

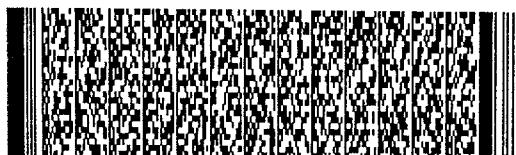
I314555 合本

申請日期：92-9-9	IPC分類
申請案號：92124801	C07D413/4, A61K3/506, A61P9/60, 29/60 (2006.01)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	雜環衍生物
	英文	Heterocyclic derivatives
二、 發明人 (共12人)	姓名 (中文)	1. 吉海克 2. 李民堅 3. 羅里曲
	姓名 (英文)	1. Heike GIELEN 2. Volkhart LI 3. Ulrich ROSENTRETER
	國籍 (中英文)	1. 2. 3.
	住居所 (中文)	1. 德國利佛可生城安凱特街3號 2. 德國費柏特市英威森街40號 3. 德國烏波市歐魯克街6號
	住居所 (英文)	1. Am Kettnerbusch 3, 51379 Leverkusen, Germany 2. Im Wiesengrund 40, 42553 Velbert, Germany 3. Obere Rutenbeck 6, 42349 Wuppertal, Germany
	三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)
	名稱或 姓名 (英文)	1. Bayer Aktiengesellschaft
	國籍 (中英文)	1. 德國 DE
	住居所 (營業所) (中文)	1. 德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代表人 (中文)	1. 白羅夫、羅勞斯
	代表人 (英文)	1. Dr. Rolf Braun、Dr. Klaus Reuter



92434(9BAYER) ptd

I314555

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共12人)	姓 名 (中文)	4. 史卡爾 5. 艾史渥 6. 邵雷拉
	姓 名 (英文)	4. Karl-Heinz SCHLEMMER 5. Swen ALLERHEILIGEN 6. Leila TELAN
	國 籍 (中英文)	4. 5. 6.
	住居所 (中 文)	4. 德國烏波市威爾德街22a號 5. 德國伊森市貝克街4號 6. 德國烏波市瑞本街42號
住居所 (英 文)	4. Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal, Germany 5. Beckumsfeld 4, 45259 Essen, Germany 6. Rabenweg 42, 42115 Wuppertal, Germany	
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



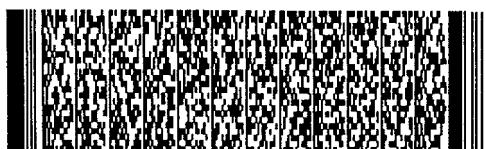
92434(9BAYER) ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共12人)	姓 名 (中文)	7. 巴拉斯 8. 凱裘格
	姓 名 (英文)	7. Lars BARFACKER 8. Jorg KELDENICH
	國 籍 (中英文)	7. 8.
	住居所 (中 文)	7. 德國歐柏市貝旭街98號 8. 德國烏波市達瑪49號
	住居所 (英 文)	7. Bachstr. 98, 46149 Oberhausen, Germany 8. Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



I314555

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人 (共12人)	姓名 (中文)	9. 費瑪麗
	姓名 (英文)	9. Mary F. FITZGERALD
	國籍 (中英文)	9.
	住居所 (中 文)	9. 英國亞頓市卡斯登路佩特巷2號
	住居所 (英 文)	9. 2 Paternoster Court, Cassington Road, Yarnton, Oxford, OX5 1QB, Great Britain
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	
	名稱或 姓名 (英文)	
	國籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



92434(9BAYER) ptd

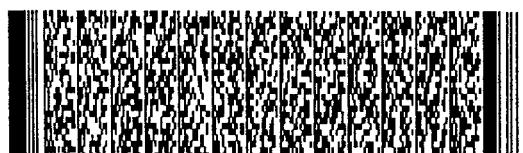
I314555

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一 、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二 、 發明人 (共12人)	姓 名 (中文)	10. 那卡文 11. 亞芭拉
	姓 名 (英文)	10. Kevin NASH 11. Barbara ALBRECHT
	國 籍 (中英文)	10. 11.
	住居所 (中 文)	10. 英國貝克市小布魯克街136A號 11. 德國烏爾市漢德街9號
	住居所 (英 文)	10. 136A Littlebrook Avenue, Slough, Burnham, Berkshire SL2 2NE, Great Britain 11. Heidestr. 9, 42489 Wulfrath, Germany
三 、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



92434(9BAYER).ptd

申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共12人)	姓 名 (中文)	12. 麥迪克
	姓 名 (英文)	12. Dirk MEURER
	國 籍 (中英文)	12.
	住居所 (中 文)	12. 德國波爾市波拉街1A號
	住居所 (英 文)	12. Platanenweg 1A, 50259 Pulheim, Germany
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



I314555

一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
英國 GB	2002/09/10	0220962.5	有
英國 GB	2002/11/14	0226609.6	有
英國 GB	2003/07/07	0315870.6	有

二、□主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、□有

寄存國家：

無

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

無

寄存日期：

寄存號碼：

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。



五、發明說明 (1)

[發明所屬之技術領域]

本發明乃有關新穎之雜環衍生物，其製法及其於藥劑上，特別是用於治療慢性阻塞性肺病、急性冠狀動脈症候群、急性心肌梗塞及心臟衰竭形成之用途。

5 [先前技術]

纖維狀彈性蛋白-其構成一些組織(例如動脈、一些韌帶、肺與心臟)所有蛋白質含量相當顯著之比例-可被歸類於彈性蛋白酶的選定組群之酵素所水解或者破壞。人類白血球彈性蛋白酶(HLE，EC 3.4.21.37)，亦即所謂人類嗜中性白血球彈性蛋白酶(HNE)，係被糖基化之強鹼性絲胺酸蛋白酶，見於人類多形核白血球細胞(PMN)之嗜苯胺鹽顆粒。HNE 自活化 PMN 釋出，被認為與急性及慢性炎性疾病之發病原因有所牽連。HNE 能降解寬廣範圍之基質蛋白包括彈性蛋白及膠原蛋白，除了對結締組織之彼等作用外，HNE 具有寬廣範圍之炎性作用，包括向上調節 IL-8 基因表現、水腫形成、黏液腺增生及黏液分泌過多；同時亦經由水解膠原蛋白結構而扮演傷害組織之介質角色，例如，於心臟中，在急性心肌梗塞之後或於形成心臟衰弱期間，因而傷害內皮細胞、促進黏附於內皮的嗜中性白血球之外滲及影響本身之黏著程序。

被認為 HNE 負有重責之肺部疾病包括肺部纖維化、肺炎、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、肺氣腫(包括抽煙誘發之氣腫)、慢性阻塞性肺病(COPD)及囊胞性纖維症。於心血管疾病中，HNE 涉及提高缺血組織傷害產生，隨後

裝
討
線

五、發明說明 (2)

於急性心肌梗塞後心肌功能異常，及涉及形成心臟衰竭期間發生改組病變(remodeling processes)。HNE 亦有原因地牽連風濕性關節炎、動脈硬化、腦創傷、癌症及涉及嗜中性白血球參與之相關症狀。

因此，HLE 活性抑制劑潛在地可用於治療許多炎性疾病，尤其是慢性阻塞性肺病[R.A. Stockley, *Neutrophils and protease/antiprotease imbalance*, Am. J. Respir. Crit. Care 160, S49-S52 (1999)]。HLE 活性抑制劑亦潛在地可用於治療急性心肌症候群、不穩定之心絞痛、急性心肌梗塞及冠狀動脈間道移植(CABG) [C.P. Tiefenbacher et al., *inhibition of elastase improves myocardial function after repetitive ischaemia and myocardial infarction in the rat heart*, Eur. J. Physiol. 433, S563-S570 (1997)；Dinerman et al., *Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction*, J. Am. Coll. Cardiol. 15, 1559-1563 (1990)]，及治療心臟衰竭之形成[S.J. Gilbert et al., *Increased expression of promatrix metalloproteinase-9 and neutrophil elastase in canine dilated cardiomyopathy*, Cardiovasc. Res. 34, S377-S383 (1997)]與動脈硬化[Dollery et al., *Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaque*, Circulation 107, 2829-2836 (2003)]。

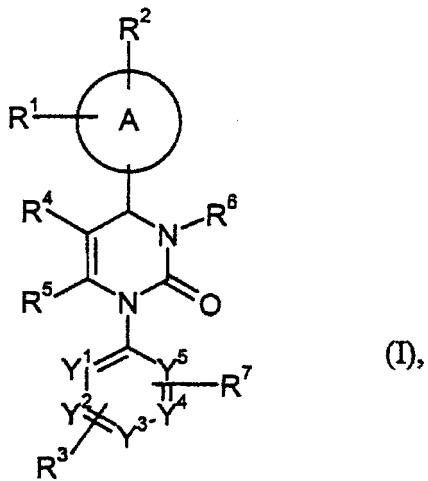
5-乙氧羰基-1-苯基-6-甲基-4-(3-硝基基)-3,4-二氫嘧啶-2(1H)-酮之合成見述於 J. Heterocyclic Chem. 38, 1051

五、發明說明 (3)

(2001)。此化合物之藥理活性未見述及。

[發明內容]

本發明乃有關具下式(I)之化合物



5 式中

A 代表芳基或雜芳環；

R¹、R²與R³各自獨立地代表氫、鹵素、硝基、氨基、C₁-C₆-烷基、羥基或C₁-C₆-烷氧基，其中C₁-C₆-烷基與C₁-C₆-烷氧基可進一步被一至三個相同或不同之選自包括鹵素、羥基及C₁-C₄-烷氧基之基團取代；

R⁴代表三氟甲基羧基、C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧基羧基、C₁-C₆-烯氧基羧基、羥羧基、胺羧基、單-或二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₆-C₁₀-芳基胺羧基、芳基羧基、雜芳基羧基、雜環基羧基、雜芳基、雜環基或氨基，其中C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧基羧基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基可進一步被一至三個相同或不同之選自包括C₃-C₈-環烷基、羥基、C₁-C₄-烷氧基、

五、發明說明 (4)

C₁-C₄-烷氧羧基、羥羧基、胺羧基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₁-C₄-烷基羧胺基、(C₁-C₄-烷基羧基)-C₁-C₄-烷胺基、氰基、氨基、單-及二-C₁-C₄-烷胺基、雜芳基、雜環基及三-(C₁-C₆-烷基)-矽烷基之基團取代，及其中雜芳基羧基、雜環基羧基、雜芳基及雜環基可進一步被C₁-C₄-烷基取代；

R⁵ 代表 C₁-C₄-烷基，其可被一至三個相同或不同之選自包括鹵素、羥基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烯氧基、C₁-C₆-烷硫基、胺基、單-及二-C₁-C₆-烷胺基、芳胺基、羥羧基、C₁-C₆-烷氧羧基及-O-C₁-C₄-烷基-O-C₁-C₄-烷基之基團取代；

或

R⁵ 代表胺基；

R⁶ 代表氫、C₁-C₆-烷基、甲醯基、胺羧基、單-或二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₃-C₈-環烷基羧基、C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、N-(C₁-C₄-烷基磺醯基)-胺羧基、N-(C₁-C₄-烷基磺醯基)-N-(C₁-C₄-烷基)-胺羧基、雜芳基、雜環基、雜芳基羧基或雜環基羧基，其中C₁-C₆-烷基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、雜芳基及雜環基可被一至三個相同或不同之選自包括芳基、雜芳基、羥基、C₁-C₄-烷氧基、羥羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、胺羧基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基、胺基、單-及二-C₁-C₄-烷胺基、C₁-C₄-烷基羧胺基、三-(C₁-C₆-烷基)-矽烷基、氰

裝

計

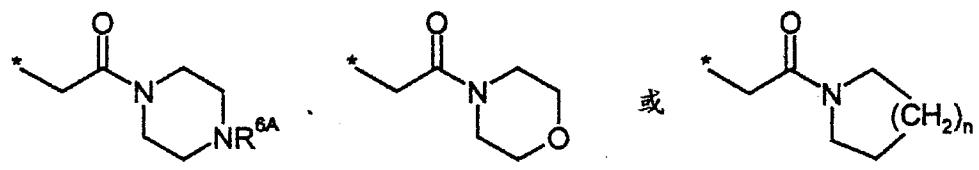
線

五、發明說明 (5)

基、N-(單-及二-C₁-C₄-烷氨基-C₁-C₄-烷基)-胺羧基、N-(C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基)-胺羧基及鹵素之基團取代；

或

5 R⁶ 代表具下式之基團



式中

R^{6A} 係選自氫與 C₁-C₆-烷基，及

n 代表整數 1 或 2；

10 R⁷ 代表鹵素、硝基、氯基、C₁-C₆-烷基、羥基或 C₁-C₆-烷氧基，其中 C₁-C₆-烷基及 C₁-C₆-烷氧基可進一步被一至三個相同或不同之選自包括鹵素、羥基及 C₁-C₄-烷氧基之基團取代；

及

15 Y¹、Y²、Y³、Y⁴ 與 Y⁵ 各自獨立地代表 CH 或 N，其中該環含有 0、1 或 2 個氮原子。

根據本發明之化合物亦可呈其鹽、水合物及/或溶劑合物形式存在。

本發明中，以生理上可接受之鹽較佳。

20 根據本發明之生理上可接受之鹽為不具毒性之鹽，其通常可由化合物(I)與習用於此目的之無機或有機鹼或酸反應而製得。化合物(I)之醫藥上可接受鹽之非限制性實

五、發明說明 (6)

例包含鹼金屬鹽例如鋰、鉀及鈉鹽、鹼土金屬鹽例如鎂及鈣鹽、四級銨鹽例如三乙銨鹽、乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、二碳酸鹽、二硫酸鹽、二酒石酸鹽、硼酸鹽、溴化物、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、富馬酸鹽、
 5 葡萄糖酸鹽、麴胺酸鹽、己基收斂酸鹽、氫溴化物、氫氯化物、羥基芥甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、月桂酸、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽、聚半乳糖
 10 醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽、戊酸鹽、及用於醫藥目的之其他鹽類。

本發明化合物或其鹽之水合物為化合物與水之化學計量組成物，例如半-、單-、或二水合物。
 15 本發明化合物或其鹽之溶劑合物為化合物與溶劑之化學計量組成物。

本發明包含根據本發明化合物之個別鏡像異構物或非鏡像異構物及對應消旋物或非鏡像異構型混合物與其各個鹽類。此外，上述化合物所有可能互變異構形式均涵蓋於
 20 本發明範圍之內。非鏡像異構型混合物可利用層析法分離成為個別異構物。消旋物可於對掌相上利用層析法或利用解析法析離成為各個鏡像異構物。

於本發明說明書中，除非另外陳述，否則諸取代基通常具有下述意義：

五、發明說明 (7)

烷基通常代表具有1至6個、較佳為1至4個碳原子之直鏈或分支鏈烴基團。其非限制性實例包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、己基、異己基。相同之界定亦應用於例如烷氧基、烷胺基、烷氧羧基及烷氧羧胺基等基團。

烷氧基之較佳代表性實例為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第三丁氧基、正戊氧基及正己氧基。

烷基羧基通常代表具有1至6個、較佳為1至4個碳原子，於連接位置具羧基官能度之直鏈或分支鏈烴基團。
10 其非限制性實例包含甲醯基、乙醯基、正丙醯基、正丁醯基、異丁醯基、三甲基乙醯基、正己醯基。

烷氧羧基之較佳代表性實例為甲氧羧基、乙氧羧基、正丙氧羧基、異丙氧羧基、第三丁氧羧基、正戊氧羧基及正己氧羧基。

15 烷胺基代表具有一或二個(獨立地選定之)烷基取代基之烷胺基，其較佳代表性實例為甲胺基、乙胺基、正丙胺基、異丙胺基、第三丁胺基、正戊胺基、正己胺基、*N,N*-二甲胺基、*N,N*-二乙胺基、*N*-乙基-*N*-甲胺基、*N*-甲基-*N*-正丙胺基、*N*-異丙基-*N*-正丙胺基、*N*-第三丁基-*N*-甲胺基、*N*-乙基-*N*-正戊胺基及*N*-正己基-*N*-甲胺基。
20

