

發明專利說明書

200306838

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92104931

※ 申請日期：92.3.7

※IPC 分類：A61K31/506

壹、發明名稱：(中文/英文)

化學化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

珍妮佛 班尼特

JENNIFER BENNETT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 S-15185

S-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 尼可拉斯 約翰 紐康貝

NICHOLAS JOHN NEWCOMBE

2. 安德魯 彼特 湯瑪斯

ANDREW PETER THOMAS

住居所地址：(中文/英文)

1. 英國契雪省馬萊斯菲德市艾德利公園

ALDERLEY PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 4TG,
UNITED KINGDOM

2. 英國契雪省馬萊斯菲德市艾德利公園

ALDERLEY PARK, MACCLESFIELD, CHESHIRE, SK10 4TG,
UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 UNITED KINGDOM

2. 英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1.英國 2002/03/09 0205693.5

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.英國 2002/03/09 0205693.5

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

3.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於嘧啶衍生物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其具有細胞循環抑制活性，且因此可用於其抗細胞增生（譬如抗癌）活性，及因此可用於治療人類或動物身體之方法中。本發明亦關於製造該嘧啶衍生物之方法，含有彼等之醫藥組合物，及其在藥劑製造上之用途，其係在溫血動物譬如人類中，用於產生抗細胞增生作用。

【先前技術】

被稱為環素之胞內蛋白質族群，係於細胞循環中扮演中樞角色。環素之合成與降解係緊密地受到控制，以致使其表現之程度，係在細胞循環期間波動。環素係結合至環素依賴性絲胺酸 / 蘇胺酸激酶 (CDK)，且此締合作用對細胞內之 CDK（譬如 CDK1、CDK2、CDK4 及 / 或 CDK6）活性係為必要的。雖然各此等因子是如何結合以調節 CDK 活性之精確細節係缺乏瞭解，但在此兩者間之平衡，係指引細胞是否將進展經過細胞循環。

致癌基因與腫瘤抑制基因研究之最近會聚，已確認進入細胞循環之調節，為在腫瘤中之有絲分裂發生之關鍵控制點。再者，CDK 顯示係為多種致癌基因發出訊息途徑之下游。因環素之向上調節及 / 或內源抑制劑之缺失所致之 CDK 活性失調，顯示係為在有絲分裂原發出訊息途徑與腫瘤細胞增生間之重要軸心。

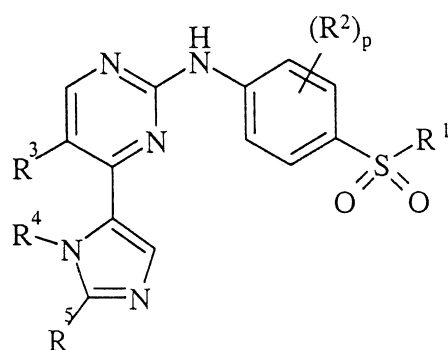
因此，已明瞭的是，細胞循環激酶之抑制劑，特別是 CDK2

、CDK4 及 / 或 CDK6 (其係個別在 S-期、G1-S 及 G1-S 期下操作) 之抑制劑，應有價值地作為細胞增生 (譬如哺乳動物癌細胞之生長) 之選擇性抑制劑。

【發明內容】

本發明係基於發現某些嘧啶化合物會令人驚訝地抑制細胞循環激酶之作用，對 CDK2、CDK4 及 CDK6 顯示選擇性，因此具有抗細胞增生性質。預期此種性質在與進行細胞循環及細胞增生有關聯疾病狀態之治療上，是有價值的，該疾病狀態譬如癌症 (固態腫瘤與白血病)、纖維增生與分化病症、牛皮癬、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性與慢性腎病、動脈粥瘤、動脈粥瘤硬化、動脈再狹窄、自身免疫疾病、急性與慢性發炎、骨質疾病及具有視網膜血管增生之眼部疾病。

因此，本發明係提供下列一般性結構式 (I) 之式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE) 及 (IF) 化合物：

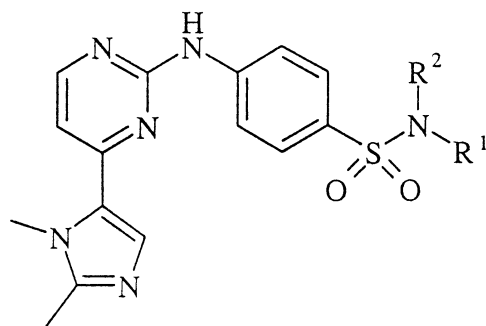


(I)

其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 p 均如下文定義；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

明確言之，根據本發明係提供式 (IA) 化合物：



(IA)

其中：

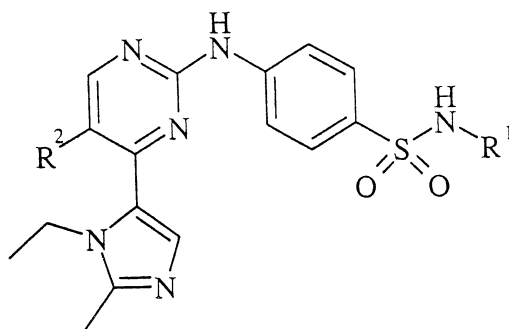
R¹ 為 2-(吡啶基-1-基)乙基、3-(異噁唑-3-基氧基)丙基、2-(異噻唑-3-基氧基)乙基、2-(噻二唑-3-基氧基)乙基、1,3-二羥丙-2-基、1-甲基-1-羥甲基乙基、1,1-二甲基丙基、1-甲基環丙基、第三-丁基、2-嗎福啉基-1,1-二甲基乙基、2-四氫吡咯-1-基-1,1-二甲基乙基、2-甲硫基-1,1-二甲基乙基、1,3-二甲氧基丙-2-基、1-甲氧基丙-2-基、1-羥丙-2-基、1-乙氧基丙-2-基、1-丙氧基丙-2-基、乙氧基乙基或2-甲氧基-1,1-二甲基乙基；且

R² 為 氫；

或 R¹ 與 R² 一起形成 2,2-二甲基氮丙啶-1-基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

根據本發明之另一方面，係提供式 (IB) 化合物：



(IB)

其中：

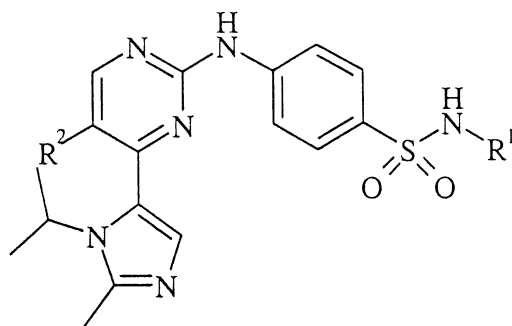
R^1 為吡啶-2-基甲基、2-(2-甲基-1,2,4-三唑-5-基)乙基、2-吡啶-2-基乙基、2-噻吩-3-基乙基、2-(3,5-二甲基三唑-4-基)乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-甲氧基乙基、3-(5-甲基吡唑-4-基)丙基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、2-噻吩-4-基乙基、1,1-二甲基丙-2-炔基、2-乙氧基乙基、2-苯氧基乙基、2-(4-甲氧基苯氧基)乙基、2-(2-甲氧基苯氧基)乙基、2-(乙烯基氧基)乙基、2-(異丙氧基)乙基及2-(丙氧基)乙基；且

R^2 為氫或氰基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是當 R^1 為2-甲氧基乙基時， R^2 為氰基。

根據本發明之另一方面，係提供式 (IC) 化合物：



(IC)

其中：

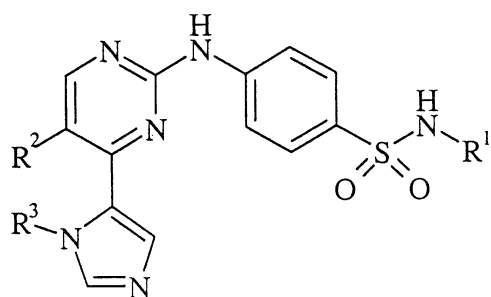
R^1 為氫、雜環基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個羥基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 N,N -(C_{1-6} 烷基) $_2$ 胺基、雜環基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基取代；且其中若雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被 C_{1-6} 烷基或苄基取代；

R^2 為氫、鹵基或氰基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是當 R^1 為 2-甲氧基乙基、環丙基甲基或吡啶-2-基甲基時， R^2 不為氫。

根據本發明之另一方面，係提供式 (ID) 化合物：



(ID)

其中：

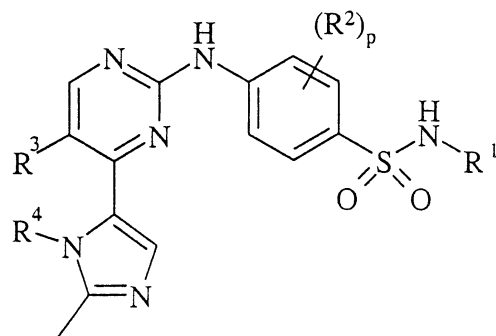
R^1 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮可視情況被一或多個甲基、乙基、乙醯基、2,2,2-三氟乙基或甲氧基乙基取代；

R^2 為氫、鹵基或氰基；

R^3 為 C_{2-6} 烷基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

根據本發明之另一方面，係提供式 (IE) 化合物：



(IE)

其中：

R^1 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被一或多個甲基、乙基、乙醯基、2,2,2-三氟乙基或甲氧基乙基取代；

R^2 為鹵基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

p 為 1-2；其中 R^2 之意義可為相同或不同；

R^3 為氫、鹵基或氰基；

R^4 為 C_{1-4} 烷基；

R^5 為 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基；其中 R^5 可視情況在碳上被一或多個甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；

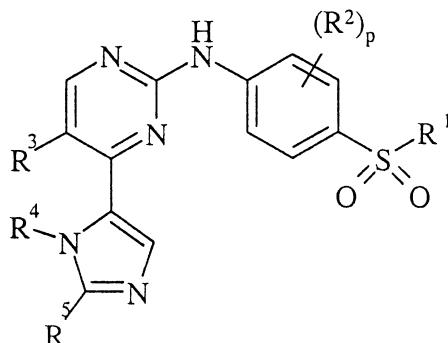
或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是該化合物不為

4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)-2-[2-甲氧基-4-(N-甲基胺磺醯基)-5-甲基

苯胺基]嘧啶。

根據本發明之另一方面，係提供式 (IF) 化合物：



(IF)

其中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二甲胺基、2,2,2-三氟乙氧基、苯基或環丙基甲氧基取代；且其中若該雜環基含有 $-NH-$ 部份基團，則該氮可視情況被一或多個甲基、乙基、乙醯基、2,2,2-三氟乙基或甲氧基乙基取代；

R^2 為鹵基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

p 為 0-2；其中 R^2 之意義可為相同或不同；

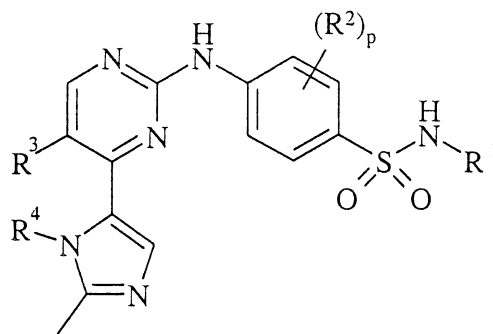
R^3 為氫、鹵基或氰基；

R^4 為 C_{2-6} 烷基；

R^5 為 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基；其中 R^5 可視情況在碳上被一或多個甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

根據本發明之另一方面，係提供式 (IG) 化合物：



(IG)

其中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二甲胺基、2,2,2-三氟乙氧基、苯基或環丙基甲氧基取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被一或多個甲基、乙基、乙醯基、2,2,2-三氟乙基或甲氧基乙基取代；

R^2 為鹵基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

p 為 0-2；其中 R^2 之意義可為相同或不同；

R^3 為氫、鹵基或氰基；

R^4 為正-丙基或 C_{4-6} 烷基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

於本發明之另一方面，係提供式 (IA) 化合物 (如上文所描繪)，其中：

R^1 為 2-(吡啶基-1-基)乙基、3-(異噁唑-3-基氧基)丙基、2-(噻唑-3-基氧基)乙基、2-(噻二唑-3-基氧基)乙基、1,3-二羥丙-2-基

、1-甲基-1-羥甲基乙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基環丙基、2,2-二甲基氮丙啶-1-基、第三-丁基、2-嗎福啉基-1,1-二甲基乙基、2-四氫吡咯-1-基-1,1-二甲基乙基、2-甲硫基-1,1-二甲基乙基、1,3-二甲氧基丙-2-基、1-甲氧基丙-2-基、1-羥丙-2-基、1-乙氧基丙-2-基、1-丙氧基丙-2-基、乙氧基乙基或2-甲氧基-1,1-二甲基乙基；且

R^2 為氫；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

於本發明之另一方面，係提供式 (IB) 化合物 (如上文所描繪)，其中：

R^1 為吡啶-2-基甲基、2-(2-甲基-1,2,4-三唑-5-基)乙基、2-吡啶-2-基乙基、2-噻吩-3-基乙基、2-(3,5-二甲基三唑-4-基)乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-甲氧基乙基、3-(5-甲基吡唑-4-基)丙基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、2-噻吩-4-基乙基、1,1-二甲基丙炔-2-基或2-乙氧基乙基；且

R^2 為氫或氰基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是當 R^1 為2-甲氧基乙基時， R^2 為氰基。

於本發明之另一方面，係提供式 (IC) 化合物 (如上文所描繪)，其中：

R^1 為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；且

R^2 為氫、鹵基或氰基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是當 R^1 為2-甲氧基乙基時， R^2 不為氫。

於本發明之另一方面，係提供式 (IF) 化合物 (如上文所描繪) ，其中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二甲胺基、2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被一或多個甲基、乙基、乙醯基、2,2,2-三氟乙基或甲氧基乙基取代；

R^2 為鹵基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

p 為 0-2；其中 R^2 之意義可為相同或不同；

R^3 為氫、鹵基或氰基；

R^4 為 C_{2-6} 烷基；

R^5 為 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基；其中 R^5 可視情況在碳上被一或多個甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

在本專利說明書中，"烷基"一詞包括直鏈與分枝鏈烷基兩者，但對個別烷基，譬如"丙基"之指稱，係僅專指直鏈變型。例如，" C_{1-6} 烷基"、" C_{2-6} 烷基"、" C_{1-4} 烷基"及" C_{1-3} 烷基"係包括乙基、丙基及異丙基。" C_{4-6} 烷基"之實例包括第三-丁基、異丁基及第二-丁基。但是，對個別烷基，譬如"丙基"之指稱，係僅專指直鏈變型，而對個別分枝鏈烷基，譬如"異丙基"之指稱，係僅專指分枝鏈變型。類似慣例係適

用於其他基團，例如 " C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基"，包括環丙基甲基、1-環丁基乙基及2-環戊基乙基。"鹵基"一詞係指氟基、氯基、溴基及碘基。

在選用取代基係選自"一或多個"基團之情況中，應明瞭的是，此定義係包括所有取代基均選自所指定基團之一，或取代基係選自所指定基團中之兩種或多種。

"雜環基"為飽和、部份飽和或不飽和單環狀環，含有4-6個原子，其中至少一個原子係選自氮、硫或氧，除非另有指明，否則其可經碳或氮連接，及環硫原子可視情況被氧化，而形成S-氧化物。"雜環基"一詞之實例與適當意義係為嗎福啉基、六氫吡啶基、吡啶基、哌喃基、吡咯基、異噻唑基、噻吩基、噻二唑基、六氫吡嗪基、噻唑啶基、硫代嗎福啉基、二氫吡咯基、四氫哌喃基、四氫呋喃基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基及異噁唑基。"雜環基"係適當地為四氫呋喃基。於本發明之另一方面，"雜環基"係適當地為四氫吡咯基、嗎福啉基、六氫吡啶基或四氫呋喃基。

" C_{1-6} 烷氧基"與" C_{1-3} 烷氧基"之實例包括甲氧基、乙氧基及丙氧基。" C_{1-6} 烷氧羰基"之實例包括甲氧羰基、乙氧羰基及第三-丁氧羰基。" $N,N-(C_{1-6}$ 烷氧基) $_2$ 胺基"之實例包括二甲胺基、二乙胺基及甲基乙胺基。" C_{2-6} 烯基"與" C_{2-4} 烯基"之實例為乙烯基、烯丙基及1-丙烯基。" C_{2-4} 炔基"之實例為乙炔基、1-丙炔基及2-丙炔基。" C_{3-6} 環烷基"之實例為環丙基、環丁基、環戊基及環己基。"雜環基 C_{1-3} 烷基"之實例包括

吡啶基甲基、3-嗎福啉基丙基及2-噻啶-2-基乙基。"C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基"之實例為2-甲氧基乙基、乙氧基甲基、2-乙氧基丙基及2-乙氧基乙基。"C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷氧基"之實例為2-甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基、2-乙氧基丙氧基及2-乙氧基乙氧基。

本發明化合物之適當藥學上可接受之鹽，係為例如足夠鹼性之本發明化合物之酸加成鹽，例如與無機或有機酸之酸加成鹽，該酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟醋酸、檸檬酸或順丁烯二酸。此外，足夠酸性之本發明化合物之適當藥學上可接受鹽，係為鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽，銨鹽，或與會提供生理學上可接受陽離子之有機鹼之鹽，例如與甲胺、二甲胺、三甲胺、六氫吡啶、嗎福啉或參-(2-羥乙基)胺之鹽。

含有羧基或羥基之式(I)化合物之活體內可水解酯，係為例如藥學上可接受之酯，其係於人類或動物身體中水解，以產生母體酸或醇。羧基之適當藥學上可接受酯類，包括C₁₋₆烷氧基甲基酯類，例如甲氧基甲基，C₁₋₆烷氧基甲基酯類，例如三甲基乙氧基氧基甲基，酞基酯類，C₃₋₈環烷氧基羧基氧基C₁₋₆烷基酯類，例如1-環己羧基氧基乙基；1,3-二氧五環烯-2-酮基甲基酯類，例如5-甲基-1,3-二氧五環烯-2-酮基甲基；及C₁₋₆烷氧基羧基氧基乙基酯類，例如1-甲氧基羧基氧基乙基，並可於本發明化合物中之任何羧基處形成。

含有羥基之式(I)化合物之活體內可水解酯，包括無機酯類，譬如磷酸酯類，與 α -鹵氧基烷基醚類，及相關化合物，

其係由於酯分解之活體內水解之結果，而得母體羥基。 α -醯氧基烷基醚類之實例，包括乙醯氧基甲氧基與2,2-二甲基丙醯氧基-甲氧基。對羥基之活體內可水解酯形成基之選擇，包括烷醯基、苯甲醯基、苯乙醯基，及經取代之苯甲醯基與苯乙醯基，烷氧羰基(以獲得碳酸烷基酯類)、二烷基胺甲醯基與N-(二烷基氨基)-N-烷基胺甲醯基(以獲得胺基甲酸酯類)、二烷基氨基乙醯基及羧基乙醯基。於苯甲醯基上之取代基實例，包括嗎福啉基與六氫吡啶基，從環氮原子經由亞甲基連結至苯甲醯基環之3-或4-位置。

一些式(I)化合物可具有對掌中心及/或幾何異構中心(E-與Z-異構物)，且應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種具有CDK抑制活性之光學、非對映異構物及幾何異構物。

本發明係關於具有CDK抑制活性之式(I)化合物之任何及所有互變異構形式。特定言之，熟諳此藝之讀者將明瞭，當 R^4 為氫時，如式(I)中所畫出之咪唑環可互變異構化。

亦應明瞭的是，某些式(I)化合物可以已溶劑化合以及未溶劑化合形式，例如水合形式存在。應明瞭的是，本發明係涵蓋所有此種具有CDK抑制活性之溶劑化合形式。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及p之適當意義如下。此種意義可在適當情況下，伴隨著前文或後文界定之任何定義、申請專利範圍或具體實施例一起使用。

