

公告本

88年6月11日修正
87.03.03補充

| | |
|------|--|
| 申請日期 | 87.03.03 |
| 案 號 | 87103084 |
| 類 別 | C _{07D} 407/0, 407/4, 413/14, A61K 31/529 |

A4
C4

第 87103084 號專利申請案
中文說明書修正頁(88年6月)

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 464648 新 型

| | | |
|--------------|---------------|---|
| 一、發明 名稱 | 中 文 | 具有抗菌活性之經取代 2,4-二胺基嘓啶，其製法及含彼等之醫藥組合物 |
| | 英 文 | SUBSTITUTED 2,4-DIAMINOPYRIMIDINES HAVING ANTI-BACTERIAL ACTIVITY, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME |
| 二、發明人 創作人 | 姓 名 | 1. 菲利普 蓋瑞 2. 克麗思汀 修博斯克瓦倫 3. 辛尼斯 裴林登 4. 珍-露克 史派克林 5. 皮爾-察爾思 魏斯 |
| | 國 籍 | 1. 瑞士; 2. 法國; 3. 瑞士; 4. 法國; 5. 瑞士 |
| | 住、居所 | 1. 瑞士賓尼根市因登侯曼頓路2號 2. 法國朵門那克市德拉堅達馬瑞路 3. 瑞士布洛恩市史圖茲哈德路2號 4. 法國凱伯史卡佛賀夫市德思發生思路2號 5. 瑞士慕登茲市安特瓦特維格路27號 |
| 三、申請人 | 姓 名 (名稱) | 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 |
| | 國 籍 | 瑞士 |
| | 住、居所 (事務所) | 瑞士貝士勞市格蘭山查街124號 |
| | 代 表 人 姓 名 | 菲杜林. 克勞士納 羅蘭. 包爾 |

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

464648

(由本局填寫)

| |
|--------|
| 承辦人代碼： |
| 大類： |
| IPC分類： |

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

歐盟 1997年3月3日 97103436.8 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

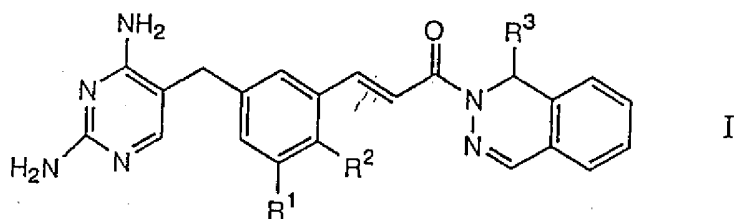
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明

| | |
|----------|----|
| (1) | 修正 |
| 88年6月11日 | 補充 |

本發明係有關以下通式的經取代2,4-二氨基嘓啶



(其中 R^1 表示較低碳數烷氧基， R^2 表示羥基或較低碳數烷氧基， R^3 表示氫、氟基、較低碳數烷基、烯基、環烷基、二環基、芳基、雜環基、雜芳基、芳烷基、芳基-Q-烷基、雜環基烷基或式 CR^4R^4' 、 COR^5 基團；Q表示-SO-或 SO_2 ； R^4 和 R^4' 分別表示氫、烷基、芳基或雜環基， R^5 表示氫、烷基、烷氧基、芳基或雜環基，或 R^4 與 R^5 可一起形成 $-CR^4R^4'$ 、 COR^5 基團，n為2-5的整數)及其醫藥上有用的鹽。

本發明之化合物與WO-A-96/16046之化合物係因本發明者具有特定-CO-酞嗪-2-基而不同。

式I化合物為新的，並具有有價值的抗生素性質。其可用於控制或預防傳染病。特定言之，其顯示顯著的抗細菌活性，甚至能抗耐多種抗生素的革蘭氏陽性菌株，並能抗有耐藥性的肺炎雙球菌和條件性病原體，諸如卡氏肺囊蟲。式I化合物也可與已知抗細菌活性物質合併投藥，於是並顯示協同效果。典型的配伍藥物例子為磺胺，式I化合物或其鹽可以不同比例與之混合。

本發明的對象為式I化合物及其醫藥上可接受的鹽本身，和用作醫療活性物質，根據這些物質(視需要與磺胺合用)及其產物的藥物；使用這些物質作為藥物，和用於生產抗細

五、發明說明(2)

菌活性藥物；以及製造式I化合物及其醫藥上可接受的鹽和用於其製造的中間物。

專門術語"較低碳數烷基"和"較低碳數烷氧基"分別包括直鏈或分支烷基和烷氧基，視需要經下列一個或多個取代基取代，例子分別諸如甲基、乙基、n-丙基、異丙基、n-丁基、異丁基、第三丁基、n-戊基和n-己基，以及甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、異丙氧基、n-丁氧基、異丁氧基和第三丁氧基。這些烷基和烷氧基的合適取代基為功能基團，例子諸如胺基、二烷基胺基、嗎啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、羥基、鹵化物、腓、氰硫基、硫酸根、甲磺醯基、氧、羰基、胺甲醯基或烷氧羰基或諸如烷氧基、嗎啉代烷氧基和六氫吡啶代烷氧基的取代基。甲氧基甲基、羥甲基、羥丁基、二羥丁基、2-氧代丙基、3-丙醛和全氟己基等為這類經烷基和烷氧基的實例。

專門術語"烯基"包括直至6個碳原子的不飽和烴，含有雙鍵，諸如乙烯基、烯丙基和丁烯基等。烯鏈視需要經一個或多個取代基取代，例子諸如氟基和丙烯醯基。

專門術語"環烷基"包括以3-6個碳原子為較佳的環烷基，可經功能性基團和取代基取代，如烷基和烷氧基項下所述。

二環基團的實例為全鋼烷基或二環[2,2,1]庚-2-烯基和/或2-外基。

專門術語"芳基"代表6員單核或多核芳基，以6-14個碳原子較佳。這類基團的實例為苯基、萘基、蔥基和菲基，可經一個或多個取代基取代。上述芳基的合適取代基之例子

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

為苯基，較低碳數烷基(如甲基)；經取代較低碳數烷基(如三氟甲基、五氟乙基)； C_{3-6} 環基(如環丙基)；羥基；氟基、氟硫基；胺基；羥烷基，視需要以胺基酸或硫酸酯化(例子諸如2-胺基丙酸酯或2-胺基-5-胍基-戊酸酯)；鹵素(如氯)；較低碳數烷氧基(如甲氧基、n-丁氧基)；較低碳數烷氧基羰基(如甲氧基羰基)；二(較低碳數烷基)胺基(如二甲基胺基、二乙基胺基)；胺基甲醯基、單-或二-較低碳數烷基胺基甲醯基；較低碳數烷基磺烷基(如甲磺烷基)；較低碳數烷基磺醯基(如甲磺醯基)；胺磺醯基、N-單-或二-較低碳數烷基胺磺醯基；雜環基或雜環基較低碳數烷基。

專門術語"雜環基"包括在本發明範圍內的具有1至3個N、O和/或S原子的6員環，例子諸如環內酯、環內醯胺、縮酮(例子諸如2-甲基-1,3-二氧戊環基)、乙縮醛(如1,3-二氧戊環-2-基或1,3-二氧陸園-2-基)；這類環的實例為嗎啉-4-基、4-甲基-六氫吡嗪-1-基、咪唑-1-基、噻唑基和[1,2,4]三唑-1-基、二噻烷基、四氫吡喃基；這類雜環可經上述適用於芳基的取代基取代。這類取代基尤為較低碳數烷基、較低碳數烷氧基、羥基、胺基、羥烷基、胺烷基或氧。吡咯烷酮和甲基吡咯烷酮等為較佳的經取代雜環之實例。

專門術語"雜環較低碳數烷基"包括在本發明範圍內經烷基環接的雜環。較佳的雜環較低碳數烷基單元之例子為嗎啉-4-基甲基、4-甲基六氫吡嗪-1-基甲基、咪唑-1-基甲基、[1,2,4]三唑-1-基甲基、二氧戊環-4-基乙基、吡咯烷基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

甲基和六氫吡啶基甲基等。

專門術語"雜芳基"代表在本發明範圍內5或6員單核或多核雜芳基(以5-13個碳原子較佳),具有1-4個雜原子,以氮、氧和/或硫原子較佳。呋喃基、吡喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁二唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、噻啶基、吡嗪基、三嗪基為其實例。這些基團也可與稠環(以苯環較佳)環連。這些環連雜環的實例為苯并吡喃基、苯并呋喃基、吲哚基和喹啉基。雜芳基例如可經上述適用於芳基的取代基取代。

在式I中, R^1 基團以甲氧基較佳; R^2 以羥基、較低碳數烷氧基(例子諸如甲氧基或乙氧基)、經較低碳數烷氧基(例子諸如甲氧基甲氧基)取代的較低碳數烷氧基、經雜環基(例子諸如嗎啉-4-基乙基)取代的較低碳數烷氧基或經較低碳數烷氧基羰基較低碳數烷基(以甲氧基羰基甲基較佳)取代的較低碳數烷氧基較佳。

較佳的較低碳數烷基為以下基團:甲基(Ex. 1.32, 1.33, 2.11); 乙基(Ex. 2.13); 丙基(Ex. 1.30, 1.31, 2.15, 2.16); 3-甲基丁基(Ex. 2.17); 第三丁基(Ex. 1.23)。

較低碳數烷基 R^3 的較佳取代基為以下取代基:羥基, 例子諸如羥丙基(Ex. 2.18)、羥丁基(Ex. 2.20)、3,4-二羥丁基(Ex. 16); 甲磺基, 例子諸如甲磺甲基(Ex. 1.17); 氟, 例子諸如十三氟己基(Ex. 2.3); 胺基甲醯基氧基, 例子諸如胺基甲醯基氧丁基(Ex. 2.21)、胺基甲醯基氧丙基(Ex. 2.22);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

氟硫基，例子諸如氟硫基丁基(Ex. 11)； $-SO_4H$ ，例子諸如硫酸根合丁基(Ex. 10.2)或雜環基，例子諸如[1,3]二氧戊環-2-基乙基(Ex. 2.23)、[1,3]二氧戊環-4-基乙基(Ex. 4)。

烯基 R^3 的較佳取代基為以下取代基：氟基，例子諸如氟丁烯基(Ex. 13.1)；丙烯醯基，例子諸如丙烯醯丁烯基(Ex. 13.2)。

較佳的較低碳數環烷基 R^3 為以下基團：環丙基(Ex. 1.46, 1.52, 1.53)、環丁基(Ex. 1.56)、環戊基(Ex. 1.57)、環己基(Ex. 1.60)。

環烷基 R^3 的較佳取代基為氧代基團，例子諸如環戊酮(Ex. 1.9)、環己酮(Ex. 1.10)。

較佳的雜環基或經取代雜環基 R^3 為：二噻烷-2-基(Ex. 1.49)或四氫吡喃-2-酮(Ex. 1.14)。

"芳基-Q-烷基"基團的實例為：苯磺醯甲基(Ex. 1.69)或苯亞磺醯甲基(Ex. 2.5)。

" $CR^4R^4COR^5$ "基團的實例為：甲基羰基甲基(Ex. 1.11)、甲氧基羰基(二甲基)亞甲基 $CH_3-CO-C(CH_3)_2-$ (Ex. 1.12)、羧基羰基二甲基亞甲基 $-C(CH_3)_2-CO-OH$ (Ex. 7)、苯基羰基甲基(Ex. 1.13)、苯基羰基(甲基)甲基(Ex. 1.15)、呋喃基羰基甲基(Ex. 1.16)或嗎啉基羰基氧丁基(Ex. 2.19)。

較佳的芳基 R^3 為苯基或聯苯基，以苯基最佳。

苯基視需要經以下基團中的一個、二個或三個取代：較低碳數烷基，例子諸如甲基(Ex. 1.19、1.22、1.25、1.40、1.41)、乙基(Ex. 1.20)、丁基(Ex. 1.3)、第三丁基(Ex. 1.18)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

；經取代較低碳數烷基，例子諸如羥甲基(Ex. 2.6、2.8、2.9、2.12、3.3、8.3)、羥丁基(Ex. 1.68、2.12)、甲氧基甲基(Ex. 1.71)、三氟甲基(Ex. 1.58)、二甲基胺甲基(Ex. 1.7)、二異丙基胺甲基(Ex. 1.72)、2-胺基丙鹽甲基(Ex. 9.1)、胺基甲鹽基氧甲基(Ex. 2.14)；較低碳數烷氧基，以氧甲基較佳(Ex. 1.62, 32.6)；鹵素，以氟(Ex. 2.1, 2.2)、氯(Ex. 1.73)較佳；甲磺基(Ex. 1.47, 1.54, 1.55)；二甲胺基(Ex. 1.38)；二甲胺磺鹽基(Ex. 1.6, 1.70)；氟基(Ex. 1.64)；羥基(Ex. 2.7, 2.10)；較低碳數烷氧基，例子諸如甲氧基(Ex. 1.61, 32.3)；經取代較低碳數烷氧基，例子諸如羥乙氧基(Ex. 32.11)、三氟甲氧基(Ex. 1.21)、1-乙氧基乙氧基(Ex. 1.35)、2-乙氧基-乙氧基(Ex. 1.39)；較低碳數烷氧基羰基，例子諸如第三丁氧基羰基(Ex. 1.65)；雜芳基，例子諸如吡咯-1-基(Ex. 1.42)、呋喃-2-基(Ex. 1.28, 1.29, 1.4, 3.2, 8.2)、噻唑-2-基(Ex. 1.5)；雜環基較低碳數烷基，例子諸如4-甲基六氫吡嗪-1-基甲基(Ex. 1.75)、4-嗎啉-4-基甲基(Ex. 1.76)。

較佳的雜芳基 R^3 為吡啶基(Ex. 1.51, 1.2, 32.8)、嘧啶基、苯硫-2-基(Ex. 1.66)、5,6-二氫-4H-吡喃-2-基(Ex. 1.24)，[1,3]二氧雜環戊烯并[4,5-b]吡啶-6-基(Ex. 32.13)。

雜芳基 R^3 視需要經以下基團中的一個、二個或三個取代：較低碳數烷基，例子諸如甲基(Ex. 1.37, 1.43, 1.44, 1.48, 1.67, 1.8, 32.1, 32.2, 32.4, 32.5)、乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

(Ex. 34.1)；經取代較低碳數烷基，例子諸如羥甲基(Ex. 32.7)、羥基-1-甲基乙基(Ex. 1.78)；鹵素，以氯(Ex. 1.59)、溴(Ex. 32.9)較佳；較低碳數烷氧基，例子諸如甲氧基(Ex. 1.74, 32.10, 32.12)；經取代較低碳數烷氧基，例子諸如甲氧基-乙氧基(Ex. 32.15)、甲氧基-乙氧基-乙氧基(Ex. 32.16)、羥基-乙氧基(Ex. 32.14)、羥基丙氧基(Ex. 32.17)、2-嗎啉-4-基-乙氧基(Ex. 32.19)、二乙胺乙氧基(Ex. 32.20)；苄氧基(Ex. 32.18)；二甲胺基(Ex. 1.50)；胺基-羰基(Ex. 34)；第三丁基胺基羰基(Ex. 1.80)；雜環基，例子諸如嗎啉-4-基(Ex. 1.79)。

較佳的式I化合物為那些化合物，其中 R^1 和 R^2 表示較低碳數烷氧基，尤為甲氧基； R^3 表示苯基、經取代苯基或呋喃基，或較低碳數烷氧基。其中 R^3 不是氫的式I化合物可以外消旋形式或作為R-或S-對映體存在。較佳式I化合物的實例為：

A:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基苯基]-1-(1-苯基-1H-呋喃-2-基)-丙烯酮(實例1.1)

B:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-呋喃-2-基-1H-呋喃-2-基)-丙烯酮(實例1.4)

C:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-4-羥甲基-苯基)-1H-呋喃-2-基]-丙烯酮(實例2.6)

D:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

氧基-苯基]-1-(1-(4-羥苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(實例2.7)

E:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-乙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮(實例2.13)

F:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-(4-羥丁基)-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮(實例2.20)

G:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮(實例2.15)

以及這些化合物醫藥上有用的鹽。

此外，其中R³為視需要經較低碳數烷基取代的吡啶基或嘧啶基時，式I化合物為較佳的，例子諸如：

H:(E)-(R)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基丙基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(實例1.43)

I:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(實例1.48)

J:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-乙基吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(實例34.1)

K:(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

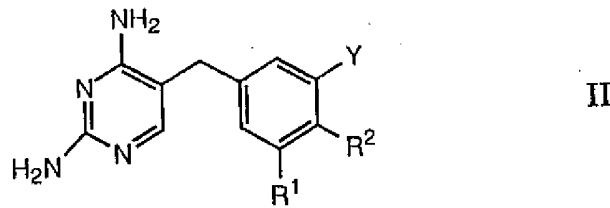
訂

五、發明說明(9)

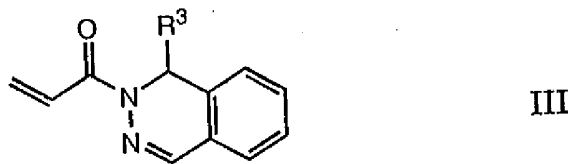
氧基-苯基]-1-[1-2-甲基嘧啶-5-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙
烯酮(實例32.5)

