

公告本

A4  
C4

申請日期	90. 4. 27
案 號	90110055
類 別	( )

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 I222974 新 型		
一、發明 名稱	中 文	咪唑并嘧啶衍生物及三唑并嘧啶衍生物
	英 文	Imidazopyrimidine derivatives and triazolopyrimidine derivatives
二、發明 創作人	姓 名	1. 由良毅 Takeshi YURA 2. 孔雅尼 Arnel B. CONCEPCION 3. 韓均熙 Gyoonhee HAN 4. 平岡真紀子 Makiko HIRAOKA 5. 勝又浩子 Hiroko KATSUMATA
	國 籍	1, 4-5 均為日本籍    2 為菲律賓籍    3 為韓國籍
	住、居所	1. 日本奈良縣奈良市朱雀 4-8-1 4-8-1, Suzaku, Nara-shi, Nara 631-0806, Japan 2. 日本奈良縣奈良市芝過町 3 丁目 6-27-207 3-6-27-207, Shibatsuji, Nara-shi, Nara 630-8114, Japan 3. 日本奈良縣奈良市朱雀 3-4-2-101 3-4-2-101, Suzaku, Nara-shi, Nara 631-0806, Japan 4. 日本奈良縣奈良市西大寺南町 2-41-302 2-41-302, Saidaiji Minami-machi, Nara-shi, Nara 631-0824, Japan 5. 日本京都府相樂郡木津町相樂台 6-3-6-201 6-3-6-201, Saganakadai, Kizu-cho, Souraku-gun, Kyoto 619-0223, Japan
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國利佛可生城拜耳工業區 D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代 表 人 姓 名	白羅夫 (Dr. Rolf Braun) 羅勞斯 (Dr. Klaus Reuter)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

申請日期	
案 號	
類 別	

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	6. 河村典廣 Norihiro KAWAMURA 7. 小久保利雄 Toshio KOKUBO 8. 小村弘 Hiroshi KOMURA 9. 李英富 Yingfu LI 10. 羅提姆 Timothy B. LOWINGER 6.-8. 均為日本籍      9. 為中國大陸籍      10. 為加拿大籍
	國 籍	
三、申請人	住、居所	6. 日本奈良縣奈良市學園新田町 3034-2-313 3034-2-313, Gakuenshinden-cho, Nara-shi, Nara 631-0025, Japan 7. 日本奈良縣奈良市神功 3 丁目 15-18B 3-15-18B, Jingu, Nara-shi, Nara 631-0804, Japan 8. 日本奈良縣奈良市西大寺芝町 2 丁目 1-8 2-1-8, Saidaiji Shiba-cho, Nara-shi, Nara 631-0825, Japan 9. 日本奈良縣奈良市大宮町 4-260-1-509 4-260-1-509, Omiya-cho, Nara-shi, Nara 630-8115, Japan 10. 日本兵庫縣西宮市千歲町 5-7-203 5-7-203, Chitose-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo 662-0046, Japan
	代 表 人 姓 名	
	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

申請日期	
案 號	
類 別	

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書	
一、發明 新型名稱	中 文
	英 文
二、發明 創作人	姓 名  11. 茂木宗人 Muneto MOGI 12. 山本倫行 Noriyuki YAMAMOTO 13. 吉田長弘 Nagahiro YOSHIDA
	國 籍  11.- 13. 皆為日本籍
三、申請人	住、居所  11. 日本奈良縣奈良市大安寺 5-10-57-102 5-10-57-102, Daianji, Nara-shi, Nara 630-8133, Japan 12. 日本奈良縣奈良市神功 6-6-1-3-404 6-6-1-3-404, Jingu, Nara-shi, Nara 631-0804, Japan 13. 日本京都府相樂郡木津町相樂台 5 丁目 18-15 5-18-15, Saganakadai, Kizu-cho, Souraku-gun, Kyoto 619-0223, Japan
	姓 名 (名稱)  國 籍  住、居所 (事務所)  代 表 人 姓 名

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

日本國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權  
 西元二〇〇〇年四月二十八日 2000-128870

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( / )

### 技術範圍

本發明係關於咪唑并嘧啶衍生物及三唑并嘧啶衍生物，此衍生物及含此衍生物的醫藥製劑之製法，本發明之咪唑并嘧啶衍生物及三唑并嘧啶衍生物具有抑制 Syk 酪胺酸激酶活性。

### 技藝背景

熟知肥大細胞及嗜鹼白血球是過敏性疾病例如氣喘、過敏性鼻炎及異位性皮膚炎的發病機制之引發者。

速發第 I 型過敏性反應例如在氣喘中的支氣管收縮、過敏性鼻炎中的打噴嚏及異位性皮膚炎中的發癢，是經由抗原例如花粉或室內灰塵與捕集在肥大細胞及嗜鹼白血球上的其特定 IgE 之相互作用而引發，更確定地說，在肥大細胞及嗜鹼白血球上的高親和力 IgE 受體(FcεRI)捕集 IgE，其隨後辨認抗原，抗原-IgE 相互作用之 FcεRI，導致引出細胞回應例如釋出組織胺及 PGD<sub>2</sub> 而造成速發過敏性反應，活化的細胞也產生白血球三烯及細胞活素而造成遲發發炎回應例如組織嗜伊紅血球增多。

Syk 酪胺酸激酶(Taniguchi, T. et. al., J. Biol. Chem. 266: 15790-15796 (1991))是牽涉這些細胞回應之其中一種酪胺酸激酶，Costello, P. S. et. al.使用衍生自 syk 擊倒的小白鼠之肥大細胞並建議 Syk 酪胺酸激酶是絕對必要於 3 種細胞回應；去顆粒作用、脂質傳遞體合成及細胞活素製造 (Oncogene 13: 2595-2605 (1996))，Stenton, G.R. et. al.揭示 Syk 反義的寡 DNA 吸入在大田鼠中壓抑寄生蟲抗原引發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明( )

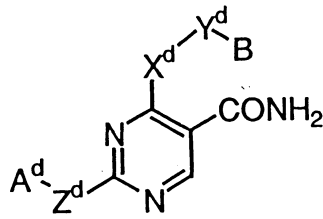
的肺發炎(J. Immunol., 164: 3790-3797 (2000)), 因此, Syk 酪胺酸激酶抑制劑預期可同時壓抑速發過敏性反應及遲發發炎回應。

而且, 不同的遺傳及藥理研究建議 Syk 酪胺酸激酶在  
5 其他種類的細胞中扮演重要的角色, Syk 經報導在單核細胞/巨噬細胞中是必要於 Fc $\gamma$ Rs 居間影響之吞噬作用 (Matsuda, M. et. al., Mol. Biol. Cell 7: 1095-1106 (1996))、前 BCR 居間影響的 B 細胞成熟(Cornall, R.J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 1713-1718 (2000))、GM-CSF/IL-5 引發  
10 的嗜伊紅白血球生存(Yousefi, S. et. al., J. Exp. Med., 183: 1407-1414 (1996))、膠原引發的血小板活化(Poole, A. et. al., EMBO J. 16: 2333-2341 (1997))、分化纖維織母細胞成為脂肪細胞(Wang, H. and Malbon, C.C., J. Biol. Chem. 274: 32159-32166 (1999))及  $\beta$ -澱粉樣肽-/朊病毒肽引發的在小  
15 神經膠質中產生神經毒性產物(Combs, C.K. et. al., J. Neurosci. 19: 928-939 (1999))。

因此, Syk 酪胺酸激酶抑制劑具有分別預防抗體相關的細胞毒性(ADCC)、抗體相關的疾病、嗜伊紅白血球發炎、血小板聚集、肥胖症及阿爾茲海默氏症/朊病毒疾病織可能  
20 性。

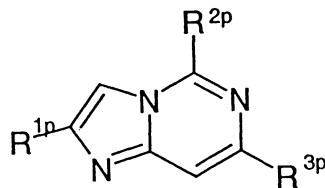
在 WO99/310773 揭示下列通式代表之嘧啶-5-羧基醯胺衍生物作為 Syk 抑制劑之有效藥劑

## 五、發明說明(3)



- 5 其中 X<sup>d</sup> 代表 O、S、NR<sup>1d</sup>、CO、NR<sup>1d</sup>CO、CONR<sup>1d</sup>、C=N-OR<sup>1d</sup> 或一個鍵；Y<sup>d</sup> 代表視需要經 OR<sup>1d</sup> 或 NHR<sup>1d</sup> 取代之低碳伸烷基或一個鍵；Z<sup>d</sup> 代表 O、NR<sup>2d</sup> 或附件；A<sup>d</sup> 代表 H、視需要經取代之低碳烷基、視需要經 CO 取代之低碳烷基、視需要經取代之芳基、視需要經取代之雜芳基、視
- 10 需要經取代之環烷基或視需要經取代並含 N 之飽和雜環；B 代表視需要經取代之芳基或視需要經取代之雜芳基；R<sup>1d</sup> 及 R<sup>2d</sup> 代表 H、低碳烷基或-CO-低碳烷基。

- 多種咪唑并嘧啶衍生物及三唑并嘧啶衍生物經研究用於多種疾病之有效藥劑，例如 Abignente Enrico et al.,
- 15 (Farmaco (1991), 46(10), 1099-110) 揭示下式之化合物：



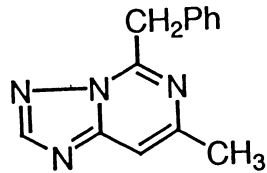
20

(其中 R<sup>1p</sup> 代表 CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>Et、CONH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H；R<sup>2p</sup> 代表 Me、OMe；且 R<sup>3p</sup> 代表 OMe、Me、Cl) 具有抗發炎活性。

Danagulyan, G.G. et al., (Khim. Geterotsykl. Soedin.

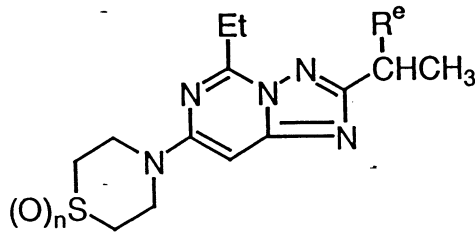
## 五、發明說明(4)

(1992), (2), 225-7) 揭示下式化合物：



5

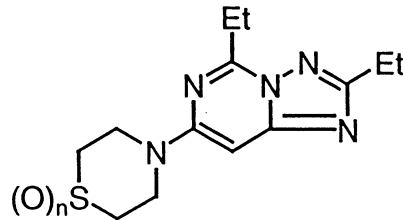
美國專利 4639445 號揭示下式化合物：



10

其中  $R^e$  是 OH 且  $n$  是 1 或 2, 可作為支氣管擴張劑使用。

美國專利 4591588 號揭示下式化合物：



15

其中  $n$  是 1 或 2, 其顯示支氣管擴張劑活性。

20 但是, 沒有參考文獻係關於咪唑并嘧啶衍生物及三唑并嘧啶衍生物在 C-7 位置含芳族基或建議 Syk 酪胺酸激酶抑制活性。

## 發明概述

由於對咪唑并嘧啶衍生物及三唑并嘧啶衍生物化學改

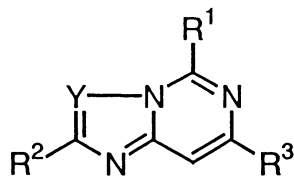


## 五、發明說明(5)

良之深入研究，本案發明人發現關於本發明之新穎化學結構化合物具有出乎預期的極佳 Syk 抑制活性，基於這些發現而完成本發明。

本發明提供下列通式(I)所示之新穎化合物及其鹽類：

5



(I)

10

其中  $R^1$  代表  $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-NHR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$  或  $-CR^{14}R^{15}R^{11}$ ；

$R^{11}$  代表 H、苯基羰基、視需要經  $COOR^{111}$  取代之噻吩基 ( $R^{111}$  是 H 或  $C_1-C_6$  烷基)、嘓啶基、 $C_2-C_6$  烯基、視需要  
 15 經  $C_1-C_6$  烷基取代之咪唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之三  
 唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之四唑基、視需要經  $C_1-C_6$   
 烷基取代之噻二唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之吡咯啶  
 基、環己烯基、視需要經  $R^{112}$ 、 $R^{113}$  及/或  $R^{114}$  取代之  $C_1-C_{10}$   
 直鏈或支鏈烷基、視需要經  $R^{112}$ 、 $R^{113}$  及/或  $R^{114}$  取代之  
 20  $C_3-C_{10}$  環烷基、視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之苯基、  
 視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之吡啶基、或 9-10 員不  
 飽和縮合環其視需要含至多 3 個選自包括 N、O 及 S 之雜  
 原子且視需要經  $R^{118}$  取代，

$R^{112}$  代表鹵基、胺基、 $-COOR^{112a}$  ( $R^{112a}$  代表 H 或  $C_1-C_6$

## 五、發明說明(6)

烷基)、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p\text{CN}$  (其中  $p$  代表 0-6 之整數)、 $-\text{NH}-\text{COOR}^{112a}$ 、吡啶基、四唑基、二氫硫苯基、嗎福啉基、六氫吡啶基、二( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基)胺基、吲哚基、吡啶基、硫苯基、或視需要經一至三個選自包括鹵基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  5 烷基、羥基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基及三鹵基取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基之取代基取代之苯基，

$\text{R}^{113}$  代表鹵基、羥基或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷氧基-羰基，

$\text{R}^{114}$  代表鹵基，

$\text{R}^{115}$  代表 H、鹵基、胺基、羥基、硝基、氰基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  10 烷氧基、羧基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷酯基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基羰基、嗎福啉基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基-氧基、羧基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基-氧基、三鹵基取代之甲基、三鹵基取代之甲氧基、視需要經  $\text{R}^{115a}$  取代之  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$  直鏈或支鏈烷基、視需要經  $\text{R}^{115a}$  取代之  $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$  環烷基、四唑基、脒基、 $-\text{CON}(\text{R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、15  $-\text{SO}_2\text{R}^{115d}$ 、 $-\text{SOR}^{115d}$ 、 $-\text{SR}^{115d}$ 、或視需要經  $\text{R}^{115e}$  取代之  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  烯基，

$\text{R}^{115a}$  代表一或兩個選自包括羧基、嗎福啉基、嗎福啉基-羰基、胺基、羥基、氰基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷酯基、視需要經氰基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基取代之胺基甲醯基、甲胺基-羰基、二甲胺基-羰基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、四唑基、視需要經  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基取代之二氫喹唑基、及 9-10 員不飽和縮合環其含 1 個 N 原子且視需要經  $=\text{O}$  取代，

$\text{R}^{115b}$  代表 H 或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基，

$\text{R}^{115c}$  代表 H、胺基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基胺基、二( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基)

## 五、發明說明(7)

胺基、脒基、嗎福啉基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基、羧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基、或視需要經一或兩個選自包括羥基、苯基、嗎福啉基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基及羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基取代之胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基-羰基及羧基之取代基取代之直鏈或支鏈

5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，

或 R<sup>115b</sup> 及 R<sup>115c</sup> 一起與相鄰的 N 形成 5 或 6 員飽和雜環，除了相鄰的 N 以外含一個 N 或 O 原子且視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代，

R<sup>115d</sup> 代表羥基、羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羥基-  
 10 羰基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sup>115e</sup> 代表氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sup>116</sup> 代表 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、鹵基或胺基甲  
 醯基，

R<sup>117</sup> 代表 H、鹵基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，

15 R<sup>118</sup> 代表一至三個選自包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-COOR<sup>118a</sup> (H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)及=O 之取代基，

R<sup>12</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CN (n=0、1、  
 2、3、4、5 或 6)、-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、或-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基，

R<sup>13</sup> 是相同於 R<sup>11</sup>，

20 或 R<sup>12</sup> 及 R<sup>13</sup> 一起與相鄰的 N 形成 4-6 員飽和雜環，除了相鄰的 N 原子以外有或無含一個 O、N 及 S 之雜原子，此 4-6 員雜環視需要與二呋環戊烷形成螺環，或視需要與苯稠合，及/或視需要經一或兩個選自包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羥基、羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(8)

胺基甲醯基、苯基、鹵基取代之苯基、 $C_1-C_6$  烷氧基取代之  
 苯基、 $C_1-C_6$  烷基取代之苯基、硝基苯基、羥基苯基、 $C_1-C_6$   
 烷基羰基苯基、 $C_1-C_6$  烷酯基苯基、視需要經  $CF_3$  取代之吡  
 啶基、嘓啶基、 $C_{3,7}$  環烷基、二氧戊環基、六氫吡啶基、

- 5 鹵基取代之苯基羰基、呋喃基羰基、氰基、二甲胺基、苄  
 基、酮基、胡椒基甲基、鹵基取代之二苯基甲基及三氟羰  
 基胺基之取代基取代，

$R^{14}$  及  $R^{15}$  是相同或不同且代表 H、 $C_1-C_{10}$  烷基、羥基、  
 羥基  $C_1-C_6$  烷基、氰基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_{10}$  環烷基、 $C_2-C_{10}$

- 10 烯基或  $C_1-C_6$  烷基羰基；

Y 是 CH 或 N；

$R^2$  是 H、 $C_1-C_6$  烷基、胺基甲醯基或  $-COOR^{21}$ ，其中  $R^{21}$   
 是 H 或  $C_1-C_6$  烷基；

- 15  $R^3$  是噻吩基、視需要經鹵基或  $C_1-C_6$  烷氧基取代之吡  
 啶基、視需要經  $C_1-C_6$  烷氧基取代之萘基、二呋喃稠合的  
 苯基、二呋喃環戊烷稠合的苯基、或視需要經一至三個選自  
 包括鹵基、 $C_1-C_6$  烷基、硝基、胺基、羥基、 $C_1-C_6$  硫烷基、  
 $-OR^{31}$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$  及  $-SO_2R^{35}$  之取代基取代之苯基，

- 20 其中  $R^{31}$  及  $R^{32}$  是相同或不同且代表  $C_1-C_6$  烷基羰基、  
 $C_1-C_6$  烷酯基、 $C_2-C_6$  烯基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基羰基、 $C_1-C_6$   
 烷基胺基羰基、 $-SO_2-R^{311}$ 、或視需要經  $R^{312}$  取代之直鏈-或  
 支鏈- $C_1-C_6$  烷基、視需要經  $R^{312}$  取代之環- $C_3-C_7$  烷基，

$R^{311}$  代表  $C_1-C_6$  烷基、胺基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基  $C_1-C_6$   
 烷基胺基、 $C_1-C_6$  烷酯基  $C_1-C_6$  烷基胺基、或 5-6 員飽和雜

## 五、發明說明(9)

環含至多 2 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或羧基取代，

- R<sup>312</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、鹵基、視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代之苯基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基及羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之胺基、或 5-6 員飽和雜環含至多 2 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經一或三個選自包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、胺基甲醯基及二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基之取代基取代，

R<sup>33</sup> 代表 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

- R<sup>34</sup> 代表羧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羧基、或視需要經 R<sup>341</sup> 取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

其中 R<sup>341</sup> 代表二甲胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、嗎福啉基、苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之六氫吡啶基、酮基吡咯啶基、或咪唑基，

- 或 -NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup> 形成 5-6 員飽和雜環視需要含一個選自包括 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代，

- R<sup>35</sup> 代表胺基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、視需要經羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之六氫吡啶基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、嗎福啉基、視需要經羧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之六氫吡啶基、或羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基，
- 或其互變異構或立體異構物形式，或其生理上可接受之鹽類。

本發明化合物意外地顯示極佳的 Syk 酪胺酸激酶抑制活性，其因此特別合適作為 Syk 酪胺酸激酶抑制劑且尤其是用於生產藥劑或醫藥組成物，其可用於治療與 Syk 酪胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(10)

酸激酶相關的疾病。

更確定地說，因為本發明化合物可抑制 Syk 酪胺酸激酶活性，其可用於治療及預防牽涉 Syk 酪胺酸激酶活性之下列疾病：經由過敏或發炎反應造成的疾病，包括過敏性  
5 疾病例如氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、食物過敏、接觸過敏、蕁麻疹、結膜炎及春季白內障；自發免疫疾病例如慢性關節風濕病、全身紅斑性狼瘡及牛皮癬；潰破性  
疾病包括潰破性結腸炎；纖維性疾病；腫瘤等。

本發明化合物也可用於治療及預防下列疾病：經由免  
10 疫反應造成的疾病包括器官移植的排斥或移植物抗宿主病；經由抗體相關的細胞毒性造成的疾病例如自發免疫溶血性貧血、重症肌無力；經由血小板聚集造成的血栓；肥胖症；及阿爾茲海默氏症，因為所述的全部疾病也都與 Syk 酪胺酸激酶活性相關。

15 較佳的式(I)化合物是彼等化合物其中：

$R^1$  是  $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NHR^{11}$  或  $-NR^{12}R^{13}$ ；

$R^{11}$  代表 H、苯基羰基、視需要經  $COOR^{111}$  取代之噻吩基( $R^{111}$  是 H 或  $C_1-C_6$  烷基)、嘧啶基、 $C_2-C_6$  烯基、視需要  
20 經  $C_1-C_6$  烷基取代之咪唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之三唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之四唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之噻二唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之吡咯啶基、環己烯基、視需要經  $R^{112}$ 、 $R^{113}$  及/或  $R^{114}$  取代之  $C_1-C_{10}$  直鏈或支鏈烷基、視需要經  $R^{112}$ 、 $R^{113}$  及/或  $R^{114}$  取代之  $C_3-C_{10}$  環烷基、視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之苯基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(11)

視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之吡啶基、或 9-10 員不飽和縮合環其視需要含至多 3 個選自包括 N 及 S 之雜原子且視需要經  $R^{118}$  取代，

$R^{112}$  代表鹵基、胺基、 $-\text{COOR}^{112a}$  ( $R^{112a}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基)、 $-\text{CO-NH-CH}_3$ 、 $-\text{CO-NH-(CH}_2)_p\text{CN}$ 、 $-\text{NH-COOR}^{112a}$ 、吡咩基、四唑基、二氫硫苯基、嗎福啉基、六氫吡啶基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、吡啶基、吡啶基、硫苯基、或視需要經一個選自包括鹵基、羥基、 $C_1-C_6$  烷氧基及三鹵基取代之甲基之取代基取代之苯基，

10  $R^{113}$  代表鹵基、羥基或  $C_1-C_6$  烷氧基-羰基，

$R^{114}$  代表鹵基，

$R^{115}$  代表 H、鹵基、胺基、羥基、硝基、氰基、羧基、 $C_1-C_6$  烷酯基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、嗎福啉基- $C_1-C_6$  烷基-氧基、羧基- $C_1-C_6$  烷基-氧基、三鹵基取代之甲基、三鹵基取代之甲氧基、視需要經  $R^{115a}$  取代之  $C_1-C_{10}$  直鏈或支鏈烷基、視需要經  $R^{115a}$  取代之  $C_3-C_{10}$  環烷基、四唑基、脘基、 $-\text{CON}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2R^{115d}$ 、 $-\text{SOR}^{115d}$ 、 $-\text{SR}^{115d}$ 、或視需要經  $R^{115e}$  取代之  $C_2-C_6$  烯基，

20  $R^{115a}$  代表一或兩個選自包括羧基、嗎福啉基、嗎福啉基-羰基、胺基、羥基、氰基、 $C_1-C_6$  烷酯基、視需要經氰基- $C_1-C_6$  烷基取代之胺基甲醯基、甲胺基-羰基、二甲胺基-羰基、 $-\text{NH-SO}_2-\text{CH}_3$ 、四唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之二氫喹唑基、及 9-10 員不飽和縮合環其含 1 個 N 原子且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(12)

視需要經=O取代，

$R^{115b}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{115c}$  代表 H、胺基、 $C_1-C_6$  烷基胺基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、脞基、嗎福啉基- $C_1-C_6$  烷基羰基、羧基- $C_1-C_6$  烷基羰基、或視需要經一或兩個選自包括羥基、苯基、嗎福啉基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、 $C_1-C_6$  烷基及羥基  $C_1-C_6$  烷基取代之胺基、 $C_1-C_6$  烷氧基-羰基及羧基之取代基取代之直鏈或支鏈  $C_1-C_6$  烷基，

或  $R^{115b}$  及  $R^{115c}$  一起與相鄰的 N 形成 5 或 6 員飽和雜環，除了相鄰的 N 以外含一個 N 或 O 原子且視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代，

$R^{115d}$  代表羥基、羥基  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基、羥基-羰基- $C_1-C_6$  烷基、或  $C_1-C_6$  烷酯基  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{115e}$  代表氫或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{116}$  代表 H、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基、鹵基或胺基甲醯基，

$R^{117}$  代表 H、鹵基或  $C_1-C_6$  烷氧基，

$R^{118}$  代表一至三個選自包括  $C_1-C_6$  烷基、胺基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $COOR^{118a}$  (H 或  $C_1-C_6$  烷基)及=O 之取代基，

$R^{12}$  代表  $C_1-C_6$  烷基、 $-(CH_2)_q-OH$ 、 $-(CH_2)_q-CN$  ( $q=0, 1, 2, 3, 4, 5$  或  $6$ )、 $-CO-C_1-C_6$  烷基、或  $-C_2-C_6$  烯基，

$R^{13}$  是相同於  $R^{11}$ ，

或  $R^{12}$  及  $R^{13}$  一起與相鄰的 N 形成 4-6 員飽和雜環，除了相鄰的 N 原子以外有或無含一個 O、N 及 S 之雜原子，



## 五、發明說明(13)

- 此 4-6 員雜環視需要與二呋環戊烷形成螺環，或視需要與苯稠合，及/或視需要經一或兩個選自包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、羥基、羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基、胺基甲醯基、苯基、鹵基取代之苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代之
- 5 苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之苯基、硝基苯基、羥基苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基苯基、視需要經 CF<sub>3</sub> 取代之吡啶基、嘧啶基、C<sub>3-7</sub> 環烷基、二氧戊環基、六氫吡啶基、鹵基取代之苯基羰基、呋喃基羰基、氰基、二甲胺基、苄基、酮基、胡椒基甲基、鹵基取代之二苯基甲基及三氟羰基胺基之取代基取代，
- 10

Y 是 CH 或 N；

R<sup>2</sup> 是 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或胺基甲醯基；

- R<sup>3</sup> 是噻吩基、視需要經鹵基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代之吡啶基、二呋環稠合的苯基、二呋環戊烷稠合的苯基、或視
- 15 需要經一至三個選自包括鹵基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、硝基、胺基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 硫烷基、-OR<sup>31</sup>、-OR<sup>32</sup>、-NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup> 及-SO<sub>2</sub>R<sup>35</sup> 之取代基取代之苯基，

- 其中 R<sup>31</sup> 及 R<sup>32</sup> 是相同或不同且代表硝基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基羰基、
- 20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基羰基、-SO<sub>2</sub>-R<sup>311</sup>、或視需要經 R<sup>312</sup> 取代之直鏈-或支鏈-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、視需要經 R<sup>312</sup> 取代之環-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 烷基，

R<sup>311</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、胺基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、或 5-6 員飽和雜環含至多 2 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷

## 五、發明說明( /4)

基或羧基取代，

- $R^{312}$  代表選自包括  $C_1-C_6$  烷氧基、鹵基、視需要經  $C_1-C_6$  烷氧基取代之苯基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、 $C_1-C_6$  烷基及羥基  $C_1-C_6$  烷基取代之胺基、或 5-6 員飽和雜環含至多 2 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經  $C_1-C_6$  烷基、胺基甲醯基或二( $C_1-C_6$  烷基)胺基取代，

$R^{33}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{34}$  代表羧基  $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、或視需要經  $R^{341}$  取代之  $C_1-C_6$  烷基，

- 10 其中  $R^{341}$  代表二甲胺基、 $C_1-C_6$  烷氧基、嗎福啉基、苯基、 $C_1-C_6$  烷基取代之六氫吡啶基、酮基吡咯啶基、或咪唑基，

- 或  $-NR^{33}R^{34}$  形成視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之嗎福啉基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之噻吡基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之六氫吡啶基、或視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之吡咯啶基，

- 15  $R^{35}$  代表胺基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基  $C_1-C_6$  烷基胺基、羥基  $C_1-C_6$  烷基胺基、 $C_1-C_6$  烷酯基、 $C_1-C_6$  烷胺基、嗎福啉基、視需要經羥基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷基取代之六氫吡啶基、或視需要經羧基取代之六氫吡啶基，

- 20 或其互變異構或立體異構物形式，或其生理上可接受之鹽類。

更佳的式(I)化合物是彼等化合物其中：

$R^1$  代表  $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$  或  $-NHR^{11}$ ；

$R^{11}$  代表視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之苯基、視

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(15)

需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之吡啶基、或 9-10 員不飽和縮合環其視需要含至多 3 個 N 原子且視需要經  $R^{118}$  取代，

- $R^{115}$  代表 H、鹵基、胺基、羥基、硝基、氰基、羧基、 $C_1$ - $C_6$  烷酯基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷基羰基、嗎福啉基-  
 5  $C_1$ - $C_6$  烷基-氧基、羧基- $C_1$ - $C_6$  烷基-氧基、三鹵基取代之甲基、三鹵基取代之甲氧基、視需要經  $R^{115a}$  取代之  $C_1$ - $C_{10}$  直鏈或支鏈烷基、或視需要經  $R^{115a}$  取代之  $C_3$ - $C_{10}$  環烷基、四唑基、脒基、 $-\text{CON}(\text{R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、  
 10  $-\text{N}(\text{R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{115d}$ 、 $-\text{SOR}^{115d}$ 、 $-\text{SR}^{115d}$ 、或視需要經  $R^{115e}$  取代之  $C_2$ - $C_6$  烯基，

- $R^{115a}$  代表一或兩個選自包括嗎福啉基、嗎福啉基-羰基、胺基、羥基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷酯基、胺基甲醯基、甲胺基-羰基、二甲胺基-羰基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、視需要經  $C_1$ - $C_6$  烷基取代之二氫嘓唑基、及 9-10 員不飽和縮合環其含 1 個  
 15 N 原子且視需要經=O 取代，

$R^{115b}$  代表 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基，

- $R^{115c}$  代表 H、胺基、脒基、嗎福啉基- $C_1$ - $C_6$  烷基羰基、羧基- $C_1$ - $C_6$  烷基羰基、或視需要經一或兩個選自包括羥基、苯基、嗎福啉基、二( $C_1$ - $C_6$  烷基)胺基、 $C_1$ - $C_6$  烷基及羥基  
 20  $C_1$ - $C_6$  烷基取代之胺基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基-羰基及羧基之取代基取代之直鏈或支鏈  $C_1$ - $C_6$  烷基，

或  $R^{115b}$  及  $R^{115c}$  一起與相鄰的 N 形成 5 或 6 員飽和雜環，除了相鄰的 N 以外含一個 N 或 O 原子且視需要經  $C_1$ - $C_6$  烷基取代，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(16)

$R^{115d}$  代表  $C_1-C_6$  烷基、羥基、羥基  $C_1-C_6$  烷基、羥基-羰基- $C_1-C_6$  烷基、或  $C_1-C_6$  烷酯基  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{115e}$  代表氫或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{116}$  代表 H、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基、鹵基或胺基甲  
5 醯基，

$R^{117}$  代表 H、鹵基或  $C_1-C_6$  烷氧基，

$R^{118}$  代表  $C_1-C_6$  烷基、胺基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $COOR^{118a}$   
( $R^{118a}$  是 H 或  $C_1-C_6$  烷基)或=O(單或二)，

Y 是 CH 或 N；

10  $R^2$  是 H；

$R^3$  是或視需要經兩個選自包括- $OR^{31}$ 、- $OR^{32}$  及 - $NR^{33}R^{34}$   
之取代基取代之苯基，

其中  $R^{31}$  及  $R^{32}$  是相同或不同且代表視需要經  $R^{312}$  取代  
15 之直鏈-或支鏈- $C_1-C_6$  烷基、視需要經  $R^{312}$  取代之環- $C_3-C_7$   
烷基，

$R^{312}$  代表一個選自包括  $C_1-C_6$  烷氧基、鹵基、視需要經  
 $C_1-C_6$  烷氧基取代之苯基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、 $C_1-C_6$  烷基  
及羥基  $C_1-C_6$  烷基取代之胺基、或 5-6 員飽和雜環含至多 2  
20 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經  $C_1-C_6$  烷基、胺基甲  
醯基或二( $C_1-C_6$  烷基)胺基取代，

$R^{33}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{34}$  代表視需要經  $C_1-C_6$  烷氧基取代之  $C_1-C_6$  烷基，或  
- $NR^{33}R^{34}$  形成視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之嗎福啉基，  
或其互變異構或立體異構物形式，或其生理上可接受之鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(17)

類。

本發明最佳的化合物如下：

[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-(1H-  
吡啶-6-基)-胺；

5 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺  
基]-苄醯胺；

2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺  
基]-5-甲氧基-苄醯胺；

10 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺  
基]-苄磺醯胺；

[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-  
基]-(1H-吡啶-6-基)-醯胺；

4-胺基-2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-  
基胺基]-苄醯胺；

15 (7-(3-甲氧基-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-苯基)-咪  
唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺；

[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶  
-5-基]-對甲苯基-胺；

20 (2-甲磺醯基-苯基)-(7-(3-甲氧基-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲  
基-胺基]-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-胺；

2-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧  
啶-5-基胺基]-菸鹼醯胺；

2-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧  
啶-5-基胺基]-苄醯胺；

## 五、發明說明(18)

(2-甲磺醯基-苯基)-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-  
咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-胺；

4-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧  
啶-5-基胺基]-酚；

5 [7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶  
-5-基胺基]-(4-甲氧基-苯基)-胺；及

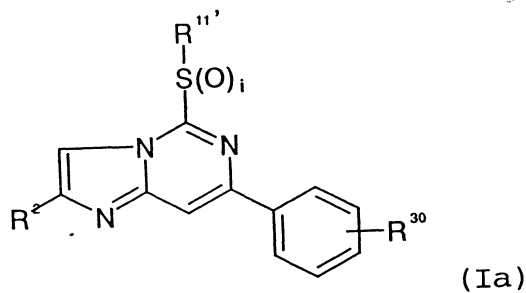
2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺  
基]-菸鹼醯胺；

或其互變異構或立體異構物形式，或其生理上可接受之鹽  
10 類。

本發明之式(I)化合物或其鹽類可但不限於經由下列方  
法[A]-[F]製備。

[A]化合物(Ia)：

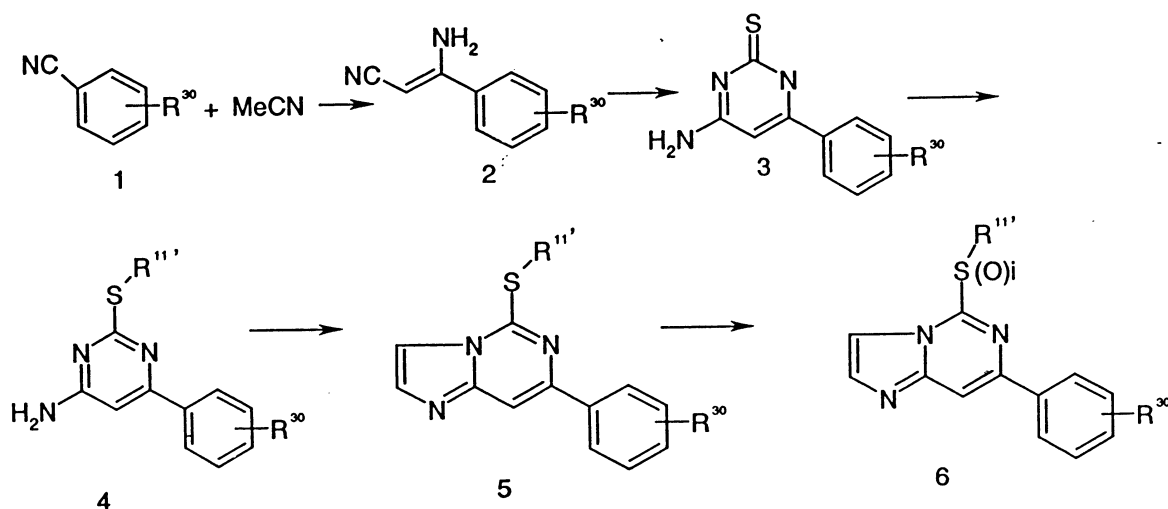
15



20

其中  $R^2$  相同於上述之定義； $i$  代表 0、1 或 2； $R^{11'}$  代表  
 $C_1$ - $C_6$  烷基；且  $R^{30}$  代表在苯基的 1、2 及/或 3 位置視需要  
選用的羥基、OMe、甲基、鹵基及/或嗎福啉基之取代基，  
或其鹽類可得自例如經由下列方法。

## 五、發明說明(19)



化合物 1，視需要經取代之苄腈，可得自商業化供應  
10 或經由慣用方法從一般的化學試劑合成。

化合物 1 可用噻吩基腈、視需要經取代之萘基腈、視  
需要經取代之吡啶基腈、二噁烷稠合的苯基腈、或二噁環  
戊烷稠合的苯基腈取代而製造在 C-7 位置不同於式(IIa)之  
化合物。

15 製備化合物 2 可經由使  $\text{CH}_3\text{CN}$  之陰離子，其係經由用  
鹼例如 LDA 處理乙腈而產生，與化合物 1 反應，此反應可  
在醚溶劑例如乙醚或 THF 中在  $-78^\circ\text{C}$  至室溫下進行過夜。

製備化合物 3 可經由使化合物 2 與硫脲在鹼例如烷醇  
鈉存在下在醇溶劑中加熱反應過夜。

20 化合物 4，其中  $\text{R}^{11'}$  代表  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基，可經由將化合物  
3 烷基化而製備，進行烷基化可經由在適當溶劑中用烷基  
鹵化物例如  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ 、 $\text{CH}_3\text{I}$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$  及  $\text{CH}_3\text{Br}$  在鹼例如無機  
鹼例如  $\text{NaHCO}_3$  及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  或有機鹼例如三乙胺存在下在  
室溫下處理化合物 3 經 2 小時至過夜。

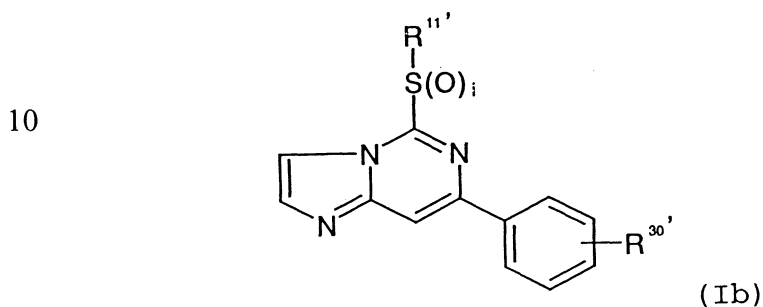
## 五、發明說明(20)

製備化合物 5 可經由用 2-5 當量的鹵基乙醛例如溴乙醛或鹵基縮醛例如溴縮醛或其相當物處理化合物 4，此反應可在例如 THF-水中加熱進行 3 小時至過夜。

或者是，用  $\alpha$ -鹵基取代之酮或其相當物處理化合物 4，  
5 最終製造 2' 取代之本發明式(I)化合物。

化合物 6 是經由慣用方法將化合物 5 氧化而製備。

[B]下列式(Ib)化合物：

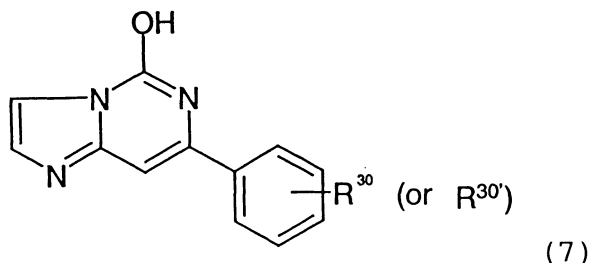


其中  $R^{30}$  代表在苯基的 1、2 及/或 3 位置視需要選用之  
15 取代基，包括但不限於  $SO_2R^{35}$  (其中  $R^{35}$  與定義相同)，可經由慣用方法使用一般的化學試劑改良上述式(Ia)化合物而製備。

[C]用於其他變化之中間物

上述化合物(Ia)及(Ib)可經水解而合成下列中間化合物

20 7：



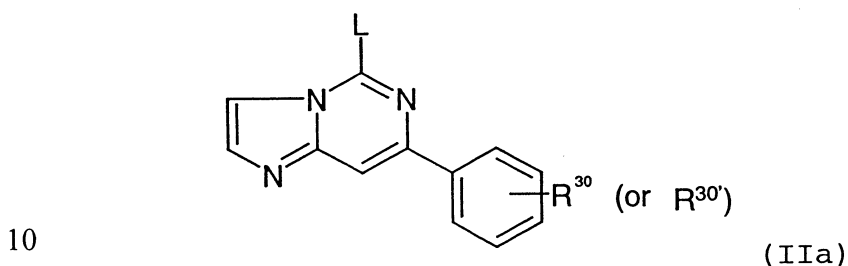


## 五、發明說明 ( 2/ )

其中  $R^{30}$  及  $R^{30'}$  相同於上述之定義。

進行反應可經由用以克分子為基準之 2-5 當量鹼(例如 NaOH 或 KOH)之水溶液處理化合物(Ia)或(Ib)在甲醇或乙醇中加熱 5-6 小時。

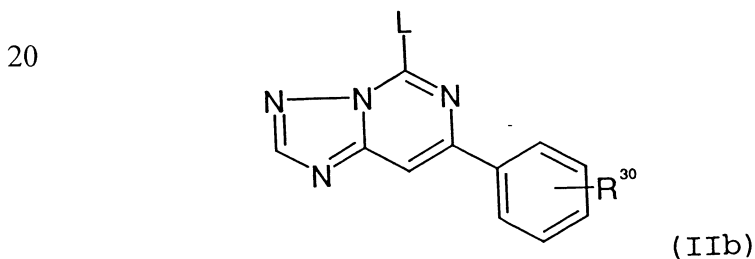
5 化合物(IIa)：



(其中 L 是釋離基且可代表例如鹵素原子例如氯、溴或碘原子； $C_6-C_{10}$  芳基磺醯氧基例如苯磺醯氧基、聚磺醯氧基或對甲苯磺醯氧基；及  $C_1-C_4$  烷基磺醯氧基例如甲磺醯氧基等)，可經由使化合物 7 與適當鹵化試劑(例如  $POCl_3$ 、 $PCl_5$ 、 $SOCl_2$  等)或對應的磺醯氯等在鹼存在下反應而製備。