烷基胺羧基代表具有一或二個(獨立地選定之)烷基取代基之烷基胺羧基，其較佳代表性實例為甲基胺羧基、乙基胺羧基、正丙基胺羧基、異丙基胺羧基、第三丁基胺羧基、正戊基胺羧基、正己基胺羧基、*N,N*-二甲基胺羧基、

五、發明說明 (8)

N,N-二乙基胺羧基、*N*-乙基-*N*-甲基胺羧基、*N*-甲基-*N*-正丙基胺羧基、*N*-異丙基-*N*-正丙基胺羧基、*N*-第三丁基-*N*-甲基胺羧基、*N*-乙基-*N*-正戊基胺羧基及*N*-正己基-*N*-甲基胺羧基。

5 烷基磺醯基通常代表具有 1 至 6 個、較佳為 1 至 4 個碳原子，於連接位置具磺醯基官能度之直鏈或分支鏈烴基團。其非限制性實例包含甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、正丁基磺醯基、第三丁基磺醯基。

10 環烷基通常代表具有 3 至 8 個、較佳為 3 至 6 個碳原子之環狀飽和烴基團。其非限制性實例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

15 芳基就其本身及於芳羧基中代表具有 6 至 14 個碳原子之單-至三環芳族碳環基團，其較佳代表性實例為苯基、萘基及啡基(phenanthrenyl)。

芳基羧基之較佳代表性實例為苯甲醯基及萘甲醯基。

20 雜芳基就其本身及於雜芳基羧基中代表通常具有 5 至 10 個，較佳為 5 或 6 個環原子及多達 5 個及較佳多達 4 個選自包括 S、O 及 N 的雜原子之芳族單-或雙環基團，其較佳代表性實例為噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、𫫇唑基、咪唑基、𫫇二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒阱基、吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并硫苯基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基。

雜芳基羧基之較佳代表性實例為噻吩基羧基、呋喃基

五、發明說明 (9)

羧基、吡咯基羧基、噻唑基羧基、𫫇唑基羧基、咪唑基羧基、吡啶基羧基、嘧啶基羧基、嗒阱基羧基、吲哚基羧基、吲唑基羧基、苯并呋喃基羧基、苯并硫苯基羧基、喹啉基羧基、異喹啉基羧基。

5 雜環基就其本身及於雜環基羧基中代表通常具有 4 至 10 個，較佳 5 至 8 個環原子，及多達 3 個，較佳多達 2 個選自包括 N、O、S、SO 及 SO₂ 之雜原子及/或雜基團之單-或多環，較佳為單-或雙環之非芳族雜環基團。該雜環基團可為飽和或部分不飽和。較佳者為具有多達 2 個選自包括 O、N 及 S 的雜原子之 5 至 8 葓單環飽和雜環基團，其較佳代表性實例為四氫呋喃-2-基、吡咯啶-1-基、吡咯啶-2-基、吡咯啶-3-基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、全氫吖庚因基。

15 雜環基羧基之較佳代表性實例為四氫呋喃-2-羧基、吡咯啶-1-羧基、吡咯啶-2-羧基、吡咯啶-3-羧基、吡咯啉羧基、哌啶羧基、嗎啉羧基、全氫吖庚因羧基。

鹵素代表氟、氯、溴及碘。

於 Y¹、Y²、Y³、Y⁴ 與 Y⁵ 代表 CH 或 N 之敘述中，CH 亦代表被取代基 R³ 或 R⁷ 取代之環碳原子。

20 緊鄰鍵結之符號*代表在分子中之連接點。

於另一具體實例中，本發明係有關具式(I)之化合物，其中

A 代表芳基或雜芳環；

R¹、R² 與 R³ 各自獨立地代表氫、鹵素、硝基、氨基、C₁-

五、發明說明 (10)

C₆-烷基、羥基或 C₁-C₆-烷氧基，其中 C₁-C₆-烷基與 C₁-C₆-烷氧基可進一步被一至三個相同或不同之選自包括鹵素、羥基及 C₁-C₄-烷氧基之基團取代；

R⁴ 代表 C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧基羧基、C₁-C₆-烯

5 氧基羧基、羥羧基、胺羧基、單-或二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₆-C₁₀-芳基胺羧基、雜芳基羧基、雜環基羧基、雜芳基、雜環基或氰基，其中 C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧基羧基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基可進一步被一至三個相同或不同之選自包括 C₃-C₈-環烷基、羥基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧羧基、羥羧基、胺羧基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₁-C₄-烷基羧胺基、胺基、單-及二-C₁-C₄-烷胺基、雜芳基、雜環基及三-(C₁-C₆-烷基)-矽烷基之基團取代；

R⁵ 代表 C₁-C₄-烷基，其可被一至三個相同或不同之選

15 自包括鹵素、羥基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烯氧基、C₁-C₆-烷硫基、胺基、單-及二-C₁-C₆-烷胺基、芳胺基、羥羧基、C₁-C₆-烷氧羧基及-O-C₁-C₄-烷基-O-C₁-C₄-烷基之基團取代；

或

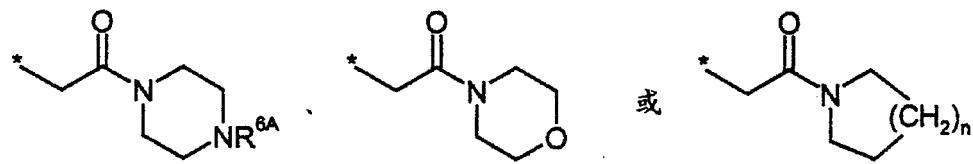
20 R⁵ 代表胺基；

R⁶ 代表氫、C₁-C₆-烷基、甲醯基、胺羧基、單-或二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₃-C₈-環烷基羧基、C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、N-(C₁-C₄-烷基磺醯基)-胺羧基、N-(C₁-C₄-烷基磺醯基)-N-(C₁-C₄-烷基)-胺羧基、

五、發明說明 (11)

雜芳基、雜環基、雜芳基羧基或雜環基羧基，其中
 C₁-C₆-烷基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₁-C₆-烷基
 羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、雜芳基及雜環基可被一至三
 個相同或不同之選自包括芳基、雜芳基、羥基、C₁-
 5 C₄-烷氧基、羥羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、胺羧基、單-
 及二-C₁-C₄-烷基胺羧基、胺基、單-及二-C₁-C₄-烷胺
 基、C₁-C₄-烷基羧胺基、三-(C₁-C₆-烷基)-矽烷基、氰
 基、N-(單-及二-C₁-C₄-烷胺基-C₁-C₄-烷基)-胺羧基、
 N-(C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基)-胺羧基及鹵素之基團取
 10 代；

或

R⁶ 代表具下式之基團

式中

15 R^{6A} 係選自氫與 C₁-C₆-烷基，及

n 代表整數 1 或 2；

R⁷ 代表鹵素、硝基、氰基、C₁-C₆-烷基、羥基或 C₁-C₆-
 烷氧基，其中 C₁-C₆-烷基及 C₁-C₆-烷氧基可進一步被
 一至三個相同或不同之選自包括鹵素、羥基及 C₁-C₄-
 20 烷氧基之基團取代；

及

Y¹、Y²、Y³、Y⁴ 與 Y⁵ 各自獨立地代表 CH 或 N，其中該裝
討
線

五、發明說明 (12)

環含有 0、1 或 2 個氮原子。

於另一具體實例中，本發明係有關具式(I)之化合物，其中

A 代表苯基、萘基或呡啶基環；

5 R¹、R² 與 R³ 各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、硝基、氰基、甲基、乙基、三氟甲基或三氟甲氧基；

R⁴ 代表 C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧基羧基、羥羧基、胺羧基、單-C₁-C₄-烷基胺羧基或氨基，其中 C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧基羧基及單-C₁-C₄-烷基胺羧基可被一至三個相同或不同之選自包括 C₃-C₈-環烷基、羥基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧羧基、胺基、單-及二-C₁-C₄-烷胺基、雜芳基及雜環基之基團取代；

R⁵ 代表甲基或乙基；

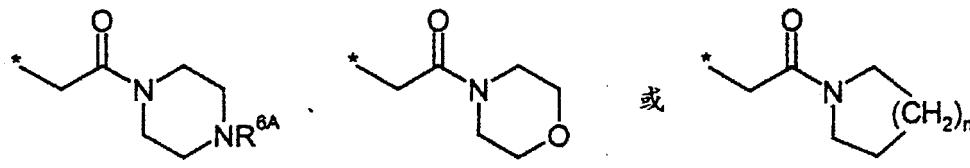
R⁶ 代表氫、C₁-C₆-烷基、單-或二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₁-C₆-烷基羧基、C₁-C₆-烷氧羧基或雜環基羧基，其中 C₁-C₆-烷基及 C₁-C₆-烷氧羧基可被一至三個相同或不同之選自包括雜芳基、羥基、C₁-C₄-烷氧基、羥羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、胺羧基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基、氨基、胺基、單-及二-C₁-C₄-烷胺基之基團取代；

或

R⁶ 代表具下式之基團

裝
計
線

五、發明說明 (13)



式中

 R^{6A} 係選自氫與 C_1-C_4 -烷基，及 n 代表整數 1 或 2；5 R^7 代表鹵素、硝基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、
甲基或乙基；

及

 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 與 Y^5 各自代表 CH 。於另一具體實例中，本發明係有關具式(I)之化
10 物，其中

A 代表苯基或吡啶基環；

 R^1 與 R^3 各自代表氫； R^2 代表氟、氯、溴、硝基或氰基；R⁴ 代表氰基、 C_1-C_4 -烷基羧基或 C_1-C_4 -烷氧基羧基，其
15 中 C_1-C_4 -烷氧基羧基可被選自包括羥基、 C_1-C_4 -烷氧
基、 C_1-C_4 -烷氧羧基、單-及二- C_1-C_4 -烷胺基、雜芳
基及雜環基之基團取代； R^5 代表甲基； R^6 代表氫、 C_1-C_4 -烷基、單-或二- C_1-C_4 -烷基胺羧基、20 C_1-C_4 -烷基羧基或 C_1-C_4 -烷氧羧基，其中 C_1-C_4 -烷基
及 C_1-C_4 -烷氧羧基可被選自包括雜芳基、羥基、 C_1-
 C_4 -烷氧基、羥羧基、胺羧基、單-及二- C_1-C_4 -烷基胺

裝

討

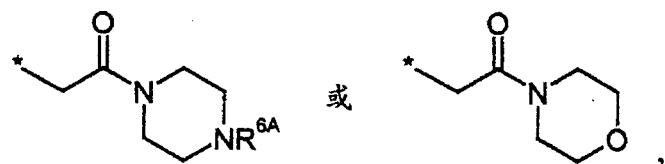
線

五、發明說明 (14)

羧基、胺基、單-及二-C₁-C₄-烷氨基之基團取代；

或

R⁶ 代表具下式之基團



5 式中

R^{6A} 細選自氫及甲基，

R⁷ 代表三氟甲基或硝基；

及

Y¹、Y²、Y³、Y⁴與Y⁵各自代表CH。

10 於另一具體實例中，本發明係有關根據式(I)之化合物，其中A為苯基或吡啶基者。

於另一具體實例中，本發明係有關根據式(I)之化合物，其中R¹為氫者。

15 於另一具體實例中，本發明係有關根據式(I)之化合物，其中R²為氯基，尤其是其中A為苯基或吡啶基者，及相對於中心二氫嘧啶酮環，R²為對位氯基者。

於另一具體實例中，本發明係有關根據式(I)之化合物，其中R³為氫者。

20 於另一具體實例中，本發明係有關根據式(I)之化合物，其中R⁴為視需要被羥基取代之C₁-C₄-烷氧羧基，尤其是2-羥基乙氧羧基者；或其中R⁴為C₁-C₄-烷基羧基，尤其是甲基羧基者。

裝

討

線

五、發明說明 (15)

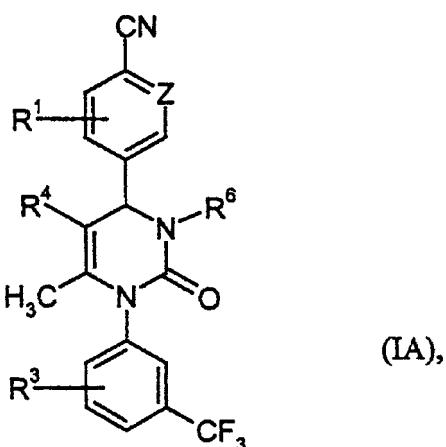
於另一具體實例中，本發明係有關根據式(I)之化合物，其中 R⁵為甲基者。

於另一具體實例中，本發明係有關根據式(I)之化合物，其中 R⁶為氫者。

5 於另一具體實例中，本發明係有關根據式(I)之化合物，其中 R⁷為三氟甲基或硝基者，尤其是相對於中心二氫嘧啶酮環，R⁷為間位三氟甲基者。

於另一具體實例中，本發明係有關具下式(IA)之化合物

裝
計
線



10

式中

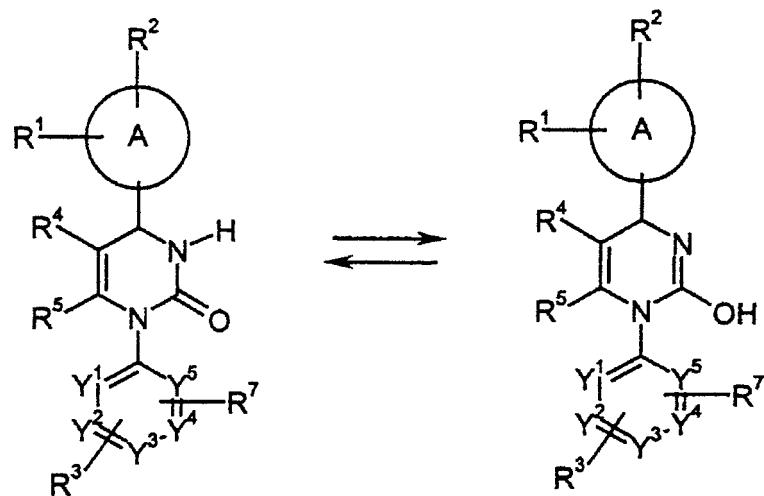
Z 代表 CH 或 N；及

R¹、R³、R⁴與 R⁶具有上文指示之意義。

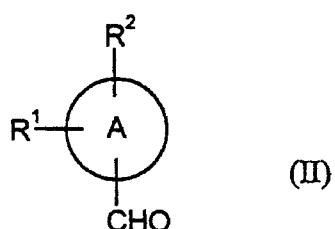
R⁶為氫之本發明化合物可烯醇化成為對應之羥基脒

15 類：

五、發明說明 (16)



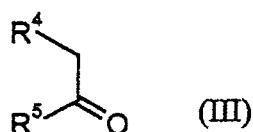
式(I)化合物之合成可利用使具下式(II)之化合物



式中

5 A、R¹與R²具有上文指示之意義；

與具下式(III)之化合物

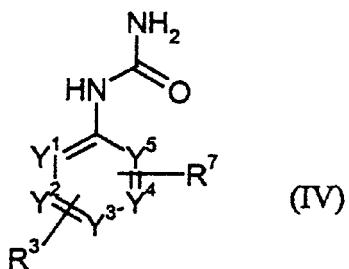


式中

R⁴與R⁵具有上文指示之意義；

10 及具下式(IV)之化合物

五、發明說明 (17)