對式(IC)化合物而言

R^1 為氫或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基。

R^1 為甲基、甲氧基乙基或乙氧基乙基。

R^1 為 氫、甲基、乙基、丙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-丙氧基乙基、2-異丙氧基乙基、3-(第三-丁氧基)丙基、3-乙氧基丙基及六氫吡啶基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個羥基、羧基、甲氧基、甲氧羰基、第三-丁氧羰基、二甲胺基、二乙胺基、環丙基、2-乙氧基乙氧基、四氫吡咯基、嗎福啉基或六氫吡啶基取代；且其中若該四氫吡咯基或六氫吡啶基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被甲基、乙基或苄基取代。

R^1 為 氫、2-甲氧基乙基、甲基、2-乙氧基乙基、2-異丙氧基乙基、2-丙氧基乙基、2-(環丙基甲氧基)乙基、3-(第三-丁氧基)丙基、3-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]丙基、3-(2-甲氧基乙氧基)丙基、羧甲基、第三-丁氧羰基甲基、2-羥乙基、2-(N-甲基四氫吡咯-2-基)乙基、N-乙基四氫吡咯-2-基甲基、2-四氫吡咯-1-基乙基、2-嗎福啉基乙基、3-嗎福啉基丙基、N-苄基六氫吡啶-4-基、2-六氫吡啶-1-基乙基、2-二甲胺基乙基、2-二乙胺基乙基或甲氧羰基甲基。

R^2 為 氫或鹵基。

R^2 為 氫或溴基。

一種式 (IC) 化合物(如上文所描繪)，其中：

R^1 為 氫、甲基、乙基、丙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-丙氧基乙基、2-異丙氧基乙基、3-(第三-丁氧基)丙基、3-乙氧基丙基及六氫吡啶基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個羥基、羧基、甲氧基、甲氧羰基、第三-丁氧羰基、二甲胺基、二乙胺基、環丙基、2-乙氧基乙氧基、四氫吡咯基

、嗎福啉基或六氫吡啶基取代；且其中若該四氫吡咯基或六氫吡啶基含有-NH-部份基團，則該氮可視情況被甲基、乙基或苄基取代；且

R^2 為氫或鹵基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是當 R^1 為2-甲氧基乙基或環丙基甲基時， R^2 不為氫。

一種式(IIc)化合物(如上文所描繪)，其中：

R^1 為氫、2-甲氧基乙基、甲基、2-乙氧基乙基、2-異丙氧基乙基、2-丙氧基乙基、2-(環丙基甲氧基)乙基、3-(第三-丁氧基)丙基、3-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]丙基、3-(2-甲氧基乙氧基)丙基、羧甲基、第三-丁氧羰基甲基、2-羥乙基、2-(N-甲基四氫吡咯-2-基)乙基、N-乙基四氫吡咯-2-基甲基、2-四氫吡咯-1-基乙基、2-嗎福啉基乙基、3-嗎福啉基丙基、N-苄基六氫吡啶-4-基、2-六氫吡啶-1-基乙基、2-二甲胺基乙基、2-二乙胺基乙基或甲氧羰基甲基；且

R^2 為氫或溴基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是當 R^1 為2-甲氧基乙基時， R^2 不為氫。

對式(IIId)化合物而言

R^1 為 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一個甲氧基取代。

R^1 為環丙基、2-甲氧基乙基或四氫呋喃-2-基甲基。

R^1 為 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲氧基或乙氧基取代。

R^1 為環丙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基或四氫呋喃-2-基甲基。

R^2 為氫。

R^3 為乙基或異丙基。

R^3 為乙基、丙基或異丙基。

一種式 (ID) 化合物(如上文所描繪)，其中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲氧基或乙氧基取代；

R^1 為氫；及

R^3 為乙基、丙基或異丙基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

一種式 (ID) 化合物(如上文所描繪)，其中：

R^1 為環丙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基或四氫呋喃-2-基甲基；

R^2 為氫；及

R^3 為乙基、丙基或異丙基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

對式 (IE) 化合物而言

R^1 為氫或 C_{1-4} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一個甲氧基取代。

R^1 為氫或 2-甲氧基乙基。

R^2 為鹵基。

R^2 為氟基。

p 為 1。

R^3 為 氫。

R^4 為 甲基。

一種式 (IE) 化合物 (如上文所描繪)，其中：

R^1 為 氫 或 C_{1-4} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一個甲氧基取代；

R^2 為 鹵基；

p 為 1；

R^3 為 氫；及

R^4 為 甲基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

一種式 (IE) 化合物 (如上文所描繪)，其中：

R^1 為 氫 或 2-甲氧基乙基；

R^2 為 氟基；

p 為 1；

R^3 為 氫；及

R^4 為 甲基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

對式 (IF) 化合物而言

R^1 為 C_{1-4} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲氧基、三氟甲基或二甲胺基取代。

R^1 為 甲基、3-二甲胺基丙基、3-甲氧基丙基、3,3,3-三氟丙基或丁基。

R^1 為 C_{1-4} 烷基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二甲胺基或苯基

取代。

R^1 為甲基、3-二甲胺基丙基、3-甲氧基丙基、3,3,3-三氟丙基、丁基、苄基、四氫呋喃-2-基甲基、3-乙氧基丙基或3-嗎福啉基丙基。

p 為 0。

R^3 為氫。

R^3 為氫或鹵基。

R^3 為氫或溴基。

R^4 為異丙基。

R^5 為甲基。

一種式 (IF) 化合物 (如上文所描繪)，其中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二甲胺基或苯基取代；

p 為 0；

R^3 為氫或鹵基；

R^4 為異丙基；及

R^5 為甲基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

一種式 (IF) 化合物 (如上文所描繪)，其中：

R^1 為甲基、3-二甲胺基丙基、3-甲氧基丙基、3,3,3-三氟丙基、丁基、苄基、四氫呋喃-2-基甲基、3-乙氧基丙基或3-嗎福啉基丙基。

p 為 0；

R^3 為 氫 或 溴 基 ；

R^4 為 異 丙 基 ； 及

R^5 為 甲 基 ；

或 其 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 或 活 體 內 可 水 解 酯 。

對 式 (IG) 化 合 物 而 言

R^1 為 C_{1-4} 烷 基 或 C_{3-6} 環 烷 基 ； 其 中 R^1 可 視 情 況 在 碳 上 被 一
或 多 個 甲 氧 基 或 乙 氧 基 取 代 。

R^1 為 2- 甲 氧 基 乙 基 、 2- 乙 氧 基 乙 基 或 環 丙 基 。

p 為 0 。

R^3 為 氫 。

R^4 為 正 - 丙 基 或 異 丁 基 。

一 種 式 (IG) 化 合 物 (如 上 文 所 描 繪) ， 其 中 ；

R^1 為 C_{1-4} 烷 基 或 C_{3-6} 環 烷 基 ； 其 中 R^1 可 視 情 況 在 碳 上 被 一
或 多 個 甲 氧 基 或 乙 氧 基 取 代 ；

p 為 0 ；

R^3 為 氫 ； 及

R^4 為 正 - 丙 基 或 異 丁 基 ；

或 其 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 或 活 體 內 可 水 解 酯 。

R^1 為 2- 甲 氧 基 乙 基 、 2- 乙 氧 基 乙 基 或 環 丙 基 ；

p 為 0 ；

R^3 為 氫 ； 及

R^4 為 正 - 丙 基 或 異 丁 基 ；

或 其 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 或 活 體 內 可 水 解 酯 。

於 本 發 明 之 另 一 方 面 ， 本 發 明 之 特 定 化 合 物 係 為 實 例 之 任

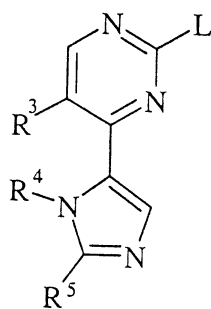
一個，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

本發明之特定方面係關於式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽。

為避免疑惑，於本文中所述，指稱式(I)化合物之本發明任何方面，亦關於式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)化合物。

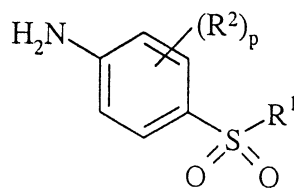
本發明之另一方面係提供一種製備式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯之方法，此方法(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及p，除非另有指明，否則係如式(I)中之定義，或其中若任何 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及p未被定義於式(I)中，則 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及/或 R^5 係為氫及/或p為0)包括：

方法a) 式(II)嘓啉：



(II)

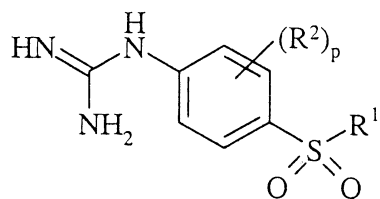
其中L為可置換基團；與式(III)苯胺之反應：



(III)

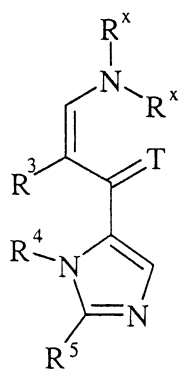
或

方法b)使式(IV)化合物：



(IV)

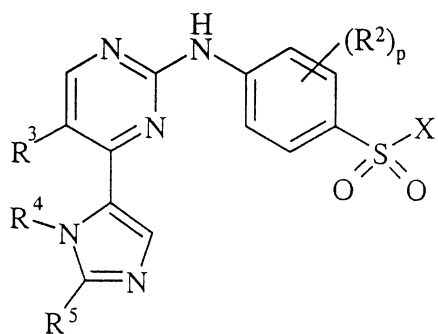
與式(V)化合物反應：



(V)

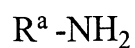
其中T為O或S；R^x可為相同或不同，且係為C₁₋₆烷基；

方法c)對式(I)化合物，其中R¹為胺基或R¹-NH₂-基團而言；使式(VI)嘓啉：



(VI)

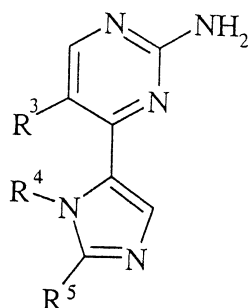
其中X為可置換基團；與式(VII)胺反應：



(VII)

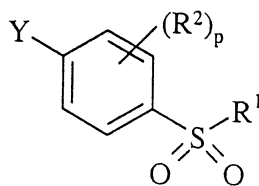
其中 R^a 為氫或 R^1 ；

方法 *d*) 使式 (VIII) 嘧啶



(VIII)

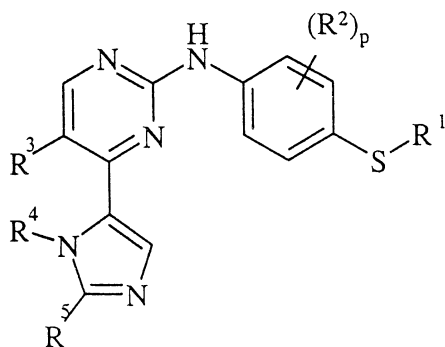
與式 (IX) 化合物反應：



(IX)

其中 Y 為可置換基團；

方法 *e*) 對式 (IF) 化合物而言；使式 (X) 化合物氧化：



(X)

然後，若必要，則：

i) 使式 (I) 化合物轉化成另一種式 (I) 化合物；

ii) 移除任何保護基；

iii) 形成藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

L 為可置換基團，L 之適當意義為例如鹵基或磺醯基氧基，例如氯基、溴基、甲烷磺醯基氧基或甲苯-4-磺醯基氧基。

X 為可置換基團，X 之適當意義為例如氟基或氯基。較佳為 X 為氟基。

Y 為可置換基團，Y 之適當意義為例如鹵基或磺醯基氧基，例如溴基、碘基或三氟甲烷磺醯基氧基。較佳為 Y 為碘基。

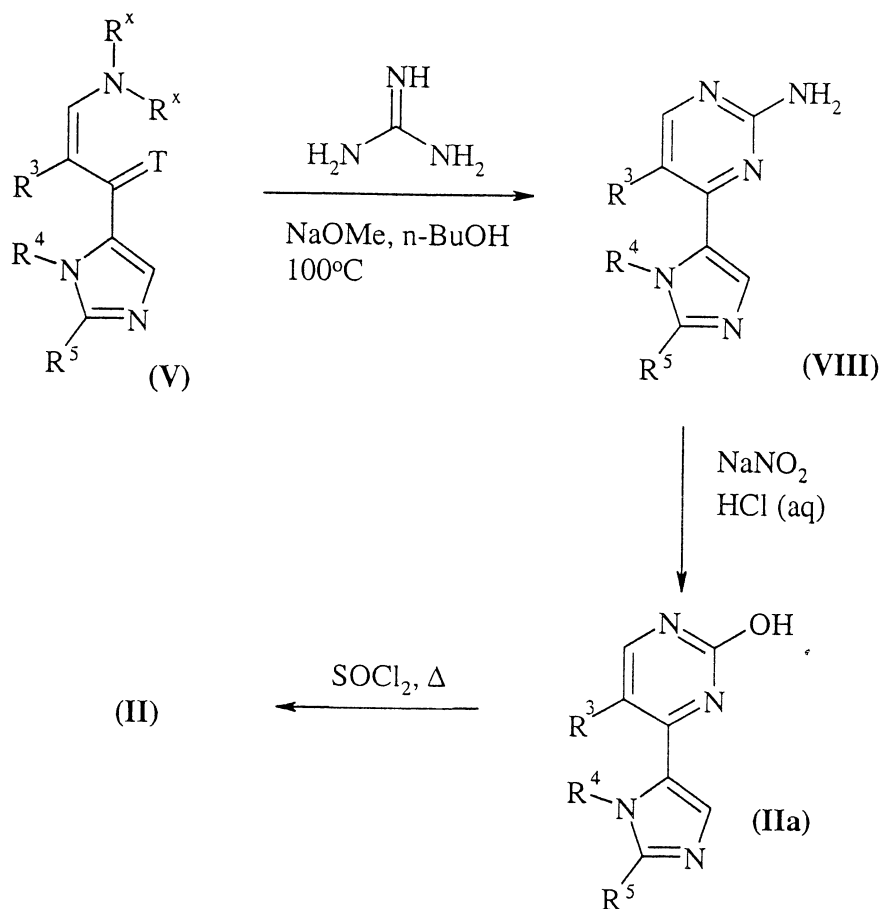
關於上述反應之特定反應條件如下。

方法 a) 式 (II) 嘧啶與式 (III) 苯胺可一起反應：

i) 於適當溶劑存在下，例如酮，譬如丙酮，或醇，譬如乙醇或丁醇，或芳族烴，譬如甲苯或 N-甲基四氫吡咯，視情況於適當酸存在下，例如無機酸，譬如鹽酸或硫酸，或有機酸，譬如醋酸或甲酸（或適當路易斯酸），及在 0°C 至回流範圍之溫度下，較佳為回流；或

ii) 於標準 Buchwald 條件下（例如參閱 *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215；*J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451；*J. Org. Chem.*, **62**, 1568 與 6066），例如於醋酸鈹存在下，在適當溶劑中，例如芳族溶劑，譬如甲苯、苯或二甲苯，使用適當鹼，例如無機鹼，譬如碳酸鈉，或有機鹼，譬如第三-丁醇鉀，於適當配位體存在下，譬如 2,2'-雙（二苯基膦基）-1,1'-聯萘，且在 25 至 80°C 範圍之溫度下。

其中 L 為氯基之式 (II) 嘧啶，可根據圖式 I 製成：

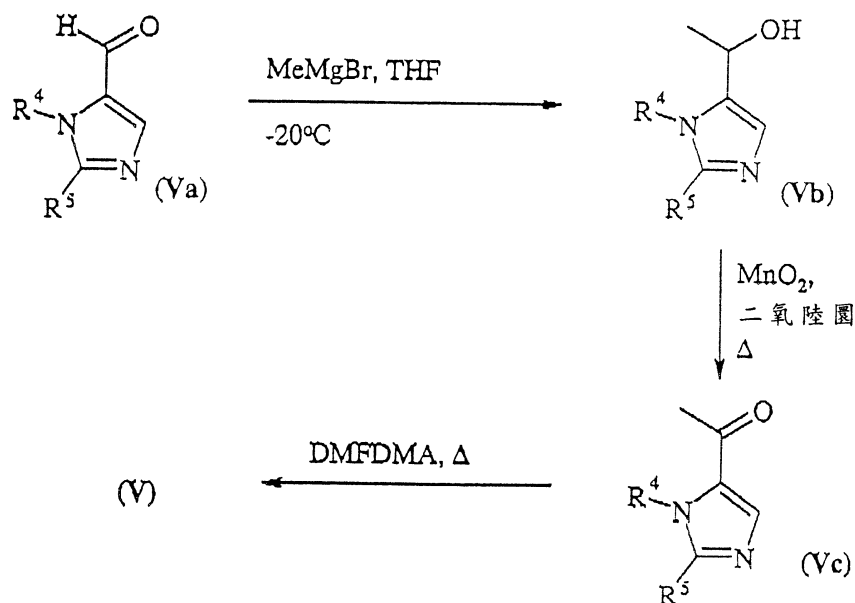


圖式 1

式 (III) 苯胺係為市購可得之化合物，或其係為文獻上已知，或其係藉由此項技藝中已知之標準方法製成。

方法 b) 式 (IV) 化合物與式 (V) 化合物係一起反應，於適當溶劑中，譬如 N-甲基四氫吡咯酮或丁醇，在 $100\text{-}200^\circ\text{C}$ 範圍之溫度下，較佳係在 $150\text{-}170^\circ\text{C}$ 之範圍內。反應較佳係於適當鹼例如氫化鈉、甲醇鈉或碳酸鉀存在下進行。

式 (V) 化合物可根據圖式 2 製成：

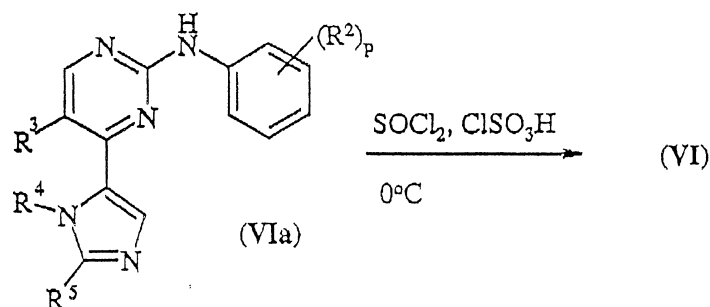


圖式2

式 (IV) 與 (Va) 化合物係為市購可得之化合物，或其係為文獻上已知，或其係藉由此項技藝中已知之標準方法製成。

方法c) 式 (VI) 化合物與式 (VII) 胺類可一起反應，於惰性溶劑存在下，譬如 N-甲基四氫吡咯酮或吡啶，於鹼存在下，例如無機鹼，譬如碳酸鈉，或於有機鹼存在下，譬如過量 (VII)，及在 25 至 80°C 範圍之溫度下進行。

式 (VI) 化合物 (其中 X 為氯基) 可根據圖式3製成：



圖式3

式 (VIa) 化合物可根據方法a、方法b或方法d製成，但其中化合物 (III)、(IV) 及 (IX) 未被 R¹SO₂-取代。

方法d) 式(VIII)化合物與式(IX)胺類可一起反應，在如方法a中所述之標準Buchwald條件下進行。

式(VIII)化合物之合成係描述於圖式1中。

式(IX)化合物係為市購可得之化合物，或其係為文獻上已知，或其係藉由此項技藝中已知之標準方法製成。

式(VI)胺類係為市購可得之化合物，或其係為文獻上已知，或其係藉由此項技藝中已知之標準方法製成。

方法e) 式(X)化合物可於標準硫氧化條件下氧化；例如，使用過氧化氫與三氟醋酸，在溫度下，或於甲醇與丙酮中之生氧劑(oxone)；或醋酸丁酯中之異丙醇鈦與氫過氧化異丙苯；在0°C至回流範圍之溫度下，較佳係在於或接近室溫。

