1混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(7 mg, 24%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.14 (2H, q), 3.73 (2H, q), 2.78 (2H, t), 2.62 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.25 (3H, t), 0.99 (3H, t)

實施例 1-44

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙酸



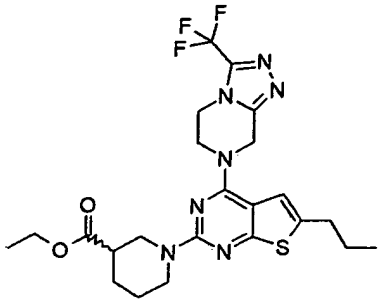
將實施例 1-43 中獲得之化合物(3.8 mg, 0.008 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)及甲醇(0.5 mL)中，且在其中加入1.0 M 氫氧化鈉溶液(0.024 mL, 0.024 mmol)。攪拌混合物 16 小時，以 1.0 M 鹽酸溶液酸化，於減壓下蒸餾以移除溶劑，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，且藉由使用甲醇及二氯甲烷之 5:95 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(228 mg, 98%)。

^{1}H NMR(500MHz, 40 wt. % NaOD in D_2O) ; δ 7.04 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.40 (2H, t), 4.25 (2H, t), 3.64 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.59 (2H, t), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-45

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸乙酯

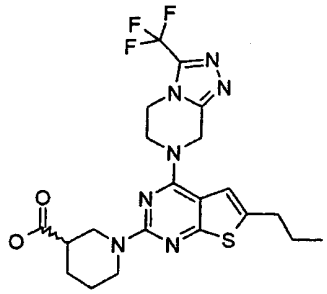


以甲苯(10 mL)稀釋製備例 1-1-3 中獲得之化合物(403 mg, 1.0 mmol)、哌啶-3-羧酸乙酯(314 mg, 2.0 mmol)、醋酸鈀(II)(22 mg, 0.1 mmol)、BINAP (75 mg, 0.12 mmol)及碳酸銫(489 mg, 1.5 mmol)，並於迴流下攪拌 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫後，使用矽鈣石過濾，於減壓下蒸餾以移除溶劑，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之 3:2 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(246 mg, 47%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.17 (2H, m), 4.71 (1H, dd), 4.49 (1H, d), 4.36 (2H, t), 4.28~4.12 (4H, m), 3.22 (1H, dd), 3.05 (1H, t), 2.77 (2H, t), 2.51 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.87~1.66 (4H, m), 1.53 (1H, m), 1.28 (3H, t), 0.99 (3H, t)

實施例 1-46

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸

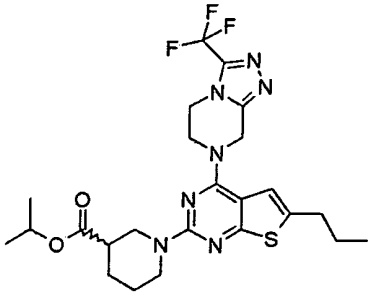


將實施例 1-45 中獲得之化合物(246 mg, 0.47 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)及甲醇(1 mL)中，且在其中加入 1.0 M 氫氧化鈉溶液(1.4 mL, 1.4 mmol)。攪拌混合物 16 小時，以 6.0 M 鹽酸溶液酸化，於減壓下蒸餾以移除溶劑，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，且藉由使用甲醇及二氯甲烷之 5:95 混合溶劑之柱色層分析予以純化，獲得標題化合物(228 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.70 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.36 (2H, t), 4.20 (2H, m), 3.30 (1H, dd), 3.11 (1H, t), 2.77 (2H, t), 2.57 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.88~1.68 (4H, m), 1.54 (1H, m), 1.28 (3H, t), 0.99 (3H, t)

實施例 1-47

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸異丙酯



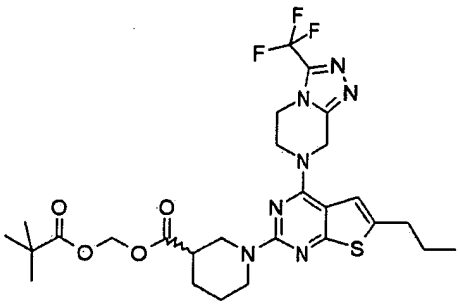
將實施例 1-46 中獲得之化合物(50 mg, 0.1 mmol)溶

解於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，且在其中加入碳酸鉀(28 mg, 0.2 mmol)及 2-碘丙烷(21 mg, 0.15 mmol)。於 60°C 攪拌混合物 3 小時，冷卻至室溫，於減壓下蒸餾以移除溶劑，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之 3:2 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(40 mg, 74%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.17 (2H, m), 5.03 (1H, m), 4.68 (1H, dd), 4.47 (1H, d), 4.36 (2H, t), 4.27~4.08 (2H, m), 3.24 (1H, dd), 3.07 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.46 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.83~1.67 (4H, m), 1.53 (1H, m), 1.25 (3H, d), 1.23 (2H, d), 0.99 (3H, t)

實施例 1-48

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸 2,2-二甲基-丙醯氧基甲酯



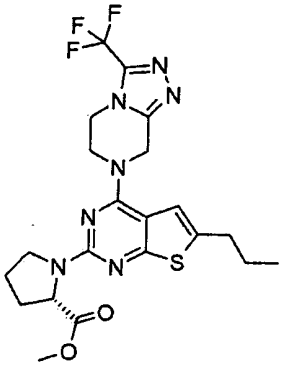
將實施例 1-46 中獲得之化合物(50 mg, 0.1 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，且在其中加入碳酸鉀(28 mg, 0.2 mmol)及新戊酸氯甲酯(23 mg, 0.15 mmol)。於 60℃ 攪拌該混合物 3 小時，冷卻至室溫，於減壓下蒸餾以移除溶劑，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，且藉由使用己烷及

乙酸乙酯之 3:2 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(49 mg, 80%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.77 (2H, s), 5.19 (2H, m), 4.63 (1H, dd), 4.43 (1H, t), 4.39 (2H, t), 4.28~4.14 (2H, m), 3.32 (1H, dd), 3.14 (1H, t), 2.77 (2H, t), 2.58 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.87~1.66 (4H, m), 1.54 (1H, m), 1.19 (9H, s), 0.99 (3H, t)

實施例 1-49

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸甲酯

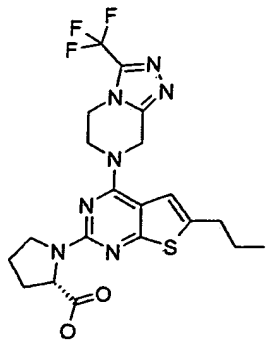


除了使用(S)-吡咯啶-2-羧酸甲酯鹽酸鹽(500 mg, 3.0 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，進行與實施例 1-45 中相同之過程以獲得標題化合物(310 mg, 42%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.53 (1H, br s), 4.34 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 4.14 (2H, br s), 3.82 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.77 (2H, t), 2.34 (1H, m), 2.19~1.95 (3H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-50

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸

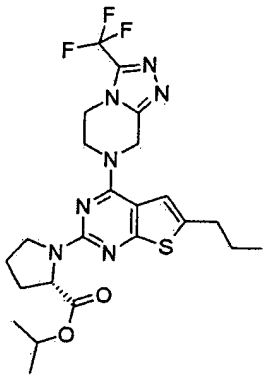


除了使用實施例 1-49 中獲得之化合物(310 mg, 0.626 mmol)代替實施例 1-45 中獲得之化合物外，執行與實施例 1-46 中相同之過程以獲得標題化合物(255 mg, 85%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, s), 5.20 (2H, m), 4.50 (1H, br s), 4.32 (2H, br s), 4.22 (2H, br s), 3.66 (2H, d), 2.77 (2H, t), 2.46 (1H, br s), 2.19~1.94 (3H, m), 1.71 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-51

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸異丙酯

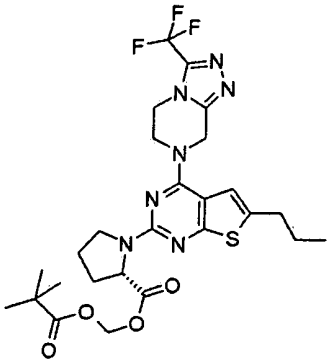


除了使用實施例 1-50 中獲得之化合物(48 mg, 0.1 mmol)代替實施例 1-46 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-47 中相同之過程以獲得標題化合物(48 mg, 92%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.18 (2H, s), 5.00 (1H, m), 4.49 (1H, dd), 4.42~4.02 (4H, m), 3.81 (1H, m), 3.72 (1H, br s), 2.77 (2H, t), 2.32 (1H, m), 2.18~1.94 (3H, m), 1.71 (2H, m), 1.33~1.05 (6H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-52

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸 2,2-二甲基-丙醯氧基甲酯

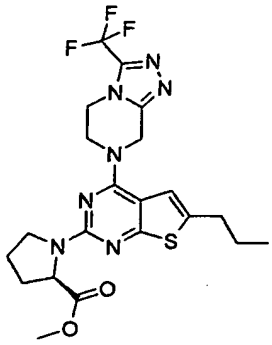


除了使用實施例 1-50 中獲得之化合物(48 mg, 0.1 mmol)代替實施例 1-46 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-48 中相同之過程以獲得標題化合物(57 mg, 95%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, br s), 5.84 (1H, d), 5.64 (1H, br s), 5.21 (2H, s), 4.55 (1H, br s), 4.35 (2H, t), 4.15 (2H, br s), 3.87~3.60 (2H, m), 2.77 (2H, t), 2.36 (1H, m), 2.18~1.96 (3H, m), 1.71 (2H, m), 1.05 (9H, br s), 0.99 (3H, t)

實施例 1-53

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸甲酯

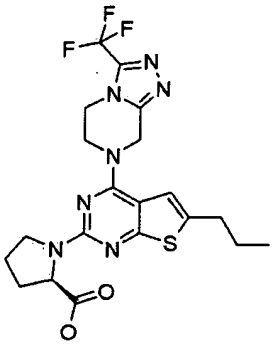


除了使用(R)-吡咯烷-2-羧酸甲酯鹽酸鹽(33 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，進行與實施例 1-45 中相同之過程以獲得標題化合物(25 mg, 50%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.53 (1H, br s), 4.34 (1H, m), 4.28 (1H, br s), 4.14 (2H, br s), 3.82 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.77 (2H, t), 2.34 (1H, m), 2.19~1.95 (3H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-54

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-2-羧酸

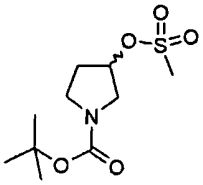


除了使用實施例 1-53 中獲得之化合物(25 mg, 0.05 mmol)代替實施例 1-45 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-46 中相同之過程以獲得標題化合物(24 mg, 70%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, s), 5.20 (2H, m), 4.50 (1H, br s), 4.32 (2H, br s), 4.22 (2H, br s), 3.66 (2H, d), 2.77 (2H, t), 2.46 (1H, br s), 2.19~1.94 (3H, m), 1.71 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-55-1

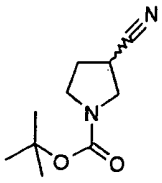
3-甲磺醯氧基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



將 3-羥基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.94 g, 5.0 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中並冷卻至 0℃，隨後加入二異丙基乙基胺(0.97 g, 7.5 mmol)及甲磺醯氯 0.63 g, 5.5 mmol)。於室溫攪拌混合物 16 小時，於減壓下蒸餾以移除溶劑，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之 2:1 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(1.27 g, 95%)。

製備例 1-55-2

3-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



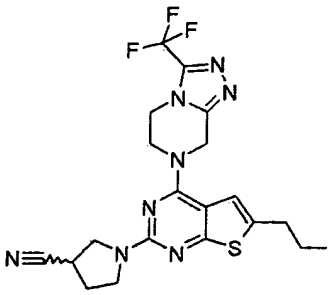
將製備例 1-55-1 中獲得之化合物(1.27 g, 4.79 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中，且在其中加入氰化鋰(0.47 g, 14.37 mmol)。於 80℃攪拌混合物 16 小時，冷卻至室溫，於減壓下蒸餾以移除溶劑，以乙酸乙酯稀釋，

並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之 2:1 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(0.66 g, 70%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.67 (1H, br s), 3.58 (2H, br s), 3.45 (1H, br s), 3.09 (1H, m), 2.25 (2H, m), 1.47 (9H, s)

實施例 1-55

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-甲腈

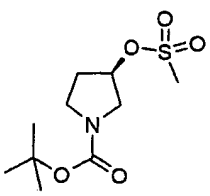


除了使用製備例 1-55-2 中獲得之化合物(39 mg, 0.2 mmol)代替製備例 1-24-1 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-24 中相同之過程以獲得標題化合物(14 mg, 30%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.90 (2H, m), 3.82 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.79 (2H, t), 2.37 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-56-1

(R)-3-甲磺醯氧基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



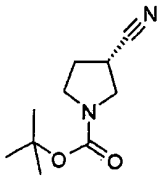
除了使用(R)-3-羥基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(7.78 g,

41.55 mmol)代替 3-羥基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯外，進行與製備例 1-55-1 中相同之過程以獲得標題化合物(10. 88 g, 99%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.26 (1H, m), 3.76~3.40 (4H, m), 3.05 (3H, s), 2.28 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.47 (9H, s)

製備例 1-56-2

(S)-3-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

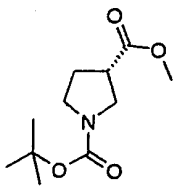


除了使用製備例 1-56-1 中獲得之化合物(10.88 g, 41.0 mmol)代替製備例 1-55-1 中獲得之化合物外，進行與製備例 1-55-2 中相同之過程以獲得標題化合物(10.88 g, 99%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.67 (1H, br s), 3.58 (2H, br s), 3.45 (1H, br s), 3.09 (1H, m), 2.25 (2H, m), 1.47 (9H, s)

製備例 1-56-3

(S)-吡咯啶-1,3-二羧酸-1-第三丁酯-3-甲酯



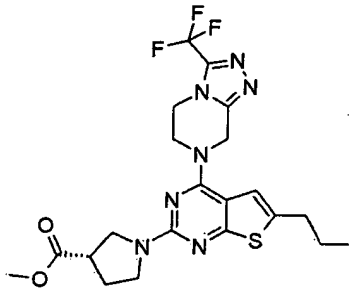
將製備例 1-56-2 中獲得之化合物(0.66 g, 3.35 mmol)與濃鹽酸之水溶液(5 mL)混合，且於 100℃攪拌混合物 3 小時。將混合物冷卻至室溫，於減壓下蒸餾以移除溶劑，

溶解於甲醇(10 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三甲基氯矽烷(1.45 g, 13.39 mmol)，於室溫攪拌該混合物 16 小時，再次冷卻至 0℃，加入二異丙基乙基胺(2.59 g, 20.09 mmol)及二碳酸第三丁基酯(0.8 g, 3.68 mmol)。於室溫攪拌混合物 16 小時，於減壓下蒸餾以移除溶劑，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之 3:1 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(0.66 g, 70%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.71 (3H, s), 3.67~3.40 (3H, m), 3.34 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.12 (2H, br s), 1.45 (9H, s)

實施例 1-56

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸甲酯



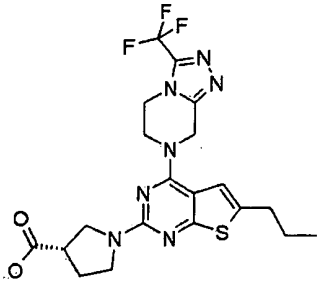
將製備例 1-56-3 中獲得之化合物(229 mg, 1.0 mmol)溶解於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(5 mL)中。攪拌混合物 1 小時並於減壓下蒸餾以移除該溶劑。加入製備例 1-1-3 中獲得之化合物(200 mg, 0.5 mmol)、醋酸鈀(II)(11 mg, 0.05 mmol)、BINAP (24 mg, 0.06 mmol)及碳酸銫(489 mg, 1.5

mmol)，以甲苯(5 mL)稀釋並於迴流下攪拌 3 小時。將反應溶液冷卻至室溫後，使用矽鈣石過濾，於減壓下蒸餾以移除溶劑，且藉由使用己烷及乙酸乙酯之 1:1 混合溶劑之管柱層析法予以純化，獲得標題化合物(154 mg, 62%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.87 (1H, dd), 3.80~3.63 (5H, m), 3.58 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.76 (2H, t), 2.25 (2H, m), 1.70 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 1-57

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸

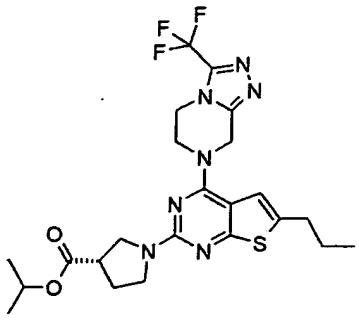


除了使用實施例 1-56 中獲得之化合物(154 mg, 0.31 mmol)代替實施例 1-45 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-46 中相同之過程以獲得標題化合物(143 mg, 95%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$+ CD_3OD) ; δ 6.74 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.30 (2H, t), 4.16 (2H, t), 3.84~3.64 (3H, m), 3.54 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.72 (2H, t), 2.21 (2H, m), 1.66 (2H, m), 0.94 (3H, t)

實施例 1-58

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸異丙酯

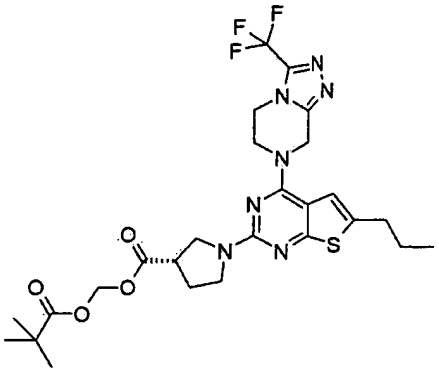


除了使用實施例 1-57 中獲得之化合物(50 mg, 0.1 mmol)代替實施例 1-46 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-47 中相同之過程以獲得標題化合物(40 mg, 77%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.17 (2H, s), 5.04 (1H, m), 4.35 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.88 (1H, dd), 3.76 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.25 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.26 (6H, d), 0.99 (3H, t)

實施例 1-59

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸 2,2-二甲基-丙醯氧基甲酯

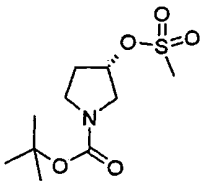


除了使用實施例 1-57 中獲得之化合物(50 mg, 0.1 mmol)代替實施例 1-46 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-48 中相同之過程以獲得標題化合物(51 mg, 85%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.79 (2H, q), 5.18 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.86 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.27 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.99 (3H, t)

製備例 1-60-1

(S)-3-甲磺醯氧基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

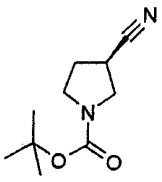


除了使用(S)-3-羥基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(13.46 g, 73 mmol)代替 3-羥基吡咯啶-1-羧酸第三丁酯外，進行與製備例1-55-1中相同之過程以獲得標題化合物(19.42 g, 100%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.26 (1H, m), 3.76~3.40 (4H, m), 3.05 (3H, s), 2.28 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.47 (9H, s)

製備例 1-60-2

(R)-3-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

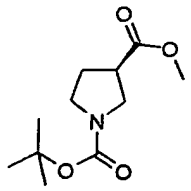


除了使用製備例1-60-1中獲得之化合物(19.42 g, 73 mmol)代替製備例1-55-1中獲得之化合物外，進行與製備例1-55-2中相同之過程以獲得標題化合物(9.64 g, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.67 (1H, br s), 3.58 (2H, br s), 3.45 (1H, br s), 3.09 (1H, m), 2.25 (2H, m), 1.47 (9H, s)

製備例 1-60-3

(R)-吡咯啶-1,3-二羧酸-1-第三丁酯-3-甲酯

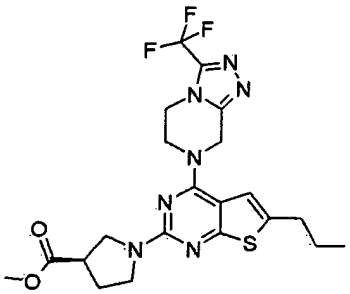


除了使用製備例 1-60-2 中獲得之化合物(9.64 g, 49.12 mmol)代替製備例 1-56-2 中獲得之化合物外，進行與製備例 1-56-3 中相同之過程以獲得標題化合物(9.98 g, 89%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.71 (3H, s), 3.67~3.40 (3H, m), 3.34 (1H, m), 3.04 (1H, m), 2.12 (2H, br s), 1.45 (9H, s)

實施例 1-60

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸甲酯

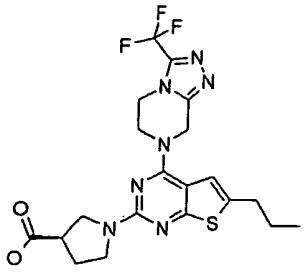


除了使用製備例 1-60-3 中獲得之化合物(9.98 g, 43.53 mmol)代替製備例 1-56-3 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-56 中相同之過程以獲得標題化合物(11.14 g, 77%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.87 (1H, dd), 3.80~3.63 (5H, m), 3.58 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.76 (2H, t), 2.25 (2H, m), 1.70 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 1-61

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸

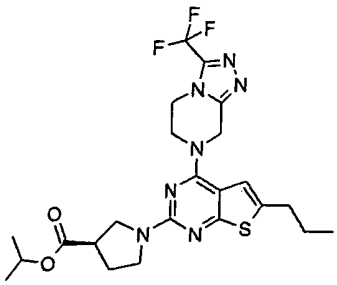


除了使用實施例 1-60 中獲得之化合物(10.94 g, 22.08 mmol)代替實施例 1-45 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-46 中相同之過程以獲得標題化合物(9.7 g, 91%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$+ CD_3OD) ; δ 6.74 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.30 (2H, t), 4.16 (2H, t), 3.84~3.64 (3H, m), 3.54 (1H, m), 3.12 (1H, m), 2.72 (2H, t), 2.21 (2H, m), 1.66 (2H, m), 0.94 (3H, t)

實施例 1-62

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸異丙酯

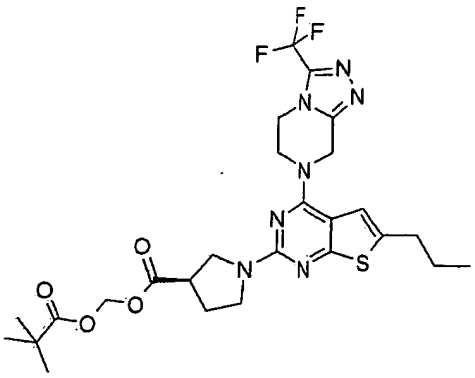


除了使用實施例 1-61 中獲得之化合物(200 mg, 0.415 mmol)代替實施例 1-46 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-47 中相同之過程以獲得標題化合物(216 mg, 99%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.17 (2H, s), 5.04 (1H, m), 4.35 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.88 (1H, dd), 3.76 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.13 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.25 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.26 (6H, d), 0.99 (3H, t)

實施例 1-63

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸 2,2-二甲基-丙醯氧基甲酯

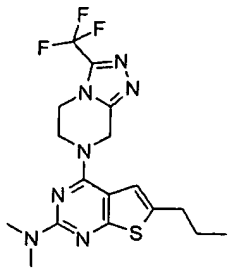


除了使用實施例 1-61 中獲得之化合物(200 mg, 0.415 mmol)代替實施例 1-46 中獲得之化合物外，進行與實施例 1-48 中相同之過程以獲得標題化合物(228 mg, 92%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.79 (2H, q), 5.18 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.86 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.27 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.99 (3H, t)

實施例 1-64

二甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺



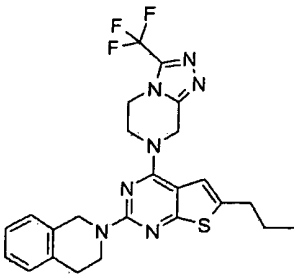
除了使用二甲基胺鹽酸鹽(16 mg, 0.2 mmol)代替哌

啶-4-醇鹽酸鹽外，進行與實施例 1-26 中相同之過程以獲得標題化合物(39 mg, 95%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.17 (6H, s), 2.77 (2H, t), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-65

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉

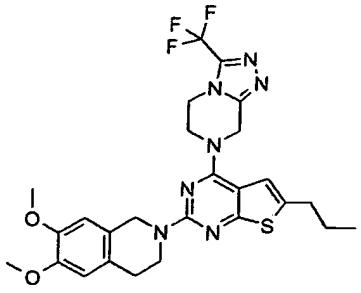


除了使用 1,2,3,4-四氫異喹啉(27 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(46 mg, 92%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.25~7.14 (4H, m), 6.77 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.91 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.05 (2H, t), 2.92 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-66

6,7-二甲氧基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉

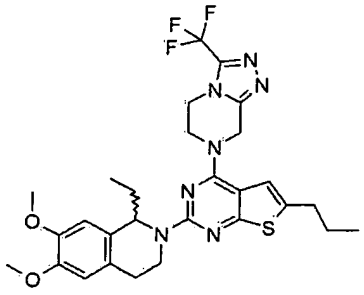


除了使用 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉(39 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(55 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.65 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.37 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.90 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.84 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-67

1-乙基-6,7-二甲氧基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-異喹啉

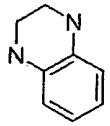


除了使用 1-乙基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉(44 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，進行與實施例 1-1 中相同之過程以獲得標題化合物(41 mg, 69%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.73 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.60 (1H, s), 5.61 (1H, br s), 5.14 (2H, m), 4.61 (1H, br s), 4.38 (1H, m), 4.35 (2H, t), 4.16 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.46 (1H, m), 2.88 (1H, t), 2.77 (2H, t), 2.71 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.72 (2H, q), 1.06~0.92 (6H, m)

製備例 1-68-1

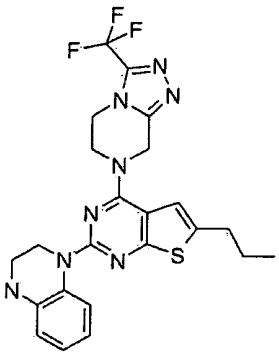
1,2,3,4-四氫喹噁啉



根據已知方法(J. Heterocyclic Chem., 42, 1031 (2005))進行合成。

實施例 1-68

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-喹噁啉

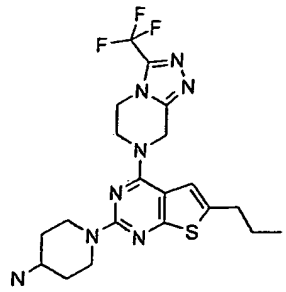


除了使用 27 mg(0.2 mmol)之自製備例 1-68-1 獲得之化合物代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 1-1 相同之方法獲得 14 mg (28%)標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.62 (1H, d), 6.92 (1H, t), 6.83 (1H, s), 6.69 (1H, t), 6.61 (1H, d), 5.18 (2H, s), 4.24 (2H, t), 4.16 (4H, m), 4.02 (1H, br s), 3.45 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-69

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-基胺

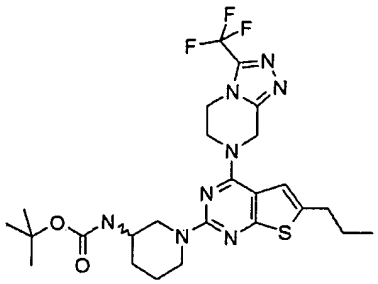


除了使用 40 mg(0.2 mmol)之哌啶-4-基-羧酸第三丁酯代替哌啡-2-酮並於反應後以 1N HCl 處理，根據與實施例 1-1 相同之方法獲得 31 mg (66%)標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) ; δ 6.79 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.71 (2H, d), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.07 (1H, m), 2.94 (2H, t), 2.79 (2H, t), 1.98 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.41 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-70-1

{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯



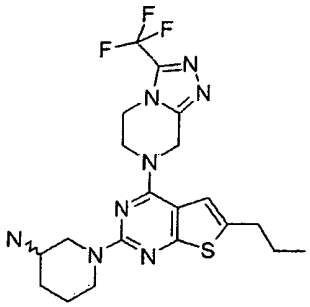
將 40 mg(0.1 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物及 35 mg(0.2 mmol)之 3-胺基哌啶二鹽酸鹽溶解於 2 mL 丁醇中，於微波反應器中加熱至 150℃並攪拌 1 小時。使反應溶液冷卻至室溫後，真空蒸餾並溶解於 5 mL 甲醇中。在溶液中加入 109 mg (0.5 mmol)之二碳酸二第三丁基酯，並攪拌 16 小時。藉由真空蒸餾移除溶劑。藉由使用比例為 3:97 之甲醇及二氯甲烷混合溶液之管柱層分析法以純化

殘質而獲得 46 mg (81%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.19 (2H, m), 4.48~4.25 (4H, m), 4.20~4.10 (2H, m), 3.63 (1H, m), 3.45 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.77 (2H, t), 1.91 (1H, m), 1.82~1.53 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.00 (3H, t)

實施例 1-70

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基胺

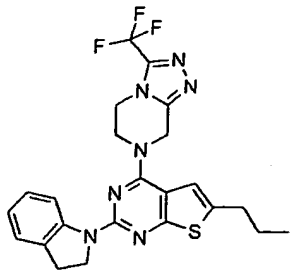


除了使用 46 mg(0.081 mmol)之自製備例 1-70-1 獲得之化合物代替自製備例 1-4-1 獲得之化合物外，根據與實施例 1-4 相同之方法獲得 43 mg(98%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.26 (3H, br s), 7.28 (1H, s), 5.17 (2H, m), 4.56 (1H, d), 4.37 (2H, t), 4.30~4.15 (5H, m), 3.69 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.37~3.10 (3H, m), 2.79 (2H, t), 2.01 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.73~1.58 (3H, m), 1.51 (3H, t)

實施例 1-71

7-[2-(2,3-二氫-吲哚-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

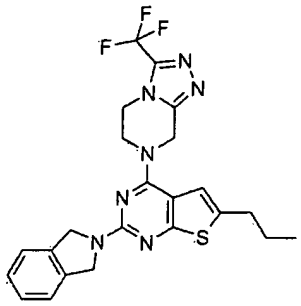


相同除了使用 24 mg(0.2 mmol)之吲哚啉代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 1-1 之方法獲得 44 mg(90%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.30 (1H, d), 7.26~7.05 (2H, m), 6.92 (1H, t), 6.84 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.39 (2H, t), 4.30~4.20 (4H, m), 3.18 (2H, t), 2.82 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 1-72

7-[2-(1,3-二氫-異吲哚-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



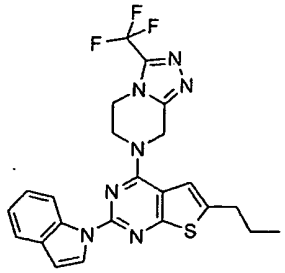
除了使用 24 mg(0.2 mmol)之異吲哚啉代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 1-1 相同之方法獲得 45 mg(92%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.38~7.26 (4H, m), 6.80 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.91 (4H, s), 4.39 (2H, t), 4.26 (2H, t), 2.79 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-73

7-(2-吲哚-1-基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三

氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

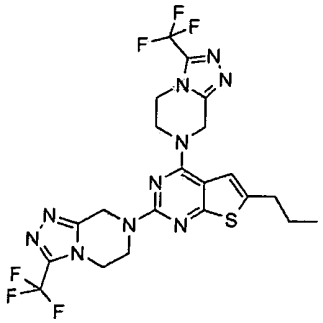


除了使用 23 mg(0.2 mmol)之吲哚代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法獲得 40 mg(77%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.72 (1H, d), 8.17 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.22 (1H, t), 6.94 (1H, s), 6.65 (1H, d), 5.31 (2H, s), 4.41 (2H, t), 4.33 (2H, t), 2.88 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.05 (3H, t)

實施例 1-74

7,7'-(6-丙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二基)雙[3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡]

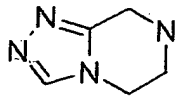


除了使用 46 mg(0.2 mmol)之自製備例 1-1-2 獲得之化合物代替哌啶-4-醇鹽酸鹽外，根據與實施例 1-26 相同之方法獲得 20 mg(36%)標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.87 (1H, s), 5.25 (2H, s), 4.40~4.31 (4H, m), 4.28 (2H, t), 4.23 (2H, t), 2.81 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 1-75-1

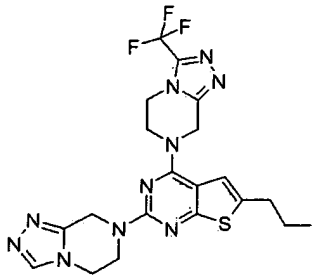
5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



根據已知文獻(見 Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48(1), 141 至 151)中之方法合成標題化合物。

實施例 1-75

7-[2-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

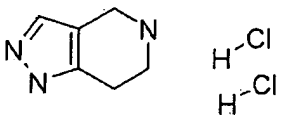


除了使用 25 mg(0.2 mmol)之自製備例 1-75-1 獲得之化合物代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 1-1 相同之方法獲得 31 mg(63%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.15 (1H, s), 6.86 (1H, s), 5.24 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.37 (2H, t), 4.33~4.24 (4H, m), 4.16 (2H, t), 2.81 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 1-76-1

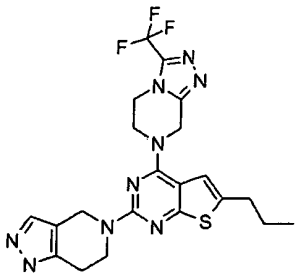
4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶二鹽酸鹽



根據已知專利(見 WO 2005/065779)中之方法合成標題化合物。

實施例 1-76

7-[6-丙基-2-(1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

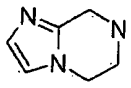


除了使用 39 mg(0.2 mmol)之自製備例 1-76-1 獲得之化合物代替哌啶-4-醇鹽酸鹽外，根據與實施例 1-26 相同之方法獲得 25 mg(51%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.43 (1H, s), 6.77 (1H, s), 5.18 (2H, s), 5.07 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.14 (2H, t), 2.86 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 1-77-1

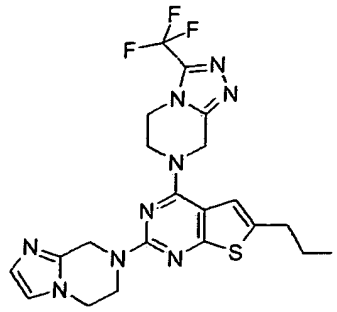
5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡啡



根據已知專利(見 WO 03/004498)中之方法合成標題化合物。

實施例 1-77

7-[2-(5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

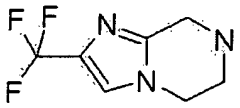


除了使用 24 mg (0.2 mmol)之自製備例 1-77-1 獲得之化合物代替哌呾-2-酮外，根據與實施例 1-1 相同之方法獲得 15 mg (31%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.05 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.84 (1H, s), 5.24 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.37 (2H, t), 4.32~4.23 (4H, m), 4.08 (2H, t), 2.82 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-78-1

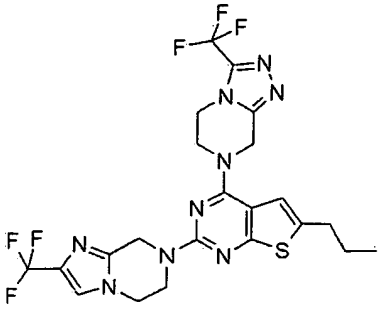
2-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-咪唑并[1,2-a]吡呾



根據已知專利(見 WO 03/004498)中之方法合成標題化合物。

實施例 1-78

7-[6-丙基-2-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡呾-7-)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡呾



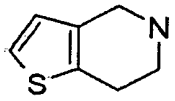
除了使用 38 mg(0.2 mmol)之自製備例 1-78-1 獲得之

化合物代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 1-1 相同之方法獲得 44 mg (79%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.23 (1H, s), 6.85 (1H, s), 5.24 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.31 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.12 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-79-1

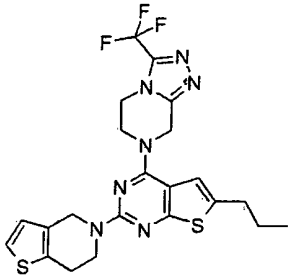
4,5,6,7-四氫-噻吩并[3,2-c]吡啶



根據已知專利(見 WO 2004/064778)中之方法合成標題化合物。

實施例 1-79

7-[2-(6,7-二氫-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

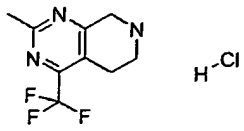


除了使用 25 mg (0.18 mmol)之自製備例 1-79-1 獲得之化合物代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 1-1 相同之方法獲得 3.7 mg(9%)之標題化合物。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.12 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.76 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.84 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.20 (2H, t), 4.16 (2H, t), 2.93 (2H, m), 2.77 (2H, t), 1.73 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 1-80-1

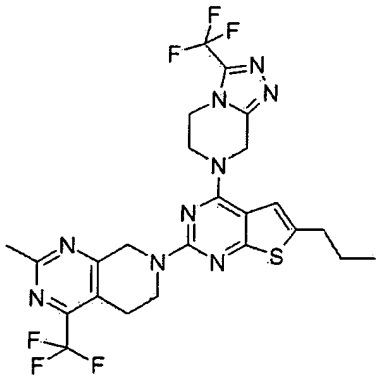
2-甲基-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽



根據已知專利中(見 WO 2006/104356)之方法合成標題化合物。

實施例 1-80

2-甲基-7-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶

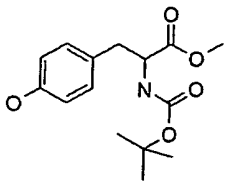


除了使用 51 mg(0.2 mmol)之自製備例 1-80-1 獲得之化合物代替哌啶-4-醇鹽酸鹽外，根據與實施例 1-26 相同之方法獲得 41 mg (71%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.82 (1H, s), 5.22 (2H, s), 5.04 (2H, s), 4.37 (2H, t), 4.25 (2H, t), 4.14 (2H, t), 3.06 (2H, t), 2.79 (2H, t), 2.78 (3H, s), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-81-1

2-第三丁氧基羰基胺基-3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯

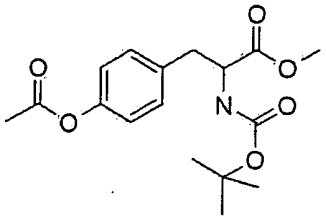


將 1.0 g(4.32 mmol)之 2-胺基-3-(4-羥基-苯基)-丙酸甲酯、1.13 g(5.18 mmol)之二碳酸二第三丁基酯及 1.5 mL(8.63 mmol)之二異丙基乙基胺溶解於 30 mL 二氯甲烷中並攪拌 3 小時。反應混合物經真空蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之乙酸乙酯及己烷之混合溶液之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(1.1 g, 86%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.97 (2H, d), 6.73 (2H, d), 4.97 (1H, m), 4.53 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.00 (2H, m), 1.42 (9H, s)

製備例 1-81-2

3-(4-乙醯氧基-苯基)-2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸甲酯

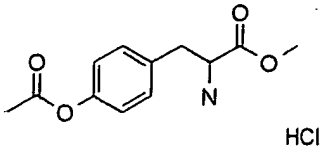


將 330 mg(1.12 mmol)之自製備例 1-81-1 獲得之化合物及 0.21 mL(2.23 mmol)之乙酸酐溶解於 2 mL 吡啶中並攪拌 16 小時。反應混合物經真空蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之乙酸乙酯及己烷之混合溶液之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物 360 mg (96%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.13 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.97 (1H, m), 4.57 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.09 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.42 (9H, s)

製備例 1-81-3

3-(4-乙醯氧基-苯基)-2-胺基-丙酸甲酯鹽酸鹽

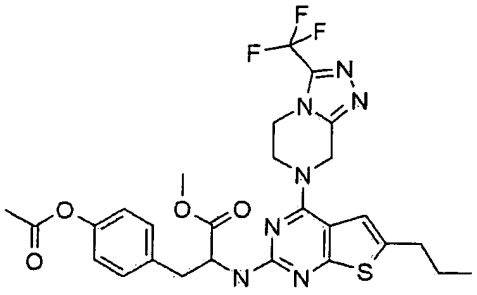


將 360 mg(1.07 mmol)之自製備例 1-81-2 獲得之化合物溶解於 2 mL 之二氯甲烷中。在溶液中加入 3 mL 之 4.0 M HCl/二噁烷溶液，並於室溫攪拌 1 小時。在反應混合物中加入 10 mL 之乙醚。過濾所得固體並乾燥，以獲得標題化合物 260 mg(89%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.56 (3H, br, s), 7.26 (2H, d), 7.08 (2H, d), 4.30 (1H, t), 3.67 (3H, s), 3.13 (2H, m), 2.26 (3H, s)

製備例 1-81-4

(3-(4-乙醯氧基-苯基)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙酸甲酯

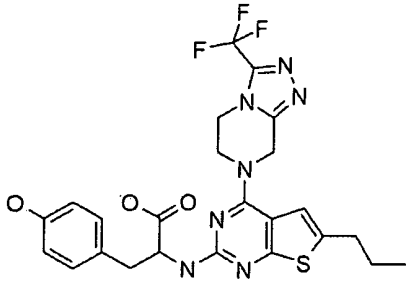


使用 50 mg(0.124 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物及 67.95 mg(0.248 mmol)之自製備例 1-81-3 獲得之化合物，根據與實施例 1-45 類似之方法獲得 40 mg(53%)之標題化合物。

質量：M+H 604

實施例 1-81

3-(4-羥基-苯基)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙酸

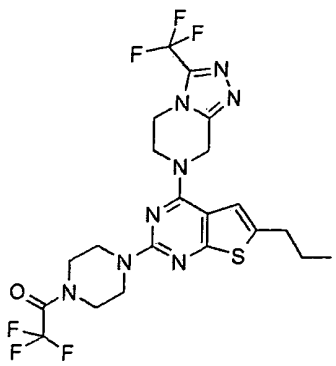


將 40 mg(0.066 mmol)之自製備例 1-81-4 獲得之化合物溶解於比例為 5:3:1 之四氫呋喃、水及甲醇之混合溶液中。在溶液中加入 11.12 mg(0.265 mmol)之氫氧化鋰，並於室溫攪拌 6 小時。反應混合物經真空蒸餾後，藉由使用乙酸乙酯之管柱層析法予以純化，獲得 10 mg(28%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, MeOD) ; δ 7.08 (2H, d), 7.05 (1H, s), 6.67 (2H, d), 5.17 (2H, s), 4.67 (1H, s), 4.40 (2H, m), 4.23 (2H, m), 3.16 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.81 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-82

2,2,2-三氟-1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-乙酮

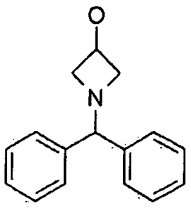


使用 30 mg(0.074 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物及 32.56 mg(0.149 mmol)之 2,2,2-三氟-1-哌啡-1-基-乙酮鹽酸鹽，根據與實施例 1-1 類似之方法獲得 10 mg (24%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.82 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.35 (2H, m), 4.23 (2H, m), 3.88 (4H, s), 2.79 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-83-1

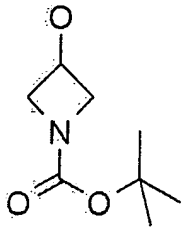
1-二苯甲基-四氫吖唉-3-醇



根據已知文獻(見 J. Org. Chem., 1991, 56(24), 6729 至 6730)中之方法合成標題化合物。

製備例 1-83-2

3-羥基-四氫吖唉-1-羧酸第三丁酯



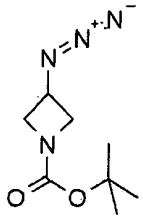
將 1.8 g(7.52 mmol)之自製備例 1-83-1 獲得之化合物溶解於 35 mL 之甲醇中。在溶液中加入 1.81 g(8.27 mmol)之二碳酸二第三丁基酯、0.8 g(7.9 mmol)之三乙胺及吸附於活性碳上之鈀(Pd/C)(10%, 0.18 g)，且於氫條件下攪拌 16 小時。反應混合物通過矽鈣石過濾後，真空蒸餾以移除溶劑，且藉由使用比例為 1:1 之己烷及乙酸乙酯之混合溶

液之管柱層析法予以純化，獲得 1.06 g(80%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.58 (1H, m), 4.15 (2H, dd), 3.80 (2H, dd), 2.08 (1H, d), 1.44 (9H, s)

製備例 1-83-3

3-疊氮基-四氫吖唉-1-羧酸第三丁酯

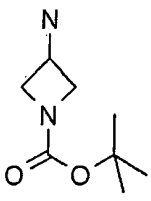


將 1.06 g(6.12 mmol)之自製備例 1-83-2 獲得之化合物及 2.0 g(7.65 mmol)之三苯基膦溶解於 40 mL 四氫呋喃中。在溶液中加入 1.61 g(7.96 mmol)之偶氮二羧酸二異丙酯及 2.1 g(7.96 mmol)之二苯基膦醯疊氮，並攪拌 16 小時。反應混合物經真空蒸餾以移除溶劑後，藉由使用比例為 9:1 之己烷及乙酸乙酯之混合溶液之管柱層析法予以純化，獲得 1.21 g (99%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.25~4.14 (3H, m), 3.89 (2H, m), 1.44 (9H, s)

製備例 1-83-4

3-胺基-四氫吖唉-1-羧酸第三丁酯



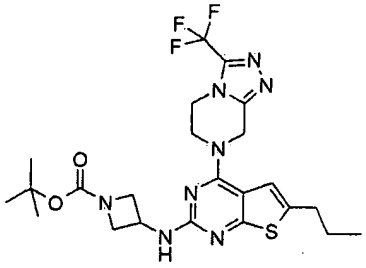
將 1.29 g(6.51 mmol)之自製備例 1-83-3 獲得之化合

物溶解於 20 mL 甲醇中。在溶液中加入吸附於活性碳上之鈀(Pd/C)(10%, 0.13 g)，且於氫條件下攪拌 3 小時。反應混合物通過矽鈣石過濾後，真空蒸餾以移除溶劑，且藉由使用比例為 10:90 之甲醇及二氯甲烷之混合溶液之管柱層析法予以純化，獲得 0.82 g(73%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.14 (2H, dd), 3.76 (1H, m), 3.58 (2H, dd), 1.44 (9H, s)

製備例 1-83-5

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-四氫吖唉-1-羧酸第三丁酯

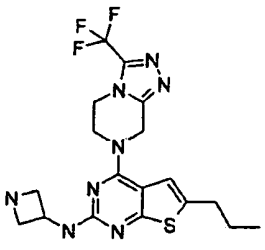


除了使用 34 mg(0.2 mmol)之自製備例 1-83-4 獲得之化合物代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法獲得 16 mg(30%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.96 (1H, s), 5.34 (1H, m), 5.30 (2H, s), 4.42~4.28 (6H, m), 4.05 (2H, dd), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.01 (3H, t)

實施例 1-83

四氫吖唉-3-基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

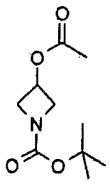


除了使用 16 mg(0.075 mmol)之自製備例 1-83-5 獲得之化合物代替自製備例 1-4-1 獲得之化合物外，根據與實施例 1-4 相同之方法獲得 14 mg(93%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 9.27 (1H, br s), 9.08 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 5.39 (1H, m), 5.22 (2H, s), 4.46~4.26 (6H, m), 4.05 (1H, m), 2.85 (2H, t), 1.68 (2H, m), 0.95 (3H, t)

製備例 1-84-1

3-乙醯氧基-四氫吖唉-1-羧酸第三丁酯

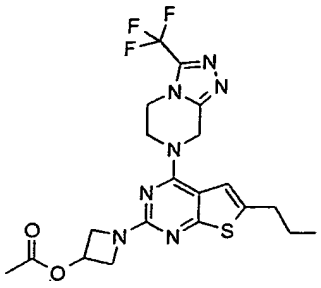


將 0.27 g(1.559 mmol)之自製備例 1-83-2 獲得之化合物、0.61 g(4.677 mmol)之二異丙基乙基胺及催化量之 4-二甲基胺基吡啶溶解於 7 mL 二氯甲烷中，且冷卻至 0℃。在溶液中加入 0.32 g(2 mmol)之乙酸酐，且於室溫攪拌 16 小時。反應混合物經真空蒸餾以移除溶劑後，藉由使用比例為 3:1 之己烷及乙酸乙酯之混合溶液之管柱層析法予以純化，獲得 0.33 g(98%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.12 (1H, m), 4.23 (2H, dd), 4.12 (2H, dd), 2.09 (3H, s), 1.44 (9H, s)

實施例 1-84

乙酸 1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-四氫吖唉-3-基酯

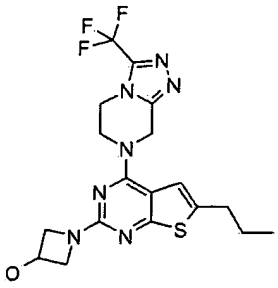


除了使用 43 mg (0.2 mmol)之自製備例 1-84-1 獲得之化合物代替自製備例 1-56-3 獲得之化合物外，根據與實施例 1-56 相同之方法獲得 24 mg(50%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, s), 5.29 (1H, m), 5.20 (2H, m), 4.46 (2H, dd), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.07 (2H, dd), 2.78 (2H, t), 2.11 (3H, s), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-85

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-四氫吖唉-3-醇



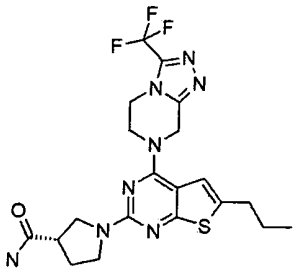
將 21 mg(0.044 mmol)之自實施例 1-84 獲得之化合物溶解於 3 mL 之四氫呋喃及 0.5 mL 之甲烷中。在溶液中加入 0.13 mL(0.13 mmol) 之 1.0 M 氫氧化鈉，並攪拌 1 小時。反應混合物經真空蒸餾以移除溶劑後，藉由使用比例

為 1:3 之己烷及乙酸乙酯之混合溶液之管柱層析法予以純化，獲得 15 mg(79%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.77 (1H, m), 4.41~4.30 (4H, m), 4.20 (2H, t), 3.98 (2H, dd), 2.77 (2H, t), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-86

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸醯胺

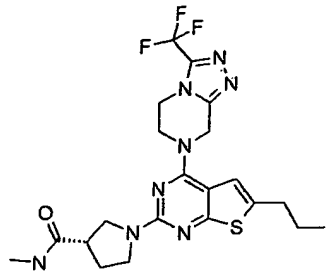


將 48 mg(0.10 mmol)之自實施例 1-57 獲得之化合物、6 mg 之(0.12 mmol)氯化銨、23 mg(0.12 mmol)之 EDC 及 20 mg(0.15 mmol)之 HOBT 溶解於 5 mL N,N-二甲基甲醯胺中，並冷卻至 0℃。在溶液中滴加 65 mg(0.50 mmol)之二異丙基乙基胺。於室溫反應 16 小時後，將反應混合物真空蒸餾，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($mgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法來純化殘質而獲得 36 mg(75%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.71 (1H, br s), 5.65 (1H, br s), 5.17 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.93~3.72 (3H, m), 3.59 (1H, m), 3.01 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.27 (2H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-87

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯烷-3-羧酸甲基醯胺

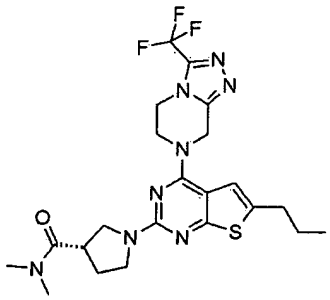


除了使用 8 mg(0.12 mmol)之甲基胺鹽酸鹽代替氯化銨外，根據與實施例 1-86 相同之方法獲得 36 mg(73%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.85 (1H, br s), 5.15 (2H, m), 4.33 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.90~3.67 (3H, m), 3.55 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.85 (3H, d), 2.76 (2H, t), 2.24 (2H, m), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-88

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸二甲基醯胺

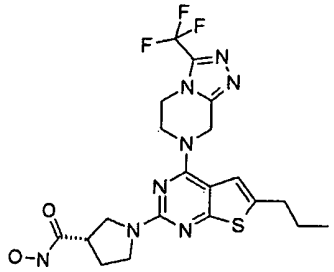


除了使用 10 mg(0.12 mmol)之甲基胺鹽酸鹽代替氯化銨外，根據與實施例 1-86 相同之方法獲得 39 mg(76%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.90 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.13 (3H, s), 2.99 (3H, s), 2.77 (2H, t), 2.32 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-89

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸羥基醯胺



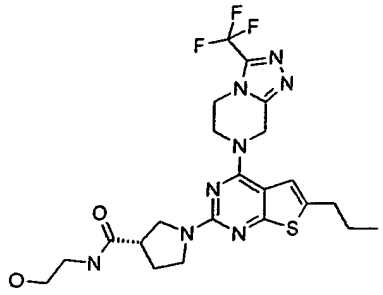
將 48 mg(0.10 mmol)之自實施例 1-57 獲得之化合物、10 mg(0.15 mmol)之羥基胺鹽酸鹽及 57 mg(0.15 mmol)之 HATU 溶解於 5.0 mL 之 N,N-二甲基甲醯胺中。在溶液中滴加 65 mg (0.50 mmol)之二異丙基乙基胺，並攪拌 16 小時。反應混合物經真空蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($mgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法來純化殘質而獲得 23 mg(46%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 7.05 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.27 (2H, s), 3.82 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.22 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 1-90

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯

啶-3-羧酸(2-羥基-乙基)-醯胺

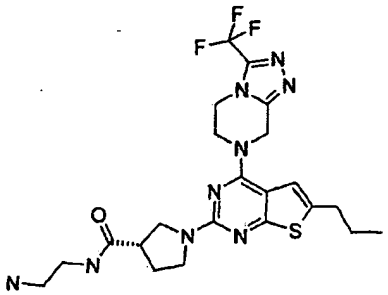


除了使用 7 mg(0.12 mmol)之乙醇胺代替氯化銨外，根據與實施例 1-86 相同之方法獲得 28 mg(54%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.75 (1H, s), 6.60 (1H, t), 5.12 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.18 (2H, t), 3.88~3.64 (5H, m), 3.57~3.36 (3H, m), 3.03 (1H, m), 2.75 (2H, t), 2.23 (2H, m), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-91

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸(2-胺基-乙基)-醯胺



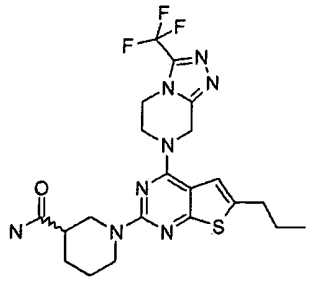
將 42 mg(0.087 mmol)之自實施例 1-57 獲得之化合物、14 mg(0.087 mmol)之(2-胺基-乙基)-胺甲酸第三丁酯、20 mg(0.104 mmol)之 EDC 及 18 mg(0.131 mmol)之 HOBT 溶解於 5 mL 之 N,N-二甲基甲醯胺中，並冷卻至 0℃。在溶液中滴加 56 mg(0.435 mmol)之二異丙基乙基胺。於室溫反應 16 小時後，將反應混合物真空蒸餾，以乙酸乙酯稀釋並以

水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($mgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷及甲醇混合溶液之管柱層析法來純化殘質。在 42 mg 之經純化之化合物的 1 mL 之二氯甲烷溶液中加入 3 mL 之 4 M HCl/二噁烷溶液，並於室溫攪拌 30 分鐘。真空乾燥反應混合物而獲得 40 mg (2 步驟 77%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) : δ 8.43 (1H, s), 8.04 (3H, s), 7.33 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.40~4.25 (4H, m), 3.88~3.43 (4H, m), 3.36 (2H, m), 3.12 (1H, m), 2.89 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.20 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-92

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸醯胺



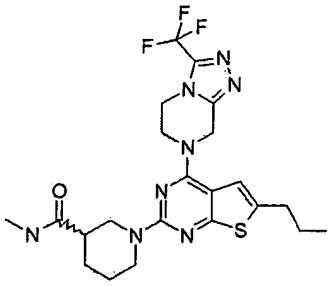
將 99 mg(0.20 mmol)之自實施例 1-46 獲得之化合物、13 mg(0.24 mmol)之氯化銨、46 mg(0.24 mmol)之 EDC 及 41 mg(0.30 mmol)之 HOBT 溶解於 5 mL 之 N,N-二甲基甲醯胺中，並冷卻至 0℃。在溶液中滴加 65 mg(0.50 mmol)之二異丙基乙基胺。於室溫反應 16 小時後，將反應混合物真空蒸餾，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法來純化

殘質而獲得 75 mg(76%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 6.41 (1H, br s), 5.75 (1H, br s), 5.15 (2H, m), 4.40~4.10 (6H, m), 3.59 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.40 (1H, m), 2.06~1.87 (2H, m), 1.78~1.65 (2H, m), 1.53 (1H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-93

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸甲基醯胺

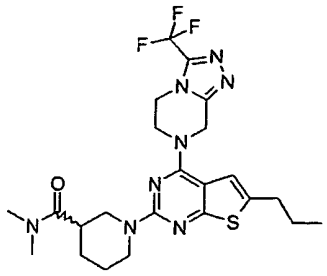


除了使用 16 mg (0.24 mmol)之甲基胺鹽酸鹽代替氯化銨外，根據與實施例 1-92 相同之方法獲得 81 mg(79%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 6.38 (1H, d), 5.14 (2H, m), 4.43~4.12 (6H, m), 3.45 (1H, m), 3.27 (1H, m), 2.81(3H, d), 2.77 (2H, t), 2.31 (1H, m), 2.03~1.85 (2H, m), 1.78~1.64 (2H, m), 1.50 (1H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-94

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸二甲基醯胺

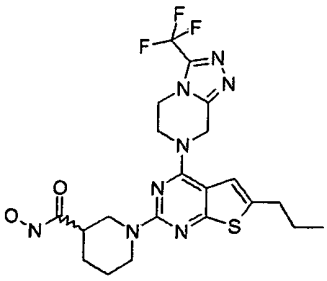


除了使用 20 mg(0.24 mmol)之二甲基胺鹽酸鹽代替氯化銨外，根據與實施例 1-92 相同之方法獲得 87 mg(83%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.15 (2H, m), 4.79 (1H, d), 4.73 (1H, d), 4.35 (2H, t), 4.18 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.04 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.89 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.71 (1H, m), 2.00~1.66 (5H, m), 1.50 (1H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-95

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-羧酸羥基醯胺



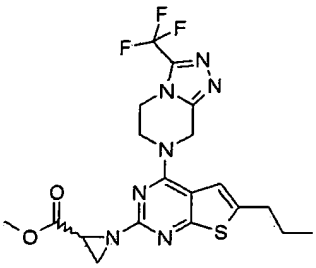
將 60 mg(0.12 mmol)之自實施例 1-46 獲得之化合物、10 mg(0.14 mmol)之羥基胺鹽酸鹽及 68 mg(0.18 mmol)之 HATU 溶解於 5.0 mL 之 N,N-二甲基甲醯胺中。在溶液中滴加 78 mg(0.60 mmol)之二異丙基乙基胺，並攪拌 16 小時。反應混合物經真空蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由

使用比例為 90:10 之二氯甲烷及甲醇混合溶液之管柱層析法來純化殘質而獲得 23 mg(52%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 10.5 (1H, br s), 6.75 (1H, s), 5.11 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.13 (2H, s), 3.96 (1H, m), 3.71 (1H, m), 3.51 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.75 (2H, t), 2.44 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.48 (1H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-96

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吖丙啶-2-羧酸甲酯

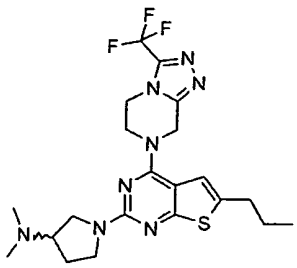


除了使用 30 mg(0.30 mmol)之吖丙啶-2-羧酸甲酯代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法獲得 38 mg(41%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.27 (2H, s), 4.42~4.27 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.22 (1H, dd), 2.84 (2H, t), 2.78 (1H, d), 2.67 (1H, d), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-97

二甲基-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺

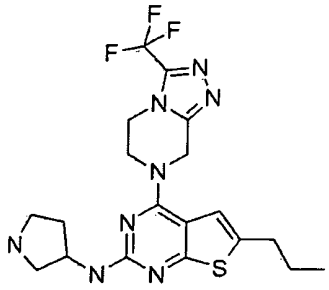


除了使用 23 mg(0.20 mmol)之 3-(二甲基胺基)吡咯啶代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 1-1 相同之方法獲得 48 mg(100%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.92 (1H, m), 3.81 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.33 (6H, s), 2.20 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-98

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基-胺



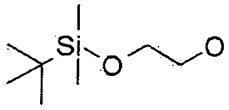
將 40 mg(0.10 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物、37 mg(0.20 mmol)之 3-胺基-1-N-Boc-吡咯啶、2.2 mg(0.01 mmol)之醋酸鈀(II)、7.5 mg(0.012 mmol)之 BINAP 及 49 mg(0.15 mmol)之碳酸銫溶解於 5 mL 甲苯中，並於迴流下攪拌 3 小時。使反應溶液冷卻至室溫後，通過矽鈣石過濾，真空蒸餾以移除溶劑，且藉由使用比例為 1:2 之

己烷及乙酸乙酯之混合溶液之管柱層析法予以純化。在 29 mg 之經純化之化合物的 1 mL 之二氯甲烷溶液中加入 3 mL 之 4 M HCl/二噁烷溶液，並於室溫攪拌 30 分鐘。真空乾燥反應混合物而獲得 26 mg(2 步驟 49%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 9.34 (2H, br s), 7.68 (1H, br s), 7.31 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.56 (1H, m), 4.42~4.24 (4H, m), 3.54~3.07 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.20 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.95 (3H, t)

製備例 1-99-1

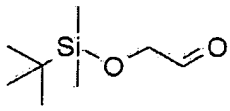
2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙醇



根據已知文獻(見 J. Org. Chem., 51, 3388 (1986))中之方法合成標題化合物。

製備例 1-99-2

(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙醛

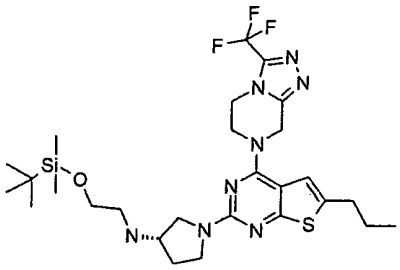


將 176 mg(1.0 mmol)之自製備例 1-99-1 獲得之化合物溶解於 10 mL 二氯甲烷中。在溶液中加入 176 mg(1.5 mmol)之 N-甲基嗎啉-N-氧化物及 18 mg(0.05 mmol)之 TPAP，並攪拌 30 分鐘。反應混合物經真空蒸餾以移除溶劑後，藉由使用比例為 9:1 之己烷及乙酸乙酯之混合溶液之管柱色層析法予以純化，獲得 35 mg(20%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 9.70 (1H, s), 4.21 (2H, s), 0.93 (9H, s), 0.11 (6H, s)

製備例 1-99-3

[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺

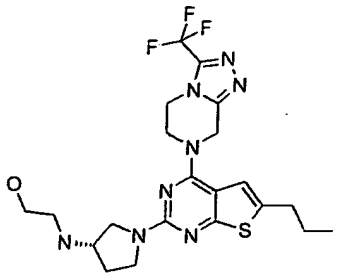


將 105 mg(0.20 mmol)之自製備例 1-99-2 獲得之化合物及 35 mg(0.20 mmol)之自實施例 1-14 獲得之化合物溶解於 5 mL 之二氯乙烷中。在溶液中滴加 64 mg(0.30 mmol)之三乙醯氧基硼氫化鈉，並攪拌 16 小時。反應混合物經真空蒸餾後，以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($mgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法來純化殘質，獲得 32 mg(26%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.69 (1H, s), 5.11 (2H, s), 4.28 (2H, t), 4.12 (2H, t), 3.77 (1H, m), 3.68 (3H, m), 3.52 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.78~2.64 (4H, m), 2.13 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.65 (2H, m), 0.93 (3H, t), 0.82 (9H, s), 0.01 (6H, s)

實施例 1-99

2-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基胺基}-乙醇

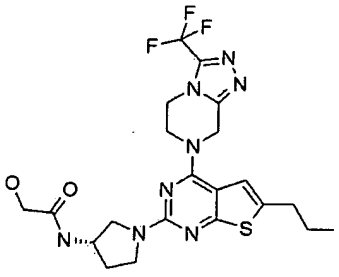


將 32 mg(0.052 mmol)之自製備例 1-99-3 獲得之化合物溶解於 3 mL 之四氫呋喃中。在溶液中加入 0.16 mL(0.16 mmol)之 1 M 四丁基氟化銨，並攪拌 2 小時。反應混合物以二氯甲烷稀釋後，以水洗滌兩次。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 85:15 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法來純化殘質，獲得 7 mg(27%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.88~3.43 (7H, m), 2.90 (2H, t), 2.13 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.22 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-100

2-羥基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺



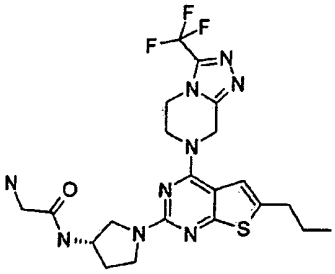
將 53 mg(0.10 mmol)之自實施例 1-14 獲得之化合物、9 mg(0.12 mmol)之乙醇酸、23 mg(0.12 mmol)之 EDC 及 20 mg(0.15 mmol)之 HOBT 溶解於 5 mL 之 N,N-二甲基甲醯

胺中，並冷卻至0℃。在溶液中滴加65 mg(0.50 mmol)之二異丙基乙基胺。於室溫反應16小時後，將反應混合物真空蒸餾，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為90:10之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法來純化殘質而獲得39 mg(76%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.86 (1H, d), 6.77 (1H, s), 5.15 (2H, m), 4.63 (1H, m), 4.31 (2H, t), 4.18 (2H, t), 4.12 (2H, s), 3.85 (1H, m), 3.74~3.60 (2H, m), 3.50 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.30 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-101

2-胺基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺



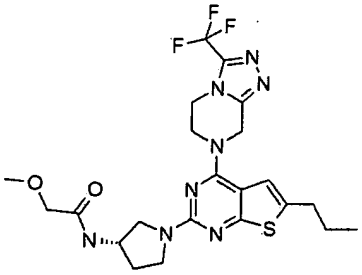
將53 mg(0.10 mmol)之自實施例1-14獲得之化合物、21 mg(0.12 mmol)之Boc-甘胺酸、23 mg(0.12 mmol)之EDC及20 mg(0.15 mmol)之HOBT溶解於5 mL N,N-二甲基甲醯胺中，並冷卻至0℃。在溶液中滴加65 mg(0.50 mmol)之二異丙基乙基胺。於室溫反應16小時後，將反應混合物真空蒸餾，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾，且藉由使用比例

為 95:5 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法予以純化。在 42 mg 之經純化之化合物的 1 mL 二氯甲烷溶液中加入 3 mL 之 4 M HCl/二噁烷溶液並，於室溫攪拌 30 分鐘。真空乾燥反應混合物而獲得 50 mg(步驟 2；86%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.90 (1H, d), 8.14 (3H, br s), 6.77 (1H, s), 7.35 (1H, s), 5.24 (1H, s), 4.47~4.27 (5H, m), 3.80~3.43 (4H, m), 2.81 (2H, t), 2.12 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.95 (3H, t)

實施例 1-102

2-甲氧基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺



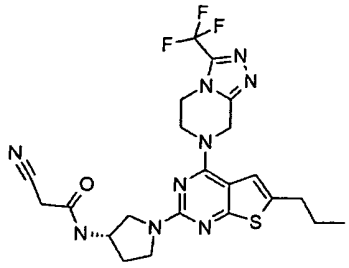
除了使用 11 mg(0.12 mmol)之甲氧基乙酸代替乙醇酸外，根據與實施例 1-100 相同之方法獲得 38 mg(73%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 6.65 (1H, d), 5.19 (2H, s), 4.64 (1H, m), 4.34 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.96~3.83 (3H, m), 3.70 (2H, t), 3.50 (1H, m), 3.40 (3H, s), 2.78 (2H, t), 2.30 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-103

2-氰基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶

-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

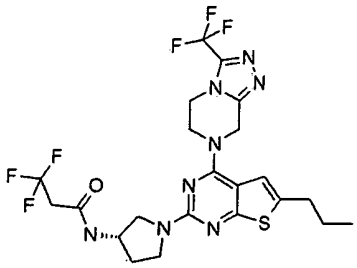


除了使用 10 mg(0.12 mmol)之氰乙酸代替乙醇酸外，根據與實施例 1-100 相同之方法獲得 25 mg(48%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.13 (1H, d), 6.72 (1H, s), 5.03 (2H, s), 4.59 (1H, m), 4.18 (2H, br s), 4.07 (2H, br s), 3.78 (1H, dd), 3.66 (2H, dd), 3.58 (1H, dd), 3.41 (2H, s), 2.78 (2H, t), 2.27 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-104

3,3,3-三氟-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丙醯胺

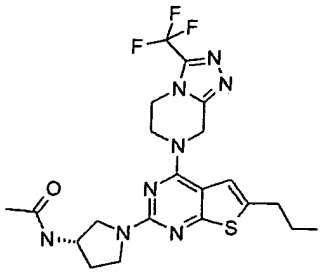


除了使用 15 mg(0.12 mmol)之 3,3,3-三氟丙酸代替乙醇酸外，根據與實施例 1-100 相同之方法獲得 45 mg(80%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.83 (1H, d), 6.72 (1H, s), 5.03 (2H, s), 4.62 (1H, m), 4.26~4.01 (4H, m), 3.77 (1H, dd), 3.65 (2H, m), 3.54 (1H, dd), 3.10 (2H, q), 2.78 (2H, t), 2.26 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-105

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

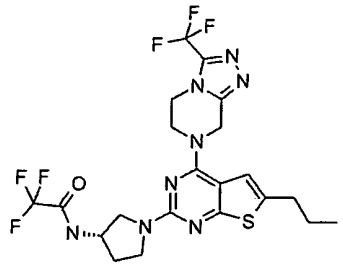


將 53 mg(0.10 mmol)之自實施例 1-14 獲得之化合物溶解於 5 mL 二氯甲烷中，並冷卻至 0℃。在溶液中加入 20 mg(0.20 mmol)之三乙胺及 15 mg(0.15 mmol)之乙酸酐。加入催化量之 4-二甲基胺基吡啶後，將溫度提升至室溫並攪拌 16 小時。以二氯甲烷稀釋反應混合物後，以水及鹽水洗滌。反應混合物經真空蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法予以純化，獲得 36 mg(73%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.96 (1H, d), 5.14 (2H, s), 4.58 (1H, m), 4.30 (2H, t), 4.17 (2H, m), 3.81 (1H, dd), 3.65 (2H, t), 3.48 (1H, dd), 2.77 (2H, t), 2.26 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.97 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-106

2,2,2-三氟-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

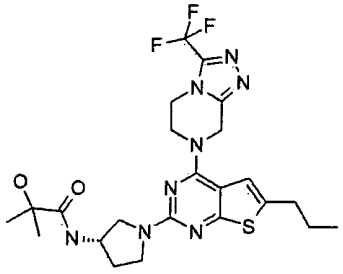


除了使用 32 mg(0.15 mmol)之三氟乙酸酐代替乙酸酐外，根據與實施例 1-105 相同之方法獲得 46 mg(84%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.24 (1H, d), 6.74 (1H, s), 5.06 (2H, s), 4.64 (1H, m), 4.30~4.00 (4H, m), 3.83 (1H, dd), 3.70 (2H, dd), 3.64 (1H, dd), 2.79 (2H, t), 2.33 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-107

2-羥基-2-甲基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丙醯胺



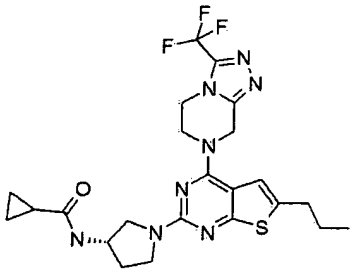
將 60 mg(0.115 mmol)之自實施例 1-14 獲得之化合物、18 mg(0.173 mmol)之 2-羥基異丁酸及 66 mg(0.173 mmol)之 HATU 溶解於 5.0 mL 之 N,N-二甲基甲醯胺中。在溶液中加入 74 mg(0.575 mmol)之二異丙基乙基胺，並攪拌 16 小時。反應混合物經真空蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 92:8 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液

之管柱層析法來純化殘質而獲得 47 mg(76%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.05 (1H, d), 6.80 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.59 (1H, m), 4.35 (2H, t), 4.23 (2H, m), 3.90 (1H, dd), 3.71 (2H, m), 3.48 (1H, dd), 2.80 (2H, t), 2.32 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.50 (6H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 1-108

環丙烷羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺

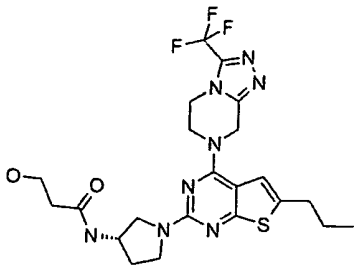


除了使用 15 mg(0.173 mmol)之環丙烷羧酸代替 2-羥基異丁酸外，根據與實施例 1-107 相同之方法獲得 22 mg(37%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 6.16 (1H, d), 5.14 (2H, s), 4.61 (1H, m), 4.31 (2H, t), 4.16 (2H, m), 3.81 (1H, dd), 3.66 (2H, m), 3.50 (1H, dd), 2.77 (2H, t), 2.26 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.37 (1H, m), 1.08~0.92 (5H, m), 0.74 (3H, t)

實施例 1-109

3-羥基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丙醯胺

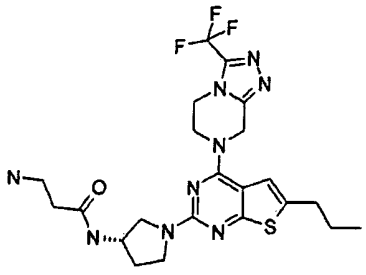


除了使用 11 mg(0.12 mmol)之 3-羥基丙酸代替乙醇酸外，根據與實施例 1-100 相同之方法獲得 12 mg(23%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.75 (1H, s), 6.54 (1H, d), 5.11 (2H, s), 4.58 (1H, m), 4.28 (2H, t), 4.15 (2H, m), 3.89 (2H, t), 3.82 (1H, dd), 3.65 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.30 (1H, br s), 2.77 (2H, t), 2.45 (2H, t), 2.26 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-110

3-胺基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丙醯胺

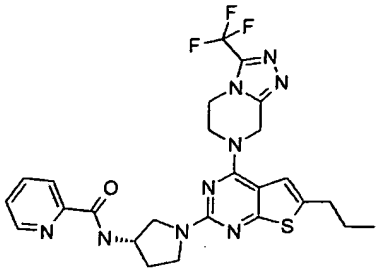


除了使用 23 mg(0.12 mmol)之 3-第三丁氧基羰基胺基丙酸代替 Boc-甘胺酸外，根據與實施例 1-101 相同之方法獲得 50 mg(步驟 2；23%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.53 (1H, s), 7.94 (4H, br s), 7.34 (1H, d), 5.24 (2H, s), 4.43~4.27 (5H, m), 3.83~3.42 (4H, m), 2.98 (3H, m), 2.81 (2H, t), 2.61 (1H, t), 2.17 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.95 (3H, t)

實施例 1-111

吡啶-2-羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺

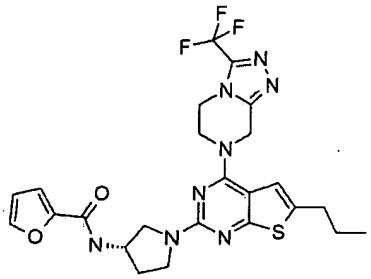


除了使用 15 mg(0.12 mmol)之吡啶甲酸代替乙醇酸外，根據與實施例 1-100 相同之方法獲得 49 mg(88%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.51 (1H, d), 8.19 (2H, m), 7.85 (1H, t), 7.43 (1H, dd), 6.79 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.79 (1H, m), 4.35 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.97 (1H, dd), 3.75 (2H, m), 3.65 (1H, dd), 2.78 (2H, t), 2.39 (1H, m), 2.13 (1H, m), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-112

呋喃-2-羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺

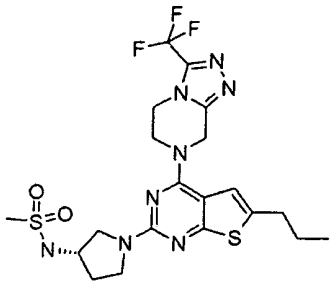


除了使用 17 mg(0.15 mmol)之 2-呋喃甲酸代替 2-羥基異丁酸外，根據與實施例 1-107 相同之方法獲得 46 mg(84%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.41 (1H, s), 7.12 (1H, d), 6.79 (1H, s), 6.55 (1H, d), 6.49 (1H, d), 5.18 (2H, s), 4.76 (1H, m), 4.34 (2H, t), 4.21 (2H, m), 3.93 (1H, dd), 3.73 (2H, m), 3.61 (1H, dd), 2.78 (2H, t), 2.36 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-113

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲磺醯胺

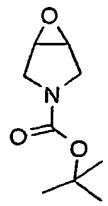


將 53 mg(0.10 mmol)之自實施例 1-14 獲得之化合物溶解於 3 mL 之吡啶中，並冷卻至 0℃。在溶液中加入 14 mg(0.12 mmol)之甲磺醯氯，並將溫度提升至室溫並攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，以水及鹽水洗滌。反應混合物經真空蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法予以純化以，獲得 31 mg(53%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.19 (1H, br s), 5.15 (2H, s), 4.29 (2H, t), 4.17 (2H, t), 4.13 (1H, m), 3.88 (1H, dd), 3.72 (1H, m), 3.67~53 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.77 (2H, t), 2.32 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-114-1

6-氧雜-3-氮雜-雙環[3.1.0]己烷-3-羧酸第三丁酯

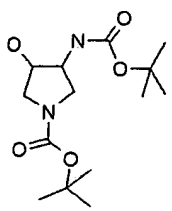


以 10 mL 之二氯甲烷稀釋 3.0 g(43.40 mmol)之 2,5-二氫-1H-吡咯及 14.21 g(65.10 mmol)之二碳酸二第三丁酯，且於室溫攪拌 2 小時。反應溶液經真空蒸餾後，藉由使用比例為 5:1 之己烷及乙酸乙酯之混合溶液之管柱層析法予以純化。將 7 g 之經純化之化合物溶解於 20 mL 之二氯甲烷中，並冷卻至 0℃。在溶液中加入 14.98 g(86.80 mmol)之 3-氯-過氧苯甲酸 (3-chloro-benzenecarboperoxid acid)，並於室溫攪拌 12 小時。反應混合物經真空蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾，且藉由使用比例為 5:1 之己烷及乙酸乙酯之混合溶液之管柱層析法予以純化而獲得 2.93 g(步驟 2；37%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.80 (1H, d), 3.73 (1H, d), 3.66 (2H, d), 3.29 (2H, q), 1.44 (9H, s)

製備例 1-114-2

3-第三丁氧基羰基胺基-4-羥基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



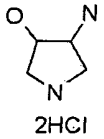
在 2.93 g(15.80 mmol)之自製備例 1-114-1 獲得之化

合物中加入 25 mL 之氨水，於 60℃攪拌 15 小時。反應溶液經真空蒸餾後，以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂(MgSO4)乾燥後，進行真空蒸餾。在殘質中加入 30 mL 之二氯甲烷及 14.21 g(65.10 mmol)之二碳酸二第三丁基酯，並攪拌 4 小時。反應溶液經真空蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法予以純化而獲得 2.95 g(步驟 2；62%)標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.67 (1H, br), 4.21 (1H, br), 3.91 (1H, br), 3.76 (2H, br), 3.27 (1H, br), 3.17 (1H, br), 1.44 (18H, s)

製備例 1-114-3

4-胺基-吡咯啶-3-醇

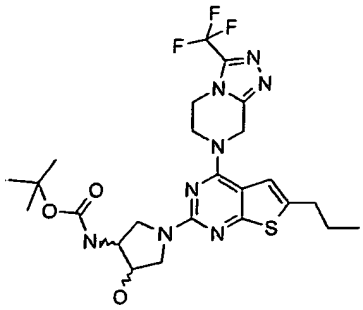


根據與實施例 1-4 相同之方法純化 2.95 g(9.76 mmol)之自製備例 1-114-2 獲得之化合物而獲得 1.64 g(96%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.75 (4H, br), 6.05 (1H, br), 4.38 (1H, br), 3.58 (1H, br), 3.54 (3H, d), 3.24 (1H, d), 3.08 (2H, d)

製備例 1-114-4

{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯

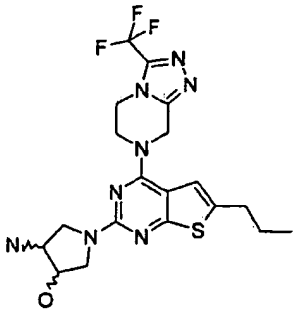


以 40 mL 之丁醇稀釋 3.20 g(7.94 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物、2.78 g(15.89 mmol)之自 1-114-3 獲得之化合物製備例及 5.14 g(39.68 mmol)之二異丙基乙基胺，於微波反應器中加熱至 150℃並攪拌 1 小時。真空蒸餾反應溶液。在反應混合物中加入 30 mL 之二氯甲烷及 2.60 g(11.90 mmol)之二碳酸二第三丁酯，且於 50℃真空蒸餾以完成該反應。藉由使用比例為 4:1 之二氯甲烷及乙酸乙酯之混合溶液之管柱層析法純化反應混合物而獲得 3.43 g(步驟 2 76%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.81 (1H, br), 4.32 (2H, d), 4.19 (2H, d), 4.04 (2H, m), 3.93 (1H, m), 3.66 (1H, br), 3.53 (1H, m), 3.45 (1H, m), 2.76 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.53 (9H, s), 0.92 (3H, t)

實施例 1-114

4-胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-醇



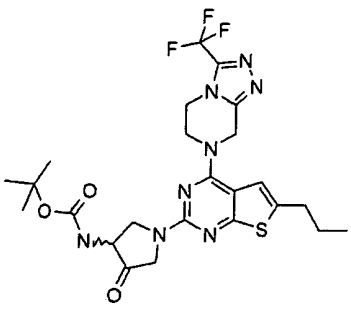
根據與實施例 1-4 相同之方法純化 20 mg(0.035 mmol)

之自製備例 1-114-4 獲得之化合物而獲得 17 mg(89%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 7.27 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.52 (2H, br), 4.35 (2H, d), 4.25 (2H, br), 3.44 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.17 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.63 (2H, m), 0.93 (3H, t)

製備例 1-115

{4-側氧基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯

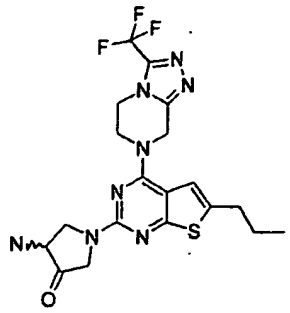


以 3 mL 之二甲基亞碸稀釋 142 mg(0.035 mmol)之自製備例 1-114-4 獲得之化合物及 76 mg(0.75 mmol)之三乙胺，並冷卻至 0℃。在溶液中加入 72 mg(0.45 mmol)之三氧化硫吡啶，並於室溫攪拌 4 小時。反應溶液經真空蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，真空蒸餾，且藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法予以純化而獲得 50 mg(35%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.23 (2H, s), 5.12 (1H, br), 4.82 (1H, t), 4.26 (4H, m), 4.25 (2H, d), 3.89 (1H, d), 3.37 (1H, t), 2.78 (2H, t), 1.69 (2H, m), 1.47 (9H, s), 0.99 (3H, t)

實施例 1-115

4-胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮

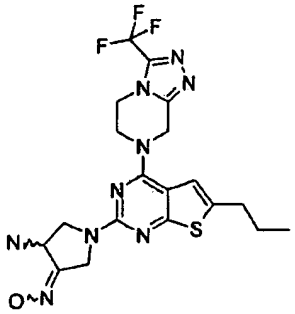


根據與實施例1-4相同之方法純化10 mg(0.018 mmol)之自製備例1-115獲得之化合物而獲得8 mg(89%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.75 (1.2H, br), 8.27 (0.8H, br), 7.27 (1H, d), 5.17 (2H, d), 4.53 (0.6H, t), 4.37 (3H, br), 4.27 (2.4H, br), 3.66 (2H, m), 3.57 (1.3H, m), 3.47 (0.7H, m), 2.79 (2H, m), 1.67 (2H, m), 0.94 (3H, m)

實施例1-116

4-胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮肟



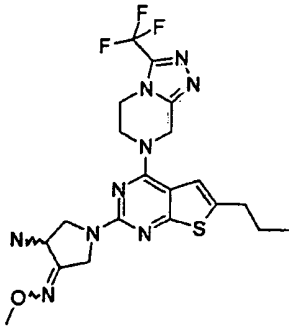
以3 mL之比例為2:1之乙醇及水之混合溶液稀釋28 mg(0.05 mmol)之自製備例1-115獲得之化合物、4.1 mg(0.06 mmol)之羥基胺鹽酸鹽及3.2 mg(0.03 mmol)之碳酸鈉，並攪拌15小時。反應溶液經真空蒸餾後，以二氯甲

烷稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法來純化殘質。在 12 mg 之經純化之化合物的 1 mL 之二氯甲烷溶液中加入 3 mL 之 4M HCl/二噁烷溶液，並於室溫攪拌 30 分鐘。真空乾燥反應混合物而獲得 9 mg(步驟 2； 32%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.64 (1.5H, br), 7.80 (0.5H, s), 7.55 (0.4H, br), 7.29 (0.6H, br), 5.33 (0.6H, s), 5.18 (1.4H, s), 4.39 (1H, br), 4.31 (3H, m), 4.27 (3H, m), 3.46 (1.4H, m), 3.37 (0.6H, m), 2.90 (0.6H, t), 2.78 (1.4H, t), 1.64 (2H, m), 0.93 (3H, m)

實施例 1-117

4-胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-酮-O-甲基-肟



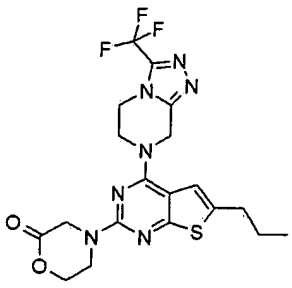
以 3 mL 之比例為 2:1 之乙醇及水之混合溶液稀釋 28 mg(0.05 mmol)之自 1-115 獲得之化合物製備例、5 mg(0.06 mmol)之甲氧基胺鹽酸鹽及 3.2 mg(0.03 mmol)之碳酸鈉，且攪拌 15 小時。反應溶液經真空蒸餾後，以二氯甲烷稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷及甲醇之

混合溶液之管柱層分法來純化殘質。在 15 mg 之經純化之化合物的 1 mL 之二氯甲烷溶液中加入 3 mL 之 4M HCl/二噁烷溶液，並於室溫攪拌 30 分鐘。真空乾燥反應混合物而獲得 14 mg(步驟 2 49%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.75 (1.5H, br), 7.55 (0.5H, s), 7.35 (0.4H, br), 7.29 (0.6H, br), 5.33 (0.5H, s), 5.18 (1.5H, s), 4.58 (1H, br), 4.38 (3H, m), 4.26 (3H, m), 3.57 (3H, s), 3.47 (1H, m), 2.90 (0.6H, t), 2.80 (1.4H, t), 1.66 (2H, m), 0.93 (3H, m)

製備例 1-118

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-嗎啉-2-酮



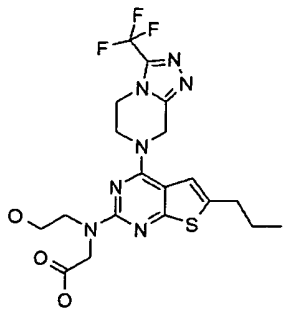
將 380 mg(0.806 mmol)之自實施例 1-34 獲得之化合物、28 mg(0.081 mmol)之 TPAP 及 378 mg(3.220 mmol)之 4-甲基嗎啉-N-氧化物溶解於二氯甲烷中，並於室溫攪拌 5 小時。反應混合物經真空蒸餾後，藉由使用比例為 2:1 之乙酸乙酯及己烷之混合溶液之管柱層析法予以純化而獲得 130 mg(35%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.84 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.58 (2H, s), 4.53 (2H, t), 4.36 (2H, m), 4.25 (2H, m), 4.01 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-118