式I化合物與有機和有機酸形成醫藥上可接受的酸加成鹽。
式I化合物酸加成鹽的實例為:與無機酸[例如氫鹵酸(諸如
鹽酸、氫溴酸和氫碘酸)、硫酸、硝酸和磷酸等]的鹽,與
有機磺酸(例如,烷基和芳基磺酸,諸如甲磺酸、p-甲苯磺
酸和苯磺酸等)的鹽以及與有機羧酸(例如,乙酸、酒石酸、
馬來酸、檸檬酸、苯甲酸、水楊酸和抗壞血酸等)的鹽。

式I化合物及其醫藥上可接受的鹽可按照本發明製造,通過
(a)以下通式化合物



(其中R¹和R²的意義如上, Y表示離去基團)與以下通式化
合物



(其中R³的定義如上)反應, 或

(b)必要時, 存在於反應產物中在功能上改質的反應基團
, 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

(c) 轉變式I化合物為醫藥上可接受的鹽。

為了按照本發明的方法之一a)製造式I最終產物，進行所謂的"赫克反應"，例如通過式II啓動化合物(其中離去基團Y代表，例如，溴，碘，甲磺醯基氧基、三氟甲磺醯基氧基、苯磺醯基氧基或p-甲苯磺醯基氧基)與通式III化合物反應。以使用惰性有機溶劑(如二氧陸圓、四氫呋喃、N,N-二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺)較佳。反應以下列存在下完成得較佳：鹼(諸如鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽，如碳酸鉀或碳酸氫鈉)和/或第三胺[如三(較低碳數烷基)胺，諸如三乙胺、三-n-丁胺或N-乙基六氫吡啶]以及催化劑[以鈰複合物較佳，諸如乙酸鈰(II)、雙(三苯基-膦)鈰(II)二氯化物、雙(三苯基-膦)鈰(II)二乙酸化物、四-三苯基膦鈰、碘化銅(I)、三苯基膦或三-O-甲基膦]，視需要添加相轉移催化劑(如四烷基銨鹽，如溴化四丁基銨)。“赫克反應”溫度以在約40°C與反應混合物沸點之間的範圍較佳。

必要時，在反應產物中存在的反應基團可按照本發明的方法之一b)在功能上改質。例如，在式I的反應產物中，含有醇功能的R³基團可轉變為酯。

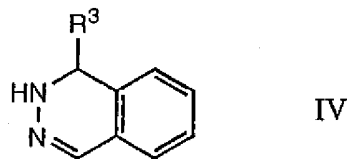
按照方法之一c)製造式I化合物的可以本來已知的方式完成，如通過式I化合物與有機或無機酸反應，在諸如丙酮、乙醇、甲醇或水的溶劑中是合適的。

式III化合物可按照本發明得到，通過

a) 以下通式化合物

訂

五、發明說明(11)

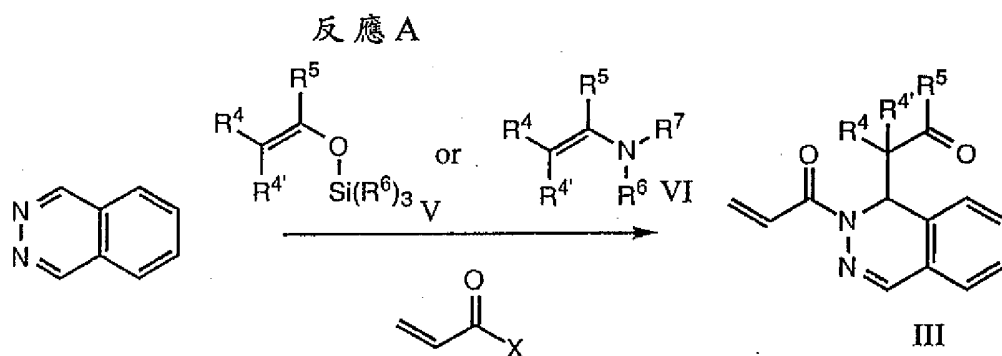


(其中R³的意義如上)與活性丙烯酸衍生物反應。

活性丙烯酸衍生物的實例為酸的鹵化物(尤其是酸的氯化物)、活性醯胺(例子諸如咪唑化物)和混合酸酐。按照本發明的醯化作用可在惰性溶劑[如烴(諸如苯或甲苯)、氯化烴(諸如氯仿或二氯甲烷)或醚(諸如二氧陸園或四氫呋喃)]中，在鹼(如胺，諸如吡啶或三乙胺，可同時用作溶劑)存在下進行。反應溫度並不是關鍵性的。反應可在0°C與50°C(尤其是0°C與30°C)之間的溫度下方便地完成；

或，尤其在R³表示式-CR⁴R^{4'}COR⁵基團的式III化合物中，通過

b)按照以下反應方案，在活性丙烯酸衍生物(例子諸如酸的鹵化物)存在下，酞嗪與式V甲硅烷基烯醇醚或式VI烯胺反應：



其中R⁴、R^{4'}分別表示氫、烷基、芳基或雜環基、R⁵表示氫、烷基、烷氧基、芳基或雜環基，或R⁴與R⁵一起可形成-(CH₂)_n-，n為2至5的整數，R⁶-R⁷表示較低碳數烷基，R⁶與

五、發明說明

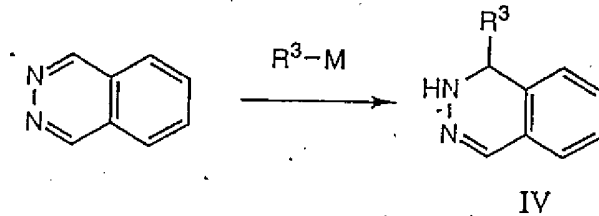
(12)
88年6月1日 修正
補充

R^7 在式 VI 烯胺例子中也可一起形成環，X 表示鹵素原子，例子諸如氯或溴。

此反應較佳係在惰性溶劑(諸如醚或氯化烴)中，在 -20°C 至 $+20^{\circ}\text{C}$ 溫度下(反應產物隨後在 0 至 50°C 水解)完成。

式 IV 化合物可按照以下反應方案製備

反應 B



其中 R^3 的意義如上，M 表示 Li、Na、MgBr、MgCl 或 MgI。

此反應較佳係在 -80°C 至 20°C 之溫度範圍內完成，較佳係以開鏈或環狀之醚類(諸如乙醚或四氫呋喃)作為溶劑。

如前所述，式 I 化合物及其醫藥上可接受的鹽具有有價值之抗細菌性質。藉由所具有的抑制細菌二氫葉酸還原酶(DHFR)活性，此等化合物對很多致病性微生物(例如金黃色葡萄球菌、卡氏肺囊蟲和肺炎鏈球菌等)有效。此酵素之抑制作用係視為其抗細菌活性之量度，可藉由 D. P. Baccanari 和 S. S. Joyner (<<生物化學>>20, 1710 (1981)] 之方法測定；也可參見 P. G. Hartman 等 <<歐洲生物化學學會聯合會快報>>242, 157 (1988)。

使用圖解法測定 IC_{50} 值(50% 酶經抑制時之濃度)。

下表中包含定義為式 I 化合物類別中之代表性化合物所測得於以上試驗中測得)之抑制濃度，該表中列出了抗金黃色

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

88年6月1日
修正
補充

葡萄球菌 ATCC 25923 對照菌株之純化 DHFR 之 IC_{50} 值，以及抗金黃色葡萄球菌 157/4696 耐多種抗生素菌株之純化 DHFR 之 IC_{50} 值 (μM)。第三欄顯示抗耐多種抗生素菌株之肺炎鏈球菌 1/1 之純化 DHFR 的 IC_{50} 值 (μM)，亦列出三甲氧苄二胺基嘧啶的抑制常數作為比較。

按照本發明的產品可用作藥物，如以用於胃腸道或胃腸道外投藥的製劑形式。例如，按照本發明的產物可經口腔(如以片劑、糖衣片劑、糖衣藥丸、明膠硬膠囊、明膠軟膠囊、藥液、乳化液或懸浮液形式)、直腸(如以栓劑形式)或胃腸道外(如以針劑形式)投藥。

藥劑生產可以任何技藝熟練者熟悉的方式完成，通過與醫療上可配伍的合適無毒惰性固體或液體載體材料(必要時，通常的醫藥佐劑)一起，將按照本發明物質(視需要與有醫療價值的其他物質合用)製成草藥投藥形式。

無機和有機載體材料都適合作為這類載體材料。因此，如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽可

| 實例 | 金黃色葡萄球菌 ATCC 25923 | 金黃色葡萄球菌 157/4696 | 肺炎鏈球菌 1/1 |
|-----------|-----------------------|---------------------|--------------|
| 三甲氧苄二胺基嘧啶 | 0.034 | 16.00 | 3.000 |
| A | 0.002 | 0.002 | 0.012 |
| B | 0.002 | 0.008 | 0.022 |
| C | 0.001 | 0.001 | 0.002 |
| D | 0.002 | 0.003 | 0.009 |
| E | 0.002 | 0.012 | 0.018 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

| | | | |
|---|--------|--------|--------|
| F | 0.001 | 0.003 | 0.009 |
| G | 0.002 | 0.006 | 0.005 |
| H | 0.0003 | 0.0004 | 0.0012 |
| I | 0.0004 | 0.0004 | 0.0004 |
| J | 0.0003 | 0.0002 | 0.0015 |
| K | 0.0006 | 0.0006 | 0.0025 |

用作片劑、糖衣片劑、糖衣藥丸和明膠硬膠囊的載體。用於明膠軟膠囊的合適載體之例子為植物油、蠟、脂肪和半固體和液體多元醇(取決於活性成份的性質，然而，在明膠軟膠囊情況中毋需載體)。用於生產藥液和糖漿的合適載體材料之例子為水、多元醇、蔗糖、轉化糖和葡萄糖。用於針劑的合適載體材料之例子為水、醇、多元醇、甘油和植物油。用於栓劑的合適載體材料之例子為天然或硬化油、蠟、脂肪和半液體或液體多元醇。考慮通常的防腐劑、加溶劑、濕潤劑、乳化劑、增甜劑、著色劑、食用香料、用於改變滲透壓的鹽、緩衝劑、掩蔽劑和抗氧化劑作為醫藥佐劑。為了胃腸道外投藥，式I化合物及其各自的鹽以冷凍乾燥劑或乾粉(用於以諸如水或等滲鹽水等通常載體稀釋)形式提供較佳。

如前所述，式I化合物及其鹽具有抗細菌活性。這些化合物抑制細菌二氫葉酸還原酶，並增加磺胺(例子諸如硫代異噁唑、磺胺二甲羥基喹啉、硫磺甲代噁唑、4-磺胺基-5,6-二甲氧基嘧啶、2-磺胺基-4,5-二甲基嘧啶、磺胺喹噁啉、磺胺嘧啶、磺胺甲羥基喹啉或2-磺胺基-4,5-二甲基異噁唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

)和涉及葉酸生物合成的酶之其他抑制劑(例子諸如蝶啶衍生物)的抗細菌活性。

按照本發明之一種或多種式I化合物與磺胺的這類組合，考慮在人類醫藥中口腔、直腸和胃腸道外投藥。式I化合物與磺胺的比例可在大範圍內變動；如其量在1:40(以重量計)與1:1(以重量計)之間；比例以1:10至1:2較佳。

因此，如片劑可含有80毫克按照本發明的式I化合物和400毫克磺胺甲代噁唑，兒科片劑可含有20毫克按照本發明的式I化合物和100毫克磺胺甲代噁唑；每5毫升糖漿可含有40毫克式I化合物和200毫克磺胺甲代噁唑。

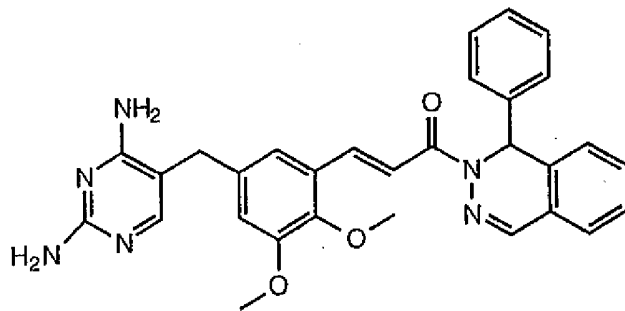
考慮將每日劑量約0.2克至2克按照本發明的式I化合物用於成人。

式I化合物之特徵為抗細菌活性高和與磺胺合用時協同效果顯著，並可充分耐受。

以下實例更詳細地說明本發明。

實例1

1.1.(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-吡嗪-2-基)-丙烯酮之製備



五、發明說明(16)

在18毫升N,N-二甲基甲醯胺中的1.25克5-(3-碘-4,5-二甲氧基-苄基)-嘧啶-2,4-二胺和45毫克雙-(三苯基膦)-鈹(II)-二氯化物溶液加熱至120°C,在此溫度以在7毫升N,N-二甲基甲醯胺和4.5毫升三乙胺中的850毫克(RS)-1-(1-苯基-1H-呋嗪-2-基)-丙烯酮溶液逐滴處理。在120°C 30分鐘的反應期後,淺黑色混合物在旋轉式汽化器上濃縮,殘餘物在130克硅膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇/25%氨95:5:0.5 v/v)。合併純粹部份,濃縮並從乙酸乙酯再沉澱。分離到米黃色產物316毫克(19%)(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-呋嗪-2-基)-丙烯酮, m.p. 130°C。

以下化合物的製備類似實例1:1:

- 1.2. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-吡啶-2-基-1H-呋嗪-2-基)-丙烯酮, m.p. 146°C。
- 1.3. (E)-(RS)-1-(1-丁基-1H-呋嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m.p. 110°C, dec。
- 1.4. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-呋喃-2-基-1H-呋嗪-2-基)-丙烯酮, m.p. 140°C。
- 1.5. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-噻唑-2-基-1H-呋嗪-2-基)-丙烯酮, m.p. 145°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(17)

- 1.6. (E)-(RS)-2-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-N,N-二甲基-苯-磺胺, m.p. 160°C。
- 1.7. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-二甲胺基甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m.p. 106°C, dec。
- 1.8. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(5-甲基-吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, MS(ISP):536(M+H)⁺。
- 1.9. (E)-(RS)-2-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫酞嗪-1-基)-環戊酮(非對映體混合物), MS(ISP):527(M+H)⁺。
- 1.10. (E)-(RS)-2-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-環己酮(非對映體混合物), MS(ISP):541(M+H)⁺。
- 1.11. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-氧代-丙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, MS(ISP):501(M+H)⁺。
- 1.12. 甲基(E)-(RS)-2-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫酞嗪-1-基)-2-甲基-丙酸酯。MS(ISP):545(M+H)⁺。
- 1.13. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-氧代-2-苯基-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, MS(ISP):563(M+H)⁺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

- 1.14. (E)-(RS)-3-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-四氫-吡喃-2-酮 (非對映體的混合物), MS(ISP):543(M+H)⁺。
- 1.15. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(1-甲基-2-氧代-2-苯基-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮 (非對映體混合物), MS(ISP):577(M+H)⁺。
- 1.16. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-呋喃-2-基-2-氧代-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, MS(ISP):553(M+H)⁺。
- 1.17 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-甲基磺烷基甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮, m.p.=205°。
- 1.18 (E)-(RS)-1-[1-(4-第三-丁基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m.p.=123°。
- 1.19 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-p-甲苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮, m.p.=145°。
- 1.20 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-乙基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m.p.=107°。
- 1.21 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

- 甲氧基-苯基]-1-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p.=127°。
- 1.22 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(3,4-二甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p.=139°。
- 1.23 (E)-(RS)-1-[1-第三-丁基-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮，m.p.=90°。
- 1.24 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，MS(ISP):527.3(M+H)⁺。
- 1.25 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，MS(ISP)=563.5(M+H)⁺。
- 1.26 (E)-R-(-)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮 $[\alpha]_D = -661^\circ$ (c=1; 甲醇)。
- 1.27 (E)-S-(+)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮 $[\alpha]_D = -664^\circ$ (c=1; 甲醇)。
- 1.28 (E)-S-(-)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-呋喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮； $[\alpha]_D = 543^\circ$ (c=1; 甲醇)。
- 1.29 (E)-R-(+)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(20)

甲氧基-苯基]-1-(1-呋喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D=580^\circ$ (c=1; 甲醇)。

1.30 (E)-R-(-)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D=739^\circ$ (c=1 甲醇)。

1.31 (E)-S-(+)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D=+790^\circ$ (c=1; 甲醇)。

1.32 (E)-R-(-)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D=-724^\circ$ (c=1; 甲醇)。

1.33 (E)-S-(+)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D=+689^\circ$ (c=1; 甲醇)。

1.34 (E)-(RS)-1-(1-聯苯基-4-基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮; m.p. 147°C (乙腈)。MS(ISP):597.3(M+H)⁺。

1.35 (E)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[(RS)-和-(SR)-1-[4-(RS)-1-乙氧基-乙氧基]-苯基]-酞嗪-2-基)-丙烯酮的混合物, m.p. 130°C (乙醇)。MS(ISP):609.3(M+H)⁺。

1.36 (E)-1-[(RS)-1-二環[2.2.1]庚-2內-和/或2外-基-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m.p. $113-116^\circ\text{C}$ (甲醇)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

MS(ISP):539.4(M+H)⁺。

1.37 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮， m.p. 134-138°C(乙醇)。MS(ISP):536.3(M+H)⁺。

1.38 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-二甲氨基苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮， m.p. 270-275°C(乙腈/甲醇)。MS(ISP):564.4(M+H)⁺。

