(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201113272 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：099129457 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日
(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D401/04 (2006.01)*
*C07D413/14 (2006.01)* *A61K31/506 (2006.01)*
*A61K31/5377 (2006.01)* *A61K31/53 (2006.01)*
*A61P7/06 (2006.01)*
(30)優先權：2009/09/02 歐洲專利局 09169286.3
(71)申請人：威佛（國際）股份有限公司 (瑞士) VIFOR (INTERNATIONAL) AG (CH)
瑞士
(72)發明人：杜倫伯格 法蘭茲 DURRENBERGER, FRANZ (CH)；巴克哈特 蘇珊那 BURCKHARDT, SUSANNA (CH)；吉瑟 彼得O GEISSER, PETER OTTO (CH)；包爾 沃姆 BUHR, WILM (DE)；仿克 菲力克斯 FUNK, FELIX (CH)；班布來吉 茱利亞M BAINBRIDGE, JULIA MARIE (GB)；寇登 文森A CORDEN, VINCENT ANTHONY (GB)；寇特尼 史蒂芬M COURTNEY, STEPHEN MARTIN (GB)；菲雅特 泰拉 FRYATT, TARA (GB)；佳格 史蒂芬 JAGER, STEFAN (DE)；瑞德吉爾 馬克P RIDGILL, MARK PETER (GB)；史雷克 馬克 SLACK, MARK (DE)；雅諾得 克里斯多夫J YARNOLD, CHRISTOPHER JOHN (GB)；姚維忠 YAU, WEI TSUNG (GB)
(74)代理人：惲軼群；陳文郎
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：116 共 439 頁

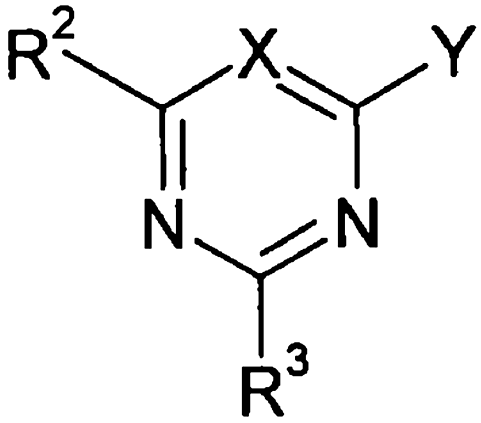
(54)名稱

新穎的嘧啶－及三咁海帕西汀（ＨＥＰＣＩＤＩＮＥ）拮抗劑

NOVEL PYRIMIDINE-AND TRIAZINE HEPCIDINE ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係有關於新的海帕西汀拮抗劑、含有其等之藥學組成物及其等作為藥物之用途，特別地用於治療鐵代謝的障礙，例如，特別地，缺鐵性疾病與貧血，特別地與慢性發炎性疾病關聯的貧血(ACD：慢性疾病的貧血及 AI：炎症貧血)。




(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201113272 A1
(43)公開日： 中華民國 100 (2011) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：099129457 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 09 月 01 日
(51)Int. Cl.： *C07D401/14 (2006.01)* *C07D401/04 (2006.01)*
*C07D413/14 (2006.01)* *A61K31/506 (2006.01)*
*A61K31/5377 (2006.01)* *A61K31/53 (2006.01)*
*A61P7/06 (2006.01)*
(30)優先權：2009/09/02 歐洲專利局 09169286.3
(71)申請人：威佛（國際）股份有限公司 (瑞士) VIFOR (INTERNATIONAL) AG (CH)
瑞士
(72)發明人：杜倫伯格 法蘭茲 DURRENBERGER, FRANZ (CH)；巴克哈特 蘇珊那 BURCKHARDT, SUSANNA (CH)；吉瑟 彼得O GEISSER, PETER OTTO (CH)；包爾 沃姆 BUHR, WILM (DE)；仿克 菲力克斯 FUNK, FELIX (CH)；班布來吉 茱利亞M BAINBRIDGE, JULIA MARIE (GB)；寇登 文森A CORDEN, VINCENT ANTHONY (GB)；寇特尼 史蒂芬M COURTNEY, STEPHEN MARTIN (GB)；菲雅特 泰拉 FRYATT, TARA (GB)；佳格 史蒂芬 JAGER, STEFAN (DE)；瑞德吉爾 馬克P RIDGILL, MARK PETER (GB)；史雷克 馬克 SLACK, MARK (DE)；雅諾得 克里斯多夫J YARNOLD, CHRISTOPHER JOHN (GB)；姚維忠 YAU, WEI TSUNG (GB)
(74)代理人：惲軼群；陳文郎
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：116 共 439 頁

(54)名稱

新穎的嘧啶－及三咁海帕西汀（ＨＥＰＣＩＤＩＮＥ）拮抗劑

NOVEL PYRIMIDINE-AND TRIAZINE HEPCIDINE ANTAGONISTS

(57)摘要

本發明係有關於新的海帕西汀拮抗劑、含有其等之藥學組成物及其等作為藥物之用途，特別地用於治療鐵代謝的障礙，例如，特別地，缺鐵性疾病與貧血，特別地與慢性發炎性疾病關聯的貧血(ACD：慢性疾病的貧血及 AI：炎症貧血)。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關於新穎的通式(I)之海帕西汀拮抗劑、包含其等之藥學組成物及其等用於治療鐵代謝的障礙之用途，特別地慢性發炎性疾病有關的貧血(anaemia of chronic disease (ACD)和炎症貧血(AI))或是缺鐵障礙與缺鐵性貧血。

### 【先前技術】

發明背景

鐵係幾乎所有生物體之一重要微量元素，且對於生長及血液形成為特別重要的。鐵代謝之平衡主要係調整在自老化的紅血球之血紅素之鐵回收位準及十二指腸於食物中之鐵的吸收。釋放的鐵係經由腸吸收，特別地經由特別之運輸系統(DMT-1、輸鐵蛋白、運鐵蛋白、運鐵蛋白受體)，運輸至血流內，且傳遞至對應的組織及器官內。

鐵元素對於人體是非常重要的，尤其，對於氧之運輸、氧之攝取、細胞功能(例如，粒線體電子運輸)，以及最後對於能量代謝。

人類身體平均含有4至5克的鐵，其係存在於酶、血紅素及肌紅蛋白，以及以鐵蛋白及含鐵血黃素之形式儲藏或保存鐵。

大約一半之此鐵(大約2克)係以於紅血細胞內之血紅素結合之血紅素鐵(haem iron)的形式存在。因為此等紅血球

僅具有一有限壽命(75-150天)，新生者需連續不斷地形成，且老舊者被去除(新的紅血球係以每秒超過2百萬個的速率形成)。此高再生能力係藉由巨噬細胞達成，其間巨噬細胞係吞噬性地吸收且細胞溶解老化的紅血球，且因而可循環其內所含之鐵以供鐵代謝。紅血球生成所需之鐵量的大部份，大約每天25 mg，係以此方式提供。

人類成年人每天之鐵需求係每天0.5與1.5mg之間，且幼小的孩子與懷孕的婦女每天需要2至5mg的鐵。每天之鐵損失(舉例而言，由於皮膚細胞及上皮細胞的脫落)係相對少量的，而增加之鐵損失發生於舉例而言月經排血期間之婦女。一般而言，血液損失會大量降低鐵代謝，因為每2毫升之血液損失約1mg之鐵。大約1mg之正常每天之鐵損失通常於健康的人類成年人經由每天之食物攝取而取代。鐵代謝係經由吸收來調節，存在於食物中之鐵之吸收速率係6與12%之間，且於缺鐵情況，吸收速率係最高達25%。吸收速率係藉由生物體以鐵需求及鐵儲備規格之函數而調節。人類生物體使用二價及三價之鐵離子二者。鐵(III)化合物傳統上係溶解於胃內，設若pH係足夠酸的，且因而可供再吸收。鐵之再吸收係於上小腸內之黏膜細胞發生。在此過程，三價非血紅素鐵先舉例而言，藉由高鐵還原酶(於膜之十二指腸細胞色素b)於腸細胞膜內之還原成$Fe^{2+}$，以致於其可藉由運輸蛋白質DMT1(二價金屬運輸子1)運輸至腸細胞內。於另一方面，血紅素鐵經由細胞膜未改變地通過進入腸細胞內。於腸細胞內，鐵係以貯藏鐵貯存於鐵蛋白或經由運輸

蛋白質輸鐵蛋白釋放至血液內，與運鐵蛋白結合。海帕西汀於此過程扮演一決定性的角色，因為其係鐵吸收之重要調節者。藉由輸鐵蛋白運輸至血液內之二價鐵係藉由氧化酶(藍胞漿素、亞鐵氧化鐵)轉化成三價鐵，其接而藉著運鐵蛋白運輸至生物體內之相關位置(參見舉例而言："Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M.W. Hentze, Cell 117, 2004, 285-297。)

鐵的位準之調節係藉由海帕西汀來控制或調節。

海帕西汀係一於肝臟產生之肽激素。主要的活性形式具有25個胺基酸(參見舉例而言："Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation". T. Ganz *Blood 102*, **2003,** 783-8)，即使於胺基端縮短之二形式，海帕西汀-22及海帕西汀-20，已被發現。海帕西汀係經由腸及經由胎盤而作用於鐵的吸收作用，以及自網狀內皮系統作用於鐵之釋放。於體內，海帕西汀係自肝臟內之知道為前海帕西汀所合成，前海帕西汀係藉由知道為HAMP基因所編碼。設若生物體被供應充分的鐵及氧，形成更多的海帕西汀。海帕西汀，於小腸之黏膜細胞及於巨噬細胞，與輸鐵蛋白結合，且輸鐵蛋白藉此，鐵傳統上係自細胞內部運輸至血液內。

運輸蛋白質輸鐵蛋白係一由571個胺基酸所組成的穿膜蛋白質，其係形成及定位於肝臟、脾臟、腎臟、心臟、腸及胎盤。特別地，輸鐵蛋白係定位於腸上皮細胞之基側膜。以此方式結合之輸鐵蛋白因而引起鐵輸出至血液內。

於此情況下，最可能輸鐵蛋白係以$Fe^{2+}$運輸鐵。若海帕西汀與輸鐵蛋白結合，輸鐵蛋白被運輸至細胞內部且被毀壞，以致於鐵之自細胞之釋放接而幾乎完全被阻絕。設若輸鐵蛋白經由海帕西汀不活化，以致於貯存於黏膜細胞內之鐵不能被拿走，鐵係以經由糞便之細胞自然脫落而損失。腸內之鐵吸收因而係藉由海帕西汀而降低。另一方面，設若血清內之鐵含量降低，肝臟之肝細胞內之海帕西汀之製造降低，以致於較少之海帕西汀被釋放，以及因而較少之運鐵素被不活化，允許大量之鐵可被運輸至血清內。

此外，輸鐵蛋白係顯著地定位於網狀內皮系統(RES)，巨噬細胞亦屬於網狀內皮系統。

海帕西汀於此在慢性發炎所受損之鐵代謝中扮演重要角色，因為，特別地，介白素-6係於此等發炎的情況而增加，導致海帕西汀的位準增加。結果，更多海帕西汀係與巨噬細胞之輸鐵蛋白結合，造成鐵之釋放受阻絕，其最後導致炎症貧血(ACD或AI)。

因為哺乳動物生物體不能主動排泄鐵，鐵代謝根本上係藉由海帕西汀自巨噬細胞、肝細胞及腸細胞而經鐵之細胞釋放而控制。

海帕西汀因而於功能性貧血具有重要的角色。於此情況，即使鐵貯存為滿的，骨髓之用於紅血球生成之鐵需求未被充份滿足。對於此之理由被假定為提高的海帕西汀濃度，其特別地藉由阻絕輸鐵蛋白而限制自巨噬細胞之鐵運輸，以及因而大大地降低藉由吞噬性地循環的鐵之釋放。

海帕西汀調節機制的障礙因而對於生物體之鐵代謝有一直接作用。舉例而言，設若海帕西汀之表現，舉例而言，因基因缺陷而受阻，此直接導致鐵之超載，知道為鐵貯存疾病血色沉著症。

另一方面，海帕西汀之過度表現，舉例而言由於發炎過程，例如於慢性發炎，直接導致降低之血清鐵的位準。於病理情況，此會導致降低之血紅素含量、降低之紅血球生產以及因而導致貧血。

於癌治療之化療劑應用期間可以由於存在之貧血而相當地減少，因為藉由使用的化療劑引起之降低的紅血球形成之狀態會因存在之貧血而進一步加重。

貧血之另外的症候群包括疲勞、蒼白及集中力喪失。貧血之臨床症候群包括低血清鐵含量(血鐵過低)、低血紅素含量、低血球比容(haematocryte)的位準及降低之紅血細胞數目、降低之網狀紅血球，提高的可溶性運鐵蛋白受體值。

缺鐵障礙或鐵貧血慣例係藉由供應鐵而治療。以鐵替代係藉由口服或藉由靜脈投藥鐵而實現。紅血球生長素及其他刺激紅血球生成之物質亦可用於治療貧血之促進紅血細胞之形成。

會因慢性疾病，舉例而言慢性發炎疾病，造成之貧血可以僅藉由此等慣用的治療方法來不適當地治療。細胞介素(特別地，發炎性細胞介素)特別地於以慢性發炎過程為基礎之貧血扮演顯著的角色。海帕西汀之過度表現係特別於此等慢性發炎疾病中發生，以及已知降低用於形成紅血細

胞之鐵的可利用性。

因而對於海帕西汀媒介的貧血，特別是不能以慣用的鐵取代來治療者，例如，因慢性發炎疾病造成者(ACD及AI)，之有效治療方法有一需求。

貧血係由於，尤其，前述的慢性發炎疾病，及營養不良與低鐵飲食或不平衡之低鐵飲食習慣。貧血也由於降低或差的鐵吸收而發生，舉例而言，歸因於胃切除或例如克隆氏疾病(Crohn's disease)的障礙。缺鐵亦可以因大量的血損失而發生，舉例而言，由於受傷、嚴重之經期流血或捐血。增加之鐵需求亦知道會發生於青少年及兒童成長期及懷孕婦女之。因為缺鐵不僅導致降低的紅血細胞形成，而且會導致差的氧供應至生物體，其可以導致上述症候群，例如，疲勞、蒼白及低落的集中力，且於青少年之中，甚至導致認知發展之長期損傷，除已知慣用替代療法外之一特別有效的療法亦於此方面係特別感興趣。

與海帕西汀或與轉鐵蛋白結合且因而抑制海帕西汀與轉鐵蛋白之結合及因而避免轉鐵蛋白受海帕西汀而不活化之化合物，或即使海帕西汀與轉鐵蛋白結合，避免海帕西汀-轉鐵蛋白錯合物的內化作用，且因而避免轉鐵蛋白受海帕西汀而不活化之化合物，一般可以海帕西汀拮抗劑予以說明。

使用此等海帕西汀拮抗劑通常也，舉例而言，藉由抑制海帕西汀表現或藉由封阻海帕西汀-轉鐵蛋白交互作用，而使其可能直接作用於海帕西汀之調節機制，以及，

經由此方法，因而避免封阻自細胞巨噬細胞、肝細胞及黏膜細胞經由運輸蛋白質輸鐵蛋白而進入血清內之鐵運輸路徑。此型海帕西汀拮抗劑或海帕西汀表現抑制劑因而代表適合用於生產治療貧血，特別是慢性發炎疾病之貧血，之藥學組成物或藥物之物質。此等物質可用於治療此等障礙及形成之疾病，因為其等直接影響於循環之血紅素鐵經由巨噬細胞之釋放的增加，以及直接影響自於腸道之食物所釋放的鐵之吸收作用。此型物質，海帕西汀表現抑制劑及海帕西汀拮抗劑，因而可用於治療鐵代謝障礙，舉例而言，缺鐵性疾病、貧血，及貧血相關之疾病。特別地，此亦包含因急性或慢性發炎疾病(例如，舉例而言，骨關節疾病，例如，類風濕性多關節炎或與發炎症候群有關之疾病)造成之貧血。此類型的物質因此特別對於癌症，特別是結直腸癌、多發性骨髓瘤、卵巢及子宮內膜癌及攝護腺癌，CKD 3-5(慢性腎臟疾病第3-5期)、CHF(慢性心臟衰竭)、RA(風濕性關節炎)、SLE(全身性紅斑性狼瘡) 及IBD(發炎性腸病)係特別有益的。

先前技藝

對於鐵代謝之生化調節途徑具有抑制或支持功效之海帕西汀拮抗劑或化合物根本上係自先前技藝得知的。

舉例而言，WO 2008/036933說明了於鐵代謝的路徑之非常早的階段對於細胞內之人類HAMP基因之表現具抑制作用以及因而抑制由HAMP基因所編碼之海帕西汀的形成之雙股dsRNA。因而形成較少的海帕西汀，因此，海帕西

汀不能用於抑制輸鐵蛋白，且因此鐵可以藉由輸鐵蛋白而無阻礙地自細胞運輸至血液內。

直接意圖降低海帕西汀的表現之另外的化合物係自US 2005/020487得知，其揭露了具有穩定HIF-α且因而導致海帕西汀表現降低之化合物。

US 2007/004618係有關於siRNA，其對於海帕西汀mRNA表現具直接抑制功效。

所有此等化合物或方法因而係起始於海帕西汀形成前之鐵代謝的途徑且於早的階段降低其之一般形成。然而，此外，於先前技藝已知且揭露的物質及化合物，其等與於體內已形成之海帕西汀結合且因而抑制其對穿膜蛋白質輸鐵蛋白之結合，以致於藉由海帕西汀來不活化輸鐵蛋白不再是可能的。此等化合物因而知道為海帕西汀拮抗劑，以海帕西汀抗體為主之此族群的成員為特別了解的。揭露了對海帕西汀表現之作用之各種機制，舉例而言，使用反訊息-RNA或DNA分子、核酶及抗海帕西汀抗體，之先前技藝之文獻亦為已知的。此等係揭露於，舉例而言，EP 1 392 345中。

WO09/058797進一步揭露了抗海帕西汀抗體及其等用於與人類海帕西汀-25之專一結合的用途，以及因而其等用於低鐵位準，特別是貧血，之有療效的治療之用途。

作為海帕西汀拮抗劑且自海帕西汀抗體族群所形成之另外的化合物係自EP 1 578 254、WO08/097461、US2006/019339、WO09/044284或WO09/027752得知。

此外，與輸鐵蛋白-1結合且因而活化輸鐵蛋白，以致於其能促進鐵自細胞運輸至血清內之抗體亦為已知的。此類型的輸鐵蛋白-1抗體係自，舉例而言，US2007/218055而得知。

作用為海帕西汀拮抗劑或抑制海帕西汀的表現之所有說明的化合物係相對高分子量之化合物，特別係主要藉由基因工程所獲得之該等。

於鐵代謝扮演一角色且可具有抑制或促進功效之低分子量化合物亦為已知的。

WO08/109840因此揭露了特定的三環狀化合物，其等可特別用於治療鐵代謝障礙，例如，舉例而言，輸鐵蛋白的障礙，此等化合物能藉由調節DMT-1而經由抑制或活化而作用。WO08/109840中之化合物被特別描述作為DMT-1抑制劑，其意指其等可較佳用於涉及提高的鐵累積之疾病或鐵貯存之疾病的情況下，諸如，血色沉著症。

調節DMT-1機制之低分子量化合物亦從WO08/121861知道。此文獻特別論及特定的吡唑及吡咯化合物，鐵超載的障礙，舉例而言，以輸鐵蛋白障礙為基礎，之治療亦被特別揭露於此文。

此外，US2008/234384係有關於特定的用於治療鐵代謝障礙，舉例而言，輸鐵蛋白障礙之某些二芳基及二雜芳基化合物，其係藉由作為DMT-1抑制劑，亦特別可用於治療由於提高的鐵累積之障礙。然而，可使用於缺鐵症候群的情況之可能的DMT-1調節機制亦相常概略地被提及於此文

獻中。

相同者應用於WO08/151288，其揭露了作用於DMT-1調節且因而可以使用於治療鐵代謝障礙之特定的芳香族及雜芳香族化合物。

因而，作用於鐵代謝之於先前技藝揭露的低分子量化合物係應用DMT-1調節機制，且特別揭示用於作為治療鐵累積障礙或鐵超載症候群，例如，血色沉著症，之製劑。

以喹噁啉酮(quinoxalinones)結構為基礎之化學化合物迄今尚未揭露有關於鐵代謝的障礙之治療。此外，作用為海帕西汀拮抗劑且因而適合用於治療鐵代謝的障礙之低分子量化學結構尚未被揭露。

## 【發明內容】

目的

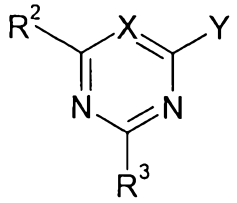
本發明的目的係要提供，特別地，化合物，其等能使用於治療缺鐵障礙或貧血，特別地ACD與AI，以及其等作用於鐵代謝，特別地如同海帕西汀拮抗劑，以及因而拮抗且因此調節鐵代謝方面之海帕西汀-輸鐵蛋白的交互作用。本發明的一個另外的目的，特別地，係要提供化合物，其等係選自於低分子量化合物所構成的群組且通常可以藉由比拮抗性海帕西汀-抑制性化合物，例如，可藉由基因工程獲得的RNA、DNA或抗體，之更簡單的合成方法予以生產。

發明概要

本發明人已經從作用為海帕西汀拮抗劑之喹噁啉酮的

群組之發現到特定的化合物。

本發明係有關於通式(I)的化合物



(I)

其中

X係選自於N或C-$R^1$所構成的群組，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 羥基，
- 鹵素，
- 羧基，
- 磺酸殘基(-$SO_3H$)，
- 選擇性取代的胺基羰基(aminocarbonyl)，
- 選擇性取代的胺基磺醯基，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的烷氧基羰基，
- 選擇性取代的醯氧基，
- 選擇性取代的烷氧基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，

- 選擇性取代的雜環基；

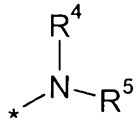
$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 羥基，
- 鹵素，
- 羧基，
- 磺酸殘基(-$SO_3H$)，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的胺基磺醯基，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的烷氧基羰基，
- 選擇性取代的醯氧基，
- 選擇性取代的烷氧基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

Y係選自於以下所構成的群組：

- 氫
- 羥基，
- 鹵素，較佳為氯，

- 選擇性取代的芳基氧基，較佳為苯氧基，以及



(*此處及隨後的說明中意指一假定的殘基之結合位置)

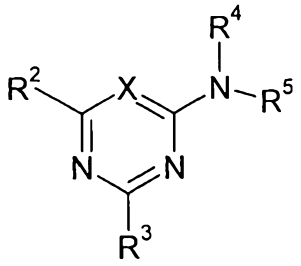
其中

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的烷基-，芳基-或雜環磺醯基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基或是
- 其中$R^4$與$R^5$，與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的3-至8-員環，其能選擇性地含有另外的雜原子；

或是其之藥學上可接受的鹽類。

本發明進一步有關於，特別地，通用結構式(I')的化合物



(I')

其中

X係選自於N或C-$R^1$所構成的群組，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 羥基，
- 鹵素，
- 羧基，
- 磺酸殘基(-$SO_3H$)，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的胺基磺醯基，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的烷氧基羰基，
- 選擇性取代的醯氧基，
- 選擇性取代的烷氧基
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 羥基，
- 鹵素，
- 羧基，
- 磺酸殘基(-$SO_3H$)，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的胺基磺醯基，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的烷氧基羰基，
- 選擇性取代的醯氧基，
- 選擇性取代的烷氧基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基-，芳基-或雜環磺醯基，

- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基或是
- 其中$R^4$與$R^5$，與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的3-至8-員環，其能選擇性地含有另外的雜原子；

或是其之藥學上可接受的鹽類。

遍及本發明，以上提及的取代基基團係定義如下：

選擇性取代的烷基較佳包括：

直鏈或支鏈的烷基，其較佳地含有1至8個，更佳1至6個，特別佳1至4個碳原子。於本發明的一具體例中，選擇性取代的直鏈或支鏈的烷基亦可以包括烷基基團，其中較佳1至3個碳原子係由對應的含氮、氧或硫雜類似基團所替換。此意指，特別地，舉例而言，前述的烷基殘基中之1或多個亞甲基基團可以由NH、O或S所替換。

選擇性取代的烷基進一步包括環烷基，其較佳含有3至8個，更佳5或6個，特別佳6個碳原子。

以上所定義的選擇性取代的烷基之取代基較佳包括選自於，舉例而言，以下所構成的群組之1至3個相同或不同的取代基：選擇性取代的環烷基，如以下所定義的，羥基，鹵素，氰基，烷氧基，如以下所定義的，選擇性取代的芳

基氧基，如以下所定義的，選擇性取代的雜環基氧基，如以下所定義的，羧基，選擇性取代的醯基，如以下所定義的，選擇性取代的芳基，如以下所定義的，選擇性取代的雜環基，如以下所定義的，選擇性取代的胺基，如以下所定義的，氫硫基，選擇性取代的烷基，芳基或雜環磺醯基($R\text{-}SO_2\text{-}$)，如以下所定義的。

含有1至8個碳原子之烷基殘基的實例包括：甲基基團，乙基基團，正丙基基團，異丙基基團，正丁基基團，異丁基基團，二級丁基基團，三級丁基基團，正戊基基團，異戊基基團，二級戊基基團，三級戊基基團，2-甲基丁基基團，正己基基團，1-甲基戊基基團，2-甲基戊基基團，3-甲基戊基基團，4-甲基戊基基團，1-乙基丁基基團，2-乙基丁基基團，3-乙基丁基基團，1,1-二甲基丁基基團，2,2-二甲基丁基基團，3,3-二甲基丁基基團，1-乙基-1-甲基丙基基團，正庚基基團，1-甲基己基基團，2-甲基己基基團，3-甲基己基基團，4-甲基己基基團，5-甲基己基基團，1-乙基戊基基團，2-乙基戊基基團，3-乙基戊基基團，4-乙基戊基基團，1,1-二甲基戊基基團，2,2-二甲基戊基基團，3,3-二甲基戊基基團，4,4-二甲基戊基基團，1-丙基丁基基團，正辛基基團，1-甲基庚基基團，2-甲基庚基基團，3-甲基庚基基團，4-甲基庚基基團，5-甲基庚基基團，6-甲基庚基基團，1-乙基己基基團，2-乙基己基基團，3-乙基己基基團，4-乙基己基基團，5-乙基己基基團，1,1-二甲基己基基團，2,2-二甲基己基基團，3,3-二甲基己基基團，4,4-二甲基己基基

團，5,5-二甲基己基基團，1-丙基戊基基團，2-丙基戊基基團，等等。含有1至6個碳原子，特別地甲基，乙基，正丙基與異丙基之該等為較佳的。$C_1$-$C_4$烷基，特別地，甲基，乙基與異丙基為最佳的。

用1或多個雜類似基團，例如：–O–、–S–或–NH–，替換所獲得的烷基基團之實例較佳地為該等，其中的1或多個亞甲基基團係由–O–所替換且形成1或多個醚基團，例如：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基，等等。依據本發明，特別地聚醚基團，例如聚(乙烯氧基)基團，亦含括於烷基的定義之內。

含有3至8個碳原子之環烷基殘基較佳包括：環丙基基團，環丁基基團，環戊基基團，環己基基團，環庚基基團與環辛基基團。環丙基基團，環丁基基團，環戊基基團與環己基基團為較佳的。環戊基基團與環己基基團為特別佳的。

本發明的意思，鹵素包括：氟、氯、溴與碘，較佳為氟或氯。

由鹵素所取代且含有1至8個碳原子之直鏈或支鏈的烷基殘基的實例包括：

氟甲基基團，二氟甲基基團，三氟甲基基團，氯甲基基團，二氯甲基基團，三氯甲基基團，溴甲基基團，二溴甲基基團，三溴甲基基團，1-氟乙基基團，1-氯乙基基團，1-溴乙基基團，2-氟乙基基團，2-氯乙基基團，2-溴乙基基團，1,2-二氟乙基基團，1,2-二氯乙基基團，1,2-二溴乙基

基團，2,2,2-三氟乙基基團，七氟乙基基團，1-氟丙基基團，1-氯丙基基團，1-溴丙基基團，2-氟丙基基團，2-氯丙基基團，2-溴丙基基團，3-氟丙基基團，3-氯丙基基團，3-溴丙基基團，1,2-二氟丙基基團，1,2-二氯丙基基團，1,2-二溴丙基基團，2,3-二氟丙基基團，2,3-二氯丙基基團，2,3-二溴丙基基團，3,3,3-三氟丙基基團，2,2,3,3,3-五氟丙基基團，2-氟丁基基團，2-氯丁基基團，2-溴丁基基團，4-氟丁基基團，4-氯丁基基團，4-溴丁基基團，4,4,4-三氟丁基基團，2,2,3,3,4,4,4-七氟丁基基團，全氟丁基基團，2-氟戊基基團，2-氯戊基基團，2-溴戊基基團，5-氟戊基基團，5-氯戊基基團，5-溴戊基基團，全氟戊基基團，2-氟己基基團，2-氯己基基團，2-溴己基基團，6-氟己基基團，6-氯己基基團，6-溴己基基團，全氟己基基團，2-氟庚基基團，2-氯庚基基團，2-溴庚基基團(bromoheptoyl)，7-氟庚基基團，7-氯庚基基團，7-溴庚基基團，全氟庚基基團，等等。氟烷基、二氟烷基與三氟烷基為特別提及的，以及三氟甲基為較佳的。

由鹵素所取代且含有3至8個碳原子之環烷基殘基的實例包括：2-氟環戊基基團，2-氯環戊基基團，2-溴環戊基基團，3-氟環戊基基團，3-氯環戊基基團，3-溴環戊基基團，2-氟環己基基團，2-氯環己基基團，2-溴環己基基團，3-氟環己基基團，3-氯環己基基團，3-溴環己基基團，4-氟環己基基團，4-氯環己基基團，4-溴環己基基團，二-氟環戊基基團，二-氯環戊基基團，二-溴環戊基基團，二-氟環己基

基團，二-氯環己基基團，二-溴環己基基團，三-氟環己基基團，三-氯環己基基團，三-溴環己基基團，等等。氯環烷基、二氯環烷基與三氯環烷基以及氟環烷基、二氟環烷基與三氟環烷基為特別提及的。

羥基-取代的烷基殘基之實例包括以上提及之含有1至3個羥基殘基之烷基殘基，例如，舉例而言：羥基甲基、2-羥基乙基、3-羥基丙基，等等。

烷氧基-取代的烷基殘基之實例包括以上提及之含有如下所定義的1至3個烷氧基殘基之烷基殘基，例如，舉例而言：甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙烯，等等。

芳基氧基-取代的烷基殘基之實例包括以上提及之含有如下所定義的1至3個芳基氧基殘基之烷基殘基，例如，舉例而言，：苯氧基甲基、2-苯氧基乙基與2-或3-苯氧基丙基，等等。2-苯氧基乙基為特別佳的。

雜環基氧基-取代的烷基殘基之實例包括以上提及之含有如下所定義的1至3個雜環基氧基殘基之烷基殘基，例如，舉例而言：吡啶-2-基氧基甲基、乙基或丙基，吡啶-3-基氧基甲基、乙基或丙基，噻吩-2-基氧基甲基、乙基或丙基，噻吩-3-基氧基甲基、乙基或丙基，呋喃-2-基氧基甲基、乙基或丙基，呋喃-3-基氧基甲基、乙基或丙基。

醯基-取代的烷基殘基之實例包括以上提及之含有如下所定義的1至3個醯基殘基之烷基殘基。

環烷基-取代的烷基基團之實例包括以上提及的烷基殘基，其含有1至3個，較佳為1個(選擇性取代的)環烷基基

團，例如，舉例而言：環己基甲基、2-環己基乙基、2-或3-環己基丙基，等等。

芳基-取代的烷基基團之實例包括以上提及的烷基殘基，其含有1至3個，較佳為1個(選擇性取代的)芳基基團，如以下所定義的，例如，舉例而言：苯甲基、2-苯乙基、2-或3-苯丙基，等等，苯甲基為較佳的。也是特別佳的為烷基基團，如以上所定義的，其係由經取代的芳基，如以下所定義的，所取代的，特別地由鹵素取代的芳基，例如特別佳的為2-氟苯基甲基。

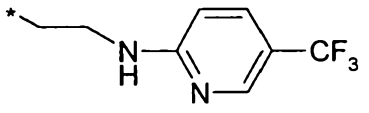
雜環基取代的烷基基團之實例包括以上提及的烷基殘基，其含有1至3個，較佳為1個(選擇性取代的)雜環基基團，如以下所定義的，例如，舉例而言：2-吡啶-2-基-乙基、2-吡啶-3-基-乙基、吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基、2-呋喃-2-基-乙基、2-呋喃-3-基-乙基、呋喃-2-基-甲基、呋喃-3-基-甲基、2-噻吩-2-基-乙基、2-噻吩-3-基-乙基、噻吩-2-基-甲基、噻吩-3-基-甲基、2-嗎福啉基乙基、嗎福啉基甲基。

胺基-取代的烷基殘基之實例包括以上提及的烷基殘基，其含有1至3個，較佳為1個(選擇性取代的)胺基基團，如以下所定義的，例如，舉例而言：甲基胺基甲基、甲基胺基乙基、甲基胺基丙基、2-乙基胺基甲基、3-乙基胺基甲基、2-乙基胺基乙基、3-乙基胺基乙基，等等。

特別佳的為烷基基團，如以上所定義的，其係由經取代的胺基，如以下所定義的，所取代的，特別地由經選擇性取代的芳基-或雜環基予以取代之胺基基團所取代的，例

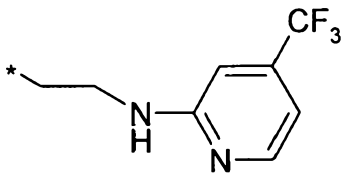
如特別佳的為6-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基甲基、5-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基甲基、4-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基甲基、3-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基甲基、6-三氟甲基-吡啶-3-基-胺基甲基、5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺基甲基、4-三氟甲基-吡啶-3-基-胺基甲基、2-三氟甲基-吡啶-3-基-胺基甲基、2-[6-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基]乙基、2-[5-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基]乙基、2-[4-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基]乙基、2-[3-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基]乙基、2-[6-三氟甲基-吡啶-3-基-胺基]乙基、2-[5-三氟甲基-吡啶-3-基-胺基]乙基、2-[4-三氟甲基-吡啶-3-基-胺基]乙基、2-[2-三氟甲基-吡啶-3-基-胺基]乙基。

特別佳的為2-[5-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基]乙基：



及

2-[4-三氟甲基-吡啶-2-基-胺基]乙基：



選擇性取代的烷氧基包括選擇性取代的烷基-O-基團，其中可以參考前述之烷基基團的定義。較佳的烷氧基基團為含有多至6個碳原子之直鏈或支鏈的烷氧基基團，例如：甲氧基基團，乙氧基基團，正丙基氧基基團，異丙基氧基基團，正丁基氧基基團，異丁基氧基基團，二級丁基氧基基團，三級丁基氧基基團，正戊基氧基基團，異戊基

氧基基團，二級戊基氧基基團，三級戊基氧基基團，2-甲基丁氧基基團，正己基氧基基團，異己基氧基基團，三級己基氧基基團，二級己基氧基基團，2-甲基戊基氧基基團，3-甲基戊基氧基基團，1-乙基丁基氧基基團，2-乙基丁基氧基基團，1,1-二甲基丁基氧基基團，2,2-二甲基丁基氧基基團，3,3-二甲基丁基氧基基團，1-乙基-1-甲基丙基氧基基團，以及環烷基氧基基團，例如：環戊基氧基基團或環己基氧基基團。甲氧基基團，乙氧基基團，正丙基氧基基團，異丙基氧基基團，正丁基氧基基團，異丁基氧基基團，二級丁基氧基基團及三級丁基氧基基團，為較佳的。甲氧基基團為特別佳的。

選擇性取代的芳基氧基包括選擇性取代的芳基-O-基團，其中有關於芳基基團的定義可以參考下列的選擇性取代的芳基之定義。較佳的芳基氧基基團包括5-員與6-員芳基基團，其中苯氧基，其可以被選擇性取代的，為較佳的。

選擇性取代的雜環基氧基包括選擇性取代的雜環基-O-基團，其中有關於雜環基基團的定義可以參考下列的雜環基之定義。較佳的雜環基氧基基團包括飽和或未飽和的，例如，芳香族5-員與6-員雜環基氧基基團，其中吡啶-2-基氧基，吡啶-3-基氧基，噻吩-2-基氧基，噻吩-3-基氧基，呋喃-2-基氧基與呋喃-3-基氧基為較佳的。

遍及本發明之選擇性取代的烯基較佳包括：

含有2至8個碳原子之直鏈或支鏈的烯基與含有3至8個碳原子之環烯基，其可以較佳由1至3個相同或不同的取代

基所選擇性取代，例如：羥基、鹵素或環氧基。實例包括：乙烯基、1-甲基乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、異丙烯基、環丙烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基。乙烯基或烯丙基為較佳的。

遍及本發明，選擇性取代的炔基較佳包括：

含有2至8個碳原子之直鏈或支鏈的炔基以及含有5至8個碳原子之環炔基，其可以較佳由1至3個相同或不同的取代基所選擇性取代。有關於選擇性取代的炔基的定義參考含有多於一個碳原子之選擇性取代的烷基之前述的定義，包含至少一個C≡C三鍵之選擇性取代的炔。實例包括：乙炔、丙炔、丁炔、戊炔及其等之選擇性取代的變異體，如以上所定義的。乙炔與選擇性取代的乙炔為較佳的。

遍及本發明，選擇性取代的芳基較佳包括：

含有6至14個碳原子之芳香烴殘基(除了可能的取代基之碳原子之外)，其可以為單環或雙環的且可以較佳由1至3個相同或不同的取代基所選擇性取代，該等取代基係選自於 羥基，鹵素，如以上所定義的，氰基，選擇性取代的胺基，如以下所定義的，氫硫基，選擇性取代的烷基，如以上所定義的，選擇性取代的醯基，如以下所定義的，以及選擇性取代的烷氧基，如以上所定義的，選擇性取代的芳基氧基，如以上所定義的，選擇性取代的雜環基氧基，如以上所定義的，選擇性取代的芳基，如本文所定義的，選擇性取代的雜環基(heterocyclylyl)，如以下所定義的。含有6至14個碳原子之芳香烴殘基，包括，舉例而言：苯基、萘

基、菲基與蒽基，其可以選擇性地由1至3個相同或不同的殘基所單一或多重地取代。選擇性取代的苯基為較佳的，例如，鹵素取代的苯基。

烷基-取代的芳基基團之實例較佳包括：芳基，如以上所說明的，其係由含有1至8個，較佳為1至4個碳原子之直鏈或支鏈的烷基所取代的，如以上所說明的。甲苯甲醯基為較佳的烷基芳基。

羥基-取代的芳基基團之實例較佳包括：芳基，如以上所說明的，其係由1至3個羥基殘基所取代的，例如，舉例而言：2-羥基苯基、3-羥基苯基、4-羥基苯基、2,4-二-羥基苯基、2,5-二-羥基苯基、2,6-二-羥基苯基、3,5-二-羥基苯基、3,6-二-羥基苯基、2,4,6-三-羥基苯基，等等。2-羥基苯基、3-羥基苯基及2,4-二-羥基苯基為較佳的。

鹵素取代的芳基基團之實例較佳包括：芳基，如以上所說明的，其係由1至3個鹵素原子所取代的，例如，舉例而言：2-氯-或氟苯基、3-氯-或氟苯基、4-氯-或氟苯基、2,4-二-(氯-及/或氟)苯基、2,5-二-(氯-及/或氟)苯基、2,6-二-(氯-及/或氟)苯基、3,5-二-(氯-及/或氟)苯基、3,6-二-(氯-及/或氟)苯基、2,4,6-三-(氯-及/或氟)苯基，等等。2-氟苯基、3-氟苯基及2,4-二-氟苯基為較佳的。

環氧基取代的芳基基團之實例較佳包括：

芳基，如以上所說明的，其係由1至3個環氧基殘基所取代的，如以上所說明的，例如較佳為2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、3-乙氧基苯基、

4-乙氧基苯基、2,4-二-甲氧基苯基，等等。

羥基-及環氧基-取代的芳基基團之實例較佳包括：芳基，如以上所說明的，其係由1至2個環氧基殘基所取代的，如以上所說明的，及由1至2個甲氧基殘基所取代的，如以上所說明的。2-羥基-5-甲氧基苯基為較佳的。

遍及本發明，選擇性取代的雜環基較佳包括：

脂肪族、飽和或未飽和的雜環5-至8-員環殘基，其含有選自於N、O或S之1至3個，較佳為1至2個雜原子，以及其可以較佳由1至3個取代基所選擇性取代的，其中有關於可能的取代基可以參考可能的烷基取代基之定義。5-員或6-員飽和或未飽和的、選擇性取代的雜環之殘基為較佳的，例如：四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫-噻吩-2-基、四氫-噻吩-3-基，吡咯啶-1-基、吡咯啶-2-基、吡咯啶-3-基、嗎福啉-1-基、嗎福啉-2-基、嗎福啉-3-基、-哌啶-1-基-、-哌啶-2-基-、-哌啶-3-基-、-哌啶-4-基-、哌咔-1-基、哌咔-2-基、四氫哌喃-2-基、四氫哌喃-3-基、四氫哌喃-4-基，等等，其可以選擇性與芳香族環縮合。

遍及本發明，選擇性取代的雜環基亦包括含有之殘基4至9環個碳原子之雜芳香烴，其等同時較佳含有1至3個相同或不同的來自S、O、N之雜原子於環內，以及因而較佳地形成5-至12-員雜芳香族之殘基，其可以較佳為單環的但也可以為雙環的。較佳的芳香族雜環之殘基包括：吡啶基(例如：吡啶-2-基、吡啶-3-基與吡啶-4-基)、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、嗒咔基、吡咔基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡

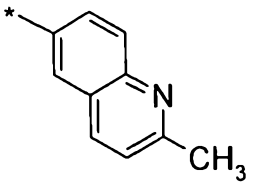
唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基或異噁唑基、吲哄基、吲哚基、苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基(naphthyridinyl)、喹唑啉基。5-員或6-員芳香族雜環，例如，舉例而言：吡啶基，特別地吡啶-2-基，吡啶基-N-氧化物、嘧啶基，嗒哄基,呋喃基及噻吩基為較佳的。

如本發明的雜環基之殘基可以較佳為由1至3個相同或不同的取代基所取代的，其係從以下選擇的，舉例而言：羥基，鹵素，如以上所定義的，氰基，胺基，如以下所定義的，氫硫基，烷基，如以上所定義的，醯基，如以下所定義的，和環氧基，如以上所定義的，芳基氧基，如以上所定義的，雜環基氧基，如以上所定義的，芳基，如以上所定義的，雜環基，如本文所定義的。

雜環基較佳包括：四氫呋喃基、吡咯啶基、嗎福啉基、哌啶基或四氫哌喃基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、嗒哄基、吡哄基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基或異噁唑基、吲哄基、吲哚基、苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、喹唑啉基、喹噁唑啉基(quinoxazolinyl)。5-員或6-員雜環，例如，舉例而言，：嗎福啉基與芳香族雜環，例如，舉例而言：吡啶基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、嗒哄基、呋喃基與噻吩基，以及喹啉基與異喹啉基為較佳的。嗎福啉基、吡啶基、嘧啶基與呋喃基為較佳的。特別佳的雜環基包括：嗎福啉基、吡啶基(例如，吡啶-2-基、吡啶-3-

基、吡啶-4-基)、嘧啶基(例如，嘧啶-2-基與嘧啶-5-基)、吡啡-2-基，噻吩基(例如，噻吩-2-基與噻吩-3-基)以及呋喃基(例如，呋喃-2-基與呋喃-3-基)。

烷基取代的雜環基基團之實例較佳包括：雜環基，如以上所說明的，其係由直鏈或支鏈的、選擇性取代的烷基所取代，其含有1至8個，較佳為1至4個碳原子，如以上所說明的。甲基吡啶基、三氟甲基吡啶基(特別地3-或4-三氟甲基吡啶-2-基)、甲基呋喃基、甲基嘧啶基、甲基吡咯基與甲基喹啉基(特別地2-甲基喹啉-6-基)為較佳的：



。

羥基取代的雜環基基團之實例較佳包括：雜環基，如以上所說明的，其係由1至3個羥基殘基所取代的，例如，舉例而言：3-羥基吡啶基、4-羥基吡啶基3-羥基呋喃基、2-羥基嘧啶基 5-羥基嘧啶基、3-羥基吡咯基、3,5-二-羥基吡啶基、2,5-二-羥基嘧啶基，等等。

烷氧基取代的雜環基基團之實例較佳包括：

雜環基，如以上所說明的，其係由1至3個烷氧基殘基，如以上所說明的，所取代，例如，較佳為3-烷氧基吡啶基、4-烷氧基吡啶基、3-烷氧基呋喃基、2-烷氧基嘧啶基5-烷氧基嘧啶基、3-烷氧基吡咯基、3,5-二-烷氧基吡啶-2-基、2,5-二-烷氧基嘧啶基，等等。

選擇性取代的醯基於此且在下文包括：甲醯基

(-CH(=O))，選擇性取代的脂肪族醯基(烷醯基=烷基-CO，其中有關於烷基基團可以參考選擇性取代的烷基之前述的定義)，選擇性取代的芳香族醯基(芳醯基=芳基-CO-，其中有關於芳基基團可以參考選擇性取代的芳基之前述的定義)或是雜環醯基(雜環基(heterocycloyl)=雜環基-CO-，其中有關於雜環基基團可以參考選擇性取代的雜環基之前述的定義)。雜芳香族醯基=雜醯基-CO-為較佳的。

選擇性取代的脂肪族醯基(烷醯基)較佳包括：$C_1$至$C_6$烷醯基，例如：甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基、己醯基，等等。

經取代的脂肪族醯基之實例包括，舉例而言：選擇性芳基-取代的或雜環基-取代的$C_2$至$C_6$烷醯基，其中有關於芳基可以參考芳基之前述的定義，雜環基與$C_2$至$C_6$烷醯基，例如：苯基乙醯基、噻吩-2-基-乙醯基、噻吩-3-基-乙醯基、呋喃-2-基-乙醯基、呋喃-3-基-乙醯基、2-或3-苯基丙醯基、2-或3-噻吩-2-基-丙醯基、2-或3-噻吩-3-基-丙醯基、2-或3-呋喃-2-基-丙醯基、2-或3-呋喃-3-基-丙醯基，較佳為噻吩-2-基-乙醯基。

選擇性取代的芳香族醯基(芳醯基)包括：$C_6$至$C_{10}$芳醯基，例如：苯甲醯基、甲苯甲醯基、茬甲醯基，等等。

選擇性取代的雜芳香族醯基(雜芳醯基)包括，特別地：$C_6$至$C_{10}$雜芳醯基，例如，呋喃甲醯基(furanoyl)、吡啶甲醯基(pyridinoyl)，等等。

遍及本發明，選擇性取代的胺基較佳包括：胺基、單

或二烷基胺基、單或二芳基胺基、(n-烷基)(n-芳基)胺基、單或二雜環基胺基、(n-烷基)(n-雜環基)胺基、(n-芳基)(n-雜環基)胺基、單或二醯基胺基，等等，其中有關於烷基、芳基、雜環基及醯基可以參考選擇性取代的烷基、選擇性取代的芳基、選擇性取代的雜環基及選擇性取代的醯基之對應的前述解釋，以及經取代的烷基於此情況下較佳包括芳基-或雜環基-取代的烷基。

單或二烷基胺基包括，特別地：直鏈或支鏈的單或二烷基胺基，其含有1至8個，較佳為1至4個飽和或未飽和的碳原子，如以上說明的經選擇性取代的，於各個烷基基團內，特別地甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基，其中該烷基基團可以較佳由1個取代基所取代。

單或二芳基胺基包括，特別地：具有3-至8-員，較佳為5-員至6-員芳基殘基之單或二芳基胺基，如以上說明的經選擇性取代的，特別地苯基胺或二苯基胺，其中該芳基基團可以由1或2個取代基所選擇性地取代。

(N-烷基)(N-芳基)胺基說明了特別地經取代的胺基，其係於每個情況下於氮原子處由一烷基殘基與由一芳基殘基所取代的，特別地，(N-甲基)(N苯基)胺基。

單或二雜環基胺基包括，特別地：具有3-至8-員，較佳為5-員至6-員雜環基殘基之單或二雜環基胺基，如以上說明的經選擇性取代的，特別地吡啶基胺基或二吡啶基胺基。

(N-烷基)(N-雜環基)胺基說明了，特別地，經取代的胺基，其係於每個情況下於氮原子處由一烷基殘基與由一雜

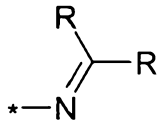
環基殘基所取代的。

(N-烷基)(N-雜環基)胺基說明了，特別地，經取代的胺基，其係於每個情況下於氮原子處由一芳基殘基與由一雜環基殘基所取代的。

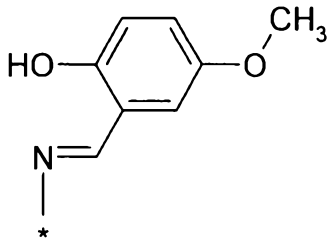
單或二醯基胺基包括，特別地，經取代的胺基，其係由1或2個醯基殘基所取代的。

有關於烷基、芳基、雜環基及醯基，可以參考選擇性取代的烷基、選擇性取代的芳基與選擇性取代的雜環基及選擇性取代的醯基之對應的前述解釋。

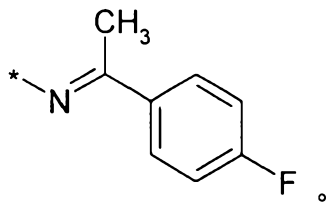
選擇性取代的胺基進一步包括一較佳取代的亞甲基胺基基團：



，其中R於此情況下為一有機基團及/或氫分別地，特別地$R^6$與$R^7$，如以下所定義的。於此情況下，R為較佳為氫及/或選擇性取代的烷基-、芳基-或雜環基基團，其於每個情況下係如以上所定義的。於此情況下，其為特別佳的，設若R為氫及一選擇性取代的芳基基團或R為選擇性取代的烷基基團及一選擇性取代的芳基基團，例如，舉例而言：



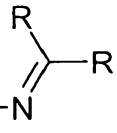
或



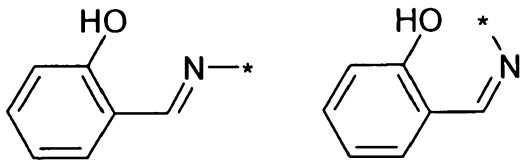
。

於$R^5$的意義上，該選擇性取代的胺基基團，如以上所

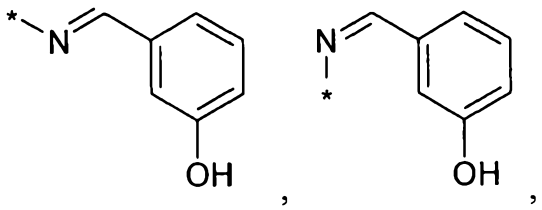
說明的，與其所結合的氮原子一起，較佳形成一選擇性取代的肼基團(-NH-$NH_2$)，例如肼基，選擇性取代的單或二烷基肼基基團(-NH-NHR或-NH-$NR_2$)，例如：選擇性取代的甲基肼、亞甲基肼(-NH-N=$CR_2$)，乙基肼，丙基肼，等等，或是(選擇性取代的)芳基-及/或雜環基肼基，例如，舉例而言(選擇性取代的)苯肼(-NH-NH-苯基)。

選擇性取代的胺基基團為特別佳的：胺基、二苯基胺基、(N-甲基)(N苯基)胺基以及式  之胺基基團係如以上所定義的，較佳於此情況下為其中R表示氫、選擇性取代的烷基基團或選擇性取代的芳基基團之該等，特別地：

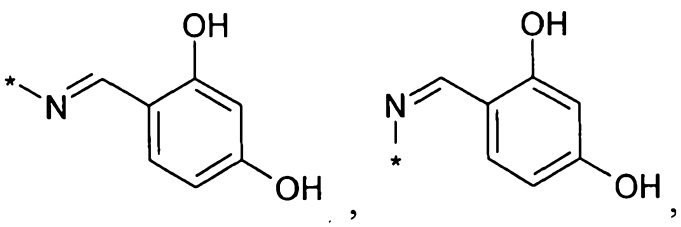
2-羥基-苯基-亞甲-(E或Z)-基]-胺基(2-hydroxy-phenyl-meth-(E or Z)-ylidene]-amino)：



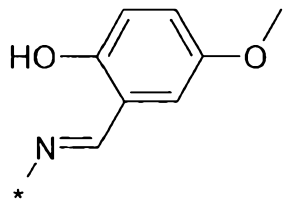
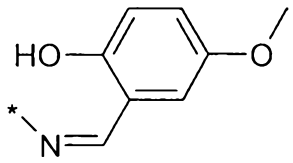
(3-羥基-苯基)-亞甲-(E或Z)-基]-胺基：



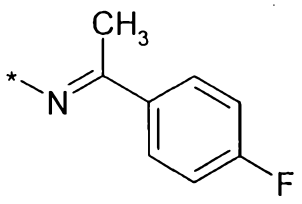
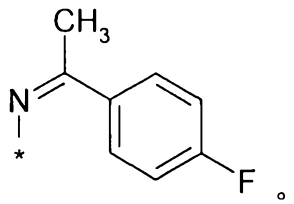
1-(2,4-二羥基-苯基)-亞甲-(E或Z)-基]-胺基



1-(2-羥基-5-甲氧基-苯基)-亞甲-(E或Z)-基]-胺基：

1-(4-氟苯基)-亞乙-(E或Z)-基胺基：

遍及本發明，選擇性取代的胺基羰基表示選擇性取代的胺基-CO-，其中有關於選擇性取代的胺基的定義可以參考前述的定義。選擇性取代的胺基羰基較佳表示選擇性取代的胺甲醯基($H_2NCO$-)，例如：$H_2NCO$-、單或二烷基胺基羰基(H(烷基)N-CO-或(烷基)$_2$N-CO-)、單或二芳基胺基羰基(H(芳基)N-CO-或(芳基)$_2$N-CO-)或單或二雜環基胺基羰基(H(雜環基)N-CO-或(雜環基)$_2$N-CO-)，其中有關於烷基、芳基或雜環基的定義可以參考選擇性取代的烷基、芳基或雜環基之前述的解釋。

遍及本發明，選擇性取代的胺基磺醯基表示選擇性取代的胺基-$SO_2$-，其中有關於選擇性取代的胺基的定義可以參考前述的定義。選擇性取代的胺磺醯基($H_2N$-$SO_2$-)，例如，胺磺醯基($H_2N$-$SO_2$-)或單或二烷基胺基磺醯基(烷基)$_2$N-$SO_2$-為較佳的，其中可以參考選擇性取代的烷基之前述的解釋，有關於烷基的定義。

選擇性取代的烷基-、芳基-或雜環磺醯基(R-$SO_2$-，其中R為選擇性取代的烷基、選擇性取代的芳基或選擇性取代的雜環基，各個係如以上所定義的)進一步較佳表示甲基磺醯基、乙基磺醯基、苯基磺醯基、甲苯基磺醯基或苯甲基磺醯基。

選擇性取代的烷氧基羰基(RO(O=)C-)包括以上提及的選擇性取代的烷氧基，有關於環氧基的定義。

選擇性取代的醯氧基(R-C(=O)-O-)包括以上提及的選擇性取代的醯基，有關於醯基的定義。

## 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

於一較佳具體例中，式(I)的化合物具有下列定義的取代基：

X具有N或C-$R^1$的意義，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烷氧基
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，

- 鹵素，

- 選擇性取代的胺基，

- 選擇性取代的烷基，

- 選擇性取代的烷氧基，

- 選擇性取代的芳基，

- 選擇性取代的雜環基；

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，

- 選擇性取代的胺基，

- 選擇性取代的烷基，

- 選擇性取代的芳基，

- 選擇性取代的雜環基或是

- $R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的5-至6-員環，其能選擇性地含有另外的雜原子。

於一另外的更佳具體例中，式(I)的化合物具有下列定義的取代基：

X具有N或C-$R^1$的意義，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，

- 鹵素，

- 選擇性取代的烷基，

- 選擇性取代的烷氧基
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基或是
- $R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的5-至6-員環，其能選擇性地含有1至2個另外的雜原子。

於一另外的更佳具體例中，式(I)的化合物具有下列定義的取代基：

X具有N或C-$R^1$的意義，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烷氧基，

$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的雜環基，

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基；
- 選擇性取代的雜環基；或

$R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的5-至6-員環，其能選擇性地含有1至2個另外的雜原子。

於通式(I)以及(I')的另外的較佳具體例中，於每個情況下各別的取代基具有下列的定義：

1. Y具有$-NR^4R^5$的意義。

2. X具有N的意義以及$R^2$、$R^3$、$R^4$與$R^5$具有以上所說明

之具體例之一者的意義。

3. X具有C-$R^1$的意義以及$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烷氧基，

以及$R^2$、$R^3$、$R^4$與$R^5$具有以上所說明之具體例之一者的意義。

4. $R^2$與$R^3$為相同或不同的且為選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的雜環基，

以及X、$R^1$、$R^4$與$R^5$具有以上所說明之具體例之一者的意義。

5. $R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基；
- 選擇性取代的烷基；
- 選擇性取代的雜環基；或

$R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽

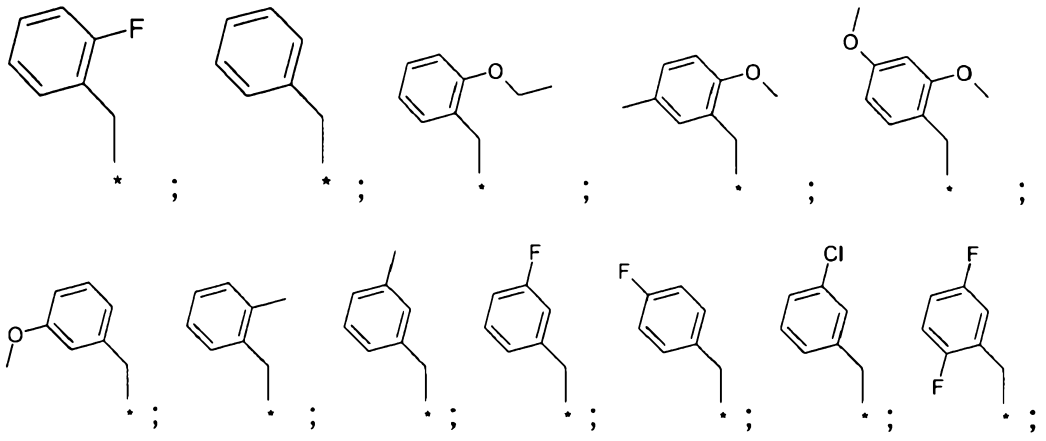
和、選擇性取代的5-至6-員環，其能選擇性地含有1至2個另外的雜原子

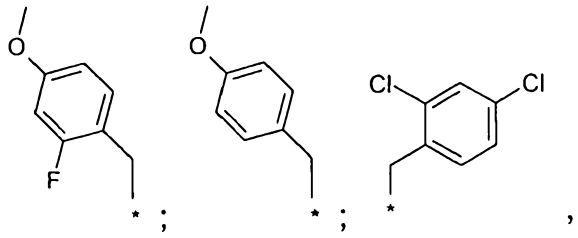
以及X、$R^1$、$R^2$與$R^3$具有以上所說明之具體例之一者的意義。

於的較佳具體例中通式(I)，於每個情況下各別的取代基具有下列的定義：

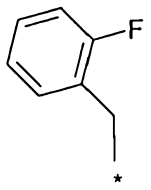
X表示N或C- $R^1$，其中$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，尤其是氯，
- 選擇性取代的烷基，特別地直鏈或支鏈的烷基，如以上所定義的，特別地較佳為甲基，以及，其可以由(選擇性取代的，舉例而言：烷基-、鹵素-及/或環氧基-取代的)芳基所選擇性地取代的，如以上所定義的，特別地由選擇性烷基-、鹵素-及/或環氧基-取代的芳基所取代之烷基，例如：苯甲基，鹵素-、烷基-及/或環氧基取代的苯甲基，例如，舉例而言，：





較佳為2-氟苯基甲基：



(*於此且在下文代表於此情況下之$R^1$的殘基之分別的結合位置)；

或是

- 選擇性取代的烷氧基，例如：異丙氧基，甲氧基，特別地甲氧基，

$R^2$係選自於以下所構成的群組：

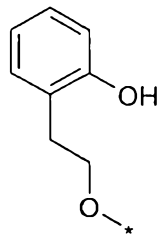
- 氫，

- 羥基，

- 鹵素，例如氯，

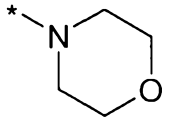
- 選擇性取代的烷基，特別地，直鏈或支鏈的烷基，如以上所定義的，其可以選擇性被取代的，如以上所說明的，甲基是特別佳的；

- 選擇性取代的烷氧基，特別地，由選擇性取代的芳基所取代之烷氧基，例如




- 選擇性取代的胺基，此胺基、單或二烷基胺基，例如，異丙基胺基，特別地胺基(-$NH_2$)；

- 選擇性取代的雜環基，特別地脂肪族雜環基，如以上所說明的，其中嗎福啉基，特別地嗎福啉-4-基：




為較佳的

$R^3$係選自於以下所構成的群組：

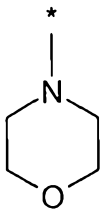
- 氫，

- 選擇性取代的烷基，特別地直鏈或支鏈的烷基，如以上所定義的，其可以選擇性被取代的，如以上所說明的，例如，胺基甲基與甲基，甲基是特別佳的；

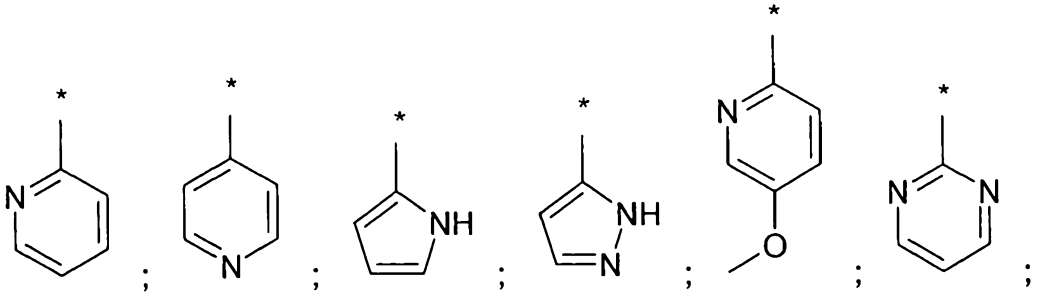
- 選擇性取代的胺基，特別地二芳基胺基，其中芳基可以選擇性被取代的，如以上所說明的，二苯基胺為較佳的，或是(N-烷基)(N-芳基)胺基，其中烷基與芳基可以選擇性被取代的，如以上所說明的，(N-甲基)(N-苯基)胺基為較佳的；或是

- 選擇性取代的芳基，例如苯基

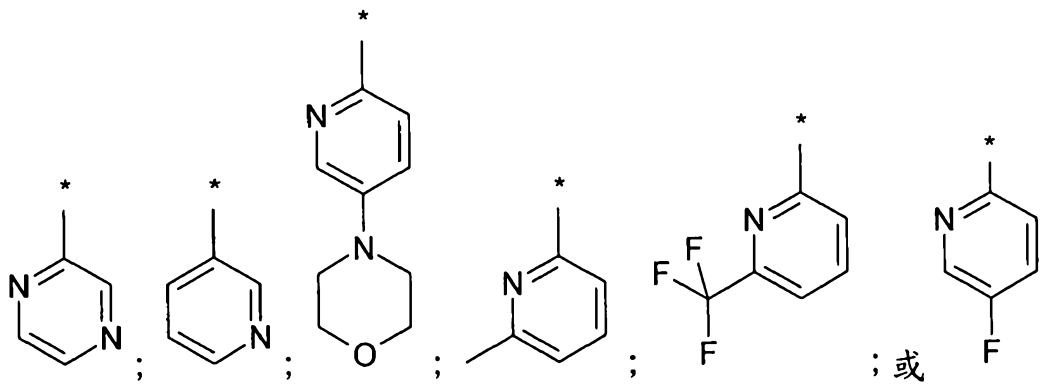
- 選擇性取代的雜環基，特別地脂肪族雜環基，如以上所說明的，其中嗎福啉基，特別地嗎福啉基-4-基：



，為較佳的，或是選擇性取代之未飽和的及/或芳香族雜環基，如以上所說明的，例如選擇性取代的特別地含氮的雜環基，例如

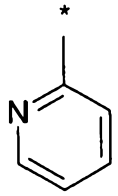


；



；或

其中吡啶基，特別地2-吡啶基

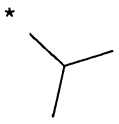
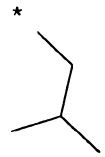
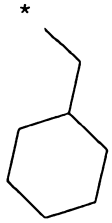
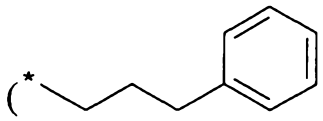
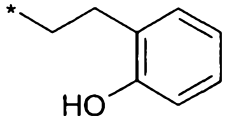


為特別佳的；

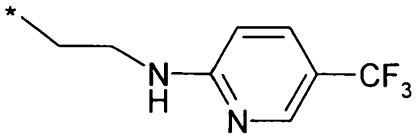
$R^4$與$R^5$為相同或不同的且代表：

- 氫(較佳地任一$R^4$或$R^5$為氫，或是二者均為氫)，

- 選擇性取代的烷基，特別地直鏈、支鏈的及/或環狀烷基，如以上所定義的，特別佳的為甲基，乙基，正丙基，異丙基

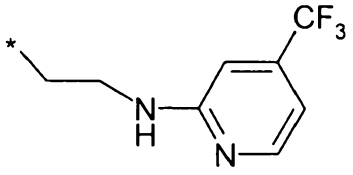
為特別佳的(  )，正丁基，異丁基(  )，環丙基甲基(  )，環己基甲基(  )，以及其等可以選擇性被(選擇性取代的)胺基所取代的，如以上所定義的，其中特別地被(選擇性取代的)芳基-或是雜環基-取代的胺基所取代的烷基為較佳的，特別地苯甲基、苯乙基、苯丙基(  )、羥基苯乙基(例如  )，

2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺基]乙基：



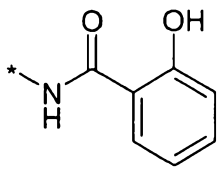
以及

2-(4-三氟甲基-吡啶-2-基胺基]乙基：



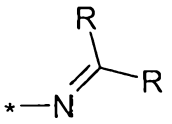
；

- 選擇性取代的胺基，例如選擇性取代的醯胺基基團，例如：

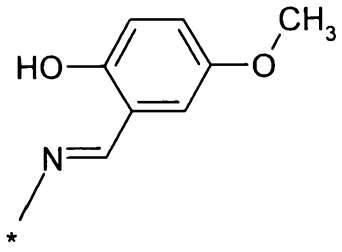


，

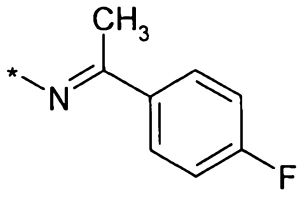
較佳地單一或雙重取代的亞甲基胺基基團：



，其中於此情況下之R分別地為一有機基團及/或為氫，特別地$R^6$與$R^7$，如以下所定義的。R較佳地為氫及/或一選擇性取代的烷基-、芳基-或雜環基基團，其於每個情況下係如以上所定義的。於此情況下，以下為特別佳的，設若R為氫及一選擇性取代的芳基基團或是R為一選擇性取代的烷基基團及一選擇性取代的芳基基團，例如，舉例而言：



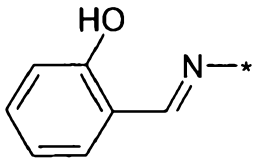
或是



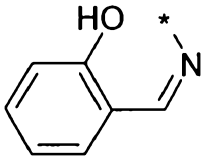
。

關於$R^5$之特別佳的選擇性取代的胺基基團：

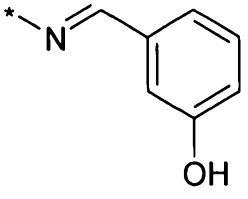
2-羥基-苯基-亞甲-(E或Z)-基]-胺基：



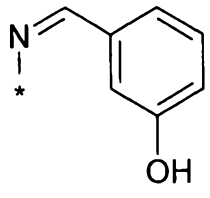
，



(3-羥基-苯基-亞甲-(E或Z)-基]-胺基：

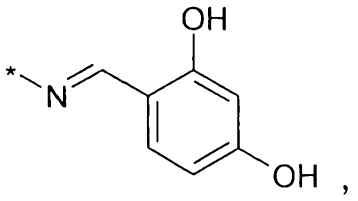
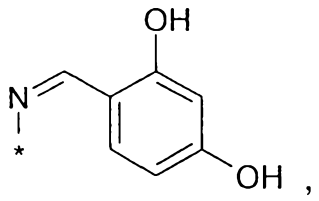


，

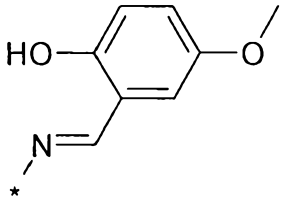
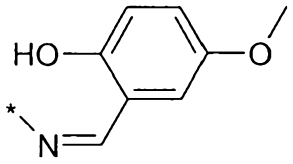


，

1-(2,4-二羥基-苯基)-亞甲-(E或Z)-基]-胺基：

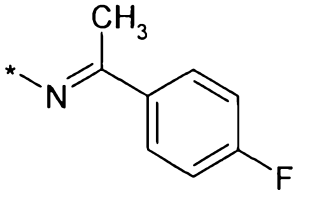
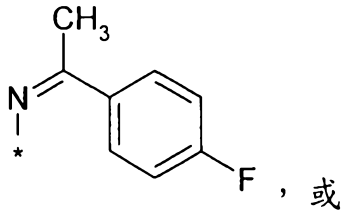



1-(2-羥基-5-甲氧基-苯基)-亞甲-(E或Z)-基]-胺基：

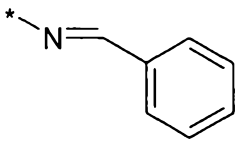



，或是

1-(4-氟苯基)-亞乙-(E 或 Z)-基胺基：

，或

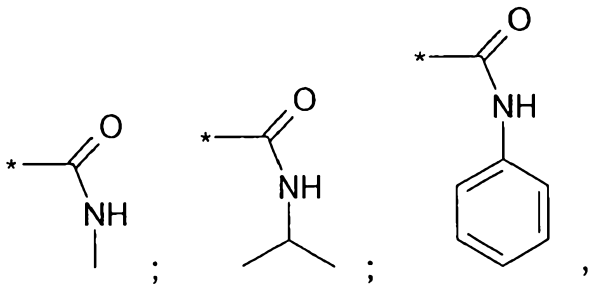


- 選擇性取代的雜環基，特別地芳香族雜環基，如以上所說明的，其中特別地喹啉基或烷基-取代的喹啉基，例如5-甲基喹啉基為較佳的；

- 選擇性取代的醯基，特別地脂肪族或芳香族醯基，例如，乙醯基、苯甲醯基，

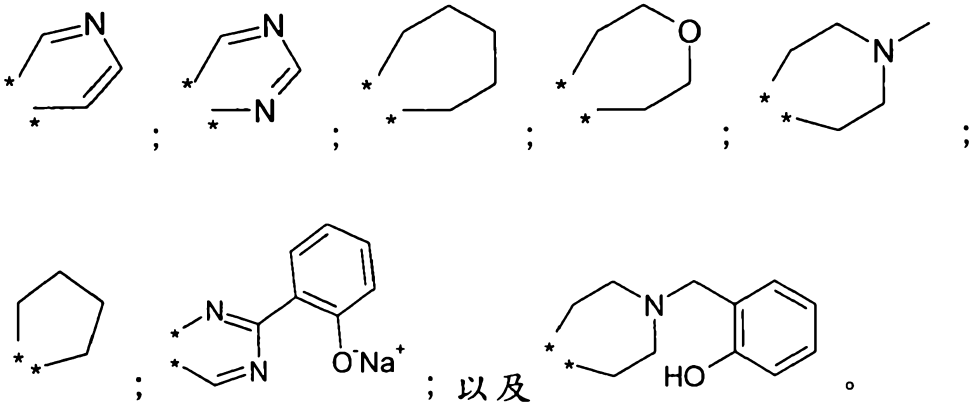
- 選擇性取代的烷基-或芳基磺醯基、甲基磺醯基、苯基磺醯基，

- 選擇性取代的胺基羰基，例如單或二烷基及/或芳基胺基羰基，例如



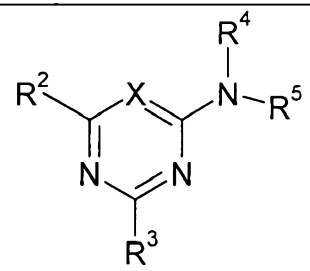
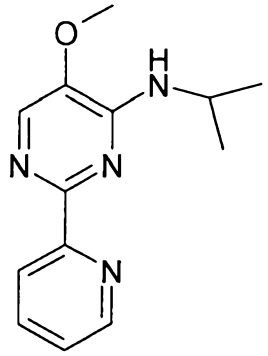
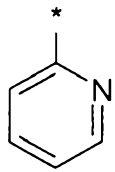
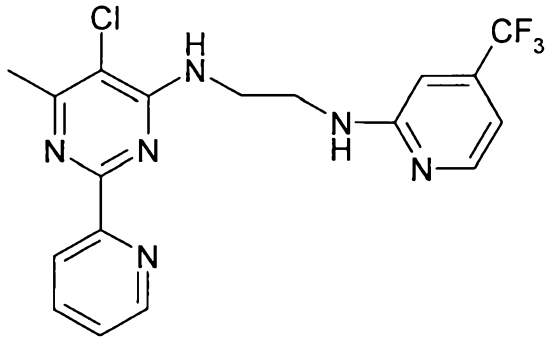
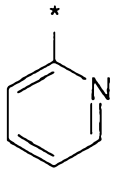
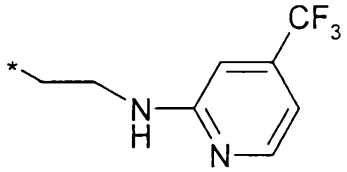
或是

- $R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的5-至6-員環，其能選擇性地含有1至2個另外的雜原子，特別地$R^4$與$R^5$較佳地與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和，例如，芳香族5-至6-員環雜環基環，特別地選擇性取代的吡唑基，咪唑基，三唑基；哌啶基，嗎福啉基，哌咔基，例如，4-甲基哌咔基，吡咯啶基。$R^4$與$R^5$一起形成下式之殘基為特別佳的：

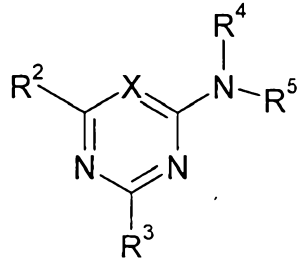
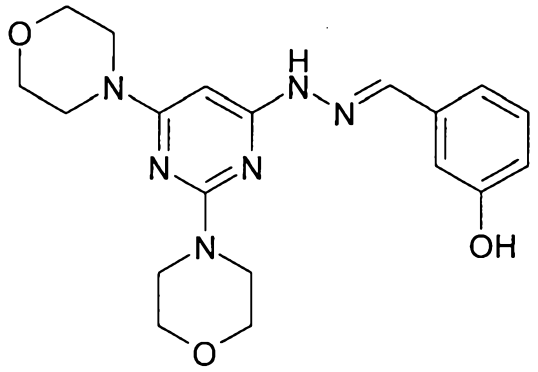
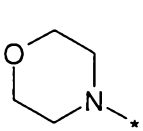
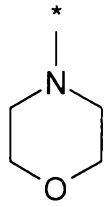
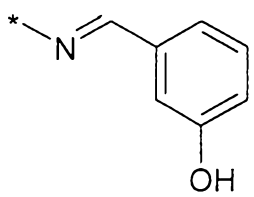
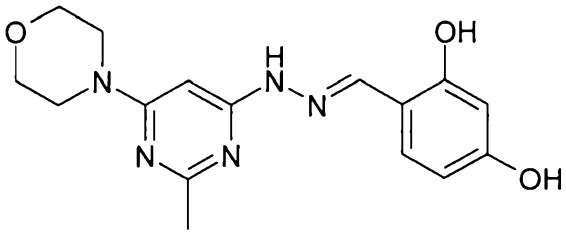
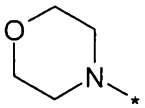
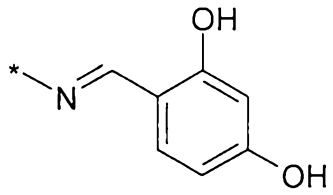


於特別佳的變異體方面，$R^4$為氫及$R^5$為異丙基。

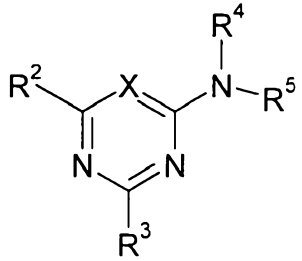
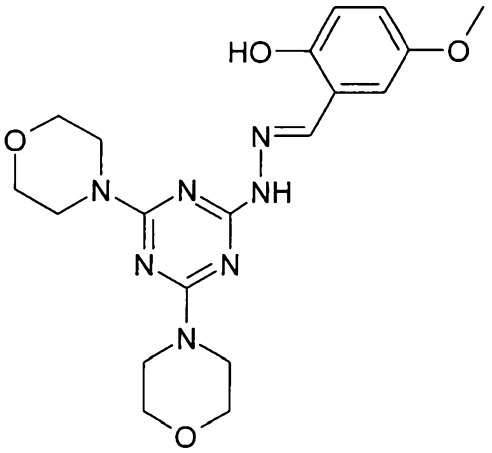
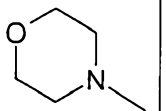
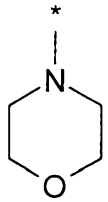
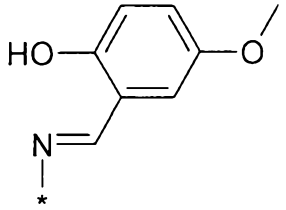
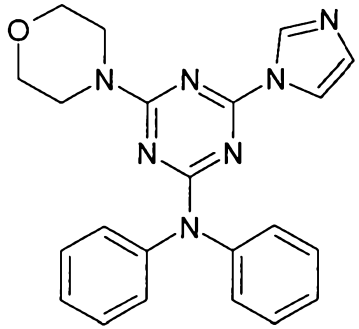
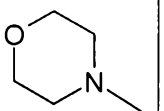
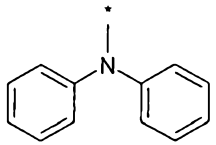
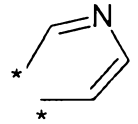
特別佳的通式(I)的化合物係顯示於下列的表中：

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 1 |  | C-$R^1$ | -$OCH_3$ | H |  | H |  |
| 2 |  | C-$R^1$ | -Cl | -$CH_3$ |  | H |  |

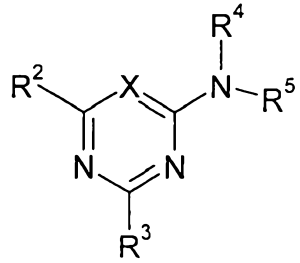
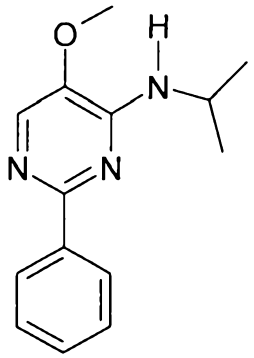
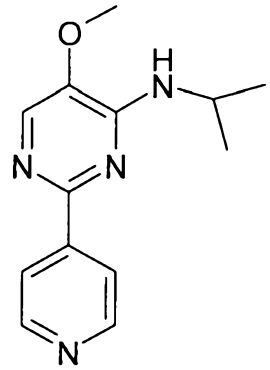
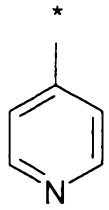
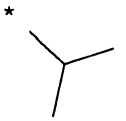
| 實施例 | 化合物 | (I') X | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 3 |  | C-R1 |  | -NH2 |  | H | H |
| 4 |  | C-R1 | Cl | -CH3 |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 5 |  | C-$R^1$ | H |  |  | H |  |
| 6 |  | C-$R^1$ | H |  | $-CH_3$ | H |  |

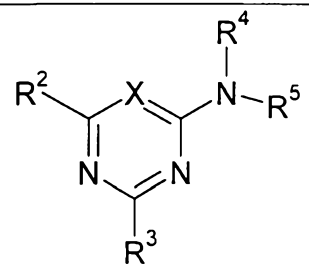
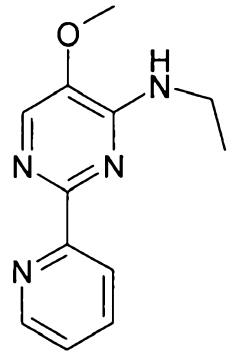
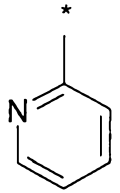
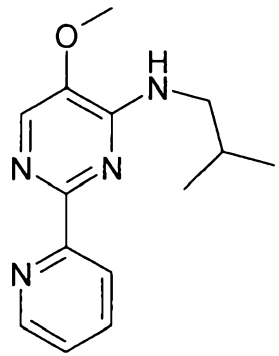
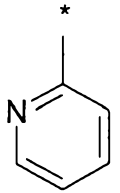
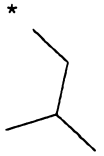
| 實施例 | 化合物 | (I") | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 7 |  | C-$R^1$ | H |  |  | H |  |
| 8 |  | C-$R^1$ | H |  | $-CH_3$ | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 9 |  | N | - |  |  | H |  |
| 10 |  | N | - |  |  |  | |

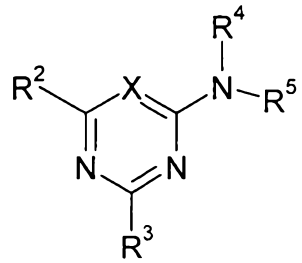
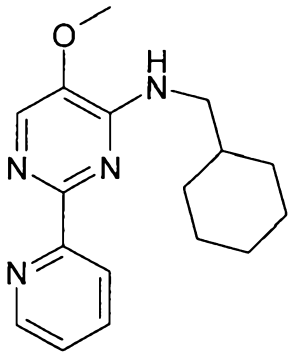
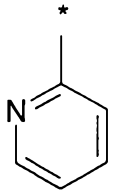
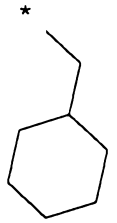
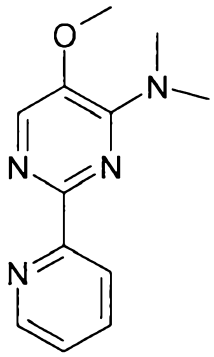
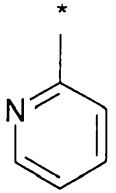
| 實施例 | 化合物 | (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 11 |  | N | - |  |  | |  |
| 12 |  | N | - |  |  | H |  |

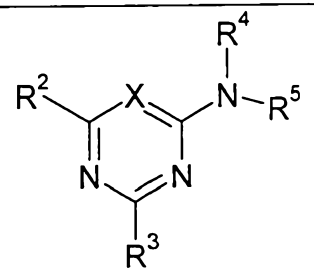
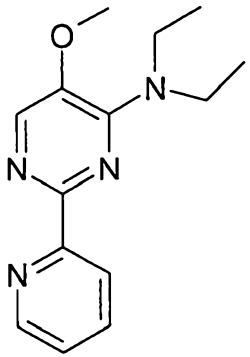
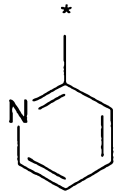
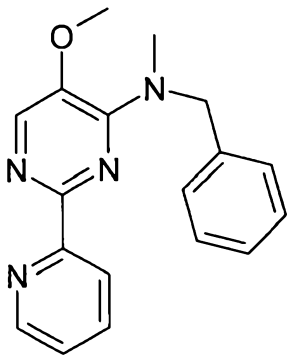
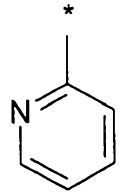
| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 13 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H | 苯基 | H |  |
| 14 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

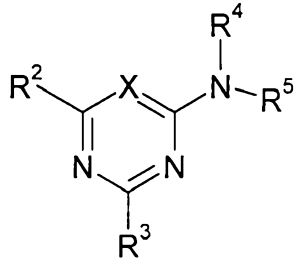
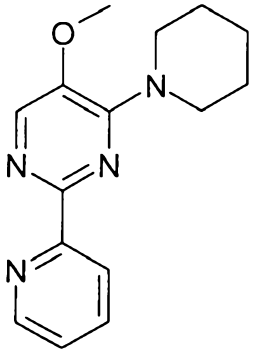
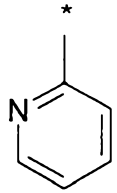
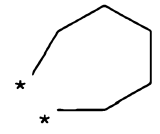
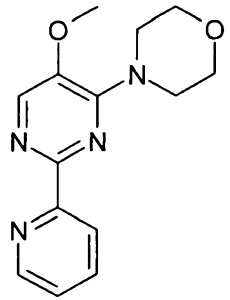
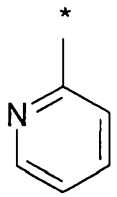
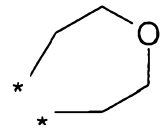
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 16 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 17 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 18 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

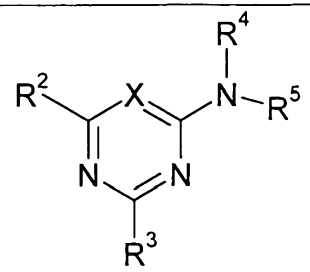
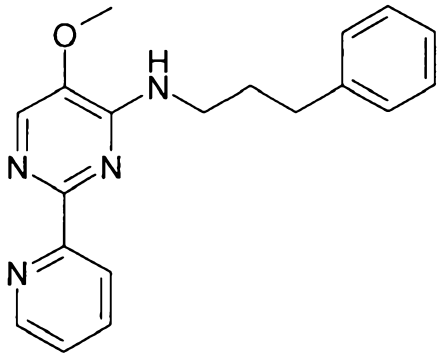
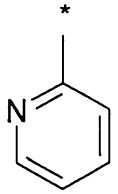
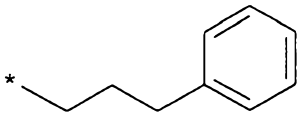
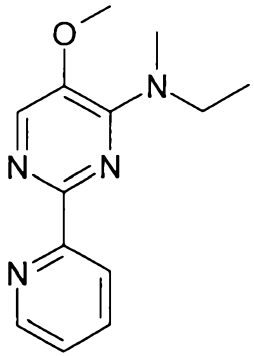
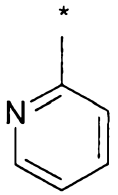
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 19 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 20 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 21 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 22 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | $-CH_3$ | $-CH_3$ |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 23 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | 乙基 | 乙基 |
| 24 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | 乙基 | 苯甲基 |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 25 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  |  | |
| 26 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  |  | |

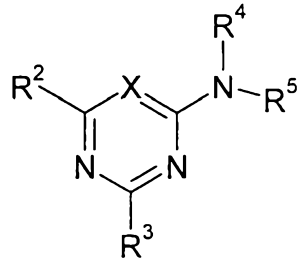
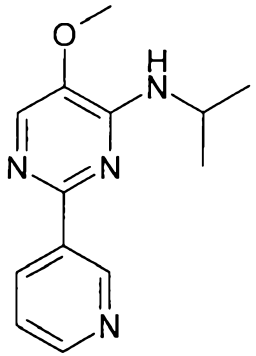
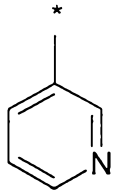
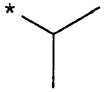
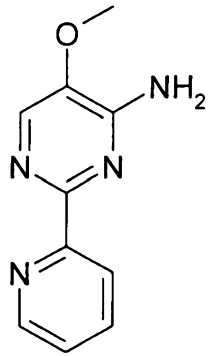
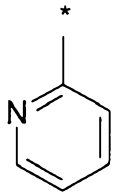
| 實施例 | 化合物 | (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 27 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 30 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 31 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 32 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | $-CH_3$ | 乙基 |

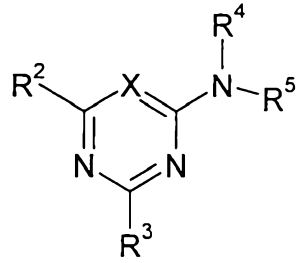
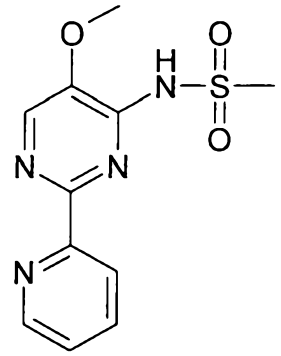
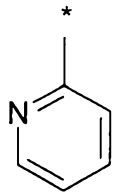
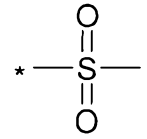
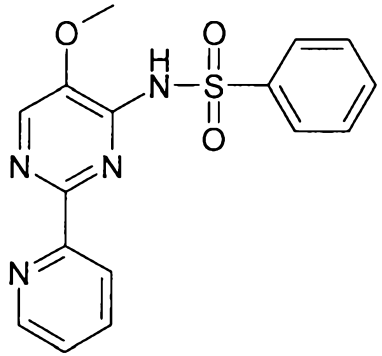
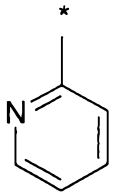
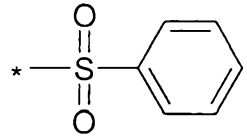
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 33 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | $-CH_3$ |  |
| 34 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | $-CH_3$ |  |

| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 35 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 36 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

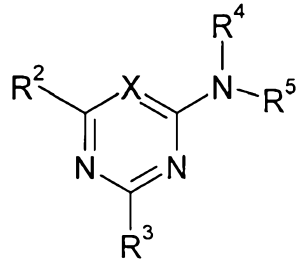
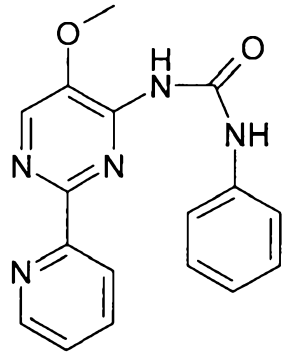
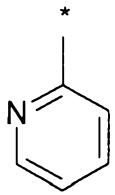
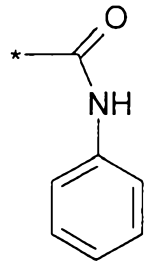
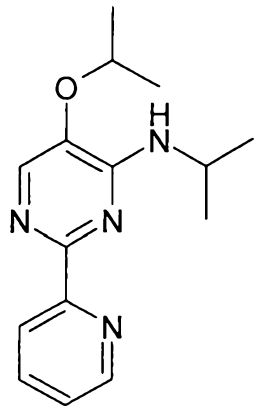
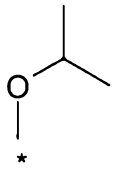
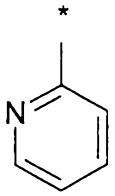
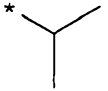
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 37 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 38 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 39 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 41 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H | H |

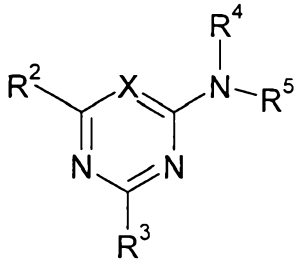
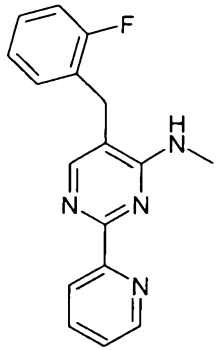
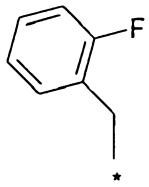
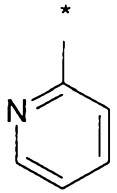
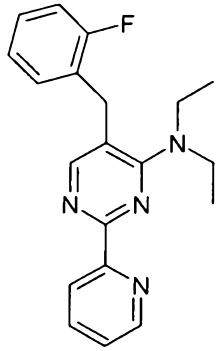
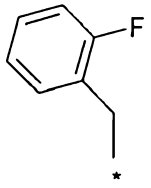
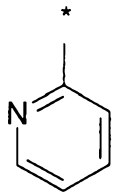
| 實施例 | 化合物 | (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 42 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 43 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 44 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 45 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

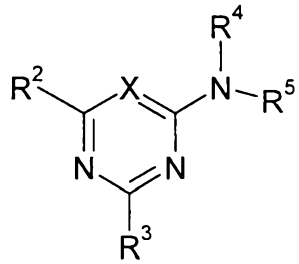
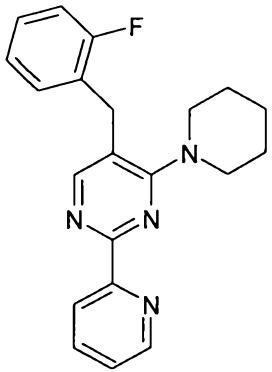
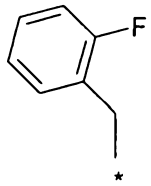
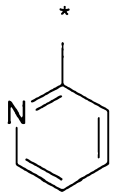
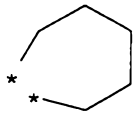
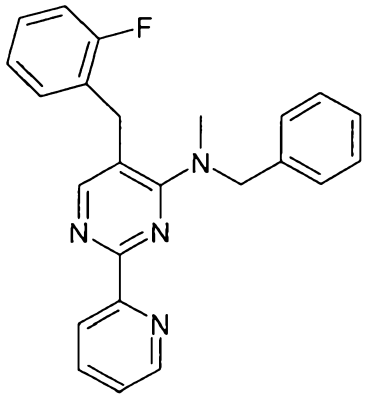
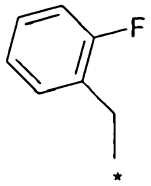
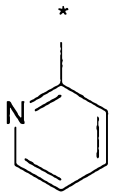
| 實施例 | 化合物 | (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 46 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 47 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 48 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 49 |  | $CR^1$ |  | H |  | H |  |

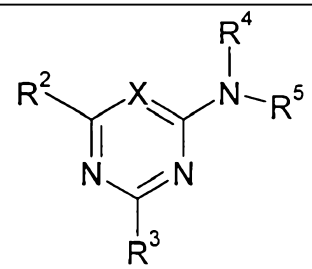
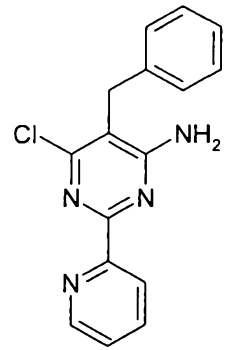
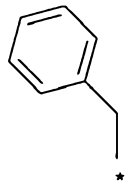
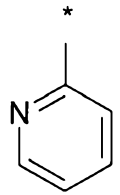
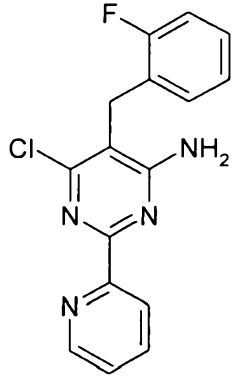
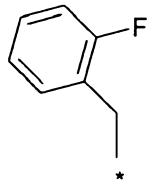
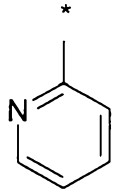
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | H |  |
| 55 |  | $CR^1$ |  | H |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 56 |  | $CR^1$ |  | H |  | H | $-CH_3$ |
| 57 |  | $CR^1$ |  | H |  | 乙基 | 乙基 |

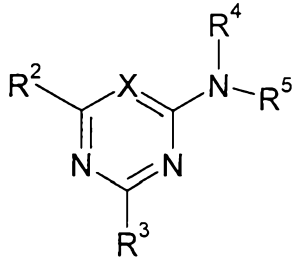
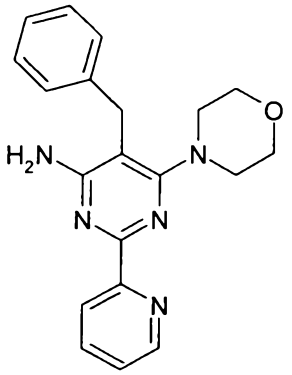
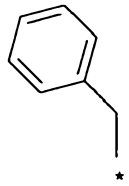
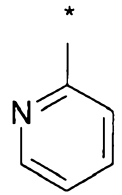
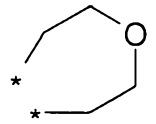
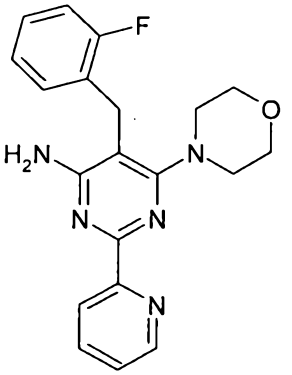
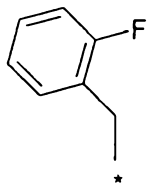
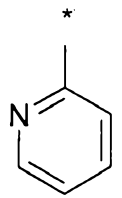
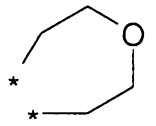
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 58 |  | $CR^1$ |  | H |  | H |  |
| 59 |  | $CR^1$ |  | H |  |  | |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 60 |  | $CR^1$ |  | H |  |  | |
| 61 |  | $CR^1$ |  | H |  | -$CH_3$ | 苯甲基 |

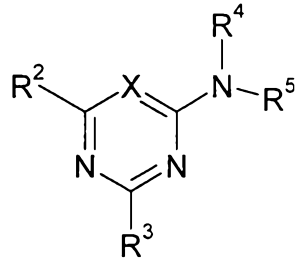
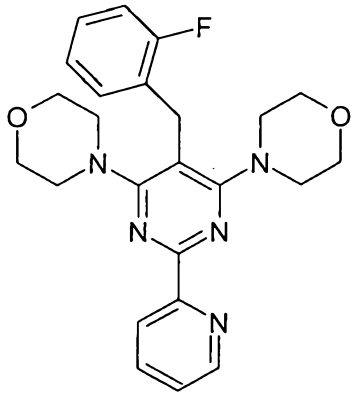
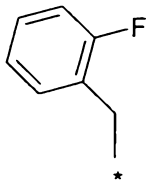
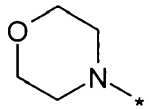
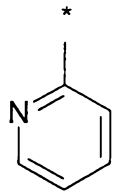
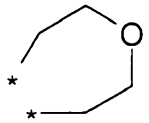
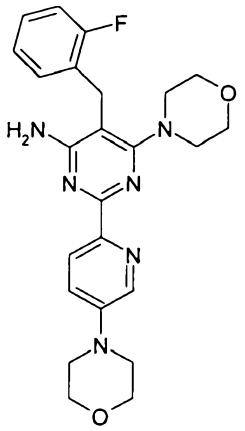
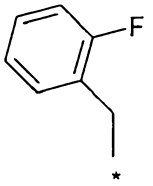
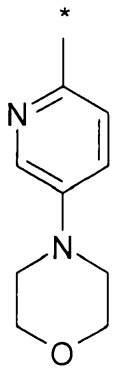
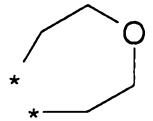
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 62 |  | $CR^1$ |  | H |  | H |  |
| 63 |  | $CR^1$ |  | H |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 69 |  | $CR^1$ |  | Cl |  | H | H |
| 70 |  | $CR^1$ |  | Cl |  | H | H |

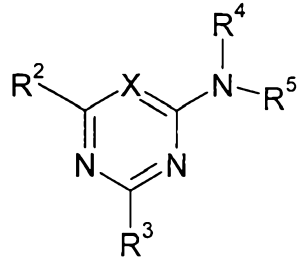
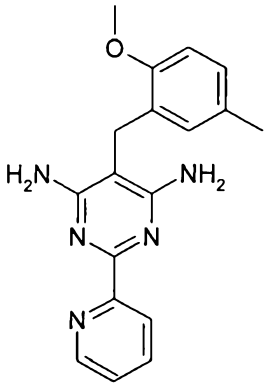
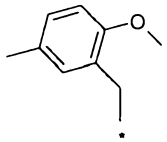
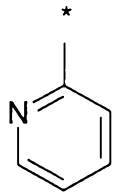
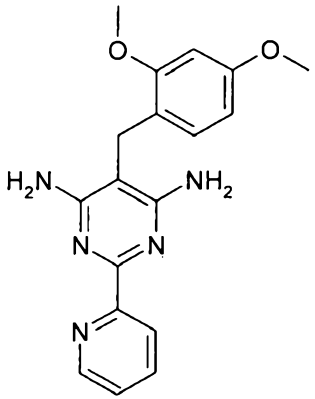
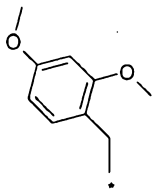
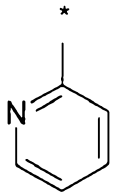
| 實施例 | 化合物 | (I') X | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 71 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H |  |
| 72 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 73 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  |  | |
| 74 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  |  | |

