

發明專利說明書 200526645

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93129574

※ 申請日期：93-9-30

※IPC 分類：C07D 405/14, 409/14,

一、發明名稱：(中文/英文)

401/14, 411/04,

嘧啶-2-胺衍生物

A61K 31/506,

NEW PYRIMIDIN-2-AMINE DERIVATIVES

A61P 11/06, 37/06, 7/10,

二、申請人：(共1人)

3/10

姓名或名稱：(中文/英文)

西班牙商 艾米羅普德思法瑪公司/ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.,

代表人：(中文/英文) 1. 博多 波爾加/PEDRO BERGA

2. 約瑟 馬 巴拉舒斯/JOSE MA PALACIOS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

西班牙巴塞隆那 08022, 隆達迪大主教區 151

Ronda del General Mitre 151, 08022 Barcelona, Spain

國 籍：(中文/英文) 西班牙/ES

三、發明人：(共2人)

姓 名：(中文/英文)

1. 柏納特 維多 強/ BERNAT VIDAL, JUAN

2. 克莉斯汀娜 艾斯提芙 崔兒思/ CRISTINA ESTEVE TRIAS

國 籍：(中文/英文) 1. 西班牙/ES 2. 西班牙/ES

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

西班牙;2003/10/02;P200302275

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種 A_{2B} 腺甘酸受體之新式拮抗劑。這些化合物有助於治療、預防或抑制已知可受到 A_{2B} 腺甘酸受體之拮抗作用改善之疾病或失調，例如氣喘、過敏性疾病、發炎、動脈硬化症、高血壓、胃腸管失調、細胞增生失調、糖尿病、與自我免疫疾病。

【先前技術】

腺甘酸係透過特定細胞膜受體而管理數個生理功能，這些細胞膜受體為結合有 G-蛋白之受體家族成員。目前已經鑑定與分類出四個不同之腺甘酸受體： A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 與 A_3 。

A_{2B} 腺甘酸受體之亞型(見 Feoktistov, I., Biaggioni, I. Pharmacol. Rev. 1997, 49, 381-402)在多種的人類與鼠類組織中已經被鑑定出來，且係有關於調節血管張力、平滑肌成長、血管新生、肝糖生成、排便、腸分泌物與肥大細胞釋放。

鑒於受到腺甘酸受體活性調節之生理效應，近來已有數個 A_{2B} 受體拮抗劑被使用在治療或預防氣喘、甲狀腺腫、過敏性疾病、高血壓、動脈硬化症、再灌注性傷害、心肌缺血、視網膜病、發炎、胃腸管失調、細胞增生失調、糖尿病、與/或自我免疫疾病。參見例如 WO03/063800、WO03/042214、WO 03/035639、WO02/42298、EP 1283056、

WO 01/16134、WO 01/02400、WO01/60350 或 WO 00/73307。

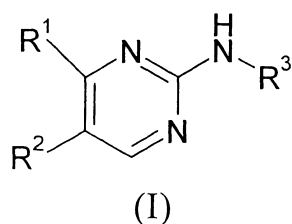
【發明內容】

目前已發現部分之嘧啶-2-胺衍生物係 A_{2B} 腺甘酸受體之新式有效與選擇性拮抗劑且因此可被用在治療或預防這些疾病。

本發明之其他目的係在提供一種方法以製備該化合物；包括一有效數量之該化合物之藥物組成；使用此化合物於一藥劑之製備上以治療可受到 A_{2B} 腺甘酸受體之拮抗作用改善病理狀態或疾病；以及可受到 A_{2B} 腺甘酸受體之拮抗作用改善病理狀態或疾病之治療方法，包括需要治療之一對象之服用本發明之化合物之方法。

【實施方式】

因此，本發明係有關於一種具有化學式(1)之新式嘧啶-2-胺衍生物

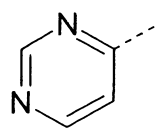


其中，

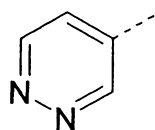
R^1 代表單環或多環，芳香基或雜芳香基係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫

氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}''')\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}''')-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基；

R^2 代表一選擇自化學式(IIa)或(IIb)之單環之含 N 雜芳香基：



(IIa)



(IIb)

化學式(IIa)或(IIb)之官能基係選擇性地被由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{N}(\text{R}''')\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}''')-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基；

R^3 代表單環或多環，雜芳香基係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈、選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支

鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、 $-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基；

或一 N-氧化物或一其藥學上可接受之鹽類。

此處所提到之術語低烷基包含具有 1 至 8 個，較佳為 1 至 6 個且更佳為 1 至 4 個碳原子之選擇性取代的直鏈或支鏈基。該烷基中之取代基係選擇自鹵素原子與氫氧基。

例子包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基與第三丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、異戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基與異己基。

此處所提到之術語低烷氧基包含選擇性取代的直鏈或支鏈含氧基，且每一含氧基均具有 1 至 8 個，較佳為 1 至 6 個且更佳為 1 至 4 個碳原子之烷基部分。該烷氧基中之取代基係選擇自鹵素原子與氫氧基。

較佳之烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氫氧甲氧基、2-氫氧乙氧基或 2-氫氧丙氧基。

此處所提到之術語低烷硫基包含具有 1 至 8 個，較佳為 1 至 6 個且更佳為 1 至 4 個碳原子之選擇性取代的直鏈或支鏈烷基。該烷硫基中之取代基係選擇自鹵素原子與氫氧基。

較佳之選擇性取代之烷硫基包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、三氟甲硫基、二氟甲硫基、氫氧甲硫基、2-氫氧乙硫基或 2-氫氧丙硫基。

此處所提到之術語環狀基，除非另外指明，否則包含碳環基與雜環基。此環狀基可包括一或多環。碳環基可為芳香族基或脂環基，例如環烷基。雜環基可包括雜芳香基。

此處所提到之術語芳香族基一般包括一 5 至 14 環之芳香族環系統，例如 5 或 6 環，其可包含一或多個選擇自 O、S 與 N 之雜原子。當沒有雜原子存在時，官能基被稱為芳香基，且當存在有至少一雜原子時則其被稱為雜芳香基。此官能基可為單環或多環，例如苯基或萘基。當一芳香族基具有 2 或多個取代基時，則這些取代基可以為相同或不同。

此處所提到之術語芳香基一般包括 C_5-C_{14} 單環或多環芳香基，例如苯基或萘基，蔥基或菲基。較佳者為苯基。當一芳香基具有 2 或多個取代基時，則這些取代基可以為相同或不同。

此處所提到之術語雜芳香族基一般包括 5 至 14 環系

統，其可包含至少一個雜芳香環與包含一或多個選擇自 O、S 與 N 之雜原子。此雜芳香基可為單環或兩環或多環，其中至少一環包含有一雜原子。

例子包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、呋喃基、惡二唑基、惡唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、苯並噻唑基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、奎林基、異奎林基、二氮萘基、奎喔啉、奎嗪基、肉啉基、三唑基、吲哚啉基、異吲哚啉基、異吲哚、咪唑烷基、蝶啶基與吡唑基。較佳者為吡啶基、噻吩、呋喃基、嘧啶基與奎林基。

當一雜芳香基具有 2 或多個取代基時，則這些取代基可以為相同或不同。

如同此處所提，本發明之一般結構中某些原子、官能基、部分、鏈或環係選擇性取代的。這表示這些原子、官能基、部分、鏈或環可為未取代或者是在任何位置上被一或多，例如 1、2、3 或 4 取代基所取代，藉此鏈結至未取代原子、官能基、部分、鏈或環之氫原子可被化性可接受之原子、官能基、部分、鏈或環取代。當兩個或多個取代基出現時，則這些取代基可以為相同或不同。

此處所提到之術語鹵素原子包括氯、氟、溴或碘原子，較佳為氟、氯或溴原子，最佳者為氯或氟。當此術語鹵素被用作字首時具有相同意思。

此處所提到之術語藥學上可接受之鹽類包括藥學上可

接受之酸或鹼之鹽類。藥學上可接受之酸包括無機酸，例如氫氯酸、硫酸、磷酸、雙磷酸、氫溴酸、氫碘酸與硝酸以及有機酸，例如檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、抗壞血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、醋酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸或對甲苯磺酸。藥學上可接受之鹼包括鹼金屬（例如鈉或鉀）與鹼土金屬（例如鈣或鎂）氫氧化物與有機鹽基，例如烷基胺、芳香烷基胺與雜環胺。