{(2-羥基-乙基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙酸

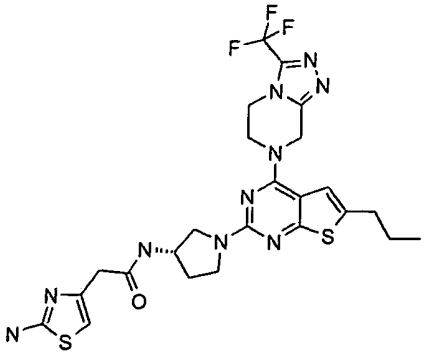


將 50 mg(0.107 mmol)之自製備例 1-118 獲得之化合物溶解於比例為 5:3:1 之四氫呋喃、水及甲醇之混合溶液中。在溶液中加入 8.98 mg(0.214 mmol)之氫氧化鋰，並於室溫攪拌 3 小時。反應混合物經真空蒸餾後，藉由使用比例為 1:5 之甲醇及二氯甲烷之混合溶液之管柱層析法予以純化，獲得 10 mg(19%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.14 (2H, br), 4.17 (2H, br), 3.92 (4H, br), 3.92 (4H, m), 2.76 (2H, m), 1.71 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 1-119

2-(2-胺基-噻唑-4-基)-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺



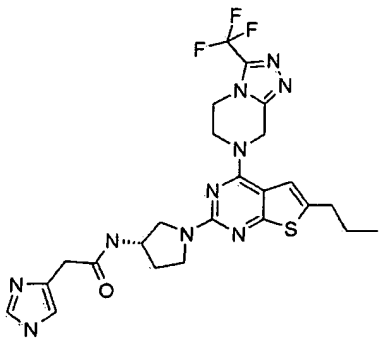
將 50 mg(0.110 mmol)之自實施例 1-14 獲得之化合物

及 19 mg(0.122 mmol)之(2-胺基噻唑-4-基)乙酸溶解於 5 mL 之 N,N-二甲基甲醯胺中。在溶液中加入 63 mg(0.166 mmol)之 HBTU，並冷卻至 0℃。在反應混合物中滴加 58 μL (0.331 mmol)之二異丙基乙基胺，並於室溫攪拌 4 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾，且藉由使用比例為 1:9 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法予以純化而獲得 28 mg(43%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.18 (2H, m), 4.95 (2H, s), 4.56 (1H, m), 4.32 (2H, m), 4.20 (2H, m), 3.45~3.49 (3H, m), 2.77 (2H, t), 2.26 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.73 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-120

2-(1H-咪唑-4-基)-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

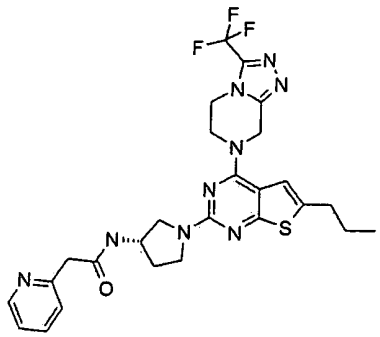


使用 50 mg(0.110 mmol)之自實施例 1-14 獲得之化合物及 20 mg(0.122 mmol)之(1H-咪唑-4-基)乙酸，根據與實施例 1-119 類似之方法獲得 10 mg(16%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, MeOD) ; δ 7.92 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.00 (1H, s), 5.16 (1H, s), 4.46 (1H, m), 4.38 (2H, m), 4.26 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.64 (2H, m) 3.50 (3H, m), 2.81 (2H, t), 2.24 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-121

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2-吡啶-2-基-乙醯胺

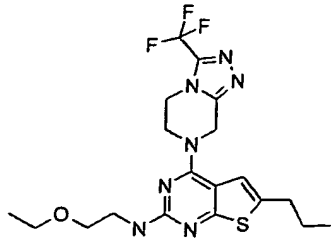


使用 50 mg(0.110 mmol)之自實施例 1-14 獲得之化合物及 23 mg(0.122 mmol)之吡啶-2-基-乙酸鹽酸鹽，根據與實施例 1-119 類似之方法獲得 30 mg(47%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.46 (1H, d), 7.76 (1H, m), 7.62~7.67 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.16 (1H, m), 6.77 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.57 (1H, m), 4.32 (2H, m), 4.18 (2H, m), 3.88 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.66 (2H, m), 3.44 (1H, m), 2.77 (2H, m), 2.26 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 1-122

(2-乙氧基-乙基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

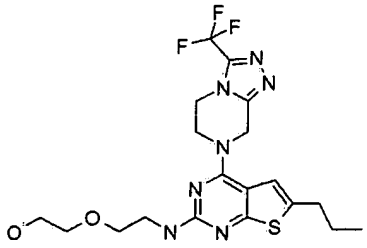


使用 50 mg(0.124 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物及 33 mg(0.372 mmol)之 2-乙氧基乙基胺，根據與實施例 1-1 類似之方法獲得 52 mg(92%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.25 (1H, br s), 5.18 (2H, s), 4.33 (2H, m), 4.19 (2H, m), 3.60 (4H, s), 3.52 (2H, q), 2.77 (2H, t), 1.71 (2H, m), 1.22 (3H, t), 1.00 (3H, t)

實施例 1-123

2-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙氧基}-乙醇

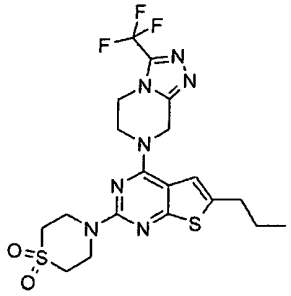


使用 50 mg(0.124 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物及 39 mg(0.372 mmol)之 2-(2-胺基乙氧基)-乙醇，根據與實施例 1-1 類似之方法獲得 50 mg(85%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.29 (1H, m), 5.18 (2H, s), 4.33 (2H, m), 4.18 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.60~3.70 (6H, m), 2.77 (2H, t), 2.35 (1H, br s), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-124

7-[2-(1,1-二側氧基-1λ*6*-硫代嗎啉-4-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

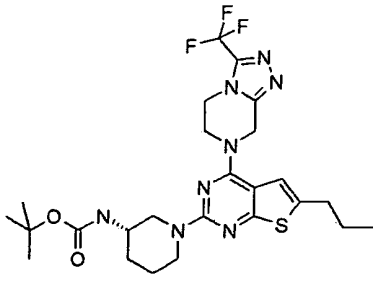


使用 50 mg(0.124 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物及 50 mg(0.372 mmol)之硫代嗎啉-1,1-二氧化物，根據與實施例 1-1 類似之方法獲得 22 mg(35%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.83 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.35 (6H, m), 4.22 (2H, t), 3.04 (4H, m), 2.81 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 1-125

{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯



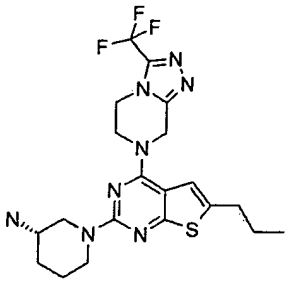
使用 200 mg(0.496 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物及 199 mg(0.993 mmol)之(S)-哌啶-3-基-胺甲酸第三丁酯，根據與實施例 1-1 類似之方法獲得 194 mg(69%)之

標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.19 (2H, m), 4.62 (1H, br), 4.36 (4H, m), 4.20~4.10 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.30 (1H, m), 2.77 (2H, t), 1.93 (1H, m), 1.82~1.53 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.00 (3H, t)

實施例 1-125

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基胺

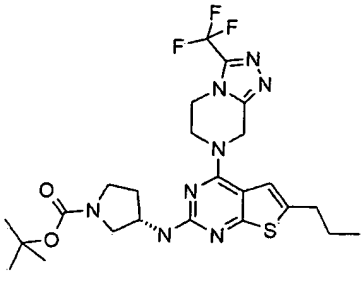


使用 1.3 g(2.29 mmol)之自製備例 1-125 獲得之化合物，根據與實施例 1-4 類似之方法獲得 1.2 mg(97%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.23 (3H, br s), 7.26 (1H, s), 5.17 (2H, m), 4.55 (1H, d), 4.36 (2H, m), 4.25 (3H, m), 3.17~3.29 (3H, m), 2.79 (2H, t), 2.01 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.64~1.69 (3H, m), 1.51 (1H, m), 0.94 (3H, t)

製備例 1-126

(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯烷-1-羧酸第三丁酯

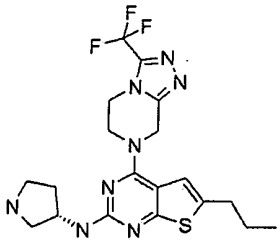


使用 2.2 g(5.46 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物及 2.0 g(10.95 mmol)之(S)-3-胺基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯，根據與實施例 1-45 類似之方法獲得 1.9 g(63%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.20 (2H, m), 4.92 (1H, d), 4.52 (1H, m), 4.32 (2H, m), 4.20 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.47 (2H, m), 3.22~3.34 (1H, m), 2.78 (2H, t), 2.21 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.00 (3H, t)

實施例 1-126

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(S)-吡咯啶-3-基-胺

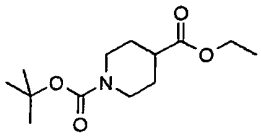


使用 1.9 g(3.44 mmol)之自製備例 1-126 獲得之化合物，根據與實施例 1-4 類似之方法獲得 1.7 g(92%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 9.26 (3H, br s), 7.65 (1H, br), 7.30 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.54 (1H, m), 4.35 (2H, m), 4.26 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.19 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.94 (3H, t)

製備例 1-127-1

哌啶-1,4-二羧酸 1-第三丁酯-4-乙酯

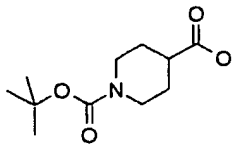


將 2.38 g(15.14 mmol)之哌啶-4-羧酸乙酯溶解於 50 mL 之二氯甲烷中。在溶液中加入 3.30 g(15.14 mmol)之二碳酸二第三丁酯，並於室溫攪拌 4 小時。真空蒸餾反應混合物而獲得 4.0 g(102%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.14 (2H, q), 4.00 (2H, m), 2.83 (2H, t), 2.43 (1H, m), 1.89 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.25 (3H, t)

製備例 1-127-2

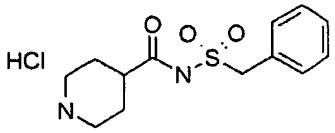
哌啶-1,4-二羧酸單第三丁酯



使用 4.0 g(15.54 mmol)之自製備例 1-127-1 獲得之化合物及 978 mg(23.32 mmol)之氫氧化鋰，根據與實施例 1-118 類似之方法獲得 2.8 g(79%)之標題化合物。

製備例 1-127-3

C-苯基-N-(哌啶-4-羰基)-甲磺醯胺鹽酸鹽



將 200 mg(0.872 mmol)之自製備例 1-127-2 獲得之化合物及 179 mg(1.05 mmol)之苯基甲磺醯胺溶解於 10 mL 之二氯甲烷中。在溶液中加入 398 mg(1.05 mmol)之 HBTU，並冷卻至 0℃。在溶液中滴加 0.76 mL (4.36 mmol)之二異丙基乙基胺，並於室溫攪拌 16 小時。反應溶液經真空蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷及甲醇之混合溶液之管柱層析法予以純化而獲得 400 mg(7637-20)之 4-苯基甲

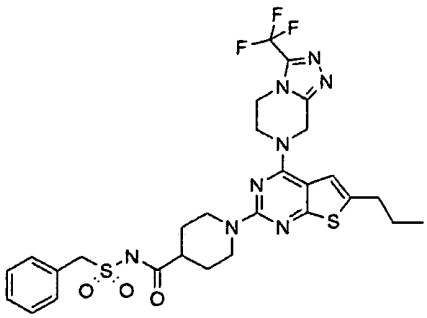
烷磺醯基胺基羰基-哌啶-1-羧酸第三丁酯。

將 400 mg 之上述獲得之化合物溶解於 5 mL 之 4.0 M HCl/二噁烷溶液中，並攪拌 1 小時。反應混合物經真空蒸餾以移除溶劑後，固化並以二乙醚洗滌而獲得 230 mg(步驟 2；83%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 11.69 (1H, s), 8.82 (1H, br), 8.56 (1H, br), 7.39 (3H, m), 7.28 (2H, m), 4.71 (2H, s), 3.26 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.51 (1H, m), 1.85 (2H, m), 1.75 (2H, m)

實施例 1-127

C-苯基-N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-羰基}-甲磺醯胺

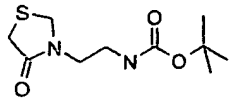


使用 50 mg(0.124 mmol)之自製備例 1-1-3 獲得之化合物及 77.66 mg(0.248 mmol)之自製備例 1-127-3 獲得之化合物，根據與實施例 1-1 類似之方法獲得 50 mg(62%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.59 (1H, m), 7.35~7.39 (5H, m), 5.15 (2H, s), 4.71 (2H, d), 4.66 (2H, s), 4.33 (2H, m), 4.19 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.78 (2H, t), 2.38 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.65~1.72 (4H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-128-1

[2-(4-側氧基-噻唑烷-3-基)-乙基]-胺甲酸第三丁酯

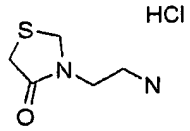


將 100 mg(0.624 mmol)之(2-胺基乙基)-胺甲酸第三丁酯、37 mg(1.250 mmol) 之巯基乙酸及 0.13 mL (1.87 mmol)之聚甲醛溶解於 10 mL 之甲苯中，並於室溫攪拌 24 小時。反應混合物經真空蒸餾後，溶解於 50 mL 之乙酸乙酯中，且以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂($MgSO_4$)乾燥後，進行真空蒸餾，且藉由使用乙酸乙酯之管柱層析法予以純化而獲得 77 mg(50%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.80 (1H, br s), 4.47 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.48 (2H, m), 3.32 (2H, m), 1.44 (9H, s)

製備例 1-128-2

3-(2-胺基-乙基)-噻唑啶-4-酮鹽酸鹽

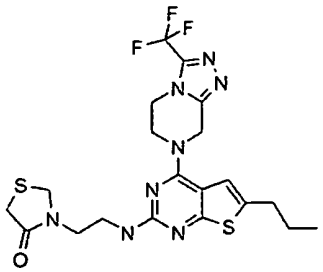


使用 77 mg(0.313 mmol)之自製備例 1-128-1 獲得之化合物，根據與實施例 1-4 類似之方法獲得 57 mg(100%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, MeOD) ; δ 4.52 (2H, s), 3.66 (2H, t), 3.58 (2H, s), 3.15 (2H, t)

實施例 1-128

3-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-噻唑啶-4-酮

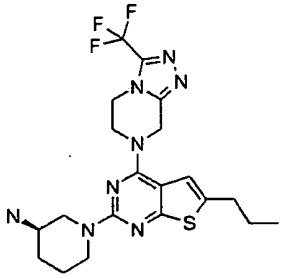


使用 145 mg(0.236 mmol)之自製備例 1-128-2 獲得之化合物，根據與實施例 1-1 類似之方法獲得 100 mg(77%)之標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, s), 5.20 (2H, s), 5.15 (1H, br), 4.48 (2H, s), 4.32 (2H, m), 4.24 (2H, m), 3.64 (4H, m), 3.52 (2H, s), 2.78 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 1-129

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基胺



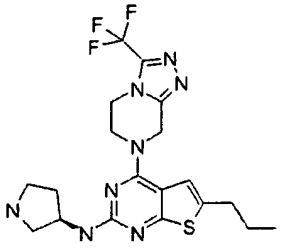
將自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.20 g, 2.98 mmol)、(R)-哌啶-3-基胺(1.03 g, 5.96 mmol)及二異丙基乙基胺(1.926 g, 14.88 mmol)稀釋於丁醇(24 mL)中，隨後於微波反應器中加熱至 150℃並攪拌 1 小時。所得溶液於減壓下蒸餾後，在反應物中加入二氯甲烷(30 mL)及二碳酸二第三丁酯(0.97 g, 4.46 mmol)，且於減壓下蒸餾以終止反應。藉由使用比例為 4:1 之二氯甲烷及乙酸乙酯之混合物

之管柱層析法純化所得混合物。將經純化之化合物(1.50 g)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，並加入 4M HCl/二噁烷溶液(10 mL)。於室溫攪拌所得溶液 30 分鐘，隨後於減壓下乾燥以獲得 1.21 g 之標題化合物(步驟 2；75%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6)；δ 8.43 (2H, br), 7.31 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.58 (1H, d), 4.37 (2H, d), 4.32 (2H, d), 4.22 (1H, d), 3.36 (1H, m), 3.27 (1H, br), 3.17 (1H, br), 2.78 (2H, t), 2.03 (1H, br), 1.78 (1H, br), 1.68 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.47 (1H, br), 0.93 (3H, t)

實施例 1-130

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(R)-吡咯啶-3-基-胺

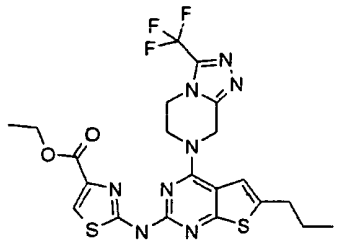


根據與實施例 1-45 相似之方法，進行自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.40 g, 3.48 mmol)與(R)-3-胺基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(0.97 g, 5.21 mmol)之反應。藉由使用比例為 1:1 之己烷及乙酸乙酯之混合物之管柱層析法純化所得混合物。將經純化之化合物(0.85 g)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，且在其中加入 4M HCl/二噁烷溶液(10 mL)。溶液於室溫攪拌 30 分鐘，隨後於減壓下乾燥以獲得 0.50 g 標題化合物(步驟 2；27%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO.d_6) ; δ 7.27 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.52 (2H, br), 4.35 (2H, d), 4.25 (2H, br), 3.44 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.30 (1H, m), 3.11 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.17 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.63 (2H, m), 0.93 (3H, t)

實施例 1-131

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]噻唑-4-羧酸乙酯

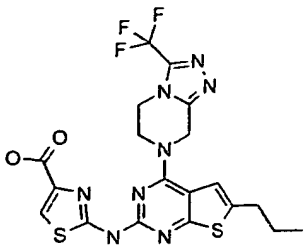


在自製備例 1-1-3 獲得之化合物(93.4 mg, 0.23 mmol)及 2-胺基噻唑-4-羧酸乙酯(47.9 mg, 0.28 mmol)中加入醋酸鈀(II)(5.21 mg, 0.023 mmol)、BINAP 17.3 mg(0.028 mmol)及碳酸銫(113.3 mg, 0.35 mmol)。以甲苯(9 mL)稀釋多的混合物，並於迴流下攪拌 16 小時。所得溶液冷卻至室溫後，使用矽鈣石過濾，隨後藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑。過濾藉由加入甲醇所獲得之沉澱物，隨後乾燥以給出 30 mg 之標題化合物(24%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.47 (1H, s), 7.77 (1H, s), 6.94 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.43 (2H, d), 4.40 (2H, d), 4.36 (2H, q), 2.84 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.40 (3H, t), 1.00 (3H, t)

實施例 1-132

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]噻唑-4-羧酸

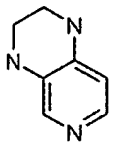


將自實施例 1-131 獲得之化合物(25.4 mg, 0.047 mmol)溶解於四氫呋喃(1.5 mL)、甲醇(1 mL)及水(0.5 mL)中。在其中加入氫氧化鋰(3.0 mg, 0.071 mmol)，隨後於室溫反應 4 小時。所得混合物以 1N HCl 水溶液酸化(pH = 3)後，於減壓下蒸餾，隨後以乙酸乙酯稀釋。過濾藉由以水洗滌所獲得之沉澱物，隨後乾燥以獲得 13.8 mg 之標題化合物(57%)。

^{1}H NMR(500MHz, MeOD) ; δ 7.75 (1H, s), δ 7.22 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.49 (2H, d), 4.39 (2H, d), 2.88 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-133

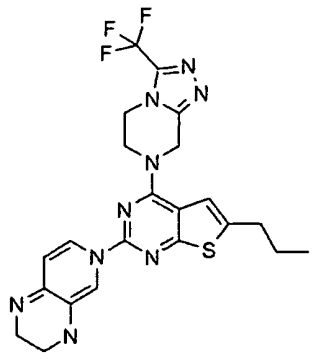
1,2,3,4-四氫-吡啶并[3,4-b]吡啡



藉由已知方法(見 Synthesis (8), 1185-1196, 2007)製備標題化合物。

實施例 1-133

6-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2,3,4,6-四氫-吡啶并[3,4-b]吡啡

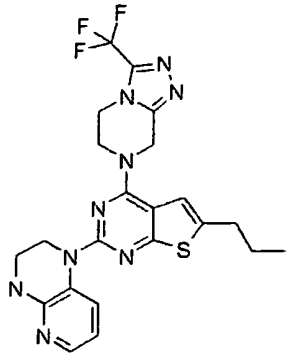


將自製備例 1-1-3 獲得之化合物(40.5 mg, 0.1 mmol)及自製備例 1-133 獲得之化合物(27.2 mg, 0.2 mmol)溶解於丁醇(2 mL)中，於微波反應器中加熱至 150℃，隨後進行該反應 2 小時。所得溶液冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾。藉由使用比例為 1:1 之己烷及乙酸乙酯之混合物之管柱層析法純化所得混合物而獲得 16 mg 之標題化合物(32%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 9.96 (1H, br), 9.38 (1H, s), 8.69 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.12 (1H, s), 5.42 (2H, s), 4.68 (2H, d), 4.54 (2H, d), 4.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 2.86 (2H, t), 1.73 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 1-134

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-b]吡啡



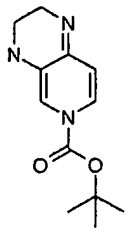
將自製備例 1-1-3 獲得之化合物(48.3 mg, 0.12 mmol)及 1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-b]吡啡(32.4 mg, 0.24 mmol)

溶解於丁醇(2 mL)中，隨後於微波反應器中加熱至150℃並進行反應2小時。將所得溶液冷卻至室溫，並於減壓下蒸餾。藉由使用比例為95:5之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法純化所得混合物而獲得2.5 mg之標題化合物(4%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 10.38 (1H, br), 7.54 (1H, d), 7.13 (1H, s), 6.96 (1H, d), 6.60 (1H, t), 5.43 (2H, s), 4.54 (4H, br), 3.89 (2H, br), 3.44 (2H, br), 2.90 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 1-135-1

3,4-二氫-2H-吡啶并[3,4-b]吡啡-6-羧酸第三丁酯

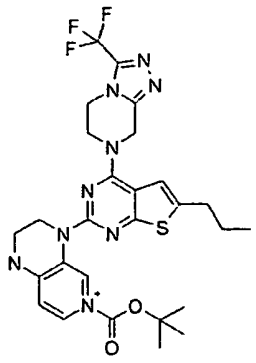


將1,2,3,4-四氫-吡啶并[3,4-b]吡啡(48.2 mg, 0.36 mmol)溶解於二氯甲烷中，滴加二碳酸第三丁酯(85.6 mg, 0.39 mmol)，並於室溫攪拌16小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為90:10之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法純化，以獲得54.2 mg之標題化合物(65%)。

質量：M+H 235

製備例 1-135-2

6-第三丁氧基羰基-4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-吡啶并[3,4-b]吡啡-6-鎓

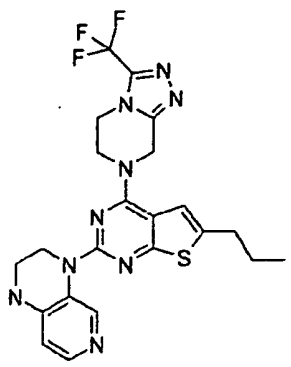


在自製備例 1-1-3 獲得之化合物(77.3 mg, 0.19 mmol)及自製備例 1-135-1 獲得之化合物(54.2 mg, 0.23 mmol)中加入醋酸鈀(II)(4.3 mg, 0.02 mmol)、BINAP(14.3 mg, 0.023 mmol)及碳酸銫(93.8 mg, 0.29 mmol)。以甲苯(6 mL)稀釋所得混合物，並於迴流下攪拌 16 小時。所得溶液冷卻至室溫後，使用矽鈣石過濾，於減壓下蒸餾以移除溶劑，並藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物管柱層析法予以純化，獲得 26.5 mg 之標題化合物(23%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.93 (1H, s), 8.17 (1H, d), 8.09 (1H, d), 6.89 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.18 (6H, m), 3.88 (2H, t), 2.79 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.53 (9H, s), 0.98 (3H, t)

實施例 1-135

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-b]吡啡

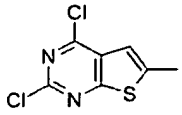


將自製備例 1-135-2 獲得之化合物(26.5 mg, 0.044 mmol)冷卻至 0℃。滴加 4N HCl/二噁烷溶液(4 mL)，並於室溫攪拌 2 小時。所得溶液於減壓下蒸餾後，不經進一步純化製程，獲得 23 mg 之標題化合物(99%)。

^{1}H NMR(400MHz, MeOD) ; δ 8.91 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.24 (1H, s), 6.92 (1H, d), 5.21 (2H, s), 4.44 (2H, d), 4.36 (2H, d), 3.68 (2H, t), 3.60 (2H, t), 2.89 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 2-1-1

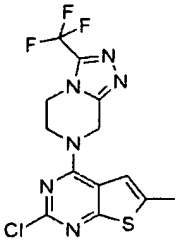
2,4-二氯-6-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶



藉由已知方法(見 WO 2006/079916)製備標題化合物。

製備例 2-1-2

7-(2-氯-6-甲基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

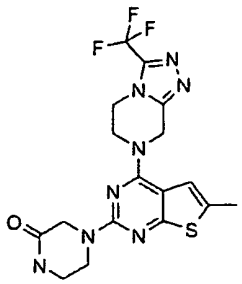


除了使用自製備例 2-1-1 獲得之化合物(44 mg, 0.2 mmol)代替自製備例 1-1-1 獲得之化合物外，根據與製備例 1-1-3 相同之方法製備 65 mg 之標題化合物(87%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.04 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.38 (4H, m), 2.61 (3H, s)

實施例 2-1

4-[6-甲基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

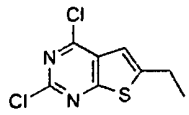


將自製備例 2-1-2 獲得之化合物(65 mg, 0.173 mmol)及哌啡-2-酮(35 mg, 0.346 mmol)稀釋於丁醇(2 mL)中，隨後於微波反應器中加熱至 150℃並攪拌 2 小時。將所得溶液冷卻至室溫並於減壓下蒸餾，隨後以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 92:8 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化，獲得 49 mg 之標題化合物(64%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.84 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.25 (2H, t), 3.46 (2H, t), 3.46 (3H, s)

製備例 2-2-1

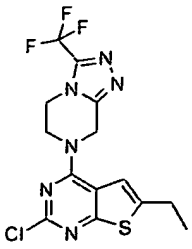
2,4-二氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶



藉由已知方法(見 WO 2006/079916)製備標題化合物。

製備例 2-2-2

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

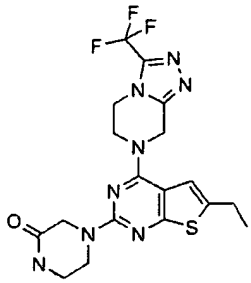


除了使用自製備例 2-2-1 獲得之化合物(233 mg, 1.0 mmol)代替自製備例 1-1-1 獲得之化合物外，根據與製備例 1-1-3 相同之方法製備 380 mg 之標題化合物(98%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.03 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.38 (4H, m), 2.94 (2H, q), 1.54 (3H, t)

實施例 2-2

4-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

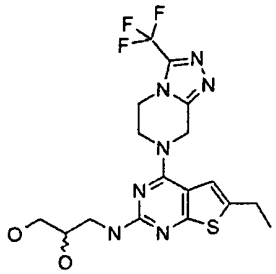


將自製備例 2-2-2 獲得之化合物(78 mg, 0.2 mmol)及哌啡-2-酮(40 mg, 0.4 mmol)稀釋於丁醇(2 mL)中，隨後於微波反應器中加熱至 150℃並攪拌 2 小時。將所得溶液冷卻至室溫並於減壓下蒸餾，隨後以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得 38 mg 之標題化合物(41%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.83 (1H, s), 6.18 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.24 (2H, t), 45 (2H, t), 3.48 (2H, m), 2.85 (2H, q), 1.35 (3H, t)

實施例 2-3

3-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙烷-1,2-二醇

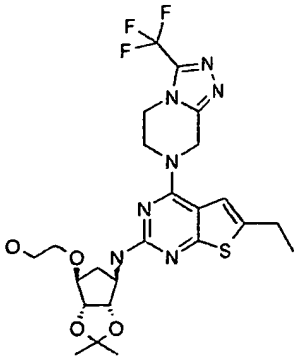


除了使用 3-胺基-1,2-丙烷二醇(9 mg, 0.1 mmol)代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 2-2 相同之方法製備 6 mg 之標題化合物(27%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.35 (1H, t), 5.19 (2H, s), 4.32 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.85 (1H, m), 3.70~3.50 (4H, m), 2.84 (2H, q), 1.33 (3H, t)

製備例 2-4-1

2-{(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-二甲基-6-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]-四氫-環戊[1,3]二氧雜環戊烯-4-基氧基}-乙醇

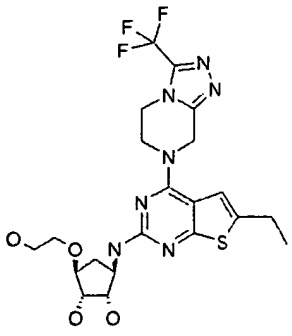


除了使用自製備例 1-33-1 獲得之化合物(30 mg, 0.14 mmol)代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 2-2 相同之方法製備 11 mg 之標題化合物(28%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.83 (1H, d), 5.18 (2H, dd), 4.62 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.48~4.36 (4H, m), 4.09 (1H, m), 3.95 (1H, d), 3.80 (2H, t), 3.73~3.59 (2H, m), 2.82 (2H, q), 2.27 (1H, m), 1.91 (1H, d), 1.46 (3H, s), 1.33 (3H, t), 1.26 (3H, s)

實施例 2-4

(1S, 2S, 3R, 5S)-3-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5, 6-二氫-8H-[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2-基胺基]-5-(2-羥基-乙氧基)-環戊烷-1, 2-二醇

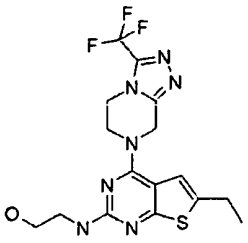


除了使用自製備例 2-4-1 獲得之化合物(11 mg, 0.019 mmol)代替自製備例 1-33-2 獲得之化合物外，根據與實施例 1-33 相同之方法製備 8 mg 之標題化合物(80%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, s), 5.19 (2H, dd), 4.32 (2H, t), 4.22 (2H, t), 4.09 (2H, m), 4.03 (1H, t), 3.91 (1H, t), 3.75 (2H, t), 3.73~3.60 (2H, m), 2.83 (2H, q), 2.67 (1H, m), 1.61 (1H, m), 1.33 (3H, t)

實施例 2-5

2-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

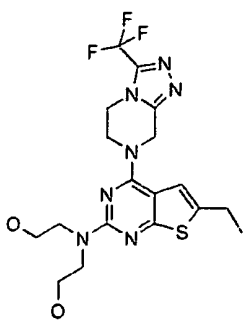


除了使用乙醇胺(12 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 2-2 相同之方法製備 27 mg 之標題化合物(66%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.77 (2H, t), 3.56 (2H, t), 2.84 (2H, q), 1.34 (3H, t)

實施例 2-6

2-[[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙醇



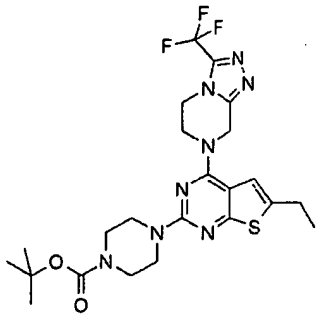
除了使用二乙醇胺(21 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮

外，根據與實施例 2-2 相同之方法製備 31 mg 之標題化合物(67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.89 (4H, t), 3.80 (4H, t), 2.83 (2H, q), 1.33 (3H, t)

製備例 2-7-1

4-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-羧酸第三丁酯

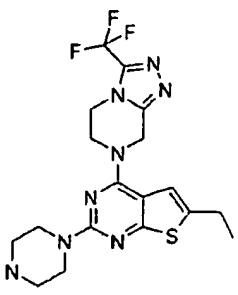


除了使用哌啡-1-羧酸第三丁酯(37 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 2-2 相同之方法製備 31 mg 之標題化合物(56%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.78 (2H, t), 3.50 (2H, t), 2.84 (2H, q), 1.49 (9H, s), 1.34 (3H, t)

實施例 2-7

7-(6-乙基-2-哌啡-1-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

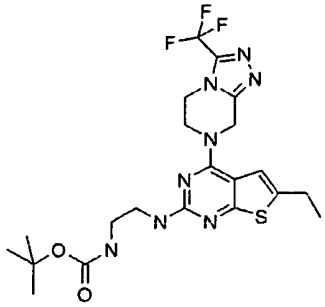


除了使用自製備例 2-7-1 獲得之化合物(31 mg, 0.058 mmol)代替自製備例 1-4-1 獲得之化合物外，根據與實施例 1-4 相同之方法製備 30 mg 之標題化合物(100%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 9.26 (2H, br s), 7.27 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.15~3.90 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.14 (2H, br s), 2.84 (2H, q), 1.28 (3H, t)

製備例 2-8-1

{2-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯

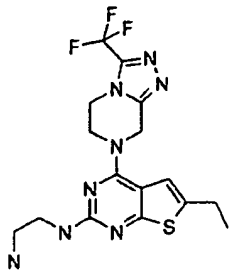


將自製備例 2-2-2 獲得之化合物(39 mg, 0.1 mmol)及(2-胺基-乙基)-胺甲酸第三丁酯(32 mg, 0.2 mmol)稀釋於丁醇(2 mL)中，隨後於微波反應器中加熱至 150℃ 並攪拌 2 小時。所得溶液冷卻至室溫後，於減壓蒸餾下並溶解於甲醇(5 mL)中。加入二碳酸二第三丁酯(218 mg, 1.0 mmol)並攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾以移除溶劑後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化，以給出 33 mg 之標題化合物(65%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.25 (1H, t), 5.20 (2H, s), 5.04 (1H, br s), 4.34 (2H, t), 4.23 (2H, t), 3.53 (2H, q), 3.35 (2H, q), 2.83 (2H, q), 1.43 (9H, s), 1.33 (3H, t)

實施例 2-8

N*1*-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙烷-1,2-二胺

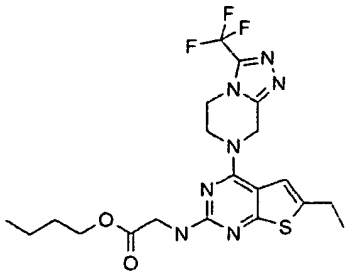


除了使用自製備例 2-8-1 獲得之化合物(31 mg, 0.058 mmol)代替自製備例 1-4-1 獲得之化合物外，根據與實施例 1-4 相同之方法製備 31 mg 標題化合物(100%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.03 (2H, br s), 7.31 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.37 (2H, m), 3.75~3.43 (4H, m), 3.00 (2H, m), 2.84 (2H, q), 1.28 (3H, t)

製備例 2-9-1

[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙酸丁酯



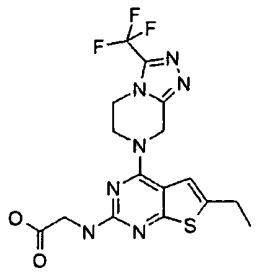
將自製備例 2-2-2 獲得之化合物(39 mg, 0.1 mmol)、甘胺酸甲酯之鹽酸鹽(25 mg, 0.2 mmol)及二異丙基乙基胺(26 mg, 0.2 mmol)稀釋於丁醇(2 mL)中，隨後於微波反應器中加熱至 150℃並攪拌 2 小時。所得混合物於減壓下蒸

餾以移除溶劑，隨後藉由使用比例為 93:7 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得 16 mg 之標題化合物(33%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, s), 5.41 (1H, t), 5.20 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.27~4.12 (4H, m), 2.84 (2H, q), 1.63 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.34 (3H, t), 0.92 (3H, t)

實施例 2-9

[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙酸

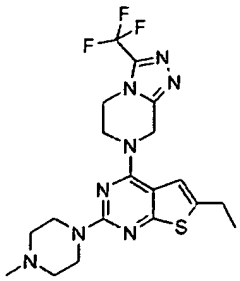


除了使用自製備例 2-9-1 獲得之化合物(16 mg, 0.033 mmol)代替自實施例 1-45 獲得之化合物外，根據與實施例 1-46 相同之方法製備 12 mg 之標題化合物(86%)。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 7.06 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.42 (2H, t), 4.27 (2H, t), 47 (2H, s), 2.88 (2H, q), 1.35 (3H, t)

實施例 2-10

7-[6-乙基-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

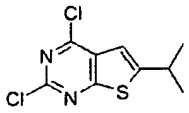


除了使用 1-甲基哌啡(20 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，根據與實施例 2-2 相同之方法製備 45 mg 之標題化合物(100%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.38 (2H, t), 4.23 (2H, t), 3.86 (4H, t), 2.87 (2H, q), 2.51 (4H, t), 2.38 (3H, s), 1.37 (3H, t)

製備例 2-11-1

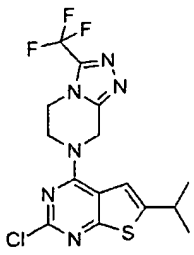
2,4-二氯-6-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶



藉由已知方法(見 WO 2006/079916)製備標題化合物。

製備例 2-11-2

7-(2-氯-6-異丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



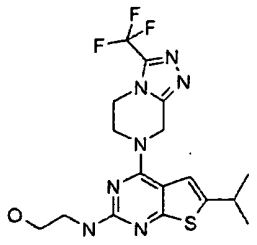
使用自製備例 2-11-1 獲得之化合物(108 mg, 0.437 mmol)及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(100 mg, 0.437 mmol)，根據與製備例 1-1-3 相似之方法製備 139 mg 之標

題化合物(79%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.03 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.37 (4H, m), 3.25 (1H, m), 1.42 (3H, s), 1.40 (3H, s)

實施例 2-11

2-[6-異丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

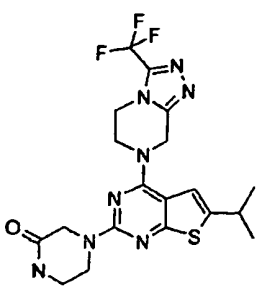


使用自製備例 2-11-2 獲得之化合物(40 mg, 0.099 mmol)及 2-胺基乙醇(18 mg, 0.298 mmol),根據與實施例 1-1 相似之方法製備 40 mg 之標題化合物(94%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.78 (1H, s), 5.29 (1H, br s), 5.19 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.19 (2H, t), 3.81 (2H, m), 3.59 (1H, m), 1.35 (3H, s), 1.34 (3H, s)

實施例 2-12

4-[6-異丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

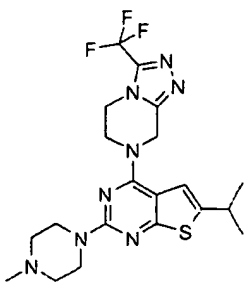


將自製備例 2-11-2 獲得之化合物(40 mg, 0.099 mmol)及哌啡-2-酮(30 mg, 0.298 mmol)稀釋於丁醇(3 mL)中，隨後於微波反應器中加熱至 150℃並攪拌 1 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 9:1 二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法純化以獲得 40 mg 之 4-[6-異丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮。將 40 mg 之所獲得之 4-[6-異丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮溶解於二氯甲烷(2 mL)中，隨後在其中加入 4M HCl/二噁烷溶液(3 mL)並於室溫攪拌 30 分鐘。於減壓下乾燥所得混合物而獲得 45 mg 之標題化合物(步驟 2；90%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO,d_6)；δ 8.05 (1H, br s), 7.19 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.23 (2H, m), 4.18 (2H, s), 3.89 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.18 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.30 (3H, s)

實施例 2-13

7-[6-異丙基-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



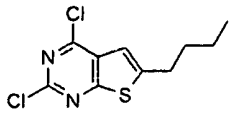
使用自製備例 2-11-2 獲得之化合物(40 mg, 0.099

mmol)及 1-甲基哌啡(30 mg, 0.298 mmol)，根據與實施例 1-1 相似之方法製備 30 mg 之標題化合物(65%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.76 (1H, s), 5.17 (1H, br s), 4.34 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.82 (2H, m), 3.13 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.35 (3H, s)

製備例 2-14-1

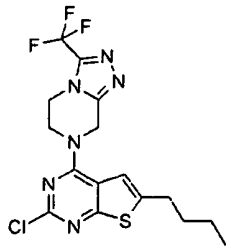
6-丁基-2,4-二氯-噻吩并[2,3-d]嘧啶



藉由已知方法(見 WO 2006/079916)製備標題化合物。

製備例 2-14-2

7-(6-丁基-2-氯-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



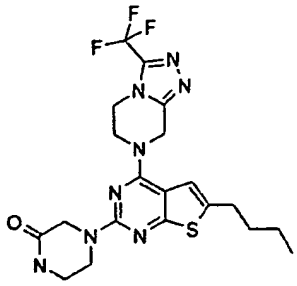
使用自製備例 2-14-1 獲得之化合物(100 mg, 0.383 mmol)及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(88 mg, 0.459 mmol)，根據與製備例 1-1-3 相似之方法製備 147 mg 之標題化合物(92%)

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.03 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.38 (4H, m), 2.91 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.44 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 2-14

4-[6-丁基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

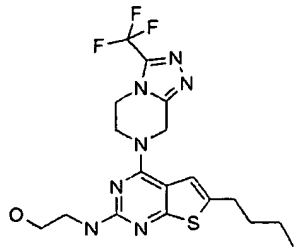


使用自製備例 2-14-2 獲得之化合物(40 mg, 0.096 mmol)及哌啡-2-酮(30 mg, 0.288 mmol)，根據與實施例 2-12 相似之方法製備 46 mg 之標題化合物(93%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.06 (1H, br s), 7.25 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.23 (2H, m), 4.18 (2H, s), 3.89 (2H, m), 3.27 (2H, m), 2.81 (2H, t), 1.63 (2H, m), 1.35 (2H, m), 0.92 (3H, t)

實施例 2-15

2-[6-丁基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

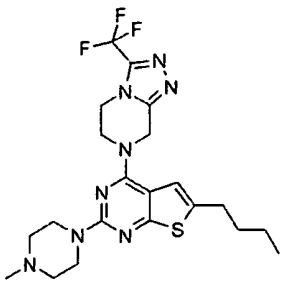


使用自製備例 2-14-2 獲得之化合物(40 mg, 0.096 mmol)及 2-胺基乙醇(17 mg, 0.288 mmol)，根據與實施例 1-1 相似之方法製備 35 mg 之標題化合物(83%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.21 (1H, m), 5.19 (2H, s), 4.32 (2H, m), 4.20 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.60 (2H, m), 2.80 (2H, t), 1.68 (2H, m), 1.40 (2H, m), 0.94 (3H, t)

實施例 2-16

7-[6-丁基-2-(4-甲基-哌啡-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

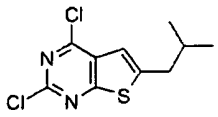


使用自製備例2-14-2獲得之化合物(40 mg, 0.096 mmol)及1-甲基哌啡(29 mg, 0.288 mmol)，根據與實施例1-1相似之方法製備35 mg之標題化合物(76%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 6.75 (1H, s), 5.17 (1H, s), 4.34 (2H, m), 4.19 (2H, m), 3.82 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.48 (4H, m), 2.35 (3H, s), 1.68 (2H, m), 1.42 (2H, m), 0.95 (3H, t)

製備例2-17-1

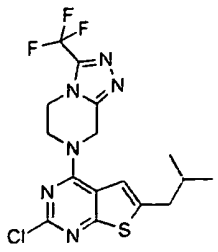
2,4-二氯-6-異丁基-噻吩并[2,3-d]嘧啶



藉由已知方法(見WO 2006/079916)製備標題化合物。

製備例2-17-2

7-(2-氯-6-異丁基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

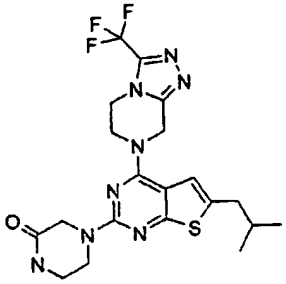


使用自製備例 2-17-1 獲得之化合物(100 mg, 0.383 mmol)及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(105 mg, 0.459 mmol)，根據與製備例 1-1-3 相似之方法製備 90 mg 之標題化合物(56%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.02 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.39 (4H, m), 2.76 (2H, d), 1.99 (1H, m), 1.01 (3H, s), 0.99 (3H, s)

實施例 2-17

4-[6-異丁基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

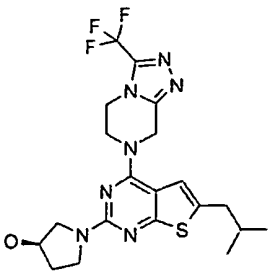


使用自製備例 2-17-2 獲得之化合物(30 mg, 0.072 mmol)及哌啡-2-酮(22 mg, 0.216 mmol)，根據與實施例 2-12 相似之方法製備 27 mg 之標題化合物(73%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.05 (1H, br s), 7.24 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.18 (2H, s), 3.88 (2H, m), 3.27 (2H, m), 2.67 (2H, d), 1.95 (1H, m), 0.94 (3H, s), 0.92 (3H, s)

實施例 2-18

(R)-1-[6-異丁基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-醇

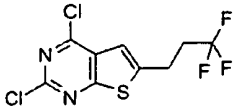


使用自製備例 2-17-2 獲得之化合物(30 mg, 0.072 mmol)及(R)-吡咯啶-3-醇(27 mg, 0.022 mmol)，根據與實施例 1-1 相似之方法製備 18 mg 之標題化合物(54%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.75 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.60 (1H, br s), 4.33 (2H, m), 4.20 (2H, m), 3.68~3.74 (4H, m), 2.65 (2H, d), 2.20 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.95 (1H, m), 0.97 (3H, s), 0.96 (3H, s)

製備例 2-19-1

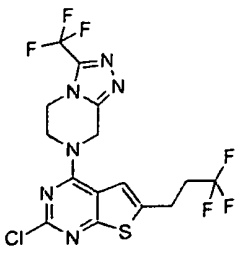
2,4-二氯-6-(3,3,3-三氟丙基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶



藉由已知方法(見 WO 2006/079916)製備標題化合物。

製備例 2-19-2

7-[2-氯-6-(3,3,3-三氟丙基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



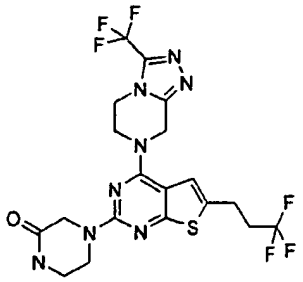
使用自製備例 2-19-1 獲得之化合物(100 mg, 0.332 mmol)及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(94 mg, 0.399

mmol)，根據與製備例 1-1-3 相似之方法製備 110 mg 之標題化合物(43%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.14 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.40 (4H, s), 3.20 (2H, m), 2.56 (2H, m)

實施例 2-19

4-[4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-(3,3,3-三氟-丙基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

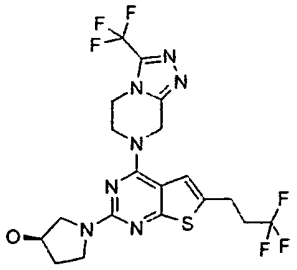


使用自製備例 2-19-2 獲得之化合物(30 mg, 0.066 mmol)及哌啡-2-酮(20 mg, 0.197 mmol)，根據與實施例 2-12 相似之方法製備 37 mg 之標題化合物(100%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.07 (1H, br s), 7.40 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.36 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.19 (2H, s), 3.88 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.06 (2H, m), 2.72 (2H, m)

實施例 2-20

(R)-1-[4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-(3,3,3-三氟-丙基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-醇

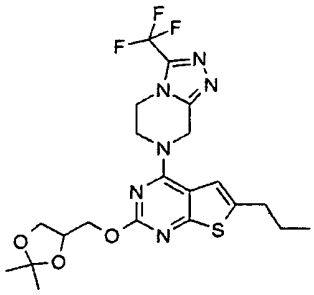


使用自製備例 2-19-2 獲得之化合物(30 mg, 0.066 mmol)及(R)-吡咯啶-3-醇(24 mg, 0.197 mmol)，根據與實施例 1-1 相似之方法製備 30 mg 之標題化合物(90%)。

^{1}H NMR (400MHz, DMSO,d_6) ; δ 7.30 (1H, s), 5.09 (2H, s), 4.87 (2H, d), 4.32 (3H, m), 4.17 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.01 (2H, m), 2.68 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.84 (1H, m)

製備例 3-1-1

7-[2-(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4-基甲氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



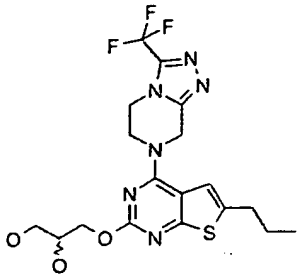
除了使用(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜戊烷-4-基)-甲醇(0.66 g, 5.0 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 1.03 g 之標題化合物(83%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.57~4.28 (7H, m), 4.17 (1H, dd), 3.91 (1H, dd), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.01 (3H, t)

實施例 3-1

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

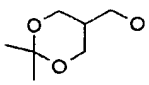


將自製備例 3-1-1 獲得之化合物(1.03 g, 2.07 mmol)溶解於甲醇(15 mL)中，隨後加入濃鹽酸水溶液(0.8 mL)並攪拌 1 小時。所得溶液以 10 M NaOH 水溶液鹼化後，於減壓下蒸餾，隨後以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化，以給出 0.89 g 之標題化合物(94%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.48 (2H, m), 4.33 (4H, m), 4.12 (1H, m), 3.75 (2H, m), 3.47 (1H, br s), 2.83 (2H, t), 2.72 (1H, br s), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 3-2-1

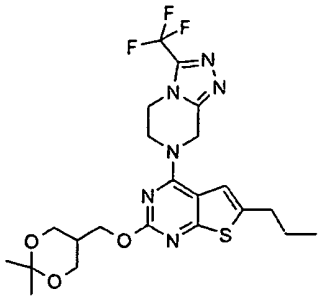
(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基)-甲醇



藉由已知方法(見 WO 2006/079916)製備標題化合物。

製備例 3-2-2

7-[2-(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基甲氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

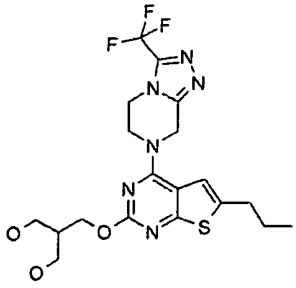


除了使用自製備例 3-2-1 獲得之化合物(146 mg, 1.0 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 128 mg 之標題化合物(51%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.93 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.47 (2H, d), 4.34 (4H, m), 4.08 (2H, dd), 3.86 (2H, dd), 2.82 (2H, t), 2.20 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.00 (3H, t)

實施例 3-2

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-丙烷-1,3-二醇

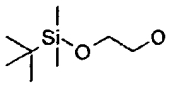


除了使用自製備例 3-2-2 獲得之化合物(128 mg, 0.25 mmol)代替自製備例 3-1-1 獲得之化合物外，根據與實施例 3-1 相同之方法製備 84 mg 之標題化合物(71%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.56 (2H, d), 4.35 (4H, m), 3.88 (4H, br s), 3.18 (2H, br s), 2.82 (2H, t), 2.23 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 3-3-1

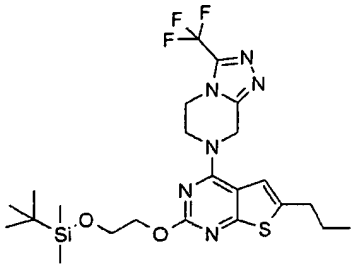
2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙醇



藉由已知方法(見 J. Org. Chem., 51, 3388 (1986))製備標題化合物。

製備例 3-3-2

7-{2-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙氧基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

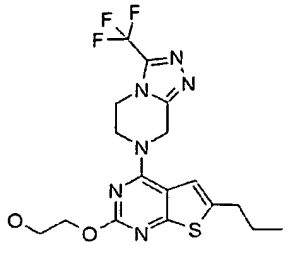


除了使用自製備例 3-3-1 獲得之化合物(35 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 36 mg 之標題化合物(67%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.92 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.43 (2H, t), 4.36 (2H, m), 4.29 (2H, m), 3.97 (2H, t), 2.81 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.87 (9H, s), 0.06 (6H, s)

實施例 3-3

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙醇

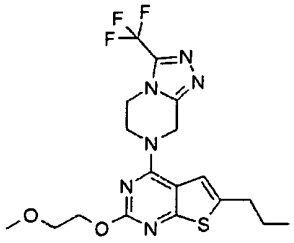


將自製備例 3-3-2 獲得之化合物(36 mg, 0.07 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)中，隨後加入 1M 四丁基氟化銨(0.25 mL, 0.25 mmol)並攪拌 2 小時。在其中加入乙酸乙酯(20 mL)，並以水(10 mL)洗滌兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用比例為 1:1 之己烷及乙酸乙酯之混合物之管柱色層析法予以純化而獲得 20 mg 之標題化合物(71%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.51 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.32 (2H, m), 3.98 (2H, t), 2.82 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-4

7-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



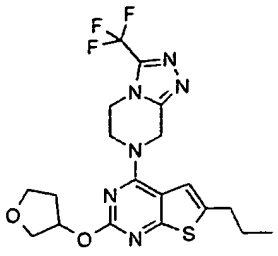
除了使用 2-甲氧基-乙醇(39 mg, 0.51 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 32 mg 之標題化合物(73%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.93 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.53 (2H, t), 4.35 (2H, m), 4.32 (2H, m), 3.77 (2H, t), 3.43 (3H, s), 2.82 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-5

7-[6-丙基-2-(四氫-呋喃-3-基氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶

-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

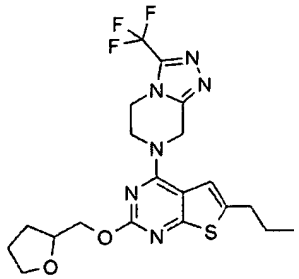


除了使用四氫呋喃-3-醇(18 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 27 mg 之標題化合物(60%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.55 (1H, m), 5.29 (2H, s), 4.34 (4H, m), 4.10 (1H, dd), 4.07~3.88 (3H, m), 2.84 (2H, t), 2.26 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 3-6

7-[6-丙基-2-(四氫-呋喃-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

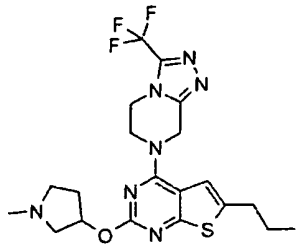


除了使用(四氫呋喃-2-基)-甲醇(20 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 30 mg 之標題化合物(64%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.93 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.40~4.27 (7H, m), 3.94 (1H, dd), 3.82 (1H, dd), 2.83 (2H, t), 2.15~1.70 (6H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-7

7-[2-(1-甲基-吡咯啶-3-基氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

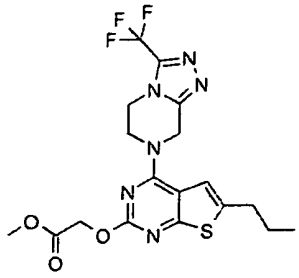


除了使用 1-甲基-吡咯啶-3-醇(20 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 33 mg 之標題化合物(70%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.93 (1H, s), 5.44 (1H, m), 5.28 (2H, s), 4.33 (2H, m), 3.03 (1H, dd), 2.88~2.72 (4H, m), 2.57 (1H, dd), 2.41 (3H, s), 2.37 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-8

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙酸甲酯

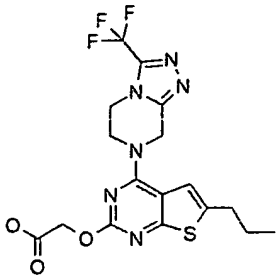


除了使用羥基-乙酸甲酯(19 mg, 0.21 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 7 mg 之標題化合物(14%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s). 5.30 (2H, s), 4.92 (2H, s), 4.35 (2H, m), 4.30 (2H, m), 3.77 (3H, s), 2.82 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-9

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙酸

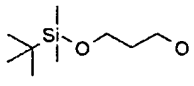


將自實施例 3-8 獲得之化合物(4.8 mg, 0.01 mmol)溶解於四氫呋喃(1.5 mL)及甲醇(0.5 mL)中，隨後在其中加入 1.0 N NaOH 水溶液(0.1 mL, 0.1 mmol)並攪拌 1 小時。所得溶液以 6.0 N HCl 水溶液酸化後，於減壓下蒸餾以移除溶劑，隨後以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得 3.6 mg 之標題化合物(77%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.18 (2H, br s), 4.73 (2H, br s), 4.40-4.20 (4H, m), 2.71 (2H, t), 1.67 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 3-10-1

3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-丙烷-1-醇

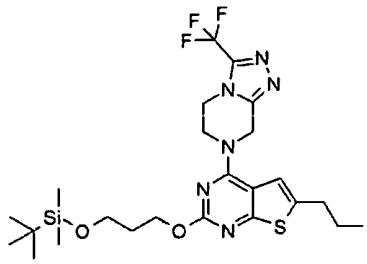


藉由已知方法(見 J. Org. Chem., 51, 3388 (1986))

製備標題化合物。

製備例 3-10-2

7-{2-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-丙氧基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

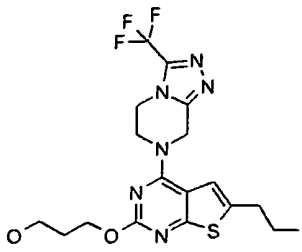


除了使用自製備例 3-10-1 獲得之化合物(126 mg, 0.66 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 142 mg 之標題化合物(78%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 6.93 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.46 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.33 (2H, m), 3.80 (2H, t), 2.83 (2H, t), 2.02 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.88 (9H, s), 0.04 (6H, s)

實施例 3-10

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1-醇



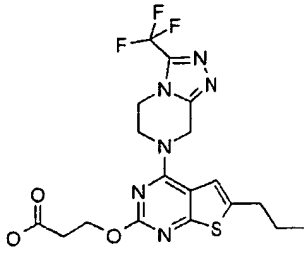
將自製備例 3-10-2 獲得之化合物(142 mg, 0.26 mmol)溶解於四氫呋喃(7 mL)中，隨後在其中加入 1 M 四丁基氟

化銨(0.4 mL, 0.4 mmol)並攪拌 2 小時。在其中加入乙酸乙酯(50 mL)並以水(25 mL)洗滌兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用比例為 1:2 之己烷及乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得 71 mg 之標題化合物(60%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.93 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.55 (2H, t), 4.36 (2H, m), 4.32 (2H, m), 3.78 (2H, t), 2.82 (2H, t), 2.04 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-11

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酸

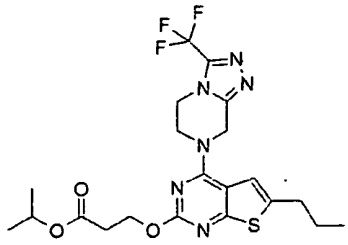


將自實施例 3-10 獲得之化合物(19 mg, 0.04 mmol)溶解於乙腈(1.5 mL)及緩衝劑(pH 6.7, 1 mL)中，隨後加入 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(2 mg)、亞氯酸鈉(16 mg, 0.16 mmol)及次氯酸鈉水溶液(0.05 mL)並攪拌 72 小時。在其中加入乙酸乙酯(15 mL)並，以水(5 mL)洗滌兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用乙酸乙酯之柱色層分析予以純化，以獲得 13 mg 之標題化合物(65%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.64 (2H, t), 4.36 (2H, m), 4.30 (2H, m), 2.88 (2H, t), 2.82 (2H, t), 1.73 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 3-12

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酸異丙酯

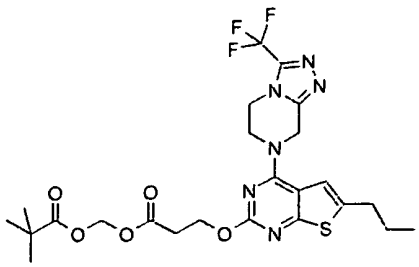


將自實施例 3-11 獲得之化合物(70 mg, 0.153 mmol)溶解於異丙醇(10 mL)中，隨後緩慢滴加草醯氯(0.5 L)並於回流下攪拌 4 小時。減壓蒸餾所得混合物，隨後藉由使用乙酸乙酯及二氯甲烷之 1:4 混合物之柱色層分析予以純化，以給出 60 mg 標題化合物(78%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.93 (1H, s), 5.30 (2H, s), 5.05 (1H, m), 4.64 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.30 (2H, m), 2.79~2.85 (4H, m), 1.78 (2H, m), 1.26 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.01 (3H, t)

實施例 3-13

2,2-二甲基-丙酸 3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯氧基甲酯



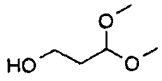
將自實施例 3-11 獲得之化合物(70 mg, 0.153 mmol)

及碳酸鉀(42 mg, 0.230 mmol)稀釋於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，隨後加入新戊酸氯甲酯(33 μL, 0.230 mmol)並於 70°C 攪拌 4 小時。於其中加入乙酸乙酯(50 mL)，並以水(50 mL)洗滌兩次。於減壓下蒸餾所得混合物，隨後藉由使用比例為 1:4 之二氯甲烷及乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化而獲得 55 mg 之標題化合物(63%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.79 (2H, s), 5.30 (2H, s), 4.66 (2H, t), 4.36 (2H, m), 4.31 (2H, m), 2.90 (2H, t), 2.83 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.20 (9H, s), 1.01 (3H, t)

製備例 3-14-1

3,3-二甲氧基-丙烷-1-醇



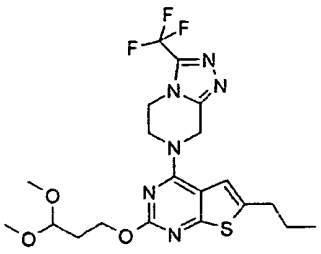
將 3,3-二甲氧基-丙酸甲酯(5 g, 33.7 mmol)稀釋於乙醚(100 mL)中，隨後冷卻至 0℃。在其中緩慢加入氫化鋁鋰(1.41 g, 37.2 mmol)，並攪拌 1 小時。依序在其中加入水(1.4 mL)、4 N NaOH 水溶液(1.4 mL)及水(4.2 mL)，隨後攪拌 1 小時。所產生之固體經過濾後，以乙醚洗滌若干次。於減壓下蒸餾所收集之濾液，以獲得 4.05 g 之標題化合物(99%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.54 (1H, t), 3.73 (2H, t), 3.36 (6H, s), 1.87 (2H, m)

實施例 3-14

7-[2-(3,3-二甲氧基-丙氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啡

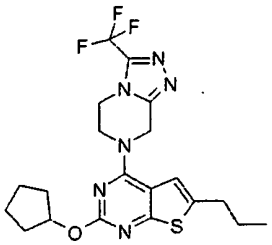


除了使用自製備例 3-14-1 獲得之化合物(54 mg, 0.45 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 76 mg 之標題化合物(70%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.92 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.65 (1H, t), 4.43 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.30 (2H, m), 3.36 (6H, s), 2.82 (2H, t), 2.13 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-15

7-(2-環戊基氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



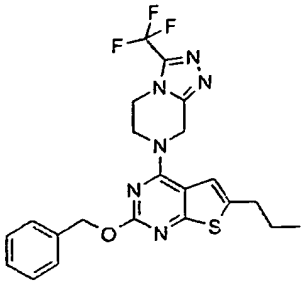
除了使用環戊醇(17 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 31 mg 之標題化合物(69%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.90 (1H, s), 5.39 (1H, m), 5.27 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.29 (2H, t), 2.81 (2H, t), 2.40~1.58 (10H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-16

7-(2-苄基氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三

氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

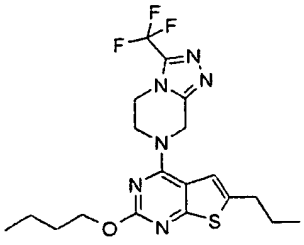


除了使用苯甲醇(22 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 11 mg 之標題化合物(23%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.46 (2H, d), 7.35 (2H, t), 7.29 (1H, t), 6.92 (1H, s), 5.43 (2H, s), 5.27 (2H, s), 4.25 (4H, s), 2.82 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-17

7-(2-丁氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

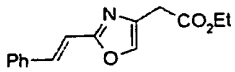


在自製備例 1-1-3 獲得之化合物(49 mg, 0.12 mmol)及氰化鈉(11.9 mg, 0.24 mmol)中加入丁醇(2 mL)，於微波反應器內加熱至 150℃，且進行反應 1 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 2:1 之己烷及乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得 6 mg 之標題化合物(11%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.92 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.36 (4H, m), 4.29 (2H, m), 2.82 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.97 (3H, t)

製備例 3-18-1

[2-((E)-苯乙烯基)-噁唑-4-基]-乙酸乙酯

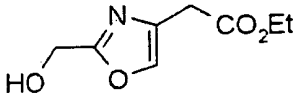


在 4-氯乙醯乙酸乙酯(51.3 g, 311 mmol)中加入(E)-3-苯基丙烯醯胺(25.5 g, 173 mmol)，且於 100℃攪拌 16 小時。在其中加入乙酸乙酯(300 mL)，所得混合物以乙酸乙酯及水萃取後，於減壓下蒸餾以獲得 29.8 mg 之標題化合物(67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.62 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.40~7.33 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 4.37 (q, 2H), 3.64 (d, 2H), 1.29 (t, 3H)

製備例 3-18-2

(2-羥甲基-噁唑-4-基)-乙酸乙酯



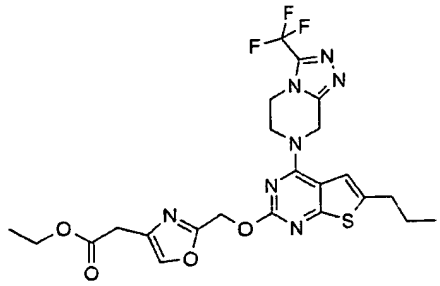
將自製備例 3-18-1 獲得之化合物(10.2 g, 39.6 mmol)溶解於比例為 2:1 之四氫呋喃及水之混合物(300 mL)中，隨後在其中加入催化量之四氧化鋨(102 mg, 0.40 mmol)及過碘酸鈉(25.4 g, 119 mmol)。所得混合物於室溫攪拌 16 小時並過濾後，以水洗滌並於減壓下蒸餾而獲得不純之醛化合物。在所得化合物中加入乙醇(50 mL)，並隨後加入硼氫化鈉(2.95 g, 79.3 mmol)。所得混合物於室溫攪拌 5 小時後，於減壓下蒸餾以移除乙醇，隨後以二氯甲烷及水

洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得 4.50 g 之標題化合物(61%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.62 (s, 1H), 4.71 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.07 (br s, 1H), 1.28 (t, 3H)

實施例 3-18

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-噁唑-4-基}-乙酸乙酯

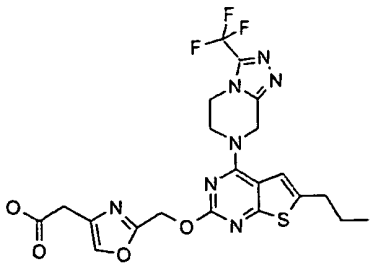


除了使用自製備例 3-18-2 獲得之化合物(46 mg, 0.25 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 24 mg 之標題化合物(35%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.63 (1H, s), 6.95 (1H, s), 5.46 (2H, s), 5.30 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.30 (2H, m), 4.17 (2H, q), 3.60 (2H, s), 2.82 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.27 (3H, t), 1.00 (3H, t)

實施例 3-19

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-噁唑-4-基}-乙酸

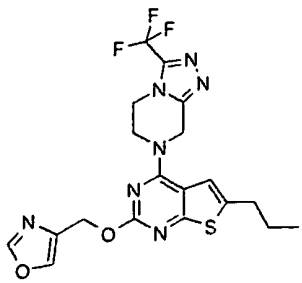


將自實施例 3-18 獲得之化合物(21 mg, 0.04 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)及甲醇(1 mL)中，隨後加入 1.0 N NaOH 水溶液(0.1 mL, 0.1 mmol)並攪拌 1 小時。所得溶液以 6.0 N HCl 水溶液酸化後，於減壓下蒸餾以移除溶劑，隨後以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得 9 mg 之標題化合物(45%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.78 (1H, s), 7.22 (1H, s), 5.45 (2H, s), 5.26 (2H, s), 4.39 (2H, m), 4.31 (2H, m), 3.55 (2H, s), 2.84 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-20

7-[2-(噁唑-4-基甲氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



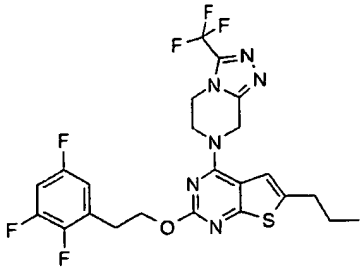
除了使用噁唑-4-基-甲醇(20 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 30

mg之標題化合物(64%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.86 (1H, s), 7.76 (1H, s), 6.94 (1H, s), 5.38 (2H, s), 5.29 (2H, s), 4.32 (4H, m), 2.82 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-21

7-{6-丙基-2-[2-(2,3,5-三氟-苯基)-乙氧基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

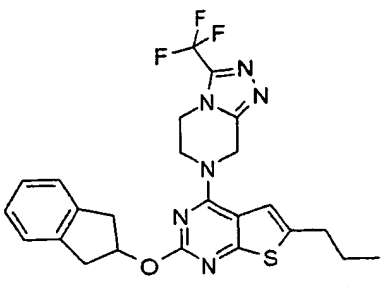


除了使用 2-(2,3,5-三氟-苯基)-乙醇(35 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 35 mg之標題化合物(65%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.13 (1H, d), 6.93 (1H, s), 6.89 (1H, m), 5.29 (2H, s), 4.54 (2H, t), 4.36 (2H, t), 4.30 (2H, t), 3.10 (2H, t), 2.82 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-22

7-[2-(二氫茚-2-基氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

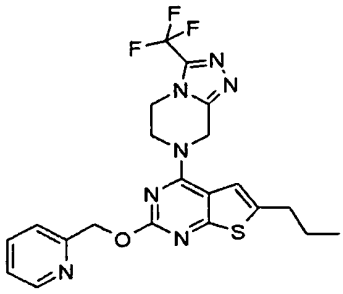


除了使用氫茚-2-醇(27 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 21 mg 之標題化合物(42%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 7.24~7.15 (4H, m), 6.93 (1H, s), 5.79 (1H, m), 5.28 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.29 (2H, t), 3.43 (2H, dd), 3.20 (2H, dd), 2.83 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-23

7-[6-丙基-2-(吡啶-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

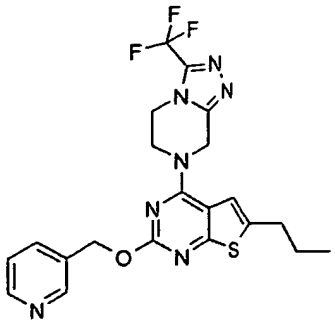


除了使用吡啶-2-基-甲醇(22 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 21 mg 之標題化合物(44%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 7.66 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 6.93 (1H, s), 5.54 (2H, m), 5.28 (2H, s), 4.25 (2H, t), 4.18 (2H, t), 2.81 (2H, t), 1.74 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 3-24

7-[6-丙基-2-(吡啶-3-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

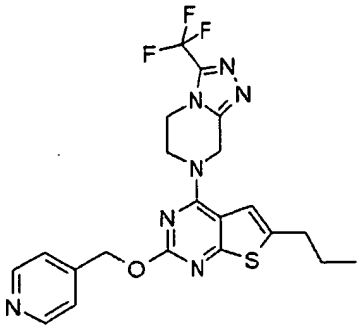


除了使用吡啶-3-基-甲醇(22 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 41 mg 之標題化合物(85%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.72 (1H, s), 8.54 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 6.94 (1H, s), 5.44 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.28 (4H, m), 2.82 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-25

7-[6-丙基-2-(吡啶-4-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

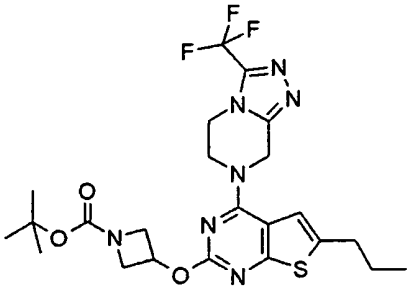


除了使用吡啶-4-基-甲醇(22 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 40 mg 之標題化合物(83%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.57 (2H, d), 7.36 (2H, d), 6.93 (1H, s), 5.43 (2H, s), 5.27 (2H, s), 4.29 (4H, m), 2.82 (2H, t), 1.73 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 3-26-1

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-四氫吖唉-1-羧酸第三丁酯

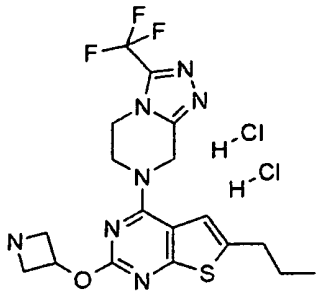


除了使用自製備例 1-83-2 獲得之化合物(35 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 38 mg 之標題化合物(70%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.96 (1H, s), 5.33 (1H, m), 5.30 (2H, s), 4.42~4.28 (6H, m), 4.05 (2H, dd), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-26

7-[2-(四氫吖唉-3-基氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

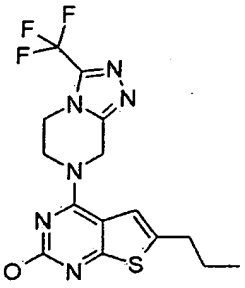


除了使用自製備例 3-26-1 獲得之化合物(38 mg, 0.07 mmol)代替自製備例 1-4-1 獲得之化合物外，根據與實施例 1-4 相同之方法製備 30 mg 之標題化合物(83%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 9.27 (1H, br s), 9.08 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 5.39 (1H, m), 5.22 (2H, s), 4.46~4.26 (6H, m), 4.05 (2H, m), 2.85 (2H, t), 1.68 (2H, m), 0.95 (3H, t)

實施例 3-27

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-醇

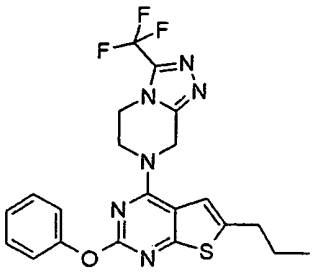


將自實施例 3-14 獲得之化合物(66 mg, 0.14 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，隨後在其中加入對甲苯磺酸水合物(28 mg, 0.15 mmol)並攪拌 1 小時。所得混合物以乙酸乙酯(15 mL)稀釋後，以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用比例為 1:2 己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得 3.1 mg 之標題化合物(6%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.88 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.39 (4H, m), 2.76 (2H, t), 1.70 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 3-28

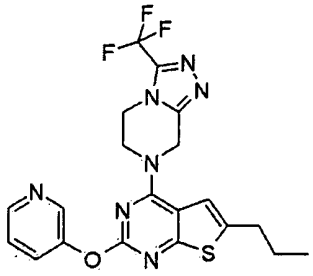
7-(2-苯氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



除了使用苯酚(19 mg, 0.2 mmol)代替哌啶-3-羧酸乙酯外，根據與實施例 1-45 相同之方法製備 24 mg 之標題化合物(52%)。

實施例 3-29

7-[6-丙基-2-(吡啶-3-基氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

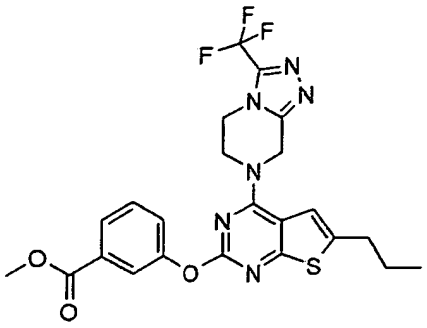


使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及 3-羥基吡啶(11.8 mg, 0.124 mmol)，根據與實施例 1-45 相似之方法製備 10 mg 之標題化合物(17%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.56 (1H, m), 8.50 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.37 (1H, m), 6.99 (1H, s), 4.26 (2H, m), 4.21 (2H, m), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-30

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸甲酯

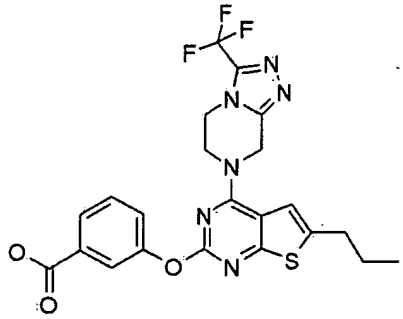


使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及 3-羥基-苯甲酸甲酯(19.0 mg, 0.124 mmol)，根據與實施例 1-45 相似之方法製備 47 mg 之標題化合物(73%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.92 (1H, m), 7.89 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.38 (1H, m), 6.97 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.21 (2H, m), 4.17 (2H, m), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-31

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸



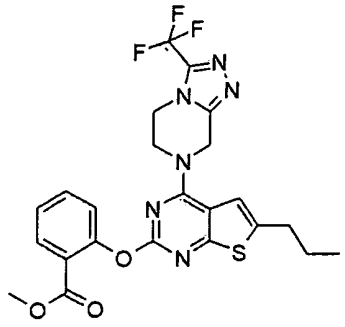
將自實施例 3-30 獲得之化合物(40 mg, 0.077 mmol)溶解於比例為 5:3:1 之四氫呋喃、水及甲醇之混合物中，在其中加入氫氧化鋰(6.5 mg, 0.154 mmol)並於室溫攪拌 4 小時。於減壓下蒸餾所得混合物，隨後藉由使用比例為 1:1 之乙酸乙酯與二氯甲烷之混合物之管柱層析法予以純

化，以獲得 9 mg 之標題化合物(23%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.96 (2H, br), 7.48 (1H, br), 7.41 (1H, br), 6.98 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.24 (2H, m), 4.18 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-32

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸甲酯

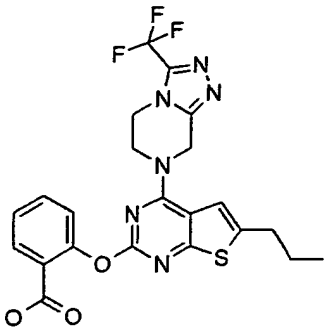


使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及 2-羥基-苯甲酸甲酯(19.0 mg, 0.124 mmol)，根據與實施例 1-45 相似之方法製備 10 mg 之標題化合物(16%)。

^{1}H NMR(400MHz. $CDCl_3$) ; δ 7.98 (1H, m), 7.59 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.22 (1H, m), 6.94 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.18 (2H, m), 4.12 (2H, m), 3.65 (3H, s), 2.824 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-33

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸

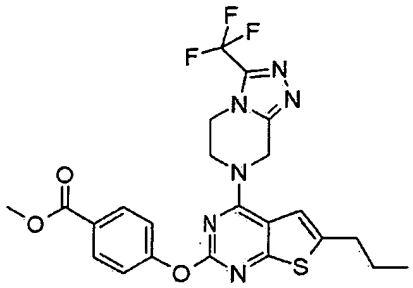


使用自實施例 3-32 獲得之化合物(10 mg, 0.019 mmol)，根據與實施例 3-31 相似之方法製備 0.8 mg 之標題化合物(8%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.08 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.26 (1H, m), 6.96 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.18 (2H, m), 4.16 (2H, m), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-34

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸甲酯

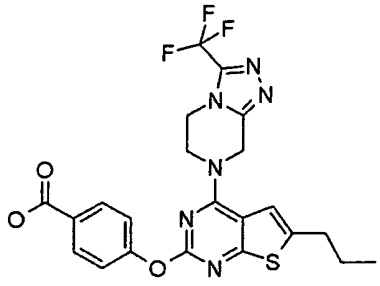


使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及 4-羥基-苯甲酸甲酯(19.0 mg, 0.124 mmol)，根據與實施例 1-45 相似之方法製備 30 mg 之標題化合物(47%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.08 (2H, d), 7.23 (2H, d), 6.98 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.24 (2H, m), 4.19 (2H, m), 3.93 (3H, s), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-35

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲酸

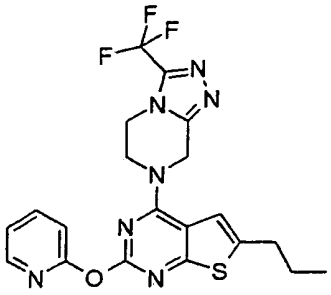


使用自實施例 3-34 獲得之化合物(30 mg, 0.058 mmol),根據與實施例 3-31 相似之方法製備 10 mg 之標題化合物(34%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.15 (2H, d), 7.07 (2H, d), 7.00 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.27 (2H, m), 4.24 (2H, m), 2.85 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-36

7-[6-丙基-2-(吡啶-2-基氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

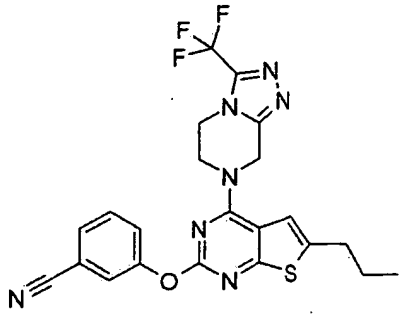


使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及 2-羥基吡啶(11.8 mg, 0.124 mmol),根據與實施例 1-45 相似之方法製備 34 mg 之標題化合物(59%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.32 (1H, m), 7.81 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.10 (1H, d), 6.98 (1H, m), 5.27 (2H, s), 4.26 (2H, m), 4.20 (2H, m), 2.85 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-37

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲腈

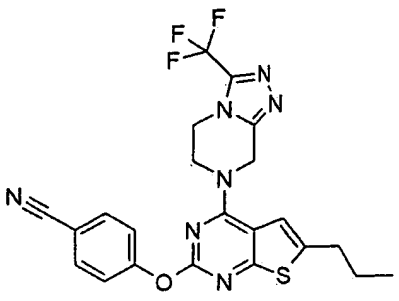


使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及 3-羥基苯甲腈(29.57 mg, 0.248 mmol)，根據與實施例 1-45 相似之方法製備 5 mg 之標題化合物(8%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.71 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.29 (1H, m), 6.98 (1H, m), 5.25 (2H, s), 4.25 (4H, m), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-38

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲腈



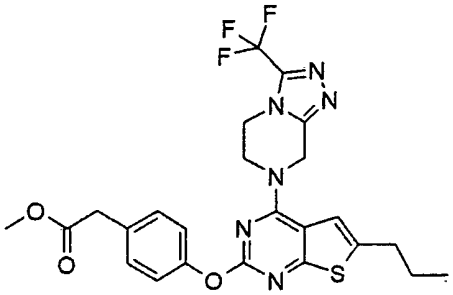
使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124

mmol)及 4-羥基苯甲腈(29.57 mg, 0.248 mmol)，根據與實施例 1-45 相似之方法製備 10 mg 之標題化合物(17%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.71 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.01 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.30 (2H, m), 4.24 (2H, m), 2.86 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-39

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-乙酸甲酯

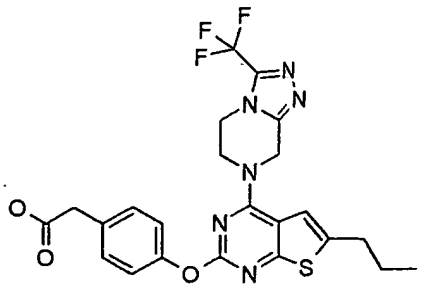


使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及(4-羥基苯基)-乙酸甲酯(20.6 mg, 0.248 mmol)，根據與實施例 1-45 相似之方法製備 15 mg 之標題化合物(23%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.30 (2H, d), 7.13 (2H, d), 6.96 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.19 (2H, m), 4.14 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.67 (2H, s), 2.84 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-40

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-乙酸

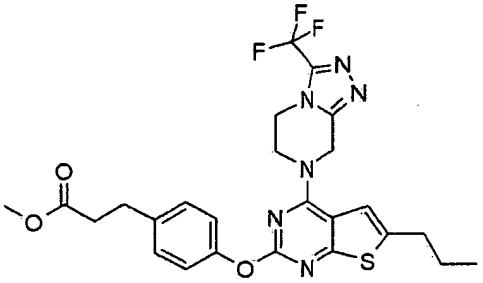


使用自實施例 3-39 獲得之化合物(12 mg, 0.023 mmol)，根據與實施例 3-31 相似之方法製備 5 mg 之標題化合物(43%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.32 (2H, d), 7.10 (2H, d), 6.94 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.18 (2H, m), 4.12 (2H, m), 3.69 (2H, s), 2.83 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-41

3-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-丙酸甲酯

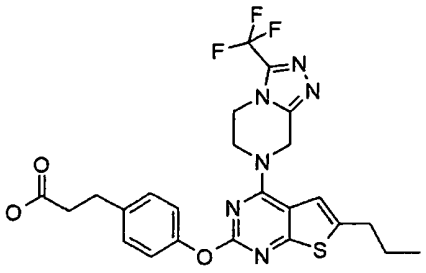


使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及 3-(4-羥基苯基)-丙酸甲酯(44.7 mg, 0.248 mmol)，根據與實施例 1-45 相似之方法製備 42 mg 之標題化合物(62%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.21 (2H, d), 7.08 (2H, d), 6.94 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.22 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.68 (3H, s), 2.98 (2H, t), 2.82 (2H, t), 2.66 (2H, t), 1.76 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 3-42

3-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-丙酸

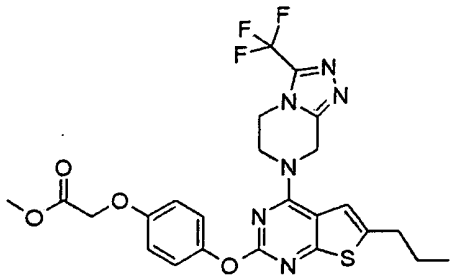


使自實施例 3-41 獲得之化合物(35 mg, 0.064 mmol)根據與實施例 3-31 相似之方法反應，以給出標題化合物(25 mg, 73%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.30 (2H, d), 7.03 (2H, d), 6.86 (1H, s), 4.74 (2H, s), 4.31 (2H, m), 4.17 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.84 (2H, t), 2.76 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-43

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯氧基}-乙酸甲酯

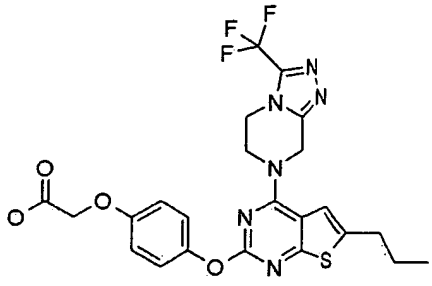


使自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)與(4-羥基苯基)-乙酸甲酯(45.2 mg, 0.248 mmol)根據與實施例 1-45 相似之方法反應，以獲得標題化合物(41 mg, 60%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.09 (2H, d), 6.92 (3H, m), 5.26 (2H, s), 4.66 (2H, s), 4.22 (2H, m), 4.14 (2H, m), 3.82 (3H, s), 2.82 (2H, t), 1.73 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 3-44

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯氧基}-乙酸

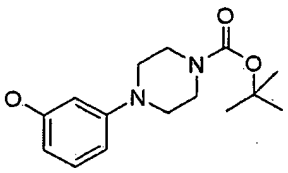


使自實施例 3-43 獲得之化合物(35 mg, 0.064 mmol)根據與實施例 3-31 相似之方法反應，以給出標題化合物(7 mg, 21%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.96 (4H, br), 6.86 (1H, br), 4.90 (2H, br), 4.61 (2H, br), 4.26 (2H, br), 4.13 (2H, br), 2.79 (2H, br), 1.70 (2H, br), 0.98 (3H, t)

製備例 3-45-1

4-(3-羥基-苯基)-哌啡-1-羧酸第三丁酯



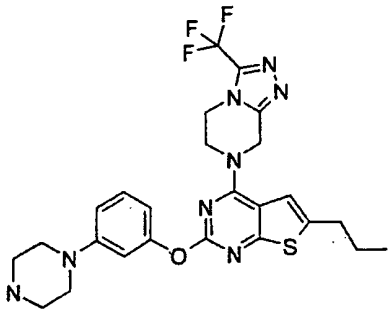
將 3-哌啡-1-基-苯酚(1.0 g, 5.61 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(1.1 g, 5.05 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，且於室溫攪拌 4 小時。所得混合物以 1N 鹽酸水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓

下蒸餾而獲得標題化合物(1.0 mg, 64%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.11 (1H, t), 6.49 (1H, m). 6.40 (1H, m), 6.35 (1H, m), 5.25 (4H, m). 3.57 (4H, m), 3.11 (4H, m), 1.49 (9H, s)

實施例 3-45

7-[2-(3-哌啡-1-基-苯氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



以甲苯(5 mL)稀釋自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及自製備例 3-45-1 獲得之化合物(69 mg, 0.248 mmol)、醋酸鈀(II) (2.79 mg, 0.012 mmol)、BINAP (11.59 mg, 0.0186 mmol)及碳酸銫(61 mg, 0.186 mmol)，隨後於迴流下攪拌 3 小時。所得溶液冷卻至室溫後，通過矽鈣石過濾，於減壓下蒸餾以移除溶劑，隨後藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化，以給出 4-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-哌啡-1-羧酸第三丁酯(54 mg)。

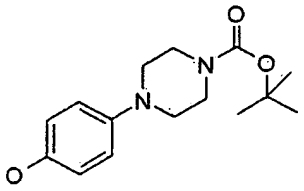
將因此獲得之 4-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-哌啡-1-羧酸第三丁酯(54 mg,

0.084 mmol)溶解於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(5 mL)中，並攪拌 1 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，進行真空乾燥而獲得標題化合物(55 mg, 步驟 2: 72%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.95 (2H, br), 7.43 (1H, s), 7.25 (1H, t), 6.81 (1H, m), 6.79 (1H, m), 6.63 (1H, m), 5.12 (2H, s), 4.28 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.34 (4H, m), 3.16 (4H, m), 2.81 (2H, t), 1.63 (2H, m), 0.91 (3H, t)

製備例 3-46-1

4-(4-羥基-苯基)-哌啡-1-羧酸第三丁酯

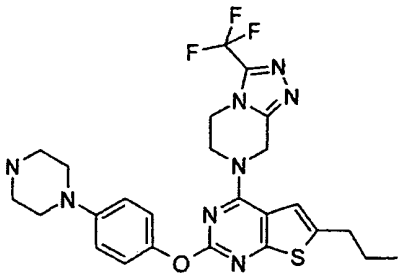


將 4-哌啡-1-基-苯酚(1.0 g, 5.61 mmol)及二碳酸二第三丁基酯(1.1 g, 5.05 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，且於室溫攪拌 4 小時。所得混合物以 1N 鹽酸水溶液及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌後，隨後以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下蒸餾而獲得標題化合物(500 mg, 32%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.84 (2H, d), 6.76 (1H, d), 4.87 (1H, s), 3.57 (4H, m), 2.99 (4H, m), 1.48 (9H, s)

實施例 3-46

7-[2-(4-哌啡-1-基-苯氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

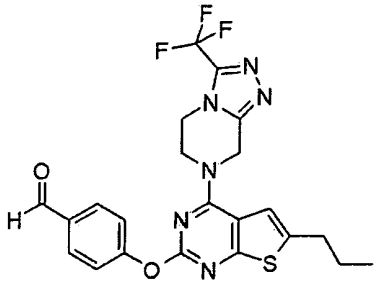


使自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及自製備例 3-46-1 獲得之化合物(69 mg, 0.248 mmol)根據與實施例 3-45 相似之方法反應，以獲得標題化合物(10 mg, 步驟 2: 13%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.93 (2H, br), 7.41 (1H, s), 7.05 (2H, d), 6.99 (2H, d), 5.11 (2H, s), 4.28 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.31 (4H, m), 3.22 (4H, m), 2.80 (2H, t), 1.64 (2H, m), 0.92 (3H, t)

實施例 3-47

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯甲醛



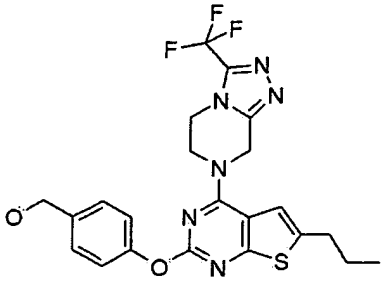
將自實施例 3-35 獲得之化合物(30 mg, 0.059 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中，於 0℃在其中分批加入氫化鋁鋰(2.71 mg, 0.071 mmol)，隨後於室溫攪拌 1 小時。在反應物中依序加入水(2.71 mL)、15%氫氧化鈉水溶液(2.71 mL)及水(2.13 mL)，以停止反應。在其中加入無水硫酸鎂，攪拌所得混合物 20 分鐘，隨後過濾，並藉由使用乙酸乙酯之

管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(2.9 mg, 10%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 10.02 (1H, s), 7.95 (2H, d), 7.34 (2H, d), 7.01 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.28 (2H, m), 4.24 (2H, m), 2.86 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 3-48

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-苯基}-甲醇

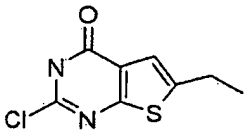


使自實施例 3-35 獲得之化合物(30 mg, 0.059 mmol)根據與實施例 3-47 相同之方法反應，以獲得標題化合物(3.8 mg, 13%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.40 (2H, d), 7.16 (2H, d), 6.96 (1H, s), 5.25 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.24 (2H, m), 4.20 (2H, m), 2.84 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 3-49-1

2-氯-6-乙基-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



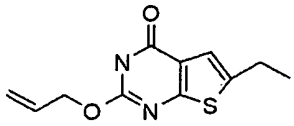
將自製備例 2-2-1 獲得之化合物(500 mg, 2.14 mmol)溶解於中四氫呋喃及水(1:1)之混合物(20 mL)中，且在其中加入氫氧化鉀(488 mg, 8.70 mmol)並攪拌 20 小時。所得混合物於減壓下蒸餾以移除四氫呋喃後，以 1 N HCl 水

溶液(pH=4)酸化。所得固體經過濾後，以水洗滌，隨後乾燥，以獲得標題化合物(450 mg, 98%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 11.93 (1H, br s), 7.18 (1H, s), 2.88 (2H, q), 1.36 (3H, t)

製備例 3-49-2

2-烯丙氧基-6-乙基-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

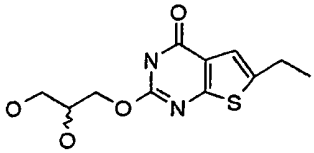


使無水烯丙醇(25 mL)冷卻至 0℃，切碎並在其中加入鈉(555 mg, 24.1 mmol)。鈉完全溶解後，在其中加入自製備例 3-49-1 獲得之化合物(690 mg, 3.21 mmol)，隨後於迴流下攪拌 12 小時。以 1 N HCl 水溶液(pH=4)酸化所得混合物。在其中加入水(50 mL)，並以乙酸乙酯(100 mL)萃取兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，以獲得標題化合物(750 mg, 98%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 9.60 (1H, br s), 7.05 (1H, s), 6.03 (1H, m), 5.44 (1H, d), 5.32 (1H, d), 4.91 (2H, d), 2.82 (2H, q), 1.32 (3H, t)

製備例 3-49-3

2-(2,3-二羥基-丙氧基)-6-乙基-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



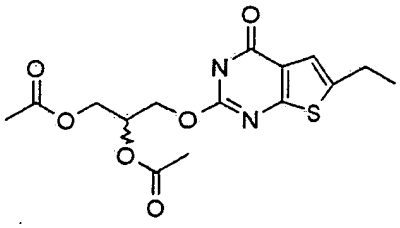
將自製備例 3-49-2 獲得之化合物(57 mg, 0.24 mmol)溶解於比例為 1:1 之四氫呋喃與水之混合物(6 mL)中，在其中加入 4-甲基嗎啉-N-氧化物(37 mg, 0.32 mmol)及四

氧化銥(2.5 mg, 2.5 wt.%於第三丁醇(100 mg)中, 0.01 mmol)，隨後攪拌 3 小時。在其中加入乙酸乙酯(15 mL)，並以水(5 mL)洗滌所得混合物兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得標題化合物(45 mg, 69%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.97 (1H, s), 4.40 (2H, m), 3.97 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.35 (2H, m), 2.77 (2H, q), 1.27 (3H, t)

製備例 3-49-4

乙酸 1-乙醯氧基甲基-2-(6-乙基-4-側氧基-3,4-二氫-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-乙酯

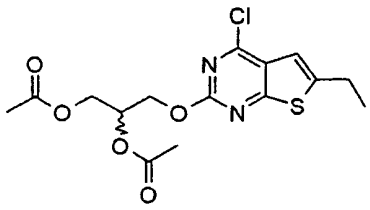


將自製備例 3-49-3 獲得之化合物(45 mg, 0.17 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中，在其中加入吡啶(0.2 mL, 2.47 mmol)及乙酸酐(0.1 mL, 1.06 mmol)並攪拌 12 小時。所得混合物於減壓下蒸餾以移除 N,N-二甲基甲醯胺後，在其中加入乙酸乙酯(15 mL)，並以水(5 mL)洗滌兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得標題化合物(58 mg, 99%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 11.14 (1H, br s), 7.04 (1H, s), 5.40 (1H, m), 4.67 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 4.39 (1H, dd), 4.24 (1H, dd), 2.82 (2H, q), 2.10 (6H, s), 1.31 (3H, t)

製備例 3-49-5

乙酸 2-乙醯氧基-3-(4-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丙酯

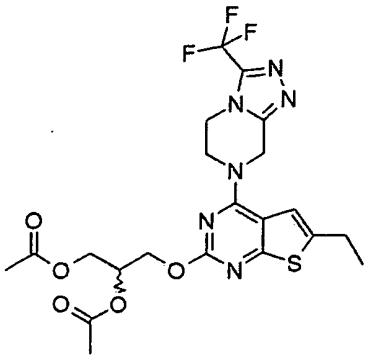


將自製備例 3-49-4 獲得之化合物(58 mg, 0.16 mmol)溶解於乙腈(3 mL)中，在其中加入 N,N-二甲基苯胺(0.02 mL, 0.16 mmol)及氧氯化磷(0.09 mL, 0.98 mmol)，隨後於 70°C 攪拌 12 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化，以或得標題化合物(51 mg, 82%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.97 (1H, s), 5.40 (1H, m), 4.65 (1H, dd), 4.54 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 4.30 (1H, dd), 2.90 (2H, q), 2.08 (6H, s), 1.38 (3H, t)

製備例 3-49-6

乙酸 2-乙醯氧基-3-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酯



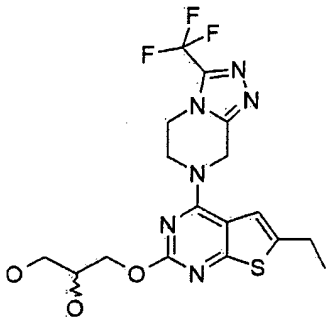
將自製備例 3-49-5 獲得之化合物(28 mg, 0.075 mmol)

及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(21 mg, 0.09 mmol)稀釋於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，隨後加入二異丙基乙基胺(29 mg, 0.225 mmol)並於 80°C 攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得標題化合物(34 mg, 85%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 6.95 (1H, s), 5.43 (1H, m), 5.32 (2H, s), 4.59~4.26 (8H, m), 2.90 (2H, q), 2.10 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.37 (3H, t)

實施例 3-49

3-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

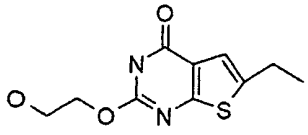


將自製備例 3-49-6 獲得之化合物(11 mg, 0.022 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)及甲醇(0.5 mL)中，隨後在其中加入 1.0 N 氫氧化鈉水溶液(0.066 mL, 0.066 mmol)並攪拌 1 小時。所得混合物以 1.0 N 鹽酸水溶液酸化後，於減壓下蒸餾以移除溶劑，隨後藉由使用比例為 15:85 之甲醇與二氯甲烷之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得標題化合物(6 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.49 (2H, m), 4.35 (4H, m), 4.12 (1H, m), 3.76 (2H, m), 3.37 (1H, br s), 2.90 (2H, q), 2.62 (1H, br s), 1.37 (3H, t)

製備例 3-50-1

6-乙基-2-(2-羥基-乙氧基)-3H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

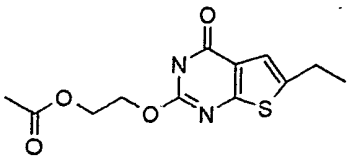


將自製備例 3-49-3 獲得之化合物(30 mg, 0.11 mmol)溶解於比例為 1:1 之四氫呋喃及水之混合物(3 mL)中，隨後在其中加入過碘酸鈉(32 mg, 0.15 mmol)並攪拌 3 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，在其中加入水並以乙酸乙酯(15 mL)萃取兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾。將濃縮物溶解於甲醇(3 mL)中，在其中加入硼氫化鈉(13 mg, 0.33 mmol)，隨後攪拌 30 分鐘。在其中加入 1N 鹽酸水溶液後，於減壓下蒸餾以移除甲醇，隨後在其中加入水。以乙酸乙酯(10 mL)萃取所得混合物兩次，隨後將有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾而獲得標題化合物(24 mg, 90%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO,d_6) ; δ 12.29 (1H, br s), 6.92 (1H, s), 4.86 (1H, br s), 4.32 (2H, t), 3.65 (2H, m), 2.75 (2H, q), 1.20 (3H, t)

製備例 3-50-2

乙酸 2-(6-乙基-4-側氧基-3,4-二氫-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-乙酯

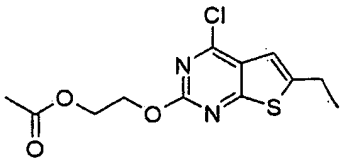


將自製備例 3-50-1 獲得之化合物(24 mg, 0.01 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，在其中加入吡啶(0.1 mL, 0.12 mmol)及乙酸酐(0.05 mL, 0.06 mmol)，隨後攪拌 12 小時。所得混合物於減壓下蒸餾以移除 N,N-二甲基甲醯胺後，在其中加入乙酸乙酯(10 mL)，並以水(5 mL)洗滌兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾而獲得標題化合物(28 mg, 99%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 9.28 (1H, br s), 7.05 (1H, s), 4.62 (1H, t), 4.41 (2H, t), 2.82 (2H, q), 2.09 (3H, s), 1.32 (3H, t)

製備例 3-50-3

乙酸 2-(4-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-乙酯

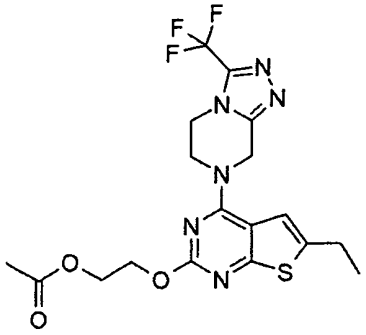


將自製備例 3-50-2 獲得之化合物(28 mg, 0.01 mmol)溶解於乙腈(2 mL)中，在其中加入 N,N-二甲基苯胺(0.01 mL, 0.01 mmol)及氧氯化磷(0.03 mL, 0.04 mmol)，隨後於 70°C 攪拌 12 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(27 mg, 90%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 4.62 (1H, t), 4.43 (2H, t), 2.89 (2H, q), 2.07 (3H, s), 1.37 (3H, t)

製備例 3-50-4

乙酸 2-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙酯

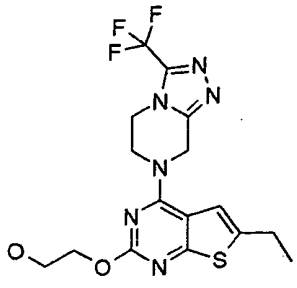


將自製備例 3-50-3 獲得之化合物(27 mg, 0.09 mmol)及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(26 mg, 0.135 mmol)稀釋於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，隨後在其中加入二異丙基乙基胺(23 mg, 0.18 mmol)，於微波反應器中加熱至 150℃並攪拌 2 小時。所得混合物冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 5:95 之甲醇與二氯甲烷之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(18 mg, 44%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.60 (2H, dd), 4.44 (2H, dd), 4.35 (4H, m), 2.90 (2H, q), 2.09 (3H, s), 1.37 (3H, t)

實施例 3-50

2-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙醇

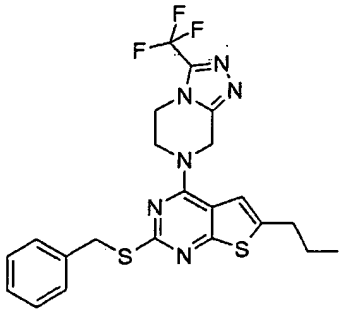


將自製備例 3-50-4 獲得之化合物(18 mg, 0.039 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)及甲醇(0.5 mL)中，隨後在其中加入 1.0 N 氫氧化鈉水溶液(0.078 mL, 0.078 mmol)並攪拌 1 小時。所得混合物以 1.0 N 鹽酸水溶液酸化後，於減壓下蒸餾以移除溶劑，隨後藉由使用比例為 7:93 之甲醇與二氯甲烷之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得標題化合物(15 mg, 94%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.52 (2H, dd), 4.37 (2H, dd), 4.32 (2H, dd). 3.99 (2H, dd), 2.90 (2H, q), 2.65 (1H, t), 1.37 (3H, t)

實施例 3-51

7-(2-苄基硫基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

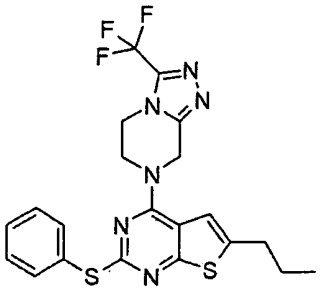


將自製備例 1-1-3 獲得之化合物(40 mg, 0.1 mmol)及苯基-甲硫醇(19 mg, 0.15 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，在其中加入 DBU(30 mg, 0.2 mmol)並攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾以移除溶劑後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(16 mg, 33%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.44 (2H, d), 7.30 (2H, t), 7.23 (1H, t), 6.92 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.20 (2H, s), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-52

7-(2-苯基硫基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

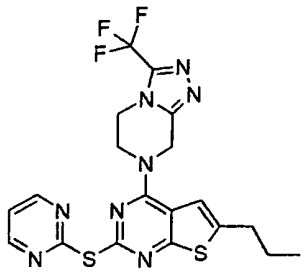


使自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)、苯硫酚(27 mg, 0.248 mmol)及 56 uL 之 DBU (0.372 mmol)根據與實施例 1-1 相似之方法反應而獲得標題化合物(17 mg, 29%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.74 (2H, d), 7.35~7.32 (3H, m), 6.61 (1H, s), 4.55 (2H, s), 3.92 (2H, t), 3.16 (2H, t), 2.64 (2H, t), 1.63 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-53

7-[6-丙基-2-(嘧啶-2-基硫基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



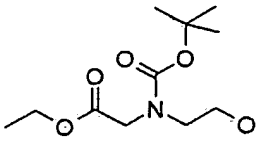
使自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124

mmol)、嘧啶-2-硫醇(27 mg, 0.248 mmol)及 DBU (56 uL, 0.372 mmol)根據與實施例 1-1 相似之方法反應，以獲得標題化合物(9 mg, 15%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.61 (2H, d), 7.15 (1H, t), 7.01 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.28 (2H, m), 4.22 (2H, m), 2.89 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 3-54-1

[第三丁氧基羰基-(2-羥基-乙基)-胺基]-乙酸乙酯



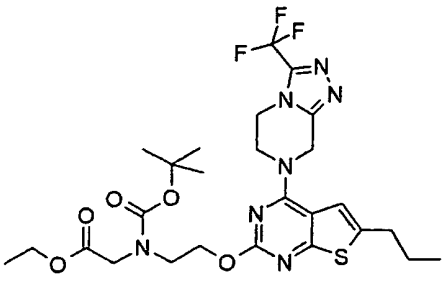
將 2-胺基乙醇(5.0 g, 81.85 mmol)溶解於四氫呋喃(50 mL)中，於 0℃在其中加入溴乙酸乙酯(11.78 mL, 106.40 mmol)及三乙胺(17.11 mL, 122.77 mmol)，接著於室溫攪拌 48 小時。過濾所得混合物，以四氫呋喃(20 mL)洗滌濾液，隨後與初始濾液合併。在合併之溶液中加入二碳酸二第三丁酯(17.86 g, 81.85 mmol)，且於 50℃和減壓下蒸餾完成反應。在其中入甲苯(200 mL)，以 1N 鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗滌所得混合物。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之乙酸乙酯及己烷之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(6.6 g, 33%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.24 (2H, q), 3.92~3.97 (2H, m), 3.68~3.77 (2H, m), 3.36~3.47 (3H, m), 1.43~1.47 (9H, m), 1.29 (3H, t)

製備例 3-54-2

(第三丁氧基羰基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫

-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺基)-乙酸乙酯

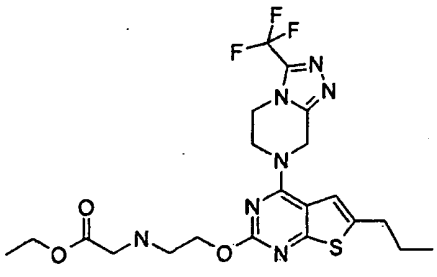


使自製備例 1-1-3 獲得之化合物(300 mg, 0.745 mmol)及自製備例 3-54-1 獲得之化合物(276 mg, 1.120 mmol)根據與實施例 1-45 相似之方法反應，以獲得標題化合物(190 mg, 42%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.31 (2H, m), 4.48~4.52 (2H, m), 4.29~4.38 (4H, m), 4.04~4.18 (4H, m), 3.70 (2H, m), 2.85 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.42~1.62 (9H, m), 1.28 (3H, t)

實施例 3-54

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基胺基}-乙酸乙酯

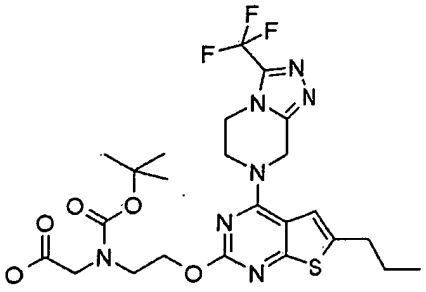


使自製備例 3-54-2 獲得之化合物(145 mg, 0.236 mmol)根據與實施例 1-4 相似之方法反應，以獲得標題化合物(100 mg, 77%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) : δ 9.41 (2H, br s), 7.45 (1H. s), 5.24 (2H. s), 4.60 (2H, m), 4.36 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.20 (2H. q), 4.06 (2H, m), 3.42 (2H, m), 2.85 (2H, t), 1.68 (2H. m), 1.24 (3H, t), 0.96 (3H, t)

製備例 3-55

(第三丁氧基羰基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺基)-乙酸

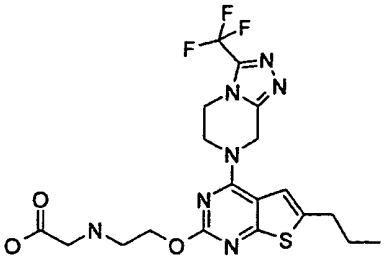


將自製備例 3-54-2 獲得之化合物(45 mg, 0.073 mmol)溶解於比例為 5:3:1 之四氫呋喃、水及甲醇之混合物中，在其中加入氫氧化鋰(0.15 mg, 0.147 mmol)，於室溫攪拌所得混合物 2 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之甲醇與二氯甲烷之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得標題化合物(20 mg, 47%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.51 (2H, m), 4.36 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.11 (2H, m), 3.70 (2H, m), 2.82 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.43 (9H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-55

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基胺基}-乙酸

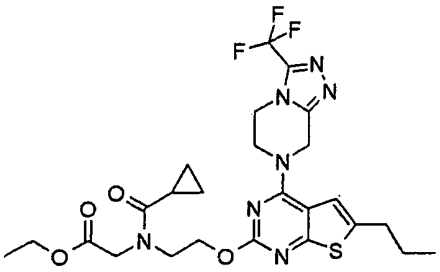


使自製備例 3-55 獲得之化合物(20 mg, 0.034 mmol)根據與實施例 1-4 相似之方法反應，以獲得標題化合物(15 mg, 84%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 9.21 (2H, br), 7.44 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.59 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.31 (2H, m), 3.96 (2H, m), 3.41 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.68 (2H, m), 0.96 (3H, t)

實施例 3-56

(環丙烷羰基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺基)-乙酸乙酯



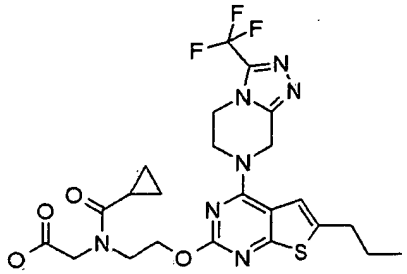
將自實施例 3-54 獲得之化合物(50 mg, 0.091 mmol)及環丙烷羧酸(8.69 uL, 0.109 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，隨後在其中加入 HBTU(52 mg, 0.136 mmol)。將所得混合物冷卻至 0℃後，在其中滴加二異丙基乙基胺(47.46 uL, 0.272 mmol)，隨後於室溫攪拌 4 小時。所得混合物以乙酸乙酯稀釋後，以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例

為 2:1 之乙酸乙酯與己烷之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(30 mg, 57%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, m), 5.30 (2H, s), 4.61 (1.2H, t), 4.50 (0.8H, 0.8H), 4.41 (0.8H, s), 4.36 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.13~4.19 (3.2H, m), 3.98 (1.2H, t), 3.84 (0.8H, t), 2.83 (2H, m), 1.99 (0.6H, m), 1.76 (2H, m), 1.52 (0.4H, m), 1.26 (3H, m), 1.01 (5H, m), 0.84 (1.2H, m), 0.75 (0.8H, m)

實施例 3-57

(環丙烷羰基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺基)-乙酸

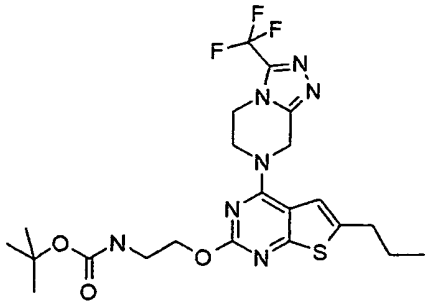


使自實施例 3-56 獲得之化合物(30 mg, 0.052 mmol)及氫氧化鋰(4.33 mg, 0.103 mmol)根據與製備例 3-55 相似之方法反應而獲得標題化合物(12 mg, 42%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.60 (1.2H, m), 4.21~4.46 (6.8H, m), 3.99 (1.2H, m), 3.84 (0.8H, m), 2.80 (2H, m), 1.84 (0.6H, m), 1.73 (2H, m), 1.59 (0.4H, m), 1.00 (5H, m), 0.77~0.88 (2H, m)

製備例 3-58

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯

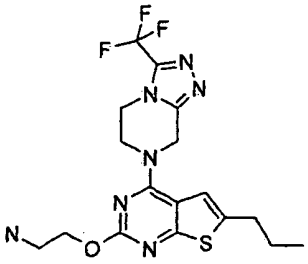


使自製備例 1-1-3 獲得之化合物(100 mg, 0.248 mmol)及(2-羥基乙基)-胺甲酸第三丁酯(80 mg, 0.496 mmol)根據與實施例 1-45 相似之方法反應而獲得標題化合物(100 mg, 76%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 5.06 (1H, br s), 4.42 (2H, t), 4.38 (2H, m), 4.33 (2H, m), 3.55 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-58

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙胺



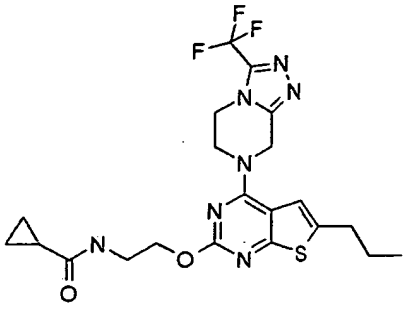
使自製備例 3-58 獲得之化合物(140 mg, 0.265 mmol)根據與實施例 1-4 相似之方法反應而獲得標題化合物(126 mg, 102%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.18 (3H, br s), 7.44 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.05 (2H, m), 4.36 (2H, m), 4.31 (2H, m), 3.22 (2H, m), 2.85 (2H, t), 1.68 (2H, m), 0.96 (3H, t)

實施例 3-59

環丙烷羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-

[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

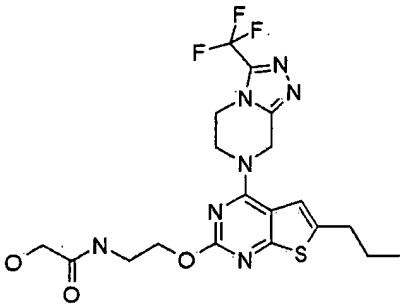


使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及環丙烷羧酸(10.3 uL, 0.129 mmol)根據與實施例 3-56 相似之方法反應而獲得標題化合物(40 mg, 75%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 6.21 (1H, br s), 5.31 (2H, s), 4.46 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.33 (2H, m), 3.71 (2H, m), 2.86 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.35 (1H, m), 1.01 (3H, t), 0.95 (2H, m), 0.76 (2H, m)

實施例 3-60

2-羥基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

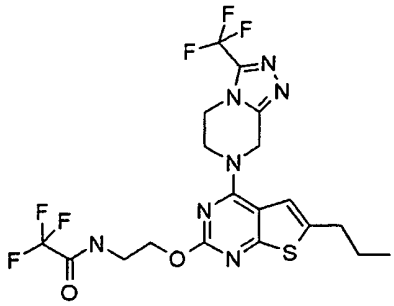


使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及羥基乙酸(9.84 mg, 0.129 mmol)根據與實施例 3-56 相似之方法反應而獲得標題化合物(37 mg, 71%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.97 (1H, br s), 6.93 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.49 (2H, t), 4.36 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.12 (2H, d), 3.76 (2H, q), 2.83 (2H, t), 2.52 (1H, t), 1.75 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 3-61

2,2,2-三氟-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

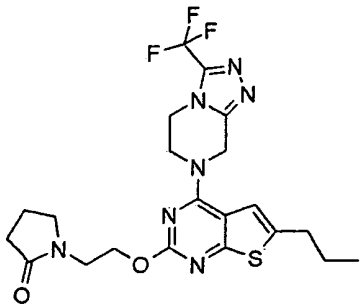


使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及三氟乙酸酐(30.0 uL, 0.216 mmol)根據與實施例 3-56 相似之方法反應而獲得標題化合物(30 mg, 53%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.43 (1H, br s), 6.97 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.57 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.34 (2H, m), 3.79 (2H, m), 2.85 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 3-62

1-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-吡咯烷-2-酮



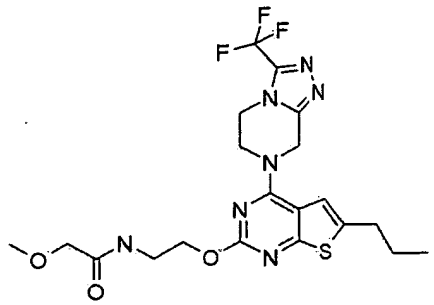
使自製備例 1-1-3 獲得之化合物(50 mg, 0.124 mmol)及 1-(2-羥基乙基)-吡咯烷-2-酮(32 mg, 0.248 mmol)根據與實施例 1-45 相似之方法反應而獲得標題化合物(28 mg,

46%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.29 (1H, br s), 4.51 (2H, t), 4.33~4.37 (4H, m), 3.70 (2H, t), 3.58 (2H, t), 2.83 (2H, t), 2.37 (2H, t), 2.02 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-63

2-甲氧基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

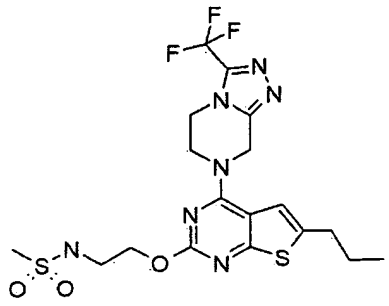


使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及甲氧基乙酸(9.92 uL, 0.129 mmol)根據與實施例 3-56 相似之方法反應而獲得標題化合物(20 mg, 37%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.10 (1H, br s), 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.49 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.32 (2H, m), 3.90 (2H, s), 3.75 (2H, q), 3.39 (3H, s), 2.84 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-64

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲磺醯胺

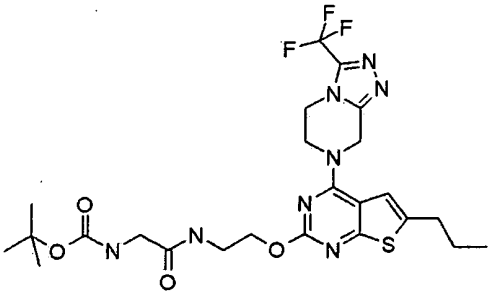


將自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及二異丙基乙基胺(56 uL, 0.323 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，於 0℃在其中加入甲磺醯氯(10.01 uL, 0.129 mmol)並於室溫攪拌 6 小時。所得混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥，並於減壓下蒸餾。藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之柱色層分析純化所得混合物而獲得標題化合物(30 mg, 55%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 7.41 (1H, s), 7.28 (1H, br s), 5.22 (2H, s), 4.35 (4H, m), 4.29 (2H, m), 3.34 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.84 (2H, t), 1.68 (2H, m), 0.96 (3H, t)

製備例 3-65

({2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基胺甲醯基}-甲基)-胺甲酸第三丁酯

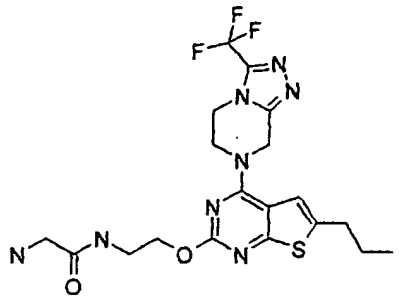


使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及第三丁氧基羰基胺基乙酸(22.66 mg, 0.129 mmol)根據與實施例 3-56 相似之方法反應而獲得標題化合物(42 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 6.51 (1H, br s), 5.31 (2H, s), 5.01 (1H, br s), 4.47 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.33 (2H, m), 3.79 (2H, d), 3.73 (2H, q), 2.83 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.01 (3H, t)

實施例 3-65

2-胺基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

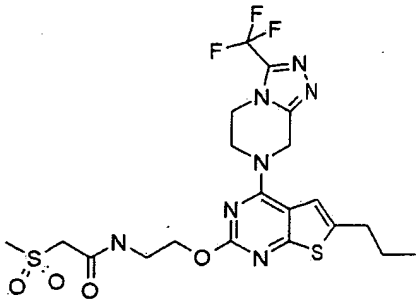


使自製備例 3-65 獲得之化合物(42 mg, 0.718 mmol)根據與實施例 1-4 相似之方法反應而獲得標題化合物(30 mg, 80%)。

^{1}H NMR(400MHz, DeOD) ; δ 7.42 (1H, s), 5.46 (2H, s), 4.60 (2H, m), 4.50 (4H, m), 3.71 (4H, m), 2.93 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 3-66

2-甲磺醯基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

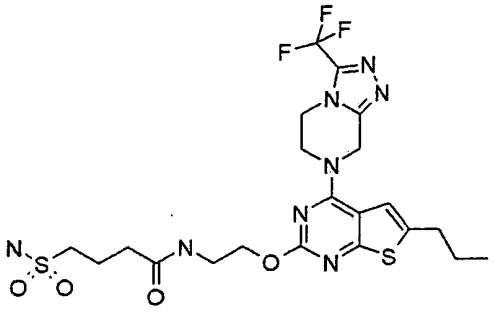


使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及甲磺醯基乙酸(17.87 mg, 0.129 mmol)根據與實施例 3-56 相似之方法反應而獲得標題化合物(26 mg, 44%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 6.85 (1H, br s), 5.31 (2H, s), 4.52 (2H, t), 4.36 (2H, m), 4.32 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.75 (2H, q), 3.08 (3H, s), 2.84 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-67

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-4-胺磺醯基-丁醯胺

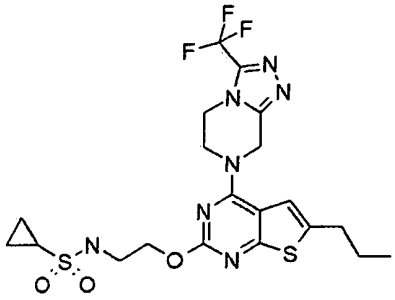


使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及 4-胺磺醯基丁酸(21.66 mg, 0.129 mmol)根據與實施例 3-56 相似之方法反應而獲得標題化合物(30 mg, 48%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 6.39 (1H, br s), 5.28 (2H, s), 4.49 (2H, t), 4.36 (2H, m), 4.32 (2H, m), 3.66 (2H, q), 3.21 (2H, t), 2.83 (2H, t), 2.45 (2H, t), 2.22 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 3-68

環丙烷磺酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺



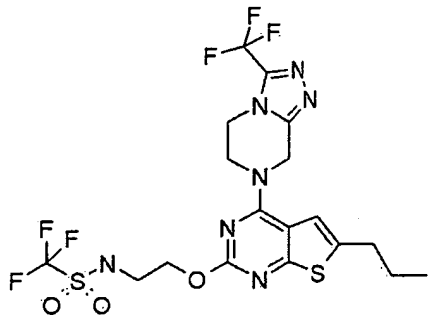
使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)

及環丙烷磺醯氯(13 uL, 0.129 mmol)根據與實施例 3-64 相似之方法反應而獲得標題化合物(33 mg, 58%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.96 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.87 (1H, t), 4.53 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.33 (2H, m), 3.58 (2H, q), 2.84 (2H, t), 2.46 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.19 (2H, m), 1.01 (5H, m)

實施例 3-69

C,C,C-三氟-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲磺醯胺

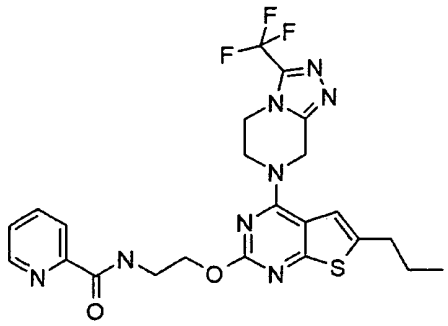


使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及三氟甲烷磺醯氯(13.77 uL, 0.129 mmol)根據與實施例 3-64 相似之方法反應而獲得標題化合物(25 mg, 41%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.97 (1H, s), 5.96 (1H, br s), 5.32 (2H, s), 4.55 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.33 (2H, m), 3.72 (2H, m), 2.84 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.19 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 3-70

吡啶-2-羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

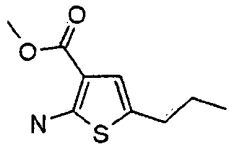


使自實施例 3-58 獲得之化合物(50 mg, 0.108 mmol)及吡啶-2-羧酸(15.92 mg, 0.129 mmol)根據與實施例 3-56 相似之方法反應而獲得標題化合物(38 mg, 66%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.51 (1H, br s), 8.51 (1H, d), 8.16 (1H, d), 7.82 (1H, m), 7.40 (1H, m), 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.60 (1H, t), 4.53 (2H, t), 4.37 (2H, m), 4.33 (2H, m), 3.92 (2H, q), 2.84 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 4-1-1

2-胺基-5-丙基-噻吩-3-羧酸甲酯

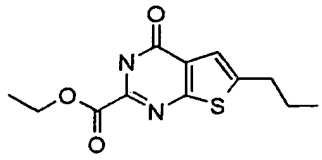


將氯乙酸甲酯(40.0 g, 404 mmol)、硫(12.9 g, 404 mmol)及三乙胺(28.2 mL, 202 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(200 mL)中，在其中緩慢滴加戊醛(35.0 g, 404 mmol)，並將反應溫度保持於 50℃。在其中加入乙酸乙酯(200 mL)，且以水(200 mL)洗滌所得混合物兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(51.8 g, 64%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.61 (1H, s), 5.77 (1H, br s), 3.78 (3H, s), 2.52 (3H, t), 1.58 (2H, m), 0.94 (3H, s)

製備例 4-1-2

4-側氧基-6-丙基-3,4-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

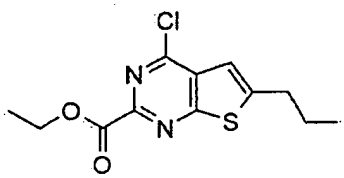


將自製備例 4-1-1 獲得之化合物(10 g, 50.18 mmol)及氰甲酸乙酯(4.96 g, 50.18 mmol)溶解於二噁烷(20 mL)中，隨後冷卻至 0℃。緩慢滴加 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(100 mL)，並於室溫攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾以移除溶劑後，以水稀釋，隨後以飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化。以己烷洗滌所得固體化合物若干次而獲得標題化合物(8 g, 59%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 10.22 (1H, br s), 7.28 (1H, s), 4.56 (2H, q), 2.87 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.48 (3H, t), 1.01 (3H, t)

製備例 4-1-3

4-氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



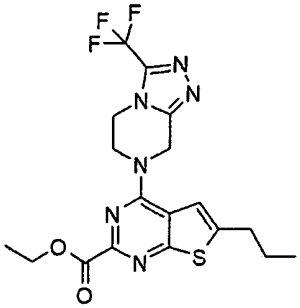
將自製備例 4-1-2 獲得之化合物(8 g, 29.8 mmol)懸浮於氧氯化磷(30 mL)中，隨後於迴流下攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷萃取，且藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以

純化而獲得標題化合物(8 g, 93%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.19 (1H, s), 4.55 (2H, q), 2.97 (2H, t), 1.83 (2H, m), 1.46 (3H, t), 1.03 (3H, t)

實施例 4-1

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

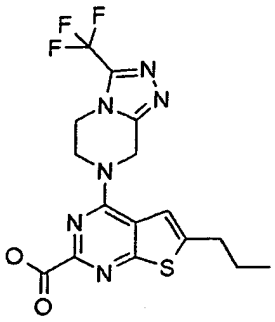


以 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)稀釋自製備例 4-1-3 獲得之化合物(2.04 g, 7.71 mmol)及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(1.80 g, 7.87 mmol)，隨後於 0℃在其中加入三乙胺(2.34 g, 23.1 mmol)並於室溫攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(2.56 g, 81%)。

^{1}H NMR(500MHz, CDCl3) ; δ 7.11 (1H, s), 5.37 (2H, s), 4.50 (2H, q), 4.43 (4H, s), 2.93 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.45 (3H, t), 1.02 (3H, t)

實施例 4-2

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸

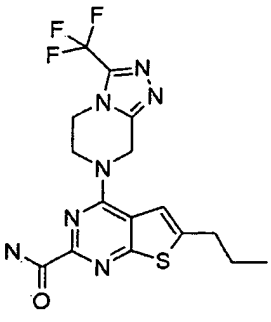


將自實施例 4-1 獲得之化合物(100 mg, 0.23 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)、甲醇(2 mL)及水(1 mL)中，隨後加入氫氧化鋰(14 mg, 0.33 mmol)並於室溫反應 4 小時。所得混合物以 1N 鹽酸水溶液(pH=3)酸化後，於減壓下蒸餾，隨後以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾而獲得標題化合物(88.9 mg, 95%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.19 (1H, s), 5.43 (2H, s), 4.50, 4.44 (4H, two m), 2.95 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 4-3

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸醯胺



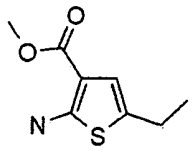
將自實施例 4-2 獲得之化合物(48.7 mg, 0.12 mmol)、氯化銨(6.95 mg, 0.13 mmol)、EDC (27.2 mg, 0.14 mmol)及 HOBT (23.9 mg, 0.18 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中，隨後冷卻至 0℃並滴加二異丙基乙基胺(76.3 mg,

0.6 mmol)。使所得化合物於室溫反應 16 小時，隨後於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(29.9 mg, 62%)。

^{1}H NMR(500MHz, CDCl3) ; δ 7.73 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.40 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.42 (4H, s), 2.91 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 4-4-1

2-胺基-5-乙基噻吩-3-羧酸甲酯



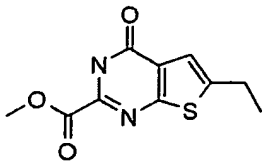
將氰乙酸甲酯(19.8 g, 200 mmol)、硫(6.4 g, 200 mmol)及三乙胺(10.89 mL, 107.6 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(25 mL)中，加熱使反應溫度保持於 50℃，並且在其中緩慢滴加丁醛(14.7 g, 204 mmol)。所得混合物於室溫攪拌 48 小時後，在其中加入乙酸乙酯(100 mL)，且以水(100 mL)洗滌兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 4:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(30.78 g, 83%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.61 (1H, s), 5.83 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 2.62 (3H, q), 1.23 (3H, t)

製備例 4-4-2

6-乙基-4-側氧基-3,4-二氫噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸甲

酯

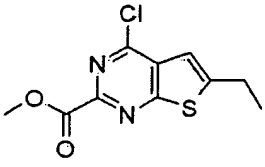


將自製備例 4-4-1 獲得之化合物(0.43 g, 2.35 mmol)及氰甲酸甲酯(0.2 g, 2.35 mmol)溶解於二噁烷(5 mL)中，隨後冷卻至 0℃。在其中緩慢滴加 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(5 mL)，且於室溫攪拌所得混合物 16 小時。所得混合物倒入冷水中後，以氨水鹼化並以二氯甲烷萃取。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(0.4 g, 71%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 10.50 (1H, br s), 7.27 (1H, s), 4.28 (3H, s), 2.94 (2H, q), 1.39 (3H, t)

製備例 4-4-3

4-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸甲酯



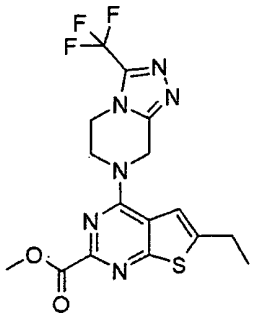
將自製備例 4-4-2 獲得之化合物(0.4 g, 1.68 mmol)懸浮於氧氯化磷(10 mL)中，隨後於迴流下攪拌 16 小時。所得混合物冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾，以二氯甲烷萃取並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 2:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物

之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(0.36 g, 83%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.22 (1H, s), 4.10 (3H, s), 3.05 (2H, q), 1.45 (3H, t)

製備例 4-4-4

6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸甲酯

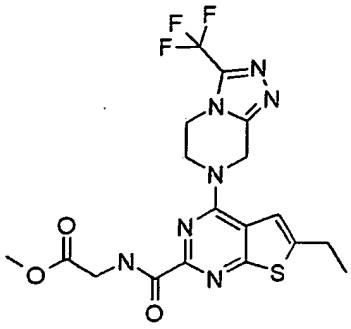


將自製備例 4-4-3 獲得之化合物(100 mg, 0.39 mmol)及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(98 mg, 0.42 mmol)稀釋於四氫呋喃(4 mL)中，隨後於 0℃在其中加入二異丙基乙基胺(75 mg, 0.58 mmol)，加熱並於迴流下攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用乙酸乙酯之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(158 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.14 (1H, s), 5.39 (2H, s), 4.45 (4H, s), 4.04 (3H, s), 3.01 (2H, q), 1.42 (3H, t)

製備例 4-4-5

{[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}乙酸甲酯

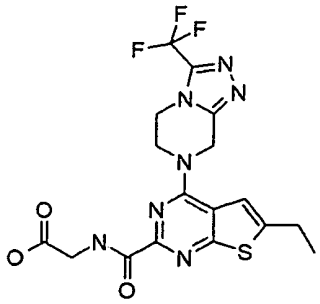


將自製備例 4-4-4 獲得之化合物(59 mg, 0.14 mmol)溶解於比例為 1:1 之四氫呋喃與水之混合物中，在其中加入濃鹽酸(2 滴)，加熱並於迴流下攪拌 48 小時。所得混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液(pH=5)鹼化後，於減壓下蒸餾。在所得混合物中加入甘胺酸甲酯鹽酸鹽(54 mg, 0.43 mmol)、EDC (96 mg, 0.5 mmol)及 HOBT (8 mg, 0.06 mmol)，在其中加入四氫呋喃(4 mL)，隨後於室溫反應 48 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用乙酸乙酯之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(55 mg, 82%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6); δ 9.22 (1H, m), 7.60 (1H, s), 5.37 (2H, s), 4.41 (4H, m), 4.07 (2H, d), 3.67 (3H, s), 3.01 (2H, q), 1.34 (3H, t)

實施例 4-4

{[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}乙酸

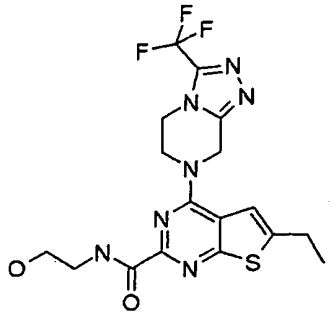


將自製備例 4-4-5 獲得之化合物(50 mg, 0.106 mmol)溶解於四氫呋喃中，在其中加入濃鹽酸(3 滴)，隨後加熱並於迴流下攪拌 16 小時。所得混合物以飽和碳酸氫鈉水溶液(pH=4)鹼化後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 80:20 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(46 mg, 95%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6); δ 8.68 (1H, br s), 7.59 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.43,4.38 (4H, dd), 3.55 (2H, d), 3.00 (2H, q), 1.34 (3H, t)

實施例 4-5

6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸(2-羥基-乙基)醯胺



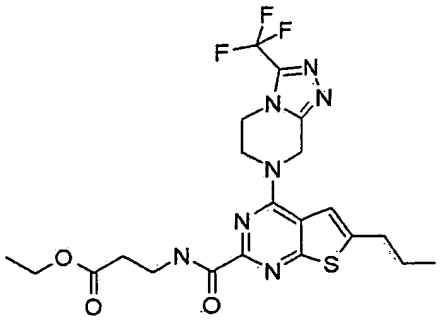
將自實施例 4-4 獲得之化合物(30 mg, 0.066 mmol)及氯甲酸異丁酯(10 mg, 0.073 mmol)溶解於四氫呋喃中，在其中加入 N-甲基嗎啉(8 mg, 0.079 mmol)並於室溫攪拌

1 小時。在所得混合物中加入硼氫化鈉(3 mg, 0.073 mmol)及少量水，且於室溫攪拌混合物 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(4 mg, 14%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 8.29 (1H, m), 7.10 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.43 (4H, m), 3.88 (2H, m), 3.69 (2H, m), 3.00 (2H, q), 1.42 (3H, t)

實施例 4-6

3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}丙酸乙酯

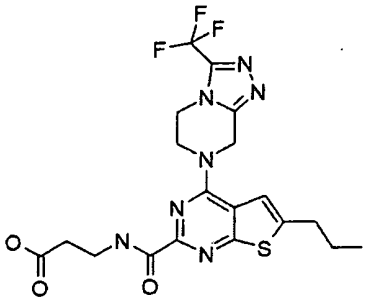


將自實施例 4-2 獲得之化合物(20.5 mg, 0.05 mmol)、3-胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(8.4 mg, 0.055 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，隨後在其中加入 HATU(24.6 mg, 0.065 mmol)。將所得混合物冷卻至 0℃，在其中滴加三乙胺(20.1 mg, 0.2 mmol)，且於室溫攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(22.9 mg, 90%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.57 (1H, m), 7.09 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.42 (4H, s), 4.16 (2H, q), 3.75 (2H, m), 2.91 (2H, t), 2.65 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.01(3H, t)

實施例 4-7

3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}丙酸

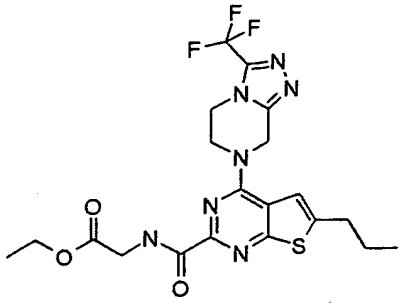


將自實施例 4-6 獲得之化合物(20.7 mg, 0.04 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)、甲醇(2 mL)及水(1 mL)中，隨後在其中加入氫氧化鋰(2.55 mg, 0.06 mmol)並於室溫反應 4 小時。所得混合物以 1N 鹽酸水溶液(pH=3)酸化後，於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(9.8 mg, 50%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.71 (1H, br s), 7.05 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.42,4.38 (4H, two m), 3.75 (2H, m), 2.88 (2H, t), 2.70 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.00(3H, t)

實施例 4-8

{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}乙酸乙酯

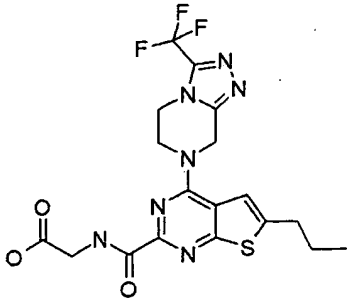


將自實施例 4-2 獲得之化合物(32.5 mg, 0.08 mmol)、甘胺酸乙酯鹽酸鹽(12.1 mg, 0.087 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，隨後在其中加入 HATU (39.0 mg, 0.1 mmol)。將所得混合物冷卻至 0℃，在其中滴加三乙胺(31.9 mg, 0.32 mmol)，隨後於室溫攪拌 16 小時。減壓蒸餾所得混合物，隨後以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(19.8 mg, 50%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.47 (1H, m), 7.07 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.43 (4H, s), 4.26 (4H, m), 2.89 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.31 (3H, t), 1.02(3H, t)

實施例 4-9

{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}乙酸



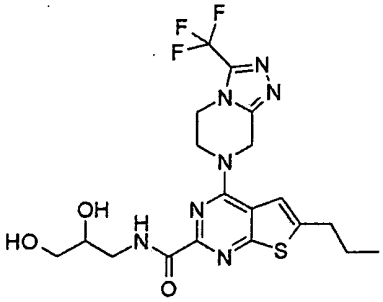
將自實施例 4-8 獲得之化合物(17.8 mg, 0.036 mmol)

溶解於四氫呋喃(3 mL)、甲醇(2 mL)及水(1 mL)中，隨後加入氫氧化鋰(2.25 mg, 0.054 mmol)並於室溫反應 3 小時。所得混合物以 1N 鹽酸水溶液(pH=4 至 5)小心地酸化後，於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(8.2 mg, 48%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.95 (1H, m), 6.89 (1H, br s), 5.20 (2H, s), 4.42 (4H, s), 4.34 (2H, m), 4.18 (2H, m), 2.75 (2H, m), 1.67 (2H, m), 0.97 (3H, m)

實施例 4-10

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸(2,3-二羥基-丙基)醯胺



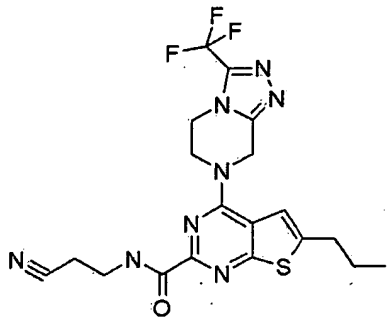
將自實施例 4-2 獲得之化合物(40.5 mg, 0.098 mmol)及 3-胺基-1,2-丙烷二醇(8.1 mg, 0.089 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中，隨後在其中加入 HATU (43.9 mg, 0.12 mmol)。所得混合物冷卻至 0℃後，在其中滴加三乙胺(36 mg, 0.36 mmol)並於室溫攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用

比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(13.6 mg, 28%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.43 (1H, m), 7.08 (1H, s), 5.31 (2H, m), 4.41 (4H, m), 3.93 (1H, m), 3.76~3.36 (6H, m), 2.91 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 4-11

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸(2-氰基乙基)醯胺

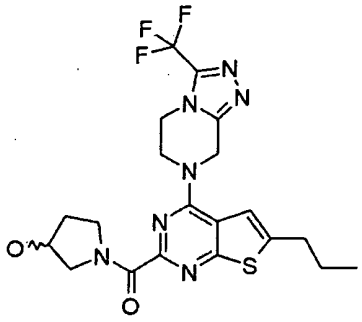


將自實施例 4-2 獲得之化合物(60.2 mg, 0.15 mmol)及 3-胺基-丙腈(11.25 mg, 0.16 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，隨後在其中加入 HATU (72.15 mg, 0.19 mmol)。所得混合物冷卻至 0℃後，在其中滴加三乙胺(59.1 mg, 0.58 mmol)，隨後於室溫攪拌 7 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，隨後以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(58.8 mg, 86%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.37 (1H, m), 7.10(1H, s), 5.33 (2H, m), 4.42 (4H, m), 3.76 (2H, q), 2.92 (2H, t), 2.77 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 4-12

(3-羥基-吡咯啶-1-基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲酮

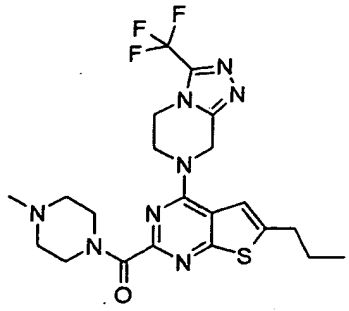


將自實施例 4-2 獲得之化合物(40.0 mg, 0.097 mmol)及吡咯啶-3-醇(7.68 mg, 0.088 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，隨後在其中加入 HATU(43.6 mg, 0.11 mmol)。所得混合物冷卻至 0℃後，在其中滴加三乙胺(35.7 mg, 0.35 mmol)，隨後於室溫攪拌 6 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，隨後以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(11.8 mg, 25%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.07 (1H, s), 5.32 (2H, d), 4.58,4.50 (1H, two m), 4.38 (4H, m), 3.83~3.59 (4H, m), 2.90 (2H, t), 2.52 (1H, br s), 2.01 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 4-13

(4-甲基-哌啡-1-基)-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲酮

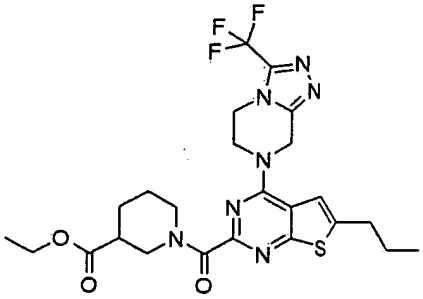


將自實施例 4-2 獲得之化合物(30.5 mg, 0.074 mmol)及 1-甲基哌啡(6.7 mg, 0.067 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，隨後在其中加入 HATU(33.06 mg, 0.087 mmol)。所得混合物冷卻至 0℃後，在其中滴加三乙胺(27.1 mg, 0.27 mmol)，隨後於室溫攪拌 6 小時。所得混合物減壓蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(6.3 mg, 17%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.06 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.37 (4H, s), 3.86 (2H, m), 3.40 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.80 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 4-14

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]哌啶-3-羧酸乙酯



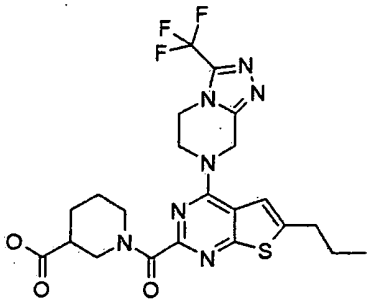
將自實施例 4-2 獲得之化合物(30.4 mg, 0.074 mmol)

及哌啶-3-羧酸乙酯(10.54 mg, 0.067 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，隨後在其中加入 HATU (33.14 mg, 0.087 mmol)。所得混合物冷卻至 0℃後，在其中滴加三乙胺(27.1 mg, 0.27 mmol)，隨後於室溫攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 98:2 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(30.6 mg, 75%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.06 (1H, s), 5.31 (2H, m), 4.78, 4.50 (1H, two m), 4.35 (4H, m), 4.16 (1H, m), 4.02 (1H, m), 3.74, 3.51 (1H, two m), 3.21, 2.93 (2H, two m), 2.88 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.85~1.55 (5H, m), 1.26, 1.15 (3H, two t), 1.00 (3H, t)

實施例 4-15

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]哌啶-3-羧酸



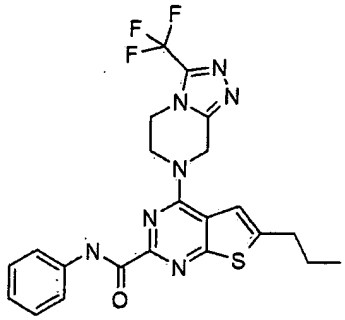
將自實施例 4-14 獲得之化合物(25.6 mg, 0.046 mmol)溶解於四氫呋喃(3 mL)、甲醇(2 mL)及水(1 mL)中，在其中加入氫氧化鋰(2.92 mg, 0.069 mmol)，並於室溫攪拌 4 小時。所得混合物以 1N 鹽酸水溶液(pH=3)酸化後，於減壓下蒸餾，隨後以乙酸乙酯及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 10:1 之二

氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(13.8 mg, 57%)。

^{1}H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 7.41 (1H, s), 5.34 (2H, d), 4.78,4.50 (1H, two m), 4.42 (4H, m), 3.73,3.51 (1H, two m), 3.21,2.93 (2H, two m), 2.96 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.87-1.57 (5H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 4-16

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸苯基醯胺

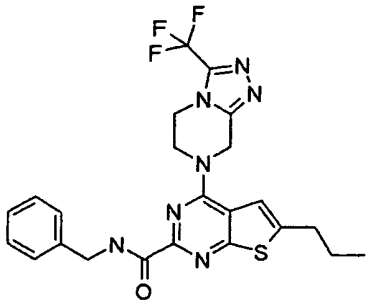


將自實施例 4-2 獲得之化合物(24 mg, 0.06 mmol)及苯胺(4.9 mg, 0.053 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，隨後在其中加入 HATU (26.2 mg, 0.069 mmol)。所得混合物冷卻至 0℃後，在其中滴加三乙胺(21.3 mg, 0.21 mmol)，隨後於室溫攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化，以獲得標題化合物(20.5 mg, 72%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 9.82(1H, s), 7.81 (2H, d), 7.41 (2H, t), 7.17 (1H, m), 7.14 (1H, s), 5.39 (2H, s), 4.50, 4.46 (4H, two m), 2.95 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.04 (3H, t)

實施例 4-17

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸苄基醯胺

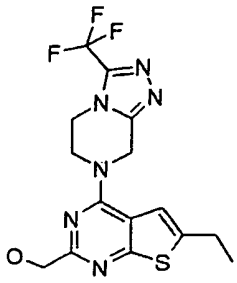


將自實施例 4-2 獲得之化合物(25.1 mg, 0.061 mmol)及苄基胺(5.9 mg, 0.055 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，隨後在其中加入 HATU (27.3 mg, 0.072 mmol)。所得混合物冷卻至 0℃後，滴在其中加三乙胺(22.3 mg, 0.22 mmol)，隨後於室溫攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，隨後藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(23.1 mg, 75%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.18 (1H, m), 7.36 (4H, m), 7.29 (1H, m), 7.09 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.70 (2H, d), 4.42 (4H, m), 2.92 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 4-18

[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲醇

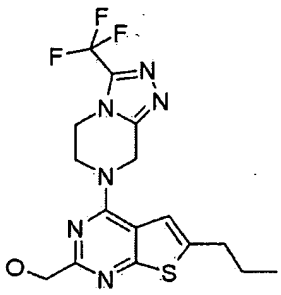


將自實施例 4-4-4 獲得之化合物(97 mg, 0.235 mmol)溶解於四氫呋喃(10 mL)中，於 0℃在其中緩慢加入氫化鋁鋰(10 mg, 0.258 mmol)，隨後攪拌 1 小時。於 0℃在其中反應混合物中加入水(10 uL)、15%氫氧化鈉水溶液(10 uL)、水(30 uL)，並於室溫攪拌 30 分鐘。反應混合物以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並藉由使用乙酸乙酯之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(20 mg, 22%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.03 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.33 (2H, m), 2.95 (2H, t), 1.40 (3H, t)

實施例 4-19

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]甲醇

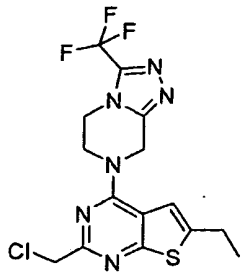


使自實施例 4-1 獲得之化合物(370 mg, 0.84 mmol)根據與實施例 4-18 相似之方法反應而獲得標題化合物(128 mg, 38%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.02 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.72 (2H, d), 4.37 (2H, m), 4.33 (2H, m), 3.48 (1H, t), 2.89 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.02 (3H, t)

製備例 4-20-1

7-(2-氯甲基-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

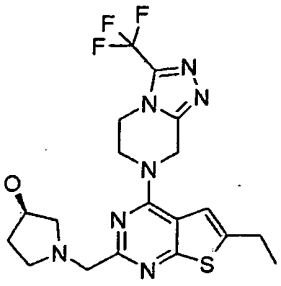


將自實施例 4-18 獲得之化合物(48 mg, 0.125 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中，隨後在其中加入對甲苯磺醯氯(59 mg, 0.150 mmol)及三乙胺(35 uL, 0.250 mmol)並攪拌 48 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之乙酸乙酯與己烷之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(40 mg, 77%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.04 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.40 (2H, m), 4.35 (2H, m), 2.95 (2H, t), 1.39 (3H, t)

實施例 4-20

(R)-1-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]吡咯啶-3-醇



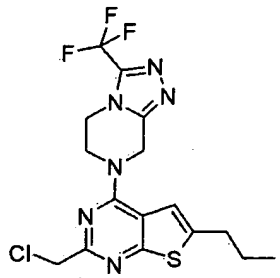
將自製備例 4-20-1 獲得之化合物(40 mg, 0.099 mmol)、(R)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(18.41 mg, 0.149 mmol)及碳酸銫(97 mg, 0.298 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中，並於 60°C 攪拌 4 小時。所得混合物於減壓下蒸

餾後，藉由使用比例為 1:10 之二氯甲烷與甲醇之混合物之柱色層分析予以純化，以獲得標題化合物(10 mg, 22%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.01 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.37 (5H, m), 3.92 (2H, dd), 3.15 (1H, m), 2.96 (4H, m), 2.80 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.39 (3H, t)

製備例 4-21-1

7-(2-氯甲基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

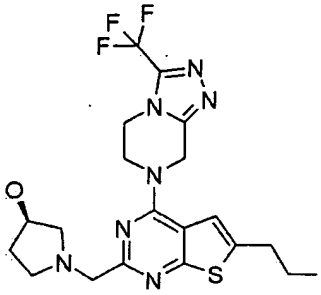


使自實施例 4-19 獲得之化合物(128 mg, 0.321 mmol)及對甲苯磺醯氯(74 mg, 0.386 mmol)根據與製備例 4-20-1 相似之方法反應而獲得標題化合物(40 mg, 30%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.04 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.40 (2H, m), 4.35 (2H, m), 2.89 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.39 (3H, t)

實施例 4-21

(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]吡咯啶-3-醇

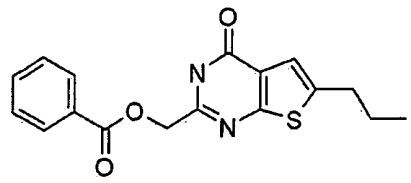


使自製備例 4-21-1 獲得之化合物(40 mg, 0.096 mmol)、(R)-吡咯啶-3-醇鹽酸鹽(63 mg, 0.192 mmol)根據與實施例 4-20 相似之方法反應而獲得標題化合物(30 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.01 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.36 (5H, m), 3.91 (2H, dd), 3.10 (1H, m), 2.84 (4H, m), 2.63 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.81 (3H, m), 1.02 (3H, t)

製備例 4-22-1

苯甲酸 4-側氧基-6-丙基-3,4-二氫-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲酯

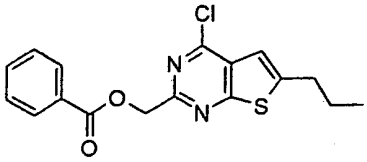


將自製備例 4-1-1 獲得之化合物(5.0 g, 25.09 mmol)及苯甲酸氯基甲酯(4.45 g, 27.60 mmol)稀釋於二噁烷(20 mL)中，在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(15 mL)，並於室溫攪拌 16 小時。因此獲得之固體經過濾後，以水及己烷洗滌並乾燥而獲得標題化合物(6.0 g, 73%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 10.82 (1H, br s), 8.11 (2H, m), 7.61 (1H, m), 7.45 (2H, m), 6.97 (1H, s), 5.26 (2H, s), 2.80 (2H, t), 1.74 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 4-22-2

苯甲酸 4-氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲酯

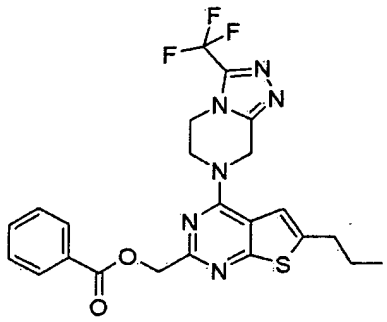


將自製備例 4-22-1 獲得之化合物(3.0 g, 9.14 mmol)懸浮於氧氯化磷(30 mL)中，於迴流下攪拌 2 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用二氯甲烷之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(2.7 g, 85%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.13 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.45 (2H, m), 7.08 (1H, s), 5.58 (2H, s), 2.92 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 4-22

苯甲酸 6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲酯

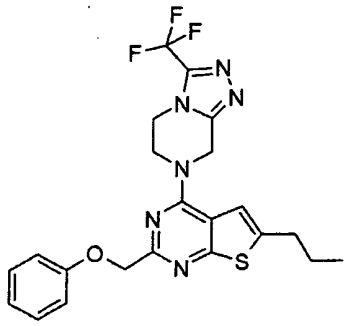


將自製備例 4-22-2 獲得之化合物(800 mg, 2.44 mmol)及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(613 mg, 2.68 mmol)稀釋於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中，隨後在其中加入二異丙基乙基胺(1.27 mL, 7.31 mmol)，並於 70℃攪拌所得混合物 4 小時。在其中加入乙酸乙酯(30 mL)，並以水(30 mL)洗滌所得混合物兩次，隨後以無水硫酸鎂乾燥有機層。於減壓下蒸餾有機層，藉由使用比例為 1:4 之乙酸乙酯與二氯甲烷之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(880 mg, 72%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 8.15 (2H. m), 7.62 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.00 (1H, s), 5.50 (2H, s), 5.27 (2H, s). 4.12 (2H, m), 4.02 (2H, m), 2.89 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 4-23

7-(2-苯氧基甲基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

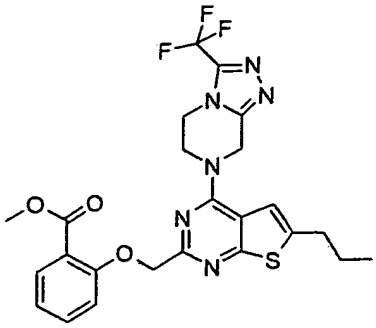


將自實施例 4-19 獲得之化合物(50 mg, 0.126 mmol)溶解於四氫呋喃(5 mL)中，於 0℃在其中依序加入苯酚(15 mg, 0.163 mmol)、三苯基膦(49 mg, 0.188 mmol)及 DIAD (0.037 mL, 0.188 mmol)，隨後於室溫攪拌 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之乙酸乙酯與己烷之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(25 mg, 42%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 7.26 (2H, m), 7.01~6.94 (4H, m), 5.28 (2H, s), 5.24 (2H, s), 4.18 (2H, m), 4.08 (2H, m), 2.88 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 4-24

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲氧基]苯甲酸甲酯

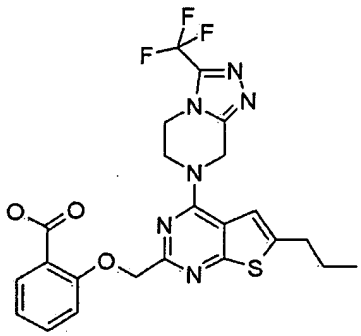


使自實施例 4-19 獲得之化合物(50 mg, 0.126 mmol)及 2-羥基-苯甲酸甲酯(25 mg, 0.163 mmol)根據與實施例 4-23 相似之方法反應而獲得標題化合物(30 mg, 45%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.77 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.01~6.96 (4H, m), 5.37 (2H, s), 5.29 (2H, s), 4.16 (2H, m), 4.02 (2H, m), 3.92 (3H, s), 2.89 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 4-25

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲氧基]苯甲酸



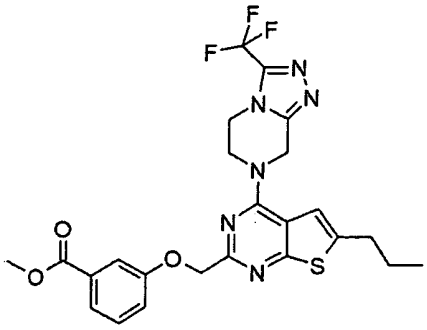
將自實施例 4-24 獲得之化合物(30 mg, 0.056 mmol)溶解於比例為 5:3:1 之四氫呋喃、水及甲醇之混合物中，隨後在其中加入氫氧化鋰(4.73 mg, 0.112 mmol)，並於室溫攪拌所得混合物 6 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用乙酸乙酯與己烷之混合物之管柱層析法予以純化

而獲得標題化合物(4.5 mg, 15%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.19 (1H, m), 7.55 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.07 (1H, s), 5.42 (2H, s), 5.37 (2H, s), 4.37 (4H, m), 2.90 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 4-26-1

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲氧基]-苯甲酸甲酯

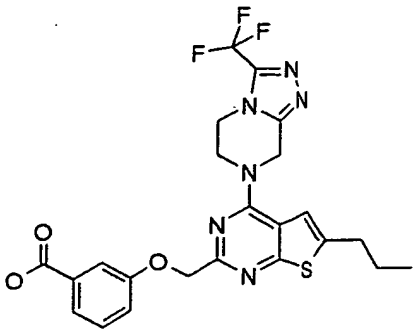


使自實施例 4-19 獲得之化合物(50 mg, 0.126 mmol)及 3-羥基-苯甲酸甲酯(25 mg, 0.163 mmol)根據與實施例 4-23 相似之方法反應而獲得標題化合物(10 mg, 15%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.77 (1H, m), 7.62 (1H, m), 7.33 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.03 (1H, s), 5.30 (2H, s), 5.29 (2H, s), 4.23 (2H, m), 4.16 (2H, m), 3.89 (3H, s), 2.89 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 4-26

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲氧基]苯甲酸

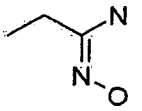


使自製備例 4-26-1 獲得之化合物(10 mg, 0.019 mmol)根據與實施例 4-25 相似之方法反應而獲得標題化合物(4.5 mg, 46%)。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 7.69 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.35 (2H, m), 7.22 (1H, m), 5.30 (2H, s), 5.26 (2H, s), 4.32 (4H, t), 2.95 (2H, t), 1.85 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 4-27-1

N-羥基-丙脒



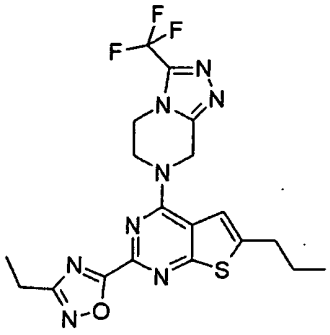
將羥基胺鹽酸鹽(1.32 g, 19.1 mmol)溶解於甲醇(20 mL)中，隨後在其中加入碳酸氫鈉(1.6 g, 19.1 mmol)並於室溫攪拌 20 分鐘。在其中加入丙腈(1 g, 18.2 mmol)，加熱，於迴流下攪拌 16 小時，隨後冷卻至室溫。藉由過濾移除因此獲得之鹽，於減壓下蒸餾濾液，隨後藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(1.12 g, 70%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 4.49 (2H, br s), 2.17 (2H, m), 1.14 (3H, t)

實施例 4-27

7-[2-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-6-丙基-噻吩并

[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

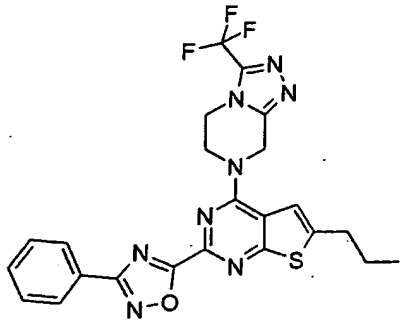


將自實施例 4-2 獲得之化合物(38.9 mg, 0.094 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中，並在其中加入草醯氯(35.9 mg, 0.28 mmol)。將反應混合物冷卻至 0℃後，在其中加入催化量之 N,N-二甲基甲醯胺，並於室溫攪拌 2 小時。反應混合物於減壓下蒸餾並乾燥後，在其中加入自製備例 4-27-1 獲得之化合物(9.14 mg, 0.10 mmol)及吡啶(3 mL)，懸浮並加熱至 120℃。於 120℃攪拌 4 小時後，冷卻至室溫並於減壓下蒸餾，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(7.5 mg, 17%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.16 (1H, s), 5.42 (2H, s), 4.48 (4H, m), 2.95 (2H, t), 2.91 (2H, q), 1.82 (2H, m), 1.42 (3H, t), 1.04 (3H, t)

實施例 4-28

7-[2-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

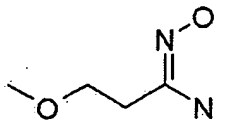


將自實施例獲得之 4-2 化合物(36.4 mg, 0.088 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中，並在其中加入草醯氯(33.6 mg, 0.26 mmol)。反應混合物冷卻至 0℃後，在其中加入催化量之 N,N-二甲基甲醯胺，並於室溫攪拌 3 小時。反應混合物於減壓下蒸餾並乾燥後，在其中加入 N-羥基苯甲脒(15.6 mg, 0.11 mmol)及吡啶(3 mL)，懸浮並加熱至 120℃。於 120℃攪拌 4 小時後，冷卻至室溫並於減壓下蒸餾，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法，獲得標題化合物(8.6 mg, 19%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.24 (2H, d), 7.51 (3H, m), 7.18 (1H, s), 5.45 (2H, s), 4.50 (4H, m), 2.96 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.05 (3H, t)

製備例 4-29-1

N-羥基-3-甲氧基丙脒



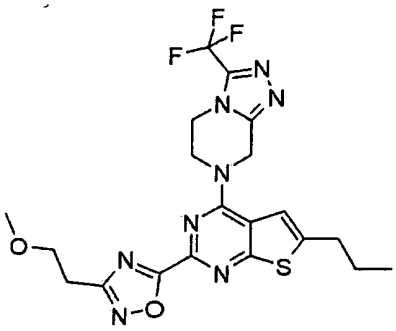
將羥基胺之鹽酸鹽(171.5 mg, 2.47 mmol)溶解於甲醇(4 mL)中，在其中加入碳酸氫鈉(207.3 mg, 2.47 mmol)，隨後於室溫攪拌 20 分鐘。在其中加入 3-甲氧基丙腈(200 mg, 2.35 mmol)後，加熱，並於迴流下攪拌 16 小時，隨後

冷卻至室溫。過濾移除所形成之鹽。濾液於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(164.3 mg, 59%)。

質量： M+H 119

實施例 4-29

7-{2-[3-(2-甲氧基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

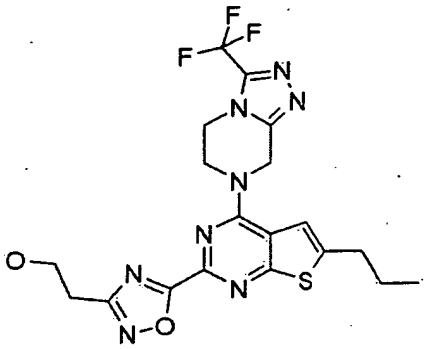


將自實施例 4-2 獲得之化合物(43.0 mg, 0.10 mmol)溶解於二氯甲烷(3 mL)中，在其中加入草醯氯(39.7 mg, 0.31 mmol)。反應混合物冷卻至 0℃後，在其中加入催化量之 N,N-二甲基甲醯胺，於室溫攪拌 4 小時。反應混合物於減壓下蒸餾並乾燥後，在其中加入自製備例 4-29-1 獲得之化合物(16.0 mg, 0.14 mmol)及吡啶(3 mL)，懸浮並加熱至 120℃。於 120℃攪拌 16 小時後，冷卻至室溫並於減壓下蒸餾，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(8.1 mg, 16%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.16 (1H, s), 5.40 (2H, s), 4.47 (4H, m), 3.88 (2H, t), 3.38 (3H, s), 3.15 (2H, t), 2.95 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.05 (3H, t)

實施例 4-30

2-{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}乙醇

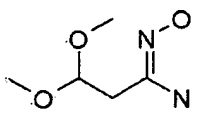


將自實施例 4-29 獲得之化合物(47.8 mg, 0.097 mmol)溶解於經蒸餾之二氯甲烷(4 mL)中，於 N_2 氣氛下冷卻至 -78℃，隨後在其中加入 1.0 M 三溴化物硼二氯甲烷溶液(0.18 mL, 0.18 mmol)。反應混合物緩慢加熱至室溫後，攪拌，隨後再次冷卻至 0℃。以飽和氯化銨水溶液終止反應。反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(29.1 mg, 63%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ;δ 7.17 (1H, s), 5.43 (2H, s), 4.48 (4H, m), 4.13 (2H, m), 3.15 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.21 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 4-31-1

N-羥基-3,3-二甲氧基丙脒

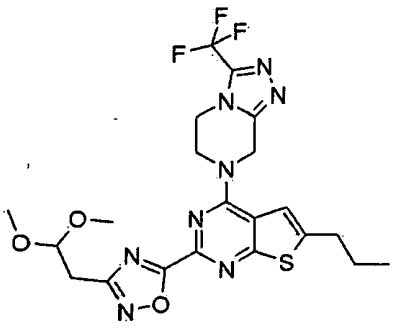


將羥基胺之鹽酸鹽(126.8 mg, 1.82 mmol)溶解於甲醇(4 mL)中，在其中加入碳酸氫鈉(153.2 mg, 1.82 mmol)，隨後於室溫攪拌 20 分鐘。在其中加入 3,3-二甲氧基丙腈(200 mg, 1.74 mmol)後，加熱，並於迴流下攪拌 16 小時，隨後冷卻至室溫。過濾並移除所形成之鹽。濾液於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(224.1 mg, 87%)。

質量： M+H 149

實施例 4-31

7-{2-[3-(2,2-二甲氧基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



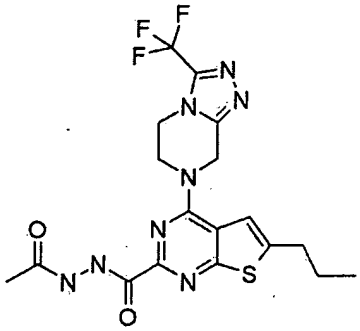
將自實施例 4-2 獲得之化合物(72.0 mg, 0.17 mmol)溶解於二氯甲烷(4 mL)中，在其中加入草醯氯(66.5 mg, 0.52 mmol)。反應混合物冷卻至 0℃後，在其中加入催化量之 N,N-二甲基甲醯胺，並於室溫攪拌 4 小時。於減壓下蒸餾並乾燥反應混合物後，在其中加入自製備例 4-31-1 獲得之化合物(33.6 mg, 0.23 mmol)及吡啶(4 mL)，懸浮並加熱至 120℃。於 120°C 攪拌 16 小時後，冷卻至室溫並

於減壓下蒸餾，藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(4.2 mg, 5%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) : δ 7.16 (1H, s), 5.43 (2H, s), 5.05 (1H, t), 4.47 (4H, m), 3.39 (6H, s), 3.21 (2H, d), 2.95 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 4-32-1

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸 N'-乙醯基-醯肼



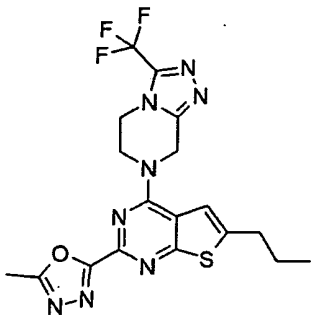
將自實施例 4-2 獲得之化合物(32.0 mg, 0.078 mmol)及乙醯肼(6.32 mg, 0.085 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中，並在其中加入 HATU (38.4 mg, 0.01 mmol)。將反應混合物冷卻至 0℃後，在其中滴加三乙胺(31.4 mg, 0.31 mmol)並於室溫攪拌 5 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(31.3 mg, 86%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.00 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.57 (2H, m), 4.41 (2H, m), 2.76 (2H, t), 2.13 (3H, s), 1.82 (2H, m), 0.95 (3H, t)

實施例 4-32

7-[2-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并

[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

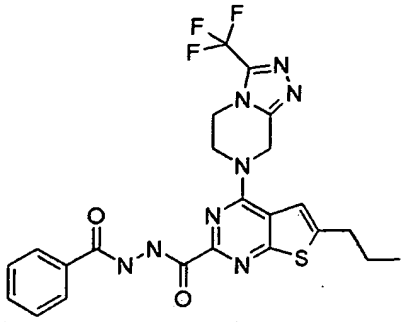


將自製備例 4-32-1 獲得之化合物(31.3 mg, 0.067 mmol)溶解於二氯甲烷(2 mL)中，在其中加入 2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉(11.3 mg, 0.067 mmol)及三乙胺(13.5 mg, 0.13 mmol)，隨後於室溫攪拌 16 小時。由於反應並未完全，另外在其中加入 2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉鎓氯化物(11.3 mg, 0.067 mmol)及三乙胺(13.5 mg, 0.13 mmol)，加熱至 60℃並攪拌 24 小時。反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(2.4 mg, 8%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.16 (1H, s), 5.42 (2H, s), 4.48,4.45 (4H, two m), 2.94 (2H, t), 2.69 (3H, s), 1.81 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 4-33-1

苯甲酸 N'-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]醯肼

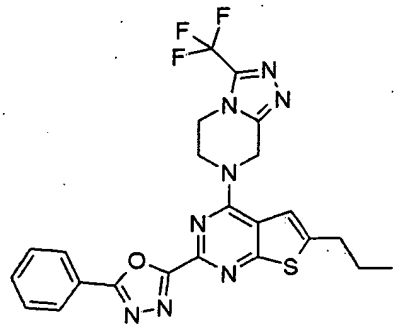


將自實施例 4-2 獲得之化合物(42.7 mg, 0.10 mmol)、苯甲醯肼(16.9 mg, 0.12 mmol)、EDC (25.8 mg, 0.13 mmol)及 HOBT(18.2 mg, 0.13 mmol)冷卻至 0℃並溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中。在其中滴加三乙胺(41.9 mg, 0.41 mmol)。於室溫反應 16 小時後於減壓下蒸餾，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(52.2 mg, 95%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.87 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.43 (3H, m), 6.98 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.58 (2H, m), 4.42 (3H, m), 2.74 (2H, m), 1.64 (2H, m), 0.90 (3H, t)

實施例 4-33

7-[2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



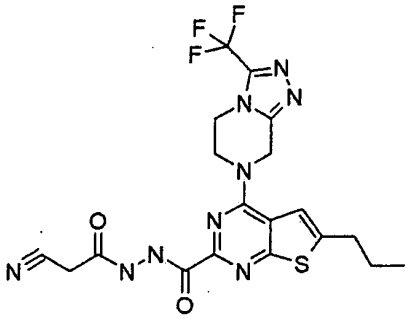
將自製備例 4-33-1 獲得之化合物(56.5 mg, 0.11

mmol)懸浮於乙腈(4 mL)中。在其中加入氧氯化磷(32.7 mg, 0.21 mmol)，加熱並於迴流下攪拌 4 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法，獲得標題化合物(12.5 mg, 23%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.21 (2H, dd), 7.56 (3H, m), 7.15 (1H, s), 5.43 (2H, s), 4.50 (4H, m), 2.94 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 4-34-1

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸 N'-(2-氰乙醯基)醯肼

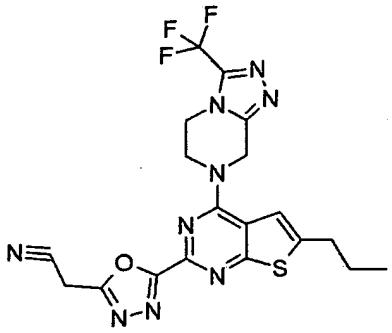


將自實施例 4-2 獲得之化合物(90.5 mg, 0.22 mmol)、氰乙醯肼(26.1 mg, 0.26 mmol)、EDC (54.7 mg, 0.29 mmol)及 HOBT (38.6 mg, 0.29 mmol)冷卻至 0℃，並溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中。在其中滴加三乙胺(88.8 mg, 0.88 mmol)。於室溫反應 16 小時於減壓下蒸餾後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法，獲得標題化合物(41.0 mg, 38%)。