1.39 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[4-(2-乙氧基-乙氧基)-苯基]1-H-酞嗪-2-基]-丙烯酮， m.p. 111-115°C(乙醇)。MS(ISP):609.3(M+H)⁺。

1.40 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-m-甲苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮， m.p. 134-139°C(甲醇)。MS(ISP):535.4(M+H)⁺。

1.41 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[3,5-二甲基-苯基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮， m.p. 134-137°C(甲醇)。MS(ISP):549.3(M+H)⁺。

1.42 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-吡咯-1-基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮， m.p. 137-143°C(乙醇)。MS(ISP):586.4(M+H)⁺。

1.43 (E)-(R)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮， m.p. 140-143°C(乙腈)。[α]_D=+614°(c=1, 氯仿)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(22)

)。MS(ISP):536.4(M+H)⁺。

1.44 (E)-(S)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 139-142°C(乙腈/乙醇)。[α]_D=626°(c=1, 氯仿)。MS(ISP):536.4(M+H)⁺。

1.45 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2,3-二氫苯并[1,4]二羧基喹啉-6-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 212-215°C(甲醇)。MS(ISP):579.2(M+H)⁺。

1.46 (E)-(RS)-1-(1-環丙基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮，m.p. 230-236°C(乙腈/乙醇)。MS(ISP):485.4(M+H)⁺。

1.47 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-甲基磺烷基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 168-172°C(乙腈)。MS(ISP):567.6(M+H)⁺。

1.48 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 153-156°C(乙醇)。MS(ISP):536.4(M+H)⁺。

1.49 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-[1,3]二噻烷-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮，m.p. 235-240°C(乙腈)。MS(ISP):563.4(M+H)⁺。

1.50 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-(6-二甲氨基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮，m.p. 128-132°C(甲醇)。MS(ISP):

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(23)

565.4(M+H)⁺。

1.51 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-吡啶-3-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮, m.p. 138-142°C(甲醇)。MS(ISP):522.2(M+H)⁺。

1.52 (E)-(R)-1-(1-環丙基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m.p. 125-128°C(甲醇)。 $[\alpha]_D^{25} = +845^\circ$ (c=1, 氯仿)。MS(ISP):485.3(M+H)⁺。

1.53 (E)-(S)-1-(1-環丙基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m.p. 123-130°C(甲醇), $[\alpha]_D^{25} = -824^\circ$ (c=0.1, 氯仿)。MS(ISP):485.3(M+H)⁺。

1.54 (E)-(R)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-甲基磺烷基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m.p. 139-143°C(乙腈)。 $[\alpha]_D^{25} = +581^\circ$ (c=1, 氯仿)。MS(ISP):567.3(M+H)⁺。

1.55 (E)-(S)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-甲基磺烷基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m.p. 137-142°C(乙腈)。 $[\alpha]_D^{25} = -590^\circ$ (c=1, 氯仿)。MS(ISP):567.4(M+H)⁺。

1.56 (E)-(RS)-1-(1-環丁基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m.p. 122-129°C(甲醇)。MS(ISP):499.3(M+H)⁺。

1.57 (E)-(RS)-1-(1-環戊基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24)

- 二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮，
m.p. 118-123°C(甲醇)。MS(ISP):513.4(M+H)⁺。
- 1.58 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，
m.p. 189-192°C(甲醇)。MS(ISP):589.3(M+H)⁺。
- 1.59 (E)-(RS)-1-[1-(5-氯吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮，
m.p. 133°C(甲醇)。MS(ISP):556.2(M+H)⁺。
- 1.60 (E)-(RS)-1-(1-環己基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮，
m.p. 120°C(甲醇)。MS(ISP):527.3(M+H)⁺。
- 1.61 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，
m.p. 201°C(甲醇)。MS(ISP):551.2(M+H)⁺。
- 1.62 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，
m.p. 155°C(甲醇)。MS(ISP):581.3(M+H)⁺。
- 1.63 (E)-(RS)-1-(1-苯并[1,3]-二氧雜環戊烯-5-基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮，
m.p. 131-136°C(甲醇)。MS(ISP):565.3(M+H)⁺。
- 1.64 (E)-(RS)-4-[2-[3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基]-1,2-二氫-酞嗪-1-基]-苄腈，
m.p. 138-146°C(甲醇)。MS(ISP):546.2(M+H)⁺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (25)

- 1.65 (E)-(RS)-4-[2-[3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基]-1,2-二氫-酞嗪-1-基]-苯甲酸第三丁酯， m.p. 165-169 °C (甲醇)。MS(ISP):621.5 (M+H)⁺。
- 1.66 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯硫-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮， m.p. 150-155 °C (乙醇)。MS(ISP):527.3(M+H)⁺。
- 1.67 (E)-(RS)-1-[1-(5-丁基-苯硫-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮， m.p. 107-111 °C (甲醇)。MS(ISP):583.3 (M+H)⁺。
- 1.68 (E)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[(RS)-和(SR)-1-[4-[(RS)-1-羥乙基]-苯基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮的混合物， m.p. 225-230 °C (甲醇)。MS(ISP):565.4(M+H)⁺。
- 1.69 (E)-(RS)-1-(1-苯磺醯基甲基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮， m.p. 128-133 °C (甲醇)。MS(ISP):599.2(M+H)⁺。
- 1.70 (E)-(RS)-4-[2-[3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基]-1,2-二氫-酞嗪-1-基]-N,N-二甲基-苯磺胺， m.p. 133-135 °C (二氯甲烷/甲醇)。MS(ISP):628.3(M+H)⁺。
- 1.71 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-甲氧基甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(26)

烯酮，m.p. 165-167°C(甲醇)。MS(ISP):565.4(M+H)⁺。

1.72 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-[(二異丙胺基)-甲基]-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 139-144°C(甲醇)。MS(ISP):634.4(M+H)⁺。

1.73 (E)-(RS)-1-[1-(4-氯-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮，m.p. 158-160°C(乙腈)。MS(ISP):555.2(M+H)⁺。

1.74 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 124-130°C(甲醇)。MS(ISP):552.3(M+H)⁺。

1.75 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-基甲基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 145°C。MS(ISP):633.4(M+H)⁺。

1.76 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 85-88°C(乙醇)。MS(ISP):620.4(M+H)⁺。

1.77 (E)-(RS)-1-(1-金剛烷-2-基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮，m.p. 185-188°C(二氯甲烷/甲醇)。MS(ISP):579.3(M+H)⁺。

1.78 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(27)

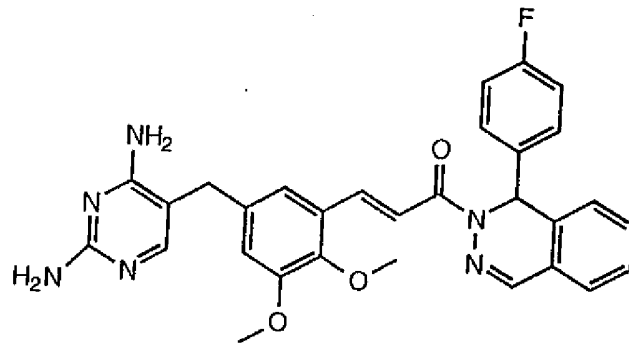
1H-酞嗪-2-基}-丙烯醇，m.p. 147-152°C(乙醇)。MS(ISP): 580.2(M+H)⁺。

1.79 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-嗎啶-4-基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 142-148°C(乙醇)。MS(ISP):607.2(M+H)⁺。

1.80 (E)-(RS)-5-(2-{3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基]-吡啶-2-碳酸第三丁醯胺，m.p. 140-148°C(二氯甲烷/甲醇)。MS(ISP):621.2(M+H)⁺。

實例2

2.1 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-氟-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮之製備



在15毫升N,N-二甲基乙醯胺和1.9毫升三乙胺中的0.819克5-(3-碘-4,5-二甲氧基-苄基)-嘧啶-2,4-二胺和0.89克(RS)-1-[1-(4-氟-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮溶液以22毫克乙酸鈣-(II)和127毫克三-O-甲苄基膦處理，並加熱至120°C 2.5小時。隨後，熱的橙色溶液傾入50毫升飽和碳酸氫鈉水溶液，並在室溫攪拌15分鐘。所得沉澱在吸力下

五、發明說明 (28)

濾出，乾燥，在硅膠上行色譜法(以95:5二氯甲烷/甲醇洗脫。合併純化部份，濃縮，並從二氯甲烷/第三丁甲醚。分離到603毫克(53%)無色產物(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-氟-苯基)-1H-呋嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 114°C，dec。

以下化合物的製備類似實例2.1:

- 2.2 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-呋嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 121°C，dec。
- 2.3 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-十三氟己基-1H-呋嗪-2-基)-丙烯酮，m.p. 143°C，dec。
- 2.4 (E)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1H-呋嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 164°C，dec。
- 2.5 (E)-(RS)-1-(1-苯基亞磺醯基甲基-1H-呋嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮，m.p. 135-138°C。
- 2.6 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-{1-(4-羥甲基-苯基)-1H-呋嗪-2-基}-丙烯酮，m.p. 265°C。
- 2.7 (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(4-羥基-苯基)-1H-呋嗪-2-基}-丙烯酮，MS(ISP):537.3 (M+H)⁺。
- 2.8 (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二

裝

訂

五、發明說明（29）

- 甲氧基-苯基}-1-{1-(2-羥甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮
， m.p. 259°C。
- 2.9 (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(3-羥甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮
， m.p. 178-179°C。
- 2.10 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-{1-(3-羥基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮，
m.p. 169-171°C。
- 2.11 (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-(1-甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮，
m.p. 226°C。
- 2.12 (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(4-(2-羥乙基)-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮， m.p. 260°C。
- 2.13 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-乙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮，
MS(ISP):473.4(M+H)⁺。
- 2.14 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-{1-(4-胺基甲醯基氧甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):594.4(M+H)⁺。
- 2.15 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮，
MS(ISP):487.4(M+H)⁺。
- 2.16 (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二

裝

訂

五、發明說明 (30)

- 甲氧基-苯基}-1-(1-丙-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮
，MS(ISP):487.4(M+H)⁺。
- 2.17 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-{1-(3-甲基-丁基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮，MS(ISP):515.5(M+H)⁺。
- 2.18 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(3-羥丙小基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮，MS(ISP):503.3(M+H)⁺。
- 2.19 (E)-(RS)-嗎啉-4-羧酸-4-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫酞嗪-1-基)丁酯。MS(ISP):630.4(M+H)⁺。
- 2.20 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-{(4-羥丁-1-基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮，MS(ISP):517.3(M+H)⁺。
- 2.21 (E)-(RS)-胺基甲酸4-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-丁酯。MS(ISP):560.3(M+H)⁺。
- 2.22 (E)-(RS)-胺基甲酸4-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)丙酯。MS(ISP):546.3(M+H)⁺。
- 2.23 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-[1,3]二氧戊環-2-基-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，MS(ISP):545.3(M+H)⁺。
- 2.24 (E)-(RS)-1-環己基甲基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

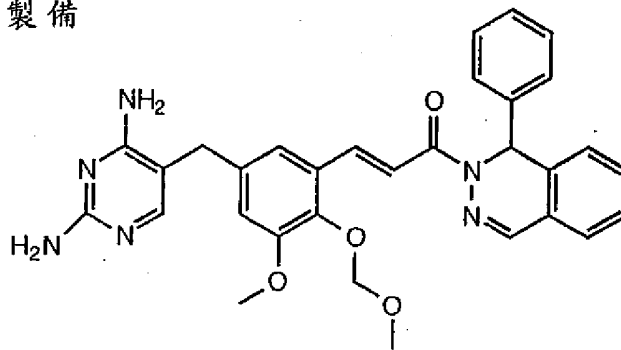
訂

五、發明說明(31)

二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苄基]-丙烯酮，
MS(ISP):541.4(M+H)⁺。

實例3

3.1 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-3-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-苄基]-1-(1-苄基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮之製備



在11毫升N,N-二甲基甲醯胺中的806毫克5-(3-碘-5-甲氧基-4-甲氧基甲氧基-苄基)-嘧啶-2,4-二胺和28毫克雙-(三苯基膦)鈹(II)-二氯化物溶液加熱至120°C，並在此溫度以在4毫升N,N-二甲基甲醯胺和2.8毫升三乙胺中的524毫克(RS)-1-(1-苄基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮溶液逐滴處理。在120°C 3小時的反應期後，濃縮淺黑色混合物，在330克矽膠上，殘餘物行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇1:1 v/v)。合併純化部份。在濃縮分離後，得到500毫克淺黃色泡沫體(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-3-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-苄基]-1-(1-苄基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮，MS(ISP):551(M+H)⁺。

以下化合物的製備類似實例3:

3.1 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-3-甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

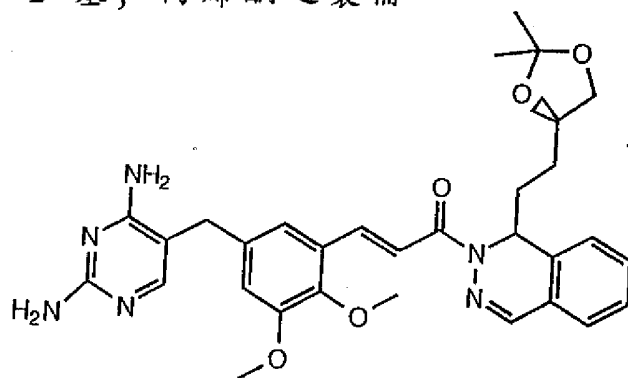
五、發明說明(32)

-2-甲氧基甲氧基-苯基]-1-(1-呔喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮，MS(ISP):541(M+H)⁺。

3.3 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-3-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羥甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，MS(ISP):581(M+H)⁺。

實例4

(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1[2-(2,2-二甲基[1,3]-二氧戊環-4-基)-乙基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮之製備



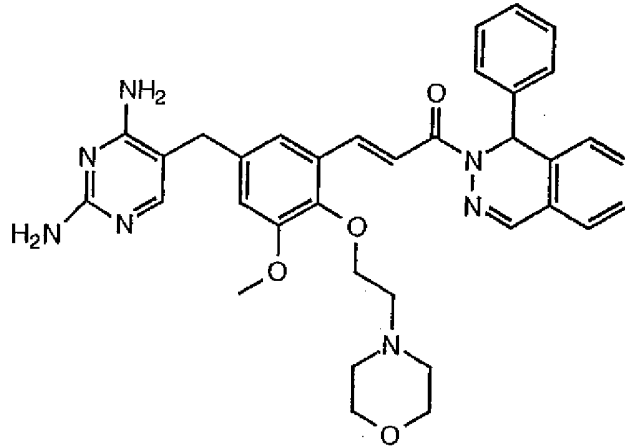
在25毫升二甲基甲醯胺中的1.3克5-(3-碘-4,5-二甲氧基苄基)嘧啶-2,4-二胺，100毫克雙-(三苯基膦)-鈹(II)二氯化物、1.1克碳酸氫鈉、4.7毫升三乙胺和1.2克(E)-(RS)-1-{1[2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊環-4-基]-乙基}-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮溶液加熱至120°C。5小時後，在旋轉式汽化器上濃縮淺黃色混合物，殘餘物在矽膠上行色譜法(洗脫劑：二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨:95/5/0.5)。合併純化部份，濃縮，並從二氯甲烷結晶。分離到720毫克米黃色(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-

五、發明說明 (33)

{1-[2-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊環-4-基)-乙基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):573.5(M+H)⁺。

實例5

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-3-甲氧基-2-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)-苄基]-1-(1-苄基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮之製備

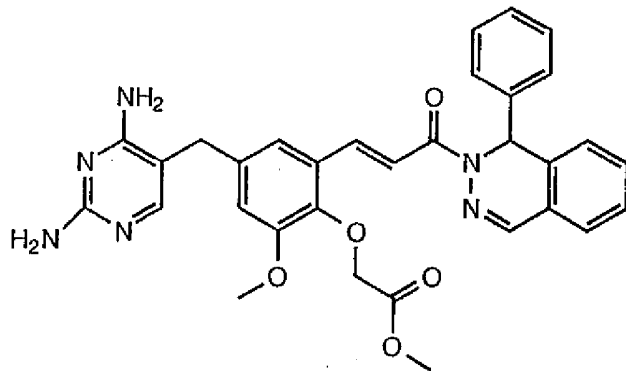


在1.5毫升N,N-二甲基甲醯胺中的120毫克5-(3-碘-5-甲氧基-4-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)-苄基)-嘧啶-2,4-二胺和28毫克雙-(三苯基膦)-鈹(II)二氯化物溶液加熱至120°C，並在此溫度以在0.75毫升N,N-二甲基甲醯胺和0.75毫升三乙胺中的76毫克(RS)-1-(1-苄基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮溶液逐滴處理。在120°C 2.5小時後，濃縮淺黑色反應混合物，殘餘物並在50克矽膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇1:1 v/v)。合併純化部份。分離到54毫克淺黃色泡沫體(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-3-甲氧基-2-(2-嗎啶-4-基-乙氧基)-苄基]-1-(1-苄基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮，MS(ISP):620(M+H)⁺。

五、發明說明(34)

實例6

(E)-(RS)-{4-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2-甲氧基-6-
 {3-氧代-3-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯基}-苯氧基}-乙
 酸酯之製備



