

申請日期	84.5.25
案 號	89110297 (由 84105311 分割)
類 別	C07D207/18, 21/94, 4/04, 239/24, 213/62, A61K31/95

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

530047

一、發明 名稱	中 文	促皮質素釋放因子拮抗劑(二)
	英 文	CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR ANTAGONISTS
二、發明 創作人	姓 名	陳俞平
	國 籍	美 國
	住、居所	美國康乃狄克州華特福特·華特優道 8 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商·輝瑞股份有限公司
	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國紐約州紐約市東第 42 街 235 號
	代 表 人 姓 名	亞倫 J. 史辟傑爾

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期： 1994.6.08. 案號： 08/255,514 , ☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： , 寄存日期： , 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

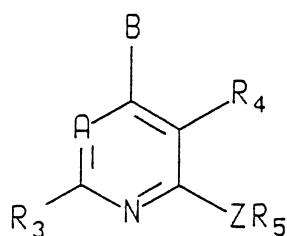
發明背景

本發明係關於吡啶類，嘧啶類，嘌呤類，吡咯并嘧啶酮類及吡咯并吡啶酮類，其製法，含有此等化合物之醫藥組合物及其用於某些中樞神經系統(CNS)及其他病症之用法。

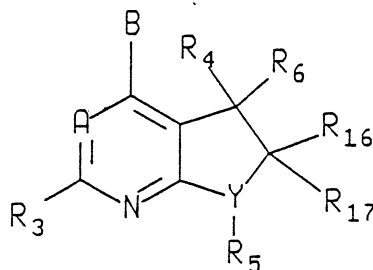
CRF拮抗劑於美國專利4,605,642及5,063,245分別述及肽類及吡啶啉酮類。CRF拮抗劑之重要性敘述於參考文獻例如美國專利案5,063,245(併述於此以供參考)。晚近摘述CRF拮抗劑具有之不同活性參見M. J. Owens *et al.*, *Pharm. Rev.*, Vol.43, pages 425 to 473 (1991)(併述於此以供參考)。基於此二及其它參考文獻所述研究，CRF拮抗劑可有效治療廣泛多種窘迫相關病症，如抑鬱、焦慮不安、頭痛、刺激性腸症候群、發炎病、免疫抑制、阿茲海默氏病、胃腸病、神經性厭食症、出血性窘迫、藥物及酒精戒斷症狀、藥癮、不孕症、頭部外傷、中風及窘迫誘發感，CRF拮抗劑可有效用於人體及動物體治療。

發明概述

本發明係關於一種下式化合物：



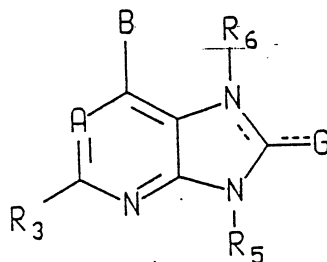
I



II

或

五、發明說明(2)



或其醫藥可接受性鹽，其中

虛線表示選擇性雙鍵；

A為 $-\text{CR}_7$ 或N；

B為 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ ， $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ ， $-\text{C}(=\text{CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$ ， $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ ， $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$ ， $-\text{SCHR}_1\text{R}_2$ ， $-\text{CHR}_2\text{OR}_{12}$ ， $-\text{CHR}_2\text{SR}_{12}$ ， $-\text{C}(\text{S})\text{R}_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ ；

G為氧、硫、NH、 NCH_3 、氫、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、硫甲氧基、 NH_2 、 NHCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或三氟甲基；

Y為 $-\text{CH}$ 或N；

Z為NH、O、S、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_2\text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 分別為氫、三氟甲基或甲基，或 R_{13} 與 R_{14} 中之一者為氟基而另一者為氫或甲基；

R_1 為 C_1-C_6 烷基，其可被選擇性地取代以一或兩個分別選自下列群中之取代基 R_8 ：羟基、氟、氯、溴、碘、 CF_3 、 C_1-C_4 烷氧基、 $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})(\text{C}_1-\text{C}_2\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_2\text{烷基})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1-$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(3)

C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₂烷基)、CN、NO₂、-SO(C₁-C₄烷基)及-SO₂(C₁-C₄烷基)，以及其中該C₁-C₆烷基與前述R₁基中之(C₁-C₄)烷基部分可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

R₂為C₁-C₁₂烷基、芳基或-(C₁-C₄伸烷基)芳基，其中芳基為苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、異噻唑基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基或苯并噁唑基；3-至8-員環烷基或-(C₁-C₆伸烷基)環烷基，其中含至少4個環成員之環烷基及含至少4個環成員基之-(C₁-C₆伸烷基)環烷基之環烷基部分之一或兩個環碳可選擇性為氧或硫原子所替代或為N-R₉，(其中R₉為氫或C₁-C₄烷基所替代；及其中前述各個R₂基可選擇性地被取代以1至3個分別選自下列群中的取代基：氟、氯及C₁-C₄烷基或是一個選自下列群中之取代基：溴、碘、C₁-C₆烷氧基、-O-CO-(C₁-C₆烷基)、-O-CO-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₂烷基)、-S(C₁-C₆烷基)、CN、NO₂、-SO(C₁-C₄烷基)及-SO₂(C₁-C₄烷基)，及其中該C₁-C₁₂烷基及該-(C₁-C₄伸烷基)芳基之C₁-C₄伸烷基部分可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

或-NR₁R₂或-CR₁R₂R₁₁可形成一個飽和5至8員碳環系環，該環可選擇性含有一或兩個碳-碳雙鍵，且其中一或兩個環碳可選擇性為氧或硫原子所替代；

R₃為甲基、乙基、氟、氯、溴、碘、氟基、甲氧基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

OCF_3 、甲硫基、甲基磺醯基、 CH_2OH 或 CH_2OCH_3 ；

R_4 為氫、 C_1 - C_4 烷基、氟、氯、溴、碘、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OF}_3$ 、 CF_3 、胺基、硝基、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCONHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_n(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ (其中 n 為0, 1或2)、氰基、羥基、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CHO}$ 、氨基或 $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ ，其中 C_1 - C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{烷基})_2$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 硫烷基、氟、氯、氨基及硝基；

R_5 為苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基或吲哚基，其中前述各個 R_5 基被取代以一至三個分別選自氟、氯、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 烷氧基之取代基，或是一個選自下列群中之取代基：羥基、碘、溴、甲醯基、氨基、硝基、三氟甲基、胺基、 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_2\text{烷基})$ 、 SO_2NH_2 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ 及 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})$ ，及其中該 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷基及前述 R_5 基之 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 烷基部分可選擇性地被取代以一或兩個氟基或是一個選自羥基、胺基、甲胺基、二甲胺基及乙醯基之取代基；

R_6 為氫或 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 烷基，其中 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 烷基可選擇性地被取

(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)

代以一個羟基、甲氧基、乙氧基或氟基；

R_7 為氫、甲基、氟、氯、溴、碘、氨基、羟基、 $-O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C(O)O(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_2CH_3$ ；

R_{11} 為氫、羟基、氟或甲氧基；

R_{12} 為氫或 C_1-C_4 烷基；及

R_{16} 及 R_{17} 各自分別為氫、羟基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，但 R_{16} 及 R_{17} 不可皆為甲氧基或乙氧基；

或 R_{16} 及 R_{17} 共同形成一個氧基(=O)基；

但規定當 G 為氧、硫、 NH 或 NCH_3 時，其以雙鍵連接至結構式 III 之 5 員環，又規定當 R_6 所接的氮以雙鍵連接至一毗鄰的環碳原子時， R_6 不存在。

本發明之更特定具體例包含式 I、II 或 III 化合物，其中：(a) B 為 $-NR_1R_2$ ， $-NHCHR_1R_2$ 、 $-SCHR_1R_2$ 或 $-OCHR_1R_2$ ； R_1 為 C_1-C_6 烷基，其可選擇性地被取代以一個羟基、氟、 CF_3 或 C_1-C_2 烷氧基且可選擇性含有一個雙鍵或三鍵；及 R_2 為苄基或 C_1-C_6 烷基(其可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵)，其中該 C_1-C_6 烷基或苄基之苯基部分可選擇性地被取代以氟、 CF_3 、 C_1-C_2 烷基或 C_1-C_2 烷氧基。(b) B 為 $-CR_1R_2R_{11}$ ，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基(其可選擇性地被取代以一個 C_1-C_2 烷氧基， CF_3 ，氟或羟基)； R_2 為苄基或 C_1-C_6 烷基，其中該 C_1-C_6 烷基或苄基之苯基部分可選擇性地被取代以一個 C_1-C_2 烷基、 CF_3 、 C_1-C_2 烷氧基、氟、氯或溴基；及 R_{11} 為氫或氟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (6)

本發明之其他更特定具體例包含式 I、II 或 III 化合物，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基其可選擇性以氟、 CF_3 、羟基、 C_1-C_2 烷基或 C_1-C_2 烷氧基取代，及可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵，及 R_2 為 C_1-C_4 烷基其可選擇性以氟、氯、 CF_3 、 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧基取代。

本發明之其他更特定具體例包含式 I、II 或 III 化合物，其中 R_3 為甲基、氯或甲氧基， R_4 為甲基、 $-CH_2OH$ 、氟基、三氟甲氧基、甲氧基、三氟甲基、氯、 $-COOCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2F$ 、胺基或硝基； R_5 為氫、甲基或乙基及 R_6 為苯基或吡啶基，其中苯基或吡啶基以兩個或三個分別選自下列取代基取代：氟、氯、溴、碘、 C_1-C_6 烷氧基、三氟甲基、 C_1-C_6 烷基，其可選擇性以一個羟基、 C_1-C_2 烷氧基或氟基取代且可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵， $-(C_1-C_4$ 伸烷基) $O(C_1-C_2$ 烷基)、 C_1-C_3 羥烷基、羟基、甲醚基、 $-COO(C_1-C_2$ 烷基)、 $-(C_1-C_2$ 伸烷基)胺基、及 $-(C(O)(C_1-C_4$ 烷基))。

本發明之較佳化合物之範例有：

4-(1-乙基-丙氧基)-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基-苄基)-嘧啶；

2-(4-溴-2,6-二甲基-苯氧基)-4-(1-乙基-丙氧基)-3,6-二甲基-吡啶；

2-(4-乙基-2,6-二甲基-苯氧基)-4-(1-乙基-丙氧基)-3,6-二甲基-吡啶；

3-乙基-4-(1-乙基-丙氧基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7)

基-苯氧基)嘧啶；

2-(2,6-二甲基-4-丙基-苯氧基)-4-(1-乙基-丙氧基)

-3,6-二甲基-吡啶；

4-(1-乙基-丙氧基)-2-(4-甲氧基-2,6-二甲基-苯氧

基)-3,6-二甲基-吡啶；

2-(4-乙氧基-2,6-二甲基-苯氧基)-4-(1-乙基-丙氧

基)-3,6-二甲基-吡啶；

2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-4-(1-乙基-丙氧基)-3

,6-二甲基-吡啶；

4-(1-甲氧基-丙氧基)-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲

基-丙氧基)-吡啶；

[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-4-基]

-二乙基-胺；

[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-4-基]

-乙基-丙基-胺；

[2,5-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-4-基]

-(1-乙基-丙基)-胺；

丁基-[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-

4-基]-乙基-胺；

4-(1-乙基-丙氧基)-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-

苯基硫烷基)-吡啶；

丁基-[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-3,6-二甲基-吡

啶-4-基]-乙基-胺；

4-(1-乙基-丙基胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯

(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)

氧基)-菸鹼酸甲基酯；

[3,6-二甲基-[2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-3-基]-甲醇；

4-(1-乙基-丙基胺基-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-3-基]-甲醇；

[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-3,6-二甲基-吡啶-4-基]-乙基-丙基-胺；

1-(乙基-丙基)-[6-甲基-3-硝基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-4-基]胺；

N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-3-硝基-N2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-2,4-二胺；

N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-3,4-二胺；

3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-4-基]-乙基-(2,2,2-三氟-乙基)-胺；

N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-N2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-2,3,4-三胺；

[3-氯甲基-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺；

[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺；

(1-乙基-丙基)-[2-甲基-5-硝基-6-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基氧基)-噻啶-4-基]-胺；

(1-乙基-丙基)-[3-甲氧基-6-甲基-2-(2,4,6-三甲

五、發明說明(9)

基-苯氧基)-吡啶-4-基]-胺；

(N-(1-乙基-丙基)-2-甲基-5-硝基-N'-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4,6-二胺；

[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-3,6-二甲基-吡啶-4-基]-二乙基-胺；

4-(1-乙基-丙氧基)-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯氧基)-吡啶；

N-丁基[2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-乙基-胺；

4-(丁基-乙胺基)-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮；

4-(1-乙基丙氧基)-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基苯氧基)嘧啶；

N-丁基-N乙基-2,5-二甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-4,6-二胺；

(1-乙基-丙基)-[5-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-3H-咪唑[4,5]吡啶-7-基]-胺；

[2,5-二甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-7-基]-(1-乙基-丙基)-胺；

N4-(1-乙基-丙基)-6,N3-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-3,4-二胺；

N4-(1-乙基-丙基)-6,N3,N3-三甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-吡啶-3,4-二胺；

6-(1-乙基-丙氧基)-2-甲基-N4-(2,4,6-三甲基-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 (10)

) - 嘧啶 - 4, 5 - 二胺 ;

[4 - (1 - 乙基 - 丙氧基) - 3, 6 - 二甲基 - 吡啶 - 2 - 基] - 2, 4, 6 - 三甲基苯基) - 胺 ; 或

6 - (乙基 - 丙基 - 胺基) - 2, 7 - 二甲基 - 9 - (2, 4, 6 - 三甲基苯基) - 7, 9 - 二氫 - 嘌呤 - 8 - 酮 ;

或前述任一種化合物之醫藥可接受性鹽。

本發明也係關於一種藥學組成物，其係供用於治療一哺乳動物體內之一如下病症：(a)一可藉拮抗CRF而影響或幫助其治療之病症，包含但非僅限於由CRF誘發或促成之病症，或(b)一選自下列之病症：如類風濕性關節炎及骨關節炎之發炎病症、疼痛、氣喘、乾癬及過敏；全面性焦慮不安病症；恐慌症、恐怖症、強迫性官能症；外傷後窘迫症；窘迫誘發的睡眠障礙；如纖維肌痛之疼痛感，如抑鬱之情緒障礙，包含嚴重抑鬱，單次發作抑鬱，復發性抑鬱，兒童受虐誘發的抑鬱，及產後抑鬱；心理沮喪；兩極性病症；循環性精神躁鬱；倦怠症候群；窘迫誘發的頭痛；癌症；刺激性腸症候群，克羅恩氏(Crohn's)病；痙攣性結腸；人類免疫缺乏病毒(HIV)感染；神經退化性疾病，如阿茲海默氏病，帕金森氏病及漢丁頓氏病；胃腸疾病；飲食障礙，如神經性厭食症及神經性善饑癖；出血性窘迫；化學品依賴性和成癮性（例如對酒精、可卡因和海洛因，苯并二氮平或其它藥物之依賴性）；藥物與酒精戒斷症狀；窘迫一誘發的精神病發作；甲狀腺功能正常病症候群；抗利尿激素(ADH)不當症候群；肥胖；不孕症；頭部

(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）

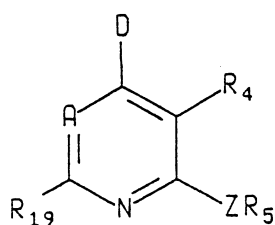
外傷；脊柱外傷；局部缺血性神經元傷害（例如腦缺血如腦海馬缺血）；刺激毒性神經元傷害；癲癇；中風；免疫功能障礙（包含窘迫誘發的免疫功能障礙）（例如豬窘迫症候群，牛運輸熱，馬陣發性肌原纖維顫動，及雞受約束誘生的功能障礙，羊直立窘迫或犬之人類－動物交互作用相關性窘迫）；肌肉痙攣；尿失禁；阿茲海默型老年痴呆；多發性梗塞痴呆；促澱粉樣變性外側硬化症；及血糖過低，該組成物包括一可有效治療該的病症數量式 I、II 或 III 化合物或其醫藥可接受性鹽，及一醫藥可接受性載劑。

本發明又包含一種用於治療一哺乳動物體內之一如下病症之方法：(a)可藉拮抗 CRF 而影響或幫助其治療之病症，包含但非僅限於由 CRF 誘發或促成之病症，或 (b)一選自下列之病症：如類風濕性關節炎及骨關節炎之發炎病症、疼痛、氣喘、乾癬及過敏；全面性焦慮不安病症；恐慌症、恐怖症、強迫性官能症；外傷後窘迫症；窘迫誘發的睡眠障礙；如纖維肌痛之疼痛感，如抑鬱之情緒障礙，包含嚴重抑鬱，單次發作抑鬱，復發性抑鬱，兒童受虐誘發的抑鬱，及產後抑鬱；心理沮喪；兩極性病症；循環性精神躁鬱；倦怠症候群；窘迫誘發的頭痛；癌症；刺激性腸症候群，克羅恩氏 (Crohn's) 病；痙攣性結腸；人類免疫缺乏病毒 (HIV) 感染；神經退化性疾病，如阿茲海默氏病，帕金森氏病及漢丁頓氏病；胃腸疾病；飲食障礙，如神經性厭食症及神經性善饑癖；出血性窘迫；窘迫一誘發的精神病發作；甲狀腺功能正常病症候群；抗利尿激素 (ADH)

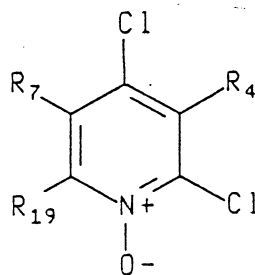
五、發明說明(12)

不當症候群；肥胖；不孕症；頭部外傷；脊柱外傷；局部缺血性神經元傷害（例如腦缺血如腦海馬缺血）；刺激毒性神經元傷害；癲癇；中風；免疫功能障礙（包含窘迫誘發的免疫功能障礙）（例如豬窘迫症候群，牛運輸熱，馬陣發性肌原纖維顫動，及雞受約束誘生的功能障礙，羊直立窘迫或犬之人類－動物交互作用相關性窘迫）；肌肉痙攣；尿失禁；阿茲海默型老年痴呆；多發性梗塞痴呆；促澱粉樣變性外側硬化症；化學品依賴性和成癮性（例如對酒精、可卡因和海洛因，苯并二氮平或其它藥物之依賴性）；藥物與酒精戒斷症狀；及血糖過低，該方法包括對一需要該治療的個體投藥以一可有效治療該病症之數量之式 I、II 或 III 化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明又包含下式中間化合物

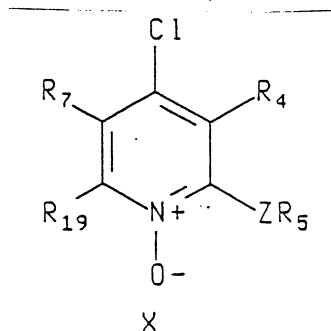


IV



XI

及



X

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

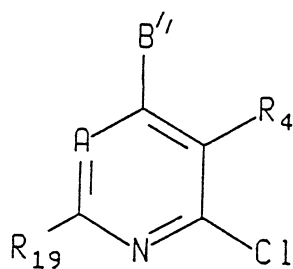
線

五、發明說明 (13)

其中 R_4 及 R_7 定義如上式 I ; D 為氯，羟基或氰基 ; R_{19} 為甲基或乙基 ; R_5 為苯基或吡啶基及 R_6 由二或三個分別選自 C_1 - C_4 烷基，氨基及溴基取代基取代，但不可有超過一個取代基為溴 ; A 為 N ， CH 或 CCH_3 ; 及 Z 為 O ， NH ， $N(CH_3)$ ， S 或 CH_2 ，但當 A 為 CH 或 CCH_3 時， Z 須為 O 或 S 。

本發明之更特定具體例係有關其中 R_7 為氫或甲基之式 X 或 XI 化合物。

本發明又包含下式中間化合物



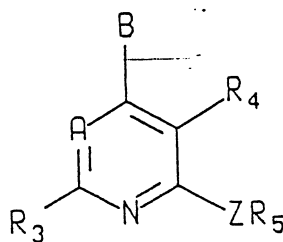
XII

其中 R_{19} 為甲基或乙基 ; A 為 N ， CH 或 CCH_3 ; 及其中當 A 為 N 時， B'' 為 R_4 分別定義如式 I 定義之 B 及 R_4 ，及當 A 為 CH 或 CC_3 時， B'' 為 $-NR_1R_2$ ， $-NHR_1R_2$ ， $-OCHR_1R_2$ 或 氰基，及 R_4 為電子缺乏基如 NO_2 ， $-COO(C_1-C_4$ 烷基)， $-C(=O)CH_3$ ， $-COOH$ 或 CN 。

本發明之更特定具體例係有關式 XII 化合物，其中 B'' 為 $-NR_1R_2$ 或 $-NHCHR_1R_2$ 及 A 為 CH 或 CH_3 。

本發明也係關於一種製備式 I 化合物或其醫藥可接受性鹽之方法

五、發明說明(14)



I

其中

A為 $-CR_7$ 或N；

B為 $-NR_1R_2$ ， $-NHCHR_1R_2$ ， $-OCHR_1R_2$ 或 $-SCHR_1R_2$ ；

Z為NH、O、S、 $-N(C_1-C_2\text{烷基})$ 或 $-C(R_{13}R_{14})$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 分別為氫、三氟甲基或甲基，或 R_{13} 與 R_{14} 中之一者為氟基而另一者為氫或甲基；

R_1 為 C_1-C_6 烷基，其可被選擇性地被取代以一或兩個分別選自下列群中之取代基 R_8 ：羟基、氟、氯、溴、碘、 CF_3 、 C_1-C_4 烷氧基、及其中 C_1-C_4 烷基(C_1-C_4)烷氧基之(C_1-C_4)烷基部分可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

R_2 為 C_1-C_{12} 烷基、芳基或 $-(C_1-C_4\text{伸烷基})$ 芳基，其中芳基為苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、異噻唑基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、吡嗪基或苯并噁唑基；3-至8-員環烷基或 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})$ 環烷基，其中含至少4個環成員之環烷基及含至少4個環成員基之 $-(C_1-C_6\text{伸烷基})$ 環烷基之環烷基部分之一或兩個環碳可選擇性為氧或硫原子所替代或為N- R_9 (

(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)

其中 R_3 為氫或 C_1-C_4 烷基)所替代；及其中前述各個 R_2 基可選擇性地被取代以1至3個分別選自下列群中的取代基：氯、氟及 C_1-C_4 烷基或是一個選自下列群中之取代基：溴、碘、 C_1-C_6 烷氧基、 $-O-CO-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-O-CO-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_2 烷基)、 $-S(C_1-C_6$ 烷基)、 CN 、 NO_2 、 $-SO(C_1-C_4$ 烷基)及 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)，及其中該 C_1-C_{12} 烷基及該 $-(C_1-C_4$ 伸烷基)芳基之 C_1-C_4 伸烷基部分可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