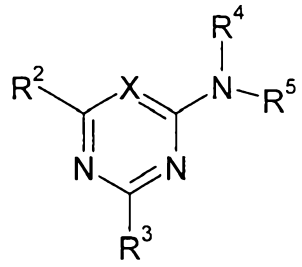
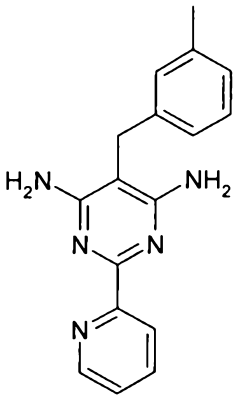
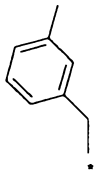
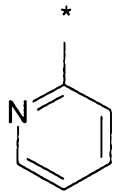
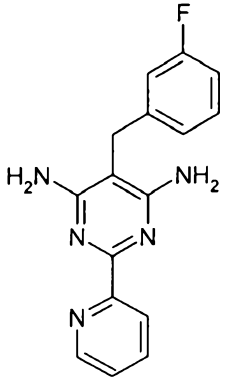
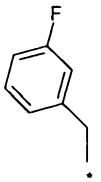
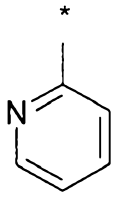
| 實施例 | 化合物 | (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 75 |  | $CR^1$ |  |  |  | H |  |
| 76 |  | $CR^1$ |  |  |  | |  |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 77 |  | $CR^1$ |  |  |  |  | |
| 78 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  |  | |

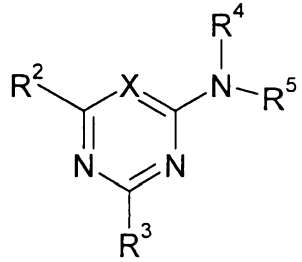
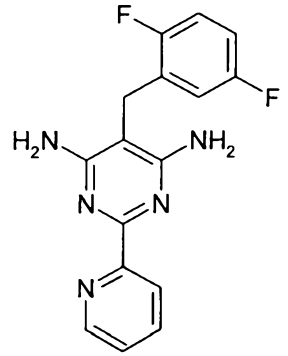
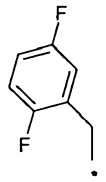
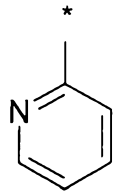
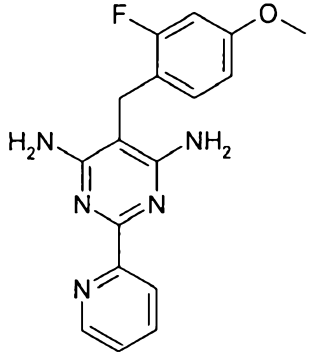
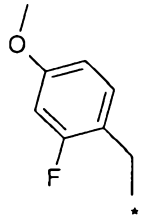
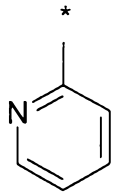
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 79 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 80 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 81 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 82 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |

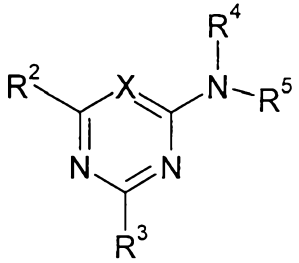
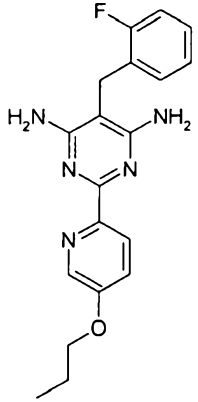
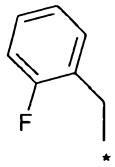
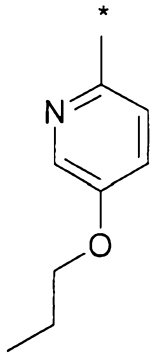
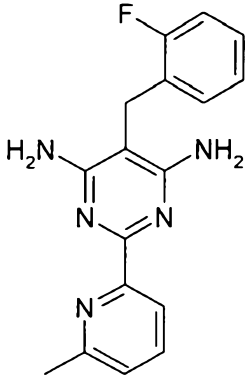
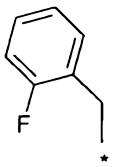
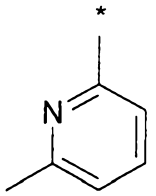
| 實施例 | 化合物 | (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 83 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 84 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 85 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 86 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |

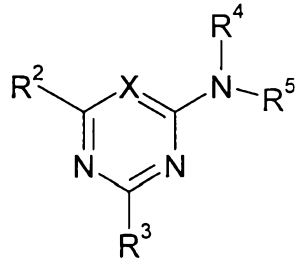
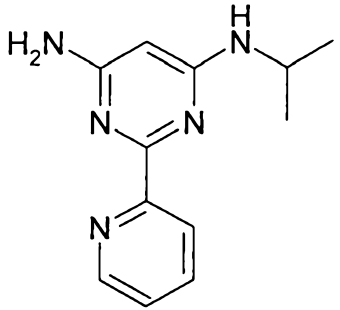
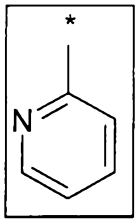
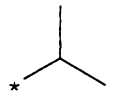
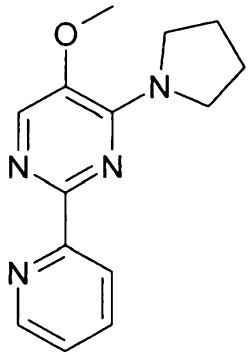
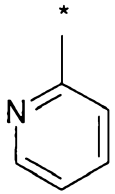
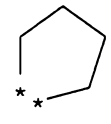
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 87 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 88 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 89 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 90 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |

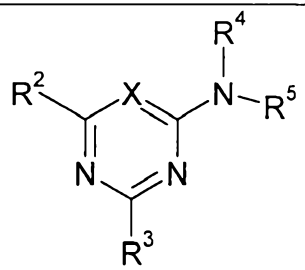
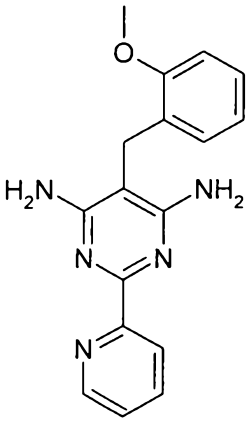
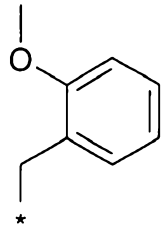
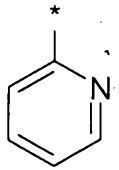
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 91 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 92 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 93 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 94 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |

| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 95 |  | $CR^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 97 |  | $CR^1$ | H | -Cl |  | H | H |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 98 |  | $CR^1$ | H | $-NH_2$ |  | H |  |
| 99 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  |  | |

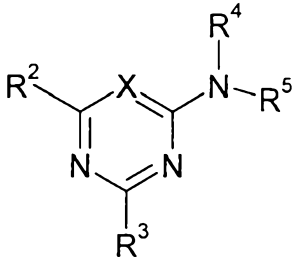
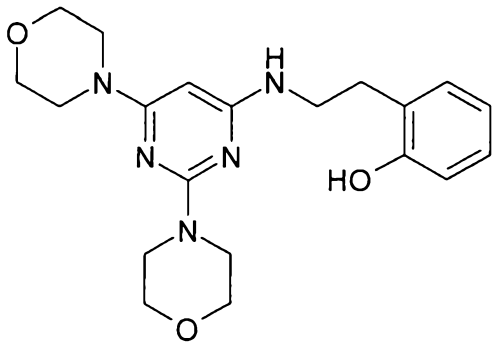
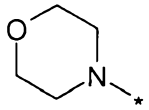
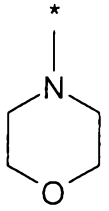
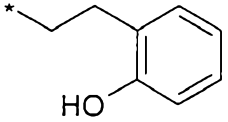
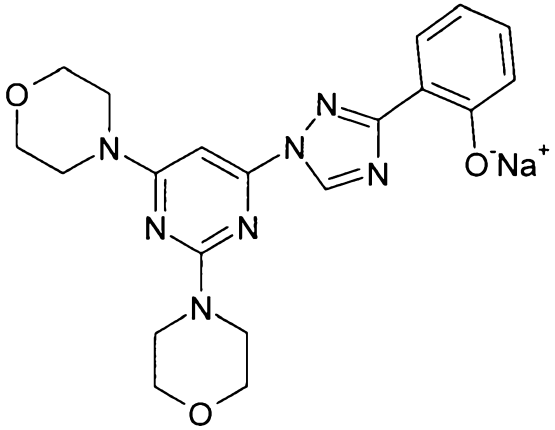
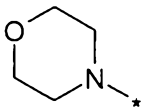
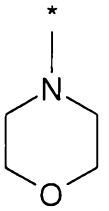
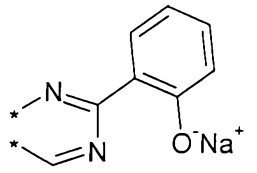
| 實施例 | 化合物 | (I") | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 100 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  |  | |
| 101 |  | $CR^1$ | $-OCH_3$ | H |  | $-CH_3$ | 苯基 |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 103 |  | C-$R^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |

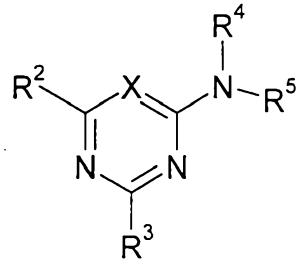
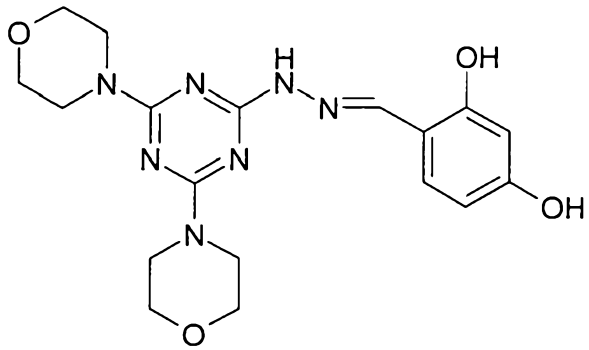
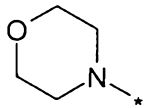
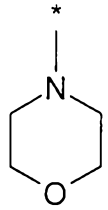
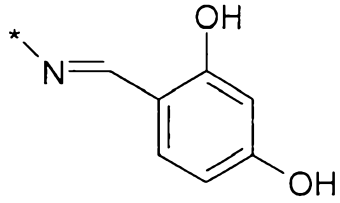
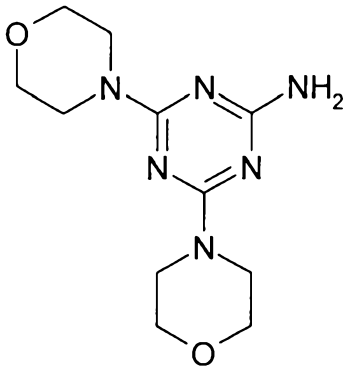
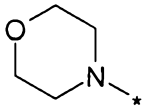
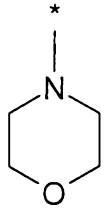
| 實施例 | 化合物 | (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 104 |  | C-$R^1$ |  | $-NH_2$ |  | H | H |
| 105 |  | C-$R^1$ | H |  | $-CH_3$ | H |  |

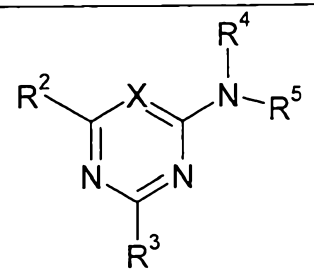
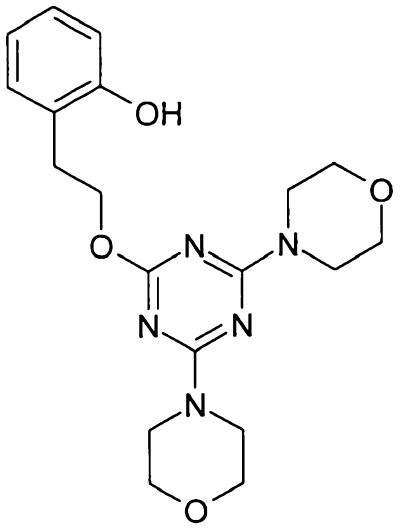
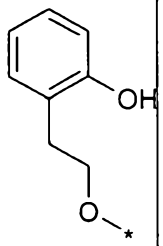
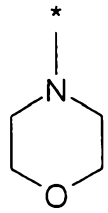
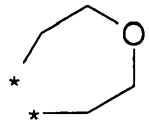
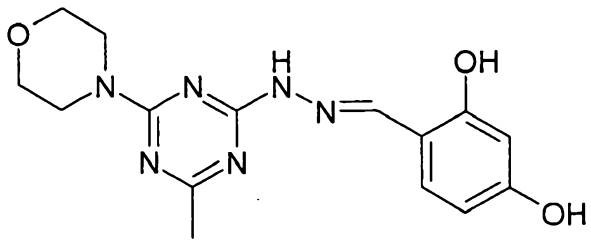
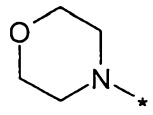
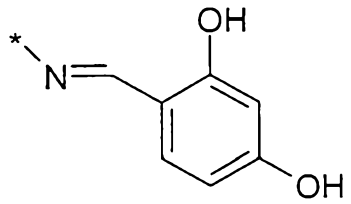
| 實施例 | 化合物 | (I') X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 106 |  | C-$R^1$ | H |  |  | H |  |
| 107 |  | C-$R^1$ | H |  |  | H |  |

| 實施例 | 化合物 | (I") X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 108 |  | C-$R^1$ | H |  |  | H |  |
| 109 |  | C-$R^1$ | H |  |  | |  |

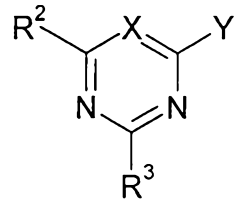
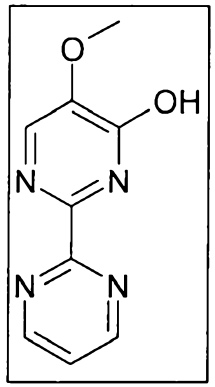
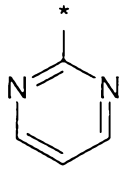
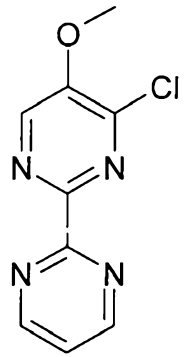
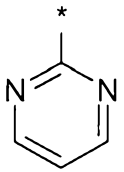
| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 110 |  | C-$R^1$ | H |  |  | H |  |
| 111 |  | C-$R^1$ | H |  |  |  | |

| 實施例 | 化合物 | (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 112 |  | C-$R^1$ | H |  |  |  | |
| 113 |  | N | - |  |  | H | |

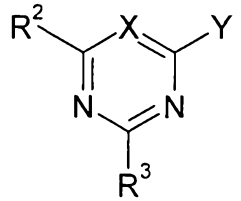
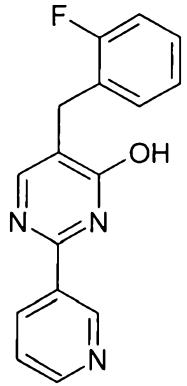
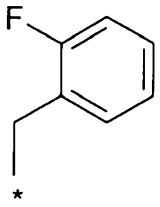
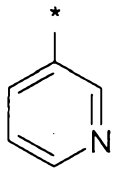
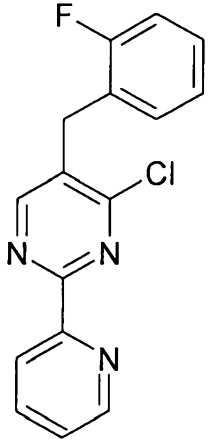
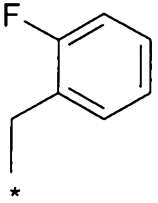
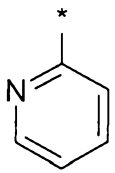
| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 114 |  | N | - |  |  | H |  |
| 115 |  | N | - |  |  | H | H |

| 實施例 | 化合物 |  (I') | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | $R^5$ |
| 116 |  | N | - |  |  | |  |
| 117 |  | N | - |  | -$CH_3$ | H |  |

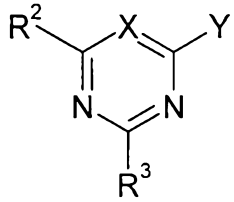
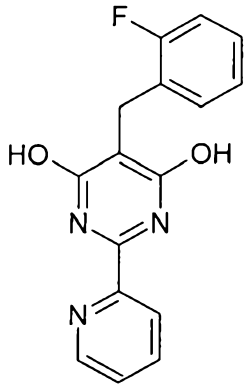
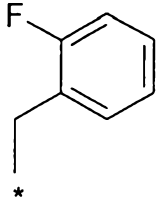
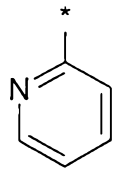
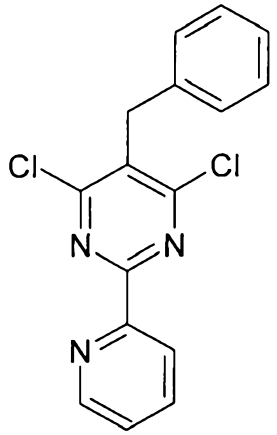
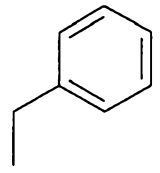
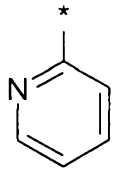
(* = 結合位置)

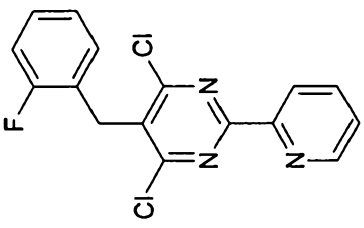
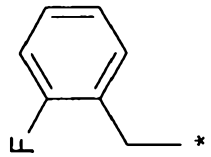
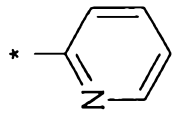
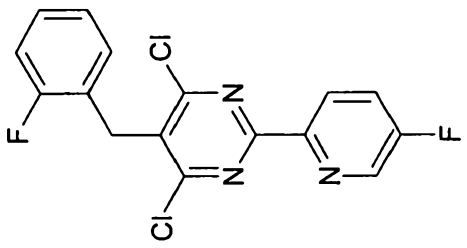
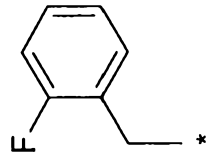
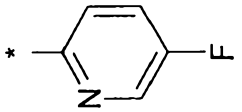
| 實施例 | 化合物 |  (I) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | Y |
| 28 |  | C-$R^1$ | -$OCH_3$ | H |  | -OH |
| 29 |  | C-$R^1$ | -$OCH_3$ | H |  | -Cl |

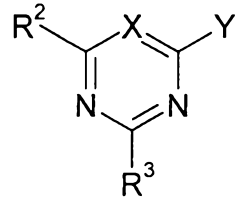
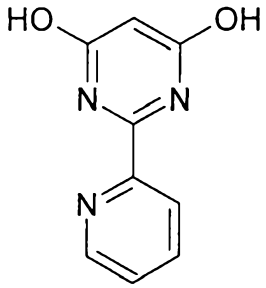
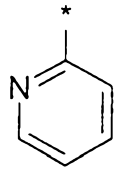
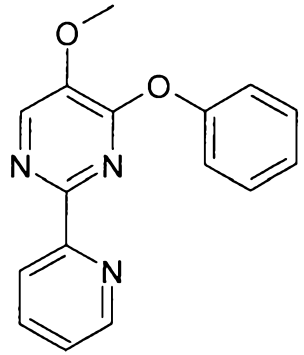
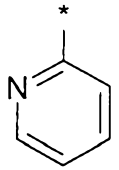
| 實施例 | 化合物 | (I) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | Y |
| 40 |  | C-$R^1$ | $-OCH_3$ | H |  | -H |
| 51 |  | C-$R^1$ |  | H |  | -OH |

| 實施例 | 化合物 |  (I) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | Y |
| 52 |  | C-$R^1$ |  | H |  | -OH |
| 53 |  | C-$R^1$ |  | H |  | -Cl |

| 實施例 | 化合物 | (I) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | Y |
| 54 |  | C-$R^1$ |  | H |  | -Cl |
| 64 |  | C-$R^1$ |  | -OH |  | -OH |

| 實施例 | 化合物 |  (I) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | Y |
| 65 |  | $C\text{-}R^1$ |  | -OH |  | -OH |
| 66 |  | $C\text{-}R^1$ |  | -Cl |  | -Cl |

| 實施例 | 化合物 | (I) X | R1 | R2 | R3 | Y |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 67 |  | C-R1 |  | -Cl |  | -Cl |
| 68 |  | C-R1 |  | -Cl |  | -Cl |

| 實施例 | 化合物 |  (I) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | X | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | Y |
| 96 |  | C-$R^1$ | -H | -OH |  | -OH |
| 102 |  | C-$R^1$ | -$OCH_3$ | H |  | -O-苯基 |

(* = 結合位置)

以及其之藥學上可接受的鹽類。

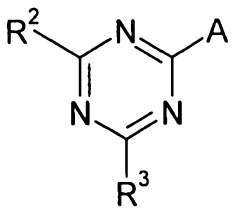
依其等之結構而定，依據本發明之化合物可以於對稱之碳原子存在的情況下以立體異構物形式(鏡像異構物、非鏡像異構物)存在。本發明因而包括鏡像異構物或非鏡像異構物及其等之分別的混合物之用途。鏡像異構物純形式可選擇性地藉由慣用的光學解析方法獲得，例如，藉由與光學活性化合物反應而經由其等之非鏡像異構物的分級結晶。因依據本發明之化合物可以互變異構物形式發生，所以本發明涵蓋所有互變異構物形式之用途。

依據本發明提供之化合物可以各種可能之異構物形式，特別是立體異構物，例如，舉例而言，E及Z、同及逆，以及光學異構物，之混合物存在。E異構物還有Z異構物及光學異構物，以及此等異構物之任何混合物係被請求的。

通用結構式(I)之依據本發明之化合物根本上可以藉由以下說明方法及一般程序(參見，舉例而言：生產實施例13至104的途徑1至20之對應階段、生產實施例105至112的途徑1至7之對應階段，還有生產實施例113至117的途徑1至5之對應階段)所獲得：

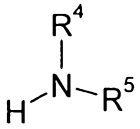
方法，其中

(a1) 通式



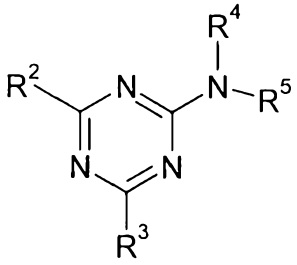

的化合物，其中$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，A為一離去

基團例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式



的化合物反應，其中$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，

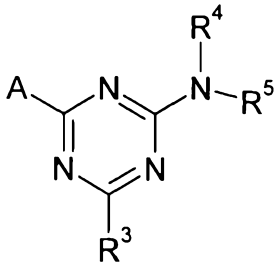
以形成通式(Ia)的化合物：



(Ia)

其中$R^2$、$R^3$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的(參見舉例而言：生產實施例13至104的途徑1、2、3、4、6、7、10、12、13、14、15、16、19、20之對應階段還有生產實施例105至112的途徑1、2、3之對應階段，還有生產實施例113至117的途徑1、2、3、4、5之對應階段)，或是

(a2) 通式



的化合物，其中$R^3$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式

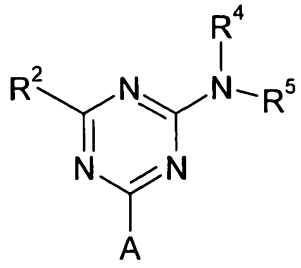
$R^2$-E

的化合物反應，其中$R^2$係如以上所定義的，以及E於此且在下文遍及本發明係為一適合的基團或一適合的元素，

其使得$R^2$成為一親核劑，例如，舉例而言：H(特別地設若R為一胺基基團)，金屬(特別地設若R為一烴自由基)，特別地鹼金屬，例如：鋰、鈉與鉀，鹼土金屬，例如：鈣或鎂，-MgBr(格里那化合物)，其使得A被$R^2$之親核性取代為可能的，

以形成通式(Ia)的化合物，如以上所定義的(參見舉例而言：生產實施例13至104的途徑1、2、3、4、6、7、10、12、13、14、15、16、19、20之對應階段還有生產實施例105至112的途徑1、2、3之對應階段，還有生產實施例113至117的途徑1、2、3、4、5之對應階段)，或是

(a3) 通式



的化合物，其中$R^2$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式

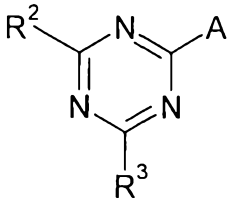
$R^3$-E

的化合物反應，其中$R^3$係如以上所定義的，且E為一適合的離去基團，如以上所定義的，其使得A被$R^3$取代為可能的，

以形成通式(Ia)的化合物，如以上所定義的(參見舉例而言：生產實施例13至104的途徑1、2、3、4、6、7、10、12、13、14、15、16、19、20之對應階段還有生產實施例

105至112的途徑1、2、3之對應階段，還有生產實施例113至117的途徑1、2、3、4、5之對應階段)，或是

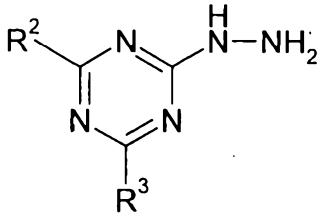
(a4) 通式



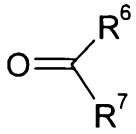
的化合物，其中$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，A為一離去基團例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與

$$H_2N\text{-}NH_2$$

反應，以形成通式



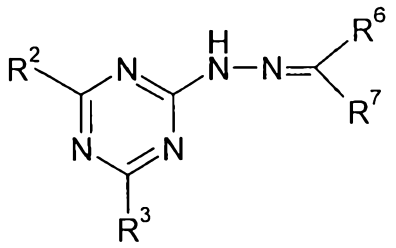
的化合物，其中$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，其等隨後與下式的化合物反應



其中$R^6$與$R^7$為相同的或不同的且係選自於：

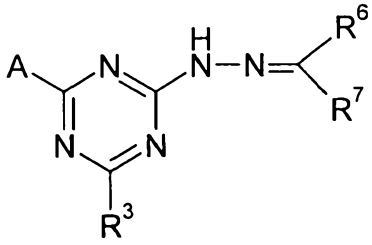
- 氫，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，或是
- 選擇性取代的雜環基，

以形成下式的化合物



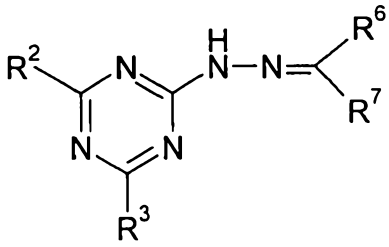
其中$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的(參見舉例而言，生產實施例105至112的途徑1、2、3之對應階段)，或是

(a5) 下式的化合物



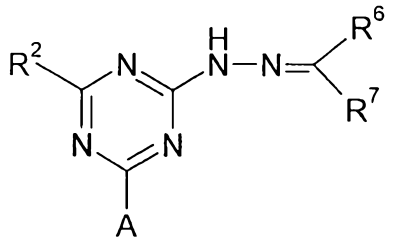
其中A、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式

$R^2$-E的化合物反應，其中$R^2$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，如以上所定義的，其使得A被$R^2$取代為可能的，以形成下式的化合物



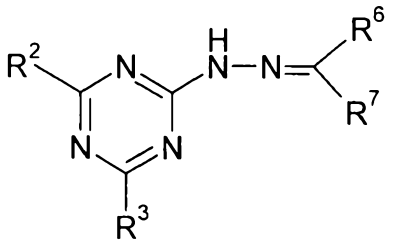
其中$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，或是

(a6) 下式的化合物



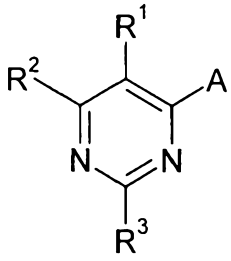
其中A、$R^2$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式

$R^3$-E的化合物反應，其中$R^3$係如以上所定義的且E，如以上所定義的，為一適合的離去基團，其使得A被$R^3$取代為可能的，以形成下式的化合物

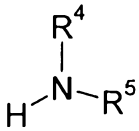


其中$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，或是

(b1) 通式

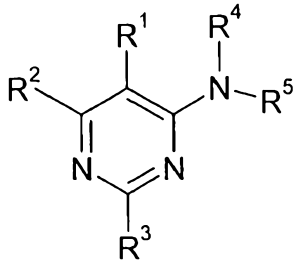


的化合物，其中$R^1$、$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，A為一離去基團例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式



的化合物反應，其中$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，

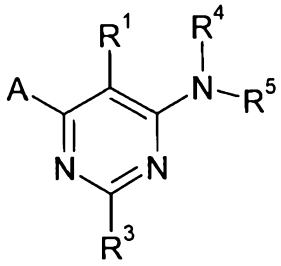
以形成通式(Ib)的化合物：



(Ib)

其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的(參見舉例而言：生產實施例13至104的途徑1、2、3、4、6、7、10、12、13、14、15、16、19、20之對應階段還有生產實施例105至112的途徑1、2、3之對應階段，還有生產實施例113至117的途徑1、2、3、4、5之對應階段)，或是

(b2) 通式



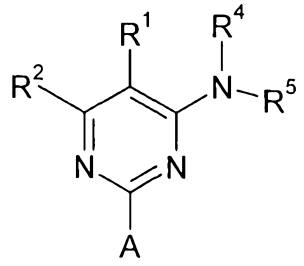
的化合物，其中$R^1$、$R^3$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團，尤其鹵素，較佳為氯，係與通式

$R^2$-E

的化合物反應，其中$R^2$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，如以上所定義的，其使得A被$R^2$取代為可能的，

以形成通式(Ib)的化合物，如以上所定義的(參見舉例而言：生產實施例13至104的途徑1、2、3、4、6、7、10、12、13、14、15、16、19、20之對應階段還有生產實施例105至112的途徑1、2、3之對應階段，還有生產實施例113至117的途徑1、2、3、4、5之對應階段)，或是

(b3) 通式

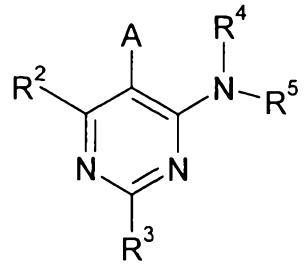


的化合物，其中$R^1$、$R^2$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團，尤其鹵素，較佳為氯，係與通式

$R^3$-E

的化合物反應，其中$R^3$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，如以上所定義的，其使得A被$R^3$取代為可能的，以形成通式(Ib)的化合物，如以上所定義的(參見舉例而言：生產實施例13至104的途徑1、2、3、4、6、7、10、12、13、14、15、16、19、20之對應階段還有生產實施例105至112的途徑1、2、3之對應階段，還有生產實施例113至117的途徑1、2、3、4、5之對應階段)，或是

(b4) 通式



的化合物，其中$R^2$、$R^3$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團，尤其鹵素，較佳為氯，係與通式

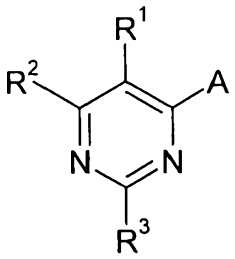
$R^1$-E

的化合物反應，其中$R^1$係如以上所定義的且E為一適合

的離去基團，如以上所定義的，其使得A被$R^1$取代為可能的，

以形成通式(Ib)的化合物，如以上所定義的(參見舉例而言：生產實施例13至104的途徑1、2、3、4、6、7、10、12、13、14、15、16、19、20之對應階段還有生產實施例105至112的途徑1、2、3之對應階段，還有生產實施例113至117的途徑1、2、3、4、5之對應階段)，或是

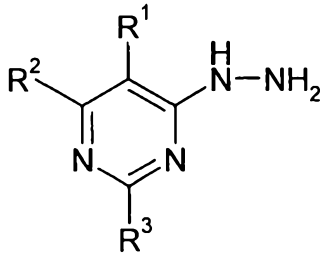
(b5) 通式



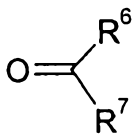
的化合物，其中$R^1$、$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，A為一離去基團例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與

$H_2N\text{-}NH_2$

反應以形成通式

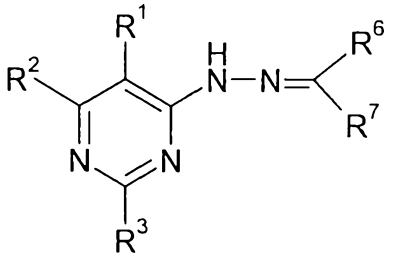


的化合物，其中$R^1$、$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，其等隨後與下式的化合物反應



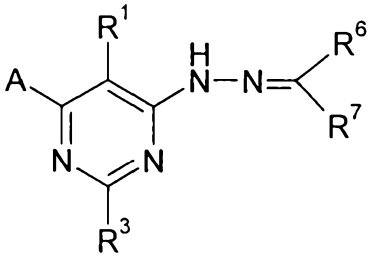
其中$R^6$與$R^7$為相同的或不同的且如以上所定義的，以

形成下式的化合物

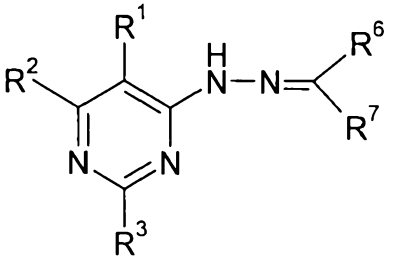


其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的(參見舉例而言，生產實施例105至112的途徑1、2、3之對應階段)，或是

(b6) 下式的化合物

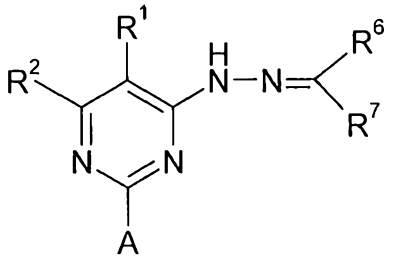


其中A、$R^1$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式$R^2$-E的化合物反應，其中$R^2$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，如以上所定義的，其使得A被$R^2$取代為可能的，以形成下式的化合物

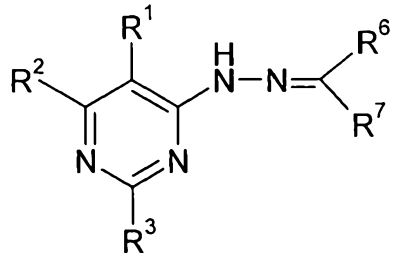


其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，或是

(b7) 下式的化合物

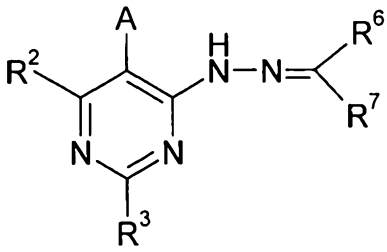


其中A、$R^1$、$R^2$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式$R^3$-E的化合物反應，其中$R^3$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，如以上所定義的，其使得A被$R^3$取代為可能的，以形成下式的化合物

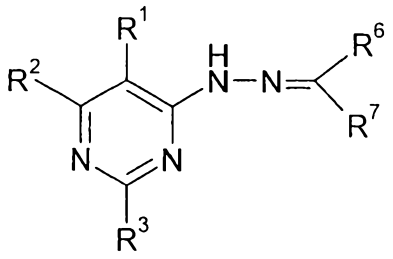


其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，或是

(b8) 下式的化合物



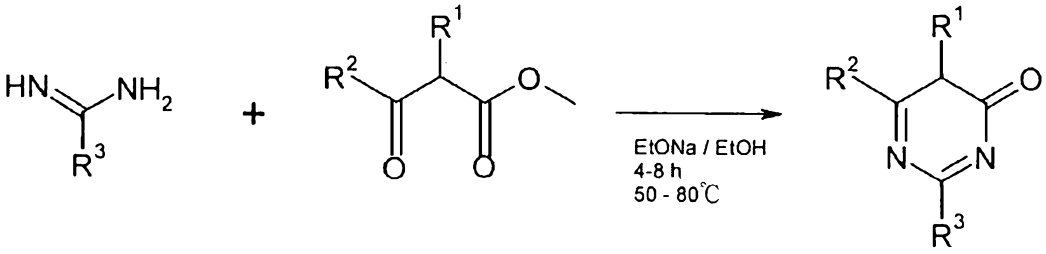
其中A、$R^2$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式$R^1$-E的化合物反應，其中$R^1$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，如以上所定義的，其使得A被$R^1$取代為可能的，以形成下式的化合物



其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的。

特別地，如本發明之通用結構式(I)的化合物可以藉由以下說明方法的所獲得。

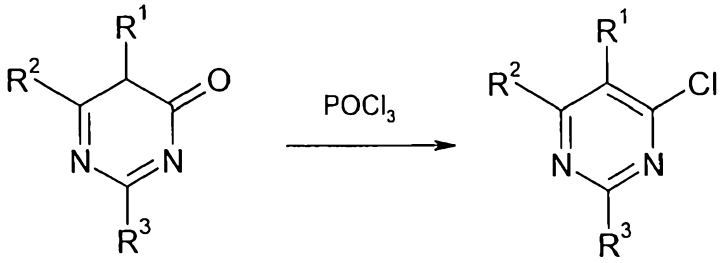
通式(I)的化合物之合成的起始點，其中X表示C-$R^1$且其中$R^1$係選自於以下所構成的群組：烷氧基、鹵素，選擇性取代的烷基，選擇性取代的芳基或選擇性取代的雜環基，以及其中$R^2$、$R^3$、$R^4$與$R^5$具有前述意義的一個意義，為商業上的通式(II)之烷基醯亞胺醯胺(alkylimideamide)，其可以於標準條件下與通式(III)之1,3-雙酮的化合物予以環化[參見舉例而言：Henze等人，JOC, 17, 1952, 1320-1322; R. Ferris, JACS, 62, 1940, 606; S. Biggs, Journal of the Chemistry Society, 1959, 1849-1854]以形成通式(IV)的嘧啶酮。




(II) (III) (IV)

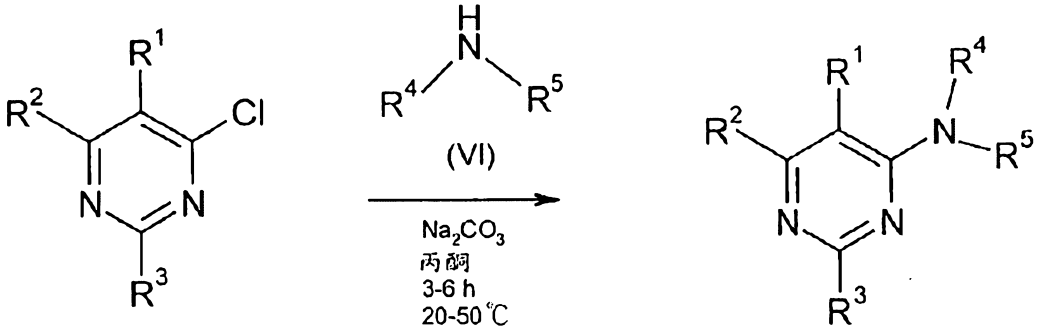
關於隨後的通式(IV)的嘧啶酮之處理用氯化磷醯係藉由已知的方法[參見舉例而言：B. Singh, Heterocycles, 31,

1990, 2163-2172]，獲得通式(V)之對應的氯-取代的嘧啶為可能的。




(IV) (V)

此等可以接而用通式(VI)的胺在鹼性的反應條件下於熟悉此藝者所知道的標準條件下予以衍生[參見舉例而言：K.A. Kolmakov, Journal of Heterocyclic Chemistry, 45, 2008, 533-539]以形成通式(I)的目的化合物。

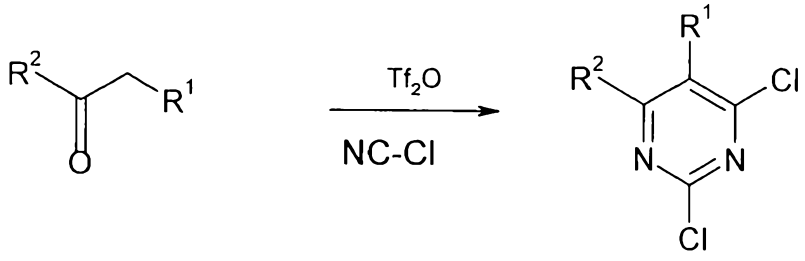



(V) (I)

用於組成該等嘧啶之另外的相似的普遍可適用的方法係於，舉例而言，生產實施例13至104的途徑3、4、10、13、14、17、18、19與20中說明。

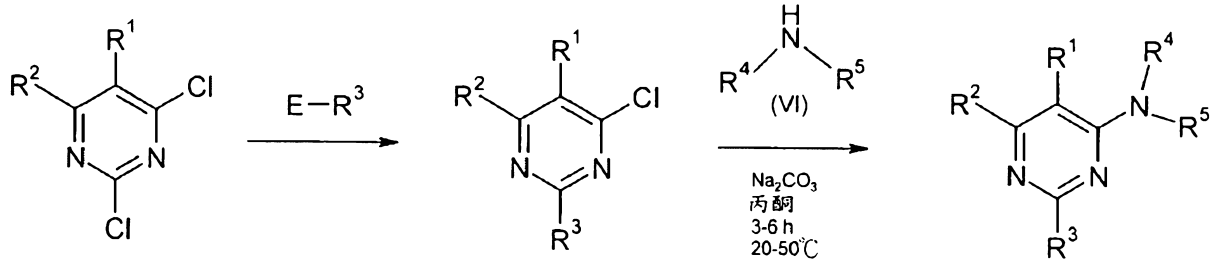
於文獻中，通常有大量的合成經取代的嘧啶之進一步的方法。用於組成通式(I)之經高度取代的嘧啶之此等合成的方法之一者係如下[參見舉例而言：A.G. Martinez, JOC, 57, 1992, 1627]：

通式(III')的酮係於用腈(特別地氯甲腈)之三氟乙酸酐催化作用下，予以縮合以形成通式(V')的嘧啶。




(III')　　(V')

通式(V')的化合物可以接而藉由熟悉此藝者所知道的適當方法予以反應[參見舉例而言：B. Singh, Heterocycles, 31, 1990, 2163-2172]以形成通式的化合物(V)以及亦藉由已知的方法[參見舉例而言：K.A. Kolmakov, Journal of Heterocyclic Chemistry, 45, 2008, 533-539]，如以上所說明的，予以反應以形成通式(I)的化合物。




(V')　　(V)　　(I)

於此情況下，E，如上所述，代表一適合的離去基團，其使得C1被$R^3$取代為可能的。

依據本發明之化合物，特別地，亦可藉由以上說明的合成途徑依照實施例1、2、3與4而獲得。

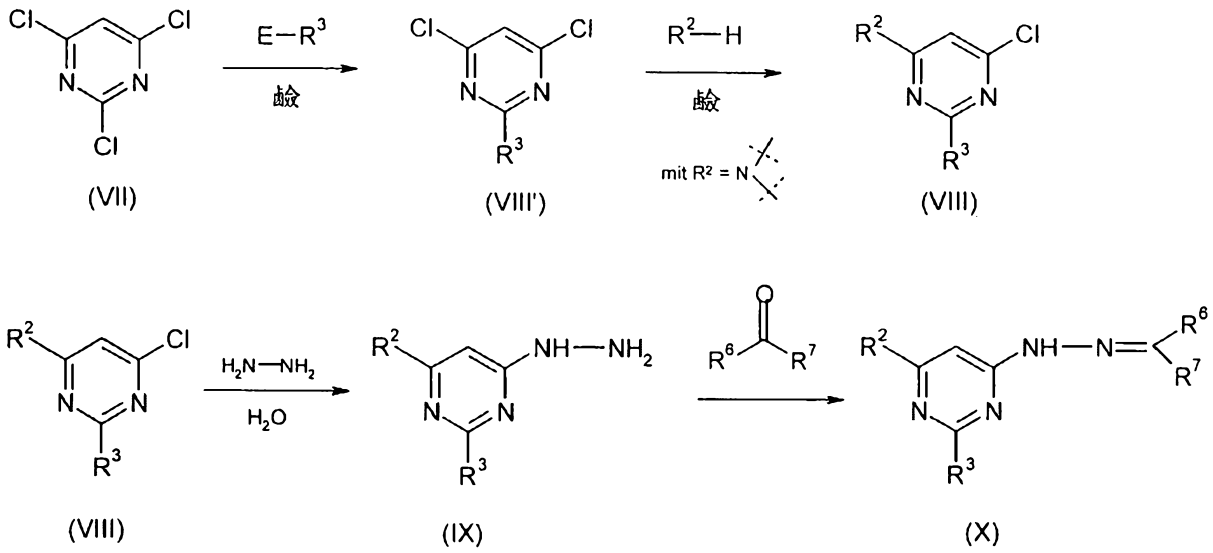
有依據本發明之額外的程序，其係適合用於生產通式(I)之依據本發明之化合物，其中X表示C-$R^1$，其中$R^1$具有氫

的意義，以及而且其中$R^2$具有選擇性取代的胺基的意義，如以上所定義的，以及而且其中$R^3$具有前述意義的一個意義以及其中$R^4$與$R^5$亦具有前述意義的一個意義，該等取代基$R^4$或$R^5$的一者具有選擇性取代的胺基的意義且亦選自於其等之群組，其等與其等所結合的氮原子一起，來形成選擇性取代的腙基團，產生 ??

用於合成如本發明之此型的化合物的起始點為商業的2,4,6-三氯嘧啶(VII)，其可以藉由熟悉此藝者所知道的標準方法予以反應[參見舉例而言：B. Singh, Heterocycles, 31,1990, 2163-2172]以形成通式的化合物(VIII')。此等可以接而用式$R^2$-H的化合物，其中$R^2$表示一選擇性取代的胺基化合物，於熟悉此藝者所知道的條件下[參見舉例而言：T.J. Delia, Journal of Heterocyclic Chemistry, 36, 1999, 1259-1262]予以衍生，以形成通式的化合物(VIII)。此等接而於標準條件下用水合肼於另外的步驟中而轉化成通式(IX)的肼[參見舉例而言：Chesterfield等人，Journal of the Chemical Society, 1955, 3478-3481]，其係接而經由與通式$R^6$-(C=O)-$R^7$的醛之反應來反應，依據以下的程序，以形成通式(X)之對應的腙[參見舉例而言：Claesen, Bulletin des Societés Chimiques Belges, 68, 1959, 47-57; L.F. Kuyper, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 4, 1996, 593-602]。於方法中首先使式(VIII')的化合物與水合肼和醛類反應以形成對應的腙以及接而用化合物$R^2$-E進行衍生化作用根本上也是可能的。於下列程序中，E代表一適合的離去基團，如以

上所定義的，其使得C1被$R^2$或$R^3$取代為可能的，以及$R^6$與$R^7$為相同的或不同的且係選自於：

- 氫，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，或
- 選擇性取代的雜環基。




(於此情況下以及遍及本說明書用語

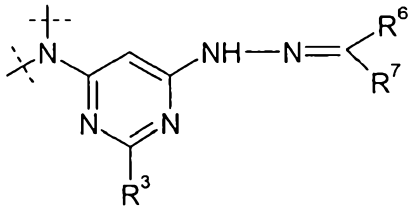


應該意指該氮原子具有取代基，其等係與如同本發明中所定義的意義為一致的。

遍及本發明，設若$R^2$=$R^3$，關於具有$R^2$與$R^3$之對應的標的化合物之反應根本上也可以於一階段中進行。(參見舉例而言，生產實施例105至112的途徑1、2、3之對應階段))。

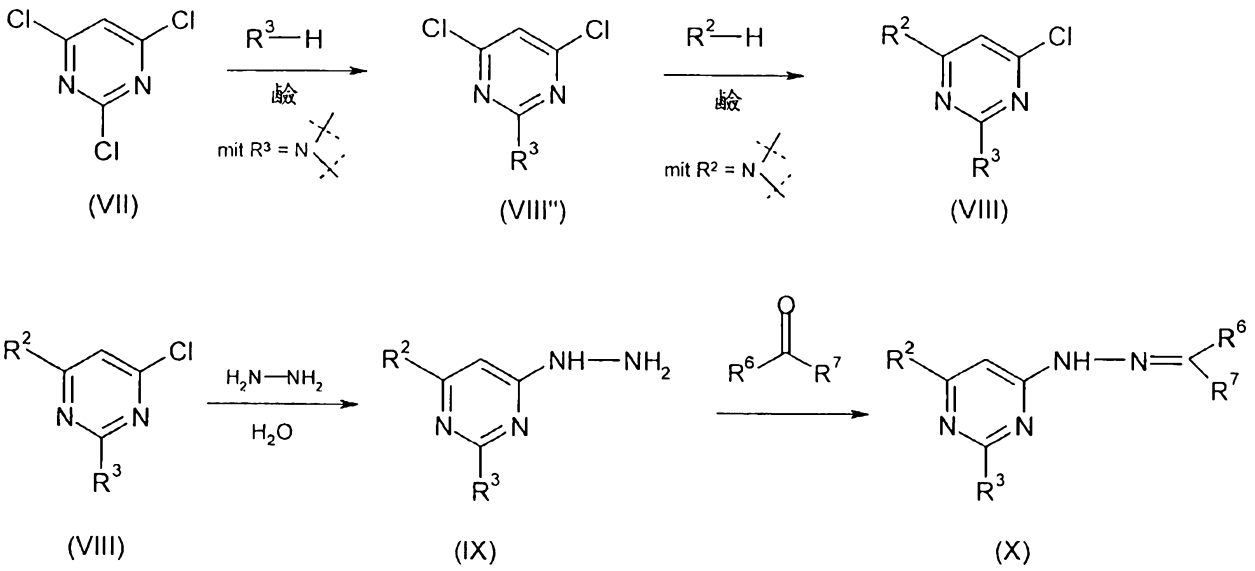
以此方式可獲得的化合物(X)對應於如本發明之式(I)

的化合物，其中X具有C的意義，該處$R^1$=H，$R^2$表示，特別地，一選擇性取代的胺基基團，$R^3$具有依據本發明之前述意義的一個意義，以及其中該等取代基$R^4$或$R^5$的一者為氫且另一個分別的取代基為選自於其等之群組之選擇性取代的胺基，其等與其等結合的氮原子一起，形成選擇性取代的腙基團：

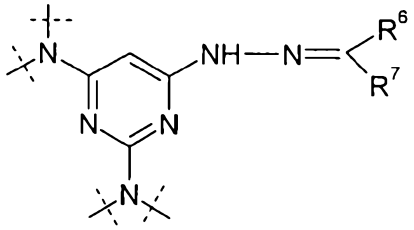


如本發明之依照實施例6與8的化合物，特別地，亦可藉由以上說明的合成途徑所獲得。

為了獲得依據本發明之化合物，其中$R^3$亦同時表示一選擇性取代的胺基基團，式(VII)的化合物之反應係使用式$R^3$-H的化合物，其中$R^3$表示一選擇性取代的胺基化合物，於熟悉此藝者所知道的條件下依照前述的合成程序予以進行[參見舉例而言：T.J. Delia, Journal of Heterocyclic Chemistry, 36, 1999, 59-1262]，以形成通式的化合物(VIII")以及用$R^2$-E之隨後的衍生化，如以上所定義的，以及關於如以上所顯示之對應的腙化合物的反應。




在化合物(X)其中，該取代基$R^2$與該取代基$R^3$二者均經由一各自的氮原子而結合至該嘧啶環：



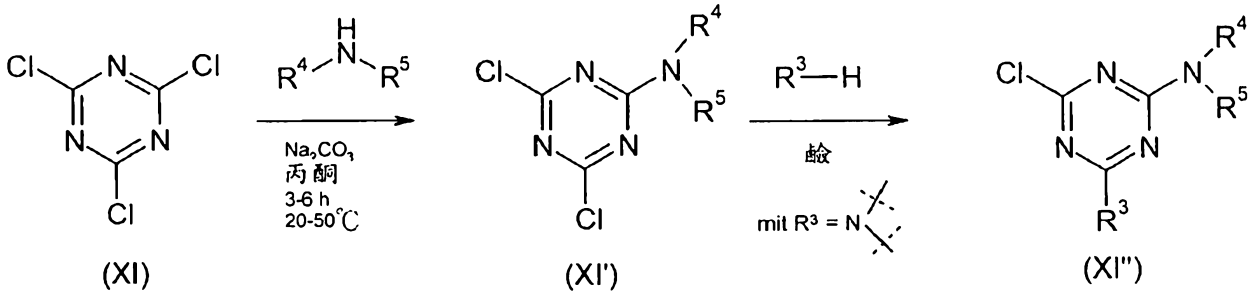

依據本發明之化合物依照實施例5與7，特別地，亦可藉由此合成途徑所獲得。

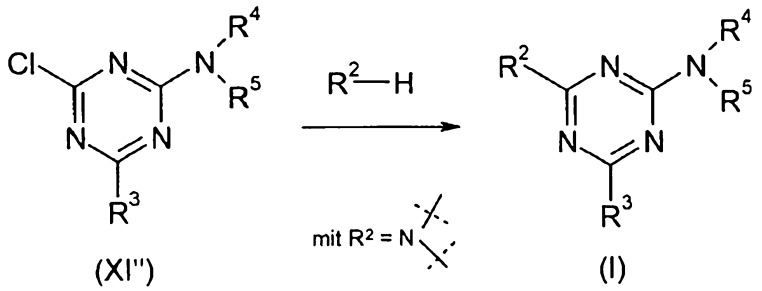
下列的合成途徑提供了一種生產如本發明的通式(I)之化合物的方法，其中X表示N以及其中該等取代基$R^2$與$R^3$表示選擇性取代的胺基化合物或選擇性取代的雜環基化合物，其等係經由一雜氮原子而結合。

此型式(I)的化合物之合成之起始點為商業的式(XI)之2,4,6-三氯-1,3,5-三吡，其等可以經由熟悉此藝者所知道之說明的方法予以反應。

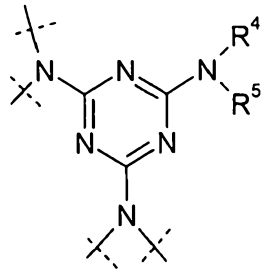
於該方法中，商業的三吡(XI)最初係藉由熟悉此藝者所

知道的標準方法用通式$R^4$-NH-$R^5$之胺於鹼性的反應條件下予以反應[參見舉例而言：K.A. Kolmakov, Journal of Heterocyclic Chemistry, 45, 2008, 533-539]，以形成通式的化合物(XI')。所形成的胺三哄(XI')可以接而於鹼性的反應條件下類似地與另外的胺$R^3$-H與$R^2$-H予以反應經由二胺三哄(XI'')以形成所欲的通式(I)的化合物[參見舉例而言：H. E. Birkett, Magnetic Resonance in Chemistry, 41, 2003,324-336; J. P. Mathias, JACS, 116, 1994, 4326-4340]。



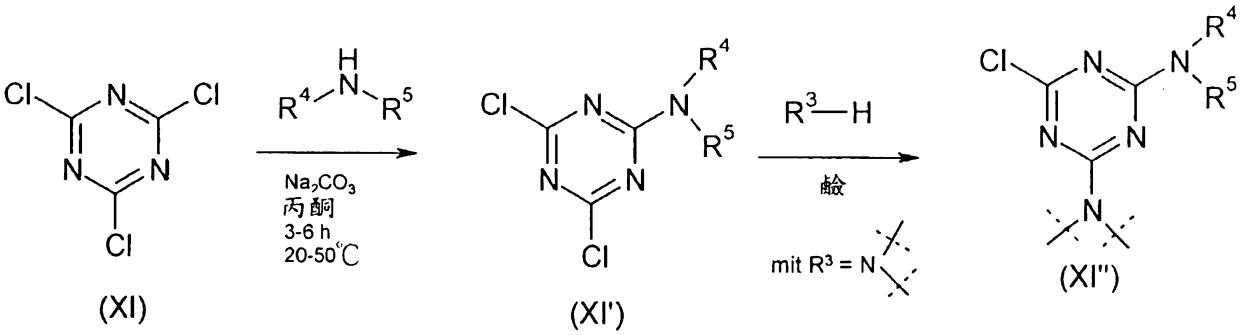

在化合物(I)其中，該取代基$R^2$與該取代基$R^3$二者均經由一各自的氮原子而結合至該三哄環以下通式的意思：

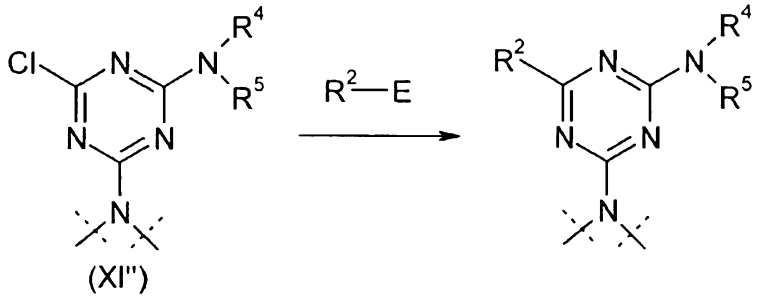


依據本發明之化合物依照實施例9、10、11及12，特別

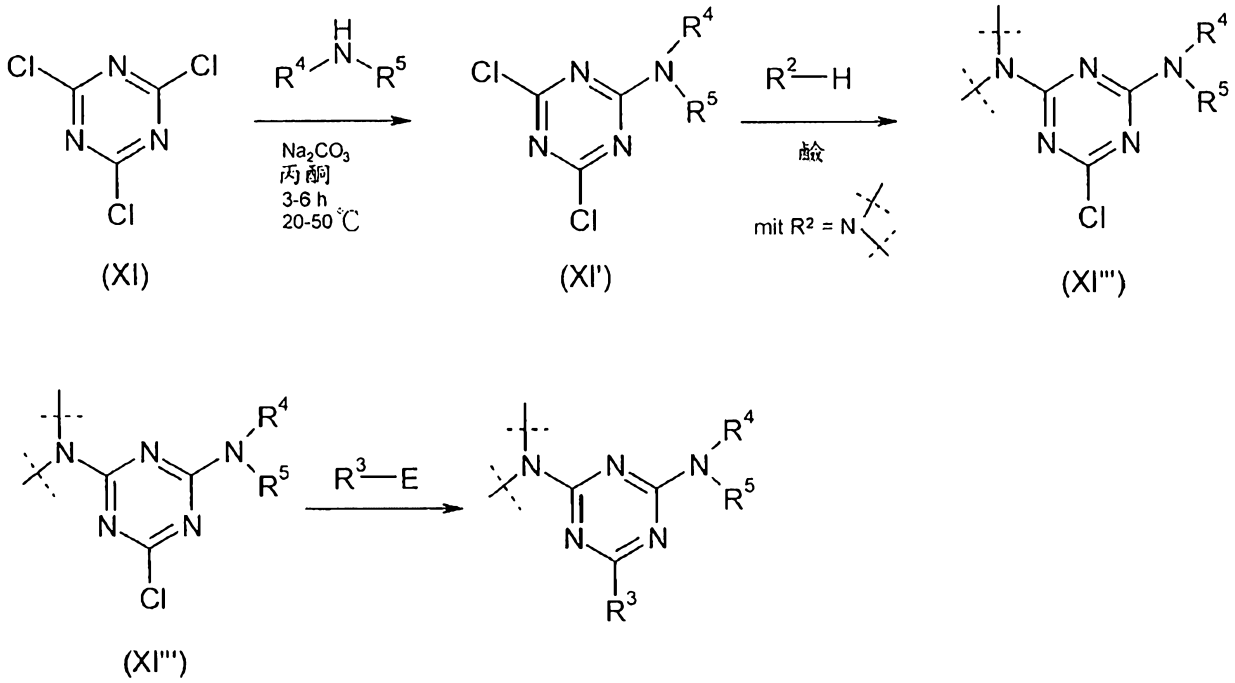
地，亦可藉由此合成途徑所獲得。(參見舉例而言，還有生產實施例113至117的途徑1至5之對應階段)。

為了獲得對應的三吡化合物，其中任一的$R^2$或$R^3$具有與一選擇性取代的胺基化合物之以上提及的$R^2$與$R^3$意思不同的意思，對應的二胺三吡(XI'')以及(XI''')亦可以與其他的親核劑反應以形成化合物(I)[參見舉例而言：P.A. Belyakoy, Russian Chemical Bulletin, 54, 2005, 2441-2451]：




其中$R^2$具有依據本發明之前述意義的一個意義以及其中E為一適合的離去基團，如以上所定義的，或者：




其中$R^3$具有依據本發明之前述意義的一個意義以及其中E為一適合的離去基團，如以上所定義的，

於本發明的上下文中，化合物R-E，特別地$R^3$-E與$R^2$-E為該等，其中$R^2$與$R^3$具有如以上所定義的意義且，其中E為一適合的離去基團，其能夠，特別地，藉著如以上所定義的基團R取代對應的三吡基或嘧啶母質內之氯原子。

於此顯示的反應途徑表示反應的類型，其等為本身已知的且可以以本身已知的方式進行。對應的鹽類係藉由用藥學上可接受的鹼或酸之反應所獲得的。

介於各種各樣的反應物之間的反應可以於各種各樣的溶劑內進行且於此方面不受任何的限制。適合的溶劑之實例因而包括水、乙醇、丙酮、二氯乙烷、二氯甲烷、二甲氧乙烷、二甘二甲醚、乙腈、丁腈、THF、二氧陸圜、乙酸乙酯、丁酸乙酯、二甲基乙醯胺、甲苯及氯苯。其也可以於水與溶劑之實質均質的混合物內進行反應，設若該有

機溶劑係與水互溶的。

如本發明之介於該等反應物之間的反應係，舉例而言，於環境溫度下進行。然而，亦可以使用環境溫度之上的溫度，舉例而言多至70℃，以及環境溫度之下的溫度，舉例而言低至-20℃或更少。

進行如本發明之介於該等反應物之間的反應，特別地$R^2$與$R^3$的取代，之pH係適當地予以調整的。

pH係予以調整的，特別地在$R^2$與$R^3$的取代的期間以及還有在與$R^4$-NH-$R^5$之胺化作用的期間，較佳地藉由添加鹼。適合的鹼包括有機鹼和無機鹼二者。無機鹼，例如，舉例而言，：LiOH、NaOH、KOH、$Ca(OH)_2$、$Ba(OH)_2$、$Li_2CO_3$、$K_2CO_3$、$Na_2CO_3$、$NaHCO_3$，或是有機鹼，例如：胺(舉例而言，較佳為三乙胺、二乙基異丙胺)、$Bu_4NOH$、哌啶、嗎福啉、烷基吡啶為較佳使用的。無機鹼為特別佳使用的，以及$Na_2CO_3$、LiOH、NaOH與KOH為最佳使用的。

pH亦可以選擇性地使用酸予以調整，特別地在嘧啶酮的環化作用期間。適合的酸包括二者有機酸和無機酸。無機酸，例如，舉例而言：HCl、HBr、HF、$H_2SO_4$、$H_3PO_4$或是有機酸，例如：$CF_3COOH$、$CH_3COOH$、對甲苯磺酸及其等之鹽類為較佳使用的。無機酸，例如：HCl與$H_2SO_4$以及還有有機酸，例如：三氟乙酸($CF_3COOH$)、三氟乙酸酐($Tf_2O$)和乙酸($CH_3COOH$)或其等之鈉鹽(EtONa)為特別佳使用的。

熟悉此藝者能夠選擇最適合的溶劑及最佳的反應條

件，特別地有關於對應的合成途徑之溫度、pH、催化劑以及溶劑。

本發明人已經出人意外地發現到形成本發明的標的且對應於通用結構式(I)的化合物係作用為海帕西汀拮抗劑以及因而適合用於作為用於治療海帕西汀-媒介的疾病以及伴隨的或相關聯的症狀之藥物。特別地，依據本發明之化合物係適合用於治療鐵代謝的障礙，特別地用於治療缺鐵性疾病及/或貧血，特別地於ACD與AI方面。

含有通用結構式(I)的化合物之藥物係適合使用於人類與獸醫的藥物。

依據本發明之化合物因而也適合用於生產供用於治療罹患缺鐵性貧血的症狀之病人的藥物，例如，舉例而言：疲勞、無精打采、低落的集中力、低認知效率、發現正確字困難、健忘、不自然的蒼白、易怒、加速之心跳率(心動過速)、潰瘍或舌肥大、脾腫大、懷孕渴望(異嗜癖(pica))、頭痛、食慾不振、增加之易感染性、憂鬱情緒或ACD或AL。

依據本發明之化合物因而亦適合用於生產供用於治療罹患缺鐵性貧血的症狀之病人的藥物。

投藥可以於數個月期間發生，直到鐵位準被改良(如藉由，舉例而言，病人的血紅素值、運鐵蛋白飽和及鐵蛋白值所反映)為止或是至藉由缺鐵性貧血或藉由ACD或AI造成之健康狀態受損之所欲的改良達成為止。

依據本發明之製劑可由兒童、青少年及成人服用。

本發明之化合物亦可以額外地與用於治療鐵代謝障礙

已知之另外之活性成分或藥物及/或作為用於治療與鐵代謝障礙，特別是缺鐵及/或貧血，有關的疾病之製劑之附加物的活性成分或藥物結合使用。可被結合使用之用於治療鐵代謝障礙及與缺鐵及/或貧血有關之其他的疾病之此等製劑之實例可包括，舉例而言，含鐵之化合物，例如，舉例而言，鐵鹽、鐵-碳水化合物之錯合物，例如，鐵-麥芽糖或鐵-糊精之錯合物，維他命D及/或其等之衍生物。

與依據本發明之化合物結合使用之化合物可以口服或非經腸地投藥，或依據本發明之化合物及結合使用之化合物可以藉由結合該等投藥方法之組合予以投藥。

依據本發明之化合物及依據本發明之化合物與另外之活性成分或藥物之前述的組合可用於治療鐵代謝障礙，例如，特別地，缺鐵性疾病及/或貧血，特別地癌症方面的貧血、由化療所觸發的貧血、由發炎所觸發的貧血(AI)、鬱血性心臟衰竭(CHF)方面的貧血、慢性腎臟疾病第3-5期(CKD 3-5)的貧血、由慢性發炎所觸發的貧血(ACD)、風濕性關節炎(RA)方面的貧血、全身性紅斑狼瘡(SLE)方面的貧血以及發炎性腸病(IBD)方面的貧血，或是供用於生產用於治療此等疾病的藥物。

依據本發明之化合物及依據本發明之化合物與另外之活性成分或藥物之前述組合可特別用於生產用於治療缺鐵性貧血之藥物，例如，懷孕婦女之缺鐵性貧血、兒童及青少年之潛伏性缺鐵性貧血、由於胃腸異常之缺鐵性貧血、由於失血造成之缺鐵性貧血、舉例而言，由於胃腸出血(舉

例而言，由於潰瘍、癌症、痔瘡、發炎障礙、乙醯基水楊酸之攝取)、經期、受傷、由於口炎性腹瀉(口瘡)之缺鐵性貧血、由於降低之經食物之鐵吸收(特別偏食之兒童及青少年的情況)之缺鐵性貧血、由於缺鐵性貧血之免疫不全、由於缺鐵性貧血之腦功能受損、不寧腿症候群。

依據本發明之用途導致於鐵、血紅素、鐵蛋白及運鐵蛋白數值之改善，其係伴隨於短期記憶測試(STM)、長期記憶測試(LTM)、雷文氏漸進式矩陣(Raven's progressive matrices)、魏氏成人智力量表(WAIS)及/或情緒係數(Baron EQ-i, YV測試；青年版)之改善，或於嗜中性白血球位準、抗體位準及/或淋巴細胞功能之改善，特別是於青少年及兒童，但亦於成人。

本發明進一步係有關於藥學組成物，其等包含一或更多之依據本發明之對應於式(I)的化合物的1或多者，以及選擇性之1或多個另外的藥學活性化合物及選擇性之1或多個藥理可接受之載劑及/或輔佐物質及/或溶劑。

此等為慣用的藥學上的載劑、輔助劑或溶劑。該等藥學組成物係適合用於，舉例而言：靜脈內的、腹膜內的、肌肉內的、陰道內的、頰內的、經皮的、皮下的、黏膜皮膚的、口服的、陰道的、經皮的、局部的、真皮內的、胃內的或皮內的應用，以及係以以下的形式存在，舉例而言：藥片、錠劑、腸溶性錠劑、薄膜錠劑、層錠劑、用於口服投藥之持續釋放的配方、皮下的或皮膚的投藥(特別地作為膏藥)、延長釋放的配方、糖衣錠、子宮托、凝膠、軟膏、

糖漿劑、顆粒、栓劑、乳劑、分散劑、微膠囊、微配方(microformulations)、奈米配方(nanoformulations)、脂質體配方、膠囊、腸溶性膠囊、粉末、吸入式粉末、微纖維素配方、吸入式噴霧、粉末、滴劑、鼻滴劑、鼻噴霧、氣溶膠、安瓿、溶液、液劑、懸浮液、注入溶液或注射溶液，等等。

依據本發明之化合物與含有此等化合物之藥學組成物較佳地係口服地及/或非經腸地應用，特別地靜脈內地應用。

為此目的，依據本發明之化合物較佳地係以以下的形式存在於藥學組成物內：藥片、錠劑、腸溶性錠劑、薄膜錠劑、層錠劑、用於口服投藥之持續釋放的配方、延長釋放的配方、糖衣錠、顆粒、乳劑、分散劑、微膠囊、微配方、奈米配方、脂質體配方、膠囊、腸溶性膠囊、粉末、微纖維素配方、粉末、滴劑、安瓿、溶液、懸浮液、注入溶液或注射溶液。

依據本發明之化合物可以一可含有各種各樣的有機或無機載劑及/或輔佐劑之藥學組成物來投藥，該無機載劑及/或輔佐劑係傳統上用於藥學目的之類型，特別是用於固體藥物配方，例如，舉例而言：賦形劑(例如，蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣、碳酸鈣)、結合劑(例如，纖維素、甲基纖維素、羥基丙基纖維素、聚丙基吡咯烷酮、明膠、阿拉伯膠、聚乙二醇、蔗糖、澱粉)、崩解劑(例如，澱粉、水解澱粉、羧甲基纖維

素、羧甲基纖維素之鈣鹽、羥基丙基澱粉、二醇澱粉鈉、碳酸氫鈉、磷酸鈣、檸檬酸鈣)、潤滑劑或潤滑製劑(例如，硬脂酸鎂、滑石、月桂基硫酸鈉)、調味劑(例如，檸檬酸、薄荷醇、甘油、柑橘粉末)、防腐劑(例如，苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯)、穩定劑(例如，檸檬酸、檸檬酸鈉、乙酸)，及tritriplex系列之多羧酸，例如，舉例而言，二乙撐基三胺五乙酸(DTPA)、懸浮劑(例如，甲基纖維素、聚乙烯基吡咯烷酮、硬脂酸鋁)、分散劑、稀釋劑(例如，水、有機溶劑)、蜂蠟、可可脂、聚乙二醇、白色凡士林等，之藥學組成物投藥。

液體藥物配方，例如：溶液、懸浮液與凝膠，慣例含有一液體載劑，例如：水及/或藥學上可接受的有機溶劑。此外，此類型的液體配方亦可以含有pH-調整劑、乳化劑或分散劑、緩衝劑、防腐劑、濕潤劑、膠凝劑(舉例而言methylcellulose)、著色劑及/或調味劑。依據本發明之組成物可為等滲透性，換言之，其等可具有與血液相同之滲透壓。此組成物之等滲透性可使用氯化鈉或其他藥學上可接受的製劑(例如，舉例而言：右旋糖、麥芽糖、硼酸、酒石酸鈉、丙二醇或其他無機或有機之可溶性物質)來調整。液體組成物之黏度可使用一藥學上可接受之增稠物(例如，甲基纖維素)來調整。其他適合之增稠物包含，舉例而言，黃原膠、羧甲基纖維素、羥基丙基纖維素、卡波姆等。增稠物之較佳濃度會取決於選用之試劑。藥學上可接受之防腐劑可用於增加液體組成物之安定性。苯甲醇可為適合的，

即使大量之防腐劑(包括，舉例而言：對羥基苯甲酸酯、硫柳汞、氯丁醇或氯化苯二甲烴銨)亦可被使用。

活性成分可以，舉例而言，0.001 mg/kg至500 mg/kg體重之單元劑量，舉例而言，每天多至1至4次而投藥。劑量可依病人的年齡、體重及病況、疾病嚴重性或投藥方法而增加或減少。

一較佳具體例係有關於依據本發明之化合物，以及包含依據本發明之化合物的組成物，還有包含依據本發明之化合物及組成物之依據本發明之組合製劑用於生產一用於口服或非經腸投藥之藥物之用途。

本發明係藉由下列實施例更詳細地例示。該等實施例僅係為說明性的，且熟習此項技藝者能擴展該等特定的實施例至所請求之另外化合物。

實施例

藥學分析

使用下列的材料：

| 試劑 | 批號 | 註解 |
|---|---|---|
| MDCK-FPN-HaloTag株7 | | |
| 海帕西汀100 μM之配於水之儲備原液 | 批# 571007 | Peptides International |
| HaloTag®TMR配體 | 批# 257780 | Promega, Cat#G8251 |
| Opera共軛焦板影像系統 | | PerkinElmer |
| Perkin Elmer 384 Cell載板 | | Cat#6007430 |
| 對甲醛 | 批# 080416 | Electron Microscopy Sciences Cat#15710-S |
| Draq5 | | Biostatus, Cat No: DR51000 |

本發明之嘧啶與三吡化合物對抗海帕西汀拮抗性功效係藉由如下所述之輸鐵蛋白的內化作用分析來決定。

輸鐵蛋白的內化作用分析之原理

抵制海帕西汀對其受體(鐵質輸出子輸鐵蛋白(Fpn))之生物作用之低分子量有機化合物係以其等之抑制活細胞內之Fpn之海帕西汀誘導的內化作用之能力為基礎而鑑別。一穩定之細胞株(馬丁達比犬腎臟，MDCK)係為了此目的而生產以持續表現人類輸鐵蛋白，其於其之C端與一螢光受體蛋白質(HaloTag®, Promega Corp.)重組融合。Fpn之內化係藉由以螢光配體(HaloTag®-TMR，四甲基羅丹明)，其共價結合於與Fpn融合之HaloTag報導基因上，標記此等細胞而監測。藉由共軛焦螢光顯微鏡所產生的影像顯示出於缺乏海帕西汀之Fpn之細胞表面定位，以及於海帕西汀存在時缺乏Fpn表面著色。最佳化影像分析演算法被用來偵測細胞表面及來量化與Fpn-HaloTag融合蛋白質結合之相對應膜螢光。此分析允許定量性影像為主之分析用於快速評估可封阻海帕西汀誘發之Fpn之內化之化合物。此分析係用於藥劑候選物而提議之活體內作用機構之直接活體外均等物，且因此適於作為用於鑑別抵制海帕西汀對其受體輸鐵蛋白之作用之化合物之高通量之起始分析。

分析程序之細節

- 將每井7500個細胞(MDCK-FPN-HaloTag)轉移至具384個井之微量滴定平盤(384細胞載板，Perkin Elmer,

Cat. No. 6007430)之每井50 μl DMEM 培養基(具有10%胎牛血清(FBS)之杜貝可氏改良的依格氏培養基(Dulbeccos Modified Eagle Medium)，其含有1%之青黴素、1%之鏈黴素及450 μg/ml之G-418)，接而於37℃/5% $CO_2$培養隔夜。

- 培養基之體積降至10 μl，且將10 μl之5 μM HaloTag-TMR配體(Promega, Cat. No. G 8251)添加至DMEM培養基內俾以染色Fpn-HaloTag融合蛋白。
- 於37℃/5% $CO_2$孵育15 min。
- HaloTag-TMR配體被移除，且細胞係以新鮮的DMEM培養基清洗，以及體積降至20 μl之DMEM培養基。
- 每井添加3 μl之測試化合物(溶於DMSO)之溶液(10 μl之最終體積)。
- 每井添加7 μl之43 μM海帕西汀(Peptides International, Cat. No. PLP-4392-s，於水中之100 μM儲備原液於DMEM培養基內稀釋)至100 nM之最終海帕西汀濃度。
- 細胞於37℃/5% $CO_2$孵育隔夜。
- 細胞藉由直接添加對甲醛(PFA, Electron Microscopy Sciences, Cat. No. 15710-S)至細胞以提供4%之最終濃度而固定，以及接而於室溫孵育歷時15-20分鐘。
- PFA溶液被移除，且細胞以PBS(磷酸鹽緩衝之食鹽水溶液)清洗，於每一情況，30 μl留於平盤內。
- 添加20 μl之Draq5(Biostatus, Cat. No. DR 51000)以提

供2.5 μM之最終濃度俾以染色細胞核，且該等平盤以箔板密封劑予以密封。

- 此等平盤係使用Opera板影像系統(Opera共軛焦板影像系統，Perkin Elmer)予以分析，每井7個影像；每一影像係440 ms曝光時間，1 μM之焦點高度。

數據分析

- 最佳化演算法被用於影像分析以偵測及量化與細胞表面結合之螢光，作為Fpn-HaloTag之細胞表面定位的測量。
- 最終顯示係對應於展現膜螢光之細胞之百分率：以100 nM海帕西汀處理之井產生最低值(負對照組顯示=0%之Fpn的內化抑制)，以及未以海帕西汀處理之井產生具有膜螢光之最大百分率之細胞(正對照組顯示100%之Fpn的內化抑制)。
- 於每一平盤上，6個正及6個負對照組值之中位數被用以依據下列方程式來計算被測試化合物之抑制百分率：

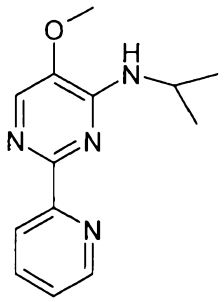
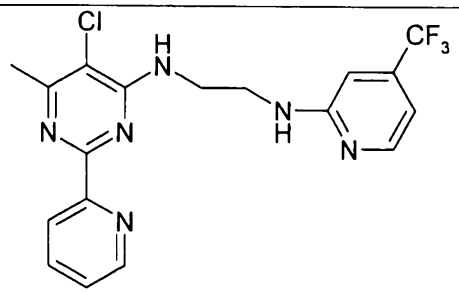
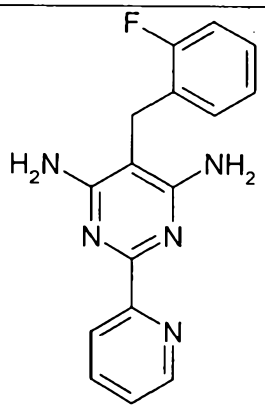
$$I = 100 \times \frac{R_{負} - R_{化合物}}{R_{負} - R_{正}}$$

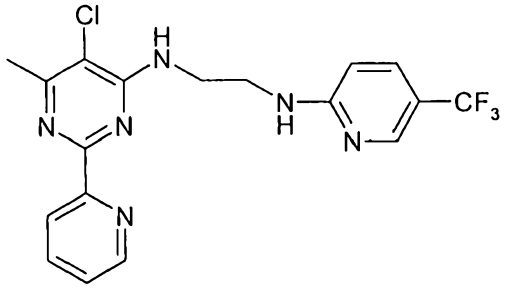
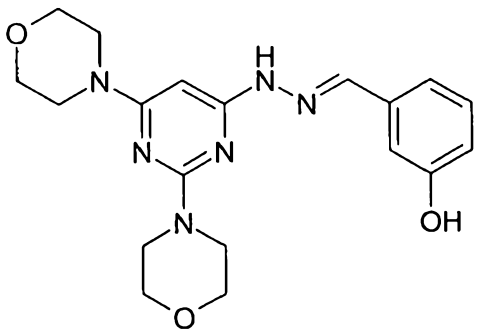
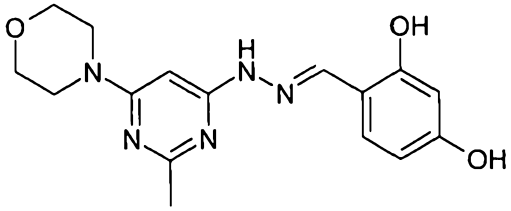
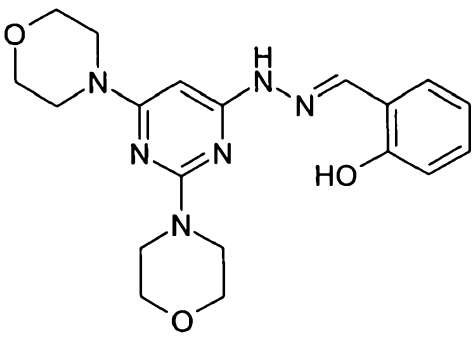
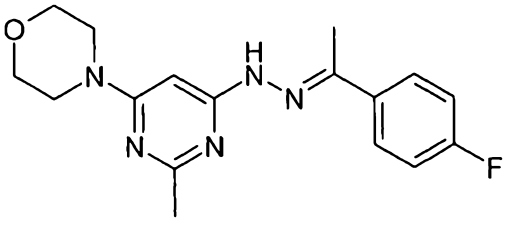
其中，

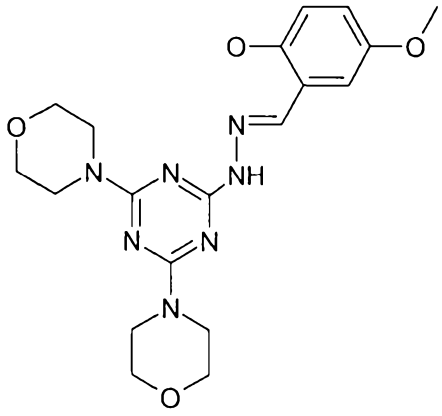
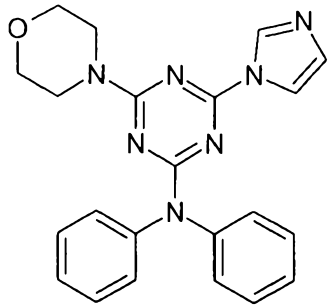
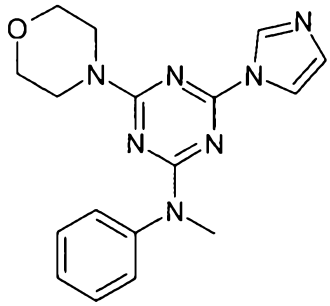
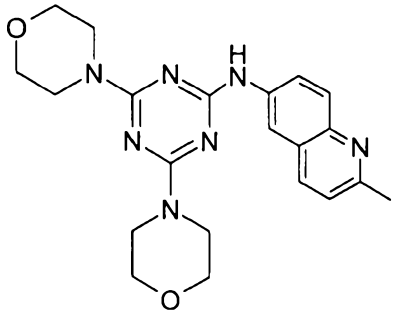
| | | |
|---|---|---|
| $R_{正}$ | 正對照組顯示值(中位數) |
| $R_{負}$ | 負對照組顯示值(中位數) |
| $R_{化合物}$ | 被測試之化合物之顯示值 |
| I | 分別的化合物之抑制百分率 |

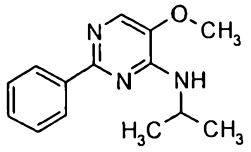
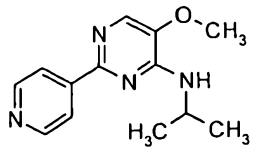
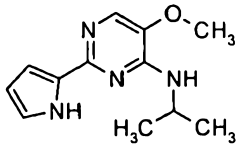
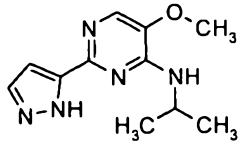
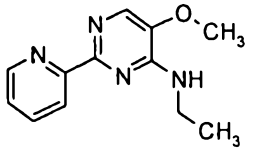
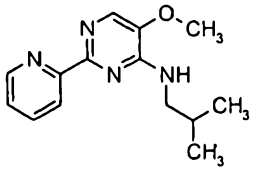
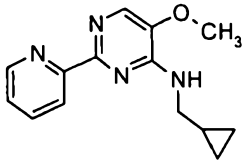
- 於該等化合物之劑量活性分析稀釋系列物(11個濃度，1:2之稀釋步驟)係被測試(濃度範圍由0.04至40μM)，且重複測試之標準化信號值(於獨立平盤上6個滴定之平均)被使用於依據具四個參數(下漸近線、上漸近線、IC50、梯度)之穩健標準劑量作用模型之曲線適應。

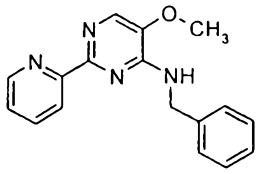
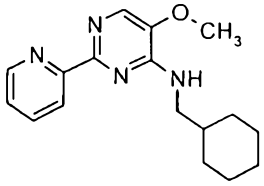
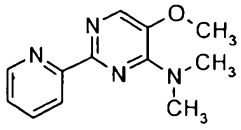
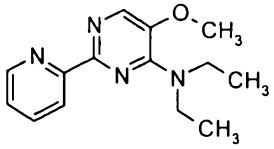
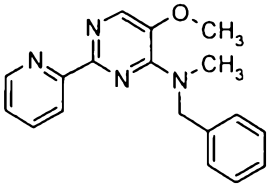
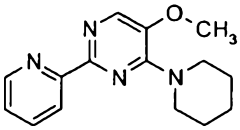
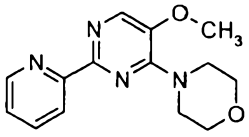
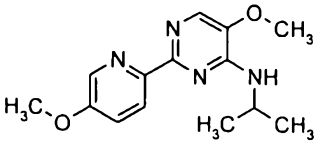
關於實施例獲得下列的結果：

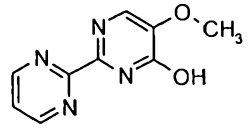
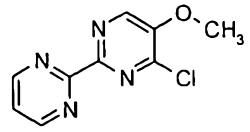
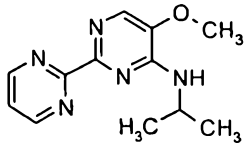
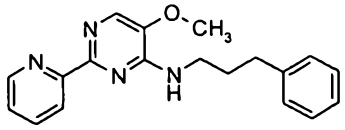
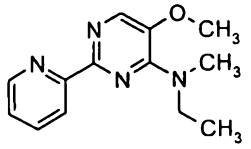
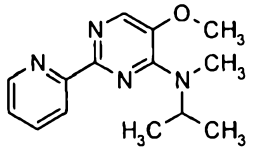
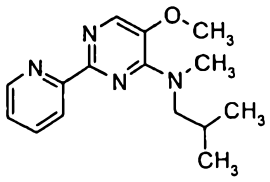
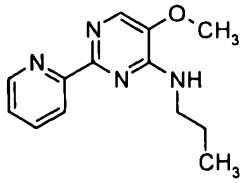
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] | I [%] (於10 μM物質濃度之中間抑制[%]) |
|---|---|---|---|
| 1 |  | < 50 | > 50 |
| 2 |  | > 40 | < 50 |
| 3 |  | > 40 | < 50 |

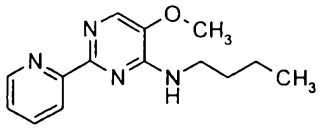
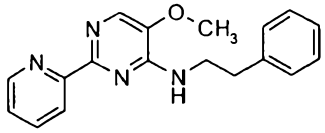
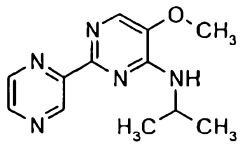
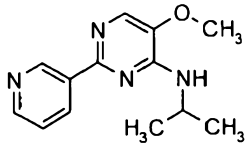
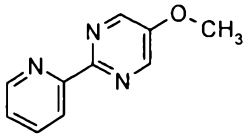
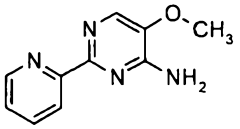
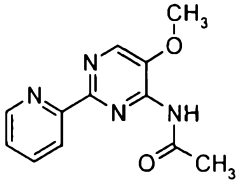
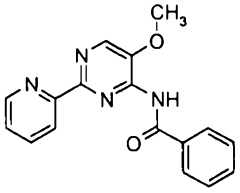
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] | I [%] (於10 μM物質濃度之中間抑制[%]) |
|---|---|---|---|
| 4 |  | > 40 | < 50 |
| 5 |  | > 40 | > 50 |
| 6 |  | > 40 | > 50 |
| 7 |  | < 50 | > 50 |
| 8 |  | > 40 | < 50 |

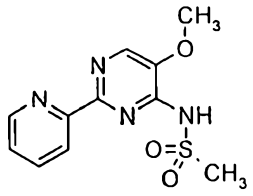
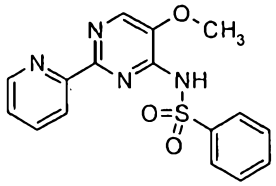
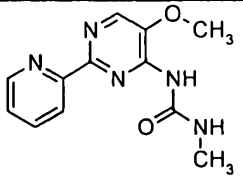
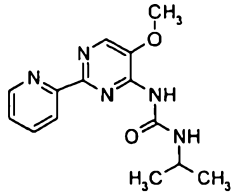
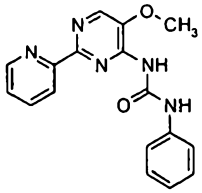
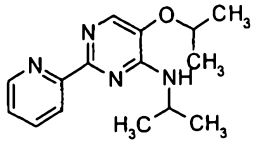
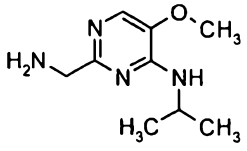
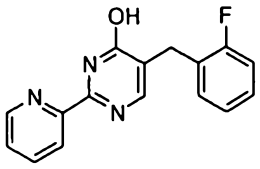
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] | I [%]<br>(於10 μM物質濃度之中間抑制[%]) |
|---|---|---|---|
| 9 |  | < 50 | > 50 |
| 10 |  | < 50 | > 50 |
| 11 |  | < 50 | < 50 |
| 12 |  | < 50 | < 50 |

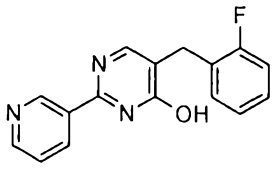
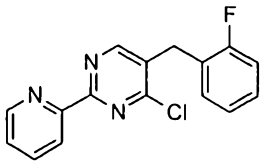
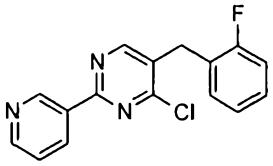
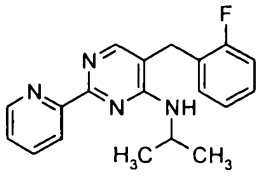
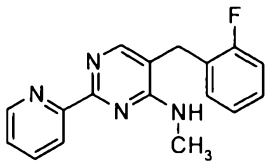
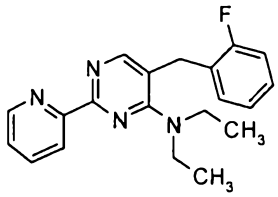
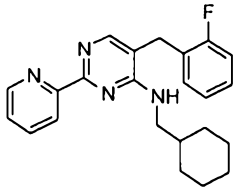
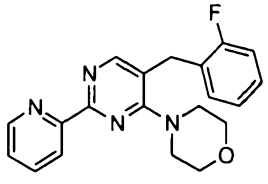
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 13 |  | >50 |
| 14 |  | >50 |
| 15 |  | >50 |
| 16 |  | >50 |
| 17 |  | <50 |
| 18 |  | <50 |
| 19 |  | <50 |

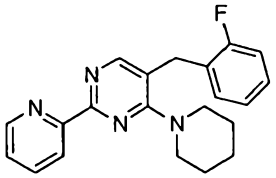
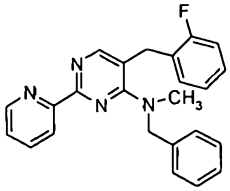
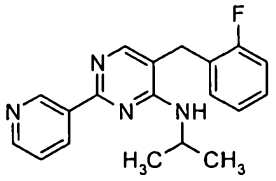
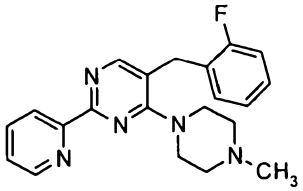
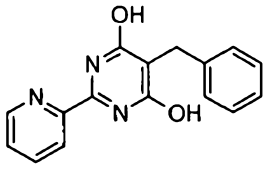
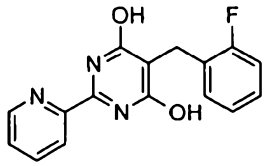
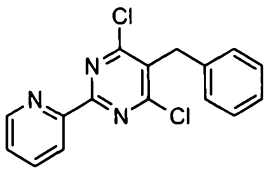
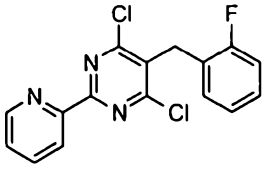
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 20 |  | <50 |
| 21 |  | <50 |
| 22 |  | <50 |
| 23 |  | >50 |
| 24 |  | |
| 25 |  | >50 |
| 26 |  | <50 |
| 27 |  | <50 |

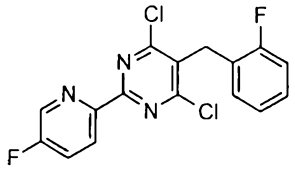
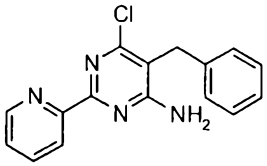
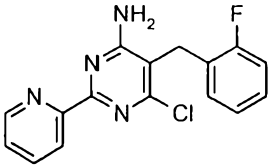
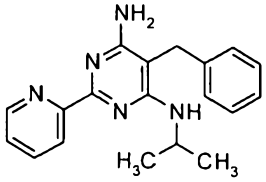
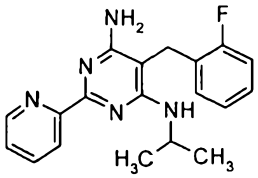
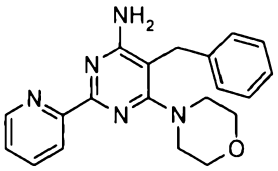
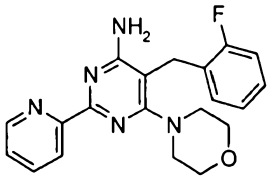
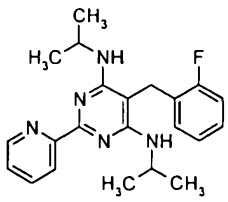
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 28 |  | >50 |
| 29 |  | >50 |
| 30 |  | >50 |
| 31 |  | >50 |
| 32 |  | <50 |
| 33 |  | >50 |
| 34 |  | >50 |
| 35 |  | <50 |

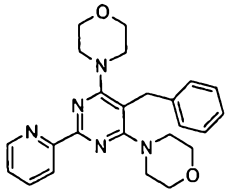
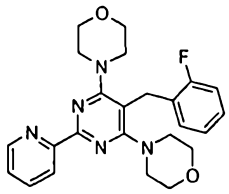
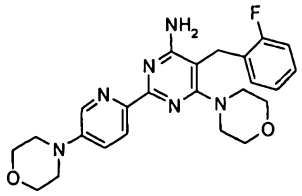
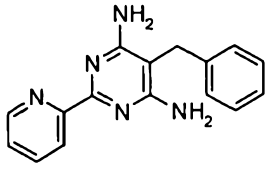
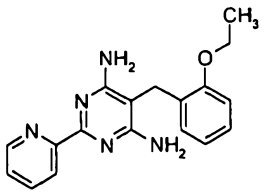
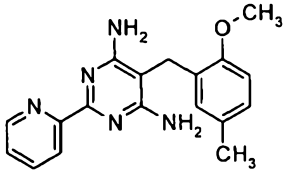
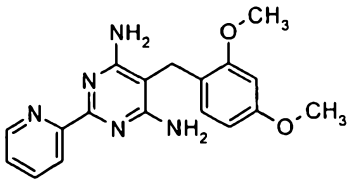
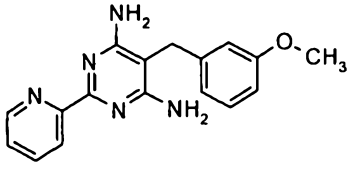
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 36 |  | <50 |
| 37 |  | <50 |
| 38 |  | >50 |
| 39 |  | >50 |
| 40 |  | >50 |
| 41 |  | >50 |
| 42 |  | >50 |
| 43 |  | <50 |

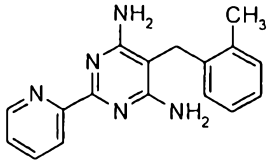
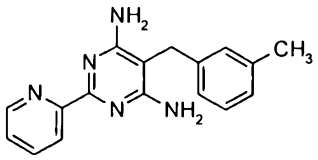
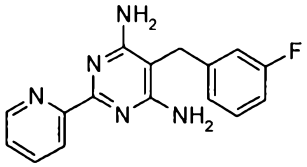
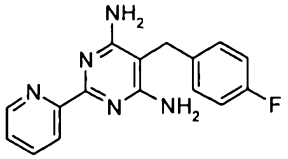
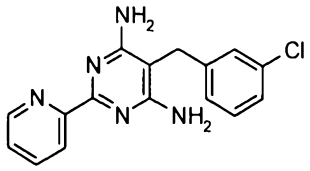
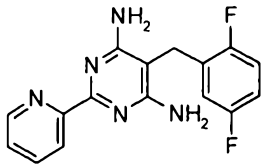
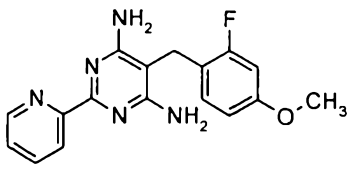
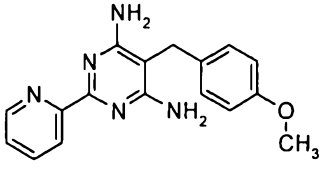
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 44 |  | <50 |
| 45 |  | <50 |
| 46 |  | >50 |
| 47 |  | >50 |
| 48 |  | >50 |
| 49 |  | >50 |
| 50 |  | <50 |
| 51 |  | <50 |

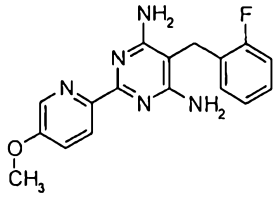
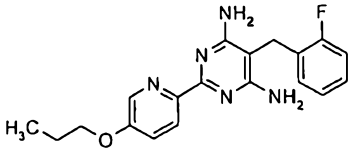
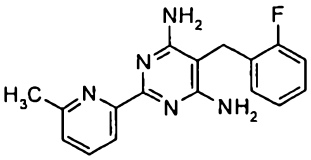
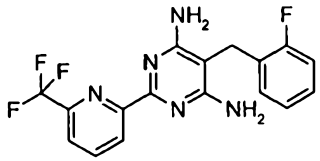
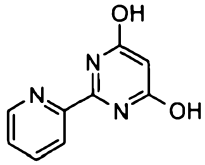
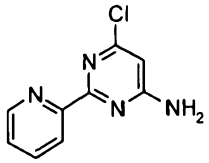
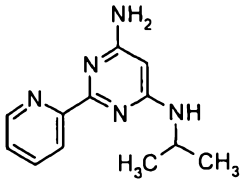
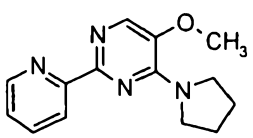
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 52 |  | >50 |
| 53 |  | <50 |
| 54 |  | >50 |
| 55 |  | <50 |
| 56 |  | >50 |
| 57 |  | <50 |
| 58 |  | >50 |
| 59 |  | <50 |

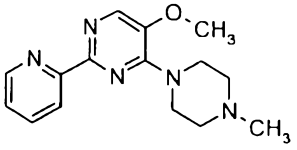
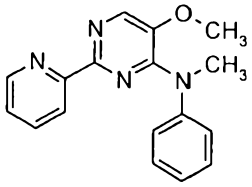
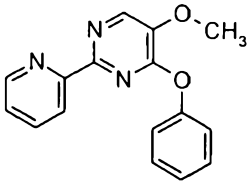
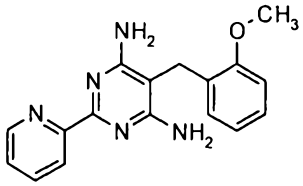
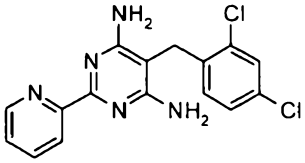
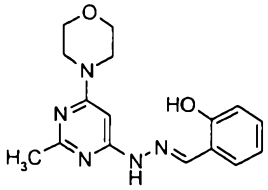
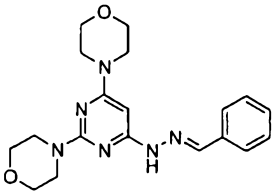
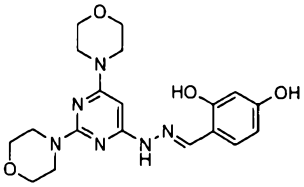
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 60 |  | <50 |
| 61 |  | >50 |
| 62 |  | >50 |
| 63 |  | <50 |
| 64 |  | >50 |
| 65 |  | >50 |
| 66 |  | >50 |
| 67 |  | >50 |