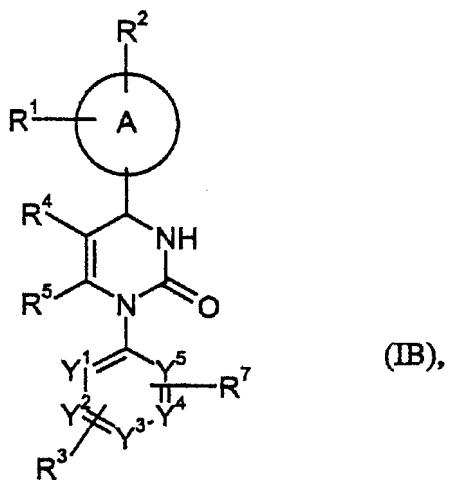


式中

R^3 、 R^7 、及 Y^1 至 Y^5 具有上文指示之意義；

於酸存在下，以三成分/一個步驟反應，或者連續反應，

5 得到具下式(IV)之化合物



式中

A、 R^1 至 R^5 、 R^7 、及 Y^1 至 Y^5 具有上文指示之意義；

隨後視需要使式(IV)化合物與具下式(V)之化合物

10



式中

R^{6*} 具有如上文 R^6 指示之意義，惟不代表氫；及

X 代表釋離基，例如鹵素、對甲苯磺醯基、甲磺醯基或硫酸根；

五、發明說明 (18)

於鹼存在下進行反應。

式(I)化合物中，R⁴代表氨基、R⁵代表胺基及 R⁶代表氫者，可替代地利用使式(II)化合物與式(IV)化合物及具下式(VI)之化合物



於酸存在下，以三成分/一個步驟反應，或者連續反應予以製備。

適用於 (II) + (III)/(VI) + (IV) → (IB) 程序之溶劑為於反應條件下不發生變化之習知有機溶劑，包括醚類例如乙醚、異丙醚、1,2-二甲氧乙烷、二噁烷或四氫呋喃、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、二甲亞碸、二甲基甲醯胺、或醇類例如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或第三丁醇、或烴例如戊烷、己烷、環己烷、苯、甲苯或二甲苯、或鹵基烴例如二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷或氯苯。亦可使用前述溶劑之混合物。此程序之較佳溶劑為四氫呋喃。

適用於 (II) + (III)/(VI) + (IV) → (IB) 程序之酸為一般無機或有機酸，較好包含羧酸例如乙酸或三氟乙酸、礦酸例如甲礦酸或對甲苯礦酸、鹽酸或磷酸類例如多磷酸類，較佳者為多磷酸乙酯。所用酸之量相對於 1 莫耳式(III)化合物為 0.25 莫耳至 100 莫耳。

此程序通常於+20°C 至 +150°C，較佳為+60°C 至 +100 °C 之溫度範圍內進行。

五、發明說明 (19)

此程序通常於常壓下進行。然而，亦可於加壓或減壓下(例如，在 0.5 至 5 巴範圍內)進行。

適用於 (IB) + (V) → (I) 程序之溶劑為於反應條件下不發生變化之習知有機溶劑，包括醚類例如乙醚、異丙醚、1,2-二甲氧乙烷、二噁烷或四氫呋喃、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、或烴例如戊烷、己烷、環己烷、苯、甲苯或二甲苯、或鹵基烴例如二氯甲烷、二氯乙烷、三氯甲烷或氯苯。亦可使用前述溶劑之混合物。此程序之較佳溶劑為四氫呋喃。

適用於 (IB) + (V) → (I) 程序之鹼為一般無機或有機鹼，較好包含環狀胺例如哌啶或 4-N,N-二甲胺基吡啶、或(C₁-C₄)-三烷胺例如三乙胺或二異丙基乙胺、或氫化物例如氫化鈉，較佳者為氫化鈉。所用鹼之量相對於 1 莫耳式(IV)化合物為 0.1 莫耳至 10 莫耳，較佳為 1 莫耳至 3 莫耳。

此程序通常於 0°C 至 +150°C，較佳為 +20°C 至 +80°C 之溫度範圍內進行。

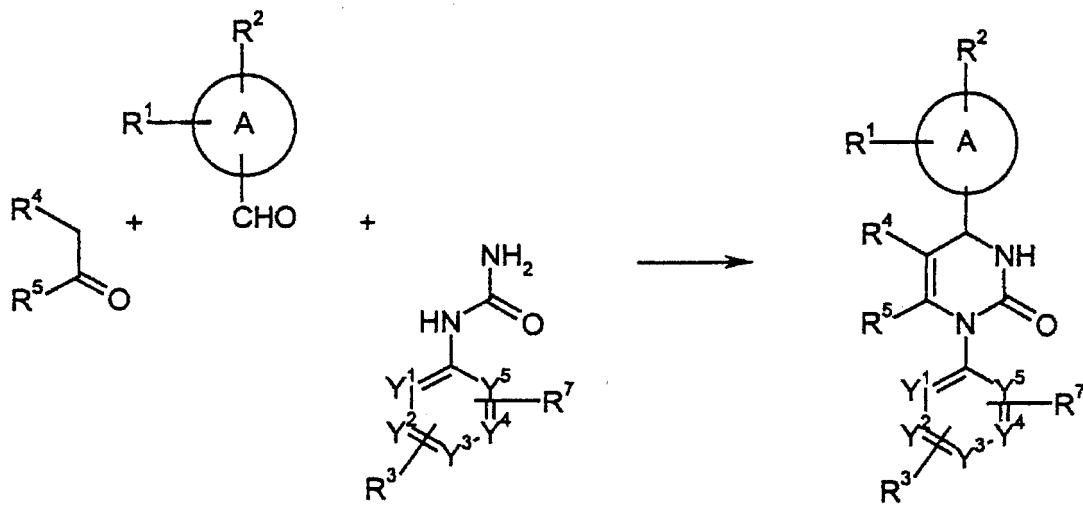
此程序通常於常壓下進行。然而，亦可於加壓或減壓下(例如，在 0.5 至 5 巴範圍內)進行。

式 (II)、(III)、(IV)、(V) 與 (VI) 化合物為本質上已知者，或者可利用習知方法製備。

上述方法可利用下述反應圖式予以說明：

裝
討
線

五、發明說明 (20)



根據本發明之化合物具有不可預知、有用之藥理及藥物動力學活性譜，因此適用於作為藥劑以治療及/或預防人類與動物之疾病。

- 5 令人驚奇地，本發明化合物顯示人類嗜中性白血球彈性蛋白酶(HNE)抑制活性，因此適用於製備供治療與HNE活性相關疾病之藥劑，而提供下述疾病之有效治療：急性與慢性炎症，例如風濕性關節炎、動脈硬化、尤其是急性與慢性肺部疾病例如肺部纖維化、囊胞性纖維症、肺炎、
- 10 急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、特別是肺氣腫(包括抽煙誘發之氣腫)、及慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支氣管炎與支氣管擴張。本發明化合物可進一步提供心血管缺血性疾病例如急性冠狀動脈症候群、急性心肌梗塞、不穩定及穩定性心絞痛、冠狀動脈間道移植(CABG)及心臟衰竭形成、動脈硬化、二尖瓣疾病、心房中隔缺損、心臟冠狀動脈氣球擴張術(PTCA)、開心臟手術後之炎症及肺動脈高
- 15

五、發明說明 (21)

壓之有效治療；並證明可用於風濕性關節炎、急性炎性關節炎、癌症、急性胰臟炎、潰瘍性結腸炎、牙周病、邱利-史挫氏症候群(Chury-Strauss syndrome)、急性與慢性異位性皮膚炎、牛皮癬、全身性紅斑狼瘡、大皰性類天皰瘡、敗血症、酒精性肝炎、肝纖維化、貝賽特氏症(Behcet's disease)、過敏性黴菌型鼻竇炎、過敏性鼻竇炎、克隆氏症(Crohn's disease)、川崎症(Kawasaki disease)、腎血管球性腎炎、急性腎盂腎炎、大腸直腸疾病、慢性化膿性中耳炎、慢性靜脈性腿部潰爛、炎性腸疾、細菌及病毒性感染、腦創傷、中風及涉及嗜中性白血球參與之相關症狀之有效治療。

本發明進一步提供含有至少一種根據本發明的化合物，較好連同一或多種藥理上安全之賦形劑或載劑物質之醫藥劑，及其作為上述目的之用途。

活性成分具有全身性及/或局部作用。欲達此目的，可以適當方式予以施用，例如經口、非經腸、經肺、經鼻、舌下、經舌、經頰、經直腸、經皮、經結膜、經耳或呈植入物投與。

供彼等施用途徑時，可使活性成分呈適當施用形式投與。

有用的經口施用形式包含迅速釋放活性成分及/或呈改良形式之施用形式，例如錠劑(未被覆之錠劑及被覆例如腸衣之包衣錠劑)、膠囊、糖衣錠劑、粒劑、丸劑、粉劑、乳液、懸浮液、溶液及氣溶膠。

五、發明說明 (22)

非經腸投與可以避開吸收步驟(經靜脈內、動脈內、心臟內、椎管內或腰髓內)或包含吸收步驟(經肌內、皮下、皮內、經皮或經腹膜內)而進行。有用的非經腸施用形式包含呈溶液、懸浮液、乳液、冷凍乾燥物及無菌粉劑

5 形式之注射及注入製劑。

適於其他施用途徑之形式包含例如吸入性醫藥形式(包括粉劑吸入劑、噴霧劑)、鼻滴劑/溶液、噴霧液；供經舌、舌下或經頰投與之錠劑或膠囊、栓劑、耳及眼製劑、陰道膠囊、水性懸浮液(外用藥水、振盪混合物)、親脂性懸浮液、軟膏、霜劑、乳汁、糊劑、細粉劑或植入物。

活性成分可以本質上已知之方法轉化成前述施用形式，此係使用惰性無毒、醫藥上適當之賦形劑予以進行。彼等賦形劑包括載劑(例如微晶纖維素)、溶劑(例如液態聚乙二醇類)、乳化劑(例如十二基硫酸鈉)、分散劑(例如聚乙烯吡咯啶酮)、合成及天然生物性聚合物(例如白蛋白)、安定劑(例如抗氧化劑如抗壞血酸)、著色劑(例如無機色素如氧化鐵類)或味道及/或氣味矯正劑。

供人類用途時，於經口投與情形下，適當之投與劑量約 0.001 至 50 毫克/公斤，較佳 0.01 毫克/公斤至 20 毫克/公斤。於非經腸投與(例如靜脈內或經鼻、經頰或吸入等經由黏膜投與)情形下，適當之投與劑量為 0.001 毫克/公斤至 0.5 毫克/公斤。

儘管如此，於特定情形下，可能需要偏離上述劑量，亦即取決於體重、施用途徑、對活性成分之個別行為反

裝

討

線

五、發明說明 (23)

應、製備方法及施用發生的時間或間隔。於一些情形下，可能使用較上述最小劑量少之量即夠，而於其他情形下，可能必須超過上述劑量之上限。施用較大量時，可將彼等劑量分成一日數次投與較為適當。

5 除非另行陳述，下文試驗及實例中之百分比為重量比，份數亦為重量比；溶劑比例、稀釋比例及液體/液體溶液所記述之濃度各為以容積計。

[實施方式]

A. 生理活性評估

10 本發明化合物抑制嗜中性白血球彈性蛋白酶活性之潛力，舉例而言，可使用下述試驗予以證明：

I. 人類嗜中性白血球彈性蛋白酶(HNE)之活體外酵素試驗

試驗內容

15 試驗緩衝液：0.1 M HEPES-NaOH 緩衝液 pH 7.4、0.5 M NaCl、0.1% (w/v)牛血清白蛋白；

適當濃度(見下文)之 HNE (18 U/毫克冷凍乾燥物，#20927.01，SERVA Electrophoresis GmbH，Heidelberg，Germany)，於試驗緩衝液中；

20 適當濃度(見下文)之基質，於試驗緩衝液中；

適當濃度之測試化合物，以試驗緩衝液稀釋其於 DMSO 中之 10 mM 貯存液。

實例 A

使用螢光性胜肽基質(連續讀出訊號，384 MTP 試驗版本)

五、發明說明 (24)

之活體外抑制 HNE：

此實驗流程中，係使用彈性蛋白酶 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (#324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Germany)。測試溶

5 液之製備係分別混合 10 微升測試化合物稀釋液、20 微升 HNE 酵素稀釋液(最終濃度 8 - 0.4 μ U/毫升，常規濃度 2.1 μ U/毫升)與 20 微升基質緩釋液(最終濃度 1 mM - 1 μ M，常規濃度 20 μ M)。於 37°C，保溫此溶液 0 - 2 小時 (常規 1 小時)。於 37°C，測量由於酵素反應釋放的 AMC 10 之螢光(TECAN SpectraFluor 加培養盤讀取計)。螢光(ex. 395 奈米，em. 460 奈米)的增加速率與彈性蛋白酶活性成正比。利用 RFU 對[I]作圖決定諸 IC₅₀ 值。K_m 與 K_{m(app)} 值則以 Lineweaver-Burk 作圖決定，並利用 Dixon 作圖轉換成 K_i 值。

15 諸製備例在此試驗中具有範圍在 5 nM - 5 μ M 之 IC₅₀ 值。其代表性數據如表 1 所示：

裝
計
線

五、發明說明 (25)

表 1

實例編號	IC ₅₀ [nM]
1	8
9	40
14	5
15	8
16	10
20	700
24	13
26	10
28	50
58	1100
60	5
72	6
73	60
74	20
103	60
109	15
110	50

實例 B

使用螢光性、不溶性彈性蛋白基質(不連續讀出訊號，96

5 MTP 試驗版本)之活體外抑制 HNE：

此實驗流程中，係使用彈性蛋白酶基質彈性蛋白-螢光黃 (#100620, ICN Biomedicals GmbH, Eschwege, Germany)。測試溶液之製備係將 3 微升測試化合物稀釋液、77 微升 HNE 酵素稀釋液(最終濃度 0.22 U/毫升 - 2.2 10 mU/毫升，常規濃度 21.7 μ U/毫升)與 80 微升基質緩釋液

五、發明說明 (26)

(最終濃度 2 毫克/毫升)混合。於 37°C，些微振盪條件下，保溫此懸浮液 0 - 16 小時(常規 4 小時)。添加 160 微升 0.1 M 乙酸至測試溶液(最終濃度 50 mM)中，以終止酵素反應。離心(Eppendorf 5804 離心機，3,000 rpm，10 分鐘)使聚合之彈性蛋白-螢光黃沉澱下來。將上澄液移至新的 MTP 中，測量由於酵素反應釋放的勝肽螢光黃(BMG Fluostar 培養盤讀取計)。螢光(ex. 490 奈米，em. 520 奈米)速率與彈性蛋白酶活性成正比。利用 RFU 對[I]作圖決定諸 IC₅₀ 值。

10 II. 活體外人類嗜中性白血球試驗

實例 A

活體外 PMN 彈性質溶解試驗：

此試驗係用於測定人類多形核細胞(PMNs)之彈性質溶解潛力及評估由於嗜中性白血球彈性蛋白酶引致之降解比例[參考 Z.W. She et al., Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 9, 386-392 (1993)]。

將含氚標記的彈性蛋白之懸浮液被覆於 96 槽培養盤，每槽 10 微克。添加適當濃度之測試化合物與參考化合物[ZD-0892 (J. Med. Chem. 40, 1876-1885, 3173-3181 (1997), WO 95/21855)及 α 1 蛋白酶抑制劑(α 1PI)]至諸槽。自健康捐血者末梢靜脈血液分離人類 PMNs，使其再懸浮於培養基中。添加嗜中性白血球至經被覆之諸槽，濃度為每槽 1×10^6 至 1×10^5 個細胞不等。以豬胰臟彈性蛋白酶($1.3 \mu M$)作為此試驗之正對照組，並使用 α 1PI (1.2

裝
討
線

五、發明說明 (27)