或 $-NR_1R_2$ 或 $-CR_1R_2R_{11}$ 可形成一個飽和5至8員碳環系環，該環可選擇性含有一或兩個碳-碳雙鍵，且其中一或兩個環碳可選擇性為氧或硫原子所替代；

R_3 為甲基或乙基；

R_4 為氫、 C_1-C_4 烷基、氟、氯、溴、碘、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲氧基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OF_3$ 、 CF_3 、胺基、硝基、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCONHCH_3$ 、 $-SO_n(C_1-C_4$ 烷基)(其中 n 為0, 1或2)、氰基、羥基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CHO$ 、羧基或 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)，其中 C_1-C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NH(C_1-C_2$ 烷基)、 $-N(C_1-C_2$ 烷基) $_2$ 、 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 C_1-C_3 硫烷基、氟、氯、氰基及硝基；

R_5 為苯基或吡啶基，及 R_5 以一至三個分別選自氟、氯、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基之取代基取代，或以一個選自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

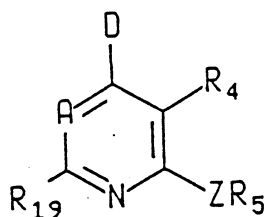
五、發明說明 (16)

下列之取代基取代：羥基、碘、溴、甲醯基、氰基、硝基、三氟甲基、胺基、 $-C(C_1-C_6\text{烷基})O(C_1-C_6\text{烷基})$ ， $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ ， $-COOH$ ， $-COO(C_1-C_4\text{烷基})$ ， $-CO(C_1-C_4\text{烷基})$ ， $-SO_2NH(C_1-C_4\text{烷基})$ ， $-SO_2N(C_1-C_4)(C_1-C_2\text{烷基})$ ， $-SO_2NH_2$ ， $-NHSO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ ， $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-SO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ ，及其中 $C_1-C_4\text{烷基}$ 及前述 R_5 基之 $C_1-C_6\text{烷基}$ 部分可選擇性以一或兩個氟基或以一個選自羥基，胺基，甲胺基，二甲胺基及乙醯基之取代基取代；及

R_7 為氫或甲基；

或此種化合物之醫藥可接受性鹽；

該方法包括下式化合物

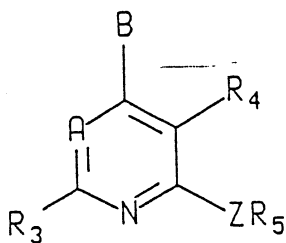


IV

其中 R_{19} 為甲基或乙基， D 為氘及 A ， Z ， R_4 與 R_5 定義如前，與式BH化合物其中 B 定義如前，於鹼存在下反應；及然後選擇性將此種反應轉成醫藥可接受性鹽。

本發明也係關於一種製備下式化合物或其醫藥可接受性鹽之方法

五、發明說明(17)



I

其中

A為 $-\text{CR}_7$ 或N；

B為 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ ， $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ ， $-\text{C}(=\text{CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$ ， $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ ， $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$ ， $-\text{SCHR}_1\text{R}_2$ ， $-\text{CHR}_2\text{OR}_{12}$ ， $-\text{CHR}_2\text{SR}_{12}$ ， $-\text{C}(\text{S})\text{R}_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ ；

Z為NH、O、S、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_2\text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 分別為氫、三氟甲基或甲基，或 R_{13} 與 R_{14} 中之一者為氟基而另一者為氫或甲基；

R_1 為 C_1-C_6 烷基，其可被選擇性地取代以一或兩個分別選自下列群中之取代基 R_8 ：羟基、氟、氯、溴、碘、 CF_3 及 C_1-C_4 烷氧基，及其中 C_1-C_4 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基之 (C_1-C_4) 烷基部分可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

R_2 為 C_1-C_{12} 烷基、芳基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{伸烷基})$ 芳基，其中芳基為苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、噁啶基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、異噻唑基、苯并異噻唑基、苯并異噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基或苯并噁唑基；3-至8-員環烷基或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{伸烷基})$ 環烷基，其中含至少4個環成員之環烷基及含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(18)

至少4個環成員基之 $-(C_1-C_6$ 伸烷基)環烷基之環烷基部分之一或兩個環碳可選擇性為氧或硫原子所替代或為 $N-R_9$ (其中 R_9 為氫或 C_1-C_4 烷基)所替代；及其中前述各個 R_2 基可選擇性地被取代以1至3個分別選自下列群中的取代基：氯、氟及 C_1-C_4 烷基或是一個選自下列群中之取代基：溴、碘、 C_1-C_6 烷氧基、 $-O-CO-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-O-CO-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_2 烷基)、 $-S(C_1-C_6$ 烷基)、 CN 、 NO_2 、 $-SO(C_1-C_4$ 烷基)及 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)，及其中該 C_1-C_{12} 烷基及該 $-(C_1-C_4$ 伸烷基)芳基之 C_1-C_4 伸烷基部分可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

或 $-NR_1R_2$ 可形成一個飽和5至8員碳環系環，該環可選擇性含有一或兩個碳-碳雙鍵，且其中一或兩個環碳可選擇性為氧或硫原子所替代；

R_3 為甲基、乙基、氟、氯、溴、碘、氰基、甲氧基、 OCF_3 、甲硫基、甲基磺醯基、 CH_2OH 或 CH_2OCH_3 ；

R_4 為氫、 C_1-C_4 烷基、氟、氯、溴、碘、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲氧基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OF_3$ 、 CF_3 、胺基、硝基、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCONHCH_3$ 、 $-SO_n(C_1-C_4$ 烷基)(其中 n 為0，1或2)、氰基、羥基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CHO$ 、羧基或 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)，其中 C_1-C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NH(C_1-C_2$ 烷基)、 $-N(C_1-C_2$ 烷基) $_2$ 、 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C_1-C_3$ 烷氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(19)

基、 C_1-C_3 硫烷基、氟、氯、氰基及硝基；

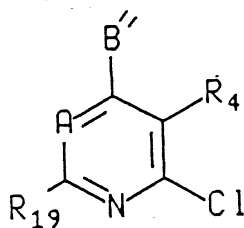
R_5 為苯基或吡啶基，及 R_5 被取代以一至三個分別選自氟、氯、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基之取代基，或是以一個選自下列群中之取代基：羟基、碘、溴、甲醯基、氰基、硝基、三氟甲基、胺基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})O(C_1-C_6\text{烷基})$ ， $-NHCH_3$ ， $-N(CH_3)_2$ ， $-COOH$ ， $-COO(C_1-C_4\text{烷基})$ ， $-CO(C_1-C_4\text{烷基})$ ， $-SO_2NH(C_1-C_4\text{烷基})$ ， $-SO_2N(C_1-C_4\text{烷基})(C_1-C_2\text{烷基})$ ， $-SO_2NH_2$ ， $-NHSO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ ， $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-SO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ ，及其中 C_1-C_4 烷基及前述 R_5 基之 C_1-C_6 烷基部分可選擇性以一或兩個氟基或以一個選自羟基，胺基，甲胺基，二甲胺基及乙醯基之取代基取代；及

R_7 為氫或甲基；

但規定當A為CH或 CCH_3 時， R_4 為電子缺乏基如 NO_2 ， $-COO(C_1-C_4\text{烷基})$ ， $-C(=O)CH_3$ ， $-COOH$ 或CN；

或此種化合物之醫藥可接受性鹽；

該方法包括下式化合物



XII

其中 R_{19} 為甲基或乙基及A為N，CH或 CCH_3 ；及其中當A為N時 B'' 及 R_4 之定義分別如申請專利範圍第1項定義之B及 R_4 ，及當A為CH或 CH_3 時 B'' 為 $-NR_1R_2$ ， $-NHR_1R_2$ ， $-OCHR_1R_2$ 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

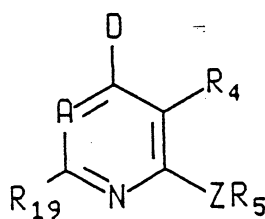
線

五、發明說明 (20)

氟基，而 R_4 為電子缺乏基如 NO_2 ， $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{COOH}$ 或 CN ；

與式 $R_5\text{ZH}$ 化合物反應，其中 R_5 及 Z 之定義如前，及然後選擇性將此種反應生成的式 I 化合物轉成醫藥可接受性鹽。

本發明化合物也係關於一種製備下式化合物之方法



IV

其中 R_{19} 為甲基或乙基；

D 為氧；

A 為 $-\text{CR}_7$ 或 N ；

Z 為 NH 、 O 、 S 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_2\text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{R}_{13}\text{R}_{14})$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 分別為氫、三氟甲基或甲基，或 R_{13} 與 R_{14} 中之一者為氟基而另一者為氫或甲基；

R_4 為氫、 C_1-C_4 烷基、氟、氯、溴、碘、 C_1-C_4 烷氧基、三氟甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OF}_3$ 、 CF_3 、胺基、硝基、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCONHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_n(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ (其中 n 為 0, 1 或 2)、氟基、羥基、 $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CHO}$ 、氟基或 $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ ，其中 C_1-C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

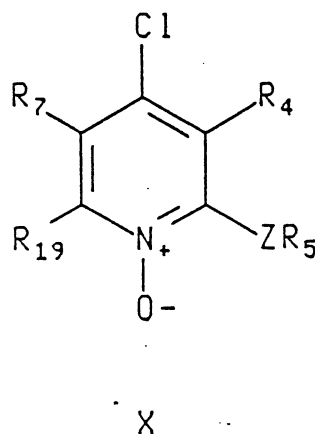
線

五、發明說明 (21)

：羟基、胺基、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_2\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_2\text{烷基})_2$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_1-\text{C}_3\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_3\text{硫烷基}$ 、氟、氯、氰基及硝基；及

R_5 為苯基或吡啶基，及 R_5 被取代以一至三個分別選自氟、氯、 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 及 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷氧基}$ 之取代基，或是以一個選自下列群中之取代基：羟基、碘、溴、甲醯基、氰基、硝基、三氟甲基、胺基、 $-\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ ， $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})(\text{C}_1-\text{C}_2\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 及 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ ，及其中 $\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基}$ 及前述 R_5 基之 $\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基}$ 部分可選擇性以一或兩個氟基或以一個選自羟基，胺基，甲胺基，二甲胺基及乙醯基之取代基取代；

該方法包括下式化合物

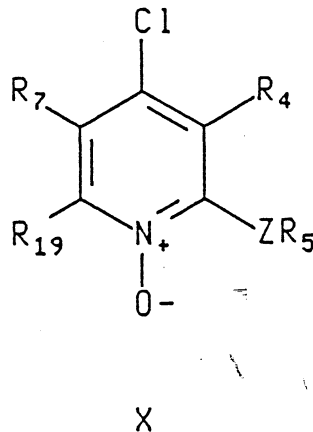


其中 R_{19} ， R_4 及 R_5 定義如前，及 R_7 為氫，甲基，氟，氯，溴，碘，氰基，羟基， $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ ， $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ ， $-\text{OCF}_3$ ， CF_3 ， $-\text{CH}_2\text{OH}$ ， $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$

五、發明說明 (22)

或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ，與三氯化磷反應。

本發明也係關於一種製備下式化合物之方法



其中 R_{19} 為甲基或乙基；

A 為 $-\text{CR}_7$ 或 N；

Z 為 O、S 或 $-\text{C}(\text{R}_{13}, \text{R}_{14})$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 各自分別為氫、三氟甲基或甲基，或 R_{13} 與 R_{14} 中之一者為氟基而另一者為氫或甲基；

R_4 為氫、 C_1 - C_4 烷基、氟、氯、溴、碘、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OF}_3$ 、 CF_3 、胺基、硝基、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCONHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_n(\text{C}_1$ - C_4 烷基) (其中 n 為 0, 1 或 2)、氟基、羥基、 $-\text{CO}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{CHO}$ 、氰基或 $-\text{COO}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)，其中 C_1 - C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_2 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_2 烷基) $_2$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{CO}(\text{C}_1$ - C_4 烷基)、 $-\text{C}_1$ - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 硫烷基、氟、氯、氟基及硝基；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

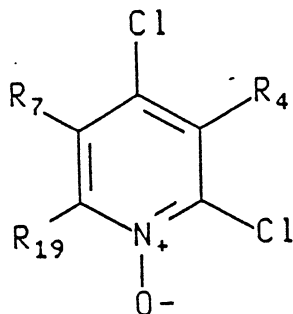
訂

線

五、發明說明 (23)

R_5 為苯基或吡啶基，及 R_5 被取代以一至三個分別選自氟、氯、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基之取代基，或是以一個選自下列群中之取代基：羟基、碘、溴、甲醯基、氰基、硝基、三氟甲基、胺基、 $-C(C_1-C_6 \text{ 烷基})O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ， $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ ， $-COOH$ ， $-COO(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ， $-CO(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ， $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ， $-SO_2N(C_1-C_4 \text{ 烷基})(C_1-C_2 \text{ 烷基})$ ， $-SO_2NH_2$ ， $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ， $-S(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 及 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，及其中 C_1-C_4 烷基及前述 R_5 基之 C_1-C_6 烷基部分可選擇性以一或兩個氟基或以一個選自羟基，胺基，甲胺基，二甲胺基及乙醯基之取代基取代；

該方法包括下式化合物



XI

五、發明說明 (24)

其中 R_4 ， R_7 及 R_{19} 定義如前，

與式 R_5OH 或 R_5SH 化合物，其中 R_5 定義如前，於鹼存在下反應。

發明之詳細說明

本發明之化合物及組合物之製備方法說明如下。下文討論及反應圖中， R_1 至 R_9 ， R_{11} ， R_{12} ， R_{16} ， R_{17} ， R_{19} ， A ， B ， G ，虛線及結構式 I、II、III、X、XI、XII 及 IV 除非另行指示，否則定義如前。

此處述及 C_1-C_6 烷基時表示含 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，如甲基，乙基，異丙基，第三丁基或己基。

R_2 或 R_3 為雜環系基時，基係藉碳原子接上。

此處於 R_1 ， R_2 及 R_3 之定義中述及“可含一個雙鍵或三鍵”之 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_6 烷基時，須了解烷基中至少一個雙鍵或三鍵存在有兩個碳原子。

此處述及鹵或鹵素，除非另行指示否則表示氟，氯，溴或碘。

其中 B 為 $-NR_1R_2$ ， $-NHCHR_1R_2$ ， $-OCHR_1R_2$ 或 $-SCHR_1R_2$ 及 R_3 為甲基或氯(後文稱為 R_{19})之式 I 化合物可經由式 IV 化合物(其中 D 為 Cl 及 A ， R_4 ， R_5 及 Z 定義如前式 I)與式 BH 化合物(其中 B 定義恰如前述)反應製備。反應係於溶劑內於鹼存在下於約 0° 至約 $230^\circ C$ 之溫度進行。適當溶劑為有機溶劑如四氫呋喃(THF)，乙腈，二甲亞砜(DMSO)，丙酮， C_2-C_6 烷基醇，氯仿($CHCl_3$)，苯，二甲苯，甲苯，四亞甲砜，吡啶，喹啉，2,4,6-三甲基吡啶，乙醯胺，二- (C_1-C_2)

五、發明說明 (25)

烷基乙醯胺或1-甲基-2-吡咯啉酮。

其中A為 $-CR_1$ ，及B為 $-NR_1R_2$ 或 $-NHCHR_1R_2$ 之式I化合物之較佳製法為下述二步驟式程序。首先式IV化合物與過量 R_1NH_2 或 NH_3 或相當的 NH_3 前驅物(例如 NH_3 ， $nBu_4N^+N_3^-$ 或 NH_2OH)於約75℃至約250℃之溫度及約0至300 psi之壓力，於前述適當溶劑反應生成式I化合物其中B為 $-NHR_1$ ， $-NH_2$ ， $-NH_2OH$ 或 $-N_3$ 。其中B為 N_3 或 $-NH_2OH$ 之式I化合物可藉業界眾所周知方法如氫化或還原轉成其中B為 $-NH_2$ 之對應式I化合物。其中B為 $-NHR_1$ 或 $-NH_2$ 之式I化合物使用適當烷基鹵於適當鹼(如鋰或鈉貳三甲基矽烷基醯胺，鋰或鈉二異丙醯胺，正-丁鋰或第三丁氧基鉀)存在下於適當溶劑(如THF，二氧陸圓或二氯甲烷)進行烷化反應獲得其中B為 $-NR_1R_2$ 之對應式I化合物。另外，其中B為 $-NHR_1$ 或 $-NH_2$ 之式I化合物之還原性胺化反應例如醯化反應，接著使用硼氫化物(例如硼氫化鈉)還原可生成其中B為 $-NR_1R_2$ 或 $NHCHR_1R_2$ 之對應式I化合物。

當B為 $-NR_1R_2$ 或 $-NHCHR_1R_2$ 時，可使用過量BH作為反應物及作為鹼。也可使用BH以外之鹼，如碳酸鉀，三(C₁-C₆)烷胺或氫化鈉。反應後於約75°至230℃之溫度進行。當反應於鹼如氫化鈉，C₁-C₄烷氧基鉀或有機鋰化合物如正丁鋰存在下進行時，可使用莫耳當量胺。

當B為 $-OCHR_1R_2$ 或 $-SCHR_1R_2$ 時，可使用可將BH脫去質子之鹼，如鹼金屬氫化物如鈉或鉀氫化物，或有機金屬鹼如鈉二異丙醯胺，鈉貳(三甲基矽烷基)醯胺，鋰二異丙醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

胺，鋰貳(三甲基矽烷基)醯胺，鈉或鉀 C_1-C_4 烷氧化物，或正-丁鋰。所用溶劑例如可為四氫呋喃，乙腈，二甲亞砜，丙酮，二氯甲烷，甲苯 C_2-C_5 醇，氯仿，苯，二甲苯或1-甲基-2-吡咯啉酮及反應溫度可於約 0°C 至約 180°C 之範圍，且較佳由約 50°C 至約 80°C 之範圍。

式 I、II 及 III 化合物其中 B 定義如式 I、II 及 III 及 R_3 定義亦同，但 R_3 非為甲基或乙基(後文稱為 R_{20} ，其定義如 R_3 但非為甲基或乙基)可經由其中 R_3 為氯之式 I、II 或 III 化合物與式 $R_{20}\text{H}$ 之親核化合物於有或無有機鹼存在下反應製備。當 $R_{20}\text{H}$ 為烷醇或烷硫醇時，適當鹼包含鈉及氫化鈉；當 $R_{20}\text{H}$ 為胺時適當鹼為較弱鹼如碳酸鉀或三乙胺。其中 R_{20} 為氯之式 I 化合物可由其中 R_{20} 為氯之對應化合物與氟化四丁銨反應製備。適當溶劑為二甲亞砜，四氫呋喃或二氯甲烷，較佳為四氫呋喃。

式 I 化合物其中 B 為 $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ ， $-\text{C}(\text{C}=\text{CR}_2\text{R}_{12})\text{R}_1$ ， $-\text{CHR}_2\text{OR}_{12}$ ， $-\text{CHR}_2\text{SR}_{12}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ ，及 R_3 為定義如上之 R_1 ，者之製法說明見反應圖 1。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

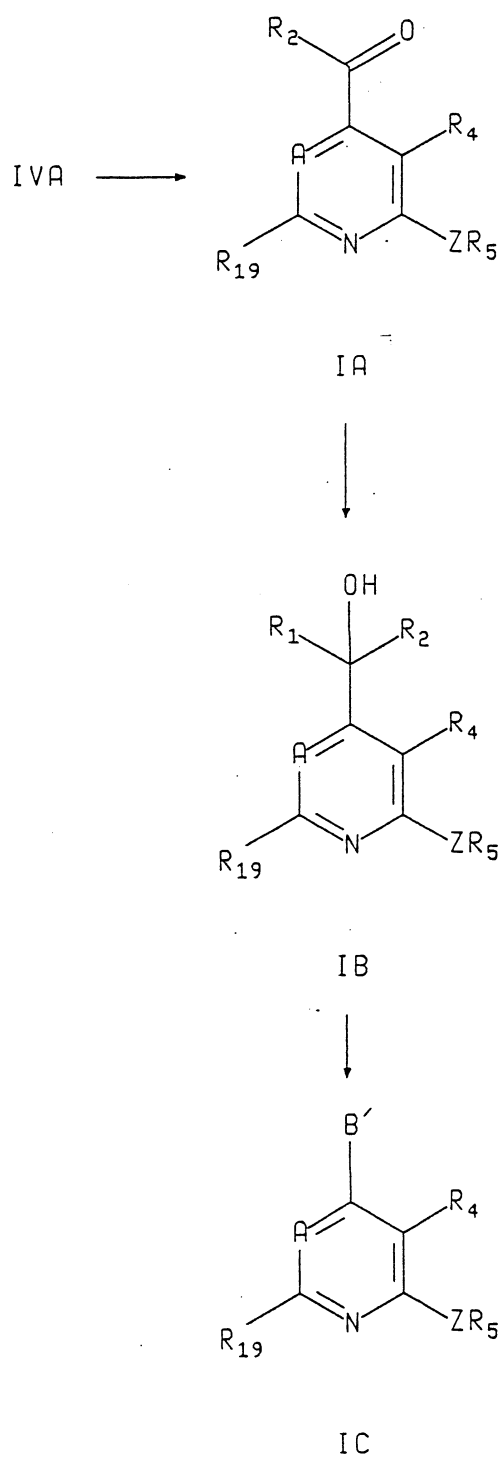
裝

訂

線

五、發明說明 (27)

反應圖 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

式 IV 化合物其中 D 為 氟基及 A, R_4 , R_5 及 $R_{1,9}$ 定義如前式 IV A (未顯示出) [係經由其中 D 為 氯之對應化合物與 氟化鉀或 氟化銅於二甲亞砜, 1-甲基-2-吡咯啉酮, N,N-二甲基醯胺 (DMF) 或 乙醯胺反應製備] 與定義如前含 R_2 基格利亞試劑 (Grignard reagent) 反應生成式 I A 化合物。式 I A 化合物又與含定義如前含 R_1 之格利亞試劑反應獲得式 I B 化合物其中 B' 為 $-CR_1R_2R_{1,1}$ 或 $-C(C=CR_2R_{1,2})R_1$ 之對應式 I C 化合物可藉習知方法製備。如此 I B 與酸如濃硫酸於乙酸或柏格斯 (Burgess) 惰性鹽如 (羧胺磺醯基) 氫氧化三乙銨甲基酯反應獲得其中 B' 為 $-C(=CR_2R_{1,2})R_1$ 之式 I C 化合物。使用 鈀 / 碳 (Pd/C) 或 二氧化鉑氫化其中 B' 為 $-C(=CR_2R_{1,2})R_1$ 之化合物獲得其中 B' 為 $CHR_1R_{1,2}$ 之化合物 I C。化合物 I B 與三氟化二乙胺基硫或三苯膦 / 四氯化碳反應獲得其中 B' 分別為 $-CR_1R_2F$ 或 $-CR_1R_2Cl$ 之化合物 I C。式 I A 化合物使用 硼氫化鈉還原獲得其中 B 為 $-CHR_2OH$ 之化合物 I。此 $-CHR_2OH$ 基使用 烷基鹵如 烷基碘於 鹼如 氫化鈉存在下於室溫還原獲得其中 B 為 $-CHR_2OR_{1,2}$ 之式 I 化合物。