在5毫升N,N-二甲基甲醯胺中的380毫克甲基{4-(2,4-二胺
 基嘓啶-5-基甲基)-2-碘-6-甲氧基-苯氧基}-乙酸酯和96毫
 克雙-(三苯基膦)-鈣(II)二氯化物溶液加熱至120°C，並
 在此溫度以在2.5毫升N,N-二甲基甲醯胺和2.5毫升三乙胺中
 的250毫克(RS)-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮逐滴處
 理。在120°C 2.5小時後，濃縮淺黑色反應混合物，殘餘物
 在100克矽膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇1:1 v/v)
 。合併純化部份。分離到268毫克淺黃色泡沫體甲基(E)-
 (RS)-{4-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2-甲氧基-6-
 {3-氧代-3-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯基}-苯氧基}-乙
 酸酯。
 , MS(ISP): 579(M+H)⁺。

實例7

(E)-(RS)-2-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-
 二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-2-甲基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

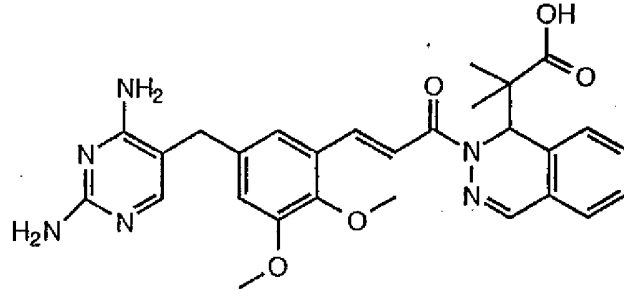
裝

訂

錄

五、發明說明 (35)

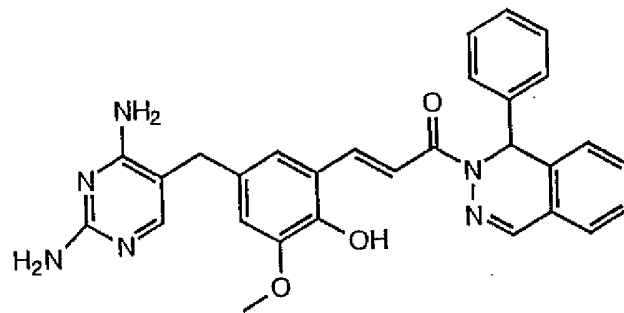
丙酸之製備



在5毫升甲醇50毫克甲基(E)-(RS)-2-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-2-甲基-丙酸酯(實例1.12)溶液內，添加3滴2N氫氧化鈉溶液，混合物在迴流裝置內保持45分鐘。然後，濃縮混合物，殘餘物以冰水處理，並以2N鹽酸中和。不溶性物質從二氯甲烷/甲烷再結晶。分離到41毫克無色固體(E)-(RS)-2-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-2-甲基丙酸。m.p.=245°C, dec。

實例8

8.1 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2-羥基-3-甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮之製備



五、發明說明 (36)

290 毫克 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-3-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮(實例3.1)溶於10毫升甲醇，並以10滴濃鹽酸處理。在70°C 1小時後，濃縮混合物，殘餘物在250克硅膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇)。分離到228毫克橙色吸濕性固體(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2-羥基-3-甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS(ISP):(M+H)⁺。

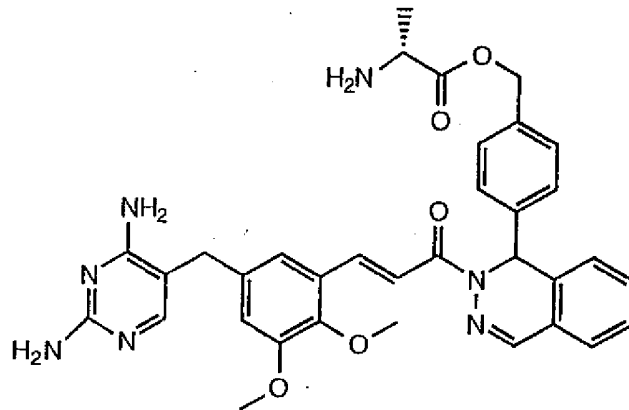
以下化合物的製備類似實例8.1:

8.2 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2-羥基-3-甲氧基-苯基]-1-(1-呋喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。m.p. 158°C, dec。

8.3 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2-羥基-3-甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羥甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. >250°C。

實例9

9.1 2-氨基丙酸4-(2-{3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯鹽基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-苄酯之製備



五、發明說明(37)

在20毫升三氟乙醇中的130毫克2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸4-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-苄酯溶液在室溫以18微升甲磺酸處理1小時。濃縮反應溶液，殘餘物在乙酸乙酯中導出，並過濾。結晶溶於5毫升水，並以20毫升pH 7緩衝液處理。所得懸浮液進行吸濾。得到65毫克2-胺基丙酸4-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-苄酯，MS(ISP):622.3(M+H)⁺。

用於實例9.1中的離析物製備如下：

a)在10毫升二甲基甲醯胺中的275毫克(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(4-羥甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮溶液在室溫以105毫克BOC-L-丙胺酸、95毫克N-(3-二甲胺基丙基-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽和30毫克4-二甲胺基吡啶處理。一小時後濃縮反應溶液，殘餘物在矽膠上行色譜法(洗脫劑：二氯甲烷/乙醇 9/1)。得到220毫克(61%)淺黃色固體2-第三丁氧基羰基胺基-丙酸4-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-苄酯，MS(ISP):722.5(M+H)⁺。

9.2 2-胺基-5-胍基-戊酸4-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-苄酯的製備類似實例9.1 MS(ISP):707.6(M+H)⁺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

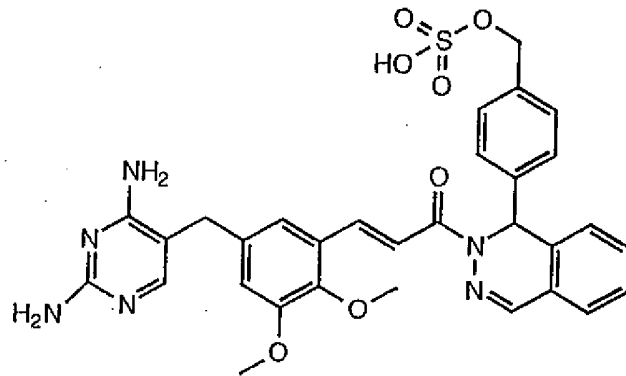
訂

五、發明說明(38)

實例9.2(過去的1.3.2)中所用的離析物類似實例9.1 a) 從(S)-5-(N,N-雙-第三-丁氧基羰基-脲基)-2-第三-丁氧基羰基胺基-丙酸(E)-(R)-和-(S)-4-[2-[3-[5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基]-1,2-二氫-酞嗪-1-基]-苄酯的1:1混合物製備。MS(ISP):1007.9 (M+H)⁺。

實例10

10.1硫酸(E)-(RS)-單-[4-[2-[3-[5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基]-1,2-二氫-酞嗪-1-基]-苄酯]鈉鹽(1:1)之製備。



在5毫升二甲基甲醯胺中的200毫克(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(4-羥甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮溶液在室溫以67毫克三氧化硫-二甲基甲醯胺複合物處理。一小時後，添加73毫克碳酸氫鈉和5毫升水。溶液再攪拌1小時，此後濃縮溶液，殘餘物在40毫升甲醇/二氯甲烷中導出並過濾。濃縮母液，殘餘物從甲醇結晶。得到90毫克硫酸(E)-(RS)-單

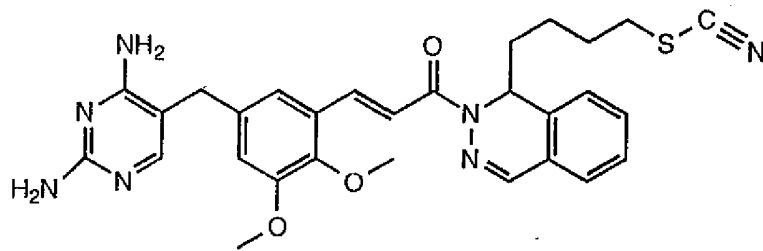
五、發明說明 (39)

[4-[2-[3-[5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基]-1,2-二氫-酞嗪-1-基]-苄酯]鈉鹽(1:1), MS(ISP):631.3(M+H)⁺。

10.2 硫酸(E)-(RS)-單-[4-[2-[3-[5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基]-1,2-二氫-酞嗪-1-基]-丁酯]鈉鹽(1:1)[MS(ISP):597.3(M+H)⁺]的製備方式類似實例10.1。

實例11

(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(4-氰硫基-丁基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮之製備



在2毫升吡啶中的200毫克(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{(4-羥丁-1-基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮溶液在-20°C以37微升甲磺醯氯處理。一小時後濃縮溶液，殘餘物溶於10毫升二甲基甲醯胺，在80°C以233毫克硫氰酸鉀處理24小時。濃縮反應溶液，殘物在硅膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨:95/5/0.5)。合併純化部份，濃縮並從甲醇結晶。得到124毫克白色結晶(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

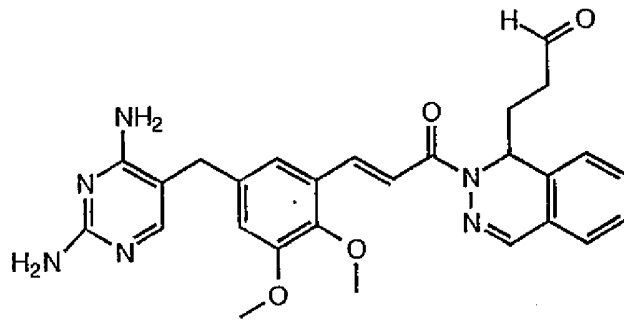
訂

五、發明說明(40)

)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(4-氰硫基-丁基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。MS(ISP):558.3 (M+H)⁺。

實例12

(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基-丙醛之製備



在20毫升丙酮和3毫升水中的764毫克(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-[1,3]二氧戊環-2-基-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮溶液以3毫升2N鹽酸處理兩天。用碳酸氫鈉溶液調節pH至pH 7-8，水相以二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取三次。有機相以氯化鈉溶液回洗，以硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮濾液。殘餘物在矽膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨:9/1/1)。合併純化部份，濃縮，並從二氯甲烷/己烷結晶。結晶在150毫升二氯甲烷中導出，攪拌並吸濾。母液濃縮至約25毫升，並以己烷稀釋。所得結晶在吸力下濾出。得到388毫克不太純的(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基-丙醛。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

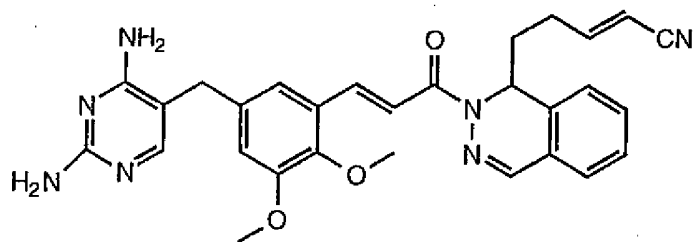
訂

以

五、發明說明(41)

實例13

13.1 (E)和(2)-(RS)-5-[2-(E)-3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基]-丙-2-烯腈的混合物之製備



在30毫升四氫呋喃和10毫升二氯甲烷中的160毫克(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基-丙醛懸浮液以438毫克氯甲烯-三苯基正膦處理。12小時後濃縮溶液，殘餘物在矽膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨:45/5/0.5)。合併純化部份，濃縮，並從二氯甲烷/甲醇結晶。得到150毫克白色結晶。MS(ISP):524.4(M+H)⁺。

以下化合物之製備類似實例13.1:

- 13.2 烯丙基(E)-(RS)-5-[2-[(E)-3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基]-1,2-二氫酞嗪-1-基]-戊-2-烯酸酯。MS(ISP):583.4(M+H)⁺。
- 13.3 (EE)-(RS)-3-[3-(2-{3-[(E)-3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基]-1,2-二氫酞嗪-1-基}-亞丙基)-1-羥基-吡咯烷-2-酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

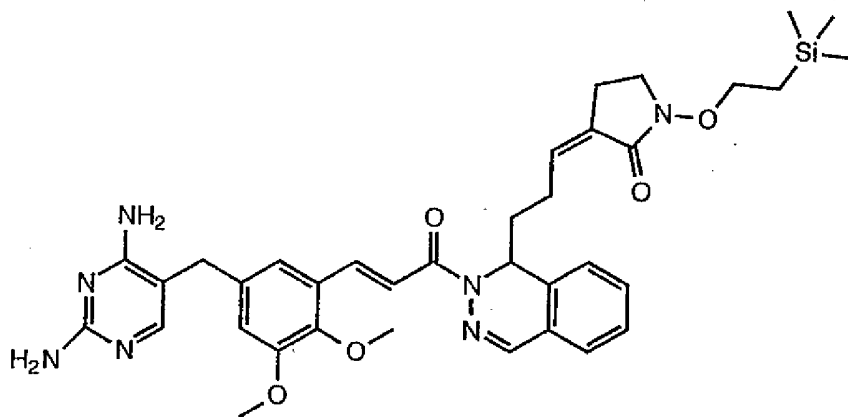
裝

訂

五、發明說明(42)

實例14

3-[3-(2-{3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯鹽基}-1,2-二氫酞嗪-1-基]-亞丙基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-吡咯烷酮之製備



230毫克(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-丙烯鹽基-1,2-二氫酞嗪-1-基-丙醛，498毫克(RS)-[2-氧代-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-吡咯烷-3-基]-三苯基-磷、5毫升亞丁基氧和5毫升二氯甲烷的混合物加熱至50°C。8小時後濃縮反應溶液，殘餘物在硅膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨:95/5/0.5)。合併純化部份，濃縮，並從二氯甲烷/己烷結晶。得到222毫克白色結晶，MS(ISP):684.5(M+H)⁺。

此反應中所用的離析物如EP-A 0 620 225中所述製備。

實例15

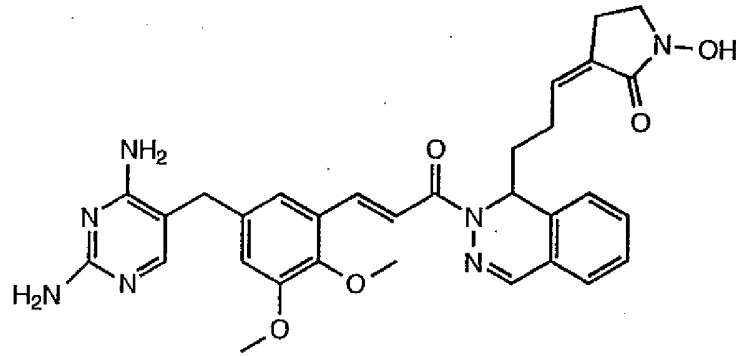
3-[3-(2-{3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯鹽基}-1,2-二氫酞嗪-1-基)-亞丙基-1-羥基-吡咯烷-2-酮之製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

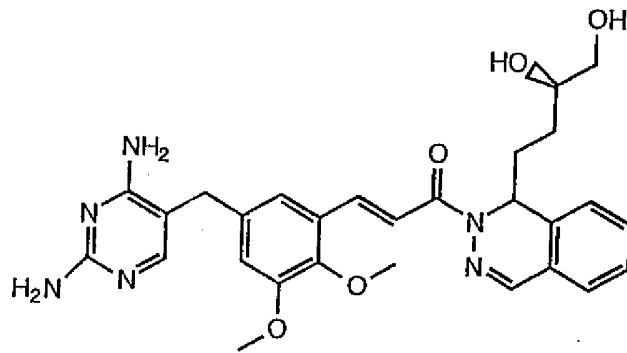
五、發明說明(43)



在2毫升三氟乙酸中的220毫克[3-(2-{3-[5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氮酞嗪-1-基]-亞丙基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-吡咯烷-2-酮溶液攪拌20小時，然後濃縮。殘餘物溶於5毫升甲醇，並以在2毫升水中的57毫克碳酸氫鈉處理。濃縮反應溶液，殘餘物溶於5毫升水中，並冷卻至0°C。所得結晶在吸力下濾出。得到117毫克白色結晶。MS(ISP):584.4(M+H)⁺。

實例16

(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(3,4-二羥丁基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮之製備。



在4毫升甲醇中的250毫克(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-[2-(2,2-二甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明(44)

基-[1,3]-二氧戊環-4-基)-乙基]-1H-吡嗪-2-基}-丙烯酮溶液以0.65毫升2N鹽酸處理。一小時後調節pH值至7-8，濃縮混合物。殘餘物在甲醇/二氯甲烷中導出，以硫酸鎂乾燥，過濾。濃縮濾液，殘餘物從甲醇結晶。得到180毫克物質。MS(ISP):533.5(M+H)⁺。

所用的式II離析物可製備如下：

實例17

17.1 3-碘-5-甲氧基-4-甲氧基甲氧基-苯甲醛之製備

14.8克碳酸鉀添加至在190毫升N,N-二甲基甲醯胺中的20克5-碘香草醛溶液內。混合物冷卻至約10°C，然後在40分鐘內以逐滴添加之8.1毫升chloromethyl處理。混合物在室溫攪拌30分鐘，傾入約300毫升冰水內，並以乙酸乙酯萃取5次，每次150毫升。合併有機相，乾燥，濃縮，殘餘物從乙醚再結晶。分離到15.4克無色固體3-碘-5-甲氧基-4-甲氧基甲氧基苯甲醛。