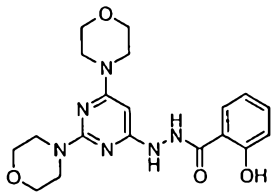
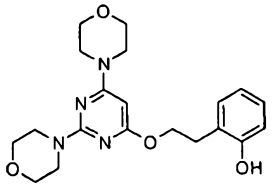
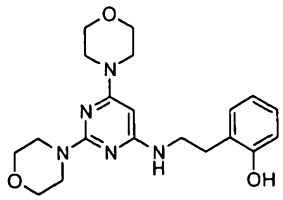
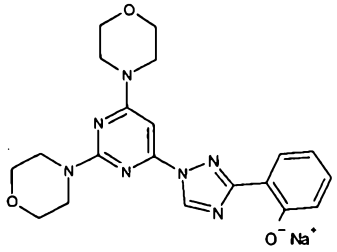
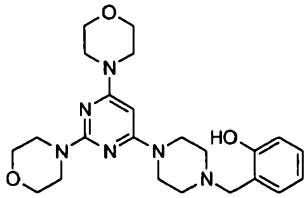
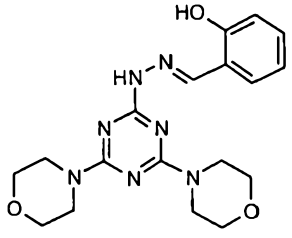
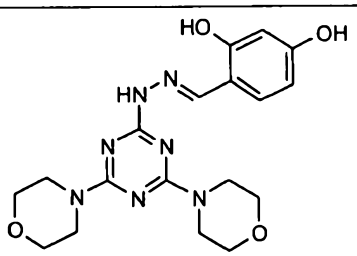
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 68 |  | >50 |
| 69 |  | >50 |
| 70 |  | >50 |
| 71 |  | <50 |
| 72 |  | <50 |
| 73 |  | <50 |
| 74 |  | <50 |
| 75 |  | >50 |

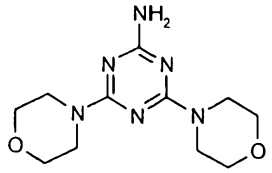
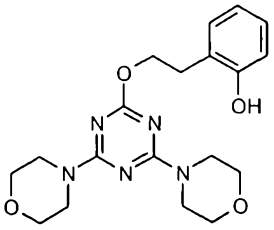
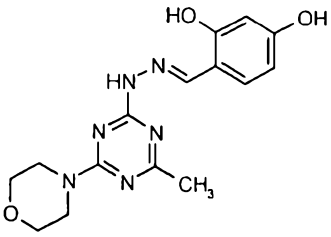
| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 76 |  | >50 |
| 77 |  | >50 |
| 78 |  | >50 |
| 79 |  | <50 |
| 80 |  | >50 |
| 81 |  | >50 |
| 82 |  | <50 |
| 83 |  | <50 |

| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 84 |  | <50 |
| 85 |  | <50 |
| 86 |  | <50 |
| 87 |  | <50 |
| 88 |  | <50 |
| 89 |  | <50 |
| 90 |  | <50 |
| 91 |  | >50 |

| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 92 |  | <50 |
| 93 |  | <50 |
| 94 |  | >50 |
| 95 |  | >50 |
| 96 |  | >50 |
| 97 |  | >50 |
| 98 |  | <50 |
| 99 |  | <50 |

| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 100 |  | >50 |
| 101 |  | <50 |
| 102 |  | >50 |
| 103 |  | <50 |
| 104 |  | <50 |
| 105 |  | >50 |
| 106 |  | >50 |
| 107 |  | >50 |

| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 108 |  | >50 |
| 109 |  | >50 |
| 110 |  | >50 |
| 111 |  | >50 |
| 112 |  | >50 |
| 113 |  | >50 |
| 114 |  | >50 |

| 實施例 | 化合物 | IC50 [μM] |
|---|---|---|
| 115 |  | >50 |
| 116 |  | >50 |
| 117 |  | >50 |

**生產實施例1至12：**

化合物1至12的鑑定與純度係藉由HPLC-MS(高效液相層析法與質譜法)予以分析或藉由具有UV偵測(PDA：光二極體陣列)之HPLC予以分析。

此處使用下列方法：

方法：　　MS19_7MIN_HIRES_POS/高解析法

固定相/管柱：　　Waters Atlantis dC18 100 x 2.1 mm，3 μm管柱，40℃

移動相：　　A - 0.1%甲酸(水)

B - 0.1%甲酸(乙腈)

流速：　　0.6 ml/min

注射體積： 3 μl

UV偵測器： 215 nm (標稱)

或

MS偵測： TIC (總離子計數)

| 梯度 | 時間(min) | 有機物含量(%) |
|---|---|---|
| | 0.00 | 5 |
| | 5.00 | 100 |
| | 5.40 | 100 |
| | 5.42 | 5 |

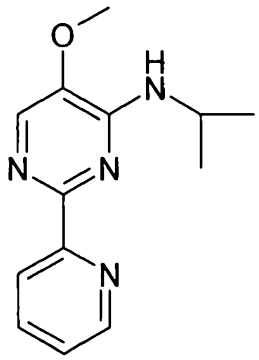
HPLC-MS系統： Shimadzu LCMS 2010EV系統

質量範圍： 100-1000 m/z

掃瞄率： 2000 amu/sec

依據實施例1之化合物：

異丙基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺：



HP-B002012-C01

MW：244.29

製造商BIONET

UV光譜：λ max [nm]：214，235，321，345。

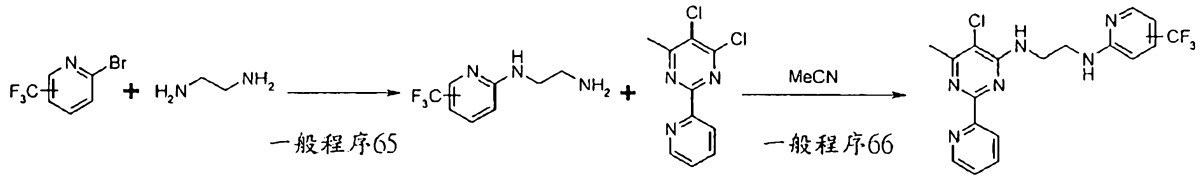
HPLC-MS：[m/z]：245

結果係顯示於第1圖中。

依據實施例2之化合物：

N-(5-氯-6-甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-N'-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙烷-1,2-二胺

途徑21




一般程序65：

N*1*-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙烷-1,2-二胺

2-溴-4-(三氟甲基)吡啶(500 mg，2.2 mmol)和乙烷-1,2-二胺(12.5 ml，187.5 mmol)係於回流下加熱歷時2 h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮且將該殘餘物分配介於DCM和水之間。水相係用DCM予以萃取以及將組合的有機相用水清洗，予以乾燥($MgSO_4$)以及於真空下予以濃縮以提供標題化合物(330 mg，72%)，其不需要進一步純化而使用。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由NMR來確認結構。

一般程序66：

N-(5-氯-6-甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-N'-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙烷-1,2-二胺(實施例2)

將4,5-二氯-6-甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶(144 mg，0.63 mmol)添加至N*1*-(4-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙烷-1,2-二胺(120 mg，0.63 mmol)的溶液於MeCN(5 ml)內以及該混合物

係於室溫下攪拌歷時18 h接著於回流下加熱歷時4 h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(0:100-100:0)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(35 mg，13%)。

MW：408.8

HPLCMS(如關於實施例13-104的化合物所說明之方法A)：

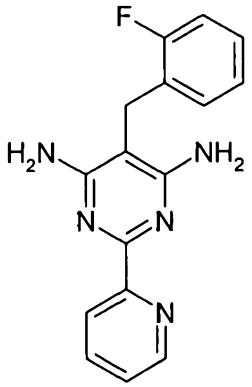
[m/z]：408.9

第115圖顯示出實施例2之化合物的色層分析圖/光譜。

IC50 [μM]：>40

依據實施例3之化合物：

5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺




HP-AB002020-B09

MW：295.31

製造商BIONET

UV光譜：λ max [nm]：195，225，293

HPLC-MS：[m/z]：296

結果係顯示於第2圖中。

依據實施例4之化合物：

N*1*-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙烷-1,2-二胺

以使用途徑21一般程序65(見實施例2)之相似的方式，2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(100 mg，0.44 mmol)及乙烷-1,2-二胺(2.5 ml，37.5 mmol)提供標題化合物(60 mg，65%)，其不需要進一步純化而使用。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測因而藉由NMR來確認結構。

N-(5-氯-6-甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-N'-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙烷-1,2-二胺(實施例4)

以使用途徑21一般程序66(見實施例2)之相似的方式，N*1*-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-乙烷-1,2-二胺(60 mg，0.32 mmol)及配於二氧陸圜(5 ml)之4,5-二氯-6-甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶(77 mg，0.32 mmol)提供了標題化合物。

MW：408.8

HPLCMS(如關於實施例13-104的化合物所說明之方法A)：

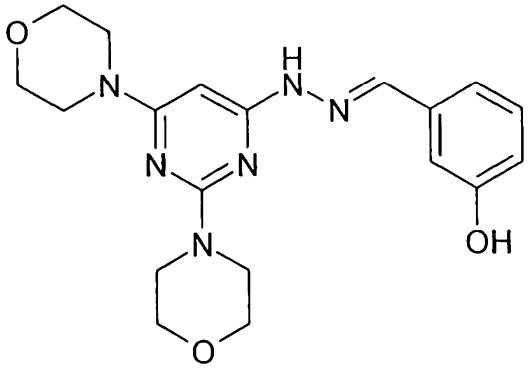
[m/z]：409

第116圖顯示出實施例4之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>40

依據實施例5之化合物：

3-[(2,6-二嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-腙醯甲基]-酚



HP-AN003030-E11

MW：384.43

製造商VITAS M LABS

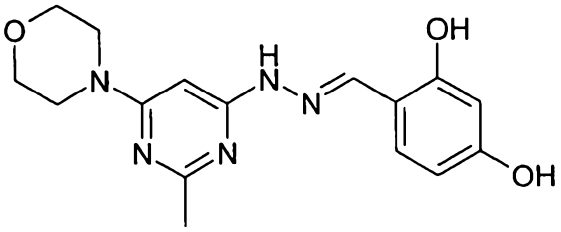
UV光譜：λ max [nm]：214，235，321，345。

HPLC-MS：[m/z]：385

結果係顯示於第3圖中。

依據實施例6之化合物：

4-[(2-甲基-6-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-腙醯甲基]-苯-1,3-二醇



HP-AA004168-B11

MW：329.35

製造商ASINEX

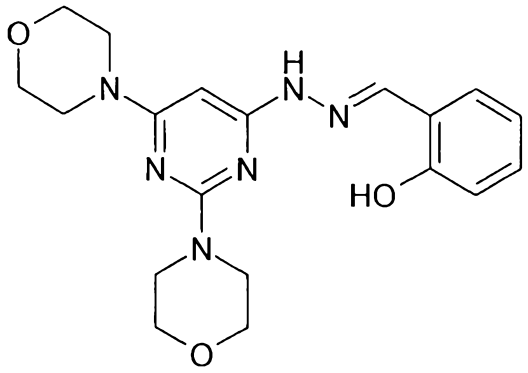
UV光譜：λ max [nm]：212，241，346

HPLC-MS：[m/z]：330

結果係顯示於第4圖中。

依據實施例7之化合物：

2-[(2,6-二嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-腙醯甲基]-酚



HP-AN003030-F11

MW：384.43

製造商VITAS M LABS

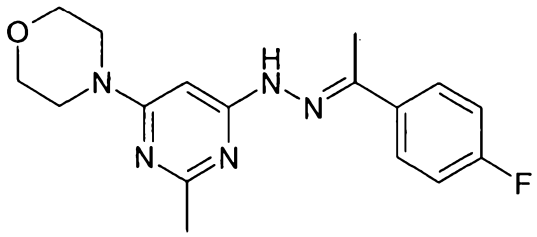
UV光譜：λ max [nm]：222，284，332

HPLC-MS：[m/z]：385

結果係顯示於第5圖中。

依據實施例8之化合物：

N-[1-(4-氟-苯基)-亞乙基]-N'-(2-甲基-6-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼



HP-AA004168-D11

MW：329.37

製造商ASINEX

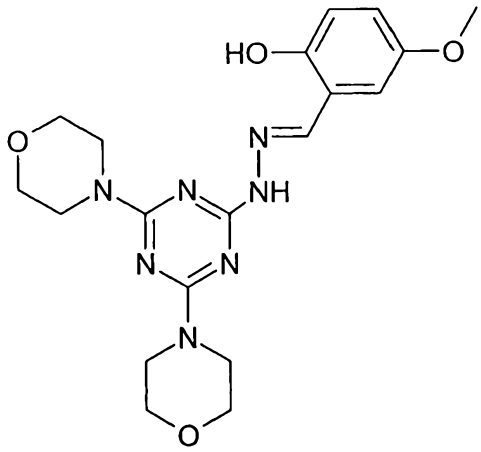
UV光譜：λ max [nm]：198，230，322

HPLC-MS：[m/z]：330

結果係顯示於第6圖中。

依據實施例9之化合物：

2-[(4,6-二嗎福啉-4-基-[1,3,5]三咁-2-基)-腙醯甲基]-4-甲氧基-酚



HP-AA004154-A01

MW：415.45

製造商ASINEX

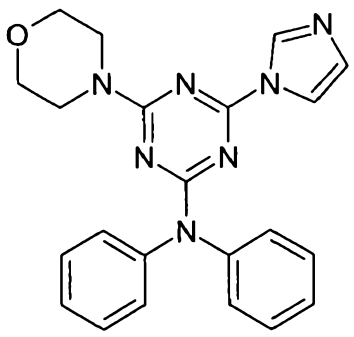
UV光譜：λ max [nm]：232，290，343

HPLC-MS：[m/z]：416

結果係顯示於第7圖中。

依據實施例10之化合物：

(4-咪唑-1-基-6-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三咁-2-基)-二苯基-胺



HP-AN004039-H04

MW：399.48

製造商VITASMLAB

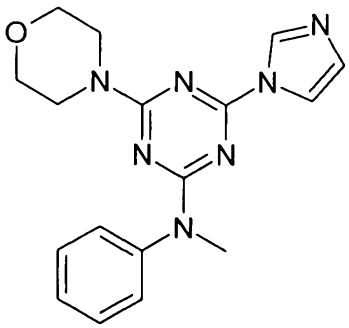
UV光譜：λ max [nm]：195，239

HPLC-MS：[m/z]：400

結果係顯示於第8圖中。

依據實施例11之化合物：

(4-咪唑-1-基-6-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基)-甲基-苯基-胺



HP-AN004039-F04

MW：337.38

製造商VITASMLAB

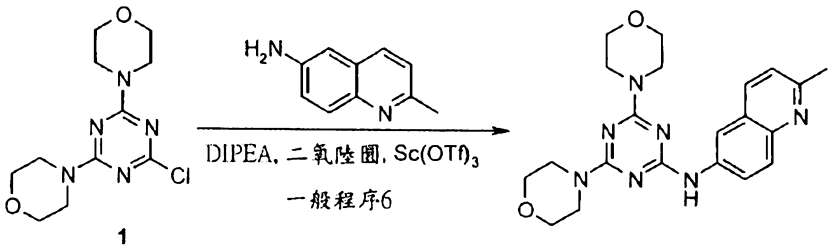
UV光譜：λ max [nm]：190，202，235

HPLC-MS：[m/z]：338

結果係顯示於第9圖中。

**實施例12**

(4,6-二嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基)-(2-甲基-喹啉-6-基)-胺



將6-胺-2-甲基喹啉(30 mg，0.19 mmol)添加至2-氯-4,6-二嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡(50 mg，0.18 mmol)的溶液於二氧陸圜(0.5 ml)內，接著DIPEA(92 μl，0.53 mmol)以及該混合物係於50℃加熱歷時1 h。將溫度增加至90℃歷時1 h以及100℃歷時18 h。已經發現只有4%轉化成所欲的產物因而將該混合物與過量的6-胺-2-甲基喹啉及催化性三氟甲磺酸鈧一起轉移至一微波管。該混合物係於微波爐中在150℃加熱歷時總共3.5 h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮。該粗製殘餘物係由MeOH予以碾磨以提供標題化合物(17 mg，24%)。

MW：407.48

HPLCMS(如關於實施例113-117的化合物所說明之方法A)：[m/z]：408

第112圖顯示出實施例12之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50

**生產實施例13至104：**

以下的實施例13至104中採用下列分析方法：

**分析性HPLC-MS**

**方法A**

管柱：Waters Atlantis dC18 (2.1 x 100 mm，3 μm管柱)

流速0.6 ml/min

溶劑A：0.1%甲酸/水

溶劑B：0.1%甲酸/乙腈

注射體積：3 μl

管柱溫度 40℃

UV偵測波長：215 nm

洗提液：0 min (=分鐘)至5 min，固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑B至100%溶劑B；5 min至5.4 min，100%溶劑B；5.4 min至5.42 min，固定梯度由100%溶劑B至95%溶劑A+ 5%溶劑B；5.42 min至7.00 min，95%溶劑A+ 5%溶劑B

**方法B**

管柱：Waters Atlantis dC18 (2.1 x 50 mm，3 μm)

溶劑A：0.1%甲酸/水

溶劑B：0.1%甲酸/乙腈

流速1 ml/min

注射體積 3 μl

UV偵測波長：215 nm

洗提液：0至2.5 min，固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑B至100%溶劑B；2.5 min至2.7 min，100%溶劑B；2.71至3.0 min，95%溶劑A+ 5%溶劑B。

**方法C**

管柱：Waters Atlantis dC18 (2.1 x 30 mm，3 μm管柱)

流速1 ml/min

溶劑A：0.1%甲酸/水

溶劑B：0.1%甲酸/乙腈

注射體積：3 μl

UV偵測波長：215 nm

洗提液：0 min至1.5 min，固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑B至100%溶劑B；1.5 min至1.6 min，100%溶劑B；1.60 min至1.61 min，固定梯度由100%溶劑B至95%溶劑A+ 5%溶劑B；1.61 min至2.00 min，95%溶劑A+ 5%溶劑B。

MS偵測使用Waters LCT或LCT Premier，或是ZQ或ZMD

UV偵測使用Waters 2996光二極體陣列或Waters 2787 UV或Waters 2788 UV

**方法D**

管柱：Atlantis dC18 50 mm x 3 mm；3 μm

移動相A：0.1%甲酸/水

移動相B：0.1%甲酸/乙腈

流速0.8 ml/min.

偵測波長：二極體陣列光譜λ max (伴隨210-350 nm範圍內之掃描)

抽樣率：5

管柱溫度：35℃

注射體積：5 μl

洗提液：0 min 95%溶劑A+ 5%溶劑B，0.2 min 95%溶劑A+ 5%溶劑B；0.2 min至3.2 min 固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑B至5%溶劑A與95%溶劑B；5 min 5%溶劑A與95%溶劑B；5 min至5.2 min 固定梯度由5%溶劑A與95%溶劑B至95%溶劑A+ 5%溶劑B；5.5 min 95%溶劑A與5%溶劑B。

MS偵測使用Waters LCT或LCT Premier，或是ZQ或

ZMD

UV偵測使用Waters 2996光二極體陣列或Waters 2787 UV或Waters 2788 UV

**方法E**

管柱：Phenomenex Gemini C18 2.0 x 100 mm；3 μm

移動相A：2 mM 碳酸氫銨，緩衝至pH=10

移動相A：乙腈

流速0.5 ml/min.

UV偵測波長：215 nm

管柱溫度：60℃

注射體積：3 μl

洗提液：0 min 95%溶劑A+ 5%溶劑B，0.2 min至5.50 min，固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑B至100%溶劑B；5.50 – 5.90 min 100%溶劑B；5.90 - 5.92 min梯度由100%溶劑B至95%溶劑A+ 5%溶劑B。

**製備型HPLC –中性條件**

管柱：Waters SunFire Prep C18 OBD (5 μm 19 x 100 mm)

流速20 ml/min

溶劑A：水

溶劑B：乙腈

注射體積：1000μl

管柱溫度：環境溫度

偵測：UV基礎的

洗提液：0 min至2 min，5%溶劑B+ 95%溶劑A；2 min至2.5 min固定梯度至10%溶劑B+ 90%溶劑A，2.5 min至14.5 min固定梯度至100%溶劑B；14.5 min至16.5 min，100%溶劑B；16.5至16.7 min固定梯度至5% B + 95% A；16.7 min至17.2 min，5%溶劑B+ 95%溶劑A。

具119 UV偵測器及5.11 Unipoint控制軟體之Gilson半製備HPLC模組

**製備型HPLC –酸性條件**

管柱：Waters SunFire Prep C18 OBD (5 μm 19 x 100 mm)

流速26 ml/min

溶劑A：0.1% TFA/水

溶劑B：0.1% TFA/乙腈

注射體積：1000 μl

管柱溫度：環境溫度

偵測：質量基礎的

洗提液：0 min至1 min 90%溶劑A+ 10%溶劑B；1 min至7.5 min，固定梯度由90%溶劑A+ 10%溶劑B至100%溶劑B；7.5 min至9 min，100%溶劑B；9 min至9.1 min，固定梯度由1000%溶劑B至90%溶劑A+ 10%溶劑B；9.1 min至10 min，90%溶劑A+ 10%溶劑B。

Waters Micromass平台LCZ單四偶極質譜儀。

Waters 600溶劑遞送系統

Waters 515輔助泵

Waters 2487 UV偵測器

Gilson 215自動取樣器及分級收集器

**製備型HPLC –鹼性條件**

管柱：XBridge Prep C18 OBD (5 μm 19 x 100 mm)

流速20 ml/min

溶劑A：水+ 0.2%氫氧化銨

溶劑B：乙腈+ 0.2%氫氧化銨

注射體積：1000 μl

管柱溫度：環境溫度

偵測：導引式UV

洗提液：0 min至2 min，5%溶劑B+ 95%溶劑A；2 min至2.5 min固定梯度至10%溶劑B+ 90%溶劑A，2.5 min至14.5 min固定梯度至100%溶劑B；14.5 min至16.5 min，100%溶劑B；16.5至16.7 min 固定梯度至5% B + 95% A；16.7 min至17.2 min 5%溶劑B+ 95%溶劑A。

具119 UV偵測器及5.11 Unipoint控制軟體之Gilson半製備HPLC模組

閃蒸矽凝膠層析術係於矽凝膠230-400篩目或於預裝填之矽卡匣上進行。

微波反應係使用CEM Discover或Explorer聚焦微波裝置進行。

化合物的命名

一些化合物係單離為TFA或HCl鹽，但是此並不反應於其等之化學名。於本發明的上下文中，化學名因而代表該

化合物於中性形式以及如同TFA鹽或一些其他的鹽，當適用時，特別是藥學上可接受的鹽類。

縮寫：

| | |
|---|---|
| nBuLi | 正丁基鋰 |
| nBuOH | 正丁醇 |
| cat | 催化性 |
| mCPBA | 間氯過氧苯甲酸 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DIPEA | N,N-二異丙基乙胺(N,N-disopropylethylamine) |
| DMF | N,N-二甲基甲醯胺 |
| $Et_2O$ | 二乙醚 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| EtOH | 乙醇 |
| h | 小時 |
| HPLC | 高效液相層析法 |
| LiHMDS | 六甲基二矽胺化鋰(lithium hexamethyldisilazide) |
| MeCN | 乙腈 |
| MeOH | 甲醇 |
| min | 分鐘 |
| MW | 分子量 |
| NaOMe | 甲氧鈉 |
| $Pd_2(dba)_3$ | 三(二亞苄基丙酮)二鈀(0) |

| | |
|---|---|
| nPrOH | 正丙醇 |
| Py | 吡啶 |
| TEA | 三乙胺 |
| THF | 四氫呋喃 |
| TMSOTf | 三氟甲磺酸三甲基矽酯 |

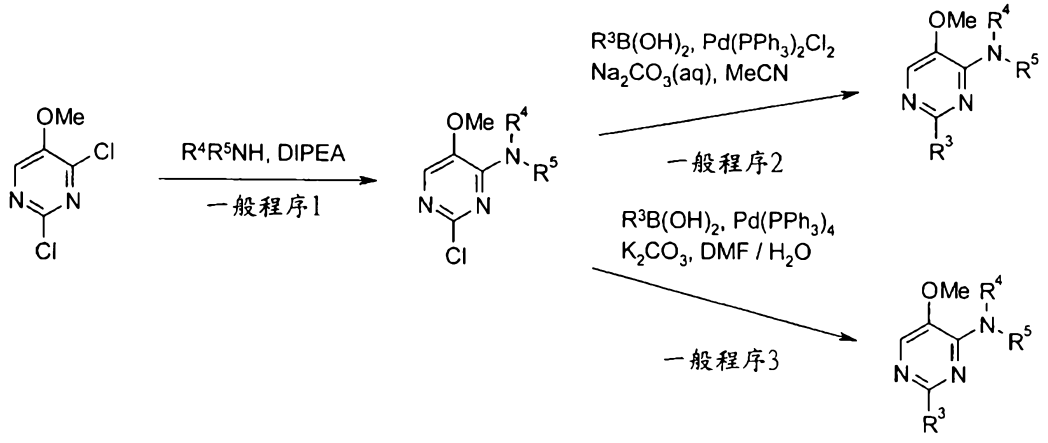
IC50 [μM]值係以以上說明的方式來決定。

一些起始化合物為商業上可得的，舉例而言，一些二氯嘧啶與三氯嘧啶。此等係藉由相似於通常說明的合成方法之方法予以反應(參見專利全文以及下列的一般程序)，如同熟悉此藝者所知道的，以形成最終產物。來自Sigma Aldrich之4,6-二氯嘧啶[1193-21-1]與2,4,6-三氯嘧啶[3764-01-01]係提及為商業上的起始化合物之實例。

實施例13：

實施例13的化合物係依照下列的途徑1來生產：

途徑1




一般程序1：

2-(氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺

將異丙胺(0.86 ml，10.02 mmol)逐滴地添加至2,4-二氯

-5-甲氧基-嘧啶(1.63 g，9.11 mmol)的溶液與DIPEA(1.91 ml，10.93 mmol)於EtOH(33 ml)內。該反應混合物係於室溫下攪拌歷時29 h以及於真空下予以濃縮。將該殘餘物溶解於EtOAc之內且用飽和的含水$NaHCO_3$溶液與鹽水予以清洗。將有機相乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮。粗製產物係藉由用EtOAc/庚烷(45:55)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(1.1 g，60%)。

MW：201.66

HPLCMS (方法B)：[m/z]：202

一般程序2：

異丙基-(5-甲氧基-2-苯基-嘧啶-4-基)-胺(實施例13)

將雙(三苯膦)二氯化鈀(27 mg，36 μmol)添加至(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺(150 mg，0.75 mmol)、苯硼酸(90 mg，0.75 mmol)、$Na_2CO_3$(配於水之1 M溶液，0.75 ml，1.50 mmol)與MeCN(1.5 ml)的混合物於一微波管中。該混合物係用$N_2$予以除氣歷時5 min。該反應混合物係於微波爐中在150 °C加熱歷時5 min。將該反應混合物予以過濾以及將該濾液的有機相予以分離。該水相係用EtOAc(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮。粗製產物係藉由製備型HPLC(中性條件)予以純化以提供標題化合物(95 mg，52%)。

MW：243.31

HPLCMS (方法A)：[m/z]：244

第10圖顯示出實施例13之化合物的MS色層分析圖、

MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50

**實施例14**

異丙基-(5-甲氧基-2-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-胺

以使用途徑1一般程序2之相似的方式，雙(三苯膦)二氯化鈀(36 mg，51 μmol)、(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺(200 mg，1.0 mmol)、吡啶-4-基硼酸(120 mg，1.0 mmol)、$Na_2CO_3$(配於水之1 M溶液，0.5 ml，2.0 mmol)提供標題化合物(20 mg，7%)，在藉由製備型HPLC(中性條件)予以純化之後。

MW：244.30

HPLCMS (方法A)：[m/z]：245

第11圖顯示出實施例14之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50

**實施例15**

一般程序3：

異丙基-[5-甲氧基-2-(1H-吡咯-2-基)嘧啶-4-基]-胺

(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺(0.2 g，0.99 mmol)、碳酸鉀(0.27 g，1.9 mmol)、N-Boc-2-吡咯硼酸(0.31 g，1.4mmol)，於DMF(3 ml)和水(1.5 ml)內予以除氣以及於氬中添加四(三苯膦基)鈀(0) (57 mg，0.05 mmol)。該反應混合物係於微波爐中在150℃加熱歷時10 min。添加水(10ml)以及水相係用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾

燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/己烷(1:9-3:7)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.048 g，21%)。

MW：232.28

HPLCMS (方法A)：[m/z]：233

第12圖顯示出實施例15之化合物的LC色層分析圖、MS光譜及MS色層分析圖。

IC50 [μM]：>50

**實施例16**

異丙基-[5-甲氧基-2-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基]-胺

以使用途徑1，一般程序3之相似的方式，(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺(0.1 g，0.4 mmol)、碳酸鉀(0.14 g，0.98 mmol)、1H-吡唑-5-硼酸(82 mg，0.68 mmol)以及四(三苯膦基)鈀(0)(0.06 g，0.034 mmol)提供標題化合物(27 mg，25%)，在藉由用DCM/MeOH (98:2)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

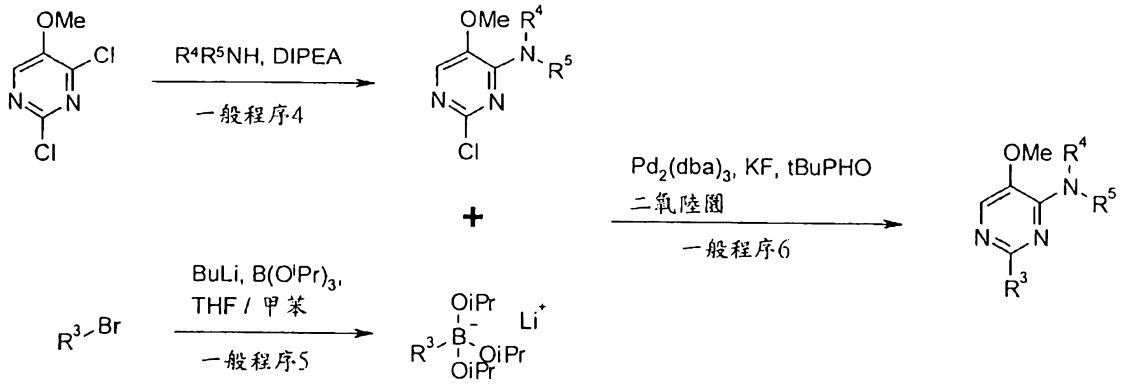
MW：233.27

HPLCMS (方法A)：[m/z]：234

第13圖顯示出實施例16之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50

途徑2




一般程序4：

(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-乙基-胺

將2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.1 g，0.56 mmol)、乙胺(27 mg，0.64 mmol)與DIPEA(0.12 ml，0.67 mmol)溶解於乙醇(2 ml)之內以及該混合物係於室溫下攪拌歷時15 h。該混合物係於真空下予以濃縮。該殘餘物係用水(15ml)予以稀釋以及該反應混合物係用EtOAc(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮以提供標題化合物(104 mg，100%)。

MW：187.63

HPLCMS (方法D)：[m/z]：188

(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丁基-胺

以使用途徑2一般程序4之相似的方式，2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.3 g，1.6 mmol)、異-丁胺(0.13 g，1.84 mmol)與DIPEA(0.58 ml，3.3 mmol)提供標題化合物(0.36 g，99%)。

MW：215.68

HPLCMS (方法D)：[m/z]：216

(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-環丙基甲基-胺

以使用途徑2一般程序4之相似的方式，2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.3 g，1.6 mmol)、環丙甲胺鹽酸鹽(0.20 g，1.84 mmol)及DIPEA (0.58 ml，3.3 mmol)提供標題化合物(0.36 g，99%)。

MW：213.67

HPLCMS (方法D)：[m/z]：214

苯甲基-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-胺

以使用途徑2一般程序4之相似的方式，2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.3 g，1.6 mmol)、苯甲基胺(0.20 g，1.84 mmol)與DIPEA(0.58 ml，3.3 mmol)提供標題化合物(0.42 g，97%)。

MW：249.70

HPLCMS (方法D)：[m/z]：250

(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-環己基甲基-胺

以使用途徑2一般程序4之相似的方式，2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.3 g，1.6 mmol)、環己基甲胺(0.21 g，1.84 mmol)與DIPEA(0.58 ml，3.3 mmol)提供標題化合物(0.43 g，100%)。

MW：255.75

HPLCMS (方法D)：[m/z]：258

(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺

以使用途徑2一般程序4之相似的方式，2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.3 g，1.6 mmol)、二甲基胺(83 mg，1.84 mmol)與DIPEA(0.58 ml，3.3 mmol)提供標題化合物(0.31g，97%)。

MW：187.63

HPLCMS (方法D)：[m/z]：188

(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-二乙基-胺

以使用途徑2一般程序4之相似的方式，2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.3 g，1.6 mmol)、二乙胺(0.13 g，1.84 mmol)與DIPEA(0.58 ml，3.3 mmol)提供標題化合物(0.34 g，94%)。

MW：215.68

HPLCMS (方法D)：[m/z]：216

苯甲基-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-甲基-胺

以使用途徑2一般程序4之相似的方式，2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.3 g，1.6 mmol)、N-甲基苯甲基胺(0.22 g，1.84 mmol)與DIPEA(0.58 ml，3.3 mmol)提供標題化合物(0.37 g，83%)。

MW：263.73

HPLCMS (方法D)：[m/z]：264

2-氯-5-甲氧基-4-哌啶-1-基-嘧啶

以使用途徑2一般程序4之相似的方式，2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.3 g，1.6 mmol)、哌啶(0.16 g，1.84 mmol)與DIPEA(0.58 ml，3.3 mmol)提供標題化合物(0.37 g，96%)。

MW：227.7

HPLCMS (方法D)：[m/z]：228

4-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-嗎福啉

以使用途徑2一般程序4之相似的方式，2,4-二氯-5-甲氧嘧啶(0.3 g，1.6 mmol)，嗎福啉(0.16 g，1.84 mmol)與DIPEA(0.58 ml，3.3 mmol)提供標題化合物(0.38 g，98%)。

MW：229.67

HPLCMS (方法D)：[m/z]：230

**一般程序5：**

三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰

n-BuLi (791 μl，1.74 mmol)將逐滴地添加至硼酸三異丙氧酯(triisopropoxy borate) (400 μl，1.74 mmol)的溶液以及2-溴吡啶(250 mg，1.58 mmol)於THF/甲苯(1:4, 7.5 ml)內在-78℃。該反應係於-78℃攪拌歷時1.5 h以及接而允許回溫至室溫過夜。該反應係於真空下予以濃縮以提供標題化合物(421 mg，88%)，其不需要進一步純化而使用。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測因而藉由NMR來確認結構。

(5-甲氧基吡啶-2-基)三(丙-2-基氧基)硼酸鋰

以使用途徑2一般程序5之相似的方式，n-BuLi(791 μl，1.74 mmol)、硼酸三異丙氧酯(400 μl，1.74 mmol)以及2-溴-5-甲氧基-吡啶(198 mg，1.58 mmol)提供標題化合物(404 mg，94%)，其不需要進一步純化而使用。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測因而藉由1H-NMR來確認結構。

**一般程序6：**

**實施例17**

乙基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺

將$Pd_2(dba)_3$(10 mg，0.01 mmol)添加至三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(367 mg，1.50 mmol)、KF(87 mg，1.50 mmol)、t-$Bu_2PHO$(10 mg，0.06 mmol)以及(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-乙基-胺(94 mg，0.50 mmol)的混合物於除氣的

二氧陸圜(2 ml)內。該反應係被加熱至110℃歷時48 h。允許該反應混合物冷卻且予以過濾。濾餅係用EtOAc予以清洗且濾液係用水予以清洗。含水洗出液係用EtOAc(x2)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由製備型HPLC(中性條件)予以純化以提供標題化合物(9 mg，8%)。

MW：230.26

HPLCMS (方法A)：[m/z]：231

第14圖顯示出實施例17之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例18**

異丁基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(10 mg，0.01 mmol)、三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(367 mg，1.50 mmol)、KF (87 mg，1.50 mmol)、t-$Bu_2$PHO (10 mg，0.06 mmol)以及(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丁基-胺(101 mg，0.50 mmol)提供標題化合物(5 mg，4%)，在藉由製備型HPLC(中性條件)予以純化之後。

MW：258.32

HPLCMS (方法A)：[m/z]：259

第15圖顯示出實施例18之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例19**

環丙基甲基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(10 mg，0.01 mmol)、三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(367 mg，1.50 mmol)、KF(87 mg，1.50 mmol)、t-$Bu_2$PHO (10 mg，0.06 mmol)以及(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-環丙基甲基-胺(107 mg，0.50 mmol)提供標題化合物(4 mg，3%)，在藉由製備型HPLC(中性條件)予以純化之後。

MW：256.30

HPLCMS (方法A)：[m/z]：257

第16圖顯示出實施例19之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例20**

苯甲基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(19 mg，0.02 mmol)、三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(780 mg，3.19 mmol)、KF(185 mg，3.19 mmol)、t-$Bu_2$PHO(21 mg，0.13 mmol)以及苯甲基-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-胺(265 mg，1.06 mmol)提供標題化合物(4 mg，3%)，在藉由製備型HPLC(酸性條件)予以純化之後。

MW：292.34

HPLCMS (方法A)：[m/z]：293

第17圖顯示出實施例20之化合物的MS色層分析圖、

MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例21**

環己基甲基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(10 mg，0.01 mmol)、三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(367 mg，1.50 mmol)、KF(87 mg，1.50 mmol)、t-$Bu_2$PHO(10 mg，0.06 mmol)以及(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-環己基甲基-胺(128 mg，0.50 mmol)提供標題化合物(9 mg，6%)，在藉由製備型HPLC(酸性條件)予以純化之後。

MW：298.38

HPLCMS (方法A)：[m/z]：299

第18圖顯示出實施例21之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例22**

(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(20 mg，0.02 mmol)、三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(790 mg，3.25 mmol)、KF(189 mg，3.25 mmol)、t-$Bu_2$PHO (217 mg，0.13 mmol)以及(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺(203 mg，1.08 mmol)提供標題化合物(27 mg，23%)，在藉由製備型HPLC(酸性條件)予以純化之後。

MW：230.27

HPLCMS (方法A)：[m/z]：230.95

第19圖顯示出實施例22之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例23**

二乙基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(10 mg，0.01 mmol)、三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(367 mg，1.50 mmol)、KF(87 mg，1.50 mmol)、t-$Bu_2PHO$(10 mg，0.06 mmol)以及(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-二乙基-胺(108 mg，0.50 mmol)提供標題化合物(11 mg，9%)，在藉由製備型HPLC(酸性條件)予以純化之後。

MW：258.32

HPLCMS (方法A)：[m/z]：259

第20圖顯示出實施例23化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例24**

苯甲基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基-胺

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(10 mg，0.01 mmol)、三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(367 mg，1.50 mmol)、KF(87 mg，1.50 mmol)、t-$Bu_2PHO$(10 mg，0.06 mmol)以及苯甲基-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-甲基-胺(132 mg，0.50 mmol)提供標題化合物(16 mg，10%)，在藉

由製備型HPLC(酸性條件)予以純化之後。

MW：306.36

HPLCMS (方法A)：[m/z]：307

第21圖顯示出實施例24之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例25**

5-甲氧基-4-哌啶-1-基-2-吡啶-2-基-嘧啶

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(10 mg，0.01 mmol)、三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(367 mg，1.50 mmol)、KF(87 mg，1.50 mmol)、t-$Bu_2$PHO(10 mg，0.06 mmol)以及2-氯-5-甲氧基-4-哌啶-1-基-嘧啶(114 mg，0.50 mmol)在藉由製備型HPLC(酸性條件)予以純化之後提供標題化合物(20 mg，15%)。

MW：270.33

HPLCMS (方法A)：[m/z]：271

第22圖顯示出實施例25之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例26**

4-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-嗎福啉

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(20 mg，0.02 mmol)、三(丙-2-基氧基)(吡啶-2-基)硼酸鋰(820 mg，3.35 mmol)、KF(194 mg，3.35 mmol)、t-$Bu_2$PHO(22 mg，

0.13 mmol)以及4-(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-嗎福啉(256 mg，1.12 mmol)提供標題化合物(42 mg，15%)，在藉由製備型HPLC(酸性條件)予以純化之後。

MW：272.30

HPLCMS (方法A)：[m/z]：273

第23圖顯示出實施例26之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例27**

異丙基-[5-甲氧基-2-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基]-胺

以使用途徑2一般程序6之相似的方式，$Pd_2(dba)_3$(18 mg，0.02 mmol)、(5-甲氧基吡啶-2-基)三(丙-2-基氧基)硼酸鋰(902 mg，2.98 mmol)、KF(173 mg，2.98 mmol)、t-$Bu_2$PHO(19 mg，0.12 mmol)以及(2-氯-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺(200 mg，0.9 mmol)提供標題化合物(55 mg，20%)，在藉由製備型HPLC(酸性條件)予以純化之後。

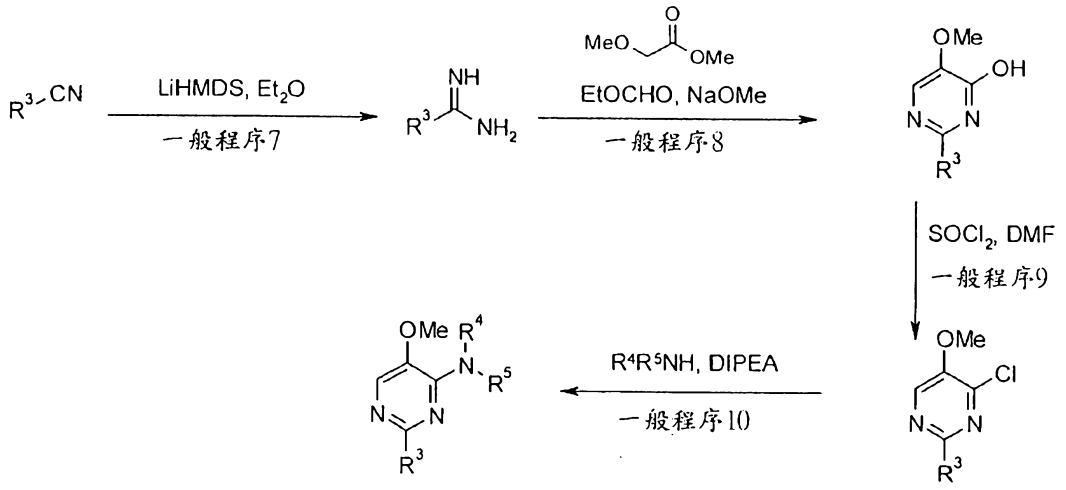
MW：274.32

HPLCMS (方法A)：[m/z]：275

第24圖顯示出實施例27之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖

IC50 [μM]：<50。

**途徑3**




一般程序7：

**實施例28**

嘧啶-2-甲脒(起始材料)

將六甲基二矽胺化鋰(Lithium hexamethyl disilazide)(配於THF之1 M溶液，20.0 ml，20.0 mmol)在0℃添加至嘧啶-2-甲腈(1.0 g，9.5 mmol)的溶液於$Et_2O$(30 ml)內。允許該反應回溫至室溫過夜。將該反應冷卻至0℃且添加3M HCl(54 ml)以及將該反應攪拌歷時30 min。添加水(135 ml)以及將有機相分離且丟棄。水相係用飽和的含水NaOH予以鹼化至pH14以及用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機萃取物予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮以提供標題化合物(0.46 g，40%)。

MW：122.13

HPLCMS (方法B)：[m/z]：123

一般程序8：

5-甲氧基-[2,2']雙嘧啶基-4-醇(實施例28)

將NaOMe(0.49 g，9.00 mmol)添加至甲氧基乙酸甲

酯(0.81 ml，8.19 mmol)的溶液和甲酸乙酯(0.99 ml，12.28 mmol)於MeOH(10 ml)內。該反應混合物係於室溫下攪拌歷時5 h。添加配於MeOH(5 ml)之嘧啶-2-甲脒(1.0 g，8.19 mmol)的溶液使接著NaOMe(0.44 g，8.19 mmol)。該混合物係於回流下加熱歷時18 h以及於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用MeOH/DCM(5:95-50:50)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.55 g，22%)。

MW：204.19

HPLCMS (方法A)：[m/z]：205

第25圖顯示出實施例28之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例29**

一般程序9：

4-氯-5-甲氧基-[2,2']雙嘧啶基

將DMF(cat)添加至5-甲氧基-[2,2']雙嘧啶基-4-醇(520 mg，2.55 mmol)的溶液於亞硫醯氯(5 ml)內以及將混合物於80℃加熱歷時15 min。該混合物係於真空下予以濃縮。殘餘物係用飽和的含水$NaHCO_3$溶液(50 ml)予以鹼化以及用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(570 mg，100%)。

MW：222.64

HPLCMS (方法A)：[m/z]：223

第26圖顯示出實施例29之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例30**

一般程序10：

異丙基-(5-甲氧基-[2,2']雙嘧啶基-4-基)-胺

將二異丙基胺(173 μl，2.02 mmol)添加至4-氯-5-甲氧基-[2,2']雙嘧啶基(100 mg，0.45 mmol)的溶液於EtOH(1.0 ml)內以及將混合物於回流下加熱歷時18 h。該反應混合物係於真空下濃縮。殘餘物係用飽和的含水$NaHCO_3$溶液(1 ml)予以鹼化以及用DCM(x3)予以萃取。有機相係用水予以清洗(x2)、乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮以提供標題化合物(89 mg，81%)。

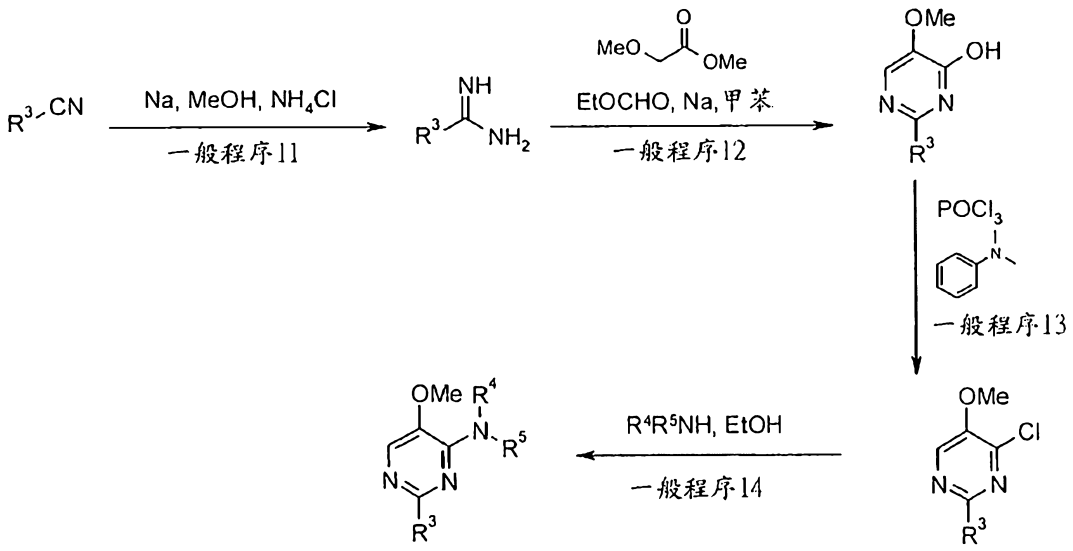
MW：245.29

HPLCMS (方法A)：[m/z]：246

第27圖顯示出實施例30之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑4




一般程序11：

吡啶-2-甲腈

將配於MeOH(5 ml)之鈉金屬(74 mg，3.2 mmol)的溶液添加至配於MeOH(25 ml)之2-氰基吡啶(3g，28 mmol)的溶液以及將混合物於室溫下攪拌歷時16 h。添加氯化銨(4.5g，84 mmol)以及該混合物係於70℃攪拌歷時3h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮。殘餘物係用EtOH予以稀釋(40 ml)以及該混合物係於回流下加熱歷時0.5 h。在冷卻之後，將該混合物予以過濾以及該濾液係於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係用$Et_2O$/異丙醇(4:1)予以清洗以及於高度真空下乾燥以獲得標題化合物為HCl鹽(4.5 g，99%)。

MW：121.4

HPLCMS (方法D)：[m/z]：122

吡咔-2-甲腈

以使用途徑4一般程序11之相似的方式，吡咔-2-甲腈(2 g，19 mmol)、鈉金屬(49 mg，2.15 mmol)、MeOH (23 ml)

以及氯化銨(3.05 g，57.1 mmol)提供標題化合物(2.7 g，93%)，在由EtOH之碾磨之後。

MW：122.13

HPLCMS (方法D)：[m/z]：122

一般程序12：

5-甲氧基-2-吡啶-2-基-3H-嘧啶-4-酮

將甲氧基乙酸甲酯(4.0 g，38 mmol)和甲酸乙酯(2.81 g，38mmol)同時地添加至配於甲苯(20 ml)之鈉(0.87 g，38 mmol)的一攪拌懸浮液以及該混合物係於室溫下攪拌歷時12 h。輕輕倒出甲苯，該殘餘物係用EtOH (20 ml)予以稀釋以及添加吡啶-2-甲脒(4.7 g，30 mmol)接著乙氧鈉的溶液(由Na 1.39 g，60 mmol與5 ml的乙醇所製備)。該反應混合物係於回流下加熱歷時15 h。在冷卻之後，將該混合物過濾以及殘餘物係用1N HCl (10 ml)予以中和。該混合物係於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係用MeOH(20 ml)予以稀釋、攪拌歷時0.25 h以及經由賽力特矽藻土(Celite)予以過濾。濾液係於真空下予以濃縮以提供標題化合物(3.7 g，61%)。

MW：203.19

HPLCMS (方法D)：[m/z]：204

5-甲氧基-2-吡哄-2-基-3H-嘧啶-4-酮

以使用途徑4一般程序12之相似的方式，甲氧基乙酸甲酯(1.0 g，9.6 mmol)、甲酸乙酯(0.71 g，9.6 mmol)及鈉(0.22 g，9.6 mmol)接著吡哄-2-甲脒(1.2 g，7.6 mmol)以及乙氧鈉(由Na 0.17 g，7.6 mmol與5 ml的乙醇所製備)提供標題化合

物(0.75 g，38%)，在藉由由MeOH之碾磨予以純化之後。

MW：204.18

HPLCMS (方法A)：[m/z]：205

5-甲氧基-2-吡啶-3-基-3H-嘧啶-4-酮

以使用途徑4一般程序12之相似的方式，甲氧基乙酸甲酯(2.0 g，19.2 mmol)、甲酸乙酯(1.42 g，19.2 mmol)、配於甲苯(20 ml)之鈉(0.44 g，19.2 mmol)菸鹼脒鹽酸鹽(nicotinamidine hydrochloride) (2.4 g，15 mmol)提供標題化合物(1.23 g，39%)。

MW：203.19

HPLCMS (方法D)：[m/z]：204

一般程序13：

4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶

5-甲氧基-2-吡啶-2-基-3H-嘧啶-4-酮(4.2 g，20.68 mmol)以及$POCl_3$(31.58 g，206 mmol)於N,N-二甲苯胺(6 ml)內係於回流下加熱歷時1 h。在冷卻之後，將混合物傾倒至冰內(200 ml)以及將該混合物用飽和的含水$NaHCO_3$予以鹼化至pH 8-9。水相係用EtOAc (x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/MeOH(97:3)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(2.2 g，48%)。

MW：221.64

HPLCMS (方法D)：[m/z]：223

4-氯-5-甲氧基-2-吡咔-2-基-嘧啶

以使用途徑4一般程序13之相似的方式，5-甲氧基-2-吡咔-2-基-3H-嘧啶-4-酮(0.6 g，2.94 mmol)、$POCl_3$(4.5 g，29.4 mmol)及N,N-二甲苯胺(0.8 ml)提供標題化合物(44 mg，6%)，在藉由用EtOAc/己烷(3:7)作為洗提液之管柱層析法予以純化之後。

MW：222.63

HPLCMS (方法D)：[m/z]：223

4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-3-基-嘧啶

以使用途徑4一般程序13之相似的方式，5-甲氧基-2-吡啶-3-基-3H-嘧啶-4-酮(0.4 g，19 mmol)、$POCl_3$(3 g，19 mmol)及N,N-二甲苯胺(0.3 ml)提供標題化合物(0.16 g，43%)，在藉由用DCM/MeOH (95:5)之管柱層析法的純化之後。

MW：221.64

HPLCMS (方法D)：[m/z]：222

**實施例31**

一般程序14：

(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-(3苯基-丙基)-胺

將4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(0.1 g，0.45 mmol)、3苯基丙-1-胺(73 mg，0.54 mmol)與DIPEA(0.12 g，0.9 mmol)溶解於EtOH(2 ml)之內以及混合物係於80℃攪拌歷時15 h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮。殘餘物係用水(15ml)予以稀釋以及水相係用EtOAc(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃

縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/MeOH(95:5)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(65 mg，45%)。

MW：320.38

HPLCMS (方法A)：[m/z]：321

第28圖顯示出實施例31之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例32**

乙基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基-胺

以使用途徑4一般程序14之相似的方式，4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(50 mg，0.22 mmol)、N-甲基乙胺(15 μl，0.27 mmol)與DIPEA(50 μl，0.27 mmol)提供標題化合物(29 mg，53%)，在藉由用DCM/配於MeOH中的1% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

MW：244.29

HPLCMS (方法A)：[m/z]：245

第29圖顯示出實施例32之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例33**

異丙基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基-胺

以使用途徑4一般程序14之相似的方式，4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(50 mg，0.22 mmol)、N-甲基-異丙胺(19 mg，0.27 mmol)與DIPEA(0.05 ml，0.27 mmol)提供標題化

合物(23 mg，39%)，在藉由用DCM/配於MeOH中的1% $NH_3$ (95:5)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

MW：258.31

HPLCMS (方法A)：[m/z]：259

第30圖顯示出實施例33之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例34**

異丁基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基-胺

以使用途徑4一般程序14之相似的方式，4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(50 mg，0.22 mmol)、N-甲基-異-丁胺(20 μl，0.27 mmol)與DIPEA(50 μl，0.27 mmol)提供標題化合物(30 mg，49%)，在藉由用DCM/配於MeOH中的1% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

MW：272.35

HPLCMS (方法A)：[m/z]：273

第31圖顯示出實施例34之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例35**

(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-丙基-胺

以使用途徑4一般程序14之相似的方式，4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(50 mg，0.22 mmol)、丙胺(15 μl，0.27 mmol)與DIPEA(50 μl，0.27 mmol)提供標題化合物(24 mg，

44%)，在藉由用DCM/配於MeOH中的1% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

MW：244.29

HPLCMS (方法A)：[m/z]：245

第32圖顯示出實施例35之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

實施例36

丁基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺

以使用途徑4一般程序14之相似的方式，4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(50 mg，0.22 mmol)、丁胺(20 μl，0.27 mmol)與DIPEA(50 μl，0.27 mmol)提供標題化合物(26 mg，45%)，在藉由用DCM/配於MeOH中的1% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

MW：258.31

HPLCMS (方法A)：[m/z]：259

第33圖顯示出實施例36之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例37**

(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-苯乙基-胺

以使用途徑4一般程序14之相似的方式，4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(50 mg，0.22 mmol)、苯乙胺(30 μl，0.27 mmol)與DIPEA(50 μl，0.27 mmol)提供標題化合物(28 mg，

48%)，在藉由用DCM/配於MeOH中的1% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

MW：306.32

HPLCMS (方法A)：[m/z]：307

第34圖顯示出實施例37之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例38**

異丙基-(5-甲氧基-2-吡咔-2-基-嘧啶-4-基)-胺

以使用途徑4一般程序14之相似的方式，4-氯-5-甲氧基-2-吡咔-2-基-嘧啶(44 mg，0.19 mmol)、異丙基胺(25 μl，0.29 mmol)與DIPEA(67 μl，0.39 mmol)提供標題化合物(27 mg，60%)，在藉由用DCM/MeOH (95:5)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

MW：245.28

HPLCMS (方法A) [m/z]：246

第35圖顯示出實施例38之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例39**

異丙基-(5-甲氧基-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺

以使用一般程序14之相似的方式，4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-3-基-嘧啶(0.15 g，0.67 mmol)、異丙基胺(43 μl，0.74 mmol)與DIPEA(0.13 ml，0.81 mmol)提供標題化合物(39

mg，24%)，在藉由用DCM/MeOH (98:2)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

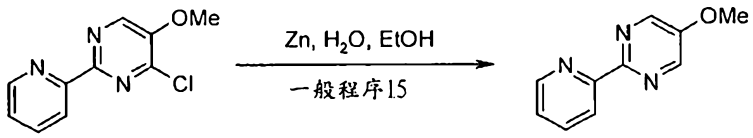
MW：244.29

HPLCMS (方法A)：[m/z]：245

第36圖顯示出實施例39之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑5




**實施例40**

一般程序15：

5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶

將鋅粉末(1.0 g，15.8 mmol)和水(2.4 ml)添加至配於EtOH(5.4 ml)之4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(0.2 g，0.9 mmol)的溶液以及混合物係於60℃加熱歷時5 h。在冷卻之後，將該混合物予以過濾且濾液係於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(23 mg，14%)。

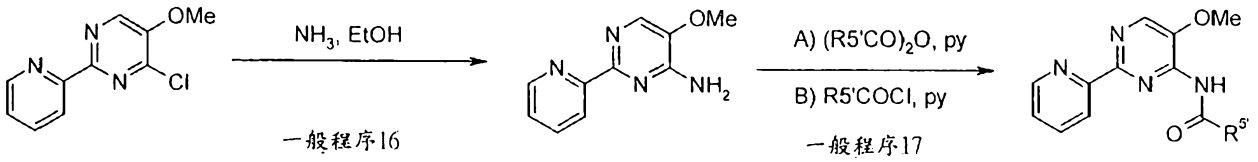
MW：187.20

HPLCMS (方法A)：[m/z]：188

第37圖顯示出實施例40之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑6




一般程序16：

**實施例41**

5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺

配於EtOH(5 ml)之4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(1.0 g，4.52 mmol)係於0℃用氨氣沖洗歷時0.3 h。反應混合物係於140℃加熱歷時12 h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$(97:3)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.7 g，78%)。

MW：202.21

HPLCMS (方法A)：[m/z]：203

第38圖顯示出實施例41之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例42**

一般程序17：

N-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-乙醯胺

將乙酸酐(0.05 g，0.49 mmol)於0℃添加至配於吡啶(0.5 ml)之5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺(0.05 g，0.25 mmol)

的溶液以及混合物係於室溫下攪拌歷時12 h。該混合物係用水予以稀釋(7 ml)以及水相係用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$(95:5)及1%氨作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(25 mg，41%)。

MW：244.29

HPLCMS (方法A)：[m/z]：245

第39圖顯示出實施例42之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例43**

N-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-苯甲醯胺

以使用途徑6一般程序17之相似的方式，5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺(45 mg，0.22 mmol)、苯甲醯氯(59 mg，0.42 mmol)以及吡啶(0.5 ml)提供標題化合物(20 mg，29%)，在藉由用DCM/MeOH(95:5)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

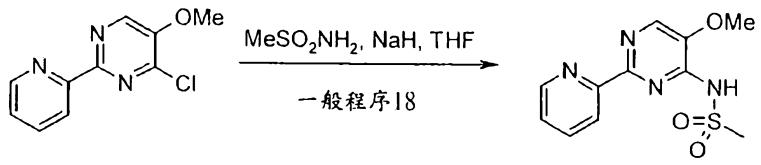
MW：306.31

HPLCMS (方法A)：[m/z]：307

第40圖顯示出實施例43之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

途徑7




一般程序18：

**實施例44**

N-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲磺醯胺的合成

將甲磺醯胺(47 mg，0.49 mmol)添加至配於THF(0.5 ml)之氫化鈉(配於礦物油之60%，20 mg，0.5 mmol)的溶液中以及混合物係於室溫下攪拌歷時0.5 h。添加配於DMSO(0.5 ml)之4-氯-5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(0.10 g，0.45 mmol)以及該混合物係於120℃加熱歷時1 h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$ (97:3)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(27 mg，27%)。

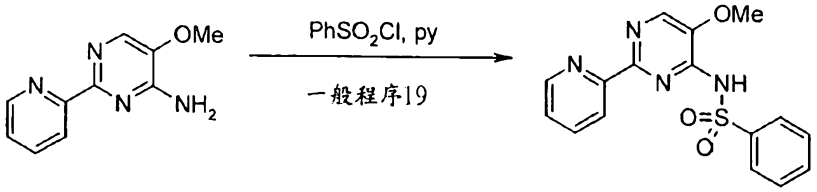
MW：280.30

HPLCMS (方法A)：[m/z]：281

第41圖顯示出實施例44之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

途徑8




一般程序19：

**實施例45**

N-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-苯磺醯胺

將苯磺醯氯(43 mg，0.24 mmol)添加至配於吡啶(0.3 ml)之5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺(50 mg，0.24 mmol)的溶液以及混合物係於80℃加熱歷時16 h。在冷卻之後，該反應混合物係用水(10 ml)予以稀釋以及水相係用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(15 mg，18%)。

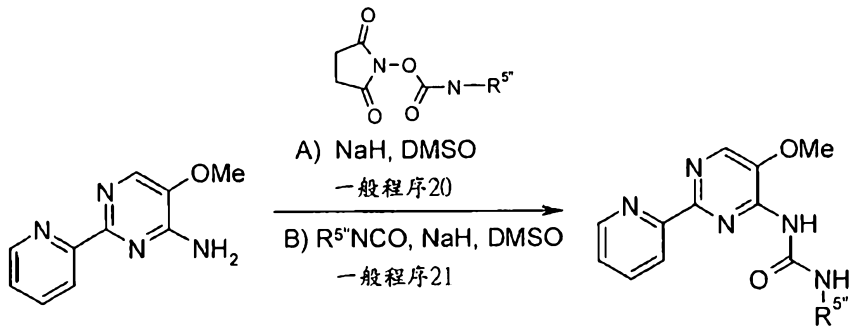
MW：342.37

HPLCMS (方法A)：[m/z]：343

第42圖顯示出實施例45化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

途徑9




一般程序20：

**實施例46**

1-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲

將氫化鈉(配於礦物油之60%，12 mg，0.29 mmol)於0℃添加至配於DMSO(1 ml)之5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺(50 mg，0.24 mmol)的溶液以及混合物予以攪拌歷時0.25 h。逐滴地添加N-琥珀醯亞胺基-N-甲基 胺甲酸酯(51 mg，0.29 mmol)以及該混合物係於室溫下攪拌歷時4 h。該反應混合物係用冰水(10 ml)予以稀釋以及水相係用EtOAc(x2)予以萃取。將組合的有機相用鹽水清洗，乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之0.1% $NH_3$(97:3)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(21 mg，32%)。

MW：259.26

HPLCMS (方法A)：[m/z]：260

第43圖顯示出實施例46之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例47**

一般程序21：

1-異丙基-3-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-脲

將氫化鈉(配於礦物油之60%，13 mg，0.3 mmol)添加至配於DMSO(1 ml)之5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺(50 mg，0.24 mmol)的溶液以及混合物係於室溫下攪拌歷時0.25 h。於室溫下添加異氰酸異丙酯(42 mg，0.49 mmol)以及該混合物係於80℃攪拌歷時14 h。該混合物係用水(10 ml)予以稀釋以及水相係用EtOAc(x2)予以萃取。將組合的有機

相用鹽水清洗，乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之3% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(23 mg，32%)。

MW：287.31

HPLCMS (方法A)：[m/z]：288

第44圖顯示出實施例47化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例48**

1-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-3苯基-脲的合成

以使用途徑9一般程序21之相似的方式，5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺(50 mg，0.24 mmol)、氫化鈉(配於礦物油之60%，12 mg，0.29 mmol)與異氰酸苯酯(35 mg，0.29 mmol)提供標題化合物(16 mg，20%)，在藉由用DCM/配於MeOH中的0.1% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

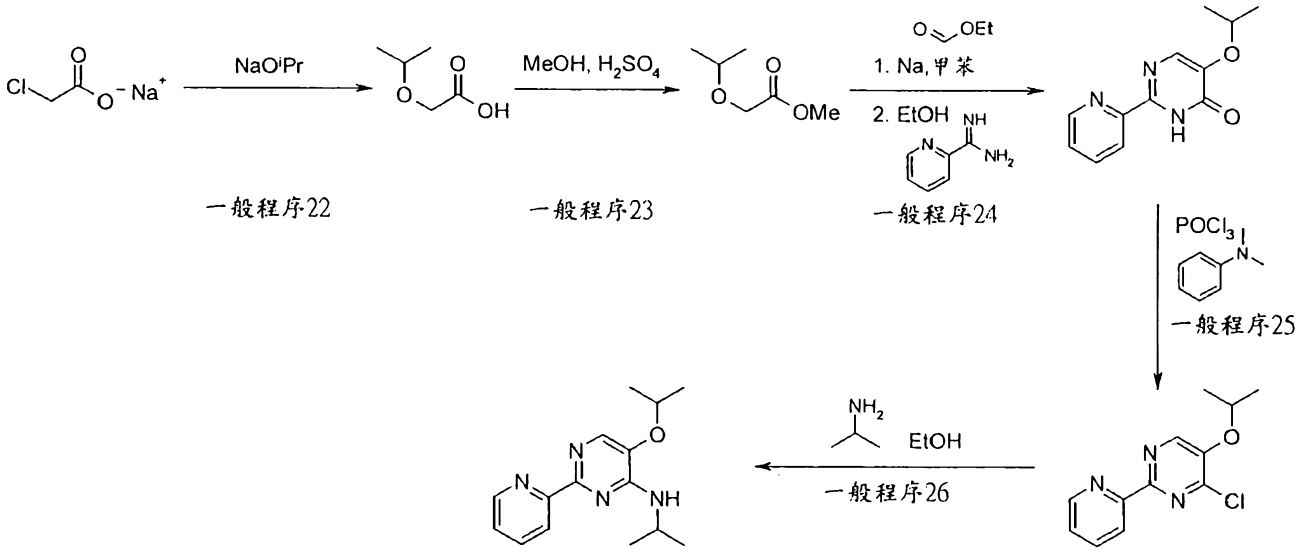
MW：321.33

HPLCMS (方法A)：[m/z]：322

第45圖顯示出實施例48之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑10




一般程序22：

異丙氧基-乙酸

將氯乙酸鈉鹽(20 g，171 mmol)於80℃分批地添加至異丙氧鈉的溶液(由5.92 g的鈉及60 ml的異丙醇所製備)。該反應混合物係於回流下加熱歷時4h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮。殘餘物係用水(80 ml)予以稀釋以及用1N HCl予以酸化至pH 2-3。水相係用EtOAc(x6)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮以提供標題化合物(18 g，89%)，其不需進一步純化而使用。

一般程序23：

異丙氧基-乙酸甲酯

將亞硫醯氯(22.2 ml，303 mmol)於-5℃逐滴地添加至配於MeOH(70 ml)之異丙氧基-乙酸(17.9 g，179 mmol)的溶液。反應混合物係於回流下加熱歷時9 h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮。殘餘物係用飽和的含水

$NaHCO_3$溶液(100 ml)予以稀釋以及用$Et_2O$(x2)予以萃取。將組合的有機相用鹽水清洗，乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物為黃色的油(15.5 g，78%)，其不需進一步純化而使用。

一般程序24：

5-異丙氧基-2-吡啶-2-基-3H-嘧啶-4-酮

將異丙氧基-乙酸甲酯(1.0 g，7.5 mmol)和甲酸乙酯(0.56 g，7.5 mmol)同時添加至配於甲苯(20 ml)之鈉(0.18 g，7.5 mmol)的攪拌懸浮液以及混合物係於室溫下攪拌歷時12 h。輕輕倒出甲苯，殘餘物係用EtOH予以稀釋(20 ml)以及添加吡啶-2-甲脒(0.83 g，5.3 mmol)接著乙氧鈉的溶液(由配於5 ml的EtOH之Na 0.35 g，15 mmol所製備)。該反應混合物係於回流下加熱歷時20 h。將該混合物過濾以及該殘餘物係用1N HCl(10 ml)予以中和。該混合物係於真空下濃縮以及粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$(98:2)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.18 g，11%)。

MW：231.25

HPLCMS (方法D)：[m/z]：232

一般程序25：

4-氯-5-異丙氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶

溶液5-異丙氧基-2-吡啶-2-基-3H-嘧啶-4-酮(0.18 g，0.78 mmol)和$POCl_3$(0.76 ml，7.8 mmol)於N,N-二甲苯胺(0.22 ml)係於回流下加熱歷時1h。將反應混合物傾倒至冰

(50 ml)內以及用飽和的含水$NaHCO_3$溶液予以鹼化至pH 8-9。水相係用EtOAc(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$(98:2)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.14 g，72%)。

MW：249.69

HPLCMS (方法D)：[m/z]：250

一般程序26：

**實施例49**

(5-異丙氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺

將4-氯-5-異丙氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶(0.13 g，0.52 mmol)、異丙胺(45 µl，0.52 mmol)與DIPEA(0.18 ml，1.04 mmol)溶解於EtOH(2 ml)之內以及混合物係於80℃攪拌歷時15 h。在冷卻之後，該混合物係於真空下予以濃縮。殘餘物係用水(15ml)予以稀釋以及水相係用EtOAc(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$(95:5)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(55 mg，38%)。

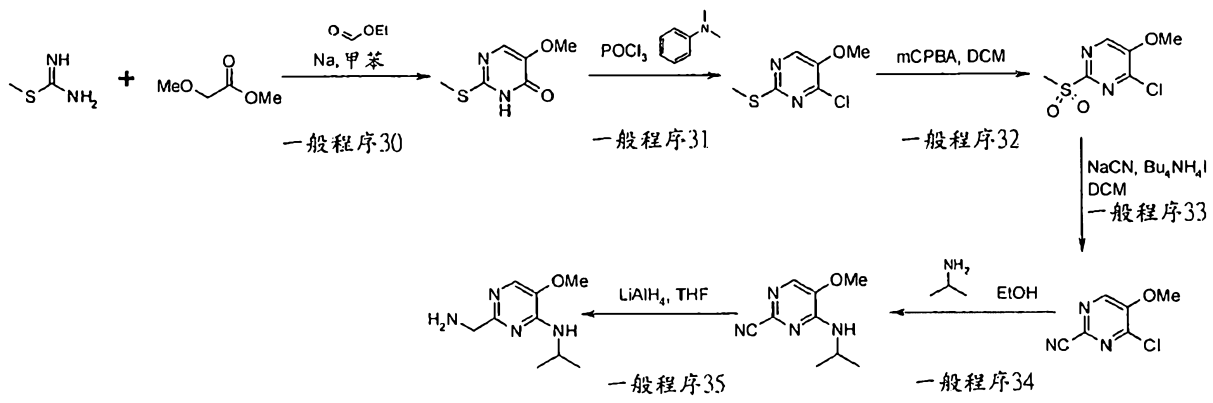
MW：272.34

HPLCMS (方法A)：[m/z]：273

第46圖顯示出實施例49之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [µM]：>50。

途徑12




一般程序30：

5-甲氧基-2-甲基磺醯基-3H-嘧啶-4-酮

將甲氧基乙酸甲酯(2.0 g，19.2 mmol)和甲酸乙酯(1.42 g，19.2 mmol)同時添加至配於甲苯(20 ml)之鈉(0.44 g，19.2 mmol)的一攪拌懸浮液以及混合物係於室溫下攪拌歷時12 h。輕輕倒出甲苯，粗製殘餘物係用EtOH(20 ml)予以稀釋以及一次性添加S-甲基硫脲(1.3 g，15 mmol)，接著乙氧鈉(由Na 0.35 g，15 mmol及5 ml的EtOH所製備)的溶液。該反應混合物係於回流下加熱歷時15 h。將該混合物予以過濾以及殘餘物係用1N HCl (10 ml)予以中和。溶劑係於真空下移除。粗製殘餘物係用MeOH(20 ml)予以稀釋，攪拌歷時0.25 h以及經由賽力特矽藻土予以過濾。該濾液係於真空下予以濃縮以提供標題化合物(0.5 g，21%)。

MW：172.20

HPLCMS (方法D)：[m/z]：173

一般程序31：

4-氯-5-甲氧基-2-甲基磺醯基-嘧啶

5-甲氧基-2-甲基磺醯基-3H-嘧啶-4-酮(0.77 g，4.4 mmol)的溶液和配於N,N-二甲苯胺(0.4 ml)之$POCl_3$(6.8 g，44 mmol)係於回流下加熱歷時1h。將反應混合物傾倒至冰(50 ml)內以及用飽和的含水$NaHCO_3$予以鹼化至pH 8-9且水相係用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/己烷(1:9-4:6)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.2 g，33%)。

MW：190.65

HPLCMS (方法D)：[m/z]：191

一般程序32：

4-氯-2-甲磺醯基-5-甲氧基-嘧啶

將配於DCM(2 ml)之3-氯過氧苯甲酸(0.4 g，2.3 mmol)的溶液逐滴地添加至配於DCM(10 ml)之4-氯-5-甲氧基-2-甲基磺醯基-嘧啶(0.15 g，0.78 mmol)的溶液以及混合物係於室溫下攪拌歷時12 h。添加水(10 ml)，水相係用DCM予以萃取以及於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$(98:2)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.18 g，100%)。

MW：222.64

HPLCMS (方法D)：[m/z]：223

一般程序33：

4-氯-5-甲氧基-嘧啶-2-甲腈

將4-氯-2-甲磺醯基-5-甲氧基-嘧啶(0.18 g，0.8 mmol)

添加至氰化鈉的溶液，配於DCM(3 ml)之碘化四丁銨(16 mg，0.04 mmol)和水(0.6 ml)以及混合物係於室溫下攪拌歷時16 h。添加水(10 ml)且該混合物係用DCM(x2)予以萃取，將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/己烷(1:9-4:6)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(65 mg，50%)。

MW：169.56

HPLCMS (方法D)：[m/z]：170

一般程序34：

4-異丙基胺基-5-甲氧基-嘧啶-2-甲腈

將4-氯-5-甲氧基-嘧啶-2-甲腈(65 mg，0.38 mmol)、異丙胺(34 μl，0.42 mmol)與DIPEA(75 μl，0.46 mmol)溶解於EtOH(2 ml)之內以及混合物係於室溫下攪拌歷時15 h。該混合物係於真空下予以濃縮。殘餘物係用水(15ml)予以稀釋以及該反應混合物係用乙酸乙酯(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係由戊烷予以碾磨以提供標題化合物(30 mg，40%)。

MW：192.21

HPLCMS (方法D)：[m/z]：193

**實施例50**

一般程序35：

(2-胺基甲基-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺

將配於THF(3 ml)之4-異丙基胺基-5-甲氧基-嘧啶-2-甲腈(30 mg，0.13 mmol)於0℃逐滴地添加至配於THF(2 ml)

之鋁氫化鋰(19 mg，0.52 mmol)的溶液以及混合物係於室溫下攪拌歷時0.75 h。殘餘物係用1N NaOH溶液(5 ml)予以稀釋以及該混合物係於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/MeOH(98:2)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(29 mg，96%)。

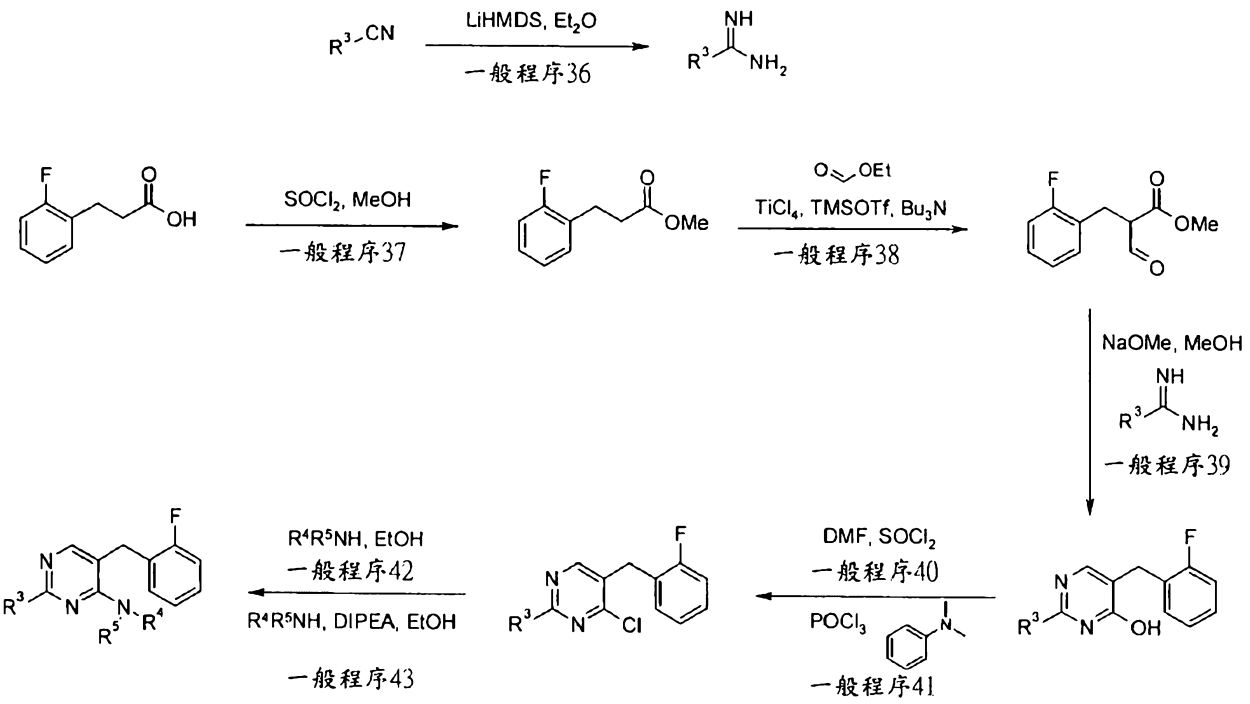
MW：196.27

HPLCMS (方法D)：[m/z]：197

第47圖顯示出實施例50之化合物的光譜/色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

途徑13




一般程序36：

吡啶-2-甲脒

將六甲基二矽胺化鋰(配於THF之1 M溶液，60.5 ml，60.5 mmol)於0℃添加至配於$Et_2O$(30 ml)之吡啶-2-甲腈(3.0

g，28.8 mmol)的溶液。允許該反應回溫至室溫過夜。將該反應冷卻至0℃以及添加3 M HCl(54 ml)且將該反應攪拌歷時30 min。添加水(135 ml)以及將有機相分離且丟棄。水層係用飽和的含水NaOH予以鹼化至pH14以及用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機萃取物予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(1.70 g，49%)。

MW：121.14

HPLCMS (方法B)：[m/z]：122

菸鹼腈

以使用途徑13一般程序36之相似的方式，六甲基二矽胺化鋰(配於THF之1 M溶液，40.4 ml，40.4 mmol)、配於$Et_2O$(30 ml)之菸鹼腈(2.0 g，19.2 mmol)提供標題化合物(0.95 g，41%)。

MW：121.14

HPLCMS (方法B)：[m/z]：122

一般程序37：

3-(2-氟-苯基)-丙酸甲酯

將亞硫醯氯(0.65 ml，9.82 mmol)於0℃逐滴地添加至配於MeOH(10 ml)之3-(2-氟-苯基)-丙酸(1.0 g，5.95 mmol)的溶液。允許混合物回溫至室溫以及於回流下加熱歷時2h。該反應混合物係於真空下濃縮，用飽和的含水$NaHCO_3$溶液(10 ml)予以稀釋以及用$Et_2O$(x3)予以萃取。將組合的有機相用鹽水清洗，乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(1.0 g，93%)。

MW：182.20

HPLCMS (方法B)：[m/z]：183

一般程序38：

2-(2-氟-苯甲基)-3-側氧-丙酸甲酯

將四氯化鈦(0.91 ml，8.24 mmol)、三氟甲磺酸三甲基矽酯(25 μl，0.14 mmol)接著三正丁胺(2.9 ml，12.35 mmol)逐滴地添加至3-(2-氟-苯基)-丙酸甲酯(0.5 g，2.74 mmol)的溶液和配於甲苯(20 ml)之甲酸乙酯(0.33 ml，4.11 mmol)。混合物係於室溫下攪拌歷時18 h。添加水(20 ml)以及水相係用EtOAc(x2)予以萃取。將組合的有機相用鹽水清洗，乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。藉由用EtOAc/庚烷(8:92)作為洗提液之管柱層析法之部分純化提供了不純形式的標題化合物(200 mg，35%)。該產物係使用於下個步驟中不需要進一步純化而使用。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測因而藉由1H-NMR來確認結構。

**實施例51**

一般程序39：

5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-醇

將NaOMe(133 mg，2.48 mmol)添加至2-(2-氟-苯甲基)-3-側氧-丙酸甲酯(500 mg，2.38 mmol)的溶液以及配於MeOH(10 ml)之吡啶-2-甲脒33(200 mg，1.65 mmol)。反應係於室溫下攪拌歷時65 h。該反應係於真空下濃縮以及藉由用MeOH/DCM(5:95)作為洗提液之管柱層析法予以純化。形成的固體係由$Et_2O$予以碾磨以提供標題化合物(262

mg，45%)。

MW：281.28

HPLCMS (方法A)：[m/z]：282

第48圖顯示出實施例51之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例52**

5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-醇

以使用途徑13一般程序39之相似的方式，NaOMe(167 mg，3.10 mmol)、2-(2-氟-苯甲基)-3-側氧-丙酸甲酯(650 mg，3.10 mmol)以及菸鹼脒73(250 mg，2.06 mmol)提供標題化合物(279 mg，37%)，在藉由用DCM/MeOH(97:3)作為洗提液之管柱層析法的純化接著由$Et_2O$之碾磨之後。

MW：281.28

HPLCMS (方法A)：[m/z]：282

第49圖顯示出實施例52之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例53**

一般程序40：

4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶

將DMF(cat)添加至配於亞硫醯氯(1 ml)之5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-醇(100 mg，0.35 mmol)的溶液以及混合物係於80℃加熱歷時1 h。在冷卻之後，該反應混合物

係於真空下予以濃縮。殘餘物係用飽和的含水$NaHCO_3$溶液(10 ml)予以鹼化以及用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(107 mg，100%)。

MW：299.73

HPLCMS (方法A)：[m/z]：300

第50圖顯示出實施例53之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例54**

4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-3-基-嘧啶

以使用途徑13一般程序40之相似的方式，DMF(cat)、5-(2-氟-苯甲基)- 2-吡啶-3-基-嘧啶-4-醇(100 mg，0.36 mmol)以及亞硫醯氯(1 ml)提供標題化合物(107 mg，100%)，在含水的完成檢查(work up)後。

MW：299.74

HPLCMS (方法A)：[m/z]：300

第51圖顯示出實施例54之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

一般程序41：

4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶

5-(2-氟苯甲基)-2-(吡啶-2-基)-嘧啶-4-醇(70 mg，0.25 mmol)以及配於N,N-二甲苯胺(0.07 ml)之$POCl_3$(0.39 g，2.5

mmol)係於回流下加熱歷時1 h。將反應混合物傾倒至冰(50 ml)內以及用飽和的含水$NaHCO_3$溶液予以鹼化至pH 8-9。水相係用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(25 mg，33%)。

MW：299.74

HPLCMS (方法D) [m/z]：300

**實施例55**

一般程序42：

[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-異丙基-胺

將二異丙基胺(69 μl，0.80 mmol)添加至配於EtOH(1.1 ml)之4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(107 mg，0.36 mmol)的溶液以及混合物係於回流下加熱歷時18 h。在冷卻之後，該反應混合物係於真空下予以濃縮。該殘餘物係用飽和的含水$NaHCO_3$溶液(1 ml)予以鹼化以及用DCM(x3)予以萃取。有機相係用水(x2)予以清洗、乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(92 mg，78%)。

MW：322.39

HPLCMS (方法A)：[m/z]：323

第52圖顯示出實施例55之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例56**

[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-甲基-胺

以使用途徑13一般程序42之相似的方式，4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(103 mg，0.34 mmol)，配於EtOH(1 ml)之甲胺(配於THF之2M，0.75 ml，1.53 mmol)以提供標題化合物(57 mg，57%)，在藉由製備型HPLC(酸性條件)予以純化之後。

MW：294.32

HPLCMS (方法A)：[m/z]：295

第53圖顯示出實施例56之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例57**

二乙基-[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-胺

以使用途徑13一般程序42之相似的方式，4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(103 mg，0.34 mmol)、配於EtOH(1 ml)之二乙胺(0.16 ml，1.53 mmol)以提供標題化合物(88 mg，77%)，在基本的完成檢查後，不需進一步純化。

MW：336.41

HPLCMS (方法A)：[m/z]：337

第54圖顯示出實施例57之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例58**

環己基甲基-[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-胺

以使用途徑13一般程序42之相似的方式，4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(103 mg，0.34 mmol)、配於EtOH(1 ml)之環己基甲胺(0.20 ml，1.53 mmol)以提供標題化合物(80 mg，63%)藉由製備性HPLC予以純化(酸性條件)。

MW：376.47

HPLCMS (方法A)：[m/z]：377

第55圖顯示出實施例58之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例59**

4-[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-嗎福啉

以使用途徑13一般程序42之相似的方式，4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(103 mg，0.34 mmol)，配於EtOH(1 ml)之嗎福啉(0.13 ml，1.53 mmol)以提供標題化合物(82 mg，69%)，在基本的完成檢查後，不需進一步純化。

MW：350.39

HPLCMS (方法A)：[m/z]：351

第56圖顯示出實施例59之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例60**

5-(2-氟-苯甲基)-4-哌啶-1-基-2-吡啶-2-基-嘧啶

以使用途徑13一般程序42之相似的方式，4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(103 mg，0.34 mmol)，配於

EtOH(1 ml)之哌啶(0.15 ml，1.53 mmol)以提供標題化合物(88 mg，74%)，在基本的完成檢查後，不需進一步純化。

MW：348.42

HPLCMS (方法A)：[m/z]：349

第57圖顯示出實施例60之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例61**

苯甲基-[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-甲基-胺

以使用途徑13一般程序42之相似的方式，4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(103 mg，0.34 mmol)，配於EtOH(1 ml)之N-甲基苯甲基胺(0.20 ml，1.53 mmol)以提供標題化合物(97 mg，74%)藉由製備性HPLC予以純化(酸性條件)。

MW：384.45

HPLCMS (方法A)：[m/z]：385

第58圖顯示出實施例61之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例62**

[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基]-異丙基-胺

以使用途徑13一般程序42之相似的方式，二異丙基胺(126 μl，1.49 mmol)以及4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-3-基-嘧啶(98 mg，0.33 mmol)提供標題化合物(83 mg，79%)，在

含水的完成檢查後。

MW：322.39

HPLCMS (方法A)：[m/z]：323

第59圖顯示出實施例62之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例63**

一般程序43：

5-(2-氟-苯甲基)-4-(4-甲基-哌啡-1-基)-2-吡啶-2-基-嘧啶

將4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(25 mg，0.08 mmol)、1-甲基哌啡(0.01 ml，0.1 mmol)與DIPEA(17 μl，0.1 mmol)溶解於EtOH(2 ml)之內以及混合物係於室溫下攪拌歷時15 h。該混合物係於真空下予以濃縮。殘餘物係用水(15ml)予以稀釋以及該反應混合物係用乙酸乙酯(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用DCM/配於MeOH中之1% $NH_3$(96:4)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(14 mg，46%)。

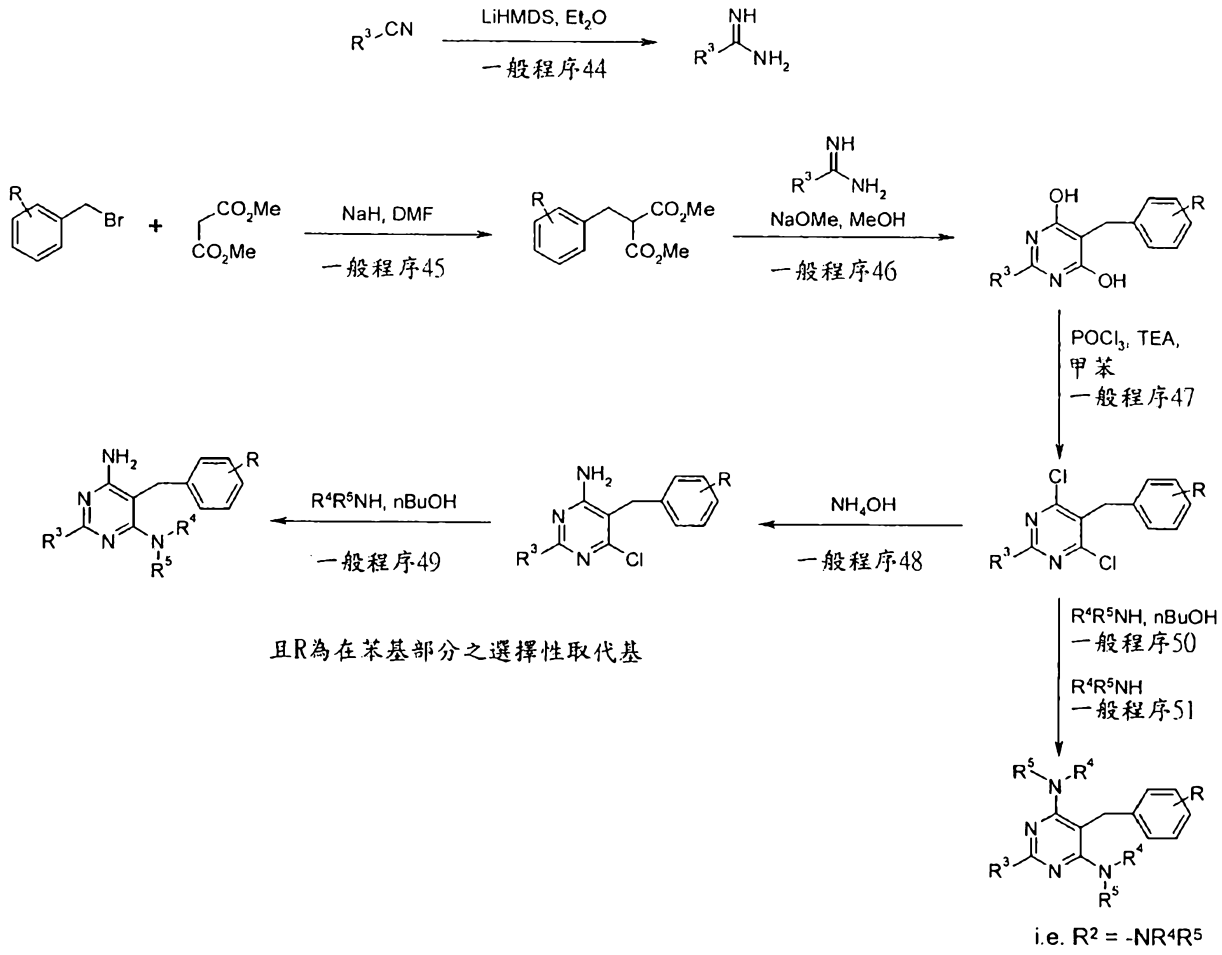
MW：364.44

HPLCMS (方法A) [m/z]：364

第60圖顯示出實施例63之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

途徑14




一般程序44：

5-氟-吡啶-2-甲腈

將三甲鋁(3.54 g，49.14 mmol)於0°C逐滴地添加至配於乾甲苯(20 ml)之$NH_4Cl$(2.63 g，49.14 mmol)之激烈攪拌的溶液。使混合物回溫至室溫以及攪拌歷時15 min。逐滴地添加配於甲苯(20 ml)之5-氟吡啶-2-甲腈(2.00 g，16.38 mmol)的溶液。該反應混合物係於80℃加熱歷時18 h。在冷卻之後，將該混合物轉移至配於氯仿(150 ml)之激烈攪拌且冷卻的(0℃)二氧化矽(20.0 g)的淤漿以及攪拌歷時10 min。將該混合物予以過濾以及濾餅係用MeOH(x3)予以清洗。濾液係於真空下予以濃縮。將殘餘物溶解於1 M HCl

(150 ml)和$Et_2O$(70 ml)之內。將有機相分離且丟棄。水相係用飽和的含水NaOH予以鹼化以及用氯仿(x2)予以萃取。將組合的有機萃取物予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(394 mg，17%)。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測因而藉由1H-NMR來確認結構。

一般程序45：

2-苯甲基-丙二酸二甲酯

將丙二酸二甲酯(369 μl，3.22 mmol)於0℃逐滴地添加至配於DMF(5 ml)之NaH的懸浮液(配於礦物油之60%分散液，140 mg，3.51 mmol)。反應混合物係於室溫下攪拌歷時30 min。將該反應混合物冷卻至0℃以及逐滴地添加溴化苯甲基(350 μl，2.92 mmol)。允許該反應混合物回溫至室溫過夜。添加EtOAc(10 ml)接著飽和的含水$NH_4Cl$溶液(10 ml)。將該等相分離以及有機相係用水予以清洗、乾燥($Na_2SO_4$)且於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(5:95)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(325 mg，25%)。

MW：222.24

HPLCMS (方法B)：[m/z]：223

2-(2-氟-苯甲基)-丙二酸二甲酯

以使用途徑14一般程序45之相似的方式，丙二酸二甲酯(2.0 ml，17.46 mmol)、NaH(配於礦物油之60%分散液，0.76 g，19.05 mmol)，配於THF(60 ml)之2-氟苯甲溴(2.1 ml，19.05 mmol)提供標題化合物(1.80 g，47%)。

MW：240.23

HPLCMS (方法B)：[m/z]：241

**實施例64**

一般程序46：

5-苯甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二醇

將NaOMe(316 mg，5.85 mmol)添加至2-苯甲基-丙二酸二甲酯(650 mg，2.92 mmol)的溶液以及吡啶-2-甲脒(354 mg，2.92 mmol)於MeOH(15 ml)中。反應混合物係於室溫下攪拌歷時40 min且接而於70℃攪拌歷時1 h。在冷卻之後，該反應混合物係於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由由EtOAc之碾磨予以純化以提供標題化合物(431 mg，53%)。

MW：279.29

HPLCMS (方法A)：[m/z]：280

第61圖顯示出實施例64之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例65**

5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二醇

以使用途徑14一般程序46之相似的方式，NaOMe(111 mg，2.06 mmol)、2-(2-氟-苯甲基)-丙二酸二甲酯(496 mg，2.06 mmol)以及吡啶-2-甲脒(250 mg，2.06 mmol)提供標題化合物(361 mg，59%)。

MW：297.28

HPLCMS (方法A)：[m/z]：298

第62圖顯示出實施例65之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-氟-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二醇

以使用途徑14一般程序46之相似的方式，NaOMe(153 mg，2.83 mmol)、2-(2-氟-苯甲基)-丙二酸二甲酯(680 mg，2.83 mmol)以及5-氟-吡啶-2-甲脒(5-fluoro-pyridine-2-carboximidamide) (394 mg，2.83 mmol)提供標題化合物(597 mg，67%)。

MW：315.27

HPLCMS (方法B)：[m/z]：316

**實施例66**

一般程序47：

5-苯甲基-4,6-二氯-2-吡啶-2-基-嘧啶

將配於甲苯(3 ml)之$POCl_3$(316 μl，3.4 mmol)的溶液於100℃逐滴地添加至5-苯甲基-2-(吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二醇(430 mg，1.54 mmol)的懸浮液以及TEA(215 μl，1.54 mmol)於甲苯(5 ml)中。反應混合物係於回流下加熱歷時16 h。在冷卻至室溫且接而冷卻至0℃之後，逐滴地添加水(3 ml)以及允許該混合物回溫至室溫。試圖用EtOAc予以萃取失敗了因而該混合物係於真空下濃縮。殘餘物係用飽和的含水$NaHCO_3$溶液予以鹼化以及用DCM(x2)接著氯仿(x2)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($MgSO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(327 mg，67%)。

MW：316.19

HPLCMS (方法A)：[m/z]：317

第63圖顯示出實施例66之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例67**

4,6-二氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶

以使用途徑14一般程序47之相似的方式，$POCl_3$(69 μl，0.74 mmol)、5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二醇 (100 mg，0.34 mmol)以及TEA(47 μl，0.34 mmol)提供了標題化合物(112 mg，77%)。

MW：334.18

HPLCMS (方法A)：[m/z]：335

第64圖顯示出實施例67之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例68**

4,6-二氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-氟-吡啶-2-基)-嘧啶

以使用途徑14一般程序47之相似的方式，$POCl_3$(384 μl，4.12 mmol)、5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-氟-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二醇(590 mg，1.87 mmol)以及TEA(260 μl，1.87 mmol)提供了標題化合物(496 mg，75%)。

MW：352.17

HPLCMS (方法A)：[m/z]：352

第65圖顯示出實施例68之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例69**

一般程序48：

5-苯甲基-6-氯-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺

於微波管中之配於$NH_4OH$(配於水之35%溶液，1 ml，9.3 mmol)之5-苯甲基-4,6-二氯-2-(吡啶-2-基)-嘧啶(50 mg，0.16 mmol)的懸浮液係在微波爐內於100℃加熱歷時30 min。添加EtOH(1 ml)以及該反應係在微波爐內於100℃加熱另外的30 min。形成的固體係藉由過濾來收集，用EtOH(1 ml)予以清洗且於真空下乾燥以提供標題化合物(30 mg，64%)。

MW：296.75

HPLCMS (方法A)：[m/z]：297

第66圖顯示出實施例69之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例70**

6-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺

以使用途徑14一般程序48之相似的方式，4,6-二氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(390 mg，1.17 mmol)以及$NH_4OH$(配於水之35%溶液，3.1 ml，29.28 mmol)提供了標題化合物(334 mg，91%)。

MW：314.75

HPLCMS (方法A)：[m/z]：315

第67圖顯示出實施例70之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

6-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-氟-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基胺

以使用途徑14一般程序48之相似的方式，4,6-二氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-氟-吡啶-2-基)-嘧啶(377 mg，1.07 mmol)以及$NH_4OH$(配於水之35%溶液，2.9 ml，26.76 mmol)提供了標題化合物(307 mg，86%)。

MW：332.74

HPLCMS (方法B)：[m/z]：333

**實施例71**

一般程序49：

5-苯甲基-N-異丙基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

將異丙基胺(87 μl，1.01 mmol)添加至配於n-BuOH(1 ml)之5-苯甲基-6-氯-2-(吡啶-2-基)-嘧啶-4-胺(30 mg，0.1 mmol)的溶液於一微波管中。混合物係於微波爐中在193℃加熱歷時1 h。添加異丙基胺(1.0 ml，11.61 mmol)以及該混合物係於微波爐內於193℃加熱另外的150 min。在冷卻之後，添加水以及形成的沉澱係藉由過濾來收集，用$Et_2O$予以清洗且於真空下乾燥以提供標題化合物(29 mg，90%)。

MW：319.40

HPLCMS (方法A)：[m/z]：320.70

第68圖顯示出實施例71之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例72**

5-(2-氟-苯甲基)-N-異丙基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑14一般程序49之相似的方式，異丙基胺(273 μl，3.18 mmol)以及6-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺(100 mg，0.32 mmol)提供了標題化合物(58 mg，54%)。

MW：337.40

HPLCMS (方法A)：[m/z]：338

第69圖顯示出實施例72之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例73**

5-苯甲基-6-嗎福啉-4-基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺

以使用途徑14一般程序49之相似的方式，5-苯甲基-6-氯-2-(吡啶-2-基)-嘧啶-4-胺(30 mg，0.1 mmol)及嗎福啉(1 ml)提供了標題化合物(35 mg，100%)。

MW：347.41

HPLCMS (方法A)：[m/z]：348

第70圖顯示出實施例73之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例74**

5-(2-氟-苯甲基)-6-嗎福啉-4-基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺

以使用途徑14一般程序49之相似的方式，6-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺(100 mg，0.32 mmol)及嗎福啉(1 ml)提供了標題化合物(111 mg，96%)。

MW：365.40

HPLCMS (方法A)：[m/z]：366

第71圖顯示出實施例74之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例75**

一般程序50：

5-(2-氟-苯甲基)-N,N'-二異丙基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

將異丙基胺(257 μl，2.99 mmol)添加至配於n-BuOH(1 ml)之4,6-二氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶(100 mg，0.30 mmol)的溶液於一微波管中。混合物係於微波爐中在200℃加熱歷時5 h。該反應混合物係用水(1 ml)予以稀釋以及於真空下予以濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(2 ml)之內以及用飽和的含水$NaHCO_3$溶液和水予以清洗。將有機相乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(82 mg，72%)。

MW：379.48

HPLCMS (方法A)：[m/z]：380

第72圖顯示出實施例75之化合物的MS色層分析圖、

MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例76**

一般程序51：

4-[5-苯甲基-6-(嗎福啉-4-基)-2-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基]嗎福啉