其中 R_3 為定義如前之 $R_{1,9}$ 者式 II 化合物可由式 IV 化合物製備, 其中 $R_{1,9}$, R_4 , R_5 及 A 定義如前, D 為 氯, 及 $RY_{2,1}$ 為 NH 或 $-CHR_{2,1}$, 其中 $R_{2,1}$ 為 氟基或 $-COO(C_1-C_4 \text{ 烷基})$, 後文稱為式 IV B, 製法亦如反應圖 2。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

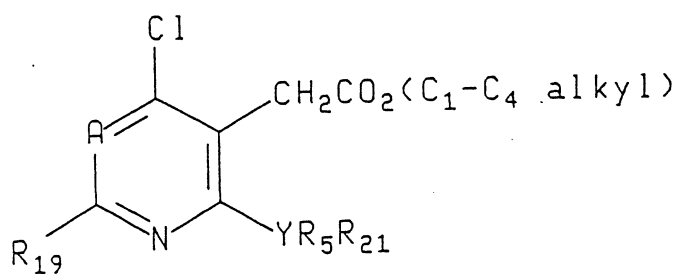
裝

訂

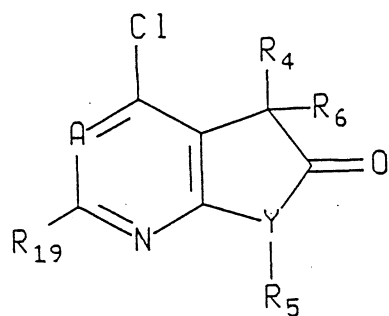
線

五、發明說明 (29)

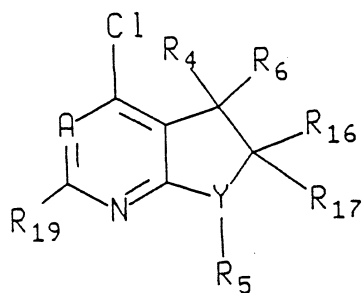
反應圖 2



IVB



VII



VIII

IIA

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (30)

其中 R_4 及 R_5 各自為氫及 Y 為 N 之式 VI 化合物可經由式 IV B 化合物與酸催化劑於適當溶劑如甲苯，苯，第三丁醇，乙腈及丙酮較佳甲苯存在下共同加熱製備。酸催化劑可為硫酸，鹽酸，對甲苯磺酸或甲基磺酸，較佳為對甲苯磺酸。

當式 IV B 之 Y 為 CH 或 N 時可使用鹼將式 IV B 化合物之質子脫去質子化。適當溶劑為四氫呋喃，甲苯及二氯甲烷，適當反應溫度介於約 -78°C 至 100°C ，較佳 -78° 至 50°C ，適當鹼為氫化鈉，氫化鉀，第三丁氧基鉀，鋰貳(三甲基矽烷基)醯胺及鋰或鈉二異丙醯胺。

其中 R_4 及 R_5 各自為氫之式 VI 化合物係使用鹼如氫化鈉或有機金屬化合物如鋰貳(三甲基矽烷基)醯胺脫去質子化，接著使用含 R_4 基之親電子化合物(如 R_4L 其中 L 為離去基如碘，溴，甲烷磺酸根，甲苯磺酸根)或使用對-甲苯基-N-氟-N- C_1-C_6 烷基磺醯胺，碘，對-硝基苯，二甲基甲醯胺，二(C_1-C_4 烷基)酮，甲醛，(C_1-C_4 烷基)醛或溴淬熄獲得式 VI 化合物，其中 R_4 為氟，氯，溴，碘，羟基， C_1-C_4 烷基， $S(C_1-C_4$ 烷基)， CHO ， $CH(OH)(C_1-C_4$ 烷基)， $C(OH)(C_1-C_4$ 烷基)或 CH_2OH 。進一步進行羟基之習知烷化反應或硫烷基之氧化反應獲得式 VI 化合物，其中 R_4 為 C_1-C_4 烷氧基及 $SO_n(C_1-C_4$ 烷基)其中 n 分別為 1 或 2。其中 R_4 為羟基及 R_5 為氫之式 VI 化合物進行氧化反應獲得其中 CR_4R_5 為 $C=O$ 之對應化合物，該化合物使用適當胺進行還原胺化反應轉成其中 R_4 為胺基之對應化合物。其中 R_4 為硝基或胺基之式 VI

五、發明說明 (31)

化合物可經由其中 R_4 及 R_6 皆為氫之式 VI 化合物與烷基亞硝酸鹽反應生成其中 CR_4R_6 為 $C=NOH$ 之化合物並進行氧化及還原獲得其中 R_4 分別為硝基或胺之式 VII 化合物。

其中 R_4 及 R_6 之一氫之式 VII 化合物可經由使用還原劑如鋰氫化鋁於四氫呋喃還原而轉成其中 $R_{1,6}$ 及 $R_{1,7}$ 皆為氫之對應化合物。當 R_4 及 R_6 皆非為氫時，相同的還原反應獲得其中 $R_{1,6}$ 為氫及 $R_{1,7}$ 為羥基之化合物。使用 C_1-C_4 烷基碘於氫化鈉反應下烷化 $R_{1,7}$ 羥基之化合物獲得其中 $R_{1,7}$ 為 $O(C_1-C_4$ 烷基) 之對應化合物。式 VII 化合物與有機金屬化合物 (如二 $(C_1-C_6$ 烷基) 鋅， C_1-C_6 烷基鋰或 C_1-C_6 烷基溴化鎂) 反應獲得其中 $R_{1,6}$ 或 $R_{1,7}$ 之一為 C_1-C_6 烷基而另一為羥基之式 VII 化合物。

式 VII 化合物轉成式 II A 化合物係藉前述式 I 化合物之製法進行。

其中 G 為氧或硫及 R_6 為氫之式 III 化合物可經由其中 R_4 為胺基及 Z 為 NH 之式 I 化合物與光氣，二光氣，三光氣或硫光氣製備。反應係於鹼如三 $(C_1-C_4$ 烷基) 胺存在下於適當溶劑，較佳四氫呋喃於約 $-78^\circ C$ 至約 $50^\circ C$ ，較佳於 $0^\circ C$ 至室溫進行。其中 R_6 為氫之此等化合物使用適當鹼如氫化鈉於適當溶劑如無水四氫呋喃進行標準烷化反應獲得其中 R_6 為 C_1-C_4 烷基之式 III 化合物。

其中 G 為烷基之式 III 化合物之製法係經由其中 R_4 為胺基及 Z 為 NH 之式 I 化合物與式 $GC(OC_1-C_2$ 烷基)₂ 化合物於酸如對一甲苯磺酸 (P-TsOH)，甲烷磺酸 (MsOH)，氯化氫氣體

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

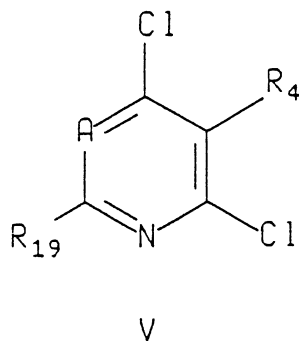
線

五、發明說明 (32)

(HClg)或濃硫酸(H_2SO_4)存在下於適當溶劑如甲苯，二甲苯，苯，二氧陸圓或THF於由約室溫至約 $140^\circ C$ 之溫度，較佳由約 $50^\circ C$ 至約回流溫度之溫度反應製備。另外其中 R_4 為胺基及Z為NH之式I化合物可與 $[G(C=O)]_2O$ ， $G(C=O)Cl$ 或 $G(C=O)F$ 於鹼如吡啶，吡啶衍生物或三(C_1-C_4)烷胺存在下於適當溶劑如 CH_2Cl_2 ， $CHCl_3$ ，THF，二氧陸圓，甲苯或苯，於由約 $0^\circ C$ 至約反應混合物回流溫度，較佳由約 $0^\circ C$ 至約室溫之溫度反應，接著於酸性條件(例如使用pTSH，MSOH，HClg，溴化氫氣(HBr g)或濃 H_2SO_4)進行環化反應。環化反應可於適當溶劑如 C_1-C_6 醇，甲苯，二甲苯，苯，二氧陸圓或THF進行。反應之適當溫度由約室溫至約 $140^\circ C$ 之範圍。較佳反應溫度介於約 $50^\circ C$ 至約回流溫度之溫度。

其中G為 $-O-(C_1-C_2\text{烷基})$ 或 $-OCF_3$ 之式III化合物可經由其中G為氧及 R_6 為氫之式III化合物與 $GOSO_2CF_3$ 化合物於鹼如三(C_1-C_4 烷基)胺存在下反應，或與鋰貳三甲基矽烷基胺於HMPA或DMF反應，然後與其中X為溴、氯或 SO_2CF_3 之式 $GOSO_2OG$ 或 $G-X$ 化合物反應淬熄而製備。

其中D為氯而 ZR_5 為 NHR_5 之式IV化合物可由式V化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

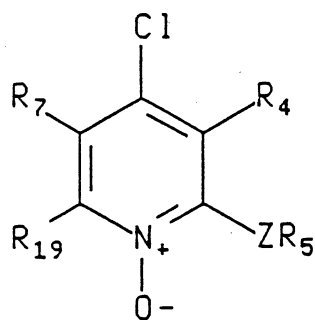
線

五、發明說明 (33)

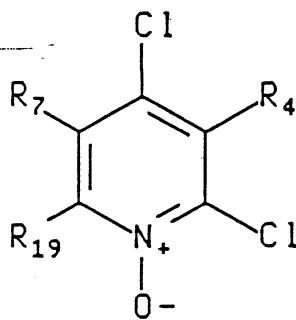
其中A及R₄定義如式 I 及 R₁、定義如前，經由與R₅NH₂反應製備。反應係於四氫呋喃或二甲亞砜於約0℃至約150℃，較佳50°至130℃進行。式IV化合物其中D為氯及Z為O，S，CHR_{2,1}，其中R_{2,1}為電子缺乏基如羰基C(=O)R，COOR其中R為C₁-C₄烷基，苯甲醯基或烯丙基或SO_n-苯基，其中n=0，1或2可經由式V化合物與R₅OH，R₅SH，R₅NH₂或R₅CHR_{2,1}反應製備。反應物係於可將R₅ZH脫去保護之鹼如氫化鈉，氫化鉀，碳酸鉀，鋰或鈉貳(三甲基矽烷基)醯胺，鋰或鈉二烷基醯胺，鈉或鉀(C₁-C₄烷氧化物)或正-丁鋰存在下於有或無其它有機金屬鹵化物如銅(I)溴化物、碘化物或氯化物，銅(II)氧化物，銅(I)氧化物，銅金屬及氯化三烷基錫存在下進行。有用之溶劑之例有四氫呋喃，二甲亞砜，乙腈，二氯甲烷，1-甲基-吡咯啉酮，吡啶，喹啉，N,N-二烷基乙醯胺類，2,4,6-三甲基吡啶，N,N-二烷基甲醯胺類例如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)，六甲基磷醯胺及甲苯。反應溫度可於約0℃至約180℃，較佳約0°至約150℃之範圍。

其中A為CR₇，D為氯及Z為O，S，CHR_{2,1}之式IV化合物可經由使用還原劑如三氯化磷於適當溶劑如二氯甲烷或氯仿於約0℃至約100℃之溫度，較佳約由室溫至約溶劑之回流溫度還原下式X化合物，其中R₇及Z恰如前定義而製備。

五、發明說明 (34)



X



XI

式 X 化合物可由前述式 XI 化合物其中 R₄ 定義如式 I 及 R₁₉ 定義如前 (亦即甲基及乙基) 經由與式 R₅OH, R₅SH 或 R₅CHR₂₁ 化合物反應製備。此種反應係於可將 R₅ZH 脫去保護之鹼存在下進行, 例如氫化鈉, 氫化鉀, 鋰, 鈉或鉀貳 (三甲基矽烷基) 醃胺, 鋰, 鈉或鉀二烷基醃胺, 鈉或鉀 C₁-C₄ 烷氧化物或正丁鋰。適當溶劑包含四氫呋喃, 二氧陸圓, 二甲亞砜, 1-甲基-2-吡咯啉酮, 吡啶, N,N-二-(C₁-C₄ 烷基) 乙醃胺類, 乙醃胺, N,N-二-(C₁-C₄ 烷基) 甲醃胺類, 乙腈, 二氯甲烷, 甲苯及二甲苯。適當反應溫度可於約 -78℃ 至約 150℃, 較佳約 -40℃ 至約 150℃ 之範圍。

式 XI 化合物可經由其中 A 為 -CR₇ 及 R₄ 及 R₁₉ 定義如前之式 V 對應化合物, 與氧化劑如間-氯過苯甲酸, 過乙酸或三氟乙酸於溶劑如二氯甲烷, 氯仿, 乙酸, DMF, 甲醇或一種或多種前述溶劑混合物, 於約 0℃ 至約 100℃, 較佳約室溫至約 60℃ 之溫度反應製備。

當 R₄ 為電子撤出基如 NO₂, -COO(C₁-C₄ 烷基), -COOH

(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)

，CN或 $-CO(C_1-C_4)$ 烷基時，可逆轉於式 I 化合物合成時引進B為 ZR_5 基之偶合反應之反應順序。B基可在 ZR_5 偶合步驟之前使用類似前述方法引進。例如其中 R_4 為電子缺乏基之式 I 化合物可經由式 XII 化合物與式 HZR_5 化合物反應製備。式 XII 化合物可經由其中A為 CR_7 及 R_1 ，及 R_4 定義如前之式 V 化合物與式 $B'H$ 化合物於鹼存在下反應製備。

其中D為氯及Z為 $-N(C_1-C_4)$ 烷基之式 IV 化合物可經由其中Z為NH之對應化合物與鹼於約 $-78^\circ C$ 至約 $100^\circ C$ ，較佳由約 $0^\circ C$ 至約室溫之溫度反應，接著使用 C_1-C_4 烷基碘或溴淬熄製備。適當鹼包含例如氫化鈉，鋰或鈉貳(三甲基矽烷基)醃胺，鉀或鈉二烷基醃胺，及正丁鋰。適當溶劑包含例如四氫呋喃，二甲亞碲，甲苯，苯或二氯甲烷。

式 IV 化合物其中D為氯，羟基或OP其中P為羟基之標準保護基及Z為 $-CR_{13}R_{14}$ 者可經由使用含 R_{13} 之烷化劑如 $R_{13}I$ ，於可將Z基之質子脫去質子化之鹼(如前述)存在下將其中Z為 $-CHR_{21}$ 之式 IV 化合物烷化，接著使用含 R_{14} 烷化劑如 $R_{14}I$ 淬熄而製備。於約回流溫度於約85%磷酸加熱其中D為氯或氫及Z為 $-CH(CN)$ 之式 IV 化合物獲得其中D為羟基及Z為 CH_2 之對應式 IV 化合物。其中Z為 CH_2 之式 IV 化合物使用鹼如前對 R_5ZH 脫去質子化定義之鹼而脫去質子化，接著使用適當親電子化合物(例如 C_1-C_8 烷基)碘，碘，溴，乙醃氯，甲醛，丙酮，對-甲-N-氟-N-(C_1-C_8 烷基)磺醃胺，硝基苯， C_1-C_8 烷基亞硝酸鹽，環氧乙烷或二鹵乙烷)淬熄獲得對應式 IV 化合物，其中Z為 $-CHR_{13}$ ， $-CH(OH)$ ，環丙基或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

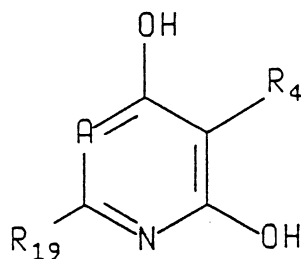
五、發明說明 (36)

$-C(NO\dot{H})$ 。其中 Z 為 CHR_1 ，例如恰如前定義之化合物使用式 $R_{1,4}$ 烷化劑進一步烷化生產其中 Z 為 $-C(R_1, R_{1,4})$ 對應化合物。

$-C(R_5)NO\dot{H}$ 或 $-CH(O\dot{H})R_5$ 轉成 $C(O)R_5$ 可藉已知方法完成。其中 Z 為 $-C=NO\dot{H}$ 之化合物進行氫化或還原獲得其中 Z 為 $-CHNH_2$ 之化合物。若干中間產物可能需要保護或脫去保護程序俾使用標準有機化學控制反應選擇性。

其中 A 為 N (後文稱為式 VB 化合物) 或 A 為 CR_7 (亦即式 VA 化合物) 及 R_4 及 R_{19} 定義如式 I 之式 V 化合物可經由對應式 VIB 及 VIA 化合物與 1 當量或過量 $POCl_3$ 於約室溫至約 $180^\circ C$ 之溫度，較佳回流溫度使用或未使用溶劑反應製備。式 VIA 化合物可經由類似參考文獻所述或業界人士眾所周知之方法製備 (參見 Helv. Chimica Acta., 25, p.1306-1313 (1942))。

式 VIB 化合物可經由 1 當量 R_{19} ， $C(=NH)(CH_2)_2$ 之 HCl 鹽，1 當量 $R_4CH(COO-(C_1-C_2 \text{ 烷基}))_2$ ，及 2 當量鹼如烷氧化鈉例如甲氧化鈉於醇混合物 (如甲醇) 及丙酮於約 $50^\circ C$ 至約 $200^\circ C$ 之溫度較佳於回流溫度反應製備。



VIA, A = CR_7

VIB, A = N

(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）

當反應化合物有一或多個光學活性中心時，須了解本發明包含外消旋混合物及全部此等化合物之對映異構物及非對映異構物及其混合物。

式 I、II 及 III 化合物（本發明之活性化合物）之酸加成鹽可藉習知方式經由使用 1 化學當量之醫藥可接受酸處理對應自游鹼溶液或懸浮液製備。習知濃縮或結晶技術可用於分離鹽。適當酸之例有乙酸，乳酸，丁二酸，順丁烯二酸，酒石酸，檸檬酸，葡萄糖酸，抗壞血酸，苯甲酸，桂皮酸，反丁烯二酸，硫酸，磷酸，氫氯酸，氫溴酸，氫碘酸，胺磺酸，磺酸類如甲烷磺酸，苯磺酸，對甲苯磺酸及相關酸。

本發明活性化合物可單獨或與醫藥可接受性載劑以單劑或多劑投藥。適當醫藥載劑包含惰性固體稀釋劑或填充劑，無菌水溶液及各種有機溶劑。經由組合新穎式 I、II 及 III 化合物及其醫藥可接受性載劑生成醫藥組合物可方便地以多種劑型投藥如錠劑，散劑，片劑，糖漿劑，注射溶液劑等。此等醫藥組合物若有所需可含其它成分如矯味劑，粘結劑，賦形劑等。如此供口服投藥用錠劑含有多種賦形劑如檸檬酸鈉，碳酸鈣及磷酸鈣可與多種崩散劑如澱粉，甲基纖維素，褐藻酸及某些錯合矽酸鹽連同粘結劑如聚乙烯吡咯啉酮，蔗糖，明膠及阿拉伯膠合併使用。此外，潤滑劑如硬脂酸鎂，硫酸月桂酯鈉及滑石常用於打錠目的。類似類型之固體組合物也可用於軟及硬填充明膠膠囊作填充劑。較佳材料包含乳糖或稱乳糖及高分子量聚乙二醇

五、發明說明（38）

類。當需要口服水懸浮液或酳劑時，其中所含主要活性成分可與多種增甜劑或矯味劑，色料或染料及若有所需乳化劑或懸浮劑連同稀釋劑如水、乙醇、丙二醇、甘油及其組合合併。

供腸外投藥可使用含本發明活性化合物或其醫藥可接受性鹽於芝麻油或花生油，丙二醇水液或於無菌水溶液之溶液劑。若有所需，此等水溶液可經適當緩衝，首先使用足量鹽水或葡萄糖將液體稀釋劑調整為等張性。此等特殊水溶液特別適合供靜脈，肌肉，皮下及腹內投藥。所用無菌水介質易藉業界人士已知之標準技術獲得。

式 I、II 及 III 化合物及其鹽之有效劑量將根據預期投藥途徑及醫師一般已知之病人年齡及體重等因素而定。劑量也將依據預期治療之特定疾病而定。例如用於窘迫誘發疾疾，發炎病症，阿茲海默氏病，胃腸病，神經性厭食症，出血性窘迫，及藥物與酒精戒斷症狀之每日劑量通常於約 0.1 至約 50 mg/kg 接受病人治療體重之範圍。

用以測定本發明活性化合物及其醫藥可接受性鹽之 CRF 拮抗劑活性之方法述於 *Endocrinology*, 116, 1653-1659 (1985) 及 *Paptides*, 10, 179-188 (1985)。式 I、II 及 III 化合物之結合活性以 IC_{50} 表示，通常於約 0.5 厘莫耳至約 10 微莫耳之範圍。

本發明將藉下列實例舉例說明。但須了解本發明非僅限於此等實例之特定細節。熔點未經校正。對溶液於氘氣仿 ($CDCl_3$) 測量質核磁共振光譜 (^1H NMR) 及 C^{13} 核磁共振光

五、發明說明 (39)

譜 (C^{13} NMR) 而峯位置以距四甲基矽烷 (TMS) 下野之每百萬份份數 (ppm) 表示。峯形狀標示如下：s，單峯；d，雙峯；-t，三峯；q，四峯；m，多峯；b，寬。

實例中使用下列縮寫：Ph=苯基；iPr=異丙基；HRMS=高度解析質譜。

實例 1

A. 丁基-(6-氯-2,5-二甲基-嘧啶-4-基)-乙胺

2,5-二甲基-4,6-二氯-嘧啶 (0.999g, 5.64mmol) 於 5ml 乙腈之混合物以三乙胺 (0.571g, 5.65mmol) 及 N-丁基乙胺 (0.570g, 5.65mmol) 處理並回流加熱隔夜。混合物經冷卻，以水及稀氯化氫洗滌，及以乙酸乙酯抽取。有機層以飽和碳酸鉀中和，以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得 0.877g (64%) 標題化合物呈黃色油。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.90(t, 3H), 1.15(t, 3H), 1.22-1.36(m, 2H), 1.5-1.6(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.45(s, 3H), 3.25-3.48(m, 4H) ppm.

B. N-丁基-N-乙基-2,5-二甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)嘧啶-4,6-二胺

丁基-(6-氯-2,5-二甲基-嘧啶-4-基)-乙胺 (398ml, 1.65mmol), 2,4,6-三甲基苯胺 (4.04g, 30mmol) 及二異丙基-乙胺 (200mg, 1.55mmol) 之混合物於 210 至 230℃ 加熱隔夜。混合物以水及稀氯化氫淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以飽和碳酸鉀中和，以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得暗色油。油經蒸餾獲得 579mg 暗色油，然後藉矽膠柱式層析純化使用 1:1 己烷：氯仿作溶離劑獲得標題化合物呈黃色固

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (40)

體。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92(t, 3H), 1.14(t, 3H), 1.2-1.4(m, 2H), 1.45-1.60(m, 2H), 1.85(s, 3H), 2.16(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.33(s, 3H), 3.2-3.4(m, 4H), 5.8(brs. 1H), 6.90(s, 2H) ppm.