質量： M+H 494

實施例 4-34

{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙腈

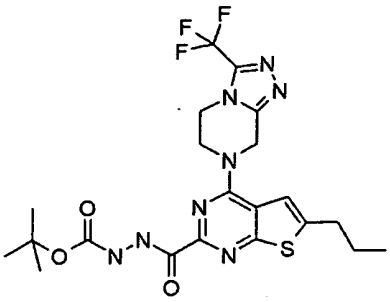


將自製備例 4-34-1 獲得之化合物(41 mg, 0.083 mmol)懸浮於 4 mL 乙腈中。在其中加入氧氯化磷(25.5 mg, 0.17 mmol),加熱並於迴流下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾後,藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(3.2 mg, 8%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.18 (1H, s), 5.44 (2H, s), 4.48 (4H, dd), 4.19 (2H, s), 2.96 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 4-35-1

N'-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]肼羧酸第三丁酯

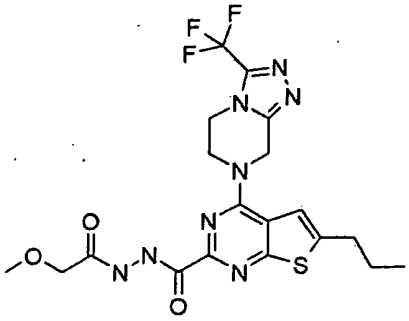


將自實施例 4-2 獲得之化合物(208.2 mg, 0.5 mmol)、肼甲酸第三丁酯(80.1 mg, 0.61 mmol)、EDC (125.8 mg, 0.66 mmol)及 HOBT (88.7 mg, 0.66 mmol)冷卻至 0℃，並溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中。在其中滴加三乙胺(204 mg, 2.02 mmol)。於室溫反應 16 小時後於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋反應混合物並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(244.3 mg, 92%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 10.02 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 6.69 (1H, br s), 5.31 (2H, s), 4.41 (4H, s), 2.86 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.53 (9H, s), 1.03 (3H, t)

製備例 4-35-2

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸 N'-(2-甲氧基乙醯基)醯肼



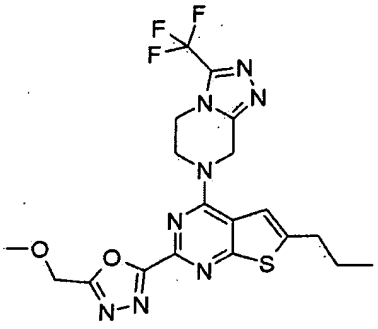
將自製備例 4-35-1 獲得之化合物(40 mg, 0.076 mmol)

冷卻至 0℃，懸浮於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(3 mL)中，並於室溫攪拌 3 小時。於減壓下蒸餾溶劑並乾燥後，在其中加入甲氧基乙酸(7.5 mg, 0.084 mmol)及 HATU (37.6 mg, 0.099 mmol)，並溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中。將反應混合物冷卻至 0℃。在其中滴加三乙胺(30.7 mg, 0.30 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。於減壓下蒸餾反應混合物後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(36 mg, 95%)。

質量： M+H 499

實施例 4-35

7-[2-(5-甲氧基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

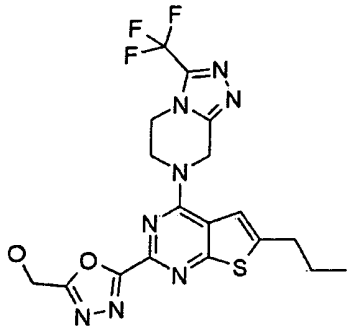


將自製備例 4-35-2 獲得之化合物(25.5 mg, 0.05 mmol)懸浮於乙腈(3 mL)中。在其中加入氧氯化磷(15.7 mg, 0.10 mmol)，加熱並於迴流下攪拌 6 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(6.6 mg, 27%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.16 (1H, s), 5.42 (2H, s), 4.77 (2H, s), 4.48 (4H, dd), 3.51 (3H, s), 2.95 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 4-36

{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}甲醇



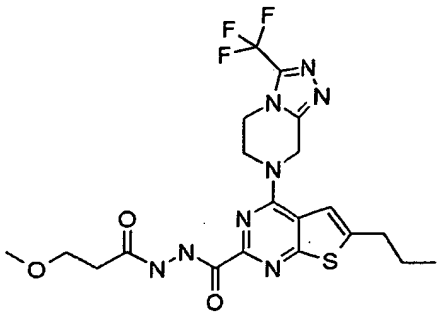
將自實施例 4-35 獲得之化合物(13.8 mg, 0.029 mmol)溶解於經蒸餾之二氯甲烷(3 mL)中，於 N_2 氣氛下冷卻至 -78℃，隨後在其中加入 1.0 M 三溴化硼二氯甲烷溶液(0.055 mL, 0.055 mmol)。將反應混合物緩慢加熱至室溫，進行攪拌，隨後再次冷卻至 0℃。以飽和氯化銨水溶液終止反應。反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.6 mg, 12%)。

^{1}H NMR(500MHz, CD_3OD) ; δ 7.48 (1H, s), 5.43 (2H, s), 4.86 (2H, s), 4.49 (4H, s), 2.99 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 4-37-1

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡呯-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸 N'-(3-甲氧基丙醯基)醯肼

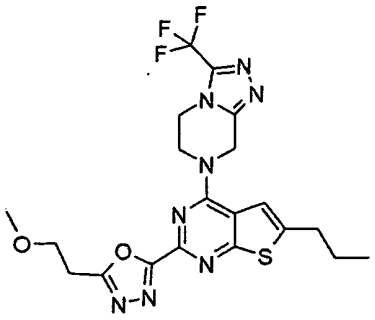


將自製備例 4-35-1 獲得之化合物(91.6 mg, 0.17 mmol)冷卻至 0℃，懸浮於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(3 mL)中並於室溫攪拌 2 小時。於減壓下蒸餾溶劑並乾燥後，加入 3-甲氧基丙酸(19.9 mg, 0.19 mmol)及 HATU(86 mg, 0.23 mmol)。將反應混合物溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中並冷卻至 0℃。在其中滴加三乙胺(70.4 mg, 0.7 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。於減壓下蒸餾反應混合物後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以鹽水洗滌。將有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減並壓下蒸餾後，且藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(46.3 mg, 52%)。

質量： M+H 513

實施例 4-37

7-{2-[5-(2-甲氧基乙基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡呯

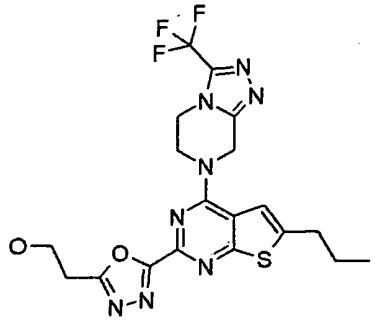


將自製備例 4-37-1 獲得之化合物(18.3 mg, 0.036 mmol)懸浮於乙腈(3 mL)中。在其中加入氧氯化磷(6.02 mg, 0.039 mmol)及 N,N-二甲基苯胺(4.8 mg, 0.039 mmol)，進行加熱，並於 80℃和迴流下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾反應混合物後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層法分析而獲得標題化合物(11.1 mg, 63%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.14 (1H, s), 5.41 (2H, s), 4.47 (4H, dd), 3.89 (2H, t), 3.39 (3H, s), 3.27 (2H, t), 2.92 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 4-38

2-{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙醇



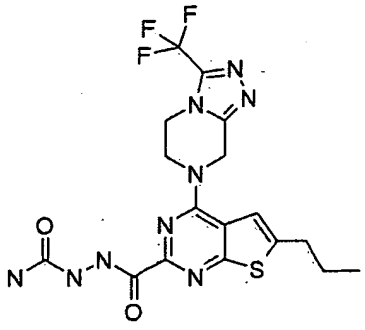
將自實施例 4-37 獲得之化合物(5.4 mg, 0.011 mmol)

溶解於經蒸餾之二氯甲烷(3 mL)中，於 N_2 氣氛下冷卻至-78℃，隨後在其中加入 1.0 M 三溴化硼二氯甲烷溶液(0.021 mL, 0.021 mmol)。將反應混合物緩慢加熱至室溫，進行攪拌，隨後再次冷卻至 0℃。以飽和氯化銨水溶液終止反應。於減壓下蒸餾反應混合物後，將所形成之鹽懸浮於比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物中，過濾並移除之。濾液於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.8 mg, 35%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.15 (1H, s), 5.43 (2H, s), 4.47 (4H, m), 4.17 (2H, m), 3.24 (2H, t), 2.95 (2H, t), 2.59 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 4-39-1

2-({6-丙基-4-[3-(三氟甲基)-5,6-二氫[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7(8H)-基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基}羰基)肼甲醯胺



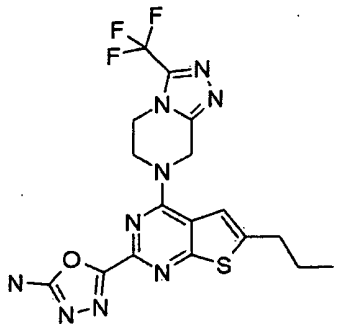
將自實施例 4-2 獲得之化合物(48.7 mg, 0.12 mmol)及胺甲酸醯肼鹽酸鹽(11.97 mg, 0.107 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中，並在其中加入 HATU(53.1 mg, 0.14 mmol)。將反應混合物冷卻至 0℃後，在其中滴加三乙胺

(43.4 mg, 0.43 mmol)，並於室溫攪拌 4 小時。於減壓下蒸餾反應混合物後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(52.7 mg, 95%)。

^{1}H NMR(500MHz, CD_3OD) ; δ 8.52 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.31 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.47, 4.42 (4H, two m), 3.29 (2H, m), 2.88 (2H, t), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 4-39

5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基胺

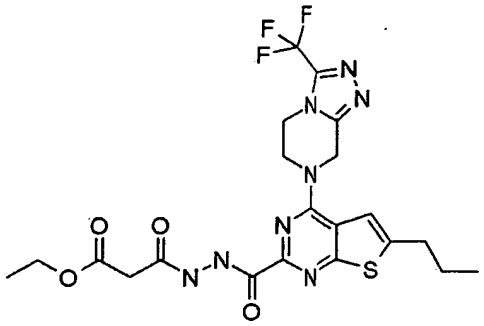


將自製備例 4-39-1 獲得之化合物(58 mg, 0.12 mmol)懸浮於乙腈(4 mL)中。在其中加入氧氯化磷(37.9 mg, 0.25 mmol)，進行加熱，並於迴流下攪拌 9 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾反應混合物後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.0 mg, 2%)。

^{1}H NMR(500MHz, CD_3OD) ; δ 7.44 (1H, s), 5.40 (2H, s), 4.95 (2H, s), 4.46 (4H, m), 2.98 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.02 (3H, t)

製備例 4-40-1

3-側氧基-3-{N'-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]肼基}丙酸乙酯



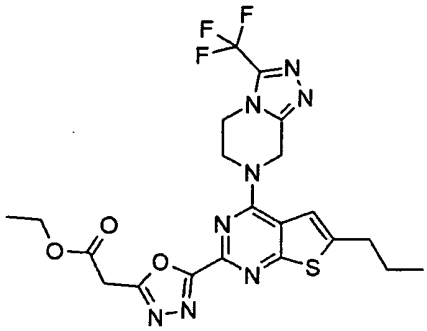
將自製備例 4-35-1 獲得之化合物(35.2 mg, 0.067 mmol)冷卻至 0℃，懸浮於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(3 mL)中並於室溫攪拌 1 小時。於減壓下蒸餾溶劑並乾燥後，在其中加入丙二酸單乙酯(9.7 mg, 0.074 mmol)及 HATU(33 mg, 0.087 mmol)，並溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中。將反應混合物冷卻至 0℃。在其中滴加三乙胺(27.1 mg, 0.27 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。於減壓下蒸餾反應混合物後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(24.2 mg, 67%)。

質量： M+H 541

實施例 4-40

{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁

二唑-2-基}乙酸乙酯

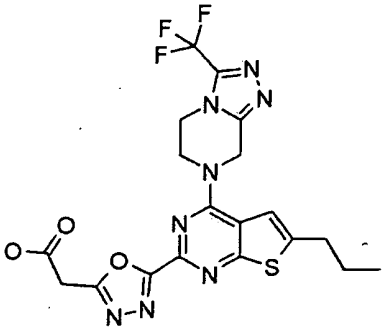


將自製備例 4-40-1 獲得之化合物(24.2 mg, 0.045 mmol)懸浮於 3 mL 乙腈中。在其中加入氧氯化磷(13.7 mg, 0.09 mmol)，進行加熱，並於迴流下攪拌 4 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾反應混合物後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(8.0 mg, 34%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.15 (1H, s), 5.42 (2H, s), 4.49, 4.46 (4H, two m), 4.23 (2H, q), 4.10 (2H, s), 2.94 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.28 (3H, t), 1.04 (3H, t)

實施例 4-41

{5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙酸



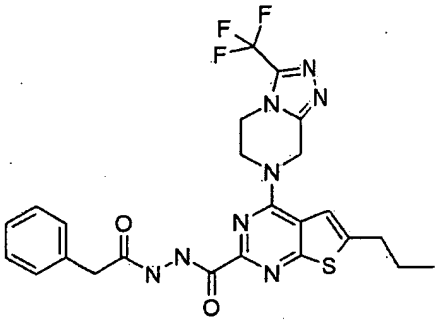
將自實施例 4-40 獲得之化合物(7.7 mg, 0.015 mmol)

溶解於四氫呋喃(1.5 mL)、甲醇(1 mL)及水(0.5 mL)中。在其中加入氫氧化鋰(1.2 mg, 0.03 mmol)，並於室溫進行反應 3 小時。反應混合物以 1N 鹽酸水溶液酸化(pH=3)後，於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋，並以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 85:15 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(4 mg, 55%)。

^{1}H NMR(500MHz, CD_3OD) ; δ 7.45 (1H, s), 5.42 (2H, s), 4.48 (4H, s), 4.02 (2H, s), 2.97 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 4-42-1

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸 N'-苯基乙醯基醯肼



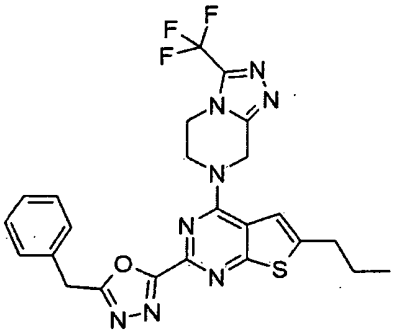
將自製備例 4-35-1 獲得之化合物(71.3 mg, 0.14 mmol)冷卻至 0℃，懸浮於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(3 mL)中並於室溫攪拌 2 小時。於減壓下蒸餾溶劑並乾燥後，在其中加入苯基乙酸(20.3 mg, 0.15 mmol)及 HATU (66.9 mg, 0.18 mmol)，並溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中。將反應混合物冷卻至 0℃。在其中滴加三乙胺(54.8 mg, 0.54 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾

後，以乙酸乙酯稀釋，並以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(53.3 mg, 73%)。

質量： M+H 545

實施例 4-42

7-[2-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



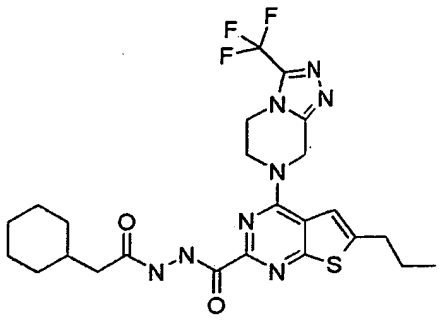
將自製備例 4-42-1 獲得之化合物(36 mg, 0.066 mmol)懸浮於乙腈(4 mL)中。在其中加入氧氯化磷(11.2 mg, 0.073 mmol)，進行加熱，並於 80℃和迴流下攪拌 48 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾反應混合物後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(3.9 mg, 11.2%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.37 (3H, m), 7.29 (2H, m), 7.13 (1H, s), 5.40 (2H, s), 4.43 (4H, m), 4.35 (2H, s), 2.93 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 4-43-1

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸 N'-(2-環己基乙醯基)醯肼

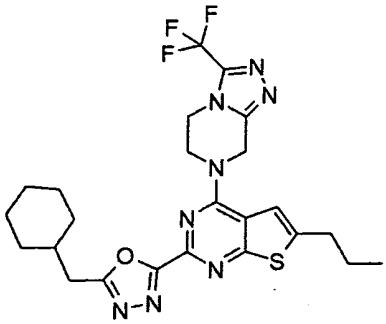


將自製備例 4-35-1 獲得之化合物(75.7 mg, 0.14 mmol)冷卻至 0℃，懸浮於 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(3 mL)中並於室溫攪拌 3 小時。於減壓下蒸餾溶劑並乾燥後，在其中加入環己基乙酸(22.5 mg, 0.158 mmol)及 HATU (71.1 mg, 0.19 mmol)。將反應混合物溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中滴加三乙胺(58.2 mg, 0.58 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(65.1 mg, 83%)。

質量： M+H 551

實施例 4-43

7-[2-(5-環己基甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

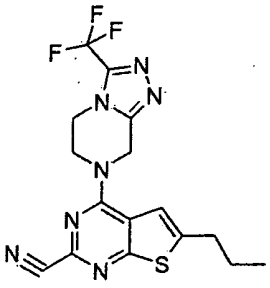


將自製備例 4-43-1 獲得之化合物(65.1 mg, 0.12 mmol)懸浮於乙腈(4 mL)中。在其中加入氧氯化磷(72.5 mg, 0.47 mmol)及 N,N-二甲基苯胺(57.3 mg, 0.47 mmol)，進行加熱，並於 80℃和迴流下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾反應混合物後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(35.8 mg, 57%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.14 (1H, s), 5.42 (2H, s), 4.47 (4H, m), 2.94 (2H, t), 2.87 (2H, d), 1.95 (1H, m), 1.84~1.71 (6H, m), 1.68 (1H, m), 1.29~1.07 (5H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 4-44-1

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲腈



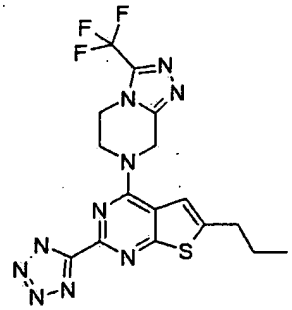
將自製備例 1-1-3 獲得之化合物(88 mg, 0.22 mmol)及氰化鈉(21.4 mg, 0.44 mmol)溶解於二甲亞碸(2 mL)及水(2 mL)中。在其中加入催化量之 1,4-二氮雜雙環[2,2,2]

辛烷，進行加熱，並於 90℃攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(68.2 mg, 79.4%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.15 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.40 (4H, s), 2.95 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 4-44

7-[6-丙基-2-(1H-四唑-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

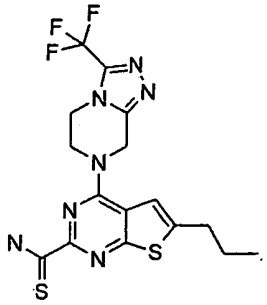


將自製備例 4-44-1 獲得之化合物(7.9 mg, 0.02 mmol)、氯化銨(1.1 mg, 0.02 mmol)及疊氮化鈉於微波反應器中加熱至 100℃。進行反應 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫後，懸浮於比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物中，並過濾以獲得濾液。藉由使用比例為 10:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(7.8 mg, 87%)。

^{1}H NMR(500MHz, CD_3OD) ; δ 7.36 (1H, s), 5.43 (2H, s), 4.50 (4H, s), 2.95 (2H, t), 1.80 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 4-45

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-硫代甲醯胺

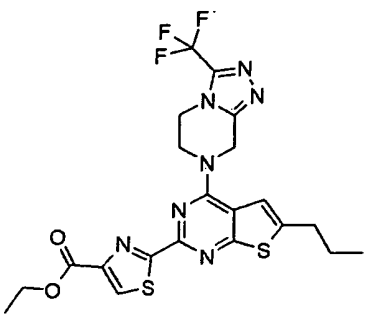


將自實施例 4-3 獲得之化合物(62.4 mg, 0.15 mmol)及拉韋松試劑(Lawesson's reagent)(67.5 mg, 0.17 mmol)懸浮於苯(4 mL)中，並於迴流下攪拌 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(39.5 mg, 61%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 9.15 (1H, br), 7.73 (1H, br), 7.12 (1H, s), 5.36 (2H, s), 4.46 (4H, br), 2.93 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 4-45

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-羧酸乙酯

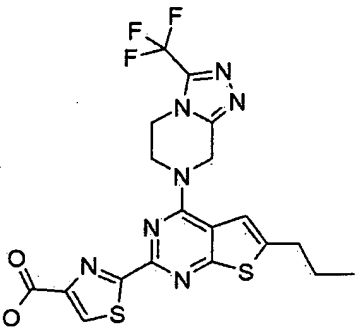


將自製備例 4-45 獲得之化合物(20.9 mg, 0.049 mmol)溶解於二噁烷(4 mL)中。在其中加入 3-溴-2-側氧基-丙酸乙酯(9.1 mg, 0.046 mmol)，進行加熱，並於迴流下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾反應混合物後，藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(14.5 mg, 57%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.30 (1H, s), 7.07 (1H, s), 5.37 (2H, s), 4.45 (6H, m), 2.89 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.42 (3H, t), 1.01 (3H, t)

實施例 4-46

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-羧酸



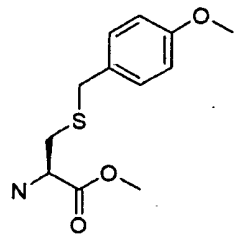
將自實施例 4-45 獲得之化合物(12.4 mg, 0.024 mmol)溶解於四氫呋喃(1.5 mL)、甲醇(1 mL)及水(0.5 mL)中。在其中加入氫氧化鋰(1.5 mg, 0.036 mmol)，並於室溫進行反應 4 小時。反應混合物以 1N 鹽酸水溶液酸化(pH=3)後，於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋，並以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 85:15 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得

標題化合物(7.3 mg, 62%)。

^{1}H NMR(500MHz, MeOD) ; δ 8.21 (1H, s), 7.36 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.45 (4H, br), 2.92 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 4-47-1

(R)-2-胺基-3-(4-甲氧基-苄基硫基)丙酸甲酯

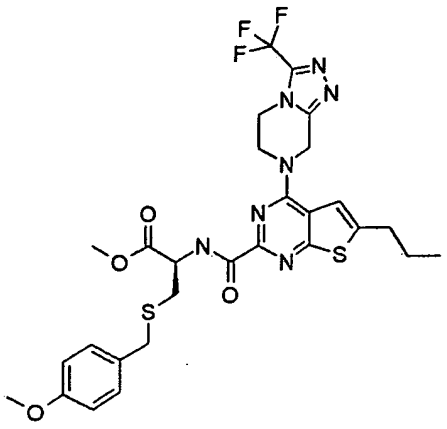


將(R)-2-胺基-3-(4-甲氧基-苄基硫基)丙酸(270.1 mg, 1.12 mmol)溶解於甲醇(5 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢滴加三甲基氯矽烷(364.8 mg, 3.36 mmol)。反應混合物於室溫攪拌 16 小時後，以乙酸乙酯稀釋，並以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。藉由使用無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾有機層而獲得標題化合物(178.8 mg, 63%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.27 (2H, d), 6.88 (2H, d), 3.84 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.63 (1H, q), 2.85 (1H, m), 2.68 (1H, m)

製備例 4-47-2

(R)-3-(4-甲氧基-苄基硫基)-2-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}丙酸甲酯

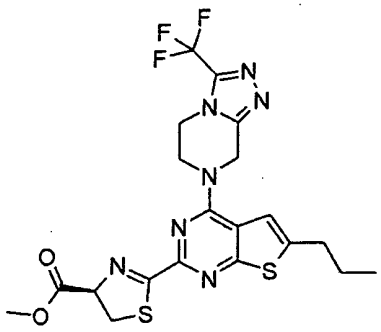


將自實施例 4-2 獲得之化合物(134.7 mg, 0.33 mmol)及自製備例 4-47-1 獲得之化合物(75.8 mg, 0.3 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(4 mL)中。在其中加入 HATU(146.7 mg, 0.39 mmol)，並將反應混合物冷卻至 0℃。在其中滴加三乙胺(120.2 mg, 1.19 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。於減壓下蒸餾後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 93:7 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層西法，以獲得標題化合物(191 mg, 99.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.61 (1H, d), 7.17 (2H, d), 7.11 (1H, s), 6.74 (2H, d), 5.30 (2H, s), 4.97 (1H, m), 4.41 (4H, br), 3.77 (3H, s), 3.69 (5H, br), 3.03 (2H, m), 2.91 (2H, t), 1.75 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 4-47

(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4,5-二氫-噻唑-4-羧酸甲酯

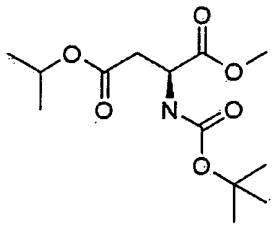


將自製備例 4-47-2 獲得之化合物(191 mg, 0.29 mmol)溶解於二氯甲烷(7 mL)中。在其中滴加五氯化磷(122.4 mg, 0.59 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 93:7 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(48.4 mg, 32.3%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.07 (1H, s), 5.39 (1H, t), 5.34 (2H, s), 4.43 (2H, br), 4.37 (2H, d), 3.79 (3H, s), 3.67 (1H, t), 3.61 (1H, t), 2.89 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.00(3H, t)

製備例 4-48-1

(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-琥珀酸-4-異丙酯 1-甲酯



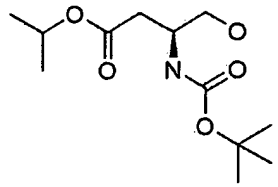
將(S)-2-第三丁氧基羰基胺基-琥珀酸 1-甲酯(76.7 g, 310 mmol)溶解於二氯甲烷(770 mL)中。在其中加入異丙醇(37.3 g, 620 mmol)及 4-N,N-二甲基胺基吡啶(49.2 g, 403 mmol)，並冷卻至 0℃。隨後在其中加入 EDC (71.3 g, 372 mmol)，於室溫攪拌 16 小時，並以 0.5 N 鹽酸洗滌兩次。藉由以無水硫酸鎂乾燥有機層後於減壓下蒸餾而獲得

標題化合物(88 g, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.50 (1H, br), 5.00 (1H, m), 4.58 (1H, br), 3.45 (3H, s), 2.90 (1H, q), 2.77 (1H, q), 1.47 (9H, s), 1.23 (6H, d)

製備例 4-48-2

(S)-3-第三丁氧基羰基胺基-4-羥基-丁酸異丙酯

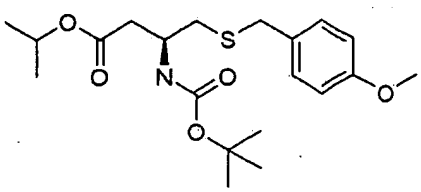


將自製備例 4-48-1 獲得之化合物(88 g, 304 mmol)溶解於甲醇(633 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入硼氫化鈉(23 g, 608 mmol)。於 0℃攪拌 30 分鐘後，以 10%氯化銨水溶液終止反應，並在其中加入 1 N 鹽酸。使用比例為 1:3 之甲苯與乙酸乙酯之混合物進行兩次萃取。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(60.6 mg, 76%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.34 (1H, br), 5.12 (1H, m), 4.11 (1H, m), 3.84 (2H, d), 2.69 (2H, d), 1.58 (9H, s), 1.38 (6H, d)

製備例 4-48-3

(S)-3-第三丁氧基羰基胺基-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)丁酸異丙酯

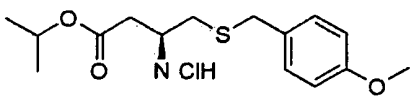


將自製備例 4-48-2 獲得之化合物(60.6 g, 232 mmol)溶解於二氯甲烷(600 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入甲烷硫基氯(29.2 g, 255 mmol)。於 0℃攪拌 1 小時後，將反應混合物並以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，並加入藉由在 N,N-二甲基甲醯胺(500 mL)中加入(4-甲氧基苯基)甲烷硫醇(42.9 g, 278 mmol)而製備之溶液中，於-20℃加入氫化鈉(6.67 g, 278 mmol)，並於室溫攪拌反應混合物 3 小時後於減壓下蒸餾。隨後，反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，並以飽和氯化銨水溶液洗滌。反應混合物以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(54.1 g, 59%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.25 (2H, d), 6.87 (2H, d), 5.13 (1H, br), 5.01 (1H, p), 4.14 (1H, q), 3.83 (3H, s), 3.74 (2H, s), 2.58 (4H, m), 1.49 (9H, s), 1.28 (3H, s), 1.26 (6H, d)

製備例 4-48-4

(S)-3-胺基-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)丁酸異丙酯鹽酸鹽

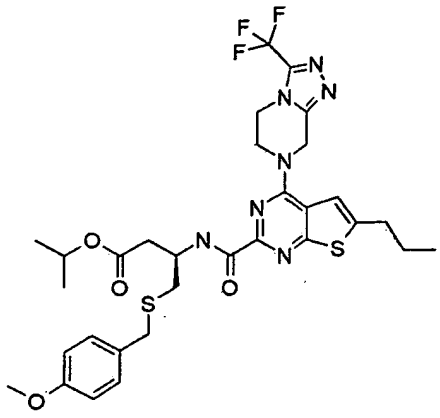


將自製備例 4-48-3 獲得之化合物(54.1 g, 136 mmol)溶解於乙醚(150 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入 4.0 N 鹽酸乙醚(237 mL)。於室溫攪拌 1 小時後，於減壓下蒸餾而獲得標題化合物(43.2 g, 100%)。

質量： M+H 333

製備例 4-48-5

(R)-4-(4-甲氧基-苄基硫基)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羰基]胺基}-丁酸異丙酯

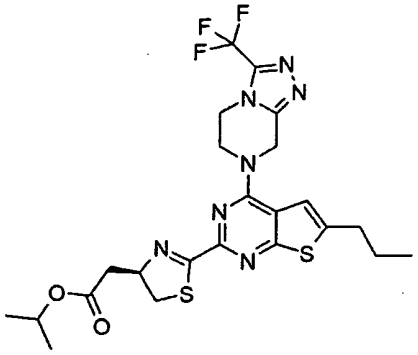


將自實施例 4-2 獲得之化合物(300 mg, 0.73 mmol)、自製備例 4-48-4 獲得之化合物(220.8 mg, 0.66 mmol)、EDC(164.8 mg, 0.86 mmol)及 HOBT (116.2 mg, 0.86 mmol)冷卻至 0℃，並溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中。在其中加入三乙胺(267.7 mg, 2.65 mmol)。反應混合物於室溫攪拌 16 小時後，於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋，並依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、1 N 鹽酸及鹽水洗滌。藉由以無水硫酸鎂乾燥有機層後於減壓下蒸餾而獲得標題化合物(438 g, 96%)。

質量： M+H 691

實施例 4-48

{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4,5-二氫-噻唑-4-基}乙酸異丙酯

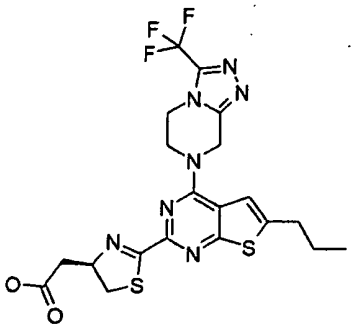


將自製備例 4-48-5 獲得之化合物(438 mg, 0.63 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中。在其中滴加五氯化磷(263.7 mg, 1.27 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。將反應混合物傾入乙醚後，過濾並乾燥所形成之固體化合物。藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(172.2 mg, 49%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.04 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.07 (1H, m), 5.05 (1H, m), 4.44 (2H, d), 4.37 (2H, d), 3.61 (1H, t), 3.16 (2H, m), 2.90 (2H, t), 2.67 (1H, m), 1.78 (6H, m), 1.25 (2H, d), 1.02 (3H, t)

實施例 4-49

{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-4,5-二氫-噻唑-4-基}乙酸



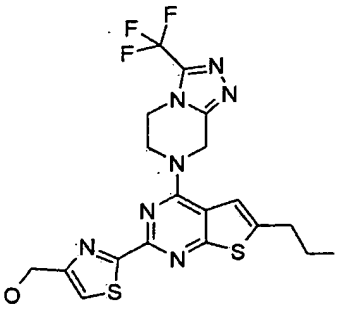
將自實施例 4-48 獲得之化合物(36.7 mg, 0.068 mmol)溶解於四氫呋喃(1.5 mL)、甲醇(1 mL)及水(0.5 mL)中。

在其中加入氫氧化鋰(4.3 mg, 0.1 mmol)，並於室溫進行反應 4 小時。反應混合物以 1 N 鹽酸水溶液酸化(pH=3)後，於減壓下蒸餾，且藉由使用比例為 85:15 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(18 mg, 53%)。

^{1}H NMR(500MHz, MeOD) ; δ 7.42 (1H, s), 5.38 (2H, s), 5.22 (H, br), 4.45 (4H, br), 4.09 (1H, t), 3.50 (1H, t), 2.90 (2H, t), 2.85 (1H, br), 2.75 (1H, br), 1.71 (2H, m), 0.94 (3H, t)

實施例 4-50

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-基}甲醇

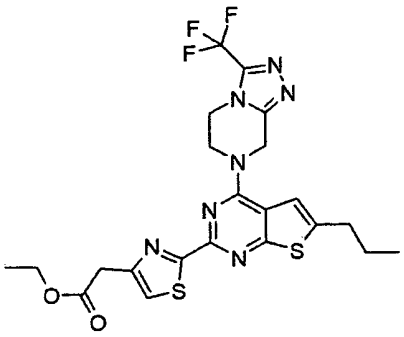


將自實施例 4-45 獲得之化合物(57.6 mg, 0.11 mmol)溶解於經蒸餾之四氫呋喃(4 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢滴加硼氫化鋰(2.0 M 四氫呋喃溶液)(0.11 mL, 0.22 mmol)，並於室溫進行反應 2 小時。以飽和碳酸氫鈉水溶液終止反應，以乙酸乙酯執行萃取，再以鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(4.6 mg, 9%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.39 (1H, s), 7.06 (1H, s), 5.37 (2H, s), 4.90 (2H, d), 4.46 (2H, d), 4.40 (2H, d), 2.89 (2H, t), 2.40 (1H, t), 1.77 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 4-51

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-基}乙酸乙酯

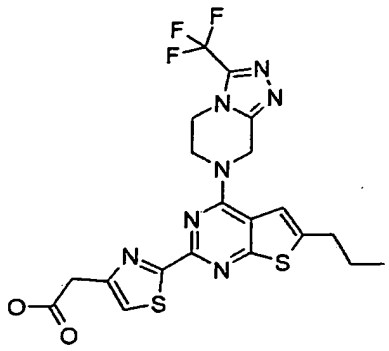


將自製備例 4-45 獲得之化合物(30.4 mg, 0.071 mmol)溶解於乙醇(5 mL)中。在其中加入 4-氯乙醯乙酸乙酯(11.8 mg, 0.071 mmol)，進行加熱，並於迴流下攪拌 16 小時。將反應混合物冷卻至室溫並於減壓下蒸餾反應混合物後，進行使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法。藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之另外管柱層析法而獲得標題化合物(11.5 mg, 30%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.40 (1H, s), δ 7.03 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.44 (2H, d), 4.37 (2H, d), 4.18 (2H, q), 4.00 (2H, s), 2.87 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.02 (3H, t)

實施例 4-52

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]噻唑-4-基}乙酸

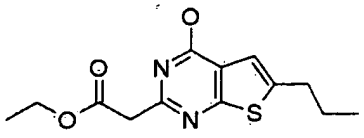


將自實施例 4-51 獲得之化合物(10.4 mg, 0.019 mmol)溶解於四氫呋喃(1.5 mL)、甲醇(1 mL)及水(0.5 mL)中。在其中加入氫氧化鋰(1.62 mg, 0.039 mmol)，並於室溫進行反應 4 小時。反應混合物以 1 N 鹽酸水溶液酸化(pH=3)後，於減壓下蒸餾。藉由使用比例為 85:15 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(8.3 mg, 84%)。

^{1}H NMR(500MHz, MeOD) ; δ 7.9 (1H, br), 7.34 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.40 (4H, br), 3.96 (2H, br), 2.84 (2H, br), 1.65 (2H, br), 0.95 (3H, br)

製備例 4-53-1

(4-羥基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯



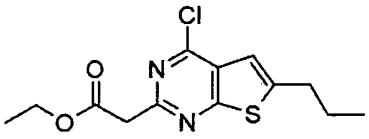
將自製備例 4-1-1 獲得之化合物(2.28 g, 11.4 mmol)及氯乙酸乙酯(1.29 g, 11.4 mmol)溶解於二噁烷(10 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢滴加 4.0 N 鹽酸二噁烷溶液(11 mL)，並於室溫攪拌 16 小時。溶劑於減壓下蒸餾以移除後，遺留之殘質以水稀釋，以飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化，並以乙酸乙酯萃取若干次。有機層以無水硫酸鎂乾燥

並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 7:3 至 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.69 g, 53%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 11.04 (1H, br), 7.14 (1H, s), 4.24 (2H, q), 3.80 (2H, s), 2.80 (2H, t), 1.70 (2H, m), 1.29 (3H, t), 0.98 (3H, t)

製備例 4-53-2

(4-氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)乙酸乙酯

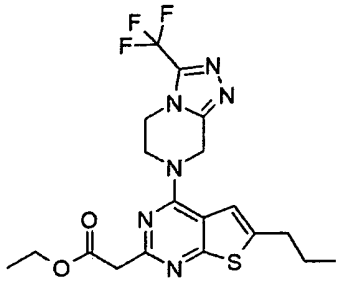


將自製備例 4-53-1 獲得之化合物(1.69 g, 6.03 mmol)懸浮於氧氯化磷(20 mL)中，並於迴流下攪拌 6 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 7:3 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.65 g, 92%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.07 (1H, s), 4.19 (2H, q), 4.06 (2H, s), 2.90 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.24 (3H, t), 1.01 (3H, t)

製備例 4-53

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸乙酯



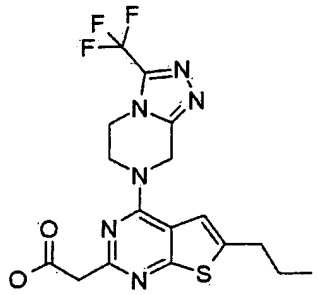
以 N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)稀釋自製備例 4-53-2 獲

得之化合物(1.65 g, 5.51 mmol)及自製備例 1-1-2 獲得之化合物(1.26 g, 5.51 mmol)。於 0℃在其中加入三乙胺(1.67 g, 16.5 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。由於反應並未完成，於 60℃進行反應 4 天，再冷卻至室溫並於減壓下蒸餾。遺留之殘質以乙酸乙酯稀釋後，以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物及比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.74 g, 70%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.00 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.36 (2H, d), 4.30 (2H, d), 4.19 (2H, q), 3.88 (2H, s), 2.86 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.25 (3H, t), 1.00 (3H, t)

實施例 4-54

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]乙酸



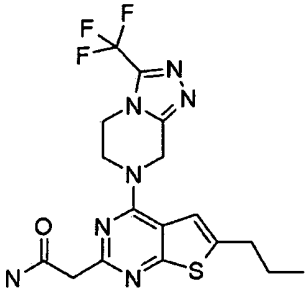
將自實施例 4-53 獲得之化合物(1.7 g, 3.75 mmol)溶解於四氫呋喃(18 mL)、甲醇(12 mL)及水(6 mL)中。在其中加入氫氧化鋰(315 mg, 7.5 mmol)，並於室溫進行反應 4 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水洗滌以移除雜質。水層以 1 N 鹽酸水溶液酸化(pH=3)後，在其中加入乙酸乙酯以形成沉澱物。藉由過濾並乾燥

所形成之沉澱而獲得標題化合物(1.41 g, 88%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO,d_6) ; δ 12.45 (1H, br) 7.46 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.34 (2H, d), 4.26 (2H, d), 3.71 (2H, s), 2.85 (2H, t), 1.66 (2H, m), 0.91 (3H, t)

實施例 4-55

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙醯胺



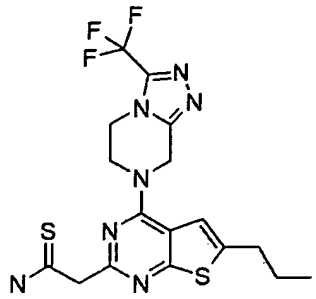
將自實施例 4-54 獲得之化合物(500 mg, 1.17 mmol)、氯化銨(70 mg, 1.29 mmol)、EDC (270 mg, 1.41 mmol)及 HOBT (238 mg, 0.18 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(40 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中滴加二異丙基乙胺(759 mg, 5.87 mmol)。於室溫進行反應 16 小時，再於減壓下蒸餾。遺留之殘質以乙酸乙酯稀釋後，以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(430 mg, 86%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 7.70 (1H, s), 7.40 (1H, br), 6.99 (1H, br), 5.23 (2H, s), 4.38 (2H, d), 4.30 (2H, d), 3.60 (2H, s), 2.88 (2H, t), 1.67 (2H, m), 0.94 (3H, t)

實施例 4-56

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-硫代乙醯

胺

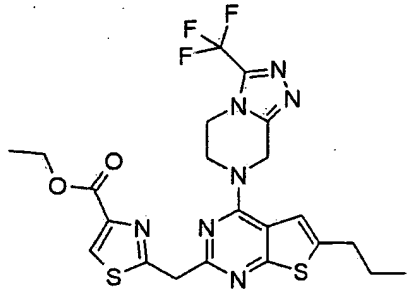


在苯(20 mL)中加入自實施例 4-55 獲得之化合物(400 mg, 0.94 mmol)和拉韋松試劑(457 mg, 1.13 mmol)，並於迴流下攪拌 18 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(285 mg, 69%)。

^{1}H NMR(400MHz, MeOD) ; δ 7.35 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.45 (2H, d), 4.39 (2H, d), 3.80 (2H, s), 2.95 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 4-57

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]-噻唑-4-羧酸乙酯



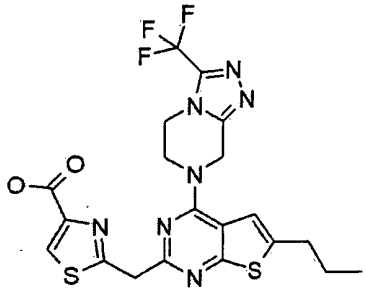
將自實施例 4-56 獲得之化合物(180 mg, 0.41 mmol)及 3-溴-2-側氧基-丙酸乙酯(79 mg, 0.41 mmol)溶解於二噁烷(10 mL)中，並於迴流下攪拌 13 小時。反應溶液於減

壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(70 mg, 33%)。

^{1}H NMR(400MHz, CDCl3) ; δ 8.12 (1H, s), 7.01 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.41 (2H, q), 4.29 (4H, br), 2.87 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.39 (3H, t), 1.01 (3H, t)

實施例 4-58

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡咔-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基]-噻唑-4-羧酸



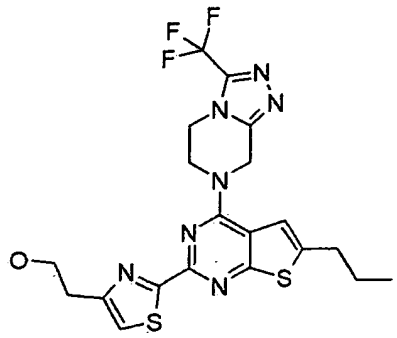
將自實施例 4-57 獲得之化合物(25 mg, 0.048 mmol)溶解於比例為 3:2:1 之四氫呋喃、水及甲醇之混合物中。在其中加入氫氧化鋰(4 mg, 0.096 mmol)，並於室溫攪拌 5 小時。反應混合物以 1 N 鹽酸水溶液酸化(pH=4)後，於減壓下蒸餾。藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(5 mg, 21%)。

^{1}H NMR(400MHz, MeOD) ; δ 7.80 (1H, br), 7.21 (1H, s), 5.13 (2H, br), 4.57 (2H, br), 4.37 (2H, br), 4.25 (2H, br), 2.82 (2H, t), 1.67 (2H, m), 0.95 (3H, t)

實施例 4-59

2-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-噻唑-4-基}-乙醇

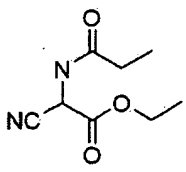


與實施例 4-50 中所揭示者相似之方法，使用自實施例 4-51 獲得之化合物(45 mg, 0.084 mmol)及硼氫化鋰(2.0 M 四氫呋喃溶液)(0.084 mL, 0.17 mmol)而獲得標題化合物(7 mg, 17%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 7.20 (1H, s), 7.03 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.45 (2H, d), 4.39 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.06 (2H, t), 2.85 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.02 (3H, t)

製備例 5-1-1

氰基-丙醯基胺基-乙酸乙酯



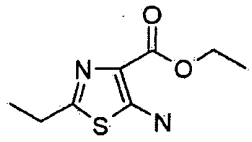
將氰基-羥基亞胺基-乙酸乙酯(20 g, 140 mmol)溶解於碳酸氫鈉水溶液(160 mL)及水(200 mL)中。在其中加入硫代硫酸鈉(73.5 g, 422 mmol)，並於 40℃ 攪拌 1 小時。在反應混合物中加入鹽水(250 mL)後，以二氯甲烷(500 mL)進行 4 次萃取。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，獲得胺基-氰基-乙酸乙酯(6.37 g, 35%)，溶解於二氯

甲烷(150 mL)中，並冷卻至 0°C。在其中加入吡啶(3.93 g, 49.7 mmol)及丙醯氯(4.6 g, 49.7 mmol)，並於室溫攪拌 12 小時。在反應混合物中加入二氯甲烷(250 mL)，並以水(200 mL)洗滌兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由從乙醚與無水硫酸鎂之混合物再結晶而獲得標題化合物(3.93 g, 43%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.33 (1H, d), 5.54 (1H, d), 4.37 (2H, q), 2.35 (2H, q), 1.37 (3H, t), 1.20 (3H, t)

製備例 5-1-2

5-胺基-2-乙基-噻唑-4-羧酸乙酯

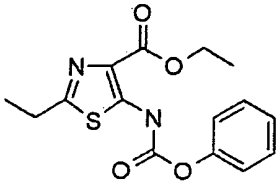


將自製備例 5-1-1 獲得之化合物(4.37 g, 23.7 mmol)溶解於苯(60 mL)中。在其中加入無水之拉韋松試劑(4.8 g, 11.9 mmol)，並於迴流下攪拌 12 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(2.61 g, 55%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.92 (2H, br s), 4.38 (2H, q), 2.87 (2H, q), 1.40 (3H, t), 1.30 (3H, t)

製備例 5-1-3

2-乙基-5-苯氧基羰基胺基-噻唑-4-羧酸乙酯

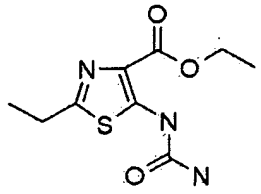


將自製備例 5-1-2 獲得之化合物(0.19 g, 0.95 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。在其中加入吡啶(0.12 g, 1.42 mmol)及氯甲酸苯酯(0.16 g, 1.04 mmol)，並攪拌 48 小時。在水(15 mL)中加入反應混合物，並以二氯甲烷(25 mL)進行三次萃取。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 90:10 之二氯甲烷與乙腈之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(265 mg, 87%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 10.40 (1H, br s), 7.43-7.39 (2H, m), 7.29-7.20 (3H, m), 4.50 (2H, q), 2.99 (2H, q), 1.44 (3H, t), 1.37 (3H, t)

製備例 5-1-4

2-乙基-5-脲基-噻唑-4-羧酸乙酯

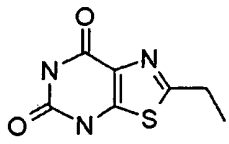


將自製備例 5-1-3 獲得之化合物(4.44 g, 13.86 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中。在其中加入飽和氨(40 mL)，並攪拌 12 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物固化。藉由於減壓下過濾所獲得之固體以比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物洗滌後，進行乾燥，以獲得標題化合物(2.85 g, 85%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 7.15 (2H, br s), 4.31 (2H, q), 2.80 (2H, q), 1.31 (3H, t), 1.24 (3H, t)

製備例 5-1-5

2-乙基-4H-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5,7-二酮

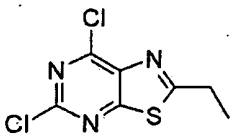


將自製備例 5-1-4 獲得之化合物(0.42 g, 1.74 mmol)加入藉由將鈉(0.08 g, 3.48 mol)溶解於乙醇(15 mL)中所製備之乙醇鈉溶液中。於室溫過濾所形成之固體，進行乾燥，再次溶解於水中，並以 6 N 鹽酸水溶液酸化(pH=3)。藉由酸化獲得之固體過濾後，洗滌並乾燥，以給出標題化合物(0.24 g, 70%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.25 (2H, q), 1.51 (3H, t)

製備例 5-1-6

5,7-二氯-2-乙基-噻唑并[5,4-d]嘧啶

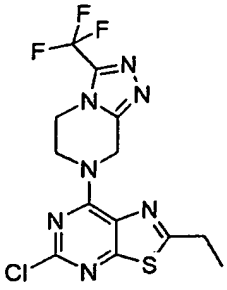


將自製備例 5-1-5 獲得之化合物(2.18 g, 11 mmol)懸浮於氧氯化磷(15 mL)中，並於迴流下攪拌 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(2.35 g, 91%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.25 (2H, q), 1.51 (3H, t)

製備例 5-1-7

5-氯-2-乙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶

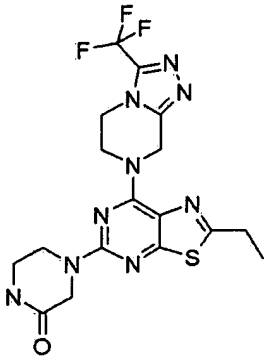


除了使用自製備例 5-1-6 獲得之化合物(234 mg, 1 mmol)代替自製備例 1-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 1-1-3 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(333 mg, 85%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.90 (2H, br s), 4.77 (2H, br s), 4.35 (2H, t), 3.11 (2H, q), 1.46 (3H, t)

實施例 5-1

4-[2-乙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-哌啡-2-酮



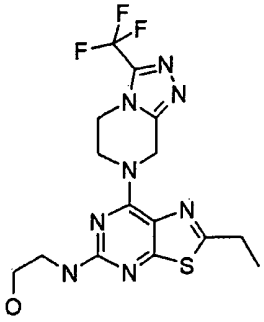
以丁醇(2 mL)稀釋自製備例 5-1-7 獲得之化合物(39 mg, 0.1 mmol)及哌啡-2-酮(20 mg, 0.2 mmol)，於微波反應器中加熱至 150℃，並攪拌 2 小時。反應溶液冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾，以二氯甲烷稀釋，並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 92:8 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得

標題化合物(39 mg, 80%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.56 (1H, br s), 5.70 (2H, br s), 4.77 (2H, br s), 4.43 (2H, s), 4.32 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.48 (2H, m), 3.01 (2H, q), 1.41 (3H, t)

實施例 5-2

2-[2-乙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基胺基]-乙醇

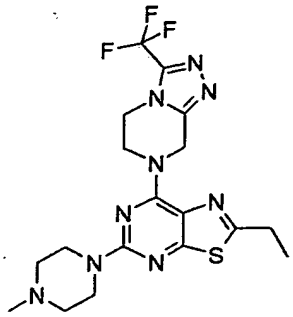


除了使用乙醇胺(12 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，藉由與實施例 5-1 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(40 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.63 (2H, br s), 5.44 (1H, t), 4.78 (2H, t), 4.30 (2H, t), 3.83 (2H, t), 3.60 (2H, dd), 2.98 (2H, q), 1.39 (3H, t)

實施例 5-3

2-乙基-5-(4-甲基-哌啡-1-基)-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶

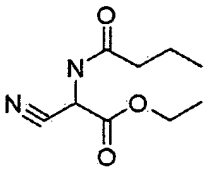


除了使用 1-甲基-哌啡(20 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，藉由與實施例 5-1 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(44 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.59 (2H, br s), 4.83 (2H, t), 4.31 (2H, t), 3.83 (4H, t), 2.99 (2H, q), 2.47 (4H, t), 2.35 (3H, s), 1.40 (3H, t)

製備例 5-4-1

丁醯基胺基-氰基-乙酸乙酯

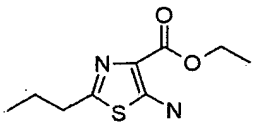


除了使用丁醯氯(10.96 mL, 106 mmol)代替丙醯氯外，藉由與製備例 5-1-1 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(4.6 mg, 16%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.18 (1H, d), 5.54 (1H, d), 4.35 (2H, q), 2.28 (2H, t), 1.70 (2H, m), 1.36 (3H, t), 0.98 (3H, t)

製備例 5-4-2

5-胺基-2-丙基-噻唑-4-羧酸乙酯

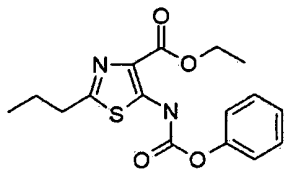


除了使用自製備例 5-4-1 獲得之化合物(4.056 g, 20.46 mmol)代替自製備例 5-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 5-1-2 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(2.806 g, 64%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.87 (2H, br s), 4.37 (2H, q), 2.61 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.37 (3H, t), 0.97 (3H, t)

製備例 5-4-3

5-苯氧基羰基胺基-2-丙基-噻唑-4-羧酸乙酯

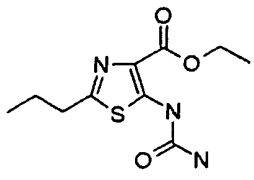


除了使用自製備例 5-4-2 獲得之化合物(777 mg, 3.63 mmol)代替自製備例 5-1-2 獲得之化合物外，藉由與製備例 5-1-3 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(788 mg, 64%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 10.40 (1H, br s), 7.42-7.39 (2H, m), 7.28-7.20 (3H, m), 4.48 (2H, q), 2.92 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.45 (3H, t), 1.00 (3H, t)

製備例 5-4-4

2-丙基-5-脲基-噻唑-4-羧酸乙酯



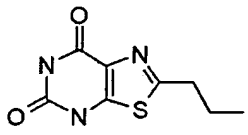
除了使用自製備例 5-4-3 獲得之化合物(788 mg, 2.36 mmol)代替自製備例 5-1-3 獲得之化合物外，藉由與製備例

5-1-4 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(521 mg, 86%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) ; δ 10.01 (1H, s), 7.15 (2H, br s), 4.32 (2H, q), 2.77 (2H, t), 1.68 (2H, m), 1.33 (3H, t), 0.94 (3H, t)

製備例 5-4-5

2-丙基-4H-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5,7-二酮

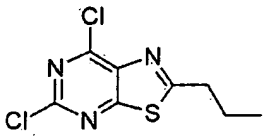


除了使用自製備例 5-4-4 獲得之化合物(363 mg, 1.41 mmol)代替自製備例 5-1-4 獲得之化合物外，藉由與製備例 5-1-5 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(221 mg, 76%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 11.73 (1H, br s), 11.19 (1H, s), 2.85 (2H, t), 1.67 (2H, m), 0.91 (3H, t)

製備例 5-4-6

5,7-二氯-2-丙基-噻唑并[5,4-d]嘧啶

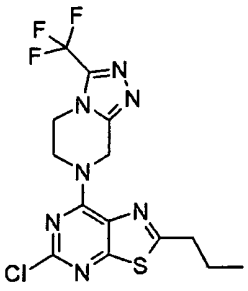


除了使用自製備例 5-4-5 獲得之化合物(410 mg, 1.94 mmol)代替自製備例 5-1-5 獲得之化合物外，藉由與製備例 5-1-6 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(481 mg, 94%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.16 (2H, t), 1.95 (2H, m), 1.09 (3H, t)

製備例 5-4-7

5-氯-2-丙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶

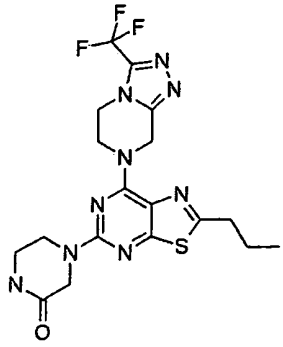


與製備例1-1-3中所揭示者相似，使用自製備例5-4-6獲得之化合物(0.79 g, 3.18 mmol)及自製備例1-1-2獲得之化合物(0.734 g, 3.82 mmol)獲得標題化合物(0.77 g, 60%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.89 (2H, br), 4.77 (2H, br), 4.33 (2H, t), 3.03 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.05 (3H, t)

實施例5-4

4-[2-丙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-哌啡-2-酮



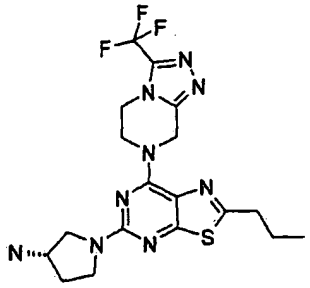
以丁醇(2 mL)稀釋自製備例5-4-7獲得之化合物(40 mg, 0.01 mmol)及哌啡-2-酮(20 mg, 0.2 mmol)，加熱至150°C並攪拌2小時。反應混合物冷卻至室溫後，於減壓

下蒸餾，以二氯甲烷稀釋，並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 92:8 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(37 mg, 79%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.60 (1H, br s), 5.70 (2H, br s), 4.77 (2H, br s), 4.43 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.49 (2H, m), 2.95 (2H, t), 1.84 (2H, m), 1.05 (3H, t)

實施例 5-5

(S)-1-[2-丙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-吡咯啶-3-基胺

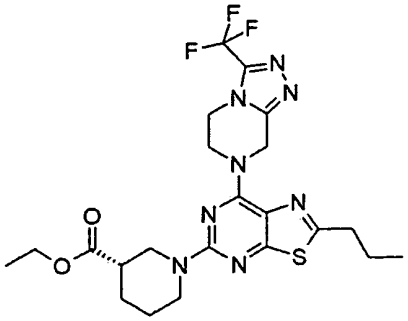


除了使用 3-(S)-Boc-胺基吡咯啶(37 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，藉由與實施例 5-4 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(28 mg, 62%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.61 (2H, m), 4.79 (2H, m), 4.29 (2H, t), 3.88~3.72 (3H, m), 3.61 (1H, m), 3.42 (1H, dd), 2.91 (2H, t), 2.22 (1H, m), 1.95~1.76 (3H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 5-6

(S)-1-[2-丙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-3-羧酸乙酯

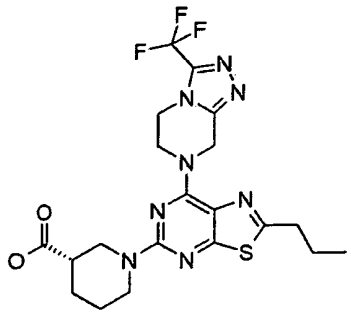


將自製備例 5-4-7 獲得之化合物(51 mg, 0.126 mmol)、哌啶-3-(S)-羧酸乙酯(40 mg, 0.252 mmol)、醋酸鈀(II)(3 mg, 0.013 mmol)、BINAP(9 mg, 0.015 mmol)及碳酸銫(62 mg, 0.189 mmol)溶解於甲苯(5 mL)中，並於迴流下攪拌 5 小時。反應混合物冷卻至室溫後，過濾通過矽鈣石。於減壓下蒸餾以移除溶劑。藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(16 mg, 24%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.62 (2H, m), 4.85~4.67 (3H, m), 4.48 (1H, m), 4.32 (2H, t), 4.16 (2H, q), 3.24 (1H, dd), 3.07 (1H, m), 2.93 (2H, t), 2.51 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.88~1.68 (4H, m), 1.54 (1H, m), 1.28 (3H, t), 1.04 (3H, t)

實施例 5-7

(S)-1-[2-丙基-7-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻唑并[5,4-d]嘧啶-5-基]-哌啶-3-羧酸



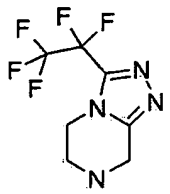
將自實施例 5-6 獲得之化合物(13 mg, 0.024 mmol)

溶解於四氫呋喃(3 mL)及甲醇(0.5 mL)中。在其中加入 1.0 M 氫氧化鈉水溶液(0.072 mL, 0.072 mmol)，並攪拌 16 小時。反應混合物以 1.0 M 鹽酸水溶液酸化後，於減壓下蒸餾以移除溶劑。遺留之混合物以乙酸乙酯稀釋後，以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 98:2 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(9 mg, 75%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 5.62 (2H, m), 4.91~4.68 (3H, m), 4.49 (1H, d), 4.32 (2H, t), 3.29 (1H, dd), 3.09 (1H, t), 2.92 (2H, t), 2.57 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.89~1.72 (4H, m), 1.55 (1H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 6-1-1

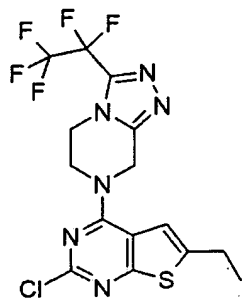
3-五氟乙基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



藉由下述參考文獻(見 Journal of Medicinal Chemistry 2005, 48(1), 141 至 151)之方法合成標題化合物。

製備例 6-1-2

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-五氟乙基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

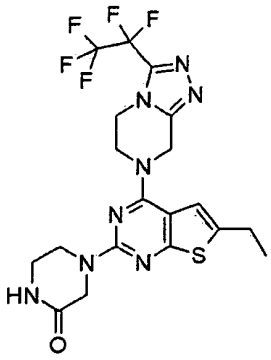


將自製備例 2-2-1 獲得之化合物(47 mg, 0.2 mmol)及自製備例 6-1-1 獲得之化合物(58 mg, 0.24 mmol)溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中。在其中加入二異丙胺(65 mg, 0.5 mmol)，並攪拌 16 小時。有機層以無水硫酸鎂乾燥後於減壓下蒸餾以固化，藉由以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(68 mg, 77%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.05 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.40 (4H, m), 2.95 (2H, q), 1.39 (3H, t)

實施例 6-1

4-[6-乙基-4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

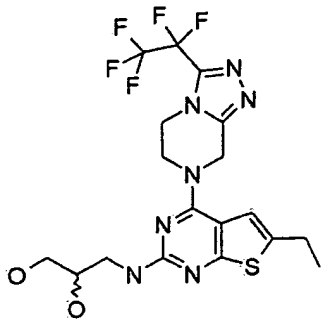


將自製備例 6-1-2 獲得之化合物(34 mg, 0.077 mmol)及哌啡-2-酮(15 mg, 0.154 mmol)溶解於丁醇(2 mL)中，於微波反應器中加熱至 150℃，並攪拌 2 小時。反應溶液冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾，以二氯甲烷稀釋，並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 92:8 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(23 mg, 59%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.83 (2H, s), 5.24 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.39 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.48 (2H, m), 2.85 (2H, q), 1.35 (3H, t)

實施例 6-2

3-[6-乙基-4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙烷-1,2-二醇

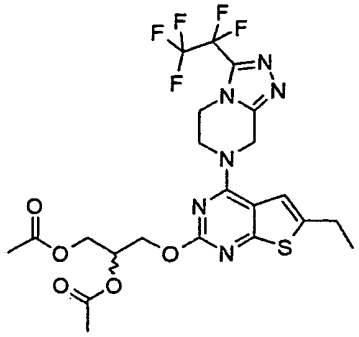


除了使用 3-胺基-1,2-丙烷二醇(14 mg, 0.15 mmol)代替哌啡-2-酮外，藉由與實施例 6-1 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(26 mg, 70%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.82 (1H, s), 5.22 (2H, s), 5.20 (1H, m), 4.36 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.84 (1H, m), 3.68~3.52 (4H, m), 3.39 (1H, br s), 2.84 (2H, q), 1.34 (3H, t)

製備例 6-3-1

乙酸 2-乙醯氧基-3-[6-乙基-4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酯

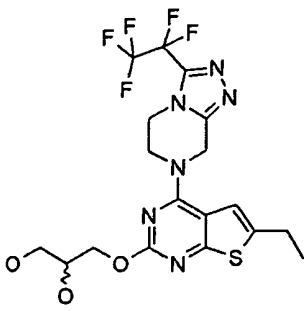


將自製備例 3-49-5 獲得之化合物(37 mg, 0.1 mmol)及自製備例 6-1-1 獲得之化合物(29 mg, 0.12 mmol)溶解於丁醇(5 mL)中。在其中加入二異丙基乙基胺(32 mg, 0.25 mmol)，加熱至 160℃，並攪拌 16 小時。反應混合物冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾，以二氯甲烷稀釋，並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:2 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(46 mg, 79%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.96 (1H, s), 5.43 (1H, m), 5.34 (2H, s), 4.60~4.26 (8H, m), 2.90 (2H, q), 2.10 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.37 (3H, t)

實施例 6-3

3-[6-乙基-4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇



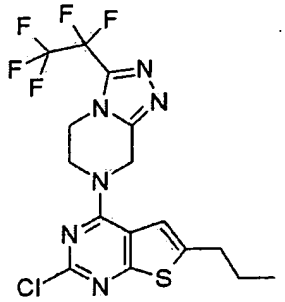
除了使用自製備例 6-3-1 獲得之化合物(46 mg, 0.08

mmol)代替自製備例 3-49-6 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-49 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(46 mg, 96%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.97 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.50 (2H, m), 4.41 (2H, t), 4.31 (2H, t), 4.12 (1H, m), 3.75 (2H, m), 3.13 (1H, br s), 2.90 (2H, q), 2.33 (1H, br s), 1.37 (3H, t)

製備例 6-4-1

7-(2-氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-五氟乙基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

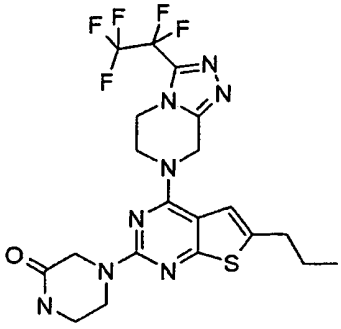


除了使用自製備例 1-1-1 獲得之化合物(49 mg, 0.2 mmol)代替自製備例 2-2-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(89 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.05 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.40 (4H, m), 2.89 (2H, t), 1.77 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 6-4

4-[4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

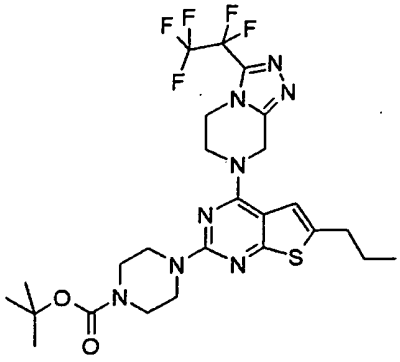


將自製備例 6-4-1 獲得之化合物(45 mg, 0.1 mmol)及哌啡-2-酮(20 mg, 0.2 mmol)溶解於丁醇(2 mL)中。反應混合物於微波反應器中加熱至 150℃後，攪拌 2 小時。反應溶液冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾，以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 95:5 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(34 mg, 65%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.83 (1H, s), 6.70 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.39 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.48 (1H, m), 2.79 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 6-5-1

4-[4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-羧酸第三丁酯



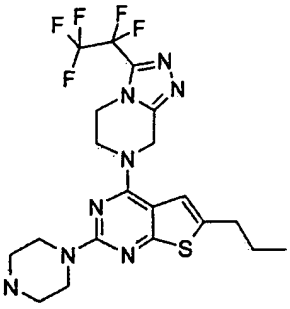
除了使用哌啡-1-羧酸第三丁酯(37 mg, 0.2 mmol)代

替哌啡-2-酮外，藉由與實施例 6-4 所揭示者相同之方法獲得標題化合物(40 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.79 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.38 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.79 (4H, t), 3.49 (4H, t), 2.78 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.00 (3H, t)

實施例 6-5

3-五氟乙基-7-(2-哌啡-1-基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

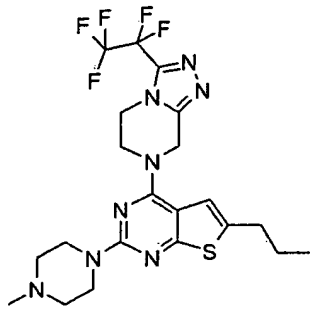


除了使用自製備例 6-5-1 獲得之化合物(40 mg, 0.066 mmol)代替自製備例 1-4-1 獲得之化合物外，藉由與實施例 1-4 相同之方法獲得標題化合物(30 mg, 79%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO,d_6) ; δ 9.01 (2H, br s), 7.28 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.39 (2H, t), 4.23 (2H, t), 3.94 (4H, t), 3.15 (4H, br s), 2.79 (2H, t), 1.66 (2H, m), 0.95 (3H, t)

實施例 6-6

7-[2-(4-甲基-哌啡-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-五氟乙基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

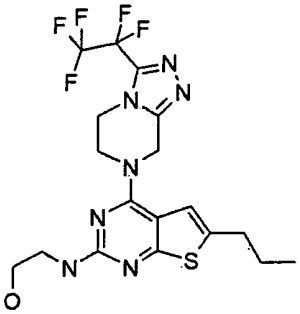


除了使用 1-甲基-哌啡代替哌啡-2-酮(18 mg, 0.2 mmol)外，藉由與實施例 6-4 相同之方法獲得標題化合物(43 mg, 93%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.77 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.38 (2H, t), 4.18 (2H, t), 3.82 (4H, t), 2.78 (2H, t), 2.47 (4H, t), 2.34 (3H, s), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 6-7

2-[4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙醇

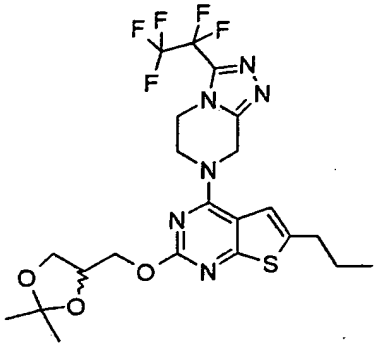


除了使用乙醇胺(11 mg, 0.2 mmol)代替哌啡-2-酮外，藉由與實施例 6-4 相同之方法獲得標題化合物(35 mg, 81%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.80 (1H, s), 5.37 (1H, t), 5.19 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.82 (2H, t), 3.60 (2H, dd), 2.77 (2H, t), 1.71 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 6-8-1

7-[2-(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊-4-基甲氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-五氟乙基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

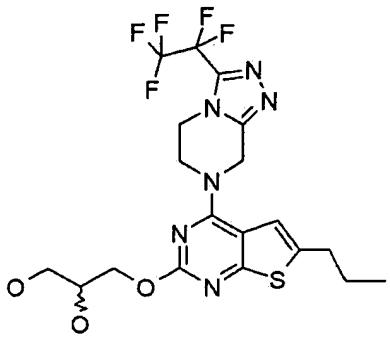


將自獲得之化合物製備例 6-4-1(45 mg, 0.1 mmol)、(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊-4-基)-甲醇(26 mg, 0.2 mmol)、醋酸鈀(II)(2.2 mg, 0.01 mmol)、BINAP (7.5 mg, 0.012 mmol)及碳酸銫(49 mg, 0.15 mmol)稀釋於 3 mL 甲苯中，並於攪拌下進行迴流 3 小時。反應溶液冷卻至室溫後，使用氟鎂石(sellaite)過濾，然後藉由真空蒸餾移除溶劑。藉由使用比例為 3:2 之己烷與乙酸乙酯之混合物的管柱層析法純化而獲得標題化合物(28 mg, 51%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.57~4.27 (7H, m), 4.17 (1H, dd), 3.91 (1H, dd), 2.83 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.01 (3H, t)

實施例 6-8

3-[4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

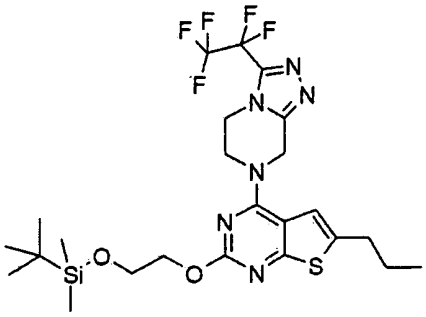


除了使用自製備例 6-8-1 獲得之化合物(28 mg, 0.051 mmol)代替自製備例 3-1-1 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-1 相同之方法獲得標題化合物(22 mg, 85%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.48 (2H, m), 4.41 (2H, t), 4.32 (2H, t), 4.12 (1H, m), 3.77 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 6-9-1

7-{2-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙氧基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-五氟乙基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

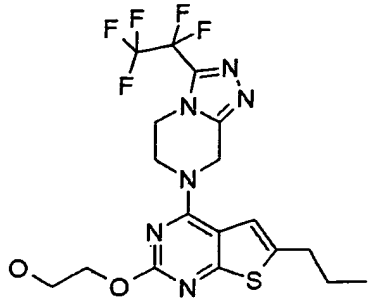


除了使用自製備例 3-3-1 獲得之化合物 (35 mg, 0.2 mmol)代替(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊-4-基)-甲醇外，藉由與製備例 6-8-1 相同之方法獲得標題化合物(35 mg, 59%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.86 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.32 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.90 (2H, t), 2.74 (2H, t), 1.66 (2H, m), 0.96 (3H, t), 0.80 (9H, s), 0.01 (6H, s)

實施例 6-9

2-[4-(3-五氟乙基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙醇

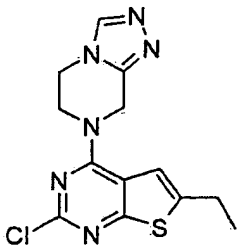


除了使用自製備例 6-9-1 獲得之化合物(35 mg, 0.059 mmol)代替自製備例 3-3-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-3 相同之方法獲得標題化合物 (27 mg, 96%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.96 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.52 (2H, dd), 4.41 (2H, t), 4.32 (2H, t), 3.99 (2H, t), 2.83 (2H, t), 2.77 (1H, br s), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 6-10-1

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

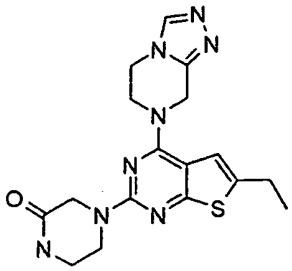


除了使用自製備例 1-75-1 獲得之化合物(30 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物 (52 mg, 81%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.25 (1H, s), 7.12 (1H, s), 5.38 (2H, s), 4.38 (4H, m), 2.98 (2H, q), 1.43 (3H, t)

實施例 6-10

4-[4-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

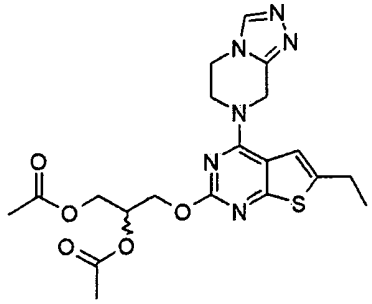


除了使用自製備例 6-10-1 獲得之化合物(52 mg, 0.162 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(35 mg, 56%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.18 (1H, s), 6.87 (2H, s), 6.21 (1H, br s), 5.21 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.25 (4H, m), 4.05 (2H, t), 3.48 (2H, m), 2.85 (2H, q), 1.34 (3H, t)

製備例 6-11-1

乙酸 2-乙醯氧基-3-[4-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酯



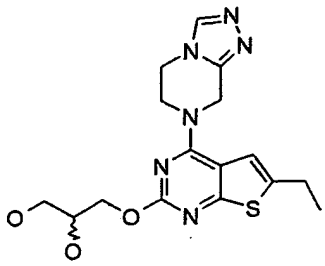
除了使用自製備例 1-75-1 獲得之化合物(15 mg, 0.12 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-3-1 相同之方法獲得標題化合物(28 mg, 61%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.19 (1H, s), 6.99 (1H, s), 5.43 (1H, m), 5.29 (2H, s), 4.60~4.24 (8H, m), 2.89 (2H, q), 2.10 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.36 (3H, t)

實施例 6-11

3-[4-(5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-

基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

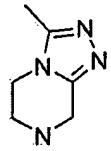


除了使用自製備例 6-11-1 獲得之化合物(28 mg, 0.061 mmol)代替自製備例 3-49-6 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-49 相同之方法獲得標題化合物 (22 mg, 96%)。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 8.53 (1H, s), 7.24 (1H, s), 5.27 (2H, s), 4.49 (1H, dd), 4.45~4.30 (5H, m), 4.02 (1H, m), 3.75 (2H, m), 3.13 (1H, br s), 2.94 (2H, q), 1.38 (3H, t)

製備例 6-12-1

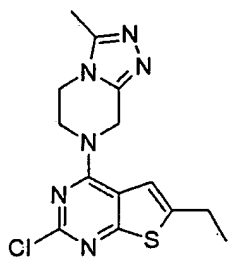
3-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



藉由已知專利(參考文獻：WO 03/004498)之方法合成之。

製備例 6-12-2

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

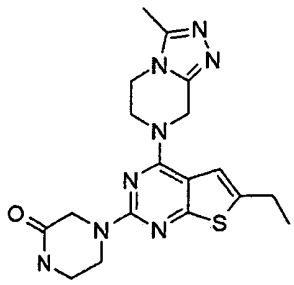


除了使用自製備例 6-12-1 獲得之化合物(33 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(59 mg, 88%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.06 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.34 (2H, t), 4.10 (2H, t), 2.93 (2H, q), 2.46 (3H, s), 1.38 (3H, t)

實施例 6-12

4-[6-乙基-4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

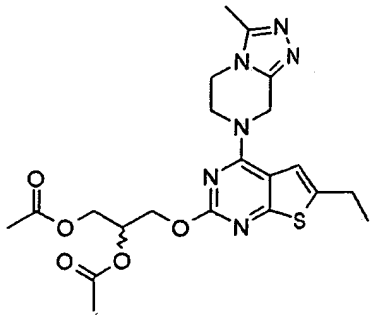


除了使用自製備例 6-12-2 獲得之化合物(59 mg, 0.176 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物 (50 mg, 71%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.87 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.22 (2H, t), 4.08 (2H, t), 4.03 (2H, t), 3.46 (2H, t), 2.85 (2H, q), 1.34 (3H, t)

製備例 6-13-1

2-乙醯氧基-3-[6-乙基-4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基乙酸酯

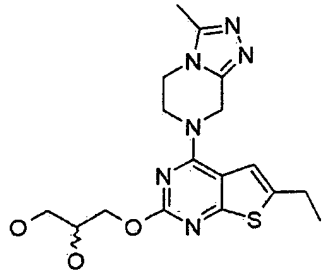


除了使用自製備例 6-12-1 獲得之化合物(17 mg, 0.12 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-3-1 相同之方法獲得標題化合物(30 mg, 64%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.98 (1H, s), 5.43 (1H, m), 5.24 (2H, s), 4.53 (2H, m), 4.45 (1H, dd), 4.34~4.26 (3H, m), 4.09 (2H, t), 2.88 (2H, q), 2.45 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.36 (3H, t)

實施例 6-13

3-[6-乙基-4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

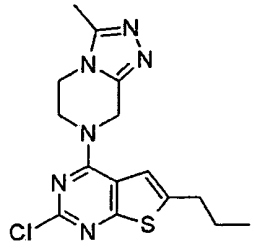


除了使用自製備例 6-13-1 獲得之化合物(30 mg, 0.063 mmol)代替自製備例 3-49-6 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-49 相同之方法獲得標題化合物 (24 mg, 96%)。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 6.99 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.31 (2H, t), 4.09 (1H, m), 4.08 (2H, t), 3.73 (1H, m), 3.27 (1H, d), 2.89 (2H, q), 2.46 (1H, d), 2.44 (3H, s), 1.36 (3H, t)

製備例 6-14-1

7-(2-氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

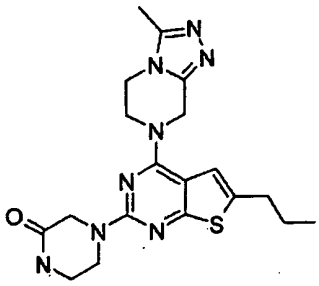


除了使用自製備例 6-12-1 獲得之化合物(100 mg, 0.72 mmol)代替自製備例 1-1-2 獲得之化合物外，藉由與製備例 1-1-3 相同之方法獲得標題化合物(186 mg, 87%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.06 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.40 (2H, t), 4.20 (2H, t), 2.87 (2H, t), 2.55 (3H, s), 1.76 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 6-14

4-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮



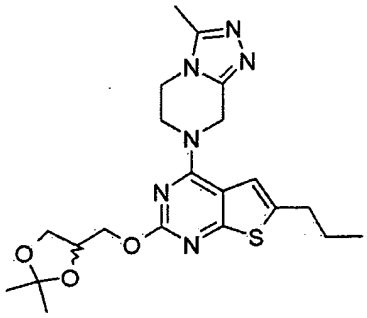
將自製備例 6-14-1(40 mg, 0.115 mmol)獲得之化合物及哌啡-2-酮(35 mg, 0.35 mmol)稀釋於 2 mL 丁醇中，再於微波反應器中加熱至 150℃，並攪拌 2 小時。反應溶液冷卻至室溫後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 5:59 之甲醇與二氯甲烷混合物的管柱層析法予以純化。經純化並分離之濃縮物稀釋於 2 mL 二氯甲烷中後，加入 0.3 mL 2

N 鹽酸二乙醚溶液，再攪拌 1 小時。溶劑藉由真空蒸餾移除以固化後，以乙醚洗滌。獲得 40 mg(85%)標題化合物。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO,d_6) ; δ 8.01 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.40 (2H, t), 4.20 (2H, t), 4.08 (2H, t), 4.03 (2H, t), 3.46 (2H, t), 2.75 (2H, t), 2.50 (3H, s), 1.65 (2H, m), 0.90 (3H, t)

製備例 6-15-1

7-[2-(2,2-二甲基-[1,3]二氧雜環戊-4-基甲氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

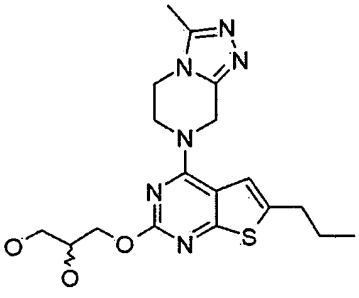


除了使用自製備例 6-14-1 獲得之化合物(40 mg, 0.11 mmol)代替自製備例 6-4-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-8-1 相同之方法獲得標題化合物(38 mg, 75%)。

質量：M + H 445

實施例 6-15

3-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

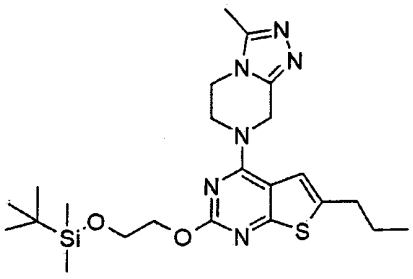


除了使用自製備例 6-15-1 獲得之化合物(41 mg, 0.092 mmol)代替自製備例 3-1-1 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-1 相同之方法獲得標題化合物(30 mg, 79%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.47 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.12 (1H, m), 4.07 (2H, t), 3.76 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.42 (3H, s), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 6-16-1

7-{2-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙氧基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

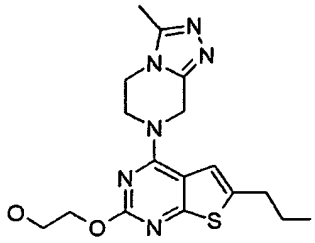


將自製備例 6-14-1 獲得之化合物(40 mg, 0.12 mmol)、自製備例 3-3-1 獲得之化合物(40 mg, 0.22 mmol)、醋酸鈀(II)(2 mg, 0.009 mmol)、BINAP(7 mg, 0.011 mmol)及碳酸銫(56 mg, 0.17 mmol)稀釋於 5 mL 甲苯中，並於攪拌下進行迴流 3 小時。反應溶液冷卻至室溫後，使用氟鎂石過濾，然後藉由真空蒸餾移除溶劑。藉由使用比例為 10:90 之甲醇與二氯甲烷混合物的管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(36 mg, 64%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.43 (2H, t), 4.27 (2H, t), 4.08 (2H, t), 3.97 (2H, t), 2.80 (2H, t), 2.44 (3H, s), 1.74 (2H, m), 0.99 (3H, t), 0.88 (9H, s), 0.06 (6H, s)

實施例 6-16

2-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙醇

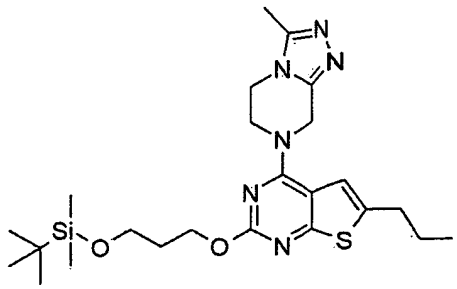


將自製備例 6-16-1 獲得之化合物(36 mg, 0.074 mmol)溶解於 5 mL 四氫呋喃中，加入 1 M 四丁基氟化銨(0.37 mL, 0.37 mmol)，再攪拌 1 小時。加入 20 mL 乙酸乙酯，以 10 mL 水洗滌反應溶液兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 7.5:92.5 之甲醇與二氯甲烷之混合物的管柱層析法而獲得標題化合物(15 mg, 56%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.97 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.51 (2H, t), 4.30 (2H, m), 4.11 (2H, m), 3.97 (2H, t), 2.81 (2H, t), 2.46 (3H, s), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 6-17-1

7-{2-[3-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-丙氧基]-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



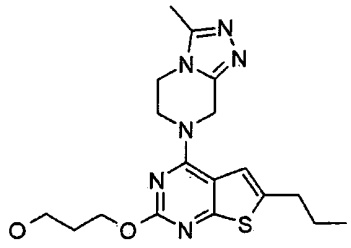
除了使用自製備例 3-10-1 獲得之化合物(63 mg, 0.43 mmol)代替自製備例 3-3-1 獲得之化合物外，藉由與製備例

6-16-1 相同之方法獲得標題化合物 (79 mg, 78%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.44 (2H, t), 4.39 (2H, t), 4.26 (2H, t), 3.80 (2H, t), 2.83 (2H, t), 2.66 (3H, s), 2.01 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.88 (9H, s), 0.04 (6H, s)

實施例 6-17

3-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1-醇

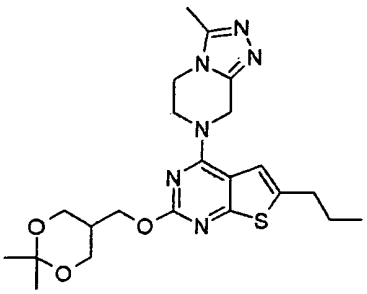


除了使用自製備例 6-17-1 獲得之化合物(79 mg, 0.16 mmol)代替自製備例 6-16-1 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-16 相同之方法獲得標題化合物(40 mg, 66%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.00 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.58 (2H, t), 4.37 (2H, t), 4.17 (2H, t), 3.81 (2H, t), 2.85 (2H, t), 2.55 (3H, s), 2.06 (2H, m), 1.76 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 6-18-1

7-[2-(2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基甲氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

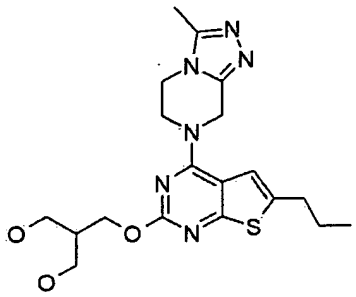


除了使用自製備例 3-2-1 獲得之化合物代(73 mg, 0.38 mmol)替自製備例 3-3-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-16-1 相同之方法獲得標題化合物(68 mg, 69%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.95 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.44 (2H, d), 4.32 (2H, t), 4.14 (2H, t), 4.08 (2H, dd), 3.87 (2H, dd), 2.81 (2H, t), 2.50 (3H, s), 2.22 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.39 (6H, s), 1.00 (3H, t)

實施例 6-18

2-[4-(3-甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-丙烷-1,3-二醇

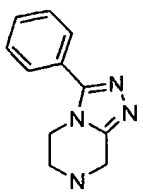


除了使用自製備例 6-18-1 獲得之化合物(68 mg, 0.15 mmol)代替自製備例 3-1-1 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-1 相同之方法獲得標題化合物(43 mg, 69%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO,d_6) ; δ 7.33 (1H, s), 5.05 (2H, s), 4.49 (2H, t), 4.24 (2H, d), 4.19 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.48 (4H, m), 2.80 (2H, t), 2.29 (3H, s), 1.94 (1H, m), 1.64 (2H, m), 0.92 (3H, t)

製備例 6-19-1

3-苯基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

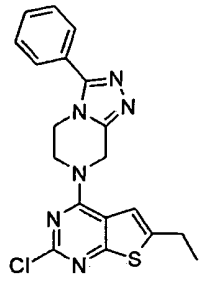


藉由已知出版物(參考文獻：Organic Letters 2005,

7(6), 1039-1042)之方法合成之。

製備例 6-19-2

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-苯基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