於一微波管中之配於嗎福啉(1 ml)內之5-苯甲基-4,6-二氯-2-(吡啶-2-基)-嘧啶(65 mg，0.21 mmol)的溶液係於微波爐中在200℃加熱歷時1 h。該溶液係用水(3 ml)予以稀釋以及用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($MgSO_4$)以及於真空下濃縮。將殘餘物溶解於$Et_2O$(4 ml)之內且用水(x2)和鹽水予以清洗。將有機相乾燥($MgSO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由由$Et_2O$之碾磨予以純化以提供標題化合物(25 mg，29%)。

MW：417.5

HPLCMS (方法A)：[m/z]：418

第73圖顯示出實施例76之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例77**

4-{5-[(2-氟苯基)甲基]-6-(嗎福啉-4-基)-2-(吡啶-2-基)-嘧啶-4-基}嗎福啉

以使用途徑14一般程序51之相似的方式，4,6-二氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-氟-吡啶-2-基)-嘧啶(100 mg，0.30 mmol)及嗎福啉(1 ml)提供了標題化合物(60 mg，46%)。

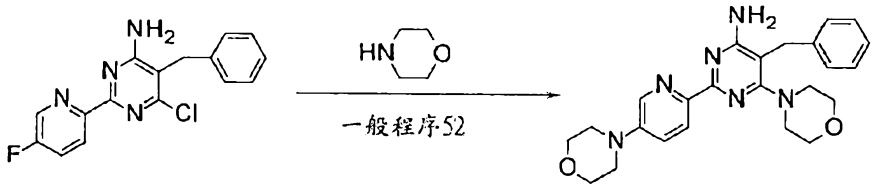
MW：435.49

HPLCMS (方法A)：[m/z]：436

第74圖顯示出實施例77之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑15




一般程序52：

**實施例78**

5-(2-氟-苯甲基)-6-嗎福啉-4-基-2-(5-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基胺

於一微波管中之配於嗎福啉(1 ml)內之6-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-氟-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基胺(100 mg，0.30 mmol)的溶液係於微波爐中在200℃加熱歷時1 h。添加$Et_2O$(0.5 ml)以及形成的沉澱係藉由過濾來收集。將固體溶解於EtOAc(2 ml)之內且用飽和的含水$NaHCO_3$溶液和水予以清洗。將有機相乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由由$Et_2O$之碾磨予以純化以提供標題化合物(100 mg，74%)。

MW：450.51.41

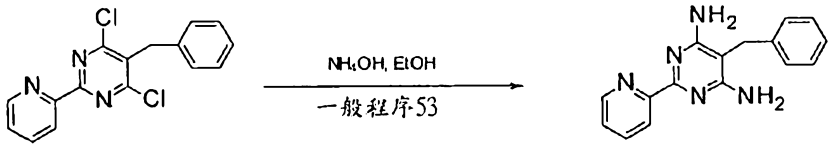
HPLCMS (方法A)：[m/z]：451

第75圖顯示出實施例78之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例79**

途徑16




一般程序53：

5-苯甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

於一微波管中之配於$NH_4OH$(1 ml，9.3 mmol)和EtOH(1 ml)之5-苯甲基-4,6-二氯-2-(吡啶-2-基)-嘧啶(50 mg，0.16 mmol)的懸浮液係於微波爐中在130℃加熱歷時30 min。該反應係在150℃予以再加熱，分階段，歷時總共60.5 h。該反應係用水予以稀釋以及形成的固體係藉由過濾來收集，用$Et_2O$予以清洗且於真空下乾燥以提供標題化合物(32 mg，73%)。

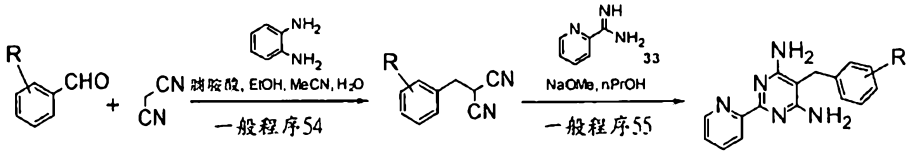
MW：277.32

HPLCMS (方法A)：[m/z]：278

第76圖顯示出實施例79之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

途徑17




其中R為一選擇性取代基

一般程序54：

2-(2-乙氧基-苯甲基)-丙二腈

配於EtOH(3 ml)之2-乙氧基苯甲醛(736 mg，4.9 mmol)的溶液係用配於EtOH(3ml)之丙二腈(162 mg，2.45 mmol)、配於MeCN(3 ml)之1,2-苯二胺(265 mg，2.45 mol)以及最後配於水(1 ml)之脯胺酸(56 mg，0.5 mmol)予以處理以及該溶液係於室溫下攪拌歷時1 h。該混合物係於真空下予以濃縮以及殘餘物係藉由用DCM/庚烷(50:50 – 100)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(407 mg，42%)。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(2-甲氧基-5-甲基-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，2-甲氧基-5-苯甲醛(736 mg，4.9 mmol)、丙二腈(162 mg，2.45 mmol)、1,2-苯二胺(265mg，2.45 mol)以及脯胺酸(56 mg，0.5 mmol)提供標題化合物(474 mg，48%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，2,4-二甲氧基苯甲醛(814 mg，4.9 mmol)、丙二腈(162 mg，2.45 mmol)、1,2-苯二胺(265mg，2.45 mol)以及脯胺酸(56 mg，0.5 mmol)提供標題化合物(325 mg，31%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合

物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(3-甲氧基-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，3-甲氧基苯甲醛(2.26 g，16.6 mmol)、丙二腈(0.55 g，8.30 mmol)、1,2-苯二胺(0.90 g，8.30 mol)以及脯胺酸(0.19 g，1.66 mmol)提供標題化合物(481 mg，31%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(2-甲基-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，2-甲基苯甲醛(1.99 g，16.6 mmol)、丙二腈(0.55 g，8.30 mmol)、1,2-苯二胺(0.90 g，8.30 mol)以及脯胺酸(0.19 g，1.66 mmol)提供標題化合物(670 mg，47%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(3-甲基-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，3-甲基苯甲醛(1.99 g，16.6 mmol)、丙二腈(0.55 g，8.30 mmol)、1,2-苯二胺(0.90 g，8.30 mol)以及脯胺酸(0.19 g，1.66 mmol)提供標題化合物(862 mg，61%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合

物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(3-氟-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，3-氟苯甲醛(2.06 g，16.6 mmol)、丙二腈(0.55 g，8.30 mmol)、1,2-苯二胺(0.90 g，8.30 mol)以及脯胺酸(0.19 g，1.66 mmol)提供標題化合物(410 mg，63%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(4-氟-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，4-氟苯甲醛(2.06 g，16.6 mmol)、丙二腈(0.55 g，8.30 mmol)、1,2-苯二胺(0.90 g，8.30 mol)以及脯胺酸(0.19 g，1.66 mmol)提供標題化合物(1.34 g，92%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(3-氯-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，3-氯苯甲醛(2.33 g，16.6 mmol)、丙二腈(0.55 g，8.30 mmol)、1,2-苯二胺(0.90 g，8.30 mol)以及脯胺酸(0.19 g，1.66 mmol)提供標題化合物(784 mg，50%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(2,5-二氟-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，2,5-二氟-苯甲醛(2.36 g，16.6 mmol)、丙二腈(0.55 g，8.30 mmol)、1,2-苯二胺(0.90 g，8.30 mol)以及脯胺酸(0.19 g，1.66 mmol)提供標題化合物(650 mg，41%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

2-(2-氟-4-甲氧基-苯甲基)-丙二腈

以使用途徑17一般程序54之相似的方式，2-氟-4-甲氧基苯甲醛(2.36 g，16.6 mmol)、丙二腈(0.55 g，8.30 mmol)、1,2-苯二胺(0.90 g，8.30 mol)以及脯胺酸(0.19 g，1.66 mmol)提供標題化合物(470 mg，20%)，在藉由用DCM/庚烷(25:75 – 100)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

**實施例80**

一般程序55：

5-(2-乙氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

將NaOMe(89 mg，1.65 mmol)添加至2-(2-乙氧基苯甲基)-丙二腈110(174 mg，0.87 mmol)的溶液和吡啶-2-甲脒(100 mg，0.83 mmol)於n-PrOH (2 ml)內，於一微波管中，於$N_2$下以及該混合物係於微波爐中在150℃加熱歷時1 h。粗製反應混合物係用水(8 ml)予以稀釋。輕輕倒光混濁的溶液以及殘餘的膠係用$Et_2O$與MeCN(1:1，2 ml)予以碾磨以提

供標題化合物(26 mg，10%)。

MW：321.38

HPLCMS (方法A)：[m/z]：322

第77圖顯示出實施例80之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例81**

5-(2-甲氧基-5-甲基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序55之相似的方式，吡啶-2-甲腈(100 mg，0.83 mmol)、2-(2-甲氧基-5-甲基-苯甲基)-丙二腈(174 mg，0.87 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(58 mg，22%)，在藉由由EtOH之碾磨予以純化之後。

MW：321.38

HPLCMS (方法A)：[m/z]：322

第78圖顯示出實施例81之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例82**

5-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序55之相似的方式，吡啶-2-甲腈(100 mg，0.83 mmol)、2-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-丙二腈(188 mg，0.87 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(11 mg，4%)，在藉由由MeCN/$Et_2O$之碾磨予以純化

之後。

MW：337.38

HPLCMS (方法A)：[m/z]：338

第79圖顯示出實施例82之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例83**

5-(3-甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序53之相似的方式，吡啶-2-甲脒33(100 mg，0.83 mmol)、2-(3-甲氧基-苯甲基)-丙二腈(162 mg，0.87 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(15 mg，6%)，在藉由由$MeCN/Et_2O$之碾磨予以純化之後。

MW：307.35

HPLCMS (方法A)：[m/z]：308

第80圖顯示出實施例83之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例84**

5-(2-甲基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序55之相似的方式，吡啶-2-甲脒(100 mg，0.83 mmol)、2-(2-甲基-苯甲基)-丙二腈(148 mg，0.87 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(8 mg，3%)，在藉由由$MeCN/Et_2O$之碾磨予以純化之後。

MW：291.35

HPLCMS (方法A)：[m/z]：292

第81圖顯示出實施例84之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例85**

5-(3-甲基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序55之相似的方式，吡啶-2-甲脒(100 mg，0.83 mmol)、2-(3-甲基-苯甲基)-丙二腈(155 mg，0.91 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(40 mg，15%)。

MW：291.35

HPLCMS (方法A)：[m/z]：292

第82圖顯示出實施例85之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例86**

5-(3-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序55之相似的方式，吡啶-2-甲脒(100 mg，0.83 mmol)、2-(3-氟-苯甲基)-丙二腈(158 mg，0.91 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(49 mg，18%)，在藉由由$MeCN/Et_2O$之碾磨予以純化之後。

MW：295.31

HPLCMS (方法A)：[m/z]：296

第83圖顯示出實施例86之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例87**

5-(4-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序55之相似的方式，吡啶-2-甲脒(100 mg，0.83 mmol)、2-(4-氟-苯甲基)-丙二腈(158 mg，0.91 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(23 mg，9%)，在藉由由$MeCN/Et_2O$之碾磨予以純化之後。

MW：295.31

HPLCMS (方法A)：[m/z]：296

第84圖顯示出實施例87之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例88**

5-(3-氯-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序55之相似的方式，吡啶-2-甲脒(100 mg，0.83 mmol)、2-(3-氯-苯甲基)-丙二腈(173 mg，0.91 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(23 mg，9%)，在藉由由$MeCN/Et_2O$之碾磨予以純化之後。

MW：311.77

HPLCMS (方法A)：[m/z]：313

第85圖顯示出實施例88之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例89**

5-(2,5-二氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序55之相似的方式，吡啶-2-甲脒(100 mg，0.83 mmol)、2-(2,5-二氟-苯甲基)-丙二腈(175 mg，0.91 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(21 mg，7%)，在藉由由$MeCN/Et_2O$之碾磨予以純化之後。

MW：313.30

HPLCMS (方法A)：[m/z]：314

第86圖顯示出實施例89之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例90**

5-(2-氟-4-甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序55之相似的方式，吡啶-2-甲脒(100 mg，0.83 mmol)、2-(2-氟-4-甲氧基-苯甲基)-丙二腈(186 mg，0.91 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)提供了標題化合物(14 mg，5%)，在藉由由$MeCN/Et_2O$之碾磨予以純化之後。

MW：325.34

HPLCMS (方法A)：[m/z]：326

第87圖顯示出實施例90之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例91**

5-(4-甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑17一般程序53之相似的方式，吡啶-2-甲脒(100 mg，0.83 mmol)、2-(4-甲氧基-苯甲基)-丙二腈(186 mg，0.91 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)於MeOH(2 ml)內提供了標題化合物(72 mg，28%)，在藉由由$MeCN/Et_2O$之碾磨予以純化之後。

MW：307.35

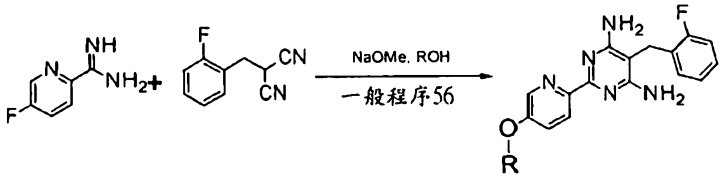
HPLCMS (方法A)：[m/z]：308

第88圖顯示出實施例91之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例92**

途徑18




其中R由選擇性取代的烷氧基或選擇性取代的芳基氧基之定義所產生

一般程序56：

5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-甲氧-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二胺

將NaOMe(89 mg，1.65 mmol)添加至2-(2-氟-苯甲基)-丙二腈(138 mg，0.72 mmol)的溶液以及5-氟-吡啶-2-甲脒(100 mg，0.72 mmol)於MeOH(2 ml)內，於一微波管中，於

$N_2$下以及該混合物係於微波爐中在150℃加熱歷時1 h。粗製反應混合物係用水(8 ml)予以稀釋。輕輕倒光混濁的溶液以及殘餘的膠係用$Et_2O$與MeCN(1:1，2 ml)予以碾磨以提供標題化合物(33 mg，14%)。

MW：325.35

HPLCMS (方法A)：[m/z]：326

第89圖顯示出實施例92之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例93**

5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-丙氧-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑18一般程序56之相似的方式，5-氟-吡啶-2-甲脒(100 mg，0.72 mmol)、2-(2-氟-苯甲基)-丙二腈(138 mg，0.72 mmol)以及NaOMe(89 mg，1.65 mmol)於n-PrOH(2 ml)內提供了標題化合物(9 mg，4%)，在藉由製備型HPLC(鹼性條件)予以純化之後。

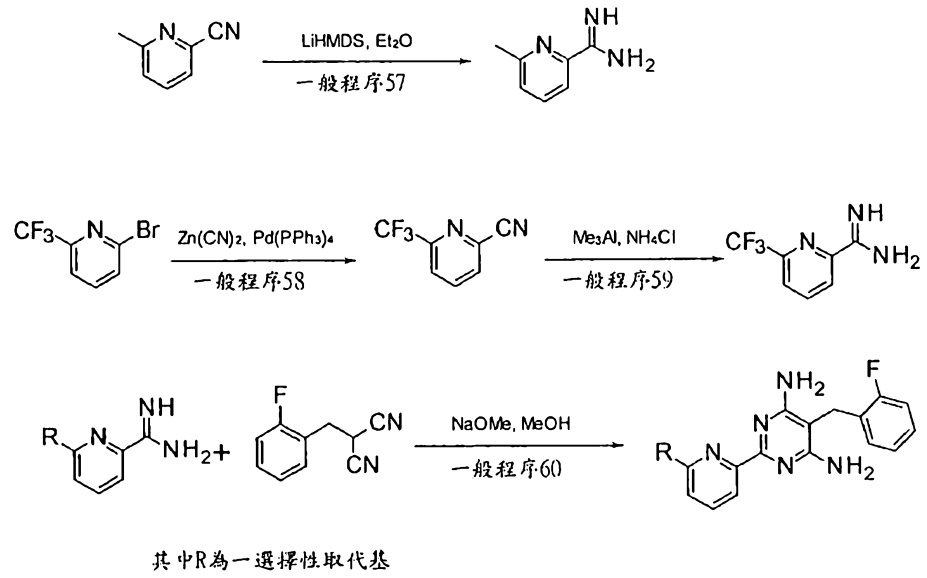
MW：353.40

HPLCMS (方法A)：[m/z]：355

第90圖顯示出實施例93之化合物的LC色層分析圖、MS光譜及MS色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

途徑19




其中R為一選擇性取代基

一般程序57：

6-甲基-吡啶-2-甲腈

將六甲基二矽胺化鋰(配於THF之1 M溶液，36.0 ml，36.0 mmol)於0℃添加至配於$Et_2O$(30 ml)之6-甲基-2-吡啶甲腈(2.0 g，16.9 mmol)的溶液。允許該反應回溫至室溫過夜。將該反應冷卻至0℃且添加3 M HCl (54 ml)以及該反應係予以攪拌歷時30 min。添加水(135 ml)以及將有機相分離且丟棄。水相係用飽和的含水NaOH予以鹼化至pH14以及用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機萃取物予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(1.55 g，66%)。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

一般程序58：

6-三氟甲基-吡啶-2-甲腈

將四(三苯膦基)鈀(0) (3.20 g，2.77 mmol)於$N_2$下添加至2-溴-6-三氟甲基吡啶(3.13 g，13.85 mmol)的溶液和

$Zn(CN)_2$ (1.63 g，13.85 mmol)於DMF內。反應混合物係於85℃加熱過夜。在冷卻之後，該混合物係用水(200 ml)予以稀釋以及用EtOAc(x2)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(4:1 -1:1)作為洗提液之管柱層析法予以純化，以提供標題化合物(1.34 g，56%)。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由1H-NMR來確認結構。

一般程序59：

6-三氟甲基-吡啶-2-甲脒

將三甲鋁(2.10 g，29.11 mmol)於0℃逐滴地添加至配於乾甲苯(15 ml)之激烈攪拌的$NH_4Cl$(1.56 g，29.11 mmol)溶液。使混合物回溫室溫以及攪拌歷時15 min。逐滴地添加配於甲苯(15 ml)之6-三氟甲基-吡啶-2-甲腈(1.67 g，9.703 mmol)的溶液。該反應混合物係於80℃加熱歷時18 h。在冷卻之後，將該混合物轉移至配於氯仿(150 ml)之激烈攪拌且冷卻的(0℃)二氧化矽(20.0 g)的淤漿以及攪拌歷時10 min。將該混合物過濾以及濾餅係用MeOH(x3)予以清洗。濾液係於真空下予以濃縮。將殘餘物溶解於1 M HCl(150 ml)和$Et_2O$(70 ml)之內。將有機相分離且丟棄。水相係用飽和的含水NaOH予以鹼化以及用氯仿(x2)予以萃取。將組合的有機萃取物予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(980 mg，53%)。該化合物無法經由HPLCMS予以偵測，因而藉由NMR來確認結構。

**實施例94**

一般程序60：

5-(2-氟-苯甲基)-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二胺

將NaOMe(200 mg，3.70 mmol)添加至2-(2-氟苯甲基)-丙二腈(387 mg，2.22 mmol)的溶液以及6-甲基-吡啶-2-甲脒(200 mg，1.48 mmol)於MeOH(4 ml)內，於一微波管中，於$N_2$下以及該混合物係於微波爐中在150℃加熱歷時1 h。在冷卻之後，該混合物係用水(8 ml)予以稀釋以及用音波處理，形成的沉澱係藉由過濾予以移除。濾液係於真空下予以濃縮，殘餘物係由EtOAc予以碾磨以及於真空下乾燥以提供標題化合物(24 mg，5%)。

MW：309.34

HPLCMS (方法A)：[m/z]：310

第91圖顯示出實施例94之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例95**

5-(2-氟-苯甲基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二胺

以使用途徑19一般程序60之相似的方式，2-(2-氟苯甲基)-丙二腈(101 mg，0.58 mmol)、6-三氟甲基-吡啶-2-甲脒(100 mg，0.53 mmol)以及NaOMe(57 mg，1.06 mmol)於MeOH(2 ml)內提供標題化合物(31 mg，16%)，在藉由由$Et_2O$/MeCN之碾磨予以純化之後。

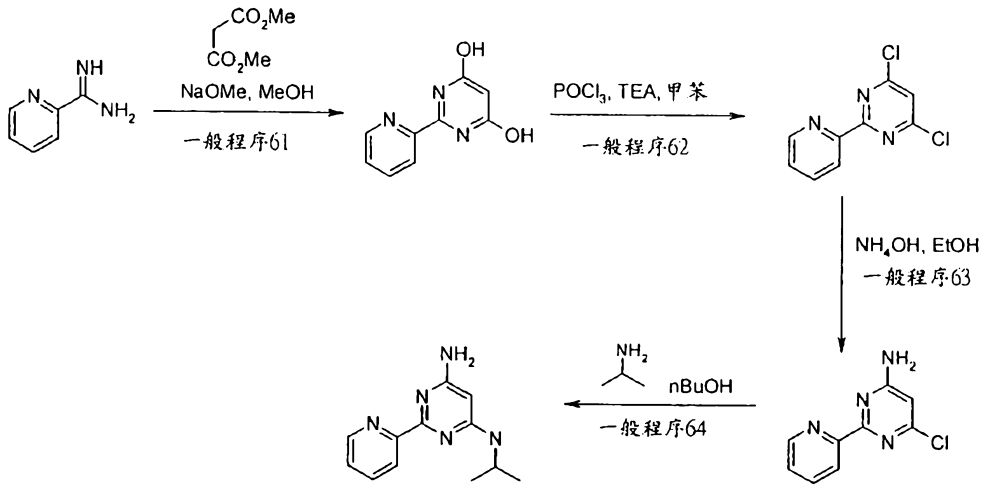
MW：363.31

HPLCMS (方法A)：[m/z]：364

第92圖顯示出實施例95之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑 20




**實施例96**

一般程序61：

2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二醇

將NaOMe(0.22 g，4.13 mmol)添加至丙二酸二甲酯(0.55 g，4.13 mmol)的溶液以及吡啶-2-甲腈(0.5 g，84.13 mmol)於MeOH(5 ml)內。反應混合物係於回流下加熱歷時40 min導致沉澱的形成。該反應混合物係用MeOH(2 ml)和EtOAc(2 ml)予以稀釋以及沉澱係予以碾磨且藉由過濾來收集以提供標題化合物(0.54 g，69%)。

MW：189.17

HPLCMS (方法A)：[m/z]：190

第93圖顯示出實施例96之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

一般程序62：

4,6-二氯-2-吡啶-2-基-嘧啶

將$POCl_3$(2.7 ml，28.97 mmol)於0℃逐滴地添加至2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二醇 140(532 mg，2.81 mmol)的溶液於甲苯(3.7 ml)內。逐滴地添加TEA(1.57 ml，11.25 mmol)以及允許混合物回溫至室溫，在於110℃加熱歷時1 h之前。該反應混合物係於真空下予以濃縮以及殘餘物係藉由添加冰/水(10 ml)予以淬火。水相係用EtOAc(x3)予以萃取。將組合的有機相用$NaHCO_3$和水清洗，乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(310 mg，49%)。

MW：226.06

HPLCMS (方法B)：[m/z]：226

**實施例97**

一般程序63：

6-氯-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺

將$NH_4OH$(配於水之35%溶液，2.0 ml，18.58 mmol)添加至4,6-二氯-2-吡啶-2-基-嘧啶(210 mg，0.93 mmol)的溶液於EtOH(2 ml)內在一微波管中，以及該混合物係於微波爐中在100℃加熱歷時30 min。該反應混合物係於真空下濃縮以及生成的殘餘物係藉由由異丙醇之碾磨予以純化以提供標題化合物(135 mg，70%)。

MW：206.63

HPLCMS (方法A)：[m/z]：207

第94圖顯示出實施例97之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例98**

一般程序64：

N-異丙基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

將異丙基胺(181 μl，2.42 mmol)添加至6-氯-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺(100 mg，0.48 mmol)的溶液於n-BuOH(1 ml)內在一微波管中，以及混合物係於微波爐中在180℃加熱歷時1 h。添加異丙基胺(181 μl，2.42 mmol)以及該混合物係於微波爐內於180℃加熱另外的7 h。該反應混合物係用水(1 ml)予以稀釋以及於真空下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc(2 ml)之內且用飽和的含水$NaHCO_3$溶液(2 ml)和水(2 ml)予以清洗。將有機相乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由由$Et_2O$之碾磨予以純化以提供標題化合物(32 mg，29%)。

MW：229.28

HPLCMS (方法A)：[m/z]：230

第95圖顯示出實施例98之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例99**

5-甲氧基-2-吡啶-2-基-4-吡咯啶-1-基-嘧啶

MW：256.30

製造商：Key Organics

HPLCMS (方法A)：[m/z]：256.95

第96圖顯示出實施例99之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例100**

5-甲氧基-4-(4-甲基-哌啡-1-基)-2-吡啶-2-基-嘧啶

MW：285.34

製造商：Key Organics

HPLCMS (方法E)：[m/z]：286

第97圖顯示出實施例100之化合物的光譜/色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例101**

(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基苯基-胺

MW：292.36

製造商：Key Organics

HPLCMS (方法A)：[m/z]：293

第98圖顯示出實施例101之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例102**

5-甲氧基-4-苯氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶

MW：279.29

製造商：Key Organics

HPLCMS (方法A)：[m/z]：280

第99圖顯示出實施例102之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例103**

5-(2-甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

MW：307.35

製造商：Key Organics

HPLCMS (方法A)：[m/z]：308

第100圖顯示出實施例103之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例104**

5-(2,4-二氯-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺

MW：346.21

製造商：Key Organics

HPLCMS (方法A)：[m/z]：347

第101圖顯示出實施例104之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：<50。

**實施例105-112**

於下列實施例中係使用隨後說明的分析方法等：

分析性HPLC-MS

方法A

管柱：Waters Atlantis dC18 (2.1 x100mm，3mm管柱)

流速：0.6 ml/min

溶劑A：0.1%甲酸/水

溶劑B：0.1%甲酸/乙腈

注射體積：3 μl

管柱溫度：40℃

UV偵測波長：215nm

洗提液：0 mins至5 mins，固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑B至100%溶劑B；5 mins至5.4 mins，100%溶劑B；5.4 mins至5.42 mins，固定梯度由100%溶劑B至95%溶劑A+ 5%溶劑B；5.42 mins至7.00 mins，95%溶劑A+ 5%溶劑B

方法B

管柱：Waters Atlantis dC18 (2.1 x 50mm，3mm)

溶劑A：0.1%甲酸/水

溶劑B：0.1%甲酸/乙腈

流速1 ml/min

注射體積 3ml

UV偵測波長：215nm

洗提液：0至2.5分鐘，固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑B至100%溶劑B；2.5分鐘至2.7分鐘，100%溶劑B；2.71至3.0分鐘，95%溶劑A+ 5%溶劑B。

方法C

管柱：Waters Atlantis dC18 (2.1 x 30mm，3mm管柱)

流速：1 ml/min

溶劑A：0.1%甲酸/水

溶劑B：0.1%甲酸/乙腈

注射體積：3ml

UV偵測波長：215nm

洗提液：0 mins至1.5 mins，固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑B至100%溶劑B；1.5 mins至1.6 mins，100%溶劑B；1.60 min至1.61 mins，固定梯度由100%溶劑B至95%溶劑A+ 5%溶劑B；1.61 mins至2.00 min，95%溶劑A+ 5%溶劑B。

MS偵測使用Waters LCT或LCT Premier，或是ZQ或ZMD

UV偵測使用Waters 2996光二極體陣列或Waters 2787 UV或Waters 2788 UV

製備型HPLC－中性條件

管柱：Waters SunFire Prep C18 OBD (5mm 19 x 100 mm)

流速：20ml/min

溶劑A：水

溶劑B：乙腈

注射體積：1000µl

管柱溫度：室溫

偵測：UV導引的

洗提液：0 min至2 min，5%溶劑B+ 95%溶劑A；2 min至2.5 min 固定梯度至10%溶劑B+ 90%溶劑A，2.5 min至

14.5 min 固定梯度至100%溶劑B；14.5 min至16.5 min 100%溶劑B；16.5至16.7 min固定梯度至5% B + 95% A；16.7 min至17.2 min 5%溶劑B+ 95%溶劑A。

具119 UV偵測器及5.11 Unipoint控制軟體之Gilson半製備HPLC模組

Waters 515附屬泵

Waters 2487 UV偵測器

Gilson 215自動取樣器及分級收集器

閃蒸矽凝膠層析術係於矽凝膠230-400篩目或於預裝填之矽卡匣上進行。

微波反應係使用CEM Discover或Explorer聚焦微波裝置進行。

化合物命名

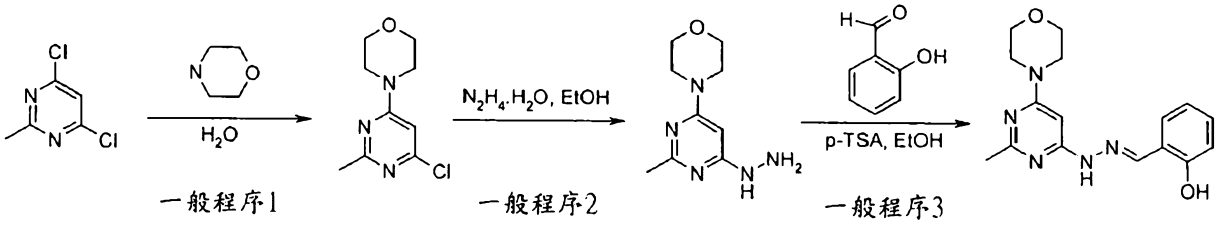
一些化合物係單離為TFA或HCl鹽，其等並不由其等之化學名所反應出。本發明的意思，化學名表示該化合物於中性形式以及其之TFA鹽或任何其他的鹽，設若合適，尤其是藥學上可接受的鹽類。

縮寫

| | |
|---|---|
| AcOH | 乙酸 |
| n-BuOH | 正丁醇 |
| Cat. | 催化性 |
| d | 天 |
| DCE | 1,2 -二氯乙烷 |
| DCM | 二氯甲烷 |

| | |
|---|---|
| DIPEA | N,N-二異丙基乙胺 |
| DMAP | 4-二甲基胺基吡啶 |
| EDC.HCl | N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳二亞胺鹽酸鹽 |
| $Et_2O$ | 二乙醚 |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| EtOH | 乙醇 |
| h | 小時 |
| HPLC | 高效液相層析法 |
| MeOH | 甲醇 |
| min | 分鐘 |
| MW | 分子量 |
| i-PrOH | 異丙醇 |
| STAB | 三乙醯氧基硼氫化鈉 |
| TEA | 三乙胺 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |
| p-TSA | 甲苯磺酸 |

途徑1




一般程序1：

4-(6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基)-嗎福啉

嗎福啉(2.36 ml，27.0 mmol)和配於水(20 ml)之4,6-二氯-2-甲基-嘧啶(2.0 g，12.3 mmol)的混合物係於100℃加熱歷時2 h。允許該反應冷卻至室溫以及用水(20 ml)予以稀釋。形成的沉澱係藉由過濾來收集以提供標題化合物(1.90 g，72%產量)。

MW：213.67

HPLCMS (方法B)：[m/z]：214

一般程序2：

(2-甲基-6-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼

一水合肼(150 ml，3.09 mmol)和配於EtOH(3 ml)之4-(6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基)-嗎福啉(300 mg，1.40 mmol)的混合物係於回流下加熱過夜。添加額外的一水合肼(200 ml，4.20 mmol)以及該反應係於回流下加熱歷時另外的24 h。允許該反應冷卻至室溫。形成的沉澱係藉由過濾來收集以提供標題化合物(246 mg，84%產量)。

MW：209.25

HPLCMS (方法B)：[m/z]：210

**實施例105**

一般程序3：

2-[(2-甲基-6-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-腙醯甲基]-酚

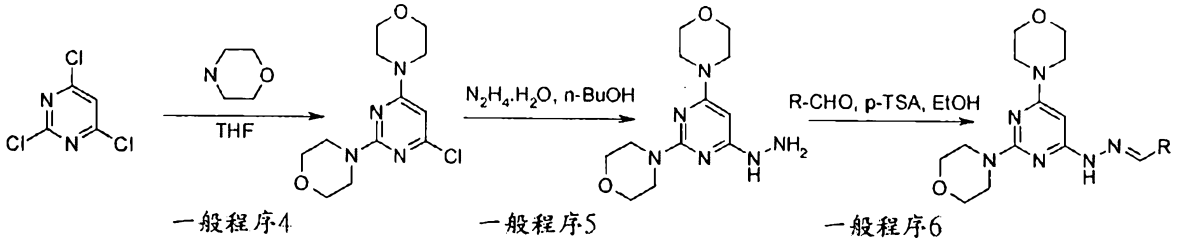
將2-羥基-苯甲醛(15 ml，0.14 mmol)與對甲苯磺酸一水合物(cat)添加至配於EtOH(0.6 ml)之(2-甲基-6-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼(30 mg，0.14 mmol)的溶液。該反應係於室溫下攪拌歷時20 min。形成的沉澱係藉由過濾來收集。粗

製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(55%)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(24 mg，55%產量)。

MW：313.36

標題化合物對HPLCMS條件不安定–結構係藉由NMR來確認。

途徑2




一般程序4：

2,6-二-嗎福啉基-4-氯-嘧啶

將嗎福啉(4.74 ml，54.52 mmol)於0℃逐滴地添加至配於THF(30 ml)之2,4,6-三氯-嘧啶(2.0 g 10.90 mmol)的溶液。允許該反應回溫至室溫且於50℃加熱歷時16 h。使該反應冷卻至室溫、用水(60 ml)予以稀釋以及用$Et_2O$(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(20-30%梯度)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(2.52 g，82%產量)。

MW：284.75

HPLCMS (方法B)：[m/z]：285

一般程序5：

(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼

將一水合肼(256 ml，5.27 mmol)逐滴地添加至配於n-BuOH(1.2 ml)之2,6-二-嗎福啉基-4-氯-嘧啶(300 mg，1.05 mmol)的溶液。該反應係於回流下加熱歷時16 h。該反應係於真空下濃縮。粗製殘餘物係用EtOH予以碾磨以提供標題化合物(276 mg，94%產量)。

MW：280.33

HPLCMS (方法B)：[m/z]：281

**實施例106**

一般程序6：

N-苯亞甲基-N'-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼

將對甲苯磺酸一水合物(cat)添加至(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼(50 mg，0.18 mmol)的溶液及苯甲醛(18.2 ml，0.18 mmol)於EtOH (2 ml)內。形成的沉澱係藉由過濾來收集以及用$Et_2O$、MeOH及DCM(1:1:1)的溶液予以碾磨以提供標題化合物(13 mg，18%產量)。

MW：368.44

HPLCMS (方法A)：[m/z]：369

第102圖顯示出實施例106之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例107**

4-[(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-腙醯甲基]-苯-1,3-二醇

以使用途徑2，一般程序6之相似的方式，對甲苯磺酸一水合物(cat)、(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼(50 mg，

0.18 mmol)及2,4-二羥基-苯甲醛(24.6 mg，0.18 mmol)於EtOH(2 ml)內提供了標題化合物(34 mg，51%產量)，在藉由由EtOH之碾磨予以純化之後。

MW：400.44

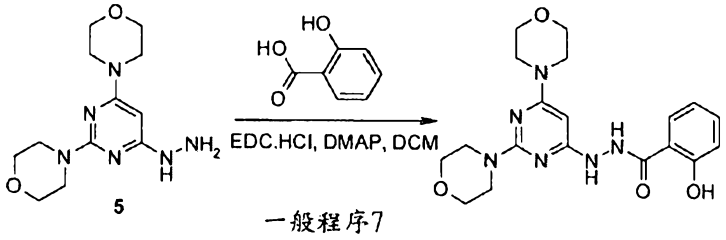
HPLCMS (方法A)：[m/z]：401

第103圖顯示出實施例107之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例108**

途徑3




5

一般程序7

一般程序7：

2-羥基-苯甲酸 N'-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-醯肼

將EDC.HCl(97 mg，0.49 mmol)添加至(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼(127 mg，0.48 mmol)的溶液、2-羥基-苯甲酸(63 mg，0.48 mmol)和DMAP(cat)於DCM內，以及該混合物係於室溫下攪拌歷時16 h。該反應混合物係於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由製備型HPLC(中性條件)予以純化接著由$Et_2O$/EtOAc之碾磨以提供標題化合物(8 mg，4%產量)。

MW：400.44

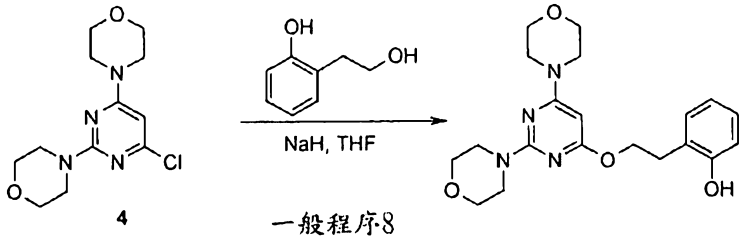
HPLCMS (方法A)：[m/z]：401

第104圖顯示出實施例108之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例109**

途徑4




一般程序8：

2-[2-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基氧基)-乙基]-酚

將氫化鈉(配於礦物油之60%分散液，14 mg，0.35 mmol)於0℃添加至2,6-二-嗎福啉基-4-氯-嘧啶(50 mg，0.18 mmol)的溶液和2-(2-羥基-乙基)-酚(24 mg，0.18 mmol)於THF(1 ml)內、於$N_2$下在一微波管中。允許該反應回溫至室溫且於室溫下攪拌歷時1 h。該微波管接而用$N_2$予以沖洗，密封且於微波爐中在120℃加熱歷時11 h。該反應係用水(1 ml)予以稀釋以及藉由逐滴地添加0.1 M含水HCl來中和。生成的溶液係用EtOAc(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(30-45%梯度)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(17 mg，25%產量)。

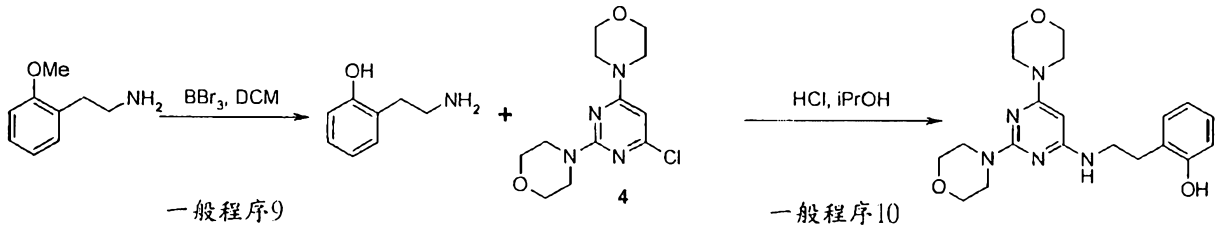
MW：386.45

HPLCMS (方法A)：[m/z]：387

第105圖顯示出實施例109之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑5




一般程序9：

2-(2-胺基-乙基)-酚

將三溴化硼(配於DCM之1.0 M溶液，33.1 ml，33.1 mmol)於–78℃逐滴地添加至2-(2-甲氧基-苯基)-乙胺(2.0 g，13.2 mmol)的溶液於DCM(20 ml)內。允許該反應回溫至室溫過夜。該反應係於–78℃藉由添加MeOH(20 ml)而予以淬火。允許該反應回溫至室溫且接而攪拌歷時1 h。生成的溶液係於真空下濃縮，用飽和的含水$NaHCO_3$溶液(100 ml)予以稀釋以及用i-PrOH/$CHCl_3$(1:1，x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮以提供標題化合物(0.34 g，19%產量)。

MW：137.18

HPLCMS (方法B)：[m/z]：138

**實施例110**

一般程序10：

2-[2-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基胺基)-乙基]-酚

將濃HCl(2滴)添加至2,6-二-嗎福啉基-4-氯-嘧啶(180 mg，0.63 mmol)的溶液及2-(2-胺基-乙基)-酚10(130 mg，0.95 mmol)於i-PrOH (3.5 ml)內。該反應係於微波爐中在170℃加熱歷時1 h。該反應係用飽和的含水$NaHCO_3$溶液予以鹼化以及用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(75%)作為洗提液之管柱層析法予以純化，以提供標題化合物(30 mg，12%產量)。

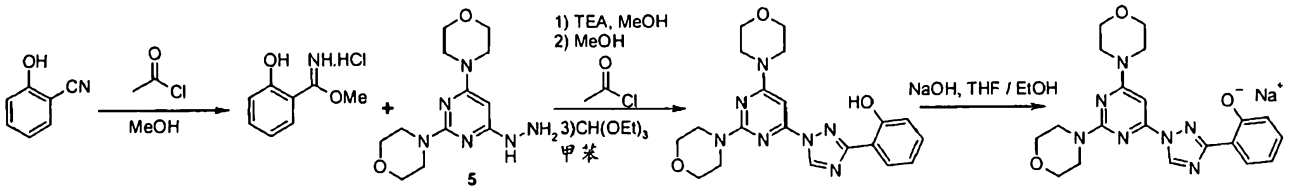
MW：385.47

HPLCMS (方法A)：[m/z]：386

第106圖顯示出實施例110之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑6




一般程序11　　一般程序12　　一般程序13

一般程序11：

2-羥基-苯甲亞胺酸甲酯

將乙醯氯(5.9 ml，83.95 mmol)於$N_2$下在室溫下逐滴地添加至MeOH(11 ml)。該反應係攪拌歷時2 h以及添加2-羥基-苯甲腈(2.0 g，16.79 mmol)。在48 h之後，該反應係於真

空下濃縮。將殘餘物溶解於DCM(5 ml)之內以及逐滴地添加$Et_2O$以形成沉澱。沉澱係藉由過濾來收集以提供標題化合物為HCl鹽(0.59 g，19%產量)。

MW：151.17

HPLCMS (方法B)：[m/z]：152

一般程序12：

2-[1-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基]-酚

將TEA(148 ml，1.07 mmol)添加至2-羥基-苯甲亞胺酸甲酯HCl(167 mg，0.89 mmol)的溶液於MeOH(3.5 ml)中。在30 min之後，添加(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼(275 mg，0.98 mmol)以及該反應係於回流下加熱歷時6 h。於一分離式燒瓶中，將乙醯氯(69 ml，0.98 mmol)逐滴地添加至MeOH(3.5 ml)以及於室溫下攪拌歷時30 min。於0℃將此添加至主反應混合物。該反應係於室溫下攪拌歷時10 min，在於真空下濃縮之前。將殘餘物溶解於甲苯(5 ml)之內且添加原甲酸三乙酯(5 ml)。該反應係於100℃加熱歷時30 min。在冷卻至85℃之後，添加EtOH(3 ml)以及將該反應維持在85℃歷時30 min。在冷卻至室溫之後，該混合物係用飽和的含水$NaHCO_3$溶液予以鹼化。將該等相分離以及水相係用DCM(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(25%)作為洗提液之管柱層析法予以純化。形成的固體係於MeOH內予以碾磨以提供標題化合物(40 mg，11%產量)。

MW：409.45

HPLCMS (方法A)：[m/z]：410

**實施例111**

一般程序13：

2-[1-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基]-苯氧化鈉

將NaOH(配於水之0.1 M溶液，0.5 ml，48.8 mmol)添加至2-[1-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-1H-[1,2,4]三唑-3-基]-酚(20 mg，48.8 mmol)的懸浮液於EtOH/THF(1:20，5.25 ml)內。反應混合物係於真空下濃縮以提供標題化合物(21 mg，100%產量)。

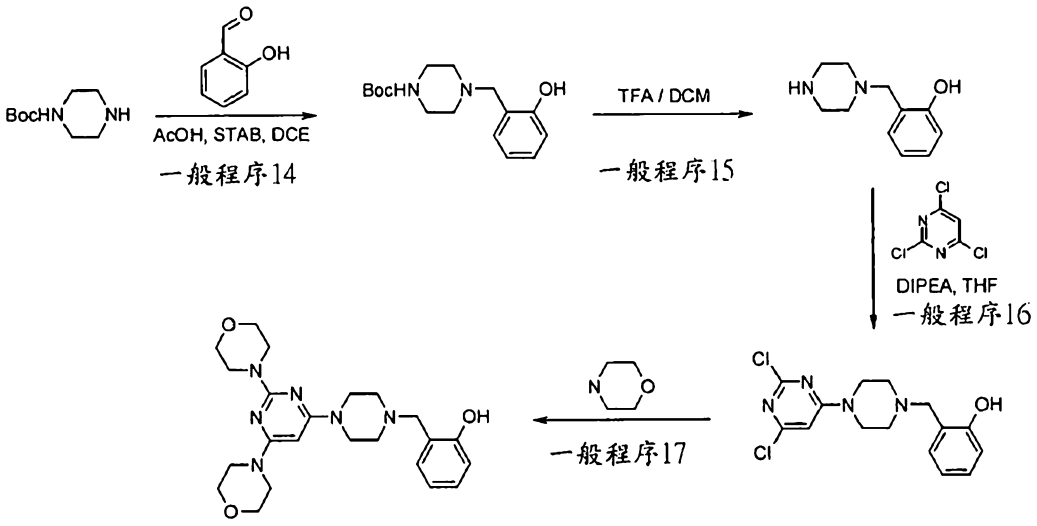
MW：408.44 (陰離子)

HPLCMS (方法A)：[m/z]：410

第107圖顯示出實施例111之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑7




一般程序14：

4-(2-羥基-苯甲基)-哌啡-1-羧酸三級丁酯

將乙酸(308 ml，5.37 mmol)添加至哌啡-1-羧酸三級丁酯(1.0 g，5.37 mmol)的溶液和2-羥基-苯甲醛(570 ml，5.37 mmol)於DCE內於4μ分子篩上。該反應係於室溫下攪拌歷時1 h以及接而添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.28 g，10.74 mmol)。在攪拌歷時另外的16 h之後，該反應係用MeOH(10 ml)予以淬火。在攪拌歷時 30 min之後，將該混合物過濾以及濾液係於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(25%)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.69 g，44%產量)。

MW：292.38

HPLCMS (方法B)：[m/z]：293

一般程序15：

2-哌啡-1-基甲基-酚

將4-(2-羥基-苯甲基)-哌啡-1-羧酸三級丁酯(0.69 g，2.36 mmol)溶解於TFA/DCM(1:3，7 ml)之內以及該混合物係於室溫下攪拌歷時18h。該反應混合物係於真空下濃縮以提供標題化合物為TFA鹽(0.99 g，100%產量)。

MW：192.26

HPLCMS (方法B)：[m/z]：193

一般程序16：

2-[4-(2,6-二氯-嘧啶-4-基)-哌啡-1-基甲基]-酚

將DIPEA(0.5 ml，2.85 mmol)添加至2-哌啡-1-基甲基-酚 三氟乙酸鹽(400 mg，0.95 mmol)的溶液於THF(5 ml)內

以及於室溫下攪拌歷時30 min。將生成的溶液於0℃逐滴地添加至2,4,6-三氯-嘧啶(109 ml，0.95 mmol)的攪拌溶液於THF(1 ml)內，以及該反應係於室溫下攪拌歷時18h。該反應混合物係用水(6 ml)予以稀釋以及用EtOAc(x3)予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(25%)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(145 mg，35%產量)。

MW：339.23

HPLCMS (方法B)：[m/z]：339

**實施例112**

一般程序17：

2-[4-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌啡-1-基甲基]-酚

配於嗎福啉(4 ml)內之2-[4-(2,6-二氯-嘧啶-4-基)-哌啡-1-基甲基]-酚(128 mg，0.38 mmol)的溶液係於回流下加熱歷時18 h。該混合物係於真空下濃縮以及將殘餘物溶解於EtOAc(10 ml)之內。有機相係用飽和的含水$NaHCO_3$溶液(10 ml)予以清洗。將有機相乾燥($Na_2SO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係於EtOAc內碾磨以提供標題化合物(84 mg，50%產量)。

MW：440.55

HPLCMS (方法A)：[m/z]：441

第108圖顯示出實施例112之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例113-117**

於下列實施例中使用隨後說明的分析方法等：

分析性HPLC-MS

方法A

管柱：Waters Atlantis dC18 (2.1 x 100mm，3μm管柱)

流速：0.6 ml/min

溶劑A：0.1%甲酸/水

溶劑B：0.1%甲酸/乙腈

注射體積：3 μl

管柱溫度：40℃

UV偵測波長：215nm

洗提液：0 mins至5 mins，固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑B至100%溶劑B；5 mins至5.4 mins，100%溶劑B；5.4 mins至5.42 mins，固定梯度由100%溶劑B至95%溶劑A+ 5%溶劑B；5.42 mins至7.00 mins，95%溶劑A+ 5%溶劑B

方法B

管柱：Waters Atlantis dC18 (2.1 x 50mm，3μm)

溶劑A：0.1%甲酸/水

溶劑B：0.1%甲酸/乙腈

流速1 ml/min

注射體積 3μl

UV偵測波長：215nm

洗提液：0至2.5分鐘，固定梯度由95%溶劑A+ 5%溶劑

B至100%溶劑B；2.5分鐘至2.7分鐘，100%溶劑B；2.71至3.0分鐘，95%溶劑A+ 5%溶劑B。

MS偵測使用Waters LCT或LCT Premier，或是ZQ或ZMD

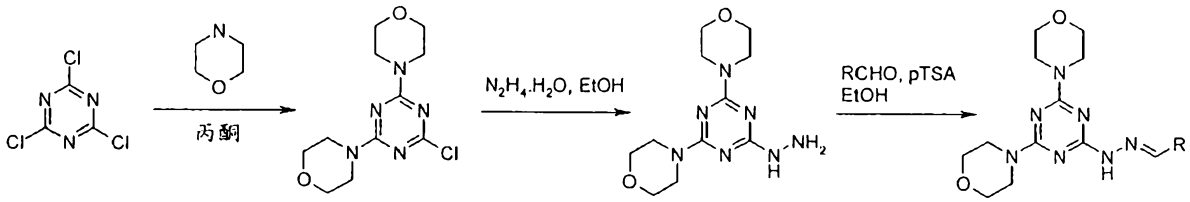
UV偵測使用Waters 2996光二極體陣列或Waters 2787 UV或Waters 2788 UV

閃蒸矽凝膠層析術係於矽凝膠230-400篩目或於預裝填之矽卡匣上進行。

縮寫

| | |
|---|---|
| d | 天 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DIPEA | N,N-二異丙基乙胺 (N,N-disopropylethylamine) |
| EtOAc | 乙酸乙酯 |
| EtOH | 乙醇 |
| h | 小時 |
| HPLC | 高效液相層析法 |
| min | 分鐘 |
| MW | 分子量 |
| p-TSA | 對甲苯磺酸 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氫呋喃 |

途徑1




一般程序1　　一般程序2　　一般程序3

且R為一假定的醛之適當的取代基

一般程序1：

2-氯-4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡

將配於水(2 ml)之嗎福啉(4.0 ml，45.8 mmol)的溶液於0℃添加至配於丙酮(30 ml)之三聚氯化氰(2.0 g，10.9 mmol)的溶液以及混合物係於0℃攪拌歷時1.75 h。添加水(50 ml)以及形成的沉澱係藉由過濾來收集，用水予以清洗且於40℃真空下乾燥以提供標題化合物(2.84 g，91%)。

MW：285.74

HPLCMS (方法B)：[m/z]：286

一般程序2：

(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基)-肼

將水合肼(0.88 ml，1.75 mmol)添加至2-氯-4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡1(100 mg，0.35 mmol)的溶液於EtOH(1 ml)內以及該混合物係於回流下加熱歷時1.5 h。在冷卻之後，形成的固體係藉由過濾來收集且用EtOH予以清洗以提供標題化合物(85 mg，86%)。

MW：281.32

HPLCMS (方法B)：[m/z]：282

**實施例113**

一般程序3：

2-[(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三咔-2-基)-脘醯甲基]-酚

將2-羥苯甲醛(15 μl，0.14 mmol)與對甲苯磺酸(2 mg，0.01 mmol)於0℃添加至(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三咔-2-基)-肼(40 mg，0.14 mmol)的溶液於EtOH(0.5 ml)內以及將混合物係攪拌歷時1.25 h。添加額外的2-羥苯甲醛(3 μl)以及持續攪拌於0℃歷時30 min且於室溫下歷時18 h。最後，該混合物係於50℃加熱歷時3 h。在冷卻之後，形成的沉澱係藉由過濾來收集且用EtOH予以清洗。粗製固體係藉由用MeOH/DCM(2%)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(25 mg，46%)。

MW：385.43

HPLCMS (方法A)：[m/z]：386

第109圖顯示出實施例113之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例114**

4-[(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三咔-2-基)-脘醯甲基]-苯-1,3-二醇

以使用途徑1一般程序3之相似的方式，(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三咔-2-基)-肼(40 mg，0.14 mmol)、2,4-二羥苯甲醛(19 mg，0.14 mmol)與對甲苯磺酸(2 mg，0.08 mmol)提供了標題化合物(20mg，36%)，在藉由用MeOH/DCM

(0-3%梯度)作為洗提液之管柱層析法的純化之後。

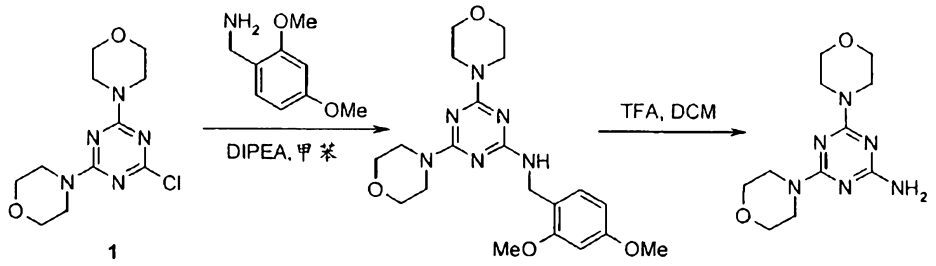
MW：401.43

HPLCMS (方法A)：[m/z]：402

第110圖顯示出實施例114之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑2




一般程序4：

(2,4-二甲氧基-苯甲基)-(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基)-胺(由本發明所涵蓋)

將2,4-二甲氧基苯甲基胺(0.79 ml，5.25 mmol)添加至2-氯-4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡(0.5 g，1,75 mmol)的溶液於甲苯(10 ml)內接著DIPEA(0.61 ml，3.50 mmol)，以及混合物係於90℃加熱歷時18 h。在冷卻之後，將形成的懸浮液經由賽力特矽藻土予以過濾且用甲苯予以清洗。濾液係於真空下濃縮以及將殘餘物溶解於DCM之內。有機相係用水(x2)和鹽水予以清洗、乾燥($MgSO_4$)以及於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用MeOH/DCM(0-5%梯度)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.64 g，88%)。

MW：416.48

HPLCMS (方法B)：[m/z]：417

**實施例115**

一般程序5：4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基胺

將TFA(2.5 ml)添加至(2,4-二甲氧基-苯甲基)-(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基)-胺(0.50 g，1.20 mmol)的溶液於DCM(5 ml)內以及混合物係於室溫下攪拌歷時18 h。添加水以及將該混合物攪拌歷時1 h。將該等相分離以及將有機相乾燥($MgSO_4$)且於真空下濃縮。將殘餘物溶解於EtOAc和$Na_2CO_3$(aq)之內以及將生成的混合物攪拌歷時30 min。將該等相分離以及水相係用EtOAc予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($MgSO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物的四分之一(60 mg)係藉由用MeOH/DCM作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(54 mg，~68%全部的)。

MW：266.31

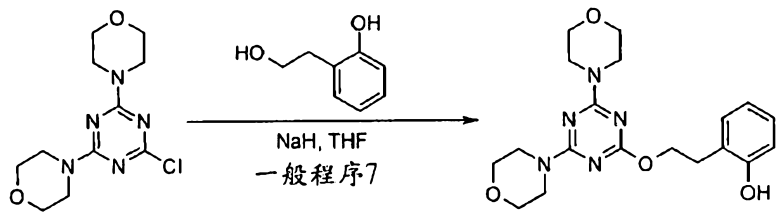
HPLCMS (方法A)：[m/z]：267

第111圖顯示出實施例115之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

**實施例116**

途徑4 (途徑3參見實施例12)。



2-[2-(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基氧基)-乙基]-酚

將2-(2-羥基-乙基)-酚(73 mg，0.53 mmol)添加至2-氯-4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吩(151 mg，0.53 mmol)的溶液於THF(3 ml)內接著氫化鈉(配於礦物油之60%懸浮液；14 mg，1.06 mmol)，以及混合物係於室溫下攪拌歷時1 h且於70℃加熱歷時18 h。在冷卻之後，該混合物係分配於水和EtOAc之間以及水相係用EtOAc予以萃取。將組合的有機相予以乾燥($MgSO_4$)以及於真空下予以濃縮。粗製殘餘物係藉由用EtOAc/庚烷(0-40%梯度)作為洗提液之管柱層析法接著由DCM/庚烷之碾磨予以純化以提供標題化合物(30 mg，15%)。

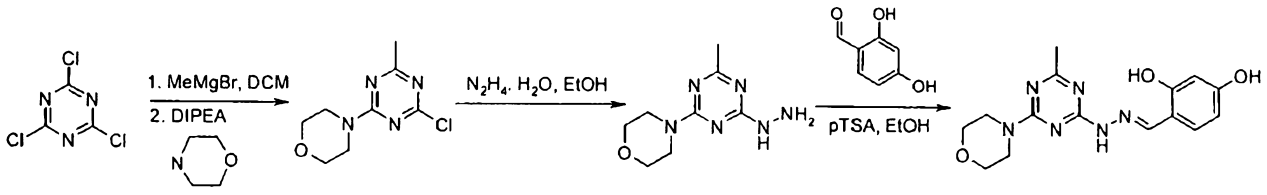
MW：387.44

HPLCMS (方法A)：[m/z]：388

第113圖顯示出實施例116之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

途徑 5




一般程序8　　一般程序9　　一般程序10

一般程序8：

2-氯-4-甲基-6-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吩

將甲基溴化鎂(配於乙醚之3M；3.4 ml，10.4 mmol)於0

℃添加至三聚氯化氰(2.0 g，10.9 mmol)的溶液於無水的DCM(40 ml)內。在完全的添加之後，允許該混合物回溫至室溫在2 h期間。將該混合物冷卻至0℃且逐滴地添加嗎福啉(0.96 ml，10.9 mmol)接著DIPEA(1.9 ml，10.9 mmol)，以及允許該反應回溫至室溫在1 h期間。添加水以及將形成的混合物經由賽力特矽藻土予以過濾。有機相係用水與鹽水予以清洗、乾燥($MgSO_4$)以及於真空下濃縮。粗製殘餘物係藉由用MeOH/DCM(0-10%梯度)作為洗提液之管柱層析法予以純化以提供標題化合物(0.54 g，23%)。

MW：214.66

HPLCMS (方法B)：[m/z]：215

一般程序9：

(4-甲基-6-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基)-肼

將水合肼(0.18 ml，2.35 mmol)添加至2-氯-4-甲基-6-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吩(100 mg，0.47 mmol)的溶液於EtOH(1 ml)內以及該混合物係於回流下加熱歷時1.5 h。在冷卻至0℃之後，形成的固體係藉由過濾來收集且用EtOH予以清洗以提供標題化合物(64 mg，65%)。

MW：210.24

HPLCMS (方法B)：[m/z]：211

**實施例117**

一般程序10：

4-[(4-甲基-6-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基)-腙醯甲基]-苯-1,3-二醇

將2,4-二羥苯甲醛(40 mg，0.29 mmol)與對甲苯磺酸(3.5 mg，0.02 mmol)於0℃添加至(4-甲基-6-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基)-肼(60 mg，0.29 mmol)的溶液於EtOH(1 ml)內以及將混合物攪拌歷時1.5 h。形成的沉澱係藉由過濾來收集且用EtOH予以清洗。組合的固體與濾液係藉由用配於MeOH中的2M氨/DCM(0-7%梯度)作為洗提液之管柱層析法接著由異丙醇之碾磨予以純化以提供標題化合物(13.5 mg，14%)。

MW：330.35

HPLCMS (方法A)：[m/z]：331

第114圖顯示出實施例117之化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

IC50 [μM]：>50。

## 【圖式簡單說明】

第1圖顯示出實施例化合物1的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第2圖顯示出實施例3化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第3圖顯示出實施例5化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第4圖顯示出實施例6化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第5圖顯示出實施例7化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第6圖顯示出實施例8化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第7圖顯示出實施例9化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第8圖顯示出實施例10化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第9圖顯示出實施例11化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第10圖顯示出實施例13化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第11圖顯示出實施例14化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第12圖顯示出實施例15化合物的LC色層分析圖、MS光譜及MS色層分析圖；

第13圖顯示出實施例16化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第14圖顯示出實施例17化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第15圖顯示出實施例18化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第16圖顯示出實施例19化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第17圖顯示出實施例20化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第18圖顯示出實施例21化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第19圖顯示出實施例22化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第20圖顯示出實施例23化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第21圖顯示出實施例24化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第22圖顯示出實施例25化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第23圖顯示出實施例26化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第24圖顯示出實施例27化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第25圖顯示出實施例28化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第26圖顯示出實施例29化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第27圖顯示出實施例30化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第28圖顯示出實施例31化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第29圖顯示出實施例32化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第30圖顯示出實施例33化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第31圖顯示出實施例34化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第32圖顯示出實施例35化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第33圖顯示出實施例36化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第34圖顯示出實施例37化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第35圖顯示出實施例38化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第36圖顯示出實施例39化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第37圖顯示出實施例40化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第38圖顯示出實施例41化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第39圖顯示出實施例42化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第40圖顯示出實施例43化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第41圖顯示出實施例44化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第42圖顯示出實施例45化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第43圖顯示出實施例46化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第44圖顯示出實施例47化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第45圖顯示出實施例48化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第46圖顯示出實施例49化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第47圖顯示出實施例50化合物的光譜/色層分析圖；

第48圖顯示出實施例51化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第49圖顯示出實施例52化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第50圖顯示出實施例53化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第51圖顯示出實施例54化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第52圖顯示出實施例55化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第53圖顯示出實施例56化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第54圖顯示出實施例57化合物的MS色層分析圖、MS

光譜及PDA色層分析圖；

第55圖顯示出實施例58化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第56圖顯示出實施例59化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第57圖顯示出實施例60化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第58圖顯示出實施例61化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第59圖顯示出實施例62化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第60圖顯示出實施例63化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第61圖顯示出實施例64化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第62圖顯示出實施例65化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第63圖顯示出實施例66化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第64圖顯示出實施例67化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第65圖顯示出實施例68化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第66圖顯示出實施例69化合物的MS色層分析圖、MS

光譜及PDA色層分析圖；

第67圖顯示出實施例70化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第68圖顯示出實施例71化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第69圖顯示出實施例72化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第70圖顯示出實施例73化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第71圖顯示出實施例74化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第72圖顯示出實施例75化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第73圖顯示出實施例76化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第74圖顯示出實施例77化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第75圖顯示出實施例78化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第76圖顯示出實施例79化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第77圖顯示出實施例80化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第78圖顯示出實施例81化合物的MS色層分析圖、MS

光譜及PDA色層分析圖；

第79圖顯示出實施例82化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第80圖顯示出實施例83化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第81圖顯示出實施例84化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第82圖顯示出實施例85化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第83圖顯示出實施例86化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第84圖顯示出實施例87化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第85圖顯示出實施例88化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第86圖顯示出實施例89化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第87圖顯示出實施例90化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第88圖顯示出實施例91化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第89圖顯示出實施例92化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第90圖顯示出實施例93化合物的LC色層分析圖、MS

光譜及MS色層分析圖；

第91圖顯示出實施例94化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第92圖顯示出實施例95化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第93圖顯示出實施例96化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第94圖顯示出實施例97化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第95圖顯示出實施例98化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第96圖顯示出實施例99化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第97圖顯示出實施例100化合物的光譜/色層分析圖；

第98圖顯示出實施例101化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第99圖顯示出實施例102化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第100圖顯示出實施例103化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第101圖顯示出實施例104化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第102圖顯示出實施例106化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第103圖顯示出實施例107化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第104圖顯示出實施例108化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第105圖顯示出實施例109化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第106圖顯示出實施例110化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第107圖顯示出實施例111化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第108圖顯示出實施例112化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第109圖顯示出實施例113化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第110圖顯示出實施例114化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第111圖顯示出實施例115化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第112圖顯示出實施例12化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第113圖顯示出實施例116化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第114圖顯示出實施例117化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖；

第115圖顯示出實施例2化合物的色層分析圖/光譜；

第116圖顯示出實施例4化合物的MS色層分析圖、MS光譜及PDA色層分析圖。

【主要元件符號說明】

(無)

201113272

# 發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：99129457

※申請日：99.9.1

※IPC 分類：

C07D401/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

## 一、發明名稱：（中文/英文）

新穎的嘧啶-及三哄海帕西汀(HEPCIDINE)拮抗劑

NOVEL PYRIMIDINE-AND TRIAZINE HEPCIDINE ANTAGONISTS

## 二、中文發明摘要：

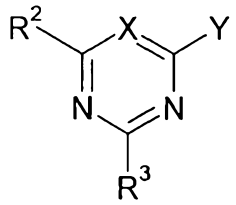
本發明係有關於新的海帕西汀拮抗劑、含有其等之藥學組成物及其等作為藥物之用途，特別地用於治療鐵代謝的障礙，例如，特別地，缺鐵性疾病與貧血，特別地與慢性發炎性疾病關聯的貧血(ACD：慢性疾病的貧血及AI：炎症貧血)。

## 三、英文發明摘要：

The present invention relates to new hepcidin antagonists, pharmaceutical compositions containing them and the use thereof as a drug, in particular for the treatment of iron metabolism disorders such as, in particular, iron deficiency diseases and anaemia, in particular anaemia associated with chronic inflammatory disease (ACD: anaemia of chronic disease and AI: anaemia of inflammation).

## 七、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)的化合物



(I)

其中

X係選自於N或C-$R^1$所構成的群組，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 羥基，
- 鹵素，
- 羧基，
- 磺酸殘基(-$SO_3H$)，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的胺基磺醯基，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的烷氧基羰基，
- 選擇性取代的醯氧基，
- 選擇性取代的烷氧基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，

- 選擇性取代的雜環基；

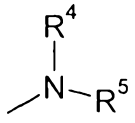
$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 羥基，
- 鹵素，
- 羧基，
- 磺酸殘基(-$SO_3H$)，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的胺基磺醯基，
- 選擇性取代的胺基，
- -選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的烷氧基羰基，
- 選擇性取代的醯氧基，
- 選擇性取代的烷氧基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

Y係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 羥基，
- 鹵素，

- 選擇性取代的芳基氧基，及

- 

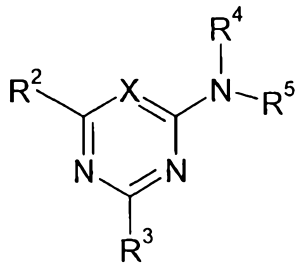
其中

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的烷基-、芳基-或雜環磺醯基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基或是
- 其中$R^4$與$R^5$，與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的3-至8-員環，其能選擇性地含有另外的雜原子；

或是其之藥學上可接受的鹽類。

2. 如申請專利範圍第1項之通式(I')的化合物



(I')

其中

X係選自於N或C-$R^1$所構成的群組，其中

R1係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 羥基，
- 鹵素，
- 羧基，
- 磺酸殘基(-$SO_3H$)，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的胺基磺醯基，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的烷氧基羰基，
- 選擇性取代的醯氧基，
- 選擇性取代的烷氧基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 羥基，
- 鹵素，
- 羧基，
- 磺酸殘基(-$SO_3H$)，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的胺基磺醯基，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的烷氧基羰基，
- 選擇性取代的醯氧基，
- 選擇性取代的烷氧基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基-、芳基-或雜環磺醯基，

- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烯基，
- 選擇性取代的炔基，
- 選擇性取代的醯基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基或是
- 其中$R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的3-至8-員環，其能選擇性地含有另外的雜原子；

或是其之藥學上可接受的鹽類。

3. 如申請專利範圍第1項或第2項之化合物，其中

X具有N或C-$R^1$的意義，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烷氧基，
- 選擇性取代的芳基，
- 選擇性取代的雜環基；

$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，

- 羥基，

- 選擇性取代的胺基，

- 選擇性取代的胺基羰基，

- 選擇性取代的烷基，

- 選擇性取代的烷氧基，

- 選擇性取代的芳基，

- 選擇性取代的雜環基；

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，

- 選擇性取代的胺基，

- 選擇性取代的烷基，

- 選擇性取代的芳基，

- 選擇性取代的雜環基或是

- 其中$R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的5-至6-員環，其能選擇性地含有另外的雜原子；

或是其之藥學上可接受的鹽類。

4. 如申請專利範圍第1、2或3項中任一項之化合物，其中

X具有N或C-$R^1$的意義，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，

- 鹵素，

- 選擇性取代的烷基，

- 選擇性取代的烷氧基，

- 選擇性取代的芳基，

- 選擇性取代的雜環基；

$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，

- 鹵素，

- 羥基，

- 選擇性取代的胺基，

- 選擇性取代的胺基羰基，

- 選擇性取代的烷氧基，

- 選擇性取代的烷基，

- 選擇性取代的芳基，

- 選擇性取代的雜環基；

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，

- 選擇性取代的胺基，

- 選擇性取代的烷基，

- 選擇性取代的芳基，

- 選擇性取代的雜環基或是

- 其中$R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的5-至6-員環，其能選擇性地含有1至2個另外的雜原子；

或是其之藥學上可接受的鹽類。

5. 如申請專利範圍第1至4項中之任一項之化合物，其中

X具有N或C-$R^1$的意義，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烷氧基，

$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，
- 羥基，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的烷氧基，
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的雜環基，

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的烷基；
- 選擇性取代的雜環基；或是

$R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的5-至6-員環，其能選擇性地含有1至2個另外的雜原子；

或是其之藥學上可接受的鹽類。

6. 如申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，其中X具有N的意義，

或是其之藥學上可接受的鹽類。

7. 如申請專利範圍第1至6項中任一項之化合物，其中

X具有C-$R^1$的意義，其中

$R^1$係選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，或
- 選擇性取代的烷基，
- 選擇性取代的烷氧基，

或是其之藥學上可接受的鹽類。

8. 如申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物，其中

$R^2$與$R^3$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，
- 鹵素，
- 羥基，
- 選擇性取代的胺基，
- 選擇性取代的胺基羰基，
- 選擇性取代的烷氧基，

- 選擇性取代的烷基，

- 選擇性取代的雜環基，

或是其之藥學上可接受的鹽類。

9. 如申請專利範圍第1至8項中任一項之化合物，其中

$R^4$與$R^5$為相同或不同的且為各自選自於以下所構成的群組：

- 氫，

- 選擇性取代的胺基；

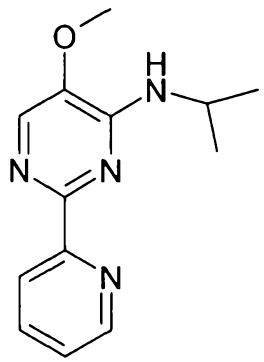
- 選擇性取代的烷基；

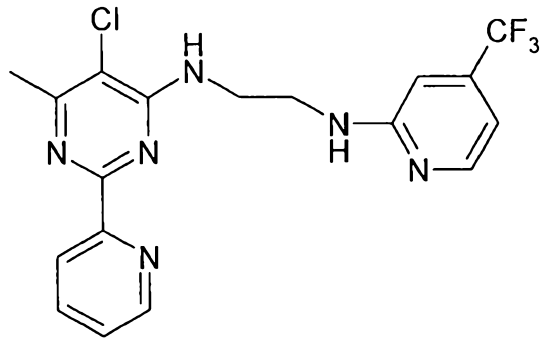
- 選擇性取代的雜環基；或

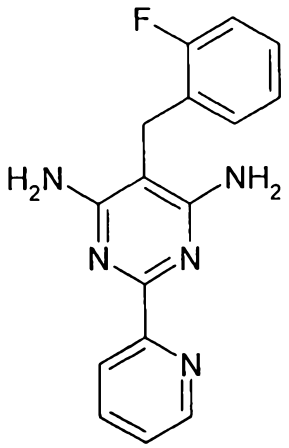
$R^4$與$R^5$與其等所結合的氮原子一起，形成飽和或未飽和、選擇性取代的5-至6-員環，其能選擇性地含有1至2個另外的雜原子；

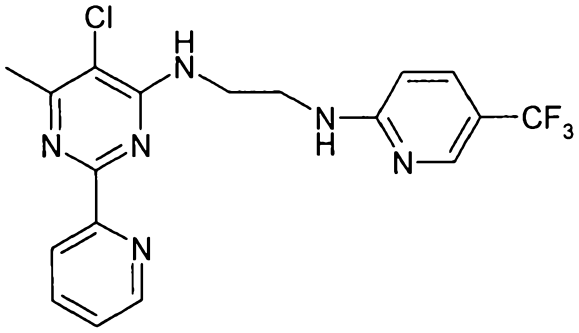
或是其之藥學上可接受的鹽類。

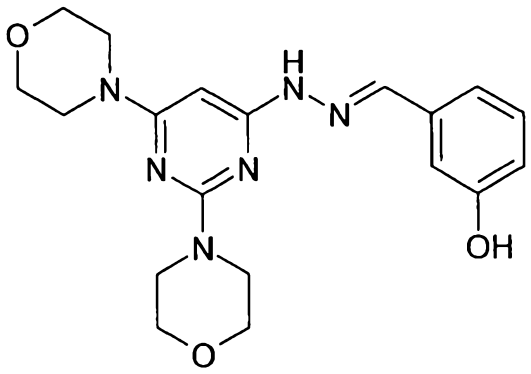
10. 如申請專利範圍第1至9項中任一項之化合物，其係選自於：

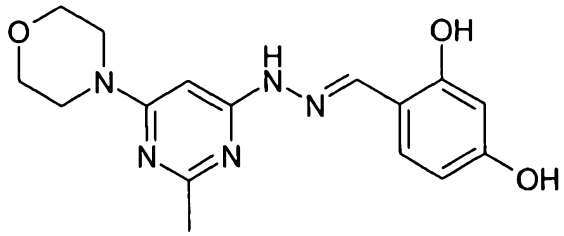


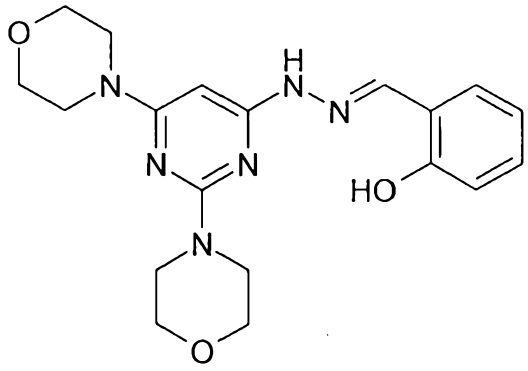


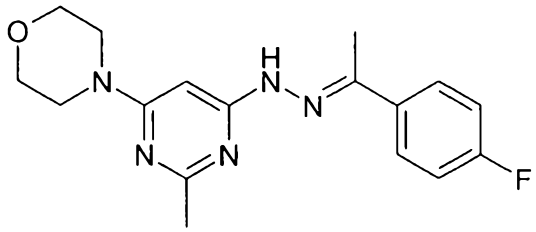


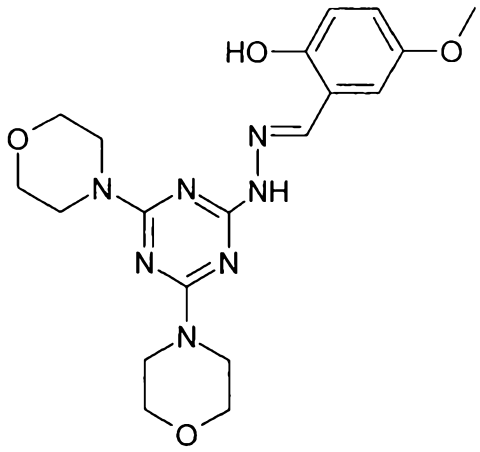


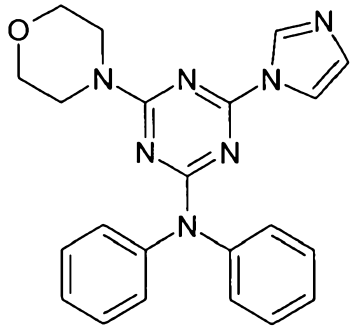


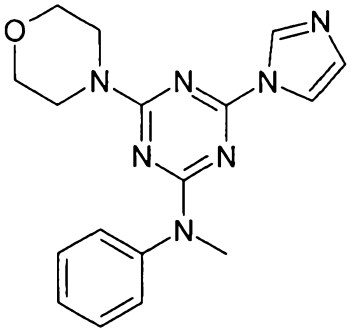




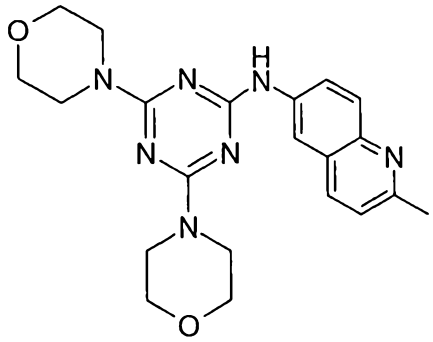




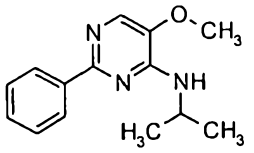
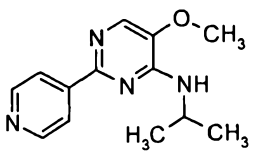
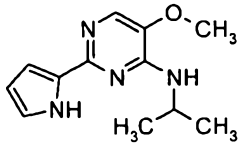
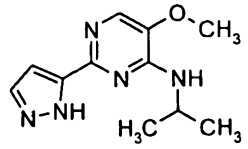
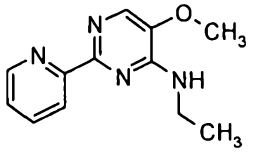
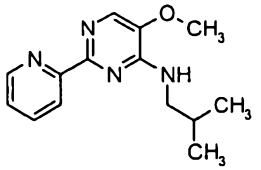


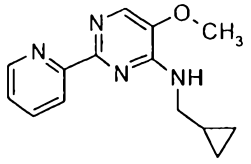
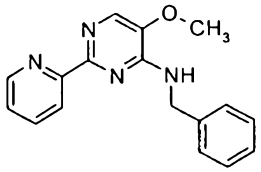
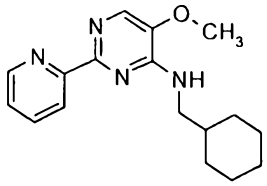
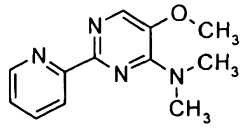
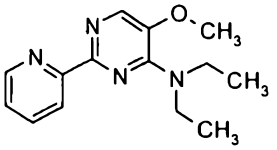
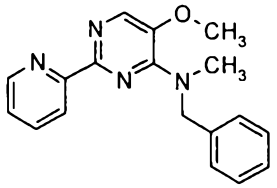
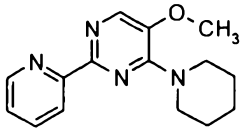
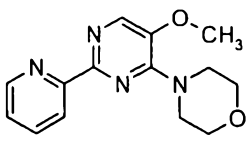


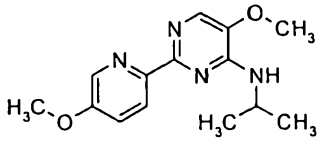
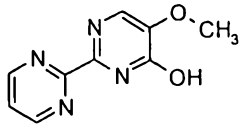
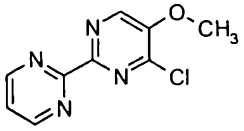
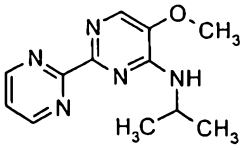
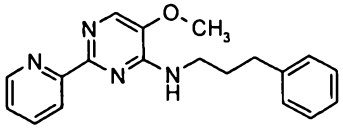
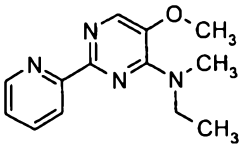
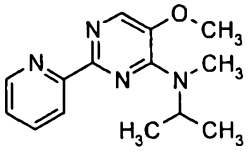
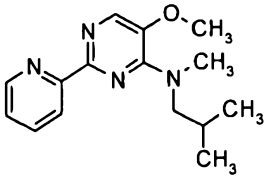
及

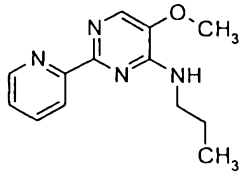
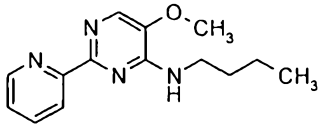
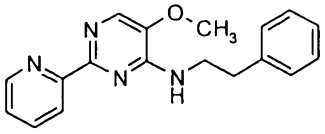
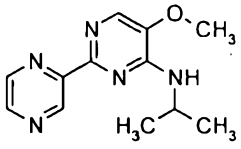
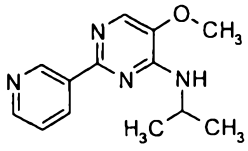
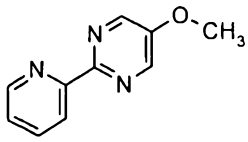
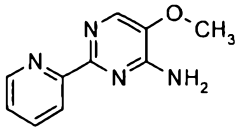
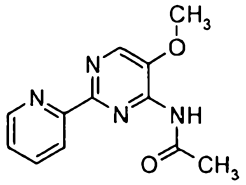


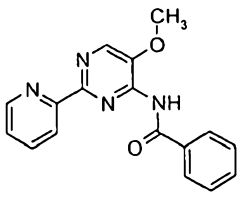
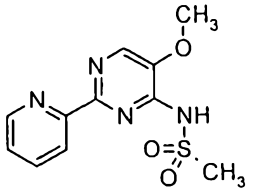
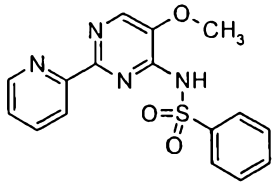
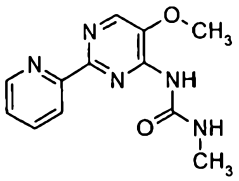
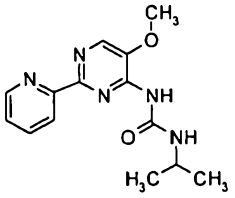
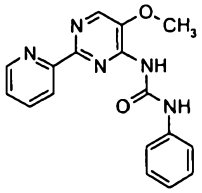
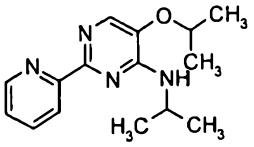
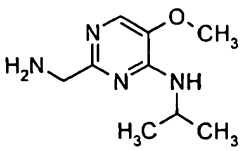
或是其之藥學上可接受的鹽類，以及係選自於

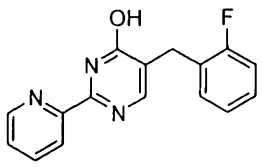
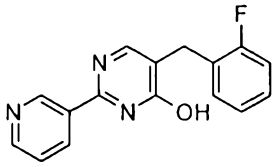
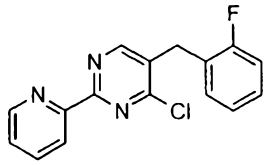
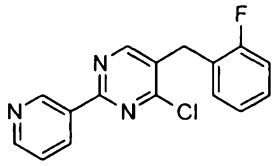
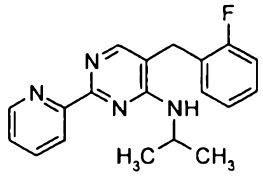
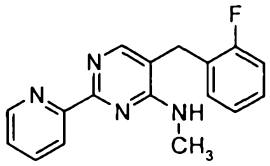
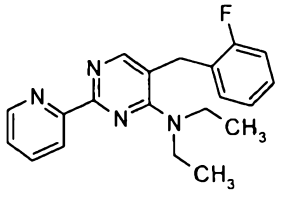
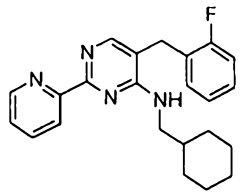
| | |
|---|---|
| 異丙基-(5-甲氧基-2-苯基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| 異丙基-(5-甲氧基-2-吡啶-4-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| 異丙基-[5-甲氧基-2-(1H-吡咯-2-基)-嘧啶-4-基]-胺 |  |
| 異丙基-[5-甲氧基-2-(2H-吡唑-3-基)-嘧啶-4-基]-胺 |  |
| 乙基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| 異丁基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |

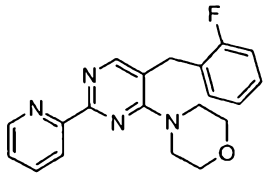
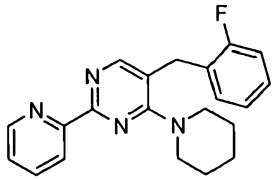
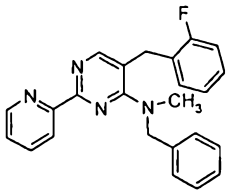
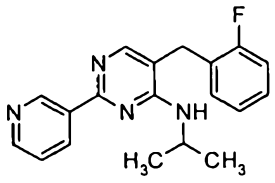
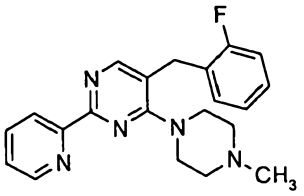
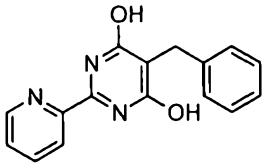
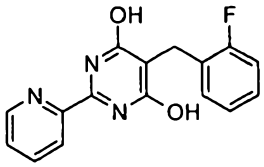
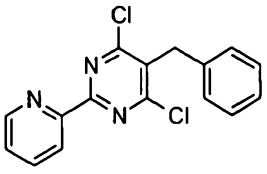
| | |
|---|---|
| 環丙基甲基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| 苯甲基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| 環己基甲基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| (5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-二甲基-胺 |  |
| 二乙基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| 苯甲基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基-胺 |  |
| 5-甲氧基-4-哌啶-1-基-2-吡啶-2-基-嘧啶 |  |
| 4-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-嗎福啉 |  |

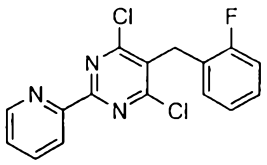
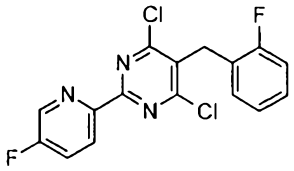
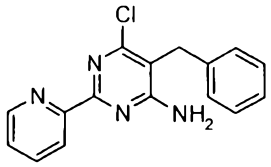
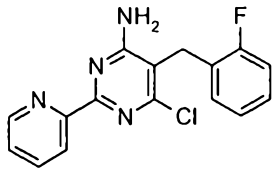
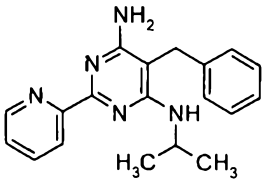
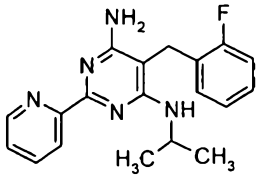
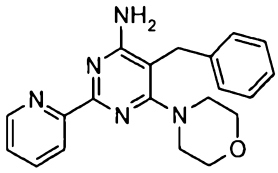
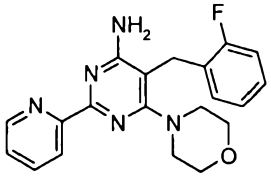
| | |
|---|---|
| 異丙基-[5-甲氧基-2-(5-甲氧-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基]-胺 |  |
| 5-甲氧基-[2,2']雙嘧啶基-4-醇 |  |
| 4-氯-5-甲氧基-[2,2']雙嘧啶基 |  |
| 異丙基-(5-甲氧基-[2,2']雙嘧啶基-4-基)-胺 |  |
| (5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-(3-苯基-丙基)-胺 |  |
| 乙基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基-胺 |  |
| 異丙基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基-胺 |  |
| 異丁基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基-胺 |  |

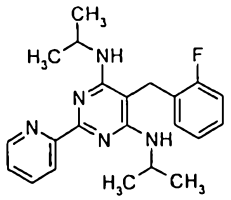
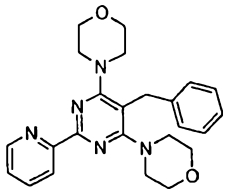
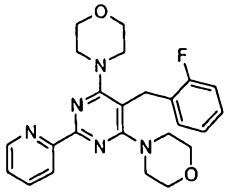
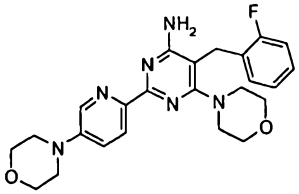
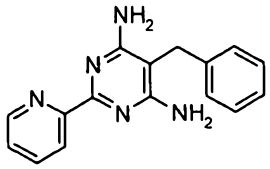
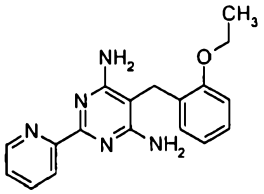
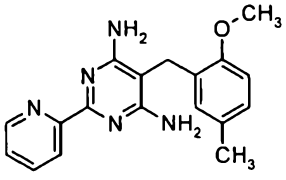
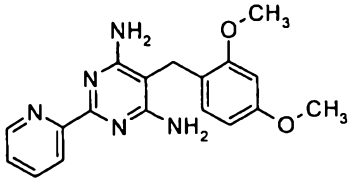
| | |
|---|---|
| (5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-丙基-胺 |  |
| 丁基-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| (5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-苯乙基-胺 |  |
| 異丙基-(5-甲氧基-2-吡啡-2-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| 異丙基-(5-甲氧基-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基)-胺 |  |
| 5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶 |  |
| 5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺 |  |
| N-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-乙醯胺 |  |

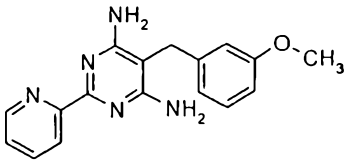
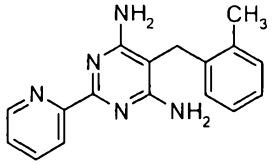
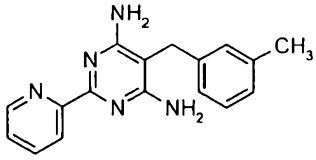
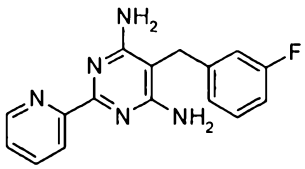
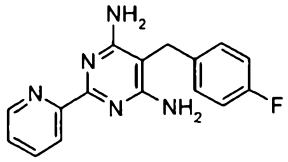
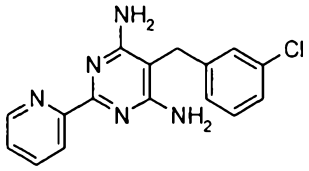
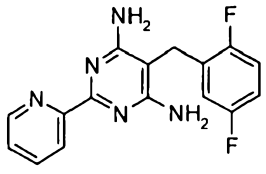
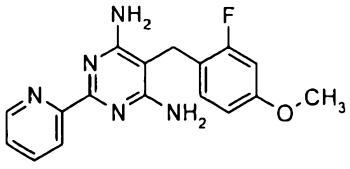
| | |
|---|---|
| N-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-苯甲醯胺 |  |
| N-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲磺醯胺 |  |
| N-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-苯磺醯胺 |  |
| 1-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-3-甲基-脲 |  |
| 1-異丙基-3-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-脲 |  |
| 1-(5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-3-苯基-脲 |  |
| (5-異丙氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺 |  |
| (2-胺基甲基-5-甲氧基-嘧啶-4-基)-異丙基-胺 |  |

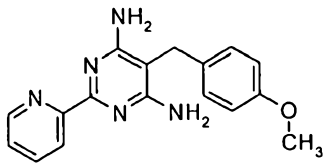
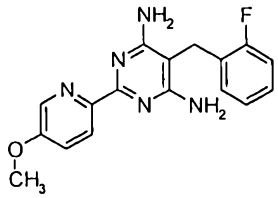
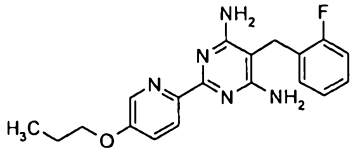
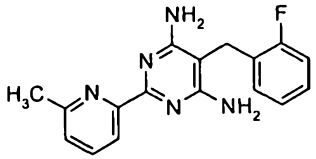
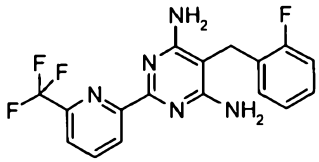
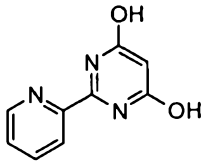
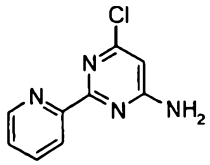
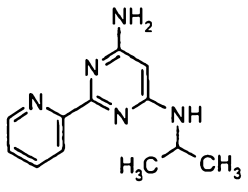
| | |
|---|---|
| 5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-醇 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-醇 |  |
| 4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶 |  |
| 4-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-3-基-嘧啶 |  |
| [5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-異丙基-胺 |  |
| [5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-甲基-胺 |  |
| 二乙基-[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-胺 |  |
| 環己基甲基-[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-胺 |  |

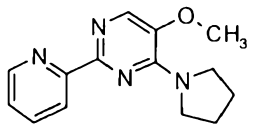
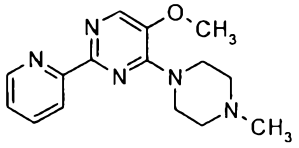
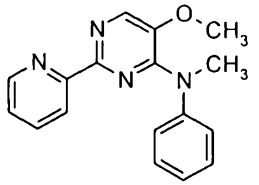
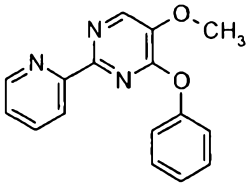
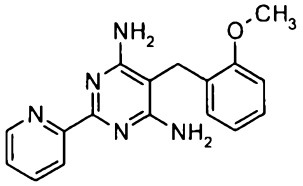
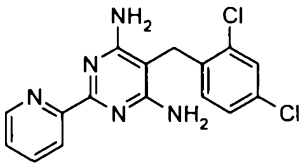
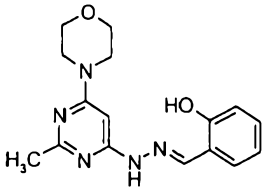
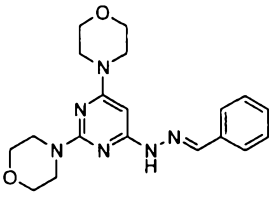
| | |
|---|---|
| 4-[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-嗎福啉 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-4-哌啶-1-基-2-吡啶-2-基-嘧啶 |  |
| 苯甲基-[5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基]-甲基-胺 |  |
| [5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基]-異丙基-胺 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-4-(4-甲基-哌啡-1-基)-2-吡啶-2-基-嘧啶 |  |
| 5-苯甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二醇 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二醇 |  |
| 5-苯甲基-4,6-二氯-2-吡啶-2-基-嘧啶 |  |

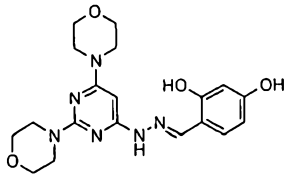
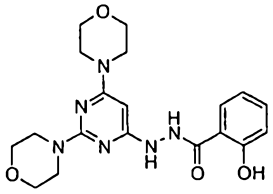
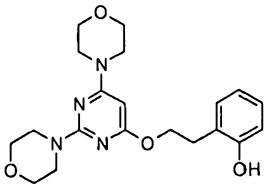
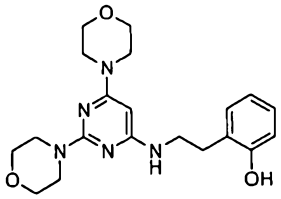
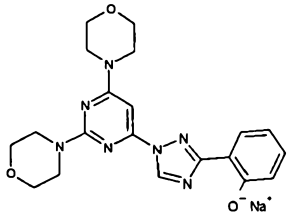
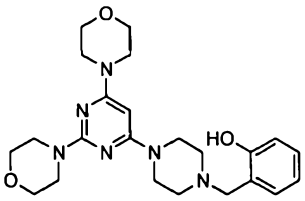
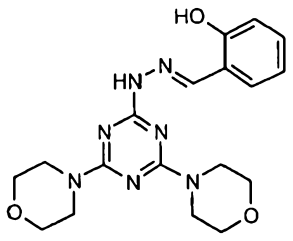
| | |
|---|---|
| 4,6-二氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶 |  |
| 4,6-二氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-氟-吡啶-2-基)-嘧啶 |  |
| 5-苯甲基-6-氯-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺 |  |
| 6-氯-5-(2-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺 |  |
| 5-苯甲基-N-異丙基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-N-異丙基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-苯甲基-6-嗎福啉-4-基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-6-嗎福啉-4-基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺 |  |

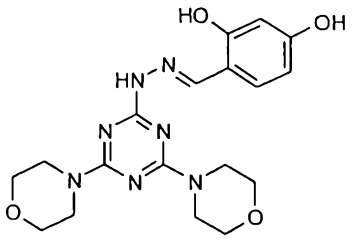
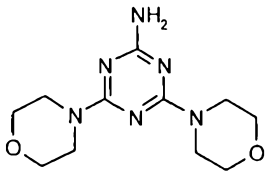
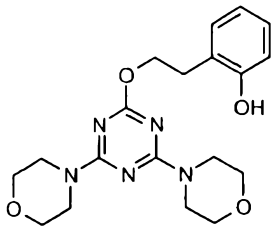
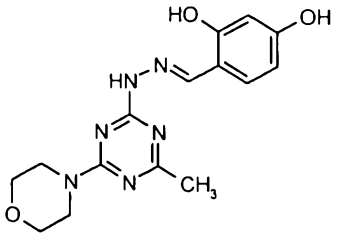
| | |
|---|---|
| 5-(2-氟-苯甲基)-N,N'-二異丙基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 4-[5-苯甲基-6-(嗎福啉-4-基)-2-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基]嗎福啉 |  |
| 4-{5-[(2-氟苯基)甲基]-6-(嗎福啉-4-基)-2-(吡啶-2-基)嘧啶-4-基}嗎福啉 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-6-嗎福啉-4-基-2-(5-嗎福啉-4-基-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基胺 |  |
| 5-苯甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2-乙氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2-甲氧基-5-甲基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |

| | |
|---|---|
| 5-(3-甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2-甲基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(3-甲基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(3-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(4-氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(3-氯-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2,5-二氟-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2-氟-4-甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |

| | |
|---|---|
| 5-(4-甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-2-(5-丙氧基-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2-氟-苯甲基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二醇 |  |
| 6-氯-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基胺 |  |
| N-異丙基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |

| | |
|---|---|
| 5-甲氧基-2-吡啶-2-基-4-吡咯啶-1-基-嘧啶 |  |
| 5-甲氧基-4-(4-甲基-哌啡-1-基)-2-吡啶-2-基-嘧啶 |  |
| (5-甲氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶-4-基)-甲基-苯基-胺 |  |
| 5-甲氧基-4-苯氧基-2-吡啶-2-基-嘧啶 |  |
| 5-(2-甲氧基-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 5-(2,4-二氯-苯甲基)-2-吡啶-2-基-嘧啶-4,6-二胺 |  |
| 2-[(2-甲基-6-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-腙醯甲基]-酚 |  |
| N-苯亞甲基-N'-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-肼 |  |

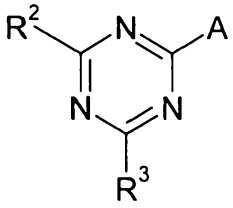
| | |
|---|---|
| 4-[(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-腙醯甲基]-苯-1,3-二醇 |  |
| 2-羥基-苯甲酸 N'-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-醯肼 |  |
| 2-[2-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基氧基)-乙基]-酚 |  |
| 2-[2-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基胺基)-乙基]-酚 |  |
| 2-[1-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-1H-1,2,4]三唑-3-基]-苯氧化鈉 |  |
| 2-[4-(2,6-二-嗎福啉-4-基-嘧啶-4-基)-哌啡-1-基甲基]-酚 |  |
| 2-[(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吩-2-基)-腙醯甲基]-酚 |  |

| | |
|---|---|
| 4-[(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基)-腙醯甲基]-苯-1,3-二醇 |  |
| 4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基胺 |  |
| 2-[2-(4,6-二-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基氧基)-乙基]-酚 |  |
| 4-[(4-甲基-6-嗎福啉-4-基-[1,3,5]三吡-2-基)-腙醯甲基]-苯-1,3-二醇 |  |

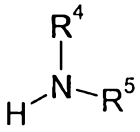
或是其之藥學上可接受的鹽類。

11. 一種用於生產如申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物之方法，其中

(a1)通式

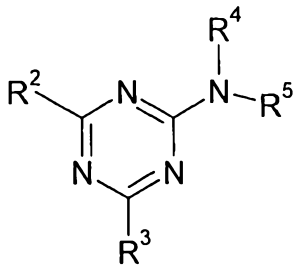


的化合物，其中$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式



的化合物反應，其中$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，

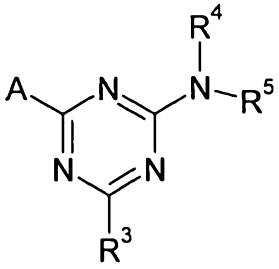
以形成通式(Ia)的化合物：



(Ia)