實例 2

A. 丁基-(6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基)-乙胺

2-甲基-4,6-二氯-嘧啶(1.63g, 10mmol)於5ml乙腈之混合物以N-丁基-乙胺(2.000g, 20mmol)處理及回流加熱0.5小時。混合物經冷卻，以水稀釋及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得2.271g(100%)標題化合物呈淺褐色油。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93(t, 3H), 1.13(t, 3H), 1.22-1.36(m, 2H), 1.45-1.6(m, 2H), 2.43(s, 3H), 3.25-3.60(m, 4H), 6.16(s, 1H) ppm.

B. N-丁基-N-乙基-2-甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-4,6-二胺

丁基-(6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基)-乙胺(1.006g, 4.42mmol), 2,4,6-三甲基苯胺(3ml)之混合物回流加熱隔夜。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得2.862g褐色油。油經矽膠柱式層析純化獲得981mg(68%)標題化合物呈黃色油。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.80(t, 3H), 1.1-1.3(m, 2H), 1.3-1.5(m, 2H), 2.17(s, 6H), 2.27(s, 3H), 2.41(s, 3H), 3.2(m, 2H), 3.36(m, 2H), 4.66(s, 1H), 6.90(s, 2H) ppm.

五、發明說明 (41)

實例 3A. 丁基-(6-氯-2-甲基-5-乙基-嘧啶-4-基)-乙胺

2-甲基-5-乙基-4,6-二氯-嘧啶(1.009g, 5.28mmol)於5ml乙腈之混合物以三乙胺(0.571g, 5.65mmol)及N-丁基-乙胺(0.540g, 5.31mmol)處理及回流加熱隔夜。混合物以水及稀氯化氫稀釋及以乙酸乙酯抽取。有機層以飽和碳酸鉀中和及以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得1.193g黃色油，經矽膠柱式層析純化獲得1.157g(86%)標題化合物呈黃色油。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90(t, 3H), 1.13(t, 3H), 1.18(t, 3H), 1.1-1.33(m, 2H), 1.4-1.6(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.62(q, 2H), 3.25-3.48(m, 4H) ppm.

B. N-丁基-乙基-2-甲基-5-乙基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)嘧啶-4,6-二胺

丁基-(6-氯-2-甲基-5-乙基-嘧啶-4-基)-乙胺(200mg, 0.78mmol)及2,4,6-三乙基苯胺(0.963g, 7.1mmol)之混合物回流加熱4小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以飽和碳酸鉀及鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得暗色油。油經蒸餾獲得579mg暗色油，然後經矽膠柱式層析純化使用氯仿作溶離劑，獲得標題化合物呈黃色油。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93(t, 3H), 1.4(t, 3H), 1.1-1.4(m, 4H), 1.45-1.60(m, 2H), 2.17(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.33(s, 3H), 3.2-3.4(m, 4H), 6.90(s, 2H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (42)

實例 4

2-甲基-5-硝基-N,N'-(2,4,6-三甲基苯基)嘧啶-4,6-二胺

2-甲基-5-硝基-4,6-二氮嘧啶 (0.513g, 2.47mmol) 於 6ml 乙腈之混合物以 2,4,6-三甲基苯胺 (0.333g, 2.46mmol) 及三乙胺 (1ml) 處理及於室溫攪拌 4 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得 0.622g 亮黃色固體。固體經矽膠柱式層析純化獲得 (6-氯-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)胺及標題化合物。6-(氯-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)胺之 ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.16(s, 6H), 2.33(s, 3H), 2.43(s, 3H), 6.95(s, 2H), 8.79(s, 1H) ppm。2-甲基-5-硝基-N,N'-貳-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-4,6-二胺之 ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.11(s, 3H), 2.22(s, 12H), 2.33(s, 3H), 6.96(s, 4H), 10.44(s, 2H) ppm。

實例 5

N-丁基-N-乙基-2-甲基-5-硝基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)嘧啶-4,6-二胺

6-(氯-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)胺 (838mg, 2.10mmol) 及 N-乙基-正-丁基-胺 (555mg, 5.48mmol) 於 15ml 乙腈之混合物回流加熱 2 小時。混合物以水淬熄及乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得 0.837g 黃色油。固體經矽膠柱式層析純化使用 1:1 己烷: 氯仿作溶離劑，獲得 753mg 標題化合物呈黃色油。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95(t, 3H), 1.26(t, 3H), 1.2-1.4(m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (43)

2H), 1.55-1.75(m, 2H), 2.17(s, 6H), 2.23(s, 3H),
2.31(s, 3H), 3.4-3.6(m, 4H), 6.93(s, 2H), 9.43(s,
1H) ppm.

實例 6

下列化合物係經由類似實例 3 或 5 之方法始於適當胺
及適當 (6-氯-2-甲基-5-取代-嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基
苯基)胺製備。

N-丙基-N-乙基-2-甲基-5-硝基-N'-(2,4,6-三甲基苯
基)-嘧啶-4,6-二胺 : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.93(t, 3H),
1.26(t, 3H), 1.6-1.8(m, 2H), 2.17(s, 6H), 2.23(s,
3H), 2.31(s, 3H), 3.4-3.55(m, 4H), 6.93(s, 2H),
9.41(s, 1H) ppm.

N-丁基-5-乙基-2-甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧
啶-4,6-二胺 : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.98(t, 3H), 1.12
(t, 3H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.5-1.7(m, 2H), 2.17(s,
3H), 2.30(s, 3H), 3.4-3.5(m, 2H), 4.30(brs, 1H),
5.65(brs, 1H), 6.91(s, 2H) ppm.

5,N-二乙基-2-甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-
4,6-二胺 : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.09(t, 3H), 1.25(t,
3H), 2.17(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.31(s, 3H), 3.4-
3.6(m, 2H), 4.35(brs, 1H), 6.90(s, 2H) ppm.

實例 7

N-丁基-N-乙基-2-甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-4,
5,6-三胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (44)

N-丁基-N-乙基-2-甲基-5-硝基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-4,6-二胺(242mg, 0.65mmol)及氧化鉑(35ml)於50ml乙醇之混合物於40 psi氫化24小時。混合物經西來特(celite)過濾及濃縮製備獲得217mg黃色油。油經矽膠柱式層析純化獲得135mg (61%)標題化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91(t, 3H), 1.09(t, 3H), 1.2-1.4(m, 2H), 1.4-1.6(m, 2H), 2.18(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.0(brs, 2H), 3.1-3.3(m, 4H), 5.89(s, 1H), 6.92(s, 2H) ppm.

實例 8

下列化合物係藉實例 7 之方法經由對應5-硝基衍生物氫化製備。

N-丙基-N-乙基-2-甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-4,5,6-三胺 : ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89(t, 3H), 1.09(t, 3H), 1.45-1.60(m, 2H), 2.18(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.80(brs, 2H), 3.1-3.30(m, 4H), 5.95(brs, 1H), 6.92(s, 2H) ppm.

2-甲基-N,N'-貳(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-4,5,6-三胺 : ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.04 (brs, 2H), 2.21(s, 12H), 2.22(s, 3H), 2.30(s, 6H), 6.30(s, 2H), 6.92(s, 4H) ppm.

實例 9

6-(乙基-丙基-胺基)-2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (45)

N-丙基-N-乙基-2-甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-噁
 啉-4,5,6-三胺(120mg, 0.35mmol)及三乙胺(87mg, 0.86
 mmol)於5ml四氫呋喃之混合物以三光氣(41mg, 0.14mmol)
 於0℃處理。即刻生成沈澱及反應混合物溫熱至室溫。攪
 拌30分鐘後過濾混合物。濾液濃縮至乾獲得125mg(100%)
 呈綠色標題化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 0.90(t, 3H),
 1.21(t, 3H), 1.65(m, 2H), 2.10(s, 6H), 2.34(s, 3H),
 2.39(s, 3H), 3.48(dd, 2H), 3.58(q, 2H), 6.99(s, 2H)
 9.63(s, 1H) ppm.

實例 10

6-(乙基-丙基-胺基)-2,7-二甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)
-7,9-二氫嘌呤-8-酮

實例 9 標題化合物(54mg, 0.15mmol)於3ml無水四氫
 呋喃之混合物以氫化鈉(9mg, 0.23mmol, 60%於油)於室溫
 處理。然後混合物以0.02ml甲基碘處理及於室溫攪拌隔夜
 。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃
 縮獲得60mg褐色油。油經矽膠柱式層析純化使用氯仿作溶
 離劑, 獲得56mg標題化合物呈黃色油, 其於放置時結晶。
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92(t, 3H), 1.17(t, 3H), 1.63
 (m, 2H), 2.06(s, 6H), 2.33(s, 3H), 2.46(s, 3H),
 3.32(dd, 2H), 3.40(q, 2H), 3.63(s, 3H), 7.00(s, 2H)
 ppm.

實例 11

下列化合物係藉實例 10 之方法經由實例 9 標題化合物

五、發明說明 (46)

與適當烷基碘反應製備。

7-乙基-6-(乙基-丙基-胺基)-2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮 : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.92 (t, 3H), 1.14(t, 3H), 1.23(m, 3H), 1.58(m, 2H), 2.04(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.45(s, 3H), 3.32(dd, 2H) 3.36(q, 2H), 4.08(q, 2H), 7.00(s, 2H) ppm.

6-(乙基-丙胺基)-2-甲基-7-丙基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-7,9-二氫嘌呤-8-酮 : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87(t, 3H), 0.90(t, 3H), 1.15(t, 3H), 1.5-12.8(m, 4H), 2.05(s, 6H), 2.33(s, 3H), 2.47(s, 3H), 3.32(dd, 2H) 3.38(q, 2H), 4.01(q, 2H), 7.00(s, 2H) ppm.

實例 12

[4-氯-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基苯胺基)-嘧啶-5-基]乙酸乙基酯

(2-甲基-4,6-二氯-嘧啶-5-基)-乙酸乙基酯 (1.470g, 5.9mmol) 及 2,4,6-三甲基胺 (2.56ml, 17.7mmol) 於 15ml 二甲亞碸之混合物於 120℃ 加熱隔夜及於 138℃ 加熱 5 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得褐色油。油經矽膠柱式層析純化獲得 1.070g (52%) 標題化合物呈褐色固體。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30(t, 3H), 2.14(s, 6H), 2.32(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.79(s, 2H), 4.23(q, 2H), 7.00(s, 2H), 7.02(s, 1H) ppm.

實例 13

五、發明說明 (47)

A. 4-氯-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

實例 12 標題化合物 (960mg, 2.76mmol) 及對-甲苯磺酸 (105mg, 0.55mmol) 於 10ml 甲苯之混合物於丁史塔克凝氣瓣回流加熱 8 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得 800mg 褐色質塊，其經矽膠柱式層析純化獲得 348mg (42%) 標題化合物呈黃色粉末。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.06(s, 6H), 2.34(s, 3H), 2.56(s, 3H), 3.75(s, 2H), 7.02(s, 2H) ppm.

B. 4-(1-羥甲基-丙胺基)-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

A 製備之化合物 (168mg, 0.557mmol) 及 (S)-2-胺基-丁醇 (0.27ml, 2.78mmol) 於 5ml 二甲亞碸之混合物於 145℃ 加熱 5 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得油。油經矽膠柱式層析純化，接著以乙醚再結晶獲得 166mg 標題化合物呈灰色固體。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25(t, 6H), 1.5-1.8(m, 2H), 2.07(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.50(s, 2H), 3.4-3.9(m, 2H), 4.0(m, 1H), 4.*(d, 1H), 7.00(s, 2H) ppm.

實例 14

4-二甲胺基-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

標題化合物係藉實例 13B 之方法使用二乙胺替代 (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 (48)

2-胺基-丁醇製備。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.02(t, 3H), 2.08(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.55(q, 4H), 3.85(s, 2H), 6.95(s, 2H) ppm.

實例 15

A. 4-氯-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮及4-氯-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

4-氯-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(93mg, 0.31mmol)及氫化鈉(14mg, 0.34mmol, 60%於油)於四氫呋喃(THF)之混合物攪拌5分鐘, 然後以過量甲基碘處理及攪拌1小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌, 脫水及濃縮獲得油。油經矽膠柱式層析純化獲得32mg 4-氯-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮及64mg 4-氯-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮。

^1H NMR (CDCl_3) (4-氯-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮) δ 1.61(s, 6H), 2.03(s, 6H), 2.32(s, 3H), 2.53(s, 3H), 7.00 (s, 2H) ppm.

^1H NMR (CDCl_3) (4-氯-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮) δ 1.65 (d, 2H), 2.03(s, 3H), 2.06(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.56

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (49)

(s, 3H), 3.72(q, 1H), 7.00(s, 2H) ppm.

B. 4-(1-羥甲基丙胺基)-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基
苯基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

標題化合物係藉實例 13B 之方法由 (4-氯-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮) 及 (S)-2-胺基-丁醇於二甲亞砜於 140℃ 製備。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.02(t, 3H), 1.53(s, 6H), 1.5-1.8(m, 2H), 2.04(s, 6H), 2.32(s, 3H), 2.38(s, 3H), 3.6-3.9(m, 2H), 4.0(m, 1H), 4.5(d, 1H), 5.25(brs, 1H), 7.00(s, 2H) ppm.

實例 16

5-羥-4-(1-羥甲基丙胺基)-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基
苯基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

標題化合物係藉實例 13B 之方法由 4-氯-2,5-二甲基-7-(2,4,6-二甲基苯胺基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮及 (S)-2-胺基-丁醇於二甲亞砜 (DMSO) 於 140℃ 製備。獲得兩種非對映異構物。兩種非對映異構物之光譜顯示如下：

一種異構物：¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03(t, 3H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.77(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.37(s, 3H), 3.55-3.85(m, 2H), 4.0(m, 1H), 5.1(d, 1H), 5.3(brs, 1H), 7.00(s, 2H) ppm.

另一種異構物：¹H NMR (CDCl₃) δ 1.03(t, 3H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.73(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.05(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 (50)

3H), 2.32(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.58(dd, 1H), 3.77
(dd, 1H), 4.1(m, 1H), 5.03(d, 1H), 7.00(s, 2H) ppm.

實例 17

5-甲氧基-4-(丁基-乙胺基)-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基
苯基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

5-羥基-4-(丁基-乙胺基)-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三
甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮係藉類似實
例 16 之方法始於 4-氯-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯胺
基)-5,7-二氫吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮及 N-丁基-乙胺於
DMSO 於 140℃ 製備。5-羥基-4-(丁基-乙胺基)-2,5-二甲基
-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶
-6-酮使用氯化鈉及甲基碘使用實例 10 之方法甲基化獲得
標題化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.97(d, 2H), 3.5-4.0
(m, 4H), 3.23(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.12
(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.6-1.8(m, 2H),
1.3-1.5(m, 2H), 1.24(t, 3H), 0.99(t, 3H) ppm.

實例 18

4-(丁基-乙胺基)-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二
氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

標題化合物係藉實例 13(B) 之類似方法始於 4-氯-2-甲
基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶
-6-酮及 N-丁基-乙基-胺於 DMSO 於 135℃ 反應 2 小時獲得油
而製備。¹H NMR (CDCl₃) 7.00(s, 2H), 3.85(s, 2H),
3.62(q, 2H), 3.53(t, 2H), 2.35(s, 3H), 2.32(s, 3H)

五、發明說明 (51)

, 2.10 (s, 3H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 2H),
1.25 (t, 3H), 1.00 (t, 3H) ppm.

實例 19

4-(丁基-乙胺基)-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

4-(丁基-乙胺基)-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮 (285mg, 0.78mmol) 於 5ml 無水 THF 之溶液以鋰貳(三甲基矽烷基)醯胺 (1.05mmol) 於 -78℃ 處理及攪拌 5 分鐘。混合物以甲基碘 (0.054 ml, 0.858 mmol) 於 -78℃ 淬熄。攪拌 10 分鐘後，混合物溫熱至 0℃ 及於該溫攪拌 20 分鐘。混合物以飽和氯化銨淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得紫色形。該形經矽膠柱式層析純化獲得 4-(丁基-乙胺基)-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮 (120mg) 呈紫色玻璃，4-(丁基-乙胺基)-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮 (35mg) 呈紫色玻璃及 98mg 兩種成分之混合物呈紫色玻璃。

¹H NMR (CDCl₃) (4-(丁基-乙胺基)-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮)
δ 6.96 (s, 2H), 3.7-3.9 (m, 2H), 3.51 (q, 1H), 3.15-3.4 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.5-1.65 (m, 2H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.95 (t, 3H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

^1H NMR (CDCl_3) (4-(丁基-乙基胺基)-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮) δ 6.98(s, 2H), 3.45(q, 2H), 3.34(t, 2H), 2.34(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.55-1.7(m, 2H), 1.3-1.45(m, 2H), 1.23(t, 3H), 0.99(t, 3H) ppm.

實例 20

丁基-[2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙基胺

(4-丁基-乙胺基)-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮 (111mg, 0.292mmol) 於無水 THF 之溶液使用鋁氫化鋰於室溫處理。所得混合物回流加熱 5 小時。經標準後續處理後，獲得 97mg 粗料呈油。油經 chromatotron 純化使用 10% 乙酸乙酯於己烷作溶離劑獲得丁基-[2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-乙胺呈澄清淡黃色油。
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.91(d, 2H), 3.7-3.9(m, 2H), 3.2-3.4(m, 4H), 2.5(q, 1H), 2.28(s, 6H), 2.22(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.5-1.7(m, 2H), 1.3-1.5(m, 5H), 1.17(t, 3H), 0.97(t, 3H) ppm。高度 MS ($\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_4$) 計算值 366.2776，實測值 366.27622。

實例 21

4-(丁基-乙胺基)-2,5,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-6,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-醇

標題化合物係藉實例 20 之方法始於 (4-(丁基-乙胺基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

五、發明說明 (53)

-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮)獲得淡黃色固體, mp 142-145℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.95(d, 2H), 4.90(s, 1H), 3.1-3.4(m, 4H), 2.4(brs, 1H), 2.33(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.25-1.60(m, 4H), 1.11(t, 3H), 0.93(t, 3H) ppm.

實例 22

丁基-乙基-[6-甲氧基-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

於4-(丁基-乙胺基)-2,5,5-三甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-醇(20mg, 0.05mmol)於1ml無水THF之溶液使用氫化鈉(60%於油, 4mg, 0.1mmol)處理然後於室溫加入甲基碘(3ml)。於室溫攪拌2.5小時後, 混合物以飽和氯化銨淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌, 脫水及濃縮獲得26mg粗料。以10%乙酸乙酯於己烷進行矽膠柱式層析後, 獲得19mg標題化合物呈無色油。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.92(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.48(s, 1H), 3.1-3.3(m, 4H), 3.11(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.4-1.52(m, 2H), 1.2-1.4(m, 2H), 1.10(t, 3H), 0.90(t, 3H) ppm.

實例 23

4-(丁基-乙胺基)-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5,6-二酮

五、發明說明 (54)

4-(丁基-乙胺基)-2-甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氫-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(76mg, 0.207mmol), POCl₃(0.039ml, 0.415mmol), 三乙胺(0.059ml), 及二甲基胺(1ml)之溶液於2ml乙腈之溶液回流加熱1小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得褐色形(105mg)。經矽膠柱式層析後, 標題化合物分離呈黃色玻璃(10mg)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.00(s, 2H), 3.95-4.15(m, 2H), 3.65-3.85(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.10(s, 6H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.35-1.55(m, 2H), 1.25(t, 3H), 1.00(t, 3H) ppm.

實例 24

N-丁基-N-乙基-2,5-N'-(三甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-4,6-二胺

(6-氯-2,5-二甲基-嘧啶-4-基)-甲基-(2,4,6-三甲基苯基)-胺(200mg)及N-丁基-乙胺(0.3ml)於1ml DMSO之混合物於160℃之油浴加熱15小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經分離, 脫水及濃縮獲得粗料。使用氯仿作溶離劑進行矽膠柱式層析後獲得標題化合物呈油。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.83(s, 2H), 3.22(s, 3H), 3.12(m, 4H), 2.44(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.01(s, 6H), 1.35-1.42(m, 2H), 1.1-1.25(m, 2H), 1.00(t, 3H), 0.90(t, 3H) ppm.

實例 25

[2,5-二甲基-6-(四氫呋喃-3-基氧)-嘧啶-4-基]-(2,4,6-

五、發明說明 (55)

三甲基苯基)-胺

3-羥-四氫呋喃(0.5ml)及氫化鈉(60%於油, 53mg, 1.33mmol)於無水THF之混合物於室溫攪拌5分鐘, 加入(6-氯-2,5-二甲基-嘓啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)-胺(107mg, 0.388mmol)。混合物加熱回流15小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。分離有機層, 經脫水及濃縮獲得黃色油。油經矽膠柱式層析純化, 使用20%乙酸乙酯於己烷作溶離劑獲得48mg標題化合物呈灰白色結晶。mp 126-128℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89(s, 2H), 5.60(brs, 2H), 3.8-4.0(m, 4H), 2.27(s, 6H), 2.13(s, 6H), 2.1-2.25(m, 2H), 1.93(s, 3H) ppm.

實例 262-(S)-[2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基苯氧)-嘓啶-4-基胺基]丁醇

4-氯-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基苯氧)-嘓啶(30mg)及2(S)-胺基-1-丁醇(0.5ml)於0.5ml DMSO之混合物於130℃加熱4小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經分離, 脫水及濃縮獲得粗料。粗產物經矽膠柱式層析純化獲得24mg標題化合物呈白色結晶。高度MS(C₁₉H₂₇N₃O₂)計算值329.2103, 實測值329.21249; IR(KBr) 3400, 2940, 1580 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.841(s, 2H), 5.72(brs, 1H), 4.45(d, 1H), 3.82-3.96(m, 1H), 3.72-3.9(m, 1H), 3.5-3.6(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.02(s, 6H), 1.4-1.7(m, 2H), 1.03(t, 3H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (56)

實例 27

4-(1-乙基-丙氧)-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基苯氧)-嘧啶

3-戊醇 (0.3ml) 及氫化鈉 (60% 於油, 32mg, 0.81mmol) 於 DMSO 之混合物於室溫攪拌 5 分鐘。加入 4-氯-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基苯氧)-嘧啶 (150mg, 0.54mmol) 及所得混合物於 150℃ 加熱 5 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經分離, 脫水及濃縮獲得嘩嘰色固體。固體經矽膠柱式層析純化, 使用 20% 氯仿及己烷作溶離劑獲得標題化合物呈白色結晶, mp 93.5-95.5℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(s, 2H), 5.11(t, 1H), 2.27(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.03(s, 6H), 1.68(p, 4H), 0.92(t, 6H) ppm.