其他依據本發明之較佳鹽類為四級銨化合物，其中等價之陰離子(X^-)係結合正價之 N 原子。 X^- 可為各種礦物酸之陰離子，例如氯、溴、碘、磺胺鹽、硝酸鹽、磷酸鹽或一有機酸之陰離子例如醋酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、蘋果酸鹽、杏仁酸鹽、三氟醋酸鹽、甲磺胺鹽與對甲苯磺胺鹽。 X^- 較佳為選擇自氯、溴、碘、硫酸鹽、硝酸鹽、醋酸鹽、順丁烯二酸鹽、草酸鹽、琥珀酸鹽或三氟醋酸鹽之陰離子。更佳之 X^- 為氯、溴、三氟醋酸鹽或甲磺胺鹽。

如同此處所用，一 N-氧化物係利用傳統氧化劑而由分子中之三級基礎胺或亞胺形成。

在本發明之較佳化合物中，其中 R^2 係代表一嘧啶基或一噻嗪基，其係選擇性地被選自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、

氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R'R'')C(O)-R'$ 、 $-N(R'R'')C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基。

在較佳之化合物中，其中 R^2 係代表一嘧啶基或一噻嗪基，其可選擇性地被一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基所取代。在更佳者中 R^2 係代表選擇自嘧啶-4-基、2-甲硫基-嘧啶-4-基與噻嗪-4-基之一官能基。

而且較佳之化合物中，其中 R^3 代表包括含氮六環或環結構中不含氮之五環雜芳香基之單環或者是多環雜芳香基，雜芳香基係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、 $-SH$ 、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R'R'')C(O)-R'$ 、 $-N(R'R'')C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基。

在本發明之其他較佳化合物中， R^3 代表包括含氮六環之單環或者是多環雜芳香基，雜芳香基係選擇性地被選擇

自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、 $-SH$ 、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)-R'$ 、 $-N(R'')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基。

在本發明之化合物中，更佳者為 R^3 代表選自於由吡啶、嘧啶、噻嗪、異奎林、奎林、二氮萘、吡啶-2(1H)-酮、呋喃以及噻吩所組成之族群之其餘部分，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、 $-SH$ 、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R'')C(O)-R'$ 、 $-N(R'')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基。

在另一種較佳例子中，其中 R^3 係選擇自吡啶、嘧啶、噻嗪、異奎林、奎林、二氮萘、吡啶-2(1H)-酮所組成之族群，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈

選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基與氰基所組成之族群之一取代基所取代。

更佳者， R^3 係選自吡啶與吡啶-2(1H)-酮所組成之族群之一官能基，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基與氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基與氰基所組成之族群之一取代基所取代。

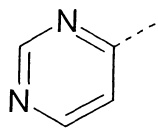
另一更佳者， R^3 係代表選自 1-氧化吡啶-3-基、嘧啶-5-基、5-甲氧基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、吡嗪-2-基、5-氰基-吡啶-3-基、1-氧化吡啶-5-基、2-(甲硫基)嘧啶-4-基、6-(苄氧基)吡啶-3-基、6-氧基-1,6-二氫氧基吡啶-3-基、1,6-二氮萘-8-基、異奎林-4-基、奎林-3-基、吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、吡啶-2-基、6-氟吡啶-3-基、4-甲基吡啶-3-基與噻嗪-4-基所組成之一官能基。另一較佳者， R^3 係代表選擇自吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、吡啶-2-基、6-氟吡啶-3-基、4-甲氧基吡啶-3-基與噻嗪-4-基所組成之一官能基。

最佳者， R^1 係代表選擇自苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基與吡啶-4-基之一官能基，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的

低烷基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、 $-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基。更佳者， R^1 係選擇自苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基與噻吩-2-基之一官能基，且其均選擇性地被一鹵素原子取代。更佳者， R^1 係選擇自呋喃-2-基、噻吩-2-基與 3-氟苯基之一官能基，以及最佳者 R^1 係未取代之呋喃-2-基與未取代之噻吩-2-基。

在本發明之較佳化合物中，其中 R^2 係代表一嘧啶基或一噻嗪基，其係選擇性地被由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、 $-SH$ 、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、 $-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基。

典型上， R^2 代表一具有化學式(IIa)單環雜芳香基：



(IIa)

具有化學式(IIa)之官能基係選擇性地被由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、 $-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基；以及 R^3 係代表吡啶基、選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、 $-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基。

在本發明之其他較佳化合物中，其中 R^2 係代表一嘧啶基或一噻嗪基，其係選擇性地被由一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基所取代。在最佳之化合物中，其中 R^2 係代表未取代之嘧啶-4-基與未取代之噻嗪-4-基。

在本發明之特別較佳化合物中，其中 R^1 係選擇自苯

基、呋喃-2-基、呋喃-3-基與噻吩-2-基之一官能基，且其均選擇性地被一鹵素原子取代， R^2 係代表一嘧啶基或一噻嗪基，其係選擇性地被由一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基所取代以及 R^3 係選擇自由吡啶、嘧啶、噻嗪、異奎林、奎林、二氮萘、吡啶-2(1H)-酮所組成之族群且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基與氰基所組成之族群之一官能基所取代以及其藥學上可接受之鹽類與 N-氧化物。

在本發明之另一較佳化合物中，其中 R^1 係代表選擇自未取代之呋喃-2-基與未取代之噻吩-2-基之一官能基， R^2 係代表未取代之嘧啶-4-基或未取代之噻嗪-4-基，以及 R^3 係選擇自由吡啶、嘧啶、噻嗪、異奎林、奎林、二氮萘、吡啶-2(1H)-酮所組成之族群，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基與氰基所組成之族群之一官能基所取代，以及其藥學上可接受之鹽類與 N-氧化物。

本發明之特別之個別化合物包括：

4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

N-(6-氟吡啶-3-基)-4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

N-吡啶-3-基-4'-噻吩-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(3-氟苯基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(3-氟苯基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-
胺；

4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(甲硫基)-4,5'-
雙嘧啶-2'-胺；

4'-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-
胺；

4-(2-呋喃基)-5-噻吩-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-2-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-(1-氧化吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-
胺；

4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-吡嗪-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-yl]氨基}煙酸腈；

4'-(2-呋喃基)-N-(1-氧化嘧啶-5-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]-4,5'-雙嘧啶-2'-
胺；

N-[6-(苄氧基)吡啶-3-基]-4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-
胺；

5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-基]氨基}吡啶-2(1H)-
酮；

4'-(2-呋喃基)-N-1,6-二氮萘-8-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-異奎林-4-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-奎林-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(3-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(3-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

N-嘧啶-5-基-4'-(2-噻吩)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

N-(1-氧化吡啶-3-基)-4'-(2-噻吩)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

5-噻嗪基-4-基-N-吡啶-3-基-4-(2-噻吩)嘧啶-2-胺；

4-(2-呋喃基)-5-噻嗪-4-基-N-嘧啶-5-基嘧啶-2-胺。

其中較令人注意者為：

4'-(2-氟苯基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-氟苯基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-
胺；

N-(6-氟吡啶-3-基)-4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

N-吡啶-3-基-4'-噻吩-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

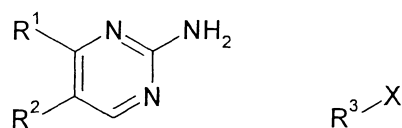
4-(2-呋喃基)-5-噻嗪-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-2-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-(1-氧化吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-基]氨基}吡啶-2(1H)-
酮。

依據本發明之一特徵，具有通式(I)之化合物係利用結合具有化學式(IX)之一化合物，其中 R^1 與 R^2 如同上述定義，與具有化學式(III)之一化合物，其中 R^3 如同上述定義且 X 為鹵素，較佳為溴、碘或氯。