15

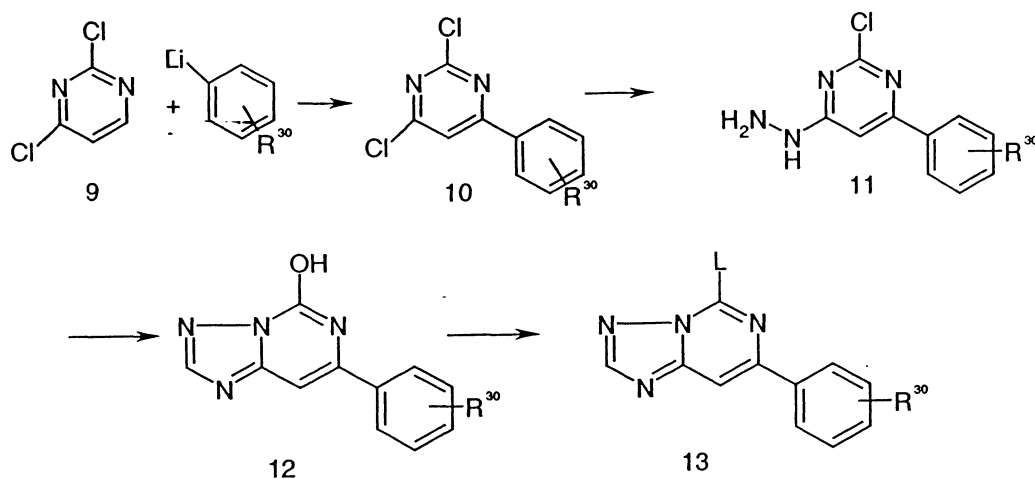
[D]下列說明使用製造式(IIb)所示之中間物或其鹽類之一般方法製備式(I)化合物或其鹽類。



## 五、發明說明 ( 22 )

其中  $R^{30}$  及 L 相同於上述之定義。

式(IIb)化合物可經由下列途徑合成：



製備化合物 10 可經由使 2,4-二氯嘧啶(化合物 9)與芳基鋰試劑反應，此芳基鋰是當場經由用正丁基鋰處理芳族鹵化物(例如 Cl、Br、I)而產生，反應可在醚溶劑(例如乙醚或 THF)中並在  $-78^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$  下進行 5 至 24 小時(芳族鹵化物 15 可得自商業化供應或經由慣用方法從一般化學試劑合成)。

製備化合物 11 可經由用肼水合物或無水肼在適當溶劑(例如  $\text{CHCl}_3$ 、THF 等)中處理化合物 10，進行反應可經由用 5-30 當量的肼水合物或無水肼在  $\text{CHCl}_3$  或 THF 中在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  處理化合物 10 經 5-24 小時。

製備化合物 12 可經由用羧酸或正酸酯處理化合物 11，進行反應可經由用羧酸或正酸酯作為溶劑在  $50^{\circ}\text{C}$  至  $200^{\circ}\text{C}$  經 3 至 20 小時。

製備化合物 13 (其中 L=芳基或烷基磺醯氧基)可經由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

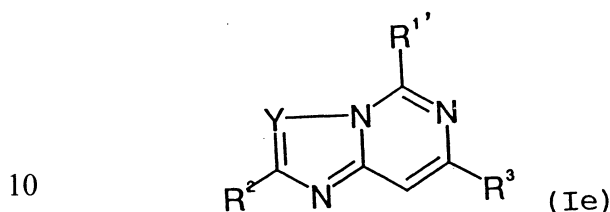
## 五、發明說明(23)

使化合物 12 與對應的磺醯氯在鹼存在下反應。

製備化合物 13 (其中 L=鹵基)可經由使化合物 12 與適當的鹵化劑(例如  $\text{POCl}_3$ 、 $\text{PCl}_5$ 、 $\text{SOCl}_2$  等)在鹼存在下反應，進行此反應通常但不限於使用鹵化劑作為溶劑在迴流情形

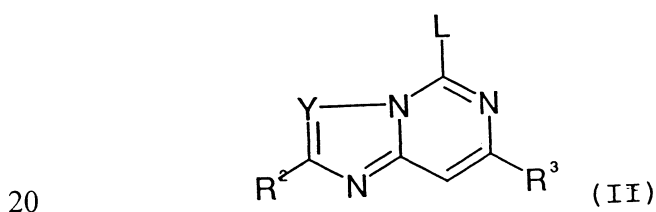
5 下經 3 至 5 小時。

[E]化合物(Ie)



其中  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及 Y 相同於上述之定義且  $\text{R}^{1'}$  代表  $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NHR}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11'}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11'}$ 、 $-\text{SOR}^{11'}$  或  $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  (其中  $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$  及  $\text{R}^{13}$  相同於上述之定義； $\text{R}^{11'}$  是相同於  $\text{R}^{11}$  但不是  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  烷基)或其鹽類可得自例如經由使通式(II)所示之化合物或其鹽類：

15



其中 Y、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及 L 相同於上述之定義，與通式(III)所示之化合物或其鹽類反應：



## 五、發明說明 (24)

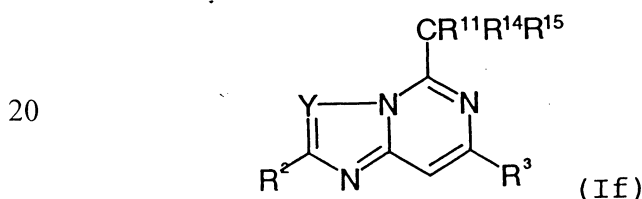
此反應可在無溶劑或在溶劑包括例如醇類例如甲醇及乙醇；醚類例如二噁烷、乙醚及四氫呋喃(THF)；芳族烴類例如苯、甲苯及二甲苯；腈類例如乙腈；醯胺類例如二甲基甲醯胺(DMF)及二甲基乙醯胺；砜類例如二甲亞砜及其他溶劑中進行。

在反應中每莫耳式(II)顯示的化合物或其鹽類使用的式(III)顯示的化合物或其鹽類之量通常是1/5至5莫耳且較宜約1/2至2莫耳。

反應溫度可根據反應的化合物而視需要設定，反應溫度通常但不限於約10°C至200°C且較宜約20°C至100°C，反應通常持續30分鐘至48小時且較宜1至24小時。

部份反應適宜在鹼存在下進行，鹼之實例包括鹼金屬氫化物例如氫化鈉或氫化鉀；鹼金屬醇鹽例如甲醇鈉或乙醇鈉；鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鈉或氫氧化鉀；碳酸鹽類例如碳酸鈉或碳酸鉀，及碳酸氫鹽類例如碳酸氫鈉及碳酸氫鉀；有機胺類例如三乙胺。

[F]或者是，下式(If)化合物



其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>14</sup>及R<sup>15</sup>相同於上述之定義，可經由使式(II)所示之化合物與格林亞(Grignard)試劑反應或根

## 五、發明說明(25)

據已知的慣用方法製備。

當式(I)所示之化合物或其鹽類有互變異構物及/或立體異構物(例如幾何異構物及構形異構物),各其分離的異構物及混合物也包括在本發明範圍內。

- 5 當式(I)所示之化合物或其鹽類在結構中有不對稱碳,其光學活性化合物及外消旋混合物也包括在本發明範圍內。

- 式(I)所示化合物之典型鹽類包括經由本發明化合物與無機或有機酸、或有機或無機鹼反應製備之鹽類,此種鹽類分別稱為酸加成鹽或鹼加成鹽。
- 10

形成酸加成鹽的酸包括無機酸例如但不限於硫酸、磷酸、氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸等及有機酸例如但不限於對甲苯磺酸、鉀磺酸、草酸、對溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、檸檬酸、苯甲酸、醋酸等。

- 15 鹼加成鹽包括從無機鹼例如但不限於氫氧化銨、鹼金屬氫氧化物、鹼土金屬氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽等及有機鹼例如但不限於乙醇胺、三乙胺、參(羥甲基)胺基甲烷等衍生之鹽類,無機鹼之實例包括氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、氫氧化鈣、碳酸鈣等。
- 20

本發明化合物或其鹽類,決定於其取代基,可改良形成低碳烷基酯類或已知的其他酯類;及/或水合物或其他溶劑化物,這些酯類、水合物及溶劑化物都包括在本發明範圍內。

## 五、發明說明(26)

本發明化合物可在口服形式下用藥，例如但不限於正常及食用包衣片劑、膠囊劑、丸劑、粉劑、粒劑、醃劑、酏劑、溶液、懸浮液、漿劑、固體及液體氣溶膠及乳液，其也可在不經腸道的形式下用藥，例如但不限於竟妹內、  
5 腹膜內、皮下、肌肉內等之形式，且為一般從事此項技藝者所熟知，本發明化合物可在鼻內形式下經由局部使用合適的鼻內媒劑或使用從事此項技藝者已知熟知的合適經皮輸送系統經由皮膚途徑用藥。

使用本發明化合物之給藥劑量療法是經由一般從事此  
10 項技藝者根據多種因子而選擇，包括但不限於病人之年齡、體重、性別及健康情形、需要治療的情形之嚴重度、用藥途徑、病人之代謝程度及排泄功能、使用的給藥劑量形式、使用的特定化合物及其鹽類。

本發明化合物較宜在用藥前與一或多種藥學上可接受的賦形劑一起調製，賦形劑是惰性物質例如但不限於載劑、  
15 稀釋劑、調味劑、甜化劑、潤滑劑、溶解劑、懸浮劑、黏合劑、片劑分解劑及膠囊灌裝物質。

本發明之另一個具體實施例是醫藥調製物，其中含本發明化合物及一或多種藥學上可接受的賦形劑其可與調製  
20 物中的其他成份相容且不會破壞其賦形劑，製備本發明之醫藥調製物是經由混合有效醫療量之本發明化合物與一或多種藥學上可接受的賦形劑，在製造本發明之組成物時，活性成份可與稀釋劑混合，或包含在載體內，載體之形式可為膠囊、藥袋、紙或其他容器，載劑可作為稀釋劑，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (27)

可為固體、半固體或液體物質作為媒劑，或可為片劑、丸劑、粉劑、錠劑、醃劑、懸浮液、乳液、溶液、漿劑、氣溶膠、軟膏之形式，含例如至多 10 重量%之活性化合物，軟質或硬質膠囊劑、栓劑、無菌注射溶液及無菌包裝的粉劑。

對於口服用藥，活性成份可結合口服且無毒的藥學上可接受之載劑，例如但不限於乳糖、澱粉、蔗糖、葡萄糖、碳酸鈉、甘露醇、山梨醇、碳酸鈣、磷酸鈣、硫酸蓋、甲基纖維素等；以及視需要選用分解劑例如但不限於玉米、澱粉、甲基纖維素、瓊脂、澎潤土、黃原膠、藻酸等；及視需要選用黏合劑例如但不限於明膠、阿拉伯膠、天然糖類、 $\beta$ -乳糖、玉米甜化劑、天然及合成膠、阿拉伯膠、西黃蓍膠、藻酸鈉、羧甲基纖維素、聚乙二醇、蠟等；及視需要選用潤滑劑例如但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、硬脂酸、油酸鈉、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉、滑石等。

在粉劑形式中，載劑可為微細分粒的固體其與微細分粒的活性成份混合，活性成份可在適當比例下與具有黏合性質之載劑混合，並壓縮成所要的形狀與大小以製造片劑，粉劑及片劑較宜含從約 1 至約 99 重量%之本發明新穎組成物之活性成份，合適的固體載劑是羧甲基纖維素鎂、低熔點蠟及可可奶油。

無菌液體調製物包括懸浮液、乳液、漿劑及醃劑，活性成份可溶解或懸浮在藥學上可接受的載劑內，例如無菌水、無菌有機溶劑或同時無菌水與無菌有機溶劑之混合物。

## 五、發明說明 ( 28 )

活性成份也可溶解在合適的有機溶劑，例如丙二醇水溶液，製備其他組成物可經由將微細分粒之活性成份分散在澱粉水溶液或羧甲基纖維素鈉溶液或在合適的油中。

調製物可以是單元給藥劑量形式，其係含單元給藥劑量之形體分開的單元，合適用於在人類及其他哺乳動物用藥，單元給藥劑量形式可以是一個膠囊劑或片劑，或是多個膠囊劑或片劑，"單元給藥劑量"是本發明活性化合物之預先決定的量，經計算並結合一或多種賦形劑以產生所要的療效，活性成份在單元給藥劑量中的量可根據牽涉的特定治療變化或調整從約 0.1 至約 1000 毫克或更多。

當用於所述的效應時，本發明之典型口服給藥劑量範圍將從約 0.01 毫克/公斤/天至約 100 毫克/公斤/天，較宜從 0.1 毫克/公斤/天至 30 毫克/公斤/天，且最宜從約 0.5 毫克/公斤/天至約 10 毫克/公斤/天，在不經腸道用藥之情形下，通常證明有利的用藥量是約 0.001 至 100 毫克/公斤/天，較宜從 0.01 毫克/公斤/天至 1 毫克/公斤/天，本發明化合物可在單一每日劑量下用藥，或將總每日劑量在分開劑量下用藥，每天二、三或四次，當以經皮形式輸送時，當然是連續用藥。

本發明化合物之效應可經由下列測試法及藥理測試檢視。

[Syk 酪胺酸激酶抑制劑測試法]

(1) 製備 Syk 蛋白質

使用 RT-PCR 方法，從人類 Burkitt's 淋巴 B 細胞系 Raji

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 29 )

(American Type Culture Collection)之總 RNA 複製編碼人類 Syk 開放讀取碼之 cDNA 片段,將 cDNA 片段插入 pAcG2T (Pharmingen, San Diego, CA)以建造桿狀病毒轉移介體,然後將介體與線化桿狀病毒(BaculoGold™, Pharmingen)一

5 啟用於轉移 Sf21 細胞(Invitrogen, San Diego, CA)。

複製產生的再重組桿狀病毒並在 Sf21 細胞中擴大,將 Sf21 細胞感染此擴大的高效價病毒以產生經麩胺基硫-S-轉移酶(GST)稠合的 Syk 激酶之嵌合蛋白質。

根據製造商的說明將所得的 GST-Syk 經由使用麩胺基  
10 硫管柱(Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden)純化,蛋白質之純度經 SDS-PAGE 證實大於 90%。

### (2)合成肽

其次,將包括兩個酪胺酸殘基的 30 個殘基之肽片段  
15 KISDFGLSKALRADENYYKAQTHGKWPVKW 經由肽合成器合成,然後將片段之 N-末端生物縮小化以得到經生物縮小化的活化環肽(AL)。

### (3)測量 Syk 酪胺酸激酶活性

用 Syk 激酶測試緩衝液(50 毫莫耳濃度 Tris-HCl (pH  
20 8.0), 10 毫莫耳濃度 MgCl<sub>2</sub>, 0.1 毫莫耳濃度 Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 0.1% BSA, 1 毫莫耳濃度 DTT)稀釋全部的試劑,首先將含 3.2 微克 GST-Syk 及 0.5 微克 AL 之混合物(35 微升)放入 96 槽培養皿之各槽內,然後在 2.5%二甲亞砜(DMSO)存在下將 5 微升測試化合物加入各槽,在此混合物中加入 300 微莫耳濃度 ATP (10 微升)以引發激酶反應,最後的反應混合物(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 (30)

微升)含 0.65 毫莫耳濃度 GST-Syk、3 微莫耳濃度 AL、30 微莫耳濃度 ATP、測試化合物、0.25% DMSO 及 Syk 激酶測試緩衝液。

- 將混合物在室溫下培養 1 小時，並經由加入 120 微升
- 5 終止緩衝液(50 毫莫耳濃度 Tris-HCl (pH 8.0), 10 毫莫耳濃度 EDTA, 500 毫莫耳濃度 NaCl, 0.1% BSA)使反應停止，將混合物轉移至塗覆鏈黴胍之培養皿並在室溫下培養 30 分鐘使生物素-AL 結合至培養皿，用含 0.05% Tween-20 之
- 10 Tris-緩衝化的鹽水(TBS) (50 毫莫耳濃度 Tris-HCl (pH 8.0), 138 毫莫耳濃度 NaCl, 2.7 毫莫耳濃度 KCl)清洗培養皿 3 次後，加入事先經由 Amersham Pharmacia's 套件用銷標示的含 50 毫莫耳濃度 Tris-HCl (pH 8.0)、138 毫莫耳濃度 NaCl、2.7 毫莫耳濃度 KCl、1% BSA、60 毫微克/毫升抗-磷酸胺酸單克隆抗體、4G10 (Upstate Biotechnology)之 100 微升抗體
- 15 溶液並在室溫下培養 60 分鐘，清洗後，加入 100 微升強化溶液(Amersham pharmacia Biotech)並經由多標示計數器 ARVO (Wallac Oy, Finland)在用於激發之 340 毫微米及用於放射之 615 毫微米下，在 400 毫秒之延遲及 400 毫秒之窗口下測量時間解離的螢光。

### 20 [Syk 激酶抑制劑測試法]

#### (1)製備 Src 及其作用物

從 Upstate Biotechnology (Lake Placid, NY)購買人類 Src 激酶。

從 Jurkat cDNA 實驗室得到編碼 T 細胞受體 zeta-鏈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(之)

(Zeta)之 cDNA 片段，然後將 Zeta 與大腸桿菌中的聚組織胺-小瓣表達成稠合蛋白質(His-Zeta)並根據 His-tag 純化套件(Novagen, Madison, WI)之說明經由鎳樹脂純化。

用 TBS 稀釋 His-Zeta 以製備濃度是 10 微克/毫升之溶液，將所得的溶液(微升)放入鎳培養皿之各槽內，將培養皿在 $^{\circ}\text{C}$ 培養過夜使槽之表面塗覆 His-Zeta。

用含 0.05% Tween-20 之 TBS 清洗培養皿 3 次後，將含 0.1 毫微克 Src 之 35 微升反應混合物放入塗覆 His-Zeta 之鎳培養皿之各槽內，然後在 2.5% DMSO 存在下將 5 微升測試化合物加入各槽內，在此混合物中加入 10 微升 100 微莫耳濃度之 ATP 以引發激酶反應，最終混合物含 0.1 毫微克 Src、測試化合物、2.5% DMSO、10 微莫耳濃度之 ATP 在 Src 激酶測試緩衝液(50 毫莫耳濃度 HEPES (pH 7.4), 10 毫莫耳濃度  $\text{MgCl}_2$ , 0.125% BSA)，將混合物在室溫下溫和搖動並培養 45 分鐘，經由清洗槽而終止反應，為了偵測 His-Zeta 之鄰酸化作用，加入鎢標示 4G10 的 100 微升抗體溶液，並根據上述測量時間解離的螢光。

[測量從 RBL-2H3 細胞釋放己糖胺酶]

在補充 15% FCS、青黴素 G 鈉(100 單位/毫升)及硫酸鏈黴素(100 單位/毫升)之最少必要介質中保存 RBL-2H3 細胞，將 3 萬 2 千( $3.2 \times 10^4$ )個細胞植入 96 槽培養皿之各槽內並在 0.3 微克/毫升抗-二硝基酚(DNP)單克隆小白鼠 IgE (SPE-7: Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO)存在下培養超過 24 小時，將槽用 PIPES 緩衝液(25 毫莫耳濃度 PIPES, 125

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 32 )

- 毫莫耳濃度 NaCl, 2.7 毫莫耳濃度 KCl, 5.6 毫莫耳濃度葡萄糖, 1 毫莫耳濃度 CaCl<sub>2</sub>, 0.1% BSA, pH 7.4)溫和清洗後, 將細胞在 0.3% DMSO 存在下用測試化合物(45 微升)在 37°C 處理 15 分鐘後用濃度是 0.1 微克/毫升之 5 微升 DNP-共軛的
- 5 牛犢血清(DNP-BSA, Sigma-Aldrich)在 37°C 再刺激 45 分鐘, 回收上清液(20 微升)並與等體積之 1 毫莫耳濃度對硝基苯基-β-D-葡萄糖胺酶在 0.1 莫耳濃度檸檬酸鈉(pH 4.5)中在 37°C 培養 1 小時以偵測己糖胺酶之釋出量, 經由加入
- 10 200 微升 0.1 莫耳濃度 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/0.1 莫耳濃度 NaHCO<sub>3</sub> (pH 10) 使己糖胺酶之反應停止並測量在 OD<sub>410</sub> 之吸收以測定己糖胺酶之釋出量。

[在大田鼠中的被動式皮過敏反應(PCA)]

- 將 6 週大的雄性 Wistar 大田鼠在輕微麻醉下在其剃毛的背上用 50 微升 0.1 微克/毫升的小白鼠抗-DNP IgE 單克
- 15 隆抗體(SPE-7)經皮敏化(i.d.), 經 24 小時後, 用含 0.6 毫克 DNP-BSA (30) (LSL CO., LTD)及 0.005 克 Evans 藍之 1 毫升鹽水經由靜脈刺激大田鼠, 注射抗原前 0.5 小時在腹膜內注射(i.p.)化合物, 使用沒有敏化、刺激及化合物處理之大田鼠作為空白(對照組), 並使用經敏化、刺激及媒劑處
- 20 理之大田鼠測定沒有抑制之值, 經刺激 30 分鐘後, 將大田鼠殺死, 去除背上的皮膚, 在 63°C 下在甲醯胺中萃取皮膚中的 Evans 藍染料過夜, 然後在 620 毫微米測量吸收以得到滲出染料之光學密度。

使用化合物之 PCA 抑制%係計算如下:

## 五、發明說明 ( ㄅ )

抑制% =  $\frac{(\text{平均媒劑值} - \text{樣品值})}{(\text{平均媒劑值} - \text{平均對照組值})} \times 100$

[在大田鼠中的過敏性支氣管收縮]

- 將 6 週大的雄性 Wistar 大田鼠用 10 微克小白鼠抗
- 5 -DNP IgE, SPE-7 經靜脈內敏化(i.v.)，經 1 天後，在用胺基  
 甲酸乙酯(1000 毫克/公斤，i.p.)及加拉明(gallamine)(50 毫  
 克/公斤，i.v.)麻醉下，用含 1.5 毫克 DNP-BSA (30)之 0.3  
 毫升鹽水經由靜脈刺激大田鼠，將氣管裝入導管供人工呼  
 10 吸(2 毫升/搏動，70 搏動/分鐘)，經由連接至壓力轉化器之  
 側臂導管記錄肺舒張壓(PIP)，PIP 之變化同時反應肺阻力  
 及順應之變化，評估藥劑時，在刺激前 5 分鐘經由靜脈給  
 予各藥劑。

- 試管內測試結果列在下文實例之表內，數據對應於經  
 由固相合成產生的化合物且因此純度值是約 40 至 90%，基  
 15 於實質上的原因，將化合物分成下列四組活性：

$IC_{50} = A \leq 0.5$  微莫耳濃度  $< B \leq 2$  微莫耳濃度  $< C \leq 10$  微莫耳  
 濃度  $< D$

本發明化合物在活體內測試中也顯示極佳的選擇性及  
 強烈的活性。

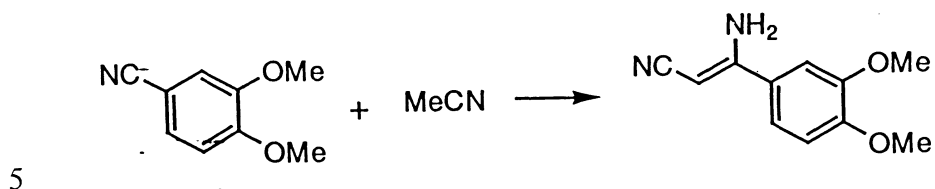
### 20 實例

本發明在下文中將以實例形式詳細說明，但是其不能  
 以任何方式限制定義本發明之精神及範圍。

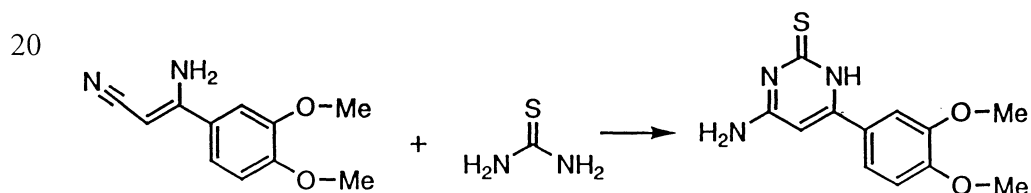
在下列實例中，如果沒有另外說明，全部的定量數據  
 係指重量%，質量測定是經由 MAT (Finnigan MAT) 進行。

## 五、發明說明(34)

## (實例 1)



在二異丙胺(52.7 克, 521 毫莫耳)於 THF (1 升)在-78  
 °C之溶液中加入 n-BuLi (1.6 莫耳濃度於己烷中, 272 毫升,  
 435 毫莫耳)歷經 15 分鐘, 將在 THF (200 毫升)之乙腈(18.8  
 克, 460 毫莫耳)加入 LDA (二異丙基胺基化鋰)溶液歷經 15  
 10 分鐘而產生白色沈澱, 將所得的混合物在-78°C 攪拌 30 分  
 鐘後加入 3,4-二甲氧基苄腈(50 克, 306 毫莫耳)在 THF (200  
 毫升)之溶液, 所得的混合物在-78°C 攪拌 20 分鐘, 然後使  
 其緩慢溫熱至室溫而得到澄清的橙色溶液, 將此溶液在室  
 溫下攪拌過夜, 將水(300 毫升)加入反應混合物, 將溶液在  
 15 減壓下部份濃縮, 然後分離在水及 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 之間, 將有機相  
 用鹽水清洗並經由 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 在減壓下濃縮後得到粗產  
 物其從 MeOH 經由再結晶純化, 得到兩份產物(總共 50.0  
 克, 80%產量)。



在乙醇鈉於乙醇之溶液[從鈉(11.3 克, 490 毫莫耳)及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

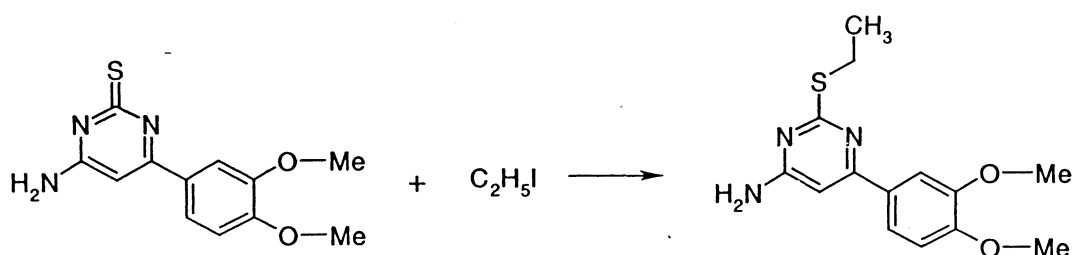
裝

訂

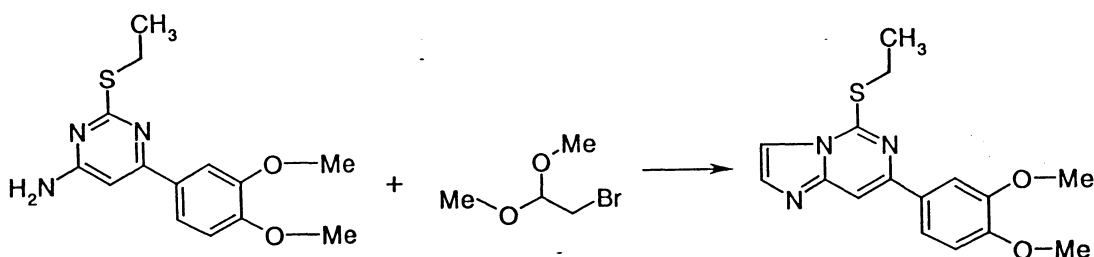
線

## 五、發明說明(35)

乙醇(240 毫升)製備]中加入硫脲(28.0 克, 367 毫莫耳)及  $\alpha$  肉桂腈(50 克, 245 毫莫耳), 將所得的混合物在迴流下加熱過夜, 使混合物冷卻至室溫並用水(300 毫升)稀釋, 然後用 1 當量濃度 HCl 中和, 將所得的沈澱物過濾並用水及 5 THF 清洗(64 克, 定量)。



在碘化乙烷(75.6 克, 485 毫莫耳)及 4-氨基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-巰基-嘓啶(63.8 克, 242 毫莫耳)於 DMSO (560 毫升)之溶液中加入飽和的 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(270 毫升), 將反應混合物在室溫下攪拌過夜, 將混合物用水(400 毫升)稀釋並將沈澱物過濾後得到所要的產物(51.3 克, 73%)。



將 4-氨基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(硫乙基)嘓啶(25.7 克, 880 毫莫耳)及溴乙醛二甲基縮醛(29.8 克, 1760 毫莫

### 五、發明說明 (36)

耳)於水(500 毫升)及 THF (35 毫升)之溶液在迴流下加熱過夜，使混合物冷卻至室溫，將沈澱物過濾並用水及 MeOH 清洗，將產物以 HBr 鹽分離並不中和化而用於下一個反應 (25.0 克，78%，分子量：315.3968)。

- 5 藉由使用其他可得自商業化供應之苺腈作為 3,4-二甲氧基苺腈之取代基，並根據類似於上述之步驟，製備下表 1 所示之化合物，上述定義之 IC<sub>50</sub> 種類列在表中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

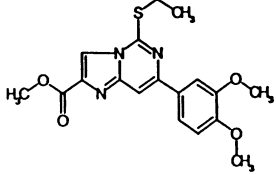
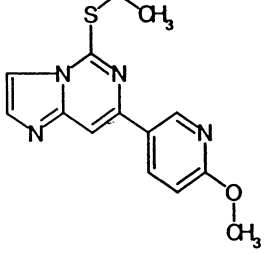
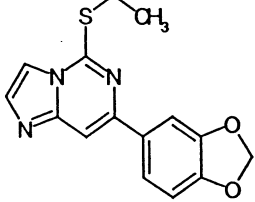
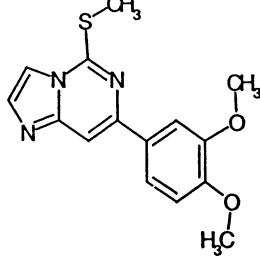
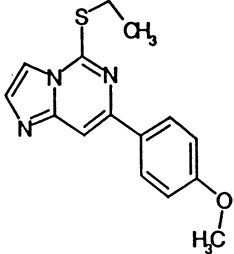
訂

線



## 五、發明說明(37)

表 1

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR -
1-1		373.4338	B	374	(DMSO d-6) 1.52 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78-7.83 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, s)
1-2		286.3579	C	287	(DMSO d-6) 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.93 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.47 (1H, dd), 9.03 (1H, d, J = 2.3 Hz)
1-3		299.3538	B		(CDCl3) d 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.04 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.56-7.6 (4H, m).
1-4		301.3697	ND		
1-5		285.3703	B	286	

## 五、發明說明(38)

1-6		335.4308	C		
1-7		387.4609		388	(DMSO-d6) 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76-7.82 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.23 (1H, s)
1-8		329.4239	A	330	(DMSO-d6) 1.50 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.36 (3H, s), 3.50 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.76-7.79 (2H, m), 7.84 (1H, s)
1-9		315.3968		316	(DMSO-d6) 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.47 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.69-6.73 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.13 (1H, dd)
1-10		339.3416		340	(DMSO-d6) 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.53 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.31-8.36 (2H, m)
1-11		269.3709			(DMSO-d6) 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.37 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.10 (2H, d, J = 8.2 Hz)

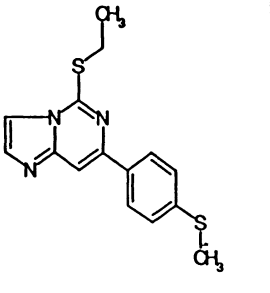
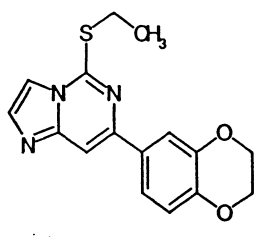
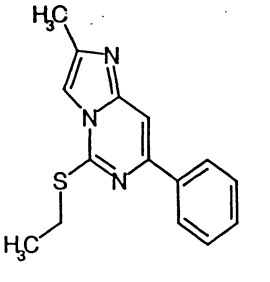
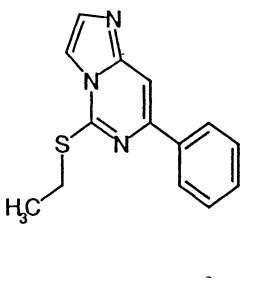
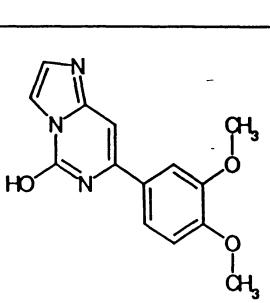
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(39)

1-12		301.4349	B	302	(DMSO-d6) 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.54 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.13-8.17 (2h, m)
1-13		313.3795	B	314	(CDCl3) d 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.32 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.62 (3H, m).
1-14		269.3709			
1-15		255.3438			
1-16		271.278			

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

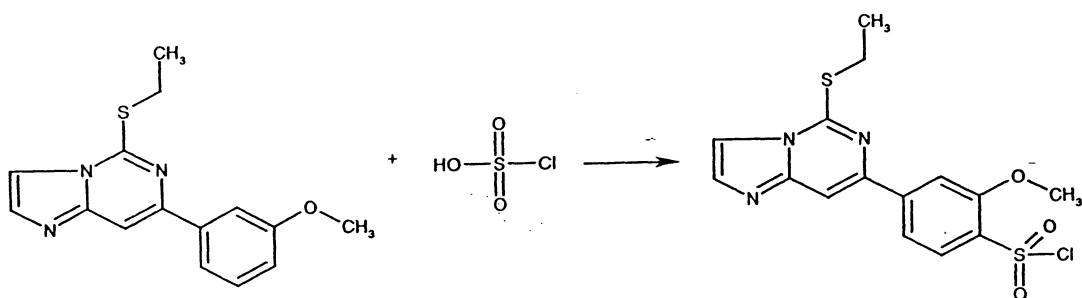
線

## 五、發明說明(40)

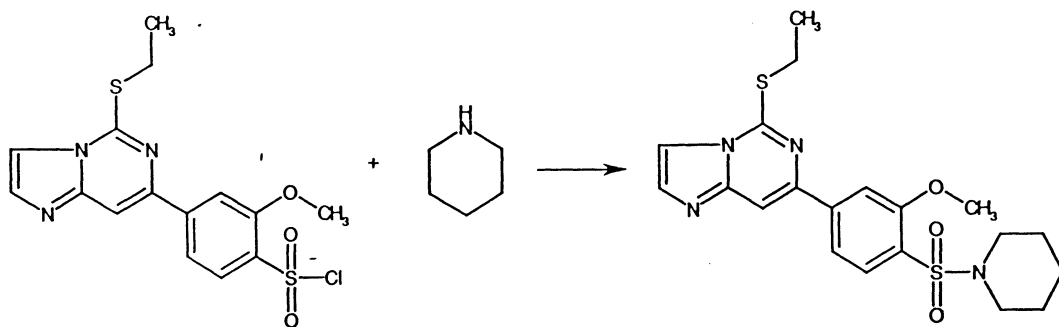
## (實例 2)

藉由使用 3-甲氧基苄腈，並根據類似於實例 1 之步驟，製備 5-乙基磺胺醯基-7-(3-甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶。

5



然後在 5 毫升的氯磺酸中加入 5-乙基磺胺醯基-7-(3-甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(200 毫克, 0.70 毫莫耳), 將混合物在室溫下攪拌過夜, 將反應混合物緩慢加入冰水中, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  進行萃取, 將有機層用鹽水清洗並經由  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 然後將有機層濃縮後得到 4-(5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基-苯磺醯氯(201 毫克, 75%)。



將 4-(5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(4/)

基-苯磺醯氯(200 毫克, 0.52 毫莫耳)及六氫吡啶(89 毫克, 1.04 毫莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (2:1, 5 毫升)之溶液在室溫下攪拌過夜, 將水加入反應混合物並用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  進行萃取, 將合併的有機層用鹽水清洗並經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 將有機層濃縮後得到粗產物之 5-乙基磺胺醯基-7-[3-甲氧基-4-(六氫吡啶-1-磺醯基)-苯基]咪唑并[1,2-c]嘓啶, 其經由製備性薄層層析法純化(45 毫克, 20%)。

分子量: 432.5667

活性等級: D

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO d-6) 1.21-1.40 (6H, m), 1.39 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.80-2.83 (4H, m), 3.37 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.88 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.21 (1H, dd), 7.50 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 7.88-7.91 (2H, m)

根據類似於上述之步驟, 製備下列表 2 所示之化合物,  
15 上述定義之  $\text{IC}_{50}$  種類列在表中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

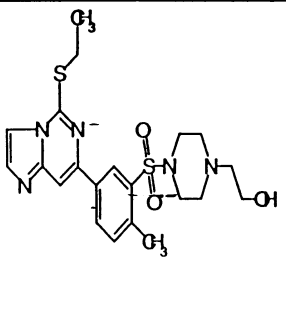
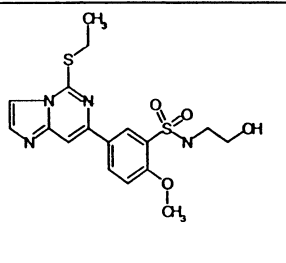
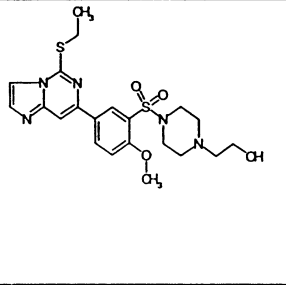
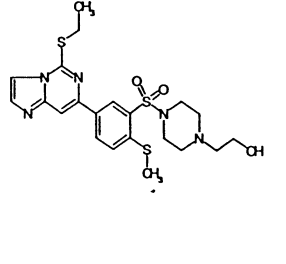
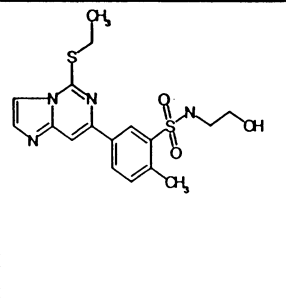
裝

訂

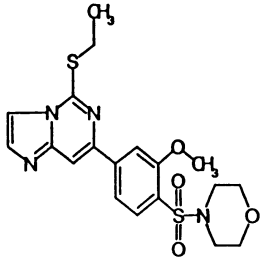
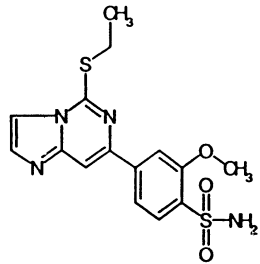
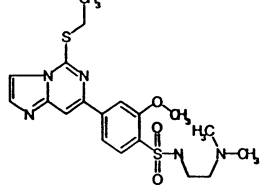
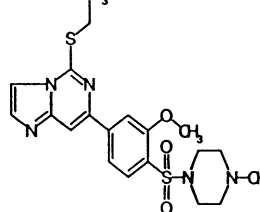
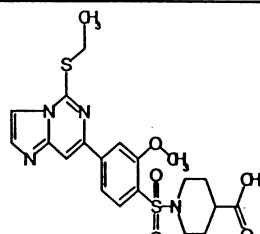
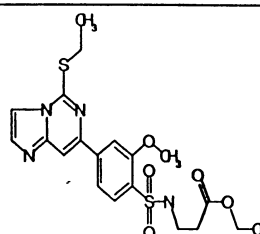
線

## 五、發明說明(42)

表 2

2-1		461.609	B	462	(DMSO-d6) 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.63 (3H, s), 3.08-3.11 (4H, m), 3.41-3.58 (4H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.37 (1H, dd), 8.61 (1H, s)
2-2		408.5013	A	409	(DMSO-d6) 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.80-2.91 (2H, m), 3.38 (2H, q, J = 6.3 Hz), 3.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.98 (3H, s), 4.64 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, br), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.42 (1H, dd)
2-3		477.6084	A	478	(DMSO-d6) 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.43-2.51 (4H, m), 3.11-3.16 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.35 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.42-8.47 (1H, dd), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz)
2-4		493.6731	B	494	(DMSO-d6) 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.48-2.54 (4H, m), 3.25-3.30 (4H, m), 3.42-3.54 (4H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.88-7.91 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.48-8.52 (1H, dd), 8.69 (1H, d, J = 1.8 Hz)
2-5		392.502	A	393	(DMSO-d6) 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.63 (3H, s), 2.92 (2H, q, J = 5.9 Hz), 3.40 (2H, q, J = 5.8 Hz), 3.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.69 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.74-7.79 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.29-8.33 (1H, m), 8.67 (1H, s)

## 五、發明說明(43)

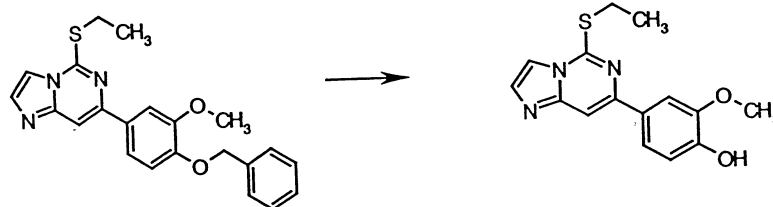
2-6		434.5388	C-D	435	(DMSO d-6) 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.79-2.82 (4H, m), 3.26-3.41 (6H, m), 3.89 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.23 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.88-7.92 (2H, m)
2-7		364.4484	C-D	365	(DMSO d-6) 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.87 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.13-7.19 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.87 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.7 Hz)
2-8		435.5705	C-D	436	(DMSO d-6) 1.39 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.05 (6H), 2.26 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.88 (3H, s), 7.13-19 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.7 Hz)
2-9		447.5815	C-D	448	(DMSO d-6) 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.78-2.81 (4H, m), 3.89 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.22 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.88-7.94 (2H, m)
2-10		476.5756	C-D	477	(DMSO d-6) 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.21 (1H, dd), 7.49 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.88-7.94 (2H, m), 12.32 (1H, br)
2-11		464.5646	C-D	465	(DMSO d-6) 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.36 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.89 (3H, s), 4.00 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.19 (1H, dd), 7.33 (1H, br), 7.52 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.86-7.94 (2H, m)

## 五、發明說明(44)

## (實例3)

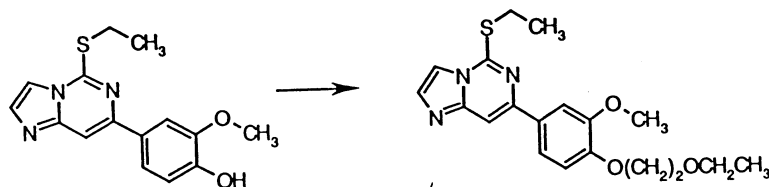
在 4-羥基-3-甲氧基苜腈(20.0 克, 134 毫莫耳)於丙酮(200 毫升)中加入  $K_2CO_3$  (55.6 克, 402 毫莫耳)及苜基氯(23.2 毫升, 201 毫莫耳), 將所得的反應混合物迴流過夜, 冷卻至室溫後, 在減壓下經由蒸發將丙酮去除, 並將殘留物再結晶後得到 4-苜氧基-3-甲氧基-苜腈(28.5 克, 88%), 然後根據類似於實例 1 之步驟, 製備 7-(4-苜氧基-3-甲氧基-苜基)-5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶。

10



其次, 在 7-(4-苜氧基-3-甲氧基-苜基)-5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶(5.0 克, 12.77 毫莫耳)中加入 TFA (5 毫升)及硫茴香醚(2 毫升), 將所得的反應混合物在室溫下攪拌過夜, 加入冰水並經由過濾收集所得的沈澱物, 將粗產物之 4-(5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基酚懸浮在  $CH_2Cl_2$  並不再純化而用於下一個反應(3.4 克, 88%)。

20





## 五、發明說明 (45)

- 在 4-(5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基酚(45 毫克, 0.15 毫莫耳)於 DMF (1 毫升)中加入溴乙基乙基醚(34 毫升, 0.30 毫莫耳)及  $K_2CO_3$  (62 毫克, 0.45 毫莫耳), 將反應混合物在  $50^\circ C$  下攪拌過夜, 冷卻至室溫後,
- 5 將混合物倒入水中並用 EtOAc 萃取, 將合併的有機萃取液經由  $MgSO_4$  乾燥, 在真空下濃縮並經由製備性薄層層析法純化後得到所要的產物(24.6 毫克, 43.5%)。

分子量: 373.4774

質譜: 374

- 10 活性等級: A

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.25 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.59 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.51 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.62 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.86 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.96 (3H, s), 4.25 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.47 (1H, t,  $J=0.6$  Hz), 7.65 (4H, m)

- 15 根據類似於實例 3 之步驟, 製備下列表 3 所示之化合物, 上述定義之  $IC_{50}$  種類列在表中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

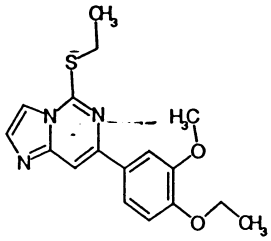
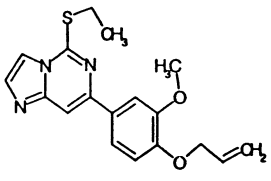
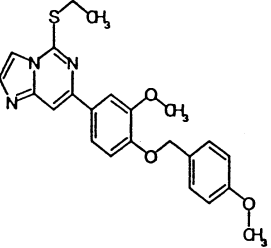
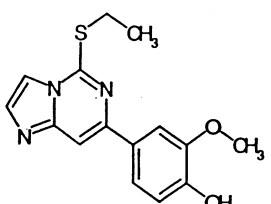
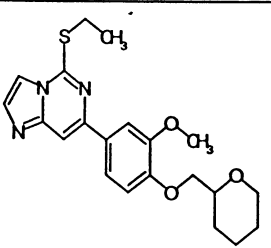
裝

訂

線

## 五、發明說明(46)

表 3

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
3-1		329.42	A		
3-2		341.4351	A		
3-3		421.5221	B	422	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3Hz), 3.50 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.81 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.57-7.69 (m, 4H).
material for Example 3		301.3697	A	302	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.99 (3H, s), 5.81 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.47 (1H, s), 7.62 (4H, m).
3-4		399.5157	A	400	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.37-1.70 (4H, m), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.73-1.82 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 3.48-3.57 (3H, m), 3.81 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.96-4.15 (3H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.64 (4H, m).