17.2 (E/Z)-2-(3-碘-5-甲氧基-4-甲氧基甲氧基-苄基)-3-苯胺基-丙烯腈之製備

5.0克3-碘-5-甲氧基-4-甲氧基甲氧基-苯甲醛和2.73克3-苯胺基丙烯腈溶於90毫升二甲亞砷，並冷卻至約10°C。在分批添加2.16克第三丁酸鉀後，混合物在室溫再攪拌2小時，然後以150毫升水和100毫升乙醚處理。分離有機相，乾燥，並濃縮。殘餘物在乙醚中研製後，得到5.65克淺黃色固體(E/Z)-2-(3-碘-5-甲氧基-4-甲氧基甲氧基-苄基)-3-苯基-胺基-丙烯腈。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(45)

17.3 5-(3-碘-5-甲氧基-4-甲氧基甲氧基-苄基)-嘓啉-2,4-二胺之製備

2.15克甲醇鈉溶於190毫升乙醇。在40分鐘內添加3.9克鹽酸脲。混合物在室溫攪拌1小時。隨後並以5.0克(E/Z)-2-(3-碘-5-甲氧基-4-甲氧基甲氧基-苄基)-3-苄基-胺基-丙烯腈分批處理。反應混合物迴流加熱過夜。混合物進行吸濾，不溶性鹽以乙醇洗滌，乾燥並濃縮有機相。在從乙醇再結晶殘餘物後，分離到3.65克無色固體5-(3-碘-5-甲氧基-4-甲氧基甲氧基-苄基)-嘓啉-2,4-二胺，m.p. 180°C, dec。

式III化合物(實例1-16的離析物)之製備如下文所述完成。

實例18

18.1(RS)-1-(1-苄基-1H-嘓嗪-2-基)-丙烯酮之製備

在以冰冷卻時，在10毫升二氯甲烷中的1.11克1-苄基-1,2-二氫嘓嗪和0.67克三乙胺溶液以在10毫升二氯甲烷中的0.53克丙烯醯氯溶液緩慢處理。然後，混合物在室溫攪拌20分鐘，傾入冰水，以乙酸乙酯萃取。有機相乾燥，濃縮，並在50克硅膠上行色譜法；洗脫劑：乙酸乙酯/己烷3:7 v/v。得到1.30克無色油狀(RS)-1-(1-苄基-1H-嘓嗪-2-基)-丙烯酮。MS:262(M⁺)。

以下式III化合物之製備類似實例18.1:

18.2 黃色樹脂(RS)-1-(1-吡啉-2-基)-1H-嘓嗪-2-基)-丙烯酮。MS:263(H⁺)。

18.3 黃色油狀(RS)-1-(1-咪喃-2-基-1H-嘓嗪-2-基)-丙烯酮。MS:252(H⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(46)

- 18.4 黃色油狀(RS)-1-(1-丁基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。
MS:242(H⁺)。
- 18.5 黃色固體(RS)-1-(1-噻唑-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。
- 18.6 淺綠色、不穩定性油狀(RS)-2-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-N,N-二甲基-苯磺胺。MS(ISP):370(H+H)⁺。
- 18.7 淺黃色、不穩定性油狀(RS)-1-[1-(2-二甲胺基甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。
- 18.8 淺棕色固體(RS)-1-[1-(5-甲基-吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。
- 18.9 黃色油狀(RS)-1-[1-(4-氟-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。MS(ISP):281.1(H+H)⁺。
- 18.10 淺黃色油狀(RS)-1-[1-(2,4-二氟-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。MS:298(M⁺)。
- 18.11 淺黃色油狀(RS)-1-(1-十三氟己基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS(isp):505.2(M+H)⁺。
- 18.12 淺黃色油狀(RS)-1-1-(1-苯亞磺醯基甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS:325(H⁺)。
- 18.13 (E)-(RS)-1-{1-甲基-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。
MS(EI):200(M)。
- 18.14 (RS)-1-{1-乙基-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。
MS(EI):214(M)。
- 18.15 (E)-(RS)-1-{1-丙基-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。
MS(EI):228(M)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(47)

- 18.16 (E)-(RS)-1-{1-(異丙基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。
MS(EI):228(M)。
- 18.17 (E)-(RS)-1-{1-(3-甲基-丁-1-基)-1H-酞嗪-2-基}-
丙烯酮。MS(EI):256(M)。
- 18.18 (E)-(RS)-1-{1[2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊環-4-基]-
乙基}-1H-酞嗪-2-基-丙烯酮。MS(ISP):315.2(M+H)⁺。
- 18.19 (E)-(RS)-1-[1-(2-[1,3]-二氧戊環-2-基-乙基)-1H-
酞嗪-2-基]-丙烯酮。MS(ISP):287.3(M+H)⁺。
- 18.20 (RS)-1-(1-環己基甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。
MS(ISP):283.4(M+H)⁺。
- 18.21 (RS)-1-(1-甲磺烷基甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。
MS:247(M⁺)。
- 18.22 (RS)-[1-(4-第三-丁基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯
酮。(黃色油狀)。
- 18.23 (RS)-(1-p-甲苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮(黃色油狀
)。
- 18.24 (RS)-[1-(4-乙基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。(
黃色油狀)。
- 18.25 (RS)-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯
酮。(黃色油狀)。
- 18.26 (RS)-[1-(3,4-二甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮
。(黃色油狀)。
- 18.27 (RS)-(1-第三-丁基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。
MS:242(M)⁺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明(48)

- 18.28 (RS)-[1(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-
丙烯酮。MS(ISP):269.3(M+H)⁺。
- 18.29 (RS)-[1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯
酮。MS(ISP):305.3(M+H)⁺。
- 18.30 (RS)-1-(1-聯苯基-4-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。
m.p. 120°C(二異丙基醚)。MS(ISP):393.3(M+H)⁺。
- 18.31 (RS)-1-[1-[4-[1-乙氧基-乙氧基]-苯基]-1H-酞嗪-
2-基]-丙烯酮(黃色油狀)MS(ISP):351.3(M+H)⁺。
- 18.32 (RS)-(1-二環[2.2.1]庚-2-內-和/或2外-2-基-1H-
酞嗪-2-基)-丙烯酮(黃色油狀)。MS(ISP):
281.2(M+H)⁺。
- 18.33 (RS)-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙
烯酮。m.p. 102°C(二異丙基醚)。MS(ISP):278.2
(M+H)⁺。
- 18.34 (RS)-1-[1-(4-二甲胺基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯
酮。m.p. 118-122°C(乙酸乙酯/己烷)。
MS(ISP):306.3(M+H)⁺。
- 18.35 (RS)-1-{1-[4-(2-乙氧基-乙氧基)-苯基]-1H-酞嗪-
2-基}-丙烯酮。b.p. 205°C/0.06 mbar。MS(ISP):
351.3(M+H)⁺。
- 18.36 (RS)-1-(1-m-甲苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。b.p.
170°C/0.1 mbar。MS(EI):276(M)。
- 18.37 (RS)-1-[1-(3,5-二甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯
酮。m.p. 110°C(己烷)。MS(ISP):291.2(M+H)⁺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (49)

- 18.38 (RS)-1-[1-(4-吡咯-1-基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(紅色油狀)。MS(ISP):328.2(M+H)⁺。
- 18.39 (RS)-1-[1-(2,3-二氫-苯并[1,4]-二羧基喹啉-6-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(黃色油狀)。
- 18.40 (RS)-1-(1-環丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。b.p. 120-125°C/0.08 mbar。MS(EI):226(M)。
- 18.41 (RS)-1-[1-(4-甲磺烷基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮，m.p. 95-98°C(乙酸乙酯/己烷)。MS(EI):308(M)。
- 18.42 (RS)-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 76-79°C(乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):278.2(M+H)⁺。
- 18.43 (RS)-1-(1-[1,3]-二噻烷-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。m.p. 140-143°C(乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):305.2(M+H)⁺。
- 18.44 (RS)-1-[1-(6-二甲胺基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 125-127°C(乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):307.2(M+H)⁺。
- 18.45 (RS)-1-(1-吡啶-3-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS(ISP):264.3(M+H)⁺。
- 18.46 (RS)-1-(1-環丁基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。b.p. 120°C/0.05 mbar。MS(ISP):241.4(M+H)⁺。
- 18.47 (RS)-1-(1-環戊基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。b.p. 150°C/0.12 mbar。MS(EI):254(M)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

評

五、發明說明 (50)

- 18.48 (RS)-1-[1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-呋嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 90.91 °C (己烷)。MS(ISP):331.2 (M+H)⁺。
- 18.49 (RS)-1-[1-(5-氯-吡啶-2-基)-1H-呋嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 131-132 °C (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):298.2 (M+H)⁺。
- 18.50 (RS)-1-(1-環己基-1H-呋嗪-2-基)-丙烯酮。b.p. 135 °C/0.08 mbar。MS(EI):268 (M)。
- 18.51 (RS)-1-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-呋嗪-2-基]-丙烯酮。b.p. 165 °C/0.1 mbar。MS(ISP):293.3 (M+H)⁺。
- 18.52 (RS)-1-[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-1H-呋嗪-2-基]-丙烯酮。b.p. 124-125 °C (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):323.3 (M+H)⁺。
- 18.53 (RS)-1-(1-苯并[1,3]-二氧雜環戊烯-5-基-1H-呋嗪-2-基)-丙烯酮，m.p. 98-101 °C (乙酸乙酯/己烷)。MS(EI):306 (M)。
- 18.54 (RS)-4-(2-丙烯醯基-1,2-二氫-呋嗪-1-基)-苄腈。
- 18.55 (RS)-4-(2-丙烯醯基-1,2-二氫-呋嗪-1-基)-苯甲酸第三-丁酯。
- 18.56 (RS)-1-(1-苯硫-2-基-1H-呋嗪-2-基)-丙烯酮。(橙色油狀)。MS(EI):268 (M)。
- 18.57 (RS)-1-[1-(5-丁基-苯硫-2-基)-1H-呋嗪-2-基]-丙烯酮。(黃色油狀)。MS(EI):324 (M)。
- 18.58 (RS)-1-{1-[4-(1-羥乙基)-苯基]-1H-呋嗪-2-基}-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (51)

丙烯酮。

- 18.59 (RS)-1-(1-苯磺醯基甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。
m.p. 113-116 °C (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):
341.1(M+H)⁺。
- 18.60 (RS)-4-(2-丙烯醯基-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-N,N-二
甲基-苯磺胺，MS(ISP):370.2(M+H)⁺。
- 18.61 (RS)-1-[1-(4-甲氧基甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙
烯酮。b.p. 200 °C / 0.11 mbar。MS(ISP):307.2
(M+H)⁺。
- 18.62 (RS)-1-(1-{4-[(二異丙胺基)-甲基]-苯基}-1H-酞
嗪-2-基)-丙烯酮。m.p. 99-101 °C (己烷)。
MS(ISP):376.4(M+H)⁺。
- 18.63 (RS)-1-[1-(4-氯-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。
m.p. 71-72 °C (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):297.2
(M+H)⁺。
- 18.64 (RS)-1-[1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-
丙烯酮。m.p. 128-130 °C (乙酸乙酯/己烷)。
MS(ISP):294.3(M+H)⁺。
- 18.65 (RS)-1-{1-[4-(4-甲基-六氫吡嗪-1-甲基)-苯基]-
1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮(黃色油狀)。MS(ISP):
375.4(M+H)⁺。
- 18.66 (RS)-1-[1-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基
]-丙烯酮(黃色油狀)。MS(ISP):362.2(M+H)⁺。
- 18.67 (RS)-1-(1-金剛烷-1-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (52)

m.p. 157-158°C(己烷)。MS(ISP):321.3(M+H)⁺。

18.68 (RS)-1-{1-[6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。

18.69 (RS)-1-[1-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(黃色油狀)。MS(EI):349.4(M)。

18.70 (RS)-5-(2-丙烯醯基-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-吡啶-2-碳酸第三-丁醯胺。MS(EI):362(M)。

(+)-對映體化合物和(-)-對映體化合物可分別經高效液相色譜法(如 Chira Cell OD)從外消旋[1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮製備。由此得到:

18.71 S-(+)-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D = +724^\circ$ (c=1, 甲醇)。

18.72 R-(-)-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D = -720^\circ$ (c=1, 甲醇)。

18.73 R-(+)-(1-呋喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D = +638^\circ$ (c=1, 甲醇)。

18.74 S-(-)-(1-呋喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D = -622^\circ$ (c=1, 甲醇)。

18.75 S-(+)-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D = +861^\circ$ (c=1, 甲醇)。

18.76 R-(-)-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D = 902^\circ$ (c=1, 甲醇)。

18.77 S-(+)-(1-甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮; $[\alpha]_D = +874^\circ$ (c=1, 甲醇)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

訂

五、發明說明 (53)

- 18.78 R-(-)-(1-甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮； $[\alpha]_D = -903^\circ$
($c=1$ ，甲醇)。
- 18.79 (E)-(R)-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮
； b.p. $145^\circ\text{C}/0.08$ mbar, $[\alpha]_D = +571^\circ$ ($c=1$ ，甲醇)。
MS(ISP): $278.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。
- 18.80 (E)-(S)-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮
。 b.p. $150^\circ\text{C}/0.1$ mbar, $[\alpha]_D = -536^\circ$ ($c=0.8$ ，甲醇)
。 MS(ISP): $278.2(\text{M}+\text{H})^+$ 。
- 18.81 (R)-1-(1-環丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。 b.p. $120^\circ\text{C}/0.1$
mbar, $[\alpha]_D = +960^\circ$ ($c=1$ ，甲醇)。 MS(EI):
 $226(\text{M})$ 。
- 18.82 (S)-1-(1-環丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。 b.p. $120^\circ\text{C}/0.1$
mbar, $[\alpha]_D = -958^\circ$ ($c=1$ ，甲醇)。 MS(EI): $226(\text{M})$ 。
- 18.83 (R)-1-[1-(4-甲磺烷基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。
m.p. $98-104^\circ\text{C}$ ， $[\alpha]_D = +623^\circ$ ($c=1$ ，氯仿)。 MS(EI)
: $309.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。
- 18.84 (S)-1-[1-(4-甲磺烷基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。
m.p. $98-104^\circ\text{C}$ ， $[\alpha]_D = -635^\circ$ ($c=1$ ，氯仿)。 MS(EI)
: $308(\text{M})$ 。

式III化合物(其中 R^3 為環戊酮)製備如下:

實例19

(RS)-2-(2-丙烯醯基-1,2-二氫-酞嗪-1-基)環戊酮之製備

在1.5毫升二氯甲烷中的317毫克丙烯醯氯溶液於 0°C 緩
慢逐滴添加至在10毫升二氯甲烷中的390毫克酞嗪和536毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(54)

克1-嗎啉代環戊烯溶液內。混合物在0°C攪拌2小時，然後濃縮，以冰水處理，並添加碳酸鈉使成鹼性。混合物以乙酸乙酯萃取3次。合併有機相，乾燥，過濾，濃縮濾液，殘餘物在65克硅膠上行色譜法；洗脫劑：環己烷/乙酸乙酯4:1。分離到136毫克淺黃色油狀(RS)-2-(2-丙烯醯基-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-環戊酮(非對映體的混合物)。MS:268(M⁺)。

式III化合物(其中R³為環己酮)製備如下：

實例20

(RS)-2-(2-丙烯醯基-1,2-二氫-酞嗪-1-基)環己酮之製備

在3毫升二氯甲烷中的0.53毫升丙烯醯氣溶液於0°C緩慢逐滴添加至0.78克酞嗪和1.2毫升1-三甲基甲硅烷氧基-環己烯溶液內。添加完畢後，混合物在0°C再攪拌30分鐘，然後濃縮，以冰水處理，並添加碳酸鈉使成鹼性。混合物以乙酸乙酯萃取3次，每次100毫升。合併有機相，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾液。分離到1.63克淺棕色油狀(RS)-2-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-環己酮(非對映體的混合物)。MS:282(M⁺)。

以下式III化合物之製備類似實例20.1。

- 20.2 淺棕色油狀(RS)-1-[1-(2-氧代-丙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。MS:242(M⁺)。
- 20.3 淺棕色油狀甲基(RS)-2-(2-丙烯醯基-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-2-甲基丙酸酯。MS:286(M⁺)。
- 20.4 淺棕色油狀(RS)-1-[1-(1-甲基-2-氧代-苯基-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(非對映體的混合物)。

五、發明說明 (55)

MS:318(M⁺)。

20.5 黃色油狀(RS)-1-[1-(2-氧代-苯基-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。MS:304(M⁺)。

20.6 黃色泡沫體(RS)-3-(2-丙烯醯基-1,2-二氫-酞嗪-1-基)-四氫吡喃-2-酮(非對映體的混合物)。MS:284(M⁺)。

20.7 淺棕色油狀(RS)-1-[1-(2-呋喃-2-基-氧代-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。MS:294(M⁺)。

式III化合物(其中R³為氫)製備如下:

實例21

1-(1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮之製備(原文如此)

在10毫升甲醇中的1克酞嗪溶液於-78°C以290毫克氫化硼鈉處理，並再攪拌10分鐘。於-78°C在45分鐘期間逐滴添加在5毫升乙醚中的0.75克丙烯醯氣溶液。混合物傾入50毫升冰水，以50毫升10%碳酸鈉水溶液處理，並以二氯甲烷3X50毫升萃取。合併有機相，以100毫升水和50毫升飽和氯化鈉水溶液洗滌。有機相以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾液，殘餘物在80克硅膠上行色譜法；洗脫劑：乙酸乙酯。分離到1.22克淺黃色油狀1-(1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS:186(M⁺)。