μM)作為嗜中性白血球彈性蛋白酶之正抑制劑。細胞性對照組為於各適當細胞密度下，不含化合物之 PMNs。於 37°C，在潮濕的保溫箱中，將加入化合物之細胞保溫 4 小時。離心培養盤，僅收集細胞上澄液。以 75 微升之量，
5 將上澄液移至 96 槽 Lumaplate™ (含固體閃爍劑之諸盤)之諸對應槽中。乾燥培養盤至未於諸槽中看到液體為止，於 β 計數器中讀取，每槽 3 分鐘。

^3H -彈性蛋白之彈性質溶解造成上澄液中計數之增加。相對於細胞對照組，此彈性質溶解之抑制顯示上澄液
10 中氚之下降。 α1PI 於 $1.2 \mu\text{M}$ 下，獲得 $83.46 \pm 3.97\%$ (平均值 \pm s.e.m.) 之抑制作用 ($n = 3$ 個不同捐血者，每槽 3.6×10^5 個細胞)。參考化合物 ZD-0892 獲得 $45.50 \pm 7.75 \text{ nM}$ (平均值 \pm s.e.m.) 之 IC_{50} ($n = 2$ 個不同捐血者，
每槽 3.6×10^5 個細胞)。

15 已知 ZD-0892 為 PMN 彈性蛋白酶之選擇性抑制劑，加上 α1PI 抑制作用之數據，彼等結果表示大部分彈性蛋白之被 PMNs 降解係由於嗜中性白血球彈性蛋白酶之釋放，而非由於其他彈性質溶解酵素例如基質金屬蛋白酶 (MMPs) 之故。於此嗜中性白血球彈性質溶解之 HNE 依存
20 模式中，評估本發明化合物之抑制活性。

實例 B

膜結合彈性蛋白酶之活體外抑制：

使用人類嗜中性白血球試驗測定結合於嗜中性白血球膜的彈性蛋白酶之抑制作用。於 37°C，以 LPS 刺激嗜中

五、發明說明 (28)

性白血球 35 分鐘，然後於 1600 rpm 離心。接著，於 4 °C，以 3% 多聚甲醛及 0.25% 戊二醛處理 3 分鐘，使該膜結合彈性蛋白酶固定於嗜中性白血球。然後將該等嗜中性白血球離心，添加載體及擬評估之化合物，隨後添加濃度 5 200 μM 之基質 MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC (#324740, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Merck KGaA, Darmstadt, Germany)。於 37°C 保溫 25 分鐘後，以 PMSF (苯基甲磺醯氯)終止反應，讀取 ex: 400 奈米及 em: 505 奈米處之螢光。利用插入法，自相對螢光對抑制劑濃度之 10 作圖決定諸 IC₅₀ 值。

III. 活體內模式

實例 A

大鼠急性肺傷害之活體內模式：

將人類嗜中性白血球彈性蛋白酶(HNE)緩緩滴注入大 15 鼠肺中，以引發急性肺傷害。其傷害程度可利用測量肺出血予以評估。

以 Hypnorm/Hypnovel/水麻醉大鼠，並以微量噴霧器遞送方式，將 HNE 或食鹽水緩緩滴注入肺中。測試化合物係在投與 HNE 之前，於設定的時間點，利用靜脈內注射、經口強飼或吸入法投與。在投與彈性蛋白酶 60 分鐘後，以過量麻醉劑(戊巴比妥鈉)殺死動物，以 2 毫升肝素化之磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)灌洗肺臟。記錄支氣管肺泡灌洗液(BAL)量，於冰上保存試樣。於 4-10°C，900 r.p.m. 下，離心各 BAL 試樣 10 分鐘。丟棄上澄液，將細胞沉澱

裝
討
線

五、發明說明 (29)

物再懸浮於 PBS 中，再離心此試樣。再次丟棄上澄液，將細胞沉澱物再懸浮於 1 毫升 0.1% 溴化鯨蠟基三甲銨 (CTAB)/PBS 中，使細胞溶解。冷凍保存試樣至進行血液內容分析為止。於出血試驗之前，將試樣解凍，予以混合。取 100 微升各試樣置於 96 槽平底盤之分隔槽中。所有試樣均進行二重複試驗，並包括 100 微升 0.1% CTAB/PBS 之空白對照組。使用分光光度計測定槽中內容物於 415 奈米之吸光度。測定於 0.1% CTAB/PBS 中不同濃度血液於 415 奈米之吸光度，作出標準曲線。針對該標準曲線(涵蓋於各培養盤中)進行比較，計算血液內容值，並將所得 BAL 流體量常態化。

於大鼠由 HNE 誘發出血之此模式中，評估本發明化合物經靜脈內、經口或利用吸入法投與之抑制活性。

實例 B

15 大鼠急性心肌梗塞之活體內模式：

以大鼠線梗塞模式測試諸彈性蛋白酶抑制劑。進行手術前 30 分鐘，使威星(Wistar)公大鼠(重量>300 克)接受 10 毫克/公斤阿斯匹靈。整個手術期間，以異氟蘭(isofluran)進行麻醉並使用氧氣罩(120-130 壓縮次數/分鐘，200-250 微升壓縮輸出量；MiniVent Type 845，Hugo Sachs Elektronik, Germany)。於第四肋間進行左胸廓切開術後，打開心包膜腔，使心臟暫時外露(exteriorized)。以線纏繞左冠狀動脈(LAD)而不使其堵塞。該線通過皮膚下面至動物頸部。緩緩滴注入大鼠肺中，以引發急性肺傷

五、發明說明 (30)

害。其傷害程度可利用測量肺出血予以評估。閉合胸廓，令動物康復 4 天。第 5 天，使用乙醚 3 分鐘麻醉大鼠，將線繫緊，使 LAD 堵塞(ECG 控制下)。於 LAD 堵塞之前與之後，經口、腹膜內或靜脈內(推注或固定輸注)投與測試化合物。堵塞 1 小時後，打開線，令其再灌流。割除心臟，以伊凡氏藍(Evans blue)將該再堵塞之心臟染色，隨後以 TTC(氯化三苯基四唑鎘)進行 2 毫米心臟切片之染色，48 小時後，測定梗塞大小。正常(未堵塞組織)區域染成藍色，缺血(堵塞惟生還之組織)區域染成紅色，壞死 (堵塞死亡組織)區域則仍保持白色。掃描各組織切片，利用電腦測圖器測定梗塞大小。

B. 實例

縮寫：

DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞楓
EI	電子撞擊電離法
ESI	電灑電離法
HPLC	高壓液相層析法
LC-MS	液相層析法組合質譜分析法
MS	質譜分析法
NMR	核磁共振光譜術
R _t	滯留時間(用於 HPLC)
THF	四氫呋喃

五、發明說明 (31)

一般方法：

除非另行說明，否則所有反應均於氮氣氛圍下進行。
所用溶劑係購自 Aldrich，不需進一步純化。「矽膠」或
「矽石」係指得自 Merck KGaA 公司之矽膠 60 (0.040 毫
5 米-0.063 毫米)。熔點係使用 Büchi 512 或類似之熔點裝置
獲得，未經校正。

以製備性 HPLC 純化之化合物係於 RP18-管柱上，以
乙腈及水為溶洗液，使用 1:9 至 9:1 之梯度進行純化。

LC-MS / HPLC 方法：

10 LC-MS 方法 1

儀器：Micromass Quattro LCZ，HP1100；管柱：
Uptisphere HDO，50 毫米 x 2.0 毫米，3 微米；溶洗液
A：水 + 0.05% 甲酸，溶洗液 B：乙腈 + 0.05% 甲酸；梯
度：0.0 分鐘 100% A → 0.2 分鐘 100% A → 2.9 分鐘
15 30% A → 3.1 分鐘 10% A → 4.5 分鐘 10% A；烘箱：
55°C；流速：0.8 毫升/分鐘；UV-檢測：208-400 奈米。

LC-MS 方法 2

儀器：Waters Alliance 2790 LC；管柱：Symmetry
C18，50 毫米 x 2.1 毫米，3.5 微米；溶洗液 A：水 +
20 0.1% 甲酸，溶洗液 B：乙腈 + 0.1% 甲酸；梯度：0.0 分鐘
5% B → 5.0 分鐘 10% B → 6.0 分鐘 10% B；溫度：
50°C；流速：1.0 毫升/分鐘；UV-檢測：210 奈米。

裝

計

線

五、發明說明 (32)

LC-MS 方法 3

儀器：Micromass Platform LCZ，HP1100；管柱：
Aquasil C-18，50 毫米 x 2.0 毫米，3 微米；溶洗液 A：
水 + 0.05% 甲酸，溶洗液 B：乙腈 + 0.05% 甲酸；梯度：
5 0.0 分鐘 100% A → 0.2 分鐘 100% A → 2.9 分鐘 30%
A → 3.1 分鐘 10% A → 4.5 分鐘 10% A；烤箱：55
℃；流速：0.8 毫升/分鐘；UV-檢測：208-400 奈米。

LC-MS 方法 4

儀器：具有 DAD-檢測之 HP 1100；管柱：Kromasil
10 RP-18，60 毫米 x 2 毫米，3.5 微米；溶洗液：A = 5 毫升
 HClO_4 /升 H_2O ，B = 乙腈；梯度：0 分鐘 2% B → 0.5 分
鐘 2% B → 4.5 分鐘 90% B → 6.5 分鐘 90% B；流
速：0.75 毫升/分鐘；溫度：30°C；UV-檢測：210 奈米。

LC-MS 方法 5

15 儀器：Micromass TOF-MUX-Interface 4 倍平行射
入，具有 HPLC Waters 600；管柱：Uptisphere HDO，50
毫米 x 2.0 毫米，3 微米；溶洗液 A：1 升水 + 1 毫升
50% 甲酸，溶洗液 B：1 升乙腈 + 1 毫升 50% 甲酸；梯
度：0.0 分鐘 100% A → 0.2 分鐘 100% A → 2.9 分鐘
20 30% A → 3.1 分鐘 10% A → 4.5 分鐘 10% A → 4.6
分鐘 100% A → 6.5 分鐘 100% A；烘箱：室溫；流
速：0.8 毫升/分鐘；UV-檢測：210 奈米。

五、發明說明 (33)

LC-MS 方法 6

儀器：Micromass Platform LCZ，具有 HPLC Agilent Serie 1100；管柱：Grom-SIL 120 ODS-4 HE，50 毫米 x 2.0 毫米，3 微米；溶洗液 A：1 升水 + 1 毫升 50% 甲酸，溶洗液 B：1 升乙腈 + 1 毫升 50% 甲酸；梯度：0.0 分鐘 100% A → 0.2 分鐘 100% A → 2.9 分鐘 30% A → 3.1 分鐘 10% A → 4.5 分鐘 10% A；烘箱：55°C；流速：0.8 毫升/分鐘；UV-檢測：208-400 奈米。

LC-MS 方法 7

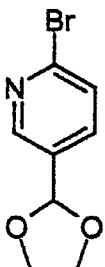
10 儀器：Micromass Quattro LCZ，具有 HPLC Agilent Serie 1100；管柱：Uptisphere HDO，50 毫米 x 2.0 毫米，3 微米；溶洗液 A：1 升水 + 1 毫升 50% 甲酸，溶洗液 B：1 升乙腈 + 1 毫升 50% 甲酸；梯度：0.0 分鐘 100% A → 0.2 分鐘 100% A → 2.9 分鐘 30% A → 3.1 分鐘 10% A → 4.5 分鐘 10% A；烘箱：55°C；流速：0.8 毫升/分鐘；UV-檢測：208-400 奈米。

五、發明說明 (34)

起始物質：

實例 1A

2-溴-5-(1,3-二噁環戊烷-2-基)吡啶



5 於備有回流冷凝器及汀-史達克氏氣液分離器(Dean-Stark trap)之圓底燒瓶中，使 6-溴-3-吡啶甲醛(500 毫克，2.7 莫耳)與 1,2-乙二醇(200 毫克，3.2 毫莫耳)連同 Amberlyst 15 (100 毫克)溶於甲苯(50 毫升)中。回流加熱此溶液隔夜，然後冷卻至室溫，過濾，真空濃縮。此粗產
10 物於矽膠上進行色層分析，以環己烷及乙酸乙酯為溶洗液，得到呈無色油之標題化合物。

產率： 0.489 克(理論值之 79%)

HPLC (方法 4)：3.46 分鐘

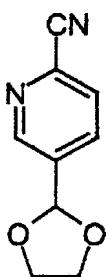
MS (ESIpos): $m/z = 231 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.46 (\text{d}, 1\text{H}), 7.64 (\text{m}, 1\text{H}), 7.49 (\text{m}, 1\text{H}), 4.15\text{--}4.00 (\text{m}, 4\text{H}) \text{ ppm.}$

五、發明說明 (35)

實例 2A

5-(1,3-二噁環戊烷-2-基)-2-吡啶甲腈



裝
討
線

使實例 1A (2.8 克，12.5 毫莫耳)、氯化鋅(1.6 克，
5 13.8 毫莫耳)與肆-(三苯基膦)鈀(0) (1.4 克，1.3 莫耳)溶於
二甲基甲醯胺(100 毫升)中，於 80°C 攪拌隔夜(18 小時)。
追加肆-(三苯基膦)鈀(0) (0.1 克)，於 80°C 再攪拌此反應隔
夜(18 小時)，然後於室溫靜置 2 天(48 小時)。真空去除溶
劑，加水(100 毫升)於殘留物，以乙酸乙酯(1 升)萃取產
10 物。其有機相以食鹽水(200 毫升)洗滌，以硫酸鎂單水合
物脫水，過濾，真空濃縮。此粗產物於矽膠上進行色層分
析，以環己烷及乙酸乙酯為溶洗液，得到呈白色非晶固體
之標題化合物。

產率： 0.94 克(理論值之 42%)

15 HPLC (方法 4)：3.21 分鐘

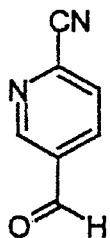
MS (ESIpos): $m/z = 177 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.81$ (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.13-
3.94 (m, 4 H) ppm.

五、發明說明 (36)

實例 3A

5-甲醯基-2-吡啶甲腈



方法 a) :

- 5 以類似 Dodd, D. et al. [J. Org. Chem. 1992, 57, 7226-7234]之程序進行製備：於含 5-(1,3-二噁環戊烷-2-基)-2-吡啶甲腈(實例 2A；850 毫克，4.8 毫莫耳)之丙酮/水 85:15 (59.5 毫升)攪拌溶液中，添加對甲苯磺酸(102 毫克，0.59 毫莫耳)；回流攪拌此反應隔夜(18 小時)，然後
10 追加對甲苯磺酸(50 毫克)及水(5 毫升)；再回流攪拌反應 48 小時；冷卻該溶液至室溫，以飽和碳酸氫鈉溶液終止反應；其產物以乙酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取，並以硫酸鎂單水合物脫水，過濾，真空濃縮；此粗產物利用製備性 HPLC 進行純化，得到淡黃色固體。
- 15 產率： 0.66 克(理論值之 93%)

熔點：80-82°C

HPLC (方法 4)：2.13 分鐘

MS (ESIpos): $m/z = 133 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10.18$ (s, 1H), 9.21 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.27 (m, 1H) ppm.