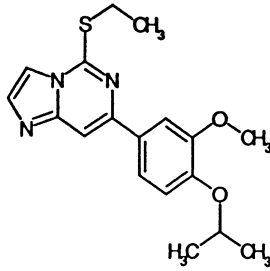
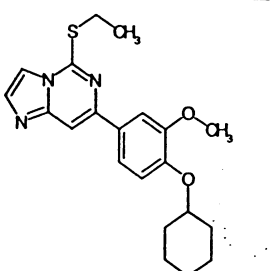
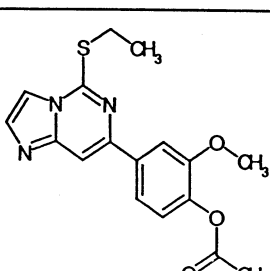
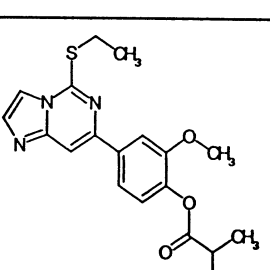
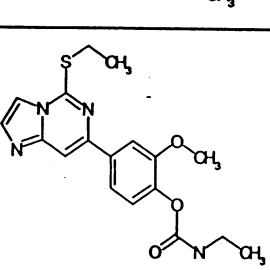
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(47)

3-5		343.451	A	344	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.43 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.59 (3H, t, J = 7.3Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.81 (1H, m), 3.95 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.62 (4H, m).
3-6		383.5163	B	384	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.35 (4H, m), 1.62 (7H, m), 1.85 (2H, m), 2.07 (2H, m), 3.50 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.95 (3H, s), 5.15 (2H, s), 4.29 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.64 (4H, m).
3-7		343.4073	A	344	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.35 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, t, J = 0.7 Hz), 7.69 (4H, m).
3-8		371.4615	B	372	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.35 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.89 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.50 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 0.7 Hz), 7.62-7.74 (4H, m).
3-9		372.4491	B	373	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.35 (2H, quint, J = 6.6 Hz), 3.50 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.95 (3H, s), 5.06 (1H, broad t), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.69 (4H, m).

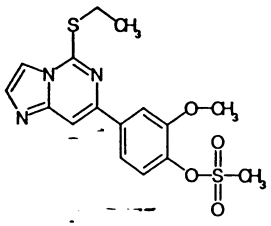
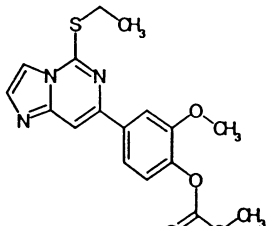
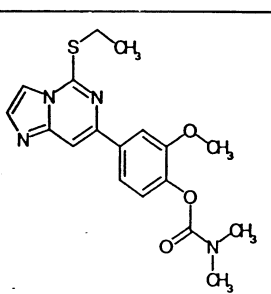
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(48)

3-10		379.4596	B	380	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.00 (3H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.51-7.71 (4H, m).
3-11		359.4067	A	360	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz).
3-12		372.4491	C	373	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.02 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.60-7.70 (4H, m).

## 15 (實例 4)

製備 3-羥基-4-甲氧基苻腈作為起始物質。

首先，將 3-羥基-4-甲氧基苻醛(25 克，164.3 毫莫耳)、  
 羥基胺鹽酸鹽(13.7 克，197.2 毫莫耳)及醋酸鈉鹽(27 克，  
 328.6 毫莫耳)在醋酸(200 毫升)之混合物迴流過夜，冷卻後，  
 20 在減壓下將醋酸蒸發，將水加入殘留物並經由過濾收集所  
 得的沈澱物，使粗產物再結晶後得到 3-羥基-4-甲氧基苻腈  
 (23.54 克，96%)。

然後使用此腈化合物並根據類似於實例 3 之步驟，製  
 備下列表 4 所示之化合物。

25

## 五、發明說明(49)

表 4

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
4-1		391.4956	B	392	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.52 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.47 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 2.2, 12.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.0 Hz).
4-2		301.3697	A	302	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz).
4-3		343.451	A	344	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.43 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.63 (1H, quint, J = 6.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63-7.71 (4H, m).
4-4		383.5163	B	384	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.34 (4H, m), 1.57 (5H, m), 1.87 (2H, m), 2.11 (2H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.30 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz).
4-5		399.5157	B	400	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.40-1.71 (5H, m), 1.78 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.52 (3H, m), 3.83 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.99-4.18 (3H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.63 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz).

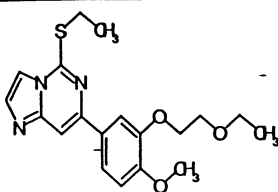
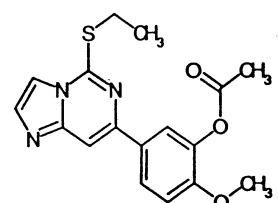
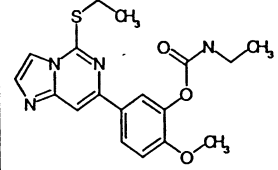
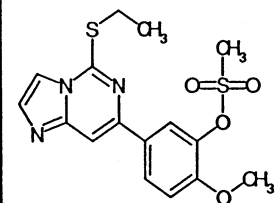
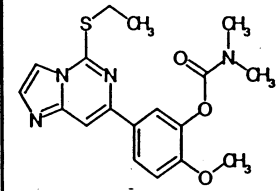
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(50)

4-6		373.4774	A	374	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.63 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.87 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.29 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63 (2H, s), 7.67 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz).
4-7		343.4073	A	344	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.37 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.90 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.62 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).
4-8		372.4491	A	373	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.35 (2H, quint, J = 6.6 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 5.07 (1H, broad t), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).
4-9		379.4596	B	380	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.22 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.97 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.14 (1H, s), 8.29 (1H, s).
4-10		372.4491	B	373	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.04 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.64 (2H, broad t), 7.79 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

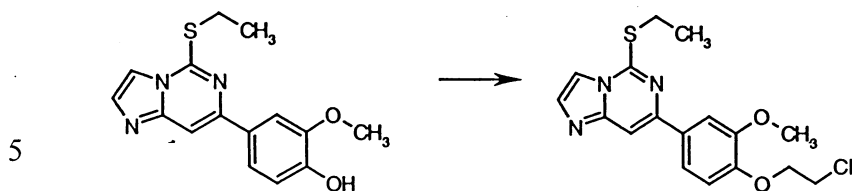
裝

訂

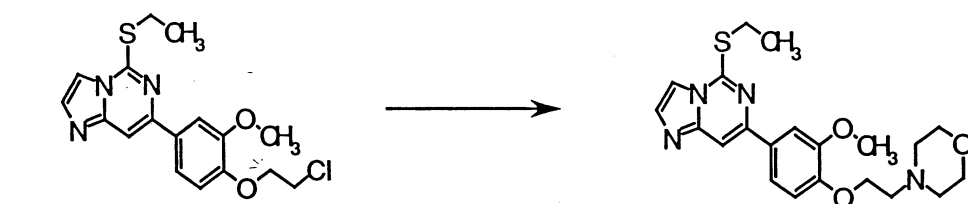
線

## 五、發明說明(5/)

## (實例 5)



將得自實例 3 的方法之 4-(5-乙基磺胺醯基-咪唑并  
 [1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基酚(750 毫克, 2.49 毫莫耳)、1-  
 10 溴-2-氯乙烷(0.62 毫升, 7.47 毫莫耳)及  $\text{CS}_2\text{CO}_3$  (2.43 克,  
 7.47 毫莫耳)於丙酮(25 毫升)之混合物迴流 3 小時, 冷卻至  
 室溫後, 將混合物倒入水中並用 EtOAc 萃取, 將有機萃取  
 液經由  $\text{MgSO}_4$  乾燥, 在真空下濃縮並將殘留物經由管柱層  
 15 析法純化後得到 7-[4-(2-氯-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-5-乙基  
 磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶(805 毫克, 88%)。



然後將 7-[4-(2-氯-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-5-乙基磺胺  
 醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶(800 毫克, 2.2 毫莫耳)於嗎福啉(10  
 毫升)之溶液在  $100^\circ\text{C}$  下攪拌過夜, 冷卻至室溫後, 將混合  
 物倒入稀釋的 NaOH 溶液並用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 將合併的有機

## 五、發明說明 (5)

萃取液經由  $MgSO_4$  乾燥並在真空下濃縮，將粗產物經由管柱層析法純化後得到 5-乙基磺胺醯基-7-[3-甲氧基-4-(2-嗎福啉-4-基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-c]嘓啶(650 毫克，71%)。

5 分子量：414.5274

質譜：415

活性等級：A

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.59 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.61 (4H, t,  $J=4.6$  Hz), 2.88 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.51 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.75 (4H, t,  $J=4.6$  Hz), 3.96 (3H, s), 4.23 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.48 (1H, s), 7.61-7.68 (4H, m)

根據類似於上述之步驟，製備下列表 5 所示之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

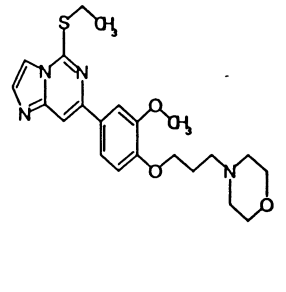
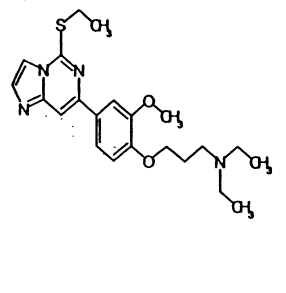
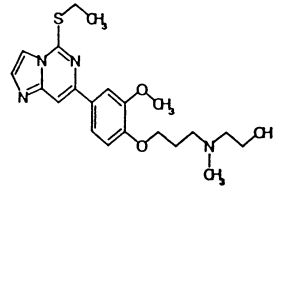
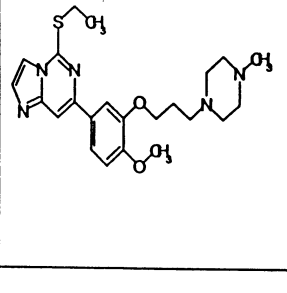
訂

線



## 五、發明說明 (53)

表 5

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
5-1		428.5542	A	429	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.05 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.48 (4H, t, J = 4.5 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.72 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.96 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, s), 7.61
5-2		414.571	A		(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.04 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.01 (2H, quint, J = 6.9 Hz), 2.49-2.67 (6H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60-7.68 (4H, m).
5-3		416.5432	A		(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.07 (2H, quint, J = 6.6 Hz), 2.32 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.68 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.63 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.96 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, s), 7.61-7.68 (4H, m).
5-4		441.5969	B		(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.08 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.35 (3H, s), 2.40-2.60 (10, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.93 (3H, s), 4.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.62-7.68 (4H, m).

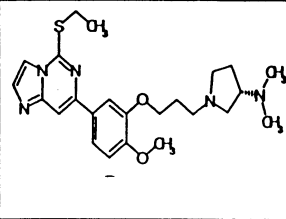
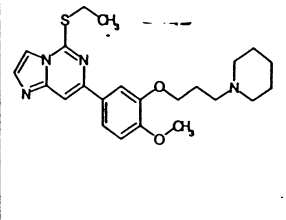
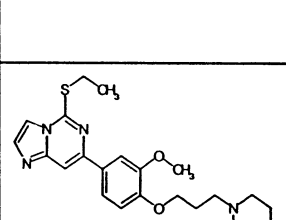
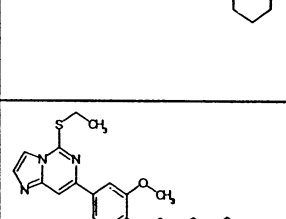
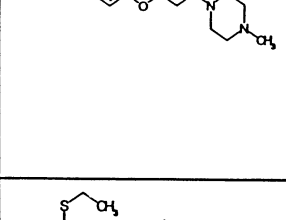
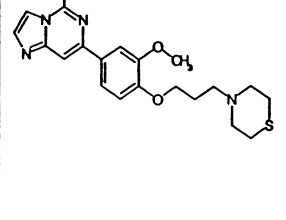
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(54)

5-5		455.6237	B	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.73 (1H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 9.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.62-7.68 (4H, m).
5-6		426.582	B	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.43-1.62 (9H, m), 2.08 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.42 (4H, broad s), 2.53 (2H, broad t), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60-7.69 (4H, m).
5-7		426.582	A	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.46-1.62 (9H, m), 2.10 (2H, broad quint), 2.46-2.56 (6H, broad m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.95 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.60-7.67 (4H, m).
5-8		441.5969	A	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.05 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.31 (3H, s), 2.48-2.63 (10H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60-7.68 (4H, m).
5-9		444.6212	A	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.03 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.66-2.77 (8H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.95 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, s), 7.60-7.67 (4H, m).
5-10		444.6212	B	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.06 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.65-2.77 (8H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.93 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.48 (1H, s), 7.60-7.65 (4H, m).

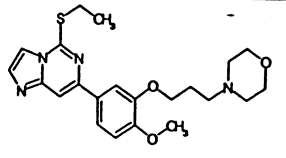
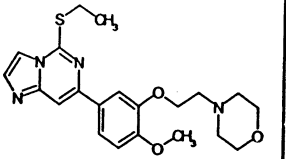
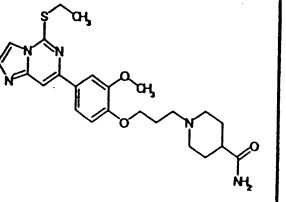
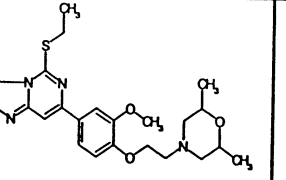
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (55)

5-11		428.5542	B	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.08 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.49 (4H, broad s), 2.58 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.72 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.92 (3H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63-7.67 (4H, m).
5-12		414.5274	B	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.63 (4H, broad s), 2.90 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.93 (3H, s), 4.27 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.62-7.70 (4H, m).
5-13		469.6069	A	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.61-2.22 (9H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.00 (2H, broad d), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.24 (1H, broad s), 5.43 (1H, broad s), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.60-7.65 (4H, m).
5-14		442.581	A	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.16(3H, s), 1.18(3H, s), 1.59(2H, t, J=7.5Hz), 1.92(2H, t, J=10.6Hz), 2.86(2H, s), 2.88(2H, s), 3.48(3H, d, J=3.8Hz), 3.72(2H, m), 3.96(3H, s), 4.23(2H, t, J=6.0Hz), 7.00(1H, d, J=8.3Hz), 7.48(1H, s), 7.64(4H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

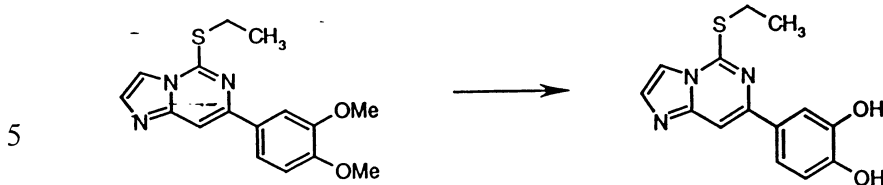
裝

訂

線

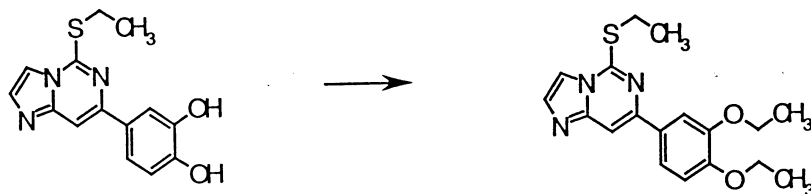
## 五、發明說明(56)

## (實例 6)



在 7-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-乙基磺胺醯基-咪唑并  
 [1,2-c]嘧啶(1.1 克, 3.5 毫莫耳)於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 毫升)在  $0^\circ\text{C}$  下  
 10 逐滴加入  $\text{BBr}_3$  在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  之 1 莫耳濃度溶液(25 毫升, 25.0  
 毫莫耳), 將反應混合物在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 15 分鐘後在室溫下  
 過夜, 然後用冰浴冷卻混合物並加入冰水, 經由過濾收集  
 沈澱物並懸浮在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  後得到 4-(5-乙基磺胺醯基-咪唑并  
 [1,2-c]嘧啶-7-基)-苯-1,2-二醇(875 毫克, 87%)。

15



20 在 4-(5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-苯-1,2-  
 二醇(86.2 毫克, 0.3 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)中加入乙基溴  
 (112 微升, 1.5 毫莫耳)及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (290 毫克, 2.1 毫莫耳),  
 使反應混合物在約  $50^\circ\text{C}$  下攪拌過夜, 冷卻至室溫後, 將其  
 倒入水中並用 EtOAc 萃取, 將合併的有機萃取液經由

## 五、發明說明 (57)

MgSO<sub>4</sub> 乾燥並在真空下濃縮，將殘留物經由製備性薄層層析法純化後得到 7-(3,4-二乙氧基-苯基)-5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶(39.1 毫克，產量 36%)。

根據類似於上述之步驟，製備下列表 6 所示之化合物。

5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(58)

表 6

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
6-1		343.4489	A	344	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.46-1.61 (9H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.61-7.68 (4H, m).
6-2		431.5541	B	432	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.63 (4H, m), 3.84 (4H, m), 4.24 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.60-7.67 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.2 Hz).
用於實例 e 6 之物質		287.3417	C		(DMSO d-6) d 1.52 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (1H, s), 8.15 (2H, dd, J = 2.2, 10.7 Hz).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

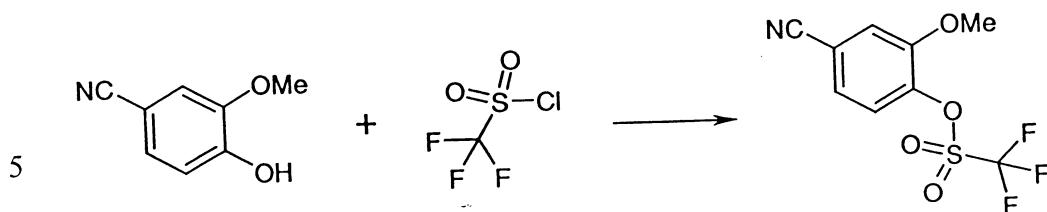
裝

訂

線

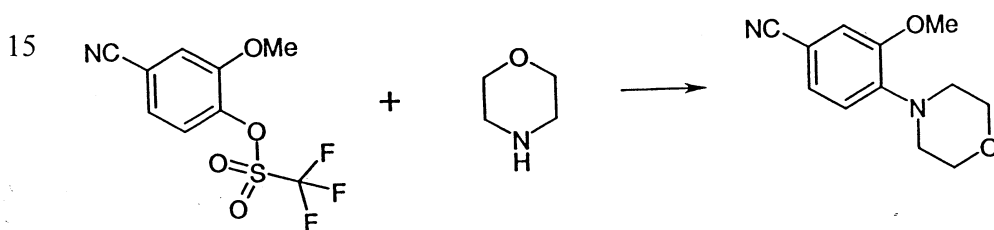
## 五、發明說明 (59)

## (實例 7)



在 4-羥基-3-甲氧基-苧腈(89 克, 0.60 莫耳)於 1000 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  之溶液中, 在  $0^\circ\text{C}$  及催化量的二甲胺基吡啶存在下加入 130 毫升三乙胺及三氟甲基磺醯氯(125 克, 0.79 莫耳), 在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時後, 用水使反應停止, 用飽和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液(300 毫升)及鹽水(300 毫升)清洗反應混合物, 將有機層經由  $\text{MgSO}_4$  乾燥並濃縮, 粗混合物不再純化而用於下一個步驟。

10



將粗三氟甲基磺酸酯在 500 毫升嗎福啉中在  $120^\circ\text{C}$  加熱 2 小時, 冷卻至室溫後, 在減壓下將嗎福啉去除, 將殘留物用 3 當量濃度  $\text{HCl}$  (200 毫升)及  $\text{EtOAc}$  (300 毫升)稀釋, 將水層分離後, 將有機層用 3 當量濃度  $\text{HCl}$  萃取, 將合併的水層經由加入 6 當量濃度  $\text{NaOH}$  溶液鹼化後用  $\text{EtOAc}$  萃取, 將合併的有機層用鹽水(300 毫升)清洗, 經由  $\text{MgSO}_4$

20

## 五、發明說明(60)

乾燥並濃縮，將粗產物在矽膠上過濾，將過濾液濃縮並使殘留物從乙醚再結晶而得到 3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苄腈(39 克，30%)之白色固體。

經由使用 3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苄腈，並根據類似於實例 1 之步驟，製備 5-乙基磺胺醯基-7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苄基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶。

分子量：370.4768

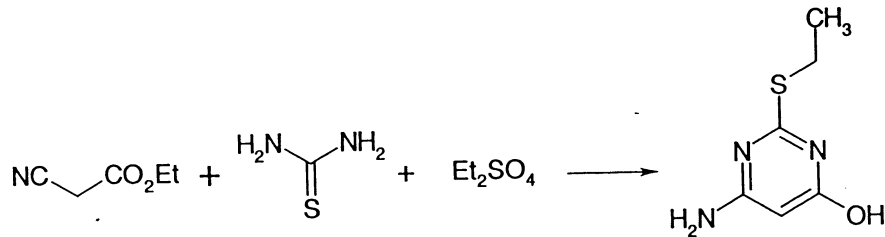
質譜：371

活性等級：A

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67-7.63 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.0 (d, 1H,  $J=15.1$  Hz), 3.97 (s, 3H), 3.92 (t, 4H,  $J=7.6$  Hz), 3.51 (q, 2H,  $J=12.2$  Hz), 3.15 (t, 2H,  $J=7.6$  Hz), 1.59 (t, 3H, 12.3 Hz)

(實例 8)

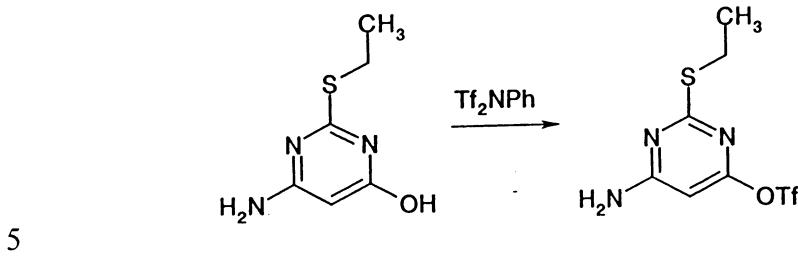
15



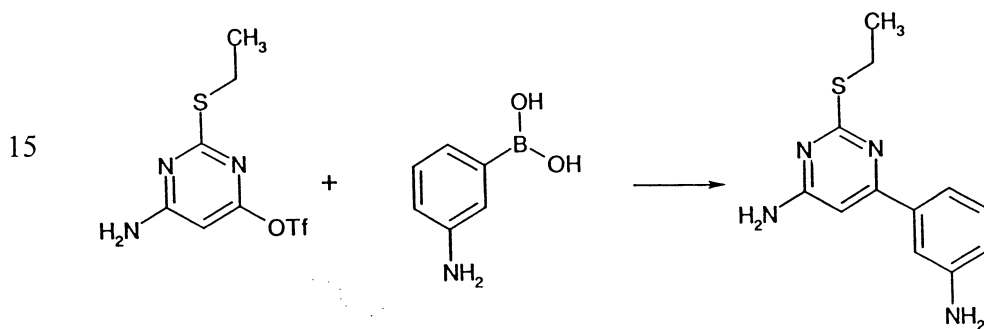
20 將鈉(3.92 克，0.1 莫耳)溶解在 150 毫升乙醇，加入氰基醋酸乙酯(17.5 克，0.15 莫耳)及硫脲(12.8 克，0.17 莫耳)並使混合物迴流 2 小時，冷卻至室溫後，在真空下將反應混合物濃縮，使殘留物從水/MeOH 再結晶後得到產物(13 克，50%)之白色固體。



## 五、發明說明(61)



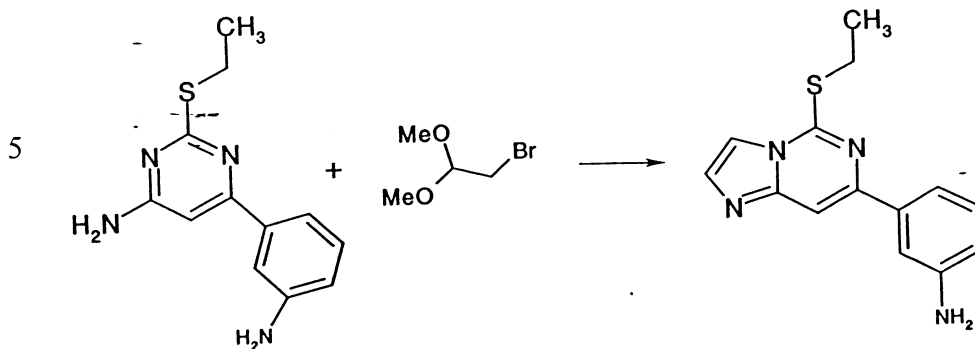
在 6-胺基-2-乙基磺胺鹽基-嘓啶-4-醇(1.1 克, 6.42 毫莫耳)於 3 毫升 THF 之溶液中在 0°C 下加入 NaH (0.23 克, 9.64 毫莫耳), 在 0°C 經 15 分鐘後, 加入 N-苯基三氟甲基磺酰胺(3.4 克, 9.64 毫莫耳), 將反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時  
10 並溫熱至室溫, 經 3 小時後, 用 0.5 毫升水使反應混合物停止反應並在真空下濃縮, 經由管柱層析法純化殘留物後得到產物(1.7 克, 7%)之白色固體。



將三氟甲基磺酸酯(100 毫克, 0.33 毫莫耳)、芳基硼酸  
20 (63 毫克, 0.46 毫莫耳)、三鄰甲苯基膦(24 毫克, 0.08 毫莫耳)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (34 毫克, 0.03 毫莫耳)及碳酸鈾(183 毫克, 0.56 毫莫耳)在二噁烷(5 毫升)之混合物激烈攪拌並灌入 Ar 氣體而脫氣, 將混合物在 80°C 加熱 1 天, 冷卻至室溫, 用 30 毫升 CHCl<sub>3</sub> 稀釋混合物並經由矽藻土層過濾, 將過濾液

## 五、發明說明 (62)

濃縮並將殘留物經由製備性薄層層析法純化後得到耦合產物(40 毫克, 49%)。



將胺基嘓啶(20 毫克, 0.08 毫莫耳)及二甲基溴縮醛(27  
10 毫克, 0.16 毫莫耳)在 1,4-二噁烷/水(4 毫升/1 毫升)之混合  
物迴流 1 天, 將反應混合物濃縮, 並將殘留物用 5 毫升  
MeOH 稀釋, 將混合物用  $K_2CO_3$  (2 毫克)及二異丙基乙基  
胺(0.5 毫升)處理, 將混合物過濾並將過濾液濃縮, 將殘留  
物經由製備性薄層層析法純化後得到 3-(5-乙基磺胺醯基-  
15 咪唑并[1,2-c]嘓啶-7-基)-苯基胺(7 毫克, 32%)。

分子量: 270.3586

質譜: 271

活性等級: A

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H,  $J=1.4$  Hz),  
20 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H,  $J=8.0$  Hz), 7.33 (t, 1H,  $J=1.9$  Hz),  
7.19 (t, 1H,  $J=7.8$  Hz), 6.97 (dd, 1H,  $J=7.8$  Hz, 1.8 Hz), 3.72  
(br s, 2H), 3.44 (q, 2H, 7.3 Hz), 1.49 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz)

根據類似於上述之步驟, 製備下列表 8 所示之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

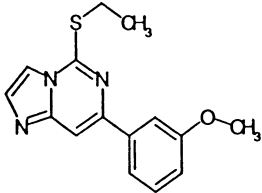
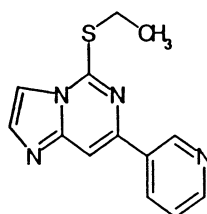
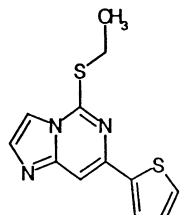
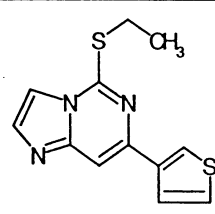
裝

訂

線

## 五、發明說明(63)

表 8

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
8-1		285.3703	B	286	CDCl <sub>3</sub> 7.72-7.66 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (t, 1H, J= 7.9 Hz), 6.97 (dd, 1H, J= 8.3, 2.4 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.52 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
8-2		256.3314	C	257	CDCl <sub>3</sub> 9.35 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H, J= 4.8, 1.4 Hz), 8.33 (dd, 1H, J= 7.9, 1.8 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H, J= 8.0, 4.9 Hz), 3.53 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
8-3		261.3696	B	262	CDCl <sub>3</sub> 7.63 (d, 1H, J= 1.3 Hz), 7.61 (d, 1H, J= 1.1 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J= 0.6 Hz), 7.39 (dd, 1H, J= 5.0, 1.0 Hz), 7.12 (dd, 1H, J= 5.0, 3.7 Hz), 3.48 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.57 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
8-5		261.3719	B	262	CDCl <sub>3</sub> 7.98 (d, 1H, J= 1.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J= 1.0 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, J= 4.9, 1.9 Hz), 3.50 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.57 (t, 3H, J= 7.3 Hz)

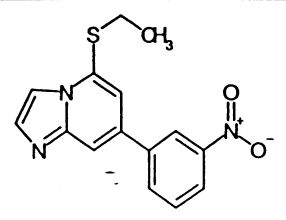
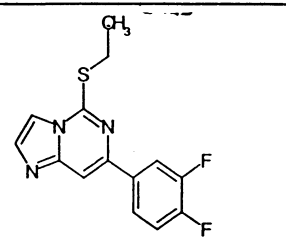
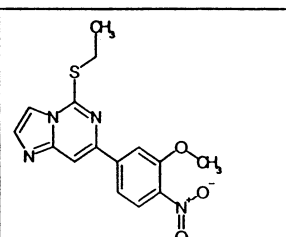
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

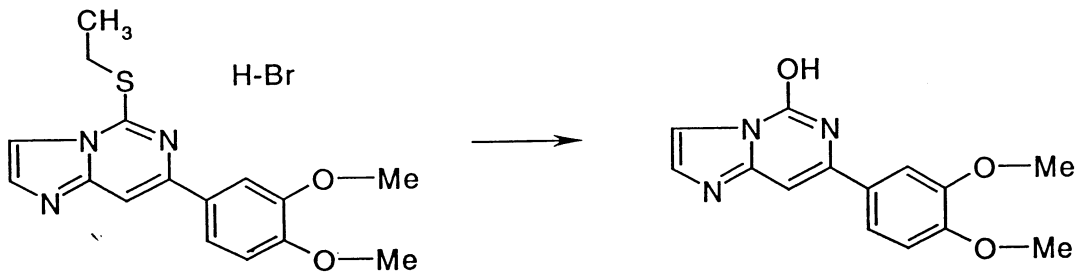
訂

線

## 五、發明說明(64)

8-6		299.3538	B		CDCI3 8.99 (t, 1H, J= 2.0 Hz), 8.35 (dd, 1H, J= 7.9, 1.0 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J= 1.3 Hz), 7.66 (t, 1H, J= 2.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 3.56 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 1.61 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
8-7		291.3247	C-D	292	CDCI3 7.93 (td, 1H, J= 10.8, 2.2 Hz), 8.35 (dt, 1H, J= 8.8, 2.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (q, 1H, J= 8.8 Hz), 3.52 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
8-8		330.3666	C		CDCI3 7.95 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 7.59- 7.30 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J= 5.6 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.33 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)

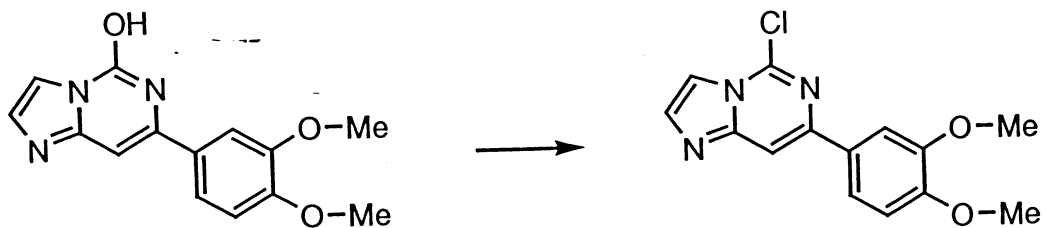
(製備中間物 I)



- 20 在 7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-乙基硫咪唑并[1,2-c]嘧啶 (25.5 克, 64 毫莫耳) (在實例 1 製備) 於 MeOH (500 毫升) 之溶液中加入 KOH 水溶液 (2 當量濃度, 135 毫升, 270 毫莫耳) 並將所得的溶液在迴流下加熱過夜, 使所得的混合物冷卻至室溫並在減壓下部份濃縮, 收集沈澱物, 用水及

## 五、發明說明(65)

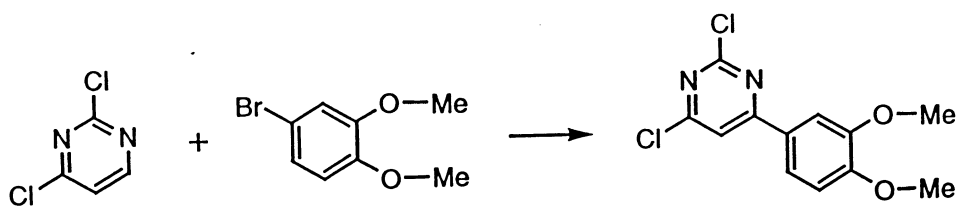
MeOH 清洗，使此鉀鹽旋附在水中並將懸浮液用 1 當量濃度 HCl 中和化而得到自由態(非鹽)形式之產物，收集沈澱物並用水及 MeOH 清洗，然後在真空下乾燥(13 克, 75%)。



將 5-羥基-7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(44 克, 162 毫莫耳)及 POCl<sub>3</sub> (500 克)之溶液在迴流下加熱 4 小時，在真空下濃縮反應混合物，隨後加入冰水，經由過濾收集固體，然後將固體懸浮在水中定用飽和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液清洗，收集固體並在真空下乾燥(47 克, 92%)。

經由使用上述任何實例 1-8 之相同方法或任何實例 1-8 15 之類似方法所得的不同化合物，可以製備有不同 C-7 取代基之不同咪唑并嘧啶中間物。

## (製備中間物 II)

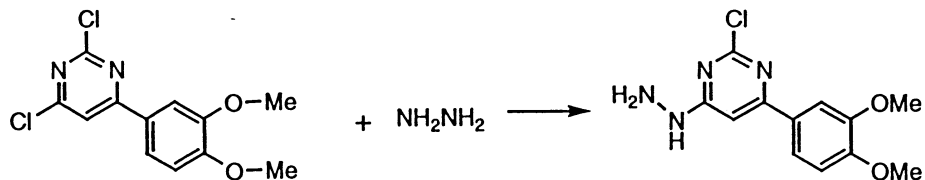


在 4-溴藜蘆醚 (27.8 克, 128 毫莫耳)於 160 毫升無水 THF 之溶液中，在 -70°C 及 Ar 下，攪拌並加入 75 毫升在己

## 五、發明說明(66)

- 烷中的正丁基鋰溶液(1.59 莫耳濃度)歷經 30 分鐘，將所得的白色稠漿在 $-70^{\circ}\text{C}$ 攪拌 1 小時，在 $-30^{\circ}\text{C}$ 及 Ar 下，攪拌並將 2,4-二氯嘓啶(14.9 克，100 毫莫耳)於 50 毫升無水 THF 之溶液添加至稠漿中歷經 30 分鐘，將所得的溶液在 $-30^{\circ}\text{C}$
- 5 攪拌 1 小時然後在 $0^{\circ}\text{C}$ 經 45 分鐘，用醋酸(6.4 毫升，104 毫莫耳)及水(1 毫升，56 毫莫耳)於 THF 之溶液使反應停止，將混合物在室溫下攪拌 5 分鐘，冷卻至 $0^{\circ}\text{C}$ ，並加入 DDQ (2,3-二氯-5,6-二氯基-對-苳醌，22.7 克，100 毫莫耳)於 30 毫升 THF 之溶液，將混合物在室溫下攪拌 10 分鐘，冷卻
- 10 至 $0^{\circ}\text{C}$ ，加入 40 毫升 3 莫耳濃度氫氧化鈉水溶液並在 $0^{\circ}\text{C}$ 攪拌 10 分鐘，將 300 毫升醋酸乙酯加入混合物，將有機層分離，用  $\text{MgSO}_4$  乾燥，將溶劑蒸發後，將殘留物經由管柱層析法(醋酸乙酯/己烷 1:4)純化後得到產物(13.8 克，48.4%)。

15



- 20 在 45 毫升無水肼中在 $0^{\circ}\text{C}$ 加入 2,4-二氯-6-(3,4-二甲氧基-苳基)-嘓啶(7 克，24.55 毫莫耳)並將所得的微黃色懸浮液攪拌 30 分鐘，經由過濾收集微黃色沈澱物，將粗產物經由管柱層析法(EtOAc/己烷/甲醇 2:1:0.1)純化後得到產物(3.9 克，56.6%)。