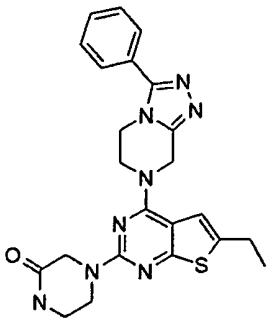


除了使用自製備例 6-19-1 獲得之化合物(48 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(78 mg, 99%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.74 (2H, m), 7.54 (3H, m), 7.12 (1H, s), 5.43 (2H, s), 4.34 (4H, s), 2.95 (2H, q), 1.40 (3H, t)

實施例 6-19

4-[6-乙基-4-(3-苯基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮



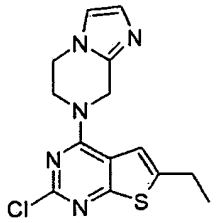
除了使用自製備例 6-19-2 獲得之化合物 (79 mg, 0.2 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例

6-1 相同之方法獲得標題化合物(69 mg, 75%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.73 (2H, m), 7.52 (3H, m), 6.90 (1H, s), 6.67 (1H, br s), 5.30 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.30 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.49 (2H, m), 2.85 (2H, q), 1.35 (3H, t)

製備例 6-20-1

2-氯-4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

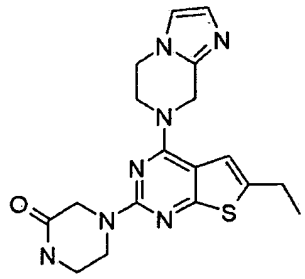


除了使用自製備例 1-77-1 獲得之化合物(30 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(54 mg, 84%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.11 (1H, s), 7.07 (1H, s), 6.92 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.21 (2H, t), 2.91 (2H, q), 1.37 (3H, t)

實施例 6-20

4-[4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

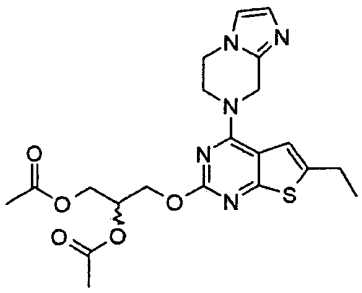


除了使用自製備例 6-20-1 獲得之化合物(54 mg, 0.169 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物 (47 mg, 69%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.04 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.82 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.24 (2H, t), 4.18 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.47 (2H, m), 2.83 (2H, q), 1.33 (3H, t)

製備例 6-21-1

乙酸 2-乙醯氧基-3-[4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酯

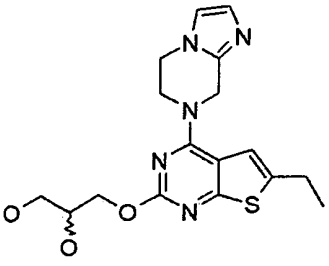


除了使用自製備例 1-77-1 獲得之化合物(15 mg, 0.12 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-3-1 相同之方法獲得標題化合物(20 mg, 43%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.06 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.91 (1H, s), 5.43 (1H, m), 5.16 (2H, s), 4.60~4.26 (6H, m), 4.20 (2H, t), 2.87 (2H, q), 2.10 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.35 (3H, t)

實施例 6-21

3-[4-(5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

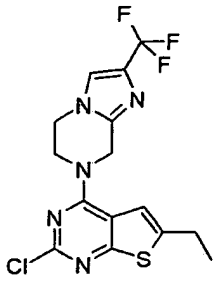


除了使用自製備例 6-21-1 獲得之化合物(20 mg, 0.044 mmol)代替自製備例 3-49-6 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-49 相同之方法獲得標題化合物(13 mg, 76%)。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 7.22 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.01 (1H, s), 5.11 (2H, s), 4.48 (1H, dd), 4.40~4.24 (5H, m), 4.02 (2H, m), 3.75~3.62 (2H, m), 2.92 (2H, q), 1.37 (3H, t)

製備例 6-22-1

2-氯-6-乙基-4-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶

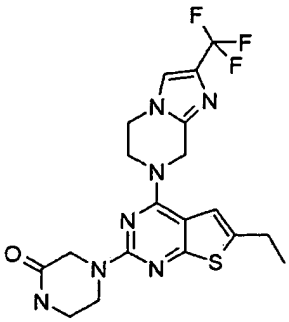


除了使用自製備例 1-78-1 獲得之化合物(46 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(77 mg, 99%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.27 (1H, s), 7.06 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.38 (2H, t), 4.26 (2H, t), 2.91 (2H, q), 1.37 (3H, t)

實施例 6-22

4-[6-乙基-4-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

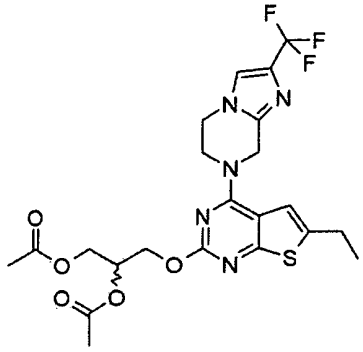


除了使用自製備例 6-22-1 獲得之化合物(30 mg, 0.077 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(27 mg, 77%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.25 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.74 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.24 (4H, m), 4.04 (2H, t), 3.47 (2H, m), 2.82 (2H, q), 1.33 (3H, t)

製備例 6-23-1

乙酸 2-乙醯氧基-3-[6-乙基-4-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酯

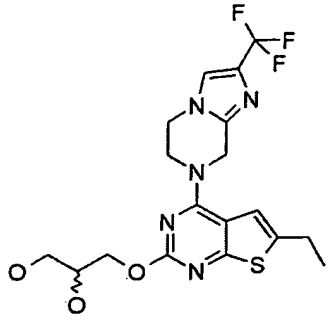


除了使用自製備例 1-78-1 獲得之化合物(12 mg, 0.065 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-3-1 相同之方法獲得標題化合物(21 mg, 75%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.27 (1H, s), 6.80 (1H, s), 5.43 (1H, m), 5.18 (2H, s), 4.60~4.22 (8H, m), 2.87 (2H, q), 2.10 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.29 (3H, t)

實施例 6-23

3-[6-乙基-4-(2-三氟甲基-5,6-二氫-8H-咪唑并[1,2-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

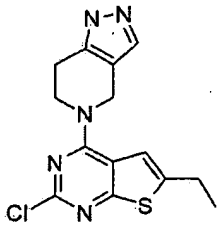


除了使用自製備例 6-23-1 獲得之化合物(21 mg, 0.04 mmol)代替自製備例 3-49-6 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-49 相同之方法獲得標題化合物(17 mg, 94%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.21 (1H, s), 6.92 (1H, s), 5.11 (2H, s), 4.43 (2H, m), 4.28 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.08 (1H, m), 3.78~3.64 (3H, m), 3.00 (1H, br s), 2.81 (2H, q), 1.29 (3H, t)

製備例 6-24-1

2-氯-6-乙基-4-(1, 4, 6, 7-四氫-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2, 3-d]嘧啶

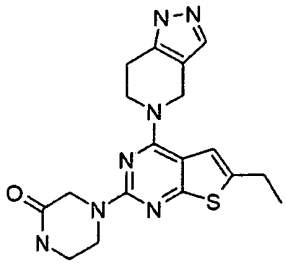


除了使用自製備例 1-76-1 獲得之化合物(47 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(50 mg, 78%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.43 (1H, m), 7.02 (1H, s), 4.93 (2H, s), 4.14 (2H, s), 3.10~2.85 (4H, m), 1.37 (3H, t)

實施例 6-24

4-[6-乙基-4-(1, 4, 6, 7-四氫-吡唑并[4, 3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2-基]-哌啉-2-酮

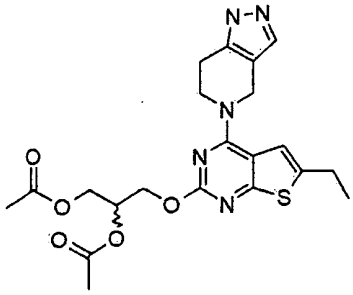


除了使用自製備例 6-24-1 獲得之化合物(50 mg, 0.156 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(27 mg, 45%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.43 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.65 (1H, br s), 4.83 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.05 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.01 (2H, t), 2.84 (2H, q), 1.33 (3H, t)

製備例 6-25-1

乙酸 2-乙醯氧基-3-[6-乙基-4-(1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酯

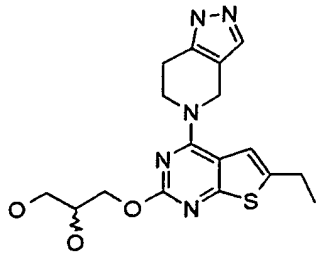


除了使用自製備例 1-76-1 獲得之化合物(24 mg, 0.12 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-3-1 相同之方法獲得標題化合物(20 mg, 43%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.44 (1H, s), 6.95 (1H, s), 5.43 (1H, m), 4.90 (2H, s), 4.63~4.42 (3H, m), 4.30 (1H, dd), 4.12 (2H, t), 3.03 (2H, t), 2.88 (2H, q), 2.09 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.35 (3H, t)

實施例 6-25

3-[6-乙基-4-(1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

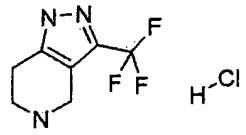


除了使用自製備例 6-25-1 獲得之化合物(20 mg, 0.044 mmol)代替自製備例 3-49-6 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-49 相同之方法獲得標題化合物 (15 mg, 88%)。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 7.50 (1H, s), 7.20 (1H, s), 4.96 (2H, s), 4.47 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 4.19 (2H, t), 4.02 (1H, m), 3.69 (2H, m), 2.99 (2H, t), 2.92 (2H, q), 1.37 (3H, t)

製備例 6-26-1

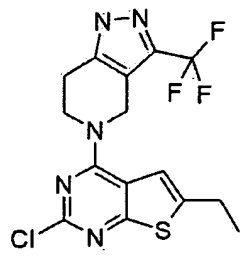
3-三氟甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶鹽酸鹽



藉由已知專利(參考文獻：WO 2004/064778)之方法合成之。

製備例 6-26-2

2-氯-6-乙基-4-(3-三氟甲基-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶



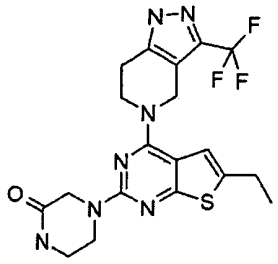
除了使用自製備例 6-26-1 獲得之化合物(55 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例

6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(77 mg, 99%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 10.30 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 4.97 (2H, s), 4.18 (2H, t), 3.04 (2H, t), 2.93 (2H, q), 1.38 (3H, t)

實施例 6-26

4-[6-乙基-4-(3-三氟甲基-1,4,6,7-四氫-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

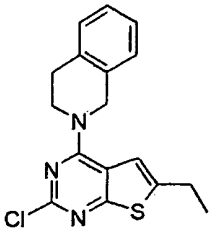


除了使用自製備例 6-26-2 獲得之化合物 (39 mg, 0.1 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(31 mg, 69%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 11.37 (1H, br s), 6.84 (1H, s), 6.54 (1H, s), 4.88 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.05 (4H, m), 3.47 (1H, m), 2.99 (2H, t), 2.84 (2H, q), 1.33 (3H, t)

製備例 6-27-1

2-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1,2,3,4-四氫-異喹啉

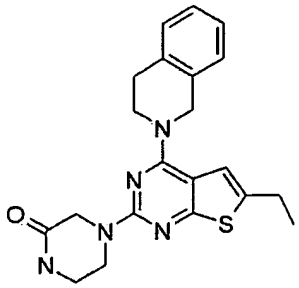


除了使用 1,2,3,4-四氫-異喹啉(32 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(65 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.30~7.18 (4H, m), 7.09 (1H, s), 4.98 (2H, s), 4.09 (2H, t), 3.05 (2H, t), 2.90 (2H, q), 1.36 (3H, t)

實施例 6-27

4-[4-(3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

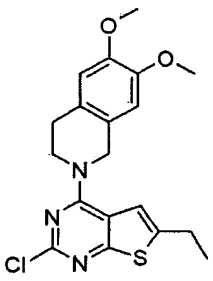


除了使用自製備例 6-27-1 獲得之化合物(20 mg, 0.06 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(15 mg, 63%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.26~7.14 (4H, m), 6.93 (1H, s), 6.46 (1H, br s), 4.92 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.04 (4H, m), 3.47 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.83 (2H, q), 1.33 (3H, t)

製備例 6-28-1

2-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉

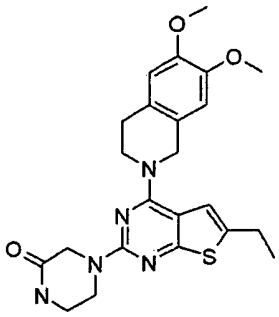


除了使用 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫-異喹啉(55 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(77 mg, 99%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.08 (1H, s), 6.73 (1H, s), 6.70 (1H, s), 4.93 (2H, s), 4.08 (2H, t), 3.88 (6H, s), 2.98 (2H, t), 2.92 (2H, q), 1.26 (3H, t)

實施例 6-28

4-[4-(6,7-二甲氧基-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

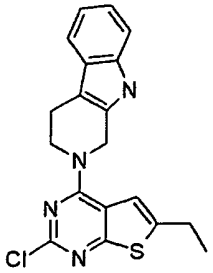


除了使用自製備例 6-28-1 獲得之化合物(39 mg, 0.1 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(34 mg, 76%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.92 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.59 (1H, br s), 4.84 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.06 (2H, t), 4.00 (2H, t), 3.90 (3H, s), 3.88 (2H, t), 3.48 (2H, m), 2.95 (2H, t), 2.84 (2H, q), 1.33 (3H, t)

製備例 6-29-1

2-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉



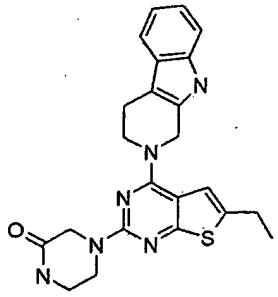
除了使用 2,3,4,9-四氫-1H-β-咔啉代替(41 mg, 0.24 mmol)自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備

例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(72 mg, 97%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.87 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.14 (1H, t), 7.07 (1H, s), 5.05 (2H, s), 4.20 (2H, t), 3.07 (2H, t), 2.94 (2H, q), 1.39 (3H, t)

實施例 6-29

4-[6-乙基-4-(1, 3, 4, 9-四氫-β-咔啉-2-基)-噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

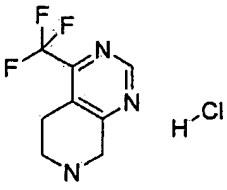


除了使用自製備例 6-29-1 獲得之化合物(72 mg, 0.195 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(34 mg, 40%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.18 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.17 (1H, t), 7.12 (1H, t), 6.89 (1H, s), 6.55 (1H, s), 4.07 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.46 (2H, m), 2.84 (2H, q), 1.34 (3H, t)

製備例 6-30-1

4-三氟甲基-5, 6, 7, 8-四氫-吡啶并[3, 4-d]嘧啶鹽酸鹽

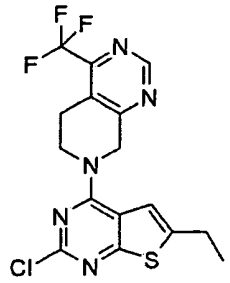


藉由已知專利(參考文獻：WO 2006/104356)之方法合成之。

製備例 6-30-2

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2, 3-d]嘧啶-4-基)-4-三氟甲基

-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶

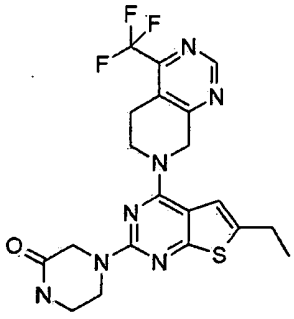


除了使用自製備例 6-30-1 獲得之化合物(51 mg, 0.214 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(21 mg, 30%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 9.21 (1H, s), 7.13 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.25 (2H, t), 3.30 (2H, t), 2.98 (2H, q), 1.43 (3H, t)

實施例 6-30

4-[6-乙基-4-(4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮



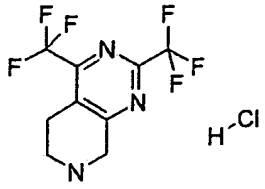
除了使用自製備例 6-30-2 獲得之化合物(21 mg, 0.053 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(6 mg, 24%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 9.08 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.27 (1H, br s), 5.01 (2H, s), 4.39 (2H, s), 4.03 (2H, t), 3.99 (2H, t), 3.42 (2H, m), 3.16 (2H, t), 2.78 (2H, q), 1.27 (3H, t)

製備例 6-31-1

2,4-雙-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸

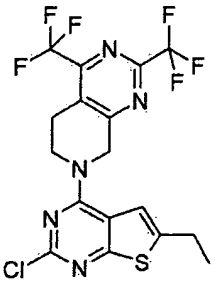
鹽



藉由已知專利(參考文獻：WO 2006/104356)之方法合成之。

製備例 6-31-2

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,4-雙-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶

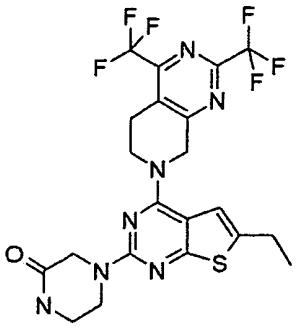


除了使用自製備例 6-31-1 獲得之化合物(74 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(70 mg, 74%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.09 (1H, s), 5.27 (2H, s), 4.23 (2H, t), 3.35 (2H, t), 2.96 (2H, q), 1.40 (3H, t)

實施例 6-31

4-[4-(2,4-雙-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

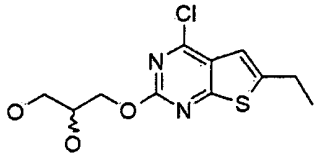


除了使用自製備例 6-31-2 獲得之化合物(33 mg, 0.07 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(21 mg, 57%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.88 (1H, s), 6.35 (1H, br s), 5.30 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.12 (2H, t), 4.06 (2H, t), 3.48 (2H, m), 3.31 (2H, t), 2.87 (2H, q), 1.35 (3H, t)

製備例 6-32-1

3-(4-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丙烷-1,2-二醇

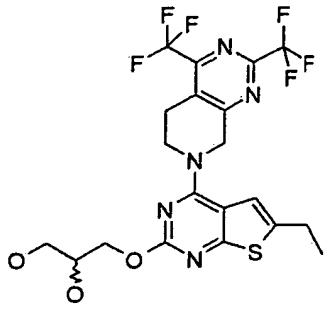


除了使用自製備例 3-49-5 獲得之化合物(101 mg, 0.271 mmol)代替自製備例 3-49-6 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-49 相同之方法獲得標題化合物(43 mg, 55%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.96 (1H, s), 4.51 (2H, m), 4.18 (1H, m), 3.80 (2H, m), 3.20 (1H, br s), 2.91 (2H, q), 2.54 (1H, br s), 1.38 (3H, t)

實施例 6-32

3-[4-(2,4-雙-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

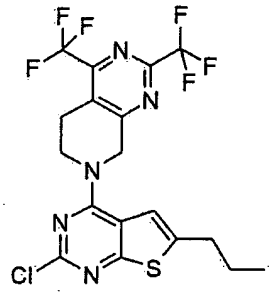


將自製備例 6-32-1 獲得之化合物(20 mg, 0.07 mmol)及自製備例 6-31-1 獲得之化合物(32 mg, 0.105 mmol)溶解於 2 mL 丁醇中，加入二異丙基乙基胺(27 mL, 0.105 mmol)，隨後於 150℃ 在微波反應器中攪拌 2 小時。反應溶液冷卻至室溫後，進行真空蒸餾。以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 8:92 之甲醇與二氯甲烷之混合物之管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(16 mg, 43%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.00 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.51 (2H, m), 4.20 (2H, t), 4.12 (1H, m), 3.76 (2H, m), 3.33 (2H, t), 2.91 (2H, q), 1.37 (3H, t)

製備例 6-33-1

7-(2-氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2,4-雙-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶



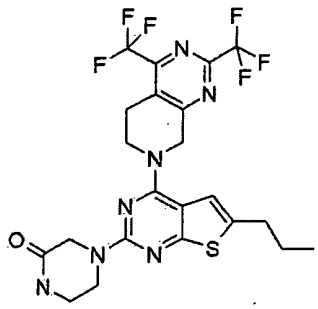
將 247 mg(1 mmol)自製備例 1-1-1 獲得之化合物及 369 mg(1.2 mmol)自製備例 6-31-1 獲得之化合物溶解於 5 mL N,N-二甲基甲醯胺中，加入 388 mL (3 mmol)二異丙基

乙基胺，隨後攪拌 16 小時。反應溶液進行真空蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物的管柱層析法純化而獲得 367 mg(76%)標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.09 (1H, s), 5.27 (2H, s), 4.23 (2H, t), 3.34 (2H, t), 2.89 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 6-33

4-[4-(2,4-雙-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

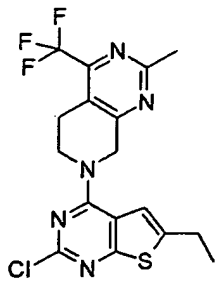


除了使用自製備例 6-33-1 獲得之化合物(48 mg, 0.1 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(38 mg, 69%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.88 (1H, s), 6.72 (1H, br s), 5.15 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.12 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.48 (2H, m), 3.31 (2H, t), 2.81 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 6-34-1

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶

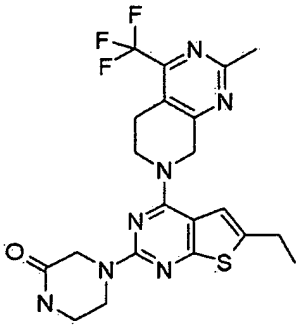


除了使用自製備例 1-80-1 獲得之化合物(34 mg, 0.136 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(27 mg, 57%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.10 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.19 (2H, t), 3.20 (2H, t), 2.93 (2H, q), 2.79 (3H, s), 1.38 (3H, t)

實施例 6-34

4-[6-乙基-4-(2-甲基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

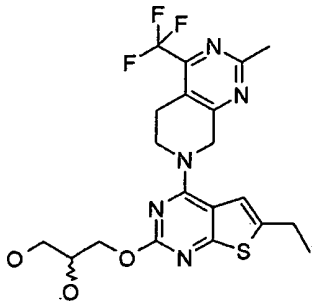


除了使用自製備例 6-34-1 獲得之化合物(27 mg, 0.065 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(17 mg, 55%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.90 (1H, s), 6.42 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.07 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.18 (2H, t), 2.85 (2H, q), 2.78 (3H, s), 1.34 (3H, t)

實施例 6-35

3-[6-乙基-4-(2-甲基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙烷-1,2-二醇

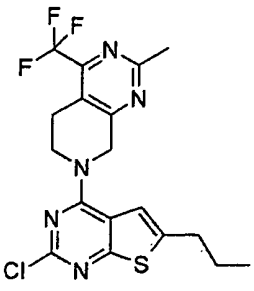


除了使用自製備例 1-80-1 獲得之化合物(15 mg, 0.06 mmol)代替自製備例 6-31-1 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-32 相同之方法獲得標題化合物(6 mg, 21%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.03 (1H, s), 5.11 (2H, s), 4.51 (2H, m), 4.15 (2H, t), 4.12 (1H, m), 3.74 (2H, m), 3.42 (1H, br s), 3.19 (2H, t), 2.89 (2H, q), 2.78 (3H, s), 2.57 (1H, br s), 1.36 (3H, t)

製備例 6-36-1

7-(2-氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶

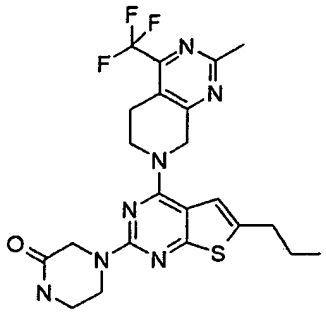


除了使用自製備例 1-80-1 獲得之化合物(122 mg, 0.48 mmol)代替自製備例 6-31-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-33-1 相同之方法獲得標題化合物(151 mg, 88%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.11 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.19 (2H, t), 2.87 (2H, t), 2.79 (3H, s), 1.76 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 6-36

4-[4-(2-甲基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

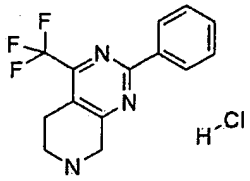


除了使用自製備例 6-36-1 獲得之化合物(43 mg, 0.1 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(38 mg, 78%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.90 (1H, s), 6.50 (1H, s), 5.02 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.07 (2H, q), 3.48 (2H, m), 3.18 (2H, t), 2.77 (2H, t), 2.77 (3H, s), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 6-37-1

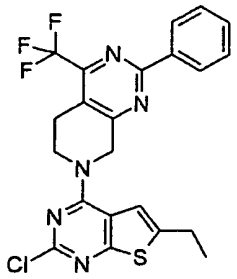
2-苯基-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽



藉由已知專利(參考文獻：WO 2006/104356)之方法合成之。

製備例 6-37-2

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-苯基-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶

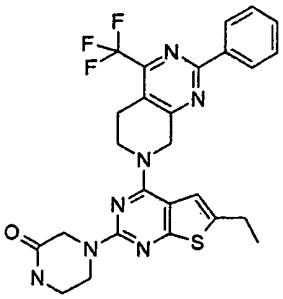


除了使用自製備例 1-37-1 獲得之化合物(61 mg, 0.193 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(49 mg, 64%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.49 (2H, m), 7.51 (3H, m), 7.13 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.22 (2H, t), 3.27 (2H, t), 2.96 (2H, q), 1.04 (3H, t)

實施例 6-37

4-[6-乙基-4-(2-苯基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮



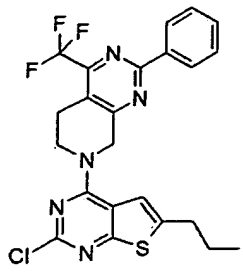
除了使用自製備例 6-37-2 獲得之化合物(25 mg, 0.053 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(13 mg, 45%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.56 (2H, m), 7.56 (3H, m), 6.97 (1H, s), 6.30 (1H, br s), 5.14 (2H, s), 4.55 (2H, s), 4.14 (4H, m), 3.53 (2H, m), 3.28 (2H, t), 2.92 (2H, q), 1.04 (3H, t)

製備例 6-38-1

7-(2-氯-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-苯基-4-三

氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶

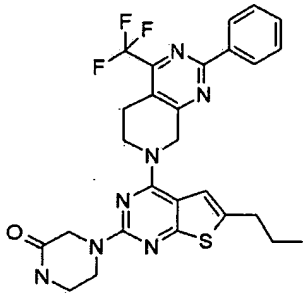


除了使用自製備例 6-37-1 獲得之化合物(379 mg, 1.2 mmol)代替自製備例 6-31-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-33-1 相同之方法獲得標題化合物(408 mg, 83%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.50 (2H, m), 7.52 (3H, m), 7.12 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.22 (2H, t), 3.27 (2H, t), 2.90 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.04 (3H, t)

實施例 6-38

4-[4-(2-苯基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

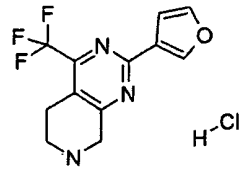


除了使用自製備例 6-38-1 獲得之化合物(49 mg, 0.1 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(34 mg, 62%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$+ CD_3OD) ; δ 8.50 (2H, m), 7.52 (3H, m), 6.95 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.22 (2H, t), 3.27 (2H, t), 2.90 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 6-39-1

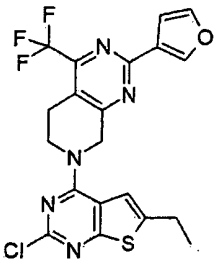
2-呋喃-3-基-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶鹽酸鹽



藉由已知專利(參考文獻：WO 2006/104356)之方法合成之。

製備例 6-39-2

7-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-呋喃-3-基-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶

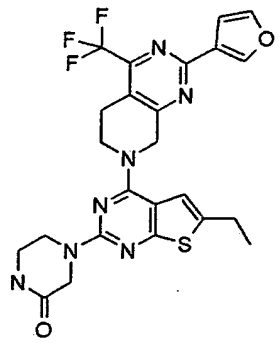


除了使用自製備例 1-39-1 獲得之化合物(73 mg, 0.24 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-1-2 相同之方法獲得標題化合物(91 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.30 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.09 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.19 (2H, t), 3.23 (2H, t), 2.96 (2H, q), 1.40 (3H, t)

實施例 6-39

4-[6-乙基-4-(2-呋喃-3-基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-2-酮

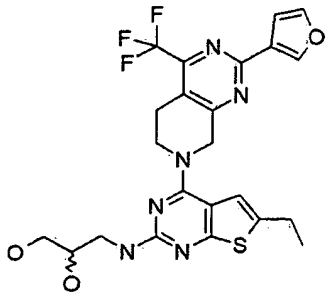


以 2 mL 丁醇稀釋自製備例 6-39-2 獲得之化合物(28 mg, 0.06 mmol)及哌啡-2-酮(12 mg, 0.12 mmol)，再於微波反應器中加熱至 150℃並攪拌 2 小時。反應溶液冷卻至室溫後，進行真空蒸餾。以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 8:92 之甲醇與二氯甲烷之混合物的柱色層分析予以純化而獲得標題化合物(12 mg, 38%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.32 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.08 (4H, t), 3.49 (2H, m), 3.20 (2H, t), 2.87 (2H, q), 1.36 (3H, t)

實施例 6-40

3-[6-乙基-4-(2-呋喃-3-基-4-三氟甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-丙烷-1,2-二醇



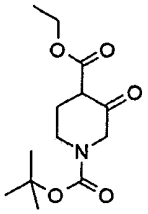
除了使用 3-胺基-丙烷-1,2-二醇(11 mg, 0.12 mmol)代替哌啡-2-酮外，藉由與實施例 6-39 相同之方法獲得標

題化合物(11 mg, 35%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 8.29 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.08 (1H, s), 6.90 (1H, s), 5.24 (1H, t), 5.02 (2H, s), 4.07 (4H, t), 3.85 (1H, m), 3.62 (4H, m), 3.17 (2H, t), 2.86 (2H, q), 1.34 (3H, t)

製備例 6-41-1

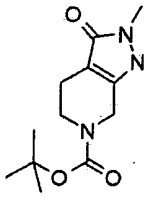
3-側氧基-哌啶-1,4-二羧酸第三丁酯 4-乙酯



藉由已知出版物(參考文獻： J. Med. Chem. 2006, 49, 7843 至 7853)之方法合成之。

製備例 6-41-2

2-甲基-3-側氧基-1,2,3,4,5,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧酸第三丁酯

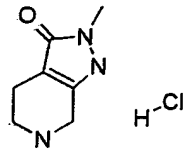


將自製備例 6-41-1 獲得之化合物(0.37g, 1.36 mmol)溶解於 10 mL 甲苯中，再加入甲基-肼(94 mg, 2.04 mmol)，並於攪拌下進行迴流 16 小時。反應溶液冷卻至室溫後，藉由真空蒸餾移除溶劑。藉由使用比例為 10:90 之甲醇與二氯甲烷之混合物的管柱層析法予以純化，獲得 0.26g(74%)標題化合物。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 4.39 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.48 (3H, s), 2.40 (2H, t), 1.50 (9H, s)

製備例 6-41-3

2-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮鹽酸鹽

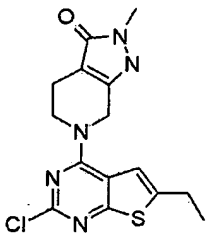


將自製備例 6-41-2 獲得之化合物(256 mg, 1.01 mmol)溶解於 10 mL 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液中，再攪拌 1 小時。藉由真空蒸餾移除溶劑以形成固體，並以乙醚洗滌。獲得標題化合物(190 mg, 99%)。

^{1}H NMR(500MHz, CD_3OD) ; δ 4.40 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.51 (2H, t), 2.82 (2H, t)

製備例 6-41-4

6-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮

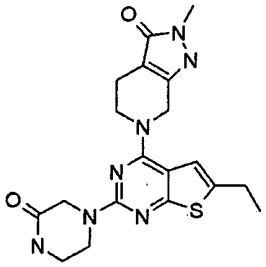


將自製備例 2-2-1 獲得之化合物(35 mg, 0.15 mmol)及自製備例 6-41-3 獲得之化合物(34 mg, 0.18 mmol)稀釋於 5 mL N,N-二甲基甲醯胺中，加入二異丙基乙基胺(97 mg, 0.75 mmol)，再攪拌 4 小時。反應溶液進行真空蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物的管柱層析法純化而獲得標題化合物(20 mg, 38%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.97 (1H, s), 4.82 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.59 (3H, s), 2.86 (2H, q), 2.67 (2H, t), 1.32 (3H, t)

實施例 6-41

6-[6-乙基-2-(3-側氧基-哌啡-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮

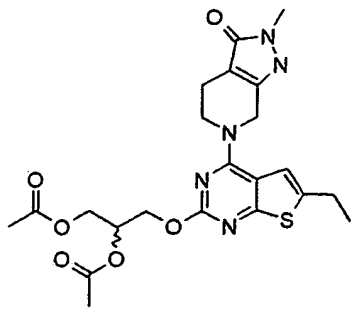


將自製備例 6-41-4 獲得之化合物(20 mg, 0.057 mmol)及哌啡-2-酮(11 mg, 0.114 mmol)稀釋於 2 mL 丁醇中，於微波反應器中加熱至 150℃，並攪拌 2 小時。反應溶液冷卻至室溫後，進行真空蒸餾。以二氯甲烷稀釋並以水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，進行真空蒸餾。藉由使用比例為 15:85 之甲醇與二氯甲烷之混合物的管柱層析法予以純化而獲得標題化合物(7 mg, 29%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.81 (1H, s), 6.72 (1H, br s), 4.67 (2H, s), 4.35 (2H, s), 3.98 (2H, t), 3.88 (2H, t), 3.57 (3H, s), 3.44 (2H, m), 2.80 (2H, q), 2.56 (2H, t), 1.30 (3H, t)

製備例 6-42-1

乙酸 2-乙醯氧基-3-[6-乙基-4-(2-甲基-3-側氧基-1,2,3,4,5,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酯

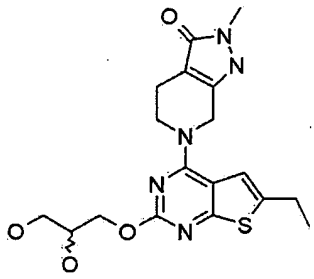


除了使用自製備例 6-41-3 獲得之化合物(14 mg, 0.072 mmol)代替自製備例 6-1-1 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-3-1 相同之方法獲得標題化合物(11 mg, 37%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 6.90 (1H, s), 5.43 (1H, m), 4.77 (2H, m), 4.58~4.42 (3H, m), 4.25 (1H, dd), 3.97 (2H, t), 3.54 (3H, s), 2.86 (2H, q), 2.63 (2H, t), 2.09 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.32 (3H, t)

實施例 6-42

6-[2-(2,3-二羥基-丙氧基)-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮



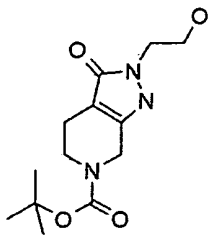
除了使用自製備例 6-42-1 獲得之化合物(11 mg, 0.022 mmol)代替自製備例 3-49-6 獲得之化合物外，藉由與實施例 3-49 相同之方法獲得標題化合物(6 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 7.14 (1H, s), 4.83 (2H, s), 4.46 (1H, dd), 4.35 (1, dd), 4.08 (2H, t), 4.01 (2H, t), 3.69 (2H, m), 3.51 (3H, s), 2.92 (2H, q), 2.63 (2H, t), 1.36 (3H, t)

製備例 6-43-1

2-(2-羥基-乙基)-3-側氧基-1,2,3,4,5,7-六氫-吡唑并

[3,4-c]吡啶-6-羧酸第三丁酯

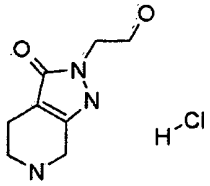


除了使用 2-肼基-乙醇(160 mg, 2.1 mmol)代替甲基-肼外，藉由與製備例 6-41-2 相同之方法獲得標題化合物(297 mg, 75%)。

^{1}H NMR(500MHz, CD_3OD) ; δ 4.35 (2H, s), 3.98 (2H, br s), 3.90 (2H, m), 3.58 (2H, t), 2.40 (2H, br s), 1.46 (9H, s)

製備例 6-43-2

2-(2-羥基-乙基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮鹽酸鹽

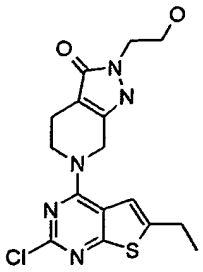


除了使用自製備例 6-43-1 獲得之化合物(297 mg, 1.05 mmol)代替自製備例 6-41-2 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-41-3 相同之方法獲得標題化合物(297 mg, 75%)。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 4.39 (2H, s), 4.19 (2H, t), 3.84 (2H, t), 3.51 (2H, t), 2.82 (2H, t)

製備例 6-43-3

6-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-(2-羥基-乙基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮

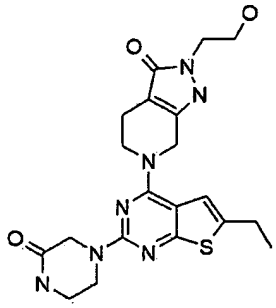


除了使用自製備例 6-43-2 獲得之化合物(40 mg, 0.18 mmol)代替自製備例 6-41-3 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-41-4 相同之方法獲得標題化合物(38 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.00 (1H, s), 4.82 (2H, s), 4.09 (2H, t), 4.00 (2H, t), 3.93 (2H, t), 2.88 (2H, q), 2.69 (2H, t), 1.33 (3H, t)

實施例 6-43

6-[6-乙基-2-(3-側氧基-哌啡-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-(2-羥基-乙基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮



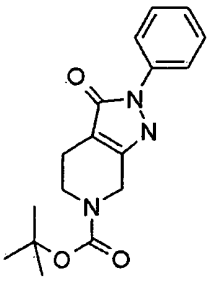
除了使用自製備例 3-43-3 獲得之化合物(38 mg, 0.1 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(23 mg, 52%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$+CD_3OD) ; δ 6.86 (1H, s), 4.68 (2H, s), 4.36 (2H, s), 4.04~3.92 (6H, m), 3.85 (2H, t), 3.44 (2H, t), 2.84 (2H, q), 2.59 (2H, t), 1.32 (3H, t)

製備例 6-44-1

3-側氧基-2-苯基-1,2,3,4,5,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶

-6-羧酸第三丁酯

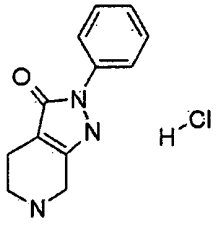


除了使用苯基-肼(227 mg, 2.1 mmol)代替甲基-肼外，藉由與製備例 6-41-2 相同之方法獲得標題化合物(190 mg, 43%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.86 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.40 (2H, t), 7.20 (1H, t), 4.42 (2H, s), 3.62 (2H, br s), 2.43 (2H, br s), 1.47 (9H, s)

製備例 6-44-2

2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮鹽酸鹽

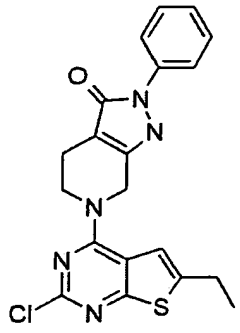


除了使用自製備例 6-44-1 獲得之化合物(190 mg, 0.6 mmol)代替自製備例 6-41-2 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-41-3 相同之方法獲得標題化合物(150 mg, 99%)。

^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ; δ 7.63 (2H, d), 7.47 (2H, t), 7.36 (1H, t), 4.30 (2H, s), 3.50 (2H, t), 2.82 (2H, t)

製備例 6-44-3

6-(2-氯-6-乙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮

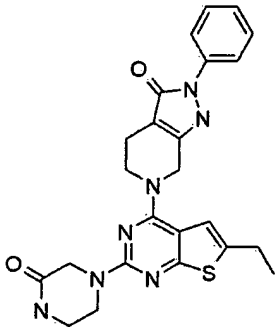


除了使用自製備例 6-44-2 獲得之化合物(45 mg, 0.18 mmol)代替自製備例 6-41-3 獲得之化合物外，藉由與製備例 6-41-4 相同之方法獲得標題化合物(22 mg, 35%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.70 (2H, d), 7.43 (2H, t), 7.26 (1H, t), 7.10 (1H, s), 4.91 (2H, s), 4.10 (2H, t), 2.93 (2H, q), 2.74 (2H, t), 1.37 (3H, t)

實施例 6-44

6-[6-乙基-2-(3-側氧基-哌啡-1-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-酮

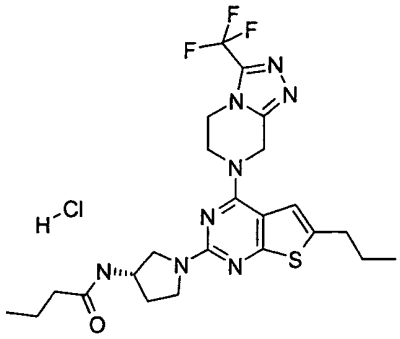


除了使用自製備例 6-43-3 獲得之化合物(22 mg, 0.053 mmol)代替自製備例 6-1-2 獲得之化合物外，藉由與實施例 6-1 相同之方法獲得標題化合物(9 mg, 36%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$) ; δ 7.79 (2H, d), 7.39 (2H, t), 7.18 (1H, t), 6.81 (1H, s), 6.72 (1H, br s), 4.69 (2H, br s), 4.30 (2H, s), 3.94 (2H, br s), 3.87 (2H, t), 3.39 (2H, br s), 2.82 (2H, q), 2.60 (2H, t), 1.30 (3H, t)

實施例 7-1

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丁醯胺之鹽酸鹽

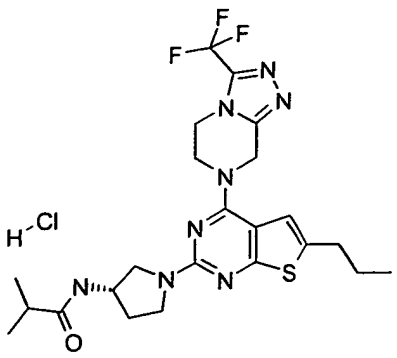


根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-14 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.381 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(71 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 8.14 (1H, d), 7.36 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.37 (3H, br), 4.33 (3H, br), 3.67 至 3.78 (3H, br), 3.44 (1H, br), 2.79 (2H, t), 2.16 (1H, m), 2.04 (2H, t), 1.90 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.47 (2H, m), 0.93 (3H, t), 0.83 (3H, t)

實施例 7-2

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽

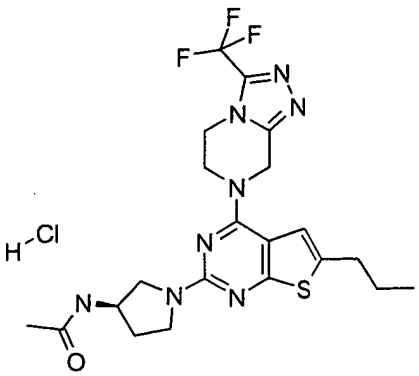


根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-14 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.228 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(71 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)； δ 8.06 (1H, d), 7.34 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.36 (3H, br), 4.31 (3H, br), 3.64 至 3.78 (3H, br), 3.39 (1H, br), 2.79 (2H, t), 2.33 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.63 (2H, m), 0.98 (6H, d), 0.93 (3H, t)

實施例 7-3

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺之鹽酸鹽

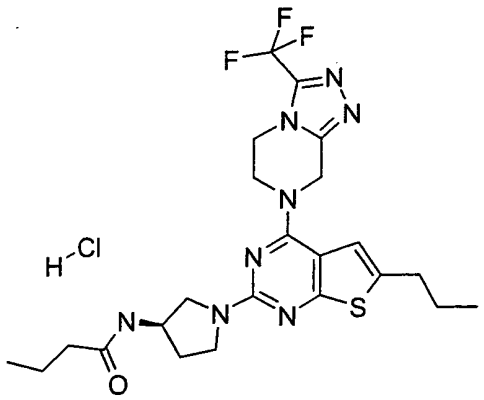


根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-13 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(75 mg, 74%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 8.20 (1H, d), 7.36 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.37 (3H, br), 4.33 (3H, br), 3.65 至 3.77 (3H, br), 3.39 (1H, br), 2.79 (2H, t), 2.16 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.82 (3H, s), 1.63 (2H, m), 0.93 (3H, t)

實施例 7-4

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丁醯胺之鹽酸鹽



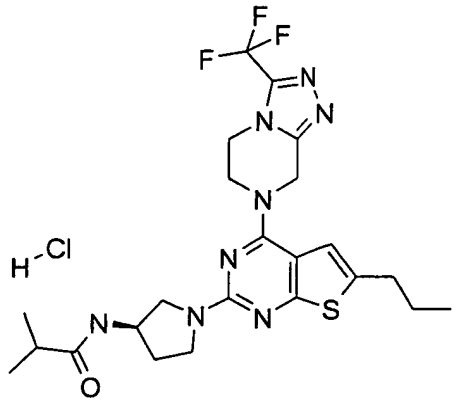
根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-13 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.381 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化

合物(69 mg, 65%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 8.14 (1H, d), 7.36 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.37 (3H, br), 4.33 (3H, br), 3.67 至 3.78 (3H, br), 3.44 (1H, br), 2.79 (2H, t), 2.16 (1H, m), 2.04 (2H, t), 1.90 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.47 (2H, m), 0.93 (3H, t), 0.83 (3H, t)

實施例 7-5

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽



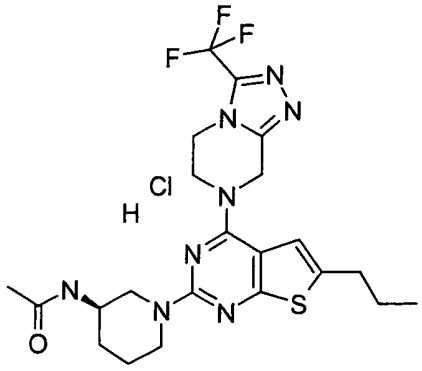
根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-13 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.228 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物，以給出標題化合物(71 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 8.06 (1H, d), 7.34 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.36 (3H, br), 4.31 (3H, br), 3.64 至 3.78 (3H, br), 3.39 (1H, br), 2.79 (2H, t), 2.33 (1H,

m), 2.16 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.63 (2H, m), 0.98 (6H, d), 0.93 (3H, t)

實施例 7-6

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-乙醯胺之鹽酸鹽



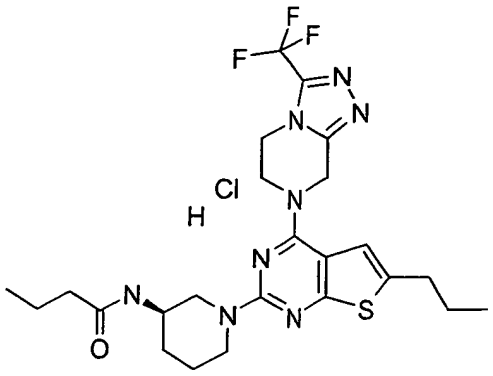
根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-129 獲得之化合物(102 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(75 mg, 72%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.85 (1H, d), 7.26 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.35 (3H, br), 4.21 (3H, br), 3.66 (1H, br), 3.20 (1H, br), 3.04 (1H, br), 2.77 (2H, t), 1.76 至 1.85 (5H, br), 1.62 (2H, m), 1.45 (2H, m), 0.93 (3H, t)

實施例 7-7

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌

啶-3-基}-丁醯胺之鹽酸鹽

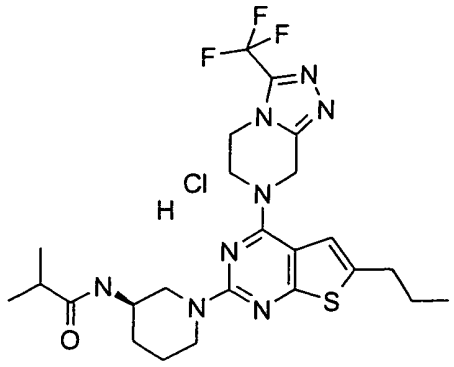


根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-129 獲得之化合物(102 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.381 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(70 mg, 64%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.76 (1H, d), 7.25 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.36 (3H, br), 4.23 (3H, br), 3.68 (1H, br), 3.19 (1H, br), 3.05 (1H, br), 2.77 (2H, t), 2.02 (2H, t), 1.84 (1H, br), 1.77 (1H, br), 1.64 (2H, m), 1.47 (4H, m), 0.93 (3H, t), 0.82 (3H, t)

實施例 7-8

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽

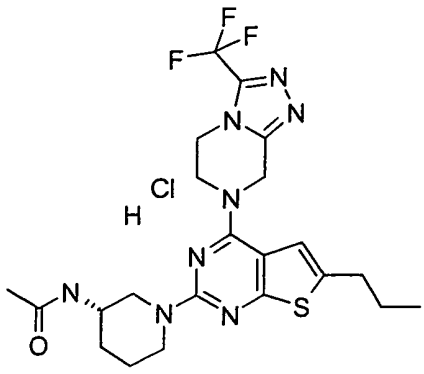


根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-129 獲得之化合物(102 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.228 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(20 mg, 18%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.69 (1H, d), 7.26 (1H, s), 5.11 (2H, s), 4.37 (2H, br), 4.24 (4H, br), 3.67 (1H, br), 3.26 (1H, br), 3.14 (1H, br), 2.77 (2H, t), 2.34 (1H, m), 1.79 (2H, br), 1.64 (2H, m), 1.48 (2H, br), 0.93 (9H, m)

實施例 7-9

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-乙醯胺之鹽酸鹽

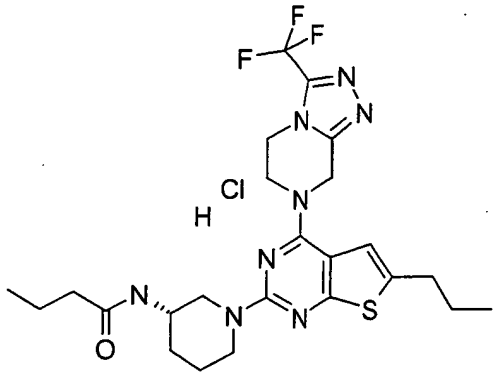


根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-125 獲得之化合物(102 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(73 mg, 71%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.85 (1H, d), 7.26 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.35 (3H, br), 4.21 (3H, br), 3.66 (1H, br), 3.20 (1H, br), 3.04 (1H, br), 2.77 (2H, t), 1.76 至 1.85 (5H, br), 1.62 (2H, m), 1.45 (2H, m), 0.93 (3H, t)

實施例 7-10

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-丁醯胺之鹽酸鹽



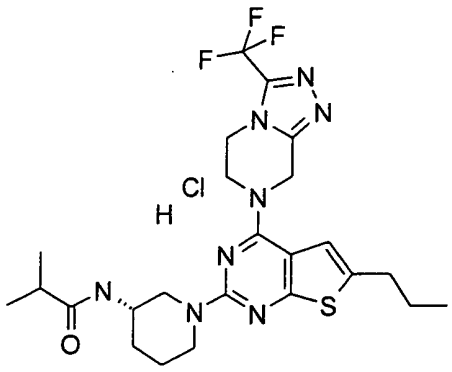
根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-125 獲得之化合物(102 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.381 mmol)獲得標題化合物(68 mg, 62%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.76 (1H, d), 7.25 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.36 (3H, br), 4.23 (3H, br), 3.68 (1H,

br), 3.19 (1H, br), 3.05 (1H, br), 2.77 (2H, t), 2.02 (2H, t), 1.84 (1H, br), 1.77 (1H, br), 1.64 (2H, m), 1.47 (4H, m), 0.93 (3H, t), 0.82 (3H, t)

實施例 7-11

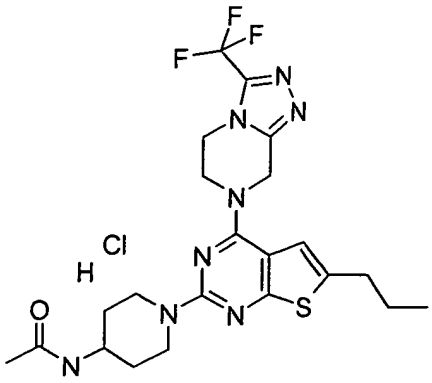
N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-3-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽



根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-125 獲得之化合物(102 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.228 mmol)獲得標題化合物(27 mg, 25%)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.69 (1H, d), 7.26 (1H, s), 5.11 (2H, s), 4.37 (2H, br), 4.24 (4H, br), 3.67 (1H, br), 3.26 (1H, br), 3.14 (1H, br), 2.77 (2H, t), 2.34 (1H, m), 1.79 (2H, br), 1.64 (2H, m), 1.48 (2H, br), 0.93 (9H, m)

實施例 7-12

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-基}-乙醯胺之鹽酸鹽

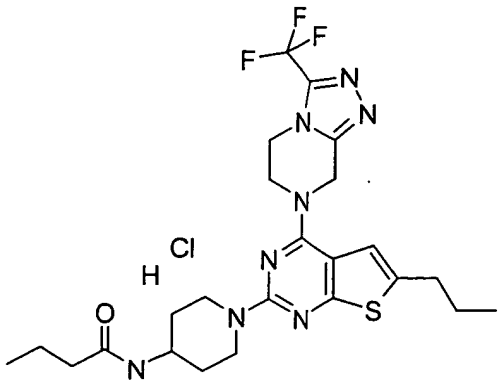


根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-69 獲得之化合物(102 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(85 mg, 81%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.84 (1H, d), 7.29 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.46 (2H, d), 4.35 (2H, t), 4.27 (2H, t), 3.84 (1H, br), 3.11 (2H, t), 2.78 (2H, t), 1.80 (5H, d), 1.62 (2H, t), 1.30 (2H, m), 0.93 (3H, t)

實施例 7-13

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-基}-丁醯胺之鹽酸鹽



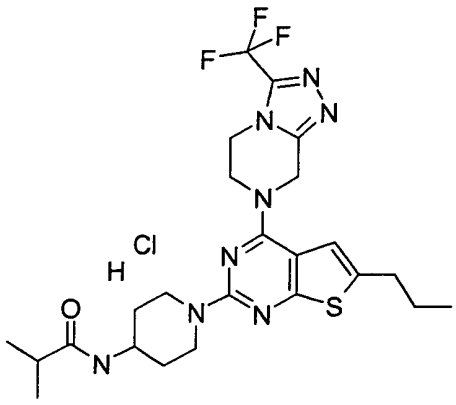
根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自

實施例 1-69 獲得之化合物(102 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.381 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(66 mg, 61%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.73 (1H, d), 7.27 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.46 (2H, d), 4.35 (2H, t), 4.24 (2H, t), 3.85 (1H, br), 3.07 (2H, t), 2.77 (2H, t), 2.01 (2H, t), 1.79 (2H, br), 1.62 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.29 (2H, br), 0.93 (3H, t), 0.83 (3H, t)

實施例 7-14

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啶-4-基}-異丁醯胺之鹽酸鹽

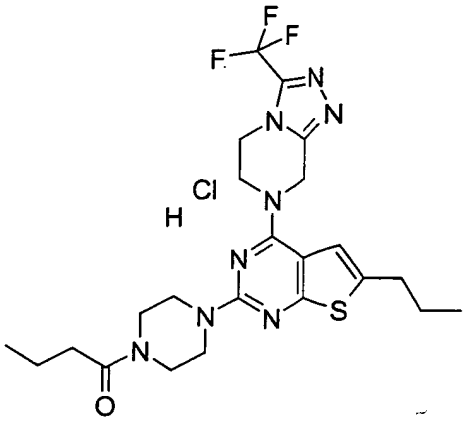


根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-69 獲得之化合物(102 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.228 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(26 mg, 24%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.61 (1H, d), 7.23 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.46 (2H, d), 4.36 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.80 (1H, br), 3.02 (2H, t), 2.76 (2H, t), 2.28 (1H, m), 1.77 (2H, br), 1.63 (2H, m), 1.30 (2H, br), 0.98 (6H, d), 0.93 (3H, t)

實施例 7-15

1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-丁-1-酮之鹽酸鹽

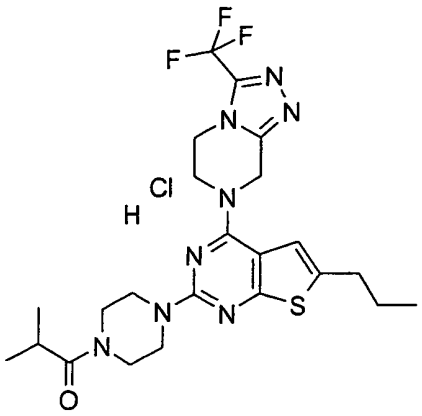


根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-4 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(30 mg, 28%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.27 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.25 (2H, t), 3.77 (2H, br), 3.72 (2H, br), 3.54 (4H, br), 2.77 (2H, t), 2.32 (2H, t), 1.64 (2H, m), 1.51 (2H, m), 0.89 (6H, m)

實施例 7-16

2-甲基-1-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-哌啡-1-基}-丙-1-酮之鹽酸鹽

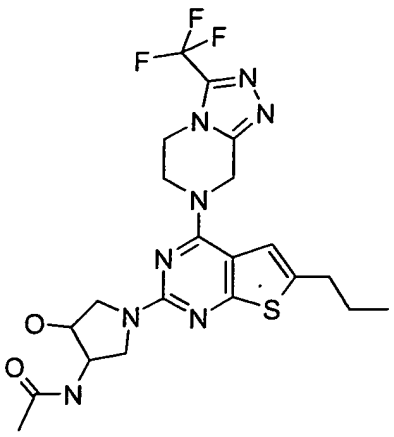


根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-4 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.228 mmol)進行反應。隨後，藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理所得混合物而獲得標題化合物(29 mg, 27%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.29 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.37 (2H, t), 4.26 (2H, t), 3.79 (2H, br), 3.74 (2H, br), 3.56 (4H, br), 2.90 (1H, m), 2.78 (2H, t), 1.64 (2H, m), 1.03 (6H, d), 0.93 (3H, t)

實施例 7-17

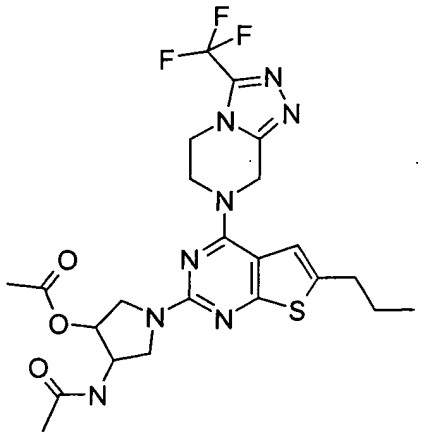
N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺



根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.369 mmol)及乙酸酐(0.038 mL, 0.369 mmol)獲得標題化合物(30 mg, 16%)。^{1}H NMR(400MHz, MeOD)；δ 6.95 (1H, s), 5.08 (2H, s), 4.30 (2H, t), 4.18 (4H, br), 3.83 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.48 (2H, br), 2.74 (2H, t), 1.85 (3H, s), 1.66 (2H, m), 0.93 (3H, t)

實施例 7-18

乙酸 4-乙醯基胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基酯

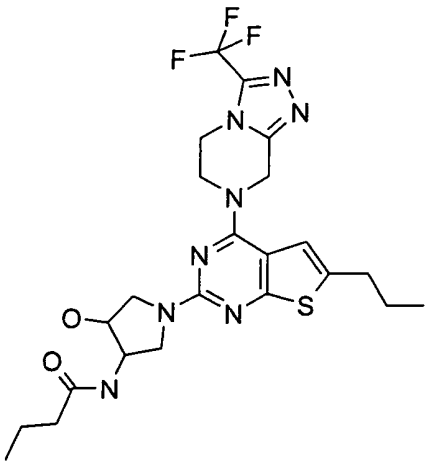


根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自

實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.369 mmol)及乙酸酐(0.038 mL, 0.369 mmol)獲得標題化合物(35 mg, 17%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.76 (1H, s), 6.23 (1H, br), 5.10 (2H, s), 4.50 (1H, d), 4.25 (4H, br), 4.13 (2H, br), 3.96 (2H, m), 3.63 (2H, m), 2.79 (2H, t), 2.06 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 7-19

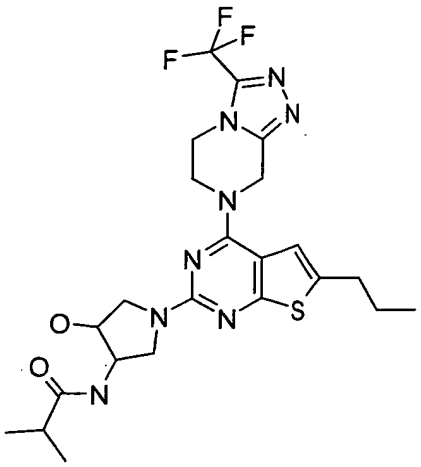
N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啉-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-丁醯胺



根據與實施例 1-105 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.369 mmol)及丁酸酐(0.067 mL, 0.406 mmol)獲得標題化合物(30 mg, 15%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.09 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.63 (1H, br), 4.43 (2H, t), 4.32 (4H, m), 3.96 (1H, q), 3.83 (1H, q), 3.60 (2H, br), 2.86 (2H, t), 2.21 (2H, t), 1.81 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.22 (3H, t), 0.97 (3H, t)

實施例 7-20

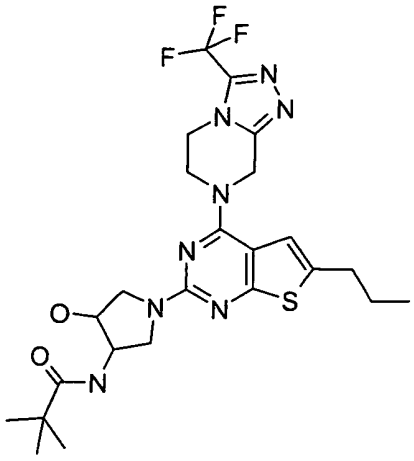
N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-異丁醯胺



根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.409 mmol)及異丁酸(0.041 mL, 0.443 mmol)獲得標題化合物(90 mg, 45%)。^{1}H NMR(400MHz, MeOD)；δ 7.08 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.56 (1H, br), 4.43 (2H, t), 4.32 (4H, m), 3.97 (1H, q), 3.84 (1H, q), 3.62 (2H, br), 2.86 (2H, t), 2.51 (1H, m), 1.81 (2H, m), 1.20 (6H, m), 1.05 (3H, t)

實施例 7-21

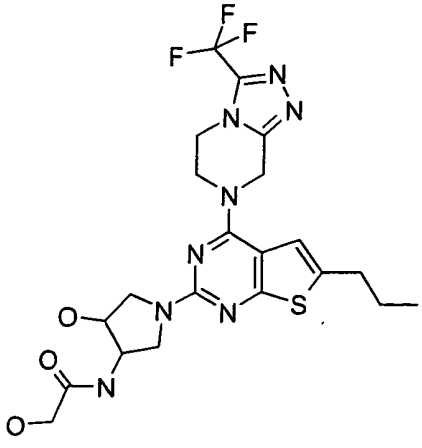
N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2,2-二甲基-丙醯胺



根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.370 mmol)及第三丁酸(0.045 g, 0.443 mmol)獲得標題化合物(30 mg, 15%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 6.27 (1H, br), 5.17 (2H, s), 4.91 (1H, br), 4.34 (2H, br), 4.28 (2H, m), 4.16 (2H, br), 4.09 (1H, q), 3.95 (1H, q), 3.64 (1H, br), 3.54 (1H, br), 2.82 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.23 (9H, s), 1.07 (3H, t)

實施例 7-22

2-羥基-N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

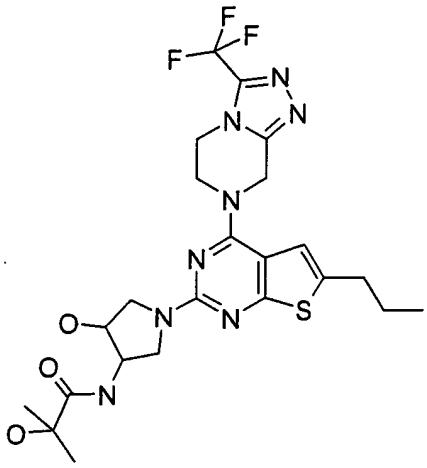


根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.370 mmol)及乙醇酸(0.034 g, 0.443 mmol)獲得標題化合物(25 mg, 13%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.19 (1H, br), 6.74 (1H, s), 5.12 (2H, s), 4.60 (1H, br), 4.38 (4H, m), 4.17 (4H, br), 4.06 (1H, q), 3.95 (1H, q), 3.53 (3H, br), 2.76 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 7-23

2-羥基-N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2-甲基-丙醯胺



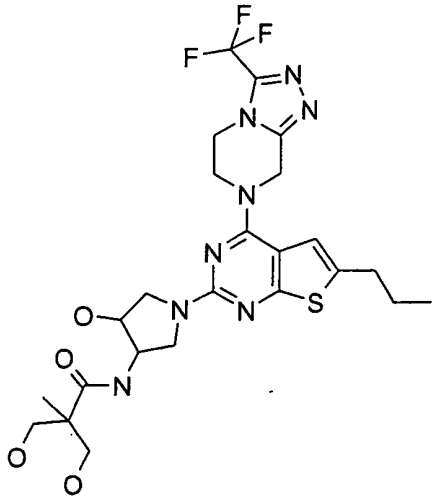
根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.370 mmol)及 2-羥基異丁酸(0.046 g, 0.443 mmol)獲得標題化合物(42 mg, 20%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.30 (1H, d), 6.74 (1H, s), 5.11 (2H, s), 4.84 (1H, br), 4.35 (4H, m), 4.16 (2H, t), 4.06 (1H, q), 3.92 (1H, q), 3.84 (1H, br), 3.56

(1H, m), 2.76 (2H, t), 1.74 (2H, m), 1.44 (6H, s), 1.00 (3H, t)

實施例 7-24

3-羥基-2-羥基甲基-N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2-甲基-丙醯胺



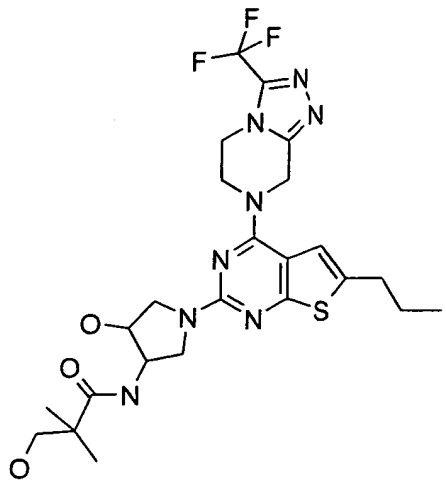
根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.370 mmol)及 2,2-雙-羥基甲基丙酸(0.06 g, 0.443 mmol)獲得標題化合物(37 mg, 17%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.80 (1H, br), 6.72 (1H, s), 5.19 (1H, br), 5.08 (2H, s), 4.56 (2H, br), 4.35 (2H, br), 4.26 (2H, br), 4.15 (2H, br), 4.01 (1H, br), 3.89 (1H, br), 3.77 (4H, br), 3.56 (2H, br), 2.77 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.11 (3H, t), 1.03 (3H, t)

實施例 7-25

3-羥基-N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫

-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-2,2-二甲基-丙醯胺

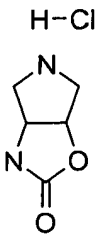


根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.370 mmol)及 2,2-二甲基-3-羥基丙酸(0.052 g, 0.443 mmol)獲得標題化合物(45 mg, 21%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.11 (1H, d), 6.73 (1H, s), 5.09 (2H, s), 4.32 (4H, m), 4.11 (2H, br), 4.05 (1H, q), 3.92 (1H, q), 3.44 至 3.59 (4H, m), 2.77 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.17 (6H, s), 1.01 (3H, t)

製備例 7-26-1

六氫-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮之鹽酸鹽

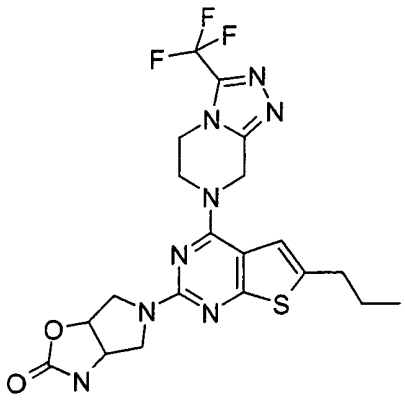


將自製備例 1-114-3 獲得之化合物(0.12 g, 0.593 mmol)溶解於二氯乙烷(30 mL)中。在其中加入二異丙基乙

基胺(0.31 mL, 1.78 mmol)及羰基二咪唑(0.192 g, 1.19 mmol)，並攪拌16小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥而獲得標題化合物(60 mg, 61.2%)。

實施例 7-26

(S)-5-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-六氫-吡咯并[3,4-d]噁唑-2-酮

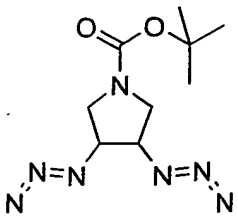


根據與實施例 1-1 所揭示者相同之方法，使用自製備例 7-26-1 獲得之化合物(60 mg, 0.365 mmol)及自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.14 g, 0.365 mmol)獲得標題化合物(9 mg, 5%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.79 (1H, s), 6.08 (1H, br), 5.23 (1H, br), 5.11 (2H, d), 4.48 (1H, t), 4.31 (3H, m), 4.19 (2H, t), 4.10 (2H, d), 3.52 (1H, m), 3.39 (1H, m), 2.77 (2H, t), 1.68 (2H, m), 0.91 (3H, t)

製備例 7-27-1

3,4-二疊氮基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

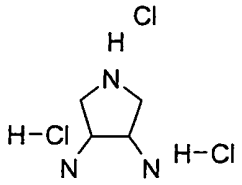


將 2,5-二氫-1H-吡咯(1.3 g, 18.70 mmol)及二碳酸二第三丁酯(6.12 g, 28.05 mmol)稀釋於二氯甲烷(30 mL)中；並於室溫攪拌 2 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化。將經純化之化合物(3.0 g, 17.73 mmol)溶解於比例為 3:1 之四氫呋喃與水之混合物(60 mL)中。在其中加入四氧化鋨(3.61 mL, 2 mol%)及 N-甲基嗎啉氧化物(2.91 g, 24.82 mmol)，並於室溫攪拌 16 小時。反應溶液過濾通過矽鈣石，隨後於減壓下蒸餾濾液。將遺留之殘質溶解於二氯甲烷(80 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入二異丙基乙基胺(9.77 mL, 56.09 mmol)及甲磺醯氯(3.18 mL, 41.13 mmol)。於室溫進行反應 2 小時，再以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後，於減壓下蒸餾，以二甲基甲醯胺(40 mL)稀釋，在反應溶液中加入疊氮化鈉(7.29 g, 112.18 mmol)，隨後於 80℃進行反應 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(2.6 g, 步驟 4: 54%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 4.15 (2H, t), 3.75 (2H, t), 3.38 至 3.50 (2H, m), 1.46 (9H, s)

製備例 7-27-2

3,4-二胺基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯之三鹽酸鹽

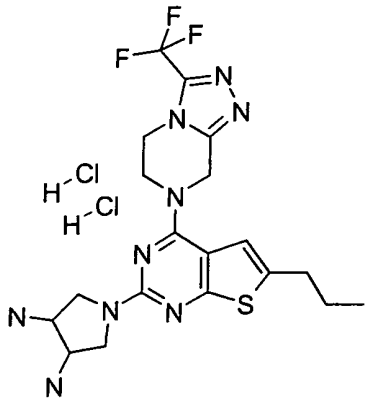


將自製備例 7-28-1 獲得之化合物(2.5 g, 9.716 mmol)溶解於甲醇(40 mL)中。在其中加入 Pd/C(木炭上之鈀)(0.25 g, 10 wt%)以進行氫化。反應混合物過濾通過矽鈣石後，於減壓下揮發。以二氯甲烷(30 mL)稀釋遺留之殘質。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(10 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(1.5 g, 73%)。

MS(M+1): 102.1

實施例 7-27

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3,4-二胺之二鹽酸鹽



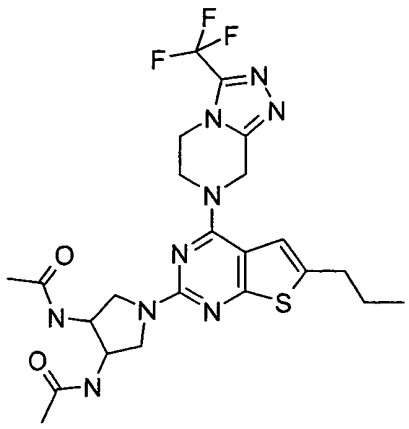
根據與實施例 1-1 所揭示者相同之方法，使用自製備

例 1-1-3 獲得之化合物(560 mg, 1.393 mmol)、自製備例 7-28-2 獲得之化合物(440 mg, 2.09 mmol)及二異丁胺(1.21 mL, 6.965 mmol)進行反應。於減壓下蒸餾反應混合物以移除溶劑後，在其中加入二碳酸二第三丁酯(0.912 g, 4.179 mmol)，以二氯甲烷(30 mL)稀釋，並於室溫攪拌 2 小時，反應溶劑於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 4:1 之二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法進行純化。以二氯甲烷(30 mL)稀釋遺留之殘質。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(10 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以乙醚清洗固體而獲得標題化合物(230 mg, 31%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 6.82 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.80 (2H, br), 4.38 (1H, br), 4.37 (2H, t), 4.25 (2H, t), 3.95 (2H, br), 3.50 (2H, br), 2.81 (2H, t), 1.76 (2H, m), 1.04 (3H, t)

實施例 7-28

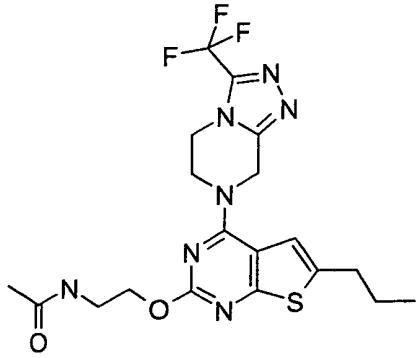
N-{4-乙醯基胺基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺



根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自實施例 7-28 獲得之化合物(150 mg, 0.278 mmol)及乙酸酐(0.053 g, 0.556 mmol)獲得標題化合物(50 mg, 33%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.46 (2H, br), 6.62 (1H, s), 4.78 (2H, br), 4.50 (2H, br), 3.90 (6H, br), 3.48 (2H, br), 2.82 (2H, t), 2.08 (6H, s), 1.78 (2H, m), 1.10 (3H, t)

實施例 7-29

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺



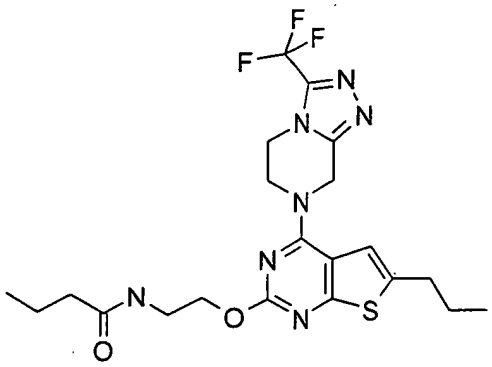
根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(88 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐

(0.036 g, 0.380 mmol)獲得標題化合物(51 mg, 57%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 6.07 (1H, br), 5.31 (2H, s), 4.44 (2H, t), 4.37 (2H, t), 4.33 (2H, t), 3.66 (2H, m), 2.82 (2H, t), 1.99 (3H, s), 1.71 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 7-30

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-丁醯胺



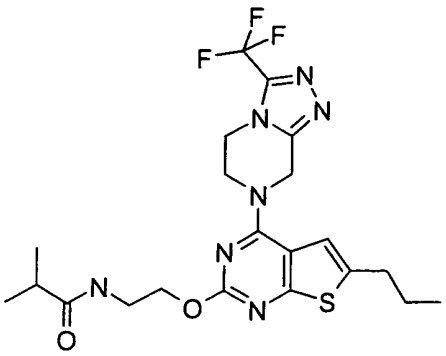
根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(88 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 g, 0.380 mmol)獲得標題化合物(61 mg, 65%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 6.06 (1H, br), 5.31 (2H, s), 4.44 (2H, t), 4.37 (2H, t), 4.33 (2H, t), 3.68 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.14 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.91 (3H, t)

實施例 7-31

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙

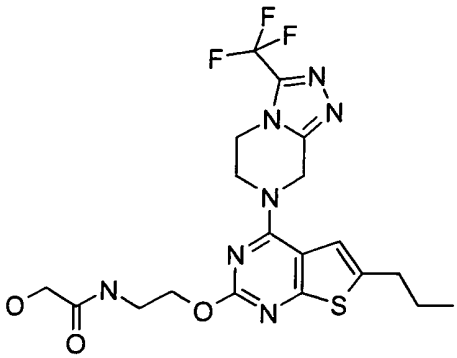
基}-異丁醯胺



根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.228 mmol)獲得標題化合物(10 mg, 11%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 6.09 (1H, br), 5.32 (2H, s), 4.45 (2H, t), 4.37 (2H, t), 4.33 (2H, t), 3.68 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.32 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.14 (6H, d), 0.87 (3H, t)

實施例 7-32

2-羥基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺



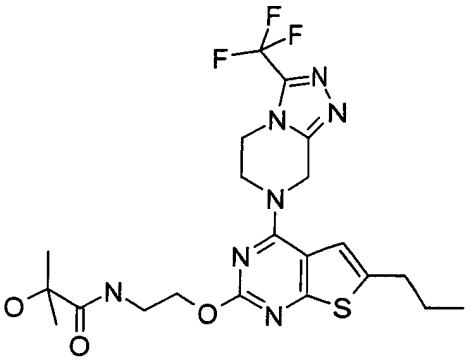
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(100 mg, 0.206 mmol)及乙醇酸

(0.019 g, 0.247 mmol)獲得標題化合物(40 mg, 40%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.36 (1H, t), 6.92 (1H, s), 5.27 (2H, s), 4.48 (2H, t), 4.38 (5H, d), 4.12 (2H, br), 3.74 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 7-33

2-羥基-2-甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-丙醯胺



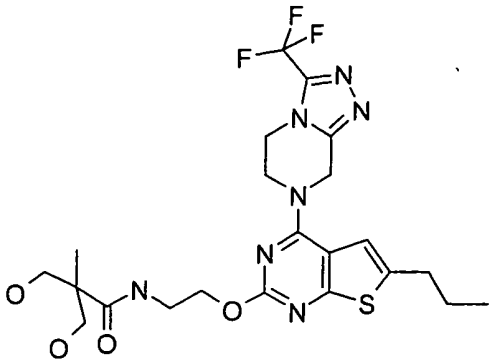
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(100 mg, 0.206 mmol)及 2-羥基異丁酸(0.026 g, 0.247 mmol)獲得標題化合物(65 mg, 61%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.41 (1H, br), 6.72 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.48 (2H, t), 4.38 (4H, m), 3.71 (2H, m), 3.14 (1H, br), 2.84 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.44 (6H, s), 0.85 (3H, t)

實施例 7-34

3-羥基-2-羥基甲基-2-甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲

基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-丙醯胺

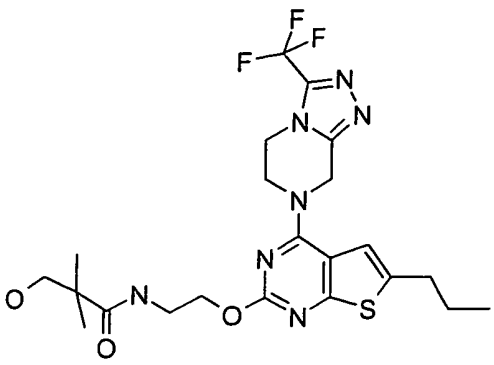


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(100 mg, 0.206 mmol)及 2,2-雙-羥基甲基丙酸(0.033 g, 0.247 mmol)獲得標題化合物(30 mg, 27%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.46 (1H, br), 6.97 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.49 (2H, t), 4.37 (4H, m), 3.78 (6H, m), 3.64 (2H, br), 3.02 (1H, br), 2.84 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.06 (3H, s), 0.90 (3H, t)

實施例 7-35

3-羥基-2,2-二甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-丙醯胺

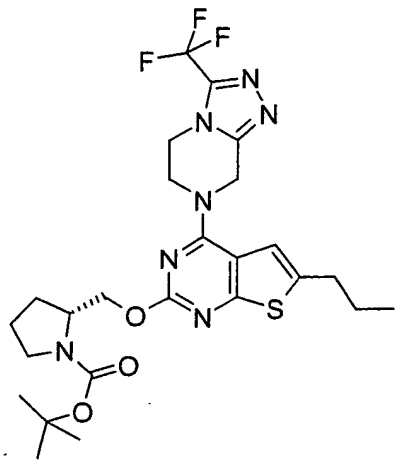


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(100 mg, 0.206 mmol)及 2,2-二甲基-3-羥基丙酸(0.03 g, 0.247 mmol)獲得標題化合物(70 mg, 64%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.99 (1H, s), 6.68 (1H, br), 5.36 (2H, s), 4.54 (2H, t), 4.42 (4H, m), 3.75 (2H, q), 3.58 (2H, d), 3.16 (1H, t), 2.90 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.21 (6H, s), 0.90 (3H, t)

製備例 7-36-1

(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



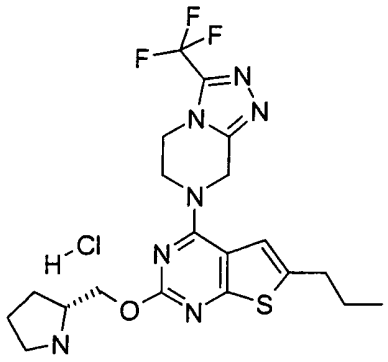
根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(2.23 mg, 5.54 mmol)及(R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.23 g, 11.08 mmol)獲得標題化合物(424 mg, 14%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.32 (2H, s),

4.39 (4H, br), 4.22 (3H, br), 3.41 (2H, br), 2.81 (2H, t), 1.74 至 1.96 (4H, br), 1.72 (2H, m), 1.46 (9H, s), 0.99 (3H, t)

實施例 7-37

7-[6-丙基-2-((R)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡之鹽酸鹽



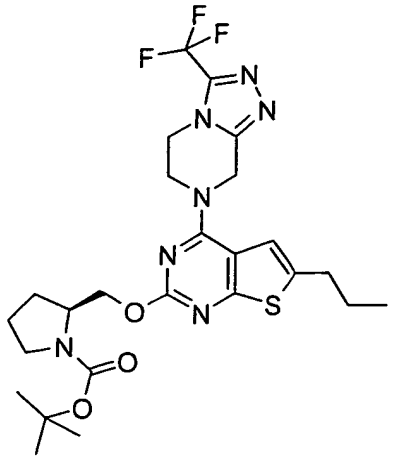
將自製備例 7-36-1 獲得之化合物(424 mg, 0.747 mmol)稀釋於二氯甲烷(30 mL)中。在其中加入 4.0 M 鹽酸(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(370 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 9.40 (1H, br), 8.93 (1H, br), 7.42 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.53 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.33 (2H, t), 4.28 (2H, t), 3.89 (1H, br), 3.17 (2H, br), 2.80 (2H, t), 2.09 (1H, m), 1.88 (2H, m), 1.64 (3H, m), 0.91 (3H, t)

製備例 7-37-1

(S)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

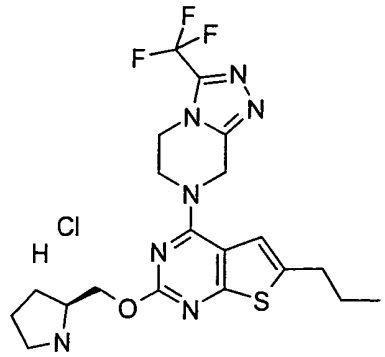


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(2.13 mg, 5.29 mmol)及(S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.13 g, 10.59 mmol)獲得標題化合物(1.2 g, 40%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.39 (4H, br), 4.22 (3H, br), 3.41 (2H, br), 2.81 (2H, t), 1.74 至 1.96 (4H, br), 1.72 (2H, m), 1.46 (9H, s), 0.99 (3H, t)

實施例 7-37

7-[6-丙基-2-((S)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡之鹽酸鹽

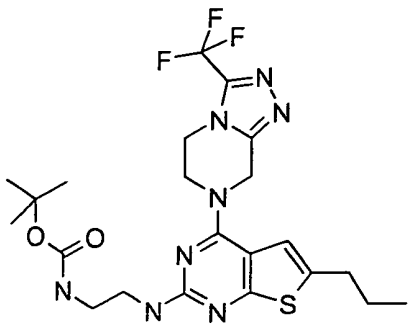


將自製備例 7-37-1 獲得之化合物(400 mg, 0.705 mmol)稀釋於二氯甲烷(30 mL)中。在其中加入 4.0 M 鹽酸(4 mL)並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗該固體而獲得標題化合物(355 mg, 100%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 9.40 (1H, br), 8.93 (1H, br), 7.42 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.53 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.33 (2H, t), 4.28 (2H, t), 3.89 (1H, br), 3.17 (2H, br), 2.80 (2H, t), 2.09 (1H, m), 1.88 (2H, m), 1.64 (3H, m), 0.91 (3H, t)

製備例 7-38-1

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯

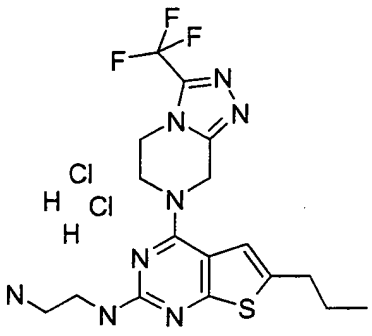


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-1-3 獲得之化合物(2.13 mg, 5.29 mmol)及(2-胺基-甲基)-胺甲酸第三丁酯(3.02 g, 7.49 mmol)獲得標題化合物(650 mg, 16%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.79 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.51 (2H, t), 3.34 (2H, t), 2.76 (2H, t), 1.69 (2H, m), 1.42 (9H, s), 0.98 (3H, t)

實施例 7-38

N-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙烷-1,2-二胺之鹽酸鹽



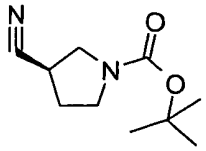
將自製備例 7-38-1 獲得之化合物(650 mg, 1.234 mmol)稀釋於二氯甲烷(30 mL)中。在其中加入 4.0 M 鹽酸(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(580 mg, 94%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 8.17 (3H, br), 7.38 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.37 (4H, br), 3.57 (2H, br), 3.00 (2H,

br), 2.80 (2H, t), 1.64 (2H, m), 0.93 (3H, t)

製備例 8-1-1

(R)-3-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

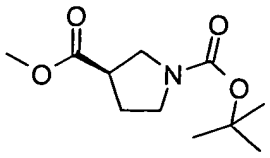


將(S)-吡咯啶-3-醇(2 g, 22.96 mmol)及二碳酸二第三丁酯(7.515 g, 34.44 mmol)稀釋於二氯甲烷(50 mL)中，並於室溫攪拌 2 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法予以純化。將經純化之化合物(4.3 g, 22.96 mmol)溶解於二氯甲烷(70 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入二異丙基乙基胺(6 mL, 34 mmol)及甲磺醯氯(1.93 mL, 25 mmol)。於室溫進行反應 2 小時，並以水及鹽水洗滌該反應混合物。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，以二甲基甲醯胺(70 mL)稀釋遺留之殘質。在反應溶液中加入氰化鈉(3.38 g, 69 mmol)，並於 80℃進行反應 16 小時。所得混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(2 g, 步驟 3: 44%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ; δ 3.68 (1H, br), 3.58 (2H, br), 3.45 (1H, br), 3.12 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.22 (1H, br), 1.47 (9H, s)