式III化合物(其中R³具有羥烷基)之製備如下:

實例22

22.1 (E)-(RS)-1-{1-(4-羥甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮之製備。

在20毫升甲醇中的730毫克(E)-(RS)-1-{1-(4-四氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(56)

喃-2-基甲基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮溶液以括勺尖端量的對-甲苯磺酸處理。兩小時後濃縮反應混合物，殘餘物在矽膠上行色譜法(二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨)。得到320毫克無色油。MS(EI):292(M)。

在反應22中所用的離析物(E)-(RS)-1-{1-(4-四氫吡喃-2-基氧甲基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮[MS(ISP):377.3(M+H)⁺]之製備如下:在丁基鋰存在下，相應的4-四氫吡喃-2-基氧甲基)-溴苯與酞嗪反應。

以下式III化合物(其中R³具有羧烷基)之製備類似實例22.1。

22.2 (E)-(RS)-1-{1-(2-羧甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):293.2(M+H)⁺。

相應的2-四氫吡喃-2-基氧甲基)-溴苯與丁基鉀反應。製備離析物(E)-(RS)-1-{1-(2-四氫吡喃-2-基氧甲基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):377.4(M+H)⁺。

22.3 (E)-(RS)-1-{1-(3-羧甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):293.2(M+H)⁺。

相應的1-(3-四氫吡喃-2-基氧甲基)-溴苯與丁基鋰反應。製備離析物(E)-(RS)-1-{1-(3-四氫吡喃-2-基氧甲基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):377.2(M+H)⁺。

22.4 (E)-(RS)-1-{1-(4-(2-羧乙基)-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):307.3(M+H)⁺。

相應的1-[4-(2-四氫吡喃-2-基氧)乙基]溴苯與丁基鋰反應。製備離析物(E)-(RS)-1-{1-[4-(2-四氫吡喃-2-基氧)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

32

五、發明說明(57)

乙基]-苯基}-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(EI):390(M)。

22.5 無色油狀(E)-(RS)-1-{1-(4-羥丁基)-1H-酞嗪-2-基}-
丙烯酮。MS(EI):258(M)。

離析物(E)-(RS)-1-{1-[4-[2-四氫吡喃-2-基氧]-丁基]-
1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):343.3(M+H)⁺]從相
應的格利雅試劑(從1-[4-(2-四氫吡喃-2-基氧)-乙基]-溴苯
)製備。

式III化合物(其中R³具有羥基)之製備如下:

實例23

23.1 (E)-(RS)-1-{1-(4-羥基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯
酮之製備。

在20毫升四氫吡喃中的740毫克1-{1-[4-第三-丁基-二
甲基硅烷基氧基]-苯基}-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮溶液於約0
°C以1毫升1M四丁基氟化銨溶液處理。兩小時後，揮發溶
劑，殘餘物溶於乙酸乙酯，以水和飽和氯化鈉溶液洗滌。
有機相以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾液，殘餘物在硅膠上
行色譜法(洗脫劑:乙酸乙酯/己烷:1/1)。合併純化部份，濃
縮，並在己烷中研製。得到404毫克(E)-(RS)-1-{1-(4-羥
基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮白色固體。MS(ISP):
279.2(M+H)⁺。

相應的4-第三-丁基-二甲基硅烷基氧溴苯與丁基鋰反應
，製備離析物1-{1-[4-第三-丁基-二甲基硅烷基氧]-苯基
]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):393.4(M+H)⁺。

以下化合物的製備類似實例23.1:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (58)

23.2 bb)-(E)-(RS)-1-{1-(3-羥基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):279.2(M+H)⁺。

相應的3-(第三-丁基-二甲基硅烷基氧)溴苯與丁基鉀反應，製備離析物1-{1-(3-第三-丁基-二甲基硅烷基氧)-苯基}-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(EI):392(M)。

式III化合物(其中R³具有胺基甲醯基)之製備如下:

實例24

24.1 (E)-(RS)-胺基甲酸-4-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-苄酯之製備。

在20毫升二氯甲烷中的292毫克(E)-(RS)-1-{1-(4-羥甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮溶液以282毫克碳酸二琥珀醯酯和61毫克4-二甲基胺基吡啶處理。兩小時後，溶液以20毫升四氫呋喃稀釋，並以0.5毫升三乙胺和2毫升飽和氯化鈉溶液處理。在12小時後，揮發溶劑。殘餘物溶於二氯甲烷，並以水洗滌。有機相以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾波，殘餘物在硅膠上行色譜法(洗脫劑:乙酸乙酯/己烷:2/1)。合併純化部份，濃縮。得到210毫克白色產物。MS(ISP):336.2(M+H)⁺ 353.3 (M+NH₄)⁺。

以下化合物之製備類似實例23.1:

24.2 (E)-(RS)-嗎啉-1-胺基甲酸-4-[4-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-苯基]-丁酯。MS(ISP):372.3(M+H)⁺。

24.3 (E)-(RS)-胺基甲酸4-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-丁酯。MS(ISP):302.2 (M+H)⁺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(59)

88年6月1日 修正
補充

24.4 (E)-(RS)-胺基甲酸4-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-丙酯。MS(ISP):288.3(M+H)⁺。

式III化合物(其中R³具有醛基)之製備如下:

實例25

(E)-(RS)-3-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-丙醛之製備。

在15毫升乙醇中的500毫克(E)-(RS)-1-[1-(2-[1,3]-二氧戊環-2-基-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮以3毫升2N鹽酸處理。在60°C 20小時後，濃縮反應混合物，殘餘物以乙酸乙酯稀釋。以飽和碳酸氫鈉和飽和氯化鈉溶液洗滌，然後以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾液，殘餘物在矽膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/己醚95:5)。得到50毫克無色油狀物質。MS(EI):242(M)。

式III化合物(其中R³具有烷基羥基基團)可從相應的醛製備如下:

實例26

(E)-(RS)-1-[1-(3-羥基-丙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮之製備。

在3毫升乙醇中的220毫克(E)-(RS)-3-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-丙醛溶液於約0°C以13毫克氫化硼鈉處理。一小時後濃縮溶液，殘餘物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉和飽和氯化鈉溶液洗液，然後以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾液，殘餘物在矽膠上行色譜法(洗脫劑:己烷/乙醚6:4)。得到176毫克物質。MS(EI):244(M)。

用於製備式III化合物的式IV二氫酞嗪通常為相對不穩定性、氧化敏感性化合物，常以粗製狀態直接與丙烯醯鹵反應。這些化合物可如下文所述製備。

五、發明說明(60)

實例27

27.1 1-苯基-1,2-二氫酞嗪之製備

在50毫升四氫呋喃中的4克酞嗪溶液於室溫逐滴添加至苯基溴化鎂(由在30毫升四氫呋喃中的6克溴苯和1克鎂製備)溶液內。反應混合物維持迴流加熱6小時。冷卻後，混合物以飽和氯化銨水溶液處理，並以乙醚萃取3次。合併有機相，乾燥，隨後以戊烷研製。分離到2.32克不太純的淺黃色固體-1-苯基-1,2-二氫酞嗪。m.p. 79°C。

以下式IV化合物之製備類似實例27.1。

27.2 淺棕色油狀1-吡啶-2-基-1,2-二氫酞嗪。MS:208(M⁺)。

27.3 淺棕色油狀1-噻唑-2-基-1,2-二氫酞嗪。

27.4 淺棕色油狀1-丁基-1,2-二氫酞嗪。

27.5 淺黑色不純油狀1-(5-甲基吡啶-2-基-1,2-二氫酞嗪)。

27.6 淺紅色油狀(RS)-1-(2,4-二氟-苯基)-1,2-二氫酞嗪。
。MS:245(M+H)⁺。

27.7 (RS)-1-環丁基-1,2-二氫酞嗪。m.p. 64-68°C(己烷)。
MS(ISP):187.3(M+H)⁺。

27.8 棕色固體(RS)-1-環戊基-1,2-二氫酞嗪。

27.9 (RS)-1-環己基-1,2-二氫酞嗪。m.p. 122-124°C(己烷)。
。MS(ISP):215.4(M+H)⁺。

實例28

28.1 1-呋喃-2-基-1,2-二氫酞嗪之製備。

22.5毫升約1.6M丁基鋰溶液於-78°C緩慢逐滴添加至在30毫升四氫呋喃中的2.46克的呋喃溶液內。混合物在-78

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

款

五、發明說明(61)

°C 攪拌 20 分鐘，然後在 -20°C 攪拌 2 小時。溶液再冷卻至 -78°C，並以在 36 毫升中的 4.68 克酞嗪溶液緩慢處理。混合物在 -78°C 攪拌 2 小時，然後傾入約 500 毫升冰水，並以乙酸乙酯萃取 4 次，每次 150 毫升。有機相乾燥，濃縮，殘餘物立即在 120 克矽膠上行色譜法；洗脫劑：己烷/乙酸乙酯 3:7。分離到 4.08 克淺黑色不純 1-吡喃-2-基-1,2-二氫酞嗪。

以下式 IV 化合物之製備類似實例 28.1:

- 28.2 不純淺黑色油狀 2-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-N,N-二甲基-苯磺胺。MS:315(M⁺)。
- 28.3 淺黑色很不穩定的油狀 [2-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-苄基]-二甲胺。
- 28.4 不純黃色油狀 (RS)-1-甲磺烷基甲基-1H-酞嗪。
- 28.5 不純黃色油狀 (RS)-1-(4-第三-丁基-苯基)-1H-酞嗪。
- 28.6 不純黃色油狀 (RS)-1-p-甲苯基-1H-酞嗪。
- 28.7 不純黃色油狀 (RS)-1-(4-乙基-苯基)-1H-酞嗪。
- 28.8 不純黃色油狀 (RS)-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-酞嗪。
- 28.9 不純黃色油狀 (RS)-1-(3,4-二甲基-苯基)-1H-酞嗪。
- 28.10 不純黃色油狀 (RS)-1-第三-丁基-1H-酞嗪。
- 28.11 (RS)-1-(5,6-二氫-4H-吡喃-2-基)-1H-酞嗪。
MS(ISP):213.3(M+H)⁺。
- 28.12 不純黃色油狀 (RS)-1-(2,4,6-三甲基-苯基)-1H-酞嗪。
- 28.13 黃色油狀 (RS)-聯苯-4-基-1,2-二氫酞嗪。
- 28.14 黃色油狀 (RS)-1-[1-[4-[1-乙氧基-乙氧基]-苯基]-1H-酞嗪。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(62)

- 28.15 棕色油狀(RS)-1-二環[2.2.1]庚-2-內-和/或2外2-基-1,2-二氫酞嗪。
- 28.16 黃色油狀(RS)-1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1,2-二氫酞嗪。
- 28.17 黃色油狀(RS)-[4-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-苯基]-二甲胺。
- 28.18 (RS)-1-[4-(2-乙氧基-乙氧基)-苯基]-1,2-二氫酞嗪。
m.p. 129-131°C(乙醯乙酸/己烷)。MS(EI):296(M)。
- 28.19 棕色油狀(RS)-1-m-甲苯基-1,2-二氫酞嗪。
- 28.20 (RS)-1-(3,5-二甲基-苯基)-1,2-二氫酞嗪。m.p. 102-107°C(己烷)。MS(ISP):237.3(M+H)⁺。
- 28.21 (RS)-1-(4-吡咯-1-基-苯基)-1,2-二氫酞嗪。m.p. 129-130°C(甲苯/己烷)。MS(ISP):274.3(M+H)⁺。
- 28.22 黃色油狀(RS)-1-(2,3-二氫-苯并[1,4]-二羧基喹啉-6-基)-1,2-二氫酞嗪。
- 28.23 黃色油狀(RS)-1-環丙基-1,2-二氫酞嗪。
- 28.24 (RS)-1-(4-甲磺烷基-苯基)-1,2-二氫酞嗪。m.p. 120-123°C(乙醯乙酸/己烷)。MS(ISP):255.2(M+H)⁺。
- 28.25 黃色油狀(RS)-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2-二氫酞嗪。
- 28.26 (RS)-1-[1,3]-二噻烷-2-基-1,2-二氫酞嗪。m.p. 134-136°C(二異丙基醚)。MS(ISP):251.1(M+H)⁺。
- 28.27 (RS)-[5-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-吡啶-2-基]-二甲胺。
m.p. 124-127°C(乙醯乙酸/己烷)。MS(ISP):253.2(M+H)⁺。
- 28.28 (RS)-1-吡啶-3-基-1,2-二氫酞嗪。
- 28.29 (RS)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫酞嗪。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

- 28.30 (RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基)-1,2-二氫酞嗪。
- 28.31 (RS)-1-(4-甲氧基-苯基)-1,2-二氫酞嗪。m.p. 121-125°C(乙醯乙酸/己烷)。MS(EI):238(M)。
- 28.32 棕色油狀(RS)-1-(3,4-二甲氧基-苯基)-1,2-二氫酞嗪。
- 28.33 (RS)-1-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基-1,2-二氫酞嗪。m.p. 102-104°C(乙醯乙酸/己烷)。MS(ISP):253.2(M+H)⁺。
- 28.34 紅色油狀(RS)-4-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-苄脞。
- 28.35 (RS)-4-(1,2-二氫酞嗪-1-基)苯甲酸第三-丁酯。
- 28.36 (RS)-1-苯硫-2-基-1,2-二氫酞嗪。
- 28.37 1-[4-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-苯基]-乙醇。m.p. 133-134°C(乙醯乙酸/己烷)。MS(ISP):253.2(M+H)⁺。
- 28.38 橙色油狀(RS)-1-苯磺醯基甲基-1,2-二氫酞嗪。
- 28.39 (RS)-4-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-N,N-二甲基-苯磺胺。
- 28.40 棕色油狀(RS)-1-(4-甲氧基甲基-苯基)-1,2-二氫酞嗪。
- 28.41 棕色油狀(RS)-[4-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-苄基]-二異丙胺。
- 28.42 (RS)-1-(4-氯-苯基)-1,2-二氫酞嗪。m.p. 97-98°C(己烷)。
。MS(EI):242(M)。
- 28.43 (RS)-1-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-1,2-二氫酞嗪。
- 28.44 黃色油狀(RS)-1-[4-甲基-六氫吡嗪-1-基-甲基)-苯基]-1,2-二氫酞嗪。
- 28.45 棕色油狀(RS)-1-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-1,2-二氫酞嗪。
- 28.46 (RS)-1-金鋼烷-1-基-1,2-二氫酞嗪。m.p. 170-172°C, dec(己烷)。MS(ISP):267.4(M+H)⁺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

訂

五、發明說明(64)

28.47 (RS)-1-(6-嗎啉-4-基-吡啶-3-基)-1,2-二氫酞嗪。m.p. 167°C(乙醯乙酸)。MS(ISP):295.3(M+H)⁺。

實例29

(RS)-1-(4-氟-苯基)-1,2-二氫酞嗪之製備。

在己烷中的5.53毫升1.6M丁基鋰溶液於-78°C在20分鐘內逐滴添加至在5毫升四氫呋喃中的1.48克1-溴-4-氟-苯溶液內。所得白色懸浮液再攪拌1小時。在5毫升四氫呋喃中的1克酞嗪溶液於-78°C在10分鐘內逐滴添加。反應混合物放置使升至室溫，以50毫升水處理，並以二氯甲烷萃取3次，每次50毫升。合併有機相，以50毫升水和50毫升飽和氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾液，殘餘物在100克矽膠上行色譜法，洗脫劑為己烷/乙酸乙酯(1:1)。得到1.49克(86%)黃色油狀(RS)-1-(4-氟-苯基)-1,2-二氫酞嗪。MS:227(M+H)⁺。

實例30

(RS)-1-苯亞磺醯基甲基-1,2-二氫酞嗪之製備。

在14毫升四氫呋喃中的1克甲基苯基亞磺於-78°C在10分鐘內逐滴添加至20毫升四氫呋喃中的四氫呋喃/庚烷/乙苯中的3.93毫升2M二異丙醯胺鋰溶液內。反應混合物再攪拌30分鐘。在10分鐘內逐滴添加在14毫升四氫呋喃中的0.928克酞嗪溶液。混合物在-78°C攪拌1小時，以100毫升水處理，並以50毫升氯仿萃取3次。合併有機相，以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾液。分離到1.9克淺黃色油狀粗製(RS)-1-苯亞磺醯基甲基-1,2-二氫酞嗪。

五、發明說明(65)

MS(ISP):271.2(M+H)⁺。

實例31

(RS)-1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1,2-二氫酞嗪之製備。

15.3毫升在己烷中的1.6M丁基鋰溶液於-78°C在20分鐘內逐滴添加至在200毫升乙醚中的5.68克2,5-二溴-吡啶溶液內。於-78°C在攪拌下逐滴添加以下溶液:在100毫升四氫呋喃中的2.6克酞嗪溶液(在15分鐘內),16.9毫升在己烷中的1.6M丁基鋰溶液(在5分鐘內)以及2.24毫升甲基碘。反應混合物再攪拌30分鐘,並以100毫升水和100毫升飽和氯化鈉溶液處理。合併有機相,以硫酸鈉乾燥,濃縮。得到5.4克黃色油狀(RS)-1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1,2-二氫酞嗪。

以下化合物之製備類似上述(RS)-1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1,2-二氫酞嗪之製備。

- 31.1 棕色固體(RS)-2-[5-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-吡啶-2-基]-丙-2-醇。
- 31.2 棕色固體(RS)-5-(1,2-二氫酞嗪-1-基)-吡啶-2-碳酸第三-丁醯胺。