實例 28

[[6-(丁基-N-乙胺基)-2-甲基嘧啶-4-基]-(2,4,6-三甲基苯基)-胺基]-乙酸乙基酯

[(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)-胺基]-乙酸乙基酯 (85mg, 0.244mmol) 及 N-丁基-乙胺 (0.17ml, 1.1mmol) 於 4ml DMSO 之混合物於 135℃ 加熱 15 小時。又加入 1ml N-丁基乙基胺及反應於該溫又加熱 15 小時 (tlc 顯示不含起始物料)。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。分離有機層, 經脫水及濃縮獲得 123mg 淺琥珀色油。油經矽膠柱式層析純化使用 5% 乙酸乙酯於己烷作溶離劑, 獲得 92mg (91%) 標題化合物呈白色玻璃。¹H NMR(CDCl₃) δ

五、發明說明 (57)

6.94(s, 2H), 4.69(s, 1H), 4.23(s, 2H), 4.22(q, 2H), 3.35(q, 2H), 3.15(t, 2H), 2.36(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.21(s, 6H), 1.3-1.5(m, 2H), 1.34(t, 3H), 1.1-1.3(m, 2H), 1.01(t, 3H), 0.80(t, 3H) ppm.

實例 29

4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶

3-戊醇 (56ml, 0.5205mol) 於 DMSO (760ml) 之溶液分成數份加入 60% 氫化鈉於油 (7.64g, 0.191mol)。於室溫攪拌 30 分鐘後，加入 4-氯-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基苯氧)吡啶 (47.80g, 0.1735mol) 於 50ml 無水 THF 之溶液及所得混合物於 130℃ 加熱 3 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經分離，脫水及濃縮獲得 68.21g 黃色固體。固體經矽膠柱式層析純化使用 10% 氯仿於己烷作溶離劑獲得 52.2064g (92%) 標題化合物呈白色結晶，mp 72.5-74℃。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.84(s, 2H), 6.26(s, 1H), 4.16(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.17(s, 6H), 2.04(s, 6H), 1.69(m, 4H), 0.95(t, 6H) ppm.

4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯氧)-吡啶之甲烷磺酸鹽係經由加入 1 當量甲烷磺酸於乙酸乙酯製備。由乙酸乙酯生成白色結晶。mp 117-119℃。

實例 30

[6-(丁基-乙胺基)-2,5-二甲基嘧啶-4-基]-(2,4,6-三甲基苯基)乙腈

五、發明說明 (58)

甲烷磺醯基乙腈 (66mg, 0.41mmol) 於 1ml DMSO 之溶液使用 NaH (60% 於油, 20mg, 0.50mmol) 處理並於室溫攪拌 20 分鐘, 加入丁基-(6-氯-2,5-二甲基嘧啶-4-基)-乙胺 (100mg, 0.414mmol) 及所得混合物於 130℃ 加熱 15 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經分離, 脫水及濃縮獲得 160mg 褐色油。油經矽膠柱式層析純化, 使用 50% 乙酸乙酯於己烷作溶離劑獲得標題化合物呈褐色油。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.83(s, 2H), 5.49(s, 1H), 3.2-3.4(m, 2H), 3.0-3.2(m, 2H), 2.51(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.21(s, 6H), 1.66(s, 3H), 1.35-1.50(m, 2H), 1.1-1.3(m, 2H), 1.05(t, 3H), 0.84(t, 3H) ppm.

實例 312-[6-(1-乙基-丙基)-2,5-二甲基嘧啶-4-基]-2-(2,4,6-三甲基苯基)-丙腈

於 3-戊醇 (140mg, 1.59mmol) 於 2ml 無水 THF 之溶液內加入氫化鈉 (60% 於油, 38mg) 及混合物於室溫攪拌 5 分鐘。2-(6-氯-2,5-二甲基嘧啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基苯基)-丙腈 (100mg, 0.319mmol) 加至反應混合物及所得混合物加熱回流 4 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經分離, 脫水及濃縮獲得褐色油 (170mg)。殘餘物經矽膠柱式層析純化使用 20% 乙酸乙酯於己烷作溶離劑獲得兩種異構物之混合物呈黃色玻璃形且二者由 GC/MS 得知皆具有 M+365。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.8 及 6.76(s, 2H), 4.08 及 3.96(m, 1H), 3.25 及 3.22(s, 3H), 2.36 及 2.30(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 (59)

2.21, 2.20及2.06(s, 總計9H), 1.5-1.7(m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.96 及 0.90(t, 3H) ppm.

實例 32

4-(1-乙基-丙氧)-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基-苄基)-
嘧啶

標題化合物係經類似實例 32 之方法始於 4-氯-2,5-二
甲基-6-(2,4,6-三甲基-苄基)-嘧啶及 3-戊醇製備。白色
結晶, mp. 82-84°C。

實例 33-39 標題化合物係藉實例 27 之類似方法製備,
始於適當 4-氯-2-甲基-5-取代-6-取代-苯氧)-嘧啶及 3-戊
醇。

實例 33

4-(2,4-二甲基-苯氧)-6-(1-乙基-苯氧)-2,5-二甲基-嘧
啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.8-7.0(m, 3H), 5.13(m, 1H),
2.30(s, 6H), 2.10(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.68(m, 4H),
0.92(t, 6H) ppm.

實例 34

4-(2,6-二甲基-苯氧)-6-(1-乙基-丙氧)-2,5-二甲基-嘧
啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.04(m, 3H), 5.12(m, 1H), 2.25
(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.07(s, 6H), 1.66(m, 4H), 0.92
(t, 6H) ppm.

實例 35

五、發明說明 (60)

4-(1-乙基丙氧)-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-嘧啶-5-甲腈

mp 128-130℃, $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.8(s, 2H), 5.18(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.00(s, 6H), 1.4-1.58(m, 4H), 0.90(t, 6H) ppm.

實例 365-第三-丁基-4-(1-乙基-丙氧)-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.85(m, 2H), 5.25(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.03(s, 6H), 1.65-1.80(m, 4H), 1.52(s, 9H), 0.90(t, 6H) ppm.

實例 374-(1-乙基-丙氧)-5-異丙基-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.85(m, 2H), 5.17(m, 1H), 3.50(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.03(s, 6H), 1.65-1.80(m, 4H), 1.33(s, 3H), 1.31(s, 3H), 0.92(t, 6H) ppm.

實例 385-溴-4-(1-乙基-丙氧)-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.86(m, 2H), 5.16(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.65-1.80(m, 4H), 1.52(s, 9H), 0.95(t, 6H) ppm.

實例 39

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (61)

5-氯-4-(1-乙基-丙氧)-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-
嘧啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.86(m, 2H), 5.16(m, 1H), 2.28
(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.65-1.80(m, 4H),
1.52(s, 9H), 0.94(t, 6H) ppm.

實例 40-41 之標題化合物係藉實例 24 所述之類似方法
製備，始於 4-氯-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基苯氧)-嘧
啶及適當胺製備。

實例 40

[2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-嘧啶-4-基](1-乙
基-丙基)-胺

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.84(s, 2H), 4.10(m, 2H, NH
及 CH), 2.27(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.04(s, 9H), 1.3-
1.6(m, 4H), 0.91(t, 6H) ppm.

實例 41

丁基-[2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-嘧啶-4-基]-
乙基-胺

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.87(s, 2H), 3.76(m, 2H), 3.68
(t, 2H), 2.73(s, 3H), 2.28(s, 6H), 1.99(s, 6H), 1.5-
1.7(t, 4H), 1.27(t, 3H), 0.94(t, 3H) ppm.

實例 42-54 之標題化合物係藉實例 29 所述之類似方式
始於適當 4-氯-2-甲基-6-(取代苯氧或硫苯氧)-吡啶及適
當醇製備。

實例 42

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

2-(4-溴-2,6-二甲基-苯基)-4-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-吡啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.18(s, 2H), 6.30(s, 1H), 4.22(m, 1H), 2.20(s, 6H), 2.05(s, 6H), 1.73(m, 4H), 1.00(t, 6H) ppm.

實例 432-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-4-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-吡啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.05(s, 2H), 6.31(s, 1H), 4.20(m, 1H), 2.20(s, 6H), 2.08(s, 6H), 1.73(m, 4H), 0.99(t, 6H) ppm.

實例 443-乙基-4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.85(s, 2H), 6.26(s, 1H), 4.18(m, 1H), 2.73(q, 2H), 2.28(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.05(s, 6H), (m, 4H), 1.18(t, 3H), 0.96(t, 6H) ppm.

實例 454-(1-乙基-丙基)-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶(順式及反式異構物混合物)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.85(s, 2H), 6.30(s, 0.3H), 6.21(s, 0.7H), 5.10(m, 0.7H), 4.95(m, 0.3H), 2.27(s, 3H), 2.24(s, 2.1H), 2.19(s, 0.9H), 2.14(s, 3H), 2.05(s, 6H), 1.65(d, 0.9H), 1.50(d, 2.1H), 1.08(t,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (63)

1.8H), 1.05(t, 4.2H) ppm.

實例 46

4-(1-乙基-丙氧)-2,3,5-三甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶之甲烷磺酸鹽

Mp 58-60°C. ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.90(s, 2H), 4.20(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.5-1.8(m, 4H), 0.96(t, 6H) ppm.

實例 47

4-(1-乙基-丙氧)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-菸鹼酸甲基酯

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.84(s, 2H), 6.39(s, 1H), 5.04(m, 1H), 3.85(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.05(s, 6H), 1.5-1.7(m, 4H), 0.95(s, 6H) ppm.

實例 48

4-(1-乙基-丙氧)-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.90(s, 2H), 6.34(d, J=2Hz, 1H), 5.70(d, J=2Hz, 1H), 4.05(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.11(s, 6H), 1.62(m, 4H), 0.89(t, 6H) ppm.

實例 49

3,6-二甲基-4-(四氫呋喃-3-基氧)-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.88(s, 2H), 6.25(s, 1H), 4.99

(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)

(m, 1H), 3.9-4.1(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.23(s, 3H),
2.20(s, 3H), 2.1-2.3(m, 2H), 2.07(s, 6H) ppm.

實例 50

4-(1-甲氧甲基-丙氧)-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯
氧)-吡啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.88(s, 2H), 6.38(s, 1H), 4.42
(m, 1H), 3.5-3.7(m, 2H), 3.42(s, 3H), 2.31(s, 3H),
2.21(s, 6H), 2.07(s, 6H), 1.7-1.85(m, 2H), 1.02(t-
3H) ppm.

實例 51

3-[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基氧]-
戊-2-醇

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.88(s, 2H), 6.34(s, 1H),
4.25-4.45(m, 1H), 3.6-3.8(m, 1H), 2.30(s, 3H),
2.21(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.2-1.4
(m, 5H), 1.07(t, 3H) ppm.

實例 52

4-第二-丁氧-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.88(s, 2H), 6.31(s, 1H),
4.35(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.19(s, 3H),
2.07(s, 6H), 1.7-1.9(m, 2H), 1.34(d, 3H), 1.01(t,
3H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (65)

實例 53

2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶

金色油。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.19(d, J=8Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 6.94(d, J=8Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 4.19(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.69(m, 4H), 0.95(t, 6H) ppm.

實例 54

4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯基硫烷基)-吡啶

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.97(s, 2H), 6.30(s, 1H), 4.15(m, 1H), 2.35(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.68(m, 4H), 0.95(t, 6H) ppm.

實例 55

2-(4-乙基-2,6-二甲基-苯氧)-4-(1-乙基丙氧)-3,6-二甲基-吡啶

於 2.5N n-BuLi 於己烷 (0.47ml, 1.18mmol) 於 5ml 無水 THF 之溶液內於 -78℃ 加入 2-(4-溴-2,6-二甲基-苯氧)-4-(1-乙基丙氧)-3,6-二甲基-吡啶 (465mg, 1.18mmol) 於 5ml 無水 THF 之溶液。於該溫攪拌 5 分鐘後加入過量乙基碘 (0.4ml) 及所得混合物於 -78℃ 攪拌 30 分鐘，然後於 0℃ 攪拌 15 分鐘。混合物以飽和氯化銨淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得淺褐色油。油經矽膠柱式層析純化使用氯仿作溶離劑獲得 260mg 標題化合物呈白色固體。¹H NMR

五、發明說明 (66)

(CDCl₃) δ 6.90(s, 2H), 6.38(s, 1H), 4.20(m, 1H), 2.61(q, 2H), 2.24(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.10(s, 6H), 1.70(m, 4H), 1.30(t, 3H), 0.98(t, 6H) ppm.

實例 56-62 之標題化合物係藉實例 55 所述之類似方法始於 n-BuLi 及 2-(4-溴-2,6-二甲基苯氧)-4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶，接著以適當親電子化合物淬熄製備。

實例 56

4-[4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶-2-基氧]-3,5-二甲基-苯甲醛

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.94(s, 1H), 7.61(s, 2H), 6.32(s, 1H), 4.20(m, 1H), 2.21(s, 3H), 2.16(s, 9H), 1.70(m, 4H), 0.98(t, 6H) ppm.

實例 57

2-(2,6-二甲基-4-苯基-丙氧)-4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶

¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(s, 2H), 6.30(s, 1H), 4.20(m, 1H), 2.54(dd, 2H), 2.22(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.09(s, 6H), 1.6-1.8(m, 6H), 0.9-1.1(m, 9H) ppm.

實例 58

2-(2,6-二甲基-苯基)-4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.06(m, 3H), 6.30(s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(67)

4.20(m, 1H), 2.21(s, 6H), 2.11(s, 6H), 1.73(m, 4H),
0.99(t, 6H) ppm.

實例 59

2-{4-[4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶-2-基氧]-3,5-
二甲基-苯基}-丙-乙-醇

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.15(s, 2H), 6.25(s, 1H),
4.20(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.10(s, 6H),
1.85(brs, 1H), 1.70(m, 4H), 1.60(s, 6H), 0.95(t,
6H) ppm.

實例 60

4-(1-乙基-丙氧)-2-(4-碘-2,6-二甲基-苯氧)-3,6-二甲
基-吡啶

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.39(s, 2H), 6.30(s, 1H), 4.19
(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.05(s, 6H), 1.72
(m, 4H), 0.98(t, 6H) ppm.

實例 61

4-[4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶-2-基氧]-3,5-二
甲基-酚

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.85(brs, 1H), 6.36(s, 1H),
6.24(s, 2H), 4.24(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.20(s, 3H),
2.20(s, 6H), 1.74(m, 4H), 1.00(t, 6H) ppm.

實例 62

1-{4-[4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶-2-基氧]-3,5-
二甲基-苯基}-吡咯啶-2-酮

五、發明說明(68)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.30(s, 2H), 6.30(s, 1H),
4.20(m, 1H), 3.88(t, 2H), 2.61(t, 2H) ppm.

實例63

4-[4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶-2-基氧]-3,5-二
甲基-苯基}-甲醇

4-[4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶-2-基氧]-3,5-
-二甲基苯醛(114mg, 0.41mmol)及硼氫化鈉(63mg, 1.6mmol)
於3ml甲醇之混合物於室溫攪拌2小時。反應混合物以水淬
熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得黃色油。
油經矽膠純化使用氯仿作溶離劑獲得70mg標題化合物呈無
色油。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.04(s, 2H), 6.32(s, 1H),
4.55(s, 2H), 4.21(m, 1H), 2.30(brs, 1H), 2.22(s,
3H), 2.21(s, 3H), 2.12(6H), 1.73(m, 4H), 0.91(t,
6H) ppm.

實例64

4-(1-乙基-丙氧)-2-(4-甲氧-2,6-二甲基-苯氧)-3,6-二
甲基-吡啶

於4-[4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶-2-基氧]-3,
5-二甲基酚(40mg, 0.12mmol)於3ml無水THF之溶液內於
室溫加入10mg 60%氫化鈉於油。攪拌5分鐘後,加入0.3ml
甲基碘及所得混合物於室溫攪拌隔夜。混合物以水淬熄及
以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得黃色固體。固
體經矽膠柱式層析純化使用己烷至1:1氯仿:己烷作溶離
劑獲得20mg標題化合物呈黃色固體。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(69)

6.66(s, 2H), 6.28(s, 1H), 4.20(m, 1H), 3.79(s, 3H),
2.20(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.71(m, 4H),
0.97(t, 6H) ppm.

實例 65

4-(1-乙基-丙氧)-2-(4-異丙氧-2,6-二甲基-苯氧)-3,6-
二甲基-吡啶

於 4-[4-(1-乙基-丙氧)-3,6-二甲基-吡啶-2-基氧]-3,5-二甲基酚(58mg, 0.176mmol)於 3ml 無水 THF 之溶液內加入三苯膦(70mg, 0.264mmol)及異丙醇(60mg, 0.22mmol)。所得混合物於室溫攪拌 5 分鐘加入偶氮二羧酸二乙酯(46mg, 0.264mmol)。混合物於室溫攪拌隔夜。又加入 20mg 偶氮二羧酸酯及混合物又攪拌 4 小時。混合物以水淬熄及以二氯甲烷抽取。有機層經脫水及濃縮獲得油。油殘餘物經矽膠柱式層析純化使用 1:1 己烷: 氯仿至 1:2 己烷: 氯仿作溶離劑獲得 38mg (58%) 標題化合物呈無色油。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.60(s, 2H), 6.28(s, 1H), 4.50(m, 1H), 4.18(m, 1H), 2.20(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.079s, 6H), 1.71(m, 4H), 1.34(d, 6H), 0.98(t, 6H) ppm.

實例 66-67 之標題化合物係藉實例 64 所述之相同方式始於適當吡啶-3,5-二甲基酚或吡啶-3,5-二甲基-苯基甲醇與鹼，接著使用適當烷基鹵化物淬熄製備。

實例 66

2-(4-乙氧-2,6-二甲基-苯氧)-4-(1-乙基丙氧)-3,6-二甲
基-吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(70)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.60(s, 2H), 6.28(s, 1H),
4.19(m, 1H), 3.99(q, 2H), 2.19(s, 3H), 2.18(s, 3H),
2.07(s, 6H), 1.74(m, 4H), 1.40(t, 3H), 0.97(t, 6H)
ppm.

實例 67

4-(1-乙基-丙氧)-2-(4-甲氧甲基-2,6-二甲基-苯氧)-3,6-二甲基-吡啶

Mp 58-60°C. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.05(s, 2H), 6.30
(s, 1H), 4.41(s, 2H), 4.19(m, 1H), 3.42(s, 3H),
2.21(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.11(s, 6H), 1.72(m, 4H),
0.98(s, 6H) ppm.

實例 68

[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-乙基-胺

4-氯-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯氧)-吡啶(1.330 g, 4.822 mmol)及20ml乙基胺於13ml 1-甲基-2-吡咯啶之混合物於加壓反應器內於150 °C於250 psi 加熱隔夜。反應又於175°C及300 psi加熱24小時。反應混合物冷卻至室溫及以水稀釋及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得褐色油。油殘餘物經矽膠柱式層析純化使用氯仿至2%甲醇於氯仿作溶離劑獲得0.820g(60%)標題化合物呈白色固體, mp 115-116°C. $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.87 (s, 2H), 6.11(s, 1H), 3.85(t, 1H), 3.24(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.32(t, 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(71)

ppm.

實例69-71之標題化合物係藉實例68之類似方法始於適當4-氯-2-取代-苯氧-吡啶及適當胺製備。

實例69

3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯基硫烷基)-吡啶-4-基]-1-乙基-丙基)-胺

Mp 198-110°C。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.95(s, 2H), 6.09(s, 1H), 3.63(d, 1H), 3.28(m, 1H), 2.36(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.11(s, 3H), 1.4-1.75(m, 4H), 0.93(t, 6H) ppm. 氫化氫鹽, mp 148-150°C; ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.95(s, 2H), 6.30(s, 1H), 5.75(d, 1H), 3.38(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.33(s, 6H), 2.28(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.72(m, 4H), 0.93(t, 6H) ppm.

實例70

2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-3,6-二甲基-吡啶-4-基]-乙基-胺; 白色固體

^1H NMR(CDCl_3) δ 7.04(s, 2H), 6.13(s, 1H), 3.88(t, 1H), 3.24(m, 2H), 2.17(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.32(t, 3H) ppm.

實例71

[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基硫烷基)-吡啶-4-基]-乙基-胺

褐色結晶, mp 114-116°C。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.94(s, 2H), 6.12(s, 1H), 3.76(t, 1H), 3.21(m, 2H), 2.35

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (72)

(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.10(s, 3H),
1.29(t, 3H) ppm.

實例 72

[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-乙基-丙基-胺

於 3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-乙胺 (7.00g, 24.6mmol) 於 100ml 無水 THF 之溶液內於 -78℃ 加入 1.0M 鋰貳 (三甲基矽烷基) 醯胺於己烷 (32ml, 32mmol)。於該溫攪拌 10 分鐘後，反應混合物於 -70℃ 碘丙烷 (13ml, 125mmol) 處理。於該溫攪拌 20 分鐘後，移開乾冰浴，及反應混合物於室溫攪拌 3 小時。反應混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得油。油殘餘物經矽膠柱式層析純化使用 1:1 氯仿: 己烷至氯仿作溶離劑獲得 5.04g (62.5%) [3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-乙基-丙胺呈黃色固體；¹H NMR (CDCl₃) δ 6.88 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.11 (q, 2H), 3.03 (dd, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 0.90 (t, 3H) ppm。對應 HCl 鹽，白色結晶；mp 167-169℃；¹H NMR (MeOH-d₄) δ 7.00 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.54 (q, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 0.94 (t, 3H) ppm；

實例 73-79 標題化合物係藉實例 72 所述之類似方法始於適當 2-(取代苯氧或三硫基苯氧)-吡啶-4-基-乙胺及鹼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (73)

(鋰貳(三甲基矽烷基)醃胺或鋰二異丙醃胺)，接著以適當烷基鹵淬熄製備。

實例 73

[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-4-基]-二乙胺

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.87(s, 2H), 6.40(s, 1H), 3.10(q, 4H), 2.30(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.08(t, 6H) ppm. HCl鹽，白色結晶，mp 180-181°C； $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$ 7.01(s, 2H), 6.78(s, 1H), 3.58(q, 4H), 2.38(s, 3H), 2.32(s, 6H), 2.10(s, 6H), 1.28(t, 6H) ppm.

實例 74

[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-4-基]-乙基-甲胺

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.86(s, 2H), 6.38(s, 1H), 3.05(q, 2H), 2.75(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.06(s, 6H), 1.18(t, 3H) ppm. HCl鹽，mp 173-174°C。

實例 75

丁基-[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-4-基]-乙胺

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.88(s, 2H), 6.41(s, 1H), 3.0-3.3(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.3-1.6(m, 4H), 1.09(t, 3H), 0.93(t, 3H) ppm.

五、發明說明(74)

實例 76

丁基-[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-3,6-二甲基-吡啶-4-基]-乙胺

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.03(s, 2H), 6.39(s, 1H), 3.09(q, 2H), 3.01(dd, 2H), 2.21(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.05(s, 6H), 1.4-1.6(m, 2H), 1.25-1.40(m, 2H), 1.06(t, 3H), 0.87(t, 3H) ppm. HCl 鹽, mp 177-178°C ;

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ 7.20(s, 2H), 6.74(s, 1H), 3.1-3.4(m, 4H), 2.24(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.00(s, 6H), 1.4-1.6(m, 2H), 1.25-1.40(m, 2H), 1.05(t, 3H), 0.86(t, 3H) ppm.