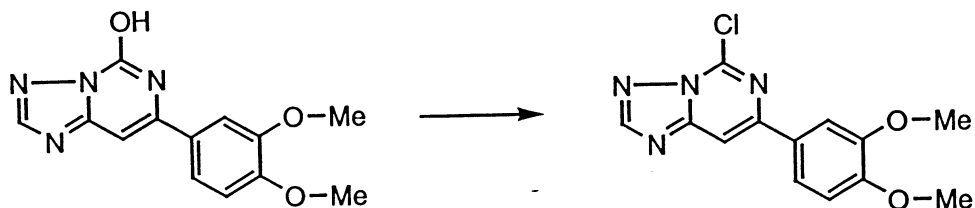
## 五、發明說明(67)



5

將[2-氯-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘓啶-4-基]-胼(1123 毫克, 4 毫莫耳)添加至 10 毫升鉀酸並將混合物在 85°C 攪拌過夜, 將所得的黃色溶液倒入 50 毫升冰水並攪拌, 經由過濾收集沈澱物並用水及乙醇清洗而得到產物(1010 毫克,

10 92.7%)。



15

將 7-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘓啶-5-醇(1010 毫克, 3.71 毫莫耳)在 10 毫升磷醯氯及 N,N-二乙基苯胺(0.5 毫升)之懸浮液在 120°C 加熱 3 小時, 在真空下將磷醯氯蒸發並將殘留物添加至 20 毫升碎冰與 15 毫升飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液之混合物, 用 2x150 毫升醋酸乙酯萃取混合物並將合併的萃取液用 MgSO<sub>4</sub> 乾燥, 在真空下將溶劑蒸發後得到微黃色固體(850 毫克, 78.8%)。

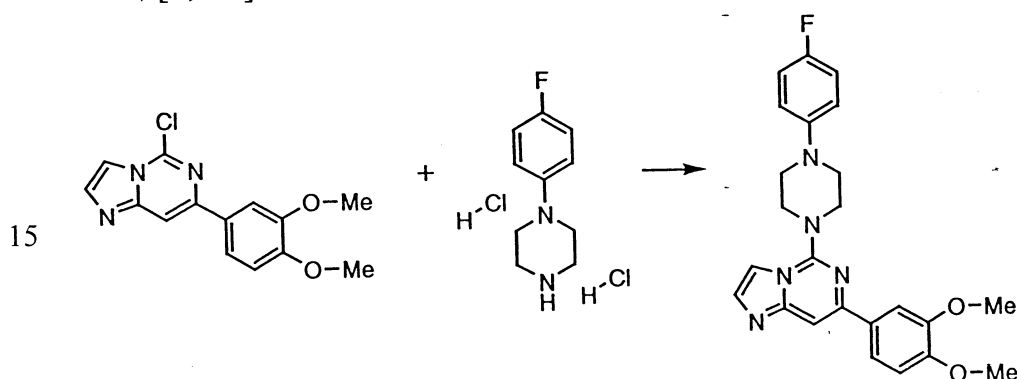
經由使用上述任何實例 1-8 之相同方法或任何實例 1-8

## 五、發明說明(68)

之類似方法所得的不同化合物，可以製備有不同 C-7 取代基之不同三唑并嘧啶中間物。

## (實例 9)

將 5-氯-7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(57.94 毫克, 0.2 毫莫耳)、1-(4-氟苯基)六氫吡啶·2HCl (55.69 毫克, 0.22 毫莫耳)及二異丙基乙基胺(85.31 毫克, 0.66 毫莫耳)於 3 毫升 2-丙醇之混合物在 90°C 攪拌 3 小時，冷卻至室溫，在所得的混合物中加入 3 毫升冰水，經由過濾收集產生的白色固體，乾燥後得到純的產物(56 毫克, 64.6%)之 7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-[4-(4-氟苯基)六氫吡啶-1-基]-咪唑并[1,2-c]嘧啶。



分子量：433.4846

質譜：434

20 活性等級：C

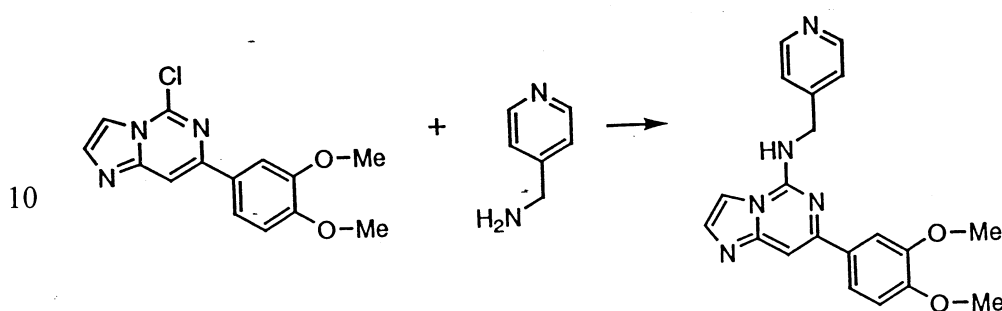
## (實例 10)

將 5-氯-7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(57.94 毫克, 0.2 毫莫耳)、4-胺基甲基吡啶(23.79 毫克, 0.22 毫莫耳)及二異丙基乙基胺(38.78 毫克, 0.3 毫莫耳)於 2-丙醇之



## 五、發明說明(69)

混合物在 90°C 攪拌 20 小時，冷卻至室溫，將溶劑蒸發並加入 5 毫升冰水，然後將所得的產物用 2x10 毫升醋酸乙酯萃取，將合併的萃取液經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥，然後將溶劑蒸發並加入 2 毫升乙醚，經由過濾收集產生的固體，乾燥後得到純的產物(38 毫克，52.6%)之[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘓啶-5-基]吡啶-4-基甲基-胺。



分子量：361.4031

質譜：362

活性等級：A

經由使用任何中間物 I 或 II 及根據類似於實例 9 或 10 之步驟，製備下列表 9 所示之下列化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

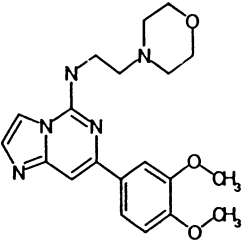
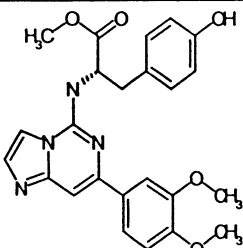
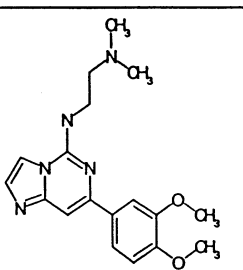
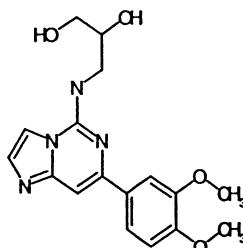
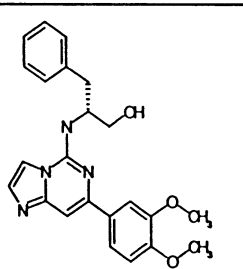
裝

訂

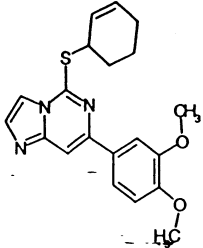
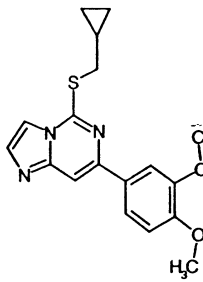
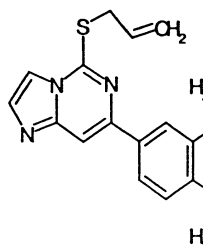
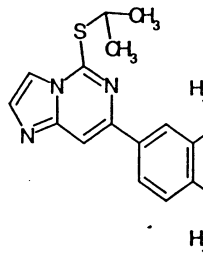
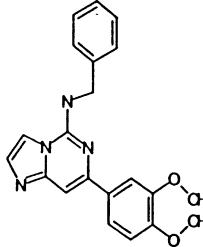
線

## 五、發明說明(70)

表 9

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
9-1		383.454	B	384	
9-2		448.4827	C	449	
9-3		341.4163	C	342	
9-4		344.3733	B	345	
9-5		404.4727	B	405	

## 五、發明說明(7/)

9-6		367.4733	A		
9-7		341.4351	A		
9-8		327.408	A		
9-9		329.4239	A		
9-10		360.4192	B		

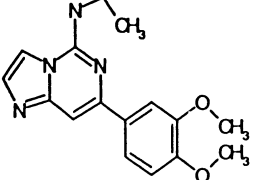
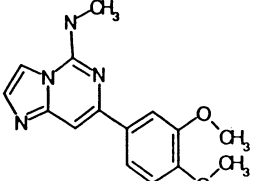
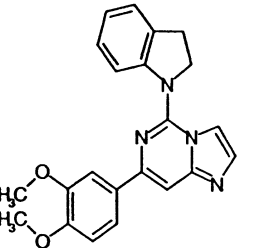
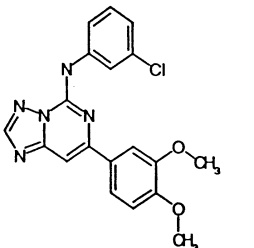
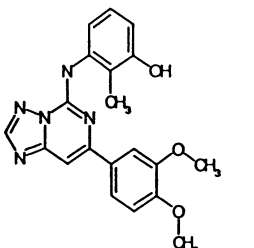
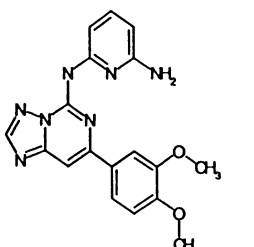
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

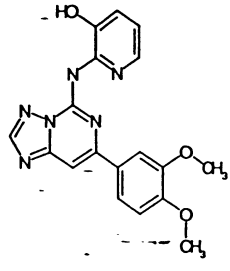
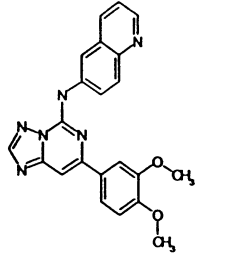
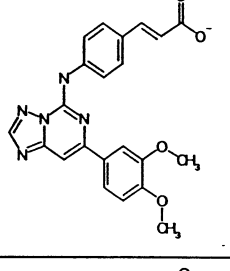
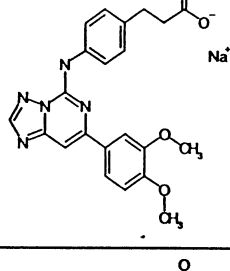
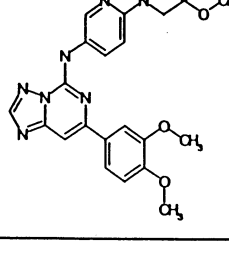
訂

線

## 五、發明說明(フ)

9-11		298.3475	A		
9-12		284.3204	B		
9-13		372.4303	B		
9-14		381.8247		382	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.97 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32-7.66 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.18 (1H, br), 8.32 (2H, s), 8.37-8.39 (1H, m)
9-15		377.4062		378	(DMSO d-6) 2.09 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.77-6.80 (1H, m), 6.99-7.14 (3H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.42 (1H, s), 9.62 (1H, br)
9-16		363.3819	A	364	(DMSO d-6) 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52-7.67 (2H, m), 7.81-7.84 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.62 (1H, br)

## 五、發明說明(73)

9-17		364.3666	C	365	(DMSO d-6) 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.55 (1H, s), 9.80 (1H, br), 10.12 (1H, br)
9-18		398.4278	C-D	399	(DMSO d-6) 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.82-7.91 (3H, m), 8.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.32-8.35 (2H, m), 8.64-8.68 (2H, m), 8.83-8.86 (1H, m), 10.56 (1H, s)
9-19		439.4097	A	418	(DMSO d-6) 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.36 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.77, 7.81, 7.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, s)
9-20		441.4256	A	420	(DMSO d-6) 2.17 (2H, t, J = 8.3 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.45 Hz), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74-7.85 (5H, m), 8.54 (1H, s), 10.07 (1H, br)
9-21		435.446		436	

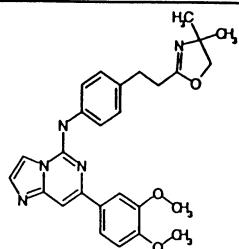
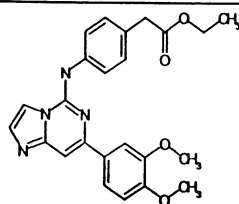
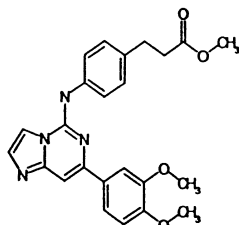
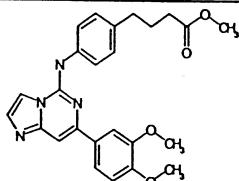
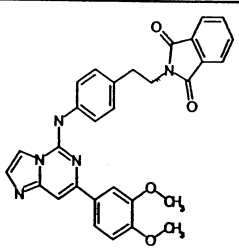
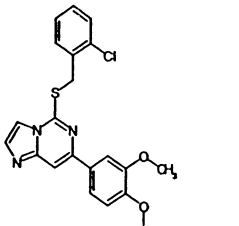
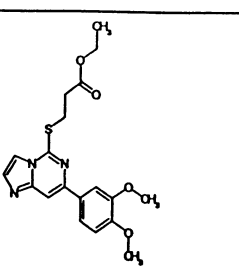
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(74)

9-22		471.5639	A	472	
9-23		432.4833	A	433	
9-24		432.4833	A	433	
9-25		446.5103	B	447	
9-26		519.5649	B	520	
9-27		411.9135	A	412	(DMSO) 3.83 (3H,s), 3.85 (3H,s), 4.95 (2H,s), 7.09 (1H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.39 (2H,m), 7.54 (1H, dd, J=1.6Hz, 7.7Hz), 7.69-7.87 (5H,m), 8.03 (1H,s).
9-28		387.4609	A	388	(DMSO) 1.17 (3H, t, J=7.1Hz), 2.99 (2H, t, J=6.9Hz), 3.72 (2H, t, J=6.9Hz), 3.83 (3H,s), 3.87 (3H,s), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 7.07 (1H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz), 7.76-7.82 (3H,m), 8.00 (1H,s).

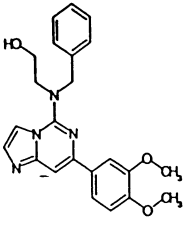
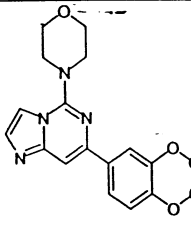
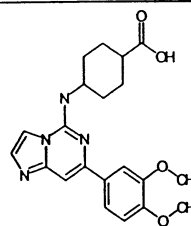
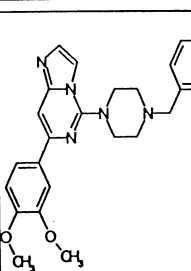
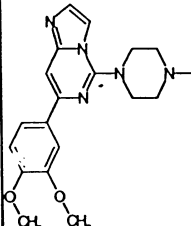
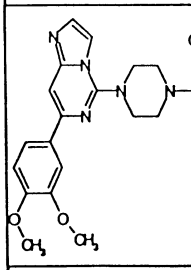
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(75)

9-29		404.4727	A	405	-
9-30		340.3851	C	341	-
9-31		396.4498	B	397	-
9-32		473.5362	C	474	2.58-2.69 (4H, m), 3.46-3.57 (6H, m), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.79-6.92 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=8.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.73-7.76 (4H, m)
9-33		415.4992	C	416	(DMSO d-6) 3.42 (4H, t, J=4.5Hz), 3.67 (4H, t, J=4.5Hz), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.83 (1H, t, J=7.2Hz), 7.02-7.07 (3H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.75-7.81 (3H, m), 7.85 (1H, s)
9-34		445.5256	C	446	-

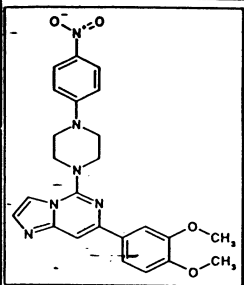
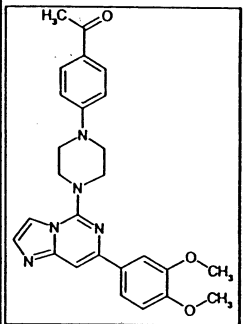
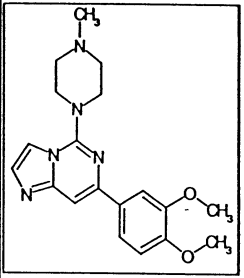
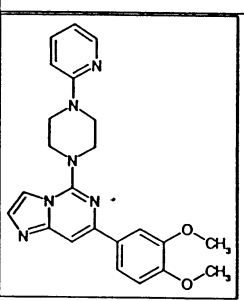
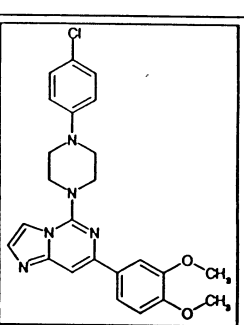
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(76)

9-35		460.4967	C	461	
9-36		457.5368	C	458	
9-37		353.4275	B	354	(DMSO d-6) 2.33 (3H, s), 2.65 (4H, s), 3.53 (4H, s), 3.81(3H, s), 3.87 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, s), 7.73-7.77 (4H, m)
9-38		416.4868	B	417	
9-39		449.9442	C	450	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

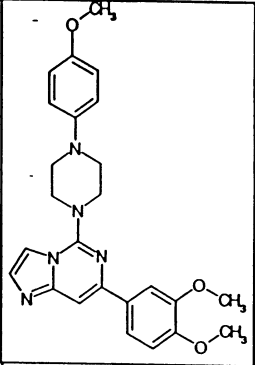
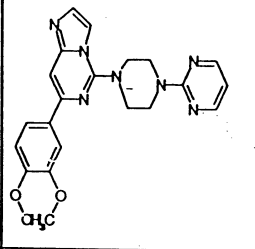
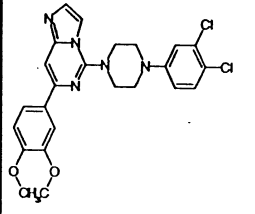
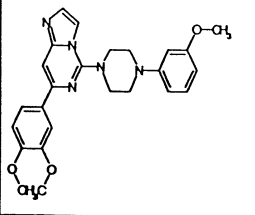
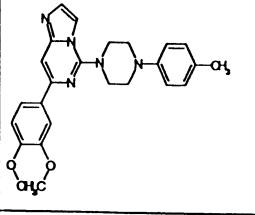
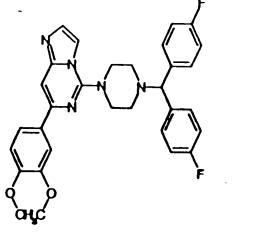
裝

訂

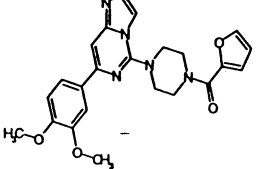
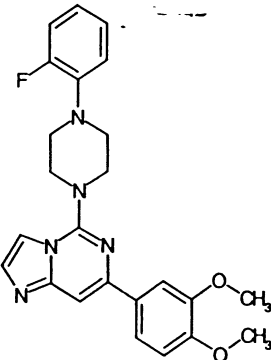
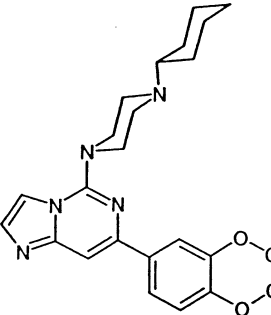
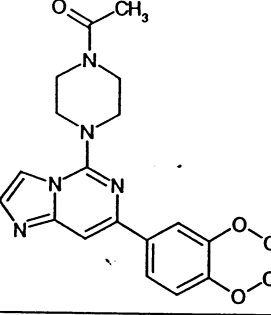
線



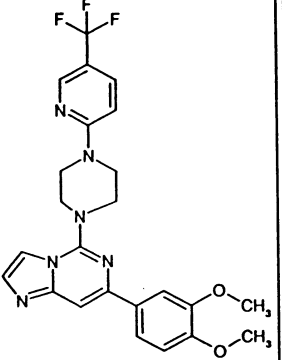
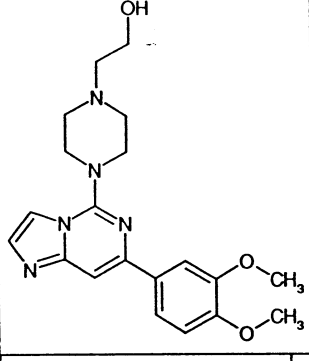
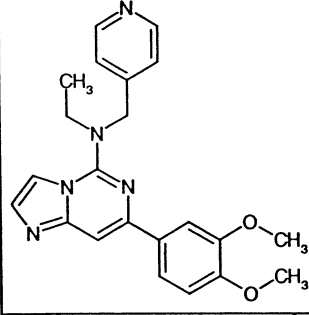
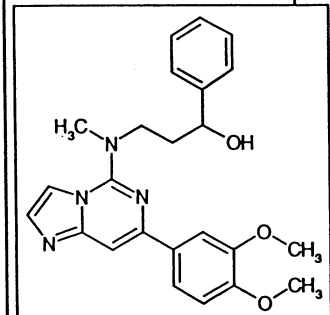
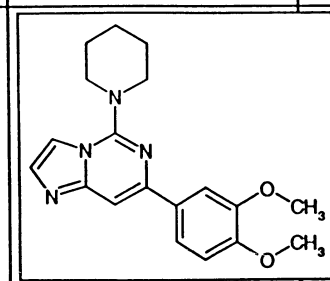
## 五、發明說明(77)

9-40		445.5256	C	446	
9-41		417.4743	B	418	
9-42		484.3893	C-D	484, 486	
9-43		445.5256	C	446	(DMSO d-6) 3.43 (4H, t, J=4.9Hz), 3.70 (4H, t, J=4.9Hz), 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.43 (1H, d, J=8.1Hz), 6.56 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=8.2Hz), 7.09 (1H, d, J=8.6Hz), 7.16 (1H, t, J=8.2Hz), 7.76-7.84 (4H, m), 7.99 (s, s)
9-44		429.5262	C	430	
9-45		541.606	C-D	542	

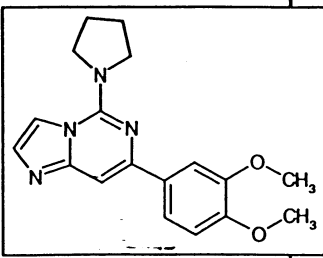
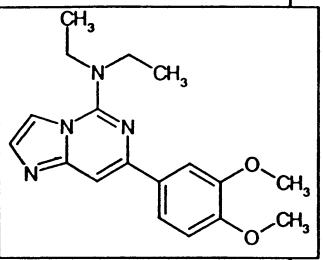
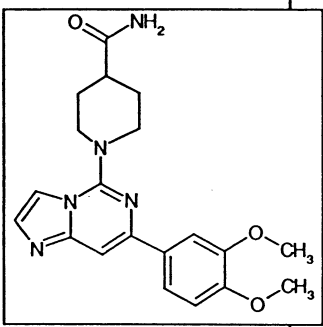
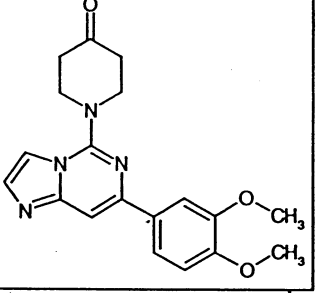
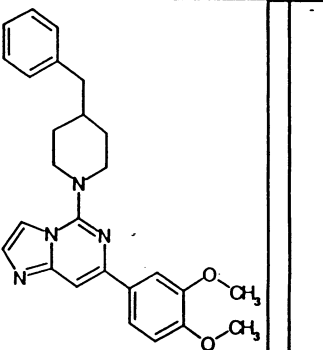
## 五、發明說明(78)

9-46		433.4709	C	434	
9-47		433.4896	C	434	(DMSO d-6) 3.30 (4H, t, J=4.7Hz), 3.67 (4H, t, J=4.7Hz), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.99-7.21 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.75-7.84 (4H, m)
9-48		421.547	C-D	422	
9-49		381.438	B	382	

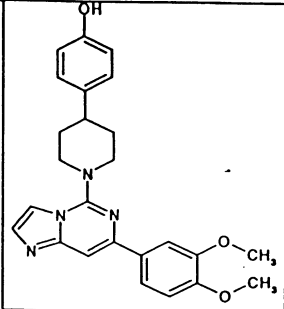
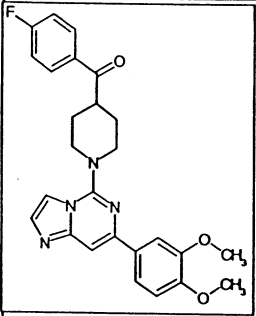
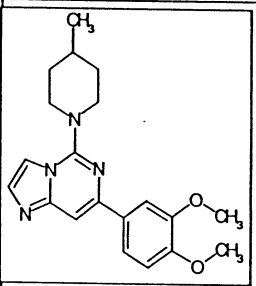
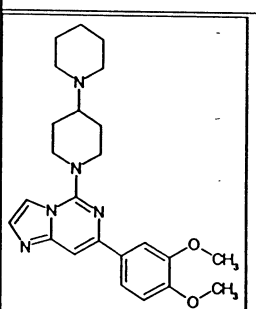
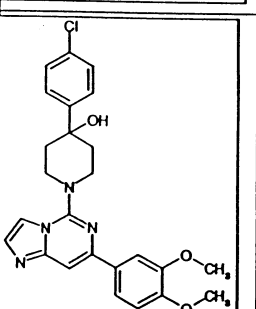
## 五、發明說明(79)

9-50		484.4851	C-D	485	
9-51		383.454	C	384	
9-52		389.4609	B	390	(DMSO d-6) 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 3.61 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.79 (6H, s), 4.84 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.42 (2H, d, J=8.5Hz), 7.56-7.67 (5H, m), 8.49 (2H, d, J=8.5Hz)
9-53		418.4998	A	419	2.50 (2H, p, J=1.8Hz), 3.30 (3H, s), 3.60 (2H, t, J=7.2Hz), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.68 (1H, t, J=4Hz), 5.37 (1H, d, J=4Hz), 7.03 (1H, d, J=9Hz), 7.27-7.36 (5H, m), 7.53 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.70-7.74 (2H, m), 7.80 (1H, s)
9-54		338.4128	B	339	

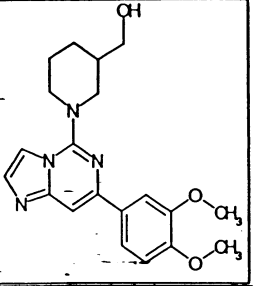
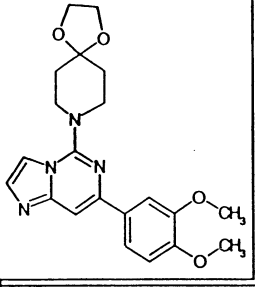
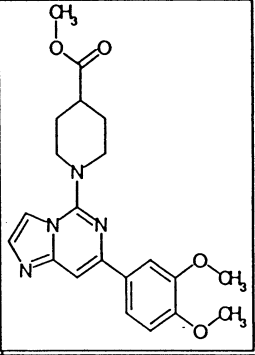
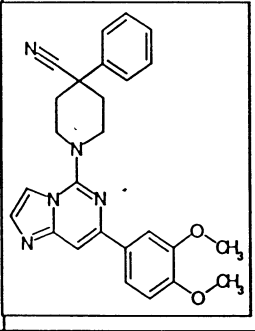
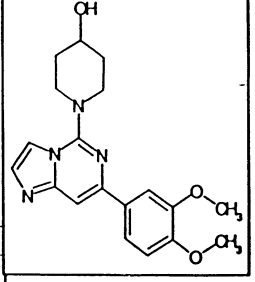
## 五、發明說明(80)

9-55		324.3857	B	325	
9-56		326.4017	B	327	(DMSO d-6) 1.27 (6H, t, J=7.0Hz), 3.57 (4H, q, J=7.0Hz), 7.05 (1H, d, J=7.0Hz), 7.57 (1H, s), 7.66 (2H, s), 7.73-7.75 (2H, m)
9-57		381.438	A	382	
9-58		352.3962	B	353	(DMSO d-6) 2.67 (4H, t, J=6Hz), 3.81 (3H, s), 3.85-3.89 (7H, m), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, s), 7.73-7.80 (3H, m), 7.87 (1H, s)
9-59		428.5387	C-D	429	

## 五、發明說明(81)

9-60		430.511	B	431	
9-61		460.5126	C-D	461	
9-62		352.4399	C	353	
9-63		421.547	C	422	
9-64		464.956	C	465	

## 五、發明說明 (續)

9-65		368.4393	B	369	
9-66		396.4498	C	397	
9-67		396.4498	C	397	(DMSO d-6) 1.90 (4H, t, J=5.5Hz), 3.57 (4H, t, J=5.5Hz), 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.96 (4H, s), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.60 (1H, s), 7.73-7.77 (4H, m)
9-68		439.5215	C	440	
9-69		354.4122	B	355	

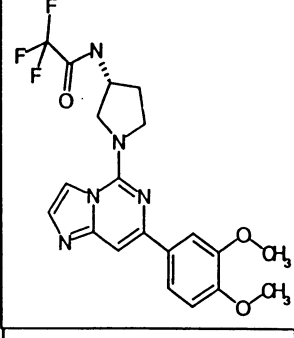
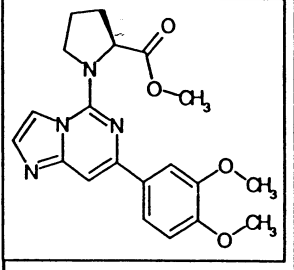
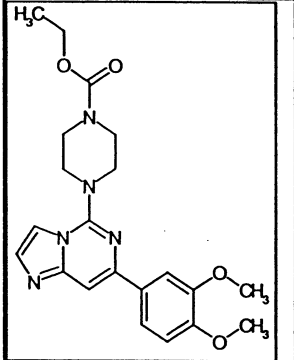
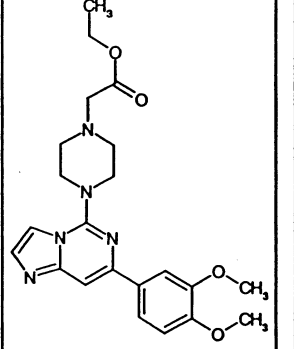
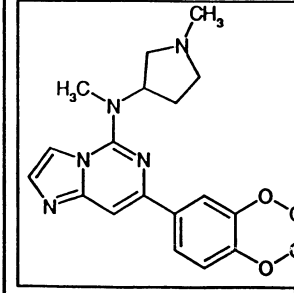
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

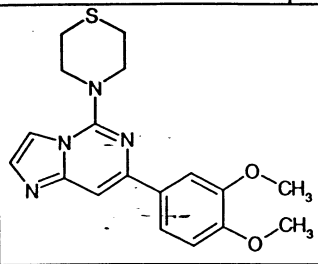
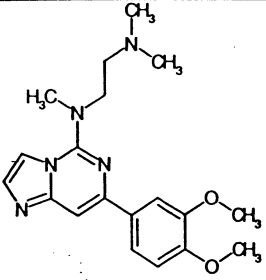
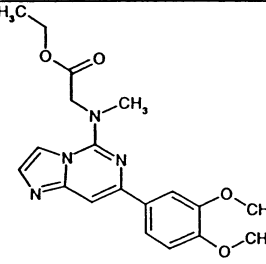
訂

線

## 五、發明說明 (83)

9-70	Chiral 	435.4093	C	436	
9-71		382.4227	C-D	383	
9-72		411.4645	C	412	
9-73		425.4916	C-D	426	
9-74		367.4546	B	0	

## 五、發明說明 (84)

9-75		356.4497	B	357	
9-76		355.4434	C	356	
9-77		370.4116	C	371	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

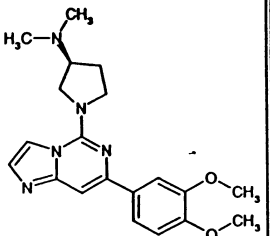
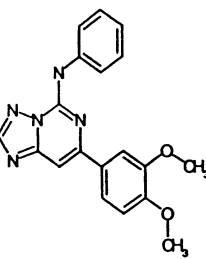
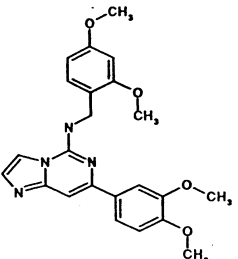
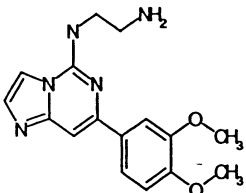
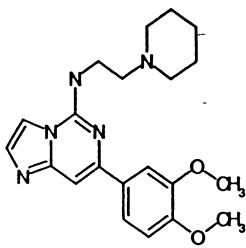
裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 85 )

9-78	<sup>Chiral</sup> 	367.4546	C	368	
9-79		347.3797	A	347	(CDCl <sub>3</sub> ) : d 3.96 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.20 (1H, t, J = 8Hz), 7.44 (1H, t, J = 8Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J = 2Hz, 8.4Hz), 7.75 (1H, d, J = 2Hz), 7.92 (1H, d, J = 8Hz), 8.13 (1H, s), 8.31 (1H, s)
9-80		420.4721	B	420	(DMSO-d <sub>6</sub> ) : d 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 5.2Hz), 6.47 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.4Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 2Hz), 7.78 (1H, dd, J = 2Hz, 8.5Hz), 7.99 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.10 (1H, s)
9-81		313.3591	B	314	
9-82		381.4773	C	382	

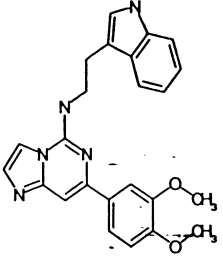
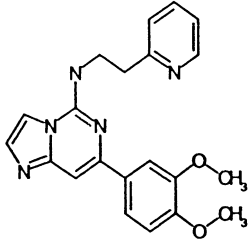
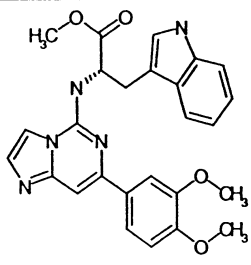
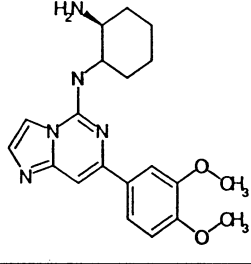
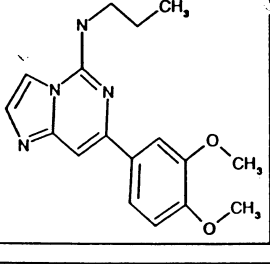
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

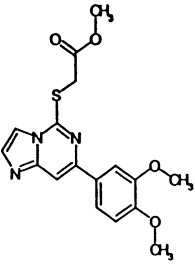
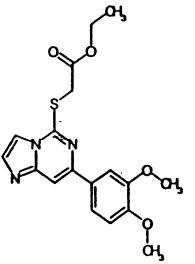
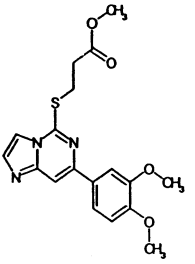
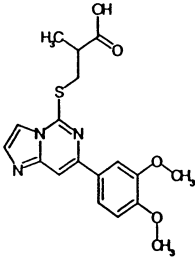
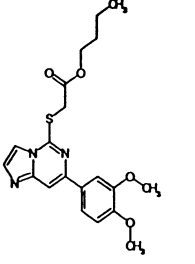
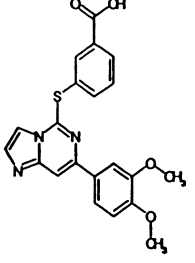
訂

線

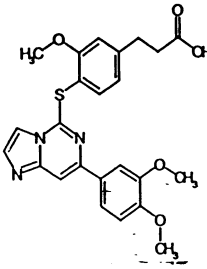
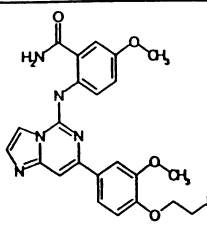
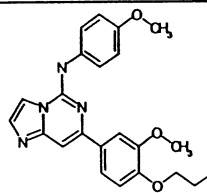
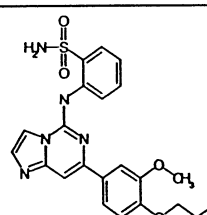
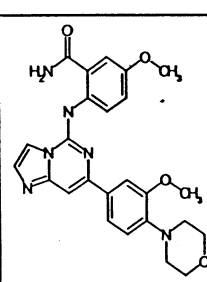
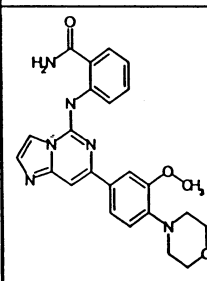
## 五、發明說明(86)

9-83		413.4787	A	414	
9-84		375.4299	B	376	
9-85		471.5145	C	472	
9-86		367.4505	B	368	
9-87		312.3746	A	313	(CD3OD) 1.06(3H, t, J = 7.2), 1.84(2H, q, J = 7.2), 3.67(2H, t, J = 7.2), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 7.03(1H, d, J = 8.4), 7.22(1H, s), 7.46(1H, s), 7.69(1H, dd, J = 2.1 and 6.3), 7.75(2H, d, J = 2.1)

## 五、發明說明(87)

9-88		359.4067	A	360	(DMSO) 3.67 (3H,s), 3.83 (3H,s), 3.90 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=9.0Hz), 7.72 (3H,m), 7.91 (1H,s), 8.01 (1H,s).
9-89		373.4338	B	374	(DMSO) 1.12 (3H, t, J=7.1Hz), 3.82 (3H,s), 3.90 (3H,s), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 4.42 (2H,s), 7.05 (1H, d, J=9.1Hz), 7.72 (1H, d, J=1.5Hz), 7.75-7.78 (2H,m), 7.91 (1H,s), 8.01 (1H,s).
9-90		373.4338	A	374	(DMSO) 3.01 (2H, t, J=6.9Hz), 3.64 (3H,s), 3.73 (2H, t, J=6.9Hz), 3.83 (3H,s), 3.87 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.3Hz), 7.70 (1H, d, J=1.4Hz), 7.77 (1H,s), 7.80-7.82 (2H,m), 8.00 (1H,s).
9-91		373.4338	B	374	(DMSO) 1.31 (3H, d, J=7.1Hz), 2.97-3.04 (1H,m), 3.65 (1H, dd, J=6.3Hz, 13.6Hz), 3.76 (1H, dd, J=7.3Hz, 13.6Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz), 7.77-7.82 (2H,m), 7.84 (1H,s), 7.99 (1H,s).
9-92		401.488	B	402	(DMSO) 0.67 (3H, t, d=7.3Hz), 1.12 (2H, h, J=7.6Hz), 1.45 (2H, p, J=6.8Hz), 3.82 (3H,s), 3.90 (3H,s), 4.06 (2H, t, J=6.8Hz), 4.42 (2H,s), 7.03 (1H, d, J=9.0Hz), 7.73-7.77 (3H,m), 7.92 (1H,s), 8.01 (1H,s).
9-93		407.4514	B		(DMSO) 3.57 (3H,s), 3.77 (3H,s), 5.77 (1H,s), 6.92 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H,s), 7.37 (1H, t, J=7.9Hz), 7.67 (1H,s), 7.68 (1H,s), 7.74 (1H, d, J=7.9Hz), 8.03 (2H, d, J=8.2Hz), 8.16 (1H, d, J=8.2Hz), 8.32 (1H,s).