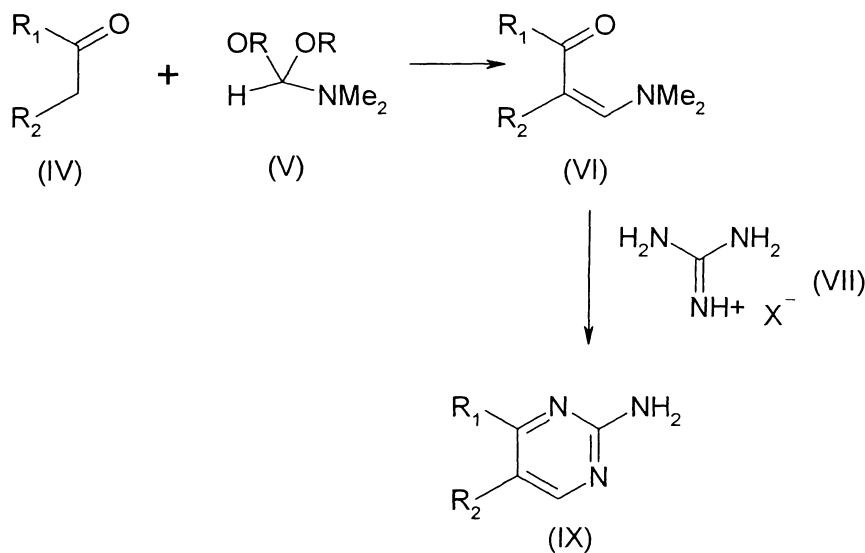
(IX)

(III)



此反應是使用一般鈀與/或銅催化法使胺類芳香化。(請參考 Yin, J. et al. *Org. Lett.* **2002**, 4(20), 3481 and Buchwald S. L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421)。

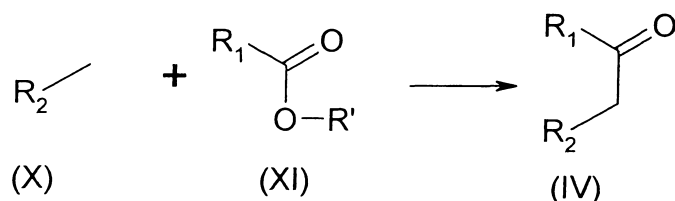
利用一對應之乙酮衍生物(IV)之兩步驟反應可製得具有化學式(IX)之中間體化合物。



首先，在室溫下使具有化學式(IV)之化合物在具有化學式(V)之純二甲基甲醯胺二烷基乙縮醛(較佳為二甲基縮醛)中反應。接著，在一有機溶劑中，較佳者為一極性疏離子溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺、二氧陸園、丙酮或四氫呋喃，且在一鹼(例如碳酸鉀)存在之情況下，使具有化學式(VI)之對應二甲氨基丙酮衍生物與具有鹽類(VII)形式(例如鹵化物或碳酸鹽)之胍反應，以及反應溫度為 15°C 至 110°C

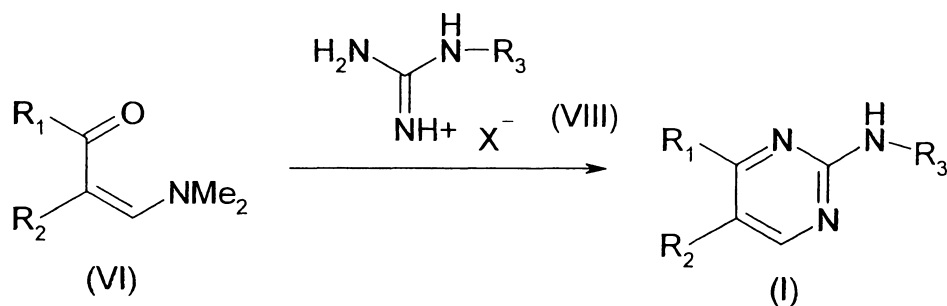
藉以產生具有化學式(IX)之化合物。

如下面圖示，使一甲基取代之雜芳香族環(X)與芳香族或雜芳香族羧酸酯(較佳為甲基或乙基酯)(XI)反應可獲得具有化學式(IV)之中間體化合物。



此反應係在一有機溶劑中進行，較佳為一極性疏離子溶劑例如四氫呋喃，且存在有一鹼，例如鋰雙(三甲基矽)醯胺，且在溫度為 -70°C 至 50°C 之情況下以產生具有化學式(IV)之化合物。

或者是，依據下圖，藉由具有化學式(VI)之對應之二甲氨基丙酮衍生物與具有通式(VIII)之有取代的胍之縮合反應，可以製備具有通式(I)之化合物。



利用已知之方法可以製備具有通式(VIII)之胍(例如參見 Barber, C.G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 181-184)。

當官能基 R^1 至 R^3 在上述之過程中可受到化學反應之影

響或者是不相容於該過程時，也可輕易地採用另種利用有機合成化學方法之過程藉以例如保護官能基與最後消除保護基。

也可以使用已知之方法將具有化學式(I)之嘧啶-2-胺衍生物轉換成藥學上可接受之鹽類或 N-氧化物。較佳之鹽類為酸附加鹽，且係藉由處理有機或無機酸例如反丁烯二酸、酒石酸、琥珀酸或氫氯酸而獲得。而且，具有酸性官能基之具有化學式(I)之嘧啶-2-胺衍生物可藉由與鹼金屬氫氧化物或一有機鹼例如氫氧化鈉或鉀反應而被轉換成藥學上可接受之鹽類。利用已知之過程，此形成之酸或鹼附加鹽可與合適之藥學上可接受相對離子互換。

腺肝酸 1 受體亞型競爭物放射性配基結合分析

代表人體基因重組 A₁ 受體之 CHO-K1 胞係購自 Euroscreen(比利時)。製備薄膜時，使用一細胞刮匙從細胞培養盤中收集細胞，再懸浮在 10-15 ml 之均勻緩衝溶液中(Tris-HCL 15mM pH 7.5，MgCl₂ 2mM，EDTA 0.3 mM，EGTA 1mM)，使其均勻化且於 40.000 g 離心處理 25 分鐘。將獲得之粒狀物再次懸浮在相同緩衝溶液中且再次離心處理 25 分鐘。最後，粒狀物再次懸浮在 500 μ l 之儲存緩衝溶液(Tris-HCL 7.5mM pH 7.5，MgCl₂ 12.5mM，EDTA 0.3 mM，EGTA 1mM，蔗糖 250mM)中，總蛋白質含量係在此儲存緩衝溶液中測定。

競爭物分析之進行係在 25°C 於總體積為 100 μ l 之緩衝溶液(Hepes 20 mM pH 7.4，NaCl 100 mM，MgCl₂ 10 mM，

2 U/ml 腺甘酸脫氨酶)中培養 15 g 之 A₁-薄膜，2nM [³H]-DPCPX (Amersham)作為放射性配基以及 10 M 之未標籤 DPDCPX 配基 1 小時。使用已在 250 l 之相同緩衝溶液中預先培養 15 分鐘之培養盤(Millipore MAFCN0B50)以 250 l 之緩衝溶液(Hepes 20 mM pH 7.4，NaCl 100 mM，MgCl₂ 10 mM)過濾與清洗樣品 4 次。使用 30 l 之 LSC Universol (ICN)於 Wallac 1450 Microbeta 計數器中計算樣品數量。使用 10 M R-PIA 進行非特定結合之測試。

腺肝酸 2A 受體亞型競爭物放射性配基結合分析

從穩定轉移感染人體基因重組 A_{2A} 受體之癌細胞(Hela cells)中製得薄膜。製備薄膜時，使用一細胞刮匙從細胞培養盤中收集細胞，再懸浮在 10-15 ml 之均勻緩衝溶液中(Tris-HCL 5mM，EDTA 2 mM)，均勻化且於 4°C，1.000g 離心處理 10 分鐘。再取得表層物質並以 4°C，50.000g 離心處理 1 小時。最後，粒狀物再次懸浮在 100-500 l 之儲存緩衝溶液(Tris-HCL 50mM pH 7.4)中，總蛋白質含量係在此儲存緩衝溶液中測定。