其中$R^2$、$R^3$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，或是

(a2)通式



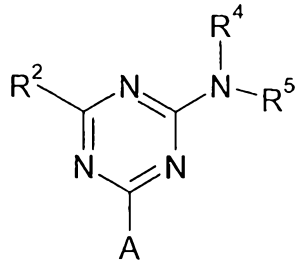
的化合物，其中$R^3$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式

$R^2$-E

的化合物反應，其中$R^2$係如以上所定義的，且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^2$取代為可能的，

以形成通式(Ia)的化合物，如以上所定義的，或是

(a3)通式



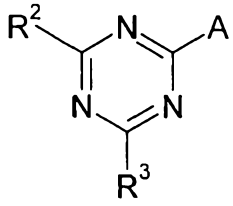
的化合物，其中$R^2$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式

$R^3$-E

的化合物反應，其中$R^3$係如以上所定義的，且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^3$取代為可能的，

以形成通式(Ia)的化合物，如以上所定義的，或是

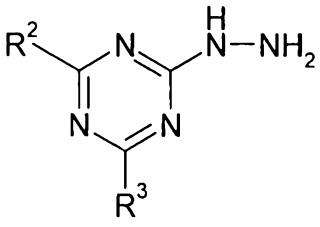
(a4)通式



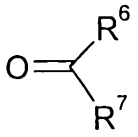
的化合物，其中$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與

$H_2N$-$NH_2$

反應，以形成通式



的化合物，其中$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，其等隨後與下式的化合物反應



其中$R^6$與$R^7$為相同的或不同的且係選自於：

氫，

選擇性取代的烷基，

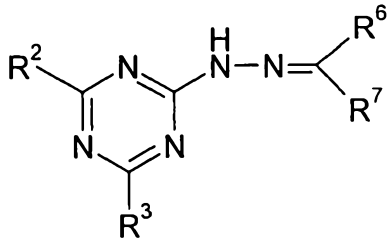
選擇性取代的烯基，

選擇性取代的炔基，

選擇性取代的芳基，或

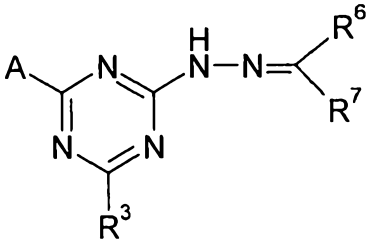
選擇性取代的雜環基，

以形成下式的化合物

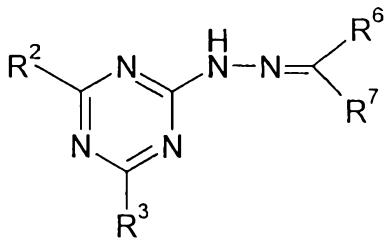


其中$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，或是

(a5)下式的化合物

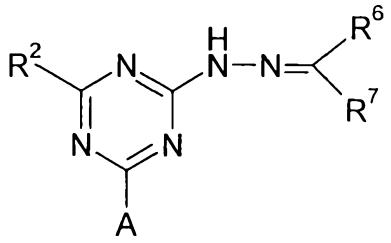


其中A、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式$R^2$-E的化合物反應，其中$R^2$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^2$取代為可能的，以形成下式的化合物

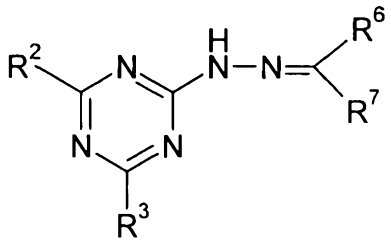


其中$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，或是

(a6)下式的化合物

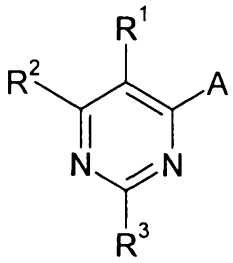


其中A、$R^2$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式$R^3$-E的化合物反應，其中$R^3$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^3$取代為可能的，以形成下式的化合物

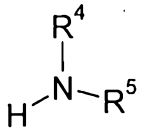


其中$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，或是

(b1)通式

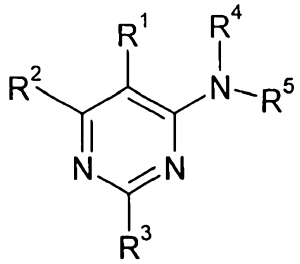


的化合物，其中$R^1$、$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式



的化合物反應，其中$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，

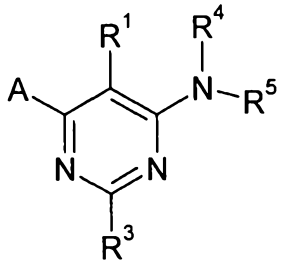
以形成通式(Ib)的化合物：



(Ib)

其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$與$R^5$係如以上所定義的，或是

(b2)通式



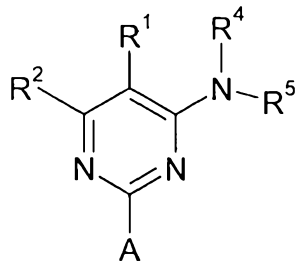
的化合物，其中$R^1$、$R^3$、$R^4$與(und)$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式

$$R^2\text{-}E$$

的化合物反應，其中$R^2$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^2$取代為可能的，

以形成通式(Ia)的化合物，如以上所定義的，或是

(b3)通式



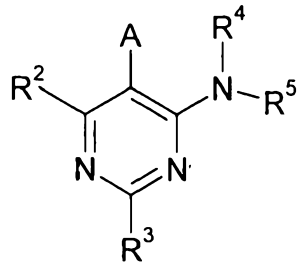
的化合物，其中$R^1$、$R^2$、$R^4$與(und)$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式

$R^3$-E

的化合物反應，其中$R^3$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^3$取代為可能的，

以形成通式(Ib)的化合物，如以上所定義的，或是

(b4)通式



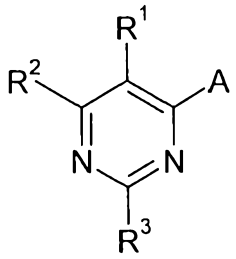
的化合物，其中$R^2$、$R^3$、$R^4$與(und)$R^5$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與通式

$R^1$-E

的化合物反應，其中$R^1$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^1$取代為可能的，

以形成通式(Ib)的化合物，如以上所定義的，或是

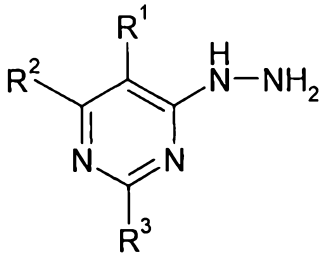
(b5)通式



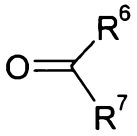
的化合物，其中$R^1$、$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，A為一離去基團，例如，尤其，鹵素，較佳為氯，係與

$H_2N\text{-}NH_2$

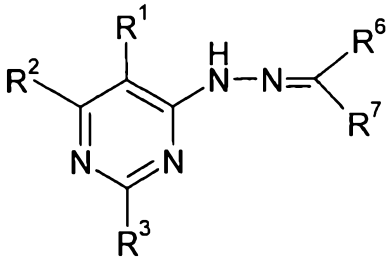
反應，以形成通式



的化合物，其中$R^1$、$R^2$與$R^3$係如以上所定義的，其等隨後與下式的化合物反應

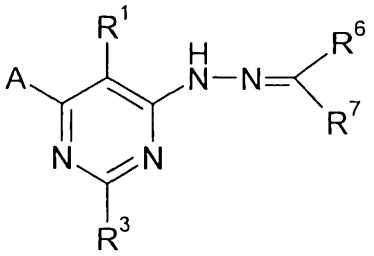


其中$R^6$與$R^7$為相同的或不同的且如以上所定義的，以形成下式的化合物

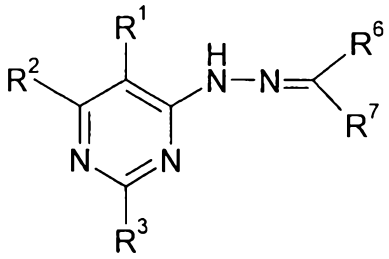


其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，或是

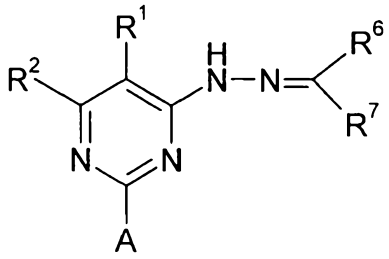
(b6)下式的化合物



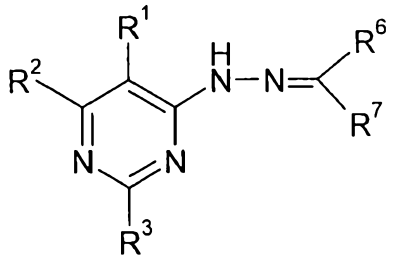
其中A、$R^1$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式$R^2$-E的化合物反應，其中$R^2$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^2$取代為可能的，以形成下式的化合物



其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，或是(b7)下式的化合物

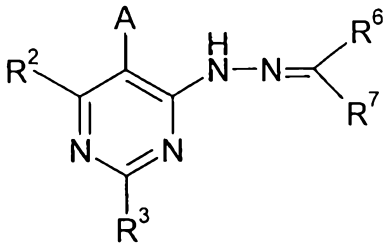


其中A、$R^1$、$R^2$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式$R^3$-E的化合物反應，其中$R^3$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^3$取代為可能的，以形成下式的化合物



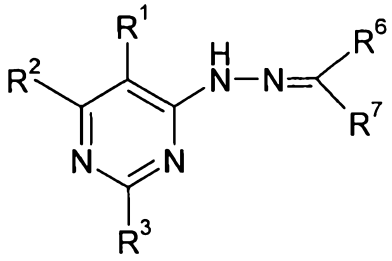
其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^6$與$^7$係如以上所定義的，或是

(b8)下式的化合物



其中A、$R^2$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的，係與式

$R^1$-E的化合物反應，其中$R^1$係如以上所定義的且E為一適合的離去基團，其使得A被$R^1$取代為可能的，以形成下式的化合物



其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^6$與$R^7$係如以上所定義的。

12. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物，供使用作為一藥物。

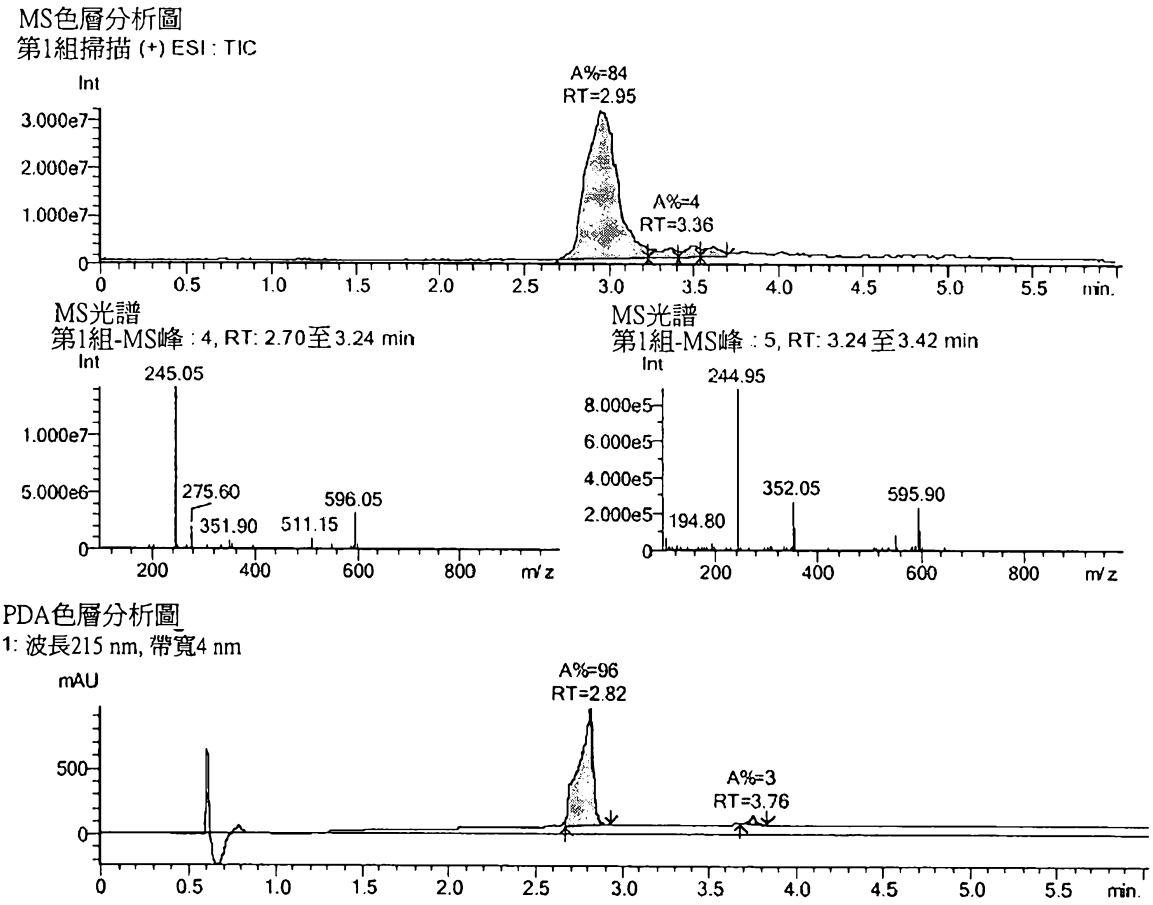
13. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物供使用於鐵代謝的障礙的治療，特別地用於缺鐵性疾病及/或貧血的治療，特別地癌症方面的貧血、由化療所觸發的貧

血、由發炎所觸發的貧血(AI)、鬱血性心臟衰竭(CHF)方面的貧血、慢性腎臟疾病第3-5期(CKD 3-5)的貧血、由慢性發炎所觸發的貧血(ACD)、風濕性關節炎(RA)方面的貧血、全身性紅斑狼瘡(SLE)方面的貧血以及發炎性腸病(IBD)方面的貧血。

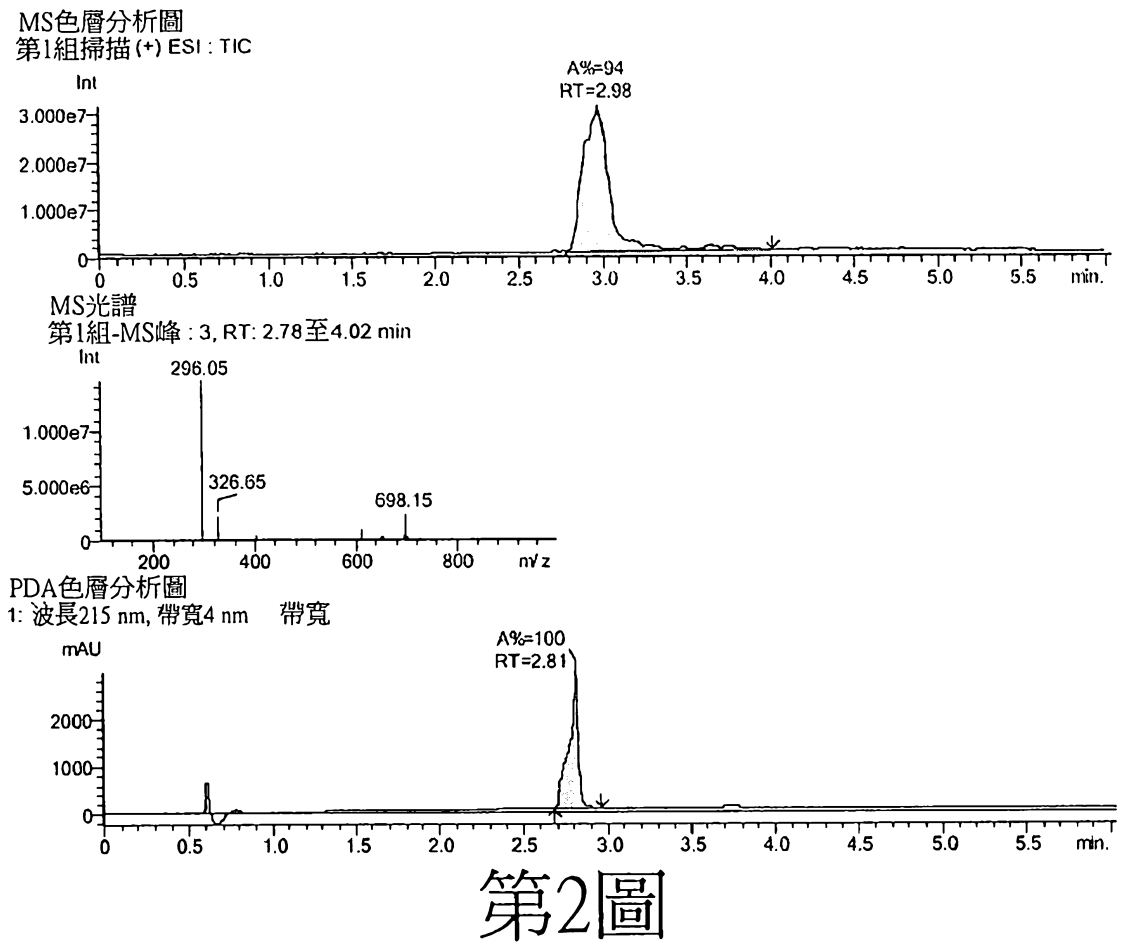
14. 一種組合物，其含有如申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物的一或多者以及一或多個藥學上的載劑及/或輔助劑及/或溶劑。

15. 一種組合性製劑，其含有如申請專利範圍第1至10項中任一項之化合物的一或多者以及至少一另外的藥學活性化合物，特別地用於鐵代謝的障礙和相關聯的症狀的治療之一化合物，較佳為一含鐵化合物。

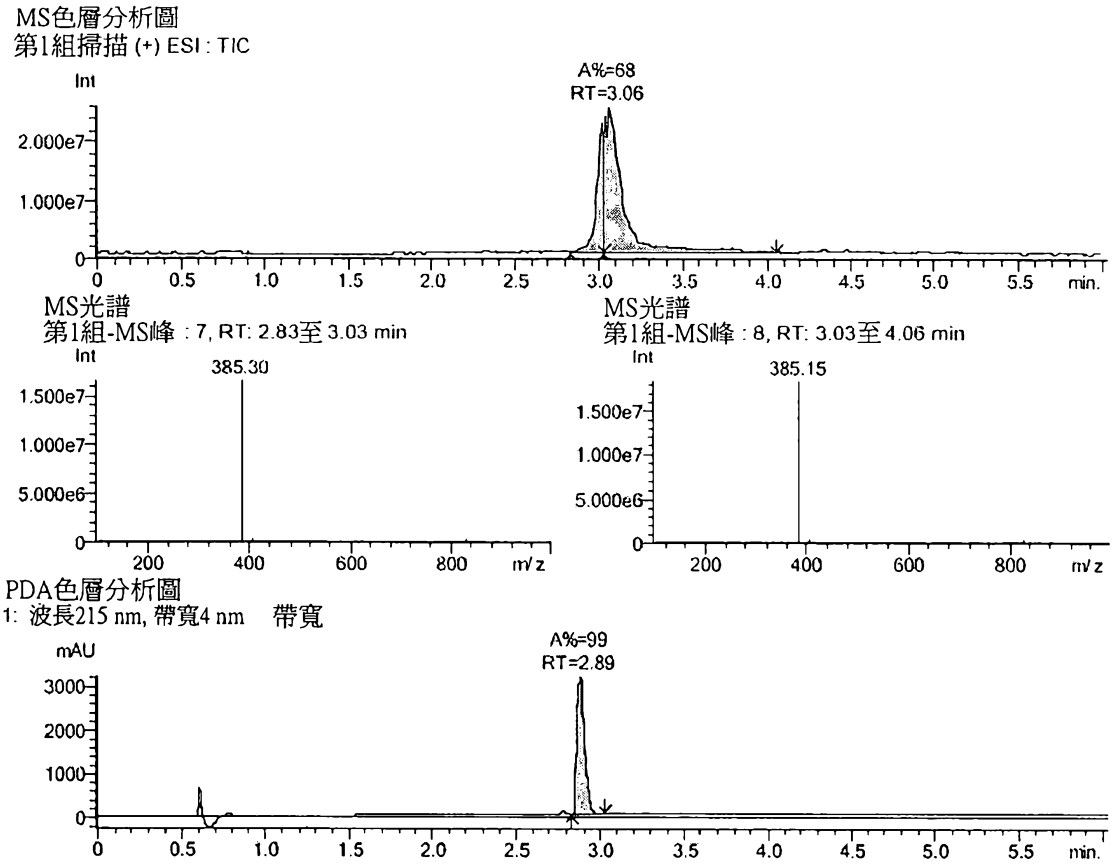
16. 一種如申請專利範圍第1至10項中之任一之化合物、如申請專利範圍第14項之組合物及如申請專利範圍第15項之組合性製劑之用途，係用於生產用於治療海帕西汀-媒介的疾病與相關聯的症狀之藥物，特別地用於治療鐵代謝的障礙，特別地缺鐵性疾病及/或貧血，特別地ACD與AI，以及相關聯的症狀。


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
A%=84
RT=2.95
A%=4
RT=3.36
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 4, RT: 2.70至3.24 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
245.05
275.60
351.90
511.15
596.05
200 400 600 800 m/z
MS光譜
第1組-MS峰 : 5, RT: 3.24至3.42 min
Int
8.000e5
6.000e5
4.000e5
2.000e5
0
244.95
194.80
352.05
595.90
200 400 600 800 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
500
0
A%=96
RT=2.82
A%=3
RT=3.76
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

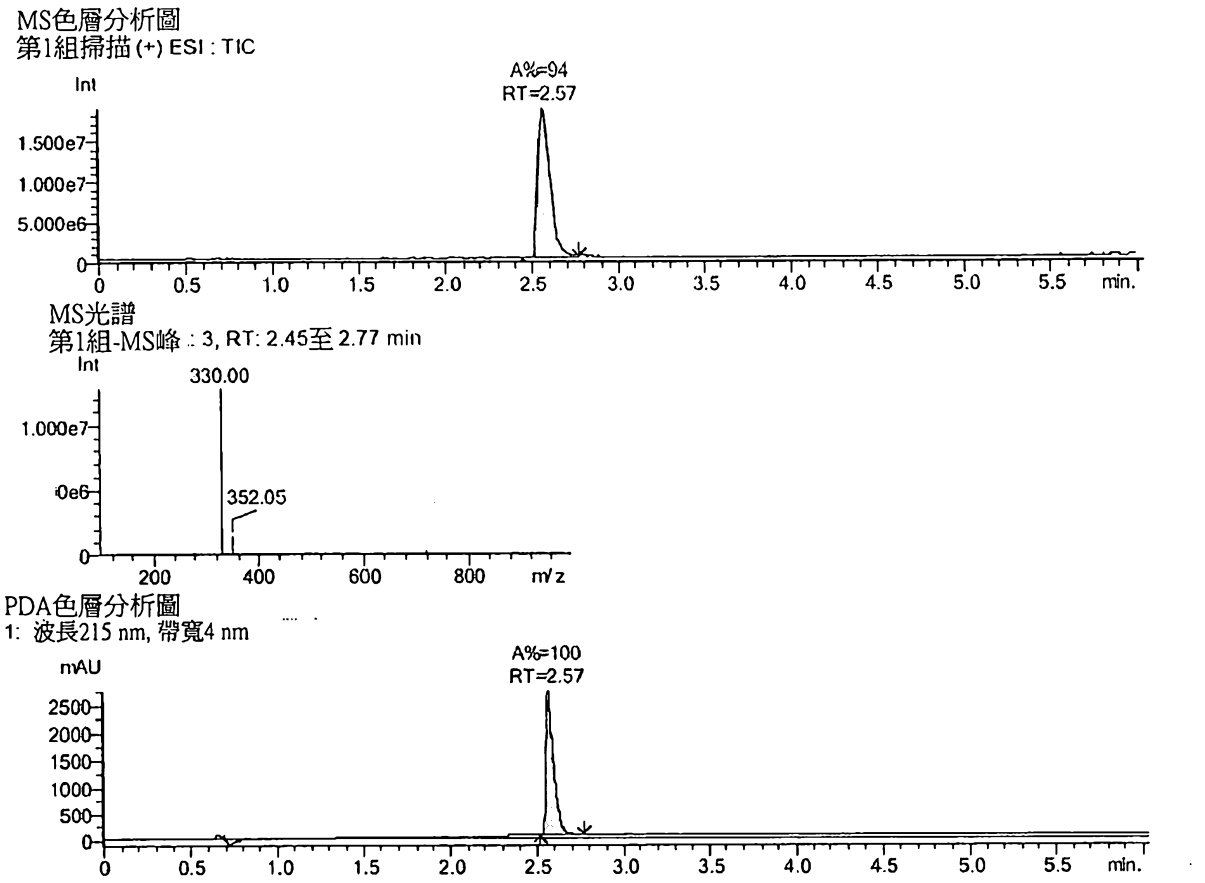
第1圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
A%=94
RT=2.98
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 3, RT: 2.78至4.02 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
296.05
326.65
698.15
200 400 600 800 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm 帶寬
mAU
2000
1000
0
A%=100
RT=2.81
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

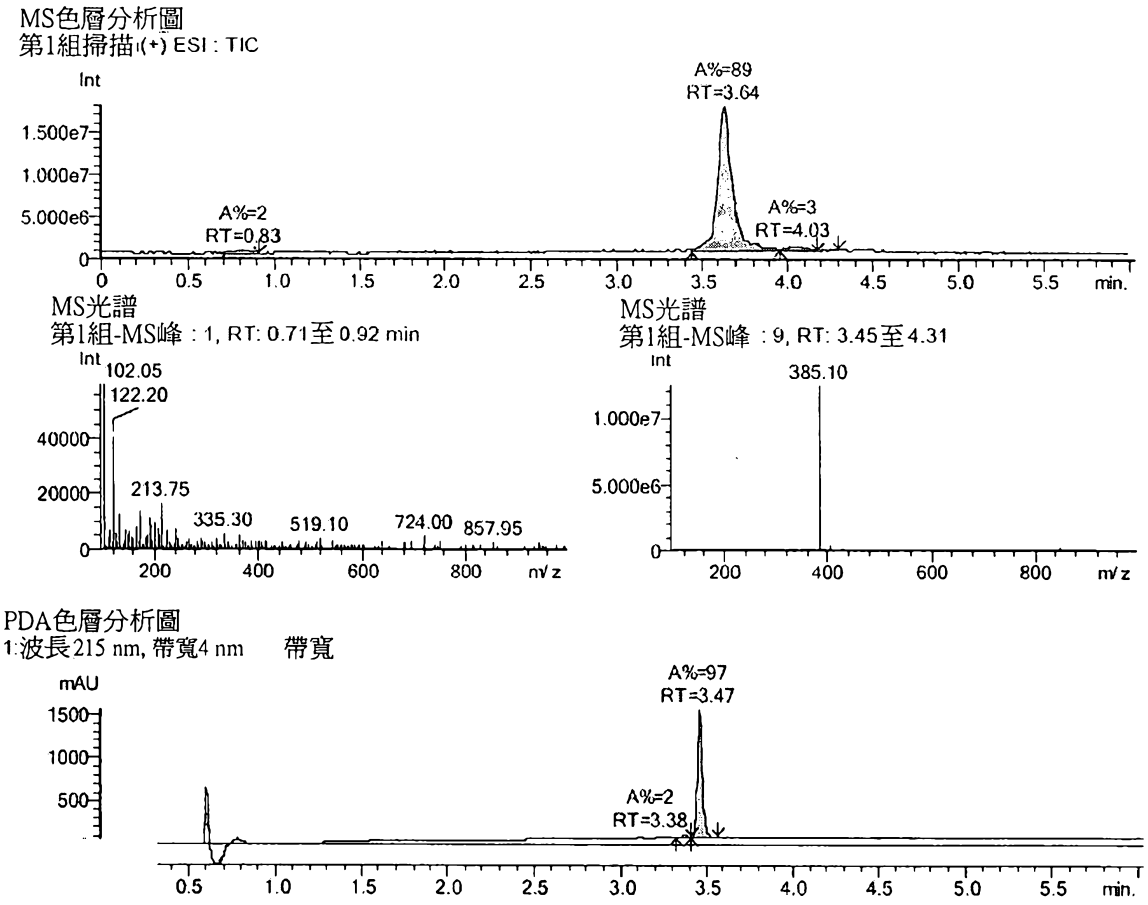
第2圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
A%=68
RT=3.06
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 7, RT: 2.83至3.03 min
Int
385.30
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
200 400 600 800 m/z
MS光譜
第1組-MS峰 : 8, RT: 3.03至4.06 min
Int
385.15
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
200 400 600 800 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm 帶寬
mAU
A%=99
RT=2.89
3000
2000
1000
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

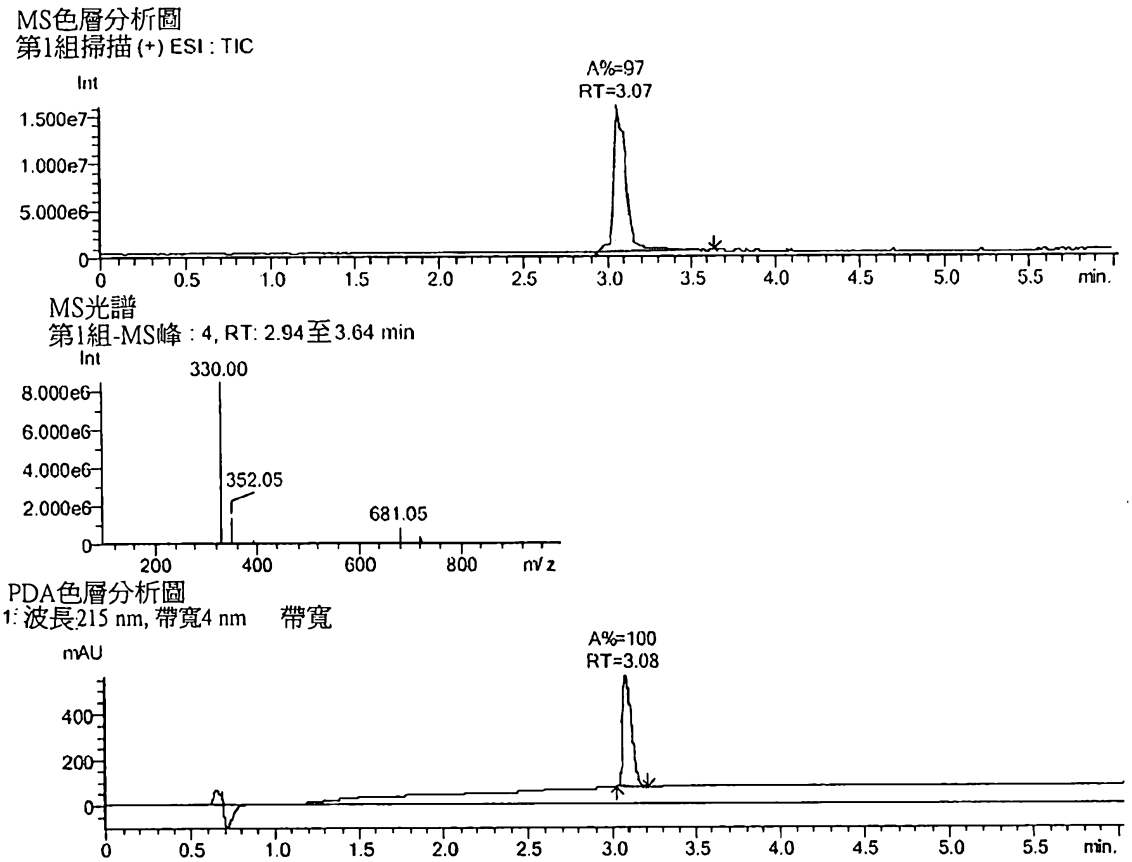
第3圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
A%=94
RT=2.57
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 3, RT: 2.45至 2.77 min
Int
330.00
1.000e7
352.05
200 400 600 800 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=2.57
2500
2000
1500
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

第4圖

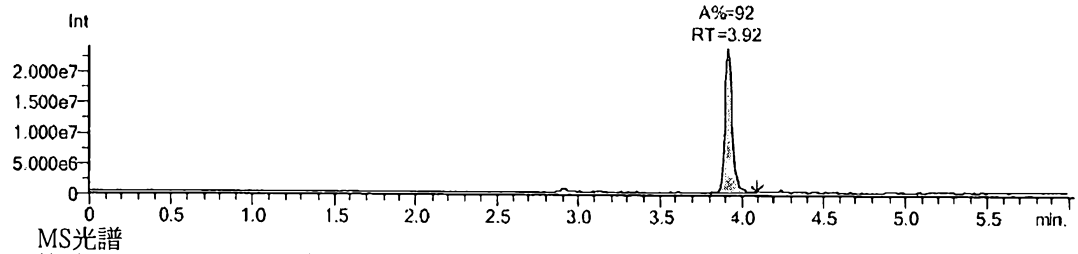

MS色層分析圖
第1組掃描(+) ESI : TIC
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
A%=2
RT=0.83
A%=89
RT=3.64
A%=3
RT=4.03
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 1, RT: 0.71至0.92 min
Int
102.05
122.20
40000
20000
213.75
335.30
519.10
724.00
857.95
0
200 400 600 800 m/z
MS光譜
第1組-MS峰 : 9, RT: 3.45至4.31
Int
385.10
1.000e7
5.000e6
0
200 400 600 800 m/z
PDA色層分析圖
1:波長215 nm, 帶寬4 nm 帶寬
mAU
1500
1000
500
A%=97
RT=3.47
A%=2
RT=3.38
0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

第5圖

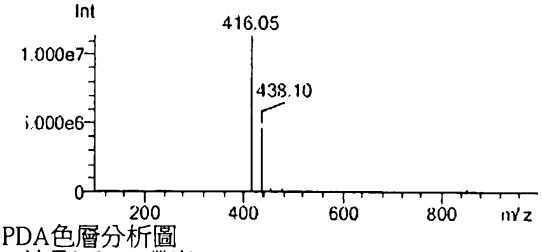

MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
A%=97
RT=3.07
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 4, RT: 2.94至3.64 min
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
330.00
352.05
681.05
200 400 600 800 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm 帶寬
mAU
400
200
0
A%=100
RT=3.08
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

第6圖

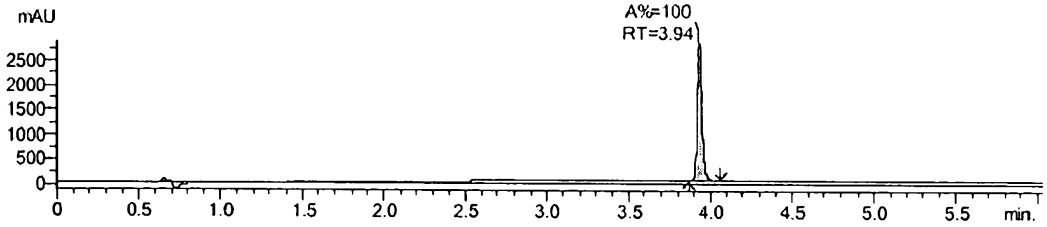
MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC



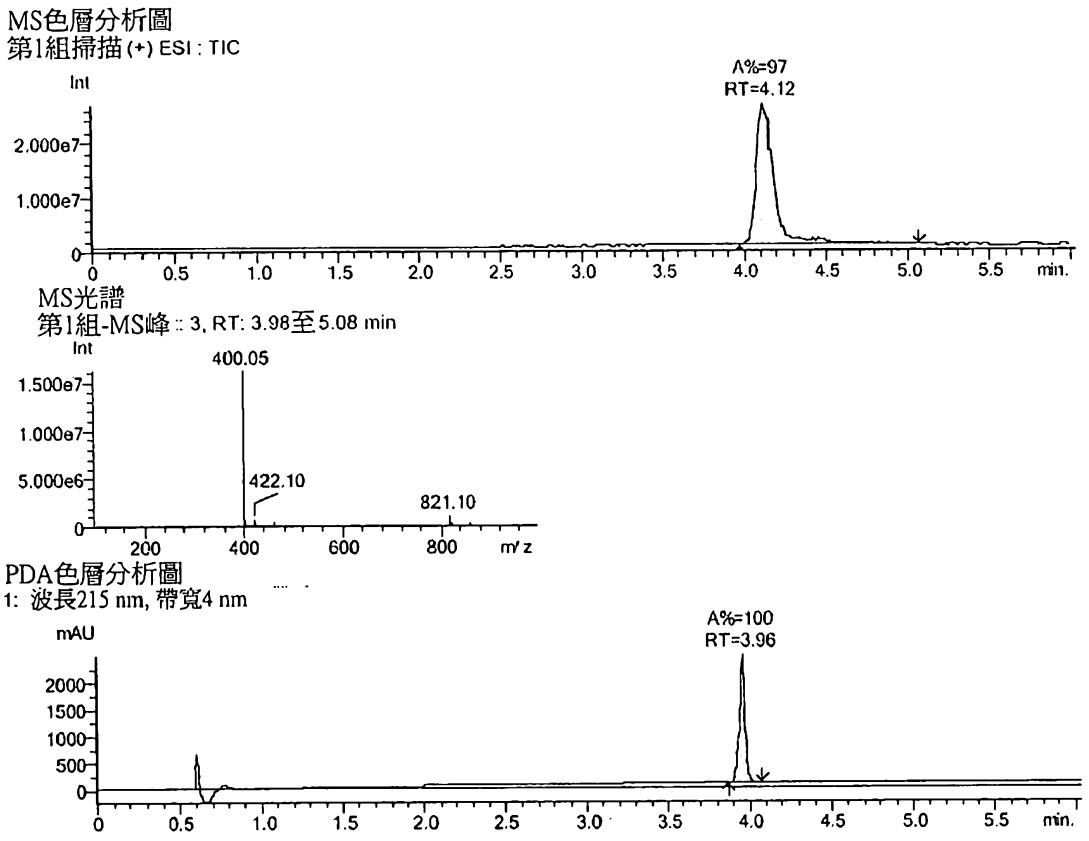

MS光譜
第1組-MS峰 : 2, RT: 3.83至4.10 min




PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm

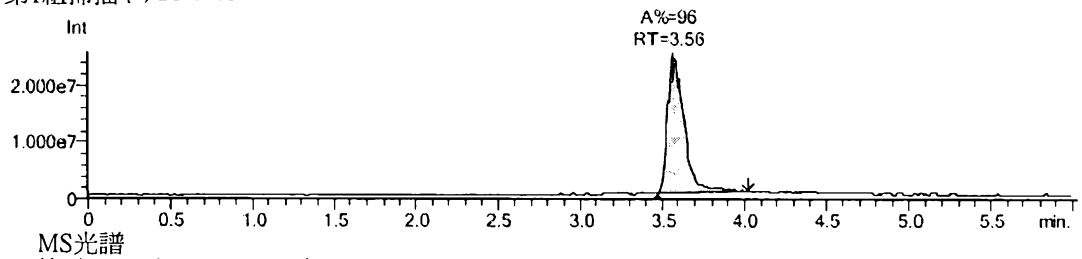



第7圖

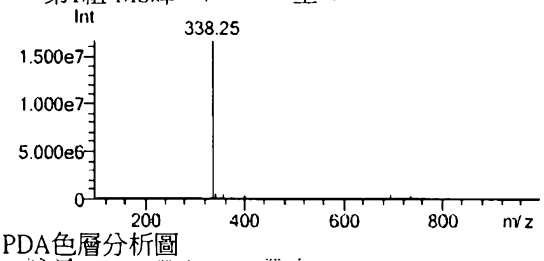

MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
A%=97
RT=4.12
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 :: 3, RT: 3.98至5.08 min
Int
400.05
1.500e7
1.000e7
5.000e6
422.10
821.10
0
200 400 600 800 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=3.96
2000
1500
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

第8圖

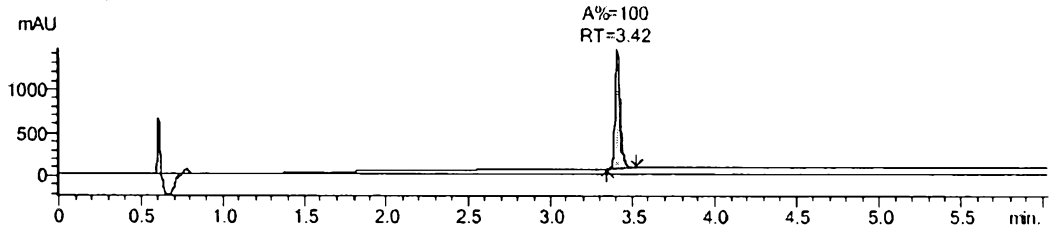
MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC



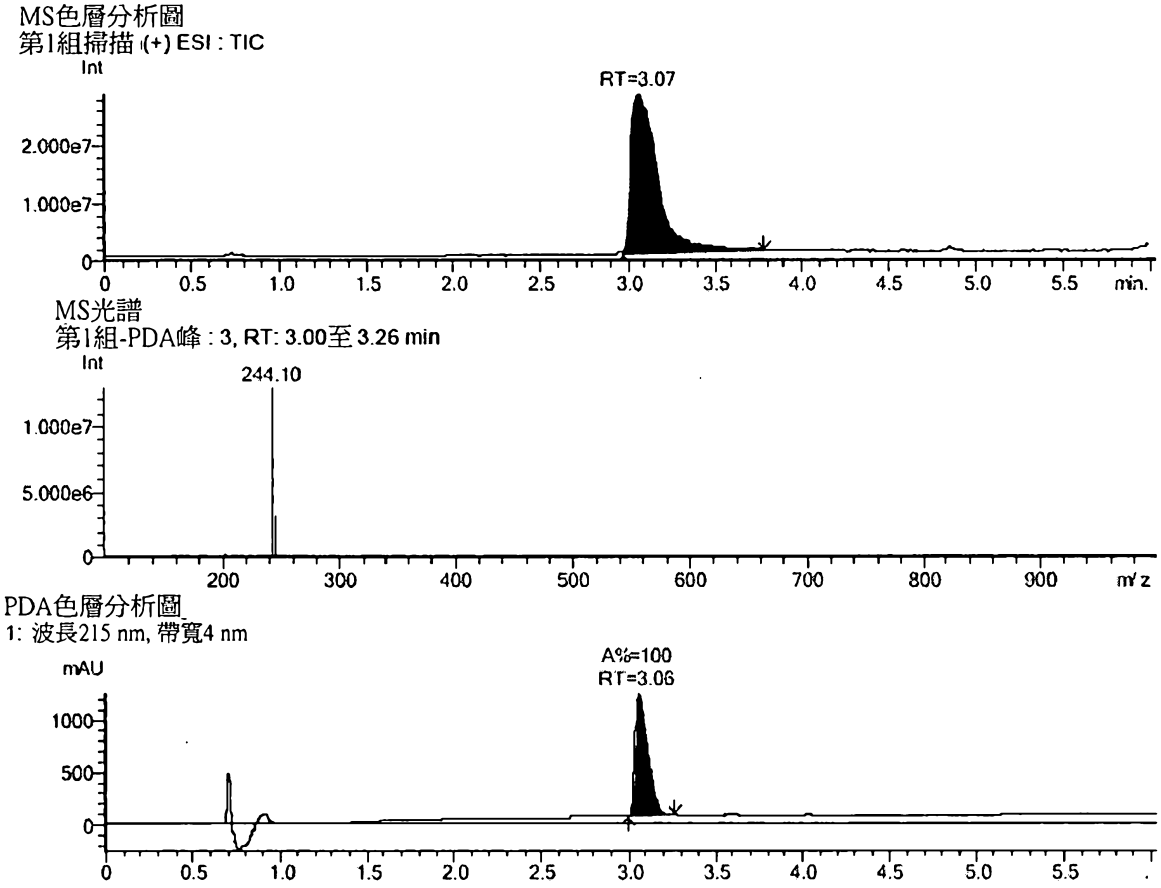

MS光譜
第1組-MS峰 : 5, RT: 3.48至4.03 min



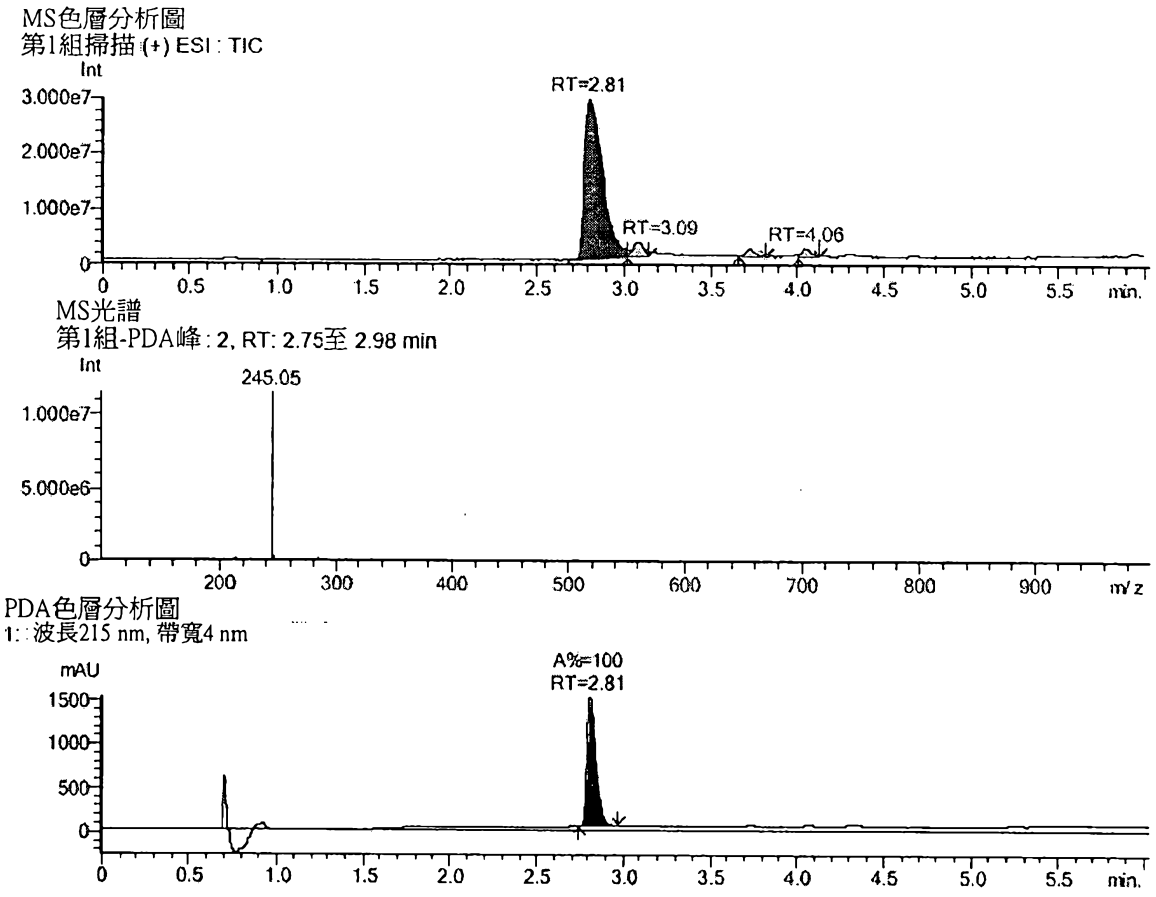

PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm



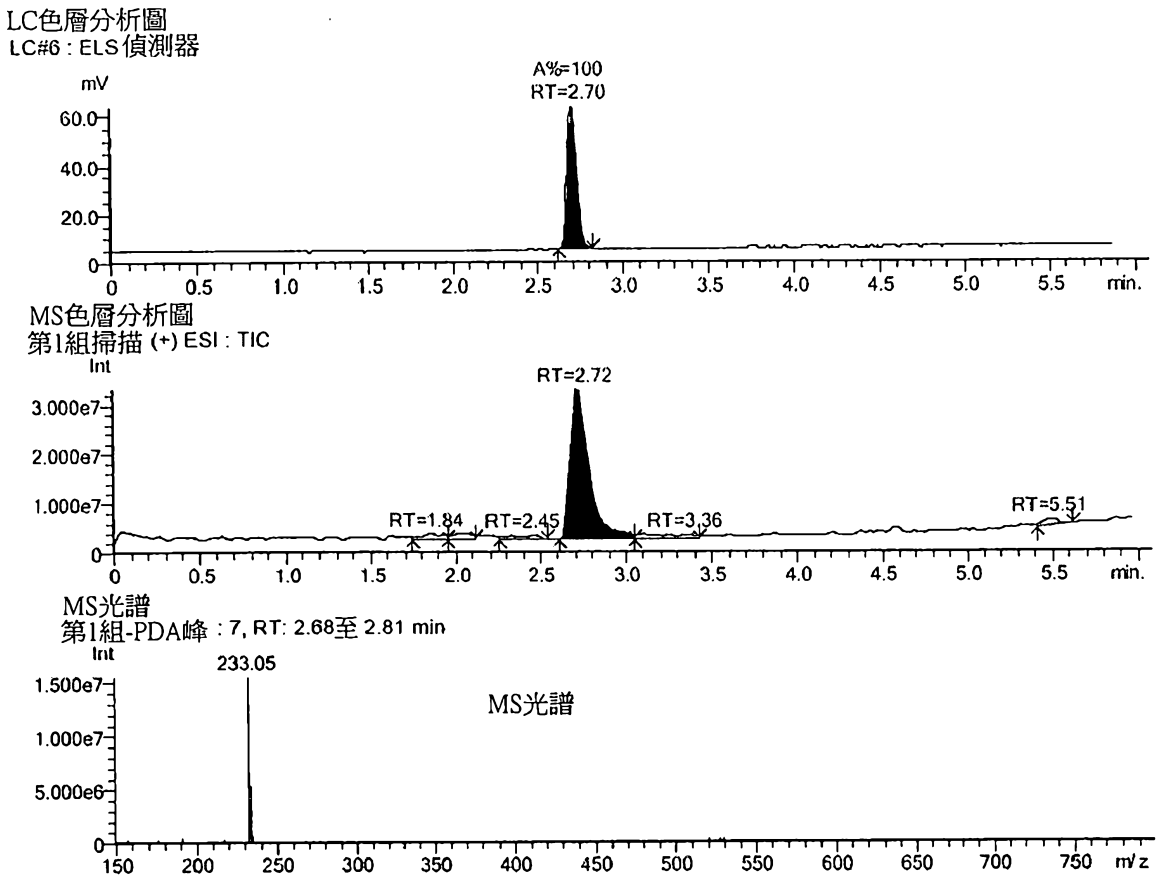

第9圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.07
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 3.00至3.26 min
Int
244.10
1.000e7
5.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=3.06
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5

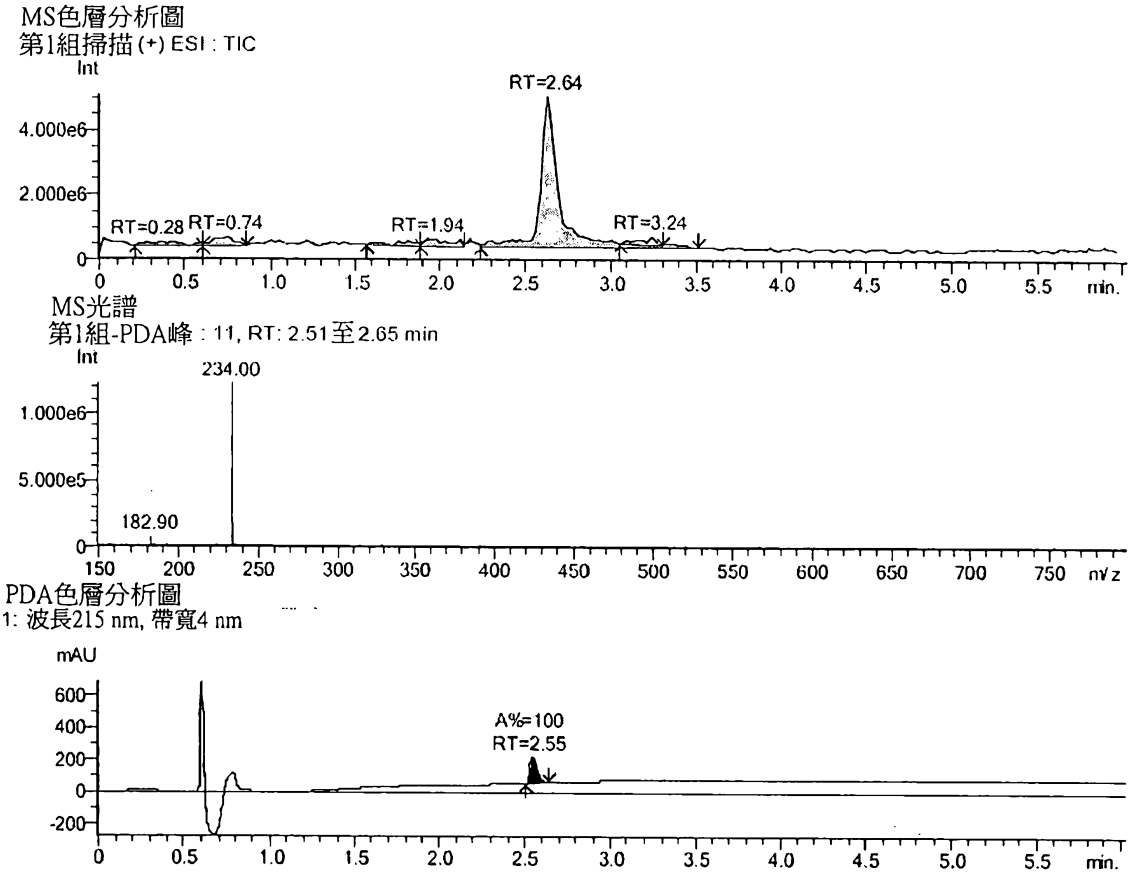
第10圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=2.81
RT=3.09
RT=4.06
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 2.75至 2.98 min
Int
245.05
1.000e7
5.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: : 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=2.81
1500
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

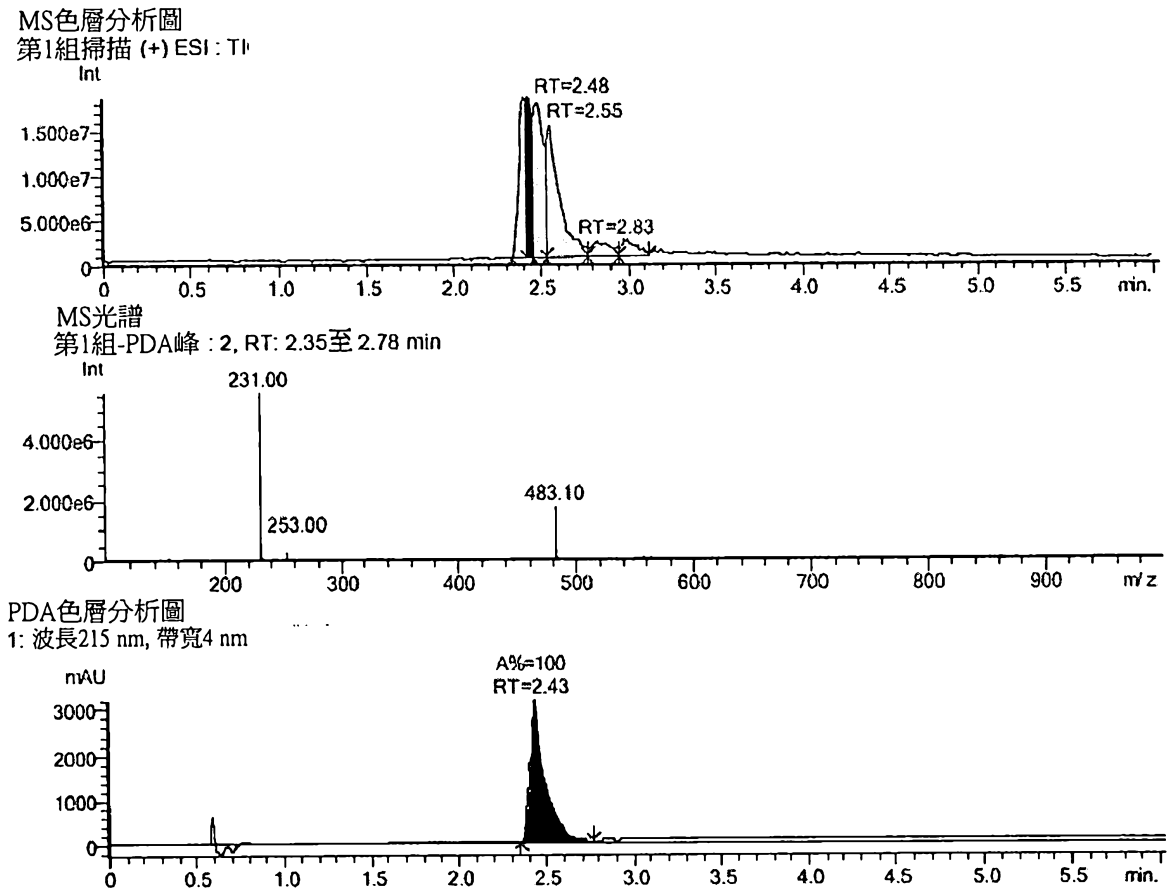
第11圖


LC色層分析圖
LC#6 : ELS偵測器
mV
A%=100
RT=2.70
60.0
40.0
20.0
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.72
3.000e7
2.000e7
1.000e7
RT=1.84
RT=2.45
RT=3.36
RT=5.51
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 7, RT: 2.68至 2.81 min
Int
233.05
MS光譜
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z

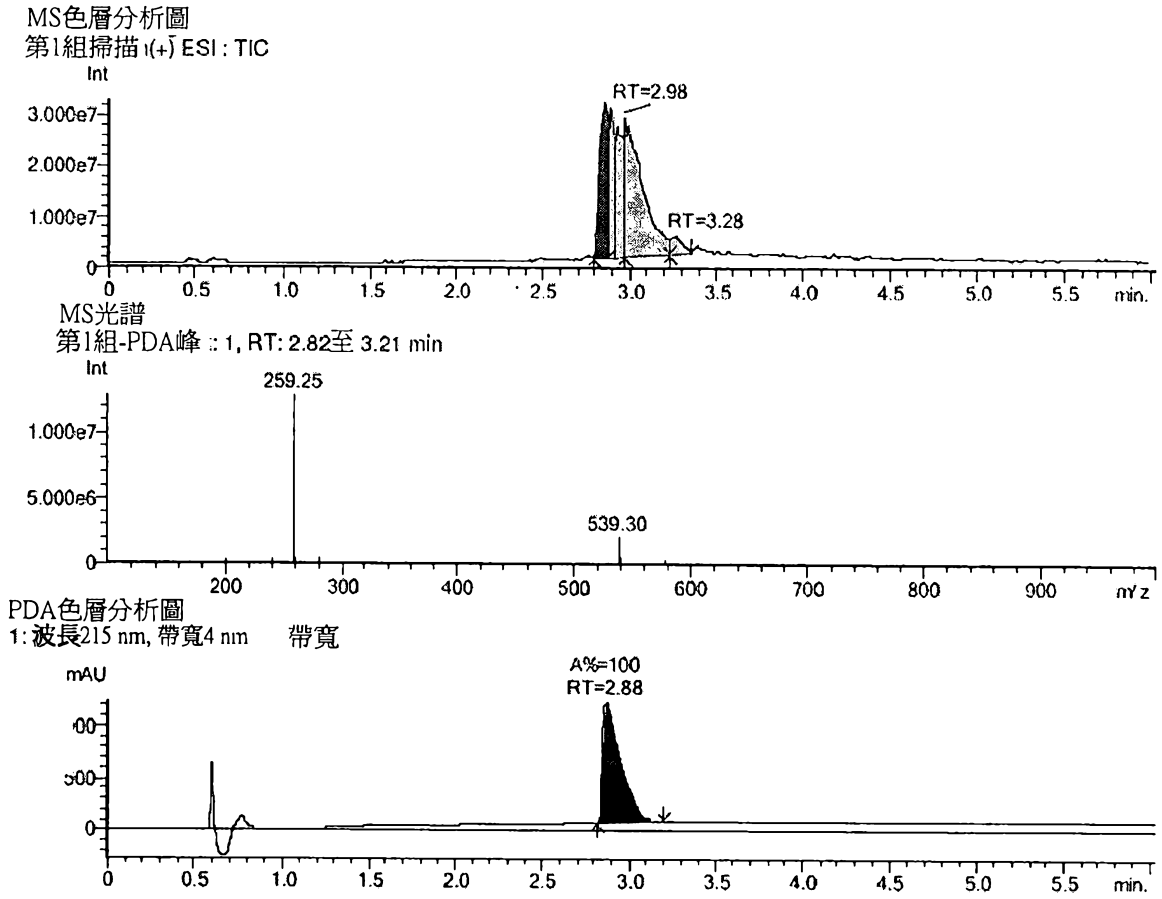
第12圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e6
2.000e6
0
RT=2.64
RT=0.28
RT=0.74
RT=1.94
RT=3.24
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 11, RT: 2.51至2.65 min
Int
1.000e6
5.000e5
0
234.00
182.90
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=2.55
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

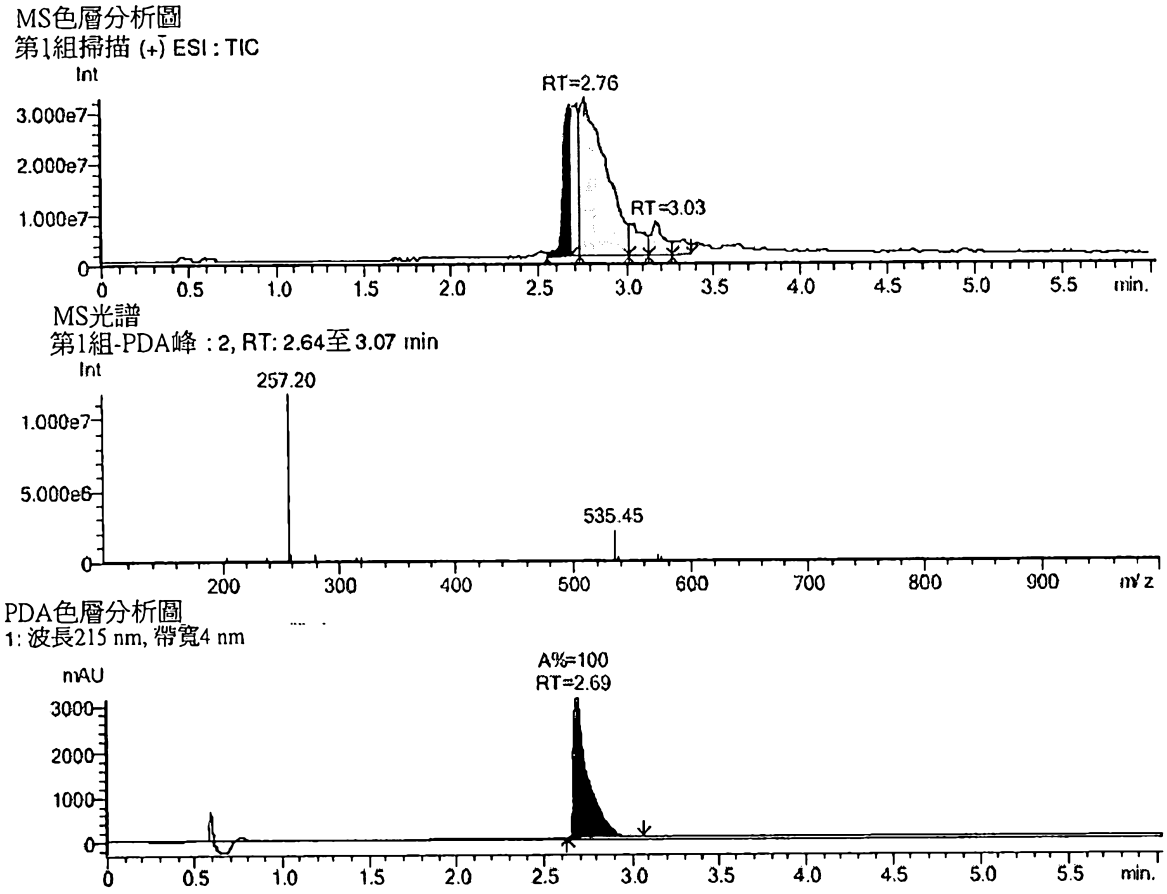
第13圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TI
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=2.48
RT=2.55
RT=2.83
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 2.35至2.78 min
Int
4.000e6
2.000e6
0
231.00
253.00
483.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=100
RT=2.43
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

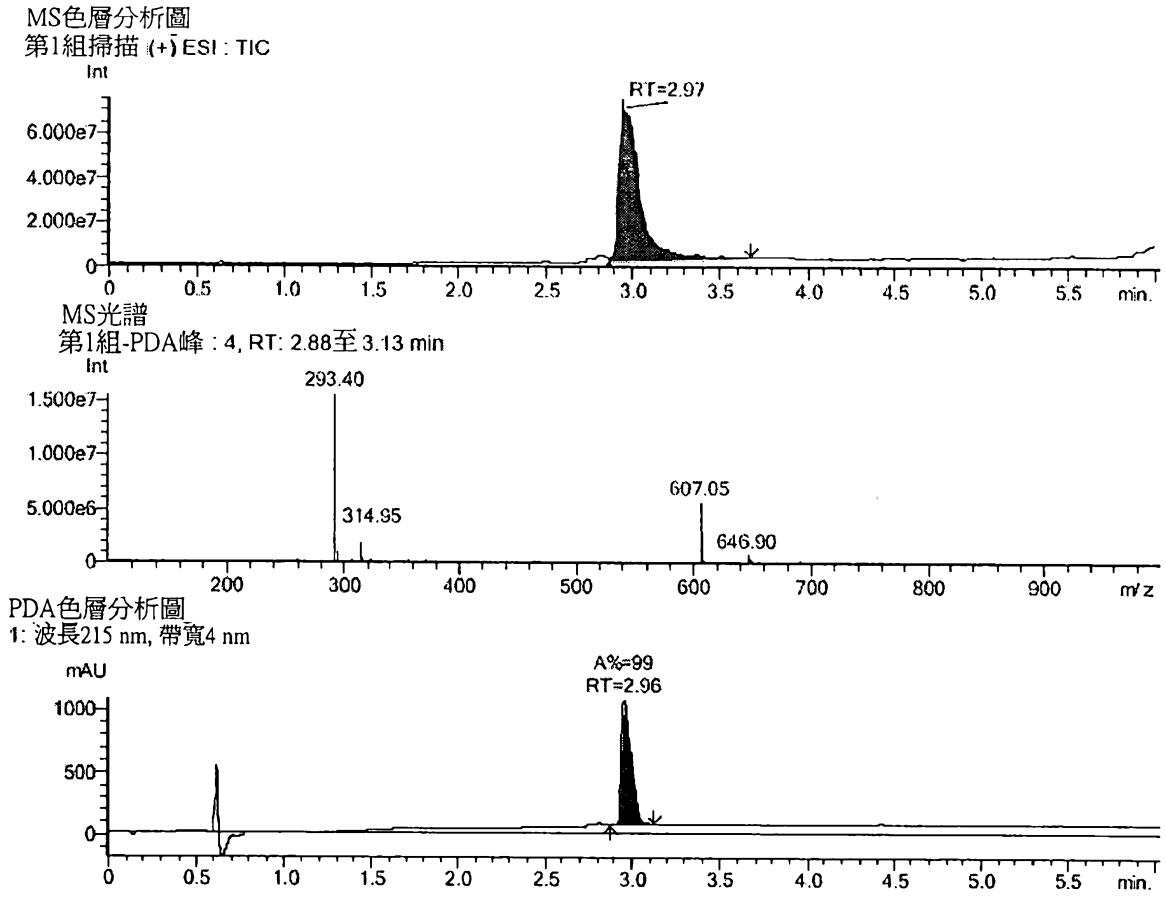
第14圖


MS色層分析圖
第1組掃描 1(+) ESI : TIC
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=2.98
RT=3.28
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 1, RT: 2.82至 3.21 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
259.25
539.30
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm 帶寬
mAU
A%=100
RT=2.88
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

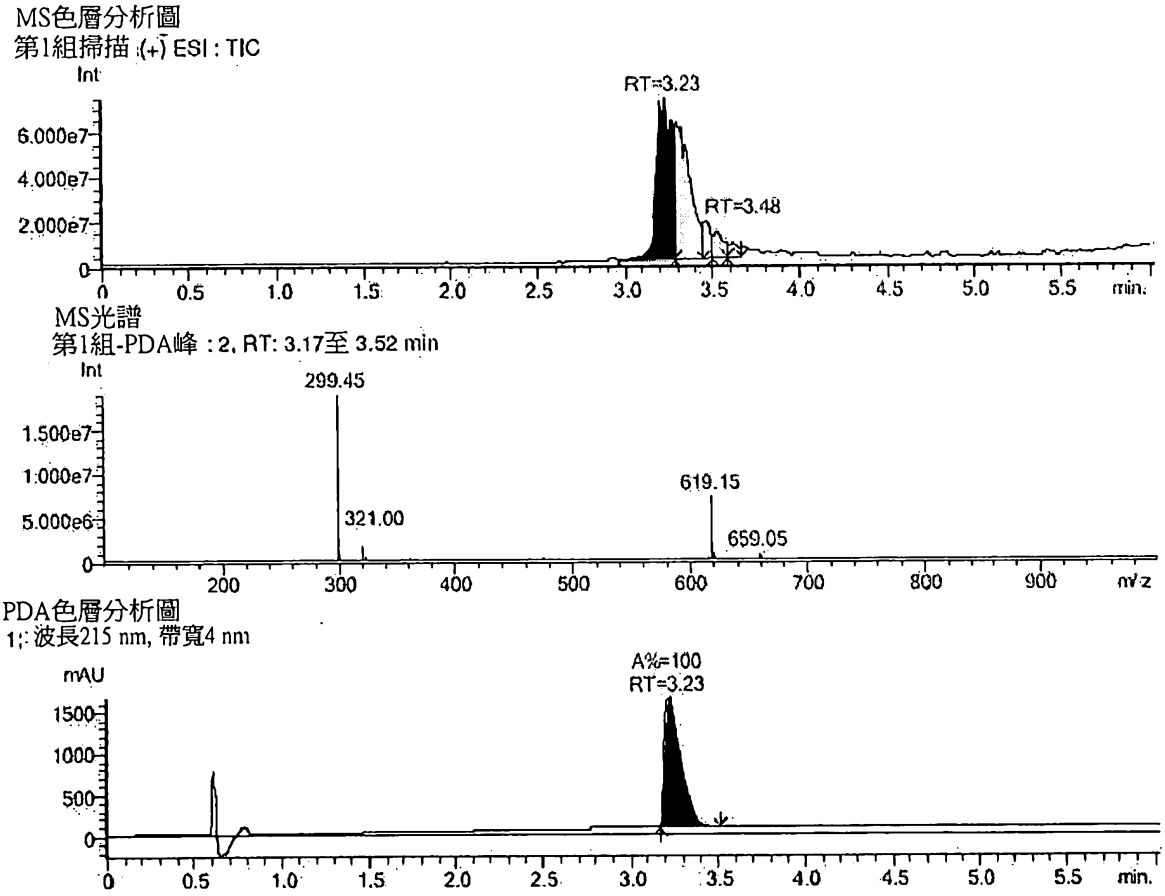
第15圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=2.76
RT=3.03
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 2.64至3.07 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
257.20
535.45
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=100
RT=2.69
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

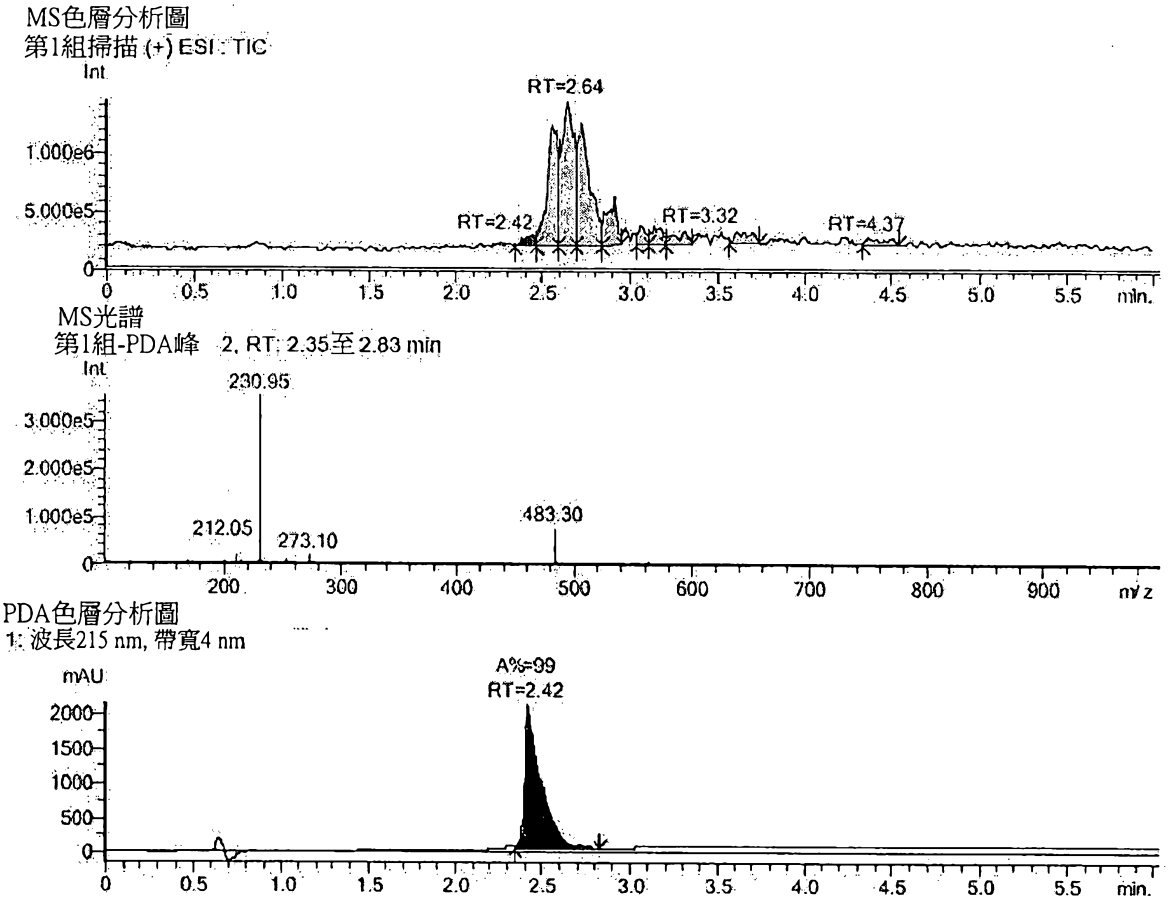
第16圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.97
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 2.88至3.13 min
Int
293.40
1.500e7
1.000e7
5.000e6
314.95
607.05
646.90
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=99
RT=2.96
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

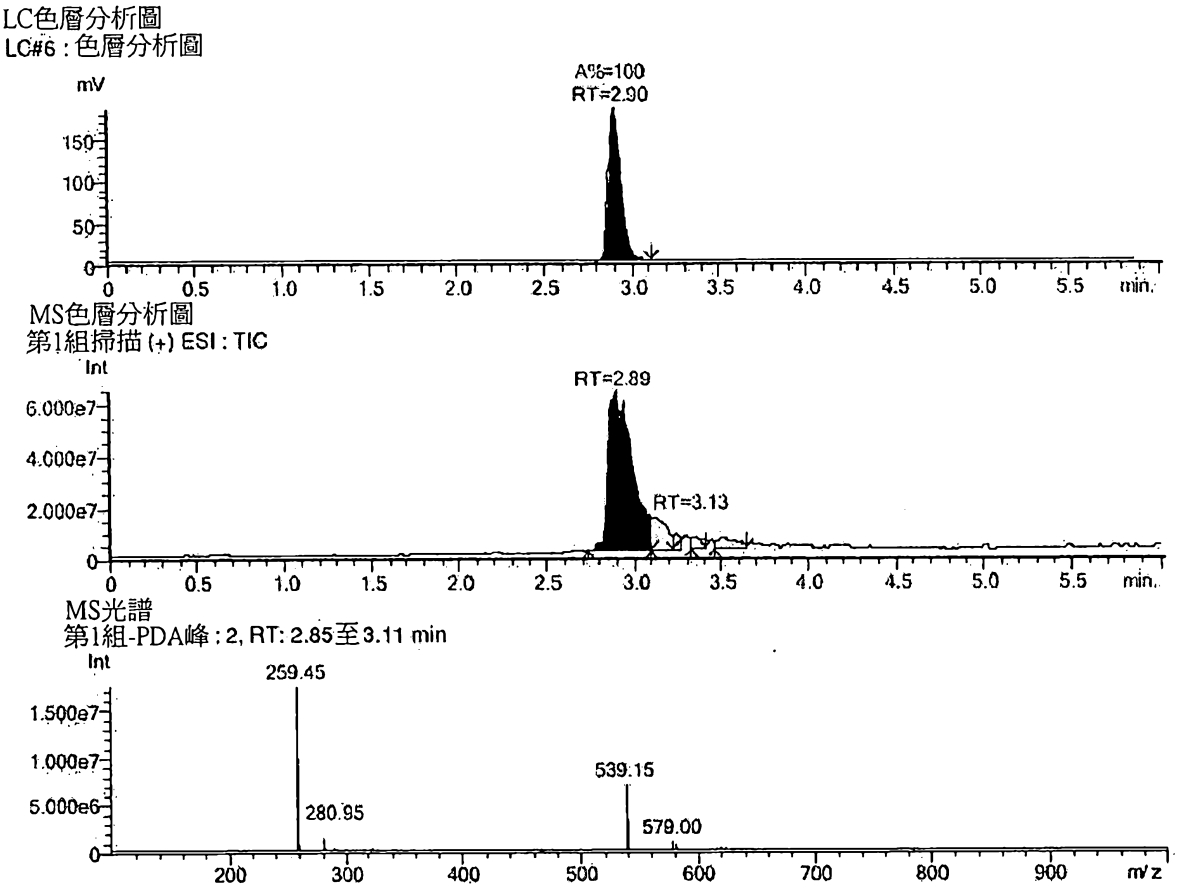
第17圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.23
RT=3.48
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 3.17至 3.52 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
299.45
321.00
619.15
659.05
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1500
1000
500
0
A%=100
RT=3.23
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min

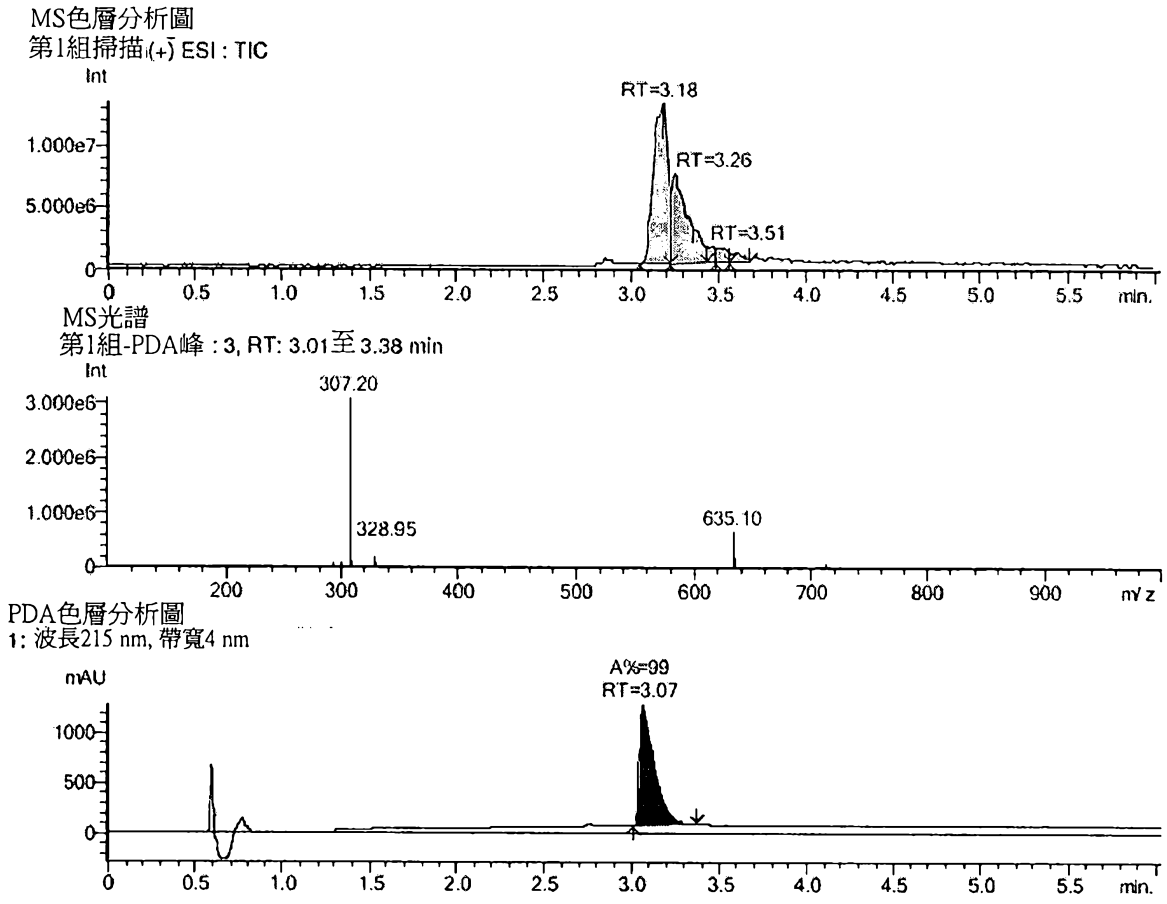
第18圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int.
1.000e6
5.000e5
0
RT=2.64
RT=2.42
RT=3.32
RT=4.37
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 2, RT: 2.35至2.83 min
Int.
3.000e5
2.000e5
1.000e5
0
230.95
212.05
273.10
483.30
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
2000
1500
1000
500
0
A%=99
RT=2.42
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

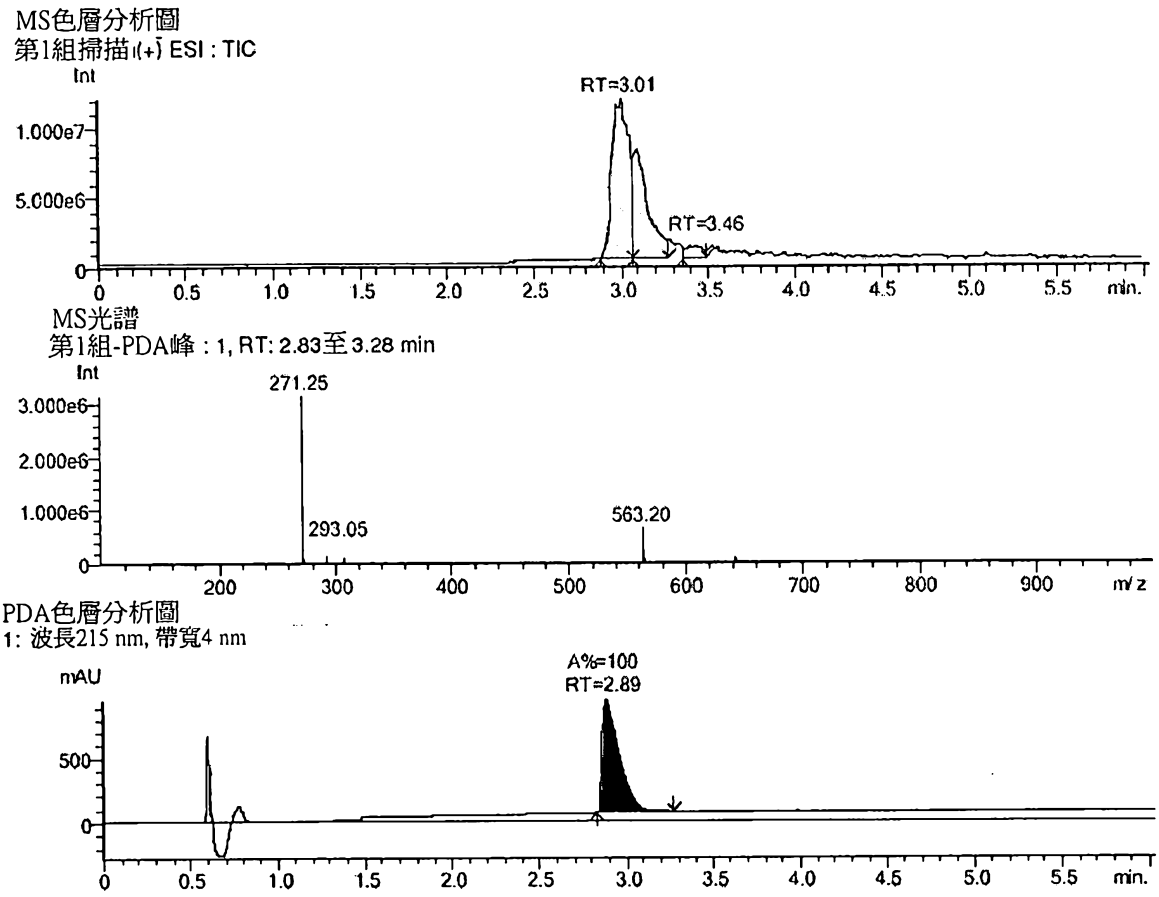
第19圖


LC色層分析圖
LC#6 : 色層分析圖
mV
A%=100
RT=2.90
150
100
50
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.89
RT=3.13
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 2.85至3.11 min
Int
259.45
539.15
280.95
579.00
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z

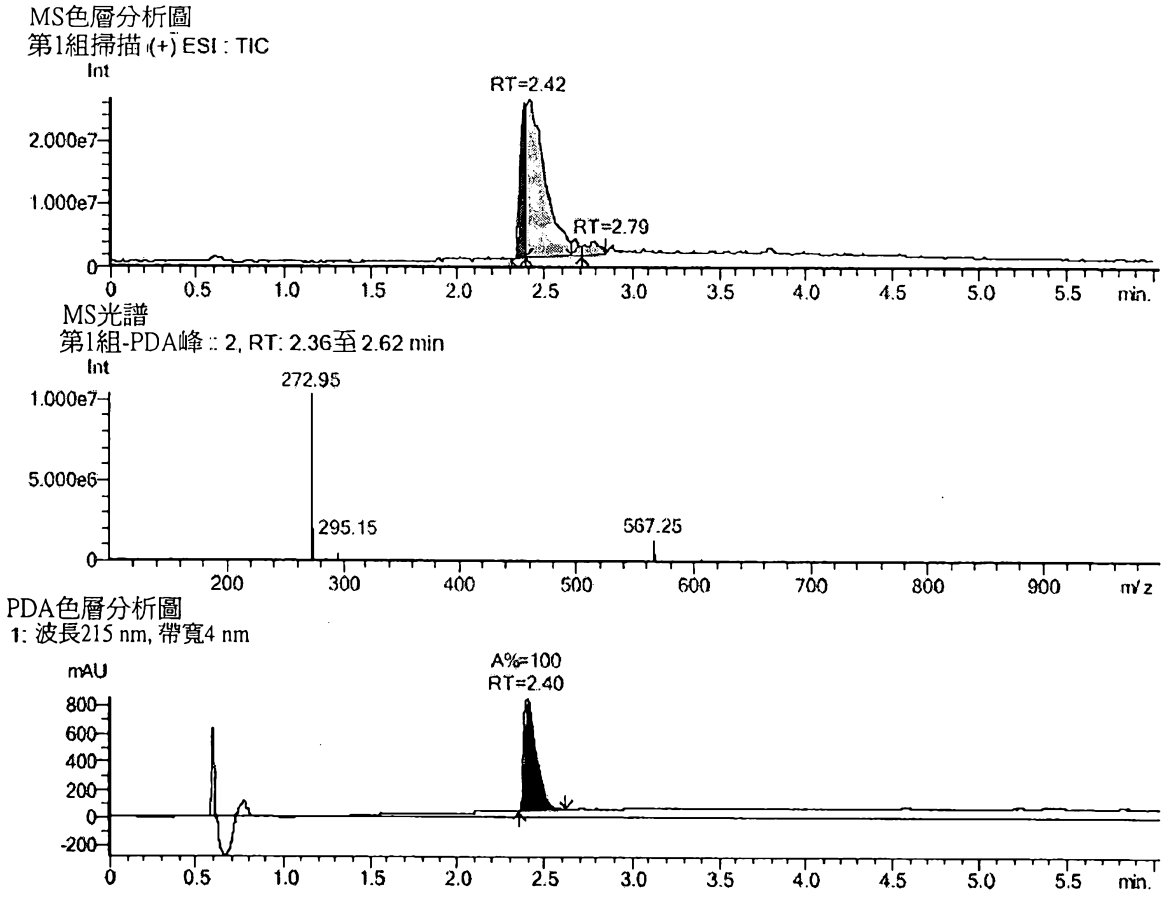
第20圖


MS色層分析圖
第1組掃描(+) ESI : TIC
Int
1.000e7
5.000e6
0
RT=3.18
RT=3.26
RT=3.51
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 3.01至3.38 min
Int
3.000e6
2.000e6
1.000e6
0
307.20
328.95
635.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=99
RT=3.07
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

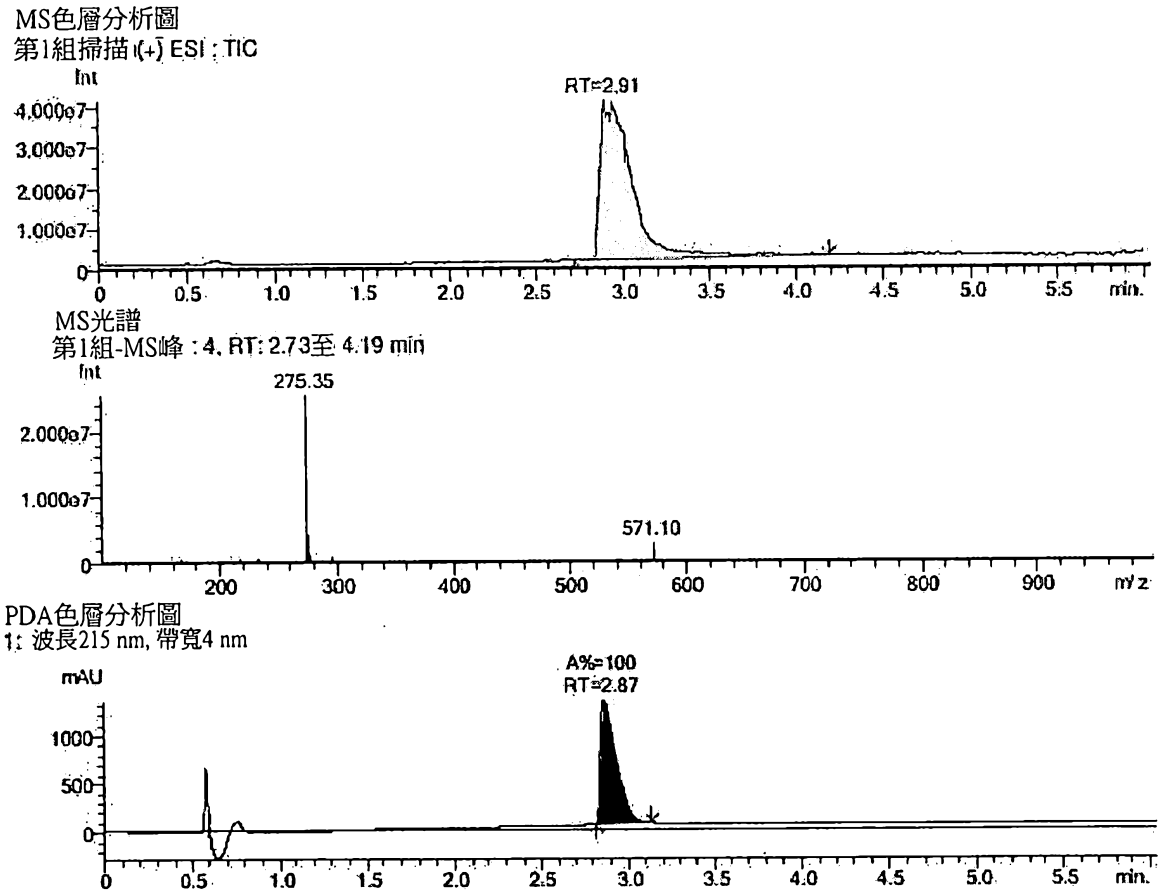
第21圖


MS色層分析圖
第1組掃描(+) ESI : TIC
Int
1.000e7
5.000e6
0
RT=3.01
RT=3.46
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 1, RT: 2.83至3.28 min
Int
3.000e6
2.000e6
1.000e6
0
271.25
293.05
563.20
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
500
0
A%=100
RT=2.89
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

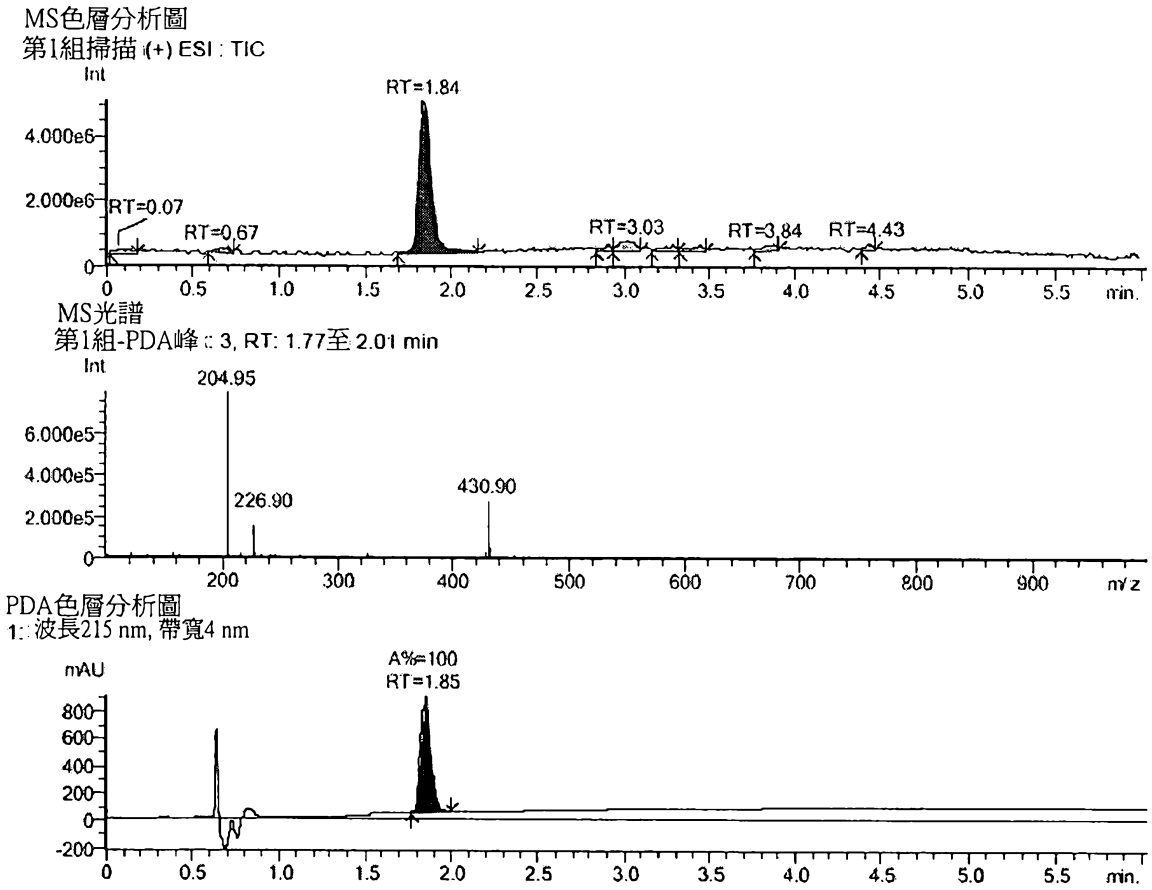
第22圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.42
RT=2.79
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 :: 2, RT: 2.36至2.62 min
Int
272.95
295.15
567.25
1.000e7
5.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=2.40
800
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

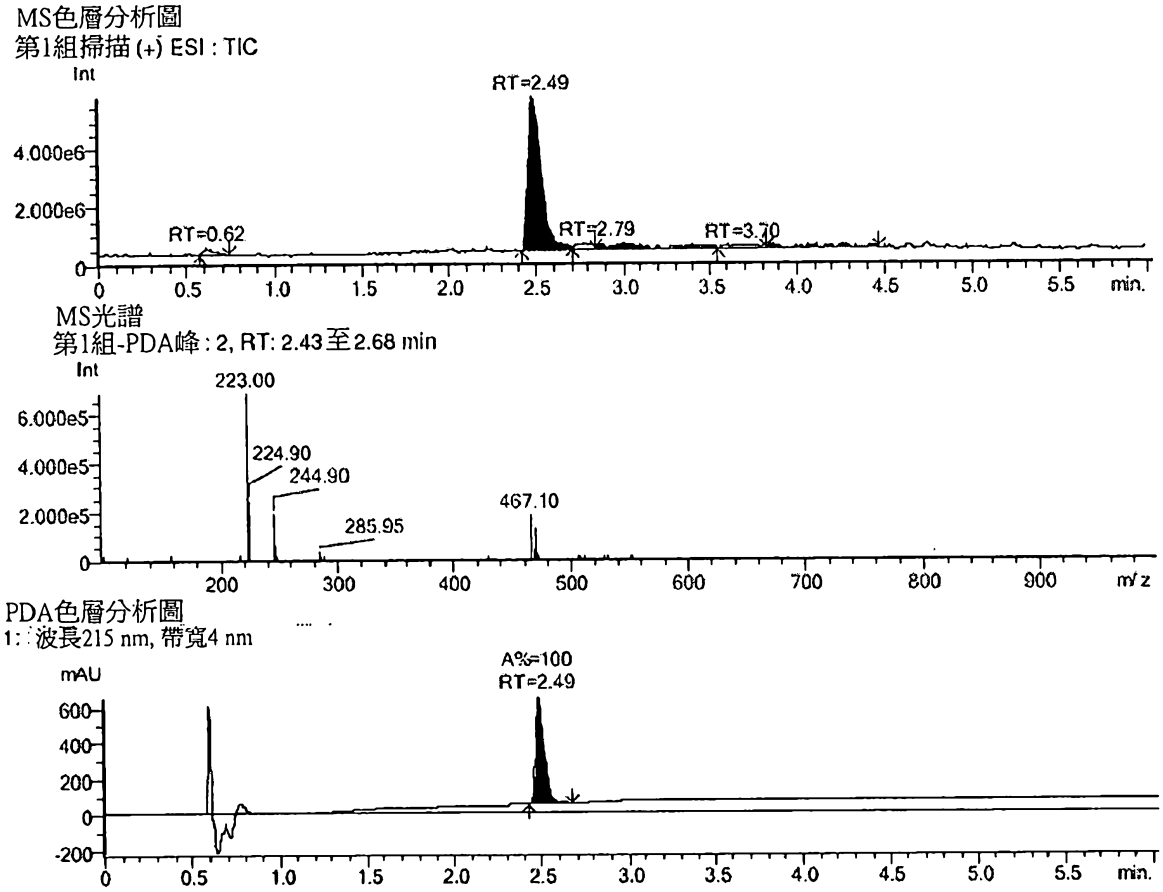
第23圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=2.91
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 4, RT: 2.73至 4.19 min
Int
2.000e7
1.000e7
0
275.35
571.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=100
RT=2.87
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