製備例 8-1-2

(R)-吡咯啶-1,3-二羧酸-1-第三丁酯-3-甲酯

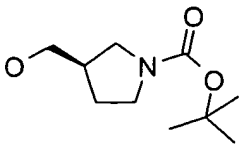


將自製備例 8-1-1 獲得之化合物(2 g, 10 mmol)溶解於鹽酸(10 mL)中，並於 100℃ 進行反應 4 小時。將藉由於減壓下蒸餾反應溶液所獲得之遺留之殘質溶解於甲醇(20 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入三甲基氯化矽烷(5.17 mL, 40.8 mmol)。於室溫進行反應 16 小時，並藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑。反應混合物以二氯甲烷(50 mL)稀釋後，在其中加入二異丙基乙基胺(14 mL, 80 mmol)及二碳酸二第三丁酯(2.4 g, 11 mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 3:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.5 g, 步驟 3: 65%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 3.69 (3H, s), 3.45 至 3.66 (3H, br), 3.33 (1H, br), 3.04 (1H, br), 2.11 (2H, br), 1.44 (9H, s)

製備例 8-1-3

(R)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

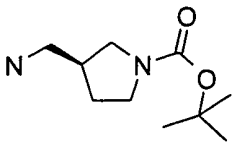


將自製備例 8-1-2 獲得之化合物(1.5 g, 6.542 mmol)溶解於四氫呋喃(40 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入硼氫化鋰之 2.0 M 四氫呋喃溶液(6.54 mL, 13.08 mmol)，並於室溫進行反應 16 小時。反應溶液以 1 N 鹽酸溶液中和後，於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後而獲得標題化合物(1.0 g, 76%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 3.65 (2H, br), 3.36 至 3.53 (3H, br), 3.15 (1H, br), 2.43 (1H, br), 2.00 (2H, br), 1.65 (1H, br), 1.49 (9H, s)

製備例 8-1-4

(S)-3-胺基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

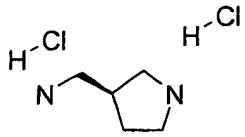


將自製備例 8-1-3 獲得之化合物(2.26 g, 11.23 mmol)溶解於二氯甲烷(80 mL)中並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入二異丙基胺(2.94 mL, 16.84 mmol)及甲磺醯氯(0.96 mL, 12.35 mmol)。於室溫進行反應 2 小時，並以水及鹽水洗滌反應混合物。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，以二甲基甲醯胺(50 mL)稀釋遺留之殘質。在其中加入疊氮化鈉(2.19 g, 12.35 mmol)，並於 80℃ 進行反應 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，進行使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之

管柱層析法予以純化。將經純化之化合物(2 g, 8.84 mmol)溶解於甲醇(20 mL)中，並在其中加入Pd/C（木炭上之鈀)(0.2 g, 10 wt%)進行氫化。反應混合物過濾通過矽鈣石後，藉由於減壓下揮發而不經進一步純化而獲得標題化合物(2 g, 89%)。

製備例 8-1-5

C-(S)-1-吡咯啶-3-基-甲基胺之二鹽酸鹽

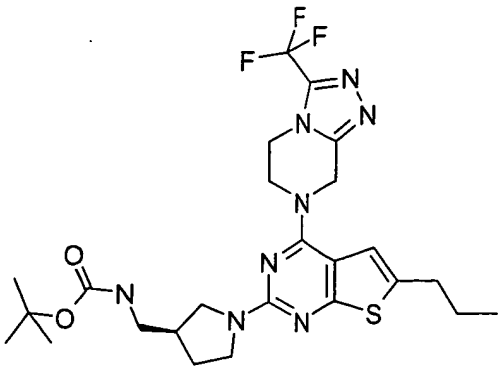


以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-1-4 獲得之化合物(1.2 g, 5.99 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(10 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以乙醚清洗固體而獲得標題化合物(1.0 g, 96%)。

MS (M+1): 101.2

製備例 8-1-6

{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-胺甲酸第三丁酯



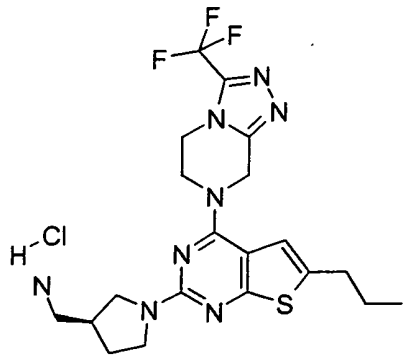
根據與實施例 1-1 所揭示者相同之方法，使用自製備

例 1-1-3 獲得之化合物(1.3 g, 3.25 mmol)、自製備例 8-1-5 獲得之化合物(1 g, 4.43 mmol)及二異丁基胺(2.83 mL, 16.26 mmol)進行反應。於減壓下蒸餾反應混合物以移除溶劑後，在其中加入二碳酸二第三丁酯(1.42 g, 6.50 mmol)，以二氯甲烷(30 mL)稀釋，並攪拌 2 小時。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 4:1 之二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(400 mg, 步驟 2: 22%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 6.76 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.68 (1H, br), 4.35 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.74 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.19 (1H, m), 2.79 (2H, t), 2.50 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.01 (3H, t)

製備例 8-1-7

C-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲基胺之鹽酸鹽



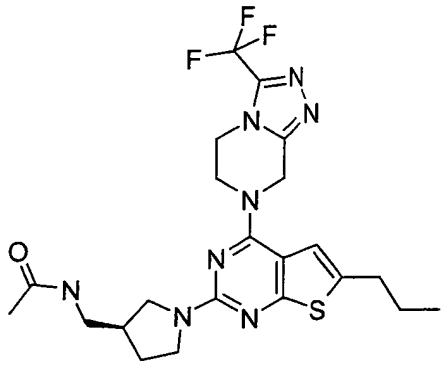
以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-1-6 獲得之化合物(400 mg, 0.706 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷

溶液(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(350 mg, 98%)。

MS (M+1): 467.4

實施例 8-1

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-乙醯胺



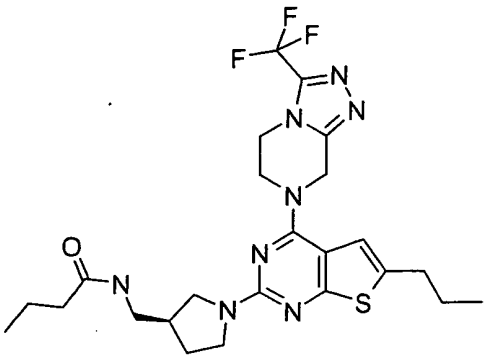
根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自製備例 8-1-7 獲得之化合物(100 mg, 0.206 mmol)及乙酸酐(0.02 mL, 0.206 mmol)獲得標題化合物(60 mg, 57%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 6.30 (1H, br), 5.14 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.76 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.29 (2H, m), 2.78 (2H, t), 2.58 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.02 (3H, s), 1.77 (3H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 8-2

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡

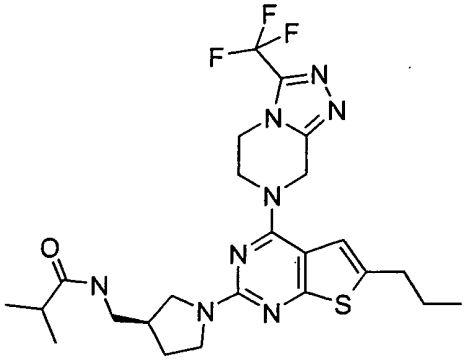
咯啶-3-基甲基}-丁醯胺



根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自製備例 8-1-7 獲得之化合物(100 mg, 0.206 mmol)及丁酸酐(0.034 mL, 0.206 mmol)獲得標題化合物(45 mg, 41%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 5.92 (1H, br), 5.17 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.78 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.31 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.58 (1H, m), 2.22 (2H, m), 2.14 (1H, m), 1.79 (5H, m), 1.03 (6H, m)

實施例 8-3

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-異丁醯胺

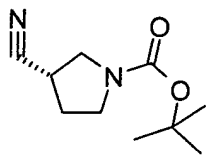


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自製

備例 8-1-7 獲得之化合物(100 mg, 0.206 mmol)及異丁酸(0.023 mL, 0.247 mmol)獲得標題化合物(50 mg, 45%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 5.88 (1H, br), 5.17 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.26 (2H, t), 3.78 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.31 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.60 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.79 (3H, m), 1.20 (6H, d), 1.03 (3H, t)

製備例 8-4-1

(S)-3-氰基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



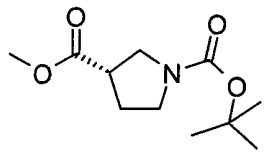
以二氯甲烷(50 mL) (R)-吡咯啶-3-醇(7.7 g, 62.31 mmol)及二碳酸二第三丁酯(20.40 g, 93.46 mmol)稀釋，並於室溫攪拌 2 小時。於減壓下蒸餾反應溶液後，使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物進行管柱層析法予以純化。將經純化之化合物(11.4 g, 61.0 mmol)溶解於二氯甲烷(70 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入二異丙基乙基胺(15.904 mL, 91.3 mmol)及甲磺醯氯(5.19 mL, 67 mmol)。於室溫進行反應 2 小時，並以水及鹽水洗滌反應混合物。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，以二甲基甲醯胺(100 mL)稀釋遺留之殘質。在其中加入氰化鈉(8.97 g, 183 mmol)，並於 80℃進行反應 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水

洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(3.7 g, 步驟 3: 30.3%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 3.68 (1H, br), 3.58 (2H, br), 3.45 (1H, br), 3.12 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.22 (1H, br), 1.47 (9H, s)

製備例 8-4-2

(S)-吡咯啶-1,3-二羧酸-1-第三丁酯-3-甲酯



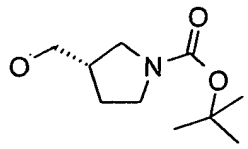
將自製備例 8-4-1 獲得之化合物(3 g, 15.29 mmol)溶解於鹽酸(18 mL)中，並於 100℃進行反應 4 小時。於減壓下蒸餾反應溶液後，將遺留之殘質溶解於甲醇(20 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入三甲基氯化矽烷(7.76 mL, 61.15 mmol)。於室溫進行反應 16 小時後，藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑。以二氯甲烷(50 mL)稀釋反應混合物。在其中加入二異丙基乙基胺(21.30 mL, 122.3 mmol)及二碳酸二第三丁酯(3.67 g, 16.82 mmol)，並於室溫攪拌 2 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 3:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(2.6 g, 步驟 3: 74%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 3.69 (3H, s), 3.45 至 3.66 (3H,

br), 3.33 (1H, br), 3.04 (1H, br), 2.11 (2H, br), 1.44 (9H, s)

製備例 8-4-3

(S)-3-羥基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

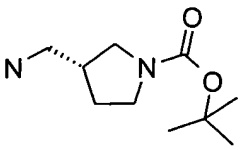


將自製備例 8-4-2 獲得之化合物(2.6 g, 11.34 mmol)溶解於四氫呋喃(40 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入硼氫化鋰之 2.0 M 四氫呋喃溶液(11.34 mL, 22.68 mmol)，並於室溫進行反應 16 小時。反應溶液以 1 N 鹽酸中和後，於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥後而獲得標題化合物(1.1 g, 48%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 3.65 (2H, br), 3.36 至 3.53 (3H, br), 3.15 (1H, br), 2.43 (1H, br), 2.00 (2H, br), 1.65 (1H, br), 1.49 (9H, s)

製備例 8-4-4

(R)-3-胺基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

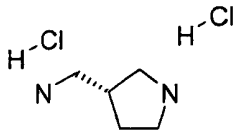


將自製備例 8-4-3 獲得之化合物(6.0 g, 29.81 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入二異丙基乙基胺(7.8 mL, 44.72 mmol)和甲磺醯氯(2.54 mL, 32.79 mmol)。於室溫進行反應 2 小時，隨後以

水及鹽水洗滌反應混合物。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，以二甲基甲醯胺(100 mL)稀釋遺留之殘質。在反應溶液中加入疊氮化鈉(5.814 g, 89.43 mmol)，並於 80℃進行反應 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，進行使用比例為 5:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法予以純化。將經純化之化合物(4.5 g, 19.9 mmol)溶解於甲醇(50 mL)中。在其中加入 Pd/C(木炭上之鈀)(0.5 g, 10 wt%)以進行氫化。反應混合物過濾通過矽鈣石後，藉由於減壓下揮發而不經另外之純化而獲得標題化合物(4 g, 67%)。

製備例 8-4-5

C-(R)-1-吡咯啶-3-基-甲胺之二鹽酸鹽



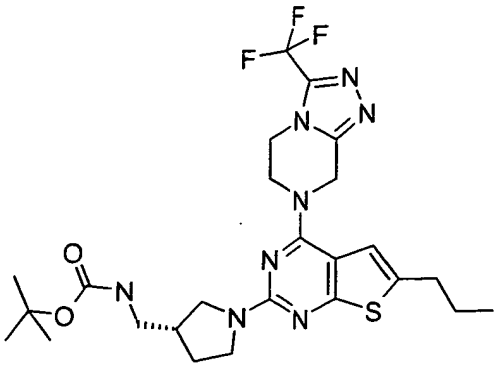
將自製備例 8-4-4 獲得之化合物(1.5 g, 7.49 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(10 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(1.0 g, 77%)。

MS (M+1): 101.2

製備例 8-4-6

{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯

啶-3-基甲基}-胺甲酸第三丁酯



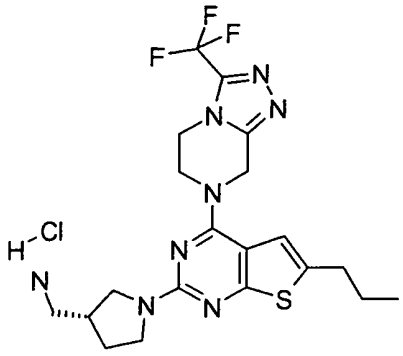
根據與實施例 1-1 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.2 g, 2.96 mmol)、自製備例 8-4-5 獲得之化合物(1 g, 4.43 mmol)及二異丁基胺(2.6 mL, 14.78 mmol)進行反應。反應混合物於減壓下蒸餾以移除溶劑後，在其中加入二碳酸二第三丁酯(1.29 g, 5.91 mmol)，以二氯甲烷(30 mL)稀釋，並於室溫攪拌 2 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 4:1 之二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(250 mg, 步驟 2: 15%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 6.76 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.68 (1H, br), 4.35 (2H, t), 4.19 (2H, t), 3.74 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.27 (2H, m), 3.19 (1H, m), 2.79 (2H, t), 2.50 (1H, m), 2.10 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.01 (3H, t)

製備例 8-4-7

C-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡

咯啶-3-基}-甲胺之鹽酸鹽

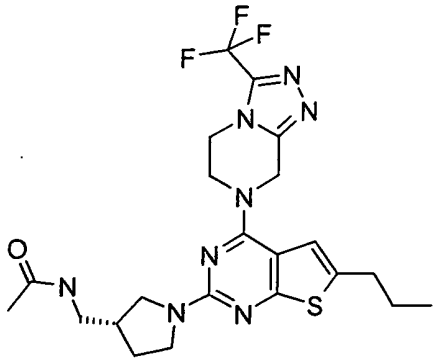


以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-4-6 獲得之化合物(250 mg, 0.441 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(235 mg, 99%)。

MS (M+1): 467.4

實施例 8-4

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-乙醯胺

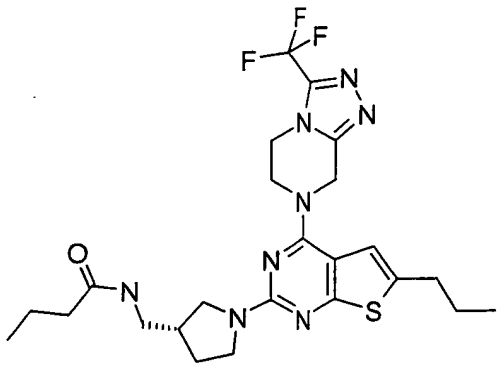


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-4-7 獲得之化合物(80 mg, 0.165 mmol)及乙酸酐(0.016 mL, 0.165 mmol)獲得標題化合物(20 mg, 24%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 6.30 (1H, br), 5.14 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.76 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.43 (1H, m), 3.29 (2H, m), 2.78 (2H, t), 2.58 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.02 (3H, s), 1.77 (3H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 8-5

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-丁醯胺



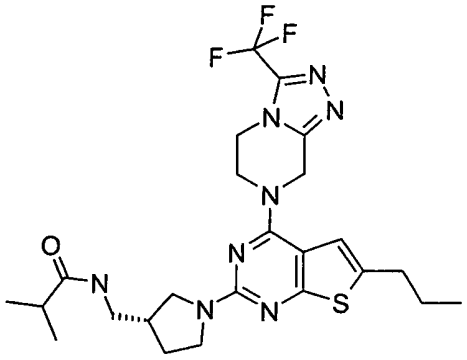
根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-4-7 獲得之化合物(80 mg, 0.165 mmol)及丁酸酐(0.027 mL, 0.165 mmol)獲得標題化合物(25 mg, 28%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 5.92 (1H, br), 5.17 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.78 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.31 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.58 (1H, m), 2.22 (2H, m), 2.14 (1H, m), 1.79 (5H, m), 1.03 (6H, m)

實施例 8-6

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基甲基}-異丁醯胺

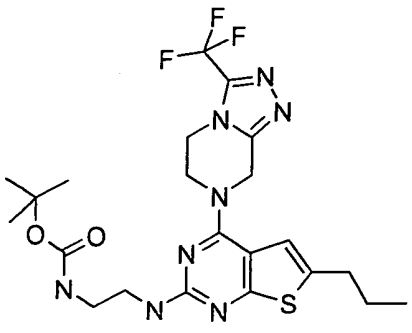


根據與實施例 1-86 相同之方法，使用自製備例 8-4-7 獲得之化合物(80 mg, 0.165 mmol)及異丁酸酐(0.018 mL, 0.198 mmol)獲得標題化合物(30 mg, 34%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 5.88 (1H, br), 5.17 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.26 (2H, t), 3.78 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.31 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.60 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.16 (1H, m), 1.79 (3H, m), 1.20 (6H, d), 1.03 (3H, t)

製備例 8-7-1

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯

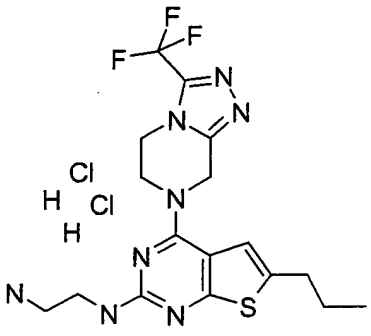


根據與實施例 1-45 相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(2.13 g, 5.29 mmol)及(2-胺基-乙基)-胺甲酸第三丁酯(3.02 g, 7.49 mmol)獲得標題化合物(650 mg, 16%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.79 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.51 (2H, t), 3.34 (2H, t), 2.76 (2H, t), 1.69 (2H, m), 1.42 (9H, s), 0.98 (3H, t)

製備例 8-7-2

N-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙烷-1,2-二胺之鹽酸鹽



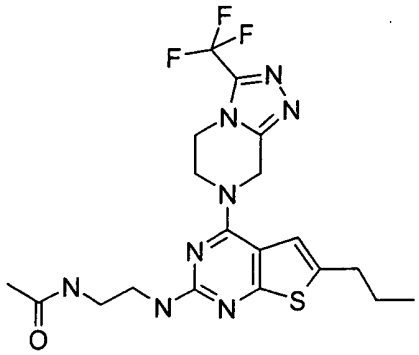
以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-7-1 獲得之化合物(650 mg, 1.234 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(580 mg, 94%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO)；δ 8.17 (3H, br), 7.38 (1H, s), 5.22 (2H, s), 4.37 (4H, br), 3.57 (2H, br), 3.00 (2H,

br), 2.80 (2H, t), 1.64 (2H, m), 0.93 (3H, t)

實施例 8-7

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-乙醯胺

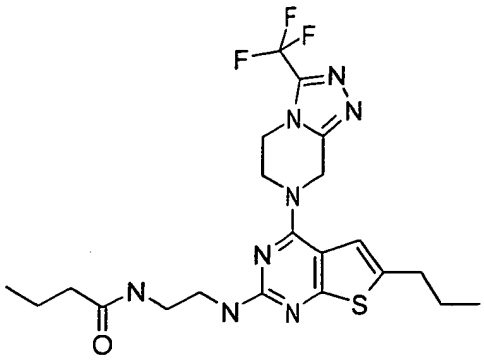


根據與實施例1-105相同之方法，使用自製備例8-7-2獲得之化合物(95 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(55 mg, 62%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 5.24 (1H, br), 5.20 (2H, s), 4.32 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.54 (2H, t), 3.43 (2H, t), 2.77 (2H, t), 1.97 (3H, s), 1.68 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 8-8

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-丁醯胺

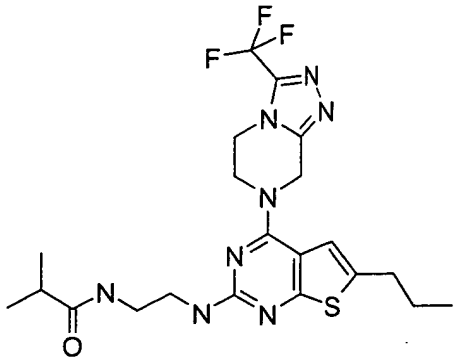


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-7-2 獲得之化合物(95 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(63 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 5.24 (1H, br), 5.20 (2H, s), 4.32 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.56 (2H, t), 3.45 (2H, t), 2.77 (2H, t), 2.12 (2H, t), 1.70 (2H, m), 1.60 (2H, m), 0.98 (3H, t), 0.88 (3H, t)

實施例 8-9

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-異丁醯胺

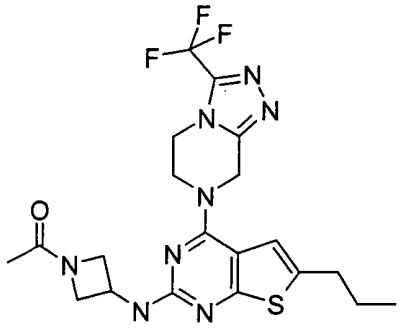


根據與實施例 1-86 相同之方法，使用自製備例 8-7-2 獲得之化合物(95 mg, 0.190 mmol)及異丁酸酐(0.021 mL, 0.228 mmol)獲得標題化合物(70 mg, 74%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.81 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.32 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.55 (2H, t), 3.45 (2H, t), 2.77 (2H, t), 2.30 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.11 (6H, d), 0.98 (3H, t)

實施例 8-10

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-四氫吖唉-1-基}-乙酮

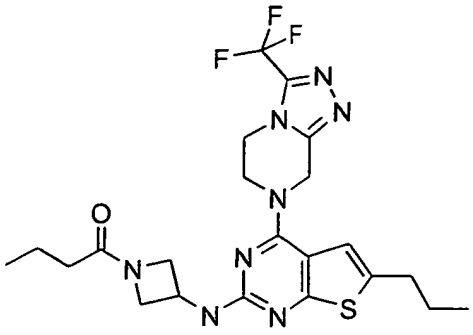


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自實施例 1-83 獲得之化合物(97 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(45 mg, 49%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.70 (1H, m), 4.48 (1H, t), 4.39 (1H, t), 4.31 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.97 (1H, m), 3.90 (1H, m), 2.77 (2H, t), 1.90 (3H, s), 1.69 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 8-11

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-四氫吖唉-1-基}-丁-1-酮

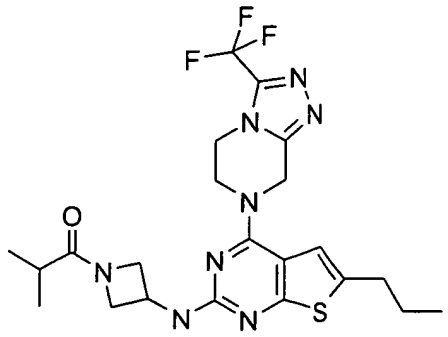


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自實施例 1-83 獲得之化合物(97 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(61 mg, 63%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.68 (1H, m), 4.48 (1H, t), 4.3d7 (1H, t), 4.31 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.95 (1H, m), 3.89 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.07 (2H, t), 1.71 (2H, m), 1.65 (2H, m), 0.99 (3H, t), 0.95 (3H, t)

實施例 8-12

2-甲基-1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-四氫吖唉-1-基}-丙-1-酮



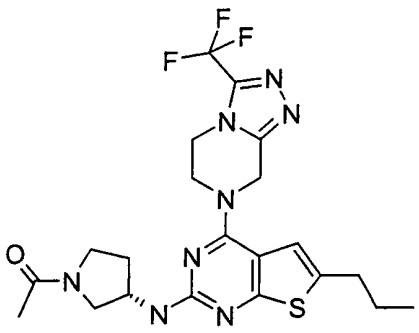
根據與實施例 1-86 相同之方法，使用自實施例 1-83 獲得之化合物(20 mg, 0.039 mmol)及異丁酸酐(0.004 mL,

0.047 mmol)獲得標題化合物(2 mg, 10%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 5.23 (1H, t), 5.19 (2H, d), 4.71 (1H, m), 4.50 (1H, t), 4.38 (1H, m), 4.32 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.97 (1H, m), 3.87 (1H, m), 2.77 (2H, t), 2.43 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.10 (6H, d), 0.98 (3H, t)

實施例 8-13

1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

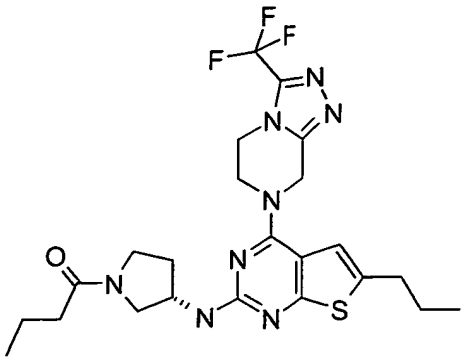


根據與實施例1-105相同之方法，使用自實施例1-126獲得之化合物(200 mg, 0.409 mmol)及乙酸酐(0.043 mL, 0.45 mmol)獲得標題化合物(95 mg, 47%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.21 (1H, s), 7.19 (1H, br), 5.13 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.37 (2H, br), 4.21 (2H, br), 3.77 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.21 (1H, m), 1.95 (4H, m), 1.71 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 8-14

1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

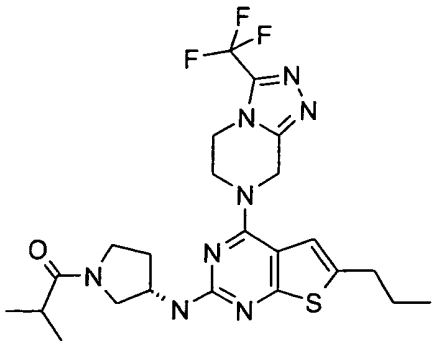


根據與實施例1-105相同之方法，使用自實施例1-126獲得之化合物(200 mg, 0.409 mmol)及丁酸酐(0.074 mL, 0.45 mmol)獲得標題化合物(83 mg, 39%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.21 (1H, s), 7.19 (1H, br), 5.14 (2H, s), 4.45 (1H, m), 4.37 (2H, br), 4.22 (2H, br), 3.76 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.24 (3H, t), 1.96 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.56 (2H, m), 0.98 (3H, t), 0.89 (3H, t)

實施例8-15

2-甲基-1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮

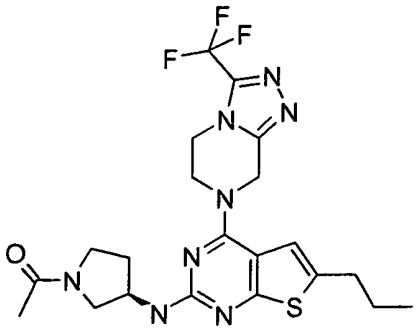


根據與實施例 1-86 相同之方法，使用自實施例 1-126 獲得之化合物(200 mg, 0.409 mmol)及異丁酸(0.046 mL, 0.491 mmol)獲得標題化合物(55 mg, 26%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.21 (1H, s), 7.18 (1H, br), 5.12 (2H, s), 4.45 (1H, m), 4.36 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.81 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.79 (2H, t), 2.69 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.01 (3H, t), 0.96 (6H, d)

實施例 8-16

1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-乙酮



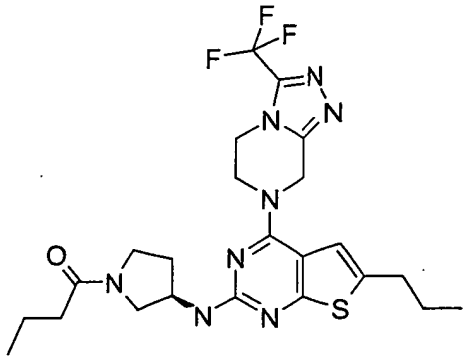
根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自實施例 1-130 獲得之化合物(50 mg, 0.102 mmol)及乙酸酐(0.01 mL,

0.112 mmol)獲得標題化合物(10 mg, 20%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.21 (1H, s), 7.19 (1H, br), 5.13 (2H, s), 4.50 (1H, m), 4.37 (2H, br), 4.21 (2H, br), 3.77 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.21 (1H, m), 1.95 (4H, m), 1.71 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 8-17

1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

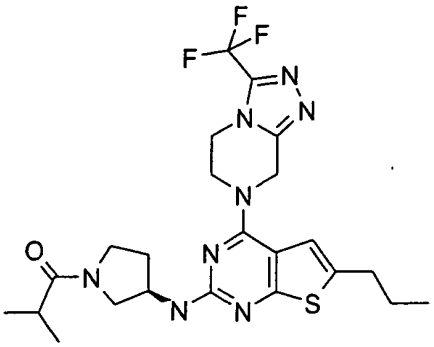


根據與實施例1-105相同之方法，使用自實施例1-130獲得之化合物(50 mg, 0.102 mmol)及丁酸酐(0.02 mL, 0.112 mmol)獲得標題化合物(27 mg, 51%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.21 (1H, s), 7.19 (1H, br), 5.14 (2H, s), 4.45 (1H, m), 4.37 (2H, br), 4.22 (2H, br), 3.76 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.24 (3H, t), 1.96 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.56 (2H, m), 0.98 (3H, t), 0.89 (3H, t)

實施例 8-18

2-甲基-1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮

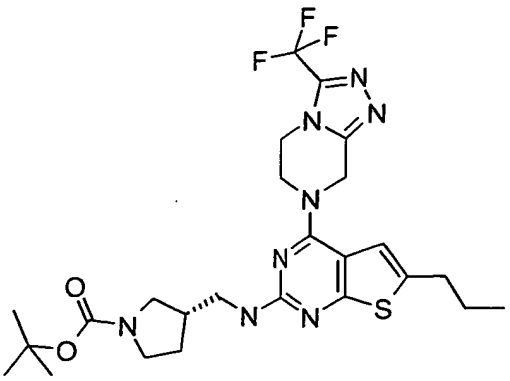


根據與實施例 1-86 相同之方法，使用自實施例 1-130 獲得之化合物(50 mg, 0.102 mmol)及異丁酸(0.012 mL, 0.123 mmol)獲得標題化合物(21 mg, 39%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.21 (1H, s), 7.18 (1H, br), 5.12 (2H, s), 4.45 (1H, m), 4.36 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.81 (1H, m), 3.69 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.79 (2H, t), 2.69 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.01 (3H, t), 0.96 (6H, d)

製備例 8-19-1

(S)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

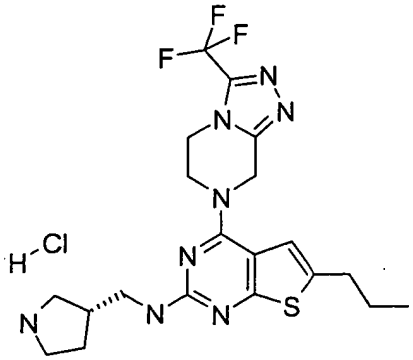


根據與實施例 1-45 相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.1 g, 2.72 mmol)及自製備例 8-1-4 獲得之化合物(0.6 g, 3.00 mmol)獲得標題化合物(200 mg, 13%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 6.79 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.95 (1H, br), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.46 (4H, m), 3.14 至 3.33 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.51 (1H, m), 2.00 (1H, br), 1.77 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.02 (3H, t)

製備例 8-19-2

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(R)-1-吡咯啶-3-基甲基-胺之鹽酸鹽



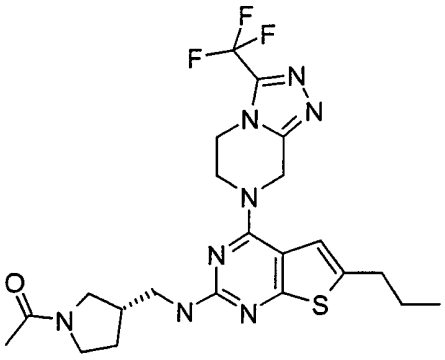
以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-19-1 獲得之化合

物(200 mg, 0.353 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(150 mg, 85%)。

MS (M+1): 467.4

實施例 8-19

1-((S)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-乙酮



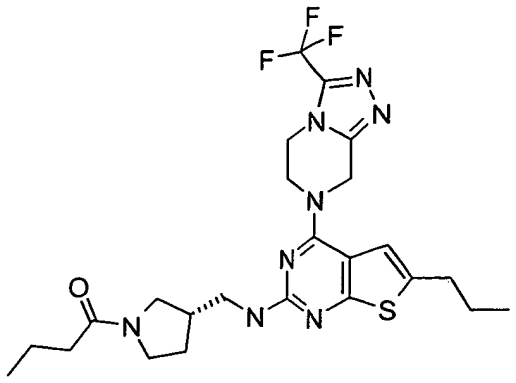
根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-19-2 獲得之化合物(50 mg, 0.111 mmol)及乙酸酐(0.01 mL, 0.111 mmol)獲得標題化合物(18 mg, 32%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.24 (2H, t), 3.70 (2H, m), 3.41 至 3.57 (3H, m), 3.28 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.65 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.04 (3H, d), 1.84 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.32 (1H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 8-20

1-((S)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-丁-1-酮

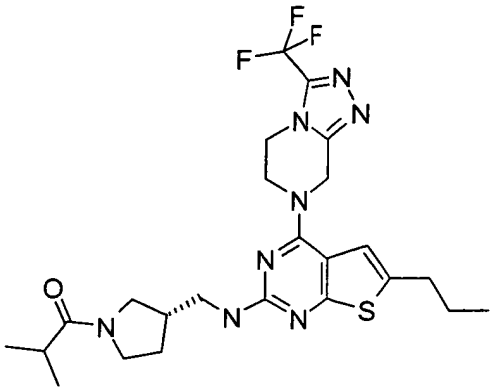


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-19-2 獲得之化合物(50 mg, 0.111 mmol)及丁酸酐(0.02 mL, 0.111 mmol)獲得標題化合物(20 mg, 33%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.83 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.38 (2H, t), 4.25 (2H, t), 3.74 (2H, m), 3.44 至 3.53 (3H, m), 3.24 至 3.29 (1H, m), 2.82 (2H, t), 2.51 至 2.65 (1H, m), 2.28 (2H, q), 2.07 至 2.17 (1H, m), 1.64 至 1.85 (5H, m), 1.04 (6H, m)

實施例 8-21

2-甲基-1-((S)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-丙-1-酮

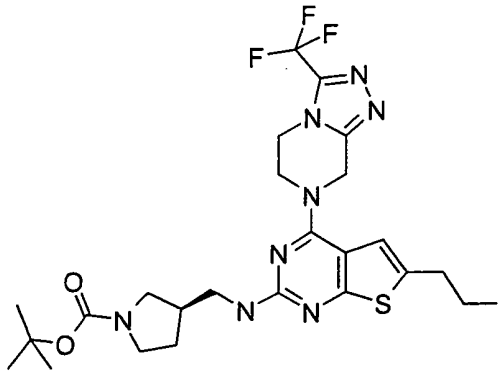


根據與實施例1-86相同之方法，使用自製備例8-19-2獲得之化合物(50 mg, 0.111 mmol)及異丁酸(0.012 mL, 0.133 mmol)獲得標題化合物(20 mg, 33%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.80 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.69 (2H, m), 3.45 至 3.52 (2H, m), 3.31 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.50 至 2.65 (2H, m), 2.15 (1H, m), 1.66 至 1.83 (4H, m), 1.13 (6H, d), 1.00 (3H, t)

製備例 8-22-1

(R)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯



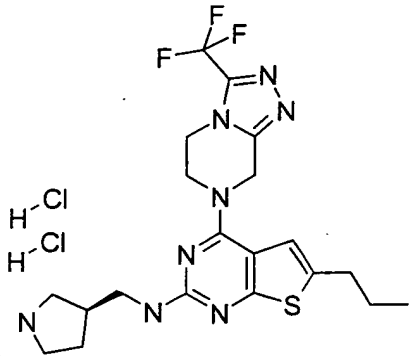
根據與實施例1-45相同之方法，使用自製備例1-1-3獲得之化合物(1.68 g, 4.16 mmol)及自製備例8-4-4獲得之化合物(1.0 g, 4.993 mmol)獲得標題化合物(700 mg, 30%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 6.79 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.95 (1H, br), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.46 (4H, m), 3.14 至 3.33 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.51 (1H, m),

2.00 (1H, br), 1.77 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.02 (3H, t)

製備例 8-22-2

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(S)-1-吡咯啶-3-基甲基-胺之鹽酸鹽

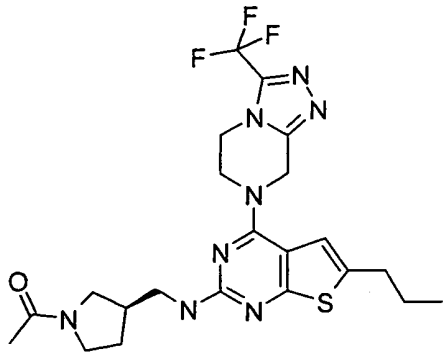


以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-22-1 獲得之化合物(700 mg, 1.235 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗該固體而獲得標題化合物(600 mg, 97%)。

MS (M+1): 467.4

實施例 8-22

1-((R)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-乙酮

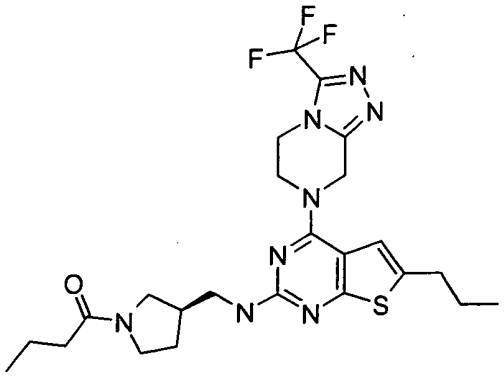


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-22-2 獲得之化合物(100 mg, 0.222 mmol)及乙酸酐(0.02 mL, 0.222 mmol)獲得標題化合物(35 mg, 31%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.24 (2H, t), 3.70 (2H, m), 3.41 至 3.57 (3H, m), 3.28 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.65 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.04 (3H, d), 1.84 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.32 (1H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 8-23

1-((R)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-丁-1-酮



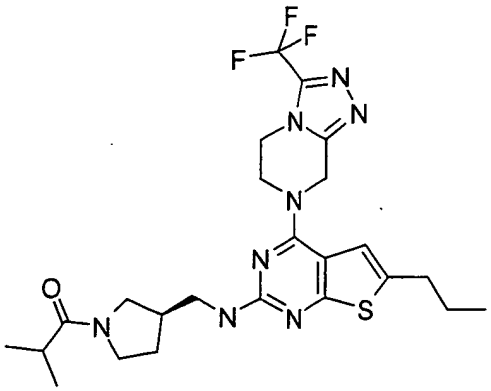
根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-22-2 獲得之化合物(100 mg, 0.222 mmol)及丁酸酐(0.04

mL, 0.222 mmol)獲得標題化合物(40 mg, 33%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.83 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.38 (2H, t), 4.25 (2H, t), 3.74 (2H, m), 3.44 至 3.53 (3H, m), 3.24 至 3.29 (1H, m), 2.82 (2H, t), 2.51 至 2.65 (1H, m), 2.28 (2H, q), 2.07 至 2.17 (1H, m), 1.64 至 1.85 (5H, m), 1.04 (6H, m)

實施例 8-24

2-甲基-1-((R)-3-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-甲基}-吡咯啶-1-基)-丙-1-酮

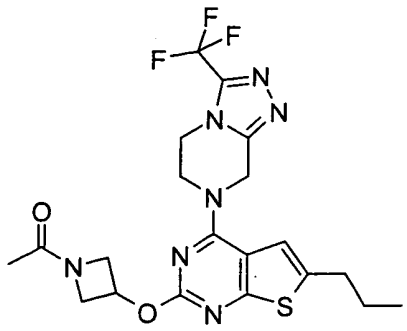


根據與實施例1-86相同之方法，使用自製備例8-22-2獲得之化合物(100 mg, 0.223 mmol)及異丁酸(0.025 mL, 0.267 mmol)獲得標題化合物(37 mg, 31%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.80 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.35 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.69 (2H, m), 3.45 至 3.52 (2H, m), 3.31 (1H, m), 2.80 (2H, t), 2.50 至 2.65 (2H, m), 2.15 (1H, m), 1.66 至 1.83 (4H, m), 1.13 (6H, d), 1.00 (3H, t)

實施例 8-25

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-四氫吖唉-1-基}-乙酮

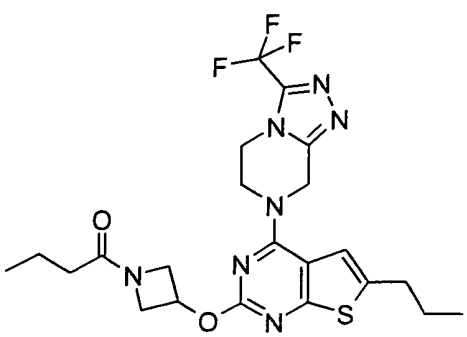


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自實施例 3-26 獲得之化合物(90 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(40 mg, 44%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.96 (1H, s), 5.38 (1H, m), 5.30 (2H, d), 4.53 (1H, m), 4.31 至 4.35 (5H, m), 4.22 (1H, m), 4.12 (1H, m), 2.83 (2H, t), 1.91 (3H, s), 1.73 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 8-26

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-四氫吖唉-1-基}-丁-1-酮

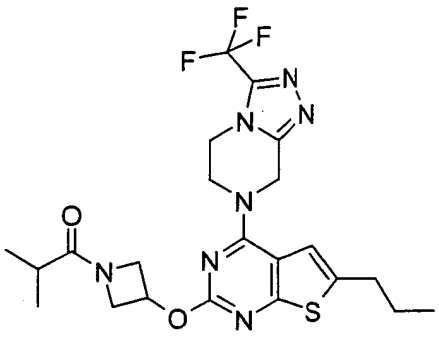


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自實施例 3-26 獲得之化合物(90 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(50 mg, 52%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.96 (1H, s), 5.38 (1H, m), 5.31 (2H, d), 4.53 (1H, m), 4.31 至 4.42 (5H, m), 4.23 (1H, m), 4.14 (1H, m), 2.83 (2H, t), 2.08 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.94 (3H, t)

實施例 8-27

2-甲基-1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-四氫吖唉-1-基}-丙-1-酮

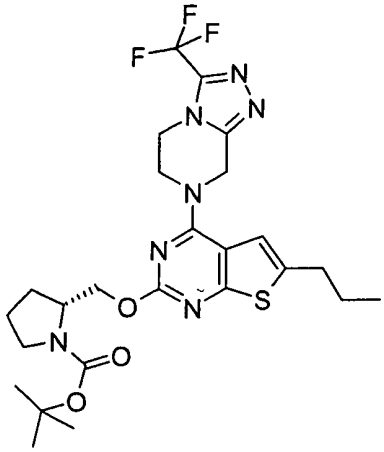


根據與實施例 1-86 相同之方法，使用自實施例 3-26 獲得之化合物(90 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.228 mmol)獲得標題化合物(65 mg, 67%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.96 (1H, s), 5.39 (1H, m), 5.31 (2H, d), 4.54 (1H, m), 4.31 至 4.44 (5H, m), 4.26 (1H, m), 4.09 (1H, m), 2.83 (2H, t), 2.43 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.10 (6H, d), 1.00 (3H, t)

製備例 8-28-1

(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

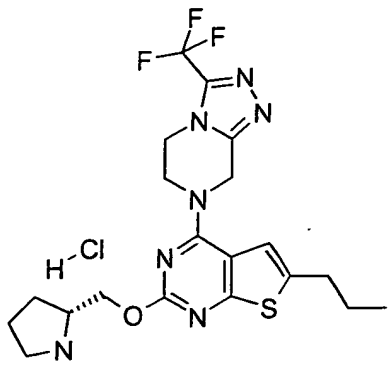


根據與實施例 1-45 相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(2.23 g, 5.54 mmol)及(R)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.23 g, 11.08 mmol)獲得標題化合物(424 mg, 14%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.39 (4H, br), 4.22 (3H, br), 3.41 (2H, br), 2.81 (2H, t), 1.74 至 1.96 (4H, br), 1.72 (2H, m), 1.46 (9H, s), 0.99 (3H, t)

製備例 8-28-2

7-[6-丙基-2-((R)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡之鹽酸鹽

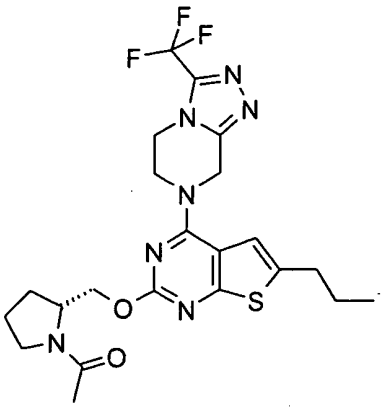


以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-28-1 獲得之化合物(424 mg, 0.747 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(370 mg, 98%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 9.40 (1H, br), 8.93 (1H, br), 7.42 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.53 (1H, m), 4.40 (1H, m), 4.33 (2H, t), 4.28 (2H, t), 3.89 (1H, br), 3.17 (2H, br), 2.80 (2H, t), 2.09 (1H, m), 1.88 (2H, m), 1.64 (3H, m), 0.91 (3H, t)

實施例 8-28

1-{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

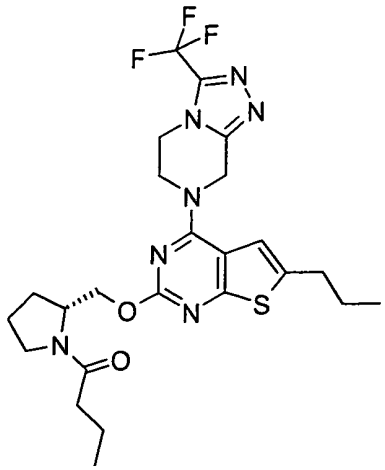


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-28-2 獲得之化合物(96 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(50 mg, 52%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.62 (1H, m), 4.26 至 4.50 (6H, m), 3.44 至 3.57 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.12 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.97 (1H, br), 1.70 (3H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 8-29

1-{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

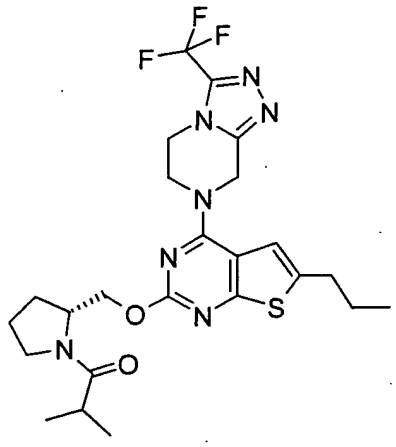


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-28-2 獲得之化合物(96 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(30 mg, 29%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.64 (1H, m), 4.24 至 4.51 (6H, m), 3.45 至 3.54 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.49 (0.4H, t), 2.22 (1.6H, t), 2.12 (2H, br), 1.98 (2H, br), 1.70 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.93 (3H, t)

實施例 8-30

2-甲基-1-{(R)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮



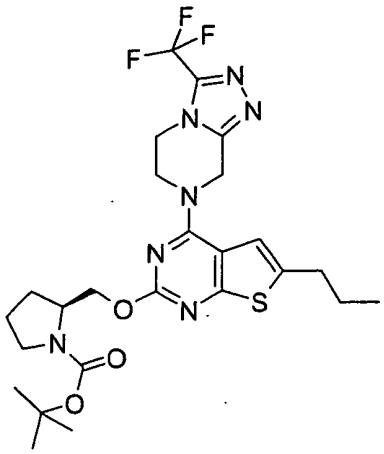
根據與實施例 1-86 相同之方法，使用自製備例 8-28-2 獲得之化合物(96 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.228 mmol)獲得標題化合物(60 mg, 59%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.93 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.60 (1H, m), 4.25 至 4.50 (6H, m), 3.48 至 3.59 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.62 (1H, t), 2.12 (1.7H, m), 1.99

(2.3H, br), 1.72 (2H, m), 1.06 (6H, m) 0.99 (3H, t)

製備例 8-31-1

(S)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

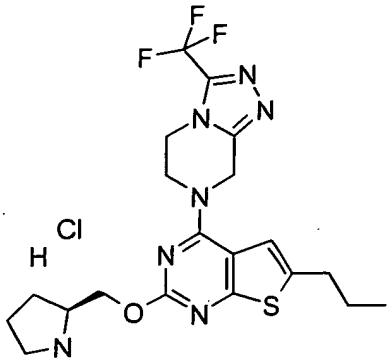


根據與實施例 1-45 相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(2.13 g, 5.29 mmol)及(S)-2-羥基甲基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(2.13 g, 10.59 mmol)獲得標題化合物(1.2 g, 40%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.39 (4H, br), 4.22 (3H, br), 3.41 (2H, br), 2.81 (2H, t), 1.74 至 1.96 (4H, br), 1.72 (2H, m), 1.46 (9H, s), 0.99 (3H, t)

製備例 8-31-2

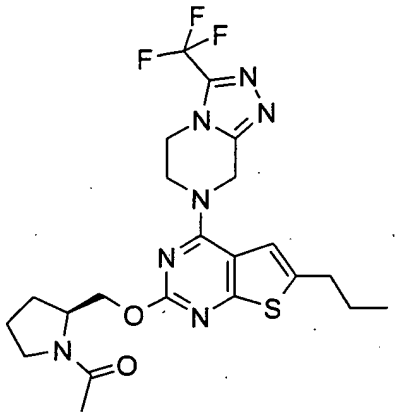
7-[6-丙基-2-((S)-1-吡咯啶-2-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡之鹽酸鹽



以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-31-1 獲得之化合物(400 mg, 0.705 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(4 mL)並，攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(355 mg, 100%)。

實施例 8-31

1-{(S)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-乙酮



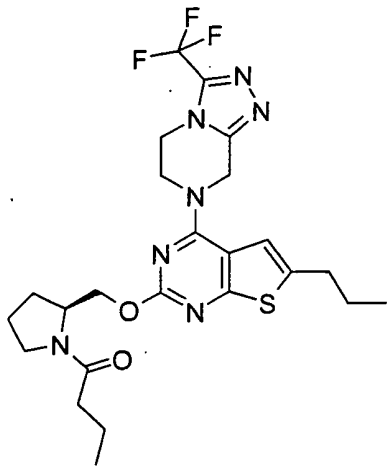
根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-31-2 獲得之化合物(96 mg, 0.190 mmol)及乙酸酐(0.036 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(46 mg, 47%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.31 (2H, s),

4.62 (1H, m), 4.26至4.50 (6H, m), 3.44至3.57 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.12 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.97 (1H, br), 1.70 (3H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 8-32

1-{(S)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮



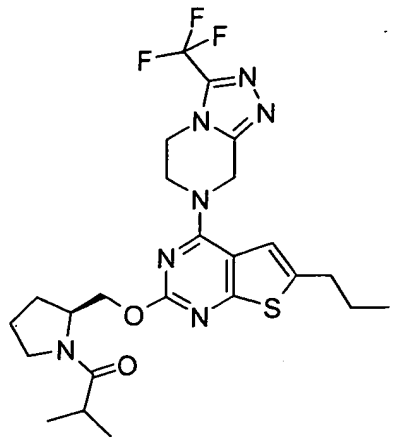
根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-31-2 獲得之化合物(96 mg, 0.190 mmol)及丁酸酐(0.062 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(70 mg, 68%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.64 (1H, m), 4.24至4.51 (6H, m), 3.45至3.54 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.49 (0.4H, t), 2.22 (1.6H, t), 2.12 (2H, br), 1.98 (2H, br), 1.70 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.93 (3H, t)

實施例 8-33

2-甲基-1-{(S)-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫

-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮

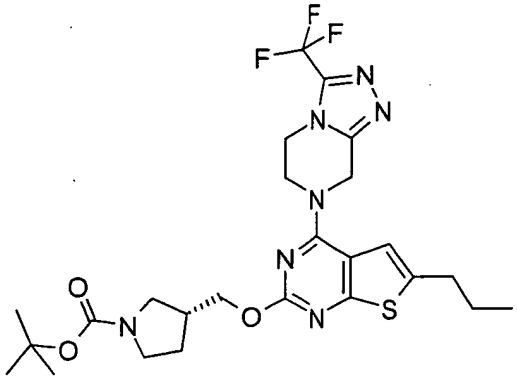


根據與實施例1-86相同之方法，使用自製備例8-31-2獲得之化合物(96 mg, 0.190 mmol)及異丁酸(0.021 mL, 0.380 mmol)獲得標題化合物(50 mg, 49%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.93 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.60 (1H, m), 4.25至4.50 (6H, m), 3.48至3.59 (2H, m), 2.80 (2H, t), 2.62 (1H, t), 2.12 (1.7H, m), 1.99 (2.3H, br), 1.72 (2H, m), 1.06 (6H, m) 0.99 (3H, t)

製備例8-34-1

(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

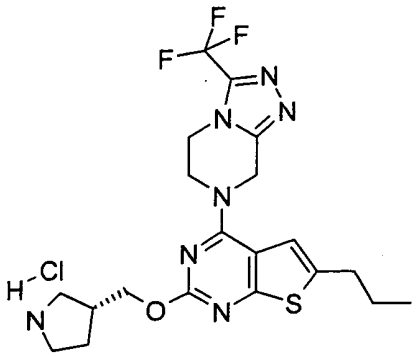


根據與實施例 1-45 相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.64 g, 4.065 mmol)及自製備例 8-1-3 獲得之化合物(0.9 g, 4.472 mmol)獲得標題化合物(600 mg, 26%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO)；δ 7.08 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.43 (2H, t), 4.36 (2H, t), 3.67 (2H, m), 3.14 至 3.53 (4H, m), 2.88 (2H, t), 2.78 (1H, br), 2.13 (1H, br), 2.00 (1H, br), 1.77 (3H, m), 1.50 (9H, s), 1.07 (3H, t)

製備例 8-34-2

7-[6-丙基-2-((R)-1-吡咯啶-3-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡之鹽酸鹽

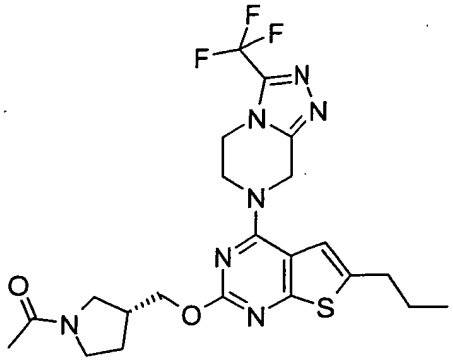


以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-34-1 獲得之化合物(600 mg, 1.06 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體以獲得標題化合物(500 mg, 94%)。

MS (M+1): 467.4

實施例 8-34

1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

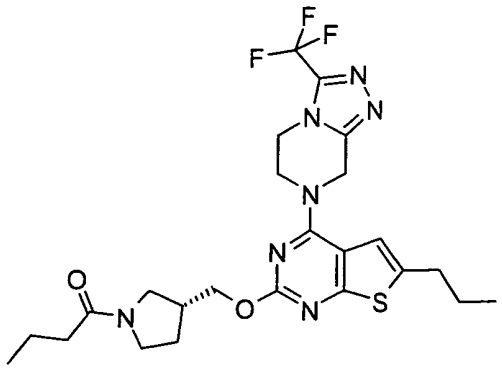


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-34-2 獲得之化合物(100 mg, 0.222 mmol)及乙酸酐(0.02 mL, 0.222 mmol)獲得標題化合物(45 mg, 40%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.96 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.26 至 4.46 (6H, m), 3.74 (2H, m), 3.36 至 3.51 (2H, m), 2.86 (2H, t), 2.80 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.98 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 8-35

1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮

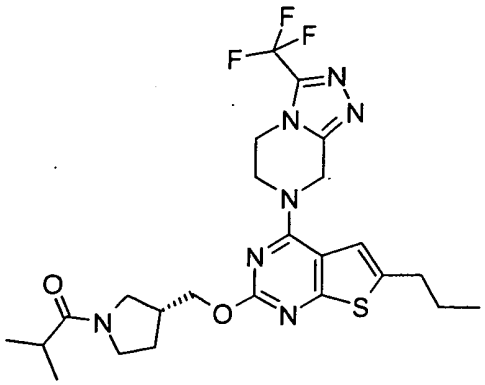


根據與實施例1-105相同之方法，使用自製備例8-34-2獲得之化合物(100 mg, 0.222 mmol)及丁酸酐(0.04 mL, 0.222 mmol)獲得標題化合物(32 mg, 27%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.96 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.23至4.56 (6H, m), 3.68至3.77 (2H, m), 3.34至3.50 (2H, m), 2.86 (2H, t), 2.75 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.23 (2H, t), 1.95至2.20 (2H, m), 1.62至1.81 (4H, m), 1.03 (3H, t), 0.96 (3H, m)

實施例8-36

2-甲基-1-{(R)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮



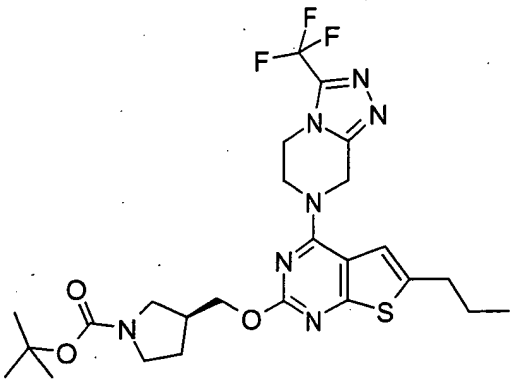
根據與實施例1-86相同之方法，使用自製備例8-34-2獲得之化合物(100 mg, 0.222 mmol)及異丁酸(0.025 mL,

0.267 mmol)獲得標題化合物(80 mg, 67%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.25 至 4.46 (6H, m), 3.66 至 3.80 (2H, m), 3.34 至 3.56 (2H, m), 2.85 (2H, t), 2.82 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.09 至 2.23 (1H, m), 1.76 至 1.98 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.14 (6H, d), 1.03 (3H, t)

製備例 8-37-1

(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯

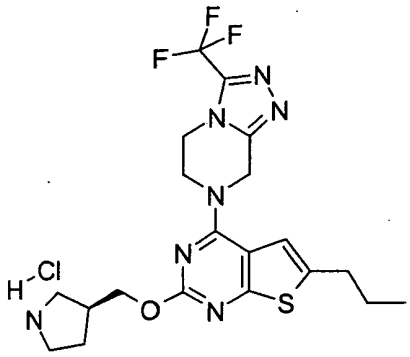


根據與實施例 1-45 相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.91 g, 2.258 mmol)及自製備例 8-4-3 獲得之化合物(0.5 g, 2.484 mmol)獲得標題化合物(500 mg, 39%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO)；δ 7.08 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.43 (2H, t), 4.36 (2H, t), 3.67 (2H, m), 3.14 至 3.53 (4H, m), 2.88 (2H, t), 2.78 (1H, br), 2.13 (1H, br), 2.00 (1H, br), 1.77 (3H, m), 1.50 (9H, s), 1.07 (3H, t)

製備例 8-37-2

7-[6-丙基-2-((S)-1-吡咯啶-3-基甲氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡之鹽酸鹽

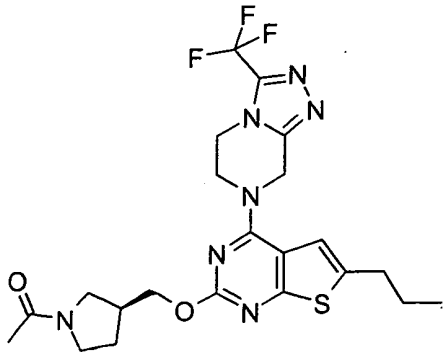


以二氯甲烷(30 mL)稀釋自製備例 8-37-1 獲得之化合物(500 mg, 0.881 mmol)。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(4 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而獲得標題化合物(420 mg, 95%)。

MS (M+1): 467.4

實施例 8-37

1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-乙酮

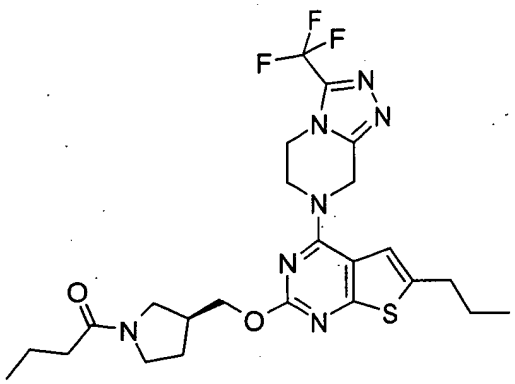


根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-37-2 獲得之化合物(100 mg, 0.222 mmol)及乙酸酐(0.02 mL, 0.222 mmol)獲得標題化合物(30 mg, 27%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.96 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.26 至 4.46 (6H, m), 3.65 至 3.77 (2H, m), 3.33 至 3.53 (2H, m), 2.86 (2H, t), 2.80 (1H, m), 2.25 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.98 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 8-38

1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丁-1-酮



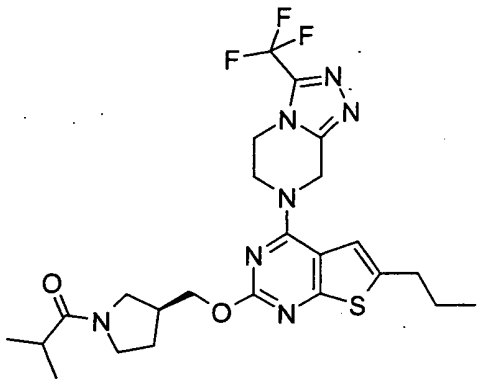
根據與實施例 1-105 相同之方法，使用自製備例 8-37-2 獲得之化合物(100 mg, 0.222 mmol)及丁酸酐(0.04 mL, 0.222 mmol)獲得標題化合物(35 mg, 29%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.96 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.23 至 4.56 (6H, m), 3.68 至 3.77 (2H, m), 3.34 至 3.50 (2H, m), 2.86 (2H, t), 2.75 (1H, m), 2.34 (1H, m), 2.23 (2H, t), 1.95 至 2.20 (2H, m), 1.62 至 1.81 (4H, m), 1.04

(3H, t), 0.96 (3H, m)

實施例 8-39

2-甲基-1-{(S)-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基甲基]-吡咯啶-1-基}-丙-1-酮

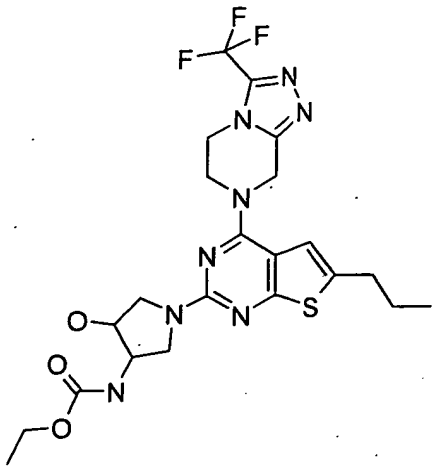


根據與實施例 1-86 相同之方法，使用自製備例 8-37-2 獲得之化合物(100 mg, 0.222 mmol)及異丁酸(0.025 mL, 0.267 mmol)獲得標題化合物(40 mg, 34%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.25 至 4.46 (6H, m), 3.66 至 3.80 (2H, m), 3.34 至 3.56 (2H, m), 2.85 (2H, t), 2.82 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.09 至 2.23 (1H, m), 1.76 至 1.98 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.14 (6H, d), 1.03 (3H, t)

實施例 9-1

{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸乙酯

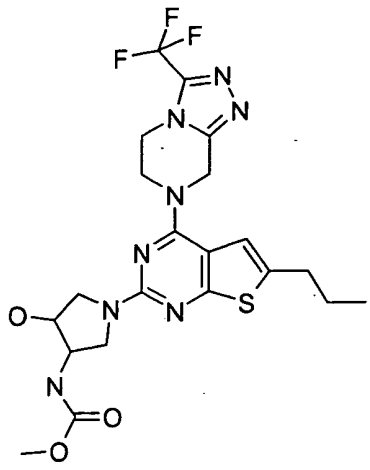


將自實施例 1-114 獲得之化合物(200 mg, 0.369 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.15 mL, 1.108 mmol)及氯甲酸乙酯(0.035 mL, 0.369 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由比例為 20:1 之使用二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(130 mg, 65.3%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.38 (1H, br), 7.21 (1H, s), 5.29 (1H, d), 5.14 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.20 (2H, t), 4.11 (1H, br), 3.99 (2H, q), 3.89 (1H, br), 3.73 (2H, br), 3.42 (2H, br), 2.76 (2H, t), 1.63 (2H, m), 1.16 (3H, t), 0.94 (3H, t)

實施例 9-2

{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸甲酯

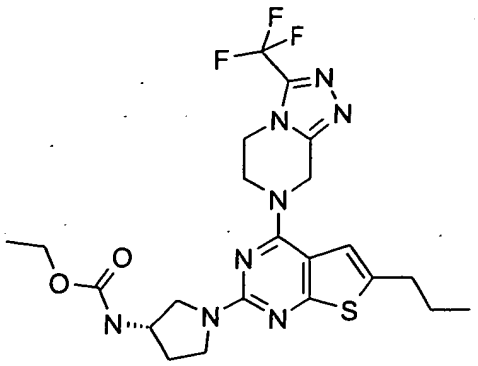


將自實施例 1-114 獲得之化合物(800 mg, 1.478 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.62 mL, 4.433 mmol)及氯甲酸甲酯(0.126 mL, 1.625 mmol)並，於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(540 mg, 69.4%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.75 (1H, s), 5.52 (1H, br), 5.11 (2H, s), 4.37 (1H, br), 4.27 (2H, t), 4.14 (2H, t), 4.09 (1H, t), 3.91 (1H, q), 3.86 (1H, q), 3.67 (3H, s), 3.49 (2H, m), 2.74 (2H, t), 1.62 (2H, m), 0.93 (3H, t)

實施例 9-3

{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸乙酯

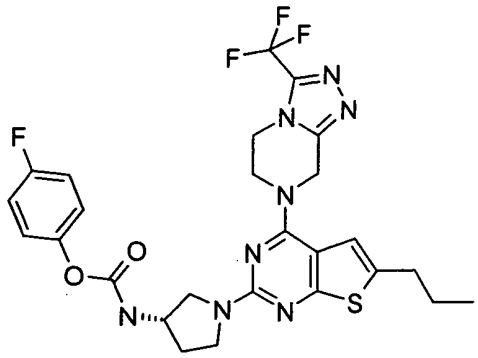


將自實施例 1-14 獲得之化合物(200 mg, 0.381 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.16 mL, 1.142 mmol)及氯甲酸乙酯(0.04 mL, 0.381 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(56 mg, 28%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 5.19 (2H, s), 4.77 (1H, br), 4.36 (1H, br), 4.33 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.12 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.65 (2H, m), 3.48 (1H, q), 2.76 (2H, t), 2.23 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.69 (2H, m), 1.25 (3H, t), 0.98 (3H, t)

實施例 9-4

{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸 4-氟-苯酯

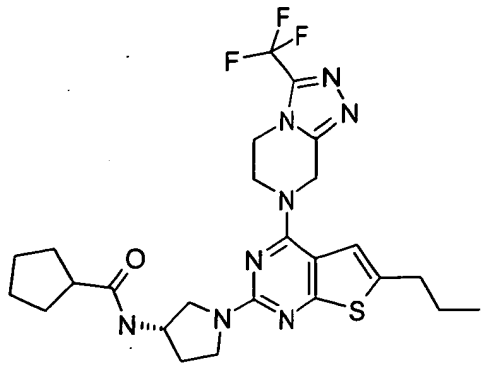


將自實施例 1-14 獲得之化合物(200 mg, 0.381 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.16 mL, 1.142 mmol)和氯甲酸 4-氟苯酯(0.05 mL, 0.381 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(200 mg, 88.9%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.06 至 7.15 (4H, m), 6.83 (1H, s), 5.24 (2H, s), 4.49 (1H, m), 4.37 (2H, t), 4.25 (2H, t), 3.92 (1H, m), 3.74 (2H, m), 3.63 (1H, m), 2.81 (2H, t), 2.35 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 9-5

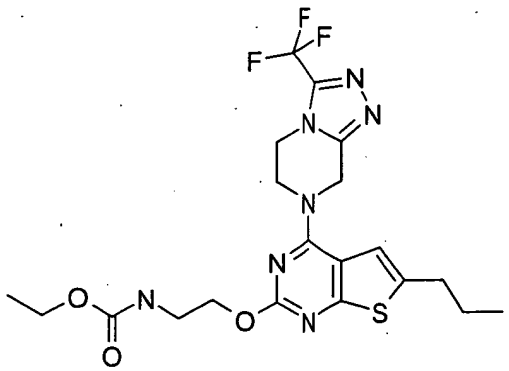
環戊烷羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺



根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-14 獲得之化合物(200 mg, 0.381 mmol)及環戊烷羧酸(0.05 mL, 0.456 mmol)獲得標題化合物(65 mg, 31.1%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.82 (1H, s), 5.62 (1H, d), 5.23 (2H, s), 4.64 (1H, m), 4.37 (2H, t), 4.24 (2H, t), 3.88 (1H, m), 3.69 (2H, t), 3.47 (1H, q), 2.80 (2H, t), 2.49 (1H, m), 2.28 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.64 至 1.88 (8H, m), 1.61 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 9-6

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸乙酯



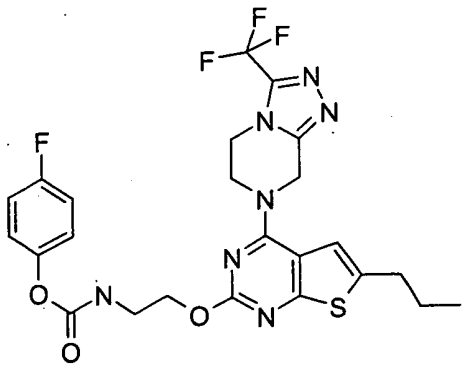
將自實施例 3-58 獲得之化合物(200 mg, 0.411 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三

乙胺(0.17 mL, 1.142 mmol)及氯甲酸乙酯(0.04 mL, 0.411 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(120 mg, 58.4%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.99 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.20 (1H, br), 4.48 (2H, t), 4.41 (2H, t), 4.36 (2H, t), 4.13 (2H, q), 3.65 (2H, q), 2.86 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.04 (3H, t)

實施例 9-7

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸 4-氟-苯酯



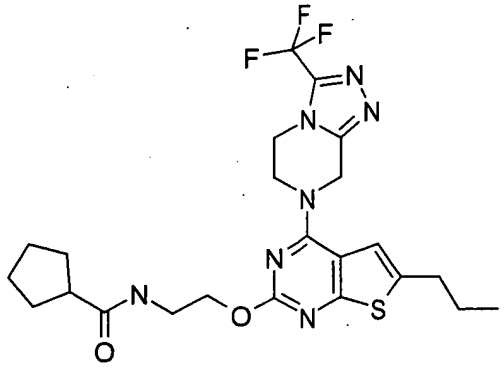
將自實施例 3-58 獲得之化合物(200 mg, 0.411 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.17 mL, 1.234 mmol)及氯甲酸 4-氟苯酯(0.06 mL, 0.411 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無

水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(130 mg, 55.9%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.99 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.20 (1H, br), 4.48 (2H, t), 4.41 (2H, t), 4.36 (2H, t), 4.13 (2H, q), 3.65 (2H, q), 2.86 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.26 (3H, t), 1.04 (3H, t)

實施例 9-8

環戊烷羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

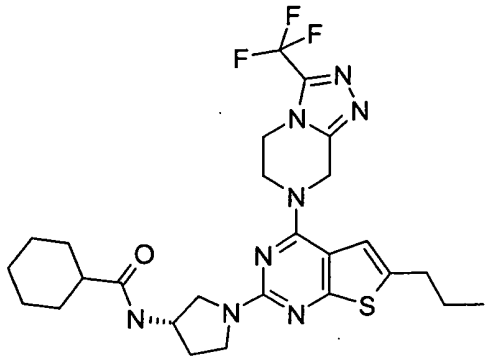


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(200 mg, 0.411 mmol)及環戊烷羧酸(0.054 mL, 0.494 mmol)獲得標題化合物(65 mg, 30.2%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.96 (1H, s), 6.24 (1H, br), 5.30 (2H, s), 4.44 (2H, t), 4.38 (2H, t), 4.34 (2H, t), 3.66 (2H, q), 2.79 (2H, t), 2.49 (1H, m), 1.63 至 1.88 (8H, m), 1.51 (2H, m), 0.96 (3H, t)

實施例 9-9

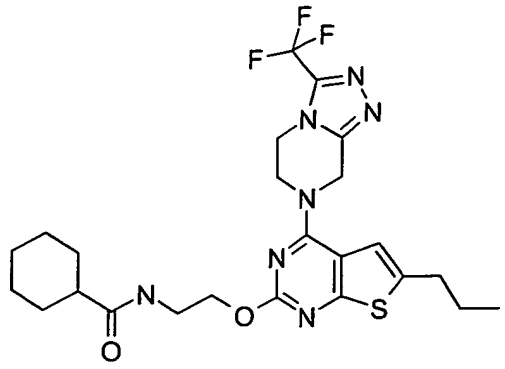
環己烷羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺



根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-14 獲得之化合物(200 mg, 0.381 mmol)及環己烷羧酸(0.06 mL, 0.456 mmol)獲得標題化合物(80 mg, 37.4%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.77 (1H, s), 6.32 (1H, d), 5.09 (2H, s), 4.54 (1H, m), 4.28 (2H, t), 4.08 (2H, t), 3.79 (1H, m), 3.57 (2H, m), 3.41 (1H, q), 2.75 (2H, t), 2.19 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.61 至 1.86 (7H, m), 1.38 (2H, m), 1.16 至 1.35 (5H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-10

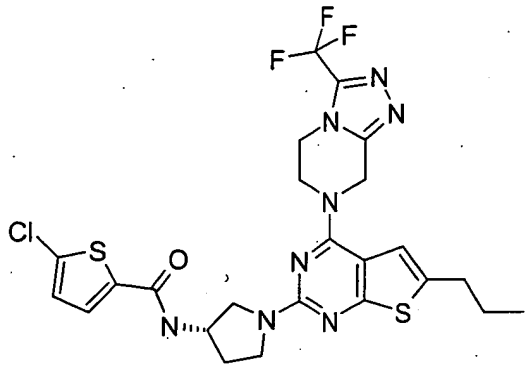
環己烷羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺



根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(200 mg, 0.411 mmol)及環己烷羧酸(0.06 mL, 0.494 mmol)獲得標題化合物(43 mg, 19.5%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.97 (1H, s), 6.22 (1H, br), 5.32 (2H, s), 4.45 (2H, t), 4.39 (2H, t), 4.36 (2H, t), 3.67 (2H, q), 2.83 (2H, t), 2.05 (1H, m), 1.65 至 1.86 (7H, m), 1.14 至 1.47 (5H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-11

5-氯-噻吩-2-羧酸{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-醯胺



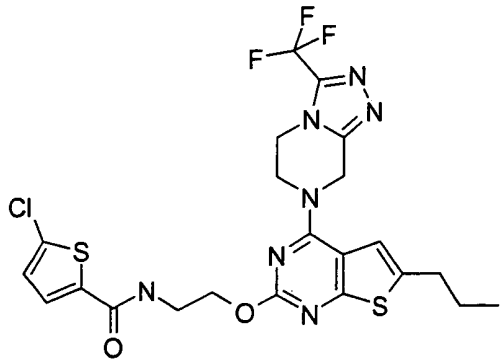
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-14 獲得之化合物(200 mg, 0.381 mmol)及 5-氯噻吩-2-羧酸(0.074 g, 0.456 mmol)獲得標題化合物(150 mg,

66.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.56 (1H, d), 7.49 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.70 (1H, s), 4.94 (2H, s), 4.72 (1H, br), 4.11 (2H, br), 3.98 (2H, br), 3.75 (1H, m), 3.60 (3H, br), 2.78 (2H, t), 2.23 (1H, m), 2.13 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 9-12

5-氯-噻吩-2-羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

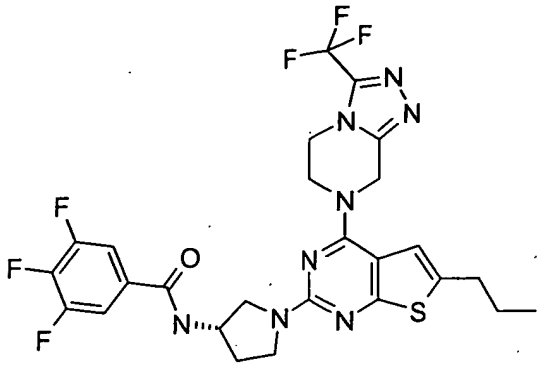


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(200 mg, 0.411 mmol)及 5-氯噻吩-2-羧酸(0.08 g, 0.494 mmol)獲得標題化合物(64 mg, 27.2%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.28 (1H, s), 6.94 (2H, br), 6.84 (1H, d), 5.29 (2H, s), 4.54 (2H, t), 4.37 (2H, t), 4.31 (2H, t), 3.80 (2H, q), 2.80 (2H, t), 1.70 (2H, m), 0.96 (3H, t)

實施例 9-13

3,4,5-三氟-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-苯甲醯胺

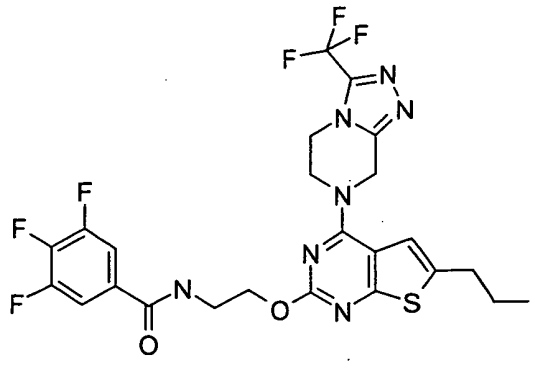


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-14 獲得之化合物(200 mg, 0.381 mmol)及 3,4,5-三氟苯甲酸(0.08 g, 0.456 mmol)獲得標題化合物(125 mg, 53.9%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.47 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.61 (1H, br), 5.09 (2H, s), 4.77 (1H, br), 4.21 (2H, t), 4.12 (2H, t), 3.85 (1H, m), 3.62 (3H, m), 2.78 (2H, t), 2.31 (1H, m), 2.12 (1H, m), 1.69 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 9-14

3,4,5-三氟-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-苯甲醯胺

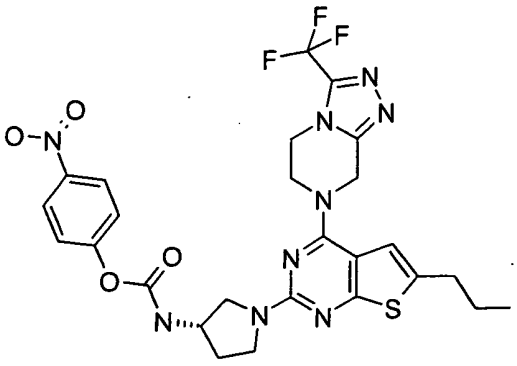


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(200 mg, 0.411 mmol)及 3,4,5-三氟苯甲酸(0.087 g, 0.494 mmol)獲得標題化合物(66 mg, 27.4%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.44 (3H, m), 6.95 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.57 (2H, t), 4.37 (2H, t), 4.34 (2H, t), 3.83 (2H, q), 2.80 (2H, t), 1.70 (2H, m), 0.99 (3H, t)

製備例 9-15-1

{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸 4-硝基-苯酯



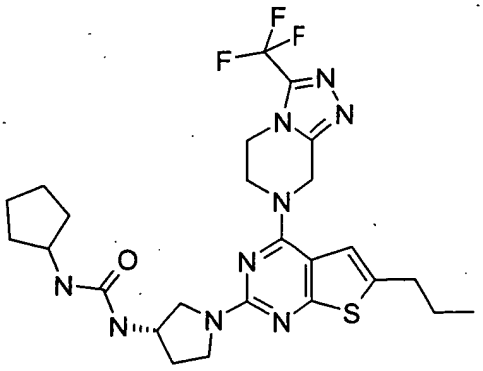
將自實施例 1-114 獲得之化合物(1 g, 1.900 mmol)溶解於二氯甲烷(100 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入

三乙胺(0.8 mL, 5.710 mmol)及氯甲酸 4-硝基苯酯(0.422 g, 2.094 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 3:1 之二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(600 mg, 51.3%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.24 (2H, d), 7.32 (2H, d), 6.79 (1H, s), 5.31 (1H, br), 5.30 (2H, s), 4.46 (1H, br), 4.33 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.89 (1H, q), 3.72 (2H, t), 3.62 (1H, q), 2.77 (2H, t), 2.33 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.69 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-15

1-環戊基-3-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-脲



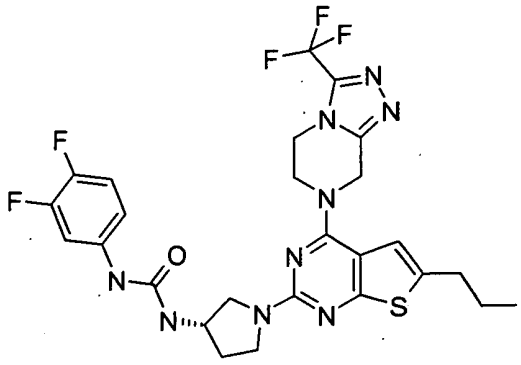
將自製備例 9-15-1 獲得之化合物(100 mg, 0.177 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.075 mL, 0.5322 mmol)及環戊胺(0.017 mL, 0.1774 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下

蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(70 mg, 70.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.73 (1H, s), 5.58 (1H, br), 5.26 (1H, br), 5.06 (2H, br), 4.42 (1H, m), 4.28 (2H, t), 4.10 (2H, m), 4.00 (1H, m), 3.77 (1H, q), 3.53 (2H, m), 3.36 (1H, br), 2.73 (2H, t), 2.18 (1H, m), 1.87 (3H, m), 1.70 (2H, t), 1.53 至 1.69 (4H, m), 1.35 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-16

1-(3,4-二氟-苯基)-3-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-脲

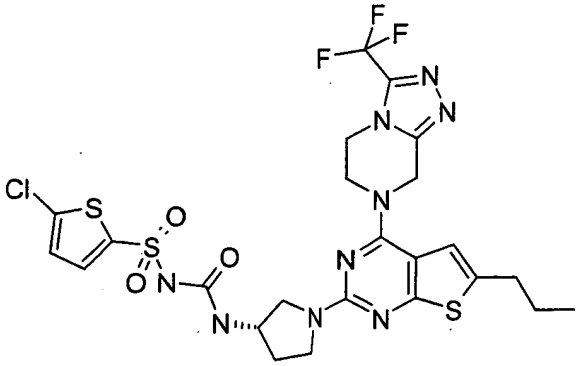


將自製備例 9-15-1 獲得之化合物(100 mg, 0.177 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.075 mL, 0.5322 mmol)及 3,4-二氟苯胺(0.018 mL, 0.1774 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋並以水及鹽水洗滌。

有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(62 mg, 57.4%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.98 (1H, d), 7.34 (1H, m), 6.86 (2H, m), 6.69 (1H, s), 6.43 (1H, br), 5.00 (2H, br), 4.45 (1H, br), 4.24 (2H, t), 4.06 (2H, m), 3.71 (1H, q), 3.57 (2H, m), 3.45 (1H, m), 2.70 (2H, t), 2.17 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.63 (2H, m), 0.97 (3H, t)

實施例 9-17



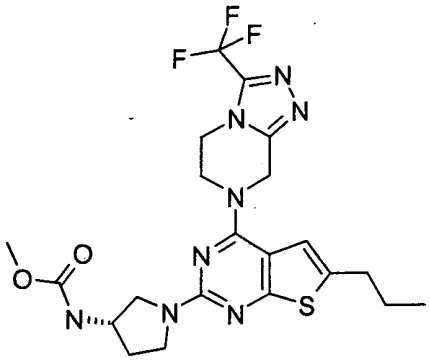
將自製備例 9-15-1 獲得之化合物(100 mg, 0.177 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.075 mL, 0.5322 mmol)及 5-氯噻吩-2-磺醯胺(0.035 g, 0.1774 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(60 mg, 50.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.45 (1H, d), 6.76 (3H, br), 5.07 (2H, s), 4.37 (1H, br), 4.29 (2H, br), 4.13 (2H,

br), 3.72 (1H, m), 3.58 (2H, br), 3.46 (1H, br), 2.70 (2H, t), 2.17 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.63 (2H, m), 0.94 (3H, t)

實施例 9-18

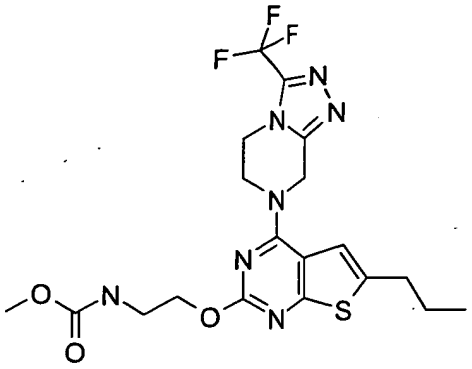
{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸甲酯



將自實施例 1-14 獲得之化合物(200 mg, 0.381 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中並冷卻至 0℃。加入三乙胺(0.16 mL, 1.142 mmol)及氯甲酸甲酯(0.03 mL, 0.381 mmol)並於室溫攪拌 3 小時。減壓蒸餾該反應溶液，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱色層析法而獲得標題化合物(155 mg, 80.0%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 5.52 (1H, br), 5.30 (2H, s), 4.50 (1H, br), 4.31 (2H, br), 4.17 (2H, t), 3.80 (1H, m), 3.59 (5H, m), 3.52 (1H, br), 2.75 (2H, t), 2.20 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.97 (3H, t)

實施例 9-19

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯



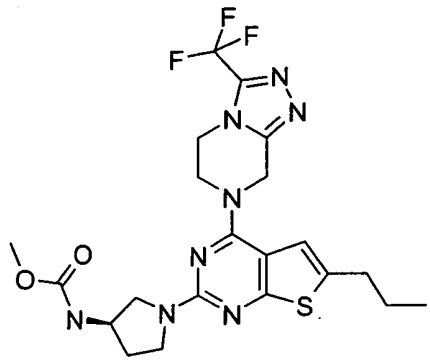
將自實施例 3-58 獲得之化合物(160 mg, 0.329 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.17 mL, 1.234 mmol)及氯甲酸甲酯(0.025 mL, 0.411 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(100 mg, 50.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.96 (1H, s), 5.40 (1H, br), 5.29 (2H, s), 4.38 (2H, t), 4.33 (2H, t), 4.34 (2H, t), 3.62 (3H, s), 3.53 (2H, m), 2.81 (2H, t), 1.70 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 9-20

{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯

啶-3-基}-胺甲酸甲酯

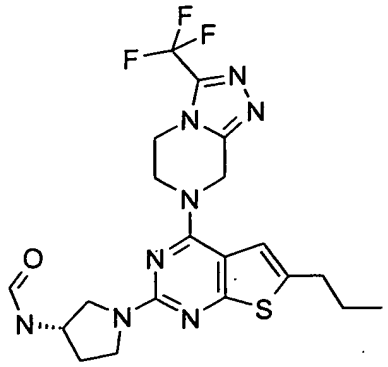


將自實施例 1-13 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.08 mL, 0.571 mmol)及氯甲酸甲酯(0.02 mL, 0.190 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(80 mg, 82.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 5.52 (1H, br), 5.30 (2H, s), 4.50 (1H, br), 4.31 (2H, br), 4.17 (2H, t), 3.80 (1H, m), 3.59 (5H, m), 3.52 (1H, br), 2.75 (2H, t), 2.20 (1H, m), 1.95 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.97 (3H, t)