裝
討
線

五、發明說明 (37)

方法 b) :

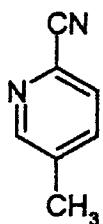
使 1.04 克(8.2 毫莫耳)草醯氯溶於 8 毫升二氯甲烷中。於-78°C，逐滴添加 1.28 克(16.4 毫莫耳)二甲亞砜。於-78°C攪拌此溶液 20 分鐘，然後添加溶於 7 毫升二氯甲烷中之 1 克(7.46 毫升)實例 5A 化合物，持續於-78°C再攪拌 2 小時。接著逐滴添加 3.4 克(33.6 毫莫耳)三乙胺，於加溫至室溫後，利用管柱層析法(矽石，溶洗液為環己烷至環己烷/乙酸乙酯 2:1)純化該混合物。

產率： 0.76 克(理論值之 77%)

10 分析數據：見上。

實例 4A

5-甲基-2-吡啶甲腈



於 500 毫升二甲基甲醯胺中，將 36 克(209 毫莫耳) 15 2-溴-5-甲基吡啶與 37.5 克(418 毫莫耳)氯化銅回流加熱 2 小時。冷卻至 50°C 後，於攪拌下，添加 10% 氨水溶液(500 毫升)。以二氯甲烷萃取產物，其有機相以硫酸鎂脫水，真空去除溶劑。利用管柱層析法(矽石，溶洗液環己烷/乙酸乙酯 9:1)純化產物。

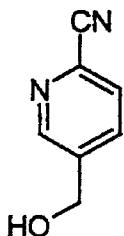
20 產率：18 克(理論值之 73%)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.4 (s, 3H), 7.6 (m, 2H), 8.6 (s, 1H) ppm.

五、發明說明 (38)

實例 5A

5-(羥甲基)-2-吡啶甲腈



使化合物 4A 化合物(13 克，110 毫莫耳)溶於 400 毫升四氯甲烷中，於其內添加 29.4 克(165 毫莫耳) N-溴琥珀醯亞胺及 0.4 克(1.6 毫莫耳)二苯甲醯基過氧化物。回流加熱此反應混合物 3 小時，冷卻至室溫後，予以過濾。此溶液以硫代硫酸鈉水溶液洗滌，以硫酸鎂脫水，真空去除溶劑。使殘留物溶於 200 毫升二噁烷及 200 毫升水中，添
10 加碳酸鈣(44 克，440 毫莫耳)，回流下，攪拌此混合物 2 小時。冷卻至室溫後，過濾混合物，添加二氯甲烷。進行相分離後，其有機相以硫酸鎂脫水，真空去除溶劑。利用層析法(矽石，溶洗液環己烷/乙酸乙酯 2:1)純化產物。

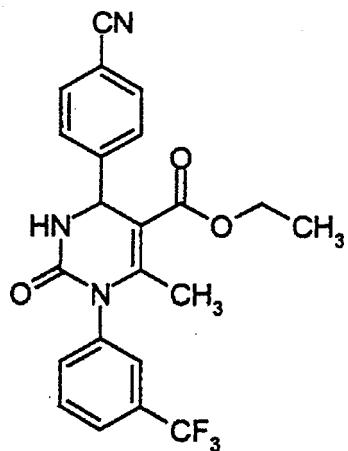
產率：5.2 克(理論值之 35%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.7 (d, 2H), 5.6 (t, 1H), 8.0 (m, 2H), 8.7 (s, 1H)
15 ppm.

五、發明說明 (39)

製備實例：實例 1

4-(4-氯苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



5

使 7.0 克(34.29 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
8.99 克(68.58 毫莫耳) 4-氯基苯甲醛、8.92 克(68.58 毫莫耳)
3-酮基丁酸乙酯與 20 克多磷酸乙酯懸浮於 250 毫升
THF 中。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷卻至室
溫後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法進
行純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

10

產率：13.4 克(91%)

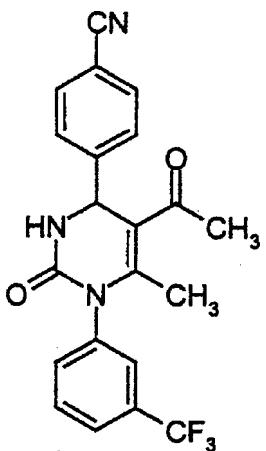
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.4 (d, 1H);
7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 7.9 (m, 2H); 8.4 (d, 1H) ppm.

裝 訂 線

五、發明說明 (40)

實例 2

4-{5-乙醯基-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-4-嘧啶基}苯甲腈



5 使 265 毫克(1.3 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
 131 毫克(1.0 毫莫耳) 4-氯基苯甲醛、與 100 毫克(1.0 毫莫耳)
 2,4-戊二酮懸浮於 2 毫升 THF 中，添加催化用量之濃
 鹽酸。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷卻至室溫
 後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法進行
 10 純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

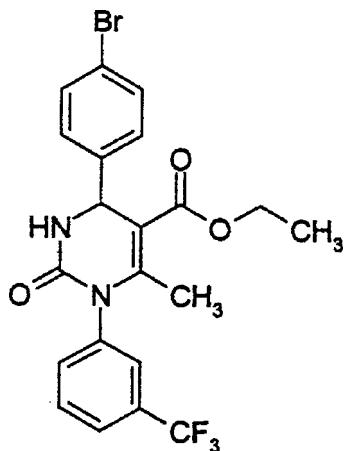
產率：29 毫克(7%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.0 (s, 3H); 2.2 (s, 3H); 5.5 (d, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (41)

實例 3

4-(4-溴苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



裝
計
線

5 使 204 毫克(1.0 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
142 毫克(0.77 毫莫耳) 4-溴苯甲醛、與 100 毫克(0.77 毫莫耳)
之濃鹽酸。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷卻至
室溫後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法
10 進行純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

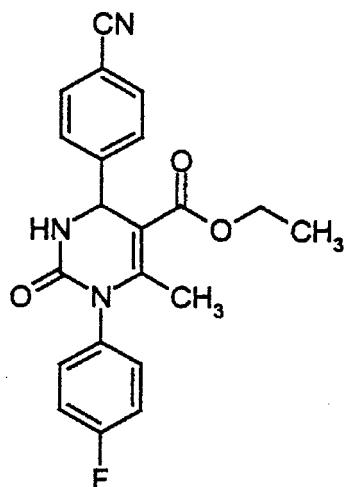
產率：23 毫克(6%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H);
7.4 (m, 2H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 8.3 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (42)

實例 4

4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[4-氟苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



5 使 154 毫克(1.0 毫莫耳) N-[4-氟苯基]脲、101 毫克
 (0.77 毫莫耳) 4-氟基苯甲醛、與 100 毫克(0.77 毫莫耳) 3-
 酮基丁酸乙酯懸浮於 2 毫升 THF 中，添加催化用量之濃
 鹽酸。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷卻至室溫
 後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法進行
 10 純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

產率：40 毫克(14%)

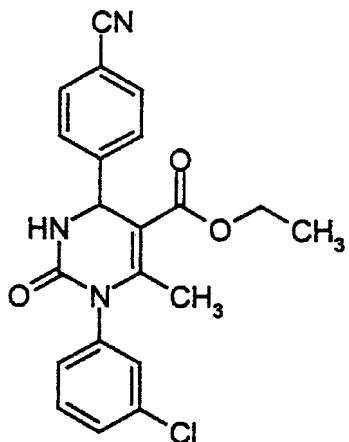
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H);
 7.3 (m, 4H); 7.5 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.3 (d, 1H) ppm.

裝
計
線

五、發明說明 (43)

實例 5

4-(4-氯苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-氯苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



裝
計
線

5 使 170 毫克(1.0 毫莫耳) N-[3-氯苯基]脲、100 毫克
 (0.77 毫莫耳) 4-氯基苯甲醛與 100 毫克(0.77 毫莫耳) 3-酮
 基丁酸乙酯懸浮於 2 毫升 THF 中，添加催化用量之濃鹽
 酸。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷卻至室溫
 後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法進行
 10 純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

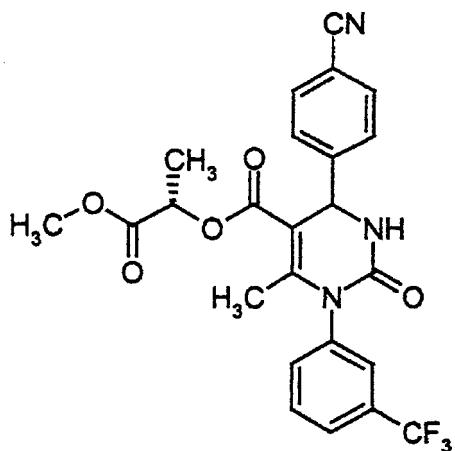
產率：13 毫克(4%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H);
 7.2 (m, 1H); 7.4 (m, 3H); 7.5 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.3 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (44)

實例 6

4-(4-氯苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸(1S)-2-甲氧基-1-甲基-2-酮基乙酯



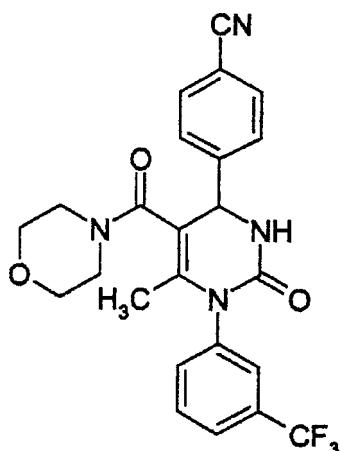
5 使 200 毫克(0.98 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
129 毫克(0.98 毫莫耳) 4-氯基苯甲醛、92 毫克(0.49 毫莫耳) 3-酮基丁酸(1S)-2-甲氧基-1-甲基-2-酮基乙酯、與 295 毫克多磷酸乙酯懸浮於 3 毫升 THF 中。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷卻至室溫後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法進行純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。獲得非鏡像異構物之混合物。
10 產率：96 毫克(40%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.3 (d, 3H); 1.4 (d, 3H); 2.0 (s, 3H+3H); 3.6 (s, 3H); 3.6 (s, 3H); 5.0 (m, 1H+1H); 5.4 (m, 1H+1H); 7.6-7.9 (m, 8H+8H); 8.4 (m, 1H+1H) ppm.

五、發明說明 (45)

實例 7

4-{6-甲基-5-(4-嗎啉基羰基)-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-
1,2,3,4-四氫-4-嘧啶基}苯甲腈



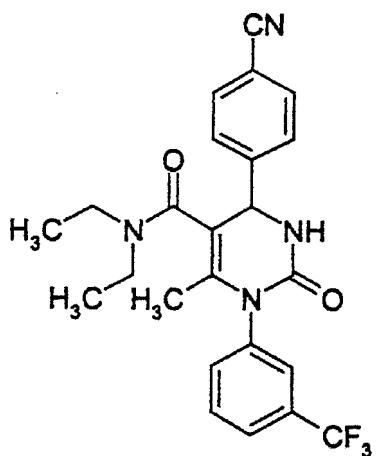
5 使 150 毫克(0.73 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
96 毫克(0.73 毫莫耳) 4-氯基苯甲醛、63 毫克(0.37 毫莫耳)
4-(4-嗎啉基)-4-酮基-2-丁酮與 220 毫克多磷酸乙酯懸浮於
3 毫升 THF 中。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷
卻至室溫後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層
析法進行純化，以二氯甲烷/甲醇為溶洗液。
10 產率：28 毫克(16%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.5 (s, 3H); 3.1 (m, 4H); 3.6 (m, 4H); 5.3 (br.s,
1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.0 (br.s, 1H) ppm.

五、發明說明 (46)

實例 8

4-(4-氟苯基)-N,N-二乙基-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)
苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲醯胺



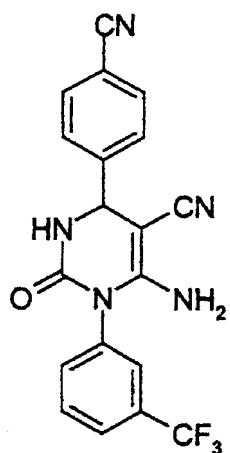
5 使 200 毫克(0.98 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
128 毫克(0.98 毫莫耳) 4-氟基苯甲醛、77 毫克(0.49 毫莫耳)
4-(4-二乙胺基)-4-酮基-2-丁酮與 295 毫克多磷酸乙酯
懸浮於 3 毫升 THF 中。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。
冷卻至室溫後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用
10 管柱層析法進行純化，以二氯甲烷/甲醇為溶洗液。
產率：106 毫克(47%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.9 (m, 6H); 3.1 (m, 4H); 5.2 (br.s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.0 (brs, 1H) ppm.

五、發明說明 (47)

實例 9

6-胺基-4-(4-氟苯基)-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲腈



5 使 400 毫克(1.97 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
199 毫克(1.51 毫莫耳) 4-氟基苯甲醛、與 100 毫克(1.51 毫
莫耳)丙二腈懸浮於 2 毫升 THF 中，添加催化用量之濃鹽
酸。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷卻至室溫
後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法進行
10 純化，以二氯甲烷/甲醇為溶洗液。

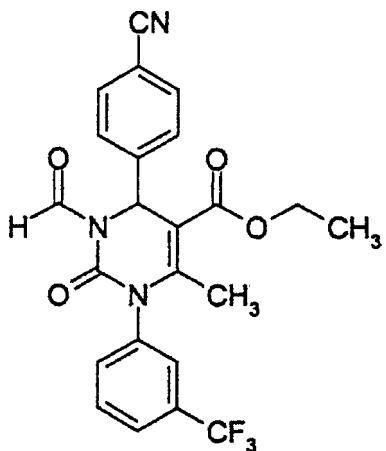
產率：4 毫克(1%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5.2 (d, 1H); 6.0 (s, 2H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m,
2H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) 8.4 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (48)

實例 10

4-(4-氰苯基)-3-甲醯基-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



裝
討
線

5 使 100 毫克(0.23 毫莫耳)實例 1 化合物溶於 1 毫升二甲基甲醯胺中，添加 35.7 毫克(0.23 毫莫耳)磷醯氯。於 70°C，攪拌此反應混合物 2 小時。冷卻至室溫後，利用 HPLC 分離產物。

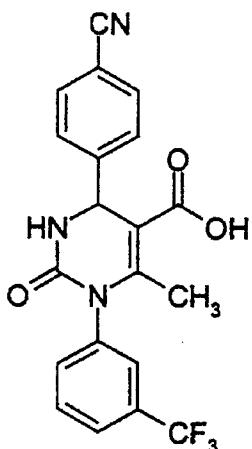
產率：43 毫克(41%)

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.1 (q, 2H); 6.4 (s, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 4H); 9.2 (s, 1H) ppm.

五、發明說明 (49)

實例 11

4-(4-氰苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸



5 使 3 克(7 毫莫耳)實例 1 化合物溶於 50 毫升水與 100 毫升 5% KOH 之乙醇混合物中。此反應混合物於室溫攪拌 18 小時。真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法進行純化，以二氯甲烷/甲醇為溶洗液。

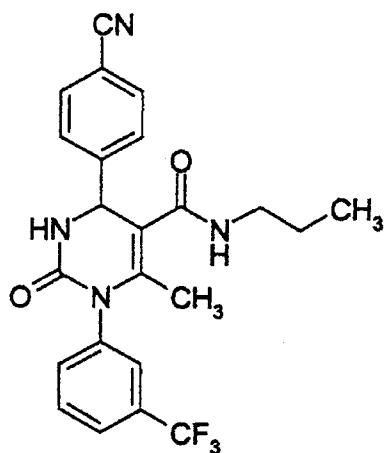
產率：1.27 克(45%)

10 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.0 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 3H); 8.3 (d, 1H); 12.5 (s, 1H) ppm.

五、發明說明 (50)

實例 12

4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-酮基-N-丙基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲醯胺



- 5 使 40 毫克(0.1 毫莫耳)實例 11 化合物溶於 2 毫升二甲基甲醯胺中，於其內添加 7 毫克(0.11 毫升)正丙胺、15 毫克(0.11 毫莫耳) 1-羥基-1H-苯并三唑水合物及 12 毫克(0.1 毫莫耳) 4-二甲胺基吡啶。於 0°C 攪拌此反應混合物，然後添加 21 毫克(0.11 毫莫耳) 1-(3-二甲胺基丙基)-10 3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽。此反應混合物於室溫攪拌 18 小時，接著添加水與乙酸乙酯。其有機相以飽和 KHSO₄ 水溶液、水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，真空蒸發至乾。如果需要，則利用管柱層析法或製備性 HPLC 進一步純化產物。
- 15 產率：29 毫克(66%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.7 (t, 3H); 1.3 (六重峰, 2H); 1.7 (s, 3H); 3.0 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 1H); 8.1 (d, 1H) ppm.