實例32

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基磺烷基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮

8.93毫升在己烷中的1.6M丁基鋰溶液於-78°C在20分鐘內逐滴添加至在50毫升乙醚中的2.86克5-溴-2-甲磺烷基-吡啶溶液內。於-78°C在攪拌下在15分鐘內逐滴添加在50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(66)

毫升四氫呋喃中的1.56克酞嗪溶液(溶液A)

15.75毫升在己烷中的1.6M丁基鋰溶液於-78°C在10分鐘內逐滴添加至在430毫升四氫呋喃中的4.3克(E)-3-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酸乙酯溶液內。添加溶液A。反應混合物再攪拌3小時。溫度提高至-10°C。添加150毫升水和100毫升飽和氯化鈉溶液。合併有機相。以硫酸鈉乾燥，濃縮，殘餘物在矽膠上行色譜法；洗脫劑：二氯甲烷/甲醇/25%氬95:5:0.5。合併純化部份，濃縮，從乙醇結晶。分離到2.9克(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲磺烷基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 142-145°C。MS(ISP):568.3(M+H)⁺。

以下化合物之製備類似(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲磺烷基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮之製備。

32.1 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-甲基吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 149-154°C(甲醇)。MS(ISP):536.4(M+H)⁺。

32.2 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 150-155°C(乙腈)。MS(ISP):536.3(M+H)⁺。

32.3 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (67)

二甲氧基-苯基]-1-[1-(3-甲基氧-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 114-118°C(甲醇)。MS(ISP):551.3 (M+H)⁺。

32.4 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 120°C(乙醇)。MS(ISP):536.3 (M+H)⁺。

32.5 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-甲基吡啶-5-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 142-145°C(甲醇)。MS(ISP):537.4 (M+H)⁺。

32.6 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 190-196°C(甲醇)。MS(ISP):611.3 (M+H)⁺。

32.7 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-羥甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 133-136°C(甲醇)。MS(EI):551(M)。

32.8 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(吡啶-4-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。m.p. 145-149°C(乙腈)。MS(ISP):522.2 (M+H)⁺。

32.9 (E)-(RS)-1-[1-(6-溴吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(68)

- 3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮。m.p. 132-138°C(甲醇)。MS(ISP):602.1(M+H)⁺。
- 32.10 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2,4-二甲氧基-嘓啶-5-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 160-165°C(甲醇)。MS(ISP):583.3(M+H)⁺。
- 32.11 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[4-(2-羥基-乙氧基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 169-172°C(甲醇)。MS(ISP):581.5(M+H)⁺。
- 32.12 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[4-(甲氧基-吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 125-133°C(乙醇)。MS(ISP):552.2(M+H)⁺。
- 32.13 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-[1,3]-二氧雜環戊烯并[4,5-b]吡啶-6-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。m.p. 135-140°C(乙醇)。MS(ISP):566.2(M+H)⁺。
- 32.14 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-(2-羥基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 212-217°C(甲醇)。MS(ISP):582.1(M+H)⁺。
- 32.15 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (69)

二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 147-151°C(甲醇)。
MS(ISP):596.2(M+H)⁺。

32.16 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 136-140°C(乙醇)。MS(ISP):640.4(M+H)⁺。

32.17 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-(3-羥基-丙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 173-178°C(甲醇)。
MS(ISP):596.2(M+H)⁺。

32.18 1-[1-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醇。m.p. 136-143°C(乙醇)。MS(ISP):628.2(M+H)⁺。

32.19 3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 120-124°C(乙醇)。
MS(ISP):651.2(M+H)⁺。

32.20 3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-(2-二甲胺基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。m.p. 110-114°C(乙醇/水)。
MS(ISP):609.2(M+H)⁺。

32.21 (E)-(RS)-1-[1-(6-氯-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(70)

3-[5-(2,4-二氨基嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮。m.p. 129-140°C(甲醇)。MS(ISP):556.1(M+H)⁺。

以上所用啓動物質製備如下:

實例33

5-溴-2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶之製備。

添加1.1克鈉和2.5克2,5-二溴-吡啶至50毫升2-甲氧基乙醇內。反應混合物加熱至90°C,再攪拌2.5小時,然後傾入75毫升飽和碳酸氫鈉溶液,並以二氯甲烷萃取三次。合併有機相,以硫酸鈉乾燥,濃縮,並蒸餾殘餘物。得到2.2克5-溴-2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶。b.p. 135°C/0.1 mbar。MS(EI):231(M)。

以下化合物之製備類似5-溴-2-(2-甲氧基-乙氧基)吡啶之製備。

- 33.1 2-(5-溴-吡啶-2-基氧)-乙醇。m.p. 60°C(己烷)。MS(EI):217(M)。
- 33.2 5-溴-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶。b.p. 130°C/1 mbar。MS(EI):276(M+H)⁺。
- 33.3 3-(5-溴-吡啶-2-基氧)-丙-1-醇。m.p. 58°C(己烷)。MS(EI):231(M)。
- 33.4 4-[2-(5-溴-吡啶-2-基氧)-乙基]-嗎啉。b.p. 130°C/0.2 mbar。
- 33.5 [2-(5-溴-吡啶-2-基氧)-乙基]-二甲胺。b.p. 100°C/0.16 mbar。MS(ISP):247.1(M+H)⁺。

五、發明說明(71)

實例35

(E)-(RS)-5-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫酞嗪-1-基)-吡啶-2-碳酸醯胺之製備。

15.3毫升在己烷中的1.6M丁基鋰溶液於-78°C在15分鐘內逐滴添加至在200毫升乙醚中的5.68克2,5-二溴吡啶溶液內。反應混合物在-78°C攪拌10分鐘。然後添加在100毫升四氫呋喃中的2.6克酞嗪。反應混合物在-78°C再攪拌10分鐘。然後於-78°C在10分鐘內逐滴添加20.5毫升在己烷中的1.6M丁基鋰溶液。添加5毫升三甲基甲硅烷基異氰酸酯。反應混合物再攪拌20分鐘。升溫至-25°C(溶液A)。

26.2毫升在己烷中的1.6M丁基鋰溶液於-78°C在10分鐘內逐滴添加至在750毫升四氫呋喃中的7.16克(E)-3-[5-(2,4-二胺基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酸乙酯溶液內。添加溶液A。反應混合物再攪拌5.5小時。升溫至-18°C。添加200毫升水和300毫升飽和氯化鈉溶液。合併有機相，以硫酸鈉乾燥，濃縮，殘餘物在矽膠上行色譜法；洗脫劑：二氯甲烷/甲醇/25%氨95:5:0.5。合併純化部份，濃縮，並從乙醇結晶。從乙醇再結晶後，得到0.84克(E)-(RS)-5-(2-{3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-1,2-二氫酞嗪-1-基)-吡啶-2-碳酸醯胺。m.p. 204-209°C(乙醇)。MS(ISP):565.3(M+H)⁺。

以下化合物之製備類似(E)-(RS)-5-(2-{3-[5-(2,4-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明(72)

胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯醯基}-
1,2-二氫酞嗪-1-基)-吡啶-2-碳酸醯胺之製備。

34.1 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-
二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-乙基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪
-2-基]-丙烯酮。m.p. 124-130°C(乙醇)。MS(ISP):
550.2(M+H)⁺。

製劑可按照以下調配物以本來已知的方式製造：

實例A

片劑：

| | |
|--|---------|
| 磺胺甲代噁唑 | 400毫克 |
| 式I化合物，如(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基 甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮 | 80毫克 |
| PRIMOJEL(澱粉衍生物) | 6毫克 |
| POVIDONE K30(聚乙烯吡咯烷酮) | 8毫克 |
| 硬脂酸鎂 | 6毫克 |
| | <hr/> |
| | 總量500毫克 |

實例B

片劑：

| | |
|--|-------|
| 式I化合物，如(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基 甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-呋喃-2-基-1H-酞嗪 -2-基)-丙烯酮 | 100毫克 |
| 玉米澱粉 | 15毫克 |
| 滑石 | 3毫克 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (73)

| | |
|------|--------|
| 硬脂酸鎂 | 2 毫克 |
| | <hr/> |
| | 120 毫克 |

實例 C

針劑:

| | |
|---|------|
| 式I化合物，如(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基 甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}1-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮 | 5 毫克 |
|---|------|

| | |
|---------|-----------|
| 糖呔喃甲醇75 | 0.2 毫升 |
| 無菌雙蒸餾水 | 加至 1.0 毫升 |

實例 D

針劑:

| | |
|--|------|
| 式I化合物，如(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基 甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮 | 5 毫克 |
|--|------|

| | |
|--------|-----------|
| 丙二醇 | 0.5 毫升 |
| 無菌雙蒸餾水 | 加至 1.0 毫升 |

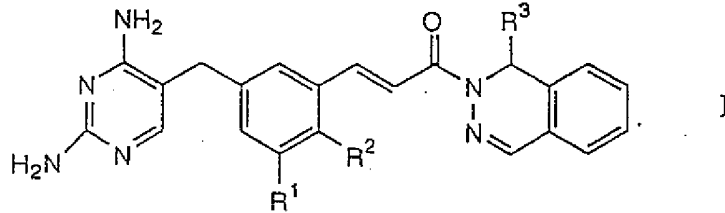
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：具有抗菌活性之經取代 2,4-二胺基嘧啶，其製法及含彼等之醫藥組合物)

本發明係有關式 I 化合物



其中，

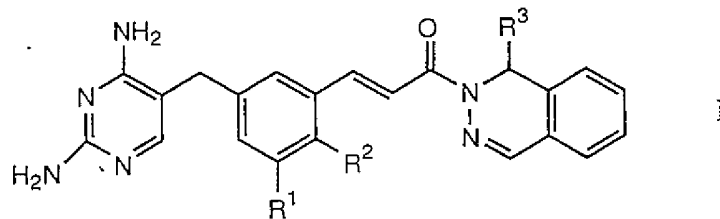
R^1 表示未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 表示羥基或未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 表示氫，氰基，未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷基，未經取代及經取代之 C_{2-6} 烯基，未經取代及經取代之 C_{3-6} 環烷基，未經取代及經取代之二環基，未經取代及經取代之 C_{6-14} 芳基，未經取代及經取代之雜環基，其特徵在於為含 1 至 3 個 N、O 及 / 或 S 原子之 4 至 6 員環，未經

英文發明摘要(發明之名稱：SUBSTITUTED 2,4-DIAMINOPYRIMIDINES HAVING ANTIBACTERIAL ACTIVITY, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME)

The invention is concerned with compounds of the general formula



wherein

- R^1 signifies unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkoxy;
- R^2 signifies hydroxy or unsubstituted and substituted or C_{1-6} -alkoxy;
- R^3 signifies hydrogen, cyano, unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkyl, unsubstituted and substituted C_{2-6} -alkenyl, unsubstituted and

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

修正
補充
本89年6月21日

取代及經取代之雜芳基，其特徵在於為含5至13個碳原子及1至4個選自氮、氧及/或硫原子的雜原子之5員環或6員環、單或多核之雜芳基，未經取代及經取代之 C_{7-20} 芳烷基，未經取代及經取代之 C_{6-14} 芳基-Q- C_{1-6} 烷基，未經取代及經取代之雜環基 C_{1-6} 烷基(其中該"雜環基"係如上定義)或式 $CR^4R^4COR^5$ 之基團；

Q表示-SO-或 SO_2 ；

R^4 和 R^4' 分別表示氫，未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷基，未經取代及經取代之 C_{6-14} 芳基或未經取代及經取代之雜環基，其特徵在於為含1至3個N、O及/或S原子之4至6員環；

R^5 表示氫，未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷基，未經取

英文發明摘要(發明之名稱:)

substituted C_{3-6} -cycloalkyl, unsubstituted and substituted bicycyl, unsubstituted and substituted C_{6-14} -aryl, unsubstituted and substituted heterocyclyl characterized as 4 to 6 membered rings with 1 to 3 N, O and/or S atoms, unsubstituted and substituted heteroaryl characterized as 5- or 6- membered, mono- or polynuclear heteroaromatic groups with 5-13 carbon atoms and 1-4 hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and/or sulphur atoms, unsubstituted and substituted C_{7-20} -aralkyl, unsubstituted and substituted C_{6-14} -aryl-Q- C_{1-6} -alkyl, unsubstituted and substituted heterocyclyl- C_{1-6} -alkyl (in which "heterocyclyl" is as above) or a group of the formula $-CR^4R^4COR^5$;

Q signifies -SO- or SO_2 ;

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

修正
補充 本89年6月21日

代及經取代之 C_{1-6} 烷氧基，未經取代及經取代之 C_{6-14} 芳基或未經取代及經取代之雜環基，其特徵在於為含 1 至 3 個 N、O 及 / 或 S 原子之 4 至 6 員環；

及其醫藥上有用之鹽類。

以及使用這些化合物及其鹽作為醫療活性物質；根據這些物質及其產物的藥物；使用這些物質作為藥物和用於生產抗細菌活性藥物；以及製造式 I 化合物及其醫藥上可接受的鹽和用於其製造的中間物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:)

R^4, R^4 each independently signify hydrogen, unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkyl, unsubstituted and substituted C_{6-14} -aryl or unsubstituted and substituted heterocyclyl characterized as 4 to 6 membered rings with 1 to 3 N, O and/or S atoms;

R^5 signifies hydrogen, unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkyl, unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkoxy, unsubstituted and substituted C_{6-14} -aryl or unsubstituted and substituted heterocyclyl characterized as 4 to 6 membered rings with 1 to 3 N, O and/or S atoms;

as well as pharmaceutically usable salts thereof.

the use of these compounds and their salts as therapeutically active substances; medicaments based on these substances and their production; the use of these substances as medicaments and for the production of antibacterially-active medicaments; as well as the manufacture of the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts and intermediates for their manufacture.

訂

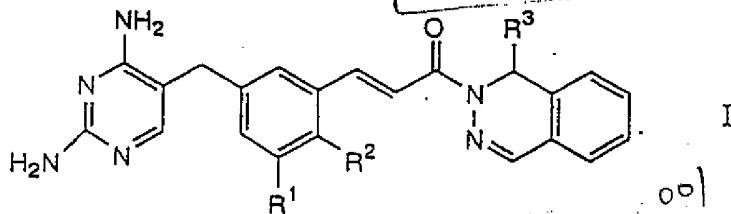
線

六、申請專利範圍

公告本

1. 一種通式I化合物

修正
補充 90年3月 日



其中，

R¹表示C₁₋₆烷氧基；

R²表示羥基或C₁₋₆烷氧基；

R³表示氫，羥基，經下列基團取代之C₁₋₆烷基：氧、C₁₋₆烷基、鹵C₁₋₁₅烷基、C₃₋₈環烷基，經下列基取代之苯基(取代基為二-C₁₋₆烷胺磺醯基、二-C₁₋₆烷胺C₁₋₆烷基、二-C₁₋₆烷胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、氟基、C₁₋₆烷氧羰基、苯基、吡咯基、C₁₋₆烷硫基、羥-C₁₋₆烷基、鹵素、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、1-甲基-六氫吡啶-C₁₋₆烷基、嗎啉-C₁₋₆烷基、羥-C₁₋₆烷氧基)，可經下列基取代之吡啶基(取代基為C₁₋₆烷基、二-C₁₋₆烷胺基、鹵素、C₁₋₆烷氧基、羥-C₁₋₆烷基、嗎啉基、C₁₋₆烷硫基、羥-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、氧基、嗎啉-C₁₋₆烷氧基、二-C₁₋₆烷胺C₁₋₆烷氧基、胺甲醯基)，可經羥基取代之2,3-二氫苯并噻啉，可經C₁₋₆烷基取代之噻吩基，可經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基取代之嘧啶基、呋喃基、噻唑基、C₃₋₆環烷基、[1.3]二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

噻烷、[2.2.1]-二環庚基、金剛烷基、苯并[1.3]二氧雜環戊烯、羥-C₁₋₆烷基、羧-C₁₋₆烷基、苄醯甲基、苯磺醯C₁₋₆烷基、苯亞磺醯C₁₋₆烷基，

及其醫藥上有用之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其特徵為其中R¹和R²表示C₁₋₆烷氧基。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其特徵為其中R³表示經下列基團取代之C₁₋₆烷基：氧、C₁₋₆烷基、鹵C₁₋₁₅烷基、C₃₋₈環烷基。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其特徵為其中R³表示經下列基團取代之C₁₋₆烷基：氧、C₁₋₆烷基、鹵C₁₋₁₅烷基、C₃₋₈環烷基，經下列基取代之苯基(取代基為二-C₁₋₆烷胺磺醯基、二-C₁₋₆烷胺C₁₋₆烷基、二-C₁₋₆烷胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、氬基、C₁₋₆烷氧羰基、苯基、吡咯基、C₁₋₆烷硫基、羥-C₁₋₆烷基、鹵素、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、1-甲基-六氫吡啶-C₁₋₆烷基、嗎啉-C₁₋₆烷基、羥-C₁₋₆烷氧基)。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其特徵為其中R³表示呋喃基、吡啶基、嘧啶基、經取代吡啶基或經取代嘧啶基。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

六、申請專利範圍

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-呋喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羥甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羥基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-乙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羥基-丁基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(R)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-乙基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基嘧啶-5-基甲基)-2,3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-甲基-嘓啶-5-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮；