## 五、發明說明 ( 88 )

9-94		465.5277	A		(CDCl <sub>3</sub> ) 2.76 (2H, t, J=7.6Hz), 3.05 (2H, t, J=7.6Hz), 3.76 (3H,s), 3.78 (3H,s), 3.89 (3H,s), 6.71 (1H,s), 6.72 (1H,s), 6.83-6.85 (2H,m), 6.93 (1H,s), 6.96 (1H, d, 7.3Hz), 7.61-7.67 (3H,m).
9-95		518.571	A		(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.62 (2H, broad t), 2.88 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.76 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.87 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.76 (1H, broad s), 6.34 (1H, broad s), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60-7.67 (4H, m), 9.09 (1H, d, J = 9.2 Hz), 11.69 (1H, s).
9-96		475.5461	A		(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.60 (2H, broad t), 2.86 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.74 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.84 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.74 (1H, s), 6.96 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.54-7.67 (5H, m).
9-97		524.5992	C-D		(DMSO d-6) d 2.58 (4H, broad t), 2.79 (2H, broad t), 3.61 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.85 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 5.4 Hz), 5.71 (2H, broad s), 6.55 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.53-7.83 (5H, m).
9-98		474.5184	A	475	CDCl <sub>3</sub> 9.06 (d, 1H, J= 9.2 Hz), 7.68-7.65 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J= 2.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, J= 9.1, 2.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 4.00 (s, 3H), 3.93 (t, 4H, J= 4.6 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.16 (t, 4H, J= 4.4 Hz)
9-99		444.4973	A	445	DMSO 12.93 (s, 1H), 9.06 (d, 1H, J= 8.5Hz), 8.052 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 5H), 7.19 (t, 1H, J= 8.2 Hz), 6.99 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.75 (t, 4H, J= 4.4 Hz), 3.05 (t, 4H, J= 4.4Hz)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

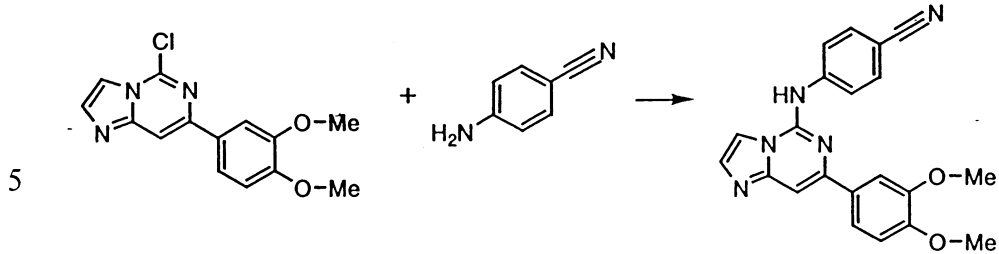
裝

訂

線

## 五、發明說明(89)

## (實例 11)



將 5-氯-7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(57.94 毫克, 0.2 毫莫耳)及 4-胺基苄腈(35.44 毫克, 0.3 毫莫耳)於 2.5 毫升 2-丙醇及 1.5 毫升 H<sub>2</sub>O 混合物之懸浮液加入濃  
10 HCl, 然後將混合物在 85 至 90°C 攪拌過夜, 冷卻至室溫, 經由過濾收集產生的固體並經由製備性 TLC 純化後得到所要的產物之 4-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺基]-苄腈(38 毫克, 51.2%)。

分子量：371.3983

15 質譜：372

活性等級：A

經由使用任何中間物 I 或 II 及根據類似於實例 11 之步驟, 製備下列表 10 所示之下列化合物。

## 五、發明說明(90)

表 10

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
11-1		417.4715	B		(MeOD) 2.88 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.43-7.53 (2H, m), 7.57-7.66 (4H, m), 7.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.3 Hz)
11-2		390.4456	A		(MeOD) 2.28 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.85 (1H, dd, J=2.9, 8.6 Hz), 6.92 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.49-7.56 (3H, m), 7.93 (1H, s)
11-3		415.4119	A		(DMSO) 3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.94 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.13 (1H, m), 9.27 (1H, d, 8.3 Hz), 12.35 (1H, s), 12.28
11-4		460.5375	A		(d8-DMSO) 1.11(6H, s), 2.84 (2H, s), 3.39 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 7.68-7.83 (5H, m), 8.07 (1H, m), 8.75 (1H, m), 10.49 (1H, s)
11-5		444.4944	A		(d8-DMSO) 1.72-1.85 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.42-2.58 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.31(2H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, d, J=8.2Hz), 7.55-7.85 (6H, m), 8.39 (1H, s)

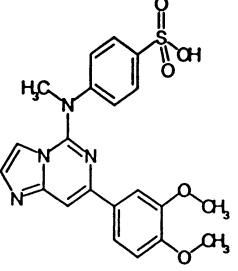
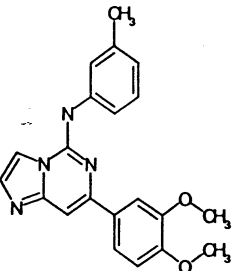
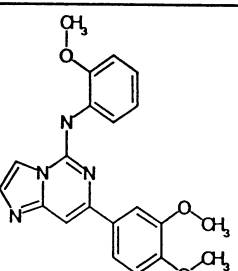
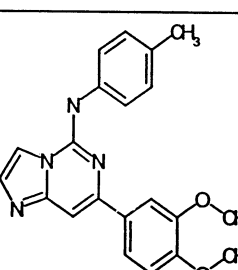
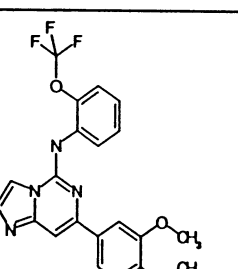
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

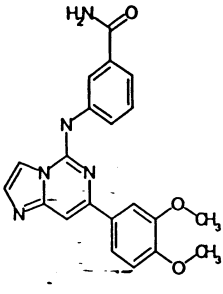
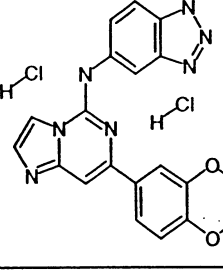
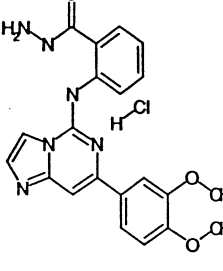
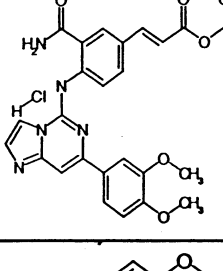
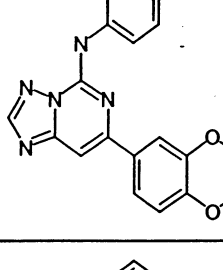
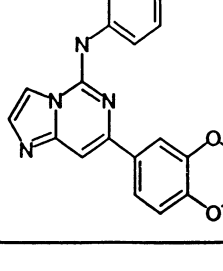
訂

線

## 五、發明說明(91)

11-6		440.4814	C	441	
11-7		360.4192	A	361	
11-8		376.4185	A	377	
11-9		360.4192	A		(DMSO, d-6) 2.31 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.86(3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60 (2H, s), 7.67-7.80 (4H, m), 8.26 (1H, s), 9.45 (1H, s)
11-10		430.3898	B	431	

## 五、發明說明(92)

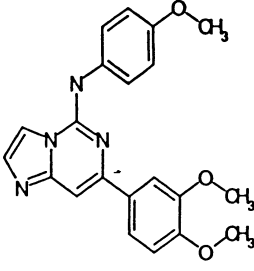
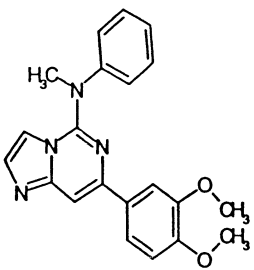
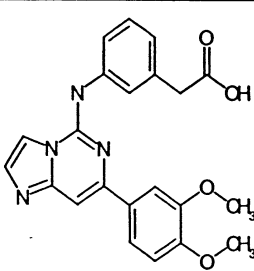
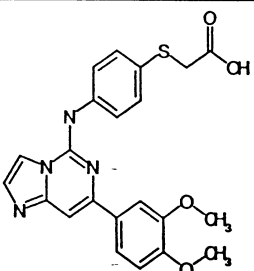
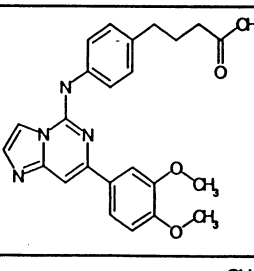
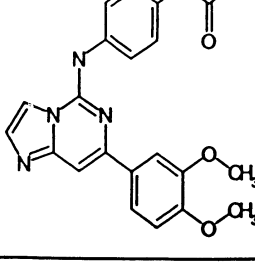
11-11		389.4173	A		(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.5Hz), 7.39 (1H, s), 7.51 (1H, t, J=7.9Hz), 7.63-7.65 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.06 (1H, d, 7.9Hz), 8.30 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.67 (1H, s)
11-12		387.4042	A		(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=8.5Hz), 7.76-7.80 (3H, m), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.95 (1H, s), 10.95 (1H, s)
11-13		404.432	C	405	
11-14		515.5738	A	516	
11-15		377.4061	A	378	
11-16		346.3921	A	347	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線



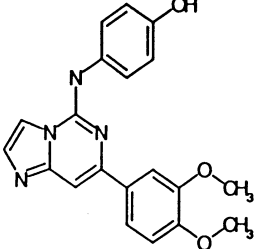
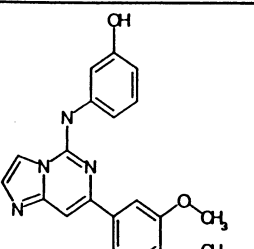
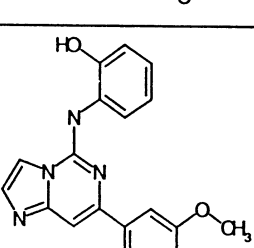
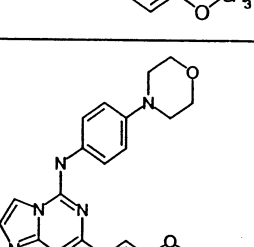
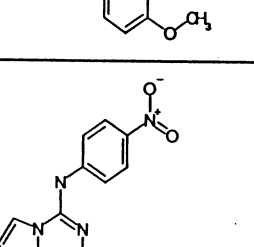
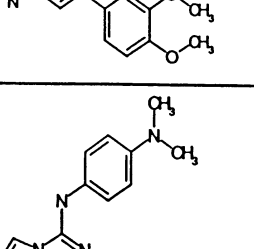
## 五、發明說明(93)

11-17		376.4185	A	377	
11-18		360.4192	A		
11-19		404.4291	ND	405	
11-20		436.4931	A	437	
11-21		432.4833	A	433	
11-22		404.4291	A	405	

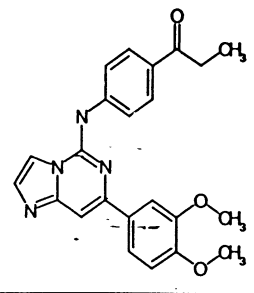
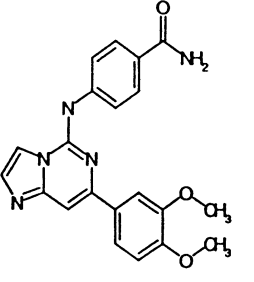
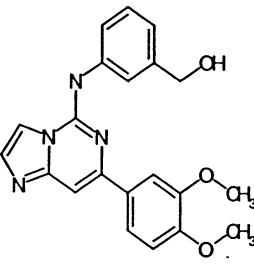
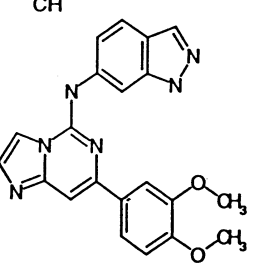
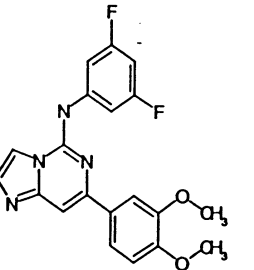
## 五、發明說明(94)

11-23		447.4543	A	448	
11-24		418.4562	A	419	(DMSO-d6) 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.85 (6H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.70-7.80 (5H, m), 8.07 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.77 (1H, ), 10.51 (1H, s)
11-25		390.4456	B	377	(DMSO-d6) 3.56 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.79-7.84 (2H, m)
11-26		404.4291	A	405	(DMSO-d6) 3.85 (3H, s), 3.88 (6H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.81 (3H, m), 8.06-8.13 (5H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.71 (1H, s)
11-27		454.5085	A	455	(DMSO d-6) 3.49 (2H, t, J=6.4Hz), 3.73 (2H, q, J=6.4Hz), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.64-7.79 (6H, m), 8.31 (2H, s), 8.55 (1H, s), 9.88 (1H, s)
11-28		390.402	A	391	

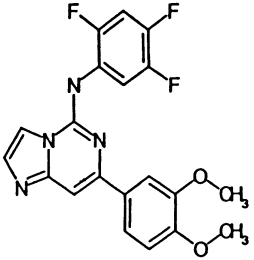
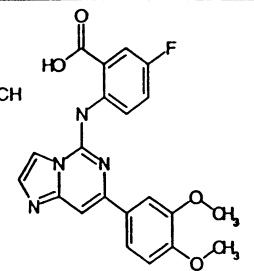
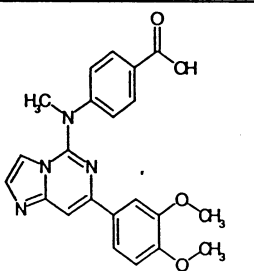
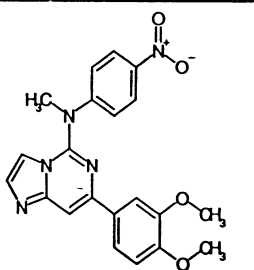
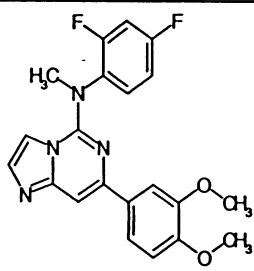
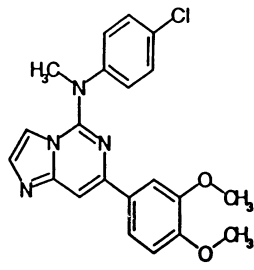
## 五、發明說明(95)

11-29		362.3914	A	363	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.1Hz), 7.58-7.61 (3H, m), 7.71-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.94 (1H, s)
11-30		362.3914	A	363	(DMSO d-6) 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11 (1H, d, J=8.6Hz), 7.24 (1H, t, J=8.6Hz), 7.31 (1H, d, J=7.8Hz), 7.44 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.52 (1H, s)
11-31		362.3914	A	363	(DMSO d-6) 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, t, J=7.6Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.13 (1H, t, 7.9Hz), 7.52 (1H, s), 7.55-7.61 (4H, m), 8.23 (1H, s)
11-32		431.4986	A	432	
11-33		391.3896	A	392	(DMSO d-6) 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.74-7.80 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=9.4Hz), 8.32 (2H, d, J=9.4Hz), 8.67 (1H, s), 8.88 (1H, brs), 10.3 (1H, brs)
11-34		389.4609	A	390	(DMSO d-6) 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.82 (1H, d, J=9.2Hz), 7.02 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.63-7.68 (3H, m), 7.72 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.36 (1H, s)

## 五、發明說明 (96)

11-35		402.4568	A	403	
11-36		389.4173	A	390	
11-37		376.4185	A	377	(DMSO d-6) 3.84 (6H, s), 4.58 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.17 (1H, d, J=7.9Hz), 7.40 (1H, t, J=7.9Hz), 7.71-8.1 (3H, m), 7.89 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.28 (1H, brs), 10.64 (1H, s)
11-38	CH 	422.8776	A	387	(DMSO d-6) 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.12 (1H, J=8.6Hz), 7.60 (1H, d, J=8.7Hz), 7.75 (1H, s), 7.79-7.86 (3H, m), 8.08-8.15 (3H, m), 8.84 (1H, s), 10.66 (1H, s), 13.10 (1H, brs)
11-39		382.3729	A	383	

## 五、發明說明(97)

11-40		400.3634	A	401	
11-41		444.8534	A	445	(DMSO d-6) 3.83 (6H, s), 7.09 (1H, 8.7Hz), 7.64-7.82 (5H, m), 8.11 (1H, s), 8.16 (1H, q, J=4.1Hz), 8.34 (1H, s), 11.36 (1H, brs)
11-42		404.4291	C-D	405	(DMSO d-6) 3.70 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.06-7.14 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.78-7.83 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, s)
11-43		405.4167	A	406	(DMSO d-6) 3.73 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.05-7.09 (2H, m), 7.16 (2H, d, J=9.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.75-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.19 (2H, d, J=9.4Hz)
11-44		396.4	A	397	
11-45		394.8642	B	395	

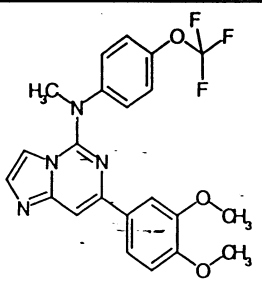
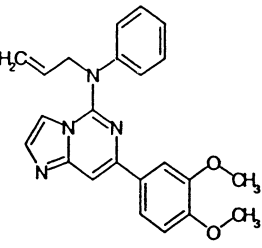
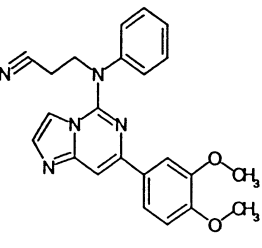
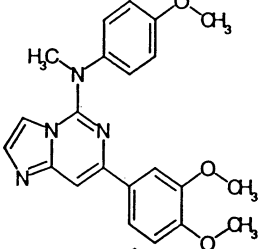
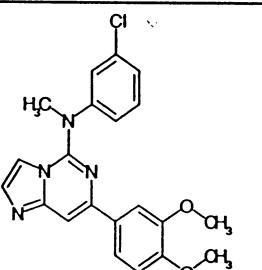
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(98)

11-46		444.4169	B	445	(DMSO d-6) 3.66 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.28 (2H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 7.88 (1H, s)
11-47		386.4574	A	387	
11-48		399.4561	A	400	
11-49		390.4456	B	391	
11-50		394.8642	A	395	(DMSO d-6) 3.66 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.99-7.09 (2H, m), 7.31-7.43 (4H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 7.88 (1H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(99)

11-51		404.4291	B	405	
11-52		461.7491	A	425	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.34 (1H, d, J=7.9Hz), 7.42 (1H, t, J=7.9Hz), 7.63 (1H, s), 7.68-7.72 (3H, m), 7.87 (1H, d, J=6.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.65 (1H, s)
11-53		364.3825	A	365	(DMSO d-6) 3.74 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36-7.40 (3H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 8.19 (1H, s), 9.57 (1H, s)
11-54		382.3729	A	383	(DMSO d-6) 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d, J=9Hz), 7.22 (1H, d, J=7.5Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.7Hz), 8.15 (1H, s), 9.58 (1H, s)
11-55		380.8371	A	381	(DMSO d-6) 3.71 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8Hz), 7.37-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=7.9Hz), 8.18 (1H, s), 9.59 (1H, brs)

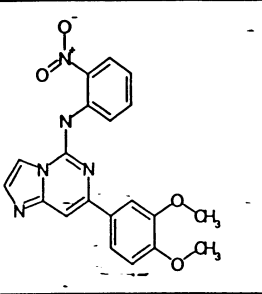
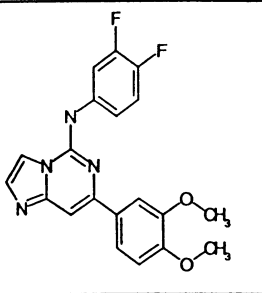
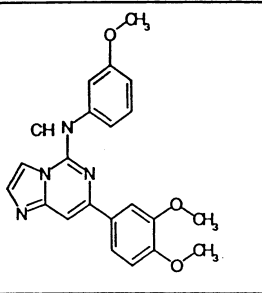
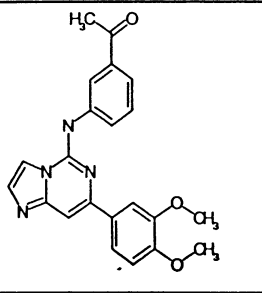
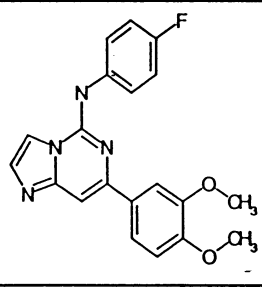
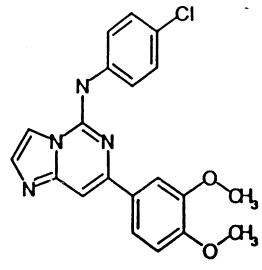
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(100)

11-56		391.3896	A	392	(DMSO d-6) 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.97 (1H, J=8.3Hz), 7.50 (2H, s), 7.66 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.753 (1H, s), 8.03 (2H, s), 8.25 (1H, s), 10.17 (1H, brs)
11-57		382.3729	A	383	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.49-7.73 (6H, m), 8.12-8.24 (2H, m), 9.71 (1H, s)
11-58		412.8795	A	377	(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=8.7Hz), 7.12 (1H, J=8.3Hz), 7.37-7.46 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.73-7.77 (3H, m), 8.08 (1H, s), 10.48 (1H, s)
11-59		388.4297	A	389	(DMSO d-6) 2.63 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.63-7.78 (6H, m), 8.22 (1H, d, J=6.2Hz), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.72 (1H, s)
11-60		364.3825	A	365	(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.62 (2H, s), 7.65-7.71 (2H, m), 7.87-7.92 (2H, m), 8.24 (s, 1H), 9.57 (1H, s)
11-61		380.8371	A	381	(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.62-7.72 (4H, m), 7.94 (2H, d, J=9Hz), 8.25 (1H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

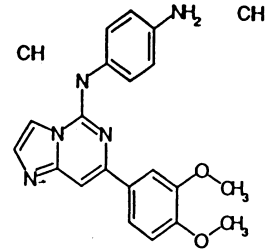
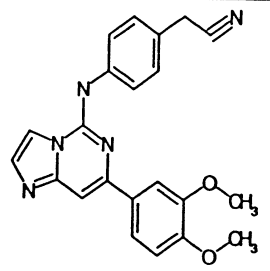
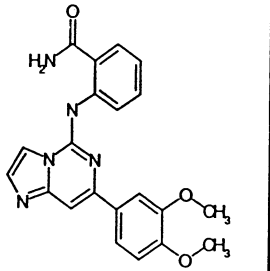
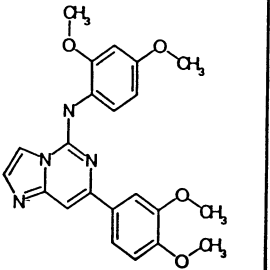
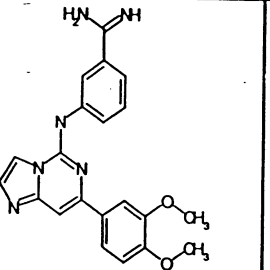
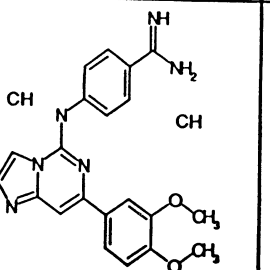
裝

訂

線



## 五、發明說明(10/)

11-62		434.3287	A	362	(DMSO d-6) 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.37 (2H, d, J=8.7Hz), 7.72-7.77 (2H, m), 7.94 (2H, d, J=8.7Hz), 8.10 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.85 (1H, s)
11-63		385.429	A	386	(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.42 (2H, d, J=8.5Hz), 7.62-7.73 (4H, m), 7.92 (2H, d, 8.5Hz), 8.28 (1H, s), 9.61 (1H, s)
11-64		389.4173	A	390	(DMSO d-6) 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.30 (1H, t, J=7.6Hz), 7.72-7.82 (4H, m), 7.97-8.04 (3H, m), 8.14 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=8.3Hz), 13.16 (1H, s)
11-65		406.445	A	407	3.74 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=8.6Hz), 6.74 (1H, d, J=2.6Hz), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz), 7.50-7.57 (5H, m), 8.18 (1H, s), 8.98 (1H, s)
11-66		388.4326	A	389	(DMSO d-6) 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, d, J=8.9Hz), 7.36 (1H, d, J=8.7Hz), 7.46 (1H, s), 7.58-7.63 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=8.7Hz), 8.93 (1H, s), 9.50 (1H, s)
11-67		461.3545	A	389	(DMSO d-6) 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.12 (1H, J=8.5Hz), 7.75-7.83 (3H, m), 7.98 (2H, d, J=8.7Hz), 8.09 (1H, s), 8.29 (2H, 8.7Hz), 9.05 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.34 (2H, s), 11.20 (1H, s)

## 五、發明說明 (102)

11-68		506.4365	A	434	
11-69		430.3899	A	431	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.3Hz), 7.14 (1H, d, J=7.2Hz), 7.57 (1H, t, J=8.3Hz), 7.64 (1H, s), 7.69-7.72 (3H, m), 7.90 (1H, d, J=7.2Hz), 8.13 (1H, s), 8.29 (1H, s), 9.76 (1H, s)
11-70		427.8506	A	392	
11-71		414.3905	A	415	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=9Hz), 7.64 (1H, s), 7.71-7.73 (3H, m), 7.80 (2H, d, J=8.7Hz), 8.16 (2H, d, J=8.7Hz), 8.30 (1H, s), 9.89 (1H, brs)
11-72		439.9054	A	404	

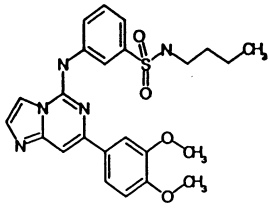
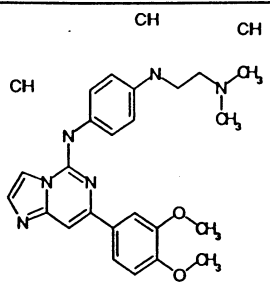
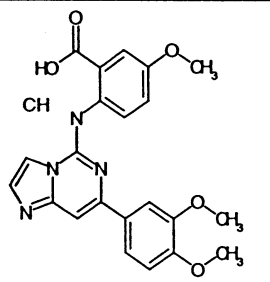
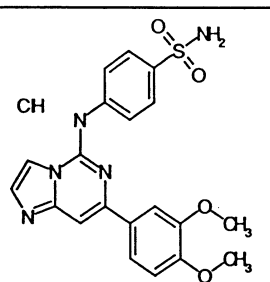
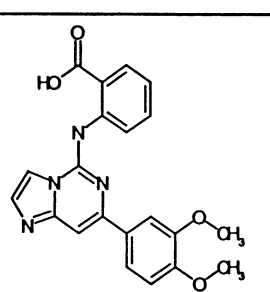
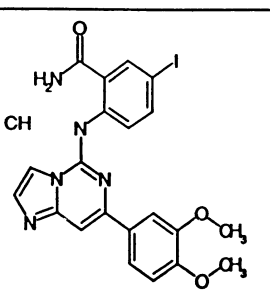
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(103)

11-73		481.5779	A	482	(DMSO d-6) 0.78 (3H, t, J=7.5Hz), 1.22 (2H, h, J=7.5Hz), 2.79 (2H, q, J=6Hz), 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.7Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 7.64-7.70 (4H, m), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz), 8.22 (1H, d, J=8.5Hz), 8.30 (1H, s), 8.44 (1H,
11-74		541.9079	A	433	(CD3OD) 2.97(6H, s), 3.43(2H, t, J = 6.0), 3.62(2H, t, J = 6.0), 3.87(3H, s), 3.90(3H, s), 6.96(2H, d, J = 8.7), 7.06(1H, d, J = 8.1), 7.57(1H, s), 7.64(2H, d, J = 8.7), 7.72-7.77(2H, m), 7.93(1H, d, J = 2.1), 8.33(1H, s)
11-75		456.8839	A	421	(DMSO-d6) 3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 3.88(3H, s), 7.08(1H, d, J = 8.4), 7.35(1H, dd, J = 3.0 and 8.7), 7.53(1H, d, J = 3.0), 7.63-7.71(3H, m), 7.98(1H, d, J = 8.7), 8.11(1H, d, J = 1.8), 8.36(1H, d, J = 1.8), 11.06(1H,s)
11-76		461.928	A	426	(DMSO-d6) 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 7.14(1H, d, J = 8.4), 7.37(2H, s(br)), 7.73-8.97(3H, m), 7.93(2H, d, J = 8.4), 8.10-8.15(3H, m), 8.97(1H, s), 11.02(1H, s)
11-77		390.3972	A	391	
11-78		551.7661	A		(DMSO d-6) 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=8.6Hz), 7.72 (1H, s), 7.79-7.81 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.04-8.10 (3H, m), 8.33 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=8.7Hz), 8.59 (1H, brs), 12.95 (1H, brs)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

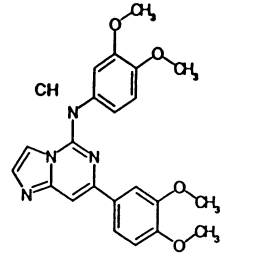
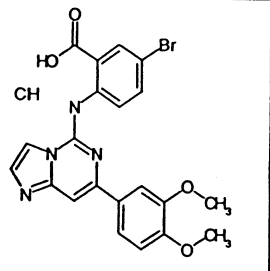
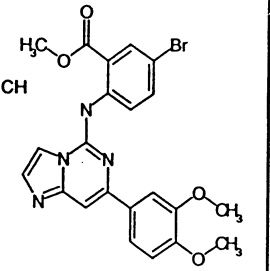
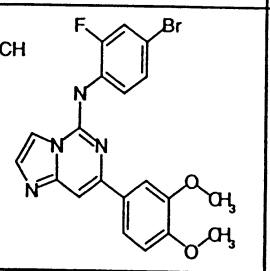
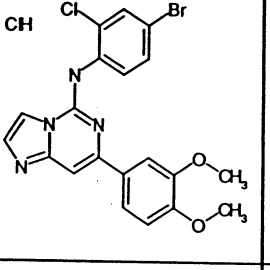
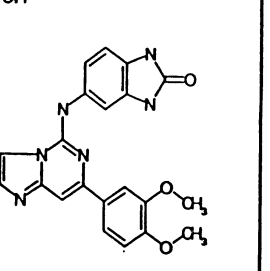
訂

線

## 五、發明說明(104)

11-79		515.5671	A	516	
11-80		497.9366	A		
11-81	CH 	425.9176	A		(DMSO) 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.29-4.51 (6H, broad s), 6.75 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (3H, s), 7.73 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.78 (1H, s), 10.44 (1H, s)
11-82	CH 	511.0229	A		(DMSO) 3.30 (6H, m), 3.53 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.91 (4H, m), 6.79 (2H, AB, J=8.9 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.58 (2H, AB, J=8.9 Hz), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.76 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.3 Hz), 10.41 (1H, s)
11-83	CH 	555.0319	B		(DMSO) 3.46 (4H, broad s), 3.81 (3H, s), 3.83 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.17 (2H, broad s), 7.10 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.68 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.43 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.66 (1H, s)

## 五、發明說明(105)

11-84		442.906	A	407	(CD3OD) 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 7.06(1H, dd, J = 3.6 and 8.4), 7.31(1H, dd, J = 2.4 and 8.4), 7.43(1H, d, J = 2.4), 7.56(1H, s), 7.74-7.79(2H, m), 7.92(1H, d, J = 2.1), 8.29(1H, d, J = 1.8)
11-85		505.759	A	469	(DMSO-d6) 3.84(3H, s), 3.85(3H, s), 7.11(1H, d, J = 8.4), 7.67(1H, d, J = 1.8), 7.72-7.78(2H, m), 7.97(1H, dd, J = 2.4 and 8.7), 8.13(2H, dd, J = 2.1 and 13.2), 8.24-8.30(2H, m), 11.68(1H, s)
11-86		519.7861	A	485	(DMSO-d6) 3.61(3H, s), 3.82(3H, s), 3.83(3H, s), 7.08(1H, d, J = 8.4), 7.60(1H, d, J = 1.8), 7.68(1H, dd, J = 2.1 and 8.7), 7.76(1H, s), 7.98-8.10(4H, m), 8.35(1H, s), 10.87(1H, s)
11-87		479.7395	A	445	(CD3OD) 3.81(3H, s), 3.88(3H, s), 7.32(1H, d, J = 8.4), 7.51(1H, m), 7.53-7.60(2H, m), 7.61-7.71(2H, m), 7.99(1H, d, J = 2.4), 8.28(1H, d, J = 2.1)
11-88		496.1941	A	461	(CD3OD) 3.79(3H, s), 3.85(3H, s), 6.98(1H, d, J = 9.0), 7.42(1H, s), 7.53-7.61(4H, m), 7.71-7.79(2H, m), 7.99(1H, s)
11-89		438.877	A	403	(DMSO) 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.62 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.29 (1H, s), 10.65 (1H, s), 10.73 (1H, s)

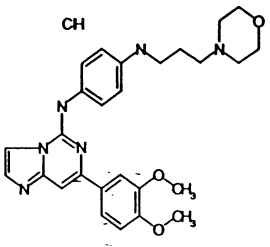
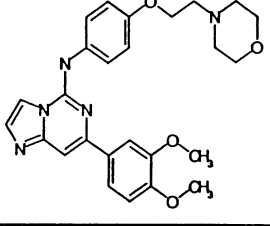
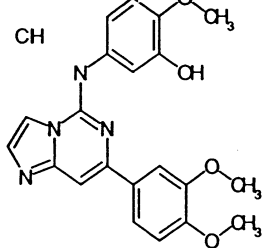
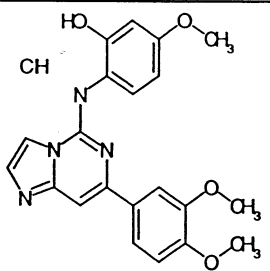
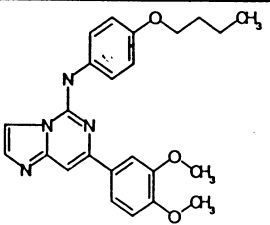
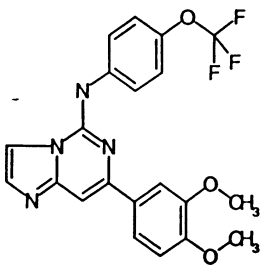
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(106)

11-90		525.0554	A	489	(DMSO) 2.04 (2H, quint., J=7.7 Hz), 3.20 (6H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (6H, m), 6.83 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.62 (3H, m), 7.75(2H, m), 8.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.81 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.48 (1H, s)
11-91		475.5522	A	476	(DMSO d-6) 2.58 (4H, t, J=4.4Hz), 2.81 (2H, t, J=5.6Hz), 3.74 (4H, t, J=4.4Hz), 3.91 (6H, s), 4.11 (2H, t, J=5.6Hz), 6.90-6.94 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.54-7.68 (6H, m), 7.87 (1H, s)
11-92		428.8789	A	393	(CD3OD) 3.90(9H, s(br)), 6.99-7.13(3H, m), 7.43(1H, d, J = 2.4), 7.56(1H, s), 7.74(1H, dd, J = 1.8 and 6.3), 7.85(1H, d, J = 1.8), 7.93(1H, d, J = 2.1), 8.31(1H, s)
11-93		428.8789	A	393	(CD3OD) 3.78(3H, s), 3.80(3H, s), 3.87(3H, s), 6.57-6.59(2H, m), 7.02(1H, d, J = 8.4), 7.42(1H, d, J = 8.4), 7.49(1H, s), 7.64-7.67(m, 2H), 7.87(1H, d, J = 2.1), 8.20(2H, d, J = 1.5)
11-94		418.4998	C	419	(CDCl3) 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.48-1.58 (2H, m), 1.80 (2H, quint., J=6.5 Hz), 3.93 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.55 (1H, s), 6.91-6.98 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.57-7.61 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0 Hz)
11-95		430.3899	A	431	(CDCl3) 3.94 (6H, s), 6.76 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (1H, AB, J=8.9 Hz), 7.46 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.79 (2H, AB, J=8.9 Hz)

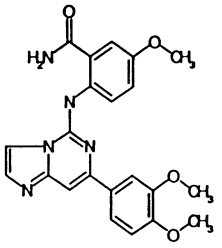
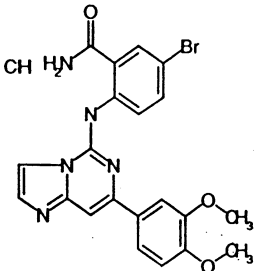
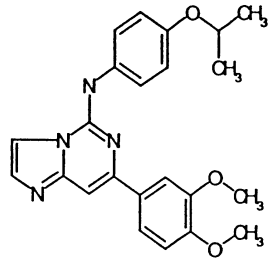
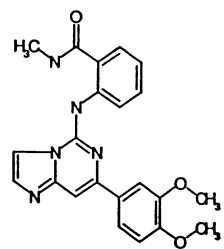
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(107)

11-96	CH 	455.9048	A	420	(MeOD) 3.90 (3H, s), 3.92 (6H, s), 7.09 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.9, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.58 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.76 (1H, m), 7.96 (2H, m), 8.68 (1H, d, J=9.2 Hz)
11-97	CH 	504.7743	A	468, 469	(DMSO) 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.80 (2H, m), 7.90-7.95 (2H, m), 8.07 (2H, s), 8.20 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=8.9 Hz), 12.9 (1H, s)
11-98		404.4727	A	405	(DMSO) 1.29 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.61 (1H, sept., J=6.0 Hz), 7.00 (2H, AB, J=8.9 Hz), 7.03 (1H, m), 7.58 (2H, AB, J=8.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 7.74 (3H, m), 8.22 (1H, s), 9.39 (1H, s)
11-99	CH 	439.9054	A	404	(MeOD) 2.93 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.99 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.20 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.47-7.54 (2H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.85 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=7.7 Hz)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(108)

11-100		394.409	A	395	(DMSO) 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (1H, t, J=9.3 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.61 (2H, s), 7.68 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.99 (1H, dd, J=2.5, 13.9 Hz), 8.23 (1H, s), 9.54 (1H, s)
11-101		535.3856	A		(DMSO d-6) 2.63 (2H, t, J=7.7Hz), 2.88 (2H, t, J=7.7Hz), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9Hz), 7.55 (1H, d, J=8.7Hz), 7.72 (1H, brs), 7.81-7.84 (3H, m), 7.88 (1H, s), 8.33 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 8.96 (1H, s, 8.6Hz)
11-102		463.323	A		(DMSO d-6) 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9Hz), 7.22 (1H, t, J=7.3Hz), 7.66 (1H, t, J=7.3Hz), 7.75 (1H, brs), 7.82-7.85 (2H, m), 7.90-7.95 (2H, m), 8.36 (1H, brs), 8.58 (1H, s), 9.07 (1H, d, 8.2Hz)
11-103		496.784	A		(DMSO d-6) 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, d, J=8.7Hz), 7.76-7.86 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.30 (1H, s)
11-104		483.4578	A		(DMSO d-6) 2.64 (2H, t, J=7.8Hz), 2.89 (2H, t, J=7.8Hz), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.57 (1H, d, J=8.6Hz), 7.73-7.80 (3H, m), 7.87-7.94 (4H, m), 8.48 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=8.5Hz)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

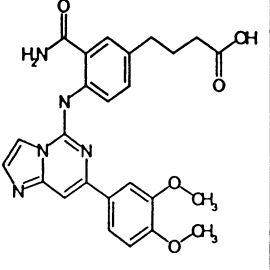
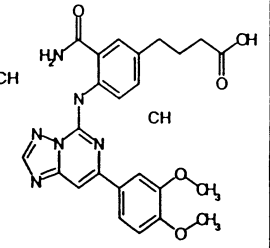
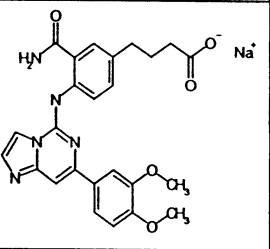
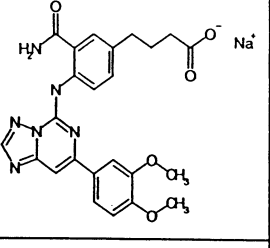
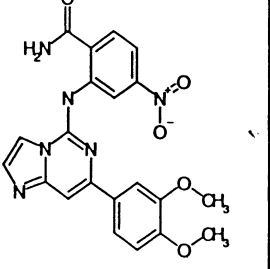
裝

訂

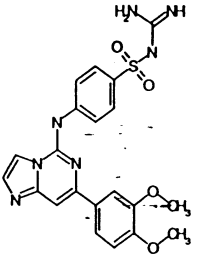
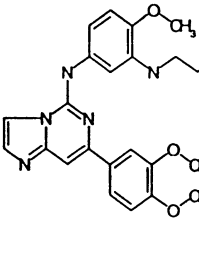
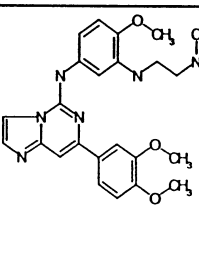
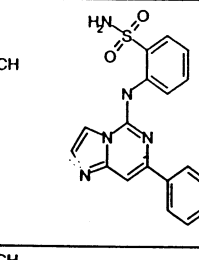
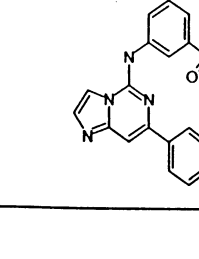
線



## 五、發明說明 (109)

11-105		475.5025	A		(DMSO d-6) 1.89 (2H, p, J=7.4Hz), 2.27 (2H, t, J=7.4Hz), 2.65 (2H, t, J=7.4Hz), 3.83 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.51 (1H, d, J=7.0Hz), 7.68-7.78 (5H, m), 7.83 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=6.8Hz), 12.06 (1H, brs),
11-106		549.4124	A		
11-107		497.4846	A		
11-108		498.4727	A		(DMSO d-6) 1.81 (2H, p, J=7.3Hz), 2.02 (2H, t, J=7.3Hz), 2.58 (2H, t, J=7.3Hz), 3.83 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36-7.67 (3H, m), 7.79-7.83 (3H, m), 8.39 (1H, brs), 8.87 (1H, d, J=8.5Hz)
11-109		434.4102	A		(DMSO d-6) 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.71 (1H, s), 7.85-7.88 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.11-8.12 (2H, m), 8.23-8.26 (2H, m), 8.82 (1H, s), 13.10 (1H, brs)

## 五、發明說明(110)

11-110	CH 	503.9688	A		(DMSO-d6) 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 6.74(4H, m(br)), 7.14(1H, d, J = 8.4), 7.74-7.87(5H, m), 7.99-8.07(2H, m), 8.07(1H, d, J = 2.1), 8.67(1H, d, J = 1.8), 10.63(1H, s)
11-111		504.5878	C		(CDCl3) 2.45 (4H, t, J=4.6 Hz), 2.65 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.19 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.70 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.84 (1H, s), 6.78 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.95 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, s)
11-112		492.5768	B		(CDCl3) 2.31 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=5.3 Hz), 2.70 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.26 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.63 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=2.4, 8.5 Hz),
11-113	CH 	461.928	A		(CD3OD) 3.98(3H, s), 4.02(s, 3H), 7.20(1H, d, J = 8.5), 7.59(1H, t, J = 7.5), 7.79-7.88(4H, m), 8.08(1H, d, J = 2.0), 8.16-8.22(2H, m), 8.59(1H, d, J = 8.0)
11-114	CH 	461.928	A		(DMSO-d6) 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 7.09(1H, d, J = 8.5), 7.44(2H, s), 7.70(3H, d, J = 5.0), 7.78-7.84(2H, m), 8.06-8.15(2H, m), 8.38(1H, s), 8.65(1H, s), 10.58(1H, s)

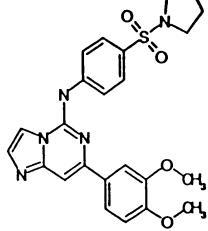
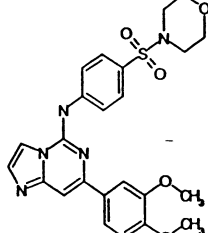
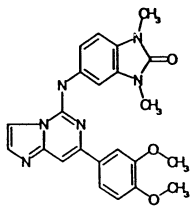
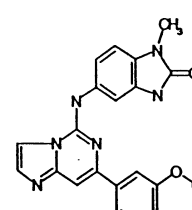
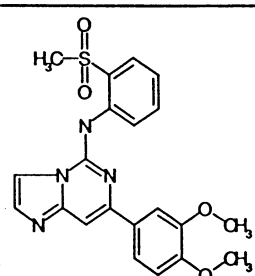
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(111)