式(X)化合物可使用上文關於製備式(II)化合物所述之方法製成，但其中式(II)硫為硫化物。

本發明之一方面係提供一種製備式(I)化合物之方法，其係為選自方法a)、方法b)、方法c)或方法d)之方法。

於本發明之另一方面係提供一種製備式(II)化合物之方法，其係為方法e)。

應明瞭的是，於本發明化合物中之某些不同環取代基，可藉由標準芳香族取代反應引進，或藉習用官能基修正而產生，無論是在上文所提及方法之前或緊接於後，且其本身係被包含在本發明之方法方面中。此種反應與修正包括例如利用芳香族取代反應引進取代基、取代基之還原作用、取代基之烷基化作用及取代基之氧化作用。關於此種程序之試劑與反應條件，係為化學技藝上所習知。芳香族取代

反應之特定實例，包括使用濃硝酸引進硝基，使用例如鹵化醯與路易士酸(譬如三氯化鋁)於Friedel Crafts條件下引進醯基；使用烷基鹵化物與路易士酸(譬如三氯化鋁)於Friedel Crafts條件下引進烷基；及引進鹵基。修正之特定實例，包括使硝基還原成胺基，其方式是例如使用鎳觸媒進行催化氫化，或使用鐵，於鹽酸存在下處理，伴隨著加熱；使烷硫基氧化成烷基亞磺醯基或烷基磺醯基。

亦應明瞭的是，在本文中所提及之一些反應中，可能必須/想要保護化合物中之任何敏感性基團。其中必須或想要保護之情況，及關於保護之適當方法，係為熟諳此藝者所已知。習用保護基可根據標準實務使用(關於說明可參閱T.W. Green, 有機合成上之保護基, John Wiley & Sons, 1991)。因此，若反應物包含一些基團，譬如胺基、羧基或羥基，則一般可能期望在本文所提及之一些反應中保護此基團。

對於胺基或烷胺基之適當保護基，係為例如醯基，例如烷醯基，譬如乙醯基，烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基或第三-丁氧羰基，芳基甲氧羰基，例如苄氧羰基，或芳醯基，例如苯甲醯基。關於上文保護基之去除保護條件，必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如醯基，譬如烷醯基，或烷氧羰基或芳醯基，可藉由例如水解作用，使用適當鹼，譬如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或鈉，而被移除。或者，醯基，譬如第三-丁氧羰基，可藉由例如以適當酸譬如鹽酸、硫酸或磷酸或三氟醋酸處理而被移除，及芳基甲氧羰基，譬如苄氧羰基，可例如於觸媒譬如鈀/碳上，

藉由氫化作用，或經由以路易士酸例如參(三氟醋酸)硼處理，而被移除。對於一級胺基之適當替代保護基為例如酞醯基，其可經由以烷基胺，例如二甲胺基丙胺，或以肼處理而被移除。

對於羥基之適當保護基為例如鹽基，例如烷鹽基，譬如乙鹽基，芳鹽基，例如苯甲鹽基，或芳基甲基，例如苄基。關於上文保護基之去除保護條件，係必須隨著保護基之選擇而改變。因此，例如鹽基，譬如烷鹽基或芳鹽基可藉由例如水解作用，使用適當鹼，譬如鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鋰或鈉，而被移除。或者，芳基甲基，譬如苄基，可例如使用觸媒譬如鈀 / 碳，藉由氫化作用而被移除。

對於羧基之適當保護基係為例如酯化基團，例如甲基或乙基，其可例如使用鹼，譬如氫氧化鈉，藉由水解作用，而被移除，或例如第三-丁基，其可例如使用酸，例如有機酸，譬如三氟醋酸處理，而被移除，或例如苄基，其可例如使用觸媒，譬如鈀 / 碳，藉由氫化作用而被移除。

保護基可在合成中之任何合宜階段下，使用化學技藝上習知之習用技術移除。

如前文所述，於本發明中定義之化合物係具有抗細胞增生活性，譬如抗癌活性，咸信其係源自於此化合物之CDK抑制活性。此等性質可例如使用詳述於WO 02/04429中之程序評估。

雖然式(I)化合物之藥理學性質會隨著結構變化而改變，但一般而言，式(I)化合物所具有之活性可在250 μ M至1 nM範圍內之IC₅₀濃度或劑量下，於WO 02/04429中所述之活體外檢

測中証實。

本發明化合物之典型 IC_{50} 值，當在WO 02/04429中所述之SRB檢測中測試時，係在1 mM至1 nM之範圍內。

根據本發明之另一方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式(I)嘧啶衍生物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

此組合物可呈適合口服投藥之形式，例如作成片劑或膠囊，作成無菌溶液、懸浮液或乳化液供非經腸注射(包括靜脈內、皮下、肌內、血管內或灌注)，作成軟膏或乳膏供局部投藥，或作成栓劑供直腸投藥。

一般而言，上述組合物可以習用方式，使用習用賦形劑製成。

式(I)化合物通常係以每平方米動物身體面積，於5-5000毫克之範圍內，意即大約0.1-100毫克/公斤之單位劑量下，投予溫血動物，且這通常係提供治療上有效之劑量。單位劑量形式，譬如片劑或膠囊，經常含有例如1-250毫克活性成份。較佳係採用1-50毫克/公斤範圍內之日服劑量。但是，此日服劑量係必須依待治療之宿主、特定投藥途徑及被治療疾病之嚴重性而改變。因此，最適宜劑量可由正在治療任何特定病患之執業醫師決定。

根據本發明之另一方面，係提供如前文定義之式(II)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，供使用於藉由療法以治療人類或動物身體之方法中。

吾人已發現，於本發明中定義之化合物或其藥學上可接受

之鹽或活體內可水解酯，係為有效細胞循環抑制劑(抗細胞增生劑)，咸信此性質係源自於其CDK抑制性質。因此，預期本發明化合物可用於治療單獨或部份藉由CDK酶所媒介之疾病或醫療症狀，意即此等化合物可在需要此種治療之溫血動物中，用以產生CDK抑制作用。因此，本發明化合物係提供一種治療惡性細胞增生之方法，其特徵為抑制CDK酶，意即此等化合物可用以產生單獨或一部份藉由CDK之抑制所媒介之抗增生作用。預期本發明之此種化合物具有廣範圍之抗癌性質，因CDK係與許多一般人類癌症有關聯，譬如白血病，及乳房、肺臟、結腸、直腸、胃、前列腺、膀胱、胰臟及卵巢癌。因此，預期本發明化合物將具有抵抗此等癌症之抗癌活性。此外，預期本發明化合物將具有抵抗一範圍之白血病、淋巴樣惡性病及固態腫瘤，譬如在一些組織例如肝臟、腎臟、前列腺及胰臟中之癌瘤與肉瘤之活性。特定言之，預期本發明之此種化合物可有利地減緩例如結腸、乳房、前列腺、肺臟及皮膚之原發性與再發生固態腫瘤之生長。更特定言之，預期本發明之此種化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，會抑制與CDK有關聯之原發性與再發生固態腫瘤之生長，尤其是顯著地依賴CDK之腫瘤，關於其生長與擴展，包括例如結腸、乳房、前列腺、肺臟、女陰及皮膚之某些腫瘤。特定言之，"癌症"係選自白血病、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、胰癌、卵巢癌、肝癌、腎癌、皮膚癌及女陰之癌症。

進一步預期本發明化合物將在廣範圍其他疾病狀態中具有抵抗其他細胞增生疾病之活性，該疾病包括白血病、纖維增生與分化病症、牛皮癬、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性與慢性腎病、動脈粥瘤、動脈粥瘤硬化、動脈再狹窄、自身免疫疾病、急性與慢性發炎、骨質疾病及具有視網膜血管增生之眼部疾病。

因此，根據本發明之此方面，係提供如前文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯作為藥劑使用；及如前文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯在藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中，用於產生細胞循環抑制(抗細胞增生)作用。特定言之，抑制作用係藉由CDK2、CDK4及/或CDK6，尤其是CDK2之抑制，以防止其進入或進展經過S期而產生。

根據本發明之另一項特徵，係提供如前文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，用於藥劑之製造，以用於治療癌症(固態腫瘤與白血病)、纖維增生與分化病症、牛皮癬、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性與慢性腎病、動脈粥瘤、動脈粥瘤硬化、動脈再狹窄、自身免疫疾病、急性與慢性發炎、骨質疾病及具有視網膜血管增生之眼部疾病，特別是於癌症之治療上。

根據本發明此方面之進一步特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中，產生細胞循環抑制(抗細胞增生)作用之方法，其包括對該動物投予有效量之如緊接於上文

所定義之化合物。特定言之，抑制作用係藉由CDK2、CDK4及/或CDK6，尤其是CDK2之抑制，以防止進入或進展經過S期而產生。

根據本發明此方面之進一步特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中，產生細胞循環抑制(抗細胞增生)作用之方法，其包括對該動物投予有效量之如前文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。特定言之，抑制作用係藉由CDK2、CDK4及/或CDK6，尤其是CDK2之抑制，以防止進入或進展經過S期而產生。

根據本發明此方面之另一個特徵，係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中，治療癌症(固態腫瘤與白血病)、纖維增生與分化病症、牛皮癬、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性與慢性腎病、動脈粥瘤、動脈粥瘤硬化、動脈再狹窄、自身免疫疾病、急性與慢性發炎、骨質疾病及具有視網膜血管增生之眼部疾病之方法，其包括對該動物投予有效量之如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

特定言之，其係提供一種在需要治療之溫血動物譬如人類中，治療癌症之方法，其包括對該動物投予有效量之如前文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

於本發明之另一方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑，供使用

於溫血動物譬如人類中，以產生細胞循環抑制(抗細胞增生)作用。

於本發明之另一方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑，在溫血動物譬如人類中，用於治療癌症(固態腫瘤與白血病)、纖維增生與分化病症、牛皮癬、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性與慢性腎病、動脈粥瘤、動脈粥瘤硬化、動脈再狹窄、自身免疫疾病、急性與慢性發炎、骨質疾病及具有視網膜血管增生之眼部疾病。

於本發明之另一方面，係提供一種醫藥組合物，其包含如前文定義之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑，在溫血動物譬如人類中，用於治療癌症。

藉由抑制必要之S-期引發活性，譬如CDK2引發作用，以防止細胞進入DNA合成中，亦可用於保護身體之正常細胞，免於循環專一藥劑之毒性。CDK2或4之抑制，將防止進展至正常細胞之細胞循環中，其可限制會作用在S-期、G2或有絲分裂處之循環專一藥劑之毒性。此種保護可造成防止通常與此等藥劑有關聯之毛髮掉落。

因此，於本發明之另一方面，係提供如上文定義之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，作為細胞保護劑使用。

因此，於本發明之另一方面，係提供如上文定義之式(I)化

合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，用於防止由於使用藥劑治療惡性症狀而發生之毛髮掉落。

用於治療惡性症狀而已知會造成毛髮掉落之藥劑之實例，包括烷基化劑，譬如依發斯醯胺(ifosfamide)與環磷醯胺；抗代謝物，譬如胺甲喋呤、5-氟尿嘧啶、真西塔賓(gemcitabine)及阿糖胞苷；長春花植物鹼及類似物，譬如長春新鹼、長春花鹼、長春花素、威諾賓(vinorelbine)；紅豆杉烷類，譬如培克里他索(paclitaxel)與多謝他索(docetaxel)；拓撲異構酶I抑制劑，譬如伊林托提肯(irinotecan)與拓波提肯(topotecan)；細胞毒性抗生素，譬如多克索紅菌素、道諾紅菌素、絲裂黃酮(mitoxantrone)、放線菌素-D及絲裂霉素；及其他，譬如衣托糖苷(etoposide)與崔替諾因(tretinoin)。

於本發明之另一方面，式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，可伴隨著一或多種上述藥劑一起投藥。在此情況中，式(I)化合物可藉由系統或非系統方式投藥。特定言之，式(I)化合物可藉由非系統方式投藥，例如局部投藥。

因此，在本發明之另一項特徵中，係提供一種於使用藥劑治療一或多種惡性症狀期間，在溫血動物譬如人類中，防止毛髮掉落之方法，其包括對該動物投予有效量之式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

於本發明之另一項特徵中，係提供一種於使用藥劑治療一或多種惡性症狀期間，在溫血動物譬如人類中，防止毛髮掉落之方法，其包括對該動物投予有效量之式(I)化合物，

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，且同時、相繼或個別投予有效量之該藥劑。

根據本發明之另一方面，係提供一種醫藥組合物，用於防止由於使用藥劑治療惡性症狀而發生之毛髮掉落，其包含式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，且該藥劑係伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

根據本發明之另一方面，係提供一種套件，其包含式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，及用以治療惡性症狀而已知會造成毛髮掉落之藥劑。

根據本發明之另一方面，係提供一種套件，其包含：

- a) 式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，呈第一種單位劑量形式；
- b) 用於治療惡性症狀而已知會造成毛髮掉落之藥劑；呈第二種單位劑量形式；及
- c) 用於容納該第一種與第二種劑量形式之容器裝置。

根據本發明之另一特徵，係提供式(I)化合物，或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係在使用藥劑治療惡性症狀期間，用於防止毛髮掉落。

根據本發明之進一步方面，係提供一種用於防止毛髮掉落之組合治療，其包括對溫血動物譬如人類，投予有效量之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，視情況伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑，且同時、相繼或個別投予有效量之用於治療惡性症狀之藥劑。

如上文所述，用於治療或預防治療特定細胞增生疾病所需

要劑量之大小，係必須依待治療之宿主、投藥途徑及被治療疾病之嚴重性而改變。單位劑量，在例如 1-100 毫克 / 公斤之範圍內，較佳為 1-50 毫克 / 公斤，是可設想到的。

前文定義之 CDK 抑制活性，可以單一療法施用，或除了本發明化合物之外，可涉及一或多種其他物質及 / 或治療。此種共同治療可經由同時、相繼或個別投予治療之個別成份而達成。在醫療腫瘤學之領域中，正常實施係使用不同治療形式之組合，以治療每位具有癌症之病患。在醫療腫瘤學中，此種共同治療之其他成份，除了前文所定義之細胞循環抑制治療以外，可為：手術、射線療法或化學療法。此種化學療法可涵蓋三種主要治療劑類別：

- (i) 其他細胞循環抑制劑，藉由與前文所定義者相同或不同之機制發生作用；
- (ii) 細胞抑制劑，譬如抗雌激素(例如他摩西吩(tamoxifen)、托里米吩(toremifene)、瑞洛西吩(raloxifene)、卓洛西吩(droloxifene)、碘氧吩(iodoxyfene))、孕激素類(例如甲地孕酮醋酸鹽)、芳香酶抑制劑(例如安那史唑(anastrozole)、列措唑(letrozole)、玻拉唑(vorazole)、約克美斯烷(exemestane))、抗孕激素類、抗雄激素物質(例如弗如醯胺(flutamide)、尼如醯胺(nilutamide)、二卡如醯胺(bicalutamide)、環丙氯地孕酮醋酸鹽)、LHRH 催動劑與拮抗劑(例如郭捨瑞林(goserelin)醋酸鹽、留普洛賴得(Luprolide))、甾酮 5 α -二氫還原酶之抑制劑(例如菲那史替來(finasteride))、抗侵入劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，例如馬利制酶素(Marimastat)，與尿激酶血纖維蛋白溶酶原活化劑受體功

能之抑制劑)及生長因子功能之抑制劑(此種生長因子包括例如血小板衍生之生長因子與肝細胞生長因子，此種抑制劑包括生長因子抗體、生長因子受體抗體、酪胺酸激酶抑制劑及絲胺酸 / 蘇胺酸激酶抑制劑)；及

(iii)使用於醫療腫瘤學之抗增生 / 抗腫瘤藥物及其組合，譬如抗代謝物(例如抗葉酸鹽，例如胺甲喋呤，氟基嘧啶類，例如5-氟尿嘧啶，嘌呤及腺苷類似物，阿拉伯糖胞苷)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環素，例如多克索紅菌素、道諾霉素、表紅菌素與依達紅菌素、絲裂霉素-C、達克汀霉素、光神霉素)；鉑衍生物(例如順氯胺鉑、碳氯胺鉑)；烷基化劑(例如氮芥、苯丙胺酸氮芥、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、白血福恩(busulphan)、環磷醯胺、依發斯醯胺(ifosfamide)、亞硝基脲、噻替哌(thiotepa))；抗有絲分裂劑(例如長春花植物，例如長春新鹼，與類紅豆杉物質，例如紅豆杉醇、紅豆杉帖里(taxotere))；拓撲異構酶抑制劑(例如表鬼白脂素，例如衣托糖苷(etoposide)與天尼苷，阿姆薩素(amsacrine)，拓波提肯(topotecan))。根據本發明之此方面，係提供一種醫藥產物，其包含如前文定義之式(I)化合物，及另一種如前文定義之抗腫瘤物質，用於癌症之共同治療。

式(I)化合物及其藥學上可接受之鹽，除了其在治療醫藥上之用途以外，亦可在活體外與活體內試驗系統之發展與標準化中，作為藥理學工具，用於評估細胞循環活性抑制劑在實驗室動物中之作用，譬如貓、狗、兔子、猴子、大白鼠及老鼠，作為搜尋新穎治療劑之一部份。

在上文其他醫藥組合物、製程、方法、用途及藥劑製造特徵中，本文中所述本發明化合物之替代與較佳具體實施例亦適用。

本文中所述之一部份中間物係為新穎的，且因此提供作為本發明之進一步方面。例如，本發明之另一方面係指式(X)化合物。一種特定式(X)化合物係為4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(甲硫基)苯胺基]嘧啶(方法86)。

【實施方式】

實例

現在藉由下述非限制性實例說明本發明，其中除非另有述及，否則：

(i)溫度係以攝氏度數(°C)表示；操作係在室溫或環境溫度下進行，意即在18-25°C範圍之溫度下；

(ii)有機溶液係以無水硫酸鎂脫水乾燥；溶劑蒸發係使用迴轉式蒸發器，在減壓(600-4000巴斯卡；4.5-30毫米Hg)下，使用至高60°C之浴溫進行；

(iii)層析係意謂在矽膠上急驟式層析；薄層層析法(TLC)係於矽膠板上進行；

(iv)一般而言，反應過程係藉TLC追蹤，且給予反應時間僅為說明；

(v)最後產物具有令人滿意之質子核磁共振(NMR)光譜及/或質譜數據；

(vi)所予之產率僅為說明，而未必是可藉由費心製程發展所獲得者；若需要較多物質，則重複製備；

(vii) 當給予 NMR 數據時，其係呈主要診斷質子之 δ 值形式，以相對於作為內標準之四甲基矽烷 (TMS) 之每百萬份之份數 (ppm) 表示，於 300 MHz 下，使用全氘化二甲亞砜 (DMSO- d_6) 作為溶劑測定，除非另有指出；

(viii) 化學符號具有其常用意義；使用 SI 單位與符號；

(ix) 溶劑比例係以體積：體積 (v/v) 為觀點表示；及

(x) 質譜係在化學電離 (CI) 模式中，使用直接曝露探測物，以 70 電子伏特之電子能操作；其中所指示之離子化作用係藉由電子碰撞 (EI)、快速原子撞擊 (FAB) 或電噴霧 (ESP) 達成；給予 m/z 之數值；通常僅報告顯示母體質量之離子；且除非另有述及，否則所引用之質量離子係為 $(MH)^+$ ；

(xi) 除非另有述及，否則含有不對稱取代之碳及 / 或硫原子之化合物尚未被解析；

(xii) 在將一合成描述為類似先前實例中所述者之情況中，所使用之量係為相當於先前實例中所使用者之毫莫耳比例；

(xvi) 已使用下列縮寫：

DMFDMA	二甲基甲醯胺二甲基縮醛；
DMF	二甲基甲醯胺；
EtOAc	醋酸乙酯；
醚	乙醚；
MeOH	甲醇；及
DCM	二氯甲烷；

xvii) 在指稱 Isolute SCX-2 管柱之情況中，此係意謂 "離子交換" 萃取藥筒，用於鹼性化合物之吸附，意即一種含有苯磺酸

為基料之強陽離子交換吸著劑之聚丙烯管件，根據得自國際吸著劑技術有限公司 (Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ) 之製造商說明書使用；

xviii) 在指稱 Isolute 胺管柱之情況中，此係意謂"離子交換"萃取藥筒，用於酸性化合物之吸附，意即一種含有胺基矽烷共價結合至矽膠粒子之聚丙烯管件，根據得自國際吸著劑技術有限公司 (Dyffryn Business Park, Hengeod, Mid Glamorgan, UK, CF82 7RJ) 之製造商說明書使用；及

xix) 在指稱 Chemelut 管柱之情況中，此係意謂用於移除水之萃取藥筒，意即一種含有矽藻土之聚丙烯管件，根據得自 Varian Harbor City, California, USA 之製造商說明書使用。