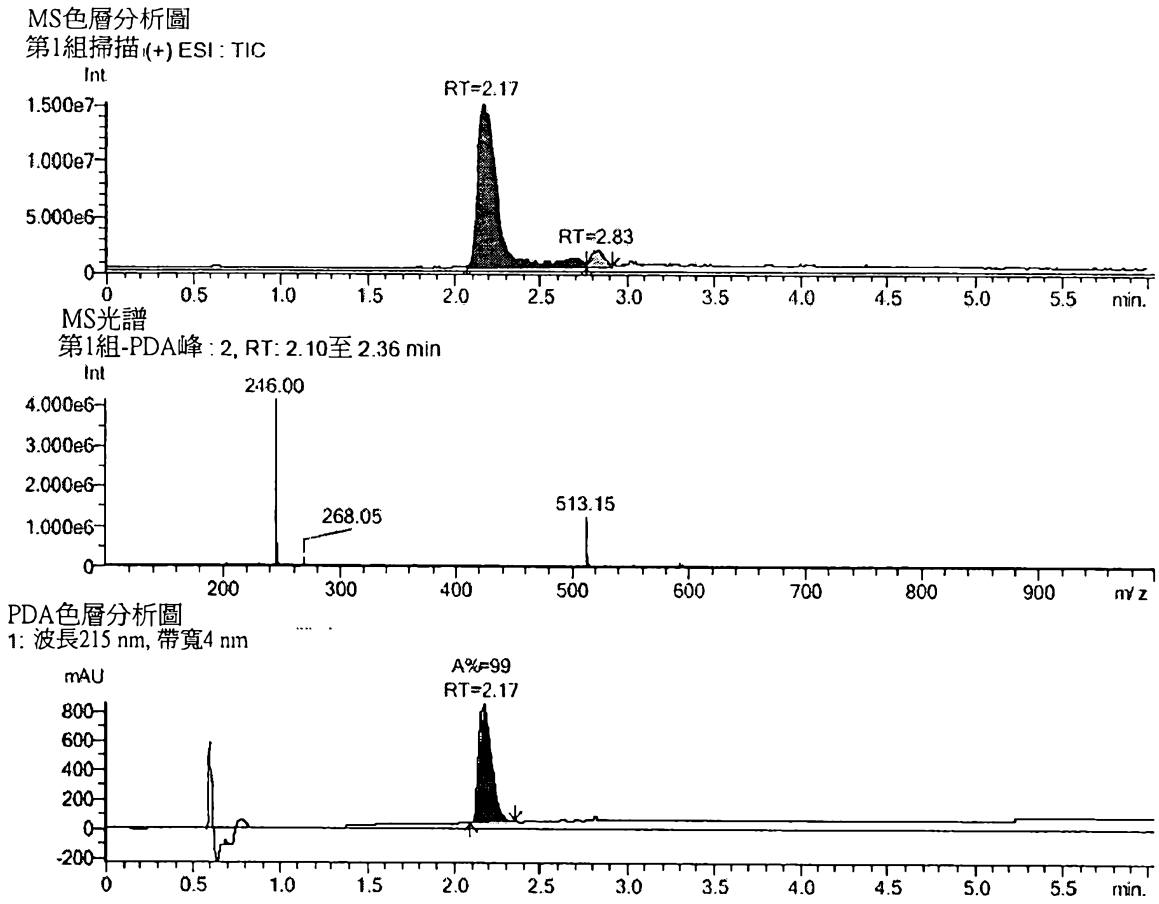
第24圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e6
2.000e6
0
RT=1.84
RT=0.07
RT=0.67
RT=3.03
RT=3.84
RT=4.43
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 1.77至 2.01 min
Int
6.000e5
4.000e5
2.000e5
0
204.95
226.90
430.90
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
800
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=1.85
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

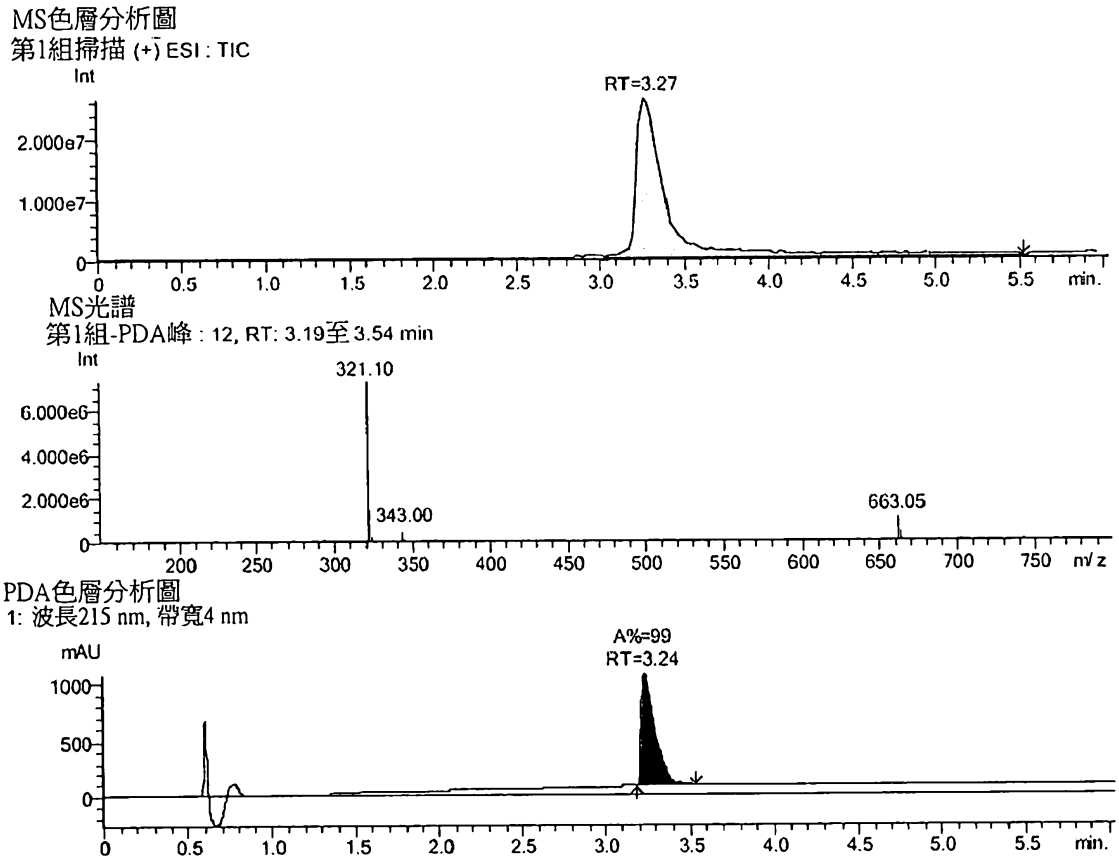
第25圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e6
2.000e6
0
RT=2.49
RT=0.62
RT=2.79
RT=3.70
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 2.43至2.68 min
Int
6.000e5
4.000e5
2.000e5
0
223.00
224.90
244.90
285.95
467.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=2.49
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

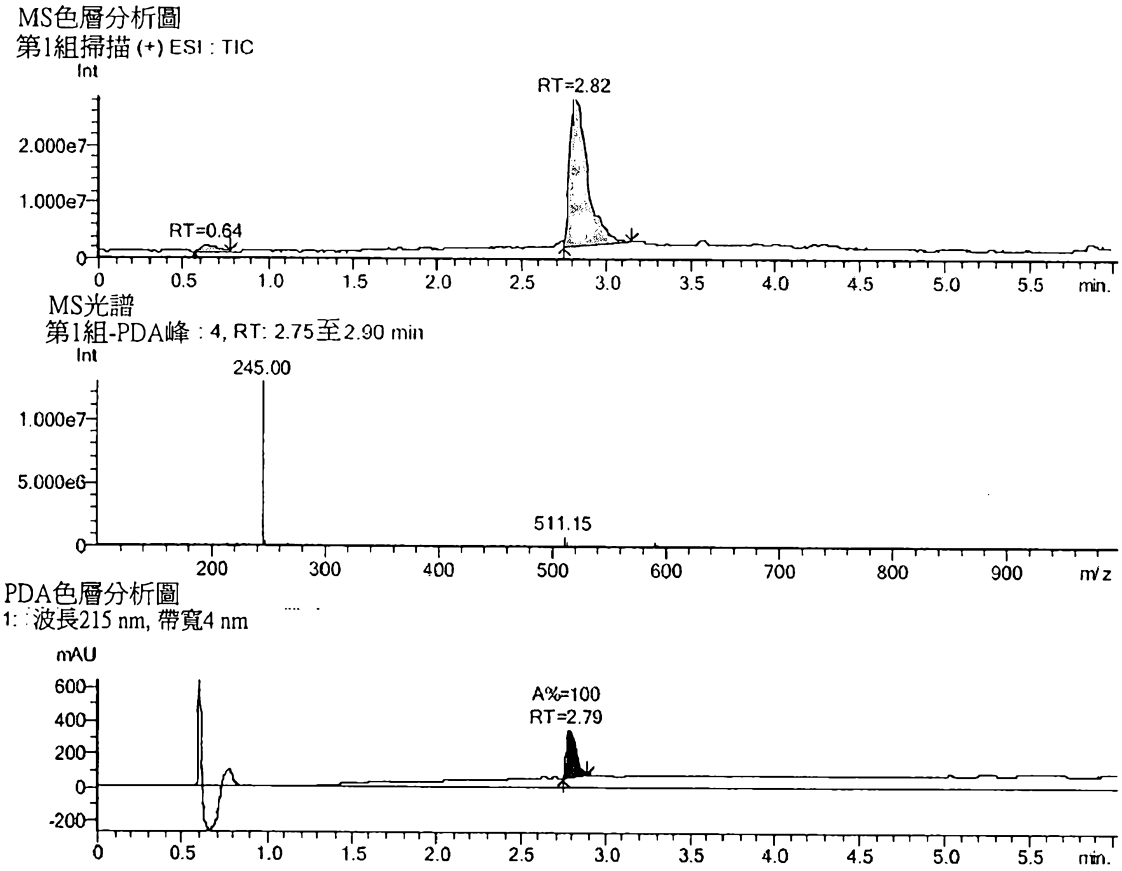
第26圖


MS色層分析圖
第1組掃描(+) ESI : TIC
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=2.17
RT=2.83
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 2.10至2.36 min
Int
4.000e6
3.000e6
2.000e6
1.000e6
0
246.00
268.05
513.15
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
800
600
400
200
0
-200
A%=99
RT=2.17
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

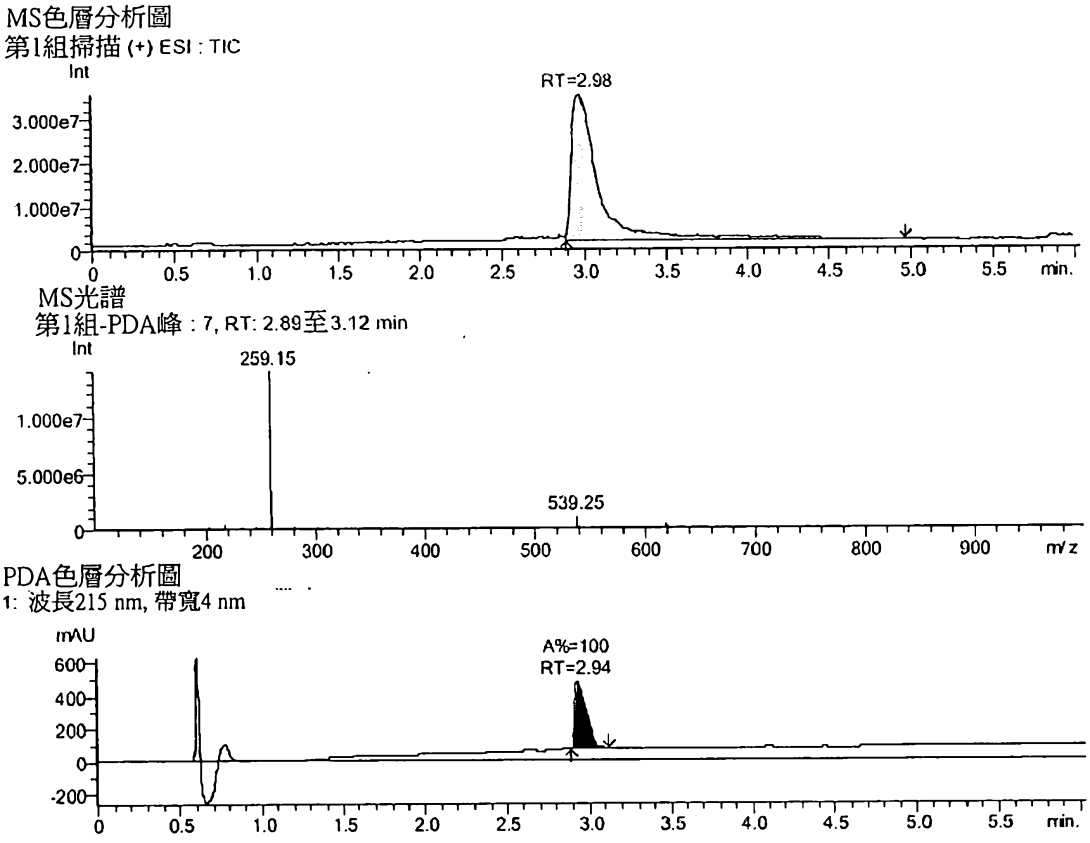
第27圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.27
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 12, RT: 3.19至3.54 min
Int
321.10
6.000e6
4.000e6
2.000e6
343.00
663.05
0
200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=99
RT=3.24
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

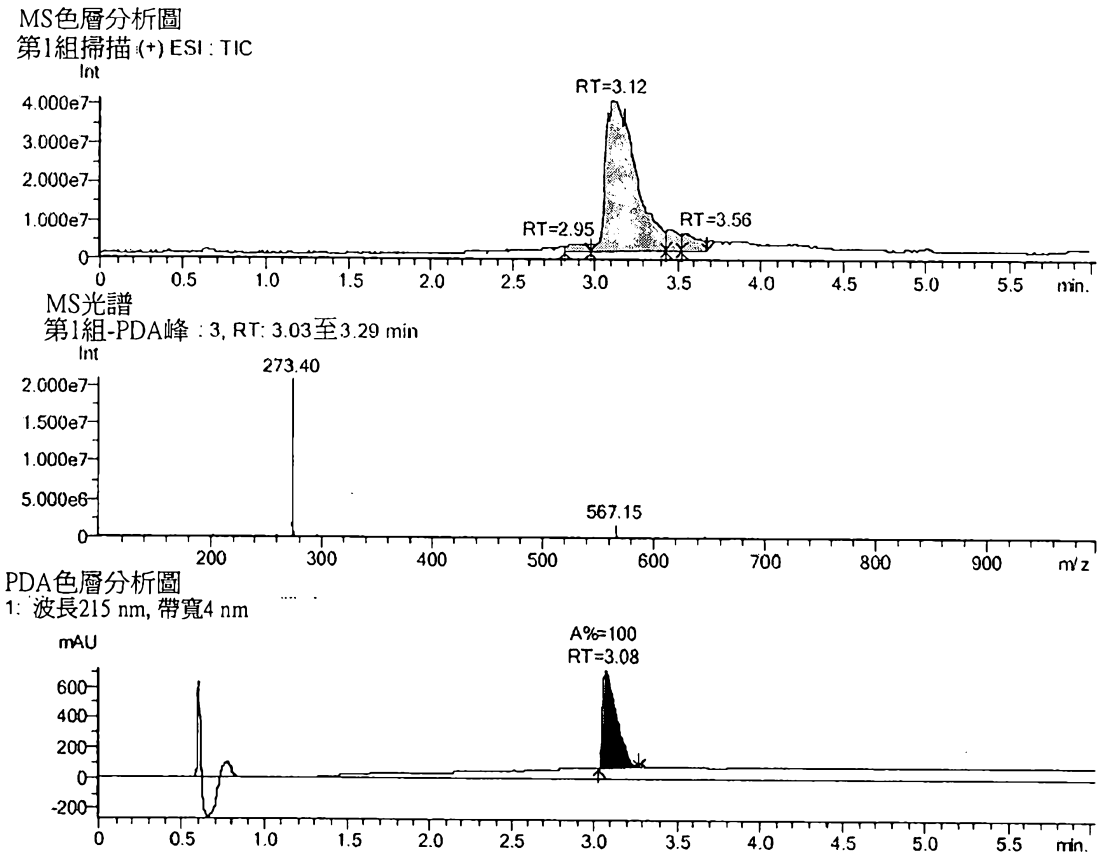
第28圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.82
RT=0.64
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 2.75至2.90 min
Int
245.00
511.15
1.000e7
5.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=2.79
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

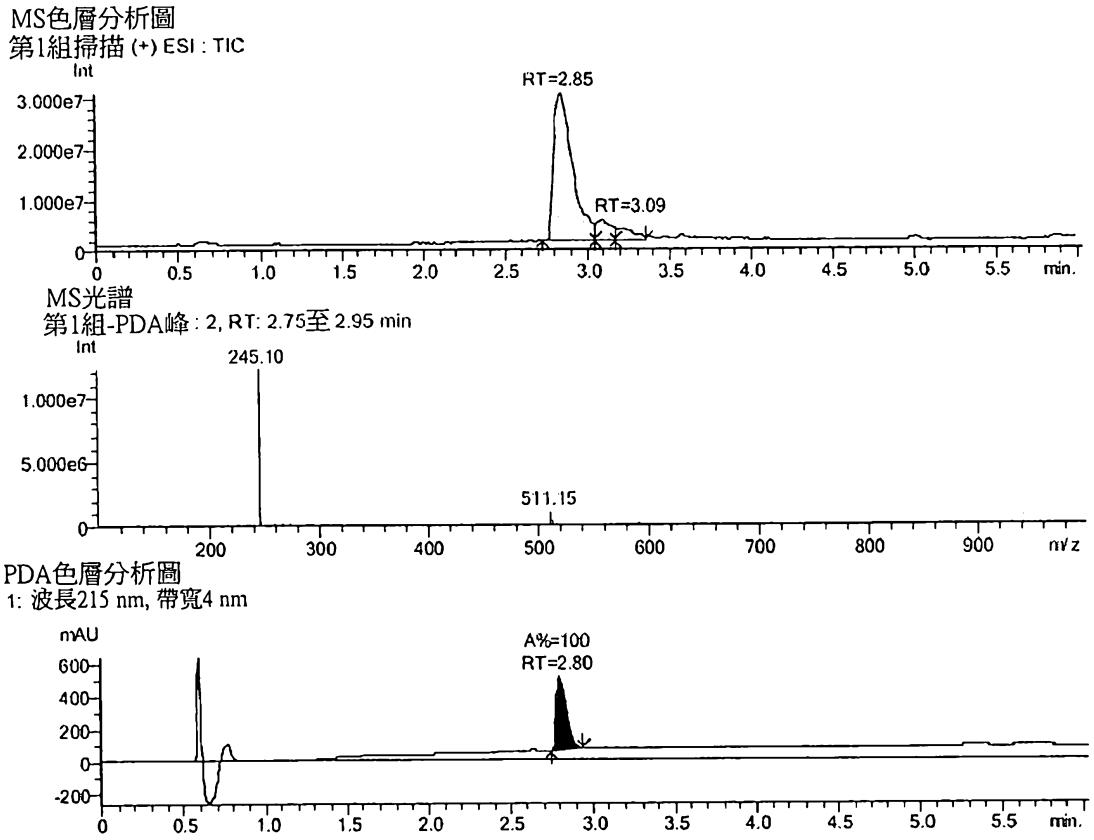
第29圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.98
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 7, RT: 2.89至3.12 min
Int
259.15
1.000e7
5.000e6
539.25
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=2.94
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

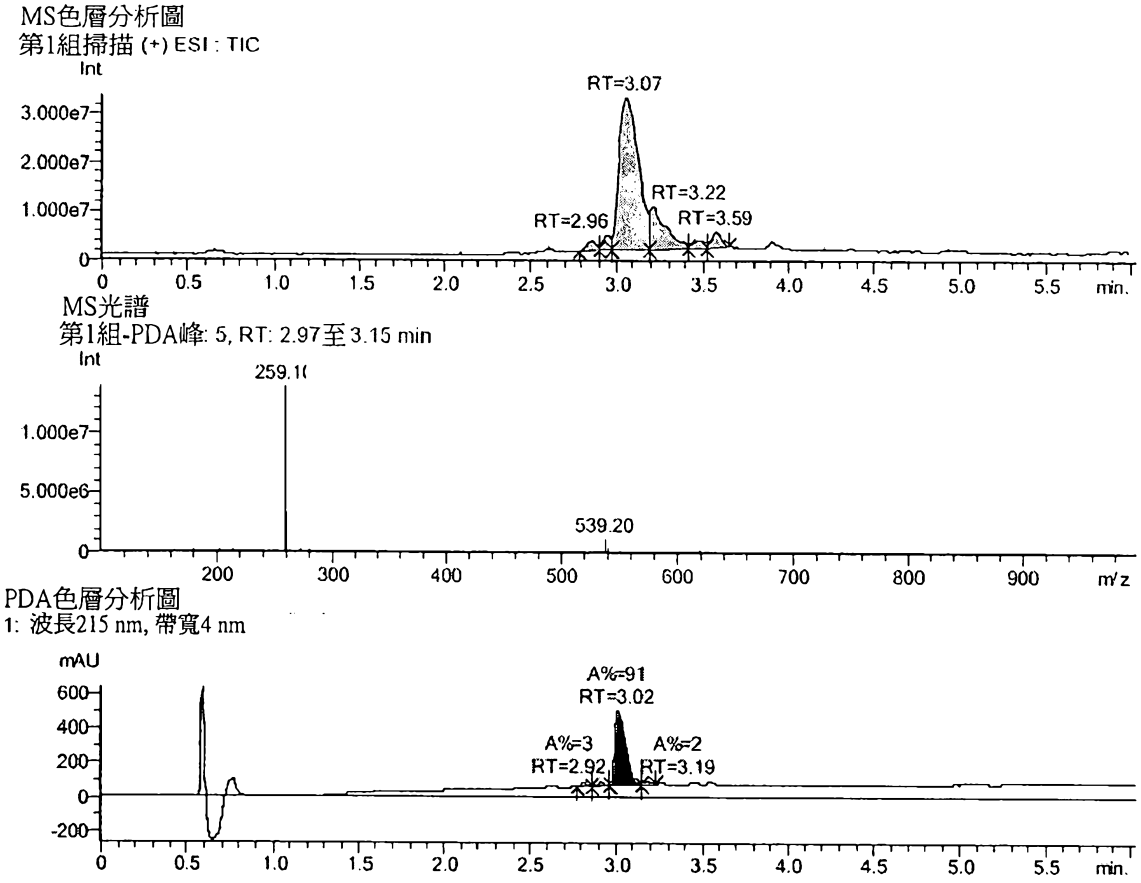
第30圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=3.12
RT=2.95
RT=3.56
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 3.03至3.29 min
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
273.40
567.15
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=3.08
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

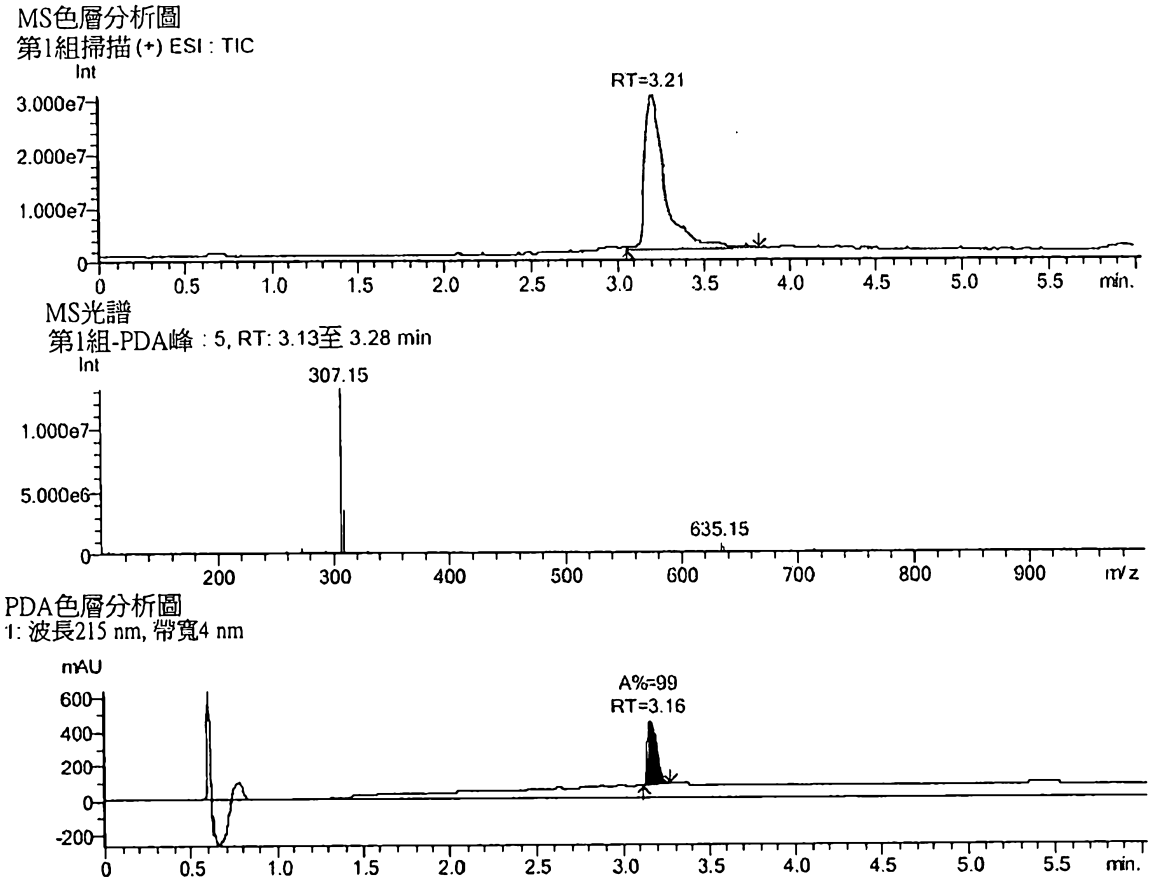
第31圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=2.85
RT=3.09
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 2.75至2.95 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
245.10
511.15
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=2.80
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

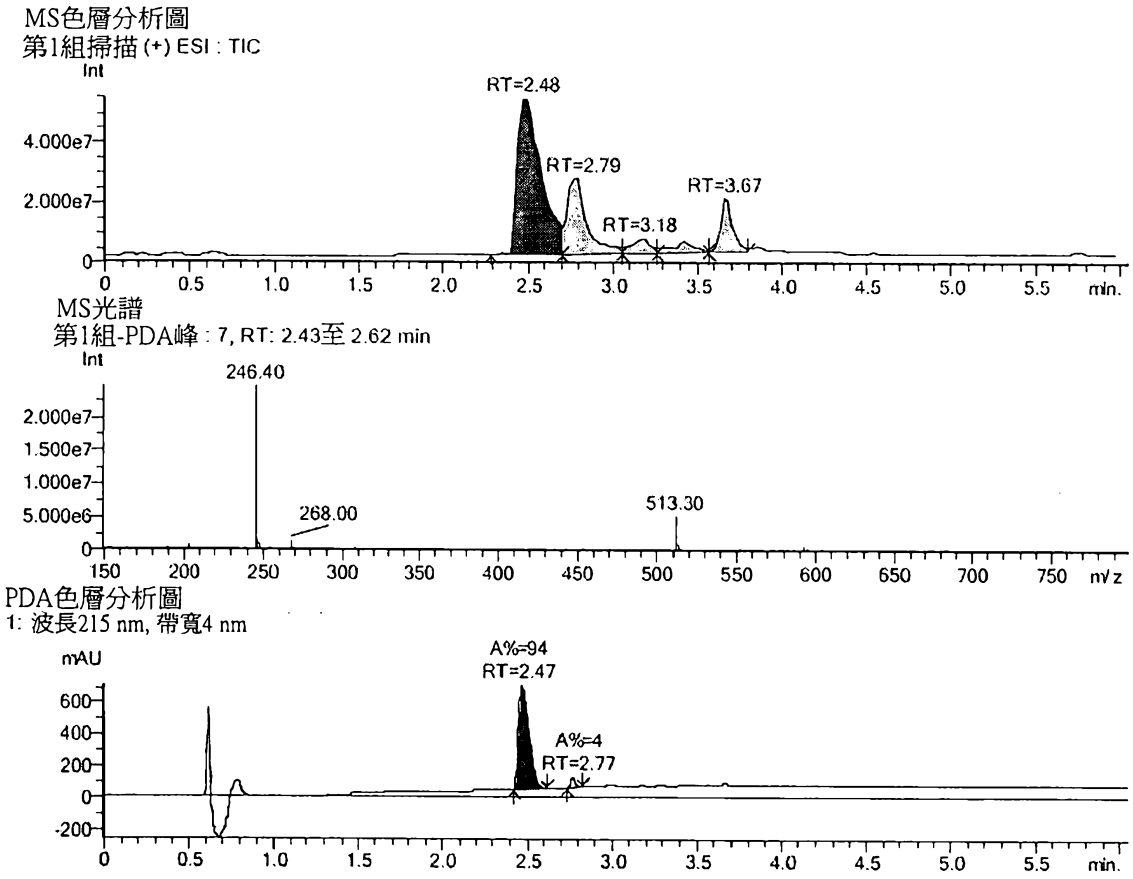
第32圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=3.07
RT=3.22
RT=2.96
RT=3.59
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰: 5, RT: 2.97至3.15 min
Int
259.1(
1.000e7
5.000e6
0
539.20
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=91
RT=3.02
A%=3
RT=2.92
A%=2
RT=3.19
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

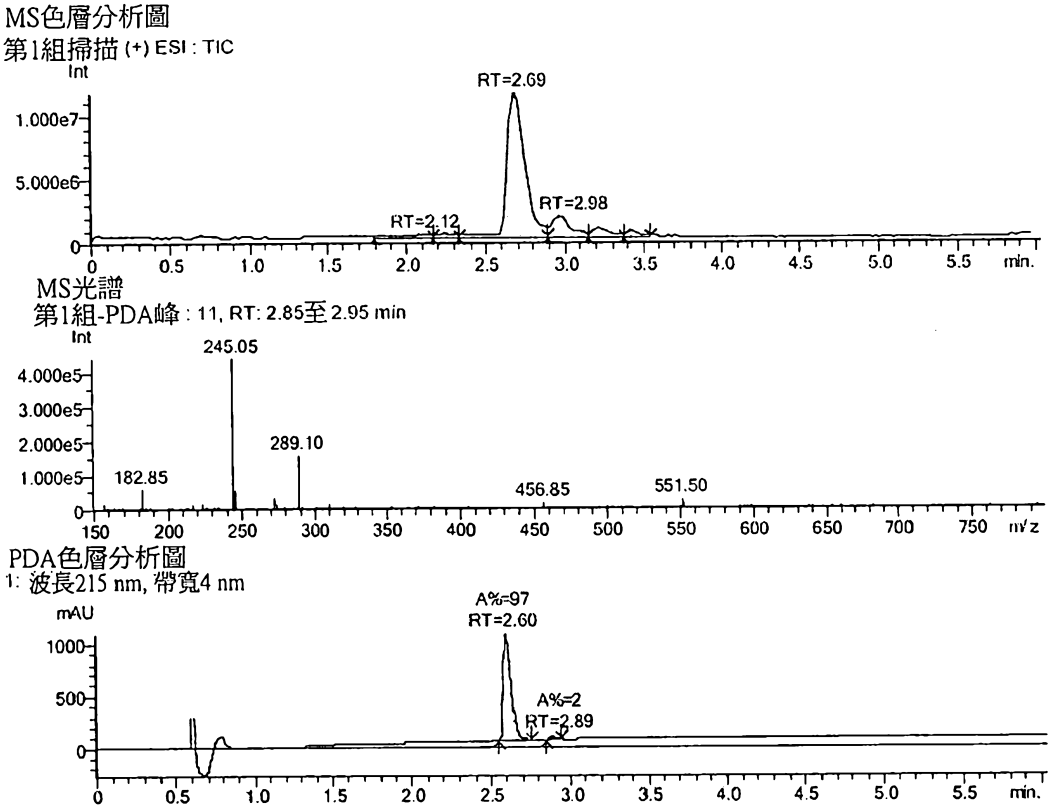
第33圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=3.21
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 3.13至 3.28 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
307.15
635.15
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=99
RT=3.16
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

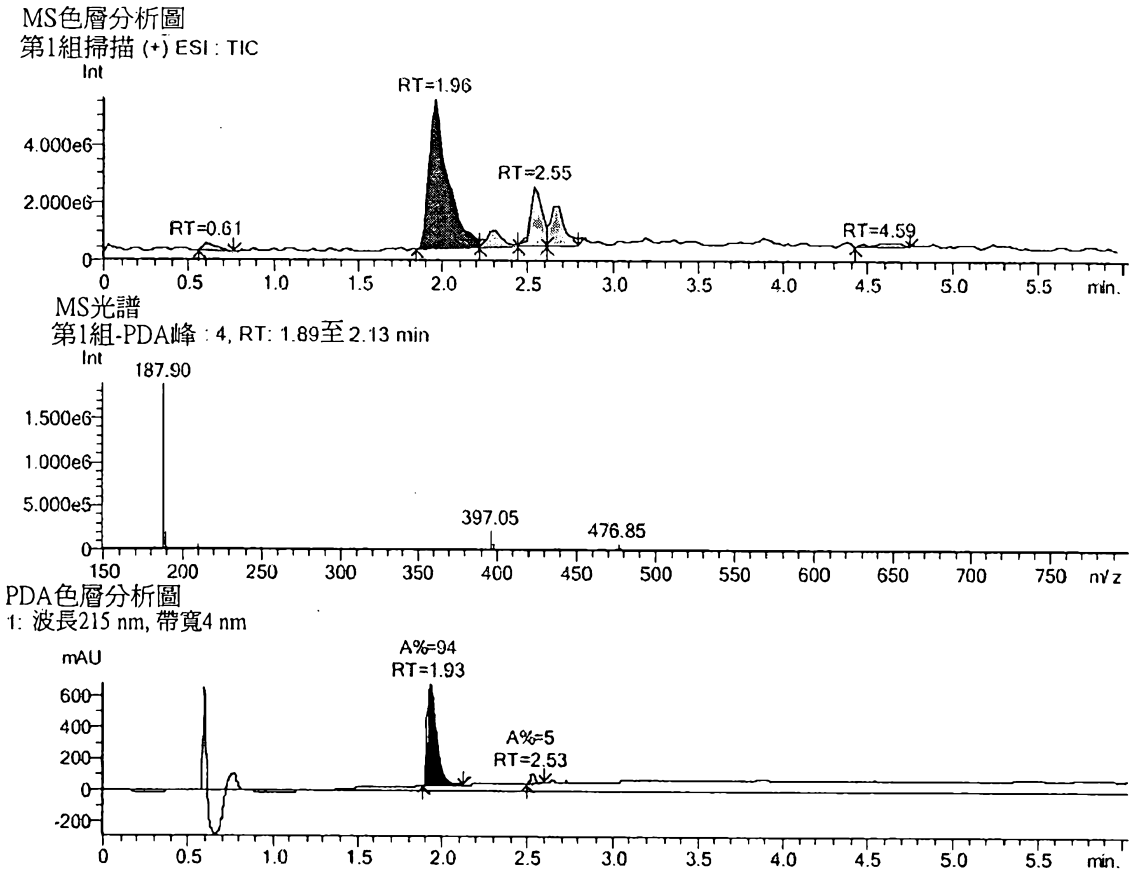
第34圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.48
RT=2.79
RT=3.18
RT=3.67
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 7, RT: 2.43至 2.62 min
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
246.40
268.00
513.30
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=94
RT=2.47
A%=4
RT=2.77
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

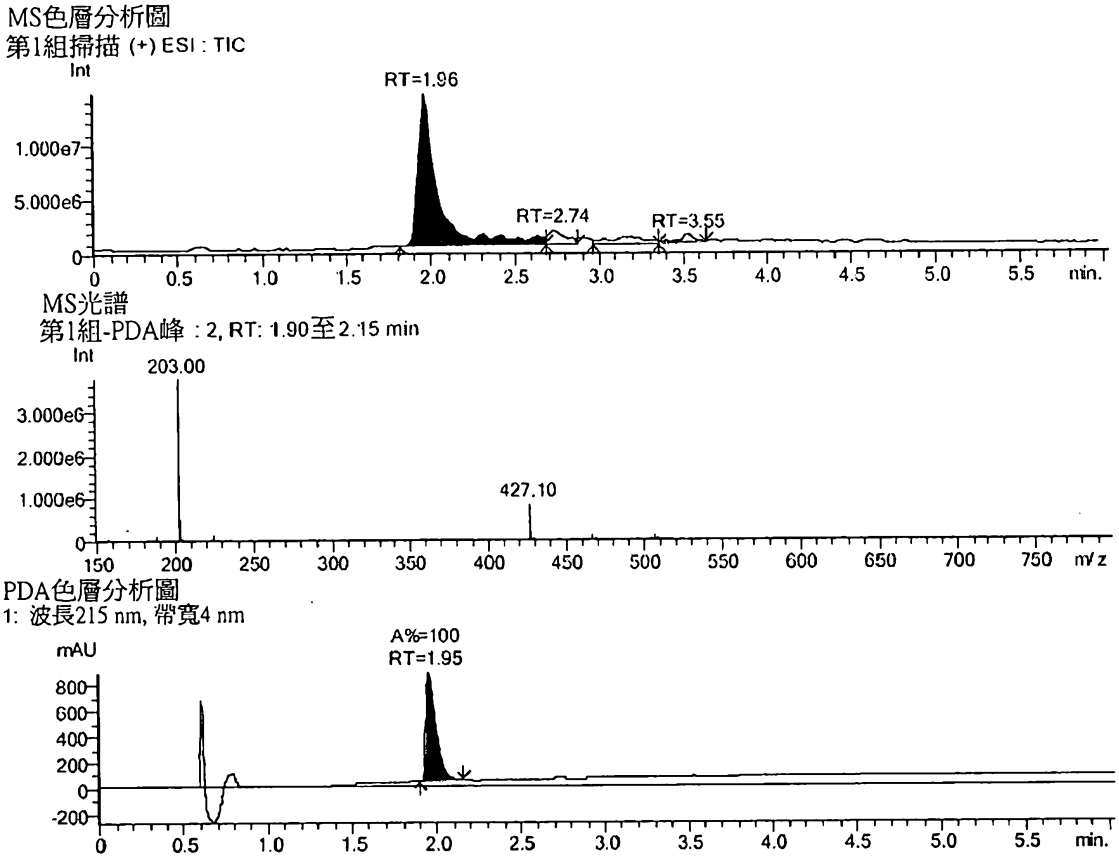
第35圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.000e7
5.000e6
0
RT=2.69
RT=2.12
RT=2.98
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 11, RT: 2.85至2.95 min
Int
4.000e5
3.000e5
2.000e5
1.000e5
0
245.05
289.10
182.85
456.85
551.50
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=97
RT=2.60
A%=2
RT=2.89
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

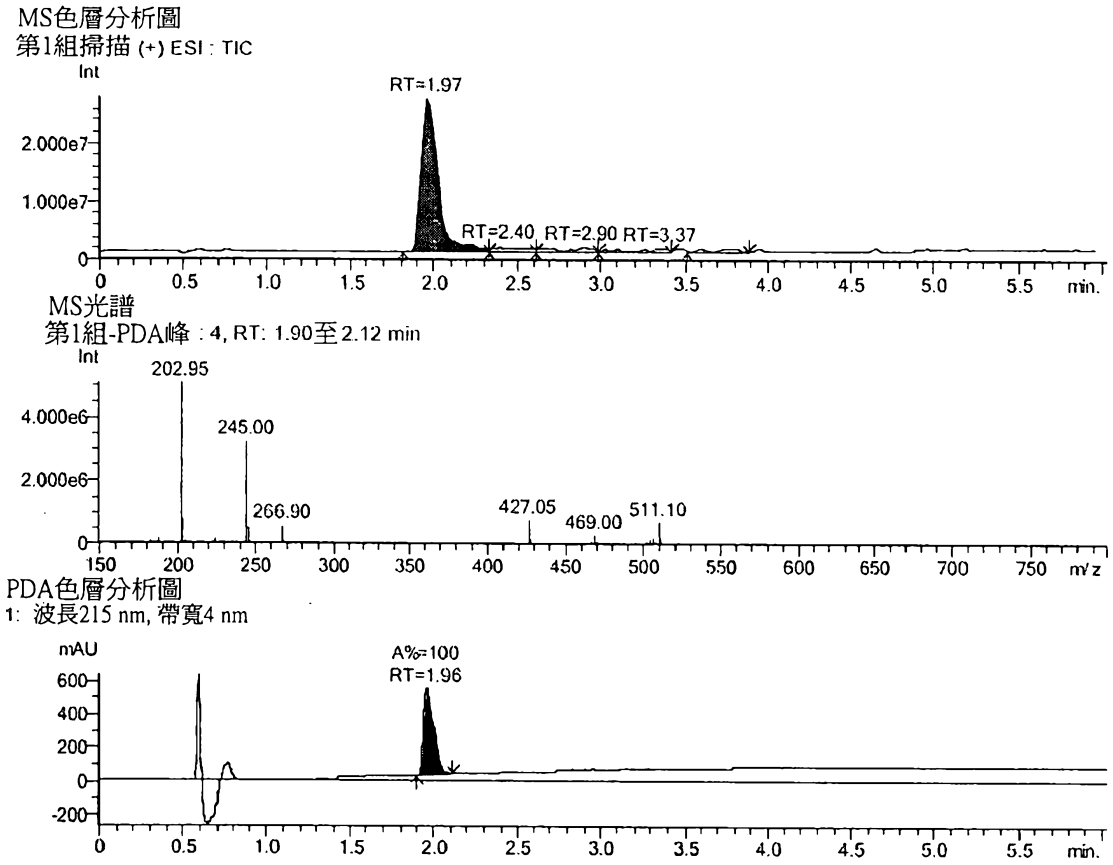
第36圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=1.96
RT=2.55
RT=0.61
RT=4.59
4.000e6
2.000e6
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 1.89至2.13 min
Int
187.90
1.500e6
1.000e6
5.000e5
397.05
476.85
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=94
RT=1.93
A%=5
RT=2.53
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

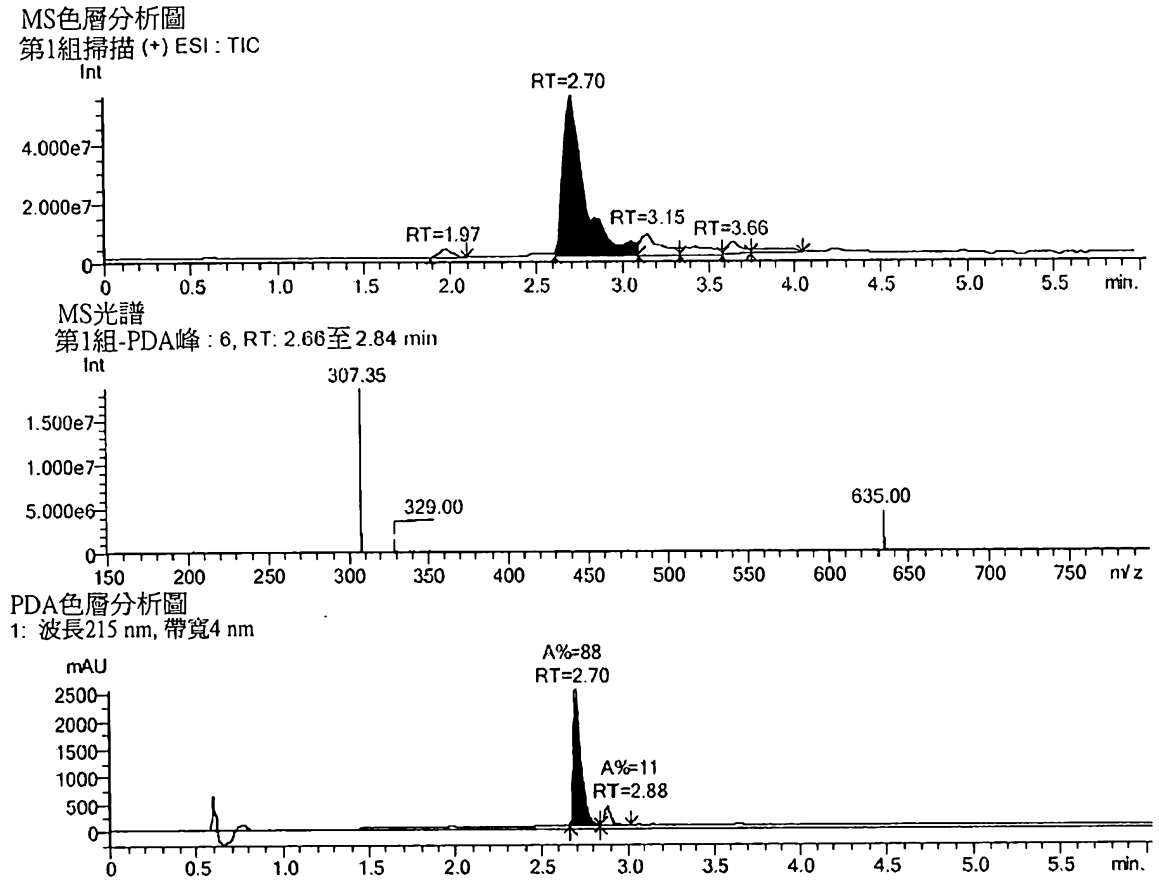
第37圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=1.96
RT=2.74
RT=3.55
1.000e7
5.000e6
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 1.90至2.15 min
Int
203.00
427.10
3.000e6
2.000e6
1.000e6
0
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=1.95
800
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

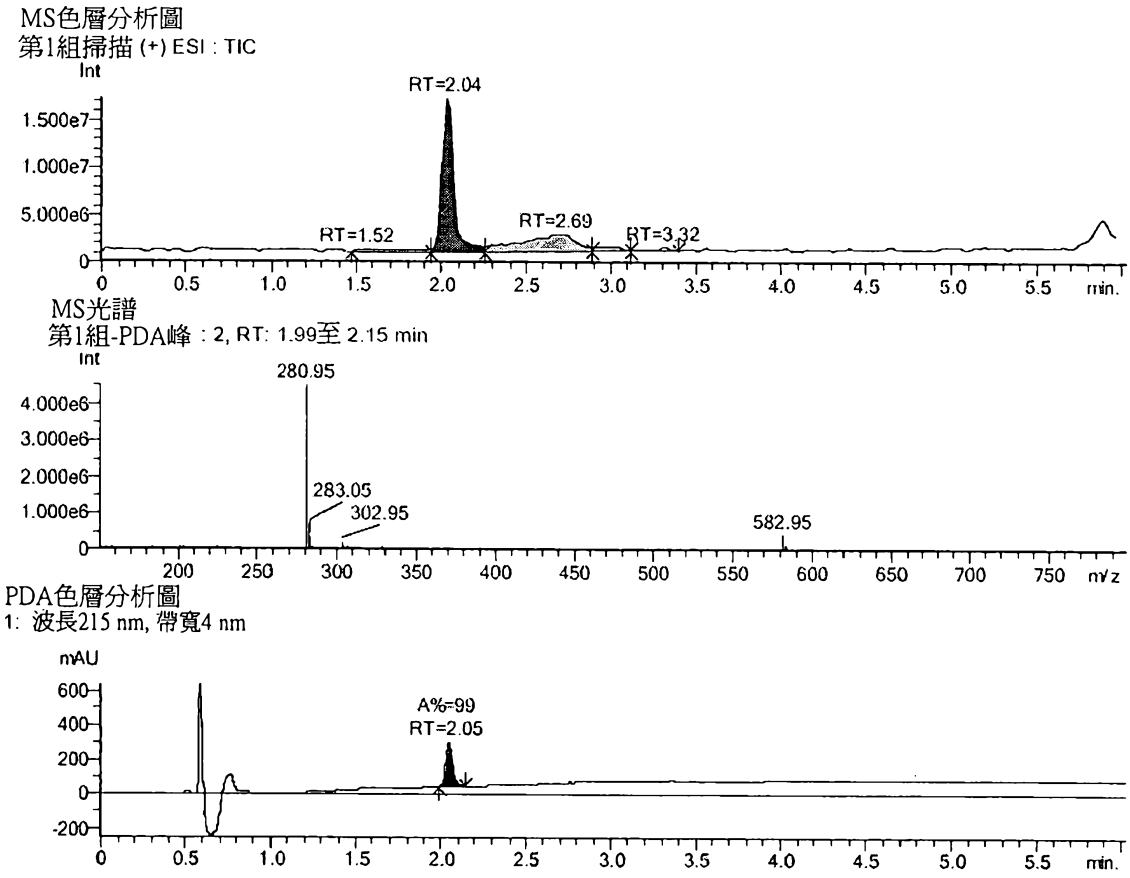
第38圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=1.97
RT=2.40
RT=2.90
RT=3.37
min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 1.90至2.12 min
Int
202.95
245.00
266.90
427.05
469.00
511.10
m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=1.96
min.

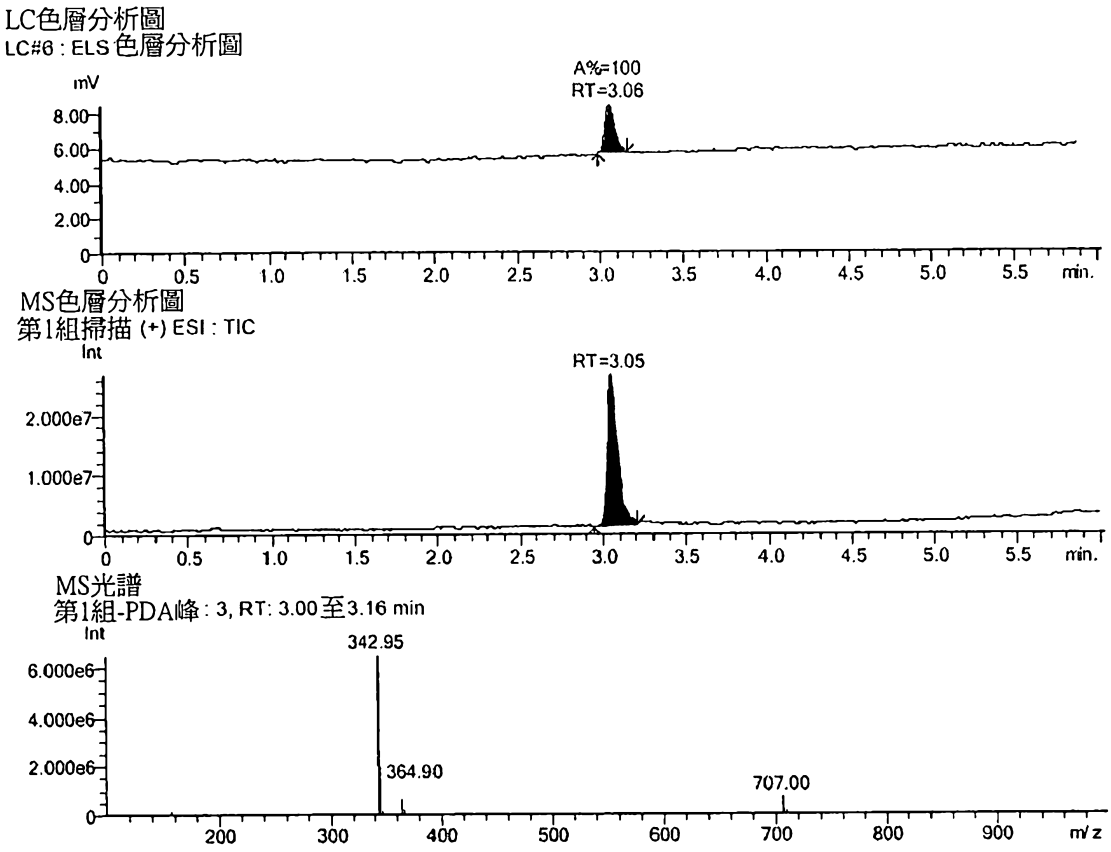
第39圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.70
RT=1.97
RT=3.15
RT=3.66
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 6, RT: 2.66至2.84 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
307.35
329.00
635.00
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
2500
2000
1500
1000
500
0
A%=88
RT=2.70
A%=11
RT=2.88
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

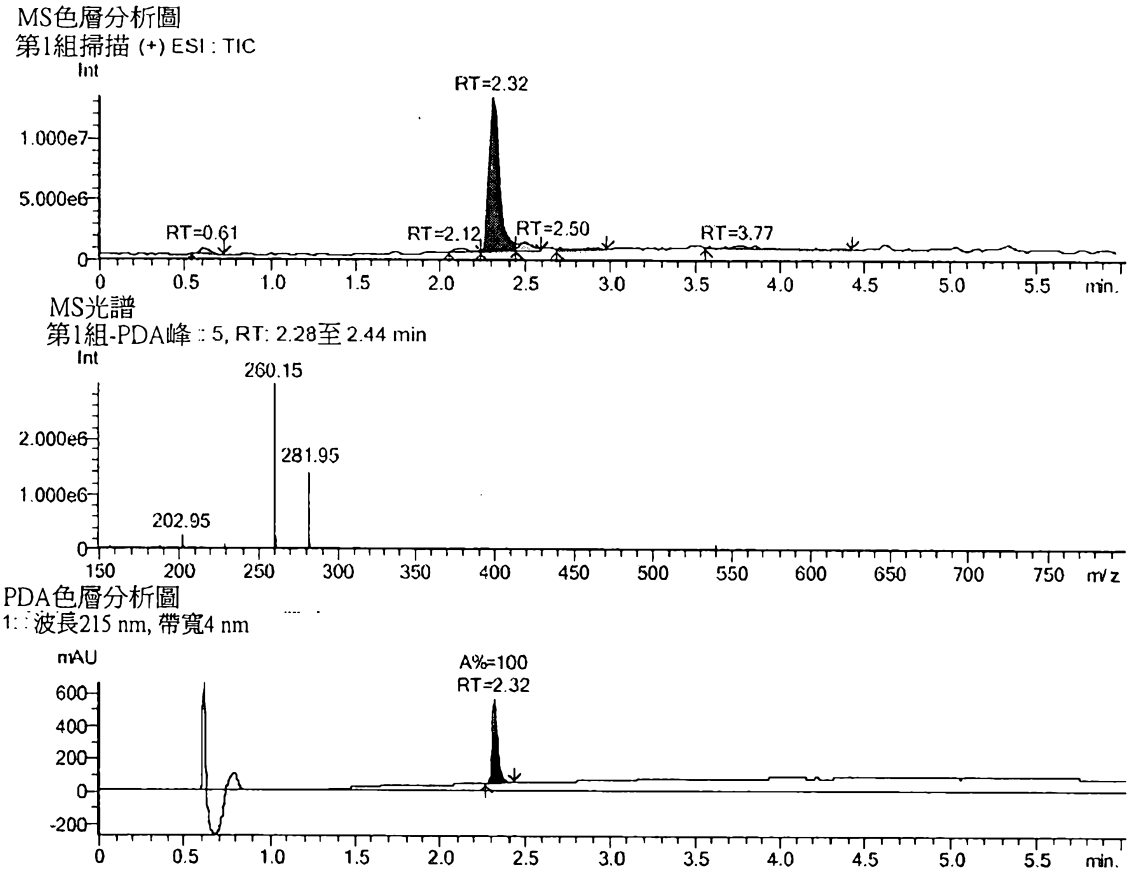
第40圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.04
RT=1.52
RT=2.69
RT=3.32
min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 1.99至 2.15 min
Int
280.95
283.05
302.95
582.95
m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=99
RT=2.05
min.

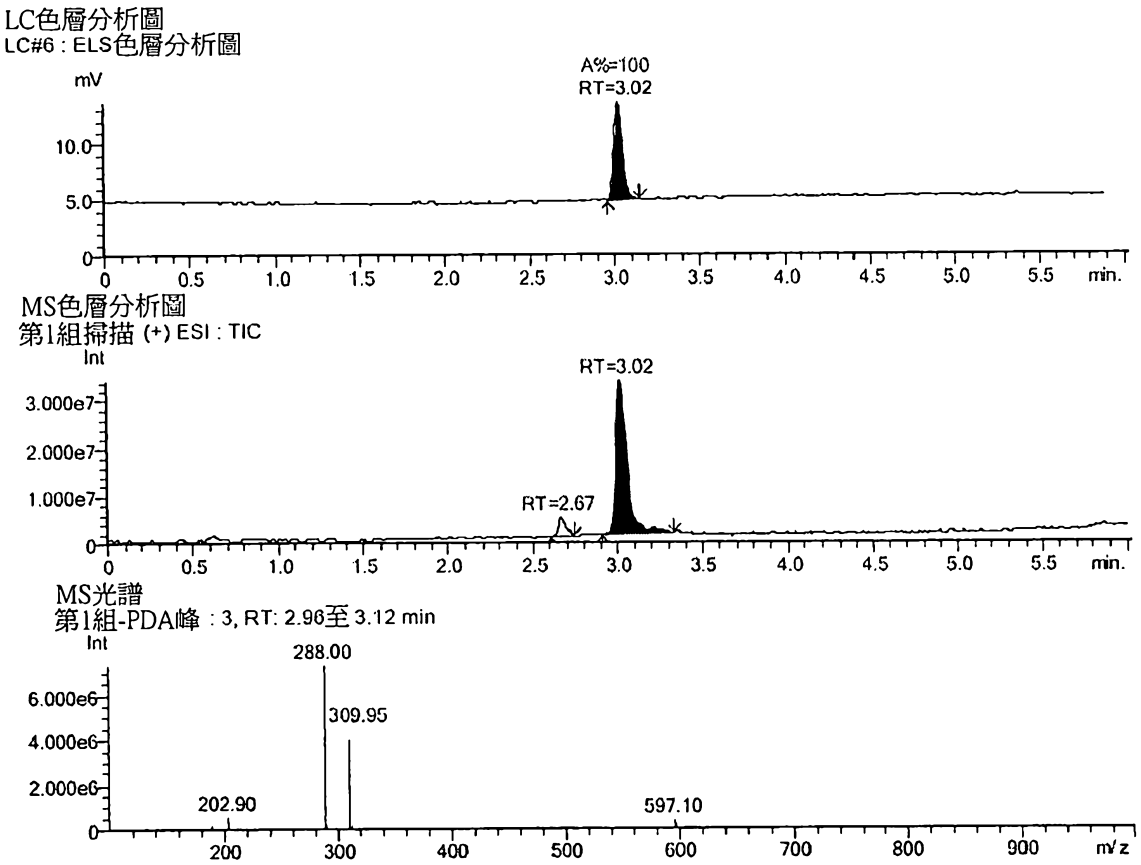
第41圖


LC色層分析圖
LC#6 : ELS色層分析圖
mV
A%=100
RT=3.06
8.00
6.00
4.00
2.00
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.05
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 3.00至3.16 min
Int
342.95
6.000e6
4.000e6
2.000e6
364.90
707.00
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z

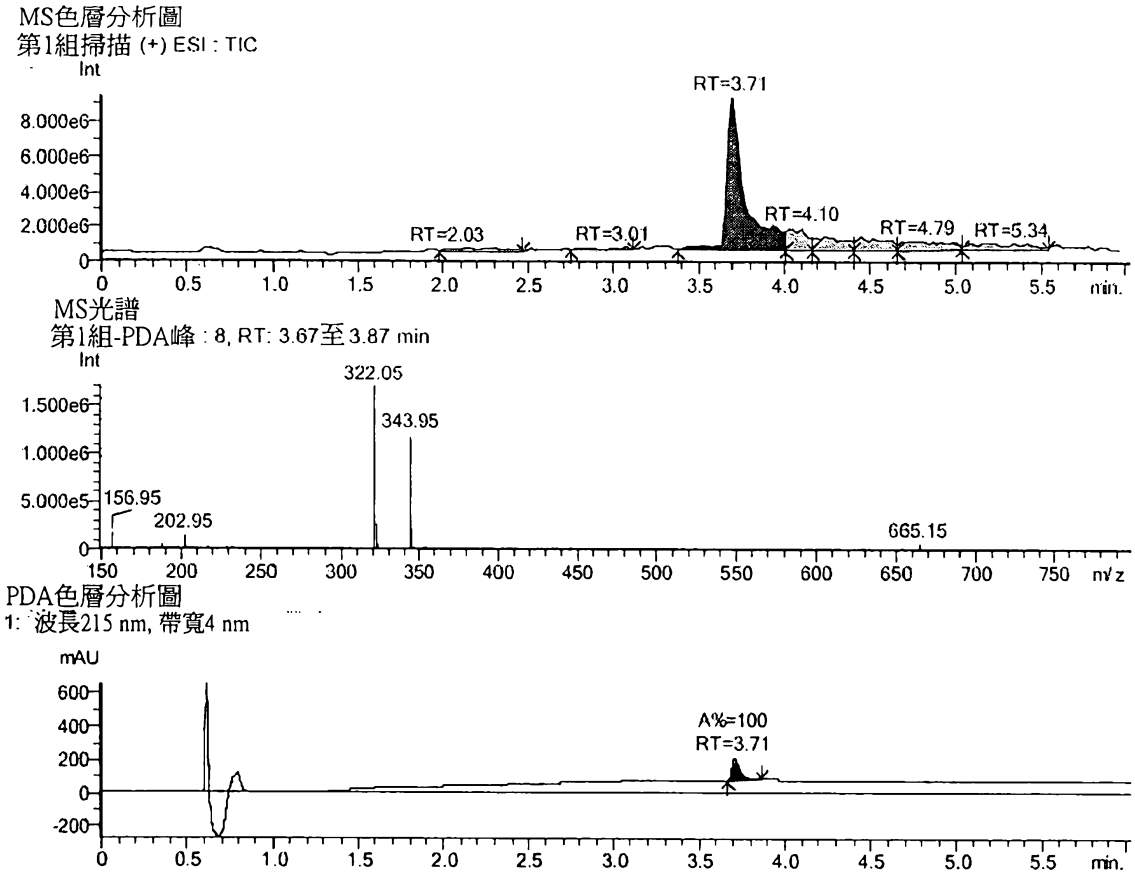
第42圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.000e7
5.000e6
0
RT=2.32
RT=0.61
RT=2.12
RT=2.50
RT=3.77
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 2.28至 2.44 min
Int
2.000e6
1.000e6
0
260.15
281.95
202.95
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: : 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=2.32
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

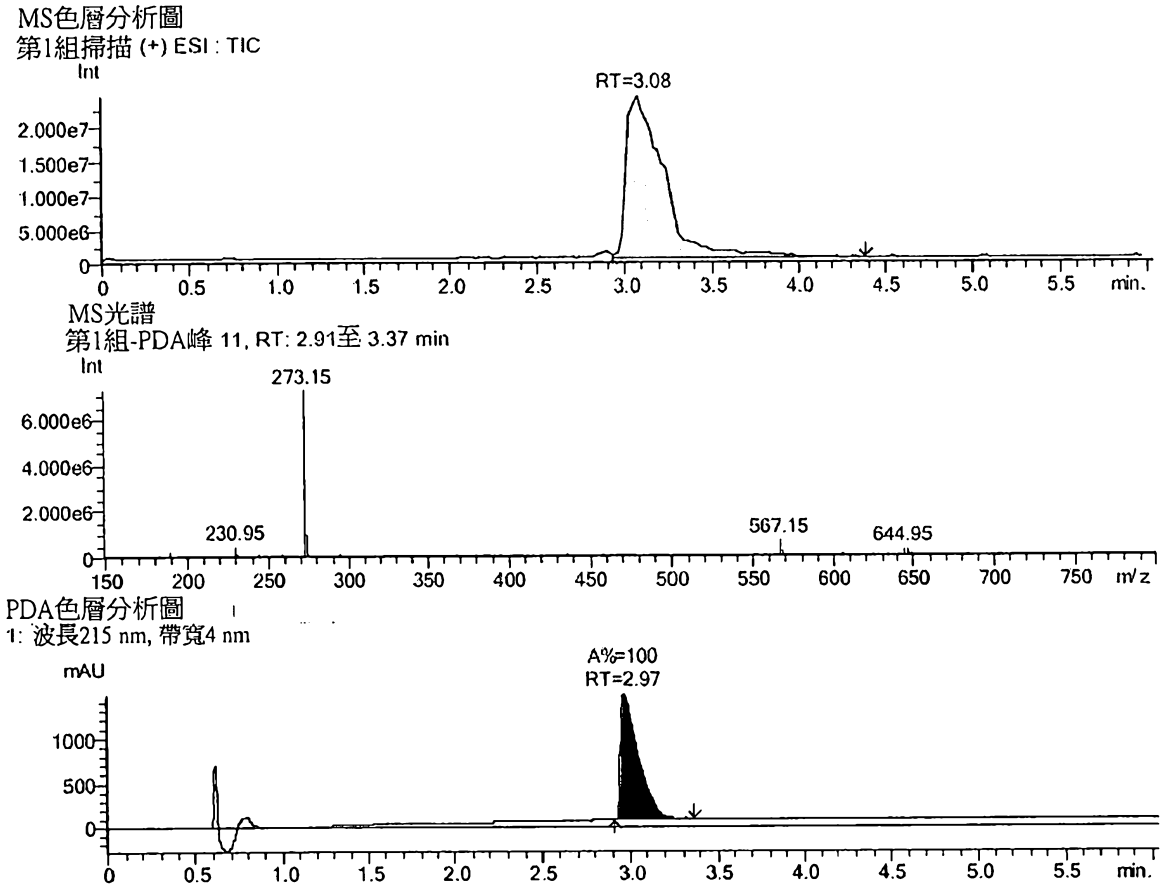
第43圖


LC色層分析圖
LC#6 : ELS色層分析圖
mV
A%=100
RT=3.02
10.0
5.0
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.02
3.000e7
2.000e7
1.000e7
RT=2.67
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 2.96至 3.12 min
Int
288.00
6.000e6
4.000e6
309.95
2.000e6
202.90
597.10
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z

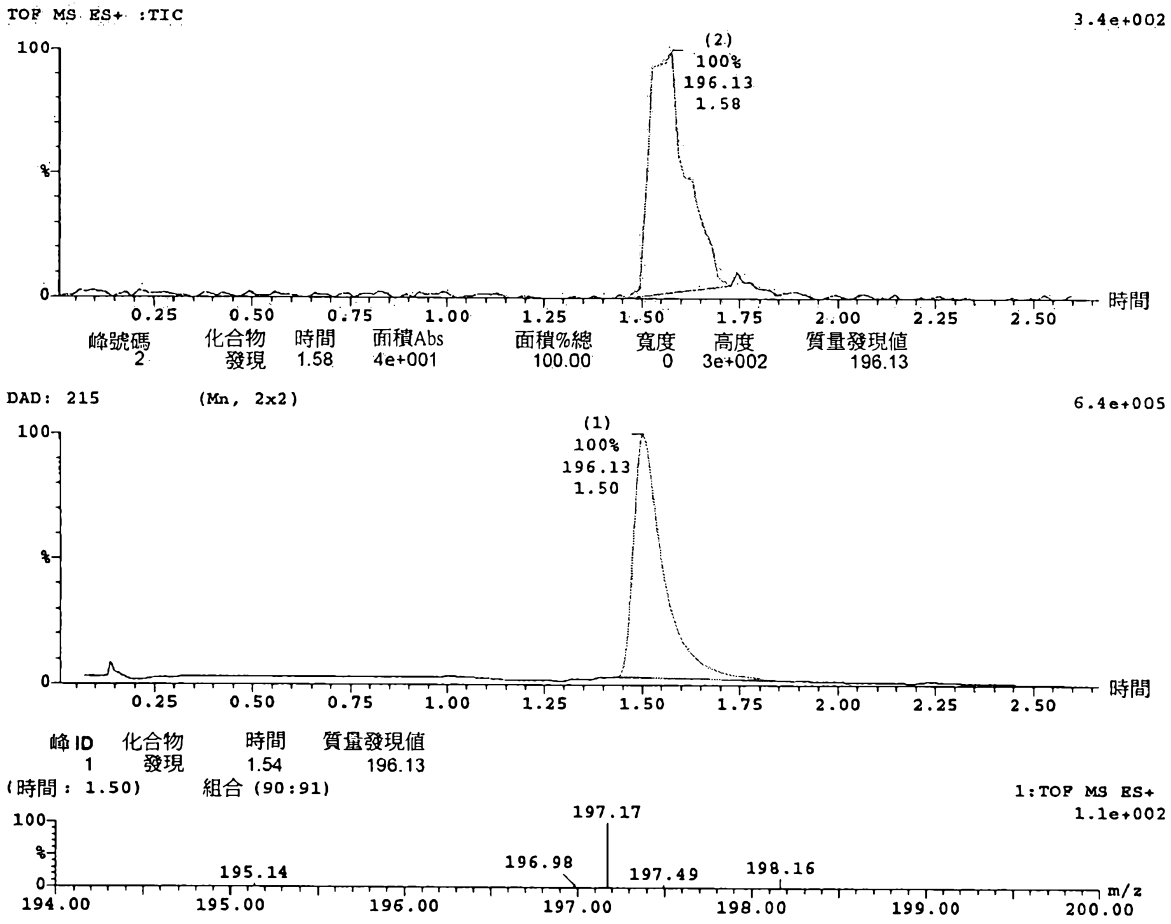
第44圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
RT=3.71
RT=4.10
RT=2.03
RT=3.01
RT=4.79
RT=5.34
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 8, RT: 3.67至3.87 min
Int
1.500e6
1.000e6
5.000e5
0
322.05
343.95
156.95
202.95
665.15
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=3.71
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

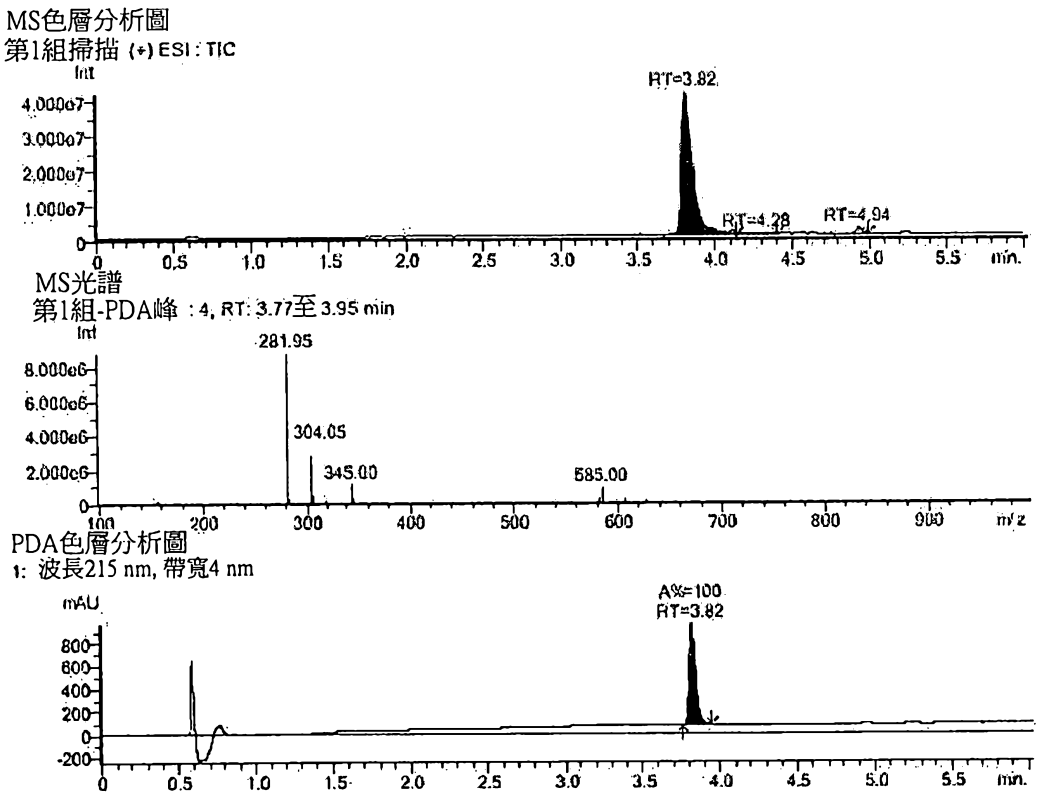
第45圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.08
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 11, RT: 2.91至 3.37 min
Int
273.15
6.000e6
4.000e6
2.000e6
230.95
567.15
644.95
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=2.97
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

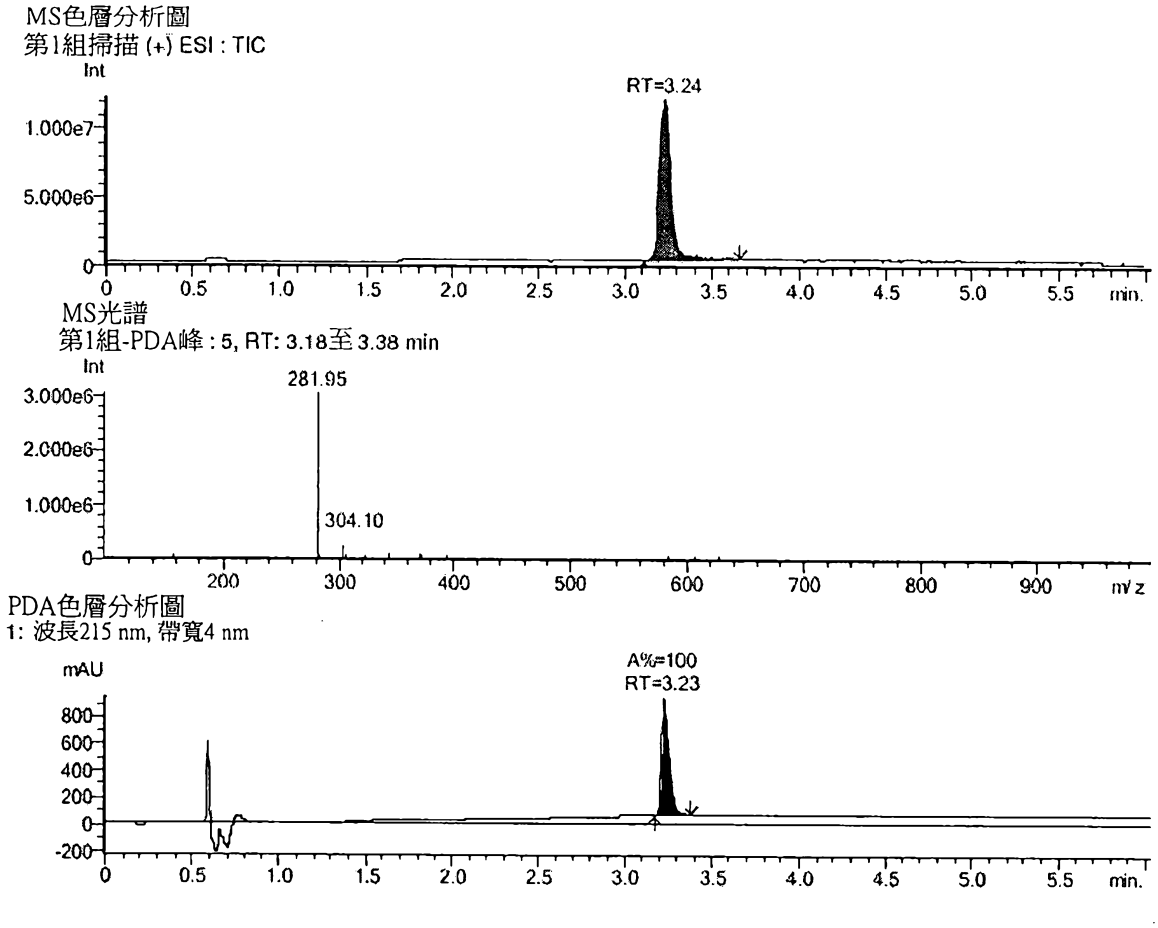
第46圖


TOF MS ES+ :TIC
3.4e+002
(2)
100%
196.13
1.58
時間
峰號碼 化合物 時間 面積Abs 面積%總 寬度 高度 質量發現值
2 發現 1.58 4e+001 100.00 0 3e+002 196.13
DAD: 215 (Mn, 2x2)
6.4e+005
(1)
100%
196.13
1.50
時間
峰ID 化合物 時間 質量發現值
1 發現 1.54 196.13
(時間：1.50) 組合 (90:91)
1:TOF MS ES+
1.1e+002
197.17
196.98
195.14
197.49
198.16
m/z

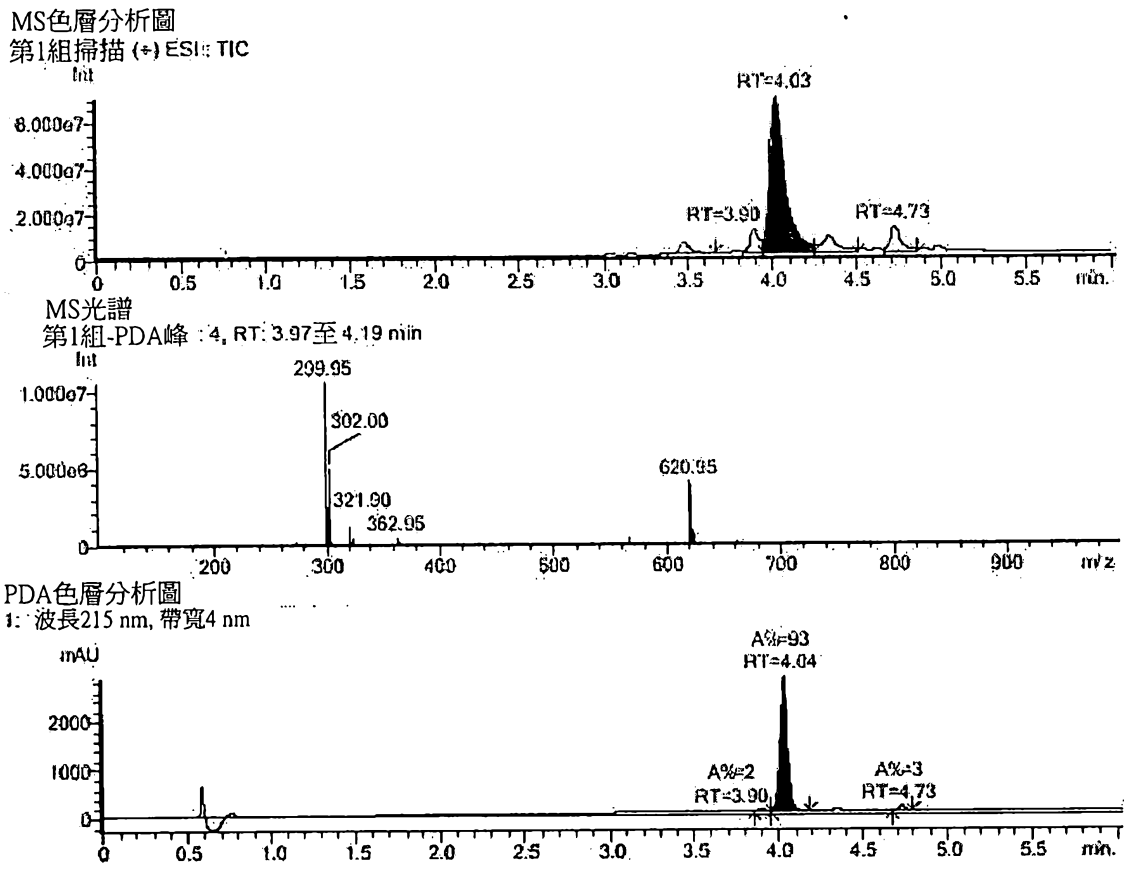
第47圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=3.82
RT=4.28
RT=4.94
0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 3.77至3.95 min
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
281.95
304.05
345.00
585.00
100
200
300
400
500
600
700
800
900
m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
800
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=3.82
0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
min.

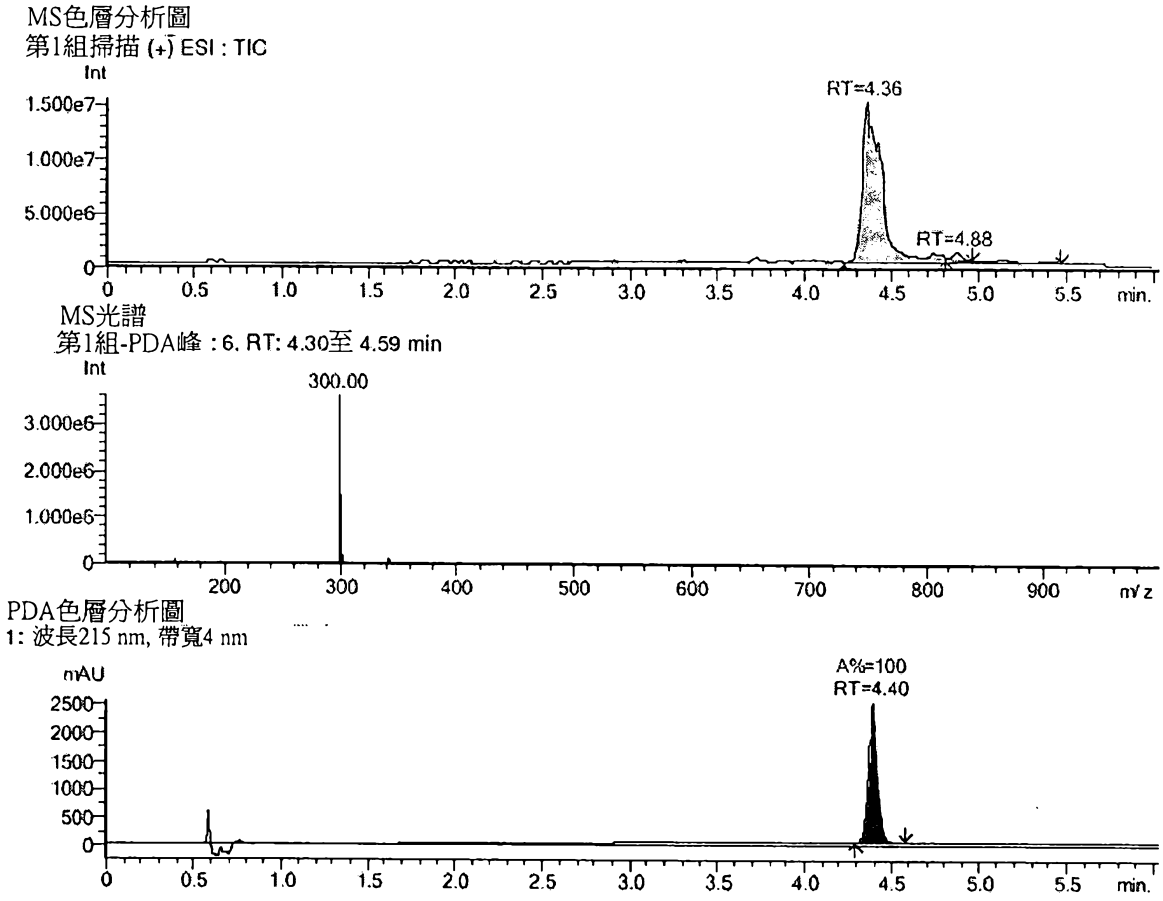
第48圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.24
1.000e7
5.000e6
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 3.18至3.38 min
Int
281.95
304.10
3.000e6
2.000e6
1.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=3.23
800
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

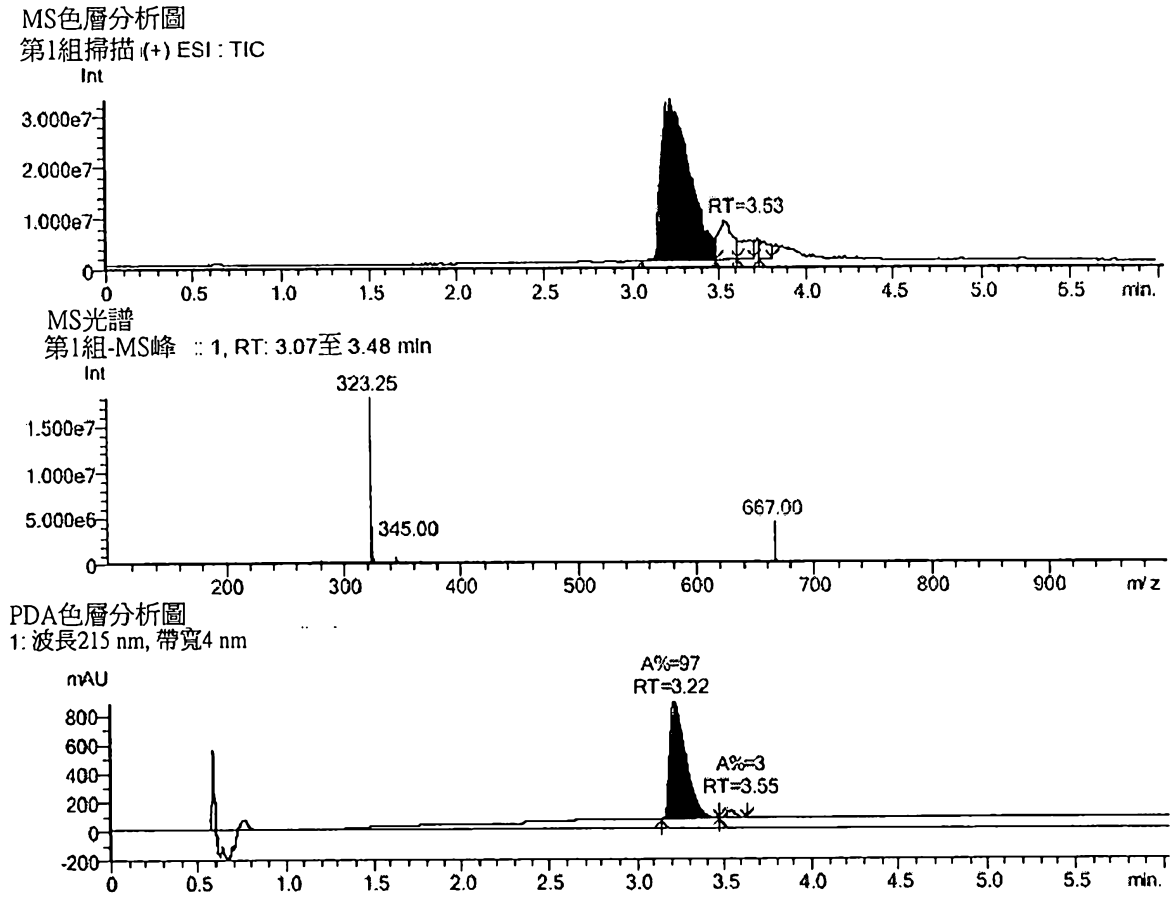
第49圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI: TIC
Int
8.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=4.03
RT=3.90
RT=4.73
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 3.97至 4.19 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
299.95
302.00
321.90
362.95
620.95
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
2000
1000
0
A%=93
RT=4.04
A%=2
RT=3.90
A%=3
RT=4.73
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

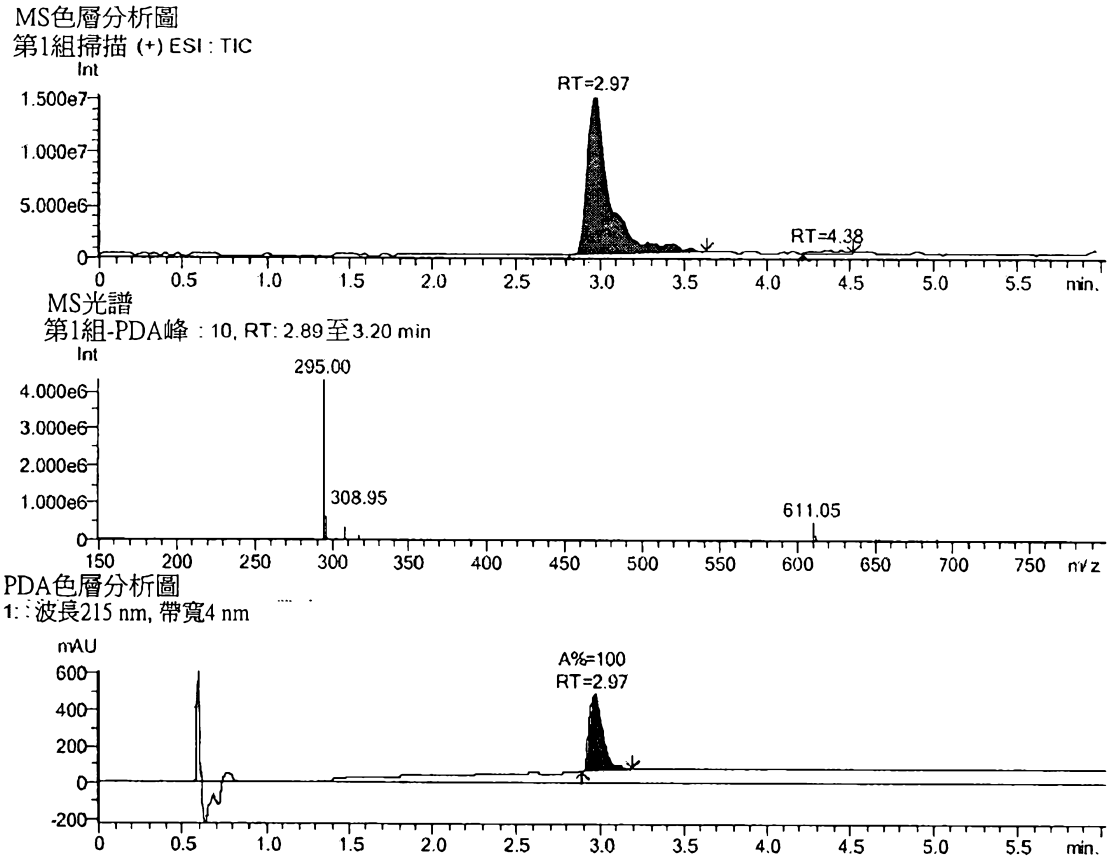
第50圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=4.36
RT=4.88
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 6, RT: 4.30至 4.59 min
Int
300.00
3.000e6
2.000e6
1.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
2500
2000
1500
1000
500
0
A%=100
RT=4.40
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

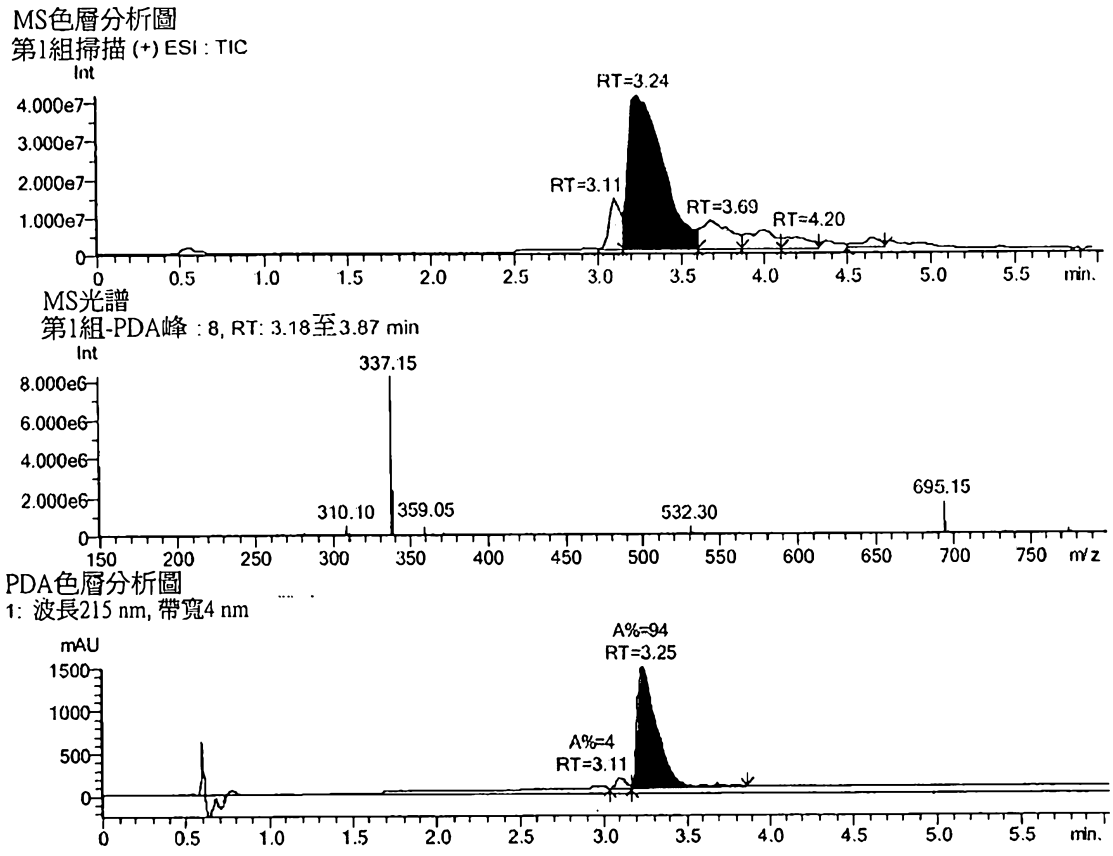
第51圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=3.53
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 :: 1, RT: 3.07至3.48 min
Int
323.25
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
345.00
667.00
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=97
RT=3.22
A%=3
RT=3.55
800
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

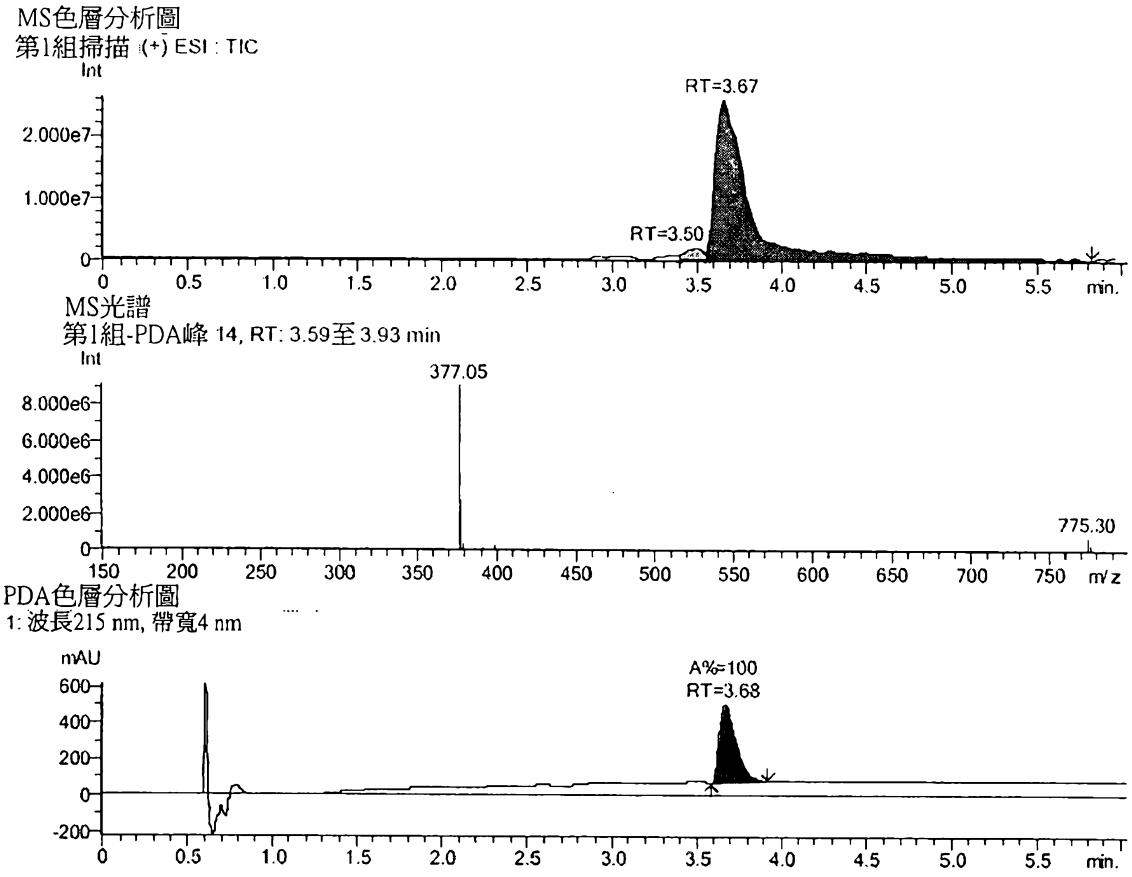
第52圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=2.97
RT=4.38
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 10, RT: 2.89至3.20 min
Int
4.000e6
3.000e6
2.000e6
1.000e6
0
295.00
308.95
611.05
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=2.97
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

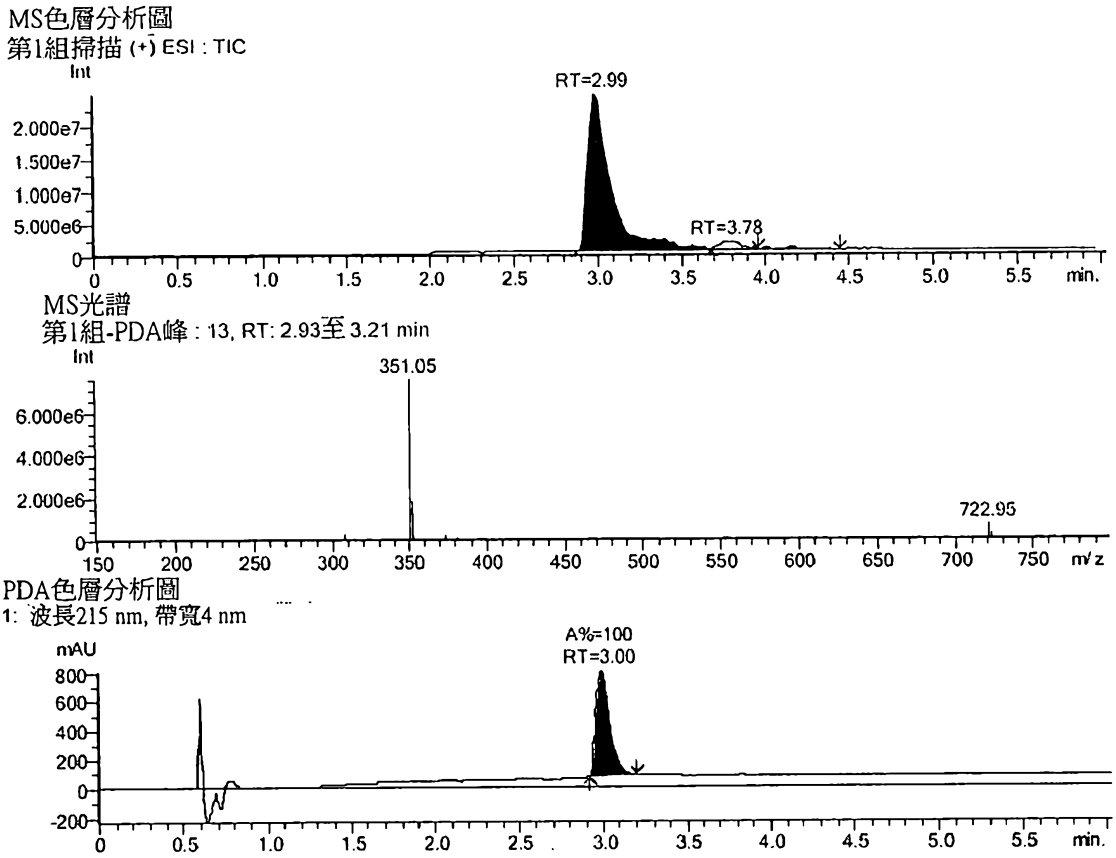
第53圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=3.24
RT=3.11
RT=3.69
RT=4.20
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 8, RT: 3.18至3.87 min
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
337.15
310.10
359.05
532.30
695.15
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1500
1000
500
0
A%=94
RT=3.25
A%=4
RT=3.11
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

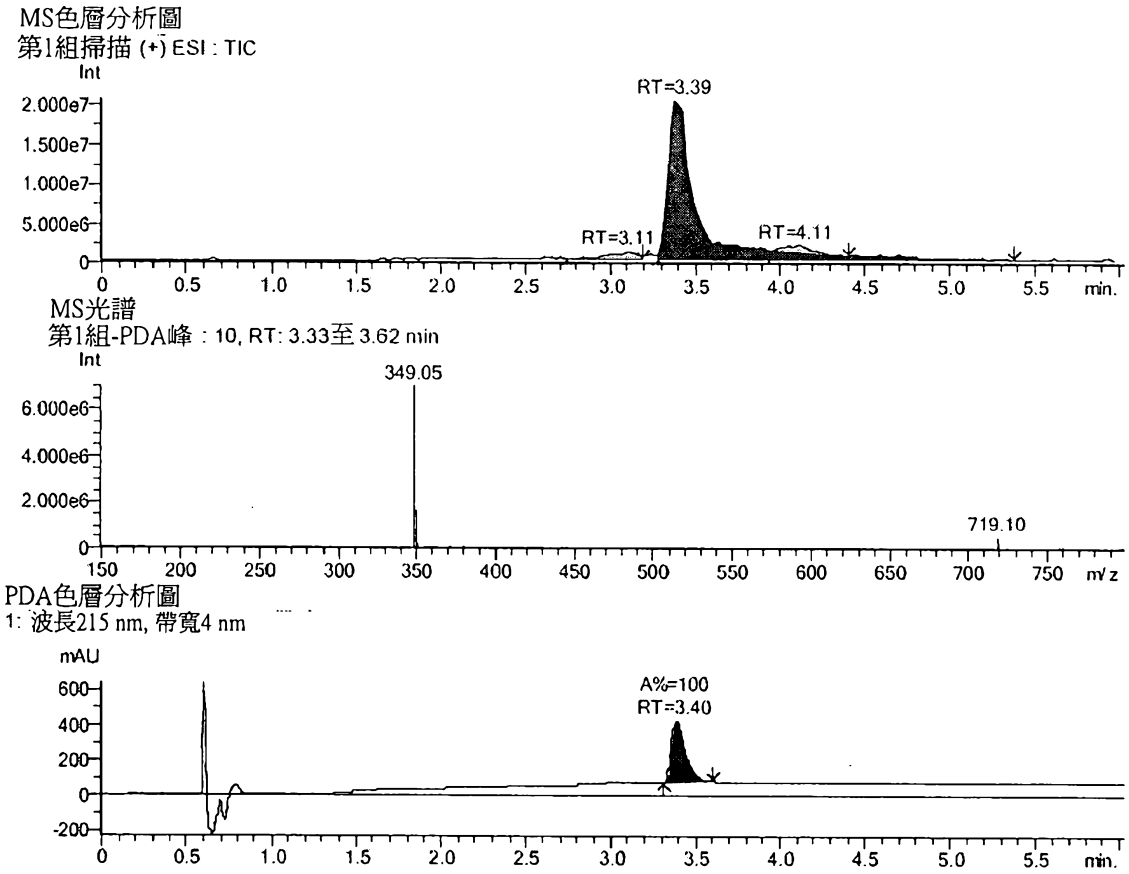
第54圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
2.000e7
1.000e7
0
RT=3.67
RT=3.50
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 14, RT: 3.59至3.93 min
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
377.05
775.30
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=3.68
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