裝

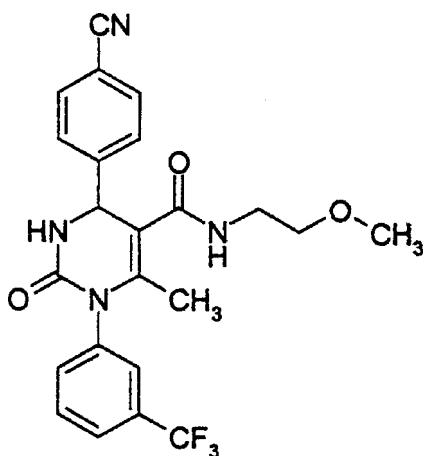
計

線

五、發明說明 (51)

實例 13

4-(4-氯苯基)-N-(2-甲氧乙基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲醯胺



5 使 48 毫克(0.12 毫莫耳)實例 11 化合物溶於 2 毫升二
甲基甲醯胺中，於其內添加 10 毫克(0.13 毫莫耳) 2-甲氧
乙胺、18 毫克(0.13 毫莫耳) 1-羥基-1H-苯并三唑水合物及
15 毫克(0.12 毫莫耳) 4-二甲胺基吡啶。於 0°C攪拌此反應
混合物，然後添加 25 毫克(0.13 毫莫耳) 1-(3-二甲胺基丙
基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽。此反應混合物於室溫攪拌
18 小時，接著添加水與乙酸乙酯。其有機相以飽和
KHSO₄ 水溶液、水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，真空
蒸發至乾。如果需要，則利用管柱層析法或製備性 HPLC
進一步純化產物。

15 產率：22 毫克(40%)

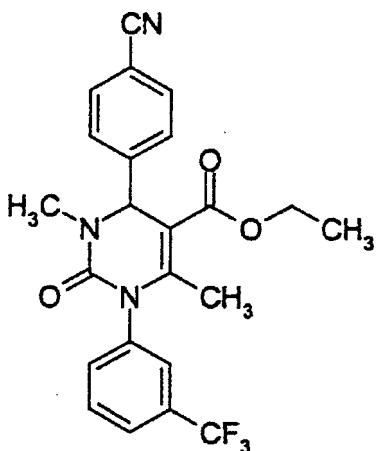
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.7 (s, 3H); 3.2 (s, 3H); 3.3 (m, 4H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 3H); 7.9 (m, 2H); 8.1 (m, 1H) ppm.

裝
計
線

五、發明說明 (52)

實例 14

4-(4-氟苯基)-3,6-二甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



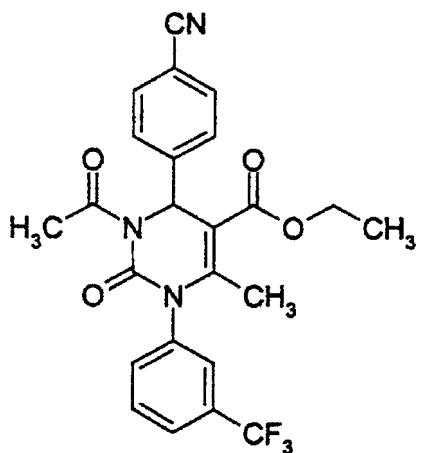
5 添加 89 毫克(0.21 毫莫耳)實例 1 化合物至含 12.4 毫克(0.31 毫莫耳) 60% 氫化鈉(於礦物油中)之 2 毫升 THF 懸浮液中。此混合物於室溫攪拌 2 小時。然後添加 26 毫克(0.21 毫莫耳)硫酸二甲酯，此混合物於室溫再攪拌 2 小時。接著添加水與乙酸乙酯，其有機相以水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，真空蒸發至乾。如果需要，則利用管柱層析法或製備性 HPLC 進一步純化產物。
10 產率：85 毫克(93%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H) ppm.

五、發明說明 (53)

實例 15

3-乙醯基-4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



5 添加 100 毫克(0.23 毫莫耳)實例 1 化合物至含 12 毫克(0.28 毫莫耳) 60% 氢化鈉(於礦物油中)之 2 毫升 THF 懸浮液中。此混合物於室溫攪拌 2 小時。然後添加 91 毫克(1.16 毫莫耳)乙醯氯，此混合物於室溫再攪拌 2 小時。接著添加水與乙酸乙酯，其有機相以水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，真空蒸發至乾。如果需要，則利用管柱層析法或製備性 HPLC 進一步純化產物。
10

產率：93 毫克(85%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.2 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 2.5 (s, 3H); 4.2 (m, 2H); 6.7 (s, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.6 (m, 1H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

裝

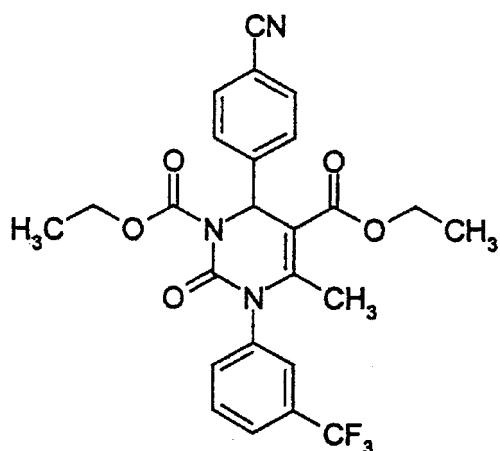
討

線

五、發明說明 (54)

實例 16

6-(4-氰苯基)-4-甲基-2-酮基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-3,6-二
氫-1,5(2H)-嘧啶二甲酸二乙酯



5 添加 100 毫克(0.23 毫莫耳)實例 1 化合物至含 12 毫克(0.28 毫莫耳) 60% 氢化鈉(於礦物油中)之 2 毫升 THF 懸浮液中。此混合物於室溫攪拌 2 小時。然後添加 126 毫克(1.16 毫莫耳)氯化碳酸乙酯，此混合物於室溫再攪拌 2 小時。接著添加水與乙酸乙酯，其有機相以水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，真空蒸發至乾。如果需要，則利用管柱層析法或製備性 HPLC 進一步純化產物。
10 產率：92 毫克(79%)

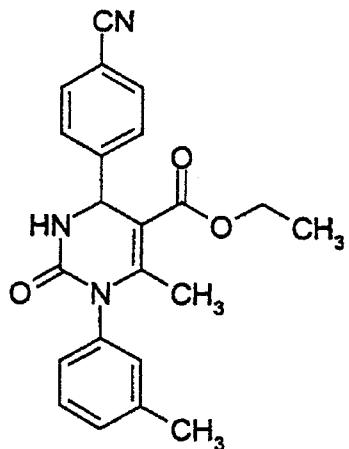
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.2 (t, 3H; t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.2 (m, 2H); 4.3 (q, 2H); 6.4 (s, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

裝
討
線

五、發明說明 (55)

實例 17

4-(4-氯苯基)-6-甲基-1-(3-甲基苯基)-2-酮基-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



5 使 150 毫克(1.0 毫莫耳) N-[3-甲基苯基]脲、101 毫克
 (0.77 毫莫耳) 4-氯基苯甲醛與 100 毫克(0.77 毫莫耳) 3-酮
 基丁酸乙酯懸浮於 2 毫升 THF 中，添加催化用量之濃鹽
 酸。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷卻至室溫
 後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法進行
 10 純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

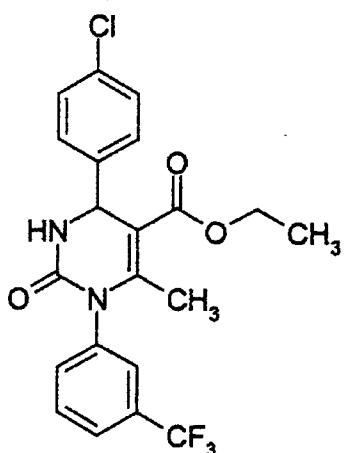
產率：8 毫克(3%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 4.0 (q, 2H);
 5.3 (d, 1H); 7.0 (m, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.2 (d,
 1H) ppm.

五、發明說明 (56)

實例 18

4-(4-氯苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



5 使 204 毫克(1.0 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
 108 毫克(0.77 毫莫耳) 4-氯苯甲醛與 100 毫克(0.77 毫莫耳)
 3-酮基丁酸乙酯懸浮於 2 毫升 THF 中，添加催化用量之
 濃鹽酸。回流加熱下，攪拌此混合物 18 小時。冷卻至室
 溫後，真空去除溶劑，殘留物於矽石上利用管柱層析法進
 行純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

10 產率：29 毫克(9%)

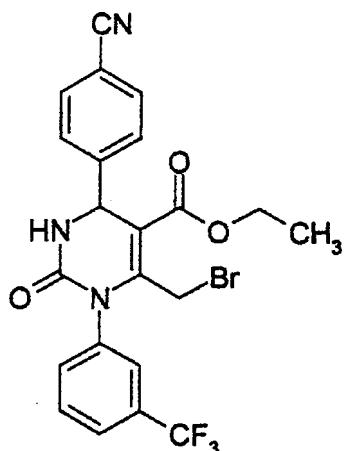
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.3 (d, 1H);
 7.5 (m, 5H); 7.6 (m, 1H); 7.7 (m, 2H); 8.3 (d, 1H) ppm.

裝
討
線

五、發明說明 (57)

實例 19

6-(溴甲基)-4-(4-氯苯基)-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



裝

討

線

5 使 3 克(7 毫莫耳)實例 1 化合物溶於 100 毫升氯仿中。於 0°C，逐滴添加 558 毫克(3.48 毫莫耳)溴。於室溫攪拌此混合物 2 小時，然後真空去除溶劑。殘留物於矽石上利用管柱層析法進行純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

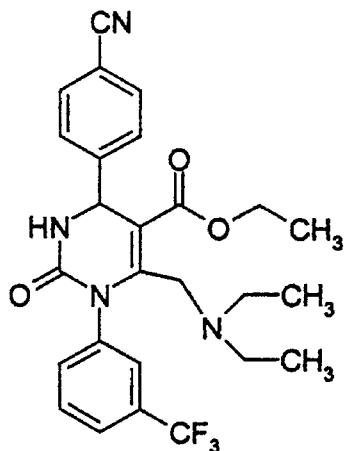
10 產率：3.2 克(90%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 4.0 (q, 2H, d, 1H); 4.6 (br d, 1H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.6 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (58)

實例 20

4-(4-氯苯基)-6-[(二乙胺基)甲基]-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)
苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



5 使 20 毫克(0.04 毫莫耳)實例 19 化合物溶於 2 毫升丙酮中，於其內添加 8 毫克(0.10 毫莫耳)二乙胺。於室溫攪拌此混合物 18 小時，然後真空去除溶劑。殘留物以製備性 HPLC 純化。

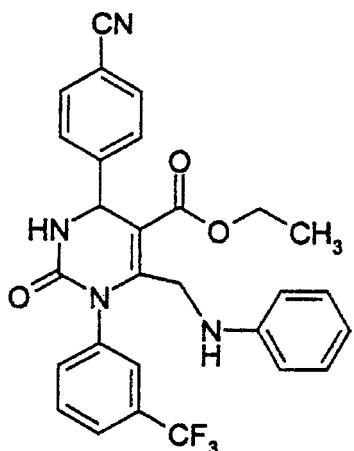
產率：15 毫克(75%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.6 (t, 6H); 1.1 (t, 3H); 2.0 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 3.1 (br d, 1H); 3.9 (br d, 1H); 4.1 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.5 (m, 1H); 7.6 (m, 4H); 10 7.7 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

五、發明說明 (59)

實例 21

6-(苯胺基甲基)-4-(4-氟苯基)-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



5 使 50 毫克(0.10 毫莫耳)實例 19 化合物溶於 2 毫升丙酮中，於其內添加 18 毫克(0.20 毫莫耳)苯胺。於室溫攪拌此混合物 18 小時，然後真空去除溶劑。殘留物以製備性 HPLC 純化。

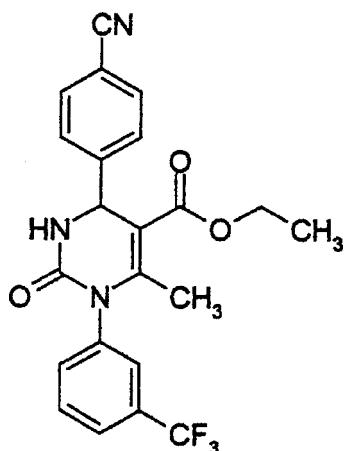
產率：28 毫克(55%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 3.6 (d/d, 1H); 4.1 (q, 2H); 4.4 (d/d, 1H); 5.4 (m, 2H); 6.2 (m, 2H); 6.5 (m, 1H); 6.9 (m, 2H); 7.6 (m, 6H); 7.9 (m, 2H); 8.4 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (60)

實例 22

(+)-4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



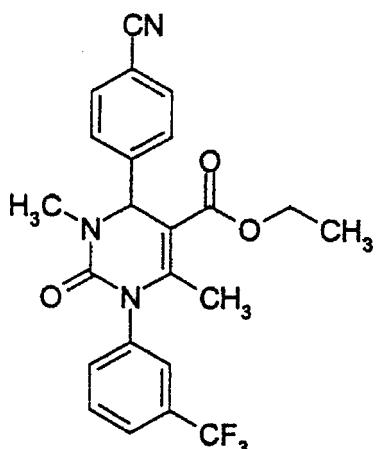
5 於對掌相上利用製備性 HPLC 分離實例 1 之鏡像異構物：使 100 毫克化合物溶於 1.5 毫升乙酸乙酯，管柱 KBD 8361 (以單體 N-甲基丙烯醯基-L-白胺酸-1-甲基醯胺為基底之對掌性矽膠選擇器，參考 EP-A-379 917)，250 毫米 x 20 毫米，溶洗液乙酸乙酯，流速 25 毫升/分鐘，
10 溫度 23°C，注射量 2500 微升，檢測 254 奈米。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.4 (d, 1H) ppm.
[α]²⁰ = +3.3° (λ = 589 奈米, 二氯甲烷, c = 535.0 毫克 / 100 毫升)

五、發明說明 (61)

實例 23

(-)-4-(4-氯苯基)-3,6-二甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



裝
計
線

5 添加 100 毫克(0.23 毫莫耳)實例 22 化合物至含 14 毫克(0.35 毫莫耳) 60% 氧化鈉(於礦物油中)之 2 毫升 THF 懸浮液中。此混合物於室溫攪拌 2 小時。然後添加 29 毫克(0.23 毫莫耳)硫酸二甲酯，此混合物於室溫再攪拌 2 小時。接著添加水與乙酸乙酯，其有機相以水及食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，真空蒸發至乾。於砂石上利用管柱層析法純化產物，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

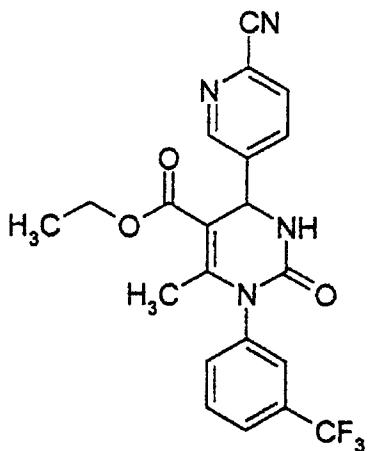
10 產率：76 毫克(74%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.5 (s, 1H); 7.6 (m, 3H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 7.9 (m, 2H) ppm.
 $[\alpha]^{20} = -18.1^\circ$ ($\lambda = 589$ 奈米, 二氯甲烷, $c = 530.0$ 毫克 / 100 毫升)

五、發明說明 (62)

實例 24

4-(6-氟基-3-吡啶基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



裝
計
線

5 於實例 3A (76 毫克，0.58 毫莫耳)之四氫呋喃(5 毫升)

攪拌溶液中，添加 3-酮基丁酸乙酯(75 毫克，0.58 毫莫耳)、N-[3-(三氟甲基)苯基]脲(118 毫克，0.58 毫莫耳)與多磷酸乙酯(200 毫克；根據 Cava *et al.*, J. Org. Chem. 1969, 34, 2665 之程序新鮮製備)。回流加熱此反應混合物

10 2 天(48 小時)，隨後，以 DMSO (2 毫升)稀釋該溶液，利用製備性 HPLC 予以純化。真空濃縮產物溶離份，於矽石上再進行層析法，以環己烷與乙酸乙酯為溶洗液。

產率：92 毫克(理論值之 35%)

MS (ESIpos) : m/z = 431 (M+H)⁺

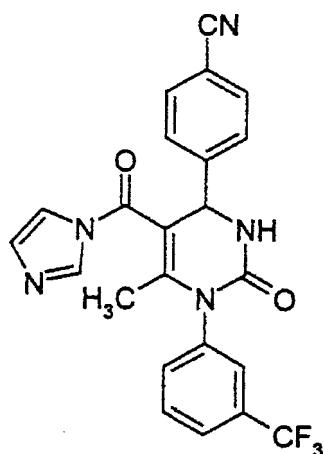
15 HPLC (方法 4) = 4.63 分鐘

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.16-8.00 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.75-7.58 (m, 2H), 5.47 (d, 1H), 4.03 (四重峰, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.08 (t, 3H) ppm.