競爭物分析之進行係在 25°C 於總體積為 100 l 之緩衝溶液(Tris-HCL 50 mM pH 7.4，EDTA 1 mM，MgCl₂ 10 mM，2 U/ml 腺甘酸脫氨酶)中進行 30 分鐘培養 5 g 之 A_{2A}-薄膜，3nM [³H]-ZM241385(Tocris)作為放射性配基以及 50 M 之未標籤 ZM241485 配基。然後，使用已在 250 l 之相同緩衝溶液中預先培養 15 分鐘之培養盤(Millipore MAFCN0B50)以 250 l 之緩衝溶液(Tris-HCL 50 mM pH

7.4, EDTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM)過濾與清洗樣品 4 次。使用 30 μ l 之 LSC Universol (ICN) 於 Wallac 1450 Microbeta 計數器中計算樣品數量。使用 50 μ M 之 NECA 進行非特定結合之測試。

腺肝酸 2B 受體亞型競爭物放射性配基結合分析

衍生自轉移感染人體基因重組 A_{2B} 受體之 HEK 293 細胞之薄膜係從 Receptor 生物學公司購得。競爭物分析之進行係培養 18 μ g 之 A_{2B}-薄膜, 35nM [³H]-DPCPX(Amersham) 作為放射性配基以及 400 μ M 之未標籤 DPCPX 配基, 在 25°C 於總體積為 100 μ l 之緩衝溶液(Tris-HCL 50 mM pH 6.5, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, 苯甲醯胺 0.1mM, 2 U/ml 腺甘酸脫氨酶)中進行 30 分鐘。然後, 使用已在 250 μ l 之相同緩衝溶液中預先培養 15 分鐘之培養盤(Millipore MAFCN0B50)以 250 μ l 之緩衝溶液(Tris-HCL 50 mM pH 6.5)過濾與清洗樣品 4 次。使用 30 μ l 之 LSC Universol (ICN) 於 Wallac 1450 Microbeta 計數器中計算樣品數量。使用 400 μ M 之 NECA 進行非特定結合之測試。

腺肝酸 3 受體亞型競爭物放射性配基結合分析

從穩定轉移感染人體基因重組 A₃ 受體之癌細胞(Hela cells)中製得薄膜。製備薄膜時, 使用一細胞刮匙從細胞培養盤中收集細胞, 再懸浮在 10-15 ml 之均勻緩衝溶液中(Tris-HCL 5mM, EDTA 2 mM), 使其均勻化且於 4°C, 1.000g 離心處理 10 分鐘。再取得表層物質並以 4°C, 50.000g 離心處理 1 小時。最後, 粒狀物再次懸浮在 100-500 μ l 之儲

存緩衝溶液(Tris-HCL 50mM pH 7.4)中，總蛋白質含量係在此儲存緩衝溶液中測定。

競爭物分析之進行係培養 100 μ g 之 A_3 -薄膜，30nM [3 H]-NECA (Amersham)作為放射性配基以及 50 μ M 之未標籤 NECA 配基，在 25°C 於總體積為 100 μ l 之緩衝溶液(Tris-HCL 50 mM pH 7.4, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1mM, 2 U/ml 腺甘酸脫氫酶)中 3 小時。使用已在 250 μ l 之相同緩衝溶液中預先培養 15 分鐘之培養盤(Millipore MAFCN0B50)以 250 μ l 之緩衝溶液(Tris-HCL 50 mM pH 7.4)過濾與清洗樣品 4 次。使用 30 μ l 之 LSC Universol (ICN)於 Wallac 1450 Microbeta 計數器中計算樣品數量。使用 100 μ M 之 R-PIA 進行非特定結合之測試。

腺肝酸 2B 受體亞型功能細胞 cAMP 分析

此分析之進行係利用轉移感染人體基因重組 A_{2B} 受體之 CHO-K1 與一商業 EIA 工具(Amersham, RPN225)。細胞係以 10000 胞/井之方式被種在 96 井盤中。24 小時之後，這些盤被放上冰上 5 分鐘，移除介質，且以 100 μ l 之培養介質(Hepes 25 mM, DMEM-F12)沖洗所有的井兩次。清洗之後，加入 Rolipram (30 μ M)與拮抗劑於 100 μ l 之培養介質，且於 37°C 培養這些盤 15 分鐘。然後，加入 NECA 以達到最後之濃度 10 μ M，且於 37°C 另外培養這些盤 15 分鐘。在培養之後，從所有之井中移除介質，加入 200 μ l 裂解緩衝液(來自 Amersham RPN225 之反應性 1B)，以及在室溫下輕微搖動十分鐘以培養這些盤。裂解之後，將溶菌液

轉移至一已預先以抗兔抗體處理過之盤中，將 100 μ l 之兔子抗-cAMP 血清加入井中且在 4°C 培養這些盤 2 小時。加入結合有過氧化酶之 cAMP，以及在 4°C 培養這些盤 1 小時。以 100 μ l 之緩衝液(清洗緩衝液，Amersham RPN225)清洗這些盤 4 次。清洗之後，加入 150 μ l 之過氧化酶基質於井中且在室溫下培養這些盤 1 小時。最後，加入 100 μ l 之 1M 硫酸以停止此反應且再 450-495 nm 測量 OD。

其結果顯示於表 1 中。使用下列方程式可計算出功能 K_i (Cheng Y. C. And Prusoff W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099-3108)： K_i (cAMP, nM)=[$IC_{50}/(1+([C]/K_d))$]，其中 IC_{50} 為測試化合物之 IC_{50} ，[C]為總 NECA 濃度，且 K_d 為 NECA 之 EC_{50} 。

表 1

例子	結合人體 A ₁ K _i (nM)	結合人體 A _{2A} K _i (nM)	cAMP 測試 人體 A _{2B} K _i * (nM)	結合人體 A ₃ K _i (nM)
1	14% @1 μ M	2537	17	1096
2	5% @1 μ M	14% @1 μ M	55	4315
4	30% @1 μ M	21% @1 μ M	100	1692
6	31% @1 μ M	620	12	310
11	23% @1 μ M	17% @1 μ M	70	407
12	4% @ 1 μ M	7% @ 1 μ M	57	846
13	3% @ 1 μ M	15% @ 1 μ M	12	1442
21	0% @ 1 μ M	0% @ 1 μ M	17	2787

* 功能 K_i .

從表 1 中可知具有化學式(I)之化合物為 A_{2B} 腺甘酸受體亞型之有效抑制劑，且對於其他腺甘酸受體亞型具有選擇性。本發明之較佳嘧啶-2-胺衍生物控制 A_{2B} 抑制劑(如上述之定義所決定)之一功能 K_i 值為少於 100 nM，較佳為少於 60 nM 且最佳為少於 20 nM。

本發明之嘧啶-2-胺衍生物有助於治療或預防疾病，此疾病已知可受到 A_{2B} 腺甘酸受體之拮抗劑之治療而改善。此疾病例如為氣喘、甲狀腺腫、過敏性疾病、發炎、再灌注性傷害、心肌缺血、動脈硬化症、高血壓、視網膜病、糖尿病、胃腸管失調、與/或自我免疫疾病。可使用本發明之化合物治療或預防之自我免疫疾病之例子為艾迪生病、自我免疫溶血性貧血、克隆氏症、古德巴斯德症候群、葛瑞芙氏症、橋本氏甲狀腺炎、特發性血小板低下紫斑症、胰島素依賴型糖尿病、多發性硬化症、重症肌無力、尋常性天疱瘡、惡性貧血、鏈球菌感染後腎絲球腎炎、牛皮癬、風濕性關節炎、硬皮病、修格連氏症候群、自發性不孕症以及紅斑狼瘡症。

因此，本發明之嘧啶-2-胺衍生物與其藥學上可接受鹽類以及包含此化合物與/或其鹽類之藥物組成可被用於人體失調之治療方法中，其包括提供一有效數量之本發明嘧啶-2-胺衍生物或其藥學上可接受鹽類於一需要此治療之對象上。

本發明也提供藥物組成，包括，作為一活性成分，至少一具有化學式(I)之嘧啶-2-胺衍生物或一其藥學上可接

受鹽類結合一藥學上可接受輔藥，例如一載體或稀釋劑。依據配方之本質或者運用前是否需要稀釋，此活性成分可包括 0.001%至 99%重量比，較佳為 0.01%至 90%重量比之合成物。較佳者，這些合成物係被作成適合於口服、局部、鼻、直腸、經皮或血管注射等用法。