實例 77

[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-3,6-二甲基-吡啶-4-基]-乙基-丙胺

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 7.04(s, 2H), 6.41(s, 1H), 3.11(q, 2H), 3.00(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.07(s, 6H), 1.54(m, 2H), 1.08(t, 3H), 0.90(t, 3H) ppm. HCl 鹽, 白色結晶, mp 74-76°C. $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

δ 7.23(s, 2H), 6.81(s, 1H), 3.58(q, 2H), 3.46(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.13(s, 6H), 1.6-1.8(m, 2H), 1.26(t, 3H), 0.96(t, 3H) ppm.

實例 78

[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基)-3,6-二甲基-吡啶-4-基]-二乙基-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 (75)

^1H NMR(CDCl_3) δ 7.05(s, 2H), 6.41(s, 1H), 3.11(q, 4H), 2.24(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.07(s, 6H), 1.09(t, 6H) ppm. HCl 鹽, 白色結晶, mp 184-185°C。

^1H NMR(CD_3OD) δ 7.23(s, 2H), 6.81(s, 1H), 3.56(q, 4H), 2.37(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.12(s, 6H), 1.26(t, 6H) ppm.

實例 79

[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基硫烷基)-吡啶-4-基]-乙基-丙胺

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.95(s, 2H), 6.45(s, 1H), 3.02(q, 2H), 2.97(dd, 2H), 2.35(s, 6H), 2.31(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.49(m, 2H), 1.02(t, 3H), 0.86(t, 3H) ppm. HCl 鹽, 白色結晶, mp 110-112°C。

^1H NMR(CDCl_3) δ 6.92(s, 2H), 6.51(s, 1H), 3.27(q, 2H), 3.19(dd, 2H), 2.84(s, 3H), 2.32(s, 6H), 2.28(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.52(m, 2H), 1.15(t, 3H), 0.84(t, 3H) ppm.

實例 80

N-[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-N-乙基-2,2,2-三氟乙醯胺

於 [3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-乙基-胺 (200mg, 0.7mmol) 於無水二氯甲烷之溶液內加入三乙胺 (0.1ml, 0.73mmol) 及三氟乙酐 (0.11ml, 0.74mmol) 及於室溫攪拌 2 小時。反應混合物以水淬熄及以乙酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (76)

抽取。有機層經脫水及濃縮獲得粗料。粗料經矽膠柱式層析純化，使用25%己烷於氯仿作溶離劑獲得225mg(83%)標題化合物呈白色結晶，mp110-111℃，¹H NMR(CDCl₃) δ 6.91(s, 2H), 6.57(s, 1H), 4.16(m, 1H), 3.39(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.05(s, 3H), 1.26(t, 3H) ppm.

實例 81

3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-N-乙基-(2,2,2-三氟乙基)-胺

於N-[3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-N-乙基-2,2,2-三氟-乙醯胺(292mg, 0.77mmol)於5ml無水THF之溶液內於室溫加入2M BH₃·DMS於THF(0.96ml, 1.92mmol)。所得混合物回流加熱隔夜。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得300mg白色固體。固體由己烷及2滴甲醇再結晶獲得白色結晶(298mg, 96%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(s, 2H), 6.47(s, 1H), 3.70(q, 2H), 3.25(q, 2H), 2.32(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.05(m, 3H), 1.13(t, 3H) ppm. HCl 鹽，白色結晶，mp 73-74℃。¹H NMR(CD₃OD) δ 6.97(s, 1H), 6.96(s, 2H), 4.09(q, 2H), 3.46(q, 2H), 2.34(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.05(s, 6H), 1.17(t, 3H) ppm.

實例 82

4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-菸

五、發明說明 (77)

鹼酸甲基酯

4-氯-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-菸鹼酸甲基酯 (500mg, 1.56mmol) 及 1-乙基-丙基-胺 (0.8ml) 於 1ml DMSO 之混合物回流加熱 15 小時。混合物以飽和氯化銨淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得 44.56mg 黃色固體。固體經矽膠柱式層析純化，使用 1:1 比之氯仿:己烷作溶離劑，獲得 (289mg, 50%) 標題化合物呈白色結晶，mp 98-102℃; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.04(d, 1H), 6.85(s, 2H), 6.06(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.32(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.07(s, 3H), 1.62(m, 4H), 0.95(t, 6H) ppm.

實例 83

4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3-基]-甲醇

4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-菸鹼酸甲基酯 (220mg, 0.594mmol) 及 1M 鋁氫化鋰於 THF (4ml, 4mmol) 於無水 THF (3ml) 之混合物加熱回流 10 分鐘，然後於室溫攪拌隔夜。混合物以 0.3ml 水 0.3ml 2N NaOH，然後 0.8ml 水淬熄，及於室溫攪拌 10 分鐘。生成白色固體及經西來特過濾。濾液濃縮至乾獲得 207mg (100%) 標題化合物呈白色固體。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.83(s, 2H), 6.06(s, 1H), 4.96(d, 1H, NH), 4.88(d, 2H), 3.28(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.04(s, 6H), 1.4-1.6(m, 4H), 1.4(t, 1H, OH), 0.93(t, 6H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(78)

實例 84

4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-菸
鹼酸

4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基丙氧)-
菸鹼酸甲基酯(16mg, 0.043mmol)及氫氧化鋰(30mg)於二
氧陸園(1ml)及水之混合物於室溫攪拌隔夜。混合物以水
淬熄及調整至pH 7.0及以氯仿抽取。有機層經脫水及濃縮
獲得粗料。粗料經矽膠柱式層析純化, 使用10%乙酸乙酯
於氯仿作溶離劑獲得7mg標題化合物呈白色固體。¹H NMR
(CDCl₃) δ 9.12(d, 1H), 6.87(s, 2H), 6.16(s, 1H),
3.35(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.07(s, 6H),
1.4-1.6(m, 4H), 0.94(t, 6H) ppm.

實例 85

3-氣甲基-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-(-
1-乙基-丙基)-胺氯化氫

於4-(1-乙基-丙基胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-
苯基)-吡啶-3-基]-甲醇(40mg, 0.117mmol)於0.3ml無水
二氯甲烷之溶液內加入亞磺鹽氣(0.15ml)及於室溫攪拌1
小時。混合物經濃縮至乾及真空唧送獲得白色玻璃狀物。
玻璃狀物與醚研製獲得標題化合物(47mg, 100%)呈白色固
體。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.92(s, 2H), 6.24(s, 1H), 5.50
(d, 1H), 4.72(s, 2H), 3.50(m, 1H), 2.73(s, 3H),
2.27(s, 3H), 2.15(s, 6H), 1.5-1.8(m, 4H), 0.97(t,
6H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (79)

實例 86

3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺

於[3-氯甲基-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺(35mg, 0.088mmol)於無水THF(0.5ml)之溶液內加入1M 鋁氫化鋰於THF(0.3ml, 0.3mmol)及所得混合物於室溫攪拌1.5小時。混合物以0.1ml水, 0.1ml 2N NaOH及0.3 ml水淬熄及攪拌5分鐘。混合物經過濾及以THF洗滌。濾液濃縮至乾。殘餘物溶解於氯仿及以無水硫酸鈉脫水, 過濾及濃縮至乾獲得28 mg (100%)油。油經矽膠柱式層析純化, 使用氯仿作溶離劑獲得26mg標題化合物呈油。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.85(s, 2H), 6.08(s, 1H), 3.72(d, NH, 1H), 3.35(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.05(s, 6H), 1.45-1.75(m, 4H), 0.98(t, 6H) ppm. 對應HCl鹽經製備並以醚研製獲得20mg白色固體。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(s, 2H), 6.19(s, 1H), 4.98(brs, 1H), 3.50(m, 1H), 2.71(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.12(s, 6H), 2.00(s, 3H), 1.5-1.8(m, 4H), 0.95(t, 6H) ppm.

實例 87

(1-乙基-丙基)-[3-甲氧基-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-胺

於4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇(46mg, 0.134mmol)於無水THF(0.5ml

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

約

五、發明說明 (80)

)之溶液內加入60%氫化鈉於油(6mg, 0.134mmol)及攪拌2分鐘。加入甲基碘(0.1ml)及混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得標題化合物呈油(40 mg, 84%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.84(s, 2H), 6.06(s, 1H), 5.13(d, 1H), 4.78(s, 2H), 3.33(s, 3H), 3.29(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.04(s, 6H), 1.3-1.6(m, 4H), -0.93(t, 6H) ppm.

實例 88

(1-乙基-丙基)-[6-甲基-3-硝基-2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-4-基]-胺

於(2-氯-6-甲基-3-硝基-吡啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(80mg, 0.31mmol)及2,4,6-三甲基酚(43mg, 0.31mmol)於2ml無水THF之混合物內加入第三丁氧基鉀(35mg, 0.31mmol)及所得混合物於室溫攪拌隔夜。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得黃色固體。固體經矽膠柱式層析純化使用6:4比之氯仿:己烷作溶離劑獲得91mg (83%)標題化合物呈黃色固體, mp 160-162°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.62(d, 1H), 6.87(s, 2H), 6.18(s, 1H), 3.40(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.10(s, 6H), 1.5-1.8(m, 4H), 0.99(t, 6H) ppm.

實例 89

N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-3-硝基-N2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-2,4-二胺

於(2-氯-6-甲基-3-硝基-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (81)

(250mg, 0.97mmol)及2,4,6-三甲基苯胺(262mg, 1.94mmol)於4ml無水DMSO之混合物於130℃加熱隔夜。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得黃色油。油經氧化矽凝膠柱式層析純化獲得150mg(43%)標題化合物呈黃色固體, mp 104-107℃。¹H NMR(CDC1₃) δ 10.36(s, 1H), 9.24(d, 1H), 6.93(s, 2H), 5.86(s, 1H), 3.45(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.18(s, 6H), 2.13(s, 3H), 1.55-1.80(m, 4H), 0.99(t, 6H) ppm.

實例 90

N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3,4-二胺

(1-乙基-丙基)-[6-甲基-3-硝基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-胺(40mg, 0.112mmol)及4mg 10% Pd/C於10ml 乙醇之混合物於50 psi氫化隔夜。混合物經西來特過濾及濾液濃縮至乾獲得淺褐色結晶, 其經矽膠柱式層析純化使用1:1氯仿:己烷作溶離劑獲得標題化合物呈金屬結晶(36mg, 97%), mp 105-107℃。¹H NMR(CDC1₃) δ 6.88(s, 2H), 6.11(s, 1H), 4.00(brs, 1H), 3.28(m, 1H), 3.10(brs, 2H), 2.31(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.10(s, 6H), 1.45-1.75(m, 4H), 0.98(t, 6H) ppm. 對應HCl鹽製備呈白色固體, mp 174-178℃, ¹H NMR(D₂O) δ 7.09(s, 2H), 6.63(s, 1H), 3.65(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.11(s, 6H), 1.45-1.80(m, 4H), 0.91(t, 6H) ppm.

五、發明說明(82)

實例 91

2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-6-甲基-3-硝基-吡啶-4-基]
-(1-乙基-丙基)-胺

於(2-氯-6-甲基-3-硝基-吡啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺(850mg, 3.30mmol)及4-氯-2,6-二甲基酚(516mg, 3.30mmol)於25ml無水THF之混合物加入第三丁氧化鉀(370mg, 3.30mmol)及所得混合物於室溫攪拌隔夜。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得黃色固體(1.31g)。固體經氧化矽凝膠柱式層析純化, 使用6:4比之氯仿:己烷作溶離劑獲得1.10g(88%)標題化合物呈黃色固體, mp 152-154°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.65(d, 1H), 7.05(s, 2H), 6.21(s, 1H), 3.41(m, 1H), 2.15(s, 3H), 2.11(s, 6H), 1.5-1.8(m, 4H), 0.99(t, 6H) ppm.

實例 92

2-(2,6-二甲基-苯氧)-N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-吡啶-3,4-二胺

(1-乙基-丙基)-[6-甲基-3-硝基-2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-胺(800mg, 2.12mmol)及160mg 10% Pd/C於150ml乙醇之混合物於50 psi氫化隔夜。混合物經西來特過濾且濾液經濃縮至乾獲得紫色玻璃形(810mg), 其經矽膠柱式層析純化使用1:1比之氯仿:己烷作溶離劑獲得標題化合物呈褐色結晶(360mg), mp 98-100°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.05(m, 3H), 6.11(s, 1H), 4.00(brs, 1H), 3.28(m, 1H), 3.09(brs, 2H), 2.14(s, 9H), 1.45-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表
訂
線

五、發明說明 (83)

1.75(m, 4H), 0.98(t, 6H) ppm. 對應HCl鹽製備呈白色固體, mp 158-162°C, ^1H NMR(D_2O) δ 7.27(s, 3H), 6.67(s, 1H), 3.65(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.16(s, 6H), 1.45-1.80(m, 4H), 0.93(t, 6H) ppm.

實例 93

N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-N2-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-2,3,4-三胺

N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-3-硝基-N2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-2,4-二胺(40mg, 0.112mmol)及8mg 10% 鈀/碳(Pd/C)於20ml乙醇之混合物於50 psi氫化隔夜。混合物經西來特過濾及濾液濃縮至乾獲得暗色殘餘物(40mg)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.88(s, 2H), 5.97(s, 1H), 4.32(d, 1H), 3.28(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.18(s, 6H), 1.45-1.75(m, 4H), 0.93(t, 6H) ppm. 對應2-HCl鹽製備呈褐色固體, mp 213-216°C, ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.1(s, 1H), 8.48(s, 1H), 6.98(s, 2H), 6.73(brs, ^1H), 6.38(s, 1H), 3.36(m, 1H), 2.28(s, 3H), 2.19(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.54(m, 4H), 0.88(t, 6H) ppm.

實例 94

2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-吡啶-3,4-二胺

(1-乙基-丙基)-[6-甲基-3-硝基-2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-吡啶-4-基]-二胺(100mg, 0.265mmol)及鐵(73mg

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明(84)

， 1.33mmol)於12ml AcOH/H₂O (1:1)之混合物於60℃加熱3小時。混合物濃縮至乾。殘餘物以水稀釋及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得標題化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04(s, 2H), 6.12(s, 1H), 3.60(brs, 2H), 3.28(m, 1H), 2.14(s, 3H), 2.10(s, 6H), 1.45-1.80(m, 4H), 0.97(t, 6H) ppm.

實例95

N-(1-乙基-丙基)-2-甲基-5-硝基-N'-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4,6-二胺

於(6-氯-2-甲基-5-硝基-吡啶-4-基)-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基)-胺(88mg, 0.29mmol)於1ml 無水THF之冷溶液內於-78℃加入1-乙基-丙胺(80mg, 0.92mmol)。混合物於該溫攪拌3小時，然後溫熱至-10℃經歷1小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得標題化合物(88mg, 86%)呈橙色固體，mp 151-152℃。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.16(d, 1H), 6.92(s, 1H), 4.35(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.5-1.80(m, 4H), 0.94(t, 6H) ppm.

實例96

(1-乙基-丙基)-[2-甲基-5-硝基-6-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基氧)-嘧啶-4-基]-胺

3-羥-2,4,6-三甲基吡啶(41mg, 0.3mmol)於1ml 無水THF之溶液於室溫以60%氫化鈉於油(13mg, 0.3mmol)處理。反應混合物冷卻至-78℃及加入(6-氯-2-甲基-5-硝基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (85)

嘧啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺 (78mg, 0.3mmol) 於 1ml 無水 THF 之溶液。反應於 -78℃ 攪拌 1 小時，以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得 91mg (84%) 標題化合物之白色固體，mp 134-135℃。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.30 (d, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.5-1.8 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm.

實例 97

2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-吡啶-3,4-二胺

[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-6-甲基-3-硝基-4-基]-(1-乙基-丙基)-胺 (810mg, 2.14mmol) 及鐵 (Fe) (594mg, 10.72mmol) 於 96ml 1:1 比之 AcOH:H₂O 之混合物加熱回流 2 小時。又加入鐵 (600mg)。混合物又加熱 1.5 小時。反應混合物濃縮至乾。殘餘物以水淬熄，鹼化至 pH 9.0 及經西來特過濾。濾液以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮至乾獲得標題化合物呈黃色油。油經矽膠柱式層析純化使用氯仿作溶離劑獲得 570mg 2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-吡啶-3,4-二胺呈褐色固體，mp 72-74℃。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.04 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.4-1.75 (m, 4H), 0.97 (t, 6H) ppm. 對應 2-HCl 鹽製備呈白色固體，mp 208-210℃。

實例 98

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (86)

N-[4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3-基]-乙醯胺

2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-吡啶-3,4-二胺 (250mg, 0.763mmol), 乙酐 (72mg, 0.763mmol), 及三乙胺 (77mg, 0.763mmol) 於 5ml 二氯甲烷之混合物於室溫攪拌 3 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮至乾獲得 310mg 粗料。粗料經矽膠柱式層析純化使用 2% 甲醇於氯仿作溶離劑獲得 250mg (89% 產率) N-[4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3-基]-乙醯胺呈褐色固體, mp 154-156°C。 ^1H NMR(CDC1₃) δ 6.97(0.64H), 6.86(s, 2H), 6.26(0.36H), 6.14(0.64H), 6.12(s, 0.36H), 4.80(d, 0.64H), 4.40(d, 0.36H), 3.2-3.4(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.26(s, 1.9H), 2.17(s, 1.1H), 2.16(s, 1.9H), 2.06(s, 6H), 1.99(s, 1.1H), 1.4-1.75(m, 4H), 0.97(t, 6H)ppm.

實例 99

N-[2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-吡啶-3-基]-乙醯胺

標題化合物 (35mg) 呈副產物由實例 97 所述實驗分離。化合物可藉標準醯化反應經由 2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-吡啶-3,4-二胺與乙酐於三乙胺於二氯甲烷反應製備。製備褐色固體, mp 161-164°C。 ^1H NMR(CDC1₃) δ 7.04(s, 2H), 6.88(s, 0.6H), 6.26(s, 0.4H), 6.15(s, 1H), 4.75(d, 0.6H), 4.40(d,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (87)

0.4H), 3.30(m, 1H), 2.27(s, 1.8H), 2.15(s, 3H),
2.06(s, 6H), 1.98(s, 1.2H), 1.4-1.8(m, 4H), 0.97(t,
6H) ppm.

實例100

1-乙基-3-[4-(1-乙基-丙基胺基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲
基-苯氧)-吡啶-3-基]-脲

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.85(s, 2H), 6.11(s, 1H), 5.38
(s, 1H), 4.68(s, 1H), 4.65(m, 1H), 3.2-3.4(m, 3H),
2.28(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.4-1.7(m,
4H), 1.10(t, 3H), 0.93(t, 6H) ppm.

實例101

N-[4-(1-乙基-丙基)-2-甲基-N''-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-
基)-嘧啶-4,5,6-三胺

標題化合物係藉實例93所述之類似方法氫化N-(1-乙
基-丙基)-2-甲基-5-硝基-N''-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基)
-嘧啶-4,6-二胺製備。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 6.9(s, 1H),
6.25(brs, 1H), 4.7(d, 1H), 4.08(m, 1H), 2.5(s, 3H),
2.45(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.45-1.7
(m, 4H), 0.98(t, 6H) ppm.

實例102

N4-(1-乙基-丙基)-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶
-4,5-二胺

標題化合物係藉實例93所述之類似方法氫化(1-乙基-
丙基)-2-[甲基-5-硝基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-嘧啶-4-

五、發明說明 (88)

基]-胺製備。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(s, 2H), 4.52 (d, 1H), 4.10(m, 1H), 2.94(brs, 2H), 2.30(s, 3H), 2.23(s, 3H), 2.09(s, 6H), 1.4-1.8(m, 4H), 0.95(t, 6H) ppm. 對應 HCl 鹽, mp 248-250°C. ¹H NMR(CD₃OD) δ 6.91(s, 2H), 4.00(m, 1H), 2.39(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.07(s, 6H), 1.6-1.8(m, 4H), 1.00(t, 6H) ppm.

實例 103

[6-(1-乙基-丙基)-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基]-(2,4,6-三甲基-苯基)-胺

3-戊醇 (0.5 ml) 與 60% 氫化鈉 (NaH) 於油 (89mg, 2.22 mmol) 於 2ml 無水 THF 之混合物攪拌 2 分鐘, 然後以 6-(氣-2-甲基-5-硝基嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)-胺 (350 mg, 1.14mmol) 於 3ml 無水 THF 之溶液於 -78°C 處理, 及於該溫攪拌 1 小時, 然後於室溫攪拌隔夜。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得粗料, 其經矽膠柱式層析純化, 使用 2:1 己烷/CHCl₃ 作溶離劑, 獲得 331mg (85%) 標題化合物, 呈黃色固體, mp 112-113°C. ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.48(brs, 1H), 6.49(s, 2H), 5.37 (m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.18(s, 6H), 1.7-1.9(m, 4H), 0.99(t, 6H) ppm.

實例 104

N-(1-乙基-丙基)-2-甲基-5-硝基-N'-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶-4,6-二胺

標題化合物係藉實例 5 所述類似方法使用 1-乙基丙胺

五、發明說明 (89)

製備。¹H NMR(CDC1₃) δ 10.48(s, 1H), 9.25(d, 1H), 6.94(s, 2H), 4.37(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.18(s, 6H), 1.5-1.8(m, 4H), 0.97(t, 6H) ppm.

實例105

6-(1-乙基-丙氧)-2-甲基-N4-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶-4,5-二胺

標題化合物係藉類似實例93所述方法始於[6-(1-乙基-丙氧)-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基]-(2,4,6-三甲基-苯基)-胺製備。¹H NMR(CDC1₃) δ 6.92(s, 2H), 5.96(s, 1H), 5.12(m, 1H), 2.85(brs, 1H), 2.31(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.19(s, 6H), 1.70(m, 4H), 0.94(t, 6H) ppm.

實例106

6-[(1-乙基-丙氧)-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基]-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基)-胺

標題化合物係藉類似實例103所述方法，始於(6-氯-2-甲基-5-硝基嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基)-胺及3-戊氧化鈉製備。¹H NMR(CDC1₃) δ 9.45(s, 1H), 6.95(s, 1H), 5.35(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.7-1.9(m, 4H), 0.98(t, 6H) ppm.

實例107

N-(1-乙基-丙基)-2-甲基-N''-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-4,5,6-三胺

標題化合物係藉實例93所述之類似方法始於N-(1-乙

五、發明說明(90)

基-丙基)-2-甲基-5-硝基-N'-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-4,6-二胺製備。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.90(s, 2H), 6.10(s, 1H), 4.78(d, 1H), 4.03(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.20(s, 6H), 1.4-1.6(m, 4H), 0.91(t, 6H) ppm.

實例108

6-(1-乙基-丙基)-2-甲基-9-(2,4,6-三甲基-苯基)-7,9-二氫-嘌呤-8-酮

6-(1-乙基-丙氧)-2-甲基-N4-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶-4,5-二胺(182mg, 0.554mmol), 三乙胺(39mg, 0.388mmol)及三光氣(58mg, 0.196mmol)於6ml無水THF之混合物於室溫攪拌30分鐘。混合物以水淬熄及以氯仿抽取。有機層經脫水及濃縮獲得177mg (90%)標題化合物呈白色固體, mp 159-160°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.50(s, 1H), 6.99(s, 2H), 5.30(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.0(s, 6H), 1.73(m, 4H), 0.94(t, 6H) ppm.