實施例 9-21

N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲醯胺

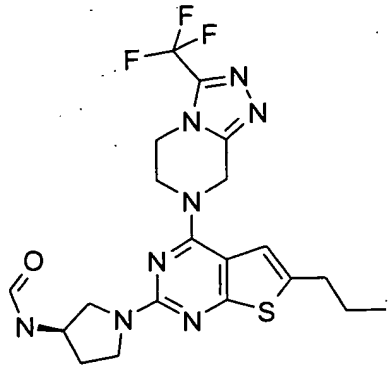


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-14 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及甲酸(0.01 mL, 0.228 mmol)獲得標題化合物(37 mg, 40.4%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.17 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.21 (1H, br), 5.14 (2H, s), 4.63 (1H, br), 4.26 (2H, t), 4.17 (2H, t), 3.81 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.51 (1H, m), 2.75 (2H, t), 2.25 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-22

N-{(R)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲醯胺



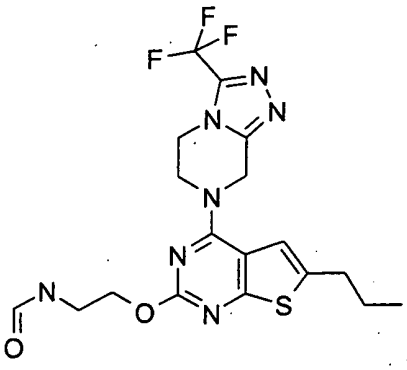
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-13 獲得之化合物(100 mg, 0.190 mmol)及甲酸(0.01

mL, 0.228 mmol)獲得標題化合物(41 mg, 45.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.17 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.21 (1H, br), 5.14 (2H, s), 4.63 (1H, br), 4.26 (2H, t), 4.17 (2H, t), 3.81 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.51 (1H, m), 2.75 (2H, t), 2.25 (1H, m), 1.98 (1H, m), 1.67 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-23

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺

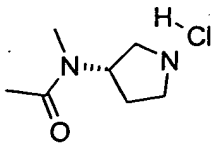


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-58 獲得之化合物(100 mg, 0.206 mmol)及甲酸(0.01 mL, 0.247 mmol)獲得標題化合物(55 mg, 60.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.22 (1H, s), 6.95 (1H, s), 6.14 (1H, br), 5.31 (2H, s), 4.47 (2H, t), 4.36 (2H, t), 4.33 (2H, t), 3.73 (2H, q), 2.82 (2H, t), 1.71 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 9-24-1

N-甲基-N-(S)-吡咯啶-3-基-乙醯胺之鹽酸鹽

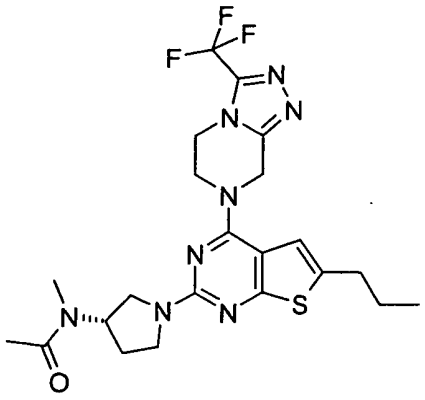


以二氯甲烷(30 mL)稀釋(S)-3-胺基-吡咯啶-1-羧酸第三丁酯(200 mg, 1.074 mmol)及乙酸酐(0.1 mL, 1.074 mmol)。在其中緩慢加入三乙胺(0.75 mL, 5,369 mmol)，並攪拌 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後後，溶解於二甲基甲醯胺(20 mL)中並冷卻至 0℃，在其中加入氫化鈉(26.0 mg, 0.651 mmol)並進行反應 30 分鐘。在反應混合物中加入碘甲烷(0.041 mL, 0.651 mmol)，並進行反應 16 小時。所得溶液於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，使用比例為 3:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之柱色層分析予以純化。以二氯甲烷(30 mL)稀釋經純化之化合物。在其中加入 4.0 M 鹽酸二噁烷溶液(1 mL)，並攪拌 1 小時。藉由於減壓下蒸餾以移除溶劑並固化後，以二乙醚清洗固體而標題化合物(70 mg, 96%)。

MS (M+1): 143.5

實施例 9-24

N-甲基-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

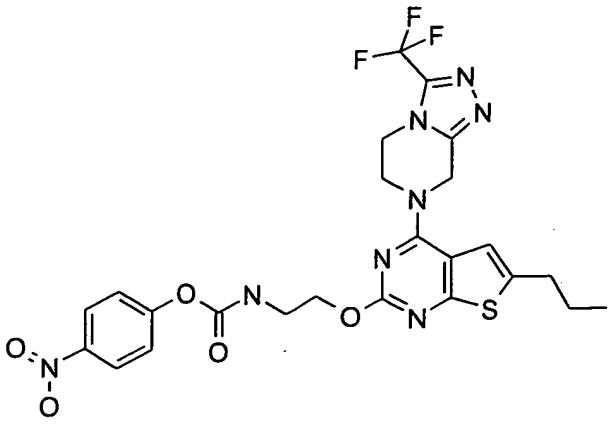


根據與實施例 1-1 相同之方法，使用自製備例 9-24-1 獲得之化合物(70 mg, 0.392 mmol)、自製備例 1-1-3 獲得之化合物(160 mg, 0.392 mmol)及二異丙基乙基胺(0.14 mL, 16.26 mmol)獲得標題化合物(30 mg, 15%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.79 (1H, s), 5.36 (1H, br), 5.19 (2H, s), 4.52 (1H, br), 4.33 (2H, br), 4.19 (2H, t), 3.78 (2H, m), 3.41 (2H, m), 2.89 (3H, d), 2.72 (2H, t), 2.10 至 2.21 (4H, m), 2.00 (1H, m), 1.68 (2H, m), 0.91 (3H, t)

製備例 9-25-1

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸 4-硝基-苯酯

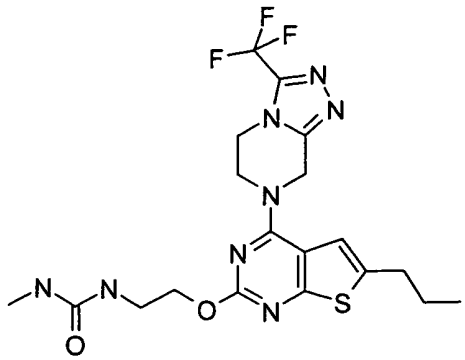


將自實施例 3-58 獲得之化合物(300 mg, 0.617 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.26 mL, 1.851 mmol)及氯甲酸 4-硝基苯酯(0.137 g, 0.679 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 2:1 之二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(300 mg, 90.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.23 (2H, d), 7.30 (2H, d), 6.96 (1H, s), 5.74 (1H, t), 5.32 (2H, s), 4.53 (1H, t), 4.37 (2H, t), 4.33 (2H, t), 3.71 (2H, q), 2.83 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 9-25

1-甲基-3-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-脲

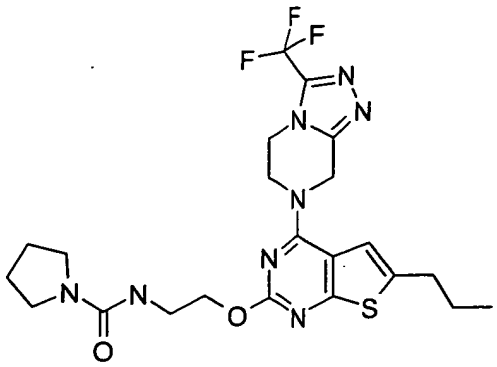


將自製備例 9-25-1 獲得之化合物(70 mg, 0.130 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.06 mL, 0.390 mmol)及 2 M 甲胺之四氫呋喃溶液(0.06 mL, 0.130 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(60 mg, 95.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.85 (1H, br), 4.44 (2H, t), 4.36 (2H, t), 4.32 (2H, t), 3.61 (2H, q), 2.82 (2H, t), 2.78 (3H, d), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 9-26

吡咯啶-1-羧酸{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-醯胺

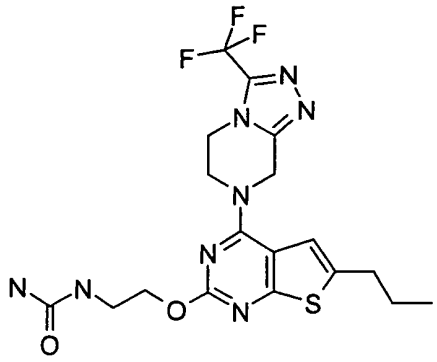


將自製備例 9-25-1 獲得之化合物(50 mg, 0.093 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.04 mL, 0.279 mmol)及吡咯啶(0.01 mL, 0.093 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(50 mg, 100.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.95 (1H, br), 4.46 (2H, t), 4.34 (2H, t), 4.32 (2H, t), 3.67 (2H, q), 3.31 (4H, br), 2.81 (2H, t), 1.87 (4H, br), 1.70 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 9-27

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-脲

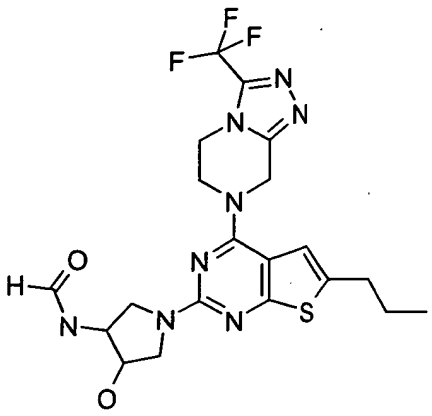


將自製備例 9-25-1 獲得之化合物(150 mg, 0.279 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.04 mL, 0.836 mmol)及 7 N 氨之甲醇溶液(0.1 mL, 0.4178 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(46 mg, 35.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.90 (1H, s), 5.76 (1H, br), 5.26 (2H, s), 4.41 (2H, t), 4.36 (2H, t), 4.30 (2H, t), 3.57 (2H, q), 2.78 (2H, t), 1.68 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-28

N-{4-羥基-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-甲醯胺



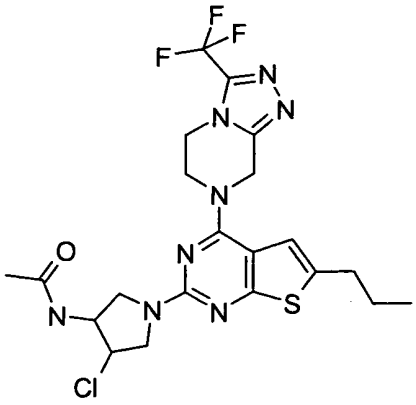
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-114 獲得之化合物(1 g, 1.847 mmol)及甲酸(0.09 mL, 2.216 mmol)獲得標題化合物(270 mg, 30.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.22 (1H, s), 6.95 (1H, s), 6.14 (1H, br), 5.31 (2H, s), 4.47 (2H, t), 4.36 (2H, t), 4.33 (2H, t), 3.73 (2H, q), 2.82 (2H, t), 1.71 (2H, m), 1.00 (3H, t)

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.14 (1H, s), 6.83 (1H, br), 6.74 (1H, s), 5.09 (2H, s), 4.33 (2H, m), 4.24 (2H, t), 4.11 (2H, t), 3.99 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.51 (2H, m), 2.73 (2H, t), 1.66 (2H, m), 0.97 (3H, t)

實施例

N-{4-氯-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺

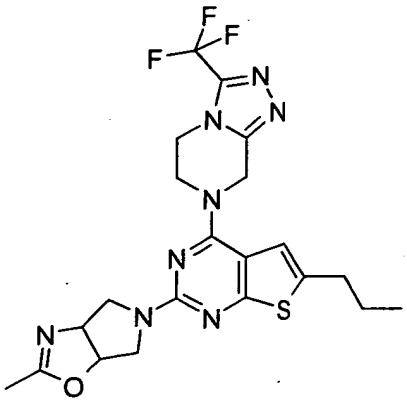


將自實施例 7-17 獲得之化合物(60 mg, 0.131 mmol)溶解於甲苯(20 mL)中。在其中加入氧氯化磷(0.05 mL, 0.526 mmol)，並於 100℃進行反應 3 小時。將反應混合物冷卻至室溫後，於減壓下蒸餾，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(6.4 mg, 10%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.77 (1H, s), 6.15 (1H, br), 5.10 (2H, s), 4.54 (1H, br), 4.43 (1H, br), 4.22 (2H, br), 4.01 至 4.15 (5H, m), 3.88 (1H, m), 3.60 (1H, d), 2.78 (2H, t), 2.02 (3H, s), 1.70 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 9-30

7-[2-(2-甲基-3a,4,6,6a-四氫-吡咯并[3,4-d]噁唑-5-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

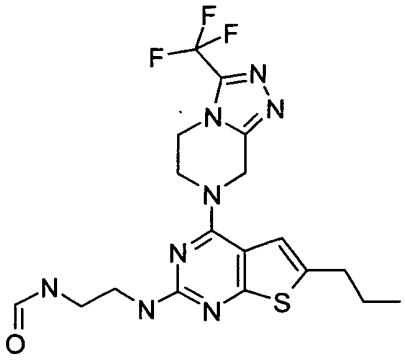


將自實施例 7-17 獲得之化合物(130 mg, 0.285 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入二異丙基乙基胺(0.075 mL, 0.427 mmol)及甲磺醯氯(0.025 mL, 0.313 mmol)。於室溫進行反應 1 小時後，加入 1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一-7-烯，另外進行反應 3 小時，隨後以水及鹽水洗滌反應混合物。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(52 mg, 37.1%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.80 (1H, s), 5.19 (2H, s), 5.09 (1H, m), 4.71 (1H, t), 4.34 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.08 (1H, d), 3.92 (1H, d), 3.50 (2H, m), 2.76 (2H, t), 1.96 (3H, s), 1.65 (2H, m), 0.97 (3H, t)

實施例 9-31

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-甲磺胺

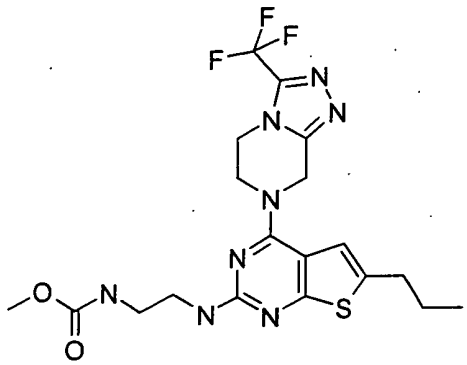


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 7-38 獲得之化合物(90 mg, 0.180 mmol)及甲酸(0.008 mL, 0.216 mmol)獲得標題化合物(19 mg, 23.2%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 8.15 (1H, s), 6.78 (1H, d), 5.43 (1H, br), 5.11 (2H, d), 4.30 (2H, t), 4.20 (2H, t), 3.55 (2H, t), 3.46 (2H, t), 2.73 (2H, q), 1.67 (2H, m), 0.96 (3H, t)

實施例 9-32

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-乙基}-胺甲酸甲酯



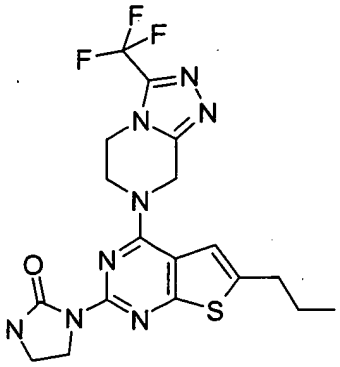
將自實施例 7-38 獲得之化合物(90 mg, 0.180 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.075 mL, 0.180 mmol)及氯甲酸甲酯(0.014 mL,

0.180 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(66 mg, 76.0%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.98 (1H, s), 5.67 (2H, br), 5.25 (2H, s), 4.33 (2H, t), 4.14 (2H, t), 3.64 (3H, s), 3.53 (2H, m), 3.39 (2H, q), 2.74 (2H, t), 1.66 (2H, m), 0.94 (3H, t)

實施例 9-33

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-咪唑啶-2-酮



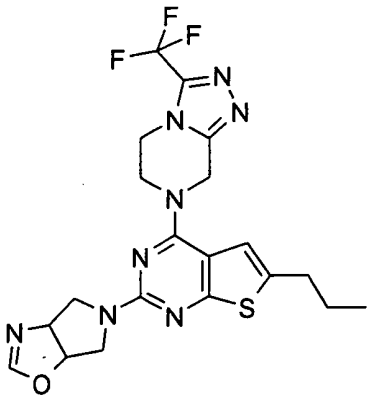
將自實施例 7-38 獲得之化合物(100 mg, 0.206 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.086 mL, 0.618 mmol)及氯甲酸 4-硝基苯酯(0.046 g, 0.269 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。將反應溶液冷卻至 0℃。在其中加入三乙胺(0.086 mL, 0.618 mmol)及 7 N 氨之甲醇溶液(0.05 mL, 0.309 mmol)，並於室溫攪拌 3

小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(45 mg, 46.4%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO)；δ 7.39 (1H, s), 5.67 (2H, br), 5.25 (2H, s), 4.39 (2H, t), 4.29 (2H, t), 3.98 (2H, t), 3.38 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.67 (2H, m), 0.94 (3H, t)

實施例 9-34

7-[6-丙基-2-(3a,4,6,6a-四氫-吡咯并[3,4-d]噁唑-5-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



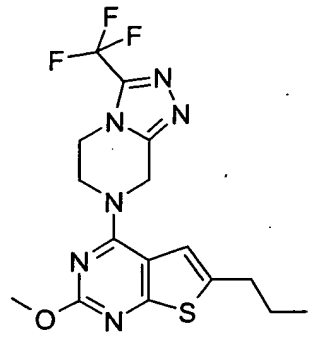
根據與實施例 9-30 所揭示者相同之方法，使用自實施例 9-28 獲得之化合物(120 mg, 0.242 mmol)獲得標題化合物(9 mg, 9.0%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.26 (1H, s), 6.79 (1H, br), 6.72 (1H, s), 5.19 (1H, br), 5.01 (2H, s), 4.59 (1H, br), 3.92 至 4.16 (7H, m), 3.71 (1H, br), 2.78 (2H, t),

1.70 (2H, m), 0.97 (3H, t)

實施例 9-35

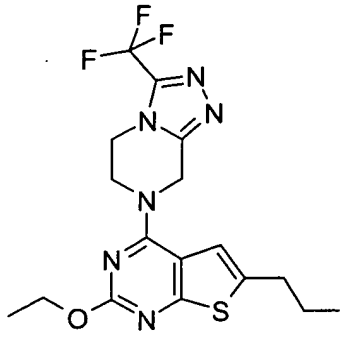
7-(2-甲氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(500 mg, 1.241 mmol)及甲醇(0.08 mL, 1.862 mmol)獲得標題化合物(200 mg, 41%)。^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.93 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.36 (2H, t), 4.29 (2H, t), 4.00 (3H, s), 2.81 (2H, t), 1.72 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 9-36

7-(2-乙氧基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



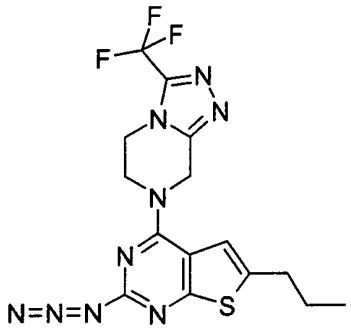
根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製

備例 1-1-3 獲得之化合物(200 mg, 0.497 mmol)及乙醇(0.044 mL, 0.745 mmol)獲得標題化合物(61 mg, 30%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.93 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.40 (2H, t), 4.36 (2H, t), 4.29 (2H, t), 2.81 (2H, t), 1.71 (2H, m), 1.30 (3H, t), 1.00 (3H, t)

實施例 9-37

7-(2-疊氮基-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

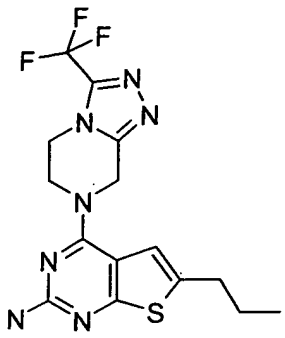


將自製備例 1-1-3 獲得之化合物(2.0 g, 4.965 mmol)溶解於 N-甲基-2-吡咯啶酮(30 mL)及水(10 mL)中。在其中加入疊氮化鈉(1.614 g, 24.824 mmol)，並於 150℃進行反應 24 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓蒸餾下後，藉由使用比例為 2:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.2 g, 59%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.99 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.38 (2H, t), 4.33 (2H, t), 2.85 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 9-38

6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基胺

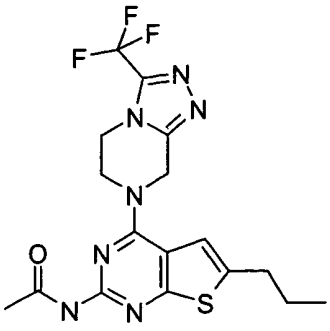


將自實施例 9-37 獲得之化合物(310 mg, 0.757 mmol)溶解於四氫呋喃(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入 1 M 三甲基膦之四氫呋喃溶液(1.04 mL, 0.91 mmol)，並進行反應 16 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾，以獲得標題化合物(270 mg, 93%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO)；δ 7.14 (1H, s), 6.31 (2H, s), 5.06 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.14 (2H, t), 2.70 (2H, t), 1.61 (2H, m), 0.91 (3H, t)

實施例 9-39

N-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙醯胺

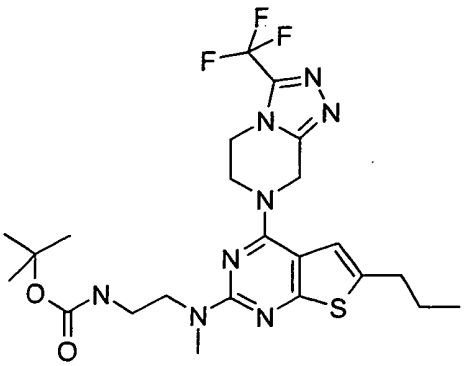


將自實施例 9-38 獲得之化合物(300 mg, 0.783 mmol)溶解於吡啶(30 mL)中，並冷卻至 0℃。在其中緩慢加入乙醯氯(0.11 mL, 1.565 mmol)，並進行反應 16 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 2:1 之二氯甲烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(47 mg, 14.2%)。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO)；δ 6.96 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.39 (2H, t), 4.30 (2H, t), 2.84 (2H, t), 2.49 (3H, s), 1.69 (2H, m), 0.98 (3H, t)

製備例 9-40-1

(2-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙基)-胺甲酸第三丁酯

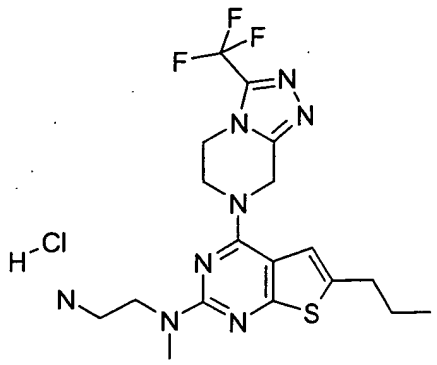


將自製備例 1-1-3 獲得之化合物(2 g, 4.965 mmol)及 N*1*-甲基-乙烷-1,2-二胺 (0.73 g, 9.93 mmol)溶解於正丁醇(50 mL)中。於 150℃ 進行反應 16 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷(40 mL)稀釋遺留之殘質。在其中加入三乙胺(2.1 mL, 14.89 mmol)及二碳酸二第三丁酯(3.25 g, 14.89 mmol)，隨後進行反應 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 3:1 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.54 g, 57.5%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.77 (1H, s), 5.17 (2H, s), 5.04 (1H, br), 4.33 (2H, t), 4.22 (2H, t), 3.70 (2H, t), 3.31 (2H, q), 3.17 (3H, s), 2.75 (2H, t), 1.69 (2H, m), 1.38 (9H, s), 0.97 (3H, t)

製備例 9-40-2

N*1*-甲基-N*1*-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-乙烷-1,2-二胺之鹽酸鹽



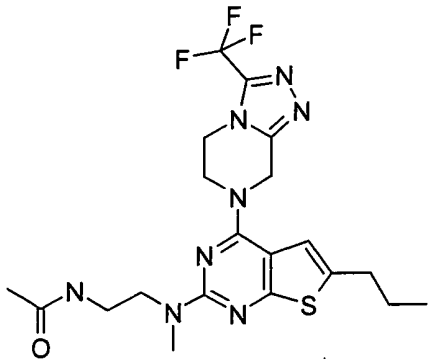
根據與實施例 1-4 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-40-1 獲得之化合物(1.54 g, 2.849 mmol)獲得標題化

合物(1.21 g, 90%)。

MS (M+1): 441.2

實施例 9-40

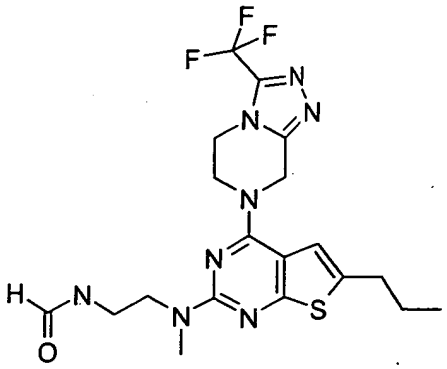
N-(2-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙基)-乙醯胺



根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-40-2 獲得之化合物(200 mg, 0.419 mmol)及乙酸酐(0.053 mL, 0.567 mmol)獲得標題化合物(80 mg, 40%)。^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 7.01 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.32 (2H, t), 4.23 (2H, t), 3.72 (2H, t), 3.40 (2H, q), 3.18 (3H, s), 2.77 (2H, t), 1.87 (3H, s), 1.68 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-41

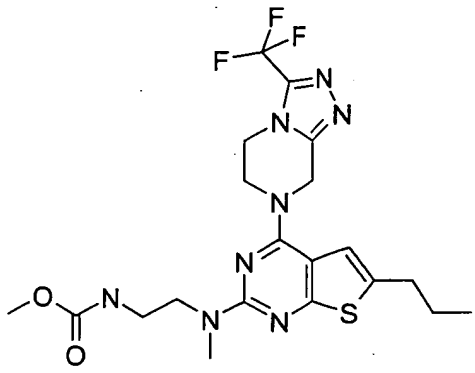
N-(2-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙基)-甲醯胺



根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-40-2 獲得之化合物(200 mg, 0.419 mmol)及甲酸(0.036 mL, 0.946 mmol)獲得標題化合物(57 mg, 30%)。^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 8.14 (1H, s), 6.77 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.30 (2H, t), 4.23 (2H, t), 3.75 (2H, t), 3.48 (2H, q), 3.18 (3H, s), 2.76 (2H, t), 1.68 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 9-42

(2-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙基)-胺甲酸甲酯



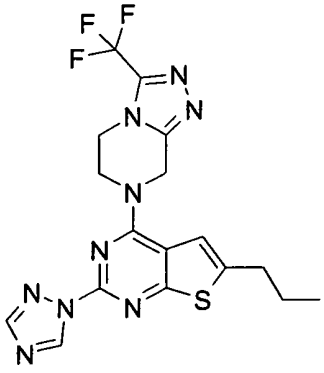
將自製備例 9-40-2 獲得之化合物(200 mg, 0.419 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，並冷卻至 0℃，在其中加入三乙胺(0.198 mL, 1.258 mmol)及氯甲酸甲酯(0.044

mL, 0.567 mmol)，並於室溫攪拌 3 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以二氯甲烷稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 20:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法獲得標題化合物(130 mg, 62.2%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.23 (2H, t), 3.73 (2H, t), 3.63 (3H, s), 3.38 (2H, q), 3.18 (3H, s), 2.76 (2H, t), 1.68 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-43

7-(6-丙基-2-[1,2,4]三唑-1-基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



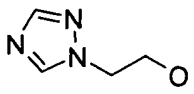
將自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.30 g, 0.74 mmol)及 1,2,4-三唑(0.07 g, 1.04 mmol)溶解於甲苯(5 mL)中。在其中加入碳酸鈉(0.11 g, 1.04 mmol)、雙(二亞苄基丙酮)二鈀(40 mg, 0.044 mmol)及 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基黃嘌呤(40 mg, 0.066 mmol)，並於迴流下攪拌 4 小時。反應完成後，在其中加入二氯甲烷(20 mL)，並過濾

通過矽鈣石以移除固體。以水(10 mL)洗滌所過濾之固體。藉由管柱層析法(顯影溶液:5%甲醇/二氯甲烷)進行濃縮過程，以獲得白色固體形式之標題化合物(0.22 g, 0.50 mmol, 產率：68%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 9.16 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.10 (1H, s), 5.42 (2H, s), 4.47 (4H, br), 2.92 (2H, t), 2.79 (2H, t), 1.82 (2H, m), 1.05 (3H, t)

製備例 9-44-1

2-[1,2,4]三唑-1-基-乙醇

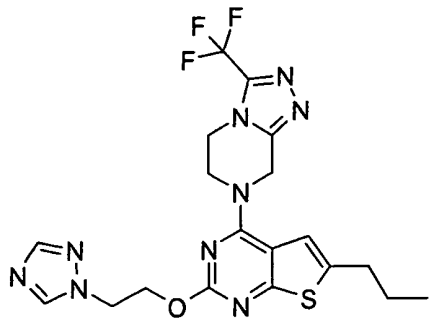


將 1,2,4-三唑鈉鹽(1.50 g, 16.47 mmol)及 2-氯乙醇(2.65 g, 32.95 mmol)溶解於甲醇(30 mL)，並於迴流下攪拌 8 小時。反應完成後，移除溶液。遺留之殘質以乙酸乙酯稀釋後，以水洗滌。反應混合物以硫酸鎂乾燥後，藉由濃縮過程而獲得黃色液體形式之標題化合物(0.45 g, 3.98 mmol, 產率：24%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.15 (1H, s), 7.95 (1H, s), 4.34 (2H, t), 4.11 (2H, m), 2.28 (1H, br)

實施例 9-44

7-[6-丙基-2-(2-[1,2,4]三唑-1-基-乙氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

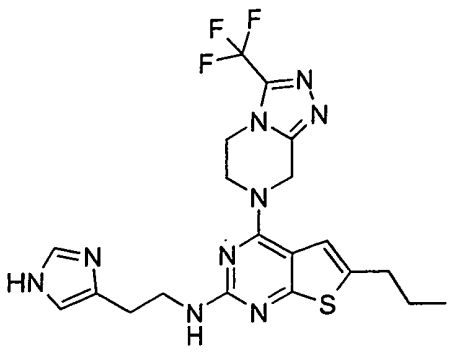


根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.30 g, 0.74 mmol)和自製備例 9-44-1 獲得之 2-[1,2,4]三唑-1-基-乙醇(117 mg, 1.04 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(160 mg, 0.33 mmol, 產率：45%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.20 (1H, s), 7.95 (1H, s), 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.77 (2H, t), 4.61 (2H, t), 4.36 (2H, t) 4.32 (2H, t), 2.83 (2H, t), 1.78 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 9-45

[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺

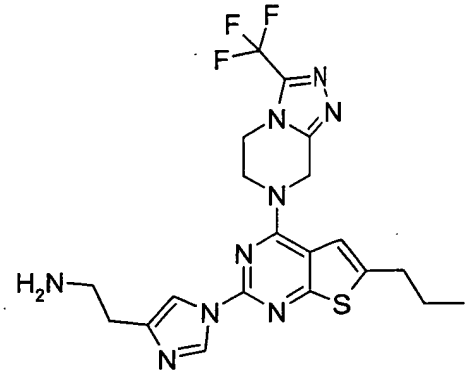


根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.30 g, 0.74 mmol)和自製備例 9-44-1 獲得之2-(1H-咪唑-4-基)-乙胺(115 mg, 1.04 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(107 mg, 0.22 mmol, 產率：30%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.61 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.79 (1H, s), 5.31 (1H, m), 5.16 (2H, s), 4.31 (2H, t), 4.21 (2H, t), 3.66 (2H, m), 2.90 (2H, t), 2.77 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 9-46

2-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-咪唑-4-基}-乙胺



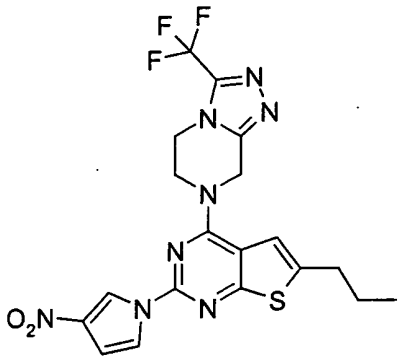
根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.30 g, 0.74 mmol)和自製備例 9-44-1 獲得之2-(1H-咪唑-4-基)-乙胺(115 mg, 1.04 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物

(125 mg, 0.25 mmol, 產率：35%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.40 (1H, s), 7.64 (1H, s), 6.97 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.41 (2H, t), 4.39 (2H, t), 3.32 (2H, t), 2.95 (2H, m), 2.86 (2H, t), 2.77 (2H, t), 1.75 (2H, m, 1.01 (3H, t)

實施例 9-47

7-[2-(3-硝基-吡咯-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

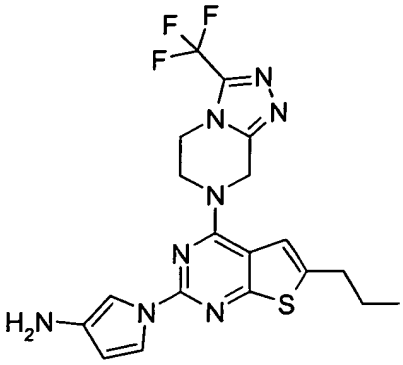


根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.30 g, 0.74 mmol)和自製備例 9-44-1 獲得之 3-硝基吡咯(117 mg, 1.04 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(150 mg, 0.31 mmol, 產率：42%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.56 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.07 (1H, s), 6.87 (1H, s), 5.41 (2H, s), 4.47(4H, br), 2.91 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.04 (3H, t)

實施例 9-48

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-3-基胺

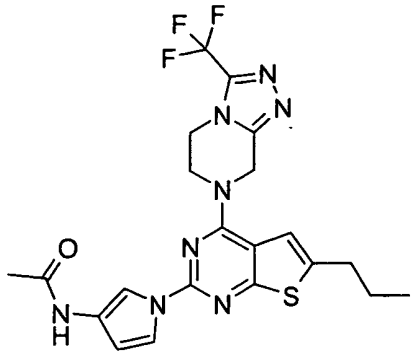


將自實施例 9-47 獲得之化合物(50 mg, 0.10 mmol)溶解於乙酸乙酯(10 mL)中。在其中加入氯化錫水合物(0.10 g, 0.40 mmol)及少量濃鹽酸，並於室溫攪拌。反應完成後，以乙酸乙酯稀釋所得混合物，以水及碳酸氫鈉洗滌，乾燥並濃縮。藉由製備 HPLC 及冷凍乾燥而獲得標題化合物(10 mg, 0.02 mmol, 產率：22%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6, TFA salt)；δ 7.80 (2H, m), 7.54 (1H, s), 6.33 (1H, m), 5.34 (2H, s), 4.40(4H, br), 2.90 (2H, t), 1.73 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-49

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-3-基}-乙醯胺

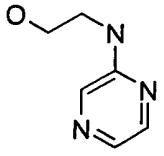


將自實施例 9-48 獲得之化合物(0.25 g, 0.56 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中。在其中加入三乙胺(0.16 g, 1.66 mmol)，並於 0℃在其中緩慢滴加乙酸酐(57 mg, 0.56 mmol)。反應完成後，所得混合物以二氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，並以硫酸鎂乾燥。移除溶劑後，藉由管柱層析法(顯影溶液；比例為 2:1 之乙酸乙酯與正己烷之混合物)而獲得白色固體形式之標題化合物(20 mg, 0.04 mmol, 產率：7%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)；δ 9.92 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.66 (1H, m), 7.48 (1H, s), 5.37 (2H, s), 4.40(2H, m), 4.38 (2H, m), 2.89 (2H, t), 1.73 (2H, m), 0.97 (3H, t)

製備例 9-50-1

2-(吡啡-2-基胺基)-乙醇



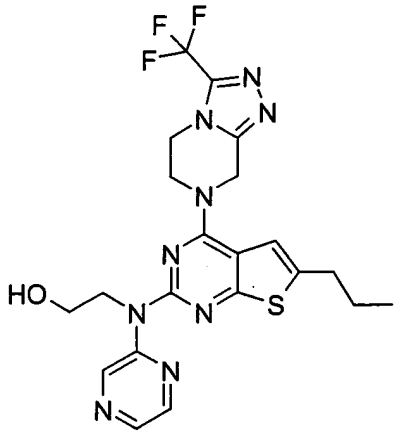
在單乙醇胺(1.08 g, 17.46 mmol)中加入 2-氯吡啡(1.0 g, 8.73 mmol)，並於溶劑的不存在下於迴流下攪拌。

反應完成後，藉由管柱層析法(顯影溶液；10%甲醇/二氯甲烷)進行濃縮過程而獲得黃色固體形式之標題化合物(1.21 g, 8.70 mmol, 產率：99%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.95 (2H, s), 7.82 (1H, s), 4.99 (1H, br), 3.85(2H, t), 3.58 (2H, m), 3.16 (1H, br)

實施例 9-50

2-{[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡啡-2-基-胺基}-乙醇



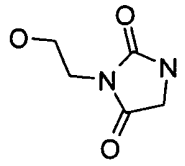
根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.30 g, 0.74 mmol)和自製備例 9-50-1 獲得之 2-(吡啡-2-基胺基)-乙醇(145 mg, 1.04 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(150 mg, 0.30 mmol, 產率：41%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 9.05 (1H, s), 8.30 (1H, m), 8.24 (1H, d), 6.93 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.92 (1H,

m), 4.46(2H, m), 4.29(2H, m), 4.19(2H, m), 3.92 (2H, m), 2.84 (2H, t), 1.73 (2H, m), 1.04 (3H, t)

製備例 9-51-1

3-(2-羥基-乙基)-咪唑啶-2,4-二酮

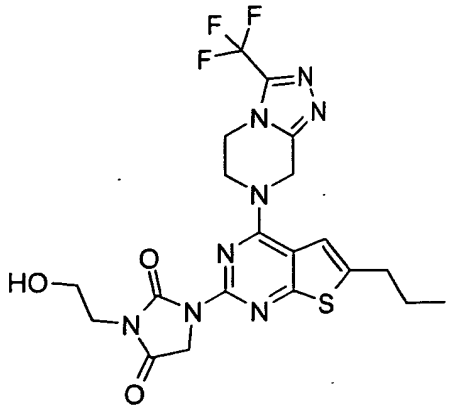


將海因(3.0 g, 29.98 mmol)溶解於二甲基甲醯胺(30 mL)中。在其中加入 2-氯乙醇(2.65 g, 32.97 mmol)及碳酸鉀(4.56 g, 32.97 mmol)，並再攪拌下加熱至 100℃。反應完成後，移除溶劑。遺留之殘質以乙酸乙酯稀釋後，以 1 N 鹽酸水溶液及水洗滌，並以硫酸鎂乾燥。藉由濃縮過程而獲得黃色液體形式之標題化合物(0.5 g, 3.47 mmol, 產率：12%)。

MS (M+1): 145.2

實施例 9-51

3-(2-羥基-乙基)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-咪唑啶-2,4-二酮

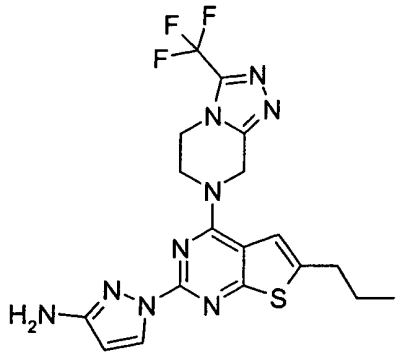


根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.30 g, 0.74 mmol)和自製備例 9-51-1 獲得之 3-(2-羥基-乙基)-咪唑啉-2,4-二酮(150 mg, 1.04 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(230 mg, 0.45 mmol, 產率：61%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)；δ 7.48 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.83 (1H, t), 4.53(2H, s), 4.41(2H, m), 4.36(2H, m), 3.56 (4H, m), 2.87 (2H, t), 1.72 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-52

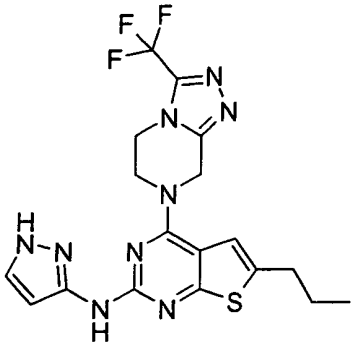
1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-3-基胺



根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.30 g, 0.74 mmol)和 3-胺基吡唑(86 mg, 1.04 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(60 mg, 0.13 mmol, 產率：18%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.27 (1H, d), 6.97 (1H, s), 5.97 (1H, d), 5.32 (2H, s), 4.40(2H, m), 4.37(2H, m), 4.03 (2H, br), 2.86(2H, t), 1.78(2H, m), 1.04 (3H, t)

實施例 9-53

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1H-吡唑-3-基)-胺

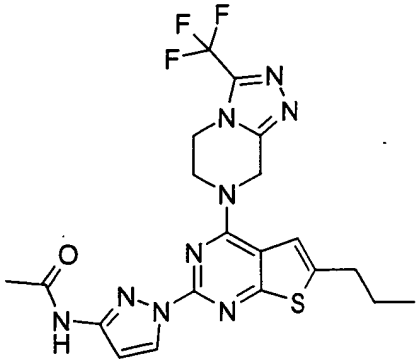


根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.30 g, 0.74 mmol)並以 3-胺

基吡唑(86 mg, 1.04 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(40 mg, 0.09 mmol, 產率：12%)。^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)；δ 12.16 (1H, s), 9.34 (1H, br), 7.59 (1H, br), 6.56 (1H, br), 5.18 (2H, s), 4.39(2H, m), 4.24(2H, m), 2.80 (2H, t), 1.67 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-54

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-3-基}-乙醯胺

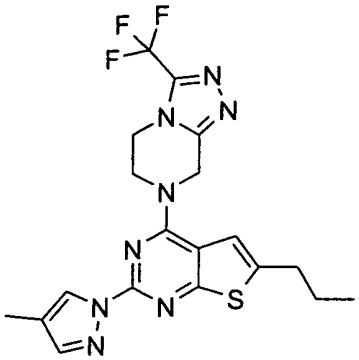


根據與實施例 9-49 所揭示者相同之方法，使用自實施例 9-52 獲得之化合物(0.25 g, 0.56 mmol)獲得白色固體形式之標題化合物(10 mg, 0.02 mmol, 產率：3%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.18 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.17 (1H, d), 6.89 (1H, s), 5.25 (2H, s), 4.39(2H, m), 4.28(2H, m), 2.83(2H, t), 1.74(2H, m), 1.04 (3H, t)

實施例 9-55

7-[2-(4-甲基-吡唑-1-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶

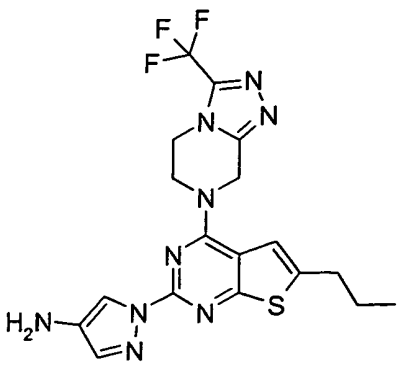
-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡



根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.0 g, 2.48 mmol)和 4-甲基吡唑(285 mg, 3.48 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(860 mg, 1.91 mmol, 產率：77%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.26 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.01 (1H, s), 5.35 (2H, s), 4.42(2H, br), 2.89(2H, t), 1.81(2H, m), 1.05 (3H, t)

實施例 9-56

1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-4-基胺

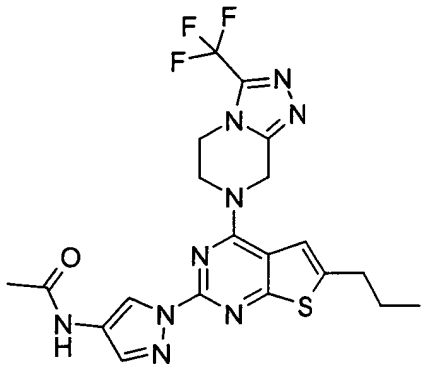


根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.0 g, 2.48 mmol)和 4-胺基-1H-吡唑(289 mg, 3.48 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(100 mg, 0.22 mmol, 產率：9%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)；δ 7.91 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.36 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.41(2H, m), 4.38(2H, m), 4.32 (2H, br), 2.90 (2H, t), 1.71 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-57

N-{1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-1H-吡唑-4-基}-乙醯胺



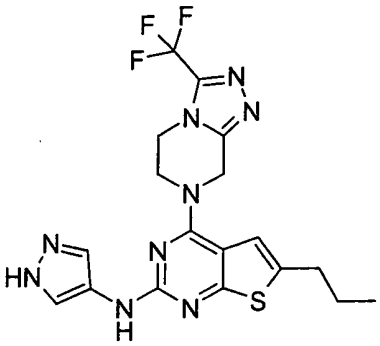
根據與實施例 9-49 所揭示者相同之方法，使用自實施例 9-56 獲得之化合物(0.10 g, 0.22 mmol)獲得白色固體形式之標題化合物(20 mg, 0.04 mmol, 產率：18%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)；δ 10.20 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.54 (1H, s), 5.34 (2H, s), 4.42(2H,

m), 4.40(2H, m), 2.91 (2H, t), 2.04 (3H, s), 1.74 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-58

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-(1H-吡唑-4-基)-胺



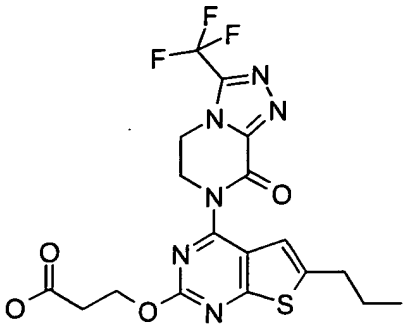
根據與實施例 9-43 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.0 g, 2.48 mmol)和 4-胺基-1H-吡唑(289 mg, 3.48 mmol)代替 1,2,4-三唑進行反應，隨後藉由與實施例 9-43 中所揭示者相同之處理過程獲得白色固體形式之標題化合物(75 mg, 0.17 mmol, 產率：7%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6)；δ 12.45 (1H, br), 9.14 (1H, s), 7.84 (1H, br), 7.51 (1H, br), 7.24 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.41(2H, m), 4.38(2H, m), 2.81 (2H, t), 1.69 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-59

3-[4-(8-側氧基-3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基

氧基]-丙酸

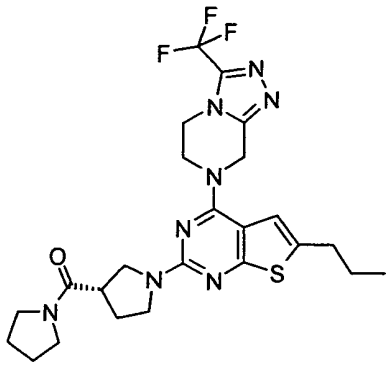


將自實施例 3-10 獲得之化合物(100 mg, 0.226 mmol)溶解於乙腈(3 mL)及 pH 6.7 之緩衝溶液(2 mL)中。在其中加入 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(10 mg)、氯化鈉(61 mg, 0.678 mmol)及次氯酸鈉水溶液(0.05 mL)，並攪拌 24 小時。在所得混合物中加入乙酸乙酯(15 mL)，並以水(5 mL)洗滌兩次。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用乙酸乙酯之管柱層析法而獲得標題化合物(22 mg, 21%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.73 (1H, s), 4.70-4.63 (6H, m), 2.89-2.79 (4H, m), 1.77-1.68 (2H, m), 1.01-0.96 (3H, m)

實施例 9-60

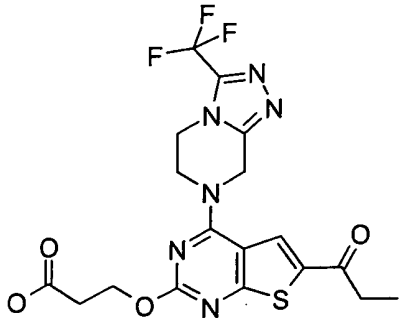
7-{6-丙基-2-[(S)-3-(吡咯啶-1-羰基)-吡咯啶-1-基]-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基}-3-三氟甲基-6,7-二氫-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-8-酮



根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-57 獲得之化合物(130 mg, 0.27 mmol)及吡咯啶(0.038 mL, 0.54 mmol)獲得標題化合物(15 mg, 11%)。^{1}H NMR(400MHz, MeOD)；δ 6.93 (1H, s), 5.05 (2H, s), 4.30-4.14 (4H, m), 3.75-3.26 (9H, m), 2.72-2.68 (2H, m), 2.17-2.04 (2H, m), 1.95-1.80 (4H, m), 1.78-1.57 (2H, m), 0.90 (3H, t)

實施例 9-61

3-[6-丙醯基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酸

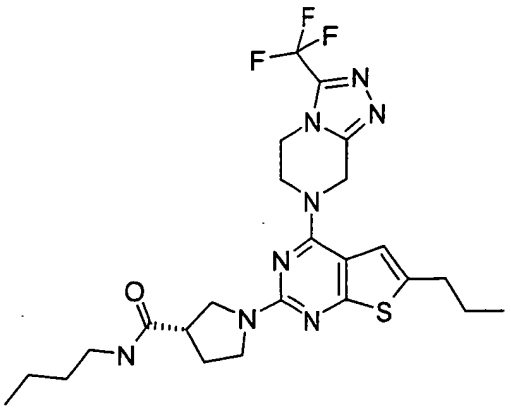


根據與實施例 9-59 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-10 獲得之化合物(100 mg, 0.226 mmol)獲得標題化合物(35 mg, 33%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.04 (1H, s), 5.41 (2H, s), 4.67 (2H, t), 4.44 (4H, s), 3.06-3.00 (2H, m), 2.86-2.82 (2H, m), 1.27 (3H, t)

實施例 9-62

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸丁基醯胺



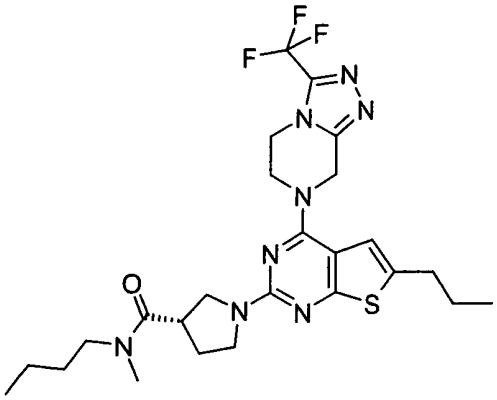
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-57 獲得之化合物(100 mg, 0.21 mmol)及丁胺(0.031 mL, 0.42 mmol)獲得標題化合物(60 mg, 53%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.76 (1H, s), 5.62 (2H, br), 5.22-5.12 (2H, m), 4.34-4.18 (4H, m), 3.90-3.89 (2H, m), 3.74-3.69 (1H, m), 3.59-3.49 (1H, m), 3.31-3.23 (2H, m), 2.98-2.91 (1H, m), 2.80-2.75 (2H, m), 2.32-2.22 (2H, m), 1.76-1.67 (2H, m), 1.54-1.47 (2H, m), 1.40-1.34 (2H, m), 1.01-0.91 (6H, m)

實施例 9-63

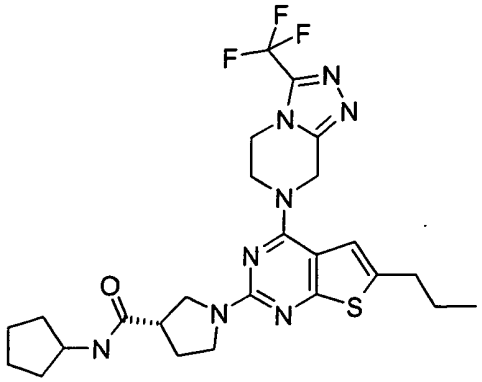
(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸丁基-甲基-醯胺



根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-57 獲得之化合物(100 mg, 0.21 mmol)及 N-甲基丁基胺(0.052 mL, 0.42 mmol)獲得標題化合物(41 mg, 36%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.78 (1H, s), 5.20-5.11 (2H, m), 4.35-4.18 (4H, m), 3.91-3.57 (4H, m), 3.41-2.74 (8H, m), 2.31-2.15 (2H, m), 1.74-1.29 (6H, m), 1.01-0.91 (6H, m)

實施例 9-64 (S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸環戊基醯胺



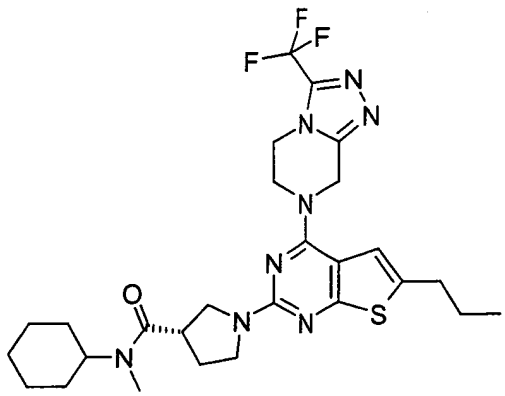
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實

施例 1-57 獲得之化合物(100 mg, 0.21 mmol)及環戊胺(0.042 mL, 0.42 mmol)獲得標題化合物(46 mg, 40%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.76 (1H, s), 5.74 (2H, d), 5.21-5.11 (2H, m), 4.35-4.32 (2H, m), 4.25-4.18 (3H, m), 3.89-3.78 (2H, m), 3.71-3.67 (1H, m), 3.57-3.50 (1H, m), 2.95-2.90 (1H, m), 2.76 (2H, t), 2.29-2.18 (2H, m), 2.04-1.97 (2H, m), 1.74-1.58 (6H, m), 1.43-1.36 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 9-65

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸環己基-甲基-醯胺



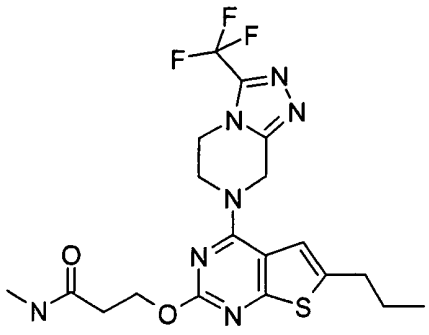
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-57 獲得之化合物(100 mg, 0.21 mmol)和 N-甲基環己基胺 (0.049 mL, 0.42 mmol)獲得標題化合物(96 mg, 79%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.77 (1H, s), 5.20-5.11 (2H, m), 4.45 (1H, br), 4.34 (2H, t), 4.19 (3H, t), 3.93-3.57 (4H, m), 3.34-3.30 (1H, m), 2.95 (1.6H, s),

2.84 (1.3H, s), 2.76 (2H, t), 2.34-2.12 (2H, m), 1.91-1.53 (8H, m), 1.45-1.34 (3H, m), 1.21-1.08 (1H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 9-66

N-甲基-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡呾-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯胺

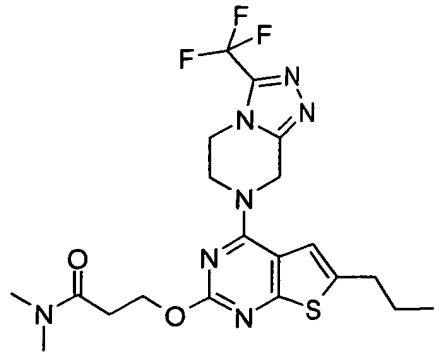


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-11 獲得之化合物(30 mg, 0.066 mmol)及包括於四氫呋喃中之 2 M 甲基胺(0.043 mL, 0.086 mmol) 獲得標題化合物(19 mg, 60%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.97 (1H, s), 6.69 (1H, br), 5.30 (2H, s), 4.62 (2H, t), 4.41-4.33 (4H, m), 2.86-2.80 (5H, m), 2.70-2.66 (2H, t), 1.80-1.71 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 9-67

N,N-二甲基-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡呾-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯胺

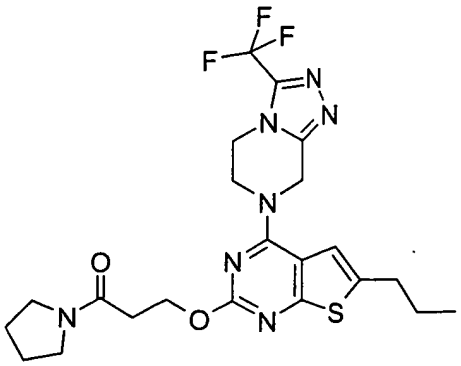


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-11 獲得之化合物(100 mg, 0.22 mmol)及包括於四氫呋喃之 2 M 二甲基胺(0.14 mL, 0.29 mmol) 獲得標題化合物(45 mg, 42%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.70 (2H, t), 4.39-4.31 (4H, m), 3.05 (2H, s), 2.96 (2H, s), 2.88-2.79 (4H, m), 1.79-1.70 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 9-68

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-1-吡咯啶-1-基-丙-1-酮



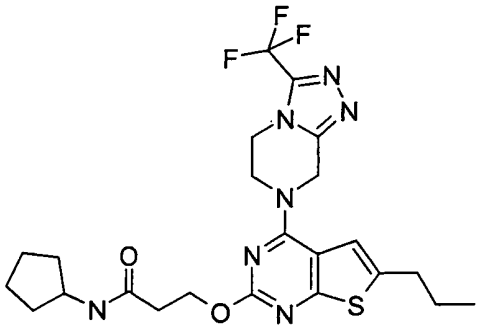
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-11 獲得之化合物(100 mg, 0.22 mmol)及吡咯啶

(0.029 mL, 0.29 mmol)獲得標題化合物(70 mg, 65%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.71 (2H, t), 4.39-4.31 (4H, m), 3.47 (4H, t), 2.84-2.79 (4H, m), 2.02-1.72 (6H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 9-69

N-環戊基-3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯胺



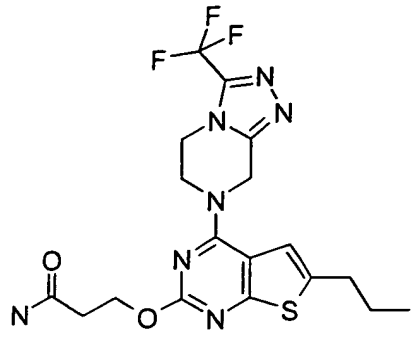
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-11 獲得之化合物(100 mg, 0.22 mmol)及環戊胺(0.042 mL, 0.42 mmol)獲得標題化合物(70 mg, 61%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.97-5.95 (1H, m), 5.29 (2H, s), 4.64 (2H, t), 4.38-4.32 (4H, m), 4.23-4.15 (1H, m), 2.85 (3H, t), 2.65 (3H, t), 2.01-1.92 (3H, m), 1.79-1.53 (6H, m), 1.42-1.34 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 9-70

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯

胺

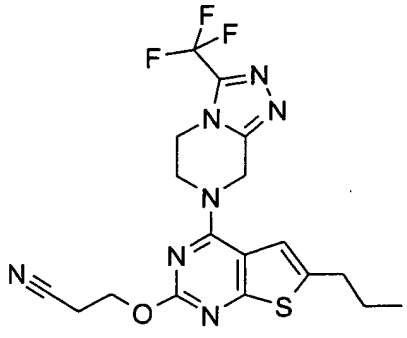


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-11 獲得之化合物(50 mg, 0.11 mmol)及氯化銨(12 mg, 0.22 mmol)獲得標題化合物(32 mg, 61%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.01 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.63 (2H, t), 4.41-4.34 (4H, m), 2.87-2.71 (4H, m), 1.81-1.68 (2H, m), 1.04-0.96 (3H, m)

實施例 9-71

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙腈



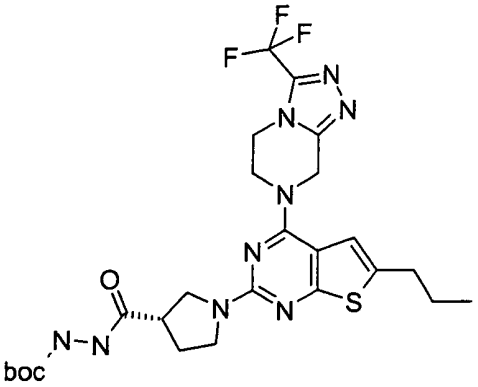
以氯甲烷(5 mL)稀釋自實施例 9-70 獲得之化合物(120 mg, 0.263 mmol)。於 0℃在其中加入三氟乙酸(74 μL, 0.527 mmol)，並攪拌 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，以碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾

燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 3:97 之甲醇與二氯甲烷之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(66 mg, 57%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.98 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.62-4.59 (2H, m), 4.39-4.34 (4H, m), 3.00-2.68 (4H, m), 1.80-1.67 (2H, m), 1.04-0.95 (3H, m)

製備例 9-72-1

N'-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羰基}-肼羧酸第三丁酯

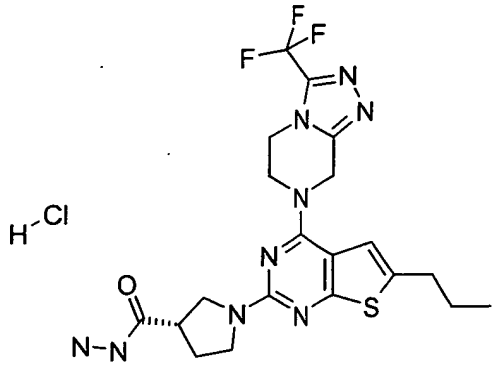


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 1-57 獲得之化合物(200 mg, 0.415 mmol)及第三丁基卡肼(82 mg, 0.623 mmol)獲得標題化合物(70 mg, 28%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.14 (1H, br), 6.76 (2H, s), 5.15-5.14 (2H, m), 4.34-4.17 (4H, m), 3.90-3.74 (3H, m), 3.58-3.56 (1H, m), 3.10-3.06 (1H, m), 2.76 (2H, t), 2.30-2.23 (2H, m), 1.73-1.68 (2H, m), 1.46 (9H, s), 0.99 (3H, t)

實施例 9-72

(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-羧酸醯肼之鹽酸鹽

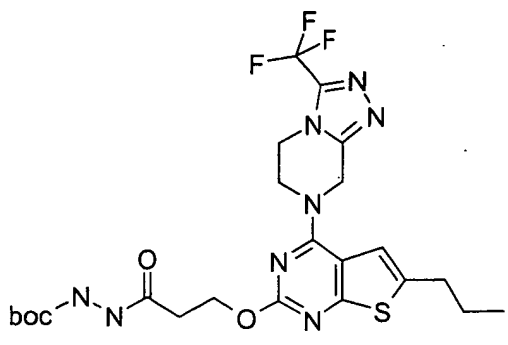


藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理自製備例 9-72-1 獲得之化合物(70 mg, 0.118 mmol)，以獲得標題化合物(50 mg, 79%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 11.28 (1H, s), 7.30 (1H, s), 5.22-5.20 (2H, m), 4.37-4.27 (4H, m), 3.70-3.17 (8H, m), 2.81-2.78 (2H, m), 2.33-2.13 (2H, m), 1.70-1.64 (2H, m), 0.95 (3H, t)

製備例 9-73-1

N'-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙醯基}-肼羧酸第三丁酯

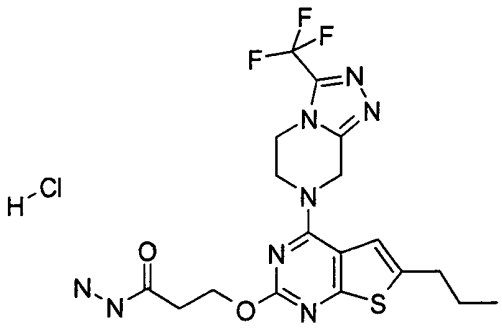


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自實施例 3-11 獲得之化合物(150 mg, 0.329 mmol)及第三丁基卡肼(67 mg, 0.494 mmol)獲得標題化合物(90 mg, 48%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.49(1H, s), 6.94 (1H, s), 6.89 (1H, s) 5.28 (2H, s), 4.66 (2H, t), 4.37-4.32 (4H, m), 2.96-2.77 (4H, m), 1.82-1.69 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.03 (3H, t)

實施例 9-73

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙酸醯肼之鹽酸鹽

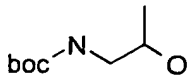


藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理自製備例 9-73-1 獲得之化合物(90 mg, 0.158 mmol)，以獲得標題化合物(20 mg, 25%)。

^{1}H NMR(400MHz, MeOD)；δ 7.61 (1H, s), 5.66 (2H, s), 5.20-4.95 (2H, m), 4.71-4.60 (4H, m), 2.99 (4H, br), 1.81 (2H, br), 1.06 (3H, br))

製備例 9-74-1

(2-羥基-丙基)-胺甲酸第三丁酯

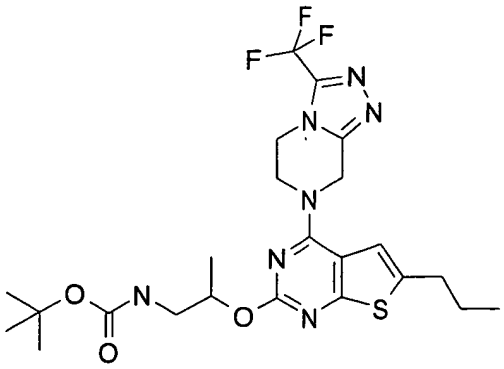


以四氫呋喃(150 mL)稀釋 DL-1-胺基-2-丙醇(5 g, 66.57 mmol)。在其中加入二碳酸二第三丁酯(18.9 g, 86.6 mmol)，並於室溫攪拌 24 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:4 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(11 g, 63%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 4.97 (1H, br), 3.91-3.88 (1H, m), 3.29-3.24 (1H, m) 3.04-2.97 (1H, m), 2.48 (1H, br), 1.45 (9H, s), 1.18 (3H, d)

製備例 9-74-2

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-胺甲酸第三丁酯



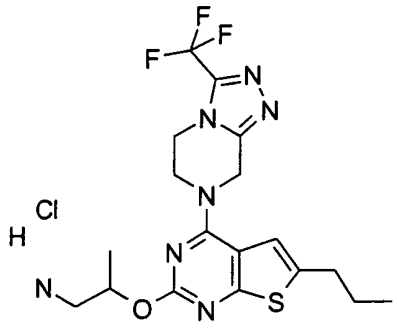
根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(3 g, 7.54 mmol)及自製備例 9-74-1 獲得之化合物(1.96 g, 11.18 mmol)獲得標題化合

物(2.48 g, 61%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.30-5.25 (3H, m), 4.98 (1H, br), 4.37-4.34 (4H, m) 3.51-3.35 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.80-1.70 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.37 (3H, d), 1.01 (3H, t)

製備例 9-74-3

2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙胺之鹽酸鹽



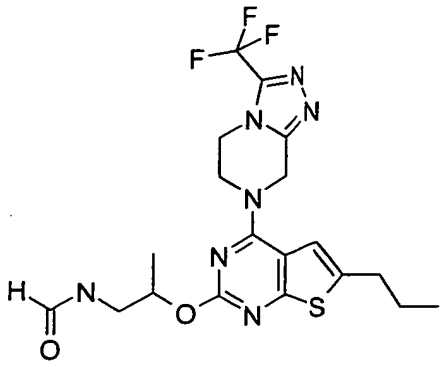
藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理自製備例 9-74-2 獲得之化合物(2.48 g, 4.58 mmol)，以獲得標題化合物(2.19 g, 100%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 8.37-8.28 (3H, m), 7.44 (1H, s), 5.42-5.38 (1H, m), 5.25 (2H, s) 4.44-4.28 (4H, m), 3.17-3.08 (2H, m), 2.87-2.83 (2H, m), 1.74-1.65 (2H, m), 1.36-1.31 (3H, m), 0.96 (3H, t)

實施例 9-74

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙

基}-甲醯胺

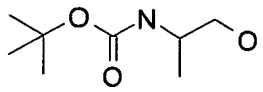


根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法處理自製備例 9-74-3 獲得之化合物(200 mg, 0.42 mmol)及甲酸(25 mg, 0.53 mmol)，以獲得標題化合物(22 mg, 11%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.20 (2H, d), 6.95 (1H, s), 6.41 (1H, br), 5.37-5.16 (3H, m), 4.50-4.30 (4H, m), 3.75-3.69 (1H, m), 3.55-3.43 (1H, m), 2.85-2.83 (2H, m) 1.79-1.68 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.01 (3H, t)

製備例 9-75-1

(2-羥基-1-甲基-乙基)-胺甲酸第三丁酯

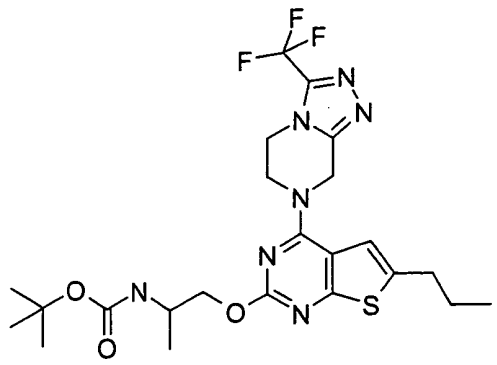


以四氫呋喃(150 mL)稀釋 DL-1-胺基-2-丙醇(5 g, 66.57 mmol)。在其中加入二碳酸二第三丁酯(18.9 g, 86.6 mmol)，並於室溫攪拌 24 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:4 之己烷與乙酸乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(11 g, 63%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 4.71 (1H, br), 3.77 (1H, br), 3.66-3.61 (1H, m), 3.53-3.48 (1H, m) 2.81 (1H, br), 1.45 (9H, s), 1.16 (3H, d)

製備例 9-75-2

{1-甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯

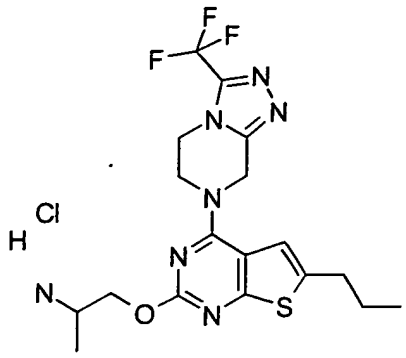


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(3 g, 7.54 mmol)及自製備例 9-75-1 獲得之化合物(1.96 g, 11.18 mmol)獲得標題化合物(2.9 g, 72%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.38-4.35 (5H, m), 4.28-4.24 (1H, m) 4.15-4,09 (1H, m), 2.83 (2H, t), 1.78-1.72 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.30-1.24 (3H, m), 1.01 (3H, t)

製備例 9-75-3

1-甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙胺之鹽酸鹽

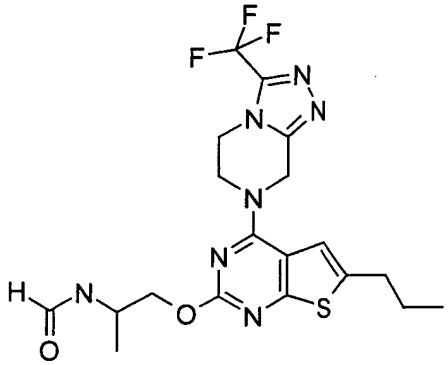


根據與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理自製備例 9-75-2 獲得之化合物(2.9 g, 5.35 mmol)，以獲得標題化合物(2.56 g, 100%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 8.38 (1H, br), 7.45 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.50-4.29 (2H, m) 3.71-3.63 (1H, m), 2.85 (2H, t), 1.74-1.65 (2H, m), 1.32 (3H, d), 0.96 (3H, t)

實施例 9-75

N-{1-甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺

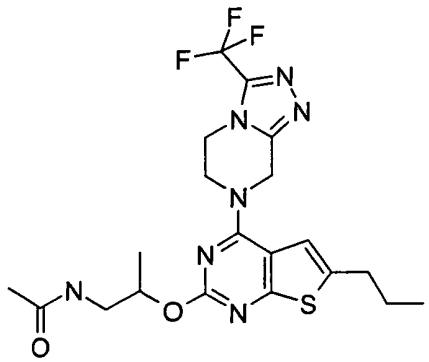


根據與實施例 1-86 中所揭示者相同之方法處理自製備例 9-75-3 獲得之化合物(200 mg, 0.42 mmol)及甲酸(25 mg, 0.53 mmol)，以獲得標題化合物(59 mg, 30%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.19-8.16 (1H, m), 6.95 (1H, s), 6.03 (1H, d), 5.35-5.27 (2H, m), 4.51-4.33 (7H, m), 2.85-2.82 (2H, m), 1.79-1.71 (2H, m), 1.35 (3H, d), 1.01 (3H, t)

實施例 9-76

N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-乙醯胺



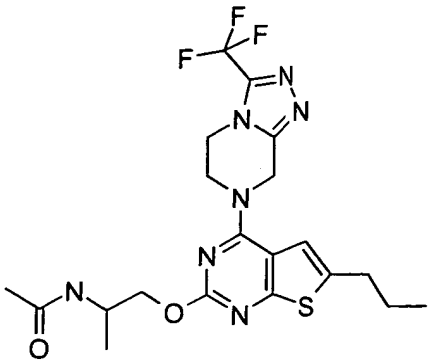
根據與實施例 1-22 中所揭示者相同之方法處理自製備例 9-74-3 獲得之化合物(200 mg, 0.42 mmol)，以獲得標題化合物(148 mg, 73%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.98 (1H, s), 6.54-6.51 (1H, m), 5.35-5.26 (3H, m), 4.38-4.32 (4H, m), 3.70-3.64 (1H, m), 3.47-3.49 (1H, m), 2.83 (2H, t) 1.98-1.97 (3H, m), 1.81-1.70 (2H, m), 1.39-1.30 (3H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 9-77

N-{1-甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶

-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

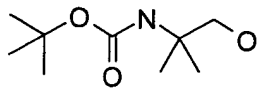


根據與實施例 1-22 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-75-3 獲得之化合物(200 mg, 0.42 mmol)，以獲得標題化合物(139 mg, 68%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.98 (1H, s), 6.46 (1H, d), 5.35-5.26 (2H, m), 4.40-4.22 (7H, m), 2.83 (2H, t), 1.99 (3H, s), 1.79-1.70 (2H, m), 1.31-1.30 (m, 3H), 1.01 (3H, t)

製備例 9-78-1

(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-胺甲酸第三丁酯

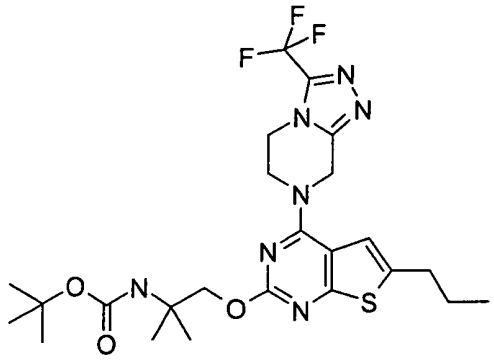


根據與製備例 9-75-1 所揭示者相同之方法處理 2-胺基-2-甲基-1-丙醇(3 g, 33.65 mmol)，以獲得標題化合物(4.8 g, 75%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 4.73 (1H, br), 4.15-4.10 (1H, br), 3.58-3.57 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.28-1.25 (6H, m)

製備例 9-78-2

{1,1-二甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯

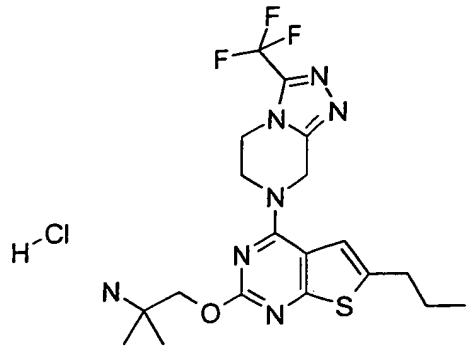


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(3 g, 7.54 mmol)及自製備例 9-78-1 獲得之化合物(2.11 g, 11.18 mmol)，以獲得標題化合物(2.44 g, 59%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 7.39 (1H, s), 6.62 (1H, br), 5.22 (2H, s), 4.39-4.28 (6H, m) 2.84 (2H, t), 1.73-1.64 (2H, m), 1.34 (9H, s), 1.27 (6H, s), 0.96 (3H, t)

製備例 9-78-3

1,1-二甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙胺之鹽酸鹽

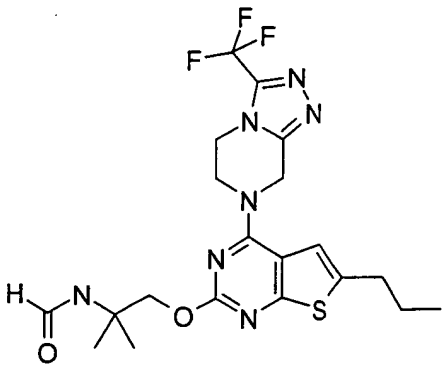


根據與實施例 1-4 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-78-2 獲得之化合物(2.44 g, 4.39 mmol)，以獲得標題化合物(2.16 g, 100%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 8.38 (1H, s), 7.45 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.44-4.33 (6H, m) 2.85 (2H, t), 1.75-1.65 (2H, m), 1.37 (6H, s), 0.96 (3H, t)

實施例 9-78

N-{1,1-二甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺



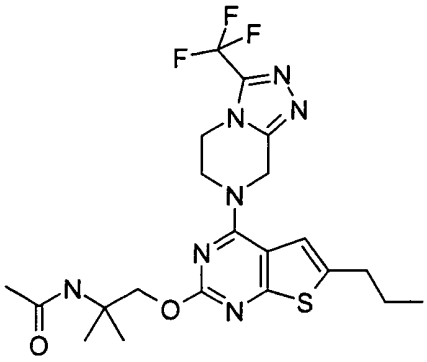
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-78-3 獲得之化合物(300 mg, 0.61 mmol)及甲酸(84 mg, 1.83 mmol)，以獲得標題化合物(177 mg, 60%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.79 (1H, s), 5.16 (2H, s),

5.08 (1H, s), 4.34-4.32 (2H, m), 4.21-4.18 (2H, m), 3.71 (2H, s), 2.76 (2H, t), 1.75-1.66 (2H, m), 1.39 (1H, s), 1.01 (3H, t)

實施例 9-79

N-{1,1-二甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

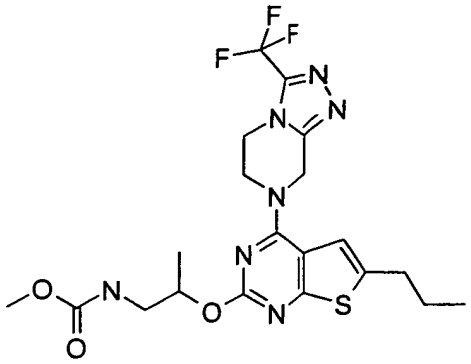


根據與實施例 1-22 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-78-3 獲得之化合物(200 mg, 0.41 mmol)，以獲得標題化合物(58 mg, 28%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.99 (1H, s), 6.31 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.41-4.37 (4H, m), 2.83 (2H, t), 1.92 (3H, s), 1.80-1.70 (2H, m), 1.47 (6H, s), 1.01 (3H, t)

實施例 9-80

{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-胺甲酸甲酯

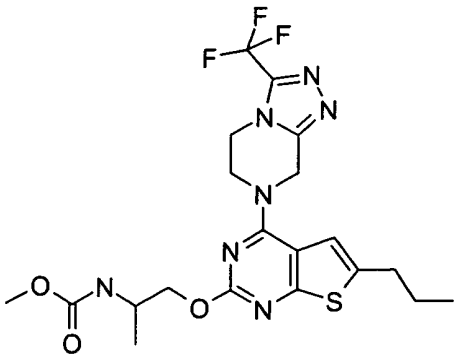


以二氯甲烷(5 mL)稀釋自製備例 9-78-3 獲得之化合物(200 mg, 0.42 mmol)。於 0℃在其中加入三乙胺(0.3 mL, 0.21 mmol)及氯甲酸甲酯(80 μL, 0.84 mmol)，並攪拌 3 小時。反應混合物以乙酸乙酯稀釋後，以水及鹽水洗滌。有機層以無水硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 5:95 之甲醇與二氯甲烷之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(119 mg, 57%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.46-5.10 (4H, m), 4.39-4.30 (4H, m), 3.64 (3H, s), 3.58-3.36 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.80-1.70 (2H, m), 1.39-1.31 (3H, m), 1.01 (3H, t)

實施例 9-81

{1-甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯

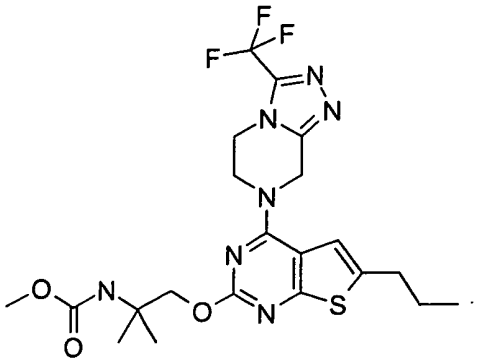


根據與實施例 9-80 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-75-3 獲得之化合物(200 mg, 0.42 mmol)，以獲得標題化合物(88 mg, 42%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.34-5.26 (2H, m), 5.16 (1H, br), 4.39-4.30 (6H, m), 4.13 (1H, br), 3.65-3.63 (3H, m), 2.83 (2H, t), 1.80-1.70 (2H, m), 1.31 (3H, d), 1.01 (3H, t)

實施例 9-82

{1,1-二甲基-2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯

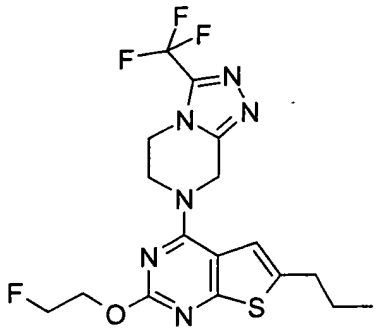


根據與實施例 9-80 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-78-3 獲得之化合物(200 mg, 0.42 mmol)，以獲得標題化合物(38 mg, 18%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 5.16 (1H, s), 4.40-4.30 (6H, m), 3.59 (3H, s), 2.85-2.79 (2H, m), 1.80-1.70 (2H, m), 1.45 (6H, s), 1.01 (3H, t)

實施例 9-83

7-[2-(2-氟-乙氧基)-6-丙基-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

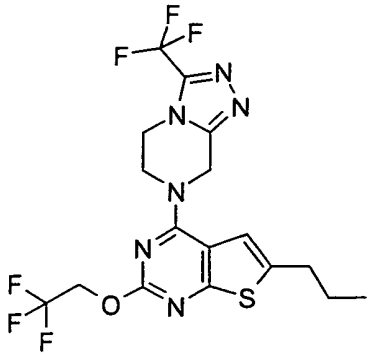


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(500 mg, 1.24 mmol)及 2-氟乙醇(119 mg, 1.86 mmol)獲得標題化合物(144 mg, 27%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.85-4.83 (1H, m), 4.73-4.71 (1H, m), 4.68-4.66 (1H, m), 4.61-4.59 (1H, m), 4.38-4.32 (4H, m), 2.86-2.82 (2H, t), 1.80-1.70 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 9-84

7-[6-丙基-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

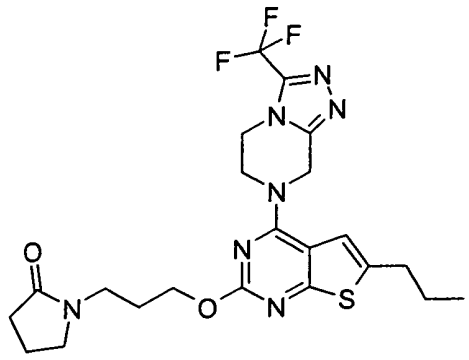


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(500 mg, 1.24 mmol)及 2,2,2-三氟乙醇(0.2 mL, 1.86 mmol)獲得標題化合物(240 mg, 42%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.98 (1H, s), 5.33 (2H, s), 4.84-4.78 (2H, m), 4.37-4.36 (4H, m), 2.87-2.83 (2H, m), 1.79-1.73 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 9-85

1-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-吡咯啶-2-酮



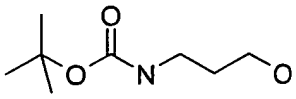
根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1 g, 2.48 mmol)及 1-(3-羥基丙基)-2-吡咯啶酮(390 mg, 2.73 mmol)獲得標題化合物

(1.09g, 86%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.93 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.39 (4H, m), 4.32 (2H, m), 3.46 (4H, m), 2.83 (2H, t), 2.38 (2H, t), 2.08 (4H, m), 1.76 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 9-86-1

(3-羥基-丙基)-胺甲酸第三丁酯

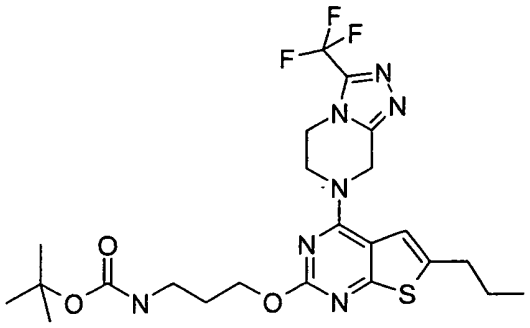


以二氯甲烷(10 mL)稀釋胺基-1-丙醇(1 g, 13.3 mmol)及二碳酸二第三丁酯(2.9 g, 13.3 mmol)，並於室溫攪拌2小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為1:1之己烷與乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(2.26 g, 97%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 3.66 (2H, m), 3.29 (2H, m), 2.89 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.45 (2H, m)

製備例 9-86-2

{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-胺甲酸第三丁酯

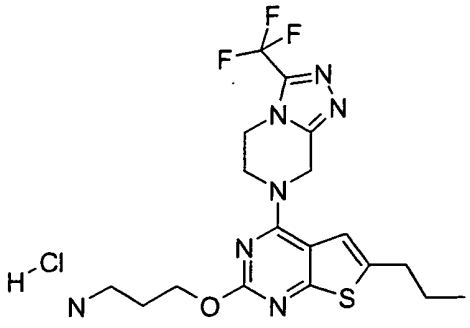


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(4.59 g, 11.4 mmol)及自製備例 9-86-1 獲得之化合物(2.2 g, 12.5 mmol)而獲得標題化合物(3 g, 58%)。

MS (M+1): 456.7

製備例 9-86-3

3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙胺之鹽酸鹽

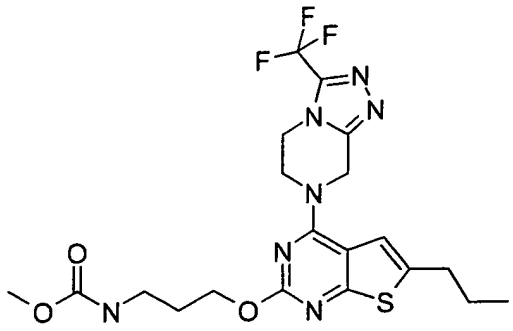


根據與實施例 1-4 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-86-2 獲得之化合物(1 g, 2.19 mmol)，以獲得標題化合物(1.0 g, 96%)。

MS (M+1) : 478.9

實施例 9-86

{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-胺甲酸甲酯

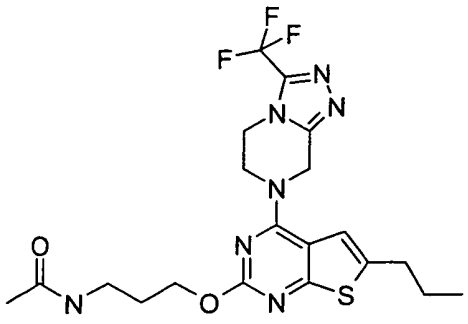


以二氯甲烷(3 mL)稀釋自製備例 9-86-3 獲得之化合物(100 mg, 0.21 mmol)、氯甲酸甲酯(0.016 mL, 0.21 mmol)及三乙胺，並於室溫攪拌 16 小時。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用甲醇與二氯甲烷之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(56 mg, 54%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.45 (2H, t), 4.38 (2H, t), 4.32 (2H, t), 3.67(3H, s) 3.38 (2H, m), 2.83 (2H, t), 2.38 (2H, t), 2.02 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 9-87

N-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-乙醯胺

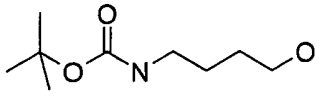


根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-86-3 獲得之化合物(80 mg, 0.165 mmol)及乙酸酐(0.016 mL, 0.165 mmol)獲得標題化合物(20 mg, 24%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.45 (2H, t), 4.36(2H,t),4.32 (2H, t), 3.42 (2H, m), 2.85 (2H, t), 2.02 (5H, m),1.85 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 9-88-1