此屬於習知技術之藥學上可接受輔藥係與有效化合物或此化合物之鹽類混合藉以成為本發明之合成物，且實際使用之輔藥尤其係依據施加此合成物之方法。

本發明之合成物較佳係採用注射與此類用法。在此例子中，口服之合成物可作成藥錠、持續性藥錠、舌下錠、膠囊、氣懸膠吸入劑、吸入劑溶液、肝粉吸入劑或液態藥劑，例如混合物、酏劑、糖漿或懸浮液，上述這些均包含本發明之化合物；此藥劑可以習知之方法製得。

這些可用於製備合成物之稀釋劑包括這些相容於活性成分之液體或固體稀釋劑，假如需要的話可連同著色或調味劑。藥劑或膠囊可合宜地包含有介於 2 與 500 mg 之活性成分或其等價數量之一鹽類。

口服之液態合成物可為溶液或懸浮液形式。此溶液可為一可溶性鹽或此活性成分之其他衍生物之水溶液，且結合例如蔗糖以形成一糖漿。此懸浮液可包括本發明之不溶性活性成分或其藥學上可接受鹽類，且結合水以及一懸浮劑或調味劑。用於腸胃外注射之合成物可由可溶性鹽類製得，此可溶性鹽類可經過或不經過冷凍乾燥，且可溶解在非高熱之水媒介或其他適合之腸胃外注射液體。

每天之活性成分之正常有效劑量範圍為介於 2-2000 mg。每天可給予一或多次治療，較佳為 1 至 4 次治療以給予每日之劑量。

本發明之化合物之合成與用於其間之中間體之合成係舉例於下列範例(1 至 11)，這些範例包括製備範例(製備 1-6)且無論如何這些範例都不會限制本發明之範圍。

¹H 核磁共振光譜係被紀錄在 Varian Gemini 300 光譜儀上。熔點之紀錄則是使用 Büchi B-540 儀器。使用配備有 Symmetry C18(2.1x100 mm, 3.5 mm)柱之 Waters 2795 系統可獲得色層分離。當進行偵測時，係使用一採用 ES 離子化與 Waters 996 二極體偵測器之 Micromass ZMD 質譜儀。移動相為甲酸(0.46 ml)、氨水(0.115 ml)與水(1000 ml)(A)以及甲酸(0.4 ml)、氨水(0.1 ml)、甲醇(500 ml)與乙腈(500 ml)(B)：在 20 分鐘內，最初從 0%至 95%之 B，以及接著 4 分鐘以 95%之 B。兩個注射劑之再平衡時間為 5 分鐘。流速為 0.4 ml/min。注射體積為 5 μ l。二極體色譜圖為在 210 nm 下經過處理。

製備範例

製備 1

4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

在 70°C 下加熱 3-(二甲氨基)-1-(2-呋喃基)-2-嘧啶-4-基丙-2-烯-1-酮(1.54 g, .33 mmol)、K₂CO₃ (5.24 g, 38 mmol)與胍氫氯化物(1.81 g, 19 mmol)在 DMF (12 mL)之混合物 20 小時，且之後使其冷卻至室溫。加入水，利用

過濾法收集沉澱物，並以大量水沖洗。真空乾燥此固體藉以生成標題之化合物(920 mg, 61%)。

m.p. : 221.5-221.8 °C

δ ^1H -NMR (DMSO- d_6) : 9.17 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H)。

ESI/MS m/e : 240 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$)。

滯留時間(min.) : 7

3-(二甲氨基)-1-(2-呋喃基)-2-嘓啶-4-基丙-2-烯-1-酮

將 1-(2-呋喃基)-2-嘓啶-4-基乙烯酮(1.59 g, 8.45 mmol)位於 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛(4.5 mL, 33.8 mmol)中之懸浮物加熱至 100°C 且維持 2 小時。將混合物冷卻至室溫。在減壓下使溶劑揮發，且使殘餘物被分隔在乙酸乙酯與氯化銨之一飽和溶液中。利用乙酸乙酯萃取出水相，利用鹵水清洗有機萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，與在減壓下使其蒸發，藉以生成紅色油狀之標題化合物(1.54 g, 75%)。
 δ ^1H -NMR (CDCl_3) : 9.01 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 2.98 (s, 6H)。

ESI/MS m/e : 244 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$)

1-(2-呋喃基)-2-嘓啶-4-基乙酮

在 Ar 環境下，利用注射幫浦(1 小時)以點滴方式將 0°C 之 4-甲基嘓啶 (0.93 g, 9.9 mmol)與 2-糠酸乙酯 (1.54 g, 11 mmol)之無水 THF(8 mL)溶液加入鋰雙(三甲基矽)鹽

胺 (1M 溶液溶於己烷, 20 mL) 溶液。在室溫下攪拌獲得之混合物 2 小時。利用過濾法收集沉澱物, 利用一氯化銨之飽和水溶液與水清洗, 接著在真空環境中使其乾燥以產生標題化合物之黃色固體 (1.59 g, 85%)。

ESI/MS m/e : 189 ($[M+H]^+$, $C_{10}H_8N_2O_2$)

製備 2

4'-噻吩-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據製備 1 所描述之程序從 4-甲基嘧啶與 2-噻吩甲酸乙酯中獲得一棕色固體 (80% 大體上)。

m. p.: 207-208 °C

δ 1H -NMR (DMSO- d_6): 9.22 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.80 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 256 ($[M+H]^+$, $C_{12}H_9N_5S$)。

滯留時間 (min.): 9

製備 3

4'-(3-氟苯基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據製備 1 所描述之程序從 4-甲基嘧啶與 3-氟苯甲酸乙酯中獲得一棕色固體 (45% 大體上)。

m. p.: 202.6-203.9 °C

δ 1H -NMR (DMSO- d_6): 9.09 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.26 (m, 1H),

7.19 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.06 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 268 ($[M+H]^+$, $C_{14}H_{10}FN_5$)。

滯留時間 (min.): 9

製備 4

4'-(2-呋喃基)-2-(甲硫基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據製備 1 所描述之程序從 4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶與 2-糠酸乙酯中獲得一米黃色固體(51%大體上)。

ESI/MS m/e : 286 ($[M+H]^+$, $C_{13}H_{11}N_5OS$)。

滯留時間 (min.): 6.8

製備 5

4'-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據製備 1 所描述之程序從 4-甲基-2-(甲硫基)嘧啶與 3-氟苯甲酸乙酯中獲得一橘色固體(30%大體上)。

m. p.: 158.7-159.7 °C

δ 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 8.67 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.34 (s, 3H)。

ESI/MS m/e : 314 ($[M+H]^+$, $C_{15}H_{12}FN_5S$)。

滯留時間 (min.): 7

製備 6

4-(2-呋喃基)-5-噻嗪-4-基嘧啶-2-胺

依據製備 1 所描述之程序從 4-甲基噻嗪與 2-糠酸乙酯中獲得一橘色固體(10%大體上)。

m. p. : 195-196 °C

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 9.22 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.60 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O)。

滯留時間 (min.) : 6.2

製備 7

4'-(3-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據製備 1 所描述之程序從 4-甲基嘧啶與 3-糠酸乙酯中獲得一白色固體(55%大體上)。

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 9.19 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.34 (s, 1H)。

ESI/MS m/e : 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O)