實例109

6-(1-乙基-丙氧)-2-甲基-N4-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-4,5-二胺

標題化合物係藉實例93所述之類似方法始於6-(1-乙基-丙氧)-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基]-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基)-胺製備。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89(s, 1H), 5.97(s, 1H), 5.29(m, 1H), 2.90(brs, 1H), 2.48(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.68(m, 4H),

五、發明說明 (91)

0.93(t, 6H) ppm.

實例 110

6-(1-乙基-丙胺基)-2-甲基-9-(2,4,6-三甲基-苯基)7,9-二氫-噻吩-8-酮

標題化合物係藉實例 108 所述方法始於 N-(1-乙基-丙基)-2-甲基-N'-(2,4,6-三甲基-苯基)-噻啉-4,5,6-三胺製備。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.59(s, 2H), 5.28(d, 1H), 3.92(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.08(s, 6H), 1.25-1.45(m, 4H), 0.80(t, 6H) ppm.

實例 111

N4-(1-乙基-丙基)-6,N3,N3-三甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3,4-二胺及 N4-(1-乙基-丙基)-6,N3-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3,4-二胺

於 N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3,4-二胺 (0.250g, 0.763mmol) 於無水 THF (6ml) 之溶液以 1M LiN(SiMe₃)₂ 於 THF (1.0ml, 1.0mmol) 於 -78℃ 處理及攪拌 10 分鐘，加入過量甲基碘及所得混合物於室溫攪拌隔夜。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得粗料。粗料經矽膠柱式層析純化，使用 5% 乙酸乙酯於己烷作溶離劑獲得 N4-(1-乙基-丙基)-6-N3,N3-三甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3,4-二胺及 N4-(1-乙基-丙基)-6,N3-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3,4-二胺。

N4-(1-乙基-丙基)-6-N3,N3-三甲基-2-(2,4,6-三甲

五、發明說明(92)

基-苯氧)-吡啶-3,4-二胺 : $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.88(s, 2H), 6.02(s, 1H), 5.55(d, 1H), 3.21(m, 1H), 2.79(s, 6H), 2.30(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.09(s, 6H), 1.4-1.75(m, 4H), 0.95(t, 6H) ppm.

N4-(1-乙基-丙基)-6,N3-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3,4-二胺 : $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.89(s, 2H), 6.10(s, 1H), 4.84(d, 1H), 3.30(m, 1H), 2.98(s, 1H), 2.72(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.12(s, 6H), 1.45-1.70(m, 4H), 0.99(t, 6H) ppm.

實例 112

N4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-3-氯-4-胺

標題化合物係藉實例 33-39 之類似方法始於 3,4-二氯-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶及 1-乙基-丙胺製備。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.87(s, 2H), 4.97(d, 1H), 4.12(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.10(s, 6H), 1.4-1.8(m, 4H), 0.96(t, 6H) ppm.

實例 113

丁基-{2,8-二甲基-9-(2,4,6-三甲基-苯基)-9H-嘌呤-6-基}-乙基-胺

N-丁基-N-乙基-2-甲基-N'-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶-4,5,6-三胺(105mg, 0.63mmol)及原乙酸三乙基酯(0.20g, 1.25mmol)及 10mg p-TsOH 於甲苯之混合物回流加熱隔夜。混合物經濃縮至乾及殘餘物以水淬熄及以乙酸乙酯抽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (93)

取。有機層經脫水及濃縮獲得黃色油。油經矽膠柱式層析純化，使用1:1比之己烷:氯仿作溶離劑獲得標題化合物。
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.01(s, 2H), 3.9-4.1(m, 4H), 2.45(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.91(s, 6H), 1.6-1.8(m, 2H), 1.35-1.5(m, 2H), 1.29(t, 3H), 0.99(t, 3H) ppm.

製備例 A

(6-氯-2,5-二氯嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)-胺

2,5-二甲基-4,6-二氯嘧啶(1.77g, 10mmol)及三甲基苯胺(2.70g, 20mmol)於5ml DMSO之混合物於160℃之油浴加熱4小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經分離，脫水及濃縮獲得粗料。經矽膠柱式層析純化及以己烷研製後獲得白色結晶(790mg): 高度MS, 計算值, 275.1185; 實測值275.11667; IR(KBr) 3290, 3240, 2900, 1540 cm^{-1} 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.91(s, 2H), 5.85(s, 1H), 2.33(s, 3H), 2.87(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.12(s, 6H) ppm.

製備例 B

(6-氯-2,5-二甲基嘧啶-4-基)-甲基-(2,4,6-三甲基苯基)-胺

(6-氯-2,5-二甲基嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)-胺(276mg, 1mmol)於無水THF(2ml)之溶液於室溫以氫化鈉(60%於油, 60mg, 1.5mmol)處理。2分鐘後，以過量甲基碘(0.5ml)及所得混合物於室溫攪拌20分鐘。混合物以飽

五、發明說明(94)

和氯化銨淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經分離，脫水及濃縮獲得淡黃色固體(255mg)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.85 (s, 2H), 3.26(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.03(s, 6H), 1.39(s, 3H) ppm.

製備例 C4-氯-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基苯基)-嘧啶

2,4,6-三甲酚(2.720g, 20mmol)於60ml之無水THF之溶液於室溫以NaH (60%於油, 1.200g, 30mmol)處理。於室溫攪拌15分鐘後加入2,5-二甲基-4,6-二氯嘧啶(3.34g, 20mmol)及所得混合物回流加熱15小時。混合物以飽和氯化銨淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得5.4528g噁嘰色固體。固體由異丙醇再結晶獲得5.1345g淡黃色固體, mp 86-87°C; 高度MS($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$)計算值: 276.1025, 實測值 276.10359。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.87 (s, 2H), 2.37(s, 6H), 2.28(s, 3H), 2.01(s, 6H) ppm.

製備例 D2,4-二氯-3,6-二甲基吡啶

2,4-二羥-3,6-二甲基吡啶(2.86g, 20.58mmol), POCl_3 (15ml)及N,N-二乙基苯胺(3.6ml, 22.64mmol)之混合物回流加熱3小時。混合物冷卻倒入冰水及以乙醚抽取。有機層經脫水及濃縮獲得3.02g粗料。經矽膠柱式層析純化及使用氯仿作溶離劑後獲得1.3102g標題化合物呈黃色油。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.07(s, 1H), 2.43(s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (95)

製備例 E

4-氯-3,6-二甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶

2,4,6-三甲基酚(450mg, 3.31mmol)於2ml DMSO之溶液以NaH (60%於油, 180mg, 4.5mmol)處理。5分鐘後, 加入2,4-二氯-3,6-二甲基-吡啶(528mg, 3mmol)。混合物於130℃之油浴中加熱6小時。混合物以水淬熄及以EtOAc抽取。有機層經脫水及濃縮獲得812.5mg含兩種區域異構物之粗料。經矽膠柱式層析純化及使用1:1比之CHCl₃:己烷作溶離劑後, 分離標題化合物呈白色結晶(141mg), mp 57-62℃; 高度MS C₁₅H₁₅ClNO: 計算值, 275.1072, 實測值 275.70172, IR(KBr) 2951, 2920, 1592, 1564 cm⁻¹; ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.87(s, 2H), 6.77(s, 1H), 2.39(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.03(s, 6H) ppm. 區域化學係藉X光結構分析期望區域異構物, 2-氯-3,6-二甲基-4-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶。

於4-氯-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-1-氧化物(55.000g, 185.5mmol)於130ml無水二氯甲烷之溶液內以1小時時間逐滾加入2M PCl₃於二氯甲烷(95ml, 190mmol)。添加後, 混合物回流加熱0.5小時, 冷卻及濃縮至乾。殘餘物倒入冰水中及以二氯甲烷抽取。有機層以鹽水洗滌, 以飽和碳酸鈉中和, 脫水及濃縮獲得56.75g粗料。粗料經150g矽膠柱式層析純化使用氯仿作溶離劑, 獲得49.27gm (95%)標題化合物呈白色結晶。

製備例 F

五、發明說明(96)

(6-氯-2,5-二甲基-嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)-乙腈

於甲烷磺醯基乙腈(0.900g, 5.65mmol)於8ml無水THF之溶液內加入氫化鈉(60%於油, 0.250g, 6.21mmol)及混合物於室溫攪拌40分鐘。加入2,5-二甲基-4,6-二氯嘧啶(1.000g, 5.65mmol)及所得混合物回流加熱5小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得1.800g黃色油。油殘餘物經矽膠柱式層析純化使用10%乙酸乙酯於己烷作溶離劑, 獲得0.986g (58.3%)標題化合物呈白色固體, mp 100-102℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.86(s, 2H), 5.60(s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.18(s, 6H), 1.92(s, 3H) ppm.

製備例 G2-(6-氯-2,5-二甲基-嘧啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基苯基)-丙腈

(6-氯-2,5-二甲基嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)-乙腈(0.250g, 0.834mmol)於4ml無水THF之溶液冷卻至-78℃及以鋰貳三甲基矽烷基醯胺(1.0M於THF, 0.92ml)處理, 及於該溫攪拌45分鐘。加入甲基碘(0.426g, 3.00mmol)。反應混合物逐漸冷卻至室溫及攪拌1小時。反應混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經乾燥及濃縮獲得黃色油。油殘餘物經矽膠柱式層析純化, 使用乙酸乙酯/己烷(4:6)作溶離劑獲得161mg (62%)黃色固體, mp 181-183℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.980(s, 2H), 3.45(s, 3H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (97)

2.40(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.21(s, 6H), 1.25(s, 3H)
ppm.

製備例 H

4-羥-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基-苄基)-嘧啶

(6-氯-2,5-二甲基嘧啶-4-基)-(2,4,6-三甲基苯基)-
乙腈(1.5g, 5.0mmol)及60ml 85%。磷酸之混合物回流加
熱2小時。混合物於室溫冷卻及以水稀釋及以氯仿抽取。
有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得1.21g (95%)標題化
合物呈白色固體，mp 260-262℃。

製備例 I

4-氯-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基-苄基)-嘧啶

4-羥-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基-苄基)-嘧啶(1.2g
, 4.68mmol)及POCl₃ (25ml)之混合物回流加熱1小時。混
合物經冷卻及蒸發至乾。殘餘物倒入冰水中及以乙酸乙酯
抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮至乾獲得1.24g(97
)金色結晶，mp 82-84℃。

製備例 J

下列化合物係藉類似製備例 C 之方法始於5-取代-4,6
-二氯-2-甲基-嘧啶及取代酚於四氫呋喃於鹼(氫化鈉)存
在下於下示溫度製備。

5-第三-丁基-4-氯-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶

反應係於THF回流進行獲得白色結晶，mp 70-72℃，
¹H NMR(CDCl₃) δ 6.82(s, 2H), 2.28(s, 3H), 2.24(s,
3H), 1.96(s, 6H), 1.60(s, 9H) ppm.

五、發明說明(98)

4-氯-5-異丙基-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶

反應係於THF回流進行獲得白色結晶，mp 68-70℃，
¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(s, 2H), 3.60(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.00(s, 6H), 1.43(s, 3H), 1.41(s, 3H) ppm.

4,5-二氯-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶

反應係於室溫進行獲得白色結晶，mp 68-70℃，¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(s, 2H), 2.41(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.04(s, 6H) ppm.

4-氯-5-溴-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶

反應係於0℃至室溫進行。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(s, 2H), 2.41(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.03(s, 6H) ppm.

4-氯-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-嘧啶-5-甲腈

反應係於-40℃進行獲得黃色結晶，mp 89-91℃。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89(s, 2H), 2.51(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.04(s, 6H) ppm.

製備例K2,4-二氯-3,6-二甲基-吡啶-1-氧化物

2,4-二氯-3,6-二甲基-吡啶-1-氧化物(790mg, 4.49 mmol)及50%間氯過苯甲酸(1.544g, 4.49mmol)於10ml氯仿之混合物於室溫攪拌20小時。混合物以水淬熄，以飽和硫代硫酸鈉及飽和碳酸鈉鹽水洗滌，及以氯仿抽取。有機層經脫水及濃縮獲得954mg粗料。粗料經矽膠純化獲得662mg標題化合物呈白色結晶，mp 131-132℃。¹H NMR(CDCl₃)

五、發明說明 (99)

δ 7.22(s, 1H), 2.51(s, 3H), 2.47(s, 3H) ppm.

製備例 L

下列化合物係藉製備 K 所述之類似方法始於適當 2,4-二氯-吡啶及氧化劑製備。

2,4-二氯-6-甲基-1-氧-菸鹼酸甲基酯

M.p. 90-91.5°C. ^1H NMR(CDCl₃) δ 7.26(s, 1H), 3.98(s, 3H), 2.54(s, 3H) ppm.

2,4-二氯-6-甲基-1-氧-吡啶-3-基)甲醇

M.p. 188-191°C. ^1H NMR(CDCl₃) δ 7.13(s, 1H), 4.87(d, 2H), 2.47(s, 3H), 2.38(t, 1H, OH) ppm.

2,4-二氯-3,5,6-三甲基-吡啶-1-氧化物

M.p. 146-148°C. ^1H NMR(CDCl₃) δ 2.57(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.38(s, 3H) ppm.

2,4-二氯-6-甲基-吡啶-1-氧化物

M.p. 100-102°C. ^1H NMR(CDCl₃) δ 7.42(d, 1H), 7.22(d, 1H), 2.55(s, 3H) ppm.

製備例 M

4-氯-2,5-二甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯基)-吡啶-1-氧化物

於 2,4,6-三甲基酚 (31.166g, 0.229mmol) 於無水 THF (700ml) 之溶液於室溫以 60% 氫化鈉於油 (9.16g, 0.229mmol) 處理。全部氫氣皆逸出後，加入 2,4-二氯-3,6-二甲基-吡啶-1-氧化物 (44.000g, 0.229mmol) 及所得混合物回流加熱 2 小時。混合物以飽和氯化銨淬熄及以乙酸乙酯抽取。

五、發明說明 (100)

有機層經脫水及濃縮至乾獲得固體。固體由石油醚再結晶獲得 59.41g (80%) 標題化合物呈白色結晶，mp 106-107℃。
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.04(s, 1H), 6.78(s, 2H), 2.41(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.06(s, 6H) ppm.

製備例 N

下列化合物係藉製備例 M 所述之類似方法始於 2,4 當 2, 4-二氯-吡啶-1-氧化物與適當酚或硫酚於鹼(第三丁氧基鉀，氫化鈉或氫化鉀)存在下於室溫至回流溫度於無水 THF 製備。

2-(4-溴-2,6-二甲基-苯氧)-4-氯-3,6-二甲基-吡啶-1-氧化物

白色結晶 mp 137-139℃。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.12(s, 2H), 7.08(s, 1H), 2.42(s, 6H), 2.09(s, 6H) ppm.

4-氯-2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-3,6-二甲基-吡啶-1-氧化物

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.08(s, 1H), 6.97(s, 2H), 2.42(s, 6H), 2.09(s, 6H) ppm.

4-氯-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-1-氧-菸酸甲酯

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.04(s, 1H), 6.78(s, 2H), 3.48(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.08(s, 6H) ppm.

4-氯-2,3,5-三甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-1-氧化物

白色結晶，mp 132-134℃。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 6.75(s, 2H), 2.47(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.35(s, 3H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (101)

2.20(s, 3H), 2.04(s, 6H) ppm.

4-氯-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶-1-氧化物

白色結晶, mp 191-193°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.96 (s, 1H), 6.95(s, 2H), 2.62(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.13(s, 6H) ppm.

4-氯-2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-3,6-二甲基-吡啶-1-氧化物

白色結晶, mp 148-151°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.23 (s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.88(s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.27(s, 3H) ppm.

4-氯-2-(2,4,6-三甲基-苯基硫烷基)-3,6-二甲基-吡啶-1-氧化物

白色結晶, mp 132-134°C。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.91(s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.31(s, 6H), 2.27(s, 3H), 2.10(s, 3H) ppm.

製備例 O

下列化合物係藉類似製備例 E 第二段所述方法始於適當 4-氯-6-取代苯氧-吡啶-1-氧化物及三氯化磷製備。

2-(4-溴-2,6-二甲基-苯氧)-4-氯-3,6-二甲基-吡啶

白色結晶。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.22(s, 2H), 6.81(s, 1H), 2.40(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.05(s, 6H) ppm.

4-氯-2-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧)-3,6-二甲基-吡啶

白色結晶。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.07(s, 2H), 6.81(s, 1H), 2.41(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.06(s, 6H) ppm.

五、發明說明 (102)

4-氯-6-甲基-2-(2,4,6-三甲基-苯氧)-菸鹼酸甲基酯

黃色結晶，mp 122-125℃。¹H NMR(CDC1₃) δ 6.84 (s, 2H), 6.82(s, 1H), 3.94(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.04(s, 6H) ppm.

4-氯-2,3,5-三甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶

白色結晶，mp 101-103℃。¹H NMR(CDC1₃) δ 6.85 (s, 2H), 2.39(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.01(s, 6H) ppm.

4-氯-2-甲基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧)-吡啶

白色結晶，mp 46-48℃。¹H NMR(CDC1₃) δ 6.92 (s, 2H), 6.84(s, 1H), 2.62(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.13(s, 6H) ppm.

4-氯-2-(2,4-二甲基-苯基硫烷基)-3,6-二甲基-吡啶

白色結晶，mp 148-151℃。¹H NMR(CDC1₃) δ 7.23 (s, 1H), 7.02(s, 1H), 6.88(s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.27(s, 3H) ppm.

4-氯-2-(2,4,6-三甲基-苯基硫烷基)-3,6-二甲基-吡啶

白色結晶，mp 132-134℃。¹H NMR(CDC1₃) δ 7.13 (s, 1H), 6.91(s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.31(s, 6H), 2.27(s, 3H), 2.10(s, 3H) ppm.

五、發明說明 (103)

製備例 P2-氯-4-(1-乙基-丙胺基)-6-甲基-菸鹼酸甲基酯

2,4-二氯-6-甲基-菸鹼酸甲基酯 (2.228 g, 10.13 mmol) 及 1-乙基-丙胺 (1.762g, 20.26mmol) 於 DMSO (4ml) 之混合物於 110℃ 加熱 5 小時，然後於室溫加熱隔夜。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得 1.796g 粗料。粗料經矽膠層析純化使用氯仿至 5% 甲醇於氯仿作溶離劑獲得 1.167g (43%) 標題化合物呈無色油。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.14(brs, 1H), 6.27(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.27(m, 1H), 2.33(s, 3H), 1.3-1.6(m, 4H), 0.88(t, 6H) ppm.

製備例 Q(2-氯-6-甲基-3-硝基-吡啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺

2,4-二氯-6-甲基-3-硝基-吡啶 (250mg, 1.21mmol) 及 1-乙基-丙基胺 (105mg, 1.21mmol) 於 DMSO (4ml) 之混合物於室溫攪拌 15 小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層經脫水及濃縮獲得 280mg 黃色油。油經矽膠層析純化使用 65% 氯仿於己烷作溶離劑獲得 110mg (35%) 標題化合物呈黃色結晶, mp 82-84℃。¹H NMR (CDCl₃) δ 6.57(d, 1H), 6.46(s, 1H), 3.39(m, 1H), 2.42(s, 3H),

五、發明說明 (104)

1.4-1.8(m, 4H), 0.94(t, 6H) ppm.

製備例 R

(6-氯-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基)-(1-乙基-丙基)-胺

2-甲基-5-硝基-4,6-二氯-嘧啶(208mg, 1.00mmol)及1-乙基-丙基-胺(87mg, 1.03mmol)於2ml無水THF之混合物於-78℃攪拌4小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得綠色油。油經矽膠柱式層析純化，使用氯仿至1:1己烷/氯仿作溶離劑獲得標題化合物(93mg, 35%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.50(brs, 1H), 4.29(m, 1H), 2.51(s, 3H), 1.4-1.8(m, 4H), 0.92(t, 6H) ppm.

製備例 S

(6-氯-2-甲基-5-硝基-嘧啶-4-基)-2-(2,4,6-三甲基-吡啶-3-基)-胺

2-甲基-5-硝基-4,6-二氯-嘧啶(208mg, 1.00mmol)於2.5ml乙腈之溶液以2,4,6-三甲基-3-胺基-吡啶(273mg, 2mmol)處理及於室溫攪拌2小時。混合物以水淬熄及以乙酸乙酯抽取。有機層以鹽水洗滌，脫水及濃縮獲得紅色殘餘物。殘餘物經矽膠柱式層析純化，使用氯仿至6%甲醇於氯仿作溶離劑獲得標題化合物(110 mg, 36%)呈橙色油。

五、發明說明 (105)

^1H NMR(CDCl_3) δ 8.78(brs, 1H), 6.97(s, 1H), 2.54
(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.17(s, 3H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

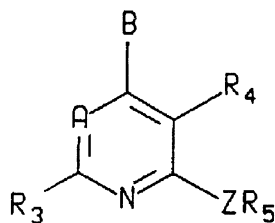
裝

訂

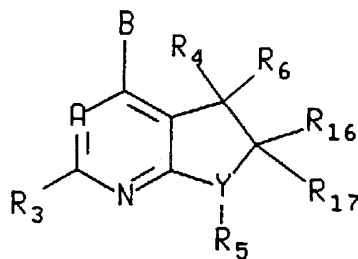
結

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 促皮質素釋放因子拮抗劑 (二))

具有下式之促皮質素釋放因子 (CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR, CRF) 拮抗劑



I



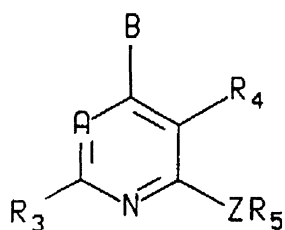
II

或

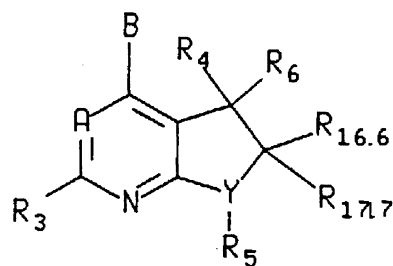
(接下頁)

英文發明摘要 (發明之名稱： CORTICOTROPIN RELEASING FACTOR)
ANTAGONISTS

Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonists have the formulae:



I

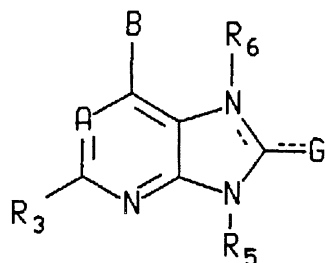


II

or

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

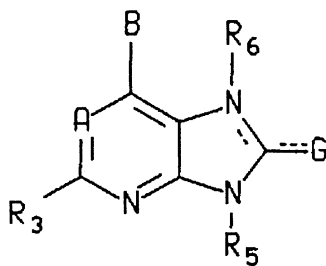
(承上頁)



I I I

其中虛線，A、B、Y、Z、G、R₃、R₄、R₅、R₆、R₁₆及R₁₇定義如後文，及其製法。此等化合物及其醫藥可接受性鹽可用於中樞神經系統(CNS)及窘迫相關的病症的治療。

英文發明摘要(發明之名稱：)



I I I

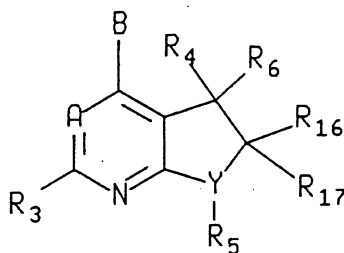
wherein the dashed lines, A, B, Y, Z, G, R₃, R₄, R₅, R₆, R₁₆ and R₁₇ are as defined below, and processes for preparing them. These compounds and their pharmaceutically acceptable salts are useful in the treatment of CNS and stress-related disorders.