實例 1

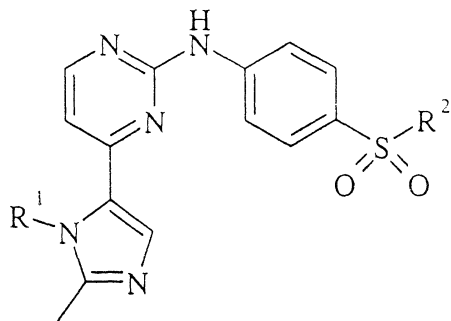
4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-(4-[N-(2-乙氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶

將氯磺酸 (280 微升，4 毫莫耳) 逐滴添加至 2-苯胺基-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶 (方法 30；279 毫克，1 毫莫耳) 在二氯化亞硫鹽 (5 毫升) 中，於 0°C 下冷卻之溶液內，並將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘，然後在 90°C 下加熱 90 分鐘。藉蒸發移除揮發性物質，並使殘留物於高真空 (<2 毫米 Hg) 下乾燥 1 小時。將所形成之固體置於氮氣下，並添加 2-乙氧基乙胺 (356 毫克，4 毫莫耳) 與二乙基甲胺 (1 毫升，15 毫莫耳) 在 MeOH (3 毫升) 中之溶液。將混合物攪拌 15 分鐘，並在真空中蒸發揮發性物質。添加水 (20 毫升)，並以 DCM 萃取 (2 x 25 毫升)。使 DCM 脫水乾燥，及在真空中蒸發。使殘留物於矽膠上藉急驟式

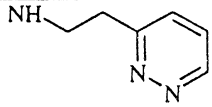
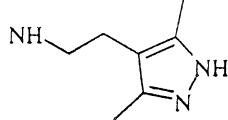
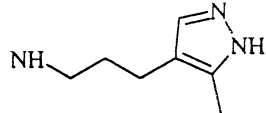
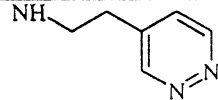
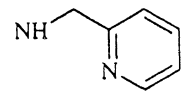
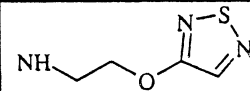
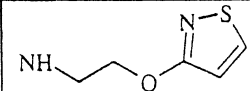
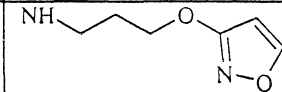
層析純化，以 DCM : MeOH (100 : 0，於極性上漸增至 97 : 3) 溶離，而得白色泡沫物。使白色泡沫物溶於 MeOH (3 毫升) 中，並以醚中之 1M HCl (0.55 毫升，0.55 毫莫耳) 處理。於真空中蒸發溶劑，並將所形成之固體以醚研製，藉過濾收集，且在真空及 60°C 下乾燥，產生標題化合物 (128 毫克，47%)，為黃色固體。NMR: 1.05 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 4.76 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 10.14 (brs, 1H); m/z 431.

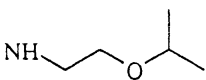
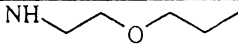
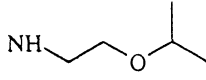
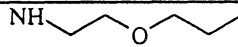
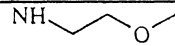
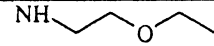
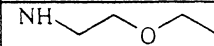
實例 2-41

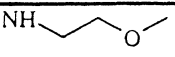
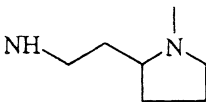
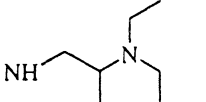
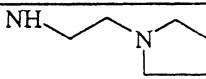
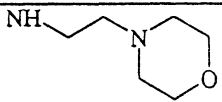
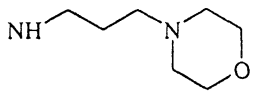
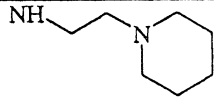
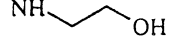
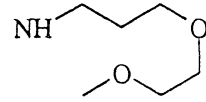
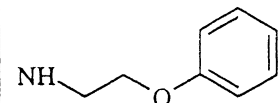
下列化合物係藉由實例 1 之程序，使用適當胺與 2-苯胺基-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶(方法 30; 實例 2-11, 15, 16, 31-34)、2-苯胺基-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶(方法 34; 實例 12-14)、2-苯胺基-4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶(方法 31; 實例 17, 18, 23-30 及 35-41)、2-苯胺基-4-[1-(2-甲基丙基)-2-甲基咪唑-5-基]嘧啶(方法 38; 實例 19-20) 及 2-苯胺基-4-(2-甲基-1-丙基咪唑-5-基)嘧啶(方法 37; 實例 21-22) 製成。

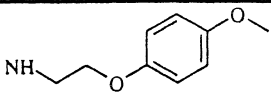
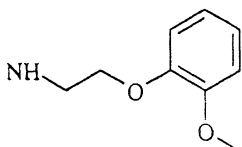
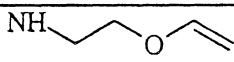
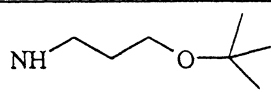
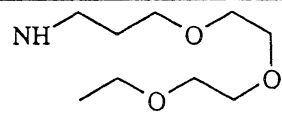
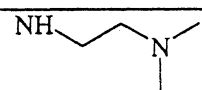
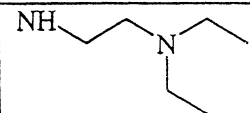
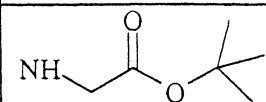
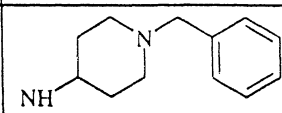


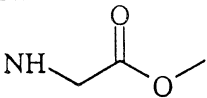
實例	R ¹	R ²	NMR	M/z
2 ²	Et		1.28 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 4.74 (q, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.88 (t, 4H), 8.42 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 10.19 (s, 1H)	464
3 ³	Et		1.28 (t, 3H), 1.40 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.91 (s, 1H), 4.72 (q, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.83 (d+m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.11 (s, 1H)	425
4 ⁴	Et		1.30 (t, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.18 (d, 2H), 5.78 (q, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.29 (t, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 10.18 (s, 1H)	518
5 ⁵	Et		1.25 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 4.73 (q, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.20 (s, 1H)	468
6 ⁵	Et		1.25 (t, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 4.72 (q, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 10.15 (s, 1H)	464

實例	R ¹	R ²	NMR	M/z
7 6, 14	Et		1.25 (t, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 3.18 (q, 2H), 4.72 (q, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.88 (d, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.18 (s, 1H)	465
8 ⁷	Et		1.24 (t, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 4.72 (q, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.18 (s, 1H)	481
9 ⁸	Et		1.25 (t, 3H), 1.54 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.34 (t, 2H), 2.72 (m, 5H), 4.72 (q, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.12 (s, 1H)	481
10 9	Et		1.25 (t, 3H), 2.70 (m, 5H), 2.81 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 4.72 (q, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.71 (d+s, 3H), 7.89 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.19 (d, 2H), 10.14 (s, 1H)	465
11	Et		1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.58 (q, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.84 (d, 2H), 8.41 (d, 2H), 9.80 (s, 1H)	450
12 10, 12	Me		2.35 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.93 (d, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	473
13 11	Me		2.35 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.25 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.7 (m, 3H), 7.9 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.9 (s, 1H)	472
14 10, 13	Me		1.84 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.20 (t, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)	468 (M-H) ⁻

實例	R ¹	R ²	NMR	M/z
15	Et		1.03 (d, 6H), 1.28 (t, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.86 (q, 2H), 3.31 (t, 2H), 3.46 (m, 1H), 4.74 (q, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 10.12 (s, 1H)	445
16	Et		0.81 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.44 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.88 (q, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.34 (t, 2H), 4.72 (q, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 10.12 (s, 1H)	445
17	i-Pr		1.01 (d, 6H), 1.50 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.84 (q, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.50 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.17 (s, 1H)	459
18	i-Pr		0.88 (t, 3H), 1.42 (quin, 2H), 1.51 (d, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.87 (q, 2H), 3.23 (t, 2H), 5.55 (m, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.17 (s, 1H)	459
19	i-Bu		(400MHz) 0.69 (d, 6H), 1.78 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 4.60 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.20 (s, 1H)	445
20	i-Bu		(400MHz) 0.72 (d, 6H), 1.06 (t, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.89 (q, 2H), 3.36 (m, 4H), 4.60 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.20 (s, 1H)	459
21	n-Pr		0.70 (t, 3H), 1.03 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.86 (t, 2.04), 3.32 (m, 4H), 4.69 (t, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 10.25 (s, 1H)	445

實例	R ¹	R ²	NMR	M/z
22	n-Pr		0.70 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 3.16 (m, 3H), 3.30 (t, 2H), 4.68 (t, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 10.19 (s, 1H)	431
23	i-Pr			484
24	i-Pr			484
25	i-Pr			470
26	i-Pr			486
27	i-Pr			500
28	i-Pr			484
29	i-Pr		1.48 (d, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.62 (t, 1H), 5.68 (sept, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)	417
30	i-Pr		1.55 (m, 8H), 2.78 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 3.36 (m, 6H), 5.58 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.19 (s, 1H)	488
31	Et		1.22 (t, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.74 (m, 2H), 6.85 (m, 3H), 7.22 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 10.24 (s, 1H)	479

實例	R ¹	R ²	NMR	M/z
32	Et		1.26 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 4.73 (m, 2H), 6.78 (m, 4H), 7.37 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.89 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 10.18 (s, 1H)	509
33	Et		1.26 (t, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.93 (3.08), 3.73 (s, 3H), 3.95 (t, 2H), 4.74 (m, 2H), 6.88 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.77 (d, 3H), 7.91 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 10.20 (s, 1H)	509
34	Et		1.19 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.99 (q, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.95 (dd, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.57 (m, 2H), 6.43 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.81 (s, 1H)	429
35	i-Pr		1.05 (s, 9H), 1.52 (m, 8H), 2.06 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 5.49 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.20 (s, 1H)	487
36	i-Pr		1.04 (t, 3H), 1.54 (m, 8H), 2.80 (m, 5H), 3.38 (m, 12H), 5.58 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)	547
37	i-Pr			444
38	i-Pr			472
39	i-Pr		1.30 (s, 9H), 1.47 (d, 6H), 3.53 (d, 2H), 5.65 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.85 (m, 3H), 8.45 (d, 1H), 9.86 (s, 1H)	487
40	i-Pr			546

實例	R ¹	R ²	NMR	M/z
41	i-Pr		1.46 (d, 6H), 3.26 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 5.66 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 9.87 (s, 1H)	445

¹ 以自由態鹼單離

² 藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (96：4)

³ 藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (98：2，於極性上漸增至96：4)

⁴ 藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (95：5)

⁵ 藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (98：2，於極性上漸增至90：10)。殘留物係進一步藉急驟式氧化鋁層析純化，DCM：MeOH (90：10)

⁶ 添加水(15毫升)，以飽和碳酸氫鈉溶液鹼化至pH 8，於EtOAc (5 x 15毫升)中萃取。將有機物質以鹽水(10毫升)洗滌，脫水乾燥，蒸發。

⁷ 藉急驟式氧化鋁層析純化，DCM：MeOH (96：4，於極性上漸增至80：20)

⁸ 藉急驟式氧化鋁層析純化，DCM：MeOH (98：2，於極性上漸增至90：10)

⁹ 藉急驟式氧化鋁層析純化，DCM：MeOH (96：4，於極性上漸增至90：10)。殘留物係進一步藉急驟式矽膠層析純化(DCM：MeOH (97：3))：氮(100：0，於極性上漸增至99：1)

¹⁰ 藉 Isolute 胺管柱純化

¹¹ 自 MeOH 再結晶

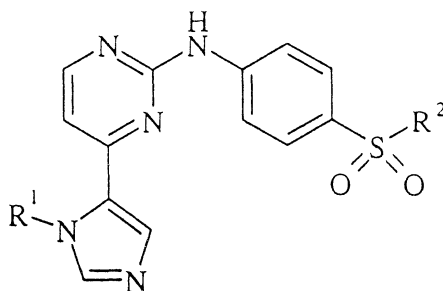
¹² 起始胺 - 方法 78

¹³ 起始胺 - 方法 79

¹⁴ 起始胺 - JACS 1950, 72, 3539

實例 42-45

下列化合物係藉由實例 1 之程序，使用適當胺與 2-苯胺基-4-(1-丙基咪唑-5-基)嘧啶 (方法 36；實例 42、44 及 45) 及 2-苯胺基-4-(1-乙基咪唑-5-基)嘧啶 (方法 32；實例 43) 製成。



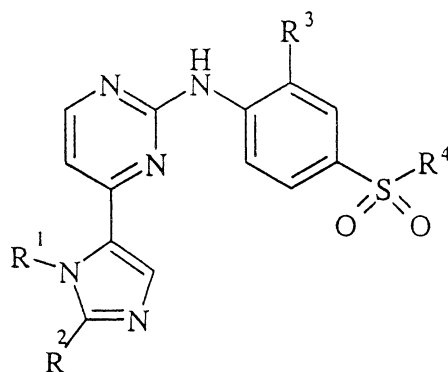
實例	R¹	R²	NMR	M/z
42	n-Pr		0.74 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.86 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 4.69 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.28 (s, 1H), 10.17 (s, 1H)	417
43	Et		1.04 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.84 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 4.74 (q, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)	417
44	n-Pr		0.72 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.70 (sext, 2H), 2.85 (q, 2H), 3.31 (q, 4H), 4.69 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.47 (s, 2H), 8.66 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.16 (s, 1H)	431
45	n-Pr		0.73 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 3.55 (q, 1H), 3.67 (q, 1H), 3.80 (quin, 1H), 4.70 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.50 (s, 2H), 8.67 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 10.17 (s, 1H)	443

實例 464-(1-乙基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(環丙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶

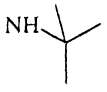
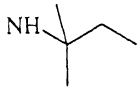
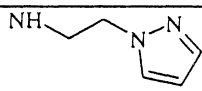
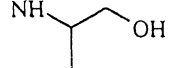
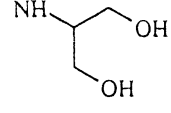
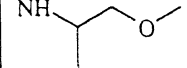
將氯磺酸 (25 微升，3.6 毫莫耳) 逐滴添加至 2-苯胺基-4-(1-乙基咪唑-5-基)嘧啶 (方法 32；250 毫克，0.9 毫莫耳) 在二氯化亞硫鹽 (5 毫升) 中，於 0°C 下冷卻之溶液內，並將混合物於 0°C 下攪拌 10 分鐘，然後在 90°C 下加熱 90 分鐘。藉蒸發移除揮發性物質，並使殘留物於高真空 (<2 毫米 Hg) 下乾燥 1 小時。將所形成之固體置於氮氣下，並添加環丙基胺 (1 毫升，13.5 毫莫耳) 在 MeOH (4 毫升) 中之溶液。將混合物攪拌 15 分鐘，並在真空中蒸發揮發性物質。添加水 (20 毫升)，並將所形成之固體以水 (2 x 10 毫升)，醚 (2 x 10 毫升) 洗滌，及在真空及 60°C 下乾燥 18 小時。使所形成之固體溶於 MeOH (4 毫升) 中，並以醚中之 1M HCl (0.62 毫升，0.62 毫莫耳) 處理。在真空中蒸發溶劑，並將所形成之固體以醚研製，藉過濾收集，及在真空及 60°C 下乾燥，產生標題化合物 (220 毫克，56%)，為金色固體。NMR: 0.34 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 1.52 (t, 3H), 2.21 (m, 1H), 4.77 (q, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.93 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.41 (s, 1H), 10.20 (brs, 1H); m/z 385.

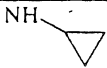
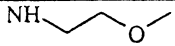
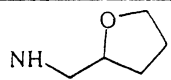
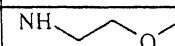
實例 47-64

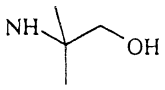
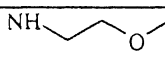
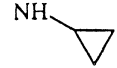
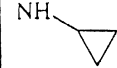
下列化合物係藉由實例46之程序，使用適當起始物質製成。



實例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NMR	M/z	SM
47 ¹	Me	Me	H		1.04 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.88 (q, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 7.18 (d, H), 7.44 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)	417	方法 34

實例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NMR	M/z	SM
48 ¹	Me	Me	H		1.15 (s, 9H), 2.38 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 9.87 (s, 1H)	401	方法 34
49 ^{1, 2}	Me	Me	H		0.74 (t, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.45 (q, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)	415	方法 34
50 ¹	Me	Me	H		2.39 (s, 3H), 3.12 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.68-7.62 (m, 4H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.92 (s, 1H)	439	方法 34
51 ¹	Me	Me	H		0.89 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 7.22 (dd, 2H), 7.74 (m, 3H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)		方法 34
52 ^{1, 3}	Me	Me	H		2.39 (s, 3H), 3.08-3.00 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.50 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)	419	方法 34
53 ¹	Me	Me	H		0.9 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 6H), 3.97 (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.89 (s, 1H)	417	方法 34

實例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NMR	M/z	SM
54	<i>i</i> -Pr	H	H		0.34 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 1.52 (d, 6H), 2.21 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.92 (d, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.20 (brs, 1H)	399	方法 33
55	<i>i</i> -Pr	H	H		1.52 (d, 6H), 2.86 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.20 (brs, 1H)	417	方法 33
56	<i>i</i> -Pr	H	H		1.50 (m, 7H), 1.75 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.19 (brs, 1H)	443	方法 33
57 ⁴	<i>i</i> -Pr	Me	H		1.52 (d, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 5.58 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.30 (br t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 10.20 (s, 1H), 15.00 (v brs, 0.7H)	387	方法 31
58 ⁵	Et	H	H		1.40 (t, 3H), 2.90 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.3 (t, 2H), 4.75 (q, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 9.30 (s, 1H)	403	方法 32

實例	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	NMR	M/z	SM
59 1.6	Me	Me	H		1.00 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.17 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.68 (t, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.87 (s, 1H)	417	方法 34
60 ¹	Me	Me	F		2.37 (s, 3H), 2.93 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.6 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)	421	方法 35
61 1.5	Me	Me	F	NH ₂	2.35 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.62 (m, 3H), 8.07 (t, 1H), 8.4 (d, 1H), 9.35 (s, 1H)	363	方法 35
62	i-Pr	Me	H	NH ₂	1.47 (d, 6H), 2.49 (s, 3H), 5.68 (sept, 1H), 7.13 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.44 (d, 1H), 9.81 (s, 1H)	373	方法 31
63	n-Pr	H	H		0.38 (m, 2H), 0.43 (m, 2H), 0.75 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 4.71 (t, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.74 (d, 3H), 7.92 (d, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)	399	方法 36
64	n-Pr	Me	H		0.37 (m, 2H), 0.46 (m, 2H), 0.69 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 4.69 (t, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.91 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 10.25 (s, 1H)	413	方法 37

¹以自由態鹼單離

²藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (90：10)

³藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (85：15)

⁴藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (95：5，於極性上漸增至90：10)

⁵藉 Isolute 胺管柱純化

⁶使用 i-PrOH 取代 MeOH

實例 65

2-{4-[N-(1-嗎福啉基-2-甲基丙-2-基)胺磺鹽基]苯胺基}-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶

使 2-[4-(2,2-二甲基氮丙啶-1-基磺鹽基)苯胺基]-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶 (實例 47；200 毫克，0.502 毫莫耳) 在溫熱下溶於嗎福啉 (4.7 毫升，過量) 中，並於室溫下攪拌 3 天。於真空中移除過量嗎福啉，並使殘留物溶於 EtOAc (40 毫升) 中，及以水洗滌 (3 x 40 毫升)，脫水乾燥，在真空中蒸發溶劑。將粗產物以醚研製，過濾，以醚洗滌及風乾，而得標題化合物 (200 毫克，82%)，為白色固體。NMR 1.03 (s, 6H), 2.27 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.86 (s, 1H)；m/z 486.