滯留時間 (min.) : 7

製備 8

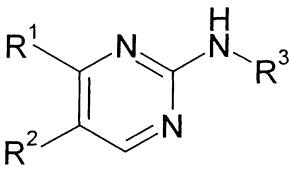
5-噻嗪基-4-基-4-(2-噻吩)雙嘧啶-2-胺

依據製備 1 所描述之程序從 4-甲基噻嗪與 2-噻吩甲酸乙酯中獲得一黃色固體(30%大體上)。

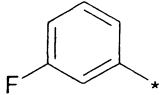
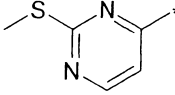
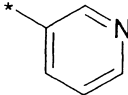
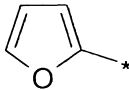
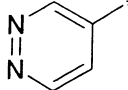
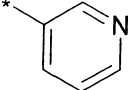
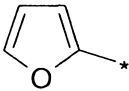
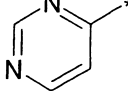
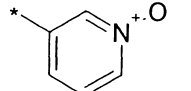
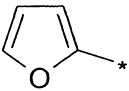
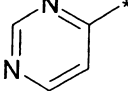
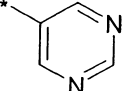
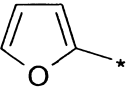
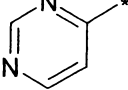
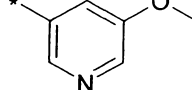
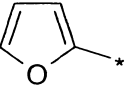
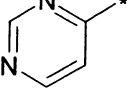
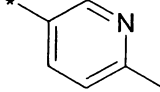
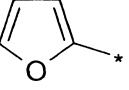
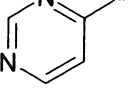
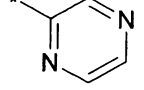
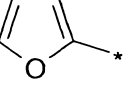
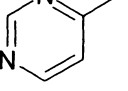
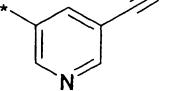
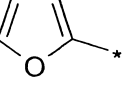
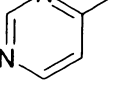
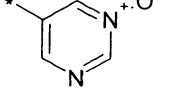
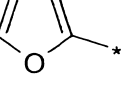
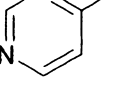
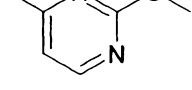
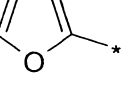
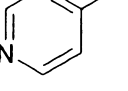
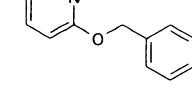
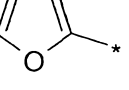
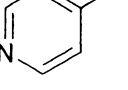
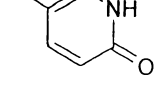
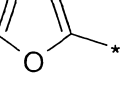
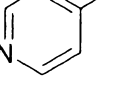
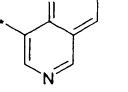
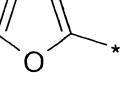
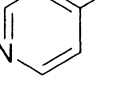
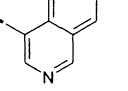
ESI/MS m/e : 256 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅S)

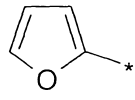
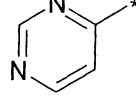
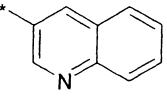
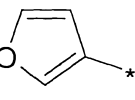
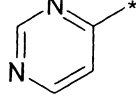
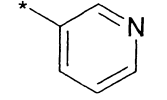
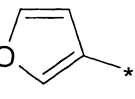
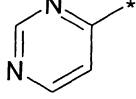
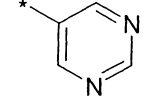
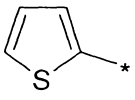
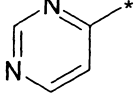
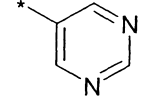
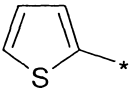
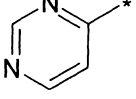
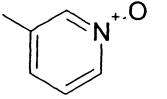
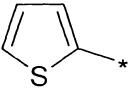
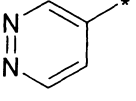
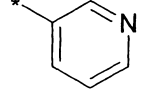
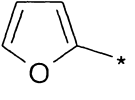
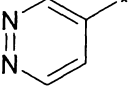
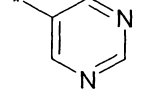
滯留時間 (min.) : 8

範例
表 2



範例	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			

24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

範例 1

4'-(2-呋喃基)-*N*-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

在一經過烤箱乾燥之可再次密封之 Schelenk 管中填入 5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos) (25.4 mg, 0.044 mmol)、3-溴吡啶 (96.3 mL, 1 mmol), Cs₂CO₃ (456 mg, 1.4 mmol)、4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺(製備 1) (263 mg, 1.1 mmol)以及二氧陸園(5 mL)。以氫氣對 Schelenk 管進行三次抽離-回填循環，且加入三對苄基丙酮二鈀(0) [Pd₂(dba)₃] (18.3 mg, 0.02 mmol)。在進行新的三次氫氣抽離-回填循環之後，蓋住 Schelenk 管且將其置入 100°C 之油浴中。經過 20 小時之後，冷卻混合物，加入 10 mL 水，且利用過濾法收集固體藉以獲得淡黃色固

體之標題化合物(211mg, 67%)。

m. p. : 173.6–174.4 °C

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 10.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.68 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O)。

滯留時間 (min.) : 8

Anal. Calcd. for C₁₇H₁₂N₆O : C, 64.55 ; H, 3.82 ; N, 26.57 ;
Found : C, 63.47 ; H, 3.78 ; N, 24.59 。

範例 2

4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶 -2'-胺

在一經過烤箱乾燥之可再次密封之 Schelenk 管中填入 CuI (18.5 mg, 0.1 mmol), 4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺(製備 1) (100 mg, 0.42 mmol)、5-溴-2-甲氧基吡啶(0.065 mL, 0.5 mmol)、K₂CO₃ (115 mg, 0.84 mmol) 與二氧六環 (1 mL)。在氬氣對 Schelenk 管進行三次抽離-回填循環之後，加入 N,N'-二甲基乙烯二胺(0.024 mL, 0.194 mmol)，密封管子且在 110°C 下攪拌 18 小時。然後使所得之懸浮物冷卻至室溫且分隔在水與二氯乙烷間。接著，有機相被分離，以鹵水清洗，乾燥(MgSO₄)且在減壓下使其蒸發。連同二乙醚一起磨碎殘留物。且利用過濾法與

乾燥法收集所得之固體藉以獲得灰白色之固體(100 mg, 69%)。

m. p. : 212.6–213.7 °C

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 10.01 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。

ESI/MS m/e : 347 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₄N₆O₂)。

滯留時間 (min.) : 12

範例 3

4'-(2-呋喃基)-*N*-吡啶-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 2 之程序從製備 1 之標題化合物與 2-溴吡啶中獲得一灰白色固體(55%)。

ESI/MS m/e : 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O)。

滯留時間 (min.) : 7

範例 4

N-(6-氟吡啶-3-基)-4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 2 之程序從製備 1 之標題化合物與 5-溴-2-氟吡啶中獲得一灰白色固體(33%)。

ESI/MS m/e : 335 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₁FN₆O)。

滯留時間 (min.) : 12

範例 5

4'-(2-呋喃基)-*N*-(4-甲基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 2 之程序從製備 1 之標題化合物與 3-溴-4-甲氧基吡啶中獲得一灰白色固體(27%)。

ESI/MS m/e : 331 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O$)。

滯留時間 (min.): 7

範例 6

N-吡啶-3-基-4'-噻吩-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 2 之標題化合物與 3-溴吡啶中獲得一淡黃色固體(13%)。

ESI/MS m/e : 333 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6S$)。

滯留時間 (min.): 8

範例 7

4'-(3-氟苯基)-*N*-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 2 之程序從製備 3 之標題化合物與 3-溴吡啶中獲得一淡黃色固體(22%)。

ESI/MS m/e : 345 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{13}FN_6$)。

滯留時間 (min.): 9

範例 8

4'-(3-氟苯基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶

-2'-胺

依據範例 2 之程序從製備 3 之標題化合物與 5-溴-2-甲氧基吡啶中獲得一淡黃色固體(20%)。

ESI/MS m/e : 375 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{15}FN_6O$)。

滯留時間 (min.): 14

範例 9

4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(甲硫基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 2 之程序從製備 4 之標題化合物與 5-溴-2-甲氧基吡啶中獲得一淡黃色固體(50%)。

ESI/MS m/e : 393 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{16}N_6O_2S$)。

滯留時間 (min.): 16

範例 10

4'-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 2 之程序從製備 5 之標題化合物與 3-溴吡啶中獲得一淡黃色固體(48%)。

ESI/MS m/e : 393 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{15}FN_6S$)。