11-115	CH 	516.0194	A	(DMSO-d6) 1.66-1.69(4H, m), 3.17-3.18(4H, m), 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 7.14(1H, d, J = 8.5), 7.75-7.82(3H, m), 7.93(2H, d, J = 8.5), 8.07(1H, d, J = 2.0), 8.18(2H, d, J = 8.5), 8.76(1H, s), 10.79(1H, s)
11-116	CH 	532.0184	A	(DMSO-d6) 2.91(4H, t(br), J = 4.5), 3.66(4H, t(br), J = 4.5), 7.15(1H, d, J = 8.5), 7.76-7.88(5H, m), 8.11-8.22(3H, m), 8.76-8.79(1H, s(br)), 10.86-10.96(1H, s(br))
11-117	CH 	466.9267	A	(DMSO) 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.70 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J=1.9 Hz)
11-118	CH 	452.8999	A	(DMSO) 3.32 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.56 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.68 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.64 (1H, d,
11-119		424.479	A	(DMSO d-6) 3.82 (6H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, br), 7.58-7.75 (4H, m), 7.88 (2H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.73 (1H, br)

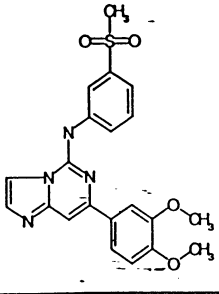
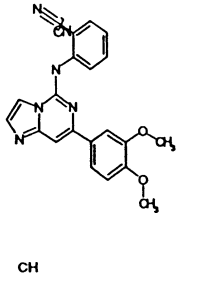
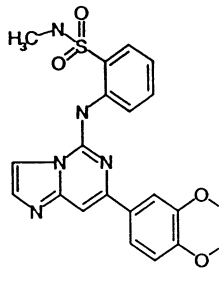
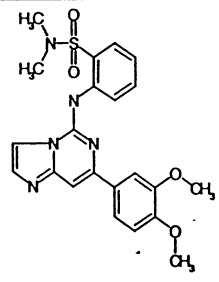
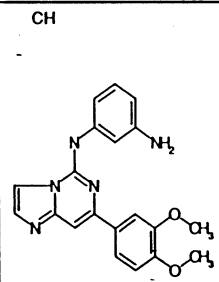
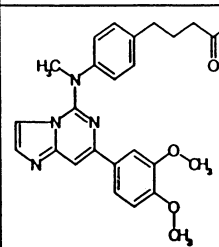
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (1/2)

11-120		424.479	A		(DMSO d-6) 3.25 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64-7.79 (5H, m), 8.28-8.30 (3H, m), 8.57 (1H, br), 9.88 (1H, br)
11-121	 CH	407.8592	B		(CDCl3) 3.74 (3H,s), 3.81 (3H,s), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54-7.58 (2H,m), 7.63-7.65 (1H,m), 7.75-7.78 (2H,m), 7.87-7.90 (1H,m), 8.04 (1H, d, J=7.9Hz), 8.09 (1H,s), 8.51 (1H,s), 10.94 (1H, bs).
11-122		439.4939	A		(DMSO) 3.57 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.40 (1H, s), 7.66 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.80 (3H, s), 7.90 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.1 Hz), 9.46 (1H, s)
11-123		453.5207	A		(DMSO d-6) 2.58 (6H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.45-7.50 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.61 (1H, br)
11-124	 CH	397.864	A		
11-125		460.5312	B		(DMSO d-6) 1.76-1.86 (2H, m), 2.27 (2H, t, 7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.62 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.40 (1H, s), 7.06-7.11 (3H, m), 7.24-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.78-7.85 (3H, m), 12.04 (1H, br)

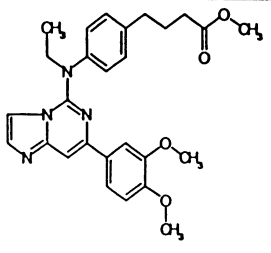
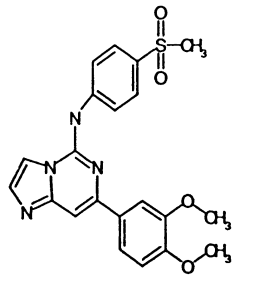
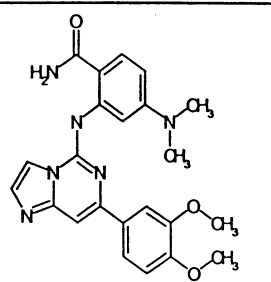
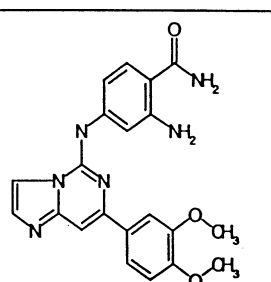
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

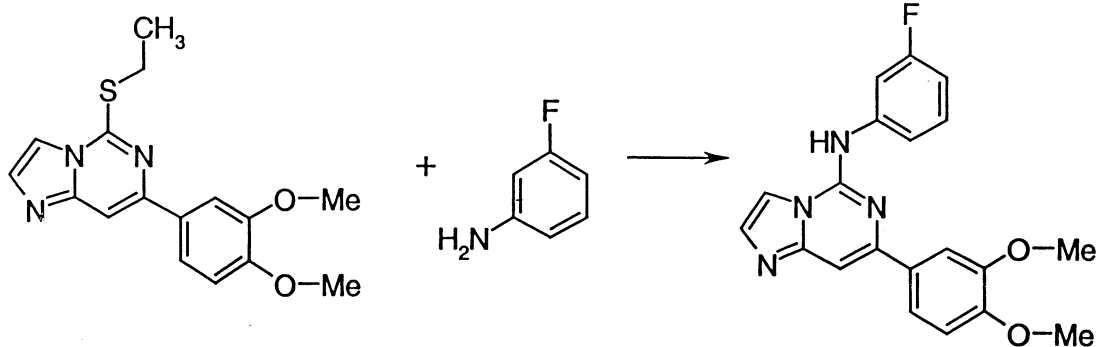
訂

線

## 五、發明說明(113)

11-126		474.558	10000		(DMSO d-6) 1.35 (3H, t, J = 4.2 Hz), 1.78-1.85 (2H, m), 2.20-2.28 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.11-4.18 (2H, m), 6.31 (1H, s), 7.08-7.10 (3H, m), 7.25-7.26 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.79-7.82 (2H, m), 12.00 (1H, br)
11-127		424.479	A		(DMSO), 3.22(3H, s), 3.82(3H, s), 3.88(3H, s), 7.08(1H, d, J=9.0Hz), 7.23(1H, s), 7.65(1H, d, J=1.5Hz), 7.74(2H, s), 7.98(2H, d, J=8.7Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 8.30(1H, s), 9.94(1H, s)
11-128		432.4816	A		(DMSO d-6) 3.11 (36H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=9Hz), 7.05 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, brs), 7.69-7.84 (6H, m), 8.18 (1H, brs), 8.47 (1H, s)
11-129		404.432	A	405	

## (實例 12)



## 五、發明說明 (114)

在間氟苯胺(88.90 毫克, 0.8 毫莫耳)於 1.5 毫升無水 DMSO 之溶液中加入第三丁醇鉀(94.26 毫克, 0.84 毫莫耳)及 5-乙基磺胺醯基-7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(126.16 毫克, 0.4 毫莫耳), 將所得的溶液攪拌過夜並加入 3 毫升冰水, 經由過濾收集產生的沈澱物並用水、2-丙醇及乙醚清洗後得到粗產物之(3-氟苯基)-[7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]胺, 經由製備性 TLC 純化粗產物後得到純的產物(127.000 毫克, 87.1%)。

質譜: 365

10 活性等級: A

經由使用任何中間物 I 或 II 及根據類似於實例 12 之步驟, 製備下列表 11 所示之下列化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

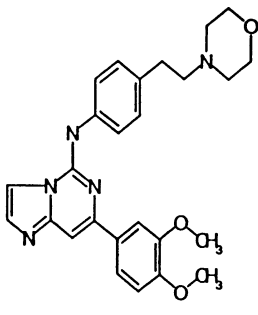
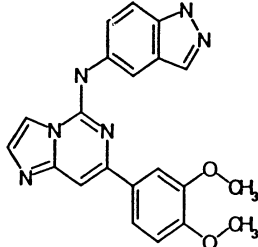
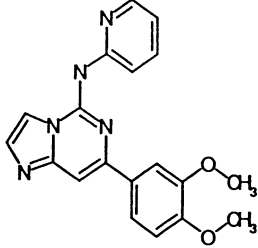
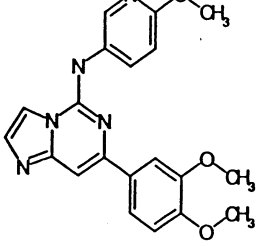
裝

訂

線

## 五、發明說明(115)

表 11

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
12-1		459.5527	B		(CDCl <sub>3</sub> ) 2.54 (4H, bs), 2.59-2.64 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.68-3.77 (4H, m) 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.78 (1H, bs), 6.95 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.22-7.28 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.59-7.62 (1H, m), 7.65-7.71 (4H, m)
12-2		386.4166	A	387	
12-3		347.3796	A	348	
12-4		377.4061	A		(DMSO d-6) 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.94 (1H, d, J= 8.9Hz), 7.02 (1H, d, 8.5Hz), 7.61-7.68 (4H, m), 8.17 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.59 (1H, s)

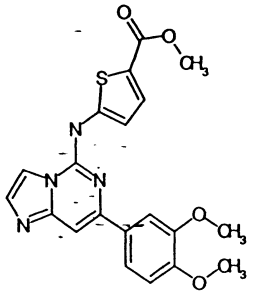
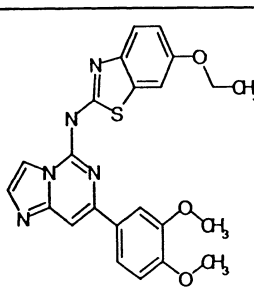
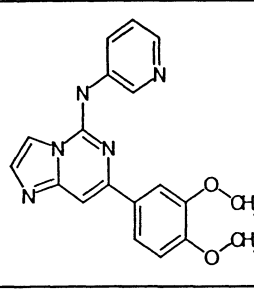
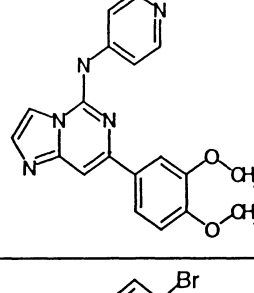
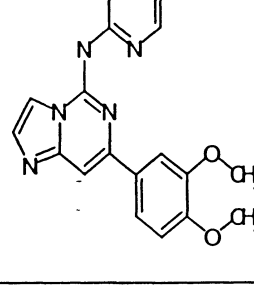
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (116)

12-5		410.4549	B	411	
12-6		447.5195	B	448	
12-7		347.3796	A	348	
12-8		347.3796	A		(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.65 (1H, s), 7.73-7.76 (3H, m), 7.97 (2H, d, J=5.9Hz), 8.29 (1H, s), 8.53 (2H, d, J= 5.9Hz), 9.95 (1H, brs)
12-9		426.2757	A		(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.06 (1H, s, J=8.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.70 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=9.0Hz), 8.35 (2H, m), 8.51 (1H, s), 10.64 (1H, brs)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

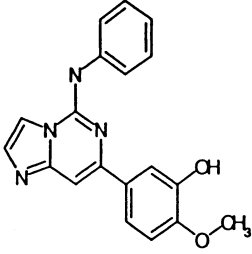
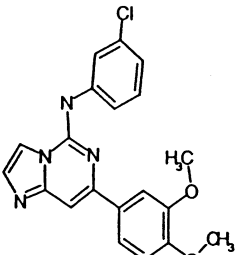
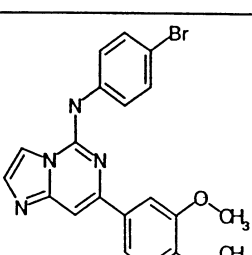
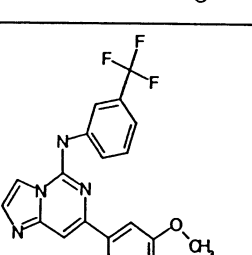
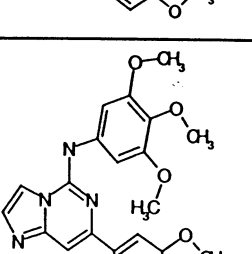
裝

訂

線



## 五、發明說明(117)

12-10		332.365	A		(DMSO d-6) d 3.85 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, m), 7.49-7.64 (5H, m), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.30 (1H, broad s), 10.15 (1H, s).
12-11		380.8371	A		
12-12		425.2881	A	425	
12-13		414.3905	B	415	
12-14		436.4716	A		

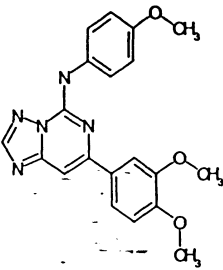
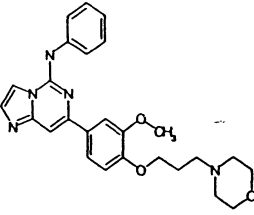
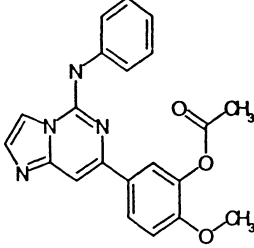
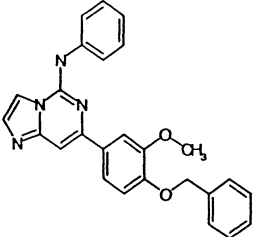
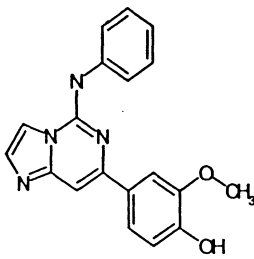
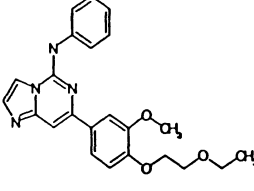
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(118)

12-15		377.4061	A		(CDCl <sub>3</sub> ) : d 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.97 (3H, d, J = 9Hz), 7.47 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 2Hz, 8.4Hz), 7.72 (1H, d, J = 2Hz), 7.78 (2H, d, J = 9Hz), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, s)
12-16		459.5471	A	460	(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.05 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.48 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.73 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.94 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.76 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.51 (1H, s),
12-17		374.3982	A	375	(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.37 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.25-7.45 (4H, m), 7.61-7.71 (4H, m), 7.87 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).
12-18		422.4858	B	423	(DMSO d-6) d 3.94 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.28-7.55 (8H, m), 7.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.72-7.76 (3H, m).
12-19		332.3614	A	333	(DMSO d-6) d 3.86 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.45 (2H, m), 7.55-7.60 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.26 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.50 (1H, s).
12-20		404.4676	A	405	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.61 (H, q, J = 7.0 Hz), 3.85 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.24 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.68 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.60-7.76 (4H, m).

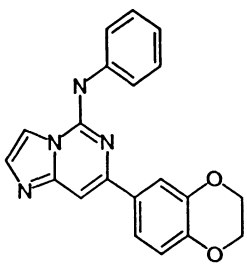
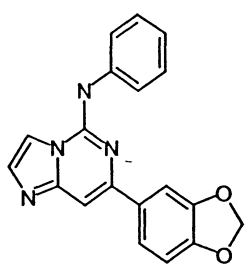
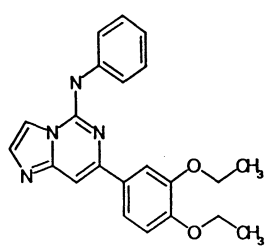
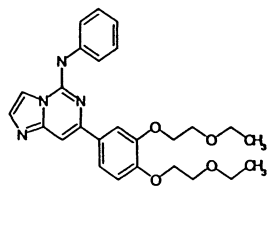
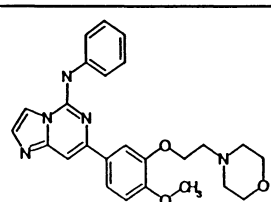
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(119)

12-21		344.3724	B	345	(CDCl <sub>3</sub> ) d 4.30 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, broad s), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.44 (3H, m), 7.52-7.64 (4H, m), 7.73 (2H, d, J = 7.8 Hz).
12-22		330.3456	B	331	(CDCl <sub>3</sub> ) d 6.00 (2H, s), 6.70 (1H, d, broad s), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42-7.48 (4H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.7, 8.2 Hz), 7.66-7.71 (3H, m).
12-23		374.4418	A	375	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.47 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.17 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.38-7.48 (4H, m), 7.55-7.71 (4H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.0 Hz).
12-24		462.547	B	463	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.24 (6H, t, J = 7.0 Hz), 3.62 (4H, m), 3.84 (4H, q, J = 5.1 Hz), 4.23 (4H, m), 6.75 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.40-7.49 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 21.3 Hz), 7.72-7.75 (3H, m).
12-25		445.5203	A	446	(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.59 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.73 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, s), 7.39-7.76 (9H, m).

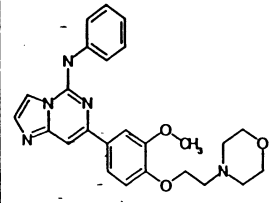
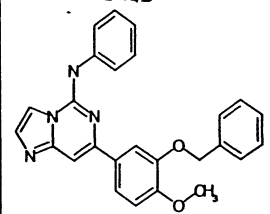
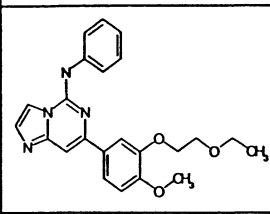
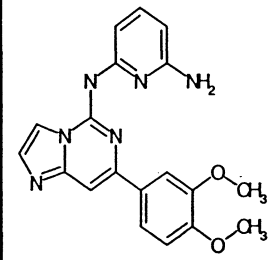
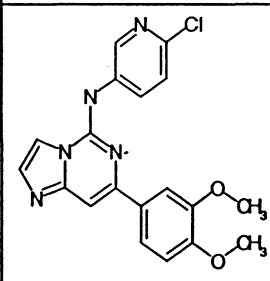
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (120)

12-26		445.5203	A	446	(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.61 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.74 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.83 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.39-7.76 (9H, m).
12-27		422.4858	C	423	(CDCl <sub>3</sub> ) d 3.94 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.72 (1H, broad s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25-7.44 (10H, m), 7.64 (2H, m), 7.72 (3H, m).
12-28		404.4676	A	405	(CDCl <sub>3</sub> ) d 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.62 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.87 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.27 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.70 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.32-7.50 (4H, m), 7.60-7.75 (5H, m).
12-29		362.3912	A	363	
12-30		381.8214	A	382	

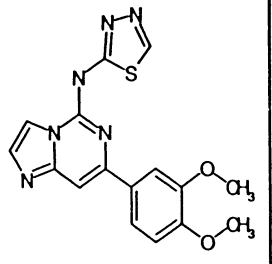
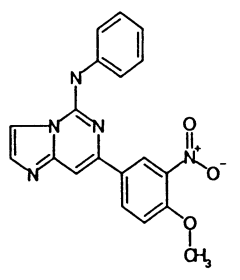
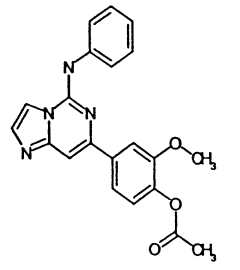
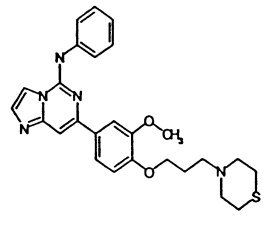
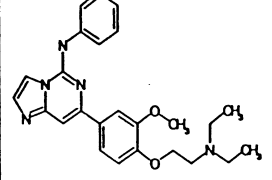
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(12)

12-31		354.393	B	355	
12-32		361.3595	A		(d8-DMSO) 3.99 (3H, s), 7.12-7.22 (1H, m), 7.38-7.50 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=7.9Hz), 8.31 (1H, s), 8.40 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz), 8.60 (1H, d, J=2.3Hz), 9.63 (1H, s)
12-33		374.3982	A		(CDCl3) d 2.41(3H, s), 3.65 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.12-7.21 (3H, m), 7.28-7.43 (4H, m), 7.60 (2H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.7 Hz).
12-34		475.6141	A		(CDCl3) d 2.02 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.67-2.75 (8H, m), 3.94 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.70 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.33-7.58 (9H, m).
12-35		431.5371	C		(CDCl3) d 0.96 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (4H, q, J = 7.2 Hz), 2.89 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.96 (3H, s), 4.25 (2H, t, J = 5.1 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16-7.60 (6H, m), 7.77 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.05 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.96 (1H, s).

## 五、發明說明 (122)

12-36		472.5898	A	(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.05 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.29 (3H, s), 2.31-2.58 (10H, m), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.74 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.40-7.76 (9H, m).
12-37		431.4935	A	CDCl <sub>3</sub> 7.64-7.61 (m, 4H), 7.57 (dd, 1H, J = 13.8, 3.2 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 15.1 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.91 (t, 4H, J = 8.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.13 (t, 4H, J = 7.6 Hz)
12-38		488.5888	A	CDCl <sub>3</sub> 7.67 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.93 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.27 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.51 (m, 4H), 1.86 (t, 2H, J = 6.4 Hz)
12-39		471.6057	A	CDCl <sub>3</sub> 7.77 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.58 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 6.62 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.26 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 2.55 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 1.85 (t, 2H, J = 6.4 Hz)
12-40		456.5472	A	MeOD-d <sub>4</sub> 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.68-7.26 (m, 8H), 7.19 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.49-3.22 (m, 6H), 2.42 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 1.88 (m, 2H)
12-41		403.4835	A	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.94(3H, s), 3.34(3H, s), 3.38(2H, t, J=6.0Hz), 3.58(2H, t, J=6.0Hz), 3.94(3H, s), 6.77(1H, s), 7.00(1H, d, J=8.5Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.43(1H, t, J=7.6Hz), 7.46(1H, s), 7.52(1H, s), 7.58(1H, dd, J=1.9Hz, J=8.2Hz), 7.67(1H, dd, J=1.9Hz, J=8.2Hz), 7.76(2H, d, J=7.6Hz)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (123)

12-42		417.5103	A	(CDCl <sub>3</sub> ), 2.38(3H, s), 2.95(3H, s), 3.34(3H, s), 3.39(2H, t, J=6.0Hz), 3.57(2H, t, J=6.0Hz), 3.96(3H, s), 6.85(1H, s), 7.00(1H, d, J=8.2Hz), 7.21(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(2H, d, J=11.0Hz), 7.57(1H, dd, J=2.2Hz, J=8.5Hz), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.65(2H, d, J=1.9Hz)
12-43		471.4806	A	(CDCl <sub>3</sub> ), 2.95(3H, s), 3.35(3H, s), 3.39(2H, t, J=6.0Hz), 3.59(2H, t, J=6.0Hz), 3.95(3H, s), 7.02(2H, d, J=8.5Hz), 7.04(1H, s), 7.53(1H, s), 7.56(1H, s), 7.60(1H, s), 7.68(1H, d, J=3.7Hz), 7.69(1H, d, J=3.5Hz), 7.93(2H, d, J=8.5Hz)
12-44		481.5743	A	(CDCl <sub>3</sub> ), 2.94(3H, s), 3.06(3H, s), 3.35(3H, s), 3.40(2H, t, J=5.9Hz), 3.60(2H, t, J=6.3Hz), 3.97(3H, s), 7.03(1H, d, J=8.2Hz), 7.29(1H, t, J=7.3Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 7.68(1H, s), 7.74(1H, td, J=1.6Hz, J=7.3Hz), 8.01(1H, dd, J=1.3Hz, J=7.9Hz), 9.11(1H, d, J=8.2Hz), 9.85(1H, s)
12-45		390.4012	A	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.07 (1H, s), 7.70-7.79 (6H, m), 8.18 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.65 (1H, s), 10.04 (1H, s), 11.97 (1H, s)
12-46		482.3796	A	(CDCl <sub>3</sub> ), 2.95(3H, s), 3.35(3H, s), 3.40(2H, t, J=6.0Hz), 3.59(2H, t, J=5.9Hz), 3.95(3H, s), 7.01(1H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, s), 7.50(1H, s), 7.52(2H, d, J=6.9Hz), 7.54(1H, d, J=1.9Hz), 7.56(1H, s), 7.59(1H, d, J=1.9Hz), 7.64(1H, d, J=1.0Hz), 7.71(2H, d, J=6.9Hz)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (124)

12-47		415.4945	A	(MeOD) 2.36 (3H, s), 3.09 (4H, t, J=4.3 Hz), 3.84 (4H, t, J=4.3 Hz), 3.91 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, AB, J=8.3 Hz), 7.40 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.74 (2H, AB, J=8.3 Hz), 7.76 (1H, s), 8.05 (1H, s)
12-48		436.9009	A	(CDCl3) 3.17 (4H, t, J=4.5 Hz), 3.93 (4H, t, J=4.5 Hz), 4.00 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.6, 8.5 Hz), 7.96 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=2.6 Hz)
12-49		469.4648	A	(MeOD) 3.11 (4H, t, J=4.5 Hz), 3.85 (4H, t, J=4.5 Hz), 3.93 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.69 (1H, s), 7.73 (2H, AB, J=4.5 Hz), 8.10 (3H, m)
12-50		372.4906	A	CDCl3 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J= 8.9 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 3.51 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 3.40 (t, 2H, J= 6.2 Hz), 3.35 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.59 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
12-51		433.5093	A	CDCl3 7.64 (d, 2H, J= 9.3 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 6.94 (d, 2H, J= 9.3 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (t, 2H, J= 6.0 Hz), 3.36 (q, 2H, J= 6.0 Hz), 3.34 (s, 3H), 2.92 (s, 3H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 (125)

12-52		389.4567	A		CDCl <sub>3</sub> 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.43 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 6.93 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.89 (s, 6H)
12-53		480.3638	A		CDCl <sub>3</sub> 7.94 (br s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.59 (d, 1H, J= 13.8 Hz), 7.52 (s), 7.48 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, J= 13.8 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.91 (t, 4H, J= 7.6 Hz), 3.14 (t, 4H, J= 7.6 Hz)
12-54		401.4677	A		CDCl <sub>3</sub> 7.80 (d, 2H, J= 7.9 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J= 8.2, 1.9 Hz), 7.50 (s), 7.40 (t, 2H, J= 8.1 Hz), 7.18 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 6.97 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.91 (t, 4H, J= 4.6 Hz), 3.14 (t, 4H, J= 4.5 Hz)
12-55		502.6156	A		CDCl <sub>3</sub> 7.74-7.52 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.93 (d, 3H, J= 15.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (t, 4H, J= 7.7 Hz), 3.18 (t, 2H, J= 12.6 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 6H)
12-56		447.5361	A		CDCl <sub>3</sub> 7.65 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J= 6.0 Hz), 7.52 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 7.43 (s, 1H), 6.98-6.92 (m, 3H), 3.95 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.22 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 2.84 (s, 3H), 1.84 (m, 2H)

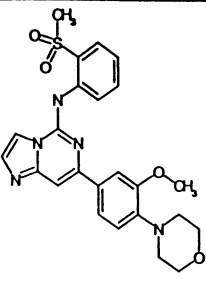
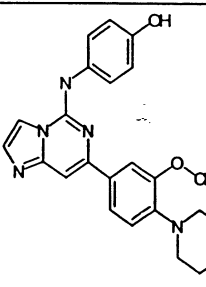
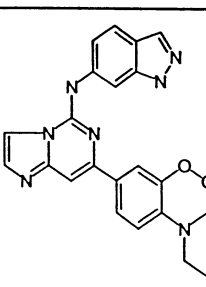
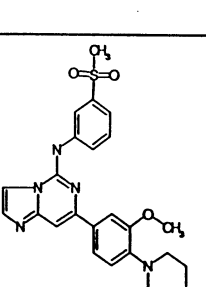
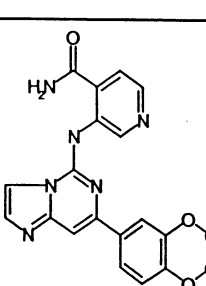
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (126)

12-57		479.562	A	480	CDCI3 9.87 (s, 1H), 9.10 (d, 1H, J= 8.5Hz), 8.01 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.26 (t, 1H, J= 8.5 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.30 (t, 1H, J= 6.9 Hz), 7.02 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, 4H, J= 4.1 Hz), 3.17 (s, 7H)
12-58		417.4715		418	DMSO 10.44 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 8.09 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 7.70 (m, 2H, ), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.010 (d, 1H, J= 8.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.75 (t, 4H, J= 4.1 Hz), 3.09 (t, 4H, J= 4.2 Hz)
12-59		441.4927	A	442	(MeOD) 3.14 (4H, t, J=4.4 Hz), 3.87 (4H, t, J=4.4 Hz), 4.01 (3H, s), 6.85 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.65 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.91 (1H, s)
12-60		479.5585	A	480	(MeOD) 3.09 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.16 (3H, s), 3.85 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.94 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J=0.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.67 (2H, m), 7.72 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=0.6 Hz), 8.16 (1H, m), 8.72 (1H, t, J=1.9 Hz)
12-61		390.4049	B	391	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

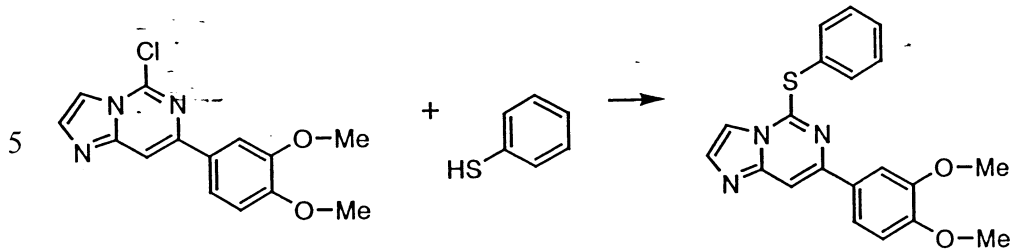
裝

訂

線

## 五、發明說明 (127)

## (實例 13)



將 5-氯-7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(0.26  
毫莫耳)及硫酚(0.52 毫莫耳)於 DMSO 之溶液在室溫下攪拌  
10 過夜，用飽和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液將反應混合物中和化，用水  
稀釋並用  $\text{CHCl}_3$  萃取，將有機萃取液用鹽水清洗並經由  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，將所得的產物 5-苯基磺胺醯基-7-(3,4-二甲氧  
基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶濃縮並經由管柱層析法純化。

分子量：363.4414

15 質譜：364

活性等級：A

經由使用任何中間物 I 或 II 及根據類似於實例 13 之步  
驟，製備下列表 12 所示之下列化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

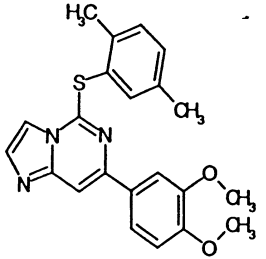
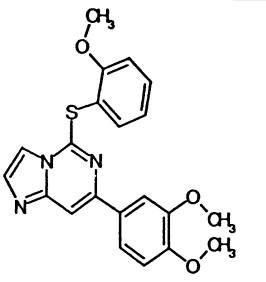
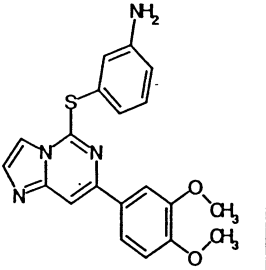
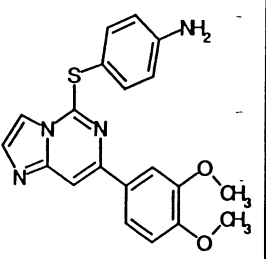
裝

訂

線

## 五、發明說明 (128)

表 12

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
13-1		391.4956	B		
13-2		393.4679	A		
13-3		378.4561	A		
13-4		378.4561	A		

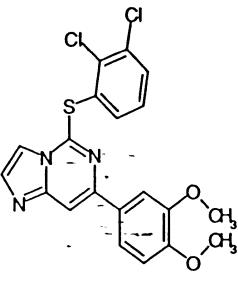
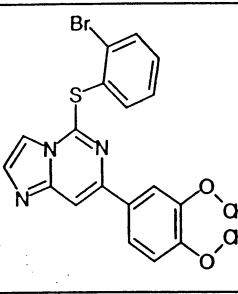
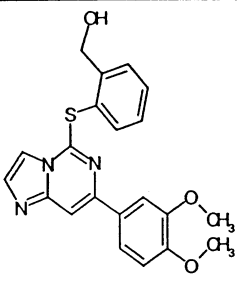
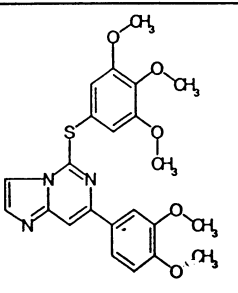
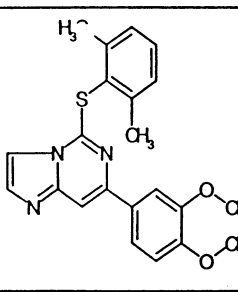
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (129)

13-5		432.3315	C		
13-6		442.3374	A		
13-7		393.4679	A		
13-8		453.5209	A	454	(DMSO-d6) 3.63 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.95 (d, 1H, J = 8.53 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 1.99 Hz), 7.57 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 1.40 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.02 Hz).
13-9		391.4956	C		(CDCl3) 2.48 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.84 (d, 1H, J = 8.464 Hz), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.65-7.71 (m, 3H).

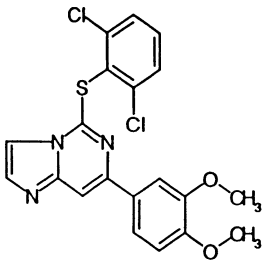
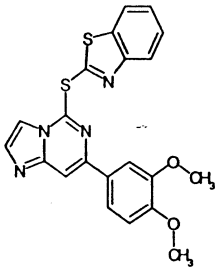
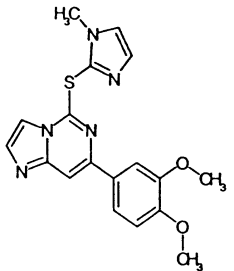
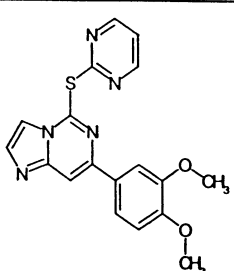
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (130)

13-10		432.3315	B		(CDCl <sub>3</sub> ) 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.85 (d, 1H, J = 8.45 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 2.09 Hz), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 1.43 Hz).
13-11		420.5153	A	421	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.60 (3H,s), 3.92 (3H,s), 6.92 (1H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.58 (4H,m), 7.64 (1H,s), 7.76 (2H, d, J=12.6Hz), 7.89 (1H, d, J=7.3Hz), 8.12 (2H, d, J=7.3Hz).
13-12		367.4325	A	368	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.78 (3H,s), 3.85 (3H,s), 3.91 (3H,s), 6.88 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H,s), 7.35 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H,s), 7.68 (1H,s), 7.71 (1H,s).
13-13		365.4166	A	366	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.94 (3H,s), 3.98 (3H,s), 6.97 (1H, d, J=8.9Hz), 7.10 (1H, t, J=4.9Hz), 7.58 (1H,s), 7.62-7.66 (2H,m), 7.96 (1H,s), 8.50 (1H, d, J=4.9Hz).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (13/1)

13-14		418.5214	A	419	(DMSO) 2.58 (1H, bs), 2.75 (2H, t, J=5.3Hz), 2.98 (2H, t, J=5.3Hz), 3.61 (3H,s), 3.78 (3H,s), 3.89 (2H,s), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz), 7.29 (1H, d, J=7.9Hz), 7.34 (1H,s), 7.45 (1H,s), 7.51 (1H, d, J=7.9Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (2H, d, J=6.3Hz).
13-15		363.4414		364	(DMSO-d6) 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32-7.40 (5H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.89-7.92 (2H, m), 7.99-8.03 (2H, m)
13-16		461.5902	A		(CDCl3) 2.37 (3H, s), 2.58 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.31 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.70 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.55-7.67 (5H, m)
13-17		303.3884		304	(DMSO-d6) 7.35-7.37 (3H, m), 7.59-7.65 (3H, m), 7.79-7.85 (5H, m), 8.06 (2H,s)
13-18		333.4149		334	(DMSO-d6) 3.77 (3H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 7.74-7.80 (5H, m), 7.95 (2H, d, J = 12.3)
13-19		421.4751	C-D		(DMSO-d6) : d 3.51(3H, s), 3.54 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.89 (2H, s), 7.12-7.23 (4H, m), 7.55 (1H, d, J= 1Hz), 8.19 (1H, d, J= 1Hz), 12.28 (1H, s)

## 五、發明說明(132)

13-20		421.4784	A	422	
13-21		449.5287	C		(DMSO-d6) : d 1.72-1.86 (2H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.82-6.90 (3H, m), 7.11 (2H, d, J= 8Hz), 7.18 (2H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, s), 8.19 (1H, s), 12.01 (1H, s), 13.43 (1H, s)
13-22		447.5167	A	448	
13-23		475.5709	B	476	(CDCl3) 1.83 (1H,m), 2.22-2.27 (1H,m), 2.70-2.99 (3H,m), 3.07 (2H, d, J=7.7Hz), 3.74 (3H,s), 3.75 (3H,s), 3.90 (3H,s), 6.87 (1H, d, J=8.4Hz), 7.34 (1H, s, J=2.0Hz), 7.36-7.51 (3H,m), 7.60 (1H,s), 7.67 (1H,s), 7.68 (1H,s).
13-24		421.4751	A	422	(DMSO d-6) d 2.64 (2H, t, J= 7.5 Hz), 2.96 (2H, t, J= 7.5 Hz), 3.80 (3H, s), 6.91 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J= 2.2, 8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J= 2.2 Hz), 7.47 (2H, d, J= 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J= 8.2 Hz), 7.83 (1H, s), 7.89 (1H, d, J= 1.6 Hz),
13-25		463.5119	A	464	(CDCl3) d 2.36 (3H, s), 2.82 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.10 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.80 (3H, s), 6.72 (1H, d, J= 8.6 Hz), 7.22-7.28 (3H, m), 7.45 (3H, m), 7.62 (3H, m).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

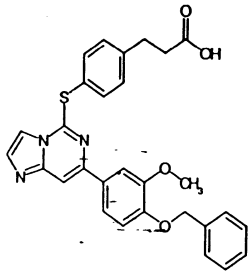
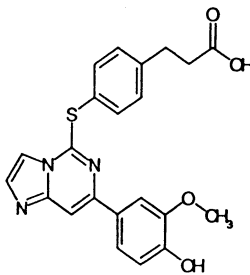
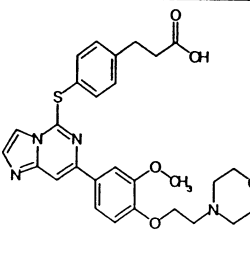
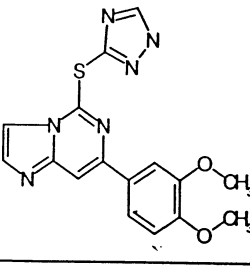
裝

訂

線



## 五、發明說明 (133)

13-26		511.5995	A	512	(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.76 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.78 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.90-7.45 (9H, m), 7.53 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.64-7.68 (3H, m).
13-27		421.4751	A	422	(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.78 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.32 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d), 7.68 (3H, m).
13-28		534.634	A		(DMSO d-6) d 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.15-3.55 (6H, m), 3.66 (3H, s), 3.77 (2H, broad t), 3.97 (2H, broad t), 4.41 (2H, t, J = 4.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, dd).
13-29		354.393	A		(DMSO) 3.74 (3H,s), 3.79 (3H,s), 6.97 (1H, d, J=8.5Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2Hz), 7.36 (1H, d, J=1.9Hz), 7.40 (1H,s), 7.41-7.44 (1H,m), 7.51 (1H, d, J=1.9Hz), 7.80 (1H,s), 8.06 (1H,s).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

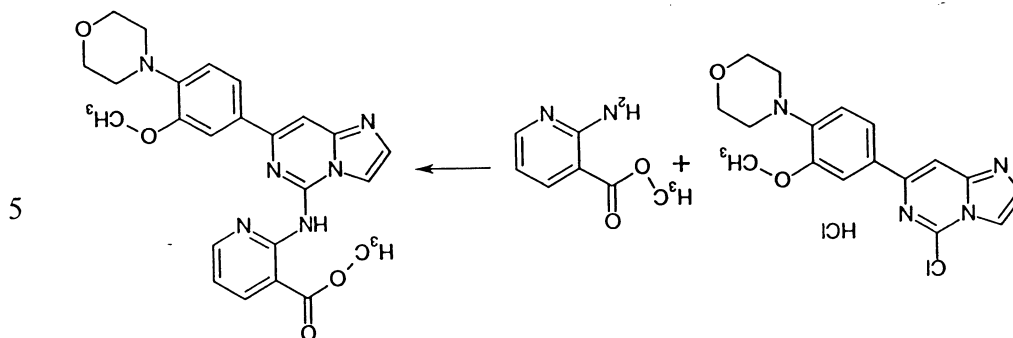
裝

訂

線

## 五、發明說明 (134)

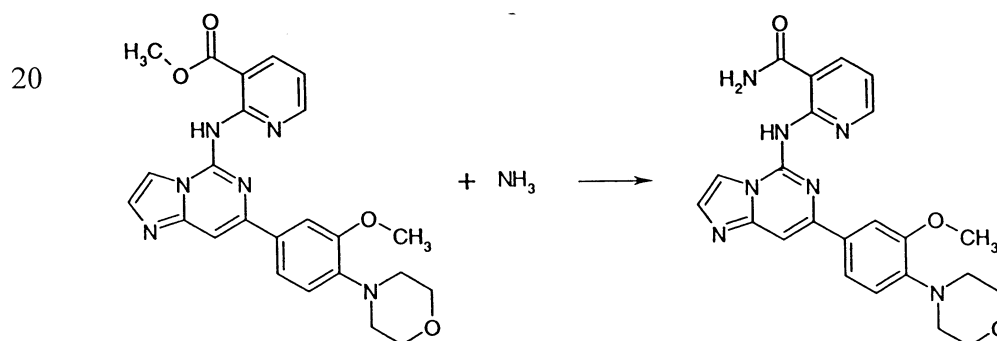
## (實例 14)