實例 66

實例 66 係藉由實例 65 之程序，使用適當起始物質製成。

實例	化合物	NMR	m/z
66 ²	2-{4-[N-(1-四氫吡咯-1-基-2-甲基丙-2-基)胺磺鹽基]苯胺基}-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶	1.03 (s, 6H), 1.62 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.53 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.86 (s, 1H)	470

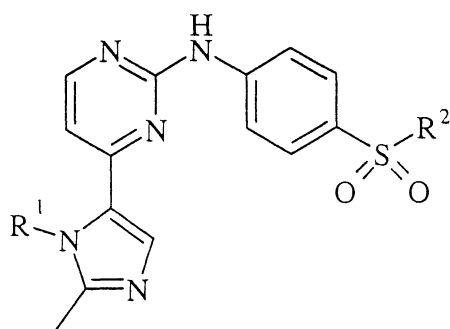
實例 67

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-乙氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶

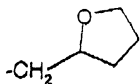
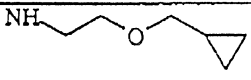
於 2-胺基-4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶 (方法 39; 163 毫克, 0.75 毫莫耳)、N-(2-乙氧基乙基)-4-碘苯磺醯胺 (方法 44; 400 毫克, 1.13 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(35 毫克, 0.038 毫莫耳)及 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘 (47 毫克, 0.076 毫莫耳) 在二氧陸園 (10 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加第三-丁醇鈉 (258 毫克, 2.69 毫莫耳), 並將混合物於 80°C 下加熱過夜。使反應物冷卻至室溫, 並添加 MeOH (105 毫升), 且將混合物傾倒在 Isolute SCX-2 管柱上, 首先以 MeOH 溶離 (10 x 30 毫升), 然後將產物以 5% 甲醇性氨 (10 x 30 毫升) 溶離。藉蒸發移除溶劑, 並使殘留物於矽膠上藉急驟式層析純化, 以 DCM/MeOH 溶離 (100:0, 於極性上漸增至 97:3), 而得泡沫物, 使其溶於 MeOH (2 毫升) 中, 並以醚中之 1N HCl (350 微升, 0.35 毫莫耳) 處理 5 分鐘。在真空中蒸發溶劑, 產生黃色泡沫物, 將其以醚研製, 過濾後, 獲得標題化合物, 為黃色固體 (141 毫克, 39%) NMR: 1.05 (t, 3H), 1.53 (d, 6H), 2.80 (s, 3H), 2.85 (q, 2H), 3.32 (m, 4H), 5.58 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 10.18 (brs, 1H); m/z 445.

實例 68-76

下列化合物係藉由實例 67 之程序, 使用適當起始物質製成。



實例	R¹	R²	NMR	M/z	SM
68 ²	<i>i</i> -Pr	MeO(CH₂)₃-	1.57 (d, 6H), 1.78 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)	434	方法 39 Meth 69
69 ³	<i>i</i> -Pr	Me	1.52 (d, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.56 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)	372	方法 39 7
70 ⁴	<i>i</i> -Pr	Me₂N(CH₂)₃-	1.52 (d, 6H), 1.98 (m, 2H), 2.68 (s, 9H), 3.09 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 5.58 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.65 (d, 1H), 10.25 (s, 1H), 10.53 (brs, 0.7H)	443	方法 39 方法 65
71 ⁵	<i>i</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	0.82 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.51 (d, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 5.54 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 10.29 (s, 1H), 15.10 (v brs, 0.7H)	414	方法 39 方法 67
72 ⁶	<i>i</i> -Pr	CF₃-(CH₂)₂-	1.52 (d, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 10.36 (s, 1H), 15.50 (v brs, 0.7H)	454	方法 39 方法 66
73 ¹	Me		1.05 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.1 (s, 5H), 3.95 (s, 3H), 7.18 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.86 (s, 1H)	431	方法 40 方法 43

實例	R ¹	R ²	NMR	M/z	SM
74	i-Pr		1.54 (d, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.60 (q, 1H), 4.04 (quin, 1H), 5.57 (sept, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 10.29 (s, 1H)	442	方法 39 方法 48
75	i-Pr	EtO(CH ₂) ₃ -	1.06 (t, 3H), 1.55 (d, 6H), 1.76 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 5.59 (sept, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)	444	方法 39 方法 49
76	i-Pr		0.11 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 1.53 (d, 6H), 1.80 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.14 (d, 2H), 3.35 (t, 2H), 5.57 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 10.18 (s, 1H)	471	方法 39 方法 47

¹以自由態鹼單離

²藉急驟式矽膠層析純化(DCM: MeOH 98: 2): 氨(100: 0, 於極性上漸增至99: 1)。殘留物係進一步藉急驟式矽膠層析純化, DCM: MeOH (96: 4)

³藉急驟式矽膠層析純化, DCM: MeOH (98: 2, 於極性上漸增至90: 10)

⁴藉急驟式矽膠層析純化, DCM: MeOH/NH₃ (1% v/v)(95: 5, 於極性上漸增至85: 15)

⁵藉急驟式矽膠層析純化, DCM: MeOH (97: 3, 於極性上漸增至95: 5)

⁶藉急驟式矽膠層析純化, DCM: MeOH (95: 5)

⁷另一種中間物為4-溴苯基-甲基砜(市購可得)

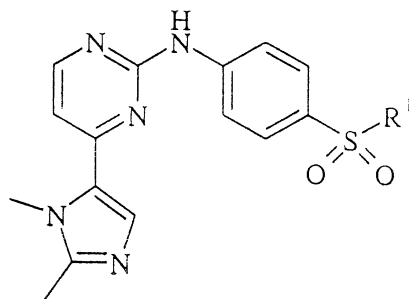
實例 77

4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)-2-[4-[N-(1,3-二甲氧基丙-2-基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶

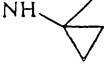
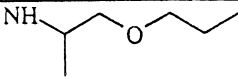
於 5°C 下，將氯磺酸 (230 微升，3.31 毫莫耳) 添加至 2-苯胺基-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶 (方法 34；300 毫克，1.12 毫莫耳) 在二氯化亞硫醯 (6 毫升) 中之溶液內。將混合物於 5°C 下攪拌 30 分鐘，室溫 1 小時，並在回流下加熱 1.5 小時。使混合物冷卻至室溫，並將過量 1,3-二甲氧基-2-胺基丙烷 (方法 59) 在乙醇 (20 毫升) 與二甲基乙胺 (0.5 毫升) 中之溶液，添加至殘留物中，且將混合物於室溫下攪拌 18 小時。藉蒸發移除揮發性物質。將殘留物以水研製，並藉過濾收集固體產物，且在真空及 60°C 下乾燥。使殘留物藉急驟式矽膠層析純化，DCM : MeOH (95 : 5)，而得標題化合物。NMR : 2.40 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 3.20 (d, 4H), 3.32-3.28 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.44 (d, 2H), 9.89 (s, 1H) ; m/z 447

實例 78-80

下列化合物係藉由實例 77 之程序，使用適當胺製成。



實例	R ¹	NMR	M/z
78 2		0.9 (d, 3H), 1.0 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.91 (s, 1H)	431

實例	R ¹	NMR	M/z
79 3,1		0.02 (t, 2H), 0.25 (t, 2H), 0.75 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	399
80 4		0.79 (t, 3H), 0.89 (d, 3H), 1.40 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)	445

¹ 起始物質：方法 52

² 藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (96：4)；起始物質：方法 60

³ 藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (93：7)

⁴ 藉急驟式矽膠層析純化，DCM：MeOH (97：3)；起始物質：方法 61

實例 81

2-[4-[N-(1-甲硫基-2-甲基丙-2-基)胺磺鹽基]苯胺基]-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶

使 2-[4-(2,2-二甲基氮丙啶-1-基磺鹽基)苯胺基]-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶 (實例 47；200 毫克，0.50 毫莫耳) 溶於無水 DMF (10 毫升) 中，並以固體添加 NaSMe (176 毫克，2.51 毫莫耳)。將混合物於惰性氣體及室溫下攪拌過夜。添加醋酸 (150 微升，2.62 毫莫耳)，並在真空中蒸發揮發性物質。將殘留物以 EtOAc (30 毫升)/水 (30 毫升) 處理，並過濾此懸浮液，且將固體以水洗滌及脫水乾燥。將粗產物以 MeOH 研製，過濾，以 MeOH 洗滌，並乾燥，而得標題化合物 (205 毫克，75%)，為白色固體；

NMR 1.10 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.62 (2, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 9.86 (s, 1H), m/z 447.

實例 82

下列化合物係藉由方法 80 之程序，使用方法 72 作為起始物質製成。

實例	化合物	NMR	m/z
82	5-溴基-4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶	1.44 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 2.87 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.28 (t, 2H), 5.76 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 14.50 (v brs, 0.7H)	509

實例 83

5-氟基-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶

使 5-溴基-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶(方法 80; 0.35 克, 0.70 毫莫耳)、氟化鋅(0.05 克, 0.42 毫莫耳)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈹(0)(0.02 克, 0.02 毫莫耳)及 1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵(0.03 克, 0.05 毫莫耳)在 DMF (7 毫升, 0.1 M) 中之懸浮液脫氣(N₂滌氣), 然後於 120 °C 下加熱 48 小時。使混合物冷卻, 並經過矽藻土過濾, 然後在真空中濃縮, 並使殘留物藉急驟式矽膠層析純化, DCM: MeOH (97: 3), 而得標題化合物, 為黃色油(80 毫克, 26%)。NMR 1.22 (t, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 4.41 (q,

2H), 5.08 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.68 (s, 1H); m/z 442.

實例 84

2-[4-(2,2-二甲基氮丙啶-1-基磺醯基)苯胺基]-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶

於 2-[4-[N-(1-(4-甲 苯 磺 醯 氧 基)-2-甲 基 丙 -2-基)胺 磺 醯 基]苯 胺 基]-4-(1,2-二 甲 基 咪 唑 -5-基)嘧 啶 (方 法 81; 2.14 克, 3.75 毫 莫 耳) 在 丙 酮 (73 毫 升) 中 之 溶 液 內, 添 加 粉 末 狀 無 水 碳 酸 鉀 (0.57 克, 4.13 毫 莫 耳)。將 混 合 物 於 回 流 下 加 熱 4 小 時。將 反 應 混 合 物 冷 過 濾, 並 以 丙 酮 洗 滌 固 體。蒸 發 濾 液, 而 得 標 題 化 合 物 (1.36 克, 91%), 為 白 色 固 體。NMR 1.42 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.43 (d, 1H), 10.0 (s, 1H), m/z 399.

實例 85

2-[4-(苄基磺醯基)苯胺基]-4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶

將 100 體 積 之 過 氧 化 氫 (0.3 毫 升) 添 加 至 2-[4-(苄 硫 基)苯 胺 基]-4-(1-異 丙 基 -2-甲 基 咪 唑 -5-基)嘧 啶 (方 法 50; 160 毫 克, 0.39 毫 莫 耳) 在 冰 醋 酸 (2 毫 升) 中 之 溶 液 內, 並 將 混 合 物 於 60-70°C 下 加 熱 一 小 時。添 加 另 外 之 過 氧 化 氫 (0.3 毫 升), 並 再 持 續 加 熱 30 分 鐘。藉 由 添 加 碎 冰, 將 混 合 物 稀 釋 及 冷 卻, 然 後 藉 蒸 發 移 除 溶 劑。使 殘 留 物 於 DCM (60 毫 升)、飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 (15 毫 升) 及 水 (10 毫 升) 之 間 作 分 液 處 理。分 離 有 機 層, 並 將 水 層 以 DCM (25 毫 升) 再 萃 取。將 有 機 萃 液 合 併, 以 水 (20 毫 升) 及 鹽 水 (15 毫 升) 洗 滌, 脫 水 乾 燥, 並 藉 蒸 發 移 除 揮 發

性物質。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 DCM/MeOH (98 : 2) 溶離。使已純化之自由態鹼產物 (55 毫克) 溶於 MeOH (3 毫升) 中，並添加醚中之 1M HCl (140 微升)。蒸發揮發性物質，並以醚研製，而得標題化合物 (53 毫克)。NMR: 1.52 (d, 6H), 2.80 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 5.58 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.60 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.30 (s, 1H), 15.00 (br s, 1H); m/z 448.

實例 86

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(3-嗎福啉基丙基磺醯基)苯胺基]嘧啶

將水 (0.5 毫升) 與生氧劑 (400 毫克) 之溶液添加至 4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(3-嗎福啉基丙基磺基)苯胺基]嘧啶 (方法 85; 260 毫克, 0.58 毫莫耳) 在 MeOH (2.5 毫升) 與丙酮 (0.5 毫升) 中之溶液內。將混合物攪拌 4 小時，添加偏亞硫酸氫鈉 (250 毫克) 在水 (1 毫升) 中之溶液，並將混合物再攪拌 20 分鐘。藉蒸發移除揮發性物質。將水 (10 毫升) 添加至殘留物中，並添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以鹼化溶液。將水溶液以 EtOAc 萃取 (2 x 25 毫升)，合併萃液，以鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥，及蒸發。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 DCM/MeOH (98 : 2，於極性上漸增至 92 : 8) 溶離。使已純化之產物溶於甲醇 (4 毫升) 中，添加 1M 含醚氯化氫 (270 微升)，並藉蒸發移除揮發性物質。將殘留物以醚研製，而得標題化合物 (120 毫克, 43%)。NMR: 1.52 (d, 6H), 1.98 (br t, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.88-3.00 (br m, 6H), 3.33 (t, 2H), 3.77 (br s, 4H), 5.53 (七重峰, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 9.77 (s, 1H); m/z 485.

實例 87

5-溴基-4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-(4-甲烷磺醯基苯胺基)嘧啶

將溴 (50 微升，0.94 毫莫耳) 添加至 4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-(4-甲烷磺醯基苯胺基)嘧啶 (實例 69；350 毫克，0.94 毫莫耳) 在冰醋酸 (3.5 毫升) 中之溶液內。將混合物於 60°C 下加熱 140 分鐘，然後藉蒸發移除揮發性物質。使殘留物與水共沸，而得膠質，接著將其以 EtOAc 研製，獲得固體 (470 毫克)。使此粗產物於矽膠上藉層析純化，以 DCM/MeOH (98：2，於極性上漸增至 95：5) 溶離。將已純化之產物以 EtOAc 研製，而得標題化合物 (125 毫克，30%)，為固體。NMR：1.39 (d, 6H), 2.48 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 4.68 (七重峰, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.79 (s, 1H), 10.28 (br s, 1H)；m/z 450.

實例 88

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-羧甲基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶

將 4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基羰基甲基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶 (實例 41；90 毫克，0.203 毫莫耳) 添加至氫氧化鋰單水合物 (9.4 毫克，0.23 毫莫耳) 在水 (5 毫升) 與 MeOH (5 毫升) 中之經攪拌溶液內。將混合物於環境溫度下攪拌 18 小時，然後藉蒸發移除揮發性物質。使粗製固體殘留物溶於 MeOH (10 毫升) 中，並添加 1M 含醚氯化氫 (508 微升，0.508 毫莫耳)，及藉蒸發移除揮發性物質，而得標題化合物鹽酸鹽 (與氯化鋰之 1：1 混合物) (104 毫克，100%)，為黃色固體。NMR：1.51 (d, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 5.64 (m, 1H), 7.27 (d, 1H),

7.69 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); m/z 431.

方法e)之實例 - 實例 69 之一種替代合成法

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(甲基磺醯基)苯胺基]嘧啶

將異丙醇鈦(188 微升, 0.62 毫莫耳)添加至 4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(甲硫基)苯胺基]嘧啶(方法 86; 700 毫克, 2.06 毫莫耳)在醋酸丁酯(4.9 毫升)中之混合物內, 並將混合物加熱至 50°C。於 40 分鐘內, 添加氫過氧化異丙苯(800 微升, 4.32 毫莫耳), 並使混合物冷卻至 20°C。藉過濾收集所形成之沉澱物, 以醋酸丁酯洗滌, 並於 50°C 及真空下脫水乾燥, 而得標題化合物(331 毫克, 42%)。

起始物質之製備

用於上文實例之起始物質係為市購可得, 或容易藉由標準方法, 製自己知物質。例如, 下列反應物係為使用於上文反應中之一些起始物質之說明, 而非限制。

方法 1-21

下列化合物係按 JOC 1987, 2714-2716 中所述之程序合成。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
1	4-(異丙基胺基)-5-甲基異噁唑	(CDCl ₃) 1.12 (d, 6H), 2.3 (s, 3H), 3.21 (1H, 七重峰), 8.01 (s, 1H)	141	4-胺基-5-甲基異噁唑
2	5-甲基-4-(N-異丙基乙醯胺基)異噁唑	(CDCl ₃) 1.02 (br s, 6H), 1.8 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.99 (1H, 七重峰), 8.09 (s, 1H)	183	方法 1

方法	化合物	NMR	m/z	SM
3	5-乙醯基-1-異丙基-2-甲基咪唑	1.4 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 5.08 (brm, 1H), 7.81 (s, 1H)	167	方法 2
4	5-甲基-4-(N-乙醯胺基)異呔唑	2.0 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 8.64 (s, 1H), 9.6 (brs, 1H)	141	4-胺基-5-甲基異呔唑鹽酸鹽
5	5-甲基-4-(乙胺基)異呔唑鹽酸鹽	1.21 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.22 (q, 2H), 8.76 (s, 1H)	127	方法 4
6	5-甲基-4-(N-乙基乙醯胺基)異呔唑	0.96 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 8.7 (s, 1H)	169	方法 5
7	5-乙醯基-1-乙基-2-甲基咪唑	1.3 (t, 3H), 2.4 (m, 6H), 4.3 (q, 2H), 7.64 (s, 1H)	153	方法 6
8	5-甲基-4-(N-乙基甲醯胺基)異呔唑	使用粗製物		方法 5
9	5-乙醯基-1-乙基咪唑	1.23 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.27 (q, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)		方法 8
10	5-甲基-4-(N-異丙基甲醯胺基)異呔唑	使用粗製物		方法 1
11	5-乙醯基-1-異丙基咪唑	1.38 (d, 6H), 2.48 (s, 3H), 5.13 (q, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.1 (s, 1H)	153	方法 10

方法	化合物	NMR	m/z	SM
12	5-甲基-4-(N-丙醯基 醯胺基)異呔唑	1.05 (t, 3H), 2.28 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 8.65 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)	153 (M-H) ⁻	4-胺基-5-甲 基異呔唑 鹽酸鹽
13	5-甲基-4-(丙胺基) 異呔唑	0.9 (t, 3H), 1.62 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.1 (t, 2H), 8.68 (s, 1H)	141	方法 12
14	5-甲基-4-(N-丙基甲 醯胺基)異呔唑	0.82 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 2.28 & 2.38 (s, 3H), 3.5 (m, 2H), 8.08 & 8.23 (2s, 1H) , 8.62 & 8.72 (s, 1H)	167 (M -H) ⁻	方法 13
15	5-乙醯基-1-丙基咪 唑	0.76 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 4.28 (t, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)	153	方法 14
16	5-甲基-4-(N-丙基乙 醯胺基)異呔唑	0.91 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 8.15 (s, 1H)	183	4-胺基-5-甲 基異呔唑 鹽酸鹽
17	5-乙醯基-2-甲基-1- 丙基咪唑	0.83 (t, 3H), 1.6 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 4.19 (dd, 2H), 7.83 (s, 1H)	167	方法 16
18	5-甲基-4-(N-(2-甲基 丙醯基)醯胺基)異 呔唑	1.07 (d, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.47 (s, 1H)	169	4-胺基-5-甲 基異呔唑 鹽酸鹽

方法	化合物	NMR	m/z	SM
19	5-甲基-4-(異丁基胺基)異噁唑	0.96 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.99 (d, 2H), 8.68 (s, 1H)	155	方法 18
20	5-甲基-4-[N-(異丁基)乙醯胺基]異噁唑	0.81 (d, 6H), 1.6 (m, 1H), 1.77 & 2.12 (s, 3H), 2.24 & 2.36 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 8.55 & 8.69 (s, 1H)	197	方法 19
21	5-乙醯基-1-(異丁基)咪唑	0.78 (d, 6H), 1.9 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.03 (d, 2H), 7.83 (s, 1H)	181	方法 20

方法 22

5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1,2-二甲基咪唑

使 2-甲基-4-乙醯基咪唑 (Tetrahedron Letters 1985, 26 (29), 3423-3426 ; 129 克, 1.04 莫耳) 溶於 DMF (900 毫升) 與 DMF.DMA (1.5 升) 之混合物中, 並將混合物於回流下, 在氮大氣下加熱 18 小時。使反應混合物冷卻至環境溫度, 產物形成結晶。藉過濾收集固體產物, 以 DMF.DMA, 然後以醚洗滌, 及在真空及 40 °C 下乾燥, 而得標題化合物 (115 克, 57%), 為淡褐色結晶性固體。NMR: 2.13 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 5.56 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.53 (s, 1H); m/z 194.