(4-羥基-丁基)-胺甲酸第三丁酯

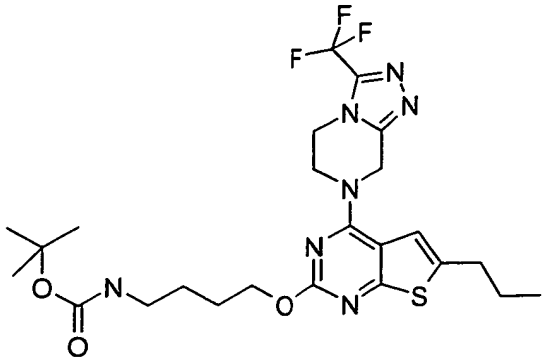


根據與製備例 9-86-1 所揭示者相同之方法，使用 4-胺基-1-丁醇(1 g, 11.2 mmol)及二碳酸第三丁酯(2.45 g, 11.2 mmol)獲得標題化合物(2.05 g, 97%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 3.66 (2H, m), 3.15(2H, m), 1.58 (4H, m), 1.43 (9H,s)

製備例 9-88-2

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丁基}-胺甲酸第三丁酯

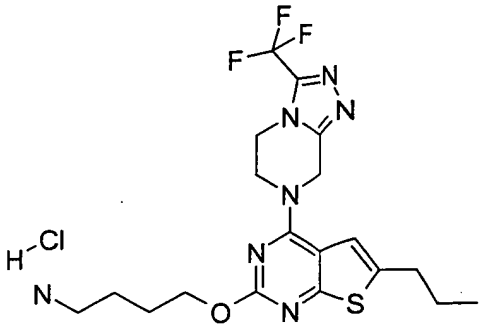


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.89 g, 4.7 mmol)及自製備例 9-88-1 獲得之化合物(980 mg, 5.18 mmol)獲得標題化合物(900 mg, 38%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.59 (2H, t), 4.15 (2H, t), 3.19 (2H, m), 3.67(3H, s) 2.84 (2H, t), 1.86 (2H, m), 1.78 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.43(9H, s) 1.03 (3H, t)

製備例 9-88-3

4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丁胺之鹽酸鹽



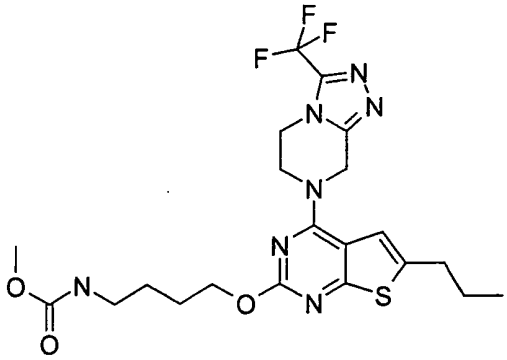
根據與實施例 1-4 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-88-2 獲得之化合物(900 mg, 1.62 mmol)，獲得標題化

合物(765 mg, 96%)。

MS (M+1): 491.97

實施例 9-88

{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丁基}-胺甲酸甲酯

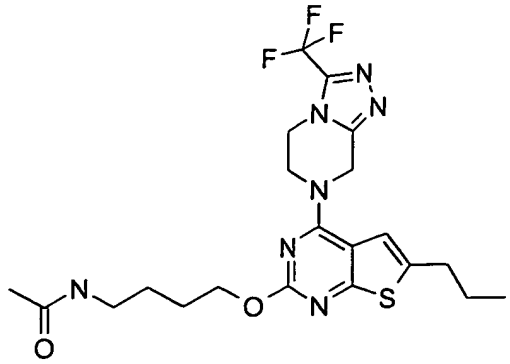


根據與實施例 9-86 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-88-3 獲得之化合物(100 mg, 0.20 mmol)及氯甲酸甲酯(0.015 mL, 0.20 mmol)獲得標題化合物(50 mg, 49%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.37 (4H, m), 4.32(2H,t),3.66 (3H, s), 3.27 (2H, m), 2.85 (2H, t), 1.85 (2H, m),1.76 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 9-89

N-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丁基}-乙醯胺

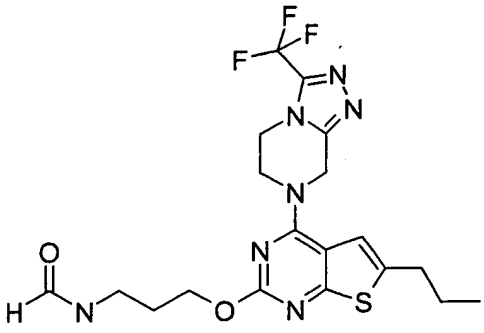


根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-88-3 獲得之化合物(100 mg, 0.20 mmol)及乙酸酐(0.016 mL, 0.20 mmol)獲得標題化合物(45 mg, 47%)。

^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.93 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.38 (4H, m), 4.36(2H,t),3.34 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.97 (3H, s),1.73 (2H, m), 1.71(4H,m) 1.03 (3H, t)

實施例 9-90

N-{3-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丙基}-甲醯胺



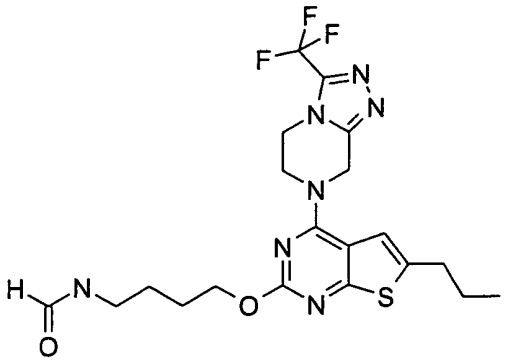
根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-86-3 獲得之化合物(100 mg, 0.21 mmol)及甲酸(0.009 mL, 0.23 mmol)獲得標題化合物(10 mg, 11%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.20 (1H, s) 6.94 (1H, s),

5.29 (2H, s), 4.47 (2H, t), 4.37(2H,t),4.33 (2H, t), 3.49 (2H, m), 2.85 (2H, t), 2.05 (2H, m),1.76 (2H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 9-91

N-{4-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-丁基}-甲醯胺

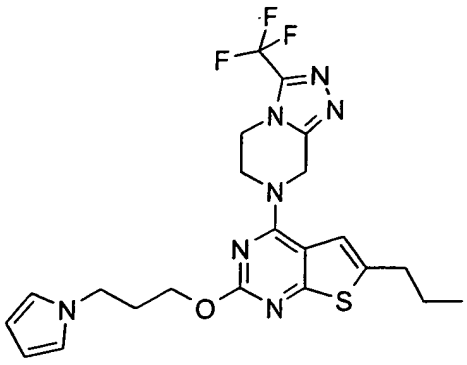


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-86-3 獲得之化合物(100 mg, 0.20 mmol)及甲酸(0.009 mL, 0.20 mmol)獲得標題化合物(10 mg, 10.4%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.19(1H,s), 6.93 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.39 (4H, m), 4.32(2H,t),3.40 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.87 (2H, m),1.74 (4H, m), 1.03 (3H, t)

實施例 9-92

7-[6-丙基-2-(3-吡咯-1-基-丙氧基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡

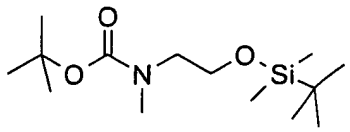


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(290 mg, 0.72 mmol)及 1-(3-羥基丙基)-吡咯(390 mg, 0.8 mmol)獲得標題化合物(100 mg, 30%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.94 (1H, s), 6, 68(2H, m), 6.13 (2H, m) 5.29 (2H, s), 4.32 (6H, m), 4.12(2H, t), 3.46 (4H, m), 2.85 (2H, t), 2.25 (2H, m), 2.08 (4H, m), 1.79 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 9-93-1

[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-甲基-胺甲酸第三丁酯



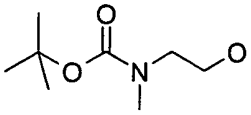
將[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-胺甲酸第三丁酯(10 g, 36 mmol)稀釋於二甲基甲醯胺中。於 0℃ 在其中加入氫化鈉(2.16 g, 54 mmol)，並攪拌 30 分鐘。隨後，於 0℃ 在其中加入碘甲烷(2.5 mL, 40 mmol)並攪拌。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(7.2 g,

70%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 3.65 (2H, m), 3.25(2H, m), 1.56 (9H, s), 0.84 (2H, s), 0 (6H, s),

製備例 9-93-2

(2-羥基-乙基)-甲基-胺甲酸第三丁酯

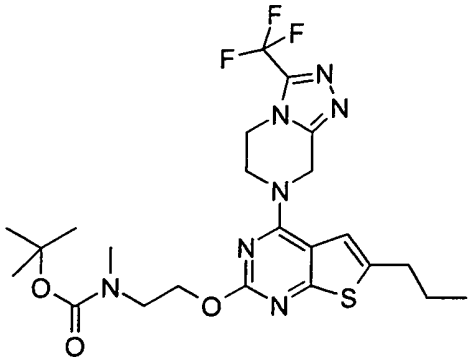


藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理化合物(7.2 g, 25 mmol)後，根據與製備例 9-86-1 所揭示者相同之方法，使用二碳酸第三丁酯(11.5 g, 25 mmol)獲得標題化合物(2.8 g, 70%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 3.15(2H, d), 3.09 (2H, d), 2.93 (3H, s), 1.62 (9H, s)

製備例 9-93-3

甲基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯



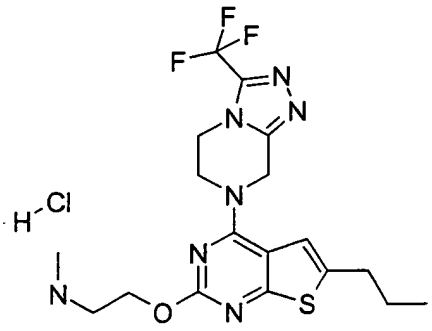
使用自製備例 9-93-2 獲得之化合物(1.9 g, 11.7 mmol)及自製備例 1-1-3 獲得之化合物(4.3 g, 10.7 mmol)

獲得標題化合物(3.8 g, 60%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.49 (2H, m),4.37(4H,m) , 3.63 (2H,m), 2.97 (3H, s), 2.83 (2H,t), 1.76 (2H, m), 1.47(9H,s) ,1.03 (3H, t)

製備例 9-93-4

甲基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺之鹽酸鹽

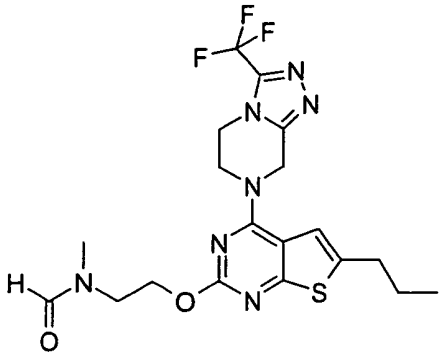


藉由與實施例 1-4 中所揭示者相同之方法處理自製備例 9-93-3 獲得之化合物(3.8 g, 7.0 mmol)，以獲得標題化合物(2.67 g, 80%)。

MS (M+1) : 478.94

實施例 9-93

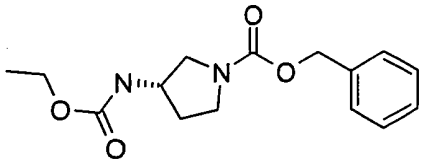
N-甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺



根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-93-4 獲得之化合物(22 mg, 0.043 mmol)及甲酸(0.009 mL, 0.052 mmol)獲得標題化合物(5 mg, 25%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.08(1H,d) 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.52 (4H, m), 4.33(4H,m) , 3.77(1H,t), 3.67 (1H, t), 3.01 (1H, d), 2.83 (2H,t), 1.76 (2H, m), 1.03 (3H, t)

製備例 9-94-1

(S)-3-乙氧基羰基胺基-吡咯啶-1-羧酸苄酯

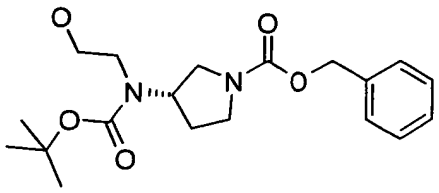


以四氫呋喃稀釋根據與實施例 1-4 所揭示者相同之方法處理(S)-3-第三丁氧基羰基胺基-吡咯啶-1-羧酸苄酯而獲得之化合物(2 g, 9.9 mmol)。隨後，共同攪拌反應混合物與溴乙酸乙酯(1.6 g, 9.9 mmol)及三乙胺。反應混合物於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 1:2 之己烷與乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(1.52 g, 70%)。

MS (M+1): 306.36

製備例 9-94-2

(S)-3-[第三丁氧基羰基-(2-羥基-乙基)-胺基]-吡咯啶-1-羧酸(E)-((Z)-2-丙烯基)-戊-2,4-二烯酯

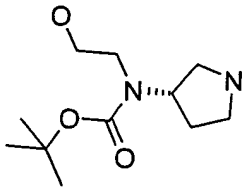


將自製備例 9-94-1 獲得之化合物(1.52 g, 4.96 mmol)稀釋於四氫呋喃後，並於 0℃與硼氫化鋰(2.0 M 之四氫呋喃溶液)(3.72 mL, 7.44 mmol)共同攪拌。根據與製備例 9-86-1 所揭示者相同之方法，使用二碳酸二第三丁酯(957 mg, 4.38 mmol)獲得標題化合物(850 mg, 54%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.36 (5H, m), 5.13 (2H, s), 4.50 (1H, m), 3.69(5H,m) , 3.35(5H, m), 1.46(9H,s)

製備例 9-94-3

(2-羥基-乙基)-(S)-吡咯啶-3-基-胺甲酸第三丁酯

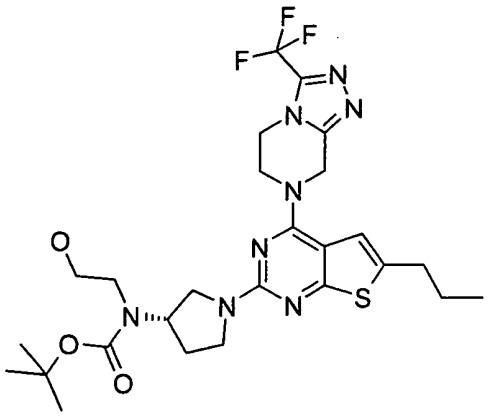


將自製備例 9-94-2 獲得之化合物(850 mg, 1.37 mmol)稀釋於甲醇中，與 Pd/C(木炭上之鈀)(85 mg, 0.137 mmol)共同攪拌以進行氫化。移除 Pd/C 後，藉由於減壓下蒸餾反應混合物而獲得標題化合物(400 mg, 75%)。

MS (M+1)：231.31

製備例 9-94-4

(2-羥基-乙基)-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-胺甲酸第三丁酯

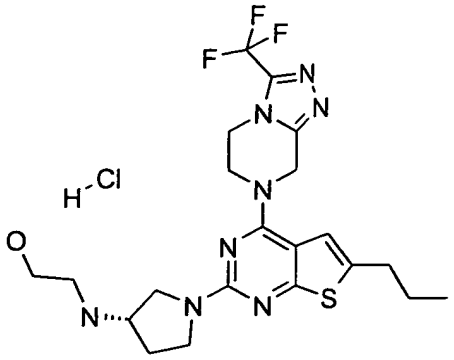


根據與實施例 1-1 所揭示者相同之方法，將自製備例 9-94-3 獲得之化合物(400 mg, 1.73 mmol)與自製備例 1-1-3 獲得之化合物(699 mg, 1.73 mmol)及三乙胺稀釋於正丁醇中，並於 120°C 和迴流下攪拌 16 小時。藉由於減壓下蒸餾反應混合物而獲得標題化合物(720 mg, 72%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.77 (1H, s), 5.23 (2H, s), 5.17 (1H, m), 4.68(2H, m) , 4.19 (2H, m), 3.79 (4H, m), 3.43 (4H, m), 2.78(2H, t), 2.18 (1H, m), 1.75(2H, q) , 1.69 (9H, s), 1.01(3H, t)

製備例 9-94-5

2-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基胺基}-乙醇之鹽酸鹽

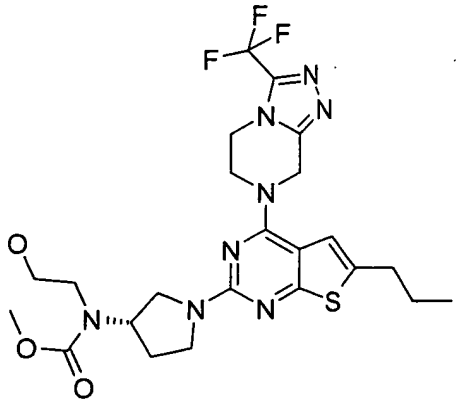


根據與實施例 1-4 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-94-4 獲得之化合物(720 mg, 1.2 mmol)，以獲得標題化合物(600 mg, 94%)。

MS (M+1) : 534.02

實施例 9-94

(2-羥基-乙基)-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯烷-3-基}-胺甲酸甲酯



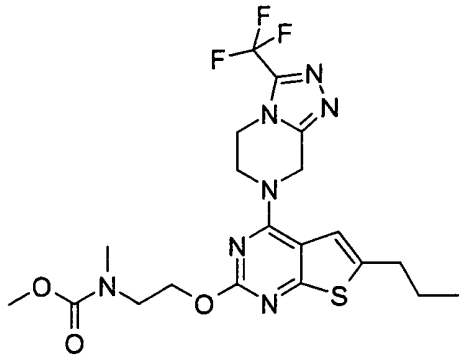
根據與實施例 9-86 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-94-5 獲得之化合物(100 mg, 0.19 mmol)及氯甲酸甲酯(0.015 mL, 0.19 mmol)獲得標題化合物(20 mg, 20%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.98 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.68 (1H, m), 4.33(2H, m) , 4.20(2H, m), 3.77(7H, m),

3.46 (4H, m), 2.76 (2H, t), 2.18 (2H,m), 1.73 (2H, m), 0.99 (3H, t)

實施例 9-95

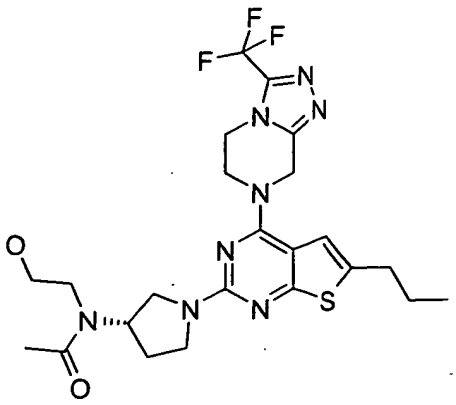
甲基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯



根據與實施例 9-86 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-93-4 獲得之化合物(100 mg, 0.19 mmol)及氯甲酸甲酯(0.018 mL, 0.19 mmol)獲得標題化合物(10 mg, 10%)。^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.93 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.37 (2H, m), 4.35(4H,m) , 3.68(3H,s), 3.65(2H,m), 3.01 (3H, d), 2.83 (2H,t), 1.76 (2H, m), 1.02 (3H, t)

實施例 9-96

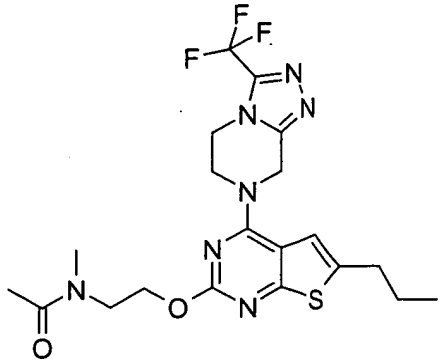
N-(2-羥基-乙基)-N-{(S)-1-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-吡咯啶-3-基}-乙醯胺



根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-94-5 獲得之化合物(100 mg, 0.20 mmol)及乙酸酐(0.016 mL, 0.20 mmol)獲得標題化合物(10 mg, 10%)。^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.79 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.50 (2H, m), 4.33(4H,m) , 3.89(2H,m), 3.50(4H,m), 2.78 (2H, t), 2.76 (2H, t), 2.17 (3H,m), 2.03 (2H, m), 1.73 (2H,m),1.02 (3H, t)

實施例 9-97

N-甲基-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

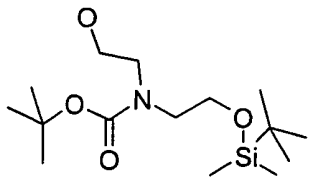


根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-93-4 獲得之化合物(100 mg, 0.20 mmol)及乙酸酐

(0.018 mL, 0.20 mmol)獲得標題化合物(10 mg, 10%)。^{1}H NMR(500MHz, $CDCl_3$)；δ 6.93 (1H, s), 5.28 (2H, s), 4.49 (2H, m), 4.33(4H,m) , 3.74(2H,m), 3.65(2H,m) , 3.05 (3H, d), 2.83 (2H,m), 2.05(3H,m) 1.73 (2H, m), 1.02 (3H, t)

製備例 9-98-1

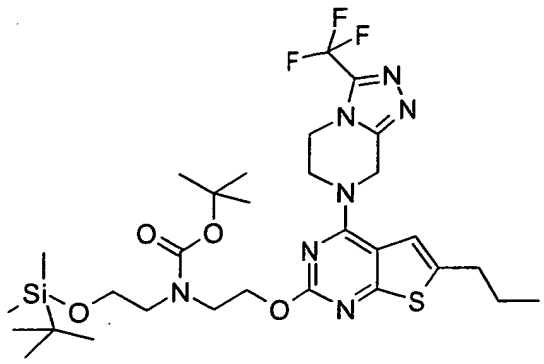
[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-(2-羥基-乙基)-胺甲酸第三丁酯



將根據與製備例 9-86-1 所揭示者相同之方法，將使用二乙醇胺(5 g, 47 mmol)及二碳酸第三丁基酯(10.25 g, 47 mmol)獲得之化合物(9.6 g, 99%)稀釋於二氯甲烷中。隨後，於於 0℃共同攪拌反應混合物與第三丁基二甲基氯化矽烷(7.1 g, 47 mmol)及咪唑(6.4 g, 94 mmol)。於減壓下蒸餾反應混合物後，藉由使用比例為 1:1 之己烷與乙酯之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(12 g, 80%)。MS (M+1) : 320.52

製備例 9-98-2

[2-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-乙基]-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸第三丁酯

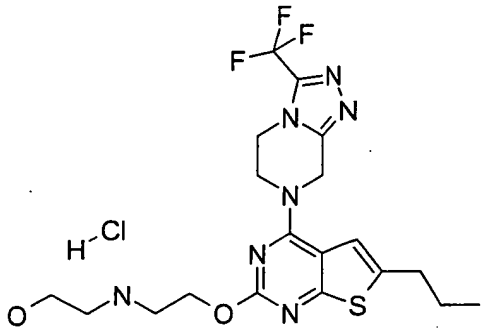


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-98-1 獲得之化合物(1.43 g, 4.5 mmol)及自製備例 1-1-3 獲得之化合物(2 g, 4.96 mmol)獲得標題化合物(1.3 g, 43%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.9 (1H, s), 5.27 (2H, s), 4.45 (2H, m), 4.32(4H,m), 3.67(4H,m), 3.38(2H,m), 2.83 (2H,t), 1.72(2H,m), 1.41(9H,s), 1.02 (3H, t), 0.96(9H,s), 0(6H,s)

製備例 9-98-3

2-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基胺基}-乙醇之鹽酸鹽



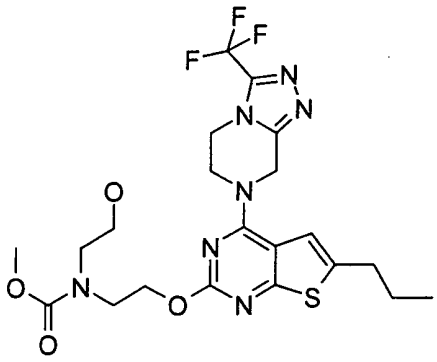
根據與實施例 1-4 所揭示者相同之方法處理自製備例 9-98-2 獲得之化合物(1.3 g, 7.0 mmol)，以獲得標題化

合物(900 mg, 90%)。

MS (M+1) : 508.97

實施例 9-98

(2-羥基-乙基)-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺甲酸甲酯

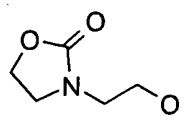


根據與實施例 9-86 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-98-3 獲得之化合物(100 mg, 0.19 mmol)及氯甲酸甲酯(0.015 mL, 0.19 mmol)獲得標題化合物(20 mg, 20%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.54 (2H, m), 4.32(4H, m) , 3.80(2H, m), 3.70(3H, s), 3.56 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.76(2H, m), 1.02 (3H, t)

製備例 9-99-1

3-(2-羥基-乙基)-噁唑啉-2-酮

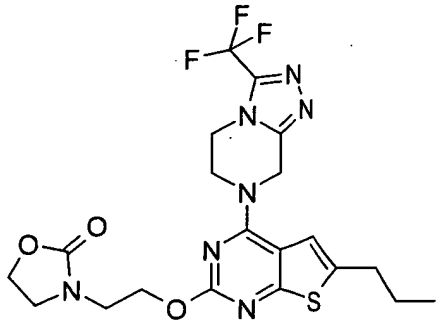


將二乙醇胺(6 g)稀釋於四氫呋喃中，於 0℃與氫化鈉及第三丁基二甲基氯化矽烷一起攪拌。根據與實施例 1-4 所揭示者相同之方法處理，獲得標題化合物(2.0 g, 90%)。

MS (M+1) : 132.13

實施例 9-99

3-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-噁唑烷-2-酮

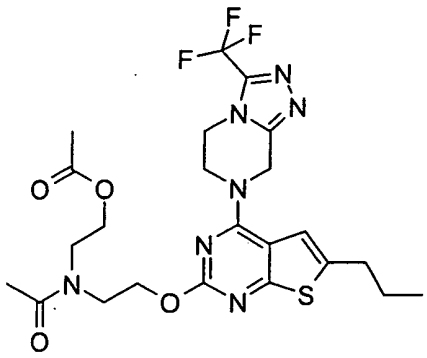


根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-99-1 獲得之化合物(179 mg, 1.37 mmol)及自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.5 g, 1.24 mmol)獲得標題化合物(130 mg, 40%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.56 (2H, t), 4.33(6H,m) , 3.78(2H,t), 3.69 (2H,t), 2.88(2H,t), 1.76(2H,m), 1.02 (3H, t)

實施例 9-100

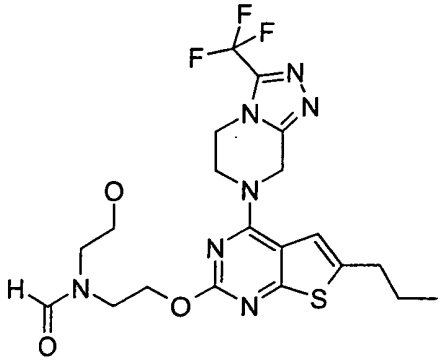
乙酸 2-(乙醯基-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-胺基)-乙酯



根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-98-3 獲得之化合物(100 mg, 0.20 mmol)及乙酸酐(0.018 mL, 0.20 mmol)獲得標題化合物(20 mg, 18%)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.97 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.54 (2H, m), 4.36(4H,m), 4.24(2H,t), 3.78(2H,m), 3.69 (2H, m), 2.20-2.14 (3H,d), 1.76(2H,m), 1.02 (3H, t)

實施例 9-101

N-(2-羥基-乙基)-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-甲醯胺

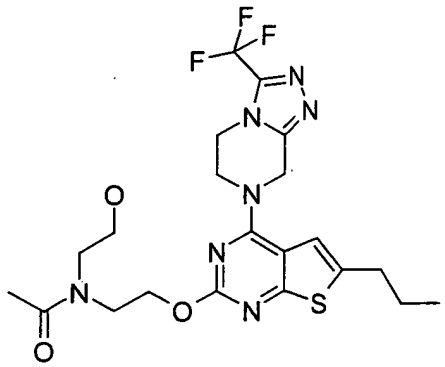


根據與實施例 1-86 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-98-3 獲得之化合物(100 mg, 0.20 mmol)及甲酸(0.008 mL, 0.22 mmol)獲得標題化合物(5 mg, 5%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 8.15(1H,d), 6.96 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.58 (2H, m), 4.32(4H,m), 3.83(2H,t), 3.75(2H,m), 2.88 (2H, t), 1.75(2H,m), 1.02 (3H, t)

實施例 9-102

N-(2-羥基-乙基)-N-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-乙醯胺

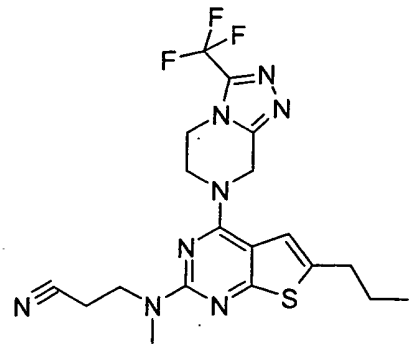


根據與實施例 1-105 所揭示者相同之方法，使用自製備例 9-98-3 獲得之化合物(100 mg, 0.20 mmol)及乙酸酐(0.018 mL, 0.20 mmol)獲得標題化合物(5 mg, 5%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 6.97 (1H, d), 5.31 (2H, s), 4.60 (1H, t), 4.54(1H,t) , 4.37(2H,d), 4.32(2H,d), 3.80 (4H, m), 3.71 (1H,t), 3.63(1H,t), 2.86(2H,m) 2.16(3H,d), 1.75(2H.m), 1.02 (3H, t)

實施例 9-103

3-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-丙腈

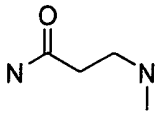


根據與實施例 1-1 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(1.0 g, 2.48 mmol)及 N-甲基-β-丙胺酸腈(0.46 mL, 4.96 mmol)獲得標題化合物(300 mg, 27%)。

^{1}H NMR(400MHz, CDCl3)；δ 6.80 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.22 (2H, m), 3.92 (2H, t), 3.27 (3H, s), 2.79 (2H, t), 2.70 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 9-104-1

3-甲基胺基-丙醯胺

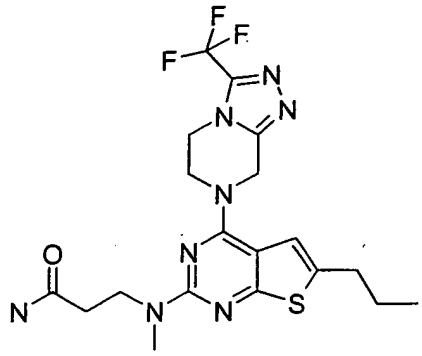


將氫氧化鉀(6.0 g, 107.14 mmol)溶解於第三丁醇(15 mL)中。在其中緩慢滴加 N-甲基-β-丙胺酸腈，並於 90°C 進行反應 1 小時。自反應溶液中移除固體材料後，將反應溶液冷卻至-15℃，並在其中加入水(5 mL)。藉由於減壓下蒸餾反應溶液而獲得標題化合物(3.03 g, 81.6%)。

^{1}H NMR(400MHz, CDCl3)；δ 7.53 (1H, br), 5.52 (1H, br), 2.84 (2H, t), 2.44 (3H, s), 2.37 (2H, t)

實施例 9-104

3-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-丙醯胺

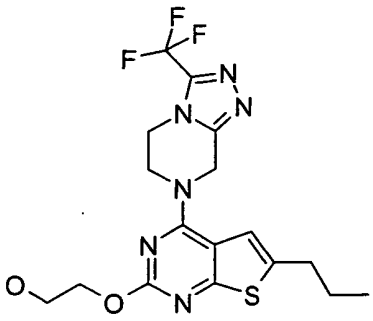


根據與實施例 1-1 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(0.5 g, 1.24 mmol)及自製備例 9-104-1 獲得之化合物(253 mg, 2.48 mmol)獲得標題化合物(396 mg, 68.1%)。

^{1}H NMR(400MHz, CDC13)；δ 6.79 (1H, s), 6.58 (1H, br), 5.30 (1H, br), 5.17 (2H, s), 4.25 (4H, m), 3.88 (2H, t), 3.17 (3H, s), 2.78 (2H, t), 2.50 (2H, t), 1.71 (2H, m), 1.00 (3H, t)

製備例 9-105-1

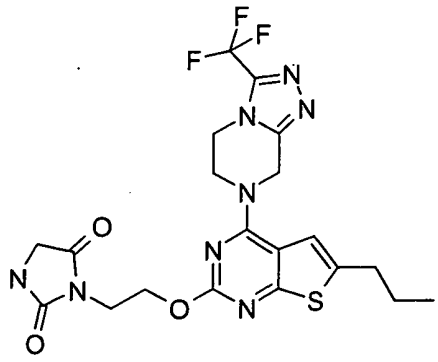
2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙醇



根據與實施例 1-45 所揭示者相同之方法，使用乙二醇(0.55 mL, 9.92 mmol)及自製備例 1-1-3 獲得之化合物(2.0 g, 4.96 mmol)獲得標題化合物(1.30 g, 61.2%)。^{1}H NMR(400MHz, CDCl3)；δ 6.95 (1H, s), 5.31 (2H, s), 4.77 (1H, br), 4.51 (2H, t), 4.37 (2H, t), 4.30 (2H, t), 3.97 (2H, t), 2.80 (2H, t), 1.72 (2H, m), 1.00 (3H, t)

實施例 9-105

3-{2-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基]-乙基}-咪唑啶-2,4-二酮



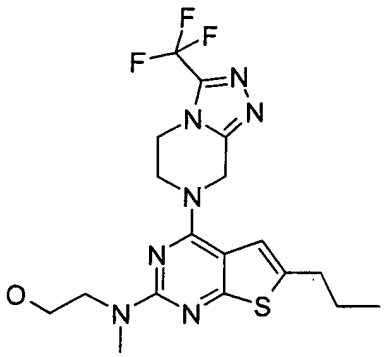
將自製備例 9-105-1 獲得之化合物(1.3 g, 3.03 mmol)溶解於二氯甲烷(50 mL)中。在其中加入三乙胺(0.84 mL, 6.06 mmol)，並冷卻至 0℃。在反應溶液中加入甲磺醯氯

(0.26 mL, 3.33 mmol)，並進行反應 30 分鐘。隨後，反應溶液以水及鹽水洗滌後，以硫酸鎂乾燥，並於減壓下揮發。將遺留之殘質溶解於二甲基甲醯胺(30 mL)中。隨後，在其中加入海因(129 mg, 1.29 mmol)及碳酸鉀(150.65 mg, 1.09 mmol)，並於 70℃進行反應 16 小時。反應溶液於減壓下蒸餾後，以乙酸乙酯稀釋，並以水及碳酸氫鈉水溶液洗滌。以硫酸鎂乾燥並於減壓下蒸餾後，藉由使用比例為 9:1 之二氯甲烷與甲醇之混合物之管柱層析法而獲得標題化合物(208.1 mg, 41.2%)。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO)；δ 8.01 (1H, s), 7.31 (1H, s), 5.15 (2H, s), 4.33 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.06 (2H, m), 3.75 (4H, s), 2.79 (2H, t), 1.63 (2H, m), 0.94 (3H, t)

實施例 9-106

2-{甲基-[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺基}-乙醇



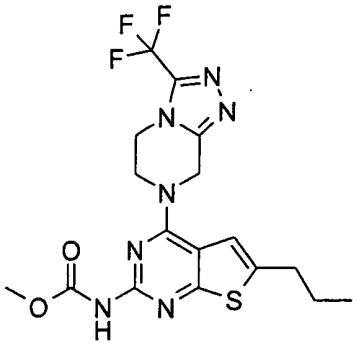
根據與實施例 1-1 所揭示者相同之方法，使用自製備例 1-1-3 獲得之化合物(3.0 g, 7.45 mmol)及 2-(甲基胺

基)乙醇(1.2 mL, 14.90 mmol)獲得標題化合物(3.12 g, 94.8%)。

^{1}H NMR(400MHz, CDC13)；δ 3.77 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.34 (2H, m), 4.21 (2H, m), 3.86 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.22 (3H, s), 2.77 (2H, t), 1.71 (2H, m), 0.98 (3H, t)

實施例 9-107

[6-丙基-4-(3-三氟甲基-5,6-二氫-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啡-7-基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基]-胺甲酸甲酯



將自實施例 9-38 獲得之化合物(1 g, 2.61 mmol)及三乙胺(0.79 g, 7.83 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中。在其中緩慢滴加光氣(0.52 g, 5.21 mmol)(20%甲苯溶液)，並於室溫攪拌 1 小時。於減壓下移除溶劑後，將遺留之殘質溶解於甲醇(10 mL)中。在其中加入甲醇鈉(0.46 g, 2.61 mmol)，並於迴流下攪拌 3 小時。反應完成後，於減壓下移除溶劑。藉由管柱層析法(顯影溶液: 5% 甲醇/二氯甲烷)而獲得黃色固體形式之標題化合物(0.13 g, 0.29 mmol, 產率：11%)。

^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$)；δ 7.37 (1H, s), 6.97 (1H, s), 5.32 (2H, s), 4.43 (2H, m), 4.38 (2H, m), 3.81 (3H, s), 2.85 (2H, t), 1.75 (2H, m), 1.01 (3H, t)

實驗 1. 血小板凝集之抑制

用於凝集研究之血小板製備

人類血小板凝集反應測試係用以驗證測試化合物是否為 ADP 受體之促效劑或拮抗劑之功能實驗方法。有效地抑制藉由 ADP 造成之血小板凝集反應的測試化合物係習知之促效劑。自全血單離之血小板產品係自城南血液中心(Chung-Nam blood center, Dae-joen, South Korea)購買。自 400 mL 之含有 56 mL 之 CPDA-1 抗凝集劑之全血中分離血小板。爲了單離血小板產品，將 400 mL 之全血於 260 Xg 離心 5 分鐘，隨後將所獲得之 PRP(富血小板血漿)於 370 Xg 進行二次離心 6 分鐘。將血小板塊(10^9/mL)懸浮於 45 mL 血漿中，隨後於 22℃儲血器中搖動超過 1 小時以安定之。於 24 小時內在實驗中使用經安定化之血小板產品。小心地轉移 PC(血小板濃縮物)至新的 50 mL 離心管中。使用動物血液計數器(ABC Vet, ABX diagnostics, France)計數血小板之數目。將體積為 30 mL 之自相同供體採集之 PC 之體積於室溫下於 1500g 離心 10 分鐘，以製備自體血漿蛋白(PPP)。藉由以 PPP 稀釋而將血小板計數調整至血小板數目為 3 至 4×10^8/mL。

ADP 誘導凝集之抑制效果的評估

室溫下，於 96-孔平底板(Costar, USA)中確定 ADP 誘

導凝集的抑制。以體積為 188 μL 之樣品量，將經稀釋之血小板分量於 96 孔板之各孔中。在各孔中加入體積為 2 μL 之溶解於 DMSO 溶液中的測試化合物，使最終濃度為 0.01 微莫耳濃度(μM)、0.03 μM、0.1 μM、0.3 μM、1 μM、3 μM、10 μM 以及 30 μM。將包括測試化合物之血小板立即以 1050 rpm 於振盪器上混合 1 分鐘，並於室溫培養 20 分鐘。隨後，加入體積為 10 μL 之 400 μM ADP：於 0.2 mL/孔之總反應體積中，最終濃度為 20 μM 之 ADP。於室溫搖動板 3 分鐘後，使用微滴定板閱讀器(microtiter plate reader)(Softmax, Molecular Devices)確定樣品於 595 nm 之吸收量。

Ki 之計算

為了計算 ADP 之 EC_{50}，藉由加入運載子(DMSO)代替拮抗劑來實現基於 ADP 的連續稀釋之劑量依存曲線。與不含拮抗劑之 0 和 20 μM 之間之 ADP 控制組的吸收結果相比，自反應培養 3 分鐘時，於 595 nm 處吸收量之增加計算凝集抑制。藉由使用棱柱軟體(Prism software)(GraphPad, San Diego CA)進行非線性回歸分析衍生 S 形劑量-反應曲線及 *Ki*。某些所測得之效能(模擬人類 PRP, *Ki*)係顯示於下表 1 中。

[表 1]

NT：未測試

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
1-1	0.13	1-20	0.19
1-2	NT	1-21	0.22
1-3	0.164	1-22	0.13
1-4	0.3	1-23	0.094
1-5	0.21	1-24	0.088
1-5	0.16	1-25	0.1
1-7	0.77	1-26	1.2
1-8	0.3	1-27	0.072
1-9	0.5	1-28	0.176
1-10	0.178	1-29	0.06
1-11	1.378	1-30	0.09
1-12	0.226	1-31	7.6
1-13	0.09	1-32	>4
1-14	0.034	1-33	0.25
1-15	0.095	1-34	0.081
1-16	0.045	1-35	0.054
1-17	0.08	1-36	1.2
1-18	0.034	1-37	0.85
1-19	0.056	1-38	0.18

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
1-39	0.55	1-58	0.7
1-40	0.175	1-59	1.45
1-41	1.6	1-60	NT
1-42	7.3	1-61	7.3
1-43	0.67	1-62	0.2
1-44	0.26	1-63	1
1-45	1	1-64	>4
1-46	0.058	1-65	0.26
1-47	1.9	1-66	1.4
1-48	1.3	1-67	>4
1-49	0.23	1-68	0.43
1-50	0.04	1-69	0.3
1-51	0.8	1-70	0.11
1-52	>4	1-71	>4
1-53	NT	1-72	>4
1-54	0.13	1-73	>4
1-55	0.027	1-74	0.04
1-56	NT	1-75	0.007
1-57	0.054	1-76	NT

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
1-77	0.06	1-96	0.021
1-78	0.2	1-97	0.013
1-79	1.25	1-98	0.032
1-80	NT	1-99	0.043
1-81	2.3	1-100	0.006
1-82	>4	1-101	0.0035
1-83	0.007	1-102	0.0086
1-84	0.073	1-103	0.0066
1-85	0.014	1-104	0.086
1-86	0.011	1-105	0.0044
1-87	0.011	1-106	0.016
1-88	0.016	1-107	0.019
1-89	0.012	1-108	0.0093
1-90	0.05	1-109	0.026
1-91	0.14	1-110	0.06
1-92	0.03	1-111	0.59
1-93	0.204	1-112	0.26
1-94	0.029	1-113	0.036
1-95	0.011	1-114	0.0038

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
1-115	0.016	1-134	0.869
1-116	0.028	1-135	0.027
1-117	0.042	2-1	NT
1-118	0.034	2-2	0.832
1-119	0.0072	2-3	NT
1-120	0.016	2-4	NT
1-121	0.019	2-5	0.857
1-122	0.467	2-6	0.715
1-123	0.367	2-7	0.669
1-124	0.0039	2-8	NT
1-125	0.045	2-9	NT
1-126	0.029	2-10	0.773
1-127	0.9	2-11	NT
1-128	0.061	2-12	2.9
1-129	NT	2-13	NT
1-130	0.132	2-14	0.329
1-131	NT	2-15	0.223
1-132	0.1	2-16	0.817
1-133	0.145	2-17	0.44

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
2-18	0.31	3-17	3.2
2-19	0.55	3-18	4.3
2-20	0.04	3-19	>4
3-1	0.031	3-20	0.84
3-2	0.017	3-21	0.39
3-3	0.03	3-22	NT
3-4	0.23	3-23	>4
3-5	0.026	3-24	1.48
3-6	0.14	3-25	0.93
3-7	0.3	3-26	0.025
3-8	0.61	3-27	8.8
3-9	3.7	3-28	9.7
3-10	0.064	3-29	0.15
3-11	0.07	3-30	>4
3-12	0.05	3-31	2
3-13	0.43	3-32	>4
3-14	1.1	3-33	>4
3-15	0.3	3-34	>4
3-16	27.6	3-35	1.4

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
3-36	0.94	3-55	0.025
3-37	1.3	3-56	0.075
3-38	2.2	3-57	0.023
3-39	2.4	3-58	0.021
3-40	1.2	3-59	0.0015
3-41	1.5	3-60	0.0007
3-42	0.66	3-61	0.0054
3-43	>4	3-62	0.0019
3-44	0.5	3-63	0.007
3-45	>4	3-64	0.15
3-46	>4	3-65	0.013
3-47	>4	3-66	0.07
3-48	>4	3-67	0.017
3-49	NT	3-68	0.12
3-50	0.141	3-69	4.1
3-51	1.17	3-70	0.007
3-52	NT	4-1	NT
3-53	0.76	4-2	NT
3-54	0.206	4-3	0.12

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
4-4	NT	4-23	6.85
4-5	NT	4-24	8.1
4-6	1.2	4-25	1.9
4-7	0.32	4-26	2.1
4-8	0.55	4-27	1.5
4-9	5.1	4-28	0.67
4-10	0.2	4-29	0.48
4-11	0.6	4-30	0.83
4-12	0.095	4-31	>4
4-13	1.8	4-32	0.15
4-14	0.46	4-33	0.1
4-15	0.69	4-34	0.013
4-16	>4	4-35	0.03
4-17	1.6	4-36	0.3
4-18	1.6	4-37	0.25
4-19	0.25	4-38	0.25
4-20	NT	4-39	0.16
4-21	0.14	4-40	0.27
4-22	1.6	4-41	0.7

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
4-42	0.16	5-2	NT
4-43	2.7	5-3	NT
4-44	>4	5-4	0.057
4-45	NT	5-5	0.025
4-46	0.025	5-6	>4
4-47	0.013	5-7	0.038
4-48	0.51	6-1	NT
4-49	0.011	6-2	NT
4-50	0.034	6-3	0.395
4-51	0.036	6-4	0.308
4-52	0.038	6-5	0.94
4-53	5.25	6-6	49%@40 μM *
4-54	0.47	6-7	0.407
4-55	0.0042	6-8	0.095
4-56	0.0064	6-9	0.03
4-57	0.28	6-10	NT
4-58	0.243	6-11	NT
4-59	0.0084	6-12	0.809
5-1	NT	6-13	0.716

* 『A%@B μM』意指於B μM濃度之A%抑制。

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
6-14	0.26	6-17	0.4
6-15	0.19	6-18	0.3
6-16	0.061		

實施例序號	Mimic-human PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	Mimic-human PRP (*Ki*, μM)
7-1	0.011	7-20	0.0048
7-2	0.079	7-21	0.021
7-3	0.026	7-22	0.004
7-4	0.075	7-23	0.012
7-5	0.032	7-24	0.015
7-6	0.018	7-25	0.018
7-7	0.063	7-26	0.0021
7-8	0.15	7-27	0.017
7-9	0.59	7-28	0.042
7-10	0.98	7-29	0.0031
7-11	0.28	7-30	0.0072
7-12	0.035	7-31	0.012
7-13	0.076	7-32	0.0008
7-14	0.12	7-33	0.0067
7-15	0.6	7-34	0.016
7-16	0.59	7-35	0.01
7-17	0.0028	7-36	0.1
7-18	0.0065	7-37	0.28
7-19	0.005	7-38	0.05

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
8-1	0.035	8-21	0.27
8-2	0.11	8-22	0.22
8-3	0.33	8-23	0.57
8-4	0.014	8-24	1.4
8-5	NT	8-25	NT
8-6	0.12	8-26	NT
8-7	0.032	8-27	0.26
8-8	0.085	8-28	0.045
8-9	0.15	8-29	0.17
8-10	0.11	8-30	0.14
8-11	NT	8-31	0.019
8-12	NT	8-32	0.062
8-13	0.003	8-33	0.043
8-14	0.003	8-34	0.045
8-15	0.007	8-35	0.049
8-16	0.035	8-36	0.045
8-17	0.035	8-37	0.043
8-18	0.041	8-38	0.11
8-19	0.15	8-39	0.076
8-20	0.41		

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
9-1	0.018	9-20	0.006
9-2	0.008	9-21	0.006
9-3	NT	9-22	0.015
9-4	0.28	9-23	0.003
9-5	0.13	9-24	0.31
9-6	NT	9-25	0.0057
9-7	NT	9-26	0.016
9-8	NT	9-27	0.0065
9-9	0.3	9-28	0.00016
9-10	NT	9-29	0.0022
9-11	0.048	9-30	0.0003
9-12	NT	9-31	0.087
9-13	0.3	9-32	0.029
9-14	NT	9-33	0.041
9-15	0.042	9-34	0.015
9-16	0.88	9-35	0.22
9-17	0.019	9-36	0.17
9-18	0.010	9-37	0.20
9-19	0.003	9-38	0.049

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
9-39	NT	9-58	0.022
9-40	0.022	9-59	>10
9-41	0.037	9-60	1.2
9-42	0.027	9-61	>10
9-43	0.33	9-62	0.4
9-44	0.0098	9-63	2
9-45	0.038	9-64	1.4
9-46	0.53	9-65	9.3
9-47	3.9	9-66	0.0052
9-48	0.051	9-67	0.097
9-49	0.05	9-68	0.26
9-50	0.23	9-69	0.55
9-51	0.19	9-70	0.006
9-52	0.016	9-71	0.0007
9-53	0.031	9-72	0.0006
9-54	0.13	9-73	0.016
9-55	0.34	9-74	0.0038
9-56	0.03	9-75	0.003
9-57	0.41	9-76	0.022

實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)	實施例序號	模擬人類 PRP (*Ki*, μM)
9-77	0.006	9-96	0.078
9-78	0.025	9-97	0.006
9-79	0.0034	9-98	0.023
9-80	0.015	9-99	0.004
9-81	0.007	9-100	0.038
9-82	0.005	9-101	0.012
9-83	0.0003	9-102	0.008
9-84	0.68	9-103	0.07
9-85	2	9-104	0.014
9-86	0.69	9-105	>3
9-87	0.43	9-106	0.14
9-88	0.42	9-107	0.17
9-89	0.29		
9-90	0.11		
9-91	0.19		
9-92	1.3		
9-93	0.052		
9-94	0.28		
9-95	0.0072		

實驗 2. 人類 P2Y12 受體細胞膜與[^{3}H] 2-Mes-ADP 之結合分析

藉由結合於表達 P2Y12 受體之 HEK 細胞內的 [3H]-2MesADP 測量測試化合物是否結合至 P2Y12 受體。根據測試化合物之量之效能可通過上揭測試，通過對於 P2Y12 受體的競爭性結合測試可知於結合測試中，以放射性同位素標記結合材料(2-Mes-ADP)，並隨後測量對放射性標記材料結合的抑制程度。

P2Y12 膜蛋白碎片之製備

將所收集之 P2Y12 細胞再懸浮於含有蛋白酶抑製劑雞尾酒之低滲緩衝液(10mM HEPES, 10mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA pH 7.4)中。於冰上培養 15 分鐘後，於冰上均質化細胞(玻璃/聚四氟乙烯(teflon)均質器；1,000 rpm, 10 行程)。於 500Xg 離心 15 分鐘以獲得上清液，隨後於 30,000 再離心上清液 30 分鐘。將膜片調整至濃度為 1 mg/mL，並於-80℃儲存。

P2Y12 受體細胞膜與[^{3}H] 2-Mes-ADP 之結合分析

將體積為 100 μL 之 200 μg 膜蛋白分量入 96 孔板中。在各孔中加入體積為 50 μL 之測試化合物及[^{3}H] 2-Mes-ADP (最終：1 nM)。將 0.2 mL/孔之總反應於室溫下培養 1 小時。藉由使用 96 孔細胞收集器過濾通過 GF/B 過濾器以終止反應。以冰冷洗滌緩衝溶液(10 mM HEPES, pH 7.4, 138 mM NaCl)洗滌過濾器 10 次。於閃爍計數器中計數結合至 P2Y12 受體膜之放射性。以不具有化合物之測試組之 CPM 確定總結合，並以含有 10 μM 之 2-Mes-ADP 之測試群之 CPM 確定非專一性結合。各測試化合物之結合活性(μM)係顯示於下表 2 中。以下述者計算結合抑制百分率：[100-(於測試材料之存在下之專一性結合/於測試材料之不存在下之專一性結合× 100)]。

[表 2]

NT：未測試

實施例序號	結合活性 (IC50, μM)	實施例序號	結合活性 (IC50, μM)
1-1	0.02	1-20	0.163
1-2	0.16	1-21	0.452
1-3	0.092	1-22	0.065
1-4	0.064	1-23	0.09
1-5	0.096	1-24	0.054
1-5	0.1	1-25	0.032
1-7	0.22	1-26	0.06
1-8	0.056	1-27	0.056
1-9	0.07	1-28	0.04
1-10	0.11	1-29	0.05
1-11	0.26	1-30	0.066
1-12	0.084	1-31	0.11
1-13	0.083	1-32	0.095
1-14	0.06	1-33	0.78
1-15	0.062	1-34	0.143
1-16	0.036	1-35	0.135
1-17	0.041	1-36	0.17
1-18	0.054	1-37	0.55
1-19	0.055	1-38	0.1

實施例序號	結合活性 (IC50, μM)	實施例序號	結合活性 (IC50, μM)
1-39	0.14	1-58	0.19
1-40	0.2	1-59	0.44
1-41	0.536	1-60	NT
1-42	1.17	1-61	0.011
1-43	0.134	1-62	0.32
1-44	0.059	1-63	0.52
1-45	0.34	1-64	0.17
1-46	0.021	1-65	0.257
1-47	0.28	1-66	0.2
1-48	0.4	1-67	0.643
1-49	0.098	1-68	0.1
1-50	0.11	1-69	0.082
1-51	0.22	1-70	0.167
1-52	1.03	1-71	0.526
1-53	NT	1-72	0.517
1-54	0.143	1-73	0.36
1-55	0.06	1-74	0.033
1-56	NT	1-75	0.032
1-57	0.015	1-76	0.028

實施例序號	結合活性 (IC50, μM)	實施例序號	結合活性 (IC50, μM)
1-77	0.047	1-96	0.63
1-78	0.11	1-97	0.14
1-79	0.37	1-98	0.47
1-80	0.043	1-99	0.13
1-81	0.32	1-100	NT
1-82	14.3	1-101	NT
1-83	0.32	1-102	NT
1-84	0.16	1-103	0.05
1-85	0.096	1-104	0.08
1-86	0.024	1-105	NT
1-87	0.067	1-106	NT
1-88	NT	1-107	NT
1-89	0.055	1-108	NT
1-90	0.11	1-109	0.08
1-91	0.19	1-110	0.67
1-92	NT	1-111	0.15
1-93	NT	1-112	0.05
1-94	NT	1-113	0.032
1-95	NT	1-114	NT

實施例序號	結合活性 (IC50, μM)	實施例序號	結合活性 (IC50, μM)
1-115	0.11	1-134	1
1-116	0.07	1-135	0.067
1-117	0.22	2-1	1.1
1-118	NT	2-2	0.097
1-119	NT	2-3	0.847
1-120	0.038	2-4	8.92
1-121	NT	2-5	0.71
1-122	0.22	2-6	0.835
1-123	0.26	2-7	0.21
1-124	NT	2-8	2.28
1-125	0.15	2-9	2.17
1-126	0.13	2-10	0.22
1-127	0.1	2-11	1.82
1-128	0.1	2-12	0.46
1-129	NT	2-13	1.1
1-130	0.32	2-14	0.1
1-131	1.93	2-15	0.24
1-132	0.047	2-16	0.188
1-133	NT	2-17	0.367

實施例序號	結合活性 (IC50, μM)	實施例序號	結合活性 (IC50, μM)
2-18	0.33	3-17	0.11
2-19	0.362	3-18	0.4
2-20	0.26	3-19	0.17
3-1	0.14	3-20	0.084
3-2	0.2	3-21	0.11
3-3	0.113	3-22	0.13
3-4	0.17	3-23	0.37
3-5	0.091	3-24	0.16
3-6	0.69	3-25	0.17
3-7	0.54	3-26	0.149
3-8	0.331	3-27	5.38
3-9	0.826	3-28	0.179
3-10	0.14	3-29	0.22
3-11	0.072	3-30	0.28
3-12	0.16	3-31	0.196
3-13	0.41	3-32	0.65
3-14	0.24	3-33	2.22
3-15	0.053	3-34	0.473
3-16	0.039	3-35	0.099

實施例序號	結合活性 (IC50, μM)	實施例序號	結合活性 (IC50, μM)
3-36	0.26	3-55	0.15
3-37	0.198	3-56	NT
3-38	0.179	3-57	NT
3-39	0.3	3-58	0.4
3-40	0.23	3-59	NT
3-41	0.39	3-60	NT
3-42	0.25	3-61	NT
3-43	0.65	3-62	NT
3-44	0.18	3-63	0.043
3-45	1.9	3-64	0.11
3-46	2.33	3-65	0.18
3-47	0.375	3-66	0.15
3-48	0.34	3-67	0.09
3-49	0.406	3-68	0.14
3-50	0.596	3-69	0.18
3-51	0.7	3-70	0.017
3-52	20%@30 μM *	4-1	0.24
3-53	0.57	4-2	3.05
3-54	NT	4-3	0.63

* 『A%@B μM』意指於B μM濃度之A%抑制。

實施例序號	結合活性 (IC50, μM)	實施例序號	結合活性 (IC50, μM)
4-4	1	4-23	0.42
4-5	1.58	4-24	0.7
4-6	2.89	4-25	0.353
4-7	0.62	4-26	0.16
4-8	0.47	4-27	0.13
4-9	1.1	4-28	0.33
4-10	1.55	4-29	0.33
4-11	0.66	4-30	6.5
4-12	1.1	4-31	0.42
4-13	4.92	4-32	0.23
4-14	1.29	4-33	0.075
4-15	0.63	4-34	0.068
4-16	0.65	4-35	0.13
4-17	0.21	4-36	0.25
4-18	1.53	4-37	0.192
4-19	0.5	4-38	0.32
4-20	4.21	4-39	0.1
4-21	1.11	4-40	0.23
4-22	0.85	4-41	0.41

實施例序號	結合活性 (IC50, μM)	實施例序號	結合活性 (IC50, μM)
4-42	0.029	5-2	2.32
4-43	0.147	5-3	1.15
4-44	1.6	5-4	0.072
4-45	NT	5-5	0.17
4-46	NT	5-6	0.63
4-47	0.024	5-7	0.032
4-48	0.21	6-1	0.133
4-49	0.033	6-2	1.2
4-50	0.057	6-3	0.62
4-51	0.04	6-4	0.128
4-52	0.014	6-5	0.266
4-53	0.3	6-6	0.315
4-54	0.37	6-7	0.49
4-55	0.174	6-8	0.13
4-56	0.17	6-9	0.12
4-57	0.24	6-10	7
4-58	0.3	6-11	39.3%@30 μM *
4-59	0.04	6-12	0.76
5-1	0.68	6-13	2.46

* 『A%@B μM』意指於B μM濃度之A%抑制。

實施例序號	結合活性 (IC50, μM)	實施例序號	結合活性 (IC50, μM)
6-14	0.322	6-33	2.37
6-15	0.4	6-34	0.12
6-16	0.31	6-35	2.3
6-17	0.75	6-36	0.64
6-18	0.67	6-37	0.4
6-19	1.95	6-38	4.42
6-20	7.64	6-39	1.5
6-21	14.5	6-40	1.95
6-22	10	6-41	23.6%@30 μM *
6-23	12	6-42	26.4%@30 μM *
6-24	30	6-43	46.4
6-25	38.6%@30 μM *	6-44	21.5
6-26	16.4		
6-27	10		
6-28	5.6		
6-29	29.8		
6-30	1.04		
6-31	4.66		
6-32	4.64		

＊『A%@B μM』意指於 B μM 濃度之 A%抑制。

【圖式簡單說明】無

【主要元件符號說明】無

I389913

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：98129498

※申請日：98、9、2　※IPC分類：

C07D 495/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

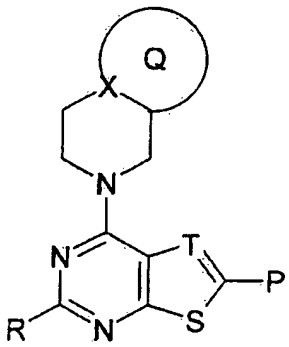
并合雜環化合物

FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND

二、中文發明摘要：

本發明係關於具有下式 1 之并合雜環化合物（其係有用於作為血小板凝集抑製劑），用於製備該化合物之方法，以及一種包括該化合物之用於抑制血小板凝集的醫藥組成物：

[式 1]

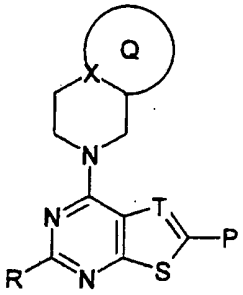


其中，P、Q、R、T及X係如說明書所定義者。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a fused heterocyclic compound having the following Formula 1, which is useful as a platelet aggregation inhibitor, a method for preparing the same, and a pharmaceutical composition for inhibiting platelet aggregation comprising the same:

[Formula 1]



wherein P, Q, R, T and X are as defined in the specification.

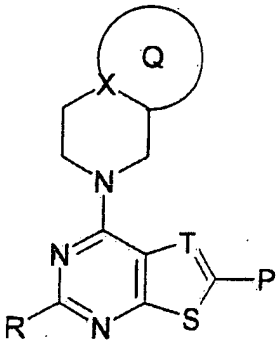
四、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第（　）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

[式 1]



公告本

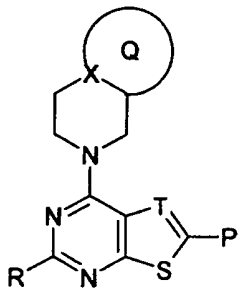
101年8月23日修(更)正本

第 098129498 號專利申請案
101 年 8 月 23 日修正替換頁

七、申請專利範圍：

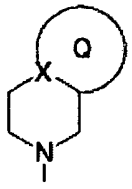
1. 一種具有下式 1 之化合物或其醫藥可接受之鹽，

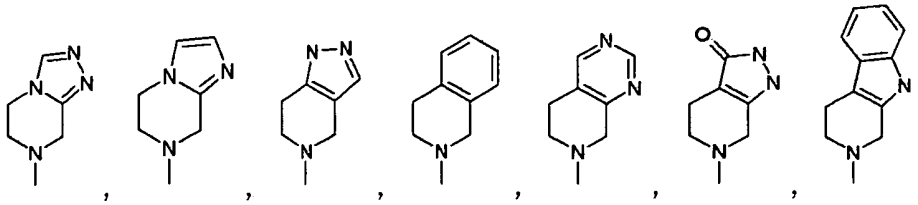
[式 1]



其中，

T 係表示 N 或 C，

取代基  係視需要經由 1 至 2 個選自下列所組成群組之取代基取代：側氧基；視需要經由氟取代之 C_1-C_4-烷基；羥基-C_1-C_4-烷基；C_1-C_4-烷氧基；苯基；以及呋喃基，且係表示選自下列結構之雜環：



P 係表示視需要經由鹵素取代之 C_1-C_6 烷基，以及

R 係表示選自下列基之基：

(i) -C_1-C_6-烷基-R^1

其中，R^1 係選自羥基；羧基；胺甲醯基；硫代胺甲醯基；C_1-C_6-烷氧基羰基；視需要經由羧基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 C_6-C_{10}-芳氧基；C_6-C_{10}-芳基羰氧

基；包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 3 員至 7 員雜芳基；以及包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由羥基取代之 3 員至 7 員雜環，

(ii) $-NR^2R^3$

其中，R^2 及 R^3 係各自獨立選自氫；視需要經由胺基(該胺基係視需要經由甲醯基、C_1-C_6-烷基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基或胺甲醯基取代)、氰基、胺甲醯基、羥基、羧基、羥基-C_6-C_{10}-芳基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、羥基-C_1-C_6-烷氧基、包含 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜環(該雜環係視需要經由側氧基、C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷基羰基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代)、或包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜芳基取代之 C_1-C_6-烷基；C_1-C_6-烷基羰基；甲醯基；C_1-C_6-烷氧基羰基；胺甲醯基；視需要經由羥基或羥基 C_1-C_6-烷氧基取代之 C_3-C_6-環烷基；包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜環(該雜環係視需要經由 C_1-C_6-烷基羰基取代)；C_6-C_{10}-芳基；C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基；包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 3 員至 7 員雜芳基，

(iii) $-O-R^4$

其中，R^4係選自下列基：

(a) 氫，

(b) 視需要經由下列基取代之 C_1-C_6-烷基：羥基；C_1-C_6-烷氧基；胺基(該胺基係視需要經由 C_1-C_6-烷基、羥基-C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-烷基羰氧基-C_1-C_6-烷基、甲醯基、C_1-C_6-烷基羰基、胺甲醯基、C_1-C_6-烷基胺基羰基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代)；鹵素；氰基；胺甲醯基；醯肼基羰基；羧基；側氧基；C_1-C_6-烷基羰氧基-C_1-C_6-烷氧基；視需要經由鹵素取代之 C_6-C_{10}-芳基；包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基-C_1-C_6-烷基或 C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基取代之 3 員至 7 員雜芳基；包含 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由側氧基、C_1-C_6-烷基羰基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 3 員至 7 員雜環；於雜芳基內包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由鹵素取代之 3 員至 7 員雜芳基羰基胺基；於雜環內包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜環基羰基；於雜環內包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜環基羰基胺基；視需要經由鹵素取代之 C_6-C_{10}-芳氧基羰基胺基；C_3-C_6-環烷基胺基羰基；或視需要

經由鹵素取代之 C_6-C_{10}-芳基羰基胺基，

(c) 視需要與苯環并合之 C_3-C_6-環烷基，

(d) 視需要經由 C_1-C_6-烷氧基羰基或羧基取代之 C_1-C_6-烷基胺基-C_1-C_6-烷基，

(e) C_3-C_6-環烷基羰基胺基-C_1-C_6-烷基，

(f) C_3-C_6-環烷基磺醯基胺基-C_1-C_6-烷基，

(g) 視需要經由羥基、鹵素、胺基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基磺醯基或胺基磺醯基取代之 C_1-C_6-烷基羰基胺基-C_1-C_6-烷基，

(h) 視需要經由鹵素取代之 C_1-C_6-烷基磺醯基胺基-C_1-C_6-烷基，

(i) 視需要經由下列基取代之 C_6-C_{10}-芳基：氰基；甲醯基；羧基；C_1-C_6-烷氧基羰基；羥基-C_1-C_6-烷基；羧基-C_1-C_6-烷基；C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基；羧基-C_1-C_6-烷氧基；C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷氧基；或包含 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜環，

(j)包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由 C_1-C_6-烷基或 C_1-C_6-烷基羰基取代之 3 員至 7 員雜環，

(k) 包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜芳基，

(iv) $-S-R^5$

其中，R^5 係選自 C_6-C_{10}-芳基、C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-

烷基或包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜芳基，

(v) $-C(=O)-R^6$

其中，R^6 係選自羥基；C_1-C_6-烷氧基；胺基；視需要經由氰基、羥基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基或 C_6-C_{10}-芳基取代之 C_1-C_6-烷基胺基；C_6-C_{10}-芳基胺基；以及包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由羥基、羧基、C_1-C_6-烷基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 3 員至 7 員雜環，

(vi) 包括 1 至 4 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜芳基，該雜芳基視需要經由一個或多個選自下列之取代基取代：C_1-C_6-烷基；胺基；C_1-C_6-烷氧基；C_1-C_6-烷氧基羰基；C_6-C_{10}-芳基；羧基；以及硝基，其中，該取代基係未經取代或經由羥基、氰基、羧基、C_1-C_6-烷氧基、甲醯基、C_1-C_6-烷基羰基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_3-C_6-環烷基、C_6-C_{10}-芳基或胺基單取代或二取代；

(vii) 飽和或部份不飽和之單環或并合之包括 1 至 4 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 10 員雜環，該雜環係通過環原子氮與骨架相連接，且視需要經由一個或多個選自下列基之取代基取代：

(a) 羥基、鹵素、側氧基、氰基、羧基、羥基亞胺基、醯肼基羰基，

(b) 未經取代或經由 C_1-C_6-烷基(該 C_1-C_6-烷

基係視需要經由羥基取代)、甲醯基、C_1-C_6-烷基羰基或 C_1-C_6-烷氧基羰基獨立單取代或二取代之胺基，

(c) 未經取代或經由 C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-環烷基、羥基、羥基-C_1-C_6-烷基、胺基-C_1-C_6-烷基或 C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基磺醯基單取代或二取代之胺甲醯基，

(d) 視需要經由 C_6-C_{10}-芳基取代之 C_1-C_6-烷氧基亞胺基，

(e) 視需要經由羥基、鹵素或胺基(該胺基係視需要經由 C_1-C_6-烷基羰基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代)取代之 C_1-C_6-烷基，

(f) C_1-C_6-烷氧基，

(g) 視需要經由羥基或鹵素取代之 C_1-C_6-烷基羰基，

(h) 視需要經由 C_1-C_6-烷基羰氧基取代之 C_1-C_6-烷氧基羰基，

(i) C_1-C_6-烷基磺醯基，

(j) C_1-C_6-烷基羰氧基，

(k) 視需要經由下列基取代之 C_1-C_6-烷基羰基胺基：羥基；胺基；氰基；鹵素；C_1-C_6-烷氧基；或包含 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由胺基取代之 3 員至 7 員雜芳基，

(l) C_3-C_6-環烷基羰基胺基，

(m)於雜芳基中包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由鹵素取代之 3 員至 7 員雜芳基羰基胺基，

(n) C_1-C_6-烷基磺醯基胺基，

(o)視需要經由羥基取代之 C_6-C_{10}-芳基，

(p) C_3-C_6-環烷基，

(q) C_3-C_6-環烷基-C_1-C_6-烷基，

(r)視需要經由鹵素取代之 C_1-C_6-芳氧基羰基胺基，

(s) 視需要經由鹵素取代之 C_6-C_{10}-芳基羰基胺基，

(t) C_3-C_6-環烷基胺基羰基胺基，

(u) 視需要經由鹵素取代之 C_6-C_{10}-芳基胺基羰基胺基，

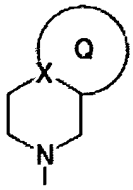
(v)於雜芳基中包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子且視需要經由鹵素取代之 3 員至 7 員雜芳基磺醯基胺基羰基胺基，以及

(w)於雜環中包括 1 至 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 7 員雜環基羰基；以及

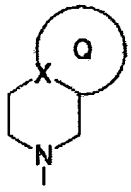
(viii) 疊氮基。

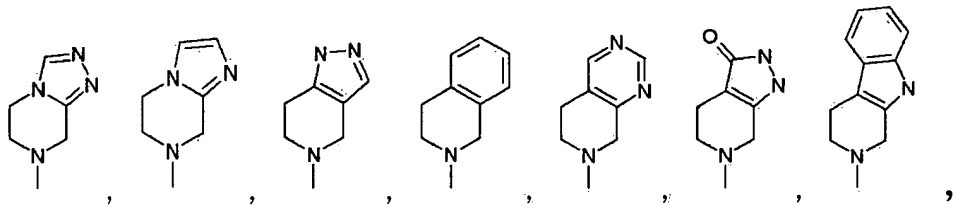
2. 如申請專利範圍第1項之具有式1化合物或其醫藥可接

第 098129498 號專利申請案
101 年 8 月 23 日修正替換頁

受之鹽，其中，P、  、R 及 T 係如下定義者：

T 係表示 N 或 C，

取代基  係視需要經由 1 至 2 個選自下列所組成群組之取代基取代：側氧基；視需要經由氟取代之 C_1-C_4-烷基；羥基-C_1-C_4-烷基；C_1-C_4-烷氧基；苯基；以及呋喃基，且係表示選自下列結構之雜環：



P 係表示視需要經由鹵素取代之 C_1-C_6-烷基，以及

R 係表示選自下列基之基：

(i) -C_1-C_6-烷基-R^1

其中，R^1 係選自羥基；羧基；胺甲醯基；硫代胺甲醯基；C_1-C_6-烷氧基羰基；視需要經由羧基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 C_6-C_{10}-芳氧基；C_6-C_{10}-芳基羰氧基；包括 1 至 2 個選自氮原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 5 員至 6 員雜芳基；以及視需要經由羥基取代之包括 1 至 2 個氮原子之 5 員至 6 員雜環，

(ii) -NR^2R^3

其中，R^2 及 R^3 係各自獨立選自氫；視需要經由胺基(該胺基係視需要經由胺甲醯基取代)、羥基、羧基、羥基-C_6-C_{10}-芳基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、羥基-C_1-C_6-烷氧基，或包括 1 至 2 個選自氮原子及硫原子之雜原子之 5 員至 6 員雜環(該雜環係視需要經由側氧基或 C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基取代)取代之 C_1-C_6-烷基；視需要經由羥基或羥基-C_1-C_6-烷氧基取代之 C_3-C_6-環烷基；包括 1 至 2 個氮原子之 4 員至 6 員雜環；C_6-C_{10}-芳基；C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基；包括 1 至 2 個選自氮原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 5 員至 6 員雜芳基，

(iii) -O-R^4

其中，R^4 係選自下列基：

(a)氫，

(b)視需要經由下列基取代之 C_1-C_6-烷基：羥基；C_1-C_6-烷氧基；胺基(該胺基係視需要經由甲醯基或 C_1-C_6-烷基羰基取代)；側氧基；C_1-C_6-烷基羰氧基-C_1-C_6-烷氧基；視需要經由鹵素取代之 C_6-C_{10}-芳基；包括 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子且視需要經由羧基-C_1-C_6-烷基或 C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基取代之 5 員至 6 員雜芳基；包括 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子且視需要經由側氧基取代之 4 員至 6 員雜環；或於雜芳基中包括 1 至 2 個氮原子之 5 員至 6 員雜芳基羰基胺

基，

(c) 視需要與苯環并合之 C_3-C_6-環烷基，

(d) 視需要經由 C_1-C_6-烷氧基羰基或羧基取代之 C_1-C_6-烷基胺基-C_1-C_6-烷基，

(e) C_3-C_6-環烷基羰基胺基-C_1-C_6-烷基，

(f) C_3-C_6-環烷基磺醯基胺基-C_1-C_6-烷基，

(g) 視需要經由羥基、鹵素、胺基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷基磺醯基或胺基磺醯基取代之 C_1-C_6-烷基羰基胺基-C_1-C_6-烷基，

(h) 視需要經由鹵素取代之 C_1-C_6-烷基磺醯基胺基-C_1-C_6-烷基，

(i) 視需要經由下列基取代之 C_6-C_{10}-芳基：氰基；甲醯基；羧基；C_1-C_6-烷氧基羰基；羥基-C_1-C_6-烷基；羧基-C_1-C_6-烷基；C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷基；羧基-C_1-C_6-烷氧基；C_1-C_6-烷氧基羰基-C_1-C_6-烷氧基；或包括 1 至 2 個氮原子之 5 員至 6 員雜環，

(j) 視需要經由 C_1-C_6-烷基取代之包括 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子之 4 員至 6 員雜環，

(k) 包括 1 至 2 個氮原子之 5 員至 6 員雜芳基；

(iv) -S-R^5

其中，R^5 係選自 C_6-C_{10}-芳基、C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基或包括 1 至 2 個氮原子之 5 員至 6 員雜芳基；

第 098129498 號專利申請案
101 年 8 月 23 日修正替換頁

(v) $-C(=O)-R^6$

其中，R^6係選自羥基；C_1-C_6-烷氧基；胺基；視需要經由氰基、羥基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基或 C_6-C_{10}-芳基取代之 C_1-C_6-烷基胺基；C_6-C_{10}-芳基胺基；以及包括 1 至 2 個氮原子且視需要經由羥基、羧基、C_1-C_6-烷基或 C_1-C_6-烷氧基羰基取代之 5 員至 6 員雜環，

(vi) 包括 2 至 4 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 5 員至 6 員雜芳基，該雜芳基視需要經由一個或多個選自 C_1-C_6-烷基；胺基；羧基；C_1-C_6-烷氧基；C_1-C_6-烷氧基羰基；以及 C_6-C_{10}-芳基之取代基取代，其中，該取代基係未經取代或經由羥基、氰基、羧基、C_1-C_6-烷氧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、C_3-C_6-環烷基或 C_6-C_{10}-芳基單取代或二取代，

(vii) 飽和或部份不飽和之單環或并合之包括 1 至 4 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之 3 員至 10 員雜環，該雜環係通過環原子氮與該骨架相連接，且視需要經由一個或多個選自下列基之取代基取代：

(a) 羥基、側氧基、氰基、羧基、羥基亞胺基，

(b) 未經取代或經由 C_1-C_6-烷基(該烷基係視需要經由羥基取代)或 C_1-C_6-烷氧基羰基單取代或二取代之胺基，

(c) 未經取代或經由 C_1-C_6-烷基、羥基、羥基-C_1-C_6-烷基、胺基-C_1-C_6-烷基或 C_6-C_{10}-芳基-C_1-C_6-烷基磺醯基單取代或二取代之胺甲醯基，

(d) 視需要經由 C_6-C_{10}-芳基取代之 C_1-C_6-烷氧基亞胺基，

(e) 視需要經由羥基、鹵素或胺基取代之 C_1-C_6-烷基，

(f) C_1-C_6-烷氧基，

(g) 視需要經由羥基或鹵素取代之 C_1-C_6-烷基羰基，

(h) 視需要經由 C_1-C_6-烷基羰氧基取代之 C_1-C_6-烷氧基羰基，

(i) C_1-C_6-烷基磺醯基，

(j) C_1-C_6-烷基羰氧基，

(k) 視需要經由下列基取代之 C_1-C_6-烷基羰基胺基：羥基；胺基；氰基；鹵素；C_1-C_6-烷氧基；或包括 1 至 2 個選自氮原子及硫原子之雜原子且視需要經由胺基取代之 5 員至 6 員雜芳基，

(l) C_3-C_6-環烷基羰基胺基，

(m) 於雜芳基中包括 1 至 2 個選自氮原子及氧原子之雜原子之 5 員至 6 員雜芳基羰基胺基，

(n) C_1-C_6-烷基磺醯基胺基，

(o) 視需要經由羥基取代之 C_6-C_{10}-芳基，

(p) C_3-C_6-環烷基，以及

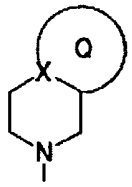
(q) C_3-C_6-環烷基-C_1-C_6-烷基。

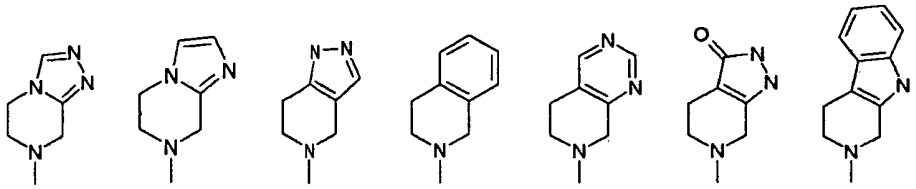
3. 如申請專利範圍第 1 項之具有式 I 化合物或其醫藥可接受之鹽，其中：

第 098129498 號專利申請案
101 年 8 月 23 日修正替換頁

T 係表示 N 或 C，

P 係表示視需要經由氟取代之 C_1-C_4-烷基，

取代基  係視需要經由 1 至 2 個選自下列所組成群組之取代基取代：側氧基；視需要經由氟取代之 C_1-C_4-烷基；羥基-C_1-C_4-烷基；C_1-C_4-烷氧基；苯基；以及呋喃基，且係表示選自下列結構之雜環：



，以及

R 係表示選自下列基之基：

(i) -C_1-C_4-烷基-R^1

其中，R^1 係選自羥基；羧基；胺甲醯基；硫代胺甲醯基；C_1-C_4-烷氧基羰基；視需要經由羧基或 C_1-C_4-烷氧基羰基取代之苯氧基；苯甲醯氧基；包括 1 至 2 個選自氮原子及硫原子之雜原子且視需要經由羧基或 C_1-C_4-烷氧基羰基取代之噻唑基；以及視需要經由羥基取代之吡咯啶基，

(ii) -NR^2R^3

其中，R^2 及 R^3 係各自獨立選自氫；視需要經由胺基(該胺基係視需要經由胺甲醯基取代)、羥基、羧基、羥基苯基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷氧基羰基、羥基-C_1-C_4-烷氧基或視需要經由側氧基或苄基取代之吡咯

啶基或噻唑啶基取代之 C_1-C_4-烷基；視需要經由羥基或羥基-C_1-C_4-烷氧基取代之 C_3-C_6-環烷基；包括 1 個氮原子之 4 員至 5 員雜環；吡唑基；苯基；苄基；嘧啶基；以及視需要經由羧基或 C_1-C_4-烷氧基羰基取代之噻唑基，

(iii) -O-R^4

其中，R^4 係選自下列基：

(a) 氫，

(b)視需要經由下列基取代之 C_1-C_4-烷基：羥基；C_1-C_4-烷氧基；胺基(該胺基係視需要經由甲醯基或 C_1-C_4-烷基羰基取代)；側氧基；C_1-C_4-烷基羰氧基-C_1-C_4-烷氧基；視需要經由鹵素取代之苯基；吡啶基；視需要經由羧基-C_1-C_4-烷基或 C_1-C_4-烷氧基羰基-C_1-C_4-烷基取代之嗯唑基；包括 1 個選自氮原子及氧原子之雜原子且視需要經由側氧基取代之 5 員雜環；或吡啶基羰基胺基，

(c) 視需要與苯環并合之 C_5-C_6-環烷基，

(d) 視需要經由 C_1-C_4-烷氧基羰基或羧基取代之 C_1-C_4-烷基胺基-C_1-C_4-烷基，

(e) C_5-C_6-環烷基羰基胺基-C_1-C_4-烷基，

(f) C_5-C_6-環烷基磺醯基胺基-C_1-C_4-烷基，

(g) 視需要經由羥基、鹵素、胺基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷基磺醯基或胺基磺醯基取代之 C_1-C_4-烷基羰基胺基-C_1-C_4-烷基，

(h) 視需要經由鹵素取代之 C_1-C_4-烷基磺醯基胺基-C_1-C_4-烷基，

(i) 視需要經由下列基取代之苯基：氰基；甲醯基；羧基；C_1-C_4-烷氧基羰基；羥基-C_1-C_4-烷基；羧基-C_1-C_4-烷基；C_1-C_4-烷氧基羰基-C_1-C_4-烷基；羧基-C_1-C_4-烷氧基；C_1-C_4-烷氧基羰基-C_1-C_4-烷氧基；或哌啡基，

(j) 四氫呋喃基；視需要經由 C_1-C_4-烷基取代之吡咯啶基；或四氫吖唉基，

(k) 吡啶基，

(iv) -S-R^5

其中，R^5 係選自苯基、苄基及嘧啶基，

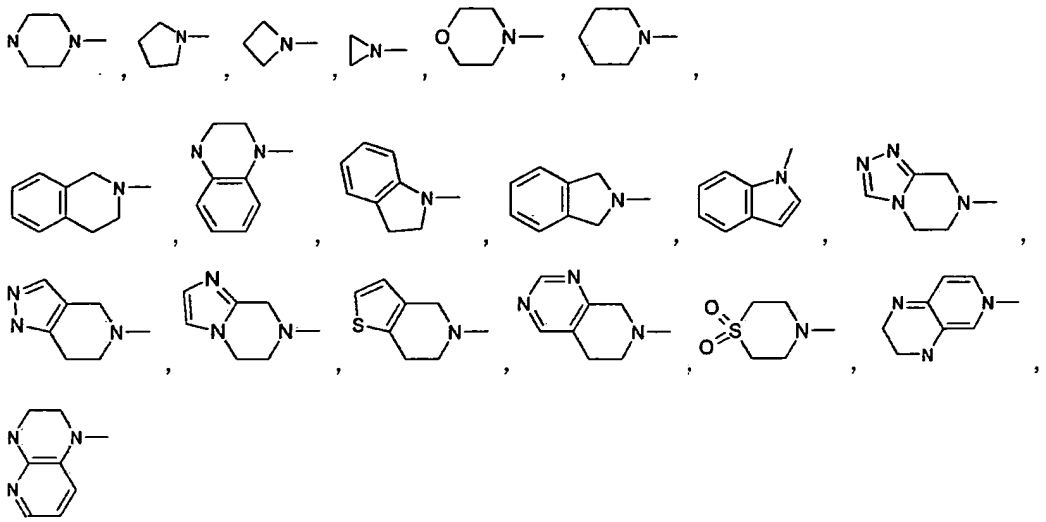
(v) -C(=O)-R^6

其中，R^6 係選自羥基；C_1-C_4-烷氧基；胺基；視需要經由氰基、羥基、羧基、C_1-C_4-烷氧基羰基或苯基取代之 C_1-C_4-烷基胺基；苯基胺基；以及視需要經由羥基、羧基、C_1-C_4-烷基或 C_1-C_4-烷氧基羰基取代之吡咯啶基、哌啶基及哌啡基，

(vi) 視需要經由一個或多個選自 C_1-C_4-烷基；胺基；羧基；C_1-C_4-烷氧基；C_1-C_4-烷氧基羰基；以及苯基之取代基取代之噁二唑基、異噁二唑基、四唑基、噻唑基或吡唑基，其中，該取代基係未經取代或經由羥基、氰基、羧基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷氧基羰基、C_3-C_6-環烷基或苯基單取代或二取代，

第 098129498 號專利申請案
101 年 8 月 23 日修正替換頁

(vii) 選自下列結構並視需要經由一個或多個選自群組(a)至(q)之取代基取代之雜環：



(a) 羥基、側氧基、氰基、羧基、羥基亞胺基，

(b) 未經取代或經由 C_1-C_4-烷基(該烷基係視需要經由羥基取代)或 C_1-C_4-烷氧基羰基單取代或二取代之胺基，

(c) 未經取代或經由 C_1-C_4-烷基、羥基、羥基-C_1-C_4-烷基、胺基-C_1-C_4-烷基或苄基磺醯基單取代或二取代之胺甲醯基，

(d) 視需要經由苯基取代之 C_1-C_4-烷氧基亞胺基，

(e) 視需要經由羥基、鹵素或胺基取代之 C_1-C_4-烷基，

(f) C_1-C_4-烷氧基，

(g) 視需要經由羥基或鹵素取代之 C_1-C_4-烷基羰基，

(h) 視需要經由 C_1-C_4-烷基羰氧基取代之

C_1-C_4-烷氧基羰基，

(i) C_1-C_4-烷基磺醯基，

(j) C_1-C_4-烷基羰氧基，

(k) 視需要經由下列基取代之 C_1-C_6-烷基羰基胺基：羥基；胺基；氰基；鹵素；C_1-C_4-烷氧基；或視需要經由胺基取代之噻唑基、咪唑基或吡啶基，

(l) C_3-C_6-環烷基羰基胺基，

(m) 吡啶基羰基胺基或呋喃基羰基胺基，

(n) C_1-C_4-烷基磺醯基胺基，

(o) 視需要經由羥基取代之苯基，

(p) C_3-C_6-環烷基，以及

(q) C_3-C_6-環烷基-C_1-C_4-烷基。

4. 一種用於預防及治療血管疾病之醫藥組成物，包括作為活性成份之如申請專利範圍第1項之具有式1化合物或其醫藥可接受之鹽，及醫藥可接受之載體，其中，該血管疾病係選自安定型或不安定型心絞痛、動脈粥樣硬化之早期動脈血栓形成併發症、暫時性腦缺血、周圍血管疾病、溶血栓劑或非溶血栓劑造成之心肌梗塞、動脈粥樣硬化疾病參與導致之動脈併發症、外科手術或機械損傷之血栓形成併發症、散播性血管內凝血、栓塞性血小板減少性紫癜病、溶血性尿毒症症候群、敗血症之血栓形成併發症、成人型呼吸窘迫症候群、肝素誘導的血小板減少癥、子癇前癥、子癇、深靜脈血栓形成、靜脈內

血栓形成、血小板減少癥、骨髓增生異常、鐮形細胞性貧血、瘺管阻塞、脈管炎、動脈炎、腎小球性腎炎、血管損傷或發炎之二期血栓形成、偏頭痛、雷諾氏現象、血小板粥樣斑形成及發展、狹窄及再狹窄、以及發炎、哮喘、中樞神經疾病、或與血小板及血小板誘導因子相關之轉變或生長。

5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中，該組成物係用於抑制與血小板凝集所導致之血栓形成相關之循環疾病；加速血小板之分離；抗血栓形成；包括皮膚及肌瓣之重建外科；或於生物體內機械性誘導血小板活化。

6. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中，該血管疾病係選自靜脈栓塞、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈及腦動脈血栓形成、心肌梗塞、中風、腦栓塞、腎栓塞、肺栓塞、血栓性中風、暫時性腦缺血、周圍血管疾病及安定型或不安定型心絞痛。