滯留時間 (min.): 14

範例 11

4-(2-呋喃基)-5-噻嗪-4-基-N-吡啶-3-基嘧啶-2-胺

依據範例 1 之程序從製備 6 之標題化合物與 3-溴吡啶中獲得一灰白色固體(15%)。

ESI/MS m/e : 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$)。

滯留時間 (min.) : 7

範例 12

4'-(2-呋喃基)-N-(1-氧化吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 3-溴吡啶 1-氧化物中獲得一白色固體(40%)。

m. p. : 206.2-206.9°C

δ 1H -NMR ($DMSO-d_6$) : 10.46 (bs, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.69 (d, 1H)。

ESI/MS m/e : 333 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O_2$)

滯留時間 (min.) : 8

範例 13

4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-5-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 5-溴嘧啶中獲得一白色固體(75%)。

m. p. : 227.8-228.9°C

δ 1H -NMR ($DMSO-d_6$) : 10.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.26

(d, 2H), 8.85 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H),
7.56 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.68 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 318 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7O$)

滯留時間 (min.): 10

範例 14

4'-(2-呋喃基)-*N*-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶
-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 3-溴-5-
甲氧基吡啶中獲得一淡黃色固體(50%)。

ESI/MS m/e : 347 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O_2$)

滯留時間 (min.): 10

範例 15

4'-(2-呋喃基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶
-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 5-溴-2-
甲基吡啶中獲得一黃色固體(50%)。

ESI/MS m/e : 331 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O$)。

滯留時間 (min.): 7

範例 16

4'-(2-呋喃基)-*N*-吡啶-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

在一經過烤箱乾燥之可再次密封之 Schelenk 管中填入

4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺(製備 1)(240 mg, 1 mmol)、第三丁醚鈉(112 mg, 1.17 mmol)、2-氯吡嗪(0.075 mL, 0.83 mmol)、2-二環己磷-2'-(N,N-二甲氨基)聯苯(33 mg, 0.083 mmol)與甲苯(2 mL)。以氬氣對 Schlenk 管進行三次抽離-回填循環，且加入醋酸鈹(II)(19 mg, 0.083 mmol)。在進行新的三次氬氣抽離-回填循環之後，蓋住 Schlenk 管且將其置入 110°C 之油浴中。經過 20 小時之後，冷卻混合物，加入 10 mL 二乙基醚，且利用過濾法收集固體藉以獲得白色固體之標題化合物(88mg, 33%)。

ESI/MS m/e : 318 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7O$)

滯留時間 (min.): 10

範例 17

5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-基]氨基}煙酸腈

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 5-溴煙酸腈中獲得一灰白色固體(60%)。

ESI/MS m/e : 342 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{11}N_7O$)

滯留時間 (min.): 12

範例 18

4'-(2-呋喃基)-N-(1-氧化嘧啶-5-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 5-溴嘧啶 1-氧化物中獲得一白色固體(70%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 10.67 (s, 1H), 9.26 (bs, 2H), 8.88 (d, 1H), 8.75 (bs, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.69 (m, 1H)。

ESI/MS m/e : 334 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$)

滯留時間 (min.) : 8

範例 19

4'-(2-呋喃基)-N-[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 16 之程序從製備 1 之標題化合物與 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶中獲得一灰白色固體(98%)。

δ $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 10.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.70 (m, 1H), 2.53 (s, 3H)。

ESI/MS m/e : 364 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{OS}$)

滯留時間 (min.) : 13

範例 20

N-[6-(苄氧基)吡啶-3-基]-4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 2-(苄氧基)-5-溴吡啶中獲得一灰白色固體(40%)。

ESI/MS m/e : 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$)

滯留時間 (min.) : 16

範例 21

5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-基]氨基}吡啶
-2(1*H*)-酮

使用 10% 氫氧鈣(II)與一氫汽球，觸媒氫化位在四氫呋喃(4 mL)中的範例 20 之標題化合物 20(125mg)而獲得一灰白色固體(11%)。在 48 小時後，過濾掉觸媒，且在降低壓力下蒸發溶劑。

δ 1H-NMR (CD3OD) : 9.24 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.61 (m, 2H), 4.60 (bs, 1H)

ESI/MS *m/e* : 333 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O₂)

滯留時間 (min.) : 8

範例 22

4'-(2-呋喃基)-*N*-1,6-二氯萘-8-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 8-溴-1,6-二氯萘中獲得一深黃色固體(95%)。

ESI/MS *m/e* : 368 ([M+H]⁺, C₂₀H₁₃N₇O)

滯留時間 (min.) : 11

範例 23

4'-(2-呋喃基)-*N*-異奎林-4-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 4-溴異奎林中獲得一米黃色固體(30%)。

ESI/MS m/e : 367 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{14}N_6O$)

滯留時間 (min.) : 9

範例 24

4'-(2-呋喃基)-N-奎林-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 1 之標題化合物與 3-溴奎林中獲得一黃色固體(60%)。

ESI/MS m/e : 367 ($[M+H]^+$, $C_{21}H_{14}N_6O$)

滯留時間 (min.) : 14

範例 25

4'-(3-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 7 之標題化合物與 3-溴吡啶中獲得一米黃色固體(35%)。

ESI/MS m/e : 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$)。

滯留時間 (min.) : 7

範例 26

4'-(3-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 7 之標題化合物與 5-溴嘧啶中獲得一米黃色固體(42%)。

ESI/MS m/e : 318 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7O$)

滯留時間 (min.) : 9

範例 27

N-噻啉-5-基-4'-(2-噻吩)-4,5'-雙噻啉-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 2 之標題化合物與 5-溴噻啉中獲得一黃色固體(60%)。

ESI/MS m/e : 334 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7S$)

滯留時間 (min.) : 11

範例 28

N-(1-氧化吡啶-3-基)-4'-(2-噻吩)-4,5'-雙噻啉-2'-胺

依據範例 1 之程序從製備 2 之標題化合物與 3-溴吡啶 1-氧化物中獲得一灰白色固體(35%)。

ESI/MS m/e : 349 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6OS$)

滯留時間 (min.) : 9

範例 29

5-噻嗪基-4-基-N-吡啶-3-基-4-(2-噻吩)噻啉-2-胺

依據範例 1 之程序從製備 8 之標題化合物與 3-溴吡啶中獲得一深黃色固體(75%)。

ESI/MS m/e : 333 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6S$)

滯留時間 (min.) : 8

範例 30

4-(2-呋喃基)-5-噻嗪-4-基-N-嘧啶-5-基嘧啶-2-胺

依據範例 1 之程序從製備 6 之標題化合物與 5-溴嘧啶中獲得一黃色固體(33%)。

ESI/MS m/e : 318 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7O$)

滯留時間 (min.) : 9

合成物範例 1

從下列配方中製備 50000 個膠囊，每個膠囊依據下列配方包含 100mg 之 4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺(活性成分)。

活性成分	5 Kg
單水乳糖	10 Kg
膠狀二氧化矽	0.1 Kg
玉米澱粉	1 Kg
硬脂酸鎂	0.2 Kg

程序

利用 60 篩孔篩過濾上述這些成分，並將其加入一合適混合器中且填入 50000 膠囊。

合成物範例 2

從下列配方中製備 50000 個藥錠，每個藥錠依據下列配方包含 50mg 之 4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺(活性成分)。

活性成分	2.5 Kg
微晶纖維素	1.95 Kg
噴霧乾燥乳糖	9.95 Kg
羧甲基澱粉	0.4 Kg
硬脂鹽富馬酸鈉	0.1 Kg
膠狀二氧化矽	0.1 Kg

程序

使全部之粉末通過一具有 0.6 mm 孔徑之篩子，接著以一合適之混合器混合 20 分鐘，並利用 9 mm 盤子與平坦斜角之敲擊將其壓縮成 300 mg 藥錠。這些藥錠碎裂之時間為約 3 分鐘。

【圖式簡單說明】

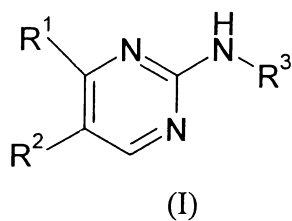
無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係有關於一種具有通式(I)之 A_{2B} 腺甘酸受體之新式有效與選擇性拮抗劑；其製備過程；包括其在內之藥物合成物；以及其在治療上之使用。