在 5-氯-7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(2.0 克, 5.80 毫莫耳)於 DMF 之懸浮液中, 在 0°C 及 Ar 氣壓下加入 NaH (60%於礦物油中, 197 毫克, 4.93 毫莫耳), 經 10 分鐘後, 加入 2-胺基菸鹼酸甲酯(1.06 克, 6.96 毫莫耳)及另一份之 NaH (60%於礦物油中, 197 毫克, 4.93 毫莫耳), 然後將反應混合物在室溫下攪拌過夜, 用 0.3 毫升醋酸使反應停止後, 將反應混合物倒入水中, 將有機層用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取並將合併的有機層經由 MgSO<sub>4</sub> 乾燥, 在真空下濃縮後, 含 2-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺基]-菸鹼酸甲酯之混合物不再純化而用於下一個步驟。

10

15



## 五、發明說明 (135)

將上述甲酯於 EtOH 的飽和氨(20 毫升)中之混合物攪拌 3 天，經由過濾收集產生的固體並用 MeOH 流洗，真空爐乾燥後得到 2-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并 [1,2-c]嘓啶-5-基胺基]-菸鹼醯胺之淡黃色固體(780 毫克，5 40%)。

活性等級：A

經由使用任何中間物 I 或 II 及根據類似於實例 14 之步驟，製備下列表 13 所示之下列化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

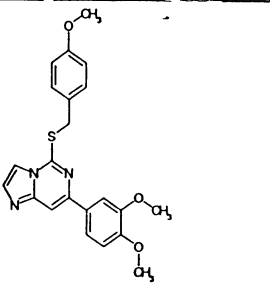
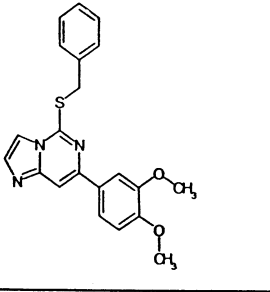
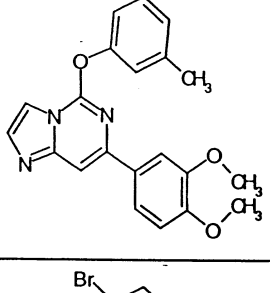
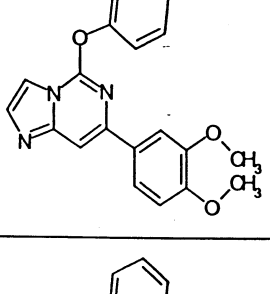
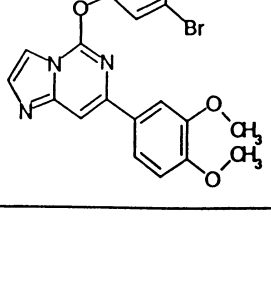
裝

訂

線

## 五、發明說明 (136)

表 13

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
14-1		407.495	B		(DMSO) 3.72 (3H,s), 3.83 (3H,s), 3.86 (3H,s), 4.80 (2H,s), 6.89 (2H, d, 8.6Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.47 (2H, d, J=8.6Hz), 7.69 (1H,s), 7.81 (1H,s), 7.84 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 8.01 (1H, s).
14-2		377.4685	A		(DMSO) 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 4.85 (2H,s), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.37 (3H,m), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H,s), 7.78 (1H,s), 7.78-7.86 (2H,m), 8.01 (1H,s).
14-3		361.4039	B		
14-4		426.2728	B		
14-5		426.2728	B		

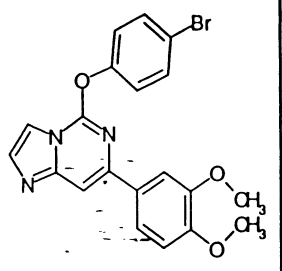
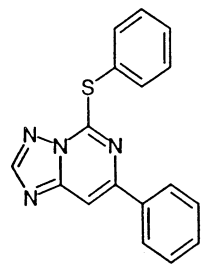
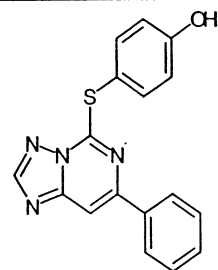
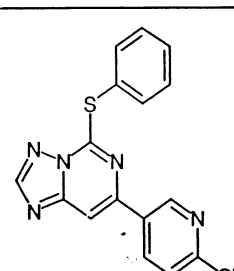
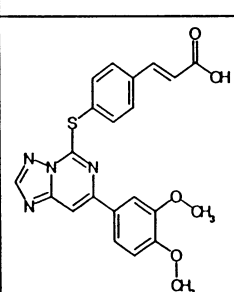
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (13)

14-6		426.2728	B		
14-7		304.376	C	305	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.30-7.40 (3H, m), 7.70-7.60 (4H, m), 7.65-7.81 (5h, m), 8.43 (1H, s)
14-8		320.3754	C	321	(DMSO d-6) 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.43 (3H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90-7.93 (2H, m), 8.23 (1h, s), 8.70 (1H, s)
14-9		339.8086	C-D	340	
14-10		434.4771	A	435	(DMSO d-6) 3.53 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.670 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60-7.95 (6H, m), 8.32 (1H, s), 8.68 (1H, s), 12.53 (1H, br)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

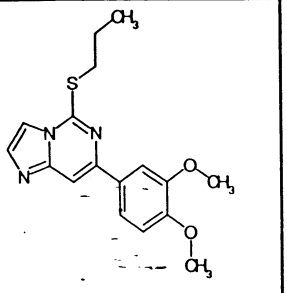
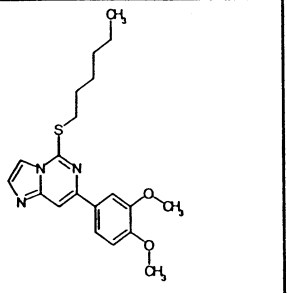
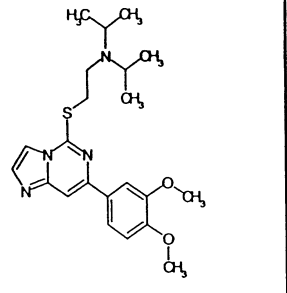
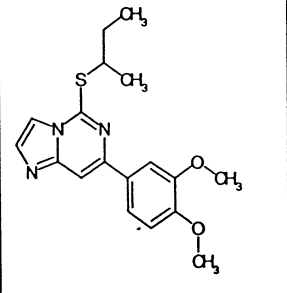
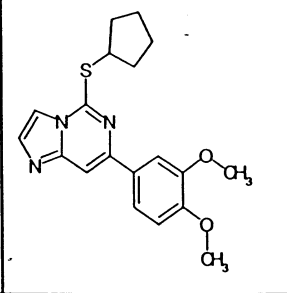
訂

線

## 五、發明說明 (138)

14-11		437.4807	A	438	(CDCl <sub>3</sub> ) 3.63 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.16 (1H, s), 8.64 (1H, s), 12.66 (1H, br)
14-12		420.4285	B	421	(DMSO d-6) 2.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (1H, s), 7.47-7.59 (m), 8.40 (1H, s), 8.63 (1H, s), 12.13 (1H, br)
14-13		445.4669	C	446	(DMSO) 3.82 (3H,s), 3.83; (3H,s), 4.94 (2H,s), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54-7.65 (2H,m), 7.70 (1H,s), 7.75 (1H, d, J=2.1Hz), 7.81 (1H, dd, J=2.1Hz, 8.5Hz), 7.85 (2H,m), 7.96 (1H,s), 8.01 (1H,s).
14-14		387.4609	B	388	(DMSO) 1.06 (3H, t, d=7.1Hz), 1.75 (3H, d, J=7.3Hz), 3.83 (3H,s), 3.91 (3H,s), 4.05-4.15 (2H,m), 4.84 (1H, q, J=7.3Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2Hz), 7.71 (1H, d, J=1.5Hz), 7.76-7.79 (2H,m), 7.86 (1H,s), 8.02 (1H,s).
14-15		411.9135	B	412	(DMSO) 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 4.85 (2H,s), 7.41 (2H, d, J=8.4Hz), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H,s), 7.81-7.88 (2H,m), 8.03 (1H,s).
14-16		369.3681	A	370	(DMSO) 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 4.67 (2H, q, J=10.2Hz), 7.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.76-7.82 (3H,m), 7.98 (1H,s), 8.08 (1H,s).

## 五、發明說明 (139)

14-17		329.4239	A	330	(DMSO) 1.08 (3H, t, J=7.3Hz), 1.91 (2H, h, J=7.3Hz), 3.50 (2H, t, J=7.3Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.09 (1H, d, 8.3Hz), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz), 7.78-7.81 (3H,m), 7.99 (1H,s).
14-18		371.5052	C-D	372	(DMSO) 0.86 (3H, t, J=6.9Hz), 1.25-1.35 (4H,m), 1.44-1.52 (2H,m), 1.86 (2H, p, J=7.3Hz), 3.52 (2H, t, J=7.3Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H, d, J=1.5Hz), 7.77-7.82 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-19		414.574	B	415	(DMSO) 0.96 (12H, d, J=6.6Hz), 2.87 (2H, t, J=7.1Hz), 3.04-3.08 (2H,m), 3.57 (2H, t, J=7.1Hz), 3.82 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H,s), 7.74 (1H,s), 7.78-7.82 (2H,m), 7.96 (1H,s).
14-20		343.451	A	344	(DMSO) 1.08 (3H, t, J=7.4Hz), 1.57 (3H, d, J=6.9Hz), 1.86-1.95 (2H,m), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 4.22-4.25 (1H,m), 4.23 (1H, d, J=8.4Hz), 7.68 (1H, d, J=1.5Hz), 7.76-7.81 (3H,m), 7.99 (1H,s).
14-21		355.4621	A	356	(DMSO) 1.72-1.82 (6H,m), 2.34-2.42 (2H,m), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 4.37-4.42 (1H,m), 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.68 (1H, d, J=1.4Hz), 7.77-7.82 (3H,m), 7.98 (1H,s).

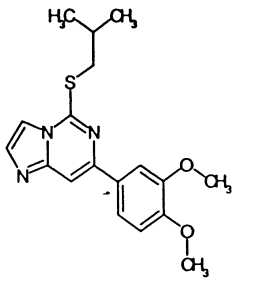
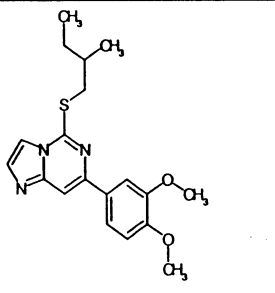
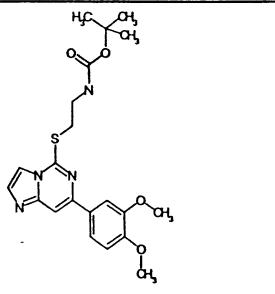
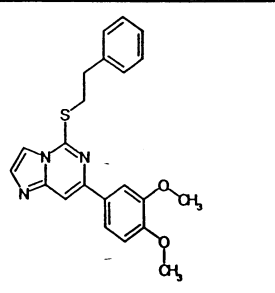
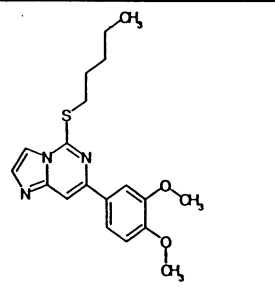
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (140)

14-22		343.451	A	344	(DMSO) 1.09 (6H, d, J=6.7Hz), 2.12-2.20 (1H,m), 3.46 (2H, d, J=6.7Hz), 3.83 (3H,s), 3.89 (3H,s), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, d, J=1.5Hz), 7.77-7.82 (2H,m), 7.84 (1H,s), 7.99 (1H,s).
14-23		357.4781	B	358	(DMSO) 0.93 (3H, t, J=7.4Hz), 1.06 (3H, d, J=6.7Hz), 3.42 (1H, dd, J=7.3Hz, 13.2Hz), 3.59 (1H, dd, J=6.0Hz, 13.2Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H, s), 7.77-7.84 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-24		430.5298	B	431	(DMSO) 1.36 (9H,s), 3.47 (2H, bq), 3.59 (2H, bt), 3.82 (3H,s), 3.89 (3H,s), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.14 (1H, bt), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz), 7.76-7.85 (3H,m), 7.99 (1H,s).
14-25		391.4956	B	392	(DMSO) 3.17 (2H, t, J=7.9Hz), 3.15-3.20 (8H,m), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.20-7.36 (5H,m), 7.69 (1H,s), 7.78 (1H, d, J=2.0Hz), 7.82 (1H,s), 7.84 (1H, d, J=2.0Hz), 7.99 (1H,s).
14-26		357.4781	B	358	(DMSO) 0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.50 (4H,m), 1.87 (2H, p, J=7.3Hz), 3.52 (2H, t, J=7.2Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H,s), 7.77-7.82 (3H,m), 7.98 (1H,s).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

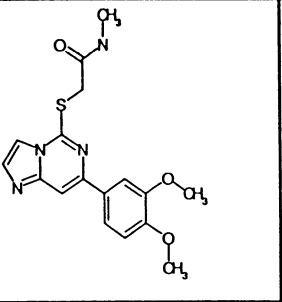
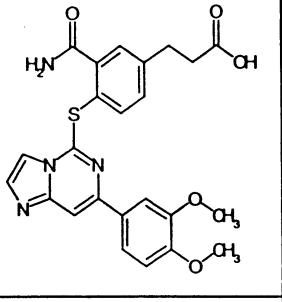
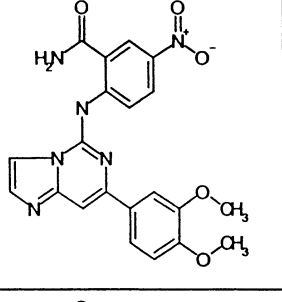
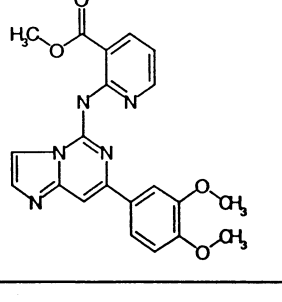
線



## 五、發明說明 (14/)

14-27		358.4657	A	359	(DMSO) 2.75 (2H, t, J=6.8Hz), 3.68 (2H, t, J=6.8Hz), 3.82 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H,s), 7.77-7.84 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-28		357.4781	B	358	(DMSO) 0.97 (6H, d, J=6.2Hz), 1.73-1.80 (3H,m), 3.54 (2H, t, J=7.4Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz), 7.76-7.83 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-29		369.4892	A	370	(DMSO) 1.47-1.98 (8H,m), 2.23-2.28 (2H,m), 3.83 (3H,s), 3.89 (3H,s), 4.21-4.25 (1H,m), 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.68 (1H, d, J=1.5Hz), 7.77-7.80 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-30		395.459	B	396	(DMSO) 3.83 (3H,s), 3.85 (3H,s), 4.85 (2H,s), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.14-7.20 (2H,m), 7.57-7.62 (2H,m), 7.69 (1H,s), 7.77 (1H,s), 7.85 (2H, d, J=8.5), 8.02 (1H,s).
14-31		383.4943	A	384	(DMSO) 3.83 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.93-6.96 (1H,m), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.21 (1H, d, J=3.4Hz), 7.38 (1H, d, J=5.2Hz), 7.70 (1H,s), 7.82-7.90 (3H,m), 8.04 (1H,s).
14-32		393.4708	A	394	(DMSO) 3.44 (2H, t, J=7.1Hz), 3.83 (6H,s), 3.96 (2H, t, J=7.1Hz), 7.05 (1H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H,s), 7.80 (2H,s), 7.85 (1H, dd, J=2.1Hz, 8.5Hz), 7.99 (1H,s), 8.51 (1H, d, J=2.5Hz), 8.59-8.61 (1H,m), 8.64 (1H, d, J=1.4Hz).

## 五、發明說明(142)

14-33		358.422	A	359	(DMSO) 2.63 (3H, d, J=4.6Hz), 3.82 (3H,s), 3.89 (3H,s), 4.23 (2H,s), 7.04 (1H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H,s), 7.47 (1H, d, J=2.1Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.1Hz, 8.4Hz), 7.89 (1H,s), 7.98 (1H,s), 8.23 (1H, bq).
14-34		478.5268	A	479	
14-35		434.4102	B		(CDCl3), 3.94(3H, s), 3.97(3H, s), 6.85(1H, d, J=2.8Hz), 6.99(2H, d, J=4.7Hz), 7.49(1H, s), 7.65(2H, s), 7.67(2H, d, J=4.8Hz), 7.84(2H, d, J=2.8Hz), 7.99(1H, s), 8.02(1H, s)
14-36		405.4167	C	406	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

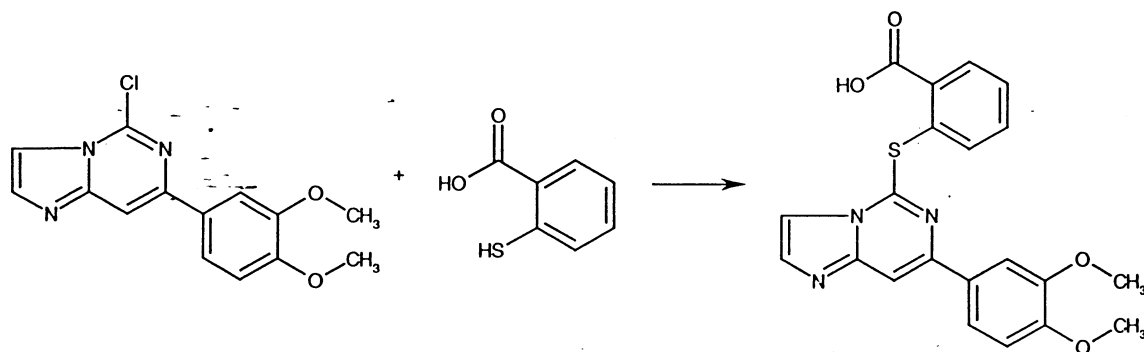
裝

訂

線

## 五、發明說明 (143)

## (實例 15)



- 將 5-氯-7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(50 毫克, 0.17 毫莫耳)、2-巰基苯甲酸(53 毫克, 0.35 毫莫耳) 及  $K_2CO_3$  (48 毫克, 0.35 毫莫耳) 於 EtOH 之懸浮液在室溫下攪拌過夜, 將水加入反應混合物, 用 1 當量濃度 HCl 中和後用  $CHCl_3$  進行萃取, 將  $CHCl_3$  層用水清洗後經由  $Na_2SO_4$  乾燥, 將有機層濃縮後得到粗產物, 將所得的 2-(7-苯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基磺胺醯基)-苯甲酸經由從
- 15 MeOH 再結晶而純化(40 毫克, 57%)。

經由使用任何中間物 I 或 II 及根據類似於實例 15 之步驟, 製備下列表 14 所示之下列化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

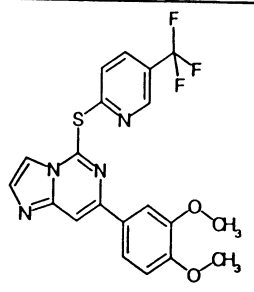
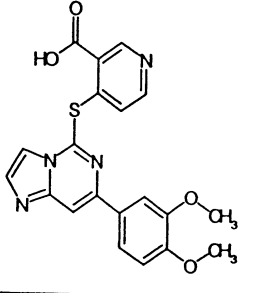
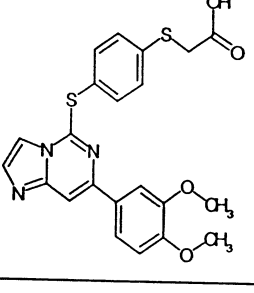
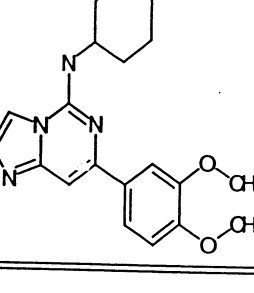
裝

訂

線

## 五、發明說明 (144)

表 14

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
15-1		432.4274	A	433	
15-2		408.4389	A	409	
15-3		453.5424	A	454	
15-4		352.4399	B	353	(CD3OD) 0.85-2.30(11H, m), 3.88(3H, s), 3.92(3H, s), 7.03(1H, d, J = 8.4), 7.21(1H, s), 7.45(1H, d, J = 1.5), 7.65-7.75(1H, m), 7.77(1H, s), 7.84(1H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

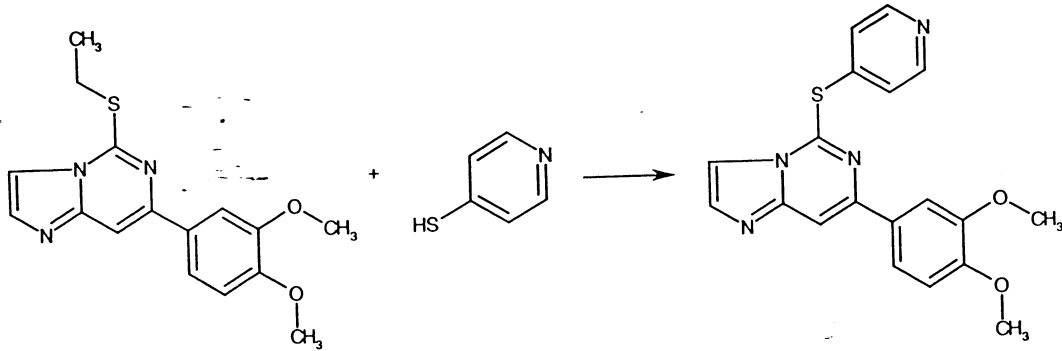
裝

訂

線

## 五、發明說明(145)

## (實例 16)



將 7-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-乙基磺胺醯基-咪唑并  
 [1,2-c]嘧啶(335 毫克, 1.06 毫莫耳)溶解在三氟醋酸(TFA, 5  
 10 毫升), 經 5 分鐘後將 TFA 蒸發, 將殘留物溶解在 10 毫升  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 將溶液冷卻至  $0^\circ\text{C}$  並加入 m-CPBA (70%, 524 毫  
 克, 2.12 毫莫耳), 使反應混合物溫熱至室溫並攪拌 5 小時,  
 加入二異丙基胺(598 毫克, 4.63 毫莫耳)及硫醇(254 毫克,  
 2.28 毫莫耳)並將混合物在室溫下攪拌過夜, 將水加入反應  
 15 混合物並用  $\text{CHCl}_3$  進行萃取, 將有機層用鹽水、飽和  
 $\text{NaHCO}_3$  溶液、鹽水清洗後經由  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥, 將有機層濃  
 縮後得到粗產物之 7-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-(吡啶-4-基磺  
 胺醯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶其經由管柱層析法純化(160 毫  
 克, 41%)。

20 分子量: 364.429

質譜: 365

活性等級: A

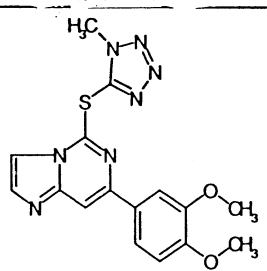
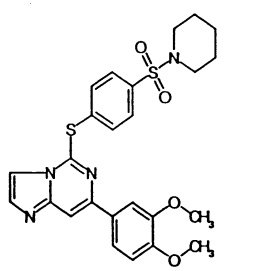
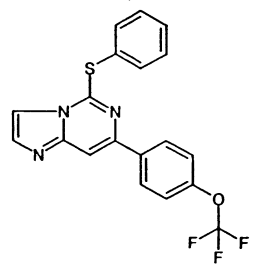
$^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.97 (d,  
 1H,  $J=8.52$  Hz), 7.38 (d, 1H,  $J=2.06$  Hz), 7.54 (dd, 1H), 7.76

## 五、發明說明 (146)

(d, 1H, J=1.45 Hz), 7.80-7.83 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.74-8.76 (m, 2H)

經由使用任何中間物 I 或 II 及根據類似於實例 16 之步驟，製備下列表 15 所示之下列化合物。

表 15

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
16-1		369.4077	A		(DMSO-d6) 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 6.98 (d, 1H, J = 9.00 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2.00 Hz), 7.38 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 1.45 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 0.69 Hz)
16-2		510.6383	A		(DMSO-d6) 1.38-1.44 (m, 2H), 1.56-1.65 (m, 4H), 2.95-2.98 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.89 (d, 1H, J = 8.55 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 1.98 Hz), 7.48 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 1.47 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.42 Hz), 8.02-8.09 (m, 4H)
16-3		387.3862		388	(DMSO-d6) 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.57-7.64 (3H, m), 7.78-7.81 (3H, m), 7.94-7.97 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.12 (1H, s)

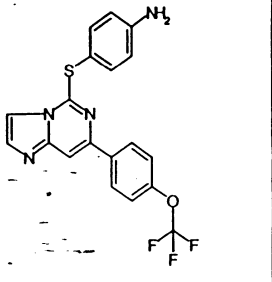
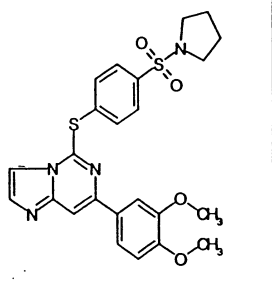
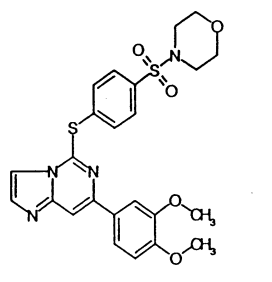
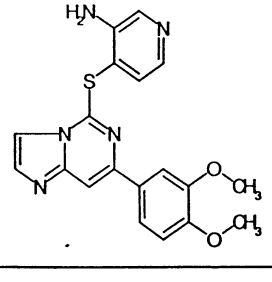
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (147)

16-4		402.4008		403	5(DMSO-d6) 5.70 (2H, s), 6.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33-7.38 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.97-8.06 (4H, m)
16-5		496.6113	A	497	(DMSO-d6) (m m 3.65 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.90 (d, 1H, J = 8.52 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 7.49 (dd, 1H, J = 1.29 Hz), 7.77(d, 1H, J = 1.29 Hz), 7.97-8.08 (m, 6H).
16-6		512.6107	ND	513	(DMSO-d6) .95-3.00(m,6570(m3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.92 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 1.95 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.38 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.45 Hz), 8.03-8.11 (m, 4H).
16-7		379.4437	A	380	(DMSO) 3.64 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.94 (br, 2H), 6.94 (d, 1H, J = 8.51 Hz), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H, J = 1.42 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 1.42 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 4.94 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 2.18 Hz), 8.24 (s, 1H).

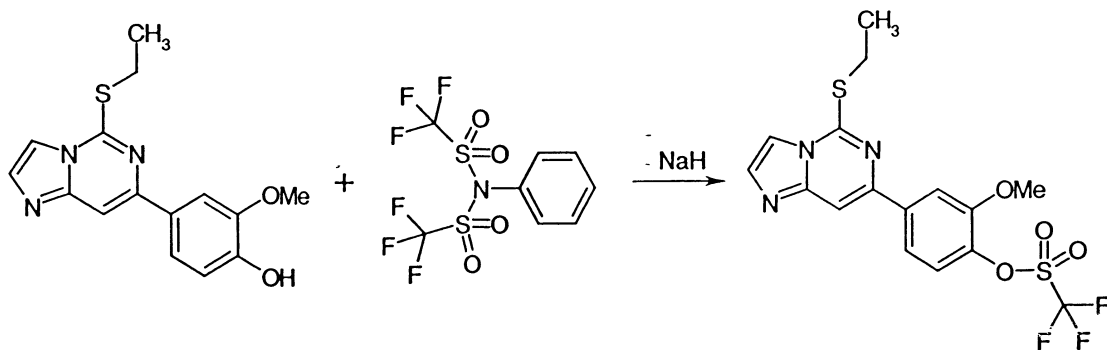
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

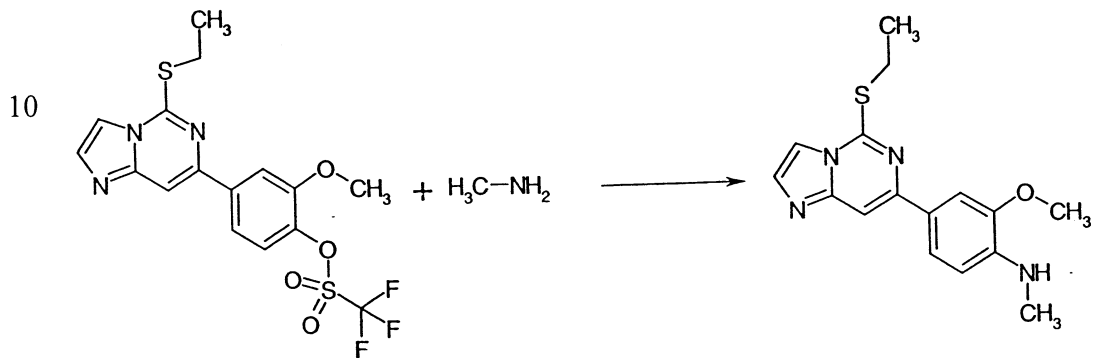
線

(實例 17)



## 五、發明說明 (148)

在 4-(5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基-酚(7.5 克, 18.1 毫莫耳)於 15 毫升 THF 之溶液中在 0°C 下加入 NaH (2.3 克, 56.6 毫莫耳), 在 0°C 經 15 分鐘後, 加入 N-苯基三氟甲基磺醯胺(10.2 克, 28.6 毫莫耳), 將反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時後溫熱至室溫, 經 1 小時後, 在真空下將反應混合物濃縮, 經由管柱層析法純化殘留物後得到三氟甲基磺酸酯之淡黃色固體(6.3 克, 80%)。

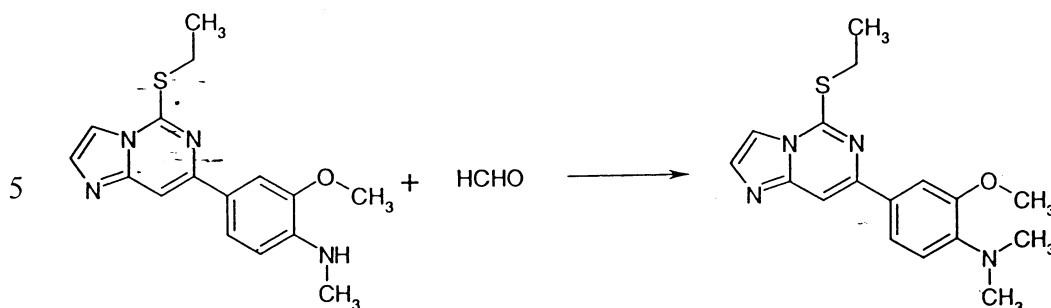


15 將起始的三氟甲基磺酸酯(100 毫克, 0.23 毫莫耳)、二-第三丁基-2-連苯基膦(17 毫克, 0.06 毫莫耳)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (21 毫克, 0.02 毫莫耳)及碳酸鈉(113 毫克, 0.35 毫莫耳)在密封試管中之混合物激烈攪拌並灌入 Ar 氣體而脫氣, 加入二噁烷(5 毫升)及對應的胺(50 毫克, 1.62 毫莫耳)後, 將混合物在 130-135°C 加熱 1 天, 冷卻至室溫, 用 30 毫升 CHCl<sub>3</sub> 稀釋混合物並經由矽藻土層過濾, 將過濾液濃縮並將殘留物經由製備性薄層層析法純化後得到[4-(5-乙基磺胺醯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基-苯基]-甲基-胺(49 毫克, 68%)。

20



## 五、發明說明 (149)



在二級胺(45 毫克, 0.14 毫莫耳)、甲醛(37%於水溶液中, 30 毫克, 1.00 毫莫耳)及  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (15 毫克, 0.24 毫莫耳)在 5 毫升  $\text{MeOH}$  之溶液中加入 0.8 毫升 1 當量濃度  $\text{HCl}$ , 在室溫下攪拌過夜後, 用 0.5 毫升 1 當量濃度  $\text{NaOH}$  使反應停止, 蒸發後, 將殘留物經由製備性薄層層析法純化後得到三級胺(31 毫克, 66%)。

經由使用任何中間物 I 或 II 及根據類似於實例 17 之步驟, 製備下列表 16 所示之下列化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(150)

表 16

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
17-1		399.5601	B		CDCI3 7.62 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, J= 8.7, 2.3 Hz), 7.30 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.86 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.50 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 3.29 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 2.80 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 2.62 (s, 6H), 1.82 (m, 4H), 1.57 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
17-2		314.4112	B		CDCI3 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H, J= 8.3, 2.3 Hz), 7.34 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 6.85 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 2.96 (s, 3H), 1.5 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-3		425.5543	A		CDCI3 7.71-7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, J= 3.8 Hz), 6.65 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 3.41 (m, 4H), 3.25 (t, 2H, J= 6.8 HZ), 2.41 (t, 2H, J= 8.1 HZ), 2.03 (p, 2H, J= 7.7 HZ), 1.88 (p, 2H, J= 7.3 HZ), 1.60 (t, 3H, J= 7.4 HZ)
17-4		440.6128	A		CDCI3 7.67 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.56 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.67 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.52 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 3.27 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 2.54 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.59 (t, 3H, J= 7.4 Hz)

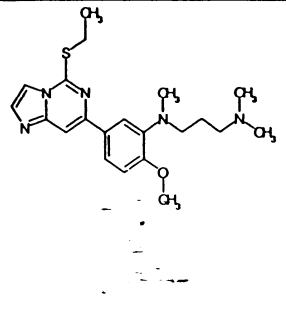
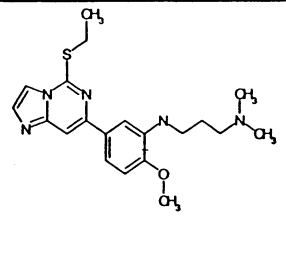
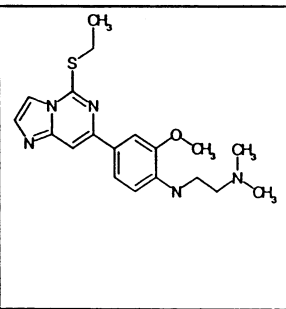
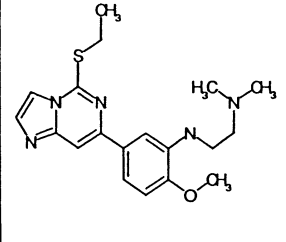
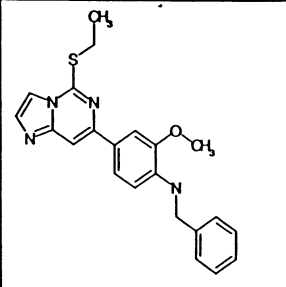
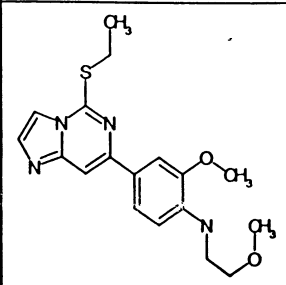
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (15/)

17-5		399.5601	B		CDCI3 7.75 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 7.71 (dd, 1H, J= 8.3, 2.3 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.65 (p, 1H, J= 6.8 Hz), 3.51 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 3.18 (t, 2H, J= 6.8 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.72 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
17-6		385.5333	A		
17-7		371.5065	B		CDCI3 7.67 (dd, 1H, J= 8.3, 1.9 Hz), 7.57 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.55 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.5 Hz), 3.30 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 2.64 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 2.31 (s, 6H), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-8		371.5065	B		CDCI3 7.63 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.33 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.29 (t, 2H, J= 6.1 Hz), 2.65 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 2.29 (s, 6H), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-9		390.5088	C		CDCI3 7.56-7.27 (m, 10H), 6.65 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 4.46 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 1.57 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-10		358.4638	B		CDCI3 7.65 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 4.76 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (t, 2H, J= 5.3 Hz), 3.51 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.42 (s, 3H), 3.39 (t, 3H, J= 4.9 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.1 Hz)

## 五、發明說明 (152)

17-11		408.5276	A		CDCI3 7.63 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.33 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.29 (t, 2H, J= 6.1 Hz), 2.65 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 2.29 (s, 6H), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-12		427.5701	A		CDCI3 7.63 (dd, 1H, J= 8.3, 1.9 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 5.41 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.50 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.29 (br s, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.87 (p, 2H, J= 6.4 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
17-13		385.5333	A		CDCI3 7.69 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 3.27 (t, 2H, J= 6.9 Hz), 2.42 (t, 2H, J= 7.0 Hz), 2.27 (s, 6H), 1.85 (p, 2H, J= 6.8 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
17-14		314.4112	B		CDCI3 7.68 (dd, 1H, J= 8.2, 1.9 Hz), 7.59 (d, 1H, J= 1.6 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J= 1.9 Hz), 7.43 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.50 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 2.93 (s, 3H), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-15		328.438	A		CDCI3 7.65 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 2.87 (s, 3H), 1.59 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
17-16		415.4945	A		CDCI3 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.42 (s, 2H), 6.95 (d, 2H, J= 9.1 Hz), 6.75 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (t, 4H, J= 6.4 Hz), 1.94 (m, 4H)
17-17		441.5969	A		CDCI3 7.65 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J= 14.4 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.70 (t, 4H, J= 7.9 Hz), 3.51 (q, 2H, J= 12.1 Hz), 3.21 (t, 2H, J= 12.6 Hz), 2.87 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 6H), 1.77 (m, 2H), 1.59 (t, 3H, J= 12.3 Hz)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

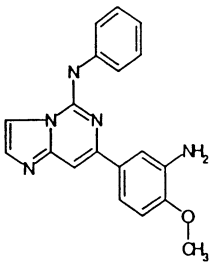
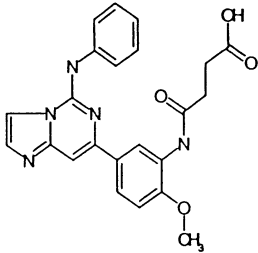
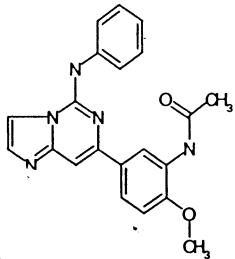
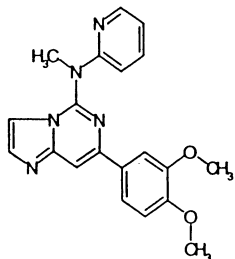
訂

線

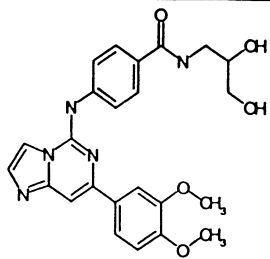
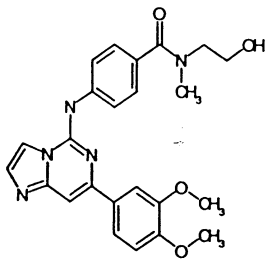
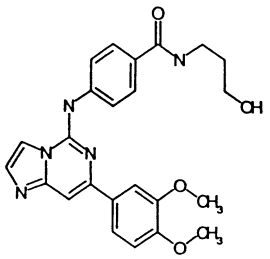
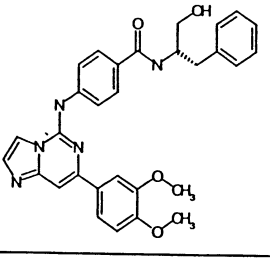
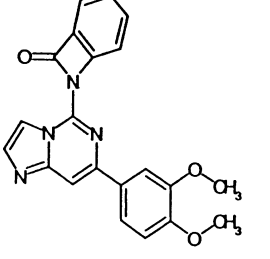
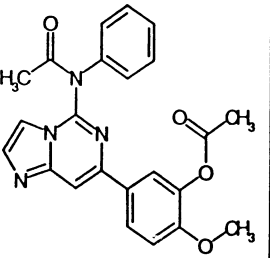
## 五、發明說明 (153)

在下表 17 中顯示的化合物是根據任何上述步驟並結合已知的慣用化學合成方法合成，表中列出上述定義之 IC<sub>50</sub> 種類。

表 17

實例編號	分子結構	分子量	活性等級	MS	NMR
1		331.3802	B		(CD3OD) 3.90 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=9.1Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.39-7.51 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.86 (2H, d, J=8.7Hz), 8.06 (1H, s)
2		431.4549	A		(d8-DMSO) 2.52-2.62 (2H, m), 2.65-2.76 (2H, m), 3.90 (3H, s), 7.10-7.19 (2H, m), 7.42-7.52 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.79-7.87 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=7.9Hz), 8.32 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.47 (1H, s)
3		373.4179	A		(d8-DMSO) 2.14 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.08-7.19 (2H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.78-7.88 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.47 (1H, s)
4		361.4067	C	362	(CDCl3) 3.82(3H, s), 3.95(3H, s), 3.99(3H, s), 6.70-6.77(2H, m), 6.96-7.02(2H, m), 7.46(1H, d, J=1.1 Hz), 7.60-7.71(4H, m), 8.32(1H, d, J=3.0 Hz)

## 五、發明說明 (154)

5		463.4974	A	464	
6		447.498	A	448	
7		447.498	A	448	
8		523.5967	A	524	
9		372.3867	10000	373	
10		416.4402	C		(CDCl <sub>3</sub> ) d 2.24 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34-7.45 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).