五、發明說明 (63)

實例 25

4-{5-(1H-咪唑-1-基羰基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-4-嘧啶基}苯甲腈



裝

討

線

5 於含 501 毫克(1.25 毫莫耳)實例 11 化合物之 5 毫升無水二甲基甲醯胺溶液中，添加 567 毫克(3.5 毫莫耳)N,N-羰基二咪唑。令反應混合物靜置隔夜後，真空蒸發去除溶劑。使殘留物混於乙酸乙酯中，以水及食鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後，真空蒸發去除溶劑。

10 產率：500 毫克(理論值之 88.6%)

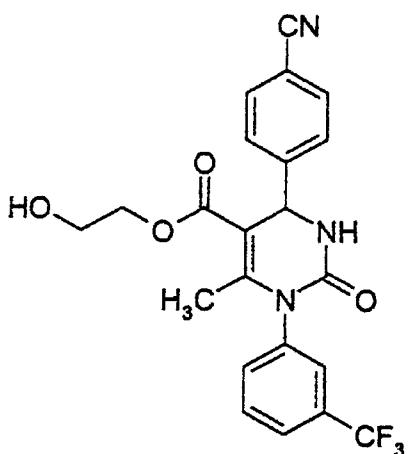
MS (EI): $m/z = 452 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.40$ (d, 3H), 5.5 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.55-8.0 (m, 9H), 8.4 (s, 1H), 8.45 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (64)

實例 26

4-(4-氰苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸 2-羥基乙酯



裝

計

線

5 添加 45.1 毫克(0.1 毫莫耳)實例 25 化合物至 0.5 毫升
乙二醇中，此反應混合物於大約 100°C攪拌 1 小時。冷卻
後，以製備性 HPLC(管柱：Agilent Zorbax Extend C18 20
毫米 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：乙腈，溶劑 B：水 +
0.1%濃氨水；梯度：0 分鐘 10% A，2 分鐘 10% A，6 分
10 鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分鐘 10% A，8 分鐘 10%
A；波長：220 奈米；注射量：大約 500 微升；注射次
數：1)純化反應混合物。合併含溶離份之產物，並予以真
空濃縮。

產率：22 毫克(理論值之 49.4%)

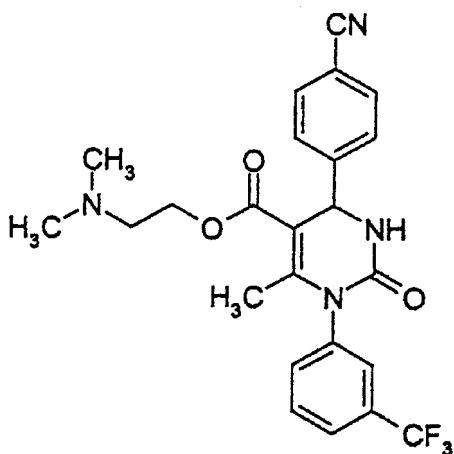
MS (EI): m/z = 446 (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.05 (d, 3H), 3.5 (四重峰, 2H), 3.95-4.15 (m, 2H), 4.75 (tr, 1H), 5.45 (d, 1H), 7.55-7.75 (m, 5H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.35 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (65)

實例 27

4-(4-氯苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸 2-(二甲胺基)乙酯



裝
計
線

5 添加 45.1 毫克(0.1 毫莫耳)實例 25 化合物至 0.5 毫升
 2-(二甲胺基)乙醇中，此反應混合物於大約 100°C 攪拌 1
 小時。冷卻後，以製備性 HPLC(管柱：Agilent Zorbax
 Extend C18 20 毫米 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：乙腈，
 溶劑 B：水 + 0.1% 濃氨水；梯度：0 分鐘 10% A，2 分鐘
 10 10% A，6 分鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分鐘 10% A，
 8 分鐘 10% A；波長：220 奈米；注射量：大約 500 微
 升；注射次數：1)純化反應混合物。合併含溶離份之產
 物，並予以真空濃縮。

產率：24 毫克(理論值之 50.8%)

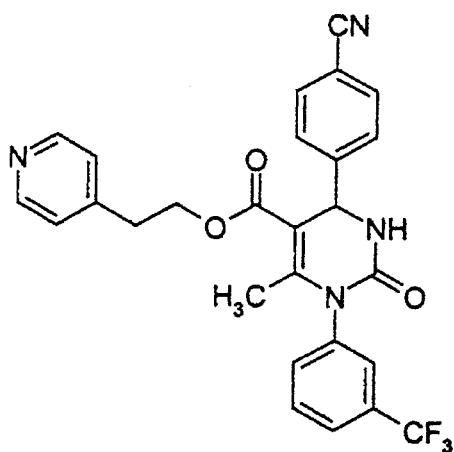
MS (EI): $m/z = 473 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.05$ (d, 3H), 2.1 (s, 6H), 2.4 (m, 2H), 4.1 (m,
 2H), 5.35 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.7 (m, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.85 (d, 2H),
 8.35 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (66)

實例 28

4-(4-氰苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸 2-(4-吡啶基)乙酯



裝

計

線

5 添加 45.1 毫克(0.1 毫莫耳)實例 25 化合物至 0.5 毫升
2-(4-吡啶基)乙醇中，此反應混合物於大約 100°C 攪拌 1
小時。冷卻後，以製備性 HPLC(管柱：Agilent Zorbax
Extend C18 20 毫米 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：乙腈，
溶劑 B：水 + 0.1% 濃氨水；梯度：0 分鐘 10% A，2 分鐘
10 10% A，6 分鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分鐘 10% A，
8 分鐘 10% A；波長：220 奈米；注射量：大約 500 微
升；注射次數：1)純化反應混合物。合併含溶離份之產
物，並予以真空濃縮。

產率：17 毫克(理論值之 33.5%)

MS (EI): $m/z = 507 (M+H)^+$

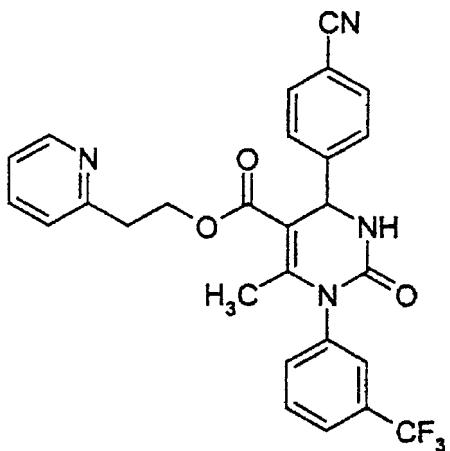
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.0$ (d, 3H), 2.9 (tr, 2H), 4.3 (tr, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.65 (tr, 2H), 7.8 (m, 3H), 8.35 (d, 1H),

15 8.4 (d, 2H) ppm.

五、發明說明 (67)

實例 29

4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸 2-(2-吡啶基)乙酯



5 添加 45.1 毫克(0.1 毫莫耳)實例 25 化合物至 0.5 毫升
 2-(2-吡啶基)乙醇中，此反應混合物於大約 100°C 攪拌 1 小時。冷卻後，以製備性 HPLC(管柱：Agilent Zorbax Extend C18 20 毫米 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：乙腈，溶劑 B：水 + 0.1% 濃氨水；梯度：0 分鐘 10% A，2 分鐘 10% A，6 分鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分鐘 10% A，8 分鐘 10% A；波長：220 奈米；注射量：大約 500 微升；注射次數：1)純化反應混合物。合併含溶離份之產物，並予以真空濃縮。

產率：22 毫克(理論值之 43.4%)

MS (EI): $m/z = 507 (M+H)^+$

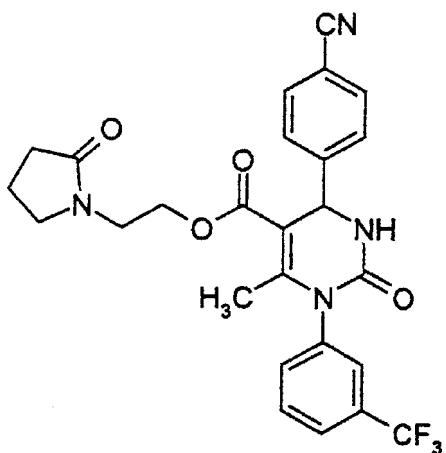
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.0$ (d, 3H), 3.0 (tr, 2H), 4.4 (tr, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.6-7.75 (m, 3H), 7.8 (m, 3H), 8.3 (d, 1H), 8.45 (d, 1H) ppm.

15

五、發明說明 (68)

實例 30

4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸 2-(2-酮基-1-吡咯啶基)乙酯



5 添加 45.1 毫克(0.1 毫莫耳)實例 25 化合物至 0.5 毫升
1-(2-羥乙基)-2-吡咯啶酮中，此反應混合物於大約 100°C
攪拌 1 小時。冷卻後，以製備性 HPLC(管柱：Agilent
Zorbax Extend C18 20 毫米 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：
乙腈，溶劑 B：水 + 0.1% 濃氨水；梯度：0 分鐘 10%
10 A，2 分鐘 10% A，6 分鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分
鐘 10% A，8 分鐘 10% A；波長：220 奈米；注射量：大
約 500 微升；注射次數：1)純化反應混合物。合併含溶離
份之產物，並予以真空濃縮。

產率：25 毫克(理論值之 48.8%)

MS (EI): $m/z = 513 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.8$ (五重峰, 2H), 2.0 (d, 3H), 2.1 (tr, 2H), 3.2 (tr, 2H), 3.4 (tr, 2H), 4.0-4.2 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.7 (tr, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (d, 2H), 8.4 (d, 1H) ppm.

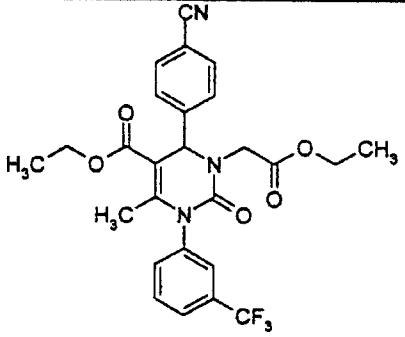
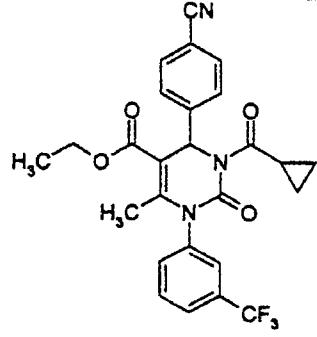
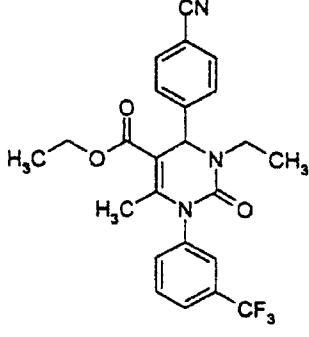
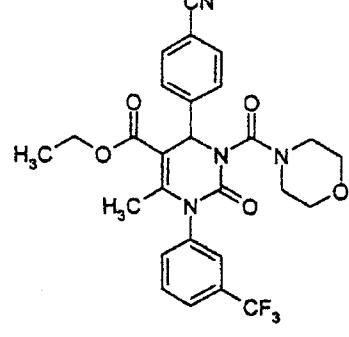
裝

討

線

五、發明說明 (69)

以類似實例 14-16 之程序，製備下述化合物：

實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
31		實例 1； 溴乙酸乙酯	85	4.01 (1)	516
32		實例 1； 環丙烷-羧基氯	79	4.09 (1)	498
33		實例 1； 溴乙烷	15	4.28 (2)	458
34		實例 1； 4-嗎啉-羧基氯	97	3.97 (2)	543

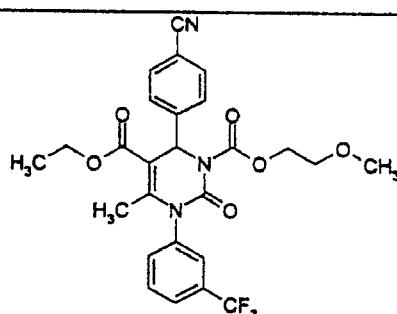
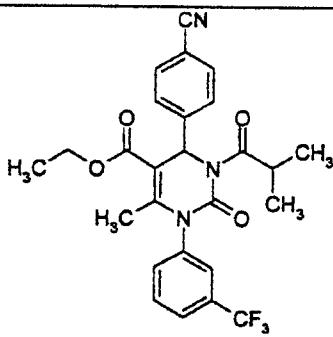
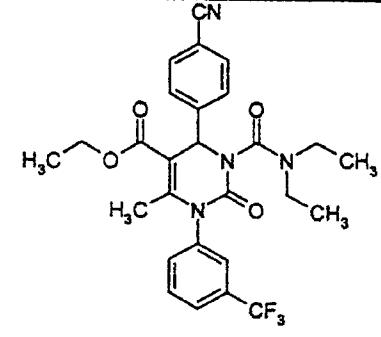
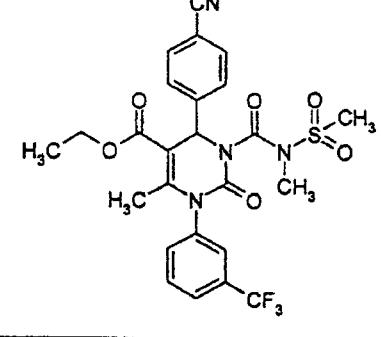
五、發明說明 (70)

裝
計
線

實例編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
35		實例 I; 二甲基- 胺甲醯氯	98	4.00 (2)	523 [M+Na] ⁺
36		實例 I; 氯化碳酰甲酯	96	4.10 (2)	488
37		實例 I; 苄基溴	58	4.59 (2)	520
38		實例 I; 丙醯氯	43	4.42 (2)	486