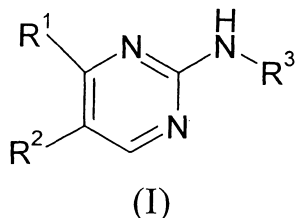


六、英文發明摘要：

無

十、申請專利範圍：

1. 一種具有化學式(1)之化合物

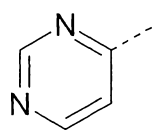


其中，

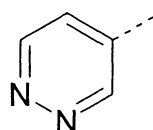
R^1 代表單環或多環，芳香基或雜芳香基，選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、

$-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基；

R^2 代表一選擇自化學式(IIa)或(IIb)之單環之含 N 雜芳香基；



(IIa)



(IIb)

化學式(IIa)或(IIb)之官能基係選擇性地被由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、直鏈或支鏈

選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、 $-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基；

R^3 代表單環或多環，雜芳香基，選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、 $-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基；

或一 N-氧化物或一其藥學上可接受之鹽類。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 R^3 代表包括含氮六環或環結構中不含氮之五環雜芳香基之單環或者是多環雜芳香基，雜芳香基係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、

-N(R''')-C(O)NR'R''所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R'、R''與 R'''均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R'與 R''以及其附著之原子共同形成一環狀基。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之化合物，其中 R³代表包括含氮六環之單環或者是多環雜芳香基，雜芳香基係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R'、R''與 R'''均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R'與 R''以及其附著之原子共同形成一環狀基。

4. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項所述之化合物，其中 R³係選自於由吡啶、嘧啶、噻嗪、異奎林、奎林、二氮萸、吡啶-2(1H)-酮、呋喃以及噻吩所組成之族群，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R'、R''與 R'''均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或

R'與 R''以及其附著之原子共同形成一環狀基。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述之化合物，其中 R³係選擇自吡啶與吡啶-2(1H)-酮所組成之族群，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、-NR'R''、-CO₂R'、-C(O)-NR'R''、-N(R''')C(O)-R'、-N(R''')-C(O)NR'R''所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R'、R''與 R'''均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R'與 R''以及其附著之原子共同形成一環狀基。

6. 如申請專利範圍第 4 項所述之化合物，其中 R³係選擇自吡啶、嘧啶、噻嗪、異奎林、奎林、二氮萘、吡啶-2(1H)-酮所組成之族群，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基與氰基所組成之族群之一取代基所取代。

7. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項所述之化合物，其中 R³係選自吡啶與吡啶-2(1H)-酮所組成之族群，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、氰基所組成之族群之一取代基所取代。

8. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項所述之化合物，其中 R^3 係代表選擇自苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基與吡啶-4-基之一官能基，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、 $-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代基所取代，其中 R' 、 R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之化合物，其中 R^1 係選擇自苯基、呋喃-2-基、呋喃-3-基與噻吩-2-基之一官能基，且其均選擇性地被一鹵素原子取代。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之化合物，其中 R^1 係代表選擇自未取代之呋喃-2-基與未取代之噻吩-2-基之一官能基。

11. 如申請專利範圍第 1、2、3、8、9 或 10 項所述之化合物，其中 R^2 係代表一嘧啶基或一噻嗪基，其係選擇性地被由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氫氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、-SH、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基、硝基、氰基、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)-NR'R''$ 、 $-N(R''')C(O)-R'$ 、 $-N(R''')-C(O)NR'R''$ 所組成之族群之一、二或三個取代

基所取代，其中 R'、R'' 與 R''' 均獨自代表一氫原子或一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基或 R' 與 R'' 以及其附著之原子共同形成一環狀基。

12. 如申請專利範圍第 11 項所述之化合物，其中 R² 係代表一嘧啶基或一噻嗪基，其可選擇性地被一直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基所取代。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之化合物，其中 R² 係代表未取代之嘧啶-4-基或未取代之噻嗪-4-基。

14. 如申請專利範圍第 1、2、3、8、9 或 10 項所述之化合物，其中 R¹ 係代表選擇自未取代之呋喃-2-基與未取代之噻吩-2-基之一官能基，R² 係代表未取代之嘧啶-4-基與未取代之噻嗪-4-基，且其中 R³ 係選擇由吡啶、嘧啶、噻嗪、異奎林、奎林、二氮萘、吡啶-2(1H)-酮所組成之族群，且其均係選擇性地被選擇自由鹵素原子、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷基、氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷氧基、直鏈或支鏈選擇性取代的低烷硫基與氰基所組成之族群之一官能基所取代。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其為下列之一：

4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-吡啶-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

N-(6-氟吡啶-3-基)-4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(2-呋喃基)-N-(4-甲基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

N-吡啶-3-基-4'-噻吩-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(3-氟苯基)-*N*-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(3-氟苯基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-(甲硫基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-*N*-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4-(2-呋喃基)-5-噻吩-4-基-*N*-吡啶-3-基嘧啶-2-胺；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-(1-氧化吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-嘧啶-5-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-(6-甲基吡啶-3-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-吡嗪-2-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-yl]氨基}煙酸腈；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-(1-氧化嘧啶-5-基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-[2-(甲硫基)嘧啶-4-基]-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
N-[6-(苄氧基)吡啶-3-基]-4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 5-{[4'-(2-呋喃基)-4,5'-雙嘧啶-2'-基]氨基}吡啶-2(1*H*)-酮；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-1,6-二氮萘-8-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-異奎林-4-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；
 4'-(2-呋喃基)-*N*-奎林-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(3-呋喃基)-N-吡啶-3-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

4'-(3-呋喃基)-N-嘧啶-5-基-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

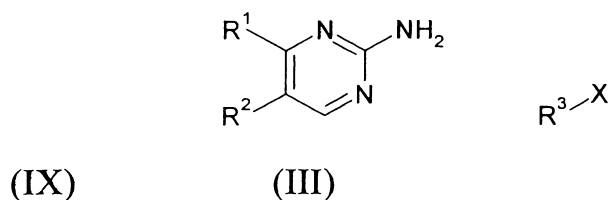
N-嘧啶-5-基-4'-(2-噻吩)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

N-(1-氧化吡啶-3-基)-4'-(2-噻吩)-4,5'-雙嘧啶-2'-胺；

5-噻嗪基-4-基-N-吡啶-3-基-4-(2-噻吩)嘧啶-2-胺；

4-(2-呋喃基)-5-噻嗪-4-基-N-嘧啶-5-基嘧啶-2-胺。

16. 如申請專利範圍第 1、2、3、8、9、10 或 15 項所定義之化學式 I 之一化合物，其中具有上述定義之 R^1 與 R^2 之化學式(IX) 之一化合物係偶接至具有上述定義之 R^3 之化學式(III) 之一化合物且 X 為鹵素較佳者為溴、碘或氯。



17. 如申請專利範圍第 1、2、3、8、9、10 或 15 項所述之一化合物係被應用在一可受到 A_{2B} 腺甘酸受體之拮抗劑改善之病理狀態或疾病之治療上。

18. 一種藥物組成包括申請專利範圍第 1、2、3、8、9、10 或 15 項中所定義之一化合物與一藥學可接受稀釋液或載體之混合。

19. 使用如申請專利範圍第 1、2、3、8、9、10 或 15 項中所定義之一化合物於一藥劑之製造上以治療一可受到 A_{2B} 腺甘酸受體之拮抗作用改善之病理狀態或疾病。

20. 如申請專利範圍第 19 項之使用，其中該病理狀態或

疾病為氣喘、甲狀腺腫、過敏性疾病、高血壓、動脈硬化症、再灌注性傷害、心肌缺血、視網膜病、發炎、胃腸管失調、細胞增生失調、糖尿病、與/或自我免疫疾病。

21.一種治療罹患可受到 A_{2B} 腺甘酸受體之拮抗劑改善之一病理狀態或疾病之一對象之方法，包括對該對象施以一有效數量之如申請專利範圍第 1 至 15 項之任一項所定義之一化合物。

22.如申請專利範圍第 21 項所述之方法，其中該病理狀態或疾病為氣喘、甲狀腺腫、過敏性疾病、高血壓、動脈硬化症、再灌注性傷害、心肌缺血、視網膜病、發炎、胃腸管失調、細胞增生失調、糖尿病、與/或自我免疫疾病。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