六、申請專利範圍

第 89110297 號專利申請案申請專利範圍修正本

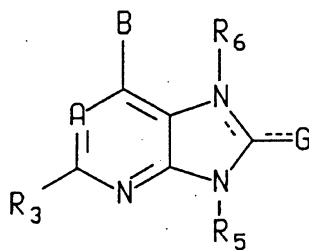
修正日期：91年9月

1. 一種具有下式之化合物：



II

或



III

或其醫藥上可接受性鹽，其中

虛線表示選擇性雙鍵；

A 為 $-\text{CR}_7$ 或 N；B 為 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{SCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{CHR}_2\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{CHR}_2\text{SR}_{12}$ 、 $-\text{C(S)R}_2$ 或 $-\text{C(O)R}_2$ ；

G 為氧、氫、甲氧基、乙氧基、甲基或乙基；

六、申請專利範圍

Y為-CH或N；

R_1 為 C_1 - C_6 烷基，其可被選擇性地取代以一或兩個分別選自下列群中之取代基 R_8 ：羥基、氟、氯、溴、碘、 CF_3 、 C_1 - C_4 烷氧基、 $-O-CO-(C_1-C_4$ 烷基)、 $-O-CO-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-O-CO-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_2 烷基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_2$ 烷基)(C_1-C_4 烷基)、 $-S(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基)、 $CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHCO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CONH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CON(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_2 烷基)、 CN 、 NO_2 、 $-SO(C_1-C_4$ 烷基)及 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)，以及其中該 C_1-C_4 烷基與前述 R_1 基中之(C_1-C_4)烷基部分可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

R_2 為 C_1 - C_{12} 烷基、苯基或萘基；及其中前述各個 R_2 基可選擇性地被取代以1至3個分別選自下列群中的取代基：氟、氯及 C_1 - C_4 烷基或是一個選自下列群中之取代基：溴、碘、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-O-CO-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-O-CO-N(C_1-C_4$ 烷基)(C_1-C_2 烷基)、 $-S(C_1-C_6$ 烷基)、 CN 、 NO_2 、 $-SO(C_1-C_4$ 烷基)及 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)，及其中該 C_1-C_{12} 烷基可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

R_3 為甲基、乙基、氟、氯、溴、碘、氰基、甲氧基、 OCF_3 、甲硫基、甲基磺醯基、 CH_2OH 或 CH_2OCH_3 ；

R_4 為氫、 C_1 - C_4 烷基、氟、氯、溴、碘、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OF_3$ 、 CF_3 、胺基、硝基、 $-NH(C_1-C_4$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

烷基)、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCONHCH_3$ 、 $-SO_n(C_1-C_4$ 烷基)(其中 n 為 0、1 或 2)、氰基、羥基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CHO$ 、氰基或 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)，其中 C_1-C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NH(C_1-C_2$ 烷基)、 $-N(C_1-C_2$ 烷基) $_2$ 、 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 C_1-C_3 硫烷基、氟、氯、氰基及硝基；

R_5 為苯基、萘基或吡啶基，其中前述各個 R_5 基被取代以一至三個分別選自氟、氯、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基之取代基或一個選自下列群中之取代基：羥基、碘、溴、甲醯基、氰基、硝基、三氟甲基、胺基、 $-(C_1-C_6$ 烷基)、 $O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2N(C_1-C_4)$ 烷基 (C_1-C_2 烷基)、 SO_2NH_2 、 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-S(C_1-C_6$ 烷基)及 $-SO_2(C_1-C_6$ 烷基)，及其中該 C_1-C_4 烷基及前述 R_5 基之 C_1-C_6 烷基部分可選擇性地被取代以一或兩個氟基或是一個選自於羥基、胺基、甲胺基、二甲胺基及乙醯基之取代基；

R_6 為氫或 C_1-C_6 烷基，其中 C_1-C_6 烷基可選擇性地被取代以一個羥基、甲氧基、乙氧基或氟基；

R_7 為氫、甲基、氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、 $-O(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-C(O)O(C_1-C_4$ 烷基)、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_2CH_3$ ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

R_{11} 為氫、羥基、氟或甲氧基；

R_{12} 為氫或 C_1 - C_4 烷基；及

R_{16} 及 R_{17} 各自分別為氫、羥基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，但 R_{16} 及 R_{17} 不可皆為甲氧基或乙氧基；或 R_{16} 及 R_{17} 共同形成一個氧基(=O)基；

但規定當 G 為氧時，其以雙鍵連接至結構式 III 之 5 員環，又規定當 R_6 所接的氮以雙鍵連接至一毗鄰的環碳原子時， R_6 不存在；

或該化合物之一醫藥可接受性鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 為 $-NR_1R_2$ 、 $-NHCHR_1R_2$ 、 $-SCHR_1R_2$ 或 $-OCHR_1R_2$ ； R_1 為 C_1 - C_6 烷基，其可選擇性地被取代以一個羥基、氟、 CF_3 或 C_1 - C_2 烷氧基且可選擇性含有一個雙鍵或三鍵；及 R_2 為苄基或 C_1 - C_6 烷基(其可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵)，其中該 C_1 - C_6 烷基或苄基之苯基部分可選擇性地被取代以氟、 CF_3 、 C_1 - C_2 烷基或 C_1 - C_2 烷氧基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 B 為 $-CR_1R_2R_{11}$ ，其中 R_1 為 C_1 - C_6 烷基(其可選擇性地被取代以一個 C_1 - C_2 烷氧基、 CF_3 、氟或羥基)； R_2 為苄基或 C_1 - C_6 烷基，其中該 C_1 - C_6 烷基或苄基之苯基部分才選擇性地被取代以一個 C_1 - C_2 烷基、 CF_3 、 C_1 - C_2 烷氧基、氟、氯或溴基；及 R_{11} 為氫或氟。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為

N-丁基[2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-6,7-二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

氮-5H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基]-乙基-胺；

4-(丁基-乙胺基)-2,5-二甲基-7-(2,4,6-三甲基苯基)-5,7-二氮-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-酮；

(1-乙基-丙基)-[5-甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-胺；

[2,5-二甲基-3-(2,4,6-三甲基-苯基)-3H-咪唑並[4,5-b]吡啶-7-基]-(1-乙基-丙基)-胺；或

6-(乙基-丙基-胺基)-2,7-二甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-7,9-二氮-嘌呤-8-酮；

或前述任一種化合物之醫藥可接受性鹽。

5. 一種藥學組成物，其係供用於治療一哺乳動物體內之一種病症：(a)一可藉拮抗CRF而影響或幫助其治療之病症，包含但非僅限於由CRF誘發或促成之病症，或(b)一選自下列之病症：如類風濕性關節炎及骨關節炎之發炎病症、疼痛、氣喘、乾癬及過敏；全面性焦慮不安病症；恐慌症、恐怖症、強迫性官能症；外傷後窘迫症；窘迫誘發的睡眠障礙；如纖維肌痛之疼痛感，如抑鬱之情緒障礙，包含嚴重抑鬱，單次發作抑鬱，復發性抑鬱，兒童受虐誘發的抑鬱，及產後抑鬱；心理沮喪；兩極性病症；循環性精神躁鬱；倦怠症候群；窘迫誘發的頭痛；癌症；刺激性腸症候群，克羅恩氏(Crohn's)病；痙攣性結腸；人類免疫缺乏病毒(HIV)感染；神經退化性疾病，如阿茲海默氏病，帕金森氏病及漢丁頓氏病；胃腸疾病；飲食障礙，如神經性厭食症及神經性善饑癖；出

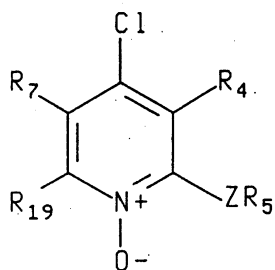
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

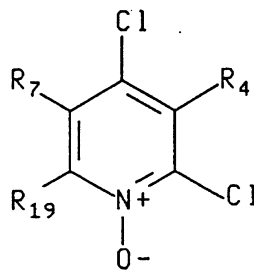
六、申請專利範圍

血性窘迫；化學品依賴性和成癮性；藥物與酒精戒斷症狀；窘迫一誘發的精神病發作；甲狀腺功能正常病症候群；抗利尿激素(ADH)不當症候群；肥胖；不孕症；頭部外傷；脊柱外傷；局部缺血性神經元傷害；刺激毒性神經元傷害；癲癇；中風；免疫功能障礙(包含窘迫誘發的免疫功能障礙)；肌肉痙攣；尿失禁；阿茲海默型老年痴呆；多發性梗塞痴呆；促澱粉樣變性外側硬化症；及血糖過低，該組成物包括一可有效治療該的病症數量之如申請專利範圍第1項之化合物，及一醫藥可接受性載劑。

6. 一種具有下式之化合物：

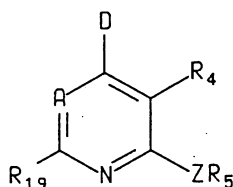


X



XI

或



IV

其中 R₇ 為 氫、甲基、氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

-O(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)(C₁-C₄ 烷基)、-C(O)O(C₁-C₄ 烷基)、-OCF₃、CF₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₃或-CH₂OCH₂CH₃；

D為氯、羥基或氰基；

R₁₉為甲基或乙基；

R₅為苯基或吡啶基及R₅為由二或三個分別選自C₁-C₄烷基、氯及溴之取代基所取代，但不可有一個以上的取代基為溴；

R₄為氫、C₁-C₄烷基、氟、氯、溴、碘、C₁-C₄烷氧基、三氟甲氧基、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂OF₃、CF₃、胺基、硝基、-NH(C₁-C₄ 烷基)、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHCONHCH₃、-SO_n(C₁-C₄ 烷基)(其中n為0、1或2)、氰基、羥基、-CO(C₁-C₄ 烷基)、-CHO、氰基或-COO(C₁-C₄ 烷基)，其中C₁-C₄烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、-NHCOCH₃、-NH(C₁-C₂ 烷基)、-N(C₁-C₂ 烷基)₂、-COO(C₁-C₄ 烷基)、-CO(C₁-C₄ 烷基)、-C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃硫烷基、氟、氯、氰基及硝基；

A為N、CH或CCH₃；

及Z為O、NH、N(CH₃)、S或CH₂，但當A為CH或CCH₃時，Z須為O或S。

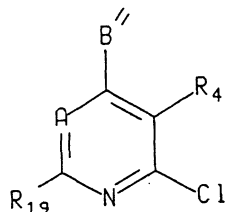
7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其具有式XI，其中R₇為氫或甲基及R₄為氫、C₁-C₄烷基、-O(C₁-C₄)烷基、氯或氰基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

8. 一種具有下式之化合物：



XII

其中 R_{19} 為甲基或乙基；

R_4 為氫、 C_1 - C_4 烷基、氟、氯、溴、碘、 C_1 - C_4 烷氧基、三氟甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OF}_3$ 、 CF_3 、胺基、硝基、 $-\text{NH}(C_1\text{-}C_4\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCONHCH}_3$ 、 $-\text{SOn}(C_1\text{-}C_4\text{烷基})$ (其中 n 為 0、1 或 2)、氰基、羥基、 $-\text{CO}(C_1\text{-}C_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CHO}$ 、氰基或 $-\text{COO}(C_1\text{-}C_4\text{烷基})$ ，其中 C_1 - C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NH}(C_1\text{-}C_2\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(C_1\text{-}C_2\text{烷基})_2$ 、 $-\text{COO}(C_1\text{-}C_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}(C_1\text{-}C_4\text{烷基})$ 、 $-\text{C}_1\text{-}C_3$ 烷氧基、 $C_1\text{-}C_3$ 硫烷基、氟、氯、氰基及硝基；

A 為 N、CH 或 CCH_3 ；

B'' 為 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{CR}_1\text{R}_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NHCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{SCHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{CHR}_2\text{OR}_{12}$ 、 $-\text{CHR}_2\text{SR}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$ ；

但規定當 A 為 CH 或 CCH_3 時， B'' 為 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{NHR}_1\text{R}_2$ 、 $-\text{OCHR}_1\text{R}_2$ 或 氰基，及 R_4 為一電子缺乏基 (諸如 NO_2 、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

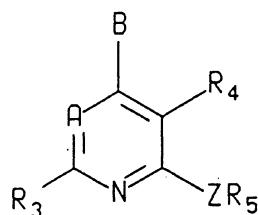
訂

線

六、申請專利範圍

-COO(C₁-C₄烷基)、-C(=O)CH₃、-COOH或氰基)。

9. 一種製備一具有下式之化合物或其醫藥可接受性鹽之方法：



I

或其醫藥上可接受性鹽，其中

A為-CR₇或N；

B為-NR₁R₂、-CR₁R₂R₁₁、-C(=CR₂R₁₂)R₁、-NHCHR₁R₂、-OCHR₁R₂、-SCHR₁R₂、-CHR₂OR₁₂、-CHR₂SR₁₂、-C(S)R₂或-C(O)R₂；

Z為NH、O、S、-N(C₁-C₂烷基)或-C(R₁₃R₁₄)，其中R₁₃及R₁₄分別為氫、三氟甲基或甲基，或R₁₃與R₁₄中之一者為氰基而另一者為氫或甲基；

R₁為C₁-C₆烷基，其可被選擇性地取代以一或兩個分別選自下列群中之取代基R₈：羥基、氟、氯、溴、碘、CF₃、C₁-C₄烷氧基其中該C₁-C₄烷基及(C₁-C₄)烷氧基之(C₁-C₄)烷基部分可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

R₂為C₁-C₁₂烷基、芳基或-(C₁-C₄伸烷基)芳基，其中芳基為苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

基、苯并噻唑基、異噻唑基、苯并異噻唑基、苯并異噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基或苯并噁唑基；3-至8-員環烷基或-(C₁-C₆伸烷基)環烷基，其中含至少4個環成員之環烷基及含至少4個環成員基之-(C₁-C₆伸烷基)環烷基的環烷基部分之一或兩個環碳可選擇性為氧或硫原子所替代或為N-R₉(其中R₉為氫或C₁-C₄烷基所替代)；及其中前述各個R₂基可選擇性地被取代以1至3個分別選自下列群中的取代基：氯、氟及C₁-C₄烷基或是一個選自下列群中之取代基：溴、碘、C₁-C₆烷氧基、-O-CO-(C₁-C₆烷基)、-O-CO-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₂烷基)、-S(C₁-C₆烷基)、CN、NO₂、-SO(C₁-C₄烷基)及-SO₂(C₁-C₄烷基)，及其中該C₁-C₁₂烷基及該-(C₁-C₄伸烷基)芳基之C₁-C₄伸烷基部分可選擇性含有一個碳-碳雙鍵或三鍵；

或-NR₁R₂或-CR₁R₂R₁₁可形成一個飽和5至8員碳環系環，該環可選擇性含有一或兩個碳-碳雙鍵，且其中一或兩個環碳可選擇性為氧或硫原子所替代；

R₃為甲基、乙基、氟、氯、溴、碘、氰基、甲氧基、OCF₃、甲硫基、甲基磺醯基、CH₂OH或CH₂OCH₃；

R₄為氫、C₁-C₄烷基、氟、氯、溴、碘、C₁-C₄烷氧基、三氟甲氧基、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂OF₃、CF₃、胺基、硝基、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHCONHCH₃、-SOn(C₁-C₄烷基)(其中n為0、1或2)、氰基、羥基、-CO(C₁-C₄烷基)、-CHO、羧基或-COO(C₁-C₄烷基)，其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

中 C_1 - C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NH}(C_1-C_2 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(C_1-C_2 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{COO}(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CO}(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 硫烷基、氟、氯、氰基及硝基；

R_5 為苯基或吡啶基，及 R_5 被取代以一至三個分別選自氟、氯、 $C_1\text{-C}_6$ 烷基及 $C_1\text{-C}_6$ 烷氧基之取代基或一個選自下列群中之取代基：羥基、碘、溴、甲醯基、氰基、硝基、三氟甲基、胺基、 $-(C_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})\text{O}(C_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(C_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CO}(C_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(C_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(C_1\text{-C}_4)(C_1\text{-C}_2 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(C_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{S}(C_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 及 $-\text{SO}_2(C_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ ，以及其中 $C_1\text{-C}_4$ 烷基及前述 R_5 基之 $C_1\text{-C}_6$ 烷基部分可選擇性地被取代以一或兩個氰基或一個選自於羥基、胺基、甲胺基、二甲胺基及乙醯基之取代基；及

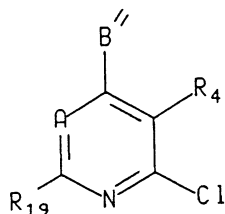
R_7 為氫或甲基；

但規定當 A 為 CH 或 CCH_3 時， R_4 為一電子缺乏基(諸如 NO_2 、 $-\text{COO}(C_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 或 CN)；

或該化合物之一醫藥可接受性鹽；

該方法包括令一具有下式之化合物：

六、申請專利範圍

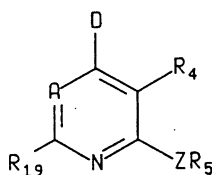


XII

[其中 R_{19} 為甲基或乙基及 A 為 N、CH 或 CCH_3 ；及其中當 A 為 N 時， B'' 及 R_4 之定義分別如前所定義之 B 及 R_4 ，及當 A 為 CH 或 CH_3 時， B'' 為 $-NR_1R_2$ 、 $-NHCHR_1R_2$ 、 $-OCHR_1R_2$ 或 氰基，而 R_4 為一電子缺乏基(諸如 NO_2 、 $-COO(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-COOH$ 或 CN)]，

與一具有式 R_5ZH 之化合物起反應，其中 R_5 及 Z 之定義如前，及然後任擇地將該反應中所生成的式 I 化合物轉成一醫藥可接受性鹽。

10. 一種製備一具有下式之化合物之方法：



IV

其中 R_{19} 為甲基或乙基；

D 為 氯；

A 為 $-CR_7$ 或 N；

Z 為 NH、O、S、 $-N(C_1-C_4)$ 烷基) 或 $-C(R_{13}R_{14})$ ，其中

六、申請專利範圍

R_{13} 及 R_{14} 分別為氫、三氟甲基或甲基，或 R_{13} 與 R_{14} 中之一者為氟基而另一者為氫或甲基；

R_4 為氫、 C_1 - C_4 烷基、氟、氯、溴、碘、 $_2$ 烷氧基、三氟甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OF}_3$ 、 CF_3 、胺基、硝基、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHCONHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_n(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ (其中 n 為0、1或2)、氟基、羥基、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CHO}$ 、氟基或 $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ ，其中 C_1 - C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{烷基})_2$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 硫烷基、氟、氯、氟基及硝基；及

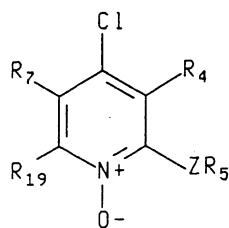
R_5 為苯基或吡啶基，及 R_5 被取代以一至三個分別選自氟、氯、 C_1 - C_6 烷基及 C_1 - C_6 烷氧基之取代基或是一個選自下列之取代基：羥基、碘、溴、甲醯基、氟基、硝基、三氟甲基、胺基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})(\text{C}_1\text{-C}_2\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 及 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ ，及其中 C_1 - C_4 烷基及前述 R_5 基之 C_1 - C_6 烷基部分可選擇性被取代以一或兩個氟基或一個選自於羥基、胺基、甲胺基、二甲胺基及乙醯基之取代基；

該方法包括令一具有下式之化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

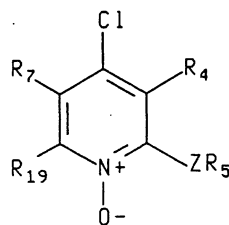


X

(其中 R_{19} 、 R_4 及 R_7 定義如前，及 R_5 為 氫、
 甲基、氟、氯、溴、碘、氰基、羥基、
 $-O(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、
 $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、
 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 或 $-CH_2OCH_2CH_3$)，

與三氯化磷起反應。

11. 一種製備一具有下式之化合物之方法：



X

其中 R_{19} 為 甲基或乙基；

Z 為 NH 、 O 、 S 或 $-C(R_{13}R_{14})$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 分別為
 氫、三氟甲基或甲基，或 R_{13} 與 R_{14} 中之一者為 氰基而另
 一者為 氫或甲基；

R_4 為 氫、 C_1-C_4 烷基、氟、氯、溴、碘、 C_1-C_4 烷氧
 基、三氟甲氧基、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、
 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OF_3$ 、 CF_3 、胺基、硝基、 $-NH(C_1-C_4$

六、申請專利範圍

烷基)、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHCONHCH_3$ 、 $-SO_n(C_1-C_4\text{烷基})$ (其中 n 為0、1或2)、氰基、羥基、 $-CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CHO$ 、氰基或 $-COO(C_1-C_4\text{烷基})$ ，其中 C_1-C_4 烷基可選擇性含有一個雙鍵或三鍵且可選擇性地被取代以一個選自下列群中之取代基：羥基、胺基、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NH(C_1-C_2\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_2\text{烷基})_2$ 、 $-COO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-C_1-C_3$ 烷氧基、 C_1-C_3 硫烷基、氟、氯、溴、氰基及硝基；及

R_5 為苯基或吡啶基，及 R_5 被取代以一至三個分別選自氟、氯、 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基之取代基或一個選自下列之取代基取代：羥基、碘、溴、甲酯基、氰基、硝基、三氟甲基、胺基、 $-(C_1-C_6\text{烷基})O(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-SO_2N(C_1-C_4)(C_1-C_2\text{烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHCO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-S(C_1-C_6\text{烷基})$ 及 $-SO_2(C_1-C_6\text{烷基})$ ，及其中 C_1-C_4 烷基及前述 R_5 基之 C_1-C_6 烷基部分可選擇性被取代以一或兩個氟基或一個選自於羥基、胺基、甲胺基、二甲胺基及乙酯基之取代基；

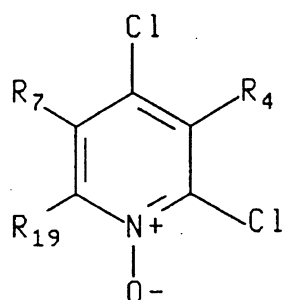
該方法包括令一具有下式之化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍



XI

(其中 R_{19} 、 R_4 及 R_7 定義如前)，

與一具有式 R_5H 或 R_5H 之化合物 (其中 R_5 定義如前)
於一鹼之存在下起反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線