方法 23-29

下列化合物係藉由方法 22 之程序合成。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
23 ¹	5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1-乙基-2-甲基咪唑	1.17 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.95 (s, 6H), 4.27 (q, 2H), 5.57 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.53 (s, 1H)	208	方法 7
24 ²	5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1-異丙基-2-甲基咪唑	1.43 (d, 6H), 2.4 (s, 3H), 2.95 (brs, 6H), 3.31 (s, 3H), 5.22 (七重峰, 1H), 5.54 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (d, 1H)	222	方法 3
25	5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1-乙基咪唑	1.23 (t, 3H), 2.95 (m, 6H), 4.31 (q, 2H), 5.6 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.76 (s, 1H)	194	方法 9
26	5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1-異丙基咪唑	1.43 (d, 6H), 2.95 (m, 6H), 5.32 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.9 (s, 1H)	ND	方法 11
27	5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1-丙基咪唑	0.75 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.95 (br s, 6H), 4.25 (t, 2H), 5.62 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)	208	方法 15
28	5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1-丙基-2-甲基咪唑	0.8 (t, 3H), 1.58 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.95 (br s, 6H), 4.22 (dd, 2H), 5.58 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.54 (s, 1H)	222	方法 17
29	5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1-(異丁基)-2-甲基咪唑	400 MHz : 0.78 (d, 6H), 1.92 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.95 (br s, 6H), 4.12 (d, 2H), 5.57 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.57 (s, 1H)	236	方法 21

¹ 只使用 DMF.DMA 作為溶劑

²於矽膠上藉急驟式層析純化，以 DCM/MeOH (98：2，於極性上漸增至 92.5：7.5) 溶離

方法 30

2-苯胺基-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶

使 5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-基)-1-乙基-2-甲基咪唑 (方法 23；2.10 克，10.1 毫莫耳)、苯脒碳酸氫鹽 (2.2 克，11.1 毫莫耳) 及甲醇鈉 (1.2 克，22.2 毫莫耳) 懸浮於無水 DMA (15 毫升) 中，並將混合物於 110°C 下加熱 18 小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並倒入水 (50 毫升) 中。將此溶液以 EtOAc 萃取 (2 x 50 毫升)。將合併之萃液以水 (2 x 50 毫升)，然後以鹽水 (2 x 50 毫升) 洗滌，脫水乾燥，並藉蒸發移除揮發性物質。將殘留物以醚研製，藉過濾收集，及風乾，而得標題化合物 (1.48 克，53%)，為紅褐色固體。NMR 1.17 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.52 (q, 2H), 6.93 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.35 (s, 1H); m/z 280.

方法 31-38

下列化合物係藉由方法 30 之程序合成。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
31 ¹	2-苯胺基-4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶	1.44 (d, 6H), 2.51 (s, 3H), 5.72 (七重峰, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.42 (s, 1H)	294	方法 24

方法	化合物	NMR	m/z	SM
32	2-苯胺基-4-(1-乙基咪唑-5-基)嘧啶	1.21 (t, 3H), 4.55 (q, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)	266	方法 25
33	2-苯胺基-4-(1-异丙基咪唑-5-基)嘧啶	1.21 (d, 6H), 5.65 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.63 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)	280	方法 26
34 ²	2-苯胺基-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶	2.37 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.95 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.43 (s, 1H)	266	方法 22
35	2-(2-氟基苯胺基)-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶	2.33 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 7.07 (d, 1H), 7.17 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.3 (d, 1H), 9.02 (s, 1H)	284	方法 22 方法 70
36	2-苯胺基-4-(1-丙基咪唑-5-基)嘧啶	0.68 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 4.48 (t, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)	280	方法 27
37	2-苯胺基-4-(2-甲基-1-丙基咪唑-5-基)嘧啶	0.62 (t, 3H), 1.5 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 4.46 (t, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.28 (t, 2H), 7.55-7.65 (m, 3H), 8.35 (d, 1H), 9.36 (s, 1H)	294	方法 28

方法	化合物	NMR	m/z	SM
38	2-苯胺基-4-[1-(2-甲基丙基)-2-甲基咪唑-5-基]嘧啶	400 MHz: 0.63 (d, 6H), 1.7 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 4.36 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 9.4 (s, 1H).	308	方法 29

¹ 固體係自 EtOAc 結晶

² 自 MeOH 再結晶

方法 39

2-胺基-4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶

使 5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-基)-1-異丙基-2-甲基咪唑 (方法 24 ; 4.9 克, 22.2 毫莫耳) 與胍鹽酸鹽 (5.3 克, 55.6 毫莫耳) 懸浮於 1-丁醇 (70 毫升) 中。以一份添加 NaOMe (4.8 克, 88 毫莫耳), 並將混合物於回流下, 在氮大氣下加熱 3 小時。藉蒸發移除揮發性物質。添加水 (50 毫升), 並以 EtOAc (3 x 50 毫升) 萃取。將有機層合併, 並脫水乾燥, 於真空中蒸發。將殘留物以異己烷研製, 而得標題化合物, 為褐色固體 (1.9 克, 40%)。NMR: 1.46 (d, 6H), 2.43 (s, 3H), 5.45 (m, 1H), 6.5 (brs, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.12 (d, 1H); m/z 218

方法 40

下列化合物係藉由方法 39 之程序合成。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
40	2-胺基-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶	2.16 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.52 (s, 2H), 6.8 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H)	190	方法 22

方法 41N-(1,1-二甲基-2-(4-碘基磺醯基氧基)-乙基)-4-碘基磺醯胺

使 2-胺基-2-甲基-1-丙醇 (1.34 克, 15 毫莫耳) 溶於無水吡啶中, 並在惰性氣體下冷卻至 0°C。以固體分次添加氯化對碘苯磺醯 (9.52 克, 31.5 毫莫耳), 保持溫度 <2°C。於 0°C 下再攪拌 10 分鐘, 然後在室溫下 18 小時。將反應混合物倒入經激烈攪拌之冰水中, 並使用濃 HCl 將 pH 調整至 1.0。將已沉澱之固體過濾, 以水洗滌, 並脫水乾燥, 而得標題化合物 (7.03 克, 75%), 為褐色固體; NMR (CDCl₃) 1.29 (s, 6H), 3.93 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.82 (d, 2H), 7.73 (d, 2H)。

方法 422,2-二甲基氮丙啶-1-基-4-碘基磺醯胺

於 N-(1,1-二甲基-2-(4-碘基磺醯基氧基)-乙基)-4-碘基磺醯胺 (方法 41; 7.0 克, 11.27 毫莫耳) 在丙酮 (112 毫升) 中之經攪拌溶液內, 添加粉末狀無水碳酸鉀 (1.71 克, 12.4 毫莫耳)。將混合物於回流下加熱 20 小時, 並在室溫下留置 2 天。過濾反應混合物, 並將固體以丙酮洗滌。於真空中蒸發濾液。使粗產物藉急驟式矽膠層析純化, DCM: 異己烷 (3: 1), 而得標題化合物 (3.36 克, 88%), 為白色固體。NMR (CDCl₃) 1.53 (s, 6H), 2.43 (s, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.85 (d, 2H); m/z 337。

方法 43N-(1,1-二甲基-2-甲氧基乙基)-4-碘基磺醯胺

於 2,2-二甲基氮丙啶-1-基-4-碘基磺醯胺 (方法 42; 3.35 克, 9.94 毫莫耳) 在無水 THF (100 毫升) 中之經攪拌溶液內, 於惰性氣

體之氣層下，迅速添加 NaOMe (2.68 克，49.7 毫莫耳)。將此懸浮液於回流下，在惰性氣體下加熱 6 小時。使反應混合物冷卻，然後傾倒在蒸餾水與醋酸 (3.2 毫升，22.4 毫莫耳) 之經攪拌混合物上。添加醚 (100 毫升)，以水 (100 毫升) 洗滌，脫水乾燥，並在真空中蒸發溶劑。將粗產物以醚 / 異己烷研製，過濾，以異-己烷洗滌，並脫水乾燥，而得標題化合物 (2.44 克，67%)，為白色固體。NMR 1.03 (s, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.1 (s, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.93 (d, 2H); m/z 370.

方法 44

N-(2-乙氧基乙基)-4-碘苯磺醯胺

使 2-乙氧基乙胺 (2.14 克，24 毫莫耳) 與二異丙基乙胺 (4.2 毫升，24 毫莫耳) 溶於 DCM (50 毫升) 中，並冷卻至 0°C。於其中分次添加氯化對碘苯磺醯 (6.05 克，20 毫莫耳)，並將反應物攪拌 18 小時。於真空中蒸發揮發性物質。使殘留物溶於 EtOAc (50 毫升) 中，以 0.33M 檸檬酸 (2 x 50 毫升)、鹽水 (50 毫升) 洗滌，脫水乾燥，並在真空中蒸發，產生油狀物，其係於靜置時固化，而得標題化合物，為淡黃色固體 (6.97 克，98%)。NMR : 1.01 (t, 3H), 2.89 (q, 2H), 3.3 (m, 4H), 7.53 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.97 (d, 2H); m/z 354 (M-H)⁻.

方法 45

N-(2-羥乙基)-4-碘苯磺醯胺

標題化合物係藉由方法 44 之程序，使用適當起始物質製成。NMR : 2.79 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.62 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.98 (d, 2H); m/z 326 (M-H)⁻.

方法 46N-(2-甲烷磺醯基氧基乙基)-4-碘苯磺醯胺

於 5°C 及氮氣下，將二異丙基乙胺 (585 微升，3.36 毫莫耳)，接著是氯化甲烷磺醯 (260 微升，3.36 毫莫耳) 添加至 N-(2-羥乙基)-4-碘苯磺醯胺 (方法 45; 1 克，3.06 毫莫耳) 在 EtOAc (25 毫升) 中之經攪拌溶液內。使反應物溫熱至環境溫度，並攪拌 24 小時。將反應混合物以 1M 鹽酸 (3 x 25 毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (3 x 25 毫升)、鹽水 (2 x 25 毫升) 洗滌，然後脫水乾燥。藉蒸發移除揮發性物質，並使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 DCM/MeOH (100:0，於極性上漸增至 99:1) 溶離，而得標題化合物 (562 毫克，45%)，為白色固體。NMR: 3.08 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.03 (t, 1H); m/z 405.

方法 47N-(2-環丙基甲氧基乙基)-4-碘苯磺醯胺

於 0°C 及氮氣下，將氫化鈉 (136 毫克，於礦油中之 60% 懸浮液，3.39 毫莫耳) 慢慢添加至環丙基甲醇 (275 微升，3.39 毫莫耳) 在 DMF (8 毫升) 中之經攪拌溶液內。將混合物攪拌 20 分鐘，然後慢慢添加 N-(2-甲烷磺醯基氧基乙基)-4-碘苯磺醯胺 (方法 46; 550 毫克，1.36 毫莫耳) 在 DMF (6 毫升) 中之溶液，並使反應物溫熱至環境溫度，及攪拌 18 小時。藉蒸發移除揮發性物質，並將水 (30 毫升) 添加至殘留物中。將水溶液以 EtOAc 萃取 (3 x 20 毫升)，將萃液合併，以水 (3 x 40 毫升)、鹽水 (2 x 30 毫升) 洗滌，脫水乾燥，並藉蒸發移除揮發性物質。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 DCM/MeOH (100:0，於極性上漸

增至 99：1) 溶離，而得標題化合物(328 毫克，74%)，為無色油，其係於靜置時固化。NMR: 0.09 (m, 2H), 0.4 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.11 (d, 2H), 3.33 (t, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.77 (t, 1H), 7.96 (d, 2H) ; m/z 380 (M-H)⁻.

方法 48

1-(四氫呋喃-2-基甲基磺基)-4-溴苯

將 4-溴基硫酚(1.9 克，10 毫莫耳)與碳酸鉀(1.5 克，11 毫莫耳)在丙酮(40 毫升)中攪拌。逐滴添加四氫呋喃甲基溴(2 克，12 毫莫耳)，然後將混合物於 45°C 下加熱 2 小時。使混合物冷卻，藉過濾移除不溶物，並將過濾墊以丙酮洗滌。藉蒸發自濾液移除揮發性物質，獲得粗製 1-(2-四氫呋喃基甲硫基)-4-溴苯(3.1 克)，為油(m/z 273)。使此粗產物溶於甲醇(60 毫升)與水(10 毫升)中。分次添加生氧劑(8 克)，並將混合物攪拌 2.5 小時。添加水(20 毫升)，並藉蒸發移除甲醇。將另外之水(20 毫升)添加至含水殘留物中，然後將其以 DCM (2 x 50 毫升)萃取。將萃液合併，以鹽水(15 毫升)洗滌，脫水乾燥，並蒸發溶劑。使殘留物於矽膠上藉層析純化，以 DCM / 異己烷 / EtOAc (10 : 8 : 2) 溶離，而得標題化合物(1.7 克，56%)，為固體。NMR (CDCl₃) : 1.56 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.39 (dd, 1H), 3.72 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.79 (d, 2H) ; m/z 305.

方法 49

1-(3-乙氧基丙基磺基)-4-溴苯

將 1-溴基-3-乙氧基丙烷(2.2 克，13.3 毫莫耳)按方法 48 中所述處理，而得標題化合物(2.9 克，71%)。NMR (CDCl₃) : 1.12

(t, 3H), 1.98 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 7.7 (d, 2H), 7.78 (d, 2H); m/z 307.

方法 50

2-[4-(苄硫基)苯胺基]-4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶

標題化合物係藉由實例 67 之程序，使用適當起始物質製成。
 NMR：1.48 (d, 6H), 2.77 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.58 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.28 (m, 6H), 7.59 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.79 (s, 1H); m/z 416.

方法 51

1-(1-甲基環丙烷)羧醯胺

將氯化草醯(8.24 毫升，0.095 莫耳)，然後是 DMF (數滴)，添加至 1-(1-甲基環丙烷)羧酸(9.42 克，0.094 莫耳)在 DCM (150 毫升)中，於 5°C 下冷卻之溶液內，並將混合物於 5°C 下攪拌 30 分鐘，接著在環境溫度下 3 小時。藉蒸發移除溶劑與過量氯化草醯，使殘留物溶於 DCM 中，並添加至氨(過量)在 MeOH 中，於 5°C 下冷卻之溶液內。使混合物溫熱至環境溫度，並藉蒸發移除揮發性物質，而得標題化合物。NMR：0.29 (q, 2H), 0.71 (q, 2H), 1.02 (s, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.85 (s, 1H).

方法 52

1-胺基-1-甲基環丙烷

於 0-5°C 下，將溴(2.87 毫升，0.056 莫耳)添加至氫氧化鈉(13.5 克，0.338 莫耳)在水(100 毫升)中之溶液內。然後，添加 1-(1-甲基環丙烷)羧醯胺(方法 51; 5.70 克，0.056 莫耳)在水(50 毫升)中之漿液，並將反應混合物於 5°C 下攪拌 2 小時，接著在環境

溫度下留置 24 小時。然後，將混合物於 80°C 下加熱 2.5 小時，使其冷卻，並使混合物蒸餾，而得標題化合物(沸點 75-80°C)。
。 NMR： 0.2 (q, 2H), 0.14 (q, 2H), 0.96 (s, 3H), 1.42 (s, 2H).

方法 53

1,3-二甲氧基-2-甲烷磺醯基氧基丙烷

於 1,3-二甲氧基-2-羥基丙烷 (3.84 克， 0.032 莫耳) 在 DCM (70 毫升) 中，於 5°C 下冷卻之溶液內，添加三乙胺 (5 毫升， 0.036 莫耳)，接著緩慢添加氯化甲烷磺醯 (2.72 毫升， 0.035 莫耳)。然後，將混合物於環境溫度下攪拌 24 小時。接著使混合物吸附於矽膠上，並藉急驟式矽膠層析純化，DCM：異己烷 (3：1)，而得標題化合物 (3.74 克， 59%)。 NMR 3.15 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.52 (d, 4H), 4.78 (q, 1H).

方法 54-55

下列化合物係藉由方法 53 之程序，使用適當起始物質製成。

方法	化合物	NMR
54	1-乙氧基-2-甲烷磺醯基氧基丙烷	1.1 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.78 (q, 1H)
55	1-丙氧基-2-甲烷磺醯基氧基丙烷	0.86 (t, 3H), 1.28 (d, 3H), 1.51 (q, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.69 (d, 3H), 4.78 (q, 1H)

方法 56

1,3-二甲氧基-2-疊氮基丙烷

將 1,3-二甲氧基-2-甲烷磺醯基氧基丙烷 (方法 53； 3.74 克， 19 毫莫耳) 與疊氮化鈉 (2.03 克， 31 毫莫耳) 在 DMA (55 毫升) 中，於 100°C 下加熱 8 小時，然後在環境溫度下留置 24 小時。將混

合物以水稀釋，以 EtOAc 萃取，合併萃液，並以水洗滌，脫水乾燥，及藉蒸發移除揮發性物質，而得標題化合物(2.0 克，74%)，為透明油。

方法 57-58

下列化合物係藉由方法 56 之程序，使用適當起始物質製成。

方法	化合物	SM
57	1-乙氧基-2-疊氮基丙烷	方法 54
58	1-丙氧基-2-疊氮基丙烷	方法 55

方法 59

1,3-二甲氧基-2-胺基丙烷

將 10% 鈀 / 炭 (500 毫克) 添加至 1,3-二甲氧基-2-疊氮基丙烷 (方法 56; 2 克, 0.014 莫耳) 在乙醇 (40 毫升) 中之溶液內，並將混合物於氬大氣及環境溫度下，攪拌 6 小時。經過矽藻土，藉過濾移除觸媒，並將過濾墊以乙醇洗滌，獲得標題化合物在乙醇中之溶液 (20 毫升)。

方法 60-61

下列化合物係藉由方法 59 之程序，使用適當起始物質製成。

方法	化合物	SM
60	1-乙氧基-2-胺基丙烷	方法 57
61	1-丙氧基-2-胺基丙烷	方法 58

方法 62

1-[3-(N,N-二甲胺基)丙基硫基]-4-溴苯

將 3-(二甲胺基)氯丙烷鹽酸鹽 (3.48 克, 22 毫莫耳) 分次添加至 4-溴基硫酚 (3.78 克, 20 毫莫耳) 與碳酸鉀 (5.52 克, 40 毫莫耳) 在 DMF (40 毫升) 中之懸浮液內，並將反應混合物加熱至 60

°C，歷經 15 分鐘。使混合物冷卻至環境溫度，並倒入水(100 毫升)中，及以 EtOAc 萃取(2 x 100 毫升)。將萃液合併，以鹽水洗滌(3 x 100 毫升)，脫水乾燥(Chemelut 管柱 1010)，並蒸發，而得標題化合物(5.25 克，96%)，為淡黃色油。NMR 1.76 (m, 2H), 2.2 (s, 6H), 2.35 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.38 (d, 2H)； m/z 276.