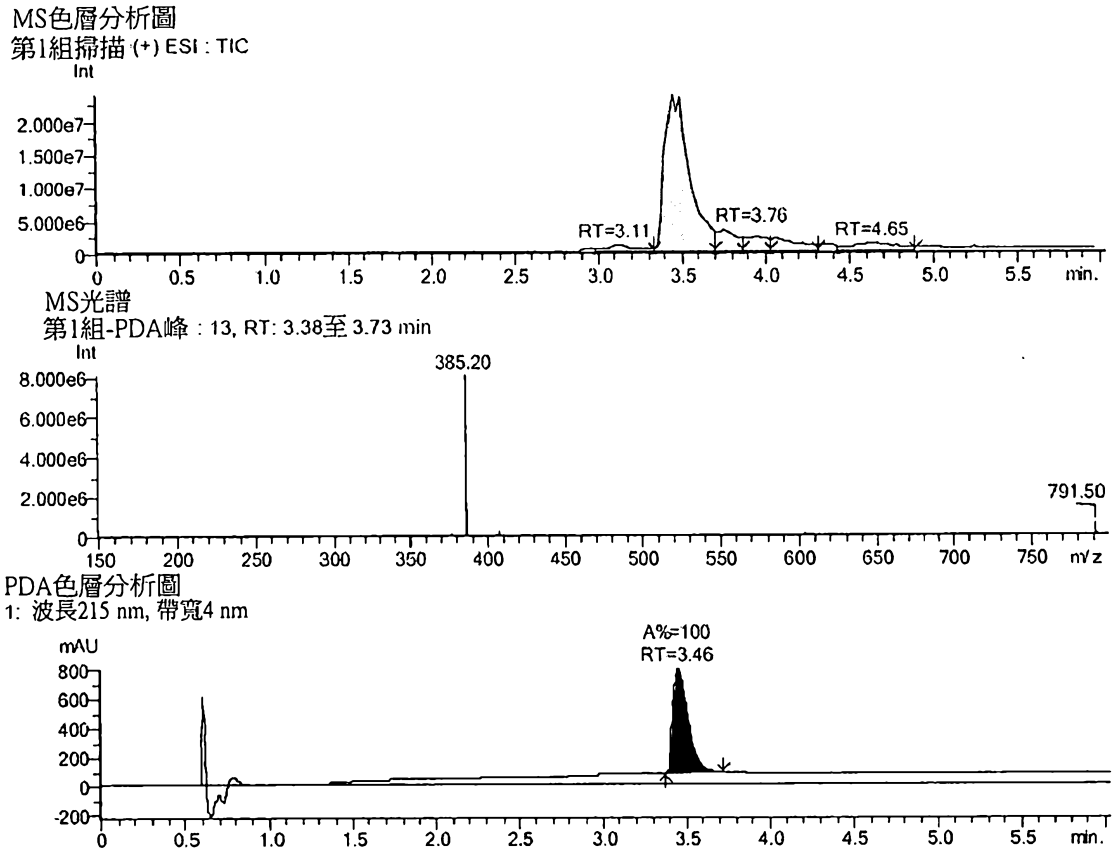
第55圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.99
RT=3.78
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 13, RT: 2.93至 3.21 min
Int
351.05
722.95
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=3.00
800
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

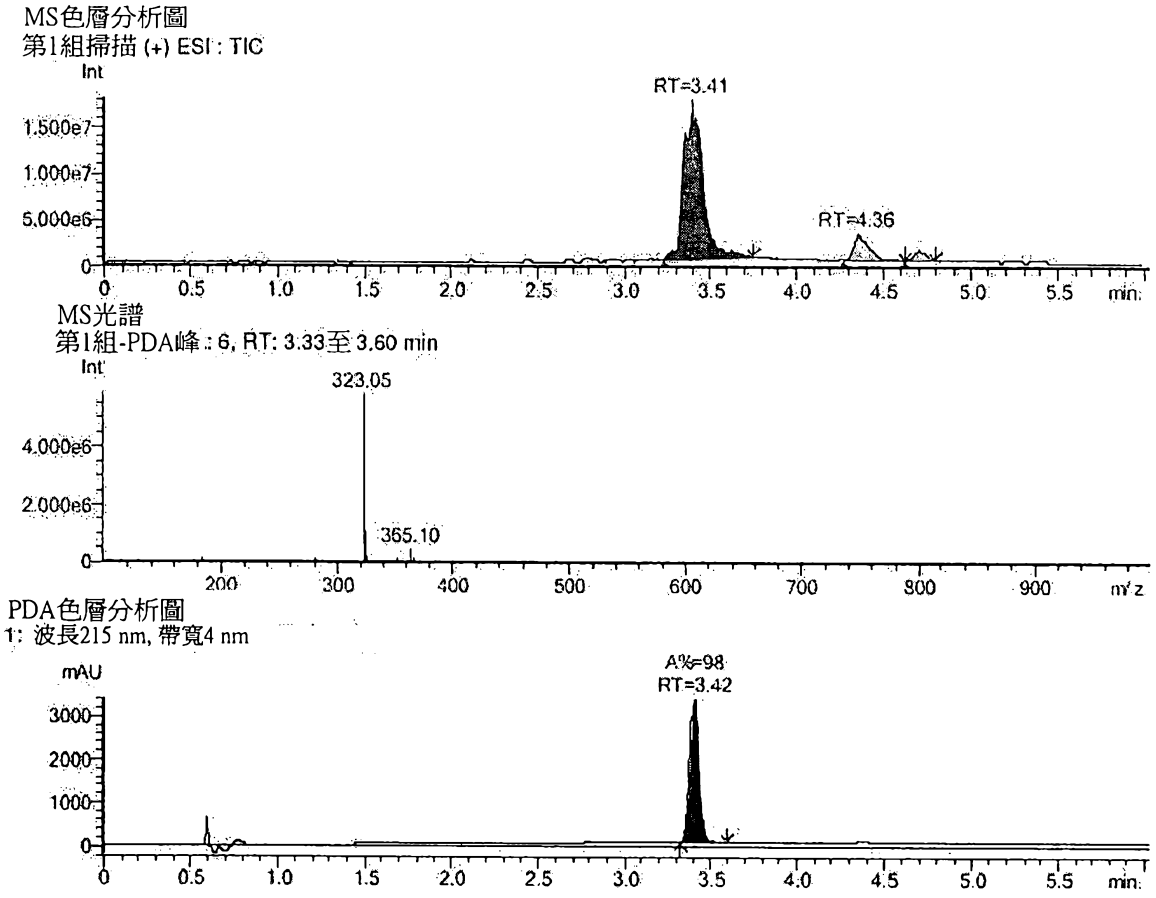
第56圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=3.39
RT=3.11
RT=4.11
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 10, RT: 3.33至 3.62 min
Int
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
349.05
719.10
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=3.40
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

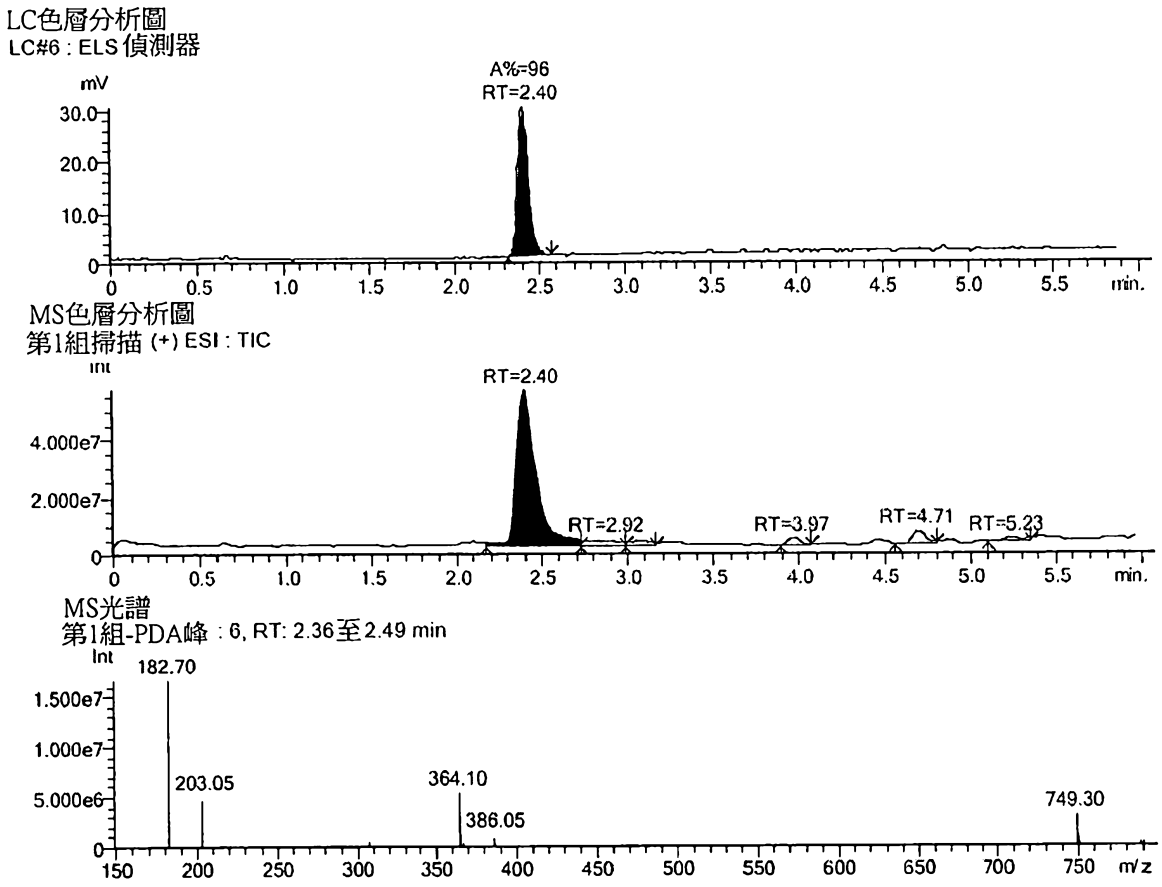
第57圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=3.11
RT=3.76
RT=4.65
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 13, RT: 3.38至 3.73 min
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
385.20
791.50
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
800
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=3.46
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

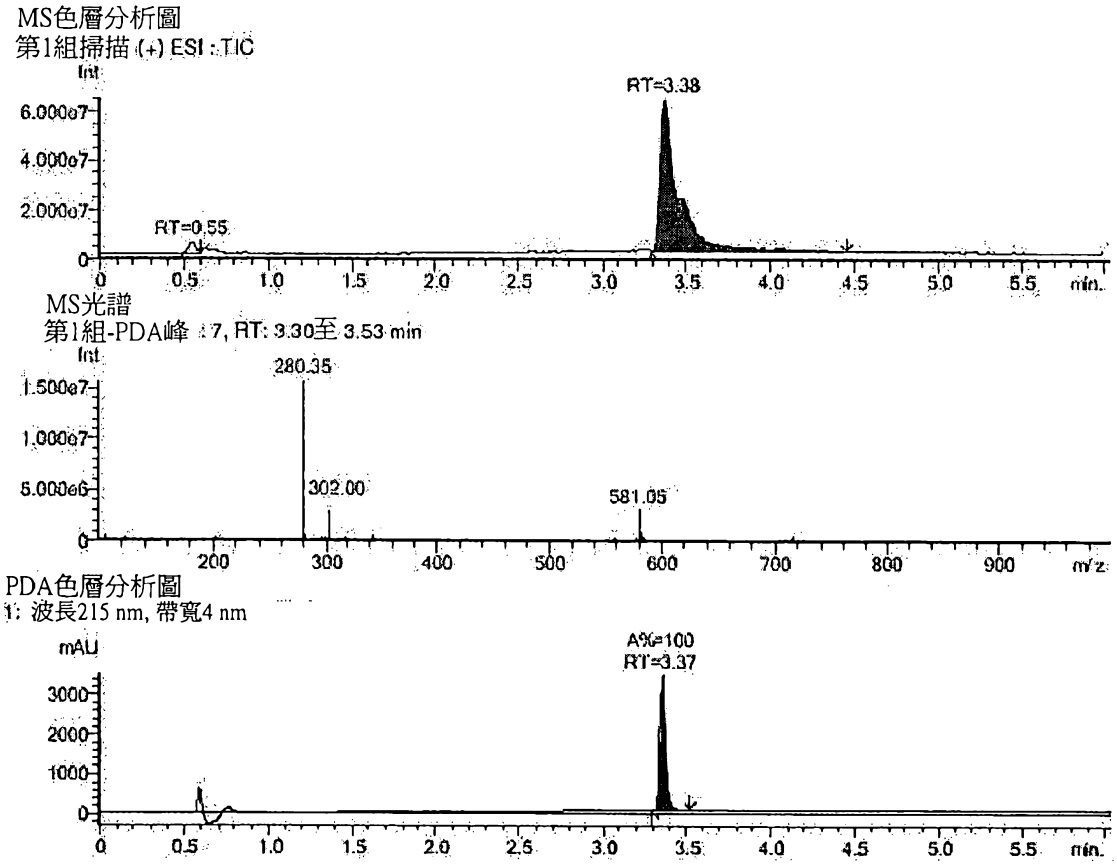
第58圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=3.41
RT=4.36
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min
MS光譜
第1組-PDA峰 : 6, RT: 3.33至 3.60 min
Int
4.000e6
2.000e6
0
323.05
365.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=98
RT=3.42
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min

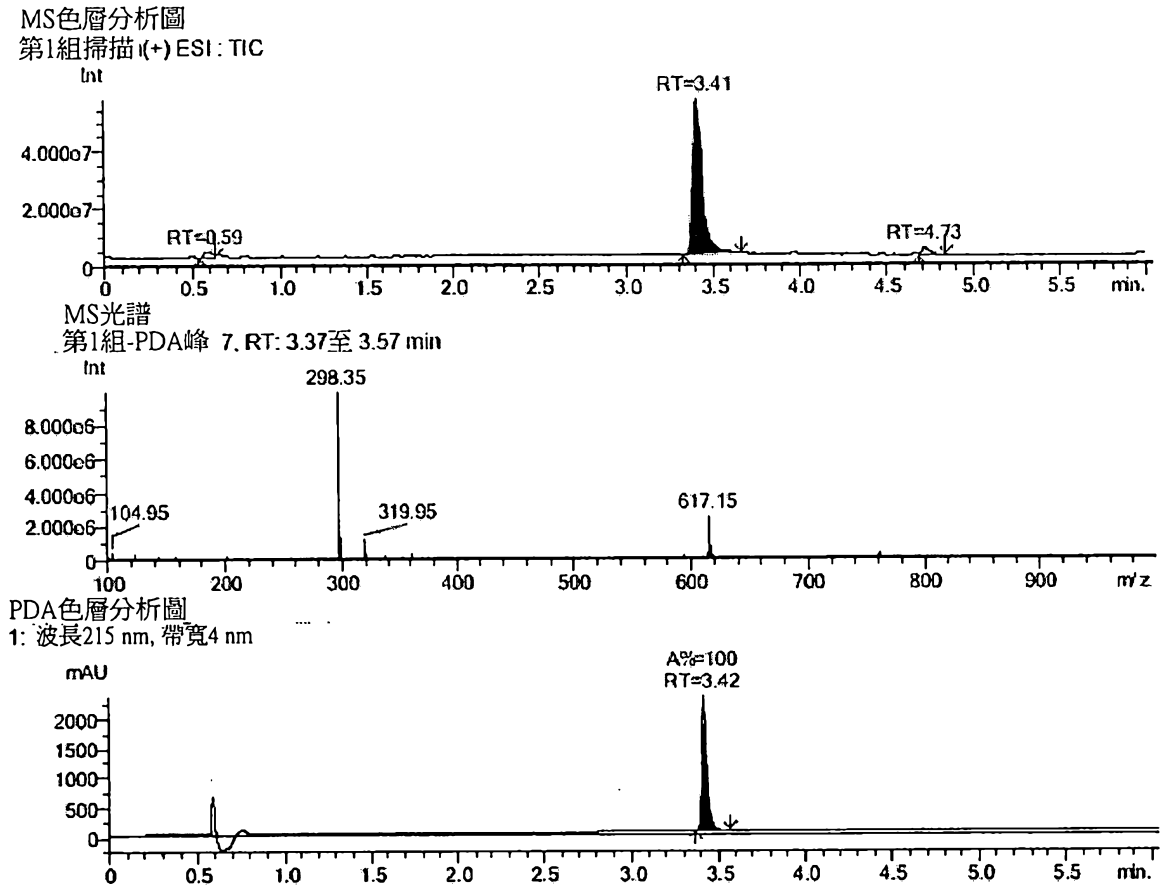
第59圖


LC色層分析圖
LC#6 : ELS偵測器
mV
A%=96
RT=2.40
30.0
20.0
10.0
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.40
4.000e7
2.000e7
RT=2.92
RT=3.97
RT=4.71
RT=5.23
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 6, RT: 2.36至2.49 min
Int
182.70
1.500e7
1.000e7
203.05
364.10
5.000e6
386.05
749.30
0
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z

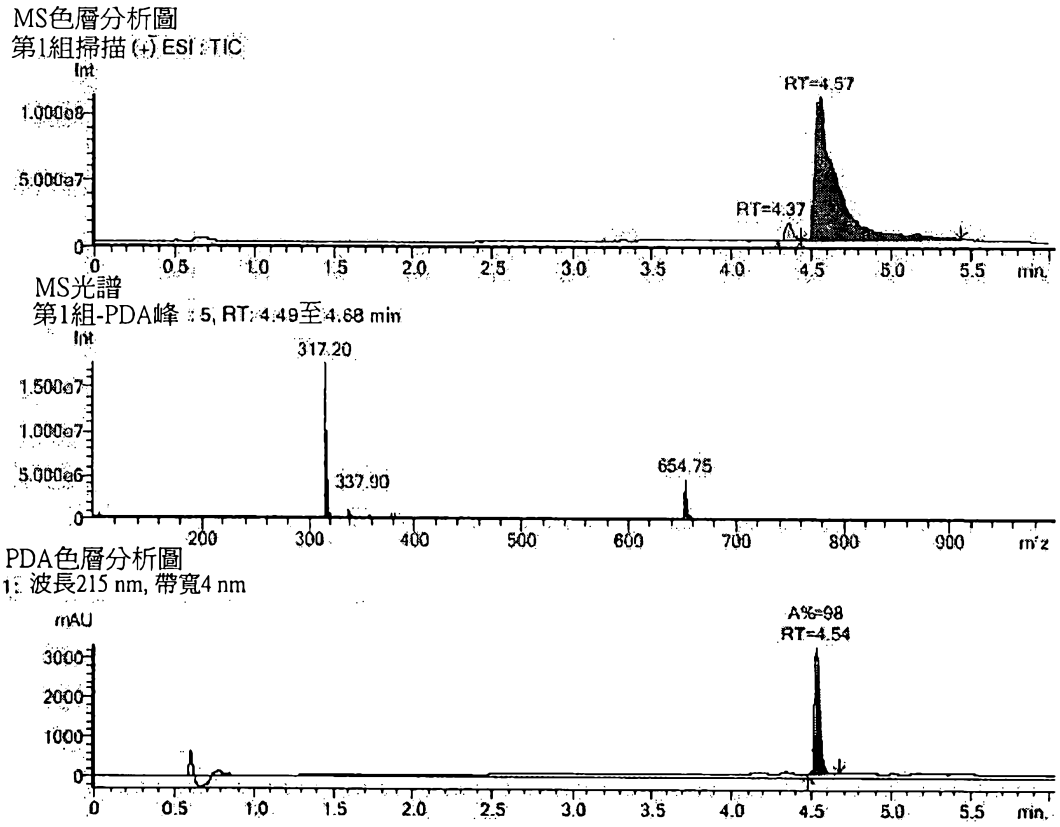
第60圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int.
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.38
RT=0.55
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 17, RT: 3.30至 3.53 min
Int.
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
280.35
302.00
581.05
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=100
RT=3.37
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

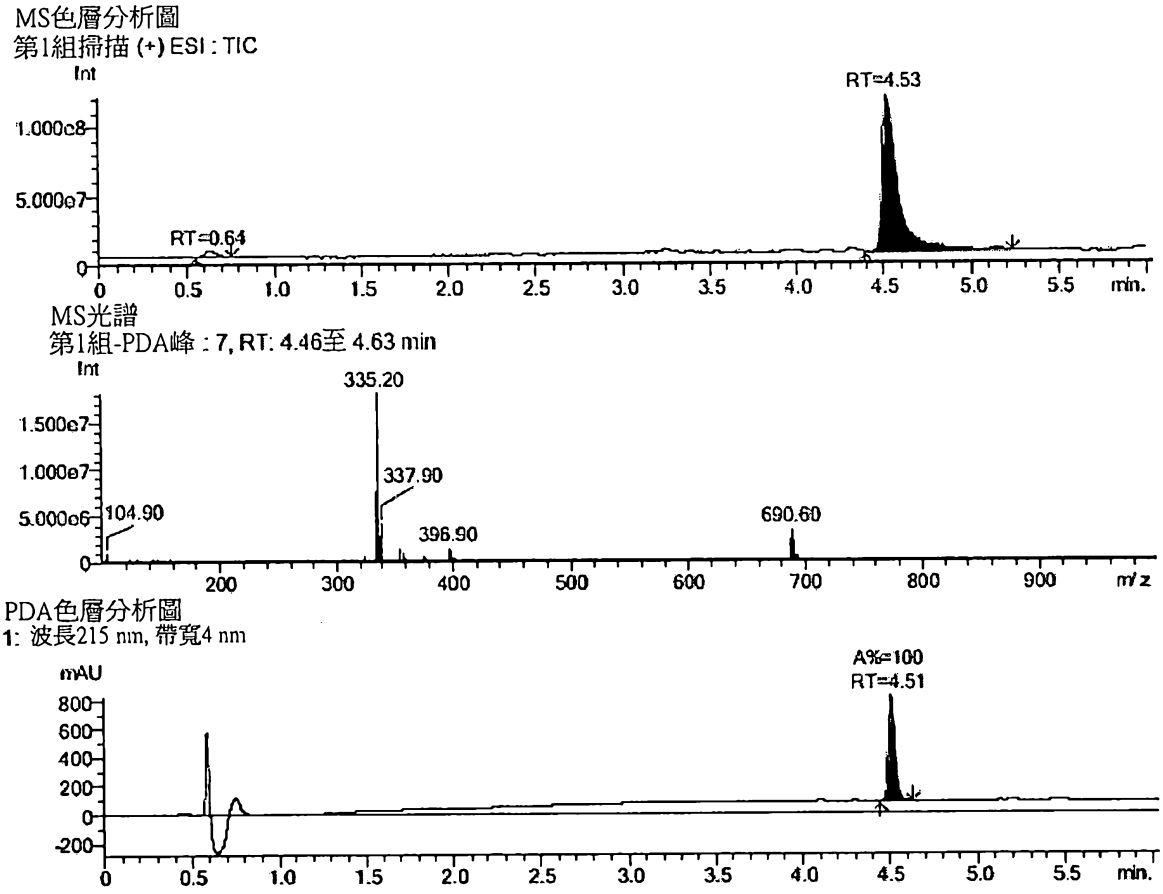
第61圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.41
RT=0.59
RT=4.73
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 7, RT: 3.37至 3.57 min
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
298.35
104.95
319.95
617.15
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
2000
1500
1000
500
0
A%=100
RT=3.42
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

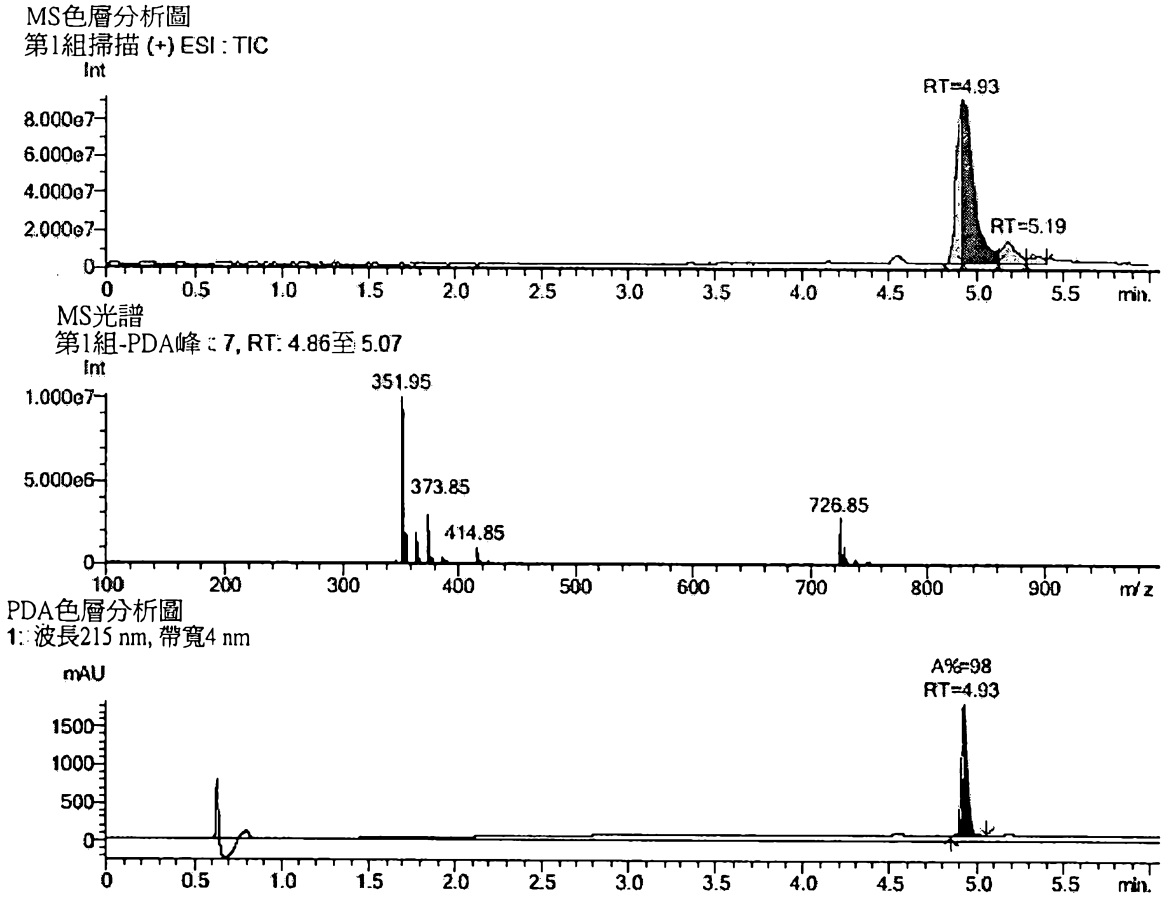
第62圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.000e8
5.000e7
0
RT=4.57
RT=4.37
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 4.49至4.68 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
317.20
337.90
654.75
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=98
RT=4.54
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min

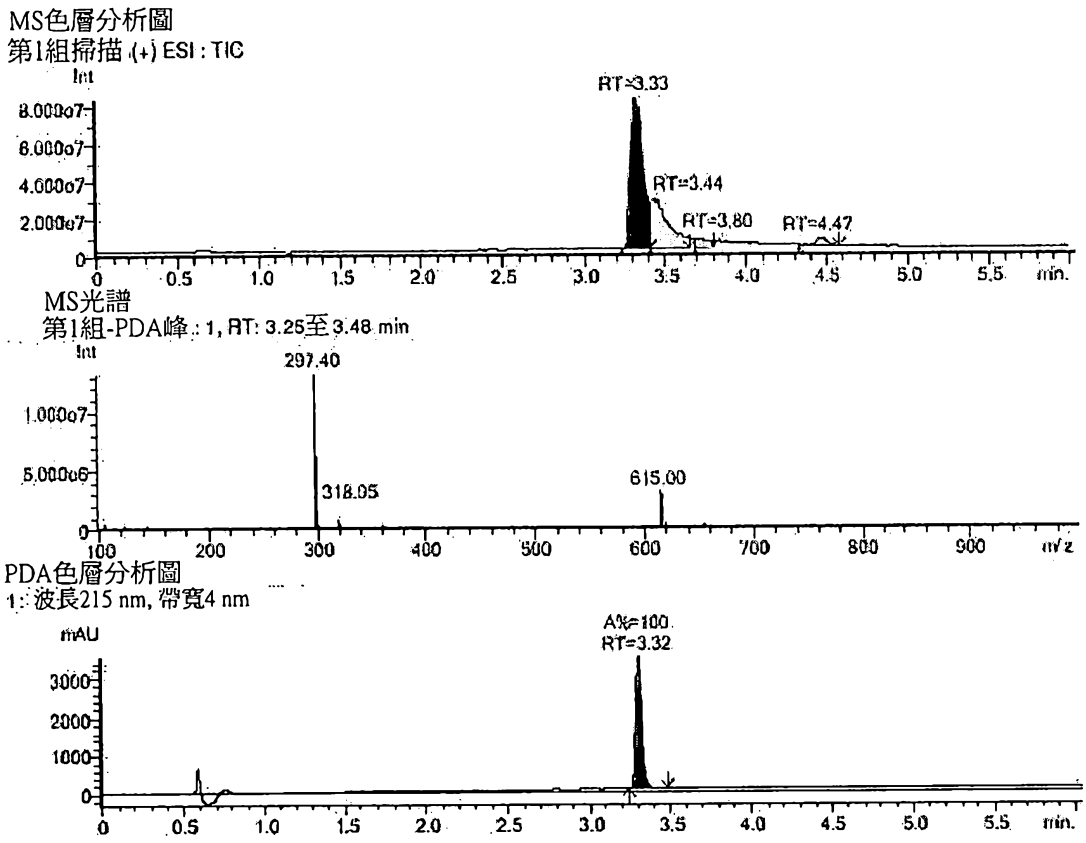
第63圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.000e8
5.000e7
0
RT=0.64
RT=4.53
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 7, RT: 4.46至 4.63 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
104.90
335.20
337.90
396.90
690.60
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
800
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=4.51
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

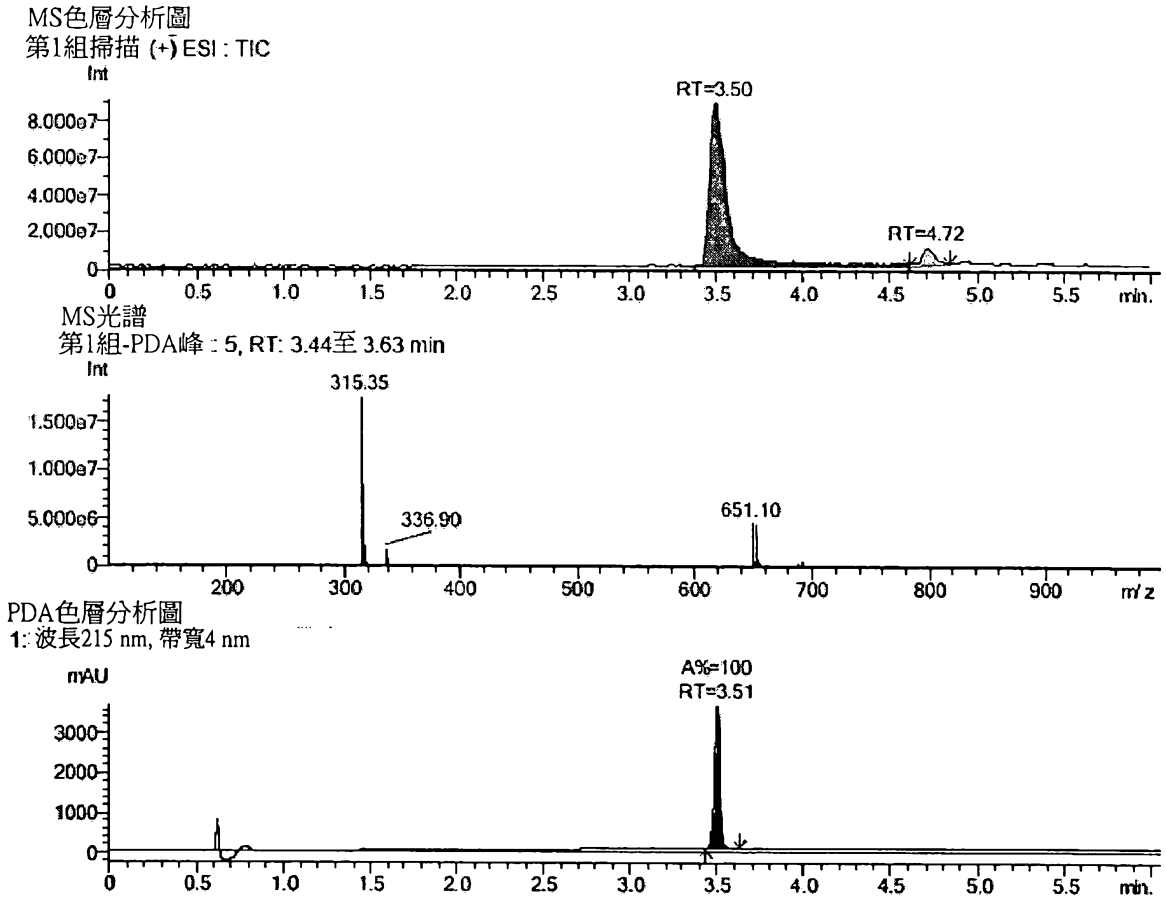
第64圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
8.000e7
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=4.93
RT=5.19
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 7, RT: 4.86至 5.07
Int
1.000e7
5.000e6
0
351.95
373.85
414.85
726.85
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1500
1000
500
0
A%=98
RT=4.93
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

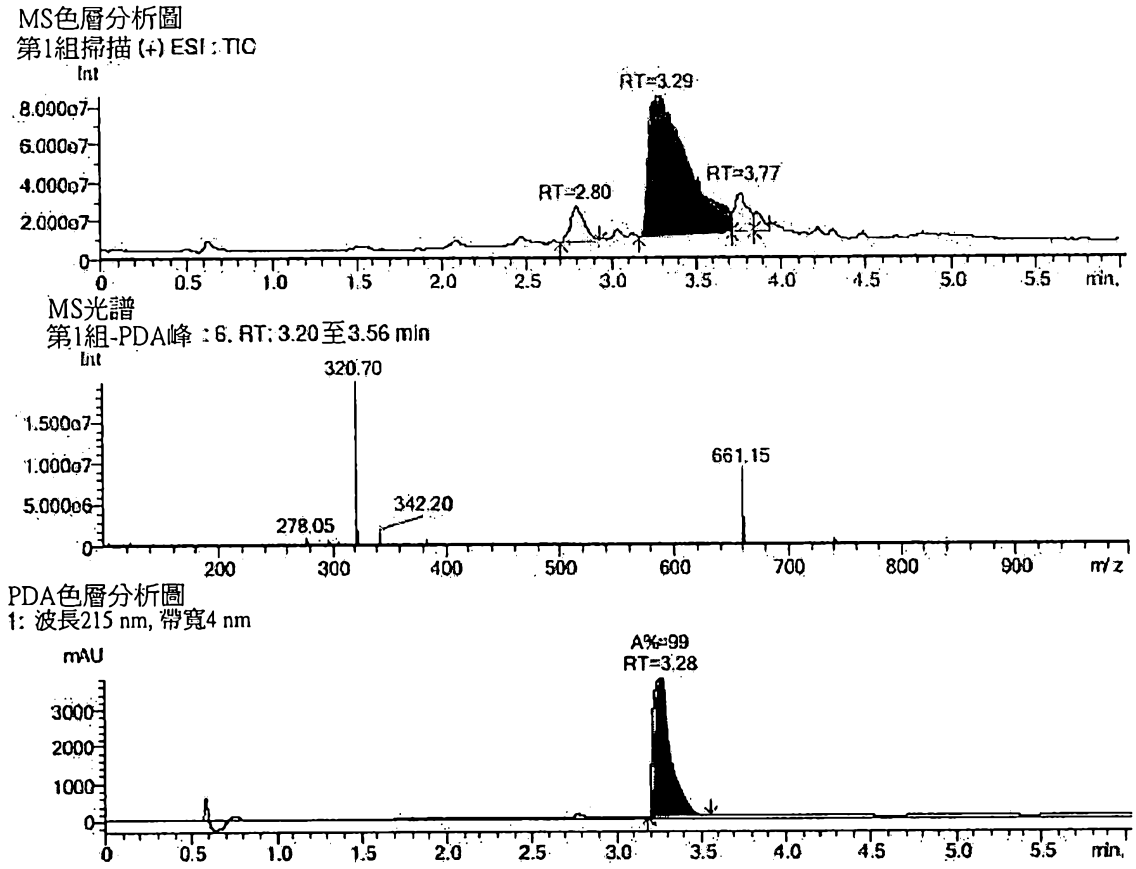
第65圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
8.000e7
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.33
RT=3.44
RT=3.80
RT=4.47
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 1, RT: 3.25至3.48 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
297.40
318.05
615.00
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1 : 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=100
RT=3.32
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

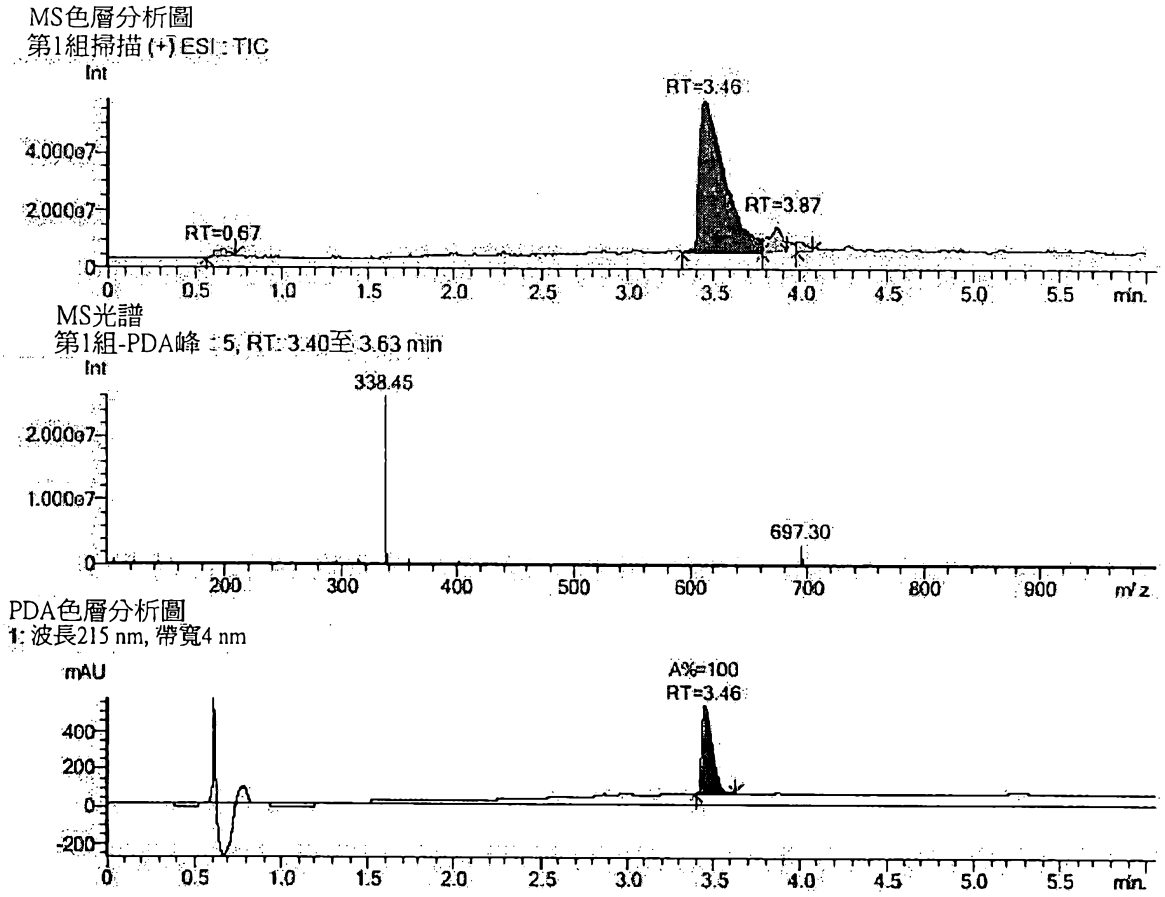
第66圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
8.000e7
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.50
RT=4.72
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 3.44至 3.63 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
315.35
336.90
651.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=100
RT=3.51
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

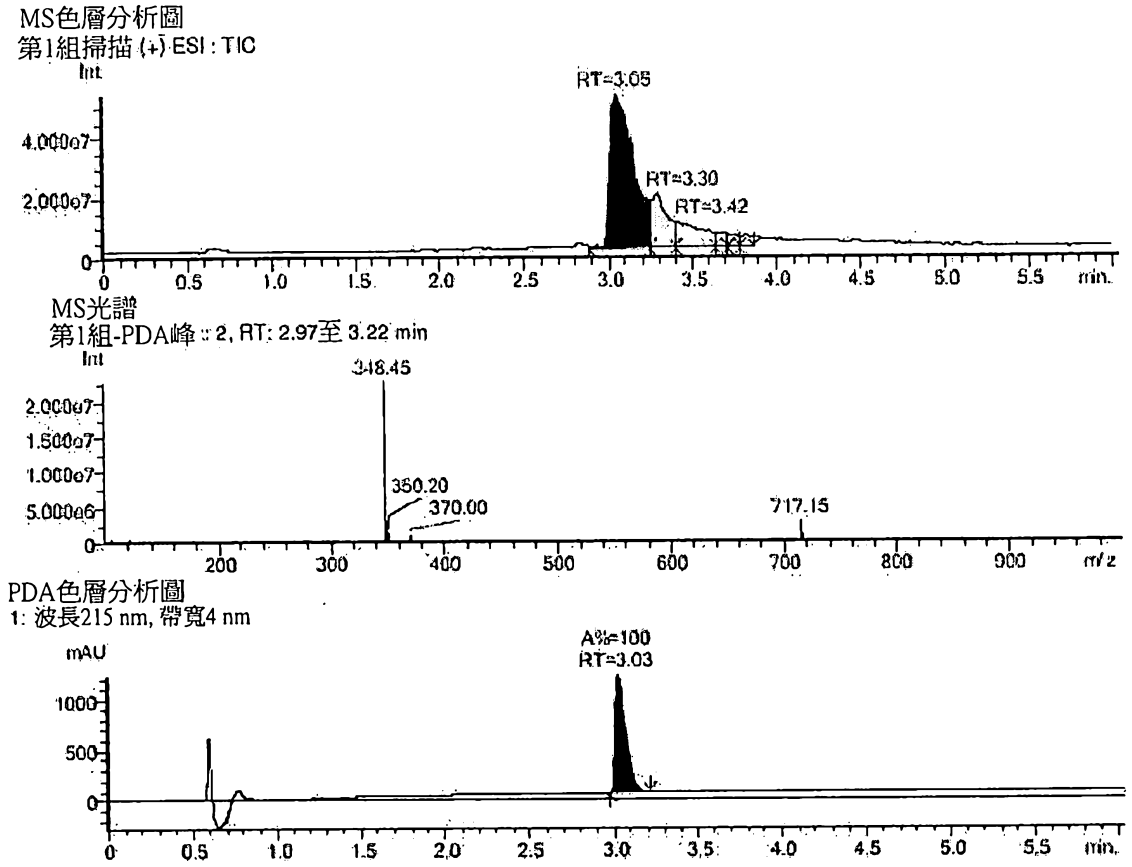
第67圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
8.000e7
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.29
RT=2.80
RT=3.77
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min
MS光譜
第1組-PDA峰 : 6, RT: 3.20至3.56 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
320.70
661.15
342.20
278.05
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=99
RT=3.28
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min

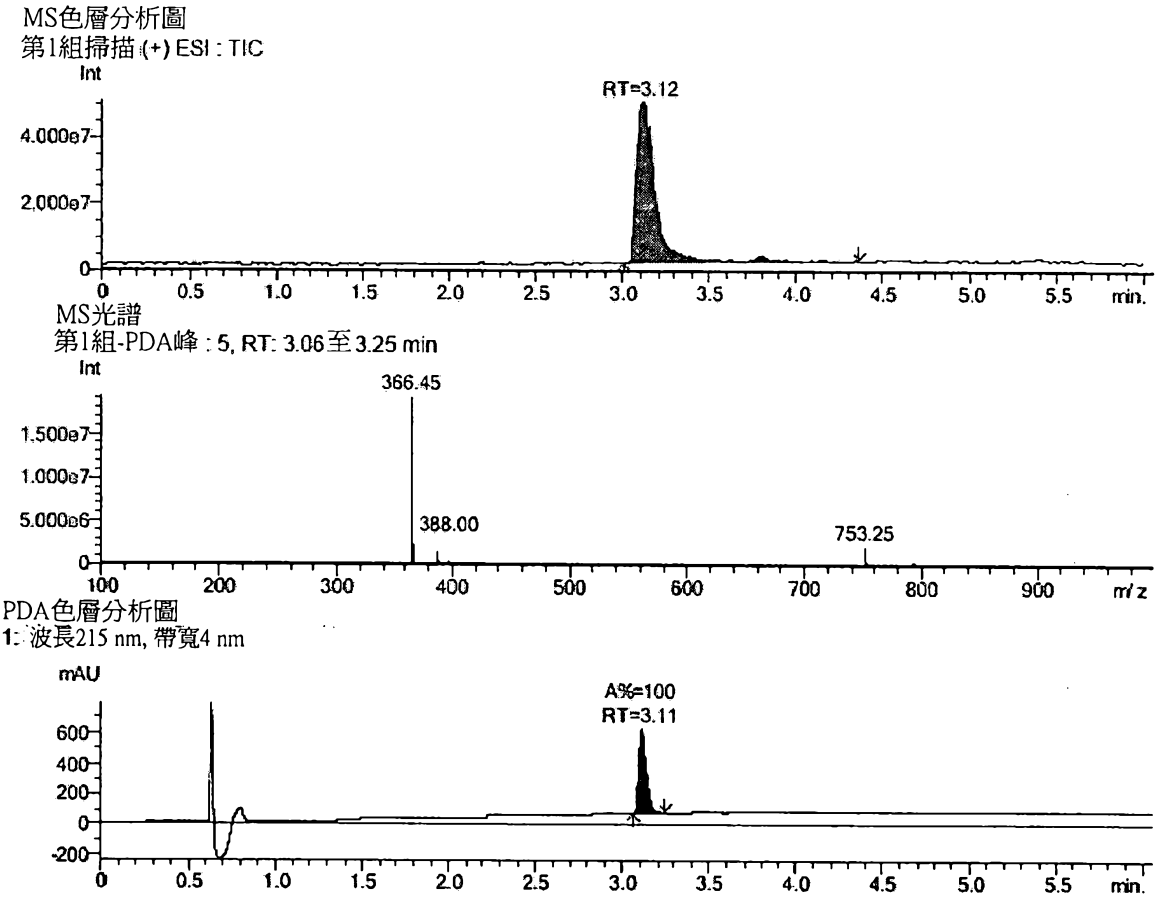
第68圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.46
RT=3.87
RT=0.67
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 3.40至 3.63 min
Int
2.000e7
1.000e7
0
338.45
697.30
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
400
200
0
-200
A%=100
RT=3.46
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

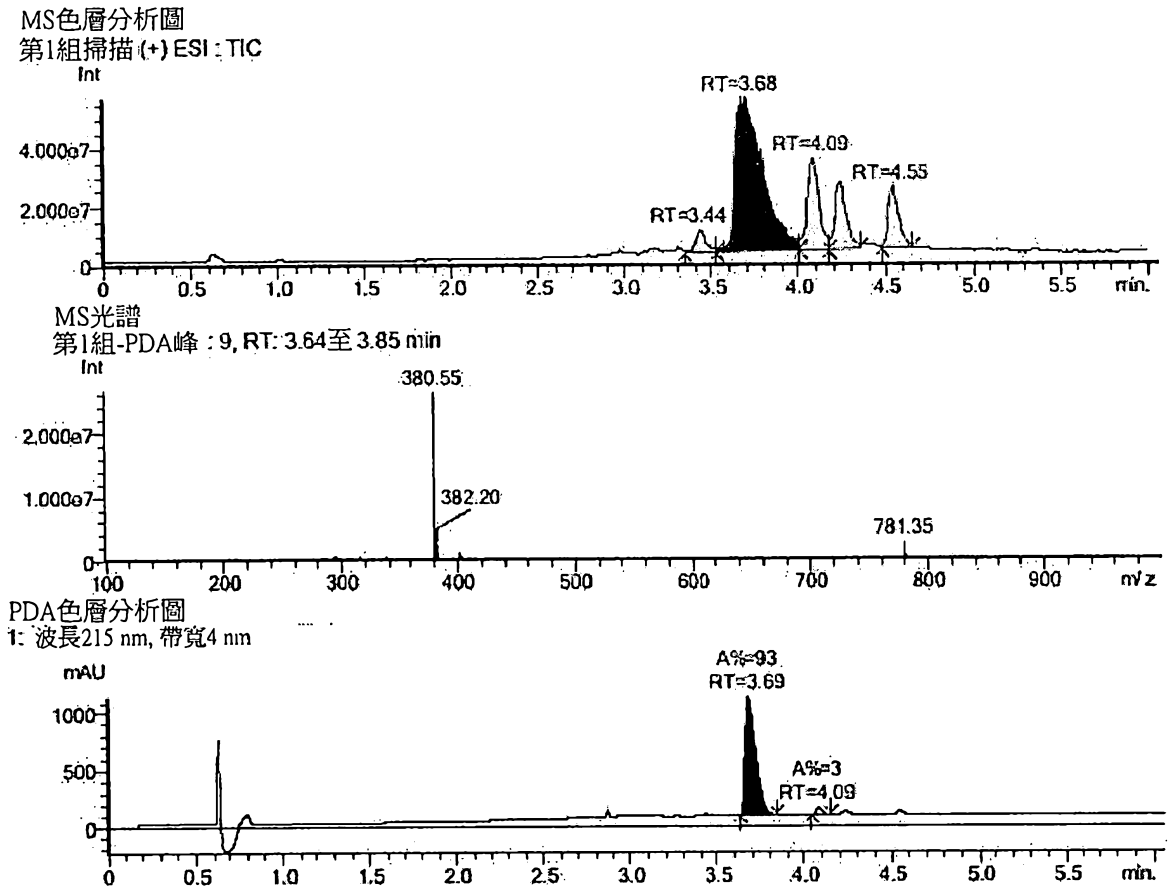
第69圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.05
RT=3.30
RT=3.42
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 2.97至 3.22 min
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
348.45
350.20
370.00
717.15
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=100
RT=3.03
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

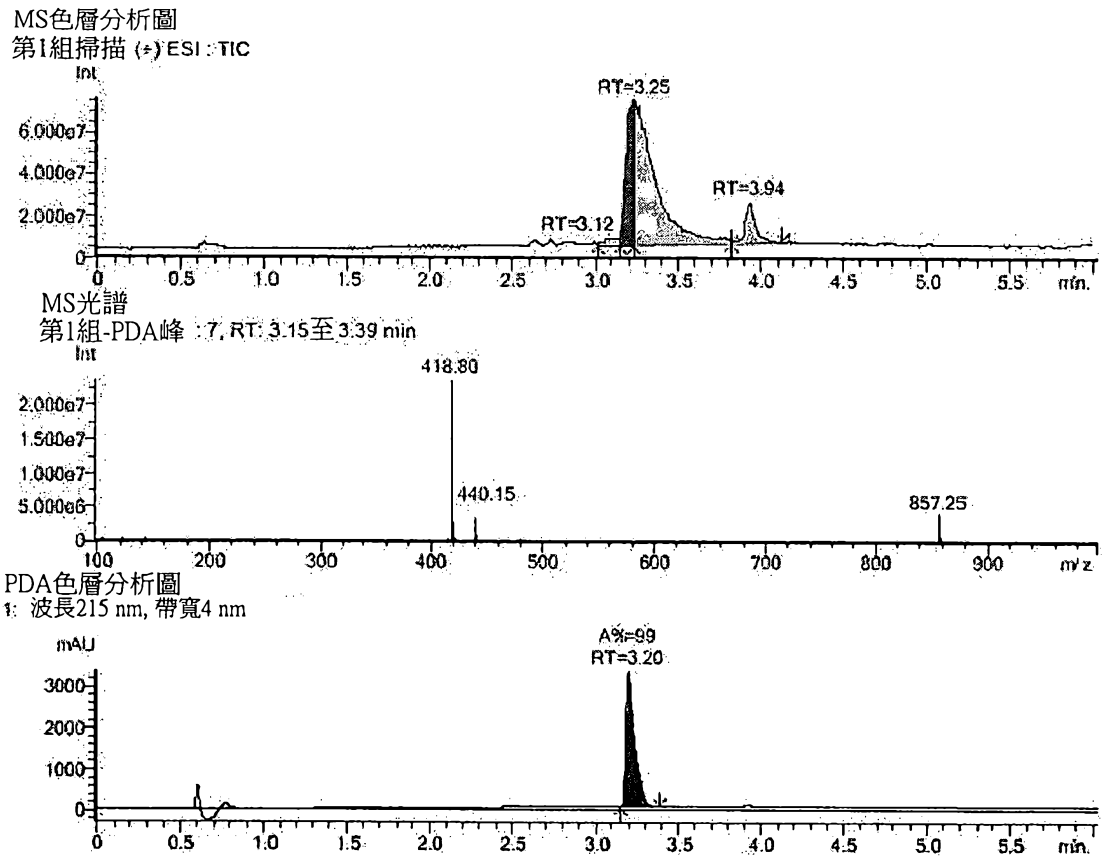
第70圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.12
4.000e7
2.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 3.06至3.25 min
Int
366.45
1.500e7
1.000e7
5.000e6
388.00
753.25
0
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=3.11
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

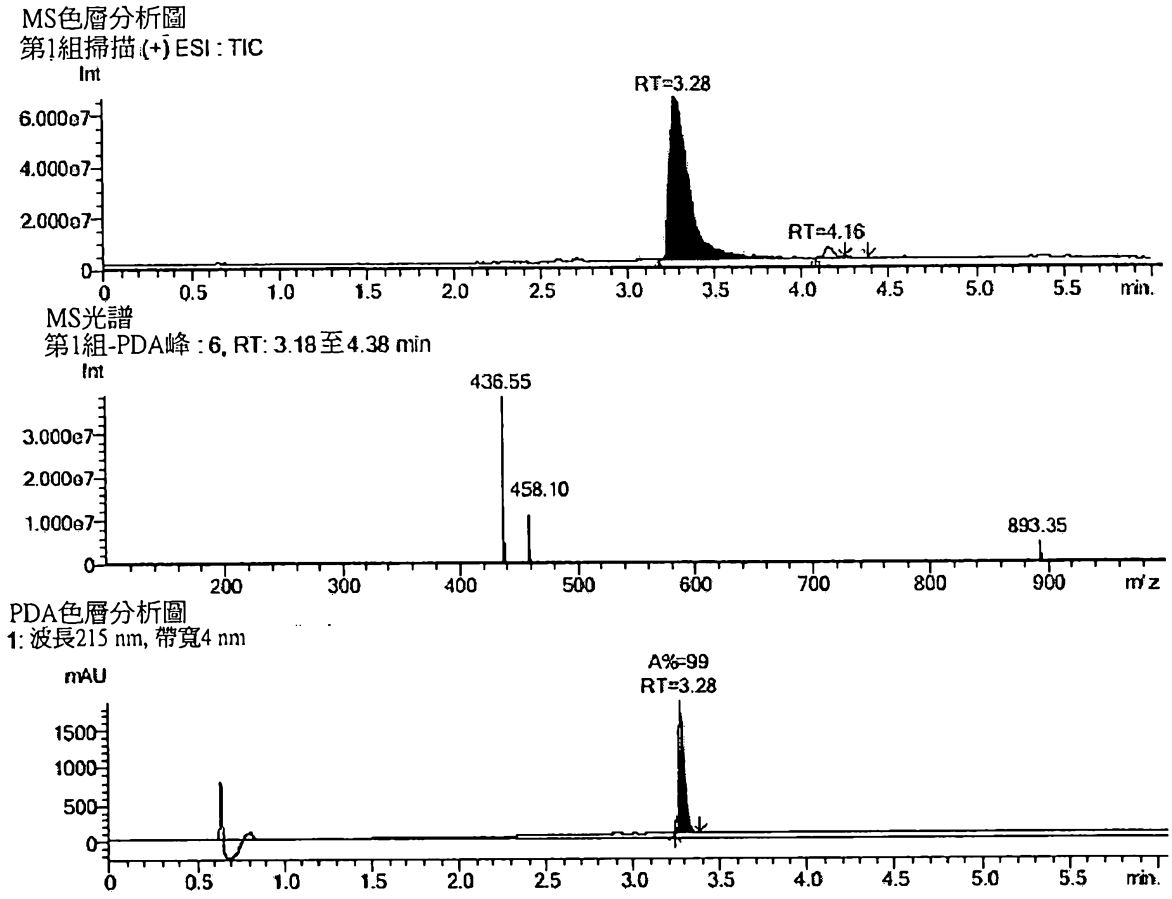
第71圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.68
RT=4.09
RT=4.55
RT=3.44
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 9, RT: 3.64至 3.85 min
Int
2.000e7
1.000e7
0
380.55
382.20
781.35
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=93
RT=3.69
A%=3
RT=4.09
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

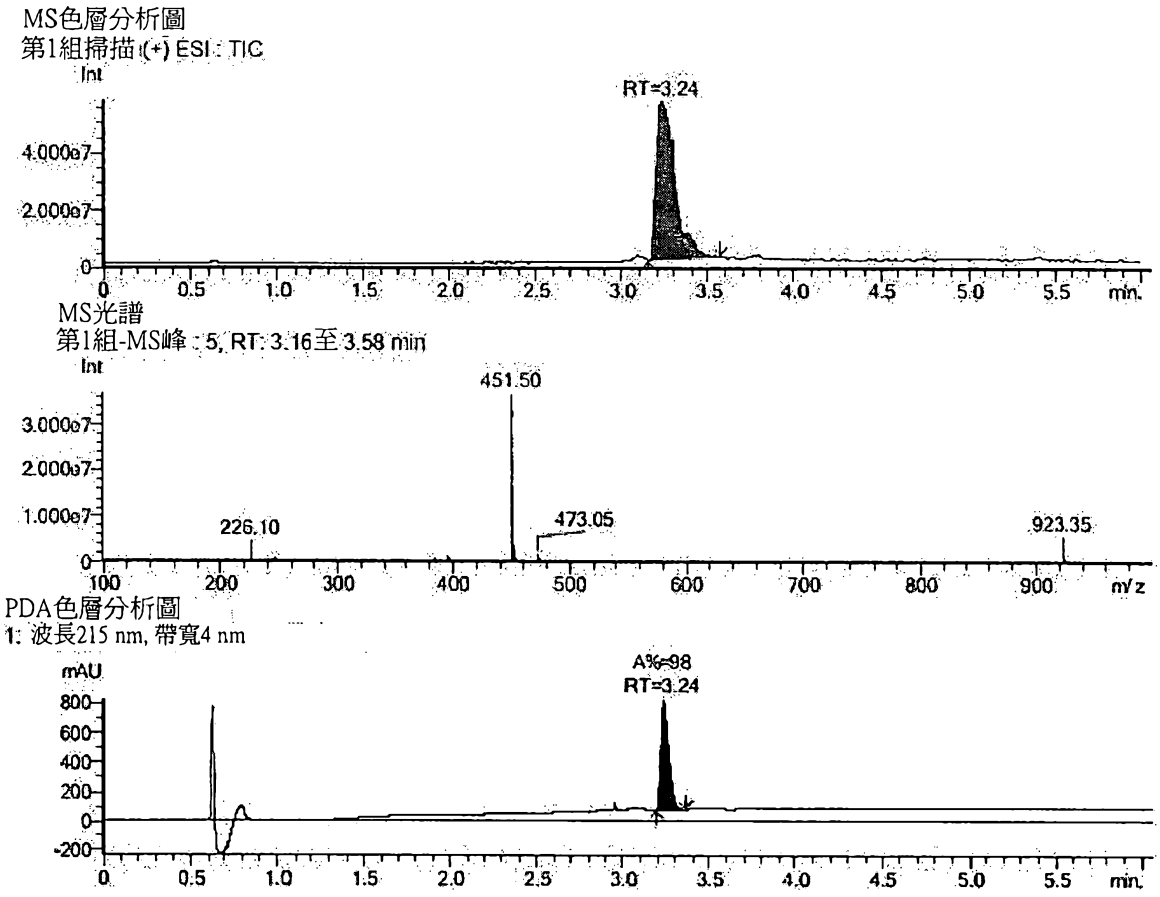
第72圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int.
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.25
RT=3.94
RT=3.12
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 7, RT: 3.15至3.39 min
Int.
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
418.80
440.15
857.25
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=99
RT=3.20
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

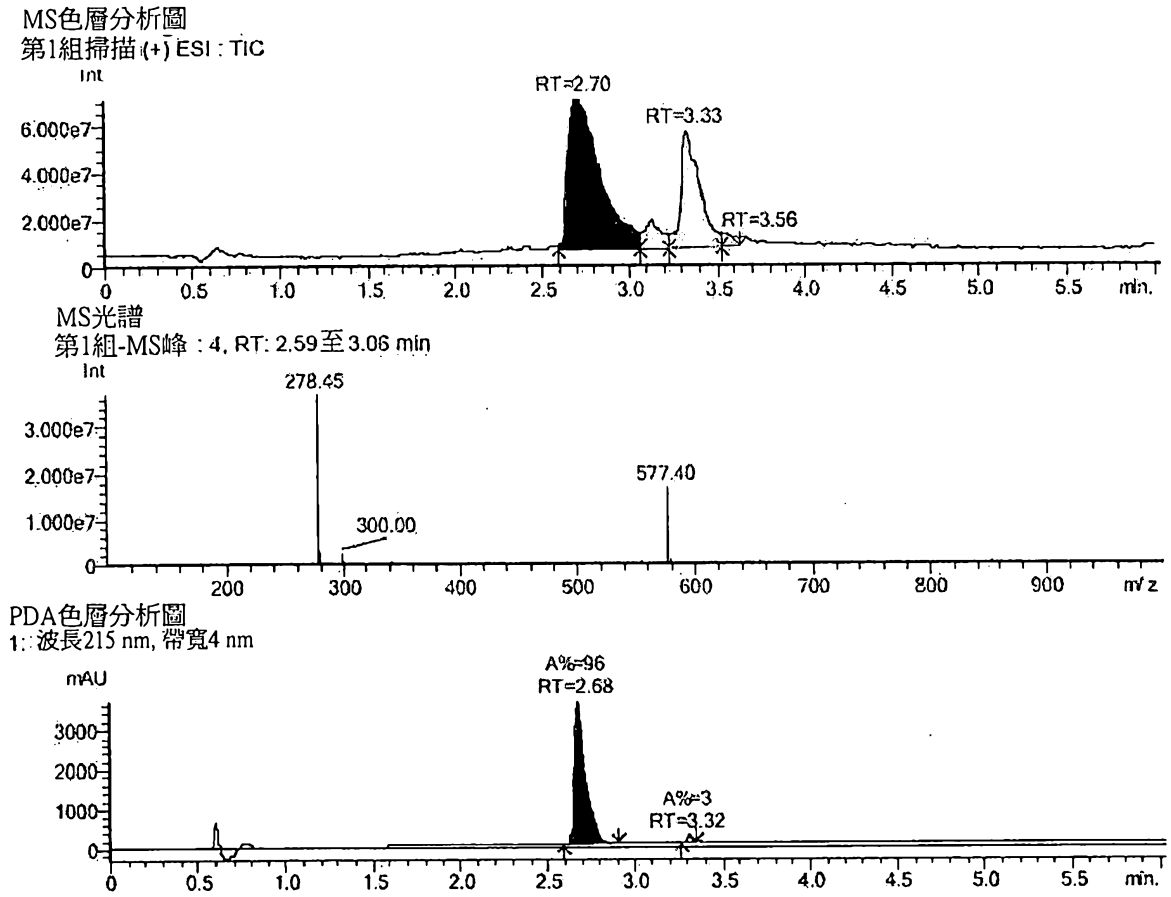
第73圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.28
RT=4.16
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 6, RT: 3.18至4.38 min
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
436.55
458.10
893.35
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1500
1000
500
0
A%=99
RT=3.28
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

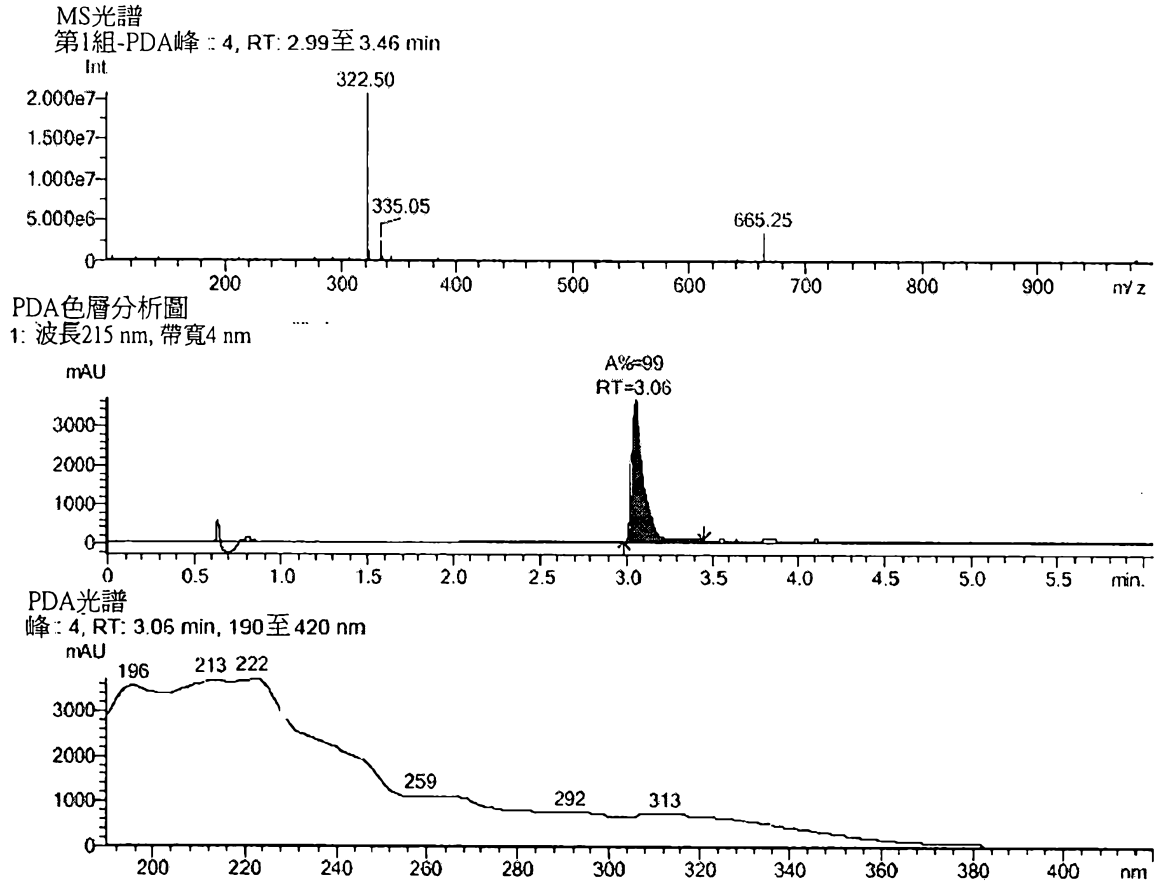
第74圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.24
4.000e7
2.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 5, RT: 3.16至 3.58 min
Int
451.50
3.000e7
2.000e7
1.000e7
226.10
473.05
923.35
0
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=98
RT=3.24
800
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

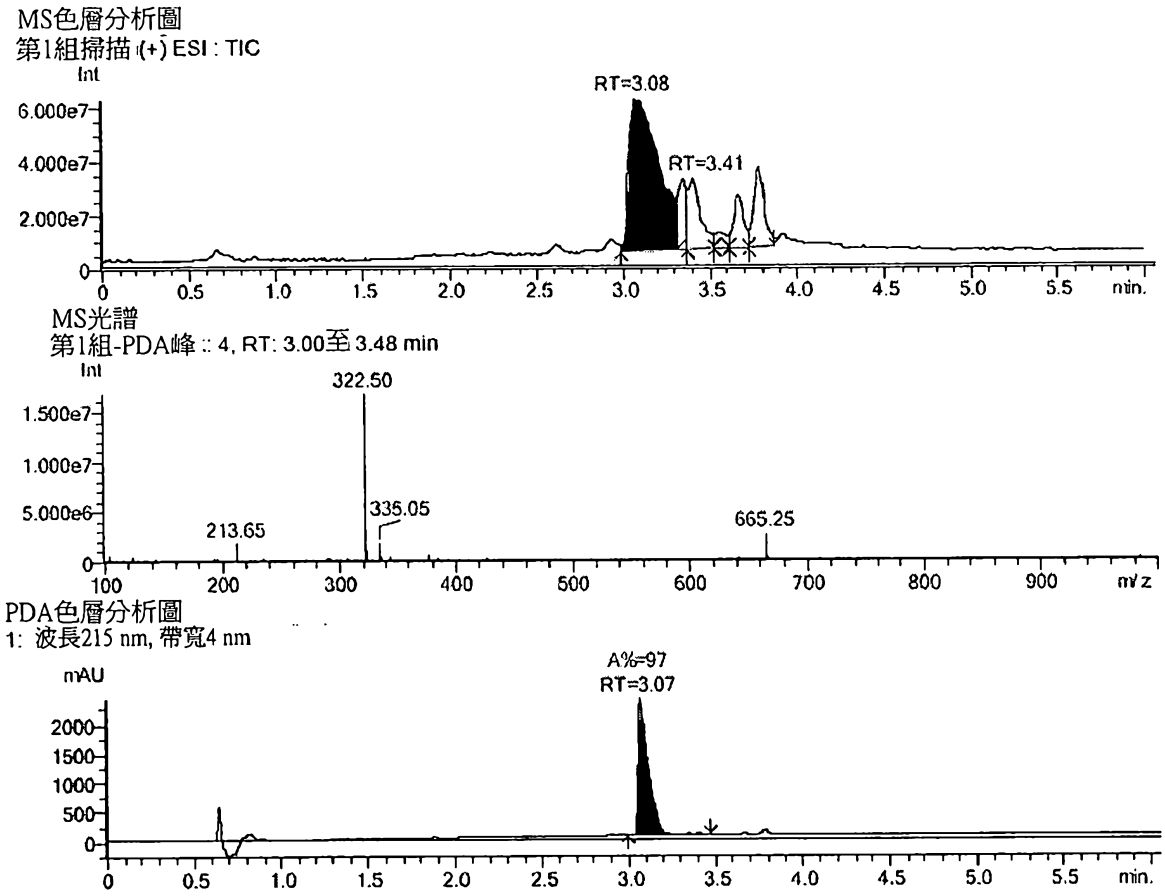
第75圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.70
RT=3.33
RT=3.56
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 4, RT: 2.59至3.06 min
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
278.45
300.00
577.40
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=96
RT=2.68
A%=3
RT=3.32
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

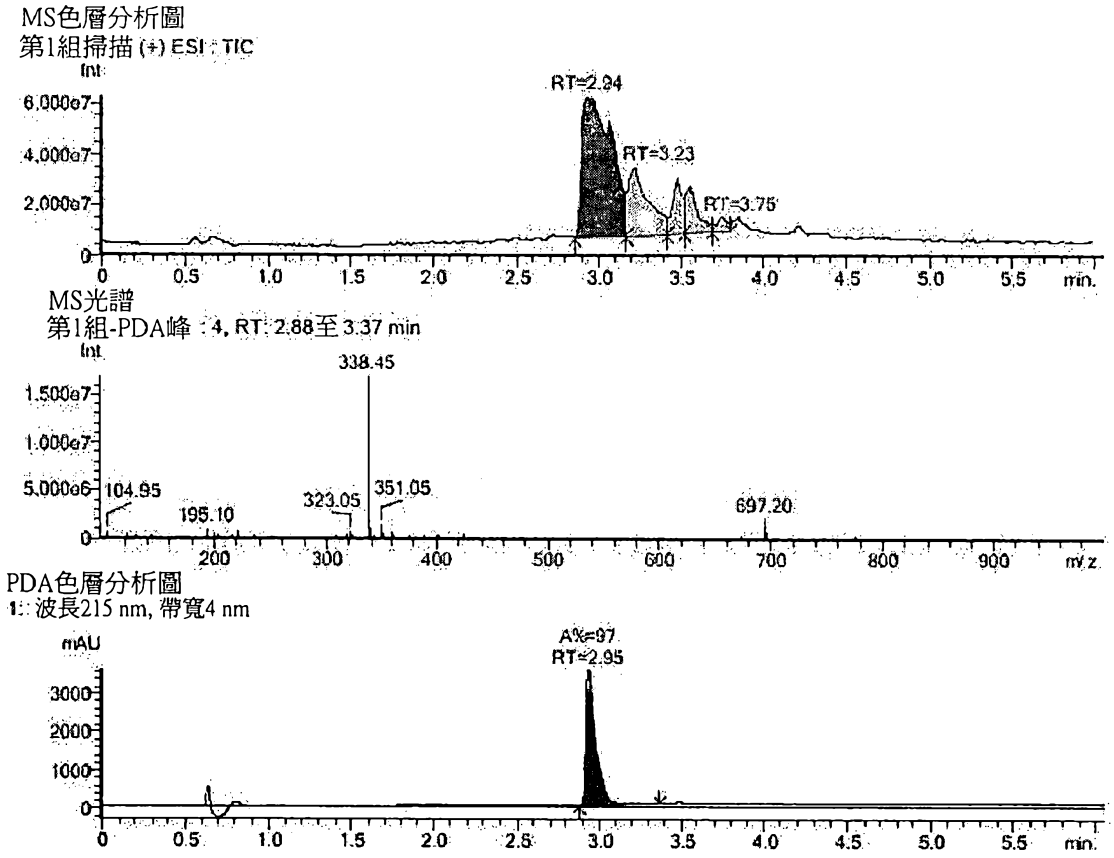
第76圖


MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 2.99至3.46 min
Int.
322.50
335.05
665.25
m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=99
RT=3.06
min.
PDA光譜
峰 : 4, RT: 3.06 min, 190至420 nm
mAU
196
213
222
259
292
313
nm

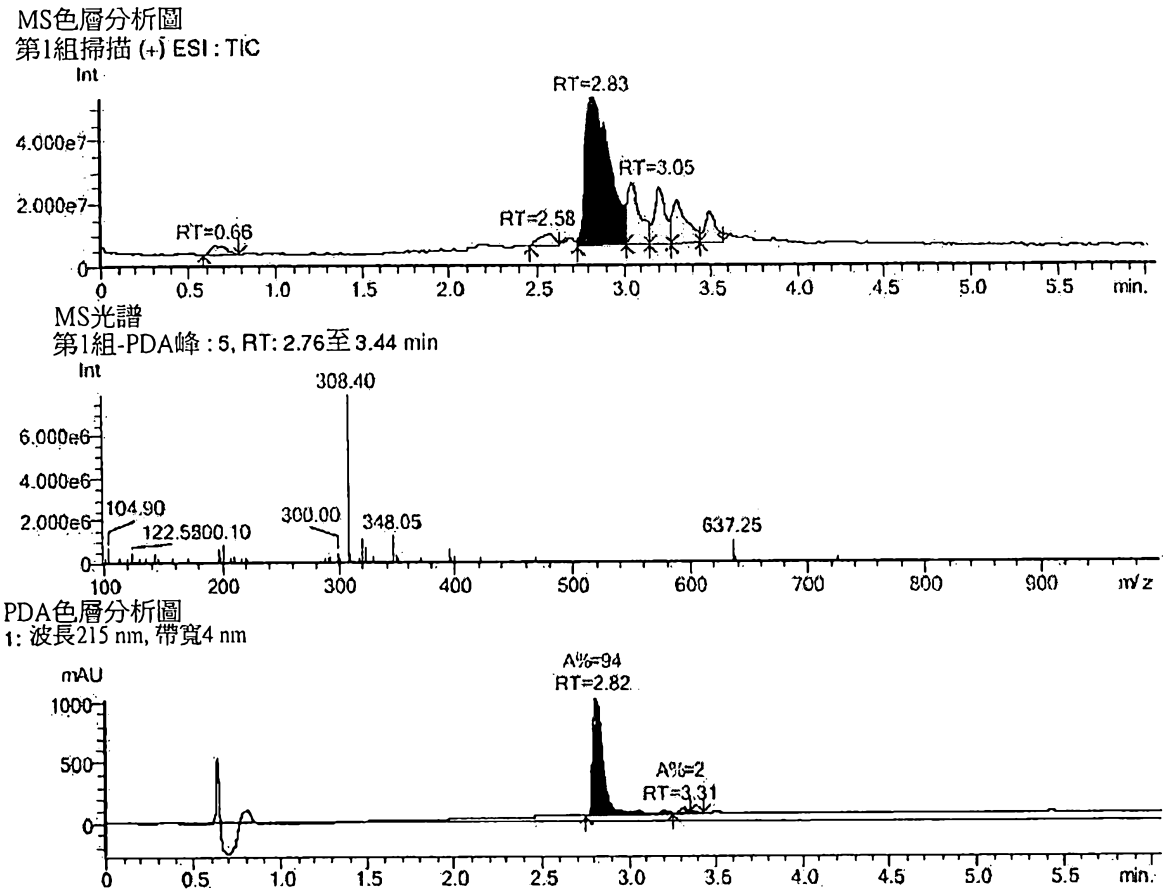
第77圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.08
RT=3.41
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 :: 4, RT: 3.00至3.48 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
322.50
335.05
213.65
665.25
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
2000
1500
1000
500
0
A%=97
RT=3.07
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

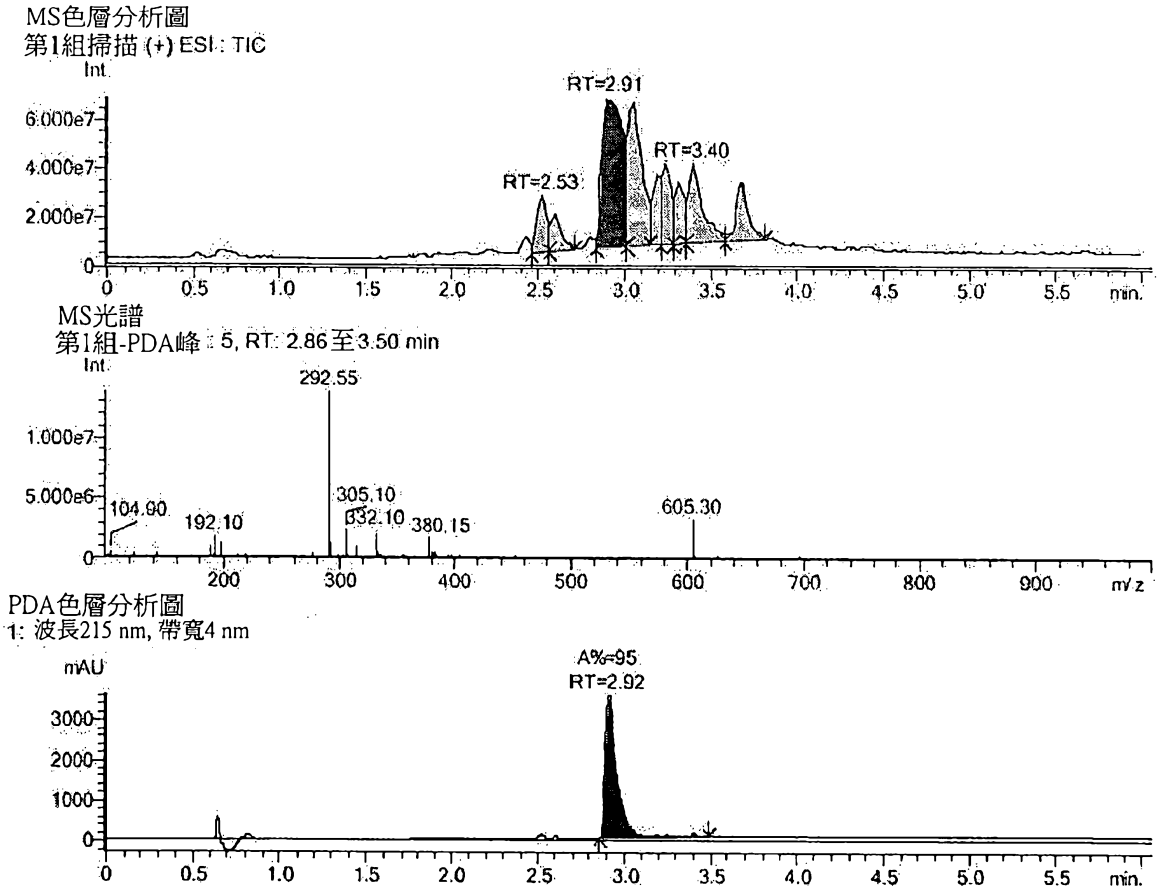
第78圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int.
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.84
RT=3.23
RT=3.75
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 2.88至3.37 min
Int.
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
338.45
104.95
195.10
323.05
351.05
697.20
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=97
RT=2.95
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

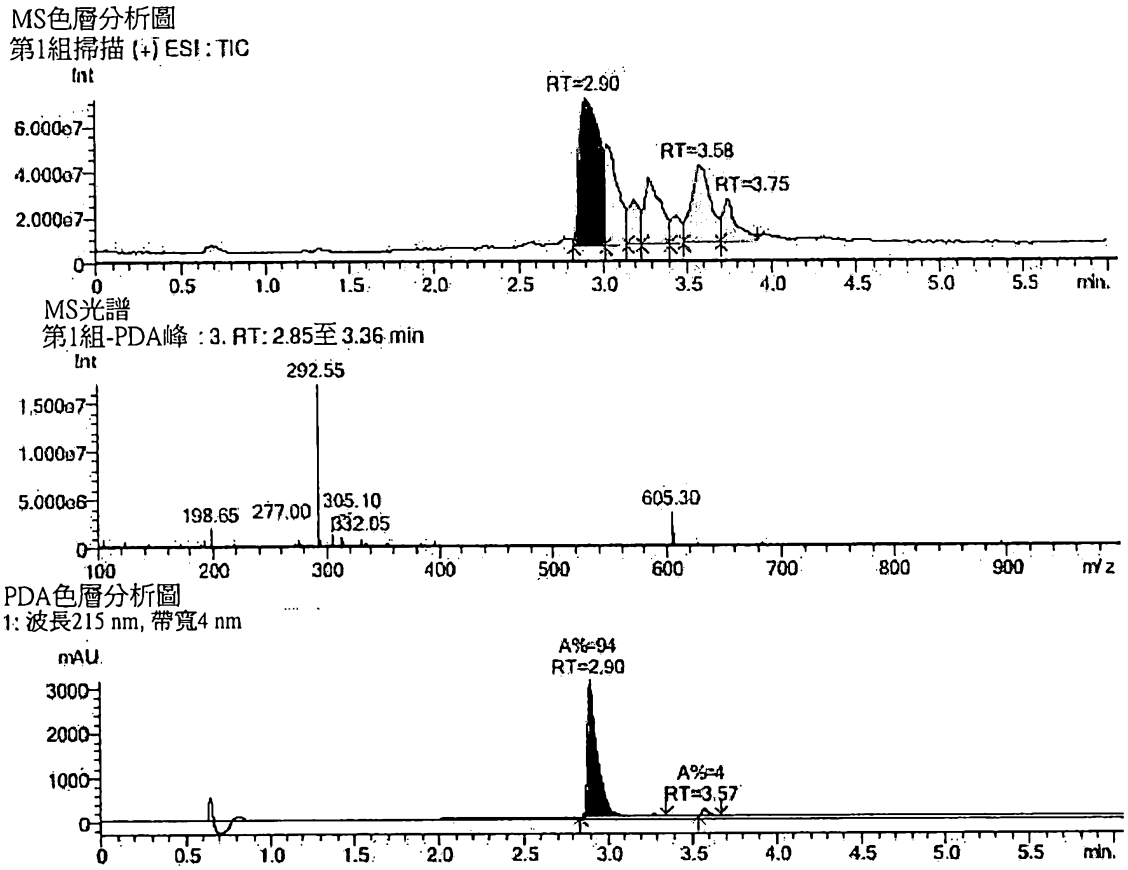
第79圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=0.66
RT=2.58
RT=2.83
RT=3.05
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 2.76至3.44 min
Int
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
104.90
122.58
300.00
308.40
348.05
637.25
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=94
RT=2.82
A%=2
RT=3.31
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

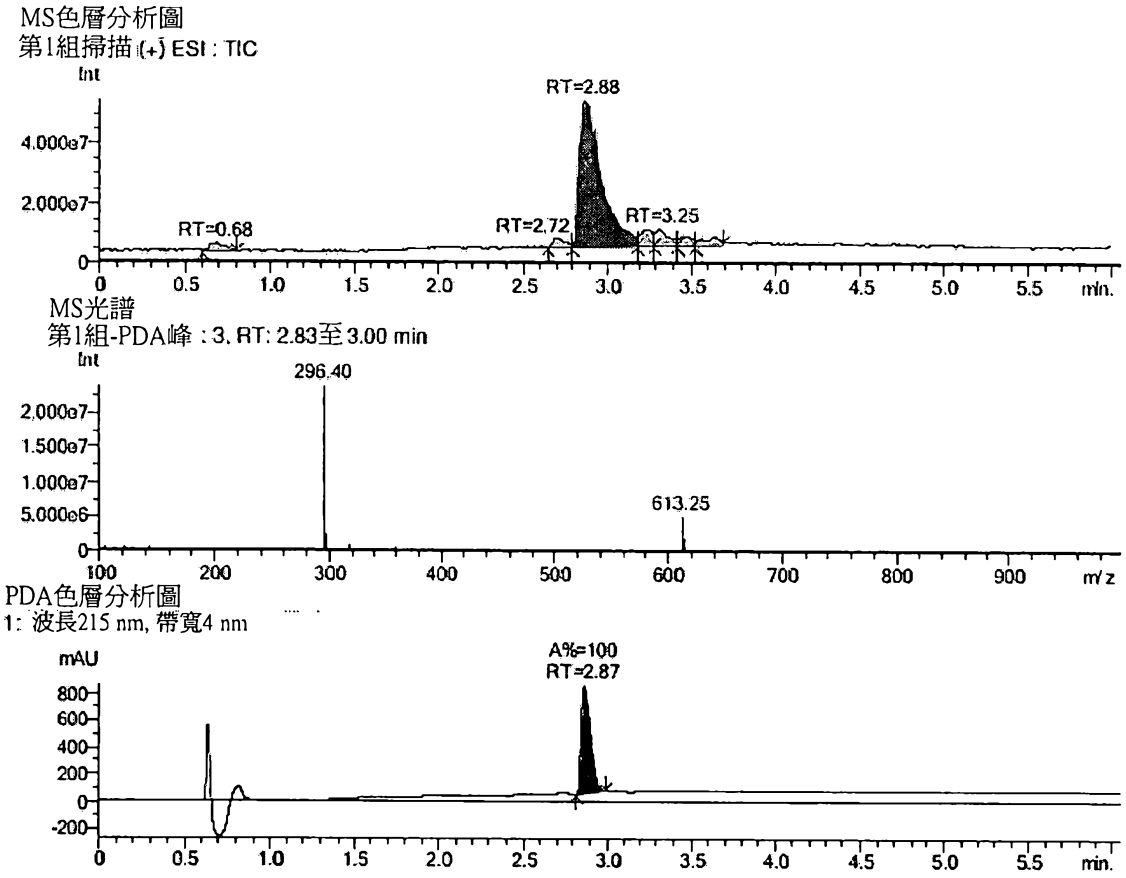
第80圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int.
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.91
RT=3.40
RT=2.53
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 2.86至3.50 min
Int.
1.000e7
5.000e6
0
292.55
305.10
332.10
104.90
192.10
380.15
605.30
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=95
RT=2.92
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

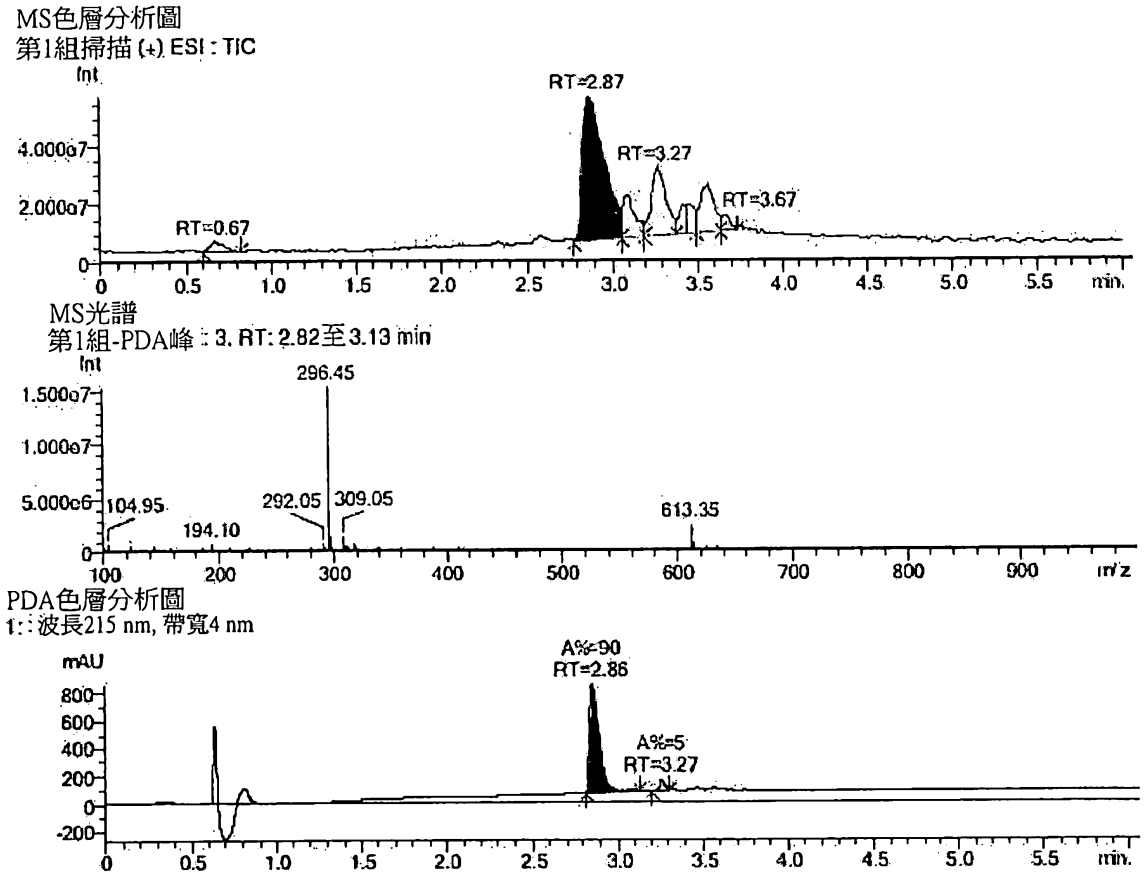
第81圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.90
RT=3.58
RT=3.75
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 2.85至3.36 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
292.55
198.65
277.00
305.10
332.05
605.30
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=94
RT=2.90
A%=4
RT=3.57
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

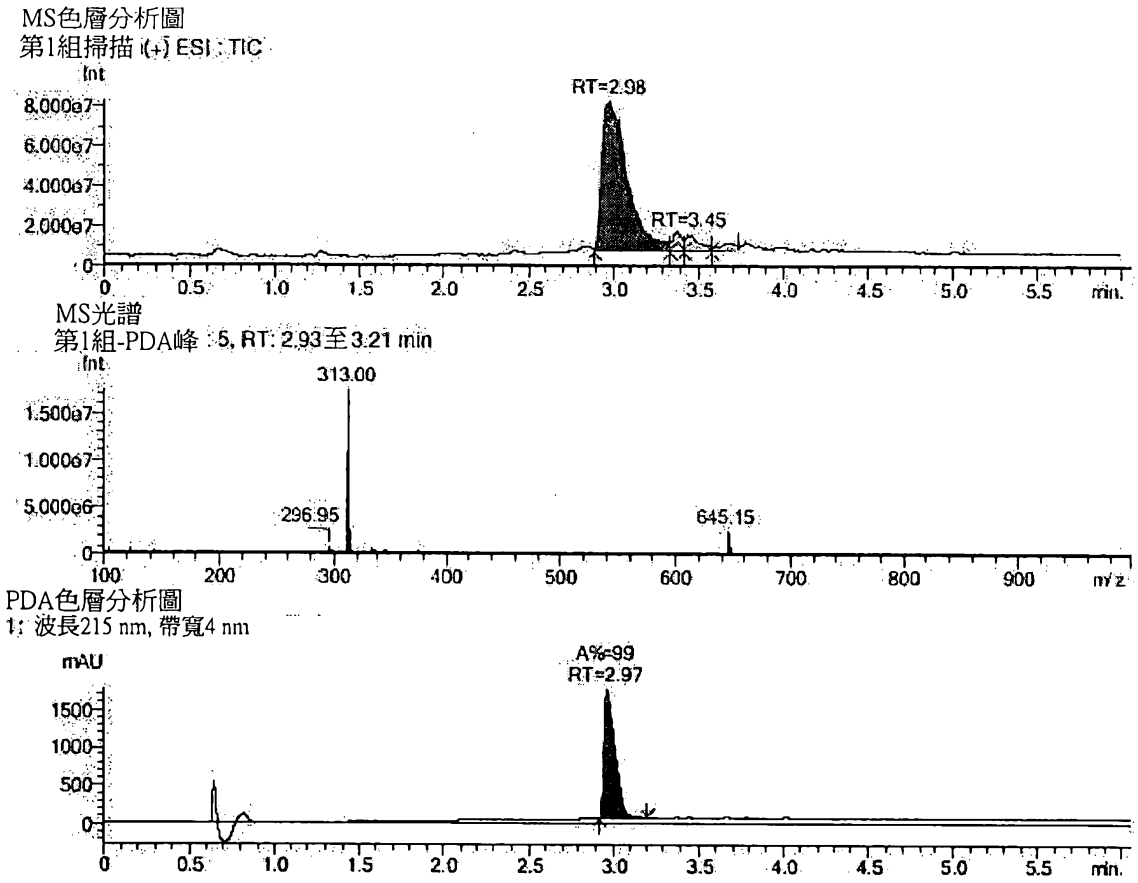
第82圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.88
RT=0.68
RT=2.72
RT=3.25
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 2.83至3.00 min
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
296.40
613.25
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
800
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=2.87
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

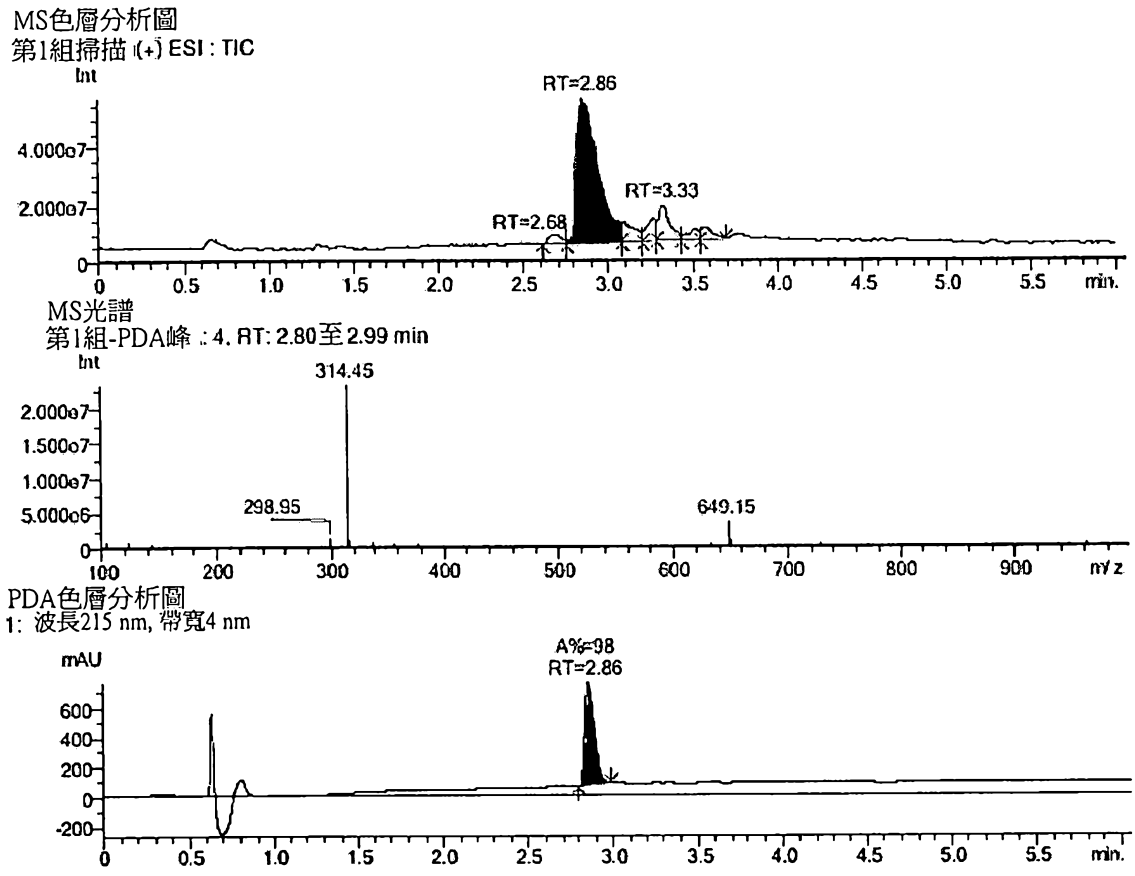
第83圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int.
4.000e7
2.000e7
0
RT=0.67
RT=2.87
RT=3.27
RT=3.67
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 2.82至3.13 min
Int.
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
296.45
104.95
194.10
292.05
309.05
613.35
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: : 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
800
600
400
200
0
-200
A%=90
RT=2.86
A%=5
RT=3.27
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

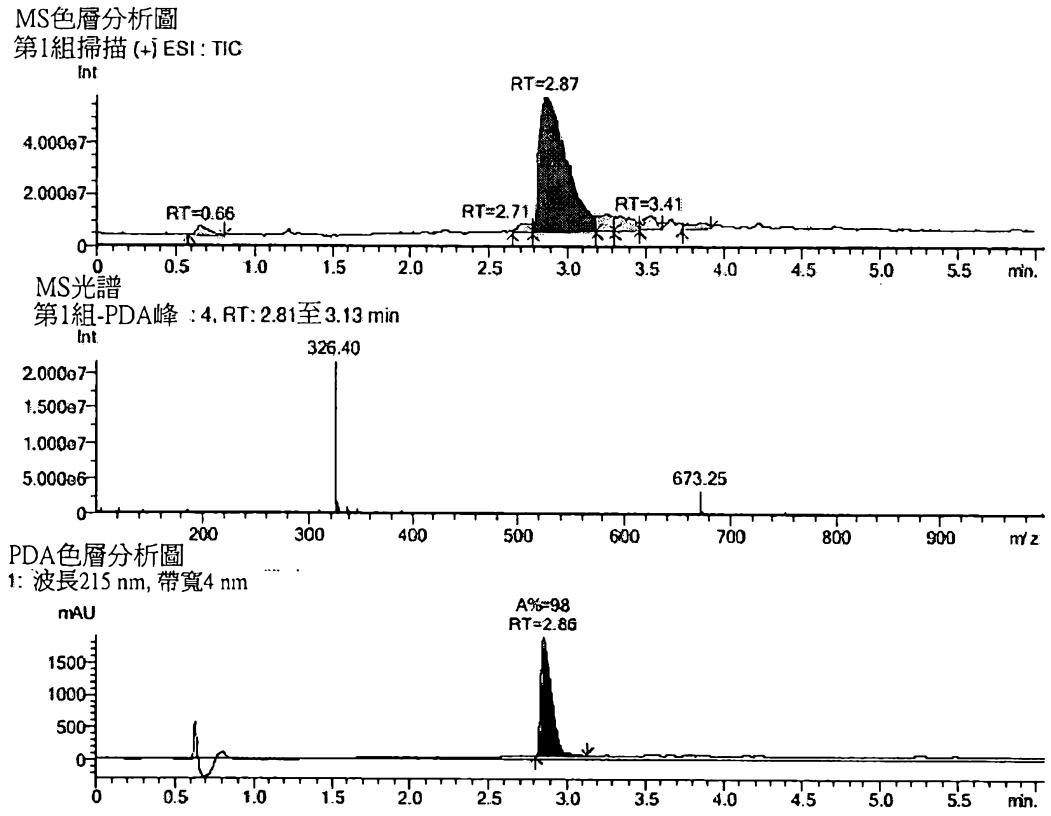
第84圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
8.000e7
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.98
RT=3.45
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 2.93至3.21 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
313.00
296.95
645.15
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1500
1000
500
0
A%=99
RT=2.97
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

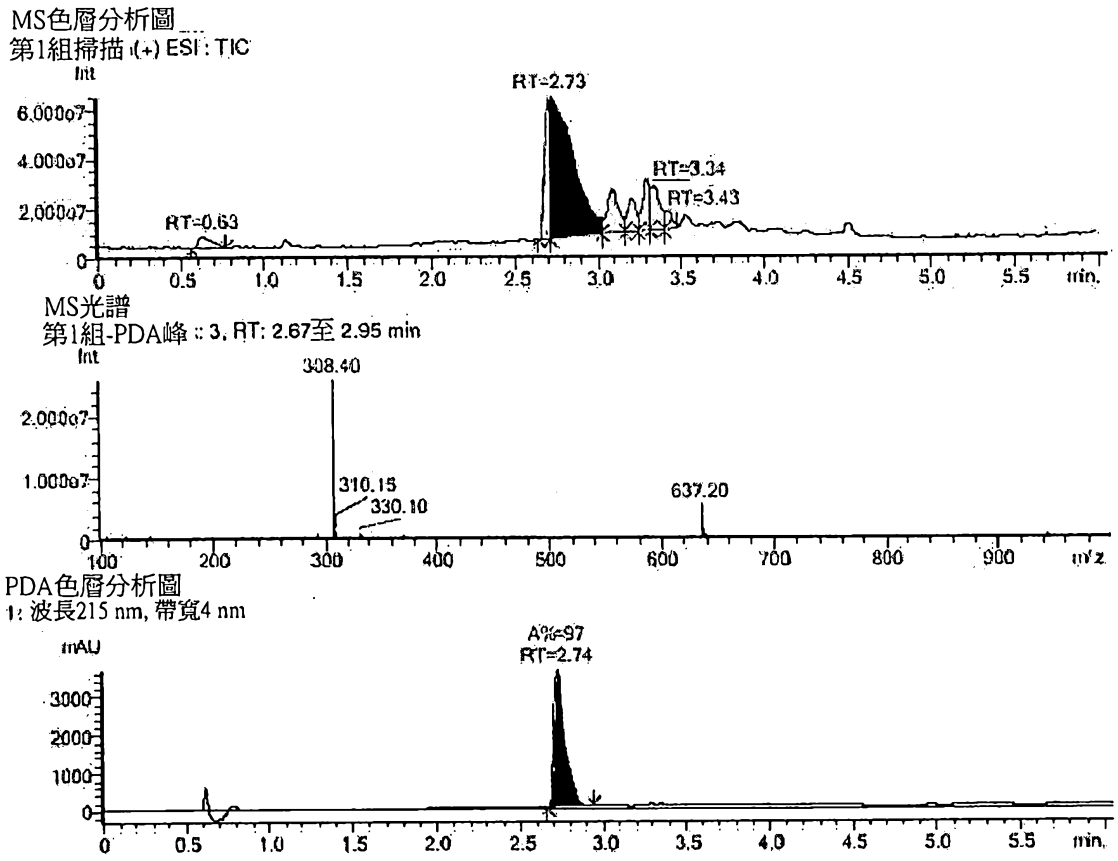
第85圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.86
RT=3.33
RT=2.68
4.000e7
2.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 2.80至2.99 min
Int
314.45
298.95
649.15
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=98
RT=2.86
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

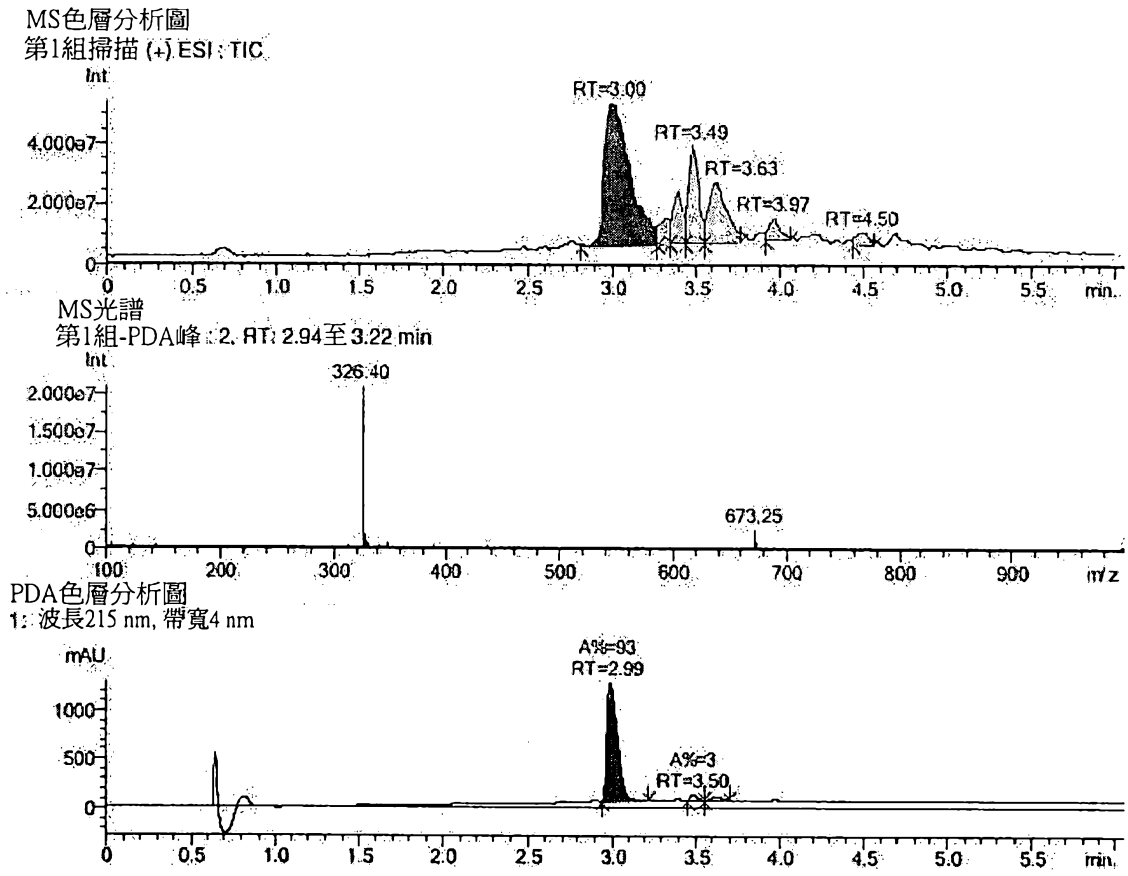
第86圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.87
RT=0.66
RT=2.71
RT=3.41
min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 2.81至3.13 min
326.40
673.25
m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=98
RT=2.86
min.