以及這些化合物之醫藥上有用的鹽。

7. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用以作為二氫葉酸還原酶之抑制劑。
8. 一種用以抑制二氫葉酸還原酶之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1或2項之化合物和醫療上惰性之載體。
9. 一種用以抑制二氫葉酸還原酶之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1或2項之化合物、磺胺以及常用之醫藥載體物質。
10. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中該根據申請專利範圍第1或2項之化合物和磺胺之比，係自1:10至1:2，以重量份計之。
11. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其係與磺胺一起用以製造治療細菌性感染之醫藥製劑。
12. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用以作為治療細菌性傳染病之藥物。
13. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其係用以製造具有抗生素活性之藥物。
14. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二胺基-嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-羥甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。
15. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係(E)-(R)-3-[5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

- (2,4-二胺基-嘓啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-甲基-嘓啶-5-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。
- 16.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 及 R^2 皆為甲氧基。
- 17.根據申請專利範圍第1或16項之化合物，其中 R^3 係嘓啶基。
- 18.根據申請專利範圍第1或16項之化合物，其中 R^3 係經羥甲基取代之嘓啶基。
- 19.根據申請專利範圍第1或16項之化合物，其中 R^3 係經羥乙基取代之嘓啶基。
- 20.根據申請專利範圍第6或14項之化合物，其中該存在之羥基係經以2-胺-5-胍-戊酸酯化。
- 21.根據申請專利範圍第18項之化合物，其中該存在之羥基係經以2-胺-5-胍-戊酸酯化。
- 22.根據申請專利範圍第19項之化合物，其中該存在之羥基係經以2-胺-5-胍-戊酸酯化。
- 23.根據申請專利範圍第2項之化合物，其特徵為該 C_{1-6} 烷基是甲氧基。
- 24.根據申請專利範圍第5項之化合物，其特徵為該吡啶基或嘓啶基係經由經取代之 C_{1-6} 烷基所取代。
- 25.根據申請專利範圍第23項之化合物，其特徵為該吡啶基或嘓啶基係經由經取代之 C_{1-6} 烷基所取代。
- 26.根據申請專利範圍第24項之化合物，其特徵為該經取代之 C_{1-6} 烷基係羥甲基或1-羥-1-甲基乙基。

六、申請專利範圍

27. 根據申請專利範圍第24項之化合物，其特徵為該C₁₋₆烷基上之取代基係選自由胺基、二甲胺基、嗎啉基、哌啶基、哌嗪基、羥基、鹵素、硝基、硫代氰酸酯基、硫酸基、甲基磺胺基、氧、羧基、脲基、碳烷氧基、烷氧基、嗎啉烷氧基及哌啶烷氧基所組成之群。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

公告本

修正
88年6月11日
補充

| | |
|------|---------------------------------------|
| 申請日期 | 87.03.03 |
| 案 號 | 87103084 |
| 類 別 | C67D407/0, 407/4, 413/14, A61K 31/529 |

(以上各欄由本局填註)

A4
C4
第87103084號專利申請案
中文說明書修正頁(88年6月)

發 明 專 利 說 明 書 464648

| | | |
|--------|---------------|---|
| 一、發明名稱 | 中 文 | 具有抗菌活性之經取代 2,4-二胺基嘓啶，其製法及含彼等之醫藥組合物 |
| | 英 文 | SUBSTITUTED 2,4-DIAMINOPYRIMIDINES HAVING ANTI-BACTERIAL ACTIVITY, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME |
| 二、發明人 | 姓 名 | 1. 菲利普 蓋瑞 2. 克麗思汀 修博斯克瓦倫 3. 辛尼斯 裴林登 4. 珍-露克 史派克林 5. 皮爾-察爾思 魏斯 |
| | 國 籍 | 1. 瑞士; 2. 法國; 3. 瑞士; 4. 法國; 5. 瑞士 |
| | 住、居所 | 1. 瑞士賓尼根市因登侯曼頓路2號 2. 法國朵門那克市德拉堅達馬瑞路 3. 瑞士布洛恩市史圖茲哈德路2號 4. 法國凱伯史卡佛賀夫市德思發生思路2號 5. 瑞士慕登茲市安特瓦特維格路27號 |
| 三、申請人 | 姓 名 (名稱) | 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 |
| | 國 籍 | 瑞士 |
| | 住、居所 (事務所) | 瑞士貝士勞市格蘭山查街124號 |
| | 代 表 人 名 姓 | 菲杜林.克勞士納 羅蘭.包爾 |

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

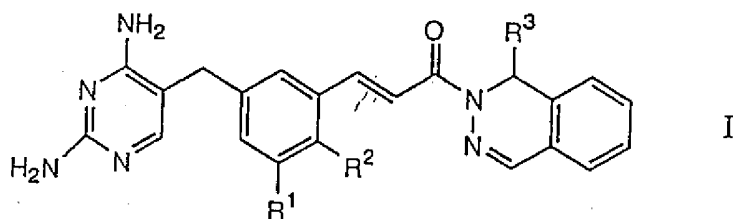
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

五、發明說明

| | |
|----------|----|
| (1) | 修正 |
| 88年6月11日 | 補充 |

本發明係有關以下通式的經取代2,4-二氨基嘧啶



(其中 R^1 表示較低碳數烷氧基， R^2 表示羥基或較低碳數烷氧基， R^3 表示氫、氟基、較低碳數烷基、烯基、環烷基、二環基、芳基、雜環基、雜芳基、芳烷基、芳基-Q-烷基、雜環基烷基或式 CR^4R^4' 、 COR^5 基團；Q表示-SO-或 SO_2 ； R^4 和 R^4' 分別表示氫、烷基、芳基或雜環基， R^5 表示氫、烷基、烷氧基、芳基或雜環基，或 R^4 與 R^5 可一起形成 $-CR^4R^4'COR^5$ 基團，n為2-5的整數)及其醫藥上有用的鹽。

本發明之化合物與WO-A-96/16046之化合物係因本發明者具有特定-CO-酞嗪-2-基而不同。

式I化合物為新的，並具有有價值的抗生素性質。其可用於控制或預防傳染病。特定言之，其顯示顯著的抗細菌活性，甚至能抗耐多種抗生素的革蘭氏陽性菌株，並能抗有耐藥性的肺炎雙球菌和條件性病原體，諸如卡氏肺囊蟲。式I化合物也可與已知抗細菌活性物質合併投藥，於是並顯示協同效果。典型的配伍藥物例子為磺胺，式I化合物或其鹽可以不同比例與之混合。

本發明的對象為式I化合物及其醫藥上可接受的鹽本身，和用作醫療活性物質，根據這些物質(視需要與磺胺合用)及其產物的藥物；使用這些物質作為藥物，和用於生產抗細

五、發明說明 (13)

88年6月1日
修正
補充

葡萄球菌 ATCC 25923 對照菌株之純化 DHFR 之 IC_{50} 值，以及抗金黃色葡萄球菌 157/4696 耐多種抗生素菌株之純化 DHFR 之 IC_{50} 值 (μM)。第三欄顯示抗耐多種抗生素菌株之肺炎鏈球菌 1/1 之純化 DHFR 的 IC_{50} 值 (μM)，亦列出三甲氧苄二胺基嘧啶的抑制常數作為比較。

按照本發明的產品可用作藥物，如以用於胃腸道或胃腸道外投藥的製劑形式。例如，按照本發明的產物可經口腔(如以片劑、糖衣片劑、糖衣藥丸、明膠硬膠囊、明膠軟膠囊、藥液、乳化液或懸浮液形式)、直腸(如以栓劑形式)或胃腸道外(如以針劑形式)投藥。

藥劑生產可以任何技藝熟練者熟悉的方式完成，通過與醫療上可配伍的合適無毒惰性固體或液體載體材料(必要時，通常的醫藥佐劑)一起，將按照本發明物質(視需要與有醫療價值的其他物質合用)製成草藥投藥形式。

無機和有機載體材料都適合作為這類載體材料。因此，如乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽可

| 實例 | 金黃色葡萄球菌 ATCC 25923 | 金黃色葡萄球菌 157/4696 | 肺炎鏈球菌 1/1 |
|-----------|-----------------------|---------------------|--------------|
| 三甲氧苄二胺基嘧啶 | 0.034 | 16.00 | 3.000 |
| A | 0.002 | 0.002 | 0.012 |
| B | 0.002 | 0.008 | 0.022 |
| C | 0.001 | 0.001 | 0.002 |
| D | 0.002 | 0.003 | 0.009 |
| E | 0.002 | 0.012 | 0.018 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(59)

88年6月1日 修正
補充

24.4 (E)-(RS)-胺基甲酸4-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-丙酯。MS(ISP):288.3(M+H)⁺。

式III化合物(其中R³具有醛基)之製備如下:

實例25

(E)-(RS)-3-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-丙醛之製備。

在15毫升乙醇中的500毫克(E)-(RS)-1-[1-(2-[1,3]-二氧戊環-2-基-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮以3毫升2N鹽酸處理。在60°C 20小時後，濃縮反應混合物，殘餘物以乙酸乙酯稀釋。以飽和碳酸氫鈉和飽和氯化鈉溶液洗滌，然後以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾液，殘餘物在矽膠上行色譜法(洗脫劑:二氯甲烷/己醚95:5)。得到50毫克無色油狀物質。MS(EI):242(M)。

式III化合物(其中R³具有烷基羥基基團)可從相應的醛製備如下:

實例26

(E)-(RS)-1-[1-(3-羥基-丙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮之製備。

在3毫升乙醇中的220毫克(E)-(RS)-3-(2-丙烯醯基-1,2-二氫酞嗪-1-基)-丙醛溶液於約0°C以13毫克氫化硼鈉處理。一小時後濃縮溶液，殘餘物以乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉和飽和氯化鈉溶液洗液，然後以硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮濾液，殘餘物在矽膠上行色譜法(洗脫劑:己烷/乙醚6:4)。得到176毫克物質。MS(EI):244(M)。

用於製備式III化合物的式IV二氫酞嗪通常為相對不穩定性、氧化敏感性化合物，常以粗製狀態直接與丙烯醯鹵反應。這些化合物可如下文所述製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

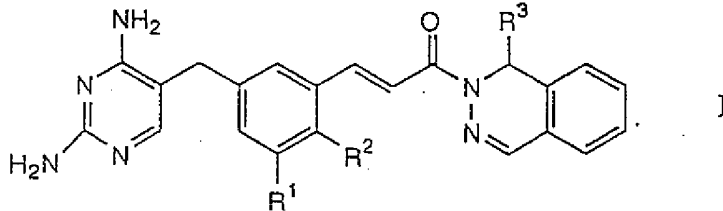
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：具有抗菌活性之經取代 2,4-二胺基嘧啶，其製法及含彼等之醫藥組合物)

本發明係有關式 I 化合物



其中，

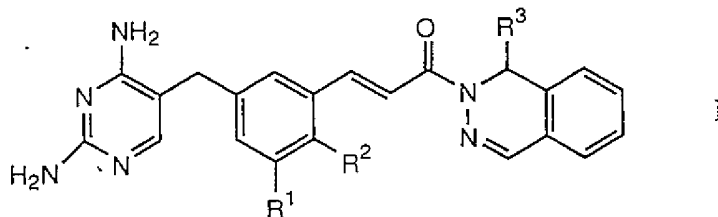
R^1 表示未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 表示羥基或未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷氧基；

R^3 表示氫，氰基，未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷基，未經取代及經取代之 C_{2-6} 烯基，未經取代及經取代之 C_{3-6} 環烷基，未經取代及經取代之二環基，未經取代及經取代之 C_{6-14} 芳基，未經取代及經取代之雜環基，其特徵在於為含 1 至 3 個 N、O 及 / 或 S 原子之 4 至 6 員環，未經

英文發明摘要(發明之名稱：SUBSTITUTED 2,4-DIAMINOPYRIMIDINES HAVING ANTIBACTERIAL ACTIVITY, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING THE SAME)

The invention is concerned with compounds of the general formula



wherein

- R^1 signifies unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkoxy;
- R^2 signifies hydroxy or unsubstituted and substituted or C_{1-6} -alkoxy;
- R^3 signifies hydrogen, cyano, unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkyl, unsubstituted and substituted C_{2-6} -alkenyl, unsubstituted and

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

修正
補充 本 89 年 6 月 21 日

取代及經取代之雜芳基，其特徵在於為含 5 至 13 個碳原子及 1 至 4 個選自氮、氧及/或硫原子的雜原子之 5 員環或 6 員環、單或多核之雜芳基，未經取代及經取代之 C_{7-20} 芳烷基，未經取代及經取代之 C_{6-14} 芳基-Q- C_{1-6} 烷基，未經取代及經取代之雜環基 C_{1-6} 烷基(其中該"雜環基"係如上定義)或式 $CR^4R^4COR^5$ 之基團；

Q 表示 -SO- 或 SO_2 ；

R^4 和 R^4' 分別表示氫，未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷基，未經取代及經取代之 C_{6-14} 芳基或未經取代及經取代之雜環基，其特徵在於為含 1 至 3 個 N、O 及/或 S 原子之 4 至 6 員環；

R^5 表示氫，未經取代及經取代之 C_{1-6} 烷基，未經取

英文發明摘要(發明之名稱:)

substituted C_{3-6} -cycloalkyl, unsubstituted and substituted bicycyl, unsubstituted and substituted C_{6-14} -aryl, unsubstituted and substituted heterocyclyl characterized as 4 to 6 membered rings with 1 to 3 N, O and/or S atoms, unsubstituted and substituted heteroaryl characterized as 5- or 6- membered, mono- or polynuclear heteroaromatic groups with 5-13 carbon atoms and 1-4 hetero atoms selected from nitrogen, oxygen and/or sulphur atoms, unsubstituted and substituted C_{7-20} -aralkyl, unsubstituted and substituted C_{6-14} -aryl-Q- C_{1-6} -alkyl, unsubstituted and substituted heterocyclyl- C_{1-6} -alkyl (in which "heterocyclyl" is as above) or a group of the formula $-CR^4R^4COR^5$;

Q signifies -SO- or SO_2 ;

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

修正
補充
本89年6月21日

代及經取代之 C_{1-6} 烷氧基，未經取代及經取代之 C_{6-14} 芳基或未經取代及經取代之雜環基，其特徵在於為含 1 至 3 個 N、O 及 / 或 S 原子之 4 至 6 員環；

及其醫藥上有用之鹽類。

以及使用這些化合物及其鹽作為醫療活性物質；根據這些物質及其產物的藥物；使用這些物質作為藥物和用於生產抗細菌活性藥物；以及製造式 I 化合物及其醫藥上可接受的鹽和用於其製造的中間物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:)

R^4, R^4 each independently signify hydrogen, unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkyl, unsubstituted and substituted C_{6-14} -aryl or unsubstituted and substituted heterocyclyl characterized as 4 to 6 membered rings with 1 to 3 N, O and/or S atoms;

R^5 signifies hydrogen, unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkyl, unsubstituted and substituted C_{1-6} -alkoxy, unsubstituted and substituted C_{6-14} -aryl or unsubstituted and substituted heterocyclyl characterized as 4 to 6 membered rings with 1 to 3 N, O and/or S atoms;

as well as pharmaceutically usable salts thereof.

the use of these compounds and their salts as therapeutically active substances; medicaments based on these substances and their production; the use of these substances as medicaments and for the production of antibacterially-active medicaments; as well as the manufacture of the compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts and intermediates for their manufacture.

訂

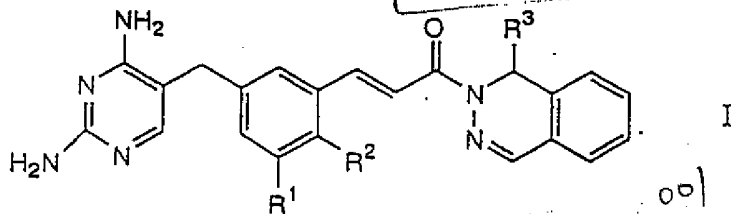
線

六、申請專利範圍

公告本

1. 一種通式I化合物

修正 90年3月 日
補充



其中，

R¹表示C₁₋₆烷氧基；

R²表示羥基或C₁₋₆烷氧基；

R³表示氫，羥基，經下列基團取代之C₁₋₆烷基：氧、C₁₋₆烷基、鹵C₁₋₁₅烷基、C₃₋₈環烷基，經下列基取代之苯基(取代基為二-C₁₋₆烷胺磺醯基、二-C₁₋₆烷胺C₁₋₆烷基、二-C₁₋₆烷胺基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆鹵烷氧基、氟基、C₁₋₆烷氧羰基、苯基、吡咯基、C₁₋₆烷硫基、羥-C₁₋₆烷基、鹵素、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、1-甲基-六氫吡啶-C₁₋₆烷基、嗎啉-C₁₋₆烷基、羥-C₁₋₆烷氧基)，可經下列基取代之吡啶基(取代基為C₁₋₆烷基、二-C₁₋₆烷胺基、鹵素、C₁₋₆烷氧基、羥-C₁₋₆烷基、嗎啉基、C₁₋₆烷硫基、羥-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧C₁₋₆烷氧基、氧基、嗎啉-C₁₋₆烷氧基、二-C₁₋₆烷胺C₁₋₆烷氧基、胺甲醯基)，可經羥基取代之2,3-二氫苯并噻啉，可經C₁₋₆烷基取代之噻吩基，可經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基取代之嘧啶基、呋喃基、噻唑基、C₃₋₆環烷基、[1.3]二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線