方法 63

1-(3,3,3-三氟丙基硫基)-4-溴苯

將 3-溴基 -1,1,1-三氟丙烷(640 微升，6 毫莫耳)添加至 4-溴基硫酚(945 毫克，5 毫莫耳)與碳酸鉀(760 毫克，5.5 毫莫耳)在 DMF(5 毫升)中之混合物內，並將反應混合物於 40°C 下加熱 1 小時。使混合物冷卻至環境溫度，並倒入水(50 毫升)中，及以 EtOAc 萃取(2 x 30 毫升)。將萃液合併，以鹽水洗滌(3 x 30 毫升)，脫水乾燥(Chemelut 管柱 1010)，並蒸發，而得標題化合物(1.36 克，95%)，為淡黃色油。NMR 2.56 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.51 (d, 2H)； m/z 285 (M^+).

方法 64

1-(1-丁基硫基)-4-溴苯

標題化合物係以類似方法 63 之方法合成。NMR 0.85 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.46 (d, 2H)； m/z 244 (M^+).

方法 65

1-[3-(N,N-二甲胺基)丙基磺基]-4-溴苯

將生氧劑(14 克，23 毫莫耳)添加至 1-[3-(N,N-二甲胺基)丙基硫醇]-4-溴苯(方法 62；5.24 克，19.1 毫莫耳)在 MeOH(150 毫升)

與水(30 毫升)中之溶液內，並將混合物於環境溫度下攪拌 90 分鐘。將反應混合物傾倒在 Isolute SCX-2 管柱上，以 MeOH (6 x 40 毫升)洗滌，並使產物以 2% 甲醇性氨 (10 x 40 毫升) 溶離。蒸發溶劑，並使殘留物於矽膠上藉急驟式層析純化，以 DCM / 2% 甲醇性氨 (100 : 0，於極性上漸增至 94 : 6) 溶離，產生標題化合物 (4.68 克，80%)，為淡黃色油。NMR 1.62 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.19 (t, 2H), 3.32 (m, 2H), 7.81 (m, 4H)； m/z 306.

方法 66

1-(3,3,3-三氟丙基磺基)-4-溴苯

將生氧劑 (3.7 克，6 毫莫耳) 添加至 1-(3,3,3-三氟丙基硫基)-4-溴苯 (方法 63；1.36，4.75 毫莫耳) 在 MeOH (25 毫升) 與水 (5 毫升) 中之溶液內，並將混合物於環境溫度下攪拌 18 小時。蒸發 MeOH，並添加水 (20 毫升)，且將混合物以 DCM 萃取。使萃液脫水乾燥 (Chemelut 管柱 CE1005)，並藉蒸發移除溶劑，而得標題化合物 (1.43 克，95%)，為白色固體。NMR 2.62 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 7.86 (s, 4H)； m/z 316 (M^+).

方法 67

1-(1-丁基磺基)-4-溴苯

標題化合物係以類似方法 66 之方法，自方法 64 合成。NMR : 0.8 (t, 3H), 1.31 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 3.29 (t, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.86 (d, 2H)； m/z 276 (M^+).

方法 68

3-甲氧基-1-丙醇甲烷磺酸鹽

將氯化甲烷磺基 (1.75 毫升，22 毫莫耳) 添加至 3-甲氧基-1-丙

醇(1.81 克, 20 毫莫耳)與三乙胺(3.35 毫升, 24 毫莫耳)在 DCM (40 毫升)中, 於冰浴中冷卻之溶液內, 並將混合物於環境溫度下攪拌 18 小時。添加 DCM (25 毫升)與水(50 毫升), 並分離液相, 且將水層以 DCM (25 毫升)萃取。將萃液合併, 以水(50 毫升)及鹽水(50 毫升)洗滌, 脫水乾燥(Chemelut 管柱 CE1010), 並蒸發, 而得標題化合物 3.25 克(97%), 為淡黃色油。NMR 2.0 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 4.38 (t, 2H).

方法 69

1-(3-甲氧基丙基磺醯基)-4-溴苯

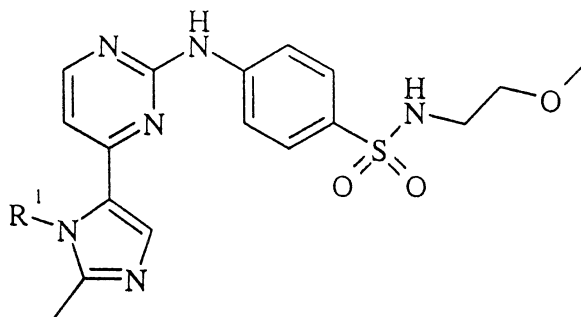
將碳酸鉀(2.8 克, 20 毫莫耳)添加至甲烷磺酸 3-甲氧基丙-1-基酯(方法 68; 3.25 克, 19.3 毫莫耳)與 4-溴基硫酚(3.48 克, 18.4 毫莫耳)在 DMF (30 毫升)中之溶液內, 並將混合物於 40°C 下加熱 4 小時。使混合物冷卻至環境溫度, 倒入水(100 毫升)中, 並以 EtOAc 萃取(2 x 50 毫升)。將萃液合併, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)及鹽水(2 x 50 毫升)洗滌, 脫水乾燥(Chemelut 管柱 CE1010), 並藉蒸發移除揮發性物質。使殘留物溶於 MeOH (150 毫升)與水(30 毫升)中, 並分次添加生氧劑(13.4 克, 21.6 毫莫耳)。將混合物在環境溫度下攪拌 18 小時。蒸發 MeOH, 添加水(50 毫升), 並將溶液以 DCM 萃取(3 x 50 毫升)。將萃液合併, 以鹽水(50 毫升)洗滌, 脫水乾燥(Chemelut 管柱 CE1010), 並蒸發。使殘留物於矽膠上藉急驟式層析純化, 以異己烷: EtOAc (100: 0, 於極性上漸增至 90: 10)溶離, 而得標題化合物(3.32 克, 62%), 為無色油。NMR 1.95 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

方法 70**2- 氟 苯 基 脲 重 碳 酸 鹽**

將水(4.8 毫升)中之濃鹽酸(6 毫升)添加至 2- 氟 苯 胺(7.94 克，71.2 毫莫耳)與 氰 胺(6.98 克，166 毫莫耳)之混合物內，並將混合物於 115°C 下加熱 2.5 小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並藉由小心添加 40% 氫氧化鈉水溶液，將溶液調整至 pH 13。以 EtOAc 萃取水溶液，並將合併之有機萃液脫水乾燥(Na_2SO_4)，及藉蒸發移除揮發性物質。使粗產物溶於水(40 毫升)中，並使二氧化碳氣體起泡通過溶液，直到懸浮液之 pH 值保持恒定(大約 pH 9)為止。藉過濾收集已沉澱之固體，以水節制地洗滌，並乾燥，而得標題化合物(11.95 克，78%)，為白色固體。NMR: 6.83 (m, 2H), 7. (m, 2H); m/z : 154.

方法 71-72

下列化合物係藉由實例 46 之程序，使用適當起始物質製成。



方法	R ¹	NMR	M/z	SM
71 ¹	Et	1.25 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.43 (q, 2H), 4.92 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.32 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.72 (m, 4H), 8.35 (d, 1H)	417	方法 30
72 ¹	<i>i</i> -Pr	1.48 (d, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.29 (t, 2H), 5.66 (septuplet, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 9.88 (s, 1H)	431	方法 31

方法 733-羥基異噁唑

將羥胺鹽酸鹽 (35 克, 0.5 莫耳) 添加至氫氧化鈉 (58 克, 1.45 莫耳) 在水 (580 毫升) 中之溶液內。然後, 分次添加 MeOH (600 毫升), 接著是丙炔酸乙酯 (38 毫升, 0.37 莫耳), 並將所形成之溶液於環境溫度下攪拌 6 天。以濃鹽酸使混合物酸化至 pH 2, 然後以氯化鈉飽和。將溶液以 DCM 萃取 (8 x 500 毫升), 合併萃液, 脫水乾燥, 並蒸發溶劑。將固體殘留物以熱異己烷洗滌 (3 x 300 毫升), 並使最後懸浮液冷卻, 及藉過濾收集所形成之固體, 於真空下脫水乾燥, 而得標題化合物 (11.16 克, 35%), 為白色固體結晶。NMR 6.04 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.16 (s, 1H). m/z 85 (M^+).

方法 74乙炔基胺甲鹽

在 2 小時內, 於液態氮 (300 毫升) 中, 添加丙炔酸甲酯 (52.4 克, 0.62 莫耳), 保持溫度於 -70°C 下。使氮留置蒸發, 並在真空中蒸發反應混合物, 產生標題化合物 (43 克), 使用之而未進行任何進一步純化。熔點: $54-55^{\circ}\text{C}$ 。

方法 753-酮基-2,3-二氫-1,2,5-噻二唑

於乙炔基胺甲鹽 (方法 74; 43 克, 0.62 莫耳) 在水 (310 毫升) 中, 於冰浴中冷卻之經攪拌溶液內, 以一份添加硫代硫酸銨 (92.35 克, 0.62 莫耳)。使反應物溫熱至室溫, 歷經 5 小時。於反應混合物中, 在 10 分鐘內, 迅速添加碘 (79.2 克, 0.31

莫耳)在 MeOH (11) 中之溶液，而產生暗色溶液。添加硫代硫酸銨，直到獲得黃色溶液為止。蒸發溶劑至大約 400 毫升，並以醚 (3 x 300 毫升) 萃取。將含醚溶液以鹽水 (100 毫升) 洗滌，通過相分離紙，及在真空中蒸發，產生標題化合物，為淡橘色固體 (32.8 克，52%)。熔點：70-71°C。

方法 76

3-[2-(第三-丁氧羰基胺基)乙氧基]-1,2,5-噻二唑

將偶氮二羧酸二異丙酯 (1.1 毫升，5.5 毫莫耳) 逐滴添加至 2-(第三-丁氧羰基胺基)乙醇 (850 微升，5.5 毫莫耳)、3-酮基-2,3-二氫-1,2,5-噻二唑 (方法 75；510 毫克，5 毫莫耳) 及三苯膦 (1.44 克，5.5 毫莫耳) 在 THF (20 毫升) 中之溶液內，並將混合物於環境溫度下攪拌 18 小時。蒸發溶劑，並使殘留物於矽膠上藉急驟式層析純化，以異己烷：EtOAc (100：0，於極性上漸增至 4：1) 溶離，而得標題化合物 (1.17 克，95%)，為白色固體。NMR 1.38 (s, 9H), 3.31 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 6.96 (m, 1H), 8.35 (s, 1H)；m/z 246.

方法 77

下列化合物係以類似方法 76 之方法，使用適當胺與雜環作為起始物質進行合成。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
57	3-[3-(第三-丁氧羰基胺基)丙氧基]異噁唑	1.36 (s, 9H), 1.8 (m, 2H), 3.04 (q, 2H), 4.17 (t, 2H), 6.24 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 8.61 (s, 1H)	243	方法 73

方法 78

3-(2-胺基乙氧基)-1,2,5-噻二唑鹽酸鹽

將二氧陸園中之4M氯化氫(10毫升)添加至3-[2-(第三-丁氧羰基胺基)乙氧基]-1,2,5-噻二唑(方法76; 1.17克, 4.74毫莫耳)在二氧陸園(20毫升)中之溶液內, 並將混合物於環境溫度下攪拌2天。藉過濾收集所形成之固體, 以醚洗滌, 並脫水乾燥, 而得標題化合物(803毫克, 93%), 為白色固體 NMR 3.2 (m, 2H), 4.58 (t, 2H), 8.36 (m, 4H); m/z 146.

方法 79

下列化合物係以類似方法78之方法合成。

方法	化合物	NMR	m/z	SM
79	3-(3-胺基丙氧基)異噁唑鹽酸鹽	2.02 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.24 (t, 2H), 6.29 (s, 1H), 8.2 (s, 3H), 8.61 (s, 1H)	143	方法 77

方法 805-溴基-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶

將溴(8微升, 0.14毫莫耳)添加至4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶(方法71; 52毫克, 0.13毫莫耳)在冰醋酸(2毫升)中, 於60°C下加熱之溶液內。將混合物於60°C下加熱4小時, 然後藉蒸發移除溶劑。使殘留物溶於DCM(20毫升)中, 以飽和碳酸氫鈉水溶液(20毫升)洗滌, 脫水乾燥(Chemelut管柱1005), 並藉急驟式層析純化, 以DCM / 2% 甲醇性氨(100:0, 於極性上漸增至97:3)溶離, 產生標題化合物(37毫克, 60%), 為白色泡沫物。NMR

1.25 (t, 3H), 2.5 (s, 3H), 3.15 (q, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 4.33 (q, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.82 (m, 3H), 8.61 (s, 1H); m/z 497.

方法 81

2-{4-[N-(1-(4-甲 苯 磺 鹽 氧 基)-2-甲 基 丙 -2-基)胺 磺 鹽 基]苯 胺 基 }-4-(1,2-二 甲 基 咪 唑 -5-基)嘧 啶

使 2-{4-[N-(1-羥 基 -2-甲 基 丙 -2-基)胺 磺 鹽 基]苯 胺 基 }-4-(1,2-二 甲 基 咪 唑 -5-基)嘧 啶 (實 例 59; 2.36 克, 5.66 毫 莫 耳) 溶 於 無 水 吡 啶 (55 毫 升) 中, 並 將 溶 液 攪 拌, 及 在 惰 性 氣 體 下 冷 卻 至 0°C。 於 2 分 鐘 內, 分 次 添 加 固 體 氯 化 對 -甲 苯 磺 鹽 (5.61 克, 29.4 毫 莫 耳)。 將 反 應 物 在 0°C 下 攪 拌 10 分 鐘, 然 後 於 室 溫 下 18 小 時。 將 反 應 混 合 物 以 水 (200 毫 升) 稀 釋, 並 使 已 沉 澱 之 油 沉 降 析 出。 傾 析 上 層 清 液 水 層, 並 將 殘 留 油 以 更 多 水 洗 滌, 及 將 其 傾 析。 重 複 此 程 序, 然 後 使 此 油 於 EtOAc (100 毫 升) 與 水 (50 毫 升) 之 間 作 分 液 處 理。 分 離 液 層, 並 將 有 機 層 以 水 (50 毫 升) 洗 滌, 脫 水 乾 燥, 及 在 真 空 中 蒸 發 溶 劑, 產 生 標 題 化 合 物, 為 膠 質 (1.94 克, 60%)。 NMR 1.0 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.2 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (m, 5H), 7.87 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 9.9 (s, 1H); m/z 571.

方法 82

1-(3-羥 丙 基 硫 基)-4-硝 基 苯

將 3-氯 基 丙 醇 (6.0 克, 63.5 毫 莫 耳) 逐 滴 添 加 至 4-硝 基 硫 酚 (8.2 克, 52.9 毫 莫 耳) 與 氫 氧 化 鈉 (3.2 克) 在 水 (120 毫 升) 中, 經 攪 拌 並 於 80°C 及 氮 氣 下 加 熱 之 溶 液 內, 並 將 混 合 物 於 80°C 下 加 熱 205 分 鐘。 使 混 合 物 冷 卻, 然 後 以 EtOAc 萃 取 (2 x 100 毫 升)

。將萃液合併，以水(50 毫升)及鹽水(50 毫升)洗滌，脫水乾燥，並蒸發，而得標題化合物(11.1 克，98%)。NMR (CDCl_3) 1.99 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.81 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 8.13 (d, 2H).

方法 83

4-(3-羥丙基硫基)苯胺

將鐵粉(330 毫克)與濃鹽酸(0.3 毫升)添加至 1-(3-羥丙基硫基)-4-硝基苯(方法 82; 1 克，4.69 毫莫耳)在乙醇(6 毫升)與水(3 毫升)中之溶液內。將混合物攪拌，並於 90°C 下加熱 3 小時，添加另外之鐵粉(300 毫克)與濃 HCl(0.2 毫升)，並再持續加熱 2 小時。藉蒸發移除揮發性物質，並將水(20 毫升)添加至殘留物中。以 2M 鹽酸使混合物酸化至 pH 1，經過矽藻土過濾，並將濾液以 EtOAc 洗滌(2x25 毫升)。以濃氫氧化鈉水溶液使水層鹼化至 pH 11，並以 EtOAc 萃取(2x25 毫升)。將萃液合併，以鹽水(15 毫升)洗滌，脫水乾燥，並於減壓下蒸發，而得標題化合物(900 毫克，100%)。m/z 184.

方法 84

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(3-羥丙基硫基)苯胺基]嘧啶

將 2M 鹽酸(10 毫升)與氰胺(500 毫克)添加至 4-(3-羥丙基硫基)苯胺(方法 83; 900 毫克)在乙醇(10 毫升)中之溶液內。將混合物於回流下攪拌 19 小時，並添加另外之 2M 鹽酸(0.5 毫升)與氰胺(400 毫克)，且再持續加熱 6 小時。藉蒸發移除揮發性物質，將水(5 毫升)添加至殘留物中，並以濃氫氧化鈉溶液，使混合物鹼化至大於 pH 11。將含水混合物以 EtOAc 萃取(2x30 毫升)，以水(5 毫升)及鹽水(10 毫升)洗滌。將有機萃液合併

，蒸發，並與甲醇共沸，獲得粗製 4-(3-羥丙基硫基)苯胍 (880 毫克)，為紫色油 (m/z 226)。將此粗產物按方法 30 中所述，以 5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1-異丙基-2-甲基咪唑 (方法 24; 400 毫克，1.81 毫莫耳) 處理，而得標題化合物 (400 毫克，58%)。NMR: 1.44 (d, 6H), 1.68 (m, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 5.7 (七重峰, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.39 (d, 1H), 9.51 (s, 1H); m/z 384.

方法 85

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(3-嗎福啉基丙基硫基)苯胺基]嘧啶

使 4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(3-羥丙基硫基)苯胺基]嘧啶 (方法 84; 250 毫克，0.65 毫莫耳) 懸浮於 DCM (8 毫升) 與乙腈 (2 毫升) 中，並在室溫及氮氣下攪拌。添加三乙胺 (100 微升)，接著逐滴添加氯化甲烷磺醯 (50 微升)。將混合物攪拌 2.5 小時，然後使其靜置 18 小時。藉蒸發移除揮發性物質，使殘留物溶於乙腈 (5 毫升) 中，並添加嗎福啉 (120 微升) 與碳酸鉀 (50 毫克)。將混合物攪拌，並於 80°C 下加熱 3.5 小時，然後藉蒸發移除揮發性物質。使殘留物於 EtOAc (50 毫升) 與水 (20 毫升) 之間作分液處理。以碳酸氫鈉溶液使水層鹼化至 pH 9。分離液相，並將水層以 EtOAc 再萃取。合併萃液，以水 (10 毫升) 及鹽水 (10 毫升) 洗滌，脫水乾燥，然後蒸發，而得標題化合物 (260 毫克，88%) m/z 453.

方法 86

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-(4-(甲硫基)苯胺基]嘧啶

將 N-[4-(甲硫基)苯基]脒¹ (1 克, 5.5 毫莫耳) 與 5-(3-二甲胺基丙-2-烯-1-醯基)-1-異丙基-2-甲基咪唑 (方法 24; 1.22 克, 5.5 毫莫耳) 在甲苯 (10 毫升) 中之混合物, 於回流下加熱 24 小時。使混合物冷卻至 60°C, 以異己烷 (10 毫升) 稀釋, 然後冷卻至 5°C。藉過濾收集所形成之沉澱物, 以甲苯 / 異己烷 (1:1) 洗滌, 並於 50°C 及真空下脫水乾燥, 而得標題化合物 (1.3 克, 70%)。NMR: 1.51 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 5.53-5.66 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.64 (d, 2H) 8.0 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.70 (s, 1H); m/z 340.