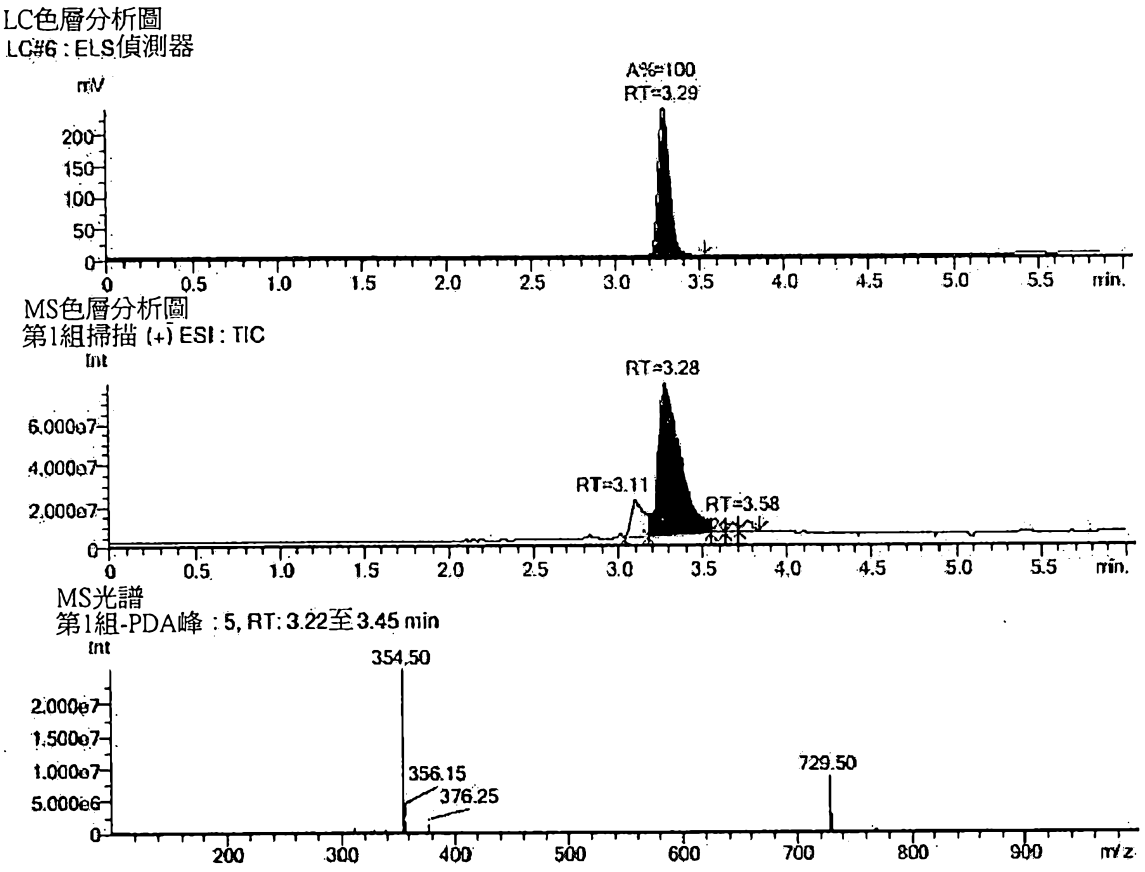
第87圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=0.63
RT=2.73
RT=3.34
RT=3.43
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min
MS光譜
第1組-PDA峰 : 3, RT: 2.67至 2.95 min
Int
2.000e7
1.000e7
0
308.40
310.15
330.10
637.20
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=97
RT=2.74
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min

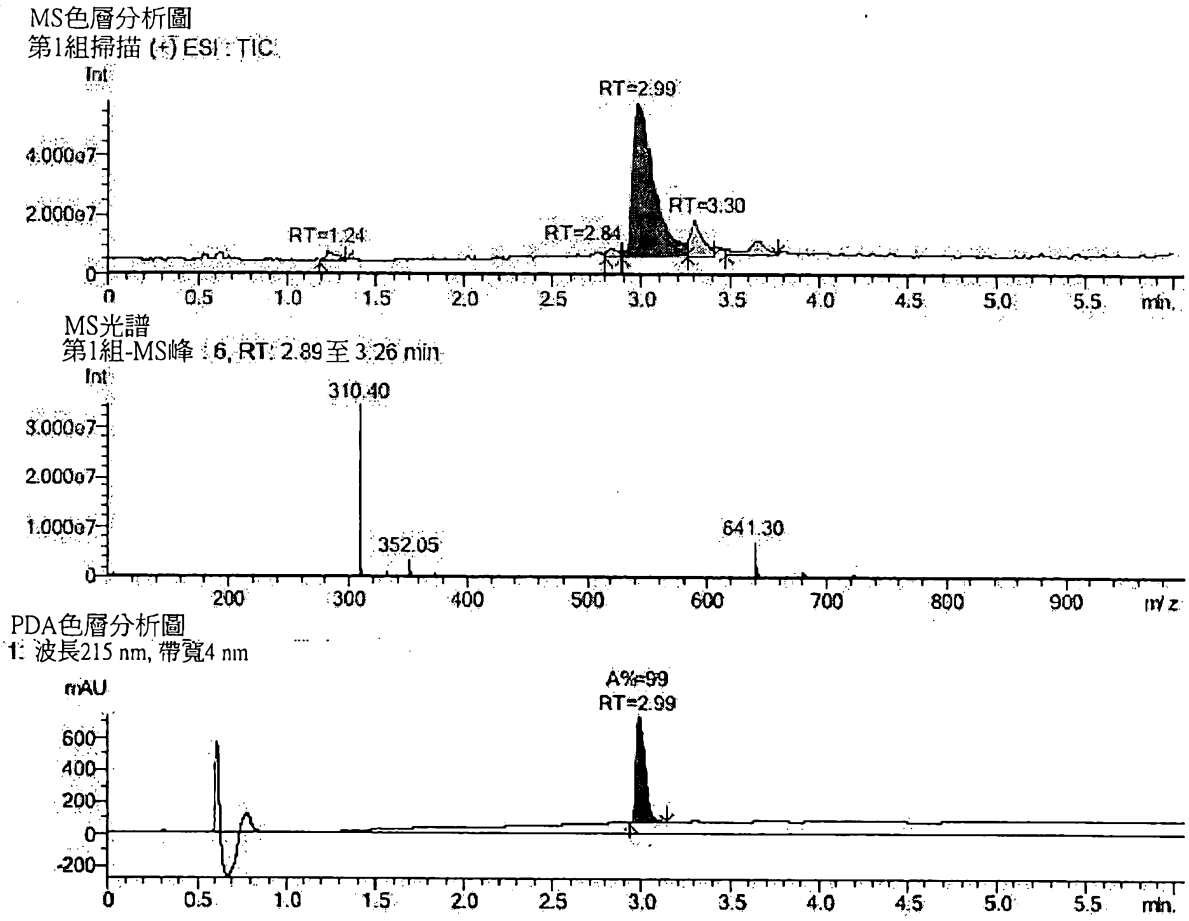
第88圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.00
RT=3.49
RT=3.63
RT=3.97
RT=4.50
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 2.94至3.22 min
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
326.40
673.25
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=93
RT=2.99
A%=3
RT=3.50
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min

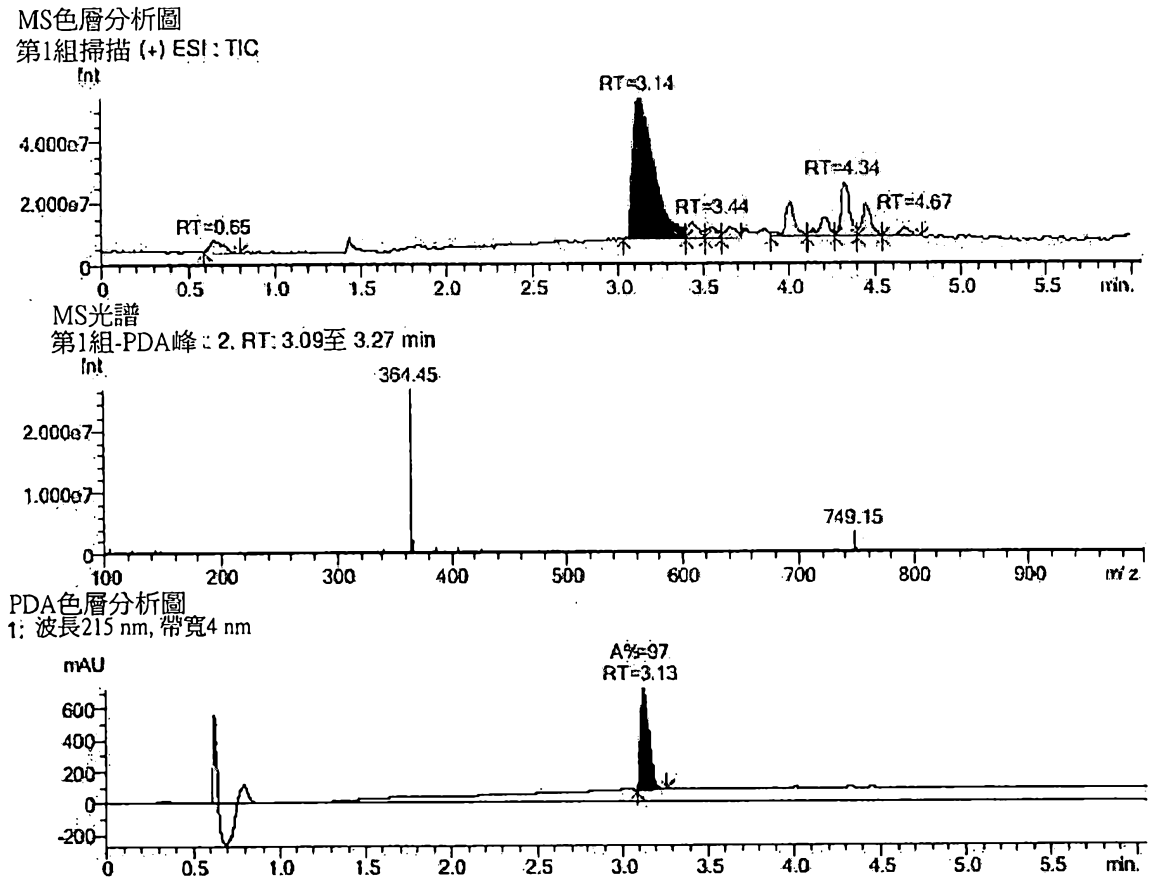
第89圖


LC色層分析圖
LC#6 : ELS偵測器
mV
A%=100
RT=3.29
200
150
100
50
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.28
RT=3.11
RT=3.58
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 3.22至3.45 min
Int
354.50
356.15
376.25
729.50
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z

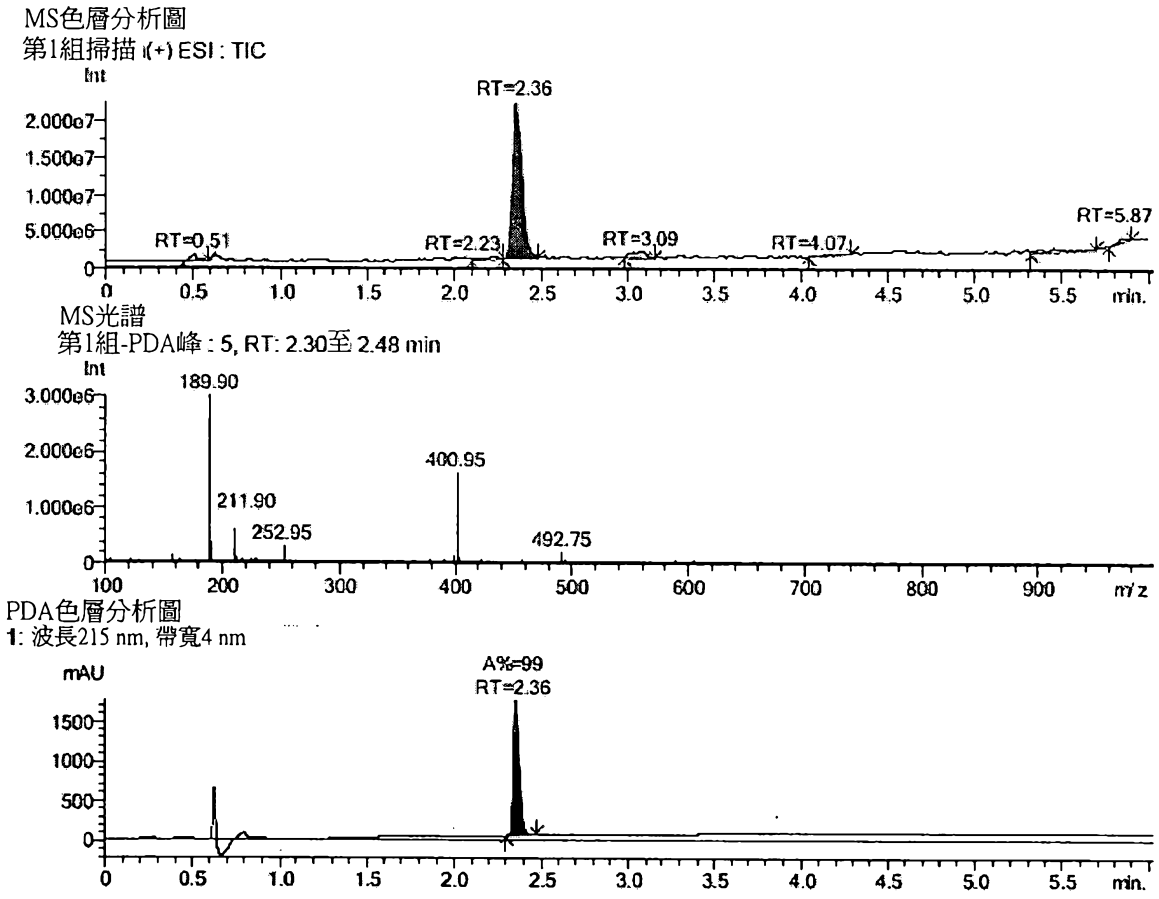
第90圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.99
RT=3.30
RT=1.24
RT=2.84
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 6, RT: 2.89至3.26 min
Int
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
310.40
352.05
641.30
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=99
RT=2.99
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

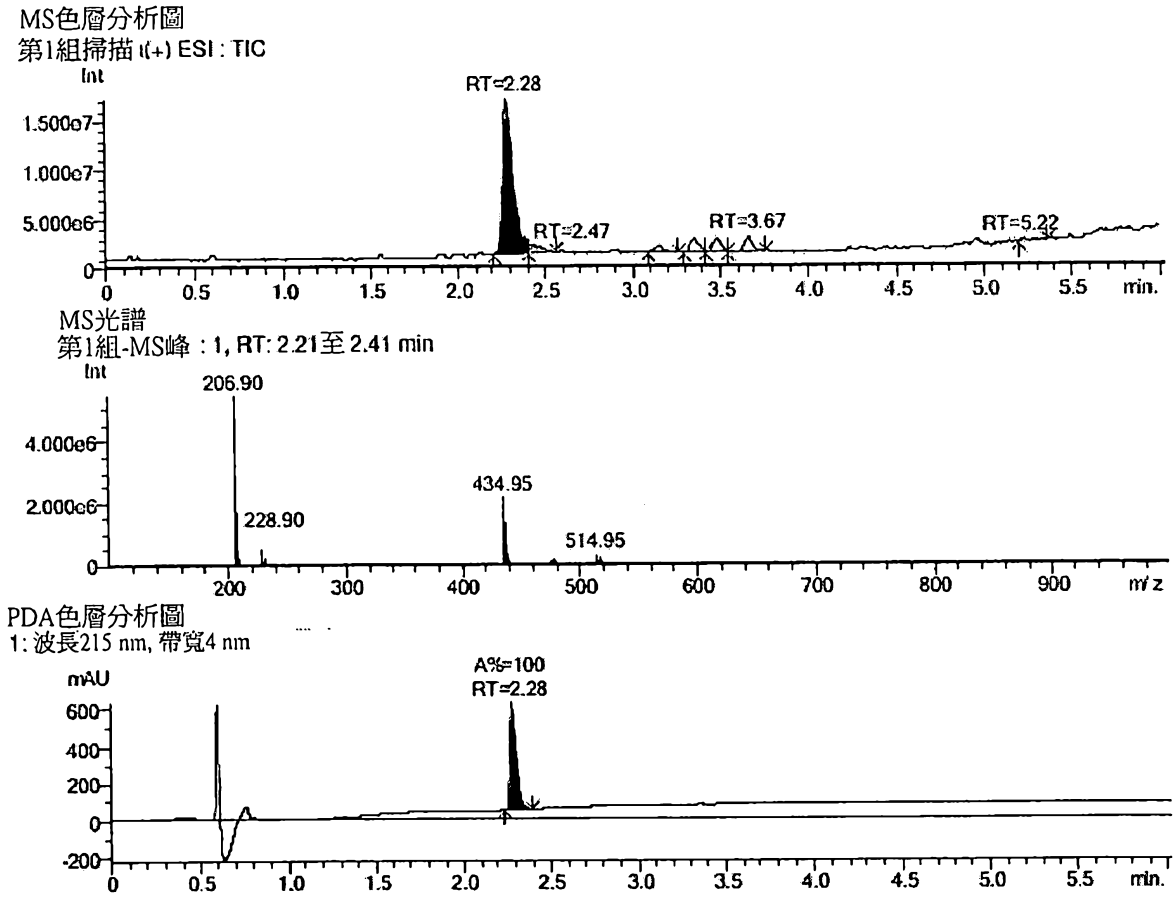
第91圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.14
RT=4.34
RT=3.44
RT=4.67
RT=0.65
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 3.09至 3.27 min
Int
364.45
2.000e7
1.000e7
0
749.15
100 200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=97
RT=3.13
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

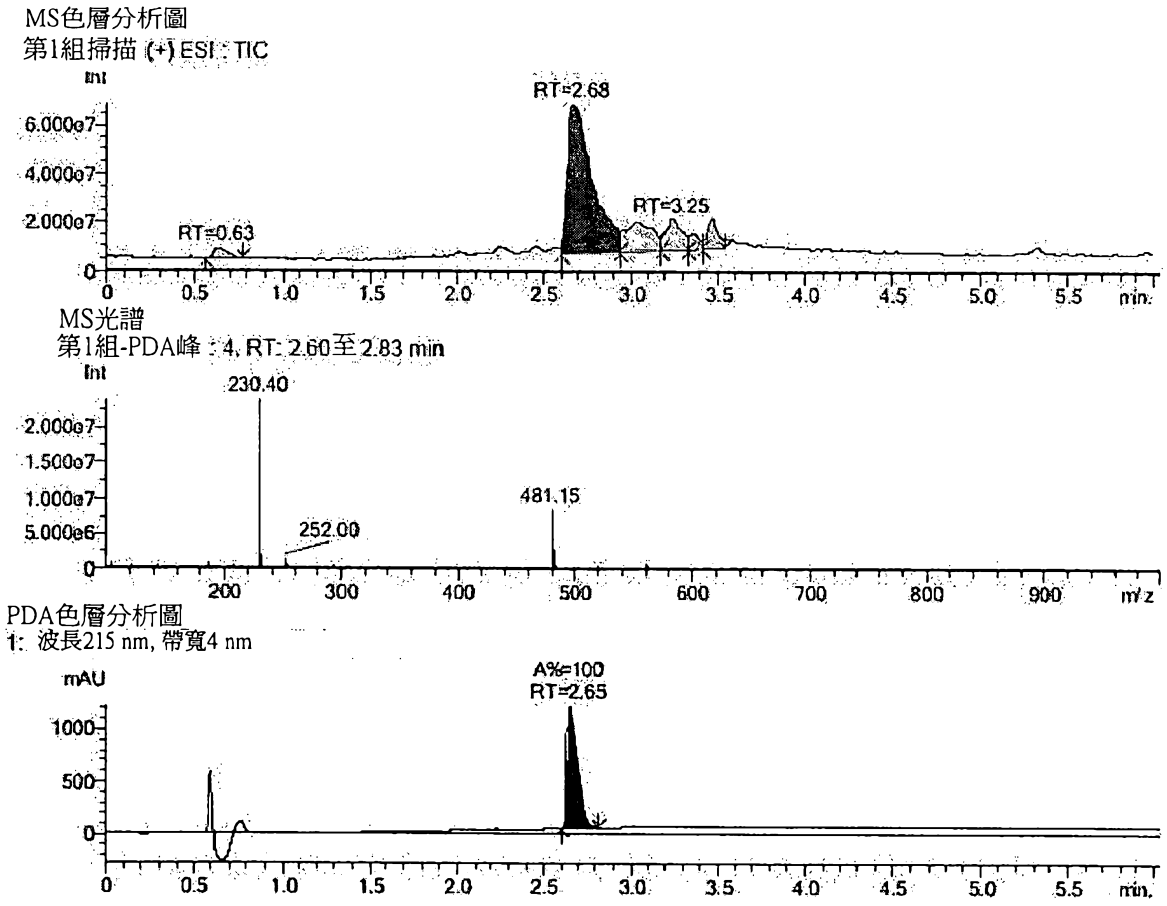
第92圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.36
RT=0.51
RT=2.23
RT=3.09
RT=4.07
RT=5.87
min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 2.30至 2.48 min
Int
189.90
400.95
211.90
252.95
492.75
m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=99
RT=2.36
min.

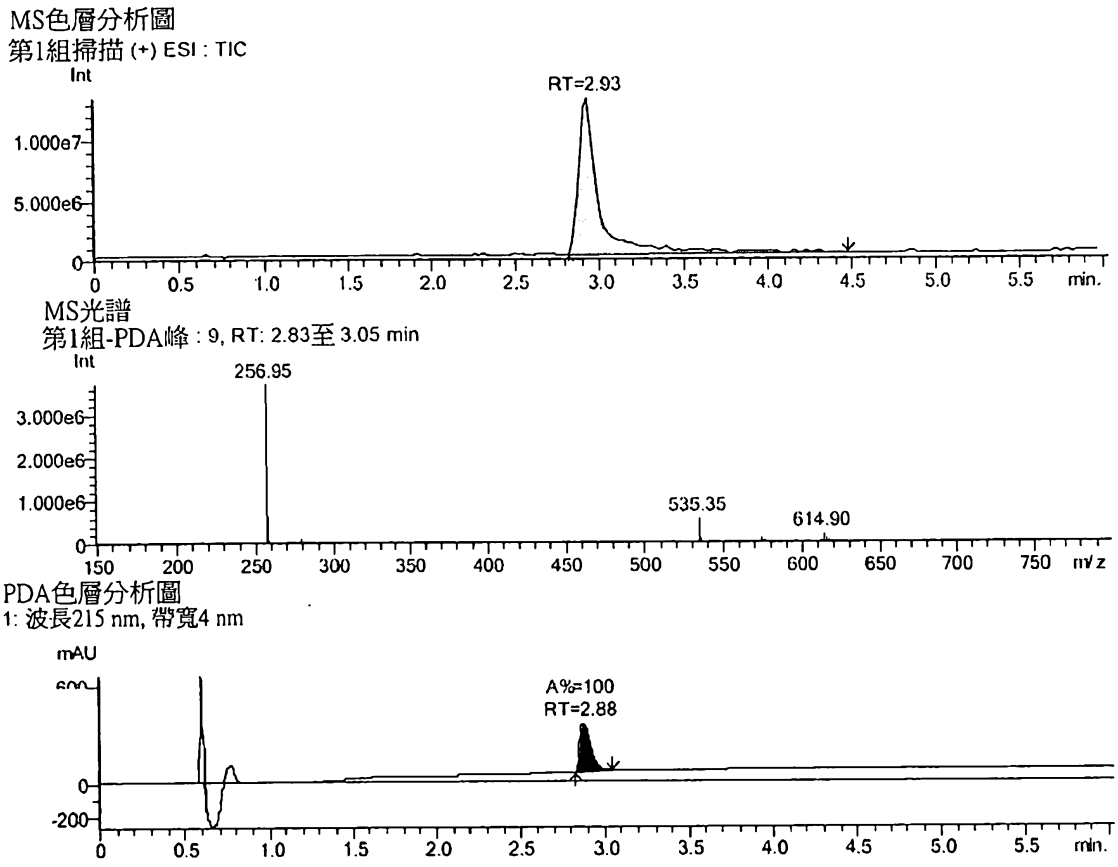
第93圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=2.28
RT=2.47
RT=3.67
RT=5.22
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 1, RT: 2.21至2.41 min
Int
4.000e6
2.000e6
0
206.90
228.90
434.95
514.95
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=2.28
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

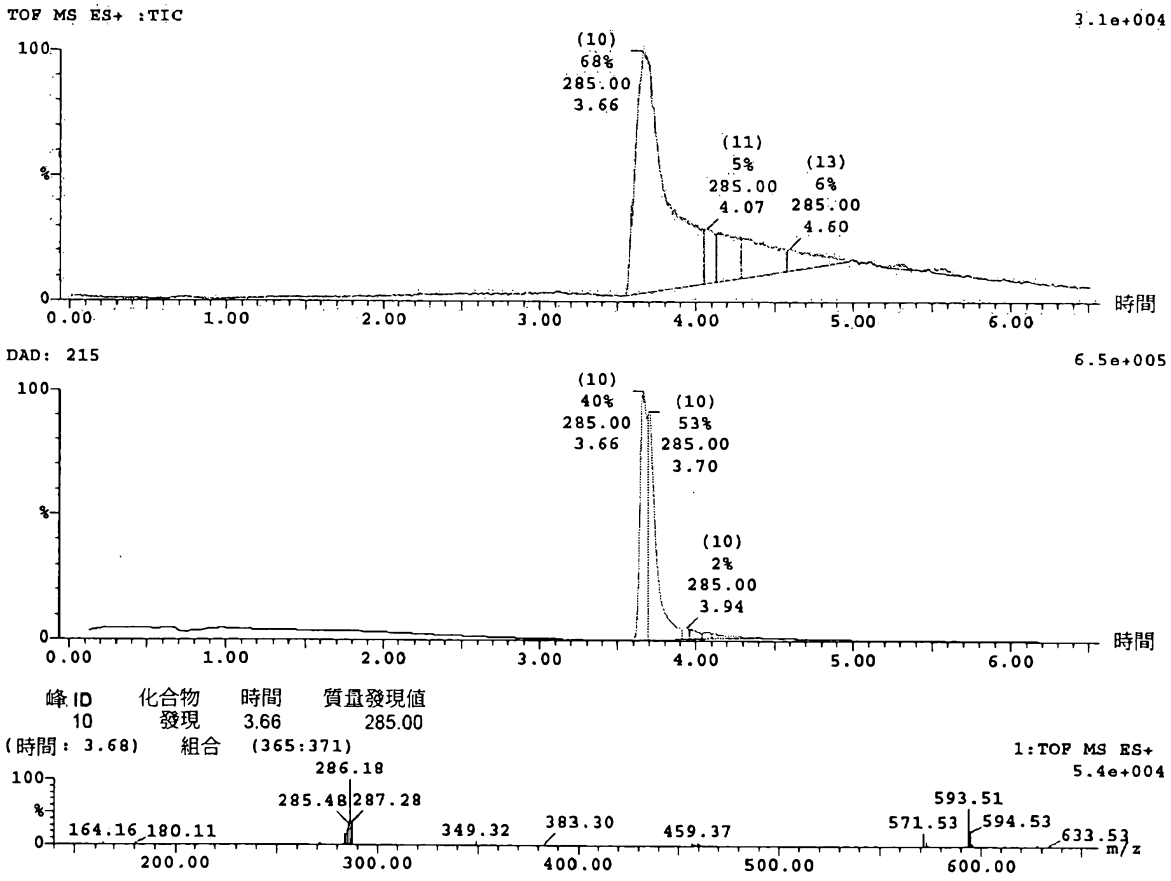
第94圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=0.63
RT=2.68
RT=3.25
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 2.60至2.83 min
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
230.40
252.00
481.15
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=100
RT=2.65
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min

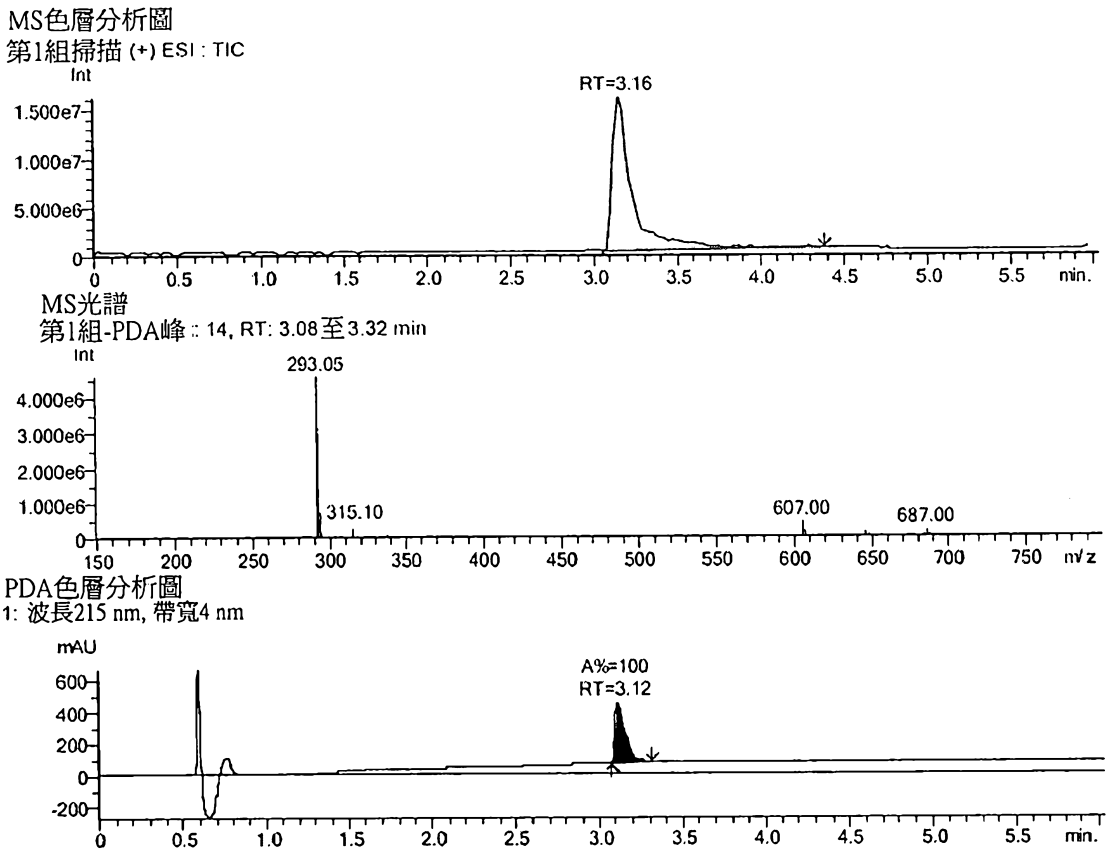
第95圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.93
1.000e7
5.000e6
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 9, RT: 2.83至 3.05 min
Int
256.95
3.000e6
2.000e6
1.000e6
535.35
614.90
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=2.88
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

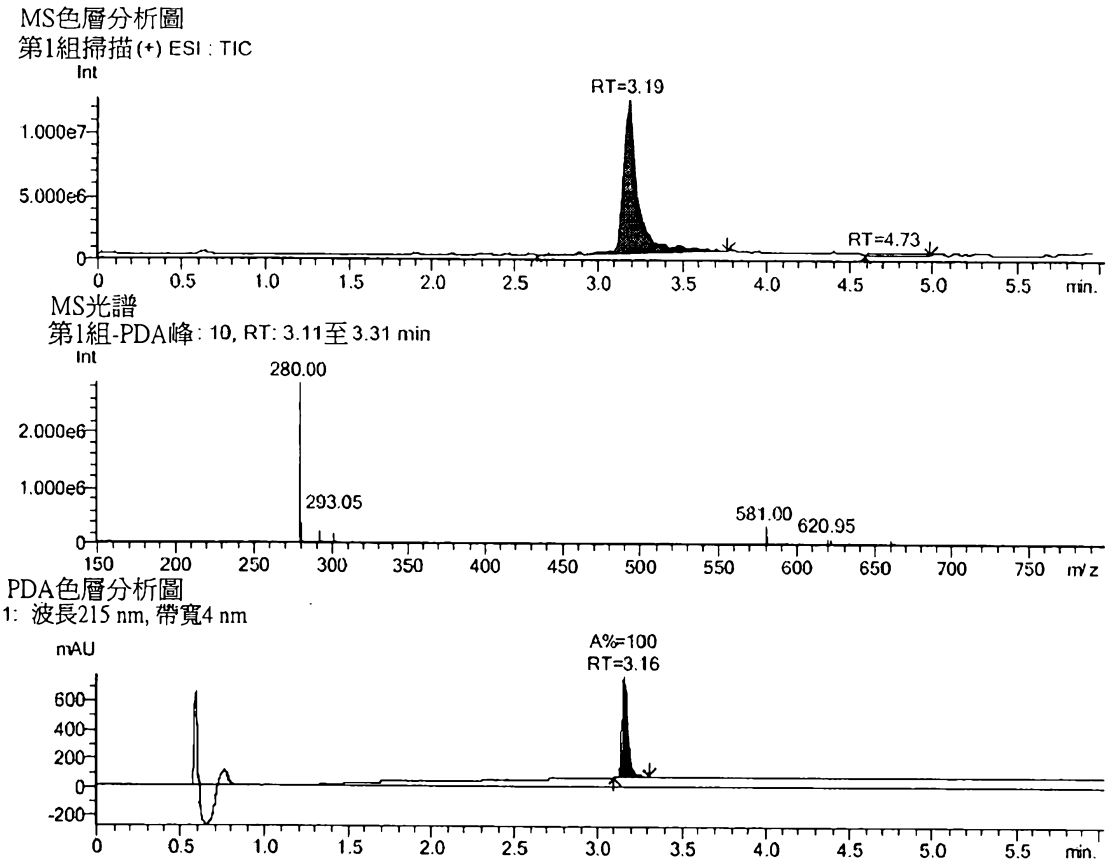
第96圖


TOF MS ES+ :TIC
3.1e+004
(10)
68%
285.00
3.66
(11)
5%
285.00
4.07
(13)
6%
285.00
4.60
時間
DAD: 215
6.5e+005
(10)
40%
285.00
3.66
(10)
53%
285.00
3.70
(10)
2%
285.00
3.94
時間
峰 ID 化合物 時間 質量發現值
10 發現 3.66 285.00
(時間: 3.68) 組合 (365:371)
1:TOF MS ES+
5.4e+004
286.18
285.48
287.28
164.16
180.11
349.32
383.30
459.37
593.51
571.53
594.53
633.53
m/z

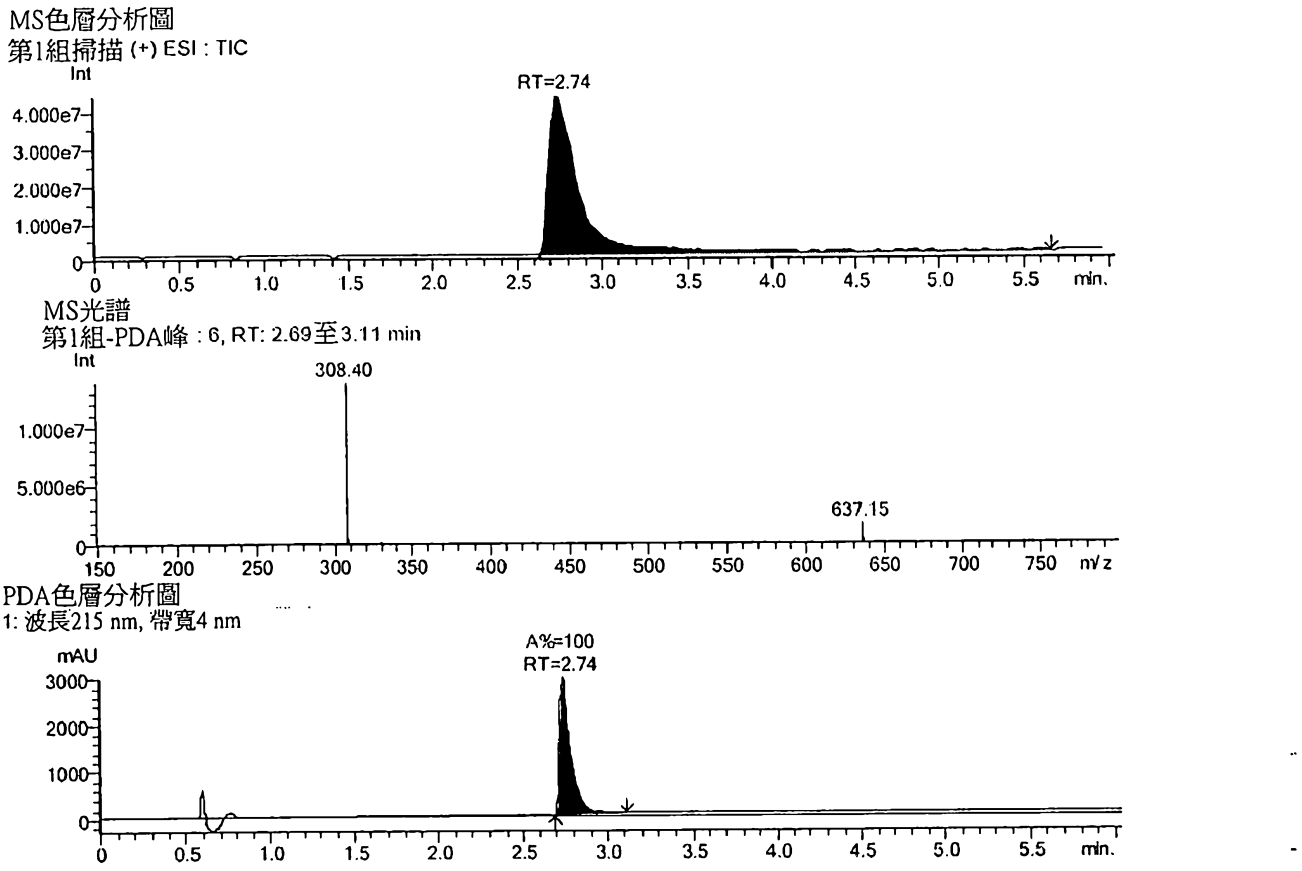
第97圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.16
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 14, RT: 3.08至3.32 min
Int
293.05
4.000e6
3.000e6
2.000e6
1.000e6
315.10
607.00
687.00
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=3.12
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

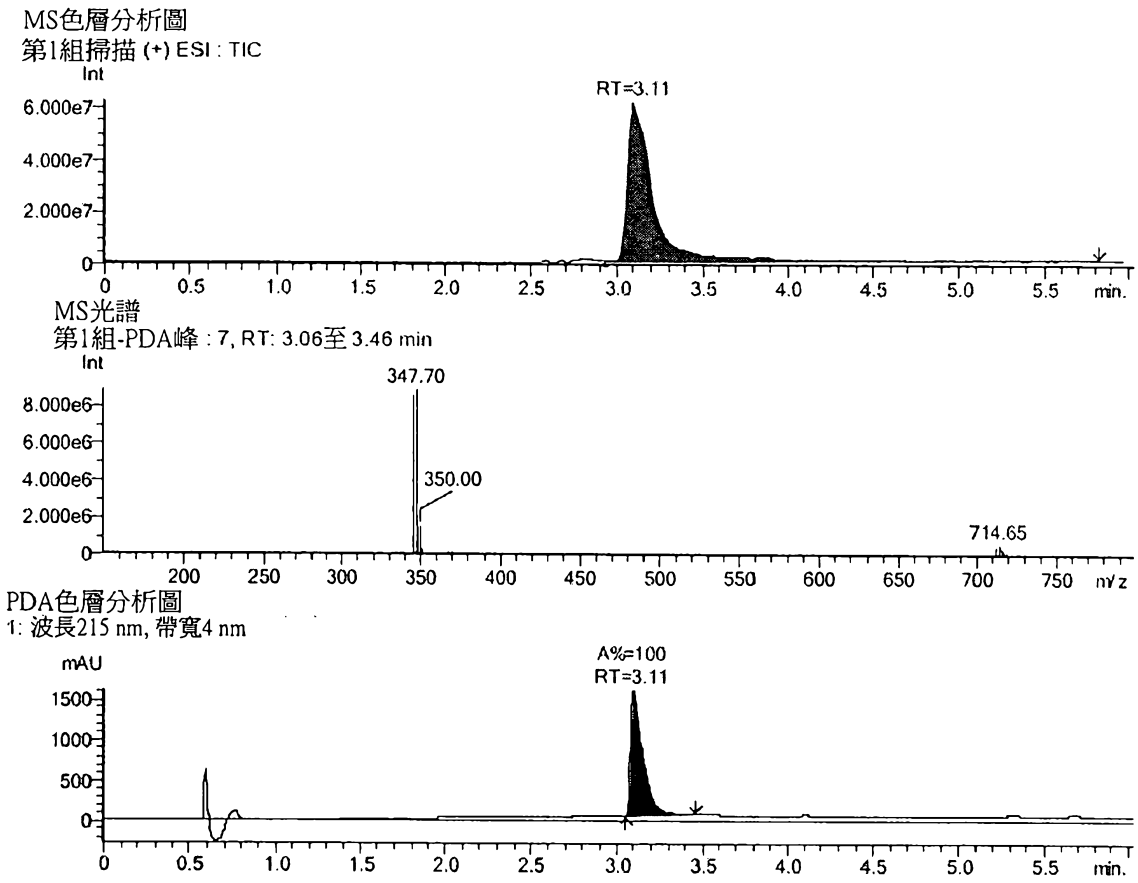
第98圖


MS色層分析圖
第1組掃描(+) ESI : TIC
Int
1.000e7
5.000e6
0
RT=3.19
RT=4.73
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰: 10, RT: 3.11至3.31 min
Int
2.000e6
1.000e6
0
280.00
293.05
581.00
620.95
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
600
400
200
0
-200
A%=100
RT=3.16
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

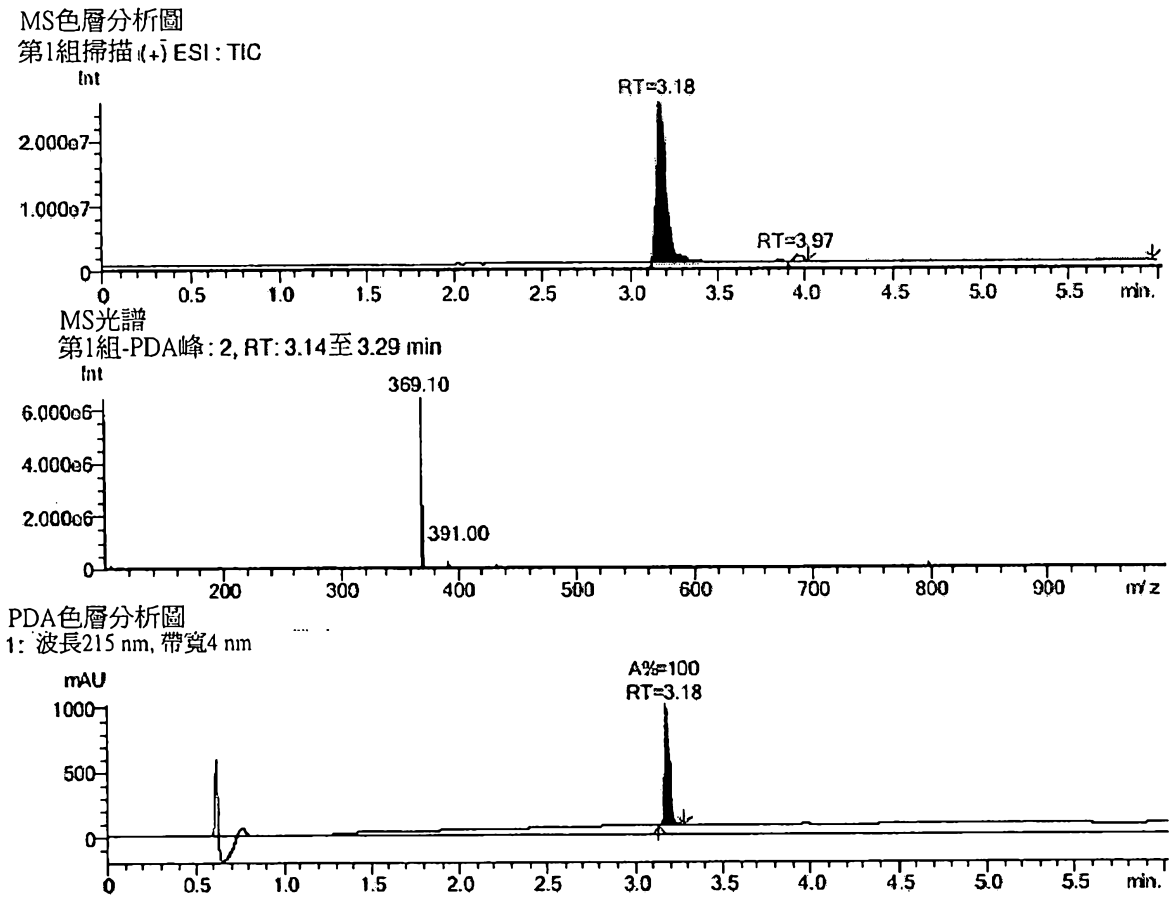
第99圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.74
4.000e7
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 6, RT: 2.69至3.11 min
Int
308.40
1.000e7
5.000e6
637.15
0
150 200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=2.74
3000
2000
1000
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

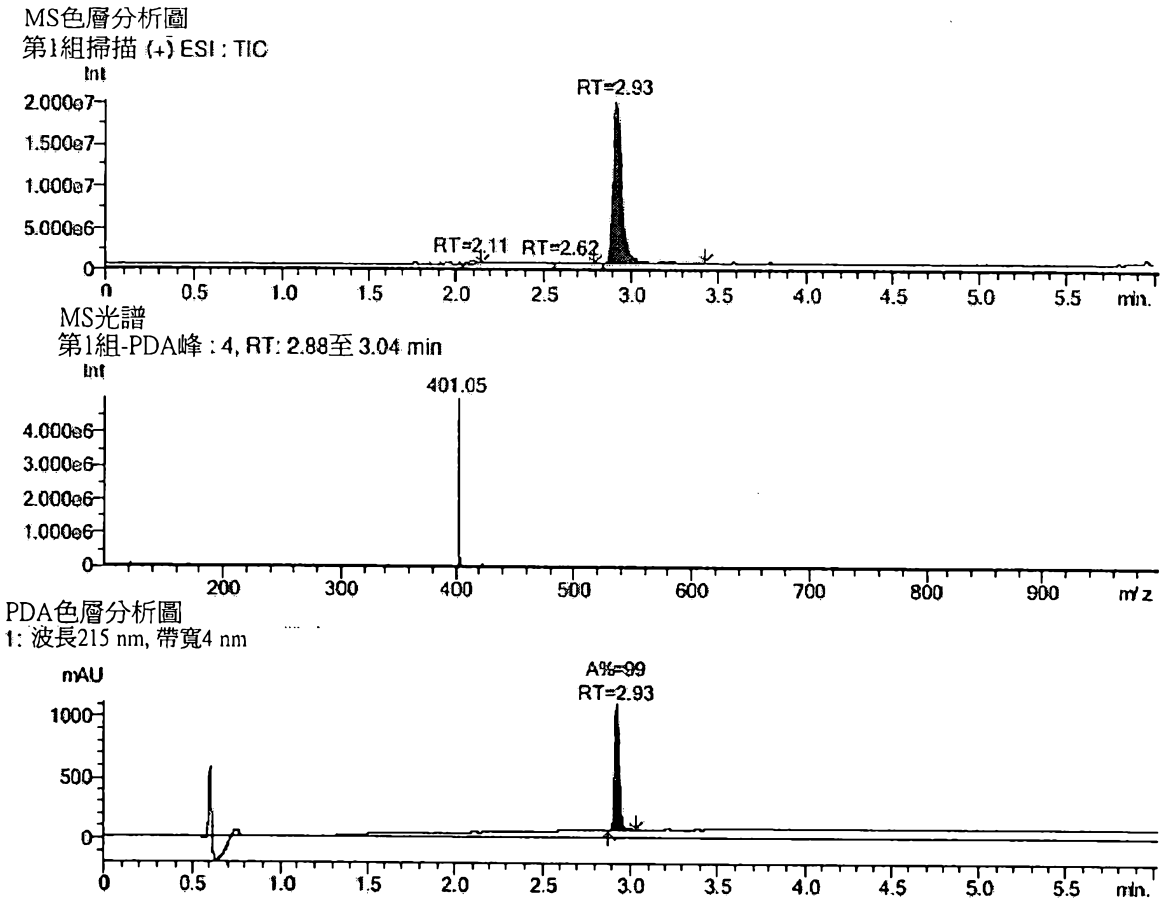
第100圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=3.11
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 7, RT: 3.06至3.46 min
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
347.70
350.00
714.65
200 250 300 350 400 450 500 550 600 650 700 750 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1500
1000
500
0
A%=100
RT=3.11
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

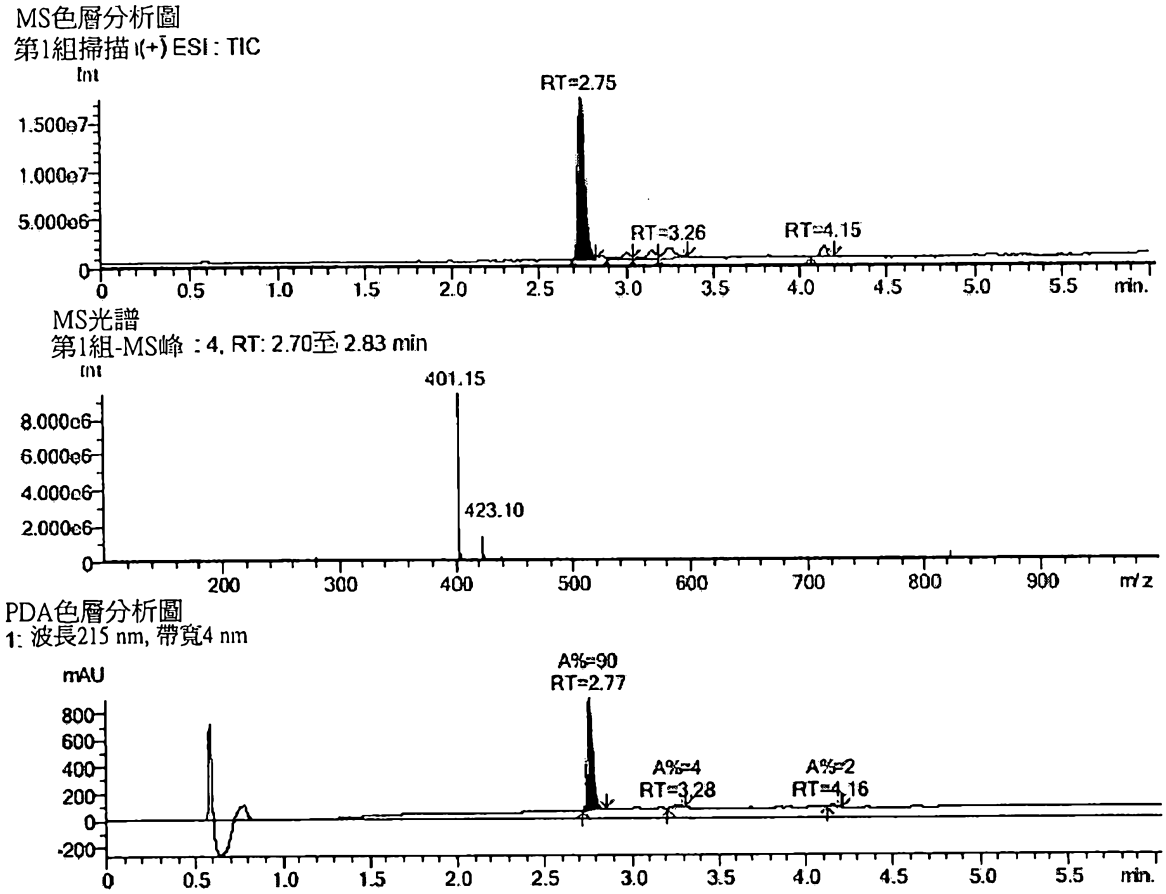
第101圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.18
RT=3.97
min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 3.14至3.29 min
Int
369.10
391.00
m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=3.18
min.

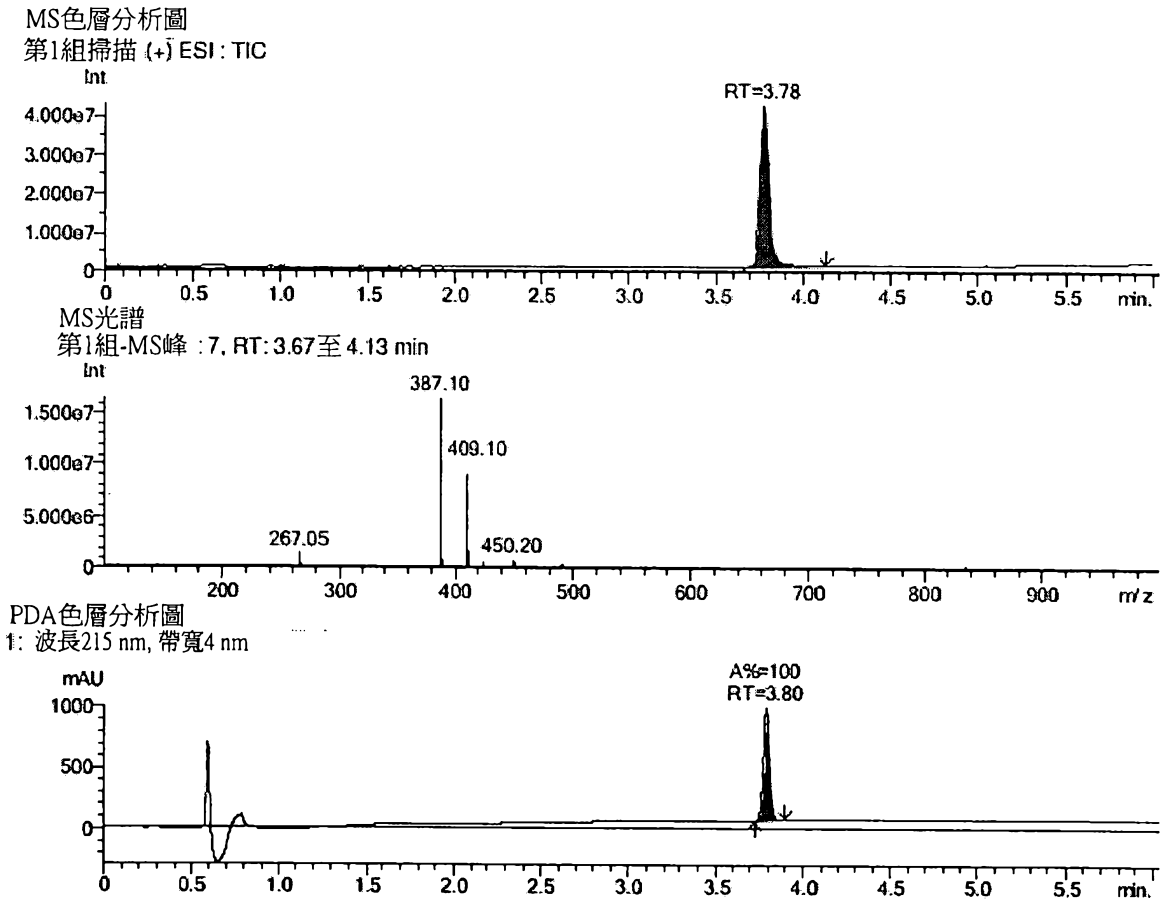
第102圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=2.93
RT=2.11
RT=2.62
0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 4, RT: 2.88至 3.04 min
Int
401.05
4.000e6
3.000e6
2.000e6
1.000e6
0
200
300
400
500
600
700
800
900
m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=99
RT=2.93
0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
min.

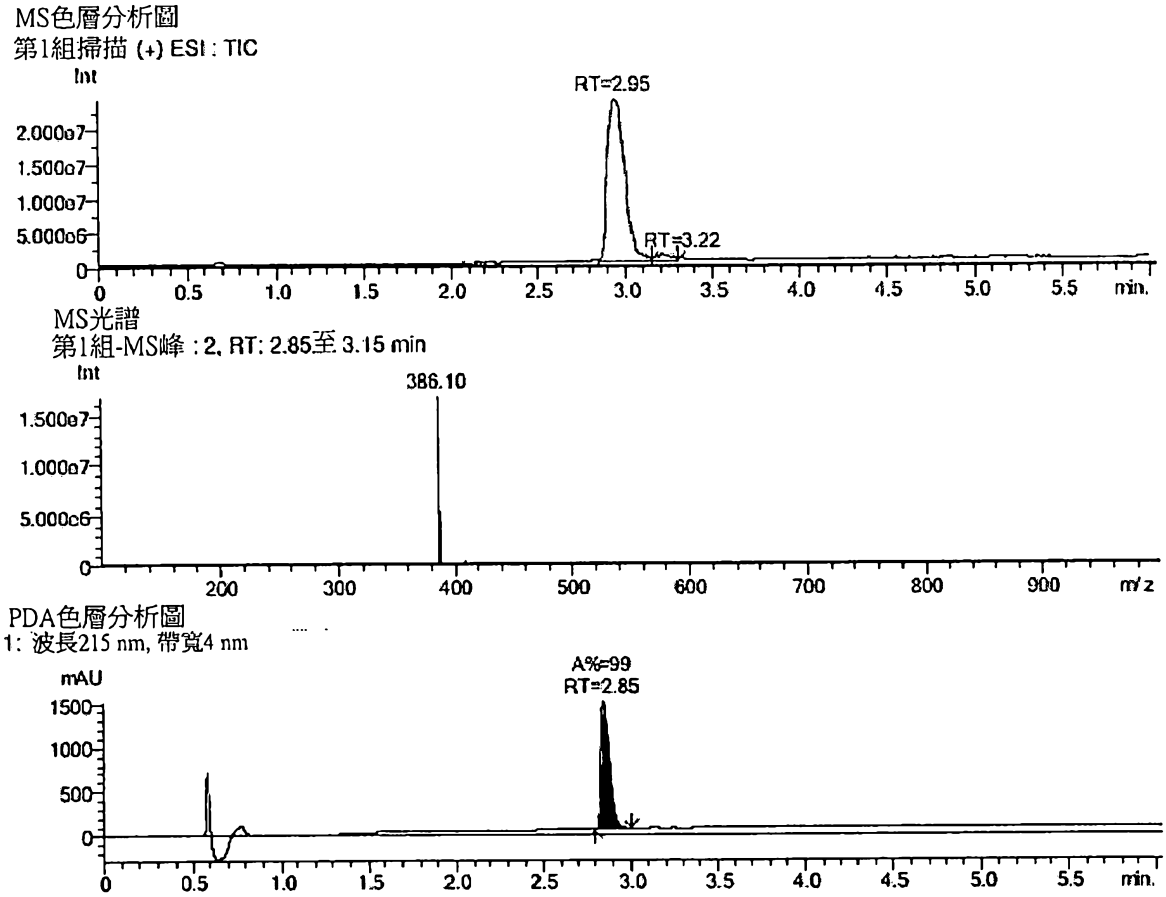
第103圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=2.75
RT=3.26
RT=4.15
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 4, RT: 2.70至 2.83 min
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
401.15
423.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
800
600
400
200
0
-200
A%=90
RT=2.77
A%=4
RT=3.28
A%=2
RT=4.16
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

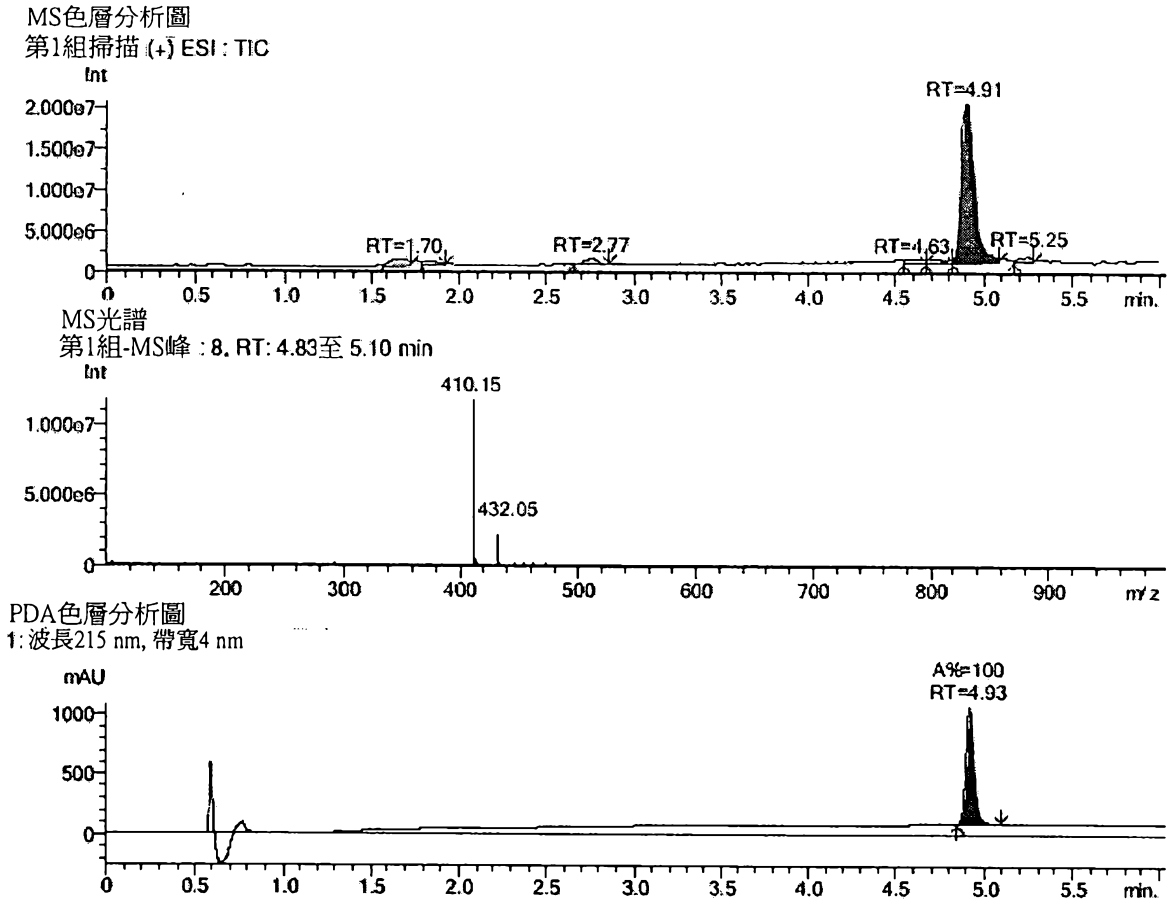
第104圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int.
4.000e7
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=3.78
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 7, RT: 3.67至 4.13 min
Int
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
387.10
409.10
267.05
450.20
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=100
RT=3.80
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

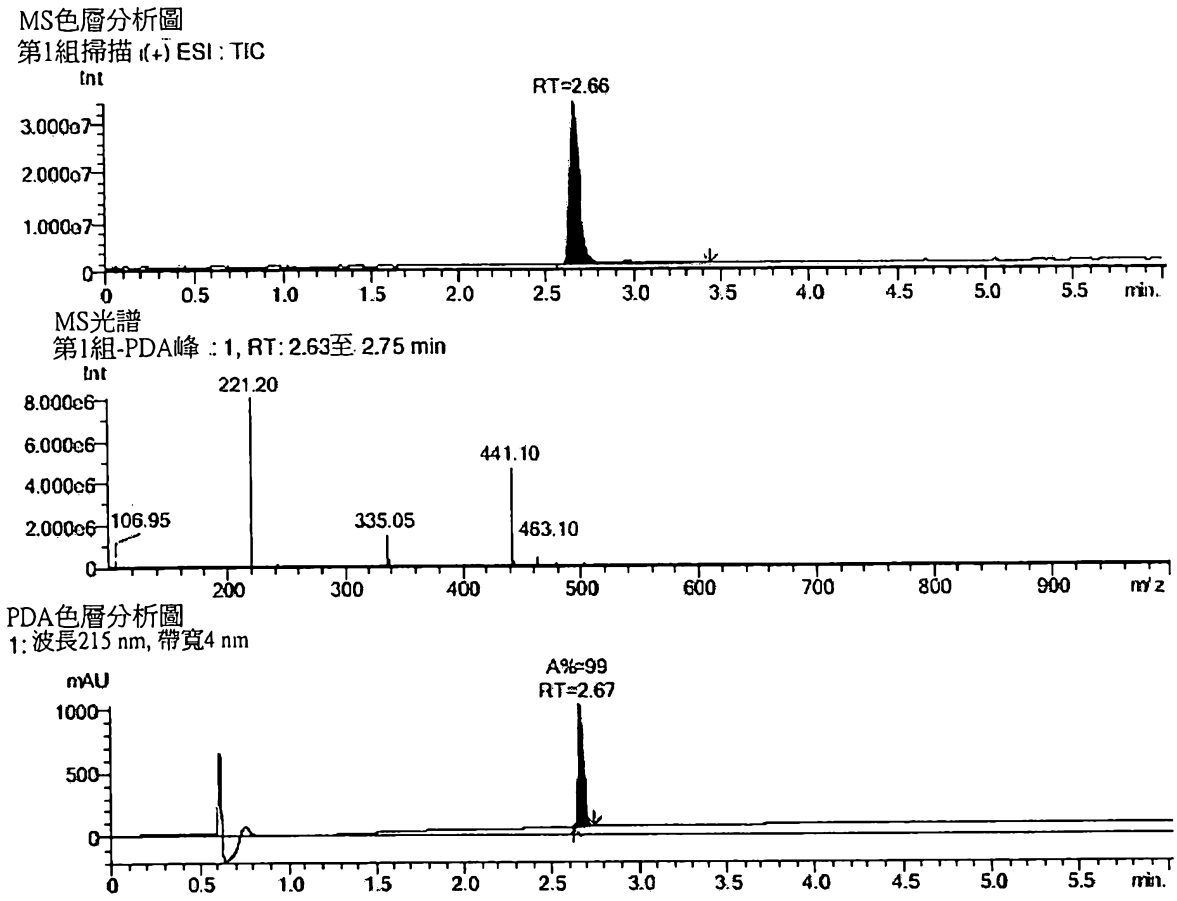
第105圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.95
RT=3.22
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 2, RT: 2.85至 3.15 min
Int
386.10
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=99
RT=2.85
1500
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

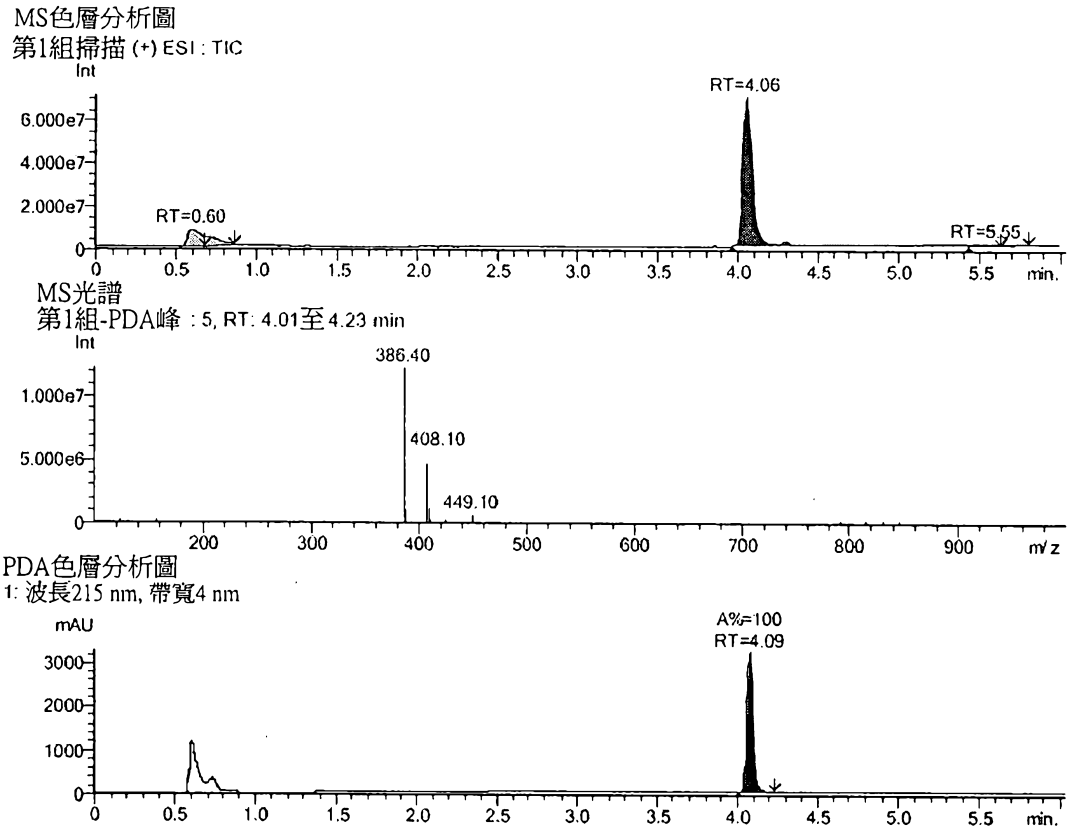
第106圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
2.000e7
1.500e7
1.000e7
5.000e6
0
RT=1.70
RT=2.77
RT=4.63
RT=4.91
RT=5.25
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-MS峰 : 8, RT: 4.83至 5.10 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
410.15
432.05
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
1000
500
0
A%=100
RT=4.93
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

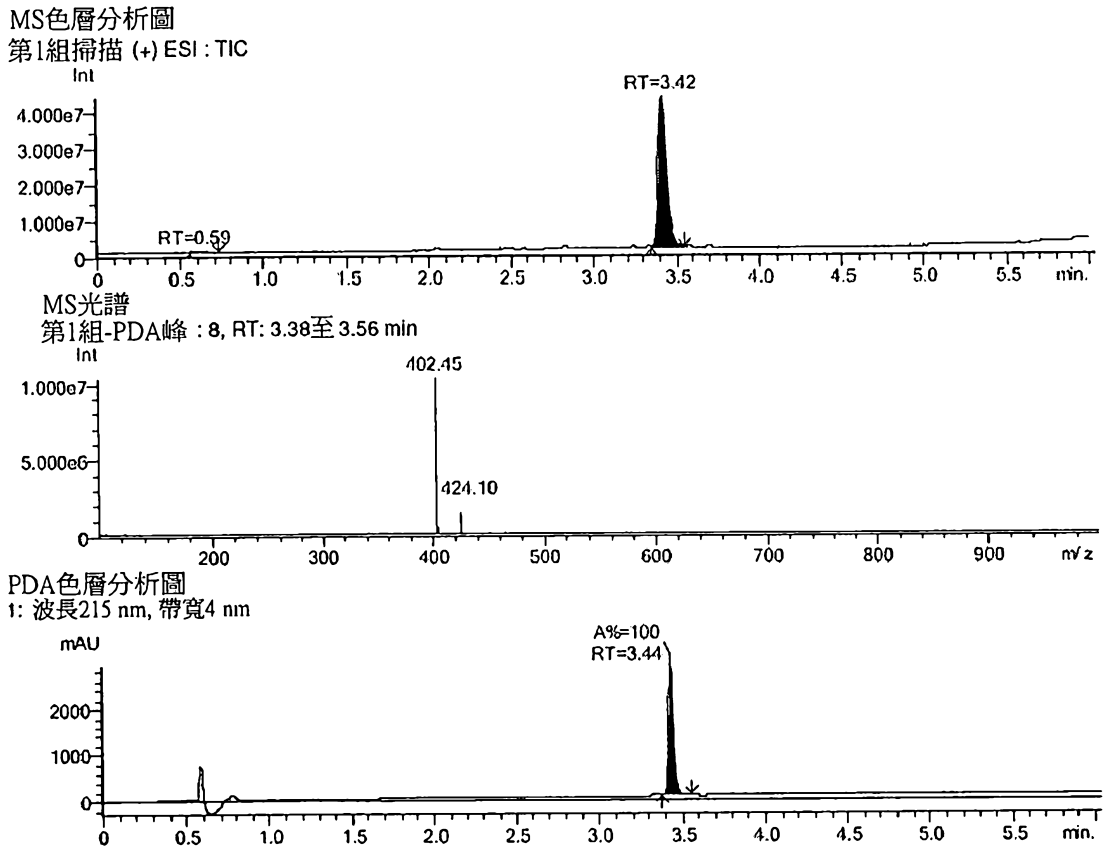
第107圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.66
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 1, RT: 2.63至 2.75 min
Int
221.20
441.10
106.95
335.05
463.10
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=99
RT=2.67
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

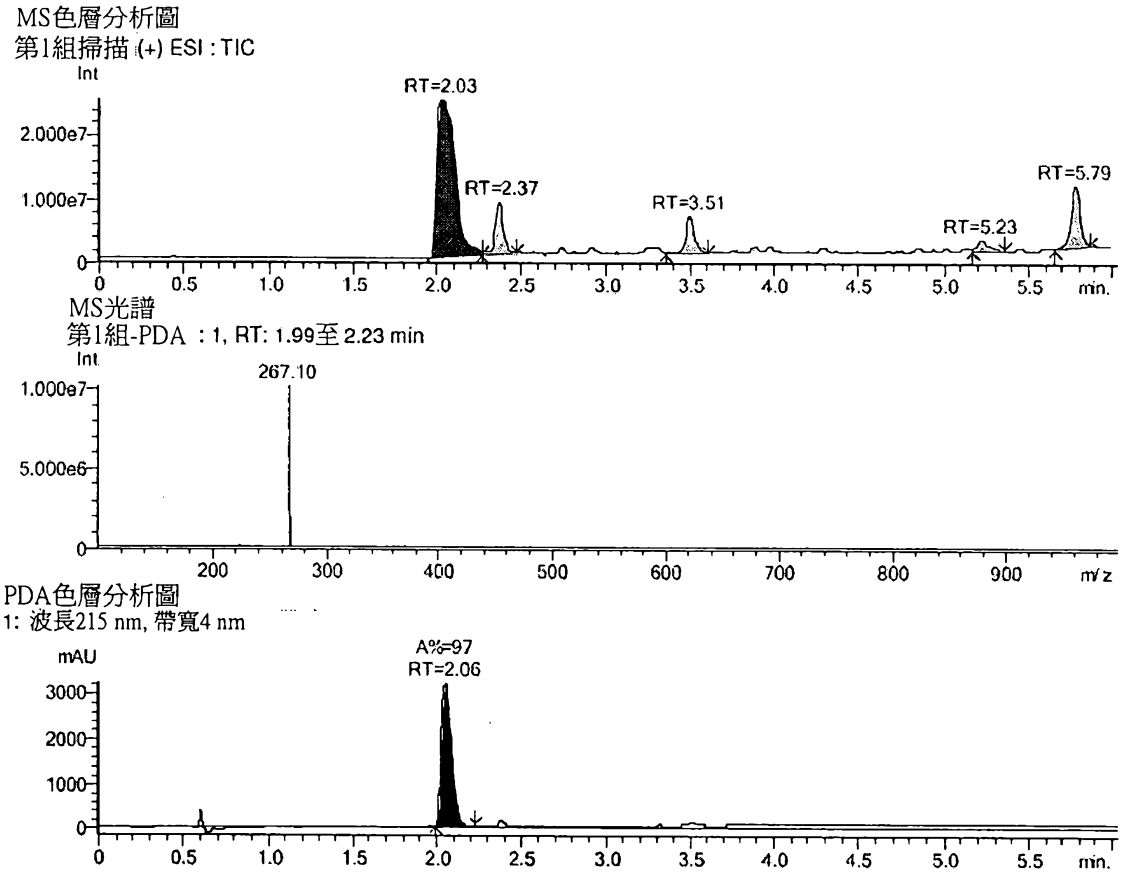
第108圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=0.60
RT=4.06
RT=5.55
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 5, RT: 4.01至4.23 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
386.40
408.10
449.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=100
RT=4.09
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

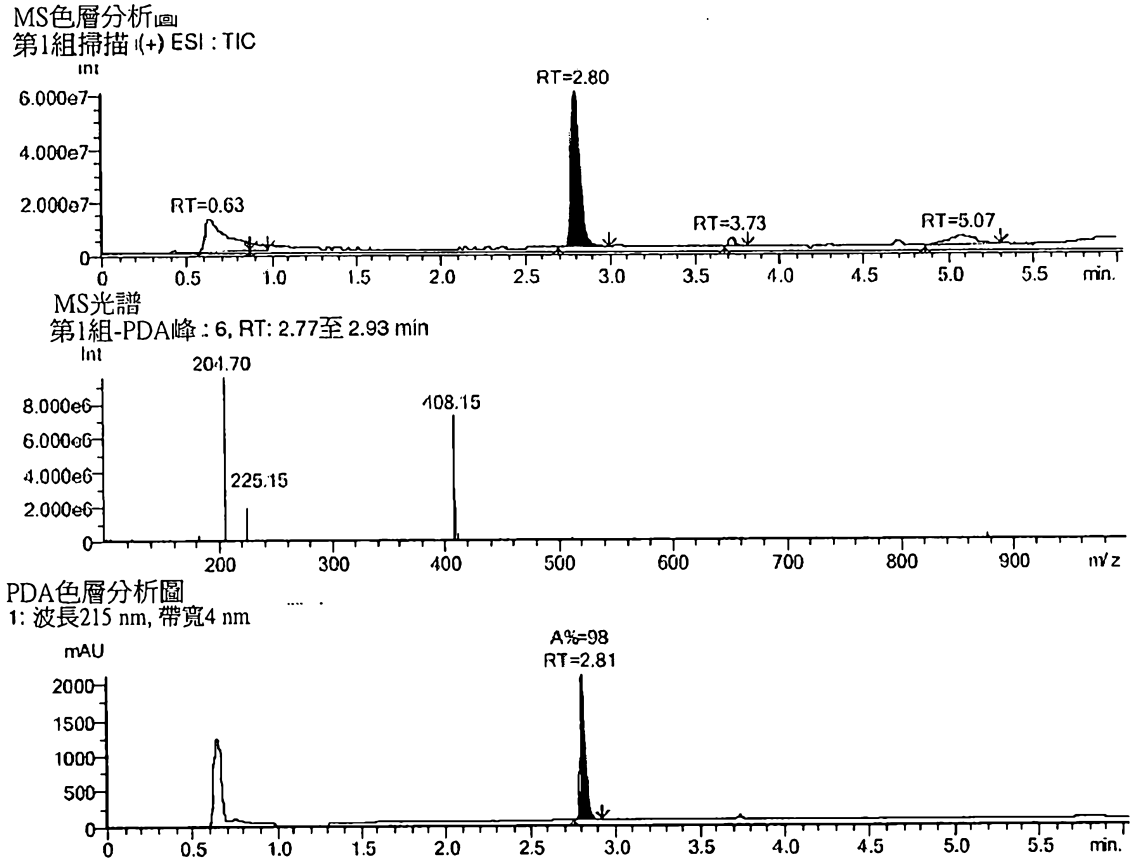
第109圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
4.000e7
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
RT=0.59
RT=3.42
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 8, RT: 3.38至3.56 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
402.15
424.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
2000
1000
0
A%=100
RT=3.44
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

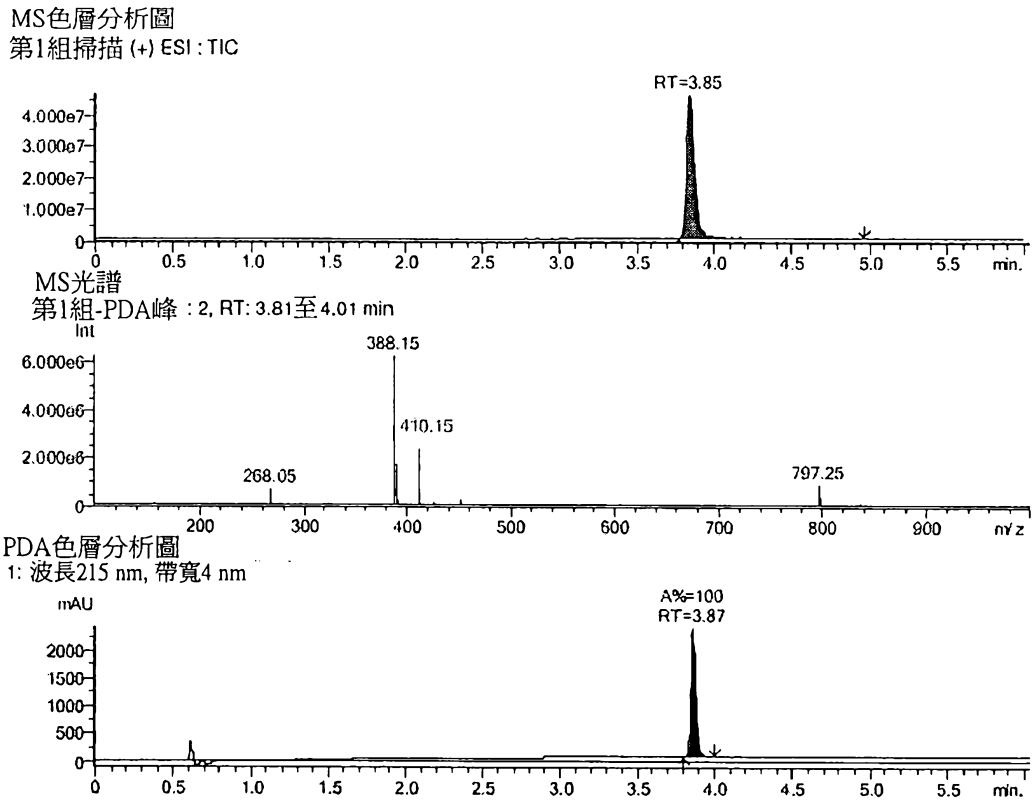
第110圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
2.000e7
1.000e7
0
RT=2.03
RT=2.37
RT=3.51
RT=5.23
RT=5.79
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA : 1, RT: 1.99至2.23 min
Int
1.000e7
5.000e6
0
267.10
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
3000
2000
1000
0
A%=97
RT=2.06
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

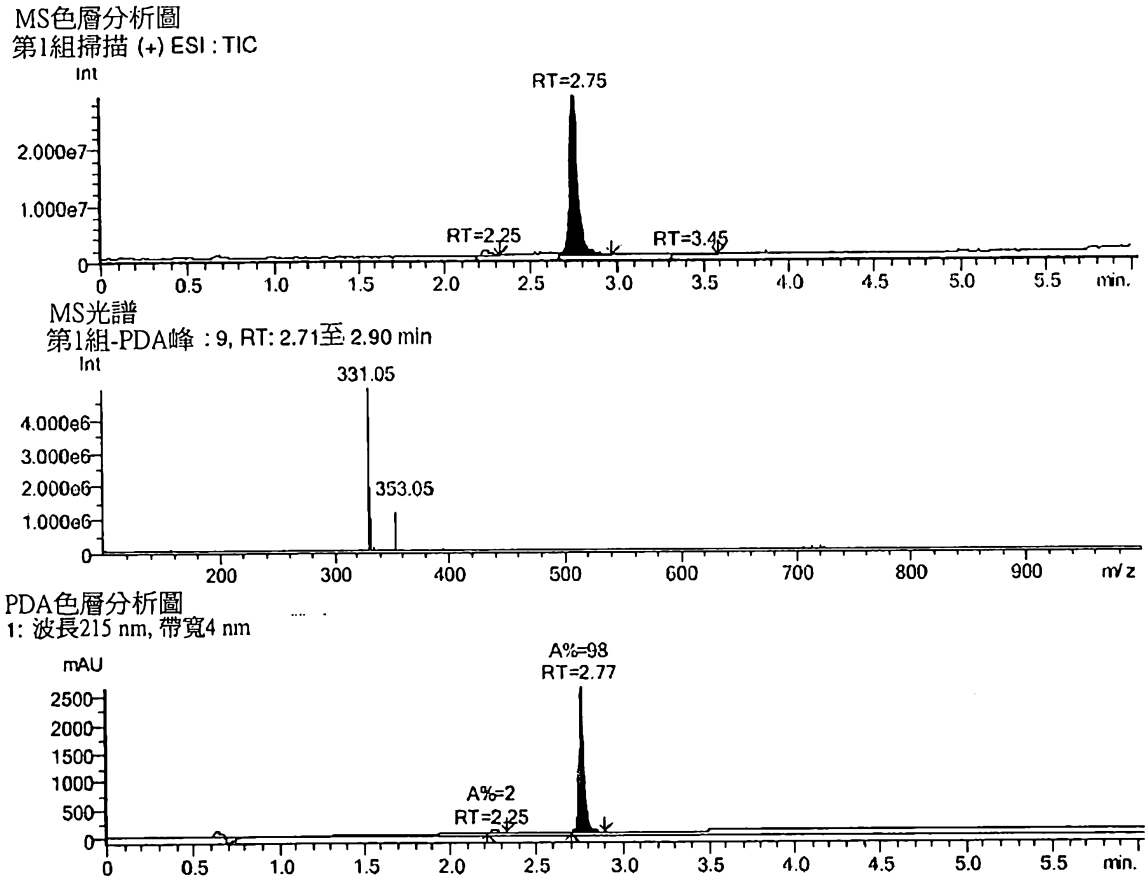
第111圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
6.000e7
4.000e7
2.000e7
0
RT=2.80
RT=0.63
RT=3.73
RT=5.07
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 6, RT: 2.77至 2.93 min
Int
8.000e6
6.000e6
4.000e6
2.000e6
0
204.70
408.15
225.15
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
2000
1500
1000
500
0
A%=98
RT=2.81
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

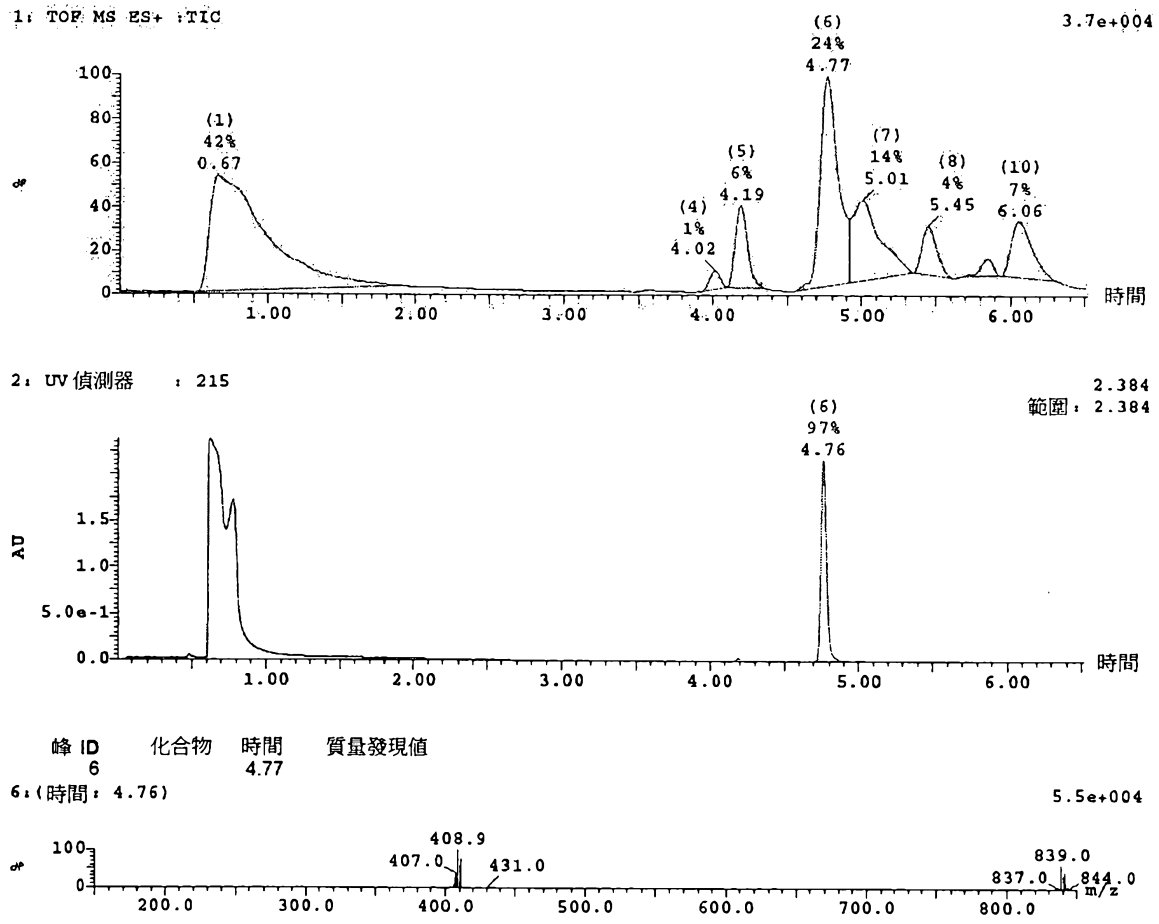
第112圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
RT=3.85
4.000e7
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 2, RT: 3.81至4.01 min
Int
388.15
6.000e6
4.000e6
410.15
2.000e6
268.05
797.25
0
200 300 400 500 600 700 800 900 m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=100
RT=3.87
2000
1500
1000
500
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.

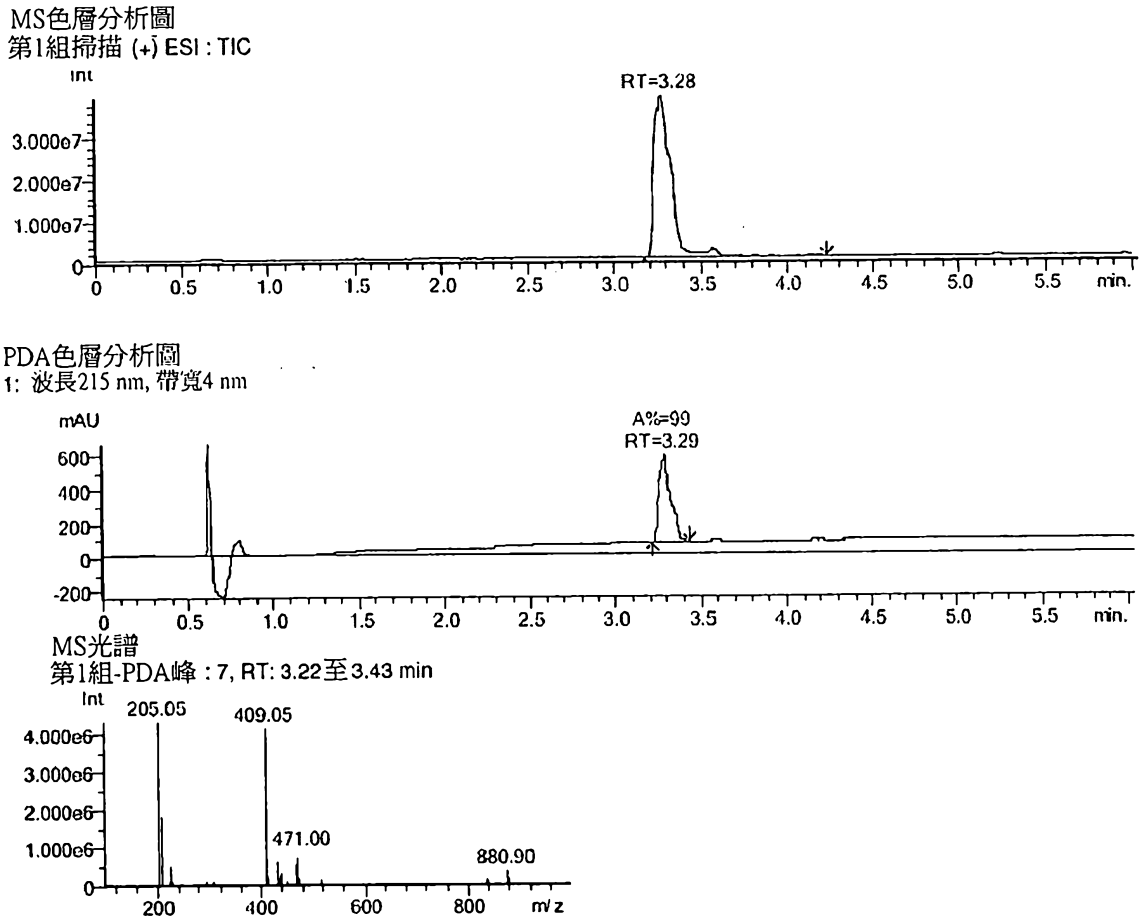
第113圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=2.75
2.000e7
1.000e7
RT=2.25
RT=3.45
0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 9, RT: 2.71至 2.90 min
Int
331.05
4.000e6
3.000e6
2.000e6
1.000e6
353.05
200
300
400
500
600
700
800
900
m/z
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=98
RT=2.77
2500
2000
1500
1000
500
A%=2
RT=2.25
0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
min.

第114圖


1: TOF MS ES+ :TIC
3.7e+004
(1) 42% 0.67
(4) 1% 4.02
(5) 6% 4.19
(6) 24% 4.77
(7) 14% 5.01
(8) 4% 5.45
(10) 7% 6.06
時間
2: UV偵測器 : 215
2.384
範圍: 2.384
(6) 97% 4.76
AU
時間
峰 ID 化合物 時間 質量發現值
6 4.77
6:(時間: 4.76)
5.5e+004
408.9
407.0
431.0
839.0
837.0
844.0
m/z

第115圖


MS色層分析圖
第1組掃描 (+) ESI : TIC
Int
RT=3.28
3.000e7
2.000e7
1.000e7
0
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
PDA色層分析圖
1: 波長215 nm, 帶寬4 nm
mAU
A%=99
RT=3.29
600
400
200
0
-200
0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0 3.5 4.0 4.5 5.0 5.5 min.
MS光譜
第1組-PDA峰 : 7, RT: 3.22至3.43 min
Int
205.05
409.05
471.00
880.90
4.000e6
3.000e6
2.000e6
1.000e6
0
200 400 600 800 m/z

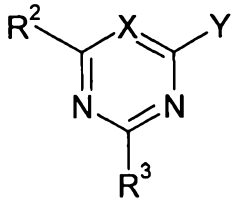
第116圖

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：




(I)