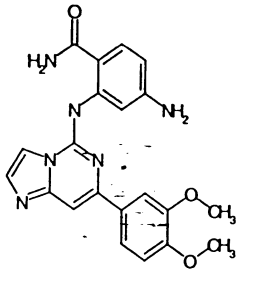
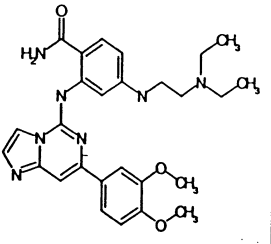
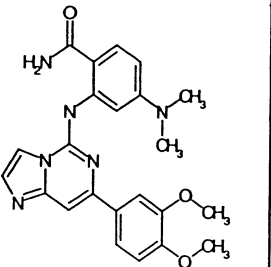
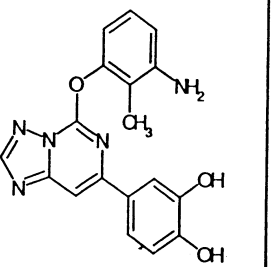
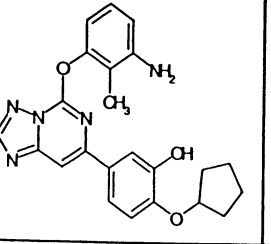
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (155)

11		404.432	A	405	
12		503.6092	A	504	
13		432.4861	A	433	
14		349.352	10000	350	
15		417.4715	C	418	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(156)

16		374.4026	B	374	(CDCl <sub>3</sub> ): d 3.97 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.04 (1H, d, J= 8.4Hz), 7.17 (1H, d, J= 1Hz), 7.40 (1H, dd, J= 1Hz, 8.4Hz), 7.46-7.60 (5H, m), 8.11 (1H, s), 8.39 (1H, d, J= 8.4Hz)
17		499.0359	A	463	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.68 (2H, t, J=7.3Hz), 2.84 (3H,s), 2.91 (2H, t, J=7.3Hz), 2.97 (3H,s), 3.62 (3H,s), 3.80 (3H,s), 7.02 (1H, d, J=8.5Hz), 7.34 (1H, d, J=1.9Hz), 7.52 (2H, d, J=8.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.5Hz), 7.72 (2H, d, J=8.2Hz), 8.11 (1H,s), 8.17 (1H, d,
18		541.0735	A	505	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.70 (2H, t, J=7.2Hz), 2.93 (2H, t, J=7.2Hz), 3.44 (4H, t, J=5.1Hz), 3.53 (4H, t, J=5.1Hz), 3.62 (3H,s), 3.79 (3H,s), 6.99 (1H, d, J=8.6Hz), 7.34 (1H, d, J=1.8Hz), 7.48-7.61 (3H,m), 7.72 (2H, d, J=8.1Hz), 8.03 (1H,s), 8.07 (1H,s), 8.22 (1H,s).
19		461.5438	A	462	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.92-2.04 (1H,m), 2.25-2.31 (1H,m), 2.82-3.02 (3H,m), 3.11 (2H, d, J=7.8Hz), 3.75 (3H,s), 3.90 (3H,s), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz), 7.32 (1H, d, J=2.1Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.47-7.52 (2H,m), 7.59 (1H,s), 7.64 (1H,s), 7.68 (1H,s).
20		434.5208	A	435	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.58 (2H, t, J=7.7Hz), 3.06 (2H, t, J=7.7Hz), 3.75 (3H,s), 3.90 (3H,s), 5.28-5.36 (2H,bs), 6.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0Hz), 7.36-7.41 (3H,m), 7.61 (1H,s), 7.65 (1H, d, J=1.8Hz), 7.69 (1H,s).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 (157)

21		448.5479	A	449	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.50 (2H, t, J=7.9Hz), 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 3.05 (2H, t, J=7.9Hz), 3.75 (3H,s), 3.90 (3H,s), 5.39-5.40 (1H,bs), 6.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 7.34-7.39 (3H,m), 7.59-7.67 (5H,m).
22		389.4131	B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) : d 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.61-7.90 (1H, m), 8.43 (1H, s), 10.56 (1H, s), 11.74 (1H, s)
23		487.5849	A		(DMSO) 2.63 (2H, t, J=6.4Hz), 2.93 (2H, t, J=7.2Hz), 3.26-3.33 (4H,m), 3.63 (3H,s), 3.77 (3H,s), 6.95 (1H, d, J=8.7Hz), 7.35 (1H, d, J=1.9Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3Hz), 7.51 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.7Hz), 7.70 (2H, d, J=8.3Hz), 7.74 (1H, d, J=1.5Hz), 7.96 (1H, d,
24		459.5335	A		(DMSO) 3.16 (2H, t, J=6.8Hz), 3.27 (2H, t, J=6.8Hz), 3.64 (3H,s), 3.78 (3H,s), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36 (1H, d, J=1.9Hz), 7.45-7.49 (3H,m), 7.70 (1H,s), 7.73-7.74 (2H,m), 7.96 (1H,s), 7.98 (1H,s).
25		444.4357	A	331	(DMSO) 3.40 (2H,bq), 3.76 (2H, t, J=6.6Hz), 3.84 (3H,s), 3.90 (3H,s), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0Hz), 7.79 (1H,s), 7.83 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.91 (1H,s), 7.99 (2H, bs), 8.07 (1H,s).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (158)

26		345.3796	C	346	(DMSO) 1.59 (3H,s), 3.81 (3H,s), 3.89 (3H,s), 4.00 (2H,s), 7.07 (1H, d, J=8.9Hz), 7.65 (1H, d, J=1.4Hz), 7.78-7.83 (3H,m), 7.88 (1H,s).
27		330.3666	A		(CDCl3) 1.58 (3H, t, J=7.1Hz), 3.52 (2H, q, J=7.1Hz), 4.04 (3H, s), 7.20 (1H, d, J=9.0Hz), 7.52 (1H, s), 7.68 (2H, s), 8.19 (1H, dd, J=2.3, 9.0Hz), 8.63 (1H, d, 2.3Hz)
28		358.4202	B		(DMSO d6) 1.52 (3H, t, J = 7.5 Hz), 3.53 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H), 7.72 (1H), 7.79-7.82 (2H), 7.93 (1H), 8.07 (1H)
29		475.5461	A		(DMSO) 1.04 (1H, d, J=6.0Hz), 1.09 (3H, d, J=6.3Hz), 1.17 (3H, d, J=6.3Hz), 3.81 (3H,s), 3.86 (3H,s), 4.82-4.87 (1H,m), 7.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2), 7.39-7.40 (1H,m), 7.61 (2H, d, J=8.2Hz), 7.69 (1H, d, J=8.2Hz), 7.70 (1H,s), 7.74-7.81 (2H,
30		506.3875	A		(DMSO) 2.85-2.90 (1H,m), 3.11-3.15 (1H,m), 3.36-3.78 (3H,m), 3.81 (3H,s), 3.86 (3H,s), 7.04 (1H, d, J=8.5Hz), 7.31 (1H, d, J=8.2Hz), 7.60 (1H,s), 7.62 (1H,s), 7.71 (1H, d, J=8.2Hz), 7.77 (1H,s), 7.86 (1H, d, J=8.5Hz), 8.34 (1H,s).

## 五、發明說明 (159)

31		414.4272	A		(DMSO) 3.82 (3H,s), 3.87 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.2Hz), 7.39 (1H, t, J=7.9Hz), 7.64-7.70 (4H,m), 7.87 (1H,s), 8.17 (1H, d, J=7.9Hz), 8.26 (1H,s), 8.69 (1H, d, J=8.2Hz), 11.6 (1H, bs).
32		432.4816	A		(CDCl3), 3.00(6H, s), 3.95(3H, s), 4.01(3H, s), 6.87(1H, d, J=2.8Hz), 6.98(1H, d, J=8.5Hz), 7.04(1H, dd, J=9.1Hz, J=2.8Hz), 7.44(2H, s), 7.63(2H, d, J=4.7Hz), 7.65(2H, dd, J=8.5Hz, J=1.9Hz), 7.71(2H, d, J=1.9Hz)
33		404.428	A		(CD3OD), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 6.98(1H, d, J=2.6Hz), 7.01(1H, s), 7.04(1H, s), 7.15(2H, d, J=2.6Hz), 7.36(2H, s), 7.56(2H, d, J=1.5Hz), 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, J=2.3Hz), 7.71(2H, s), 7.76(1H, d, J=2.3Hz)
34		331.3733	B	332	(MeOD) 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 7.07 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.59-7.72(5H, m), 7.76-7.79(1H, m), 7.87(1H, s), 7.91-7.99(1H, m), 8.00-8.03(2H, m)
35		345.4001	C	346	(MeOD) 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 4.56(2H, s), 7.03(1H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.40(5H, m), 7.57(1H, d, J=1.5 Hz), 7.66-7.70(2H, m), 7.79-7.81(2H, m)

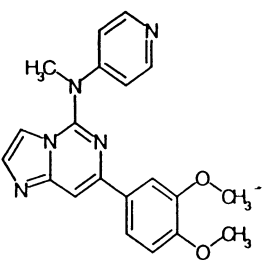
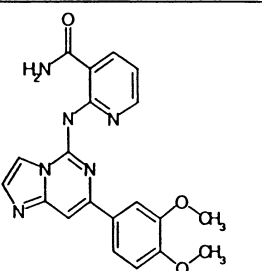
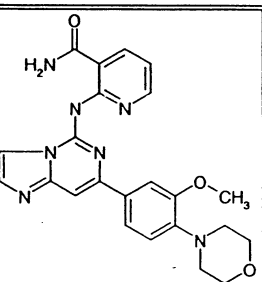
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(160)

36		361.4031	C	362	(MeOD) 3.75(3H, s), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 6.91(2H, d, J=6.6 Hz), 7.07(1H, d, 8.2 Hz), 7.13(1H, m), 7.56(1H, d, J=1.3 Hz), 7.74-7.77(2H, m), 7.83(1H, d, J=0.63 Hz), 8.37(2H, d, J=6.6 Hz)
37		390.4012	A	391	(DMSO d-6) 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=8.6Hz), 7.29 (1H, t, J=7.4Hz), 7.690-7.74 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.01 (s, 1H), 8.12 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=7.4Hz), 8.63 (1H, d, J=7.4Hz), 8.96 (1H, brs).
38		445.4849	A	446	DMSO 15.93 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, J= 1.9 Hz), 7.27 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 7.16-7.06 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (t, 4H, J= 4.8 Hz), 3.19 (t, 4H, J= 4.4Hz)

15

在下表 18 中顯示的化合物是根據任何上述步驟並結合已知的慣用化學合成方法合成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

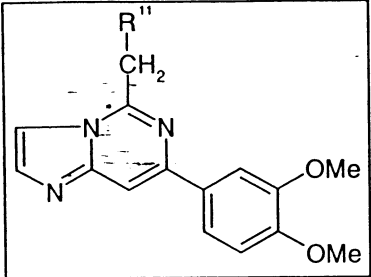
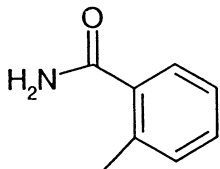
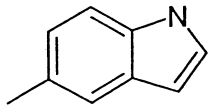
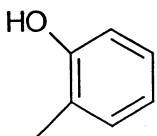
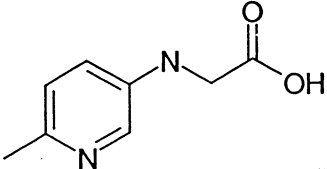
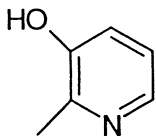
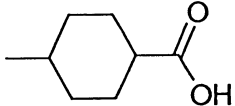
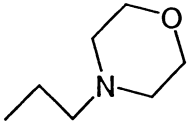
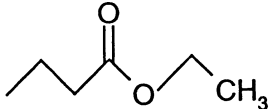
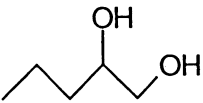
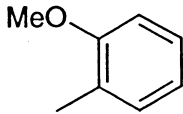
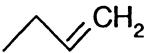
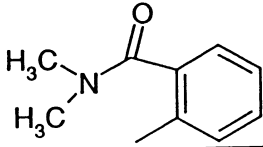
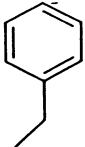
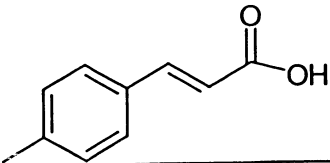
裝

訂

線

## 五、發明說明 (16/)

表 18

No.	R <sup>11</sup>	No.	R <sup>11</sup>
			
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (162)

### (製備實例 1)

將在實例 1 合成之化合物(10.0 毫克)及硬脂酸鎂(3.0 毫克)之混合物藉由使用可溶性澱粉之水溶液(7.0 毫克/0.07 毫升)粒化，將粒子乾燥並與 70.0 毫克乳糖及 50.0 毫克玉  
5 米澱粉混合，將混合物壓製成片劑。

### (製備實例 2)

將在實例 1 合成之化合物(5.0 毫克)及氯化鈉(20.0 毫克)溶解在蒸餾水而得到總體積是 2.0 毫升，將所得的溶液過濾並在無菌情形下填入 2 毫升瓶內，將瓶殺菌並密封而得  
10 到注射溶液。

(在大田鼠中的過敏性支氣管收縮)

將 6 週大的雄性 Wistar 大田鼠用 10 微克小白鼠抗  
-DNP IgE, SPE-7 經靜脈內敏化(i.v.)，經 1 天後，在用胺基  
甲酸乙酯(1000 毫克/公斤，i.p.)及加拉明(gallamine) (50 毫  
15 克/公斤，i.v.)麻醉下，用含 1.5 毫克 DNP-BSA (30)之 0.3  
毫升鹽水經由靜脈刺激大田鼠，將氣管裝入導管供人工呼  
吸(2 毫升/搏動，70 搏動/分鐘)，經由連接至壓力轉化器之  
側臂導管記錄肺舒張壓(PIP)，PIP 之變化同時反應肺阻力  
及順應之變化，評估在製備實例 2 製備之藥劑時，在刺激  
20 前 5 分鐘經由靜脈給予藥劑(3 毫克/公斤)，本發明化之藥  
劑在活體內測試中顯示強烈的活性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

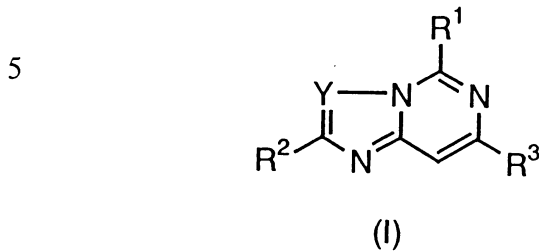
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

咪唑并嘧啶衍生物及三唑并嘧啶衍生物

本發明係關於下式之化合物：



其中 R<sup>1</sup> 是 -X-R<sup>4</sup>、視需要經取代之雜環基、視需要經  
 10 取代之碳環基或視需要經取代之縮合環部份；X 是 CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、  
 O、S、SO、SO<sub>2</sub> 或 NR<sup>7</sup>；Y 是 CH 或 N；R<sup>2</sup> 是 H、視需要  
 經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基等；R<sup>3</sup> 是視需要經取代之芳基、或視  
 需要經取代之雜芳基等；R<sup>4</sup> 是視需要經取代之芳基、視需  
 15 要經取代之雜芳基等；R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup> 及 R<sup>7</sup> 可相同或不同且代表 H、  
 視需要經取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基等。

此化合物具有極佳的抗過敏活性等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

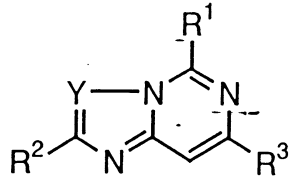
訂

線

四、英文發明摘要(發明之名稱：)

IMIDAZOPYRIMIDINE DERIVATIVES AND TRIAZOLOPYRIMIDINE  
DERIVATIVES

A compound of the formula:



(I)

wherein  $R^1$  is  $-X-R^4$ , an optionally substituted heterocyclic residue, an optionally substituted carbocyclic residue or optionally substituted condensed ring moiety; X is  $CR^5R^6$ , O, S, SO, SO<sub>2</sub> or NR<sup>7</sup>; Y is CH or N; R<sup>2</sup> is H, an optionally substituted C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, etc.; R<sup>3</sup> is an optionally substituted aryl, or an optionally substituted heteroaryl, etc.; R<sup>4</sup> is an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, etc.; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> can be identical or different and represent H, an optionally substituted C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, etc.

The compound has an excellent anti-allergic activity and the like.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)



## 六、申請專利範圍

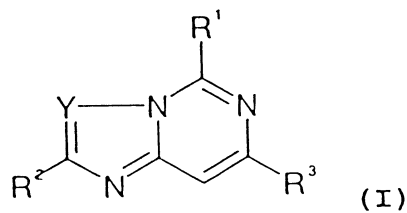


專利申請案第 90110055 號  
ROC Patent Appln. No.90110055  
修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)  
Amended Claims in Chinese - Encl.(I)  
(民國 92 年 11 月 19 日送呈)  
(Submitted on November 19, 2003)

5

1. 一種下式之化合物：

10



15

其中  $R^1$  代表  $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NHR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$  或  $-CR^{14}R^{15}R^{11}$ ；

20

$R^{11}$  代表苯基羰基、視需要經  $COOR^{111}$  取代之噻吩基 ( $R^{111}$  是 H 或  $C_1-C_6$  烷基)、嘓啉基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之咪唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之三唑基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之四唑基、視需要經  $R^{112}$ 、 $R^{113}$  及/或  $R^{114}$  取代之  $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_3-C_{10}$  環烷基、視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之苯基、視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之吡啉基、或 9-10 員苯并雜環，其視需要含至多 3 個選自包括 N、O 及 S 之雜原子且視需要經  $R^{118}$  取代，

25

$R^{112}$  代表鹵基、胺基、 $-COOR^{112a}$  ( $R^{112a}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基)、 $-CO-NH-CH_3$ 、 $-NH-COOR^{112a}$ 、吡咭基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、硫苯基、或視需要經一至三個選自包括鹵基、 $C_1-C_6$  烷氧基及三鹵基取代之  $C_1-C_6$  烷基

## 六、申請專利範圍

之取代基取代之苯基，

$R^{113}$  代表鹵基、羥基或  $C_1-C_6$  烷氧基-羰基，

$R^{114}$  代表鹵基，

$R^{115}$  代表 H、鹵基、胺基、羥基、硝基、氰基、

- 5  $C_1-C_6$  烷氧基、羰基、 $C_1-C_6$  烷酯基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、嗎福啉基- $C_1-C_6$  烷基-氧基、三鹵基取代之甲基、三鹵基取代之甲氧基、視需要經  $R^{115a}$  取代之  $C_1-C_{10}$  烷基、四唑基、脒基、 $-CON(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-SO_2N(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-N(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-SO_2R^{115d}$ 、或視需要經  $COOR^{115e}$  取代之  $C_2-C_6$  烯基，

$R^{115a}$  代表一或兩個選自包括羰基、嗎福啉基、羥基、氰基、 $C_1-C_6$  烷酯基、視需要經氰基- $C_1-C_6$  烷基取代之胺基甲醯基、或四唑基，

$R^{115b}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基，

- 15  $R^{115c}$  代表 H、脒基、嗎福啉基- $C_1-C_6$  烷基羰基、或經嗎福啉基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、 $C_1-C_6$  烷基及羥基  $C_1-C_6$  烷基取代之胺基、 $C_1-C_6$  烷氧基-羰基及羰基取代之  $C_1-C_6$  烷基，

或  $R^{115b}$  及  $R^{115c}$  一起與相鄰的 N 形成 5 或 6 員雜環，除了相鄰的 N 以外含一個 N 或 O 原子且視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代，

20

$R^{115d}$  代表羥基  $C_1-C_6$  烷基、或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{115e}$  代表氫或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{116}$  代表 H、或  $C_1-C_6$  烷基，

...

## 六、申請專利範圍

$R^{117}$  代表 H,

$R^{118}$  代表一至三個選自包括  $C_1-C_6$  烷基、 $-COOR^{118a}$   
( $R^{118a}$  是 H 或  $C_1-C_6$  烷基)及=O 之取代基,

$R^{12}$  代表  $C_1-C_6$  烷基、或  $-CO-C_1-C_6$  烷基,

5  $R^{13}$  是相同於  $R^{11}$ ,

或  $R^{12}$  及  $R^{13}$  一起與相鄰的 N 形成 4-6 員飽和雜環,  
除了相鄰的 N 原子以外有或無含一個 N 雜原子,且其  
視需要經一或兩個選自包括  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷酯基、  
苯基、鹵基-苯基、 $C_1-C_6$  烷氧基取代之苯基、或酮基  
10 之取代基取代,

$R^{14}$  及  $R^{15}$  是 H;

Y 是 CH;

$R^2$  是 H、 $C_1-C_6$  烷基或  $-COOR^{21}$ , 其中  $R^{21}$  是 H 或  
 $C_1-C_6$  烷基;

15  $R^3$  是噻吩基、 $C_1-C_6$  烷氧基取代之吡啶基、二噁烷  
稠合的苯基、二噁環戊烷稠合的苯基、或視需要經一  
至三個選自包括鹵基、 $C_1-C_6$  烷基、硝基、胺基、羥基、  
 $C_1-C_6$  硫烷基、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$  及  $-SO_2R^{35}$  之取代基取  
代之苯基,

20 其中  $R^{31}$  是  $C_1-C_6$  烷基羰基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基羰  
基、 $C_1-C_6$  烷基胺基羰基、 $-SO_2-R^{311}$ 、或視需要經  $R^{312}$   
取代之  $C_1-C_6$  烷基、或視需要經  $R^{312}$  取代之  $C_3-C_7$  環烷  
基,

$R^{311}$  代表  $C_1-C_6$  烷基,

...

## 六、申請專利範圍

5  $R^{312}$  代表  $C_1-C_6$  烷氧基、鹵基、視需要經  $C_1-C_6$  烷氧基取代之苯基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、 $C_1-C_6$  烷基及羥基  $C_1-C_6$  烷基取代之胺基、或 5-6 員飽和雜環含至多 2 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經一或三個選自包括  $C_1-C_6$  烷基、胺基甲醯基及二( $C_1-C_6$  烷基)胺基之取代基取代，

$R^{33}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{34}$  代表羧基  $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、或經  $R^{341}$  取代之  $C_1-C_6$  烷基，

10 其中  $R^{341}$  代表二甲胺基、 $C_1-C_6$  烷氧基、嗎福啉基、苯基、 $C_1-C_6$  烷基取代之六氫吡啶基、酮基吡咯啉基、或咪唑基，

15 或  $-NR^{33}R^{34}$  形成 5-6 員飽和雜環，視需要含一個選自包括 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代，

20  $R^{35}$  代表胺基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基  $C_1-C_6$  烷基胺基、視需要經羥基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷基取代之六氫吡啶基、 $C_1-C_6$  烷酯基  $C_1-C_6$  烷基胺基、嗎福啉基、視需要經羧基或  $C_1-C_6$  烷基取代之六氫吡啶基、或羥基  $C_1-C_6$  烷基胺基，

或其互變異構或立體異構物形式，或其生理上可接受之鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^1$  代表  $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NHR^{11}$  或  $-NR^{12}R^{13}$ ；

25  $R^{11}$  代表苯基羰基、視需要經  $COOR^{111}$  取代之噻吩

## 六、申請專利範圍

基( $R^{111}$  是 H 或  $C_1-C_6$  烷基)、嘓啖基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之咪啖基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之三啖基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之四啖基、視需要經  $R^{112}$ 、 $R^{113}$  及/或  $R^{114}$  取代之  $C_1-C_{10}$  直鏈或支鏈烷基、 $C_3-C_{10}$  環烷基、視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之苯基、視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之吡啖基、或 9-10 員苯并雜環其視需要含至多 3 個選自包括 N 及 S 之雜原子且視需要經  $R^{118}$  取代，

5  
10  
 $R^{112}$  代表鹵基、胺基、 $-COOR^{112a}$  ( $R^{112a}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基)、 $-CO-NH-CH_3$ 、 $-NH-COOR^{112a}$ 、吡咭基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、硫苯基、或視需要經一個選自包括鹵基、 $C_1-C_6$  烷氧基及三鹵基取代之甲基之取代基取代之苯基，

15  
 $R^{113}$  代表鹵基、羥基或  $C_1-C_6$  烷氧基-羰基，

$R^{114}$  代表鹵基，

20  
 $R^{115}$  代表 H、鹵基、胺基、羥基、硝基、氰基、羧基、 $C_1-C_6$  烷酯基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、嗎福啖基- $C_1-C_6$  烷基-氧基、三鹵基取代之甲基、三鹵基取代之甲氧基、視需要經  $R^{115a}$  取代之  $C_1-C_{10}$  直鏈或支鏈烷基、四啖基、脘基、 $-CON(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-SO_2N(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-N(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-SO_2R^{115d}$ 、或視需要經  $COOR^{115e}$  取代之  $C_2-C_6$  烯基，

$R^{115a}$  代表一或兩個選自包括羧基、嗎福啖基、羥基、氰基、 $C_1-C_6$  烷酯基、視需要經氰基- $C_1-C_6$  烷基取

## 六、申請專利範圍

代之胺基甲醯基、或四唑基，

$R^{115b}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{115c}$  代表 H、脒基、嗎福啉基- $C_1-C_6$  烷基羰基、  
或經嗎福啉基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、 $C_1-C_6$  烷基及羥基  
5  $C_1-C_6$  烷基取代之胺基、 $C_1-C_6$  烷氧基-羰基及羧基取代  
之直鏈或支鏈  $C_1-C_6$  烷基，

或  $R^{115b}$  及  $R^{115c}$  一起與相鄰的 N 形成 5 或 6 員飽  
和雜環，除了相鄰的 N 以外含一個 N 或 O 原子且視需  
要經  $C_1-C_6$  烷基取代，

10  $R^{115d}$  代表羥基  $C_1-C_6$  烷基、或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{115e}$  代表氫或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{116}$  代表 H、或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{117}$  代表 H、鹵基或  $C_1-C_6$  烷氧基，

$R^{118}$  代表一至三個選自包括  $C_1-C_6$  烷基、 $COOR^{118a}$

15 ( $R^{118a}$  為 H 或  $C_1-C_6$  烷基)及=O 之取代基，

$R^{12}$  代表  $C_1-C_6$  烷基、或  $-CO-C_1-C_6$  烷基，

$R^{13}$  是相同於  $R^{11}$ ，

或  $R^{12}$  及  $R^{13}$  一起與相鄰的 N 形成 4-6 員飽和雜環，  
除了相鄰的 N 原子以外有或無含一個 N 雜原子，且其  
視需要經一或兩個選自包括  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷酯基、  
20 苯基、鹵基取代之苯基、 $C_1-C_6$  烷氧基取代之苯基、或  
酮基之取代基取代，

Y 是 CH；

$R^2$  是 H、或  $C_1-C_6$  烷基；

...

## 六、申請專利範圍

5  $R^3$  是噻吩基、 $C_1-C_6$  烷氧基取代之吡啶基、二噁烷稠合的苯基、二噁環戊烷稠合的苯基、或視需要經一至三個選自包括鹵基、 $C_1-C_6$  烷基、硝基、胺基、羥基、 $C_1-C_6$  硫烷基、 $-OR^{31}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$  及  $-SO_2R^{35}$  之取代基取代之苯基，

其中  $R^{31}$  是  $C_1-C_6$  烷基羰基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基羰基、 $C_1-C_6$  烷基胺基羰基、 $-SO_2-R^{311}$ 、或視需要經  $R^{312}$  取代之直鏈-或支鏈- $C_1-C_6$  烷基、或視需要經  $R^{312}$  取代之環- $C_3-C_7$  烷基，

10  $R^{311}$  代表  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{312}$  代表選自包括  $C_1-C_6$  烷氧基、鹵基、視需要經  $C_1-C_6$  烷氧基取代之苯基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、 $C_1-C_6$  烷基及羥基  $C_1-C_6$  烷基取代之胺基、或 5-6 員飽和雜環含至多 2 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經  $C_1-C_6$  烷基、胺基甲醯基或二( $C_1-C_6$  烷基)胺基取代，

15

$R^{33}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{34}$  代表羰基  $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、或經  $R^{341}$  取代之  $C_1-C_6$  烷基，

20 其中  $R^{341}$  代表二甲胺基、 $C_1-C_6$  烷氧基、嗎福啉基、苯基、 $C_1-C_6$  烷基取代之六氫吡啶基、酮基吡咯啶基、或咪唑基，

或  $-NR^{33}R^{34}$  形成視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之嗎福啉基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之噻吡基、視需要經  $C_1-C_6$  烷基取代之六氫吡啶基、或視需要經  $C_1-C_6$  烷基

## 六、申請專利範圍

取代之吡咯啉基，

$R^{35}$  代表胺基、二( $C_1$ - $C_6$  烷基)胺基  $C_1$ - $C_6$  烷基胺基、  
羥基  $C_1$ - $C_6$  烷基胺基、 $C_1$ - $C_6$  烷酯基、 $C_1$ - $C_6$  烷胺基、嗎  
福啉基、視需要經羥基  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  烷基取代之  
5 六氫吡啶基、或視需要經羧基取代之六氫吡啶基，

或其互變異構或立體異構物形式，或其生理上可  
接受之鹽類。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中  $R^1$  代表  
-OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup> 或-NHR<sup>11</sup>；

10  $R^{11}$  代表視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之苯基、  
視需要經  $R^{115}$ 、 $R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之吡啶基、或 9-10  
員苯并雜環其視需要含至多 3 個 N 原子且視需要經  
 $R^{118}$  取代，

15  $R^{115}$  代表 H、鹵基、胺基、羥基、硝基、氰基、羧  
基、 $C_1$ - $C_6$  烷酯基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷基羰基、嗎  
福啉基- $C_1$ - $C_6$  烷基-氧基、三鹵基取代之甲基、三鹵基  
取代之甲氧基、視需要經  $R^{115a}$  取代之  $C_1$ - $C_{10}$  直鏈或支  
鏈烷基、四唑基、脒基、-CON( $R^{115b}$ ) $R^{115c}$ 、  
-SO<sub>2</sub>N( $R^{115b}$ ) $R^{115c}$ 、-N( $R^{115b}$ ) $R^{115c}$ 、-SO<sub>2</sub>R<sup>115d</sup>、或視需  
20 要經 COOR<sup>115e</sup> 取代之  $C_2$ - $C_6$  烯基，

$R^{115a}$  代表一或兩個選自包括嗎福啉基、羥基、氰  
基、 $C_1$ - $C_6$  烷酯基、或胺基甲醯基、，

$R^{115b}$  代表 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基，

$R^{115c}$  代表 H、脒基、嗎福啉基- $C_1$ - $C_6$  烷基羰基、  
25 或經嗎福啉基、二( $C_1$ - $C_6$  烷基)胺基、 $C_1$ - $C_6$  烷基及羥基



## 六、申請專利範圍

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基-羰基及羧基取代之直鏈或支鏈 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

或 R<sup>115b</sup> 及 R<sup>115c</sup> 一起與相鄰的 N 形成 5 或 6 員飽和雜環，除了相鄰的 N 以外含一個 N 或 O 原子且視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代，

5

R<sup>115d</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、或羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sup>115e</sup> 代表氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sup>116</sup> 代表 H、或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sup>117</sup> 代表 H，

10

R<sup>118</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、COOR<sup>118a</sup> (R<sup>118a</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)或=O (單或二)，

Y 是 CH；

R<sup>2</sup> 是 H；

R<sup>3</sup> 是或視需要經兩個選自包括 -OR<sup>31</sup> 及 -NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>

15

之取代基取代之苯基，

其中 R<sup>31</sup> 是視需要經 R<sup>312</sup> 取代之直鏈-或支鏈 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、視需要經 R<sup>312</sup> 取代之環-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 烷基，

R<sup>312</sup> 代表一個選自包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、鹵基、視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代之苯基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基及羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之胺基、或 5-6 員飽和雜環含至多 2 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、胺基甲醯基或二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基取代，

20

R<sup>33</sup> 代表 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sup>34</sup> 代表經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，或

## 六、申請專利範圍

-NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup> 形成視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之嗎福啉基，  
或其互變異構或立體異構物形式，或其生理上可  
接受之鹽類。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自包括下  
5 列化合物：
- [7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-(1H-  
吡啶-6-基)-胺；
- 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺  
基]-苄醯胺；
- 10 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺  
基]-5-甲氧基-苄醯胺；
- 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺  
基]-苄磺醯胺；
- [7-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-  
15 基]-(1H-吡啶-6-基)-醯胺；
- 4-胺基-2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-  
基胺基]-苄醯胺；
- (7-(3-甲氧基-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺基]-苯基)-咪  
唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺；
- 20 [7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶  
-5-基]-對甲苯基-胺；
- (2-甲磺醯基-苯基)-(7-(3-甲氧基-4-[(2-甲氧基-乙基)-  
甲基-胺基]-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-胺；
- 2-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧  
25 啶-5-基胺基]-菸鹼醯胺；

## 六、申請專利範圍

2-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺基]-苄醯胺；

(2-甲磺醯基-苯基)-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-胺；

5 4-[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺基]-酚；

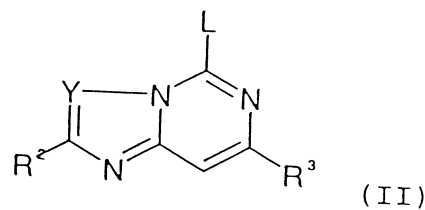
[7-(3-甲氧基-4-嗎福啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺基]-(4-甲氧基-苯基)-胺；及

10 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基胺基]-菸鹼醯胺；

或其互變異構或立體異構物形式，或其生理上可接受之鹽類。

5. 一種用於製備根據申請專利範圍第 1 項化合物之方法，包括使通式(II)之化合物

15



20

其中

Y 是 CH 或 N；

R<sup>2</sup> 是 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、胺基甲醯基或 -COOR<sup>21</sup>，其中 R<sup>21</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

25 R<sup>3</sup> 是噻吩基、視需要經鹵基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代之吡啶基、視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代之萘基、二噁

## 六、申請專利範圍

烷稠合的苯基、二呋環戊烷稠合的苯基、或視需要經一至三個選自包括鹵基、 $C_1-C_6$ 烷基、硝基、胺基、羥基、 $C_1-C_6$ 硫烷基、 $-OR^{31}$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$ 及 $-SO_2R^{35}$ 之取代基取代之苯基，

5 其中  $R^{31}$  及  $R^{32}$  是相同或不同且代表  $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷酯基、 $C_2-C_6$  烯基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基羰基、 $C_1-C_6$  烷基胺基羰基、 $-SO_2-R^{311}$ 、或視需要經  $R^{312}$  取代之直鏈-或支鏈- $C_1-C_6$  烷基、視需要經  $R^{312}$  取代之環- $C_3-C_7$  烷基，

10  $R^{311}$  代表  $C_1-C_6$  烷基、胺基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基  $C_1-C_6$  烷基胺基、 $C_1-C_6$  烷酯基  $C_1-C_6$  烷基胺基、或 5-6 員飽和雜環含至多 2 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經  $C_1-C_6$  烷基或羰基取代，

15  $R^{312}$  代表  $C_1-C_6$  烷氧基、鹵基、視需要經  $C_1-C_6$  烷氧基取代之苯基、二( $C_1-C_6$  烷基)胺基、 $C_1-C_6$  烷基及羥基  $C_1-C_6$  烷基取代之胺基、或 5-6 員飽和雜環含至多 2 個 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經一或三個選自包括  $C_1-C_6$  烷基、胺基甲醯基及二( $C_1-C_6$  烷基)胺基之取代基取代，

20  $R^{33}$  代表 H 或  $C_1-C_6$  烷基，

$R^{34}$  代表羰基  $C_1-C_6$  烷基羰基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、或視需要經  $R^{341}$  取代之  $C_1-C_6$  烷基，

其中  $R^{341}$  代表二甲胺基、 $C_1-C_6$  烷氧基、嗎福啉基、苯基、 $C_1-C_6$  烷基取代之六氫吡啶基、酮基吡咯啉基、

## 六、申請專利範圍

或咪唑基，

或-NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup> 形成 5-6 員飽和雜環視需要含一個選自包括 N、S 及/或 O 之雜原子且視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代，

- 5 R<sup>35</sup> 代表胺基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、視需要經羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之六氫吡咩基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、嗎福咩基、視需要經羧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之六氫吡啶基、或羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基；且

- 10 L 代表釋離基，  
與通式(III)之化合物反應



其中

- 15 R<sup>1</sup> 代表 -OR<sup>11</sup>、-SR<sup>11</sup>、-SOR<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、-NHR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> 或 -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>R<sup>11</sup>；

- 20 R<sup>11</sup> 代表 H、苯基羧基、視需要經 COOR<sup>111</sup> 取代之噻吩基(R<sup>111</sup> 是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、嘓啶基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之咪唑基、視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之三唑基、視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之四唑基、視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之噻二唑基、視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之吡咯啶基、環己烯基、視需要經 R<sup>112</sup>、R<sup>113</sup> 及/或 R<sup>114</sup> 取代之 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 直鏈或支鏈烷基、視需要經 R<sup>112</sup>、R<sup>113</sup> 及/或 R<sup>114</sup> 取代之 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 環烷基、視需要經 R<sup>115</sup>、R<sup>116</sup> 及/或 R<sup>117</sup> 取代之苯基、視需要經 R<sup>115</sup>、...

## 六、申請專利範圍

$R^{116}$  及/或  $R^{117}$  取代之吡啶基、或 9-10 員不飽和縮合環其視需要含至多 3 個選自包括 N、O 及 S 之雜原子且視需要經  $R^{118}$  取代，

5  $R^{112}$  代表鹵基、胺基、 $-\text{COOR}^{112a}$  ( $R^{112a}$  代表 H 或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基)、 $-\text{CO-NH-CH}_3$ 、 $-\text{CO-NH-(CH}_2)_p\text{CN}$  ( $p=0$ 、1、2、3、4、5 或 6)、 $-\text{NH-COOR}^{112a}$ 、吡啶基、四唑基、二氫硫苯基、嗎福啉基、六氫吡啶基、二( $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基)胺基、吡啶基、吡啶基、硫苯基、或視需要經一至三個選自包括鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基及三鹵基取代之  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基之取代基取代之苯基，

$R^{113}$  代表鹵基、羥基或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基-羰基，

$R^{114}$  代表鹵基，

15  $R^{115}$  代表 H、鹵基、胺基、羥基、硝基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷氧基、羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷酯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基羰基、嗎福啉基- $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基-氧基、羰基- $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基-氧基、三鹵基取代之甲基、三鹵基取代之甲氧基、視需要經  $R^{115a}$  取代之  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  直鏈或支鏈烷基、視需要經  $R^{115a}$  取代之  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  環烷基、四唑基、脒基、 $-\text{CON}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2R^{115d}$ 、 $-\text{SOR}^{115d}$ 、 $-\text{SR}^{115d}$ 、或視需要經  $R^{115e}$  取代之  $\text{C}_2\text{-C}_6$  烯基，

20  $R^{115a}$  代表一或兩個選自包括羰基、嗎福啉基、嗎福啉基-羰基、胺基、羥基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷酯基、視需要經氰基- $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基取代之胺基甲醯基、甲胺基-羰基、二甲胺基-羰基、 $-\text{NH-SO}_2\text{-CH}_3$ 、四唑基、視需要

## 六、申請專利範圍

經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之二氫嘔唑基、及 9-10 員不飽和縮合環其含 1 個 N 原子且視需要經 =O 取代，

R<sup>115b</sup> 代表 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

5 R<sup>115c</sup> 代表 H、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基胺基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基、脞基、嗎福啉基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、羧基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、或視需要經一或兩個選自包括羥基、苯基、嗎福啉基、二(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基及羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基-羰基及羧基之取代基取代之直鏈或支鏈 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

10 或 R<sup>115b</sup> 及 R<sup>115c</sup> 一起與相鄰的 N 形成 5 或 6 員飽和雜環，除了相鄰的 N 以外含一個 N 或 O 原子且視需要經 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代，

R<sup>115d</sup> 代表羥基、羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羥基-羰基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

15 R<sup>115e</sup> 代表氫或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sup>116</sup> 代表 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、鹵基或胺基甲醯基，

R<sup>117</sup> 代表 H、鹵基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，

20 R<sup>118</sup> 代表一至三個選自包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-COOR<sup>118a</sup> (H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)及 =O 之取代基，

R<sup>12</sup> 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CN (q=0、1、2、3、4、5 或 6)、-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、或 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基，  
R<sup>13</sup> 是相同於 R<sup>11</sup>，

25 或 R<sup>12</sup> 及 R<sup>13</sup> 一起與相鄰的 N 形成 4-6 員飽和雜環，

## 六、申請專利範圍

除了相鄰的 N 原子以外有或無含一個 O、N 及 S 之雜原子，此 4-6 員雜環視需要與二呋環戊烷形成螺環，或視需要與苯稠合，及/或視需要經一或兩個選自包括 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羥基、羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、  
5 羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基、胺基甲醯基、苯基、鹵基取代之苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代之苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基取代之苯基、硝基苯基、羥基苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基苯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酯基苯基、視需要經 CF<sub>3</sub> 取代之吡啶基、嘧啶基、  
10 C<sub>3-7</sub> 環烷基、二氧戊環基、六氫吡啶基、鹵基取代之苯基羰基、呋喃基羰基、氰基、二甲胺基、苄基、酮基、胡椒基甲基、鹵基取代之二苯基甲基及三氟羰基胺基之取代基取代，

R<sup>14</sup> 及 R<sup>15</sup> 是相同或不同且代表 H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、羥基、羥基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、氰基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 環烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基羰基；  
15

在惰性溶劑中，如果適當時在鹼存在下及/或在輔劑存在下進行。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其用於製造治療與 SyK 酪胺酸激酶活性相關的疾病之藥劑為活性成份。  
20

7. 一種治療與 Syk 酪胺酸激酶活性相關的疾病之醫藥組成物，其包含有效量根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其互變異構物或立體異構物形式或其生理上可接受之鹽類。

25 8. 根據申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其中該疾病



## 六、申請專利範圍

選自包括氣喘、過敏性鼻炎、異位性皮膚炎、食物過敏、接觸過敏、蕁麻疹、結膜炎及春季白內障。

9. 根據申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其用於抑制免疫反應。
- 5 10. 根據申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其用於治療凝血。
11. 根據申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其用於治療腫瘤。

10