¹ 參閱例如 Alexandria 醫藥科學期刊 (1988), 2(2) 130-2; Archive der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1985), 318(11), 1043-5; 及 Archive der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1979), 312(5), 426-31

實例 89

下列係說明含有式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯 (後文稱為化合物 X) 之代表性醫藥劑量形式, 用於人類中之治療或預防用途: -

(a): 片劑 I	毫克 / 片劑
化合物 X	100
乳糖 Ph.Eur	182.75
交聯羧甲基纖維素鈉	12.0
玉米澱粉糊劑 (5% w/v 糊劑)	2.25
硬脂酸鎂	3.0

(b): 片劑 II	毫克 / 片劑
化合物 X	50
乳糖 Ph.Eur	223.75
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0

玉米澱粉	15.0
聚乙烷基四氫吡咯酮 (5% w/v 糊劑)	2.25
硬脂酸鎂	3.0

(c)：片劑 III	毫克 / 片劑
化合物 X	1.0
乳糖 Ph.Eur	93.25
交聯羧甲基纖維素鈉	4.0
玉米澱粉糊劑 (5% w/v 糊劑)	0.75
硬脂酸鎂	1.0

(d)：膠囊	毫克 / 膠囊
化合物 X	10
乳糖 Ph.Eur	488.5
硬脂酸鎂	1.5

(e)：注射液 I	(50 毫克 / 毫升)
化合物 X	5.0% w/v
1M 氫氧化鈉溶液	15.0% v/v
0.1M 鹽酸	(以調整 pH 至 7.6)
聚乙二醇 400	4.5% w/v
注射用水	至 100%

(f)：注射液 II	10 毫克 / 毫升
化合物 X	1.0% w/v
磷酸鈉 BP	3.6% w/v
0.1M 氫氧化鈉溶液	15.0% v/v
注射用水	至 100%

(g)：注射液 III	(1 毫克 / 毫升，經緩衝至 pH 6)
化合物 X	0.1% w/v

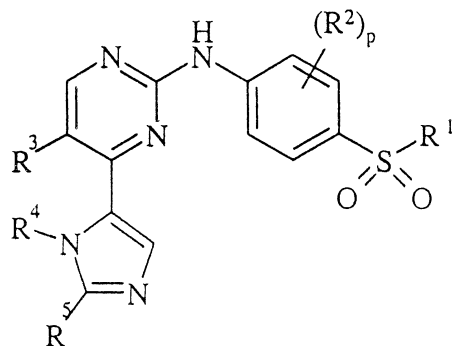
磷酸鈉 BP	2.26% w/v
檸檬酸	0.38% w/v
聚乙二醇 400	3.5% w/v
注射用水	至 100%

註

上述配方可藉由醫藥技藝上所習知之習用程序獲得。片劑 (a)-(c) 可藉習用方式進行腸溶性物質塗覆，例如提供醋酸酐酸纖維素之塗層。

伍、中文發明摘要：

本發明係描述式(I)化合物：

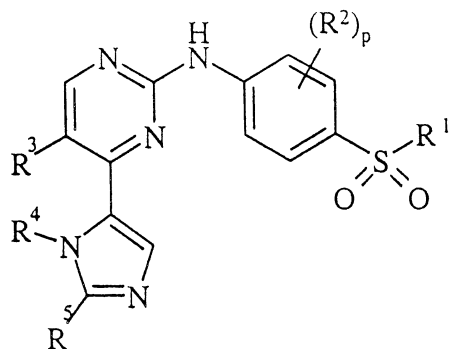


(I)

其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ 及 p 均如文中之定義，以及藥學上可接受之鹽與活體內可水解酯。亦描述其製法及其作為藥劑之用途，特別是在溫血動物，譬如人類中，產生細胞循環抑制(抗細胞增生)作用之藥劑。

陸、英文發明摘要：

Compounds of the formula (I).

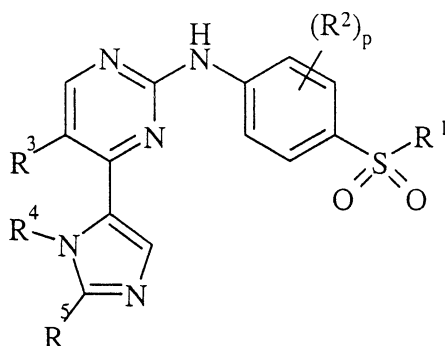


(I)

wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and p are as defined within and a pharmaceutically acceptable salts and *in vivo* hydrolysable esters are described. Also described are processes for their preparation and their use as medicaments, particularly medicaments for producing a cell cycle inhibitory (anti-cell-proliferation) effect in a warm-blooded animal, such as man.

拾、申請專利範圍：

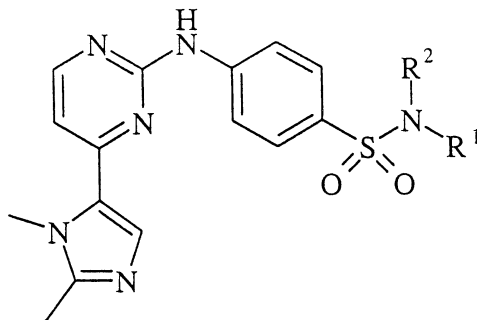
1. 一種具有式(I)一般性結構之式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)及(IF)化合物：



(I)

其中：

- i) 式(IA)化合物係選自：



(IA)

其中：

R^1 為 2-(吡啶基-1-基)乙基、3-(異噁唑-3-基氧基)丙基、2-(異噻唑-3-基氧基)乙基、2-(噻二唑-3-基氧基)乙基、1,3-二羥丙-2-基、1-甲基-1-羥甲基乙基、1,1-二甲基丙基、1-甲基環丙基、第三-丁基、2-嗎福啉基-1,1-二甲基乙基、2-四氫吡咯-1-基-1,1-二甲基乙基、2-甲硫基-1,1-二甲基乙基、1,3-二甲氧基丙-2-基、1-甲氧基丙-2-基、1-羥丙-2-基、1-乙氧基

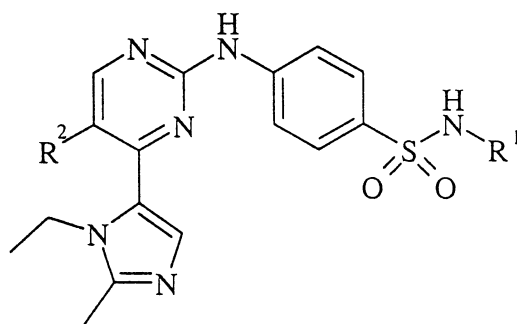
丙-2-基、1-丙氧基丙-2-基、乙氧基乙基或2-甲氧基-1,1-二甲基乙基；且

R^2 為氫；

或 R^1 與 R^2 一起形成 2,2-二甲基氮丙啶-1-基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

ii) 式 (IB) 化合物係選自：



(IB)

其中：

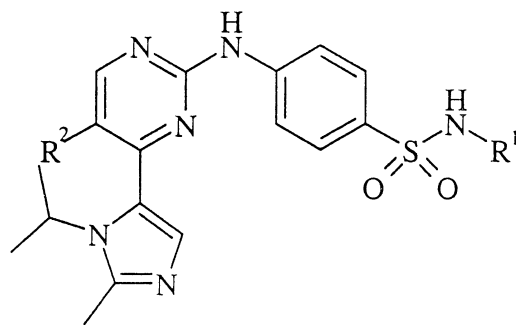
R^1 為吡啶-2-基甲基、2-(2-甲基-1,2,4-三唑-5-基)乙基、2-吡啶-2-基乙基、2-噻吩-3-基乙基、2-(3,5-二甲基三唑-4-基)乙基、2-吡啶-3-基乙基、2-甲氧基乙基、3-(5-甲基吡唑基)丙基、2-三氟甲基吡啶-5-基甲基、2-噻吩-4-基乙基、1,1-二甲基丙-2-炔基、2-乙氧基乙基、2-苯氧基乙基、2-(4-甲氧基苯氧基)乙基、2-(2-甲氧基苯氧基)乙基、2-(乙烯基氧基)乙基、2-(異丙氧基)乙基及2-(丙氧基)乙基；且

R^2 為氫或氰基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是當 R^1 為 2-甲氧基乙基時， R^2 為氰基；

iii) 式 (IC) 化合物係選自：



(IC)

其中：

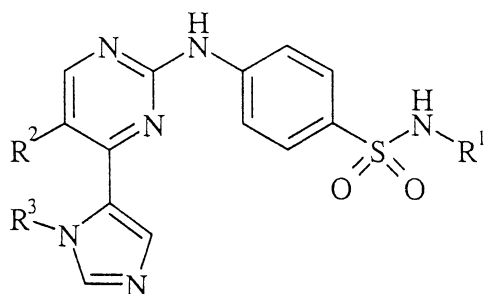
R^1 為氫、雜環基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個羥基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 N,N -(C_{1-6} 烷基)₂ 胺基、雜環基、 C_{3-6} 環烷基及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基取代；且其中若雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被 C_{1-6} 烷基或苄基取代；

R^2 為氫、鹵基或氰基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是當 R^1 為 2-甲氧基乙基、環丙基甲基或吡啶-2-基甲基時， R^2 不為氫；

iv) 式 (ID) 化合物係選自：



(ID)

其中：

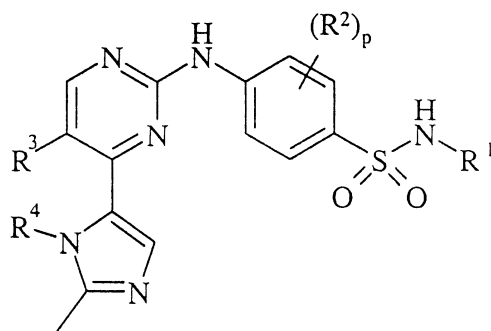
R^1 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被一或多個甲基、乙基、乙醯基、2,2,2-三氟乙基或甲氧基乙基取代；

R^2 為氫、鹵基或氰基；

R^3 為 C_{2-6} 烷基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

v) 式 (IE) 化合物係選自：



(IE)

其中：

R^1 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基 2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被一或多個甲基、乙基、乙醯基

、2,2,2-三氟乙基或甲氧基乙基取代；

R^2 為鹵基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

p 為 1-2；其中 R^2 之意義可為相同或不同；

R^3 為氫、鹵基或氰基；

R^4 為 C_{1-4} 烷基；

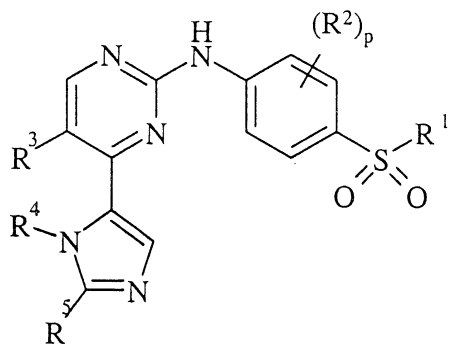
R^5 為 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基；其中 R^5 可視情況在碳上被一或多個甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

其條件是該化合物不為

4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)-2-[2-甲氧基-4-(N-甲基胺磺基)-5-甲基苯胺基]嘧啶；

vi) 式 (IF) 化合物係選自：



(IF)

其中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二甲胺基、2,2,2-三

氟乙氧基、苯基或環丙基甲氧基取代；且其中若該雜環基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被一或多個甲基、乙基、乙醯基、2,2,2-三氟乙基或甲氧基乙基取代；

R^2 為鹵基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

p 為 0-2；其中 R^2 之意義可為相同或不同；

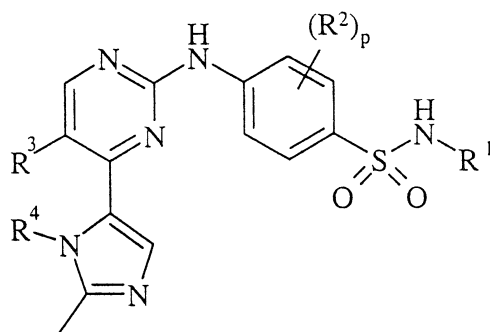
R^3 為氫、鹵基或氰基；

R^4 為 C_{2-6} 烷基；

R^5 為 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基；其中 R^5 可視情況在碳上被一或多個甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或環丙基甲氧基取代；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；

vii) 式 (IG) 化合物係選自：



(IG)

其中：

R^1 為 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷基 C_{1-3} 烷基、雜環基或雜環基 C_{1-3} 烷基；其中 R^1 可視情況在碳上被一或多個甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、二甲胺基、2,2,2-三氟乙氧基、苯基或環丙基甲氧基取代；且其中若該雜環

基含有 -NH- 部份基團，則該氮可視情況被一或多個甲基、乙基、乙醯基、2,2,2-三氟乙基或甲氧基乙基取代；

R^2 為鹵基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；

p 為 0-2；其中 R^2 之意義可為相同或不同；

R^3 為氫、鹵基或氰基；

R^4 為正-丙基或 C_{4-6} 烷基；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係為式 (IA) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

3. 一種式 (IA) 化合物，其係選自：

2-{4-[N-(2-乙氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶；

2-{4-[N-(第三-丁基)胺磺醯基]苯胺基}-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶；

2-{4-[N-(1-乙氧基丙-2-基)胺磺醯基]苯胺基}-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶；

2-{4-[N-(1-丙氧基丙-2-基)胺磺醯基]苯胺基}-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶；及

2-{4-[N-(1-甲基環丙基)胺磺醯基]苯胺基}-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係為式 (IB) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

5. 一種式 (IB) 化合物，其係選自：

4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-乙氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶；

2-{4-[N-(2-異丙氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶；

2-{4-[N-(2-丙氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶；

2-{4-[N-(1,1-二甲基丙-2-炔基)胺磺鹽基]苯胺基}-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶；及

2-{4-[N-(2-乙烯基氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}-4-(1-乙基-2-甲基咪唑-5-基)嘧啶；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

6. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其係為式(II)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

7. 根據申請專利範圍第6項之式(II)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；其中

R^1 為氫、2-甲氧基乙基、甲基、2-乙氧基乙基、2-異丙氧基乙基、2-丙氧基乙基、2-(環丙基甲氧基)乙基、3-(第三-丁氧基)丙基、3-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]丙基、3-(2-甲氧基乙氧基)丙基、羧甲基、第三-丁氧羰基甲基、2-羥乙基、2-(N-甲基四氫吡咯-2-基)乙基、N-乙基四氫吡咯-2-基甲基、2-四氫吡咯-1-基乙基、2-嗎福啉基乙基、3-嗎福啉基丙基、N-苄基六氫吡啶-4-基、2-六氫吡啶-1-基乙基、2-二甲胺基乙基、2-二乙胺基乙基或甲氧羰基甲基；且

R^2 為氫或溴基；

其條件是當 R^1 為 2-甲氧基乙基時， R^2 不為氫。

8. 一種式 (IC) 化合物，其係選自：

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-乙氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶；

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-異丙氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶；

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-丙氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶；

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-(4-{N-[2-(環丙基甲氧基)乙基]胺磺醯基}苯胺基)嘧啶；及

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(甲基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係為式 (ID) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之式 (ID) 化合物或藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；其中

R^1 為環丙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基或四氫呋喃-2-基甲基；

R^2 為氫；及

R^3 為乙基、丙基或異丙基。

11. 一種式 (ID) 化合物，其係選自：

4-(1-異丙基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(環丙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶；

4-(1-異丙基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(四氫呋喃-2-基甲基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶；

4-(1-丙基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶；

4-(1-乙基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶；及

4-(1-異丙基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺醯基]苯胺基}嘧啶；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

12. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其係為式(IE)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

13. 根據申請專利範圍第12項之式(IE)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；其中

R^1 為氫或2-甲氧基乙基；

R^2 為氟基；

p 為1；

R^3 為氫；及

R^4 為甲基。

14. 一種式(IE)化合物，其係選自：

2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺醯基]-2-氟基苯胺基}-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶；與

2-(4-胺磺醯基-2-氟基苯胺基)-4-(1,2-二甲基咪唑-5-基)嘧啶；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

15. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其係為式(II)化

合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

16. 根據申請專利範圍第15項之式 (IF) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯；其中

R^1 為甲基、3-二甲胺基丙基、3-甲氧基丙基、3,3,3-三氟丙基、丁基、苄基、四氫呋喃-2-基甲基、3-乙氧基丙基或3-嗎福啉基丙基；

p 為 0；

R^3 為氫或溴基；

R^4 為異丙基；及

R^5 為甲基。

17. 一種式 (IF) 化合物，其係選自：

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-(4-甲烷磺醯基苯胺基)嘧啶；

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(四氫呋喃-2-基甲基磺醯基)苯胺基]嘧啶；

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(3-乙氧基丙基磺醯基)苯胺基]嘧啶；

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(3-甲氧基丙基磺醯基)苯胺基]嘧啶；及

4-(1-異丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-[4-(3-N,N-二甲胺基丙基磺醯基)苯胺基]嘧啶；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

18. 根據申請專利範圍第1項之式 (I) 化合物，其係為式 (IG) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

19. 根據申請專利範圍第18項之式 (IG) 化合物或其藥學上可接

受之鹽或活體內可水解酯；其中

R^1 為 2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基或環丙基；

p 為 0；

R^3 為氫；及

R^4 為正-丙基或異丁基。

20. 一種式 (IG) 化合物，其係選自：

4-(1-丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-乙氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶；

4-(1-丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶；

4-(1-丙基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(環丙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶；

4-(1-異丁基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶；及

4-(1-異丁基-2-甲基咪唑-5-基)-2-{4-[N-(2-乙氧基乙基)胺磺鹽基]苯胺基}嘧啶；

或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯。

21. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第 1-20 項中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，伴隨著藥學上可接受之稀釋劑或載劑。

22. 根據申請專利範圍第 1-20 項中任一項之式 (I) 化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其係用於藉由療法以治療人類或動物身體之方法中。

23. 根據申請專利範圍第 1-20 項中任一項之式 (I) 化合物或其

藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其係作為藥劑使用。

24. 一種根據申請專利範圍第1-20項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係在溫血動物譬如人類中，用於產生細胞循環抑制(抗細胞增生)作用。
25. 一種根據申請專利範圍第1-20項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療癌症(固態腫瘤與白血病)、纖維增生與分化病症、牛皮癬、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性與慢性腎病、動脈粥瘤、動脈粥瘤硬化、動脈再狹窄、自身免疫疾病、急性與慢性發炎、骨質疾病及具有視網膜血管增生之眼部疾病。
26. 一種根據申請專利範圍第1-20項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於治療癌症。
27. 根據申請專利範圍第26項之用途，其中癌症係選自白血病、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、胰癌、卵巢癌、肝癌、腎臟癌症、皮膚癌及女陰之癌症。
28. 根據申請專利範圍第1-20項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其係在溫血動物譬如人類中，用於產生細胞循環抑制(抗細胞增生)作用。
29. 根據申請專利範圍第1-20項中任一項之式(I)化合物或其

藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其係用於治療癌症(固態腫瘤與白血病)、纖維增生與分化病症、牛皮癬、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤、血管瘤、急性與慢性腎病、動脈粥瘤、動脈粥瘤硬化、動脈再狹窄、自身免疫疾病、急性與慢性發炎、骨質疾病及具有視網膜血管增生之眼部疾病。

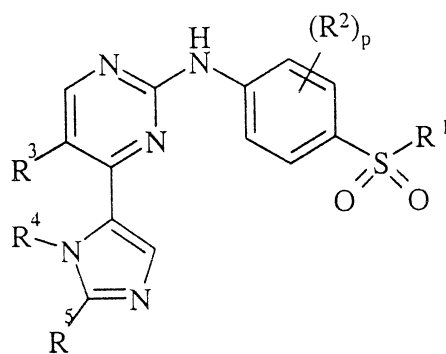
30. 根據申請專利範圍第1-20項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其係用於治療癌症。
31. 根據申請專利範圍第1-20項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯，其係用於治療白血病、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、胰癌、卵巢癌、肝癌、腎臟癌症、皮膚癌及女陰之癌症。
32. 一種根據申請專利範圍第1-20項中任一項之式(I)化合物或其藥學上可接受之鹽或活體內可水解酯於藥劑製造上之用途，該藥劑係用於防止由於使用藥劑治療惡性症狀而發生之毛髮掉落。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)