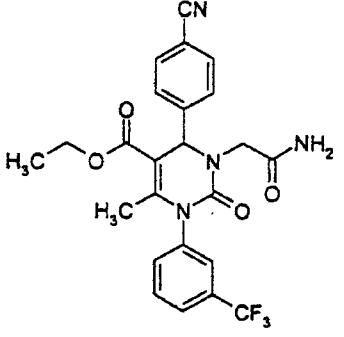
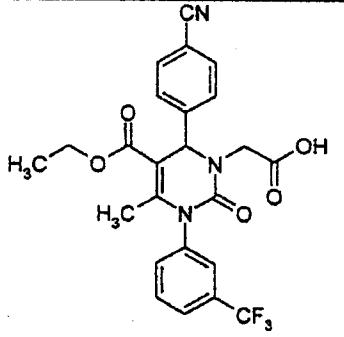
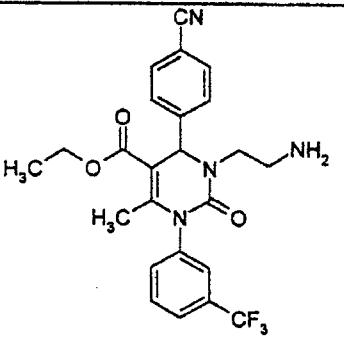
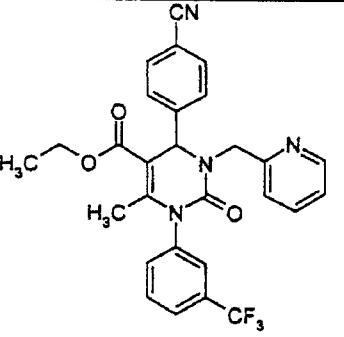
五、發明說明 (71)

裝
計
線

實例編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
39		實例 1; 氯化碳酸 2-甲氧乙酯	95	4.12 (2)	532
40		實例 1; 氯化碳酸 異丙酯	67	4.55 (2)	500
41		實例 1; 二乙基- 胺甲醯氯	18	4.25 (2)	529
42		實例 1; 甲基(甲基- 磺酰基)- 胺甲醯氯	40	4.10 (2)	565

五、發明說明 (72)

裝
計
線

實例編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
43		實例 1; 2-溴-乙醯胺; 2.5 當量 NaH	54	3.7 (3)	487
44		實例 1; 2-溴-乙酸; 2.5 當量 NaH	67	3.8 (3)	488
45		實例 1; 2-溴-乙胺 氫溴酸鹽; 2.5 當量 NaH	28	2.9 (2)	473
46		實例 1; 2-(氯甲基)吡啶 鹽酸鹽; 2.5 當量 NaH	37	4.0 (3)	521

五、發明說明 (73)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝
討
線

五、發明說明 (74)

實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
51		實例 1; 2-(溴甲基)-1H- 咪唑鹽酸鹽； 2.5當量 NaH	6	2.97 (2)	510
52		實例 1; 3-(氯甲基)- 1,2,4-噁二唑	37	4.0 (3)	469
53		實例 1; 2-溴-N-(2- 甲氧乙基)- 乙醯胺	91	3.77 (2)	545

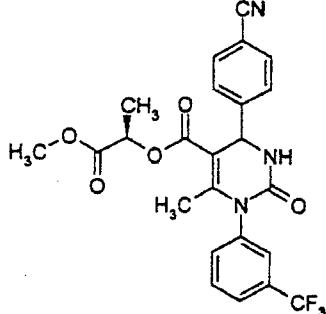
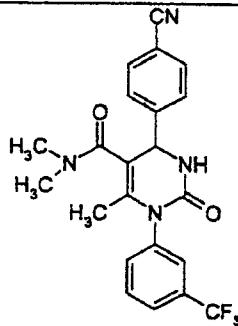
裝
計
線

五、發明說明 (75)

以類似實例 6-8 之程序，製備下述化合物：

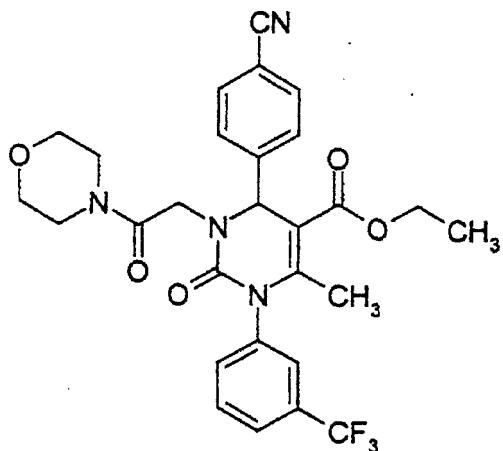
實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
54		N-[3-(三氟甲基)-苯基]-脲； 4-氯基-苯甲醛； 3-酮基丁酸甲酯	79	3.68 (2)	416
55		N-[3-(三氟甲基)-苯基]-脲； 4-氯基-苯甲醛； 3-酮基丁酸-环丙基甲酯	58	4.09 (2)	456
56		N-[3-(三氟甲基)-苯基]-脲； 4-氯基-苯甲醛； 3-酮基丁酸異丙酯	85	4.03 (2)	444

五、發明說明 (76)

實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
57		N-[3-(三氟甲基)-苯基]-脲； 4-氯基-苯甲醛； 3-酮基丁酸 (1R)-2-甲氧基-1-甲基-2-酮基-乙酯	73	3.82 (2)	488
58		N-[3-(三氟甲基)-苯基]-脲； 4-氯基-苯甲醛； N,N-二甲基-3-酮基丁酰胺	9	3.22 (2)	429

實例 59

4-(4-氯苯基)-6-甲基-3-[2-(4-嗎啉基)-2-酮乙基]-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-密啶甲酸乙酯



5

使 80 毫克(0.16 毫莫耳)實例 44 化合物溶於 2 毫升二

五、發明說明 (77)

甲基甲醯胺中，於其內添加 16 毫克(0.18 毫升)嗎啉、24 毫克(0.18 毫莫耳) 1-羥基-1H-苯并三唑水合物及 20 毫克(0.16 毫莫耳) 4-二甲胺基吡啶。於 0°C攪拌此反應混合物，然後添加 35 毫克(0.18 毫莫耳) 1-(3-二甲胺基丙基)-
 5 3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽。此反應混合物於室溫攪拌 18 小時，接著添加水與乙酸乙酯。其有機相以飽和硫酸鈉脫水，真空蒸發至乾。如果需要，則利用管柱層析法或製備性 HPLC 進一步純化產物。

產率：78 毫克(85%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.0 (s, 3H); 3.4 (m, 4H); 3.6 (m, 4H); 3.7 (d, 1H); 4.1 (m, 2H); 4.5 (d, 1H); 5.5 (s, 1H); 7.6 (m, 5H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 2H) ppm.

以類似實例 59 之程序，製備下述化合物：

五、發明說明 (78)

以類似實例 6-8 之程序，製備下述化合物：

五、發明說明 (79)

裝
計
線

實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
63		N-[3-(三氟-甲基)苯基]脲； 4-氯基-苯甲醛； 1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酮	23	3.80 (3)	440
64		N-[3-(三氟-甲基)苯基]脲； 4-氯基-苯甲醛； 1-(1,3-苯并-噻唑-2-基)-丙酮	23	4.42 (2)	491
65		N-[3-(三氟-甲基)苯基]脲； 4-氯基-苯甲醛； 5-甲基-2,4-己二酮	33	4.3 (1)	428
66		N-[3-(三氟-甲基)苯基]脲； 4-氯基-苯甲醛； 1-甲氨基-2,4-戊二酮	3	3.47 (2)	430

五、發明說明 (80)

實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
67		N-[3-(三氟-甲基)苯基]脲； 4-氨基-苯甲醛； 1-(2-呋喃基)-1,3-丁二酮	13	3.70 (2)	452
68		N-[3-(三氟-甲基)苯基]脲； 4-氨基-苯甲醛； 1-苯基-1,3-丁二酮	14	4.03 (2)	462
69		N-[3-(三氟-甲基)苯基]脲； 4-氨基-苯甲醛； 1,1,1-三氟-2,4-戊二酮	5	3.9 (3)	454

裝

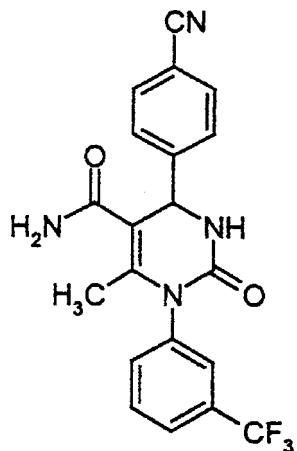
計

線

五、發明說明 (81)

實例 70

4-(4-氰苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲醯胺



裝
計
線

5 使 200 毫克(0.5 毫莫耳)實例 11 化合物溶於 5 毫升四
氫呋喃及 6 毫克(0.05 毫莫耳) 4-N,N-二甲胺基吡啶中，於
其內添加 77 毫克(0.6 毫莫耳) N,N-二異丙基乙胺及 115
毫克(0.6 毫莫耳)六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-參(吡咯啶
基)鎳。於室溫攪拌此反應混合物 15 分鐘，然後添加 5 毫
10 升(2.5 毫莫耳)氨水(於二噁烷中之 0.5 M 溶液)。此反應混
合物於室溫攪拌 1 小時，接著添加水與乙酸乙酯。其有機
相以硫酸鈉脫水，真空蒸發至乾。利用製備性 HPLC 進
一步純化產物。

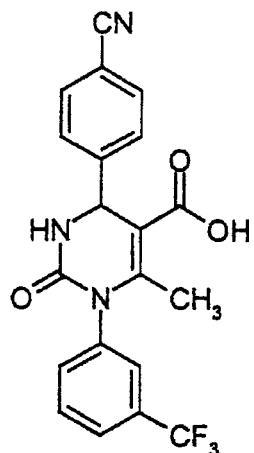
產率：55 毫克(理論值之 28%)

15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.8 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.2 (br. s, 1H); 7.4 (br.
s, 1H); 7.6 (m, 5H); 7.7 (m, 1H); 7.9 (m, 2H); 8.1 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (82)

實例 71

(+)-4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸



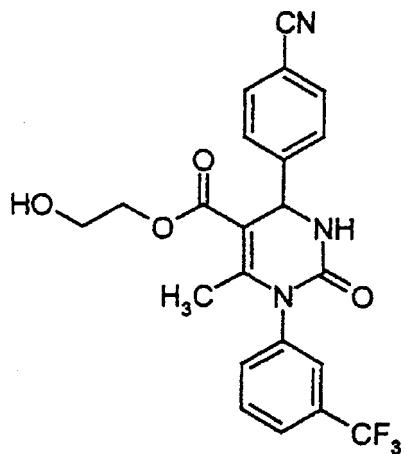
5 於對掌相上利用製備性 HPLC 分離實例 11 之鏡像異構物：[管柱 KBD 8361 (以單體 N-甲基丙烯醯基-L-白胺酸-1-甲基醯胺為基底之對掌性矽膠選擇器，參考 EP-A-379 917)，250 毫米 x 20 毫米，溶洗液：乙酸乙酯→甲醇→乙酸乙酯，流速 25 毫升/分鐘，溫度 23°C，檢測 254 奈米]。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.0 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.6 (m, 1H); 7.6 (m, 2H); 7.7 (m, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 3H); 8.3 (d, 1H); 12.5 (s, 1H) ppm.
[α]²⁰ = +2.5° (λ = 589 奈米, 甲醇, c = 505 毫克 / 100 毫升)

實例 72

(+)-4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸 2-羥基乙酯

五、發明說明 (83)



氮氣下，添加 1560 毫克(3.89 毫莫耳)實例 71 化合物至 19.6 毫升 DMF 中。於添加 1.095 毫升(7.86 毫莫耳)三乙胺與 1.11 毫升(15.7 毫莫耳) 2-溴乙醇後，此反應混合物於大約 70°C 攪拌 8 小時。冷卻後，真空濃縮反應混合物，使殘留物混於乙酸乙酯中，以水洗滌。以硫酸鎂脫水後，真空濃縮其有機相。使殘留物混於 8 毫升甲醇中，利用製備性 HPLC(管柱：Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus，20 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：乙腈，溶劑 B：水 + 0.3% 甲酸；梯度：0 分鐘 10% A，2 分鐘 10% A，6 分鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分鐘 10% A，8 分鐘 10% A；波長：220 奈米；注射量：大約 500 微升；注射次數：18)

產率：1290 毫克（理論值之 74.5%）

MS (ED): m/z = 446 (M+H)⁺

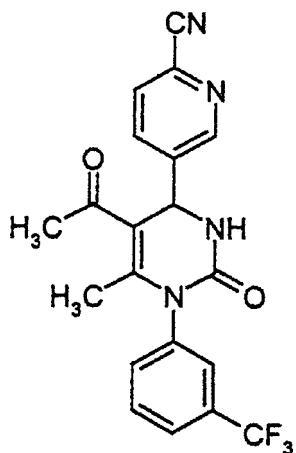
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.05 (d, 3H); 3.5 (四重峰, 2H); 3.95-4.15 (m, 2H); 4.75 (tr, 1H); 5.45 (d, 1H); 7.55-7.75 (m, 5H); 7.75 (d, 1H); 7.85 (d, 2H); 8.35 (d, 1H) ppm.

$$[\alpha]^{20} = +14.3^\circ \text{ } (\lambda = 589 \text{ 奈米, 甲醇, } c = 455 \text{ 毫克 / 100 毫升})$$

五、發明說明 (84)

實例 73

5-{5-乙醯基-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-4-嘧啶基}-2-吡啶甲腈



5 於實例 3A (75 毫克，0.57 毫莫耳)之四氫呋喃(5 毫升)
 攪拌溶液中，添加 2,4-戊二酮(57 毫克，0.57 毫莫耳)、N-[3-(三氟甲基)苯基]脲(116 毫克，0.57 毫莫耳)與多磷酸乙
 酯(200 毫克)[根據 Cava *et al.*, J. Org. Chem. 34, 2665
 (1969)之程序新鮮製備]。回流加熱此反應混合物 24 小
 10 時，隨後，以 DMSO (2 毫升)稀釋該溶液，利用製備性
 HPLC 予以純化。

產率：101 毫克(理論值之 44%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.02 (s, 3H); 2.24 (s, 3H); 5.54 (d, 1H); 7.52-
 7.90 (m, 4H); 8.08 (d, 2H); 8.50 (d, 1H); 8.81 (s, 1H) ppm.

裝

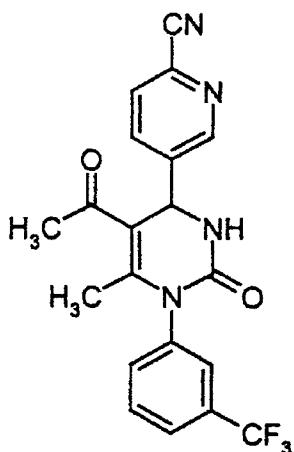
討

線

五、發明說明 (85)

實例 74

(+)-5-{5-乙醯基-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-4-嘧啶基}-2-吡啶甲腈



5 於對掌相上利用製備性 HPLC 分離實例 73 之鏡像異構物：[管柱 KBD 8361 (以單體 N-甲基丙烯醯基-L-白胺酸-1-甲基醯胺為基底之對掌性矽膠選擇器，參考 EP-A-379 917)，250 毫米 x 20 毫米，溶洗液：乙酸乙酯→甲醇→乙酸乙酯，流速 25 毫升/分鐘，溫度 23°C，檢測 254
10 奈米]。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.06 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 5.69 (d, 1H); 6.02 (d, 1H); 7.29-7.50 (m, 2H); 7.57-7.75 (m, 3H); 7.83 (dd, 1H); 8.74 (d, 1H) ppm.

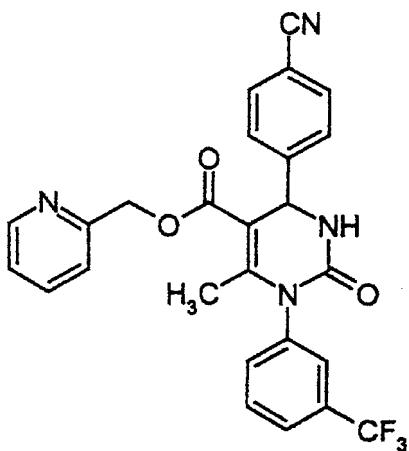
MS (ESIpos): m/z = 401 (M+H)⁺

[α]²⁰ = +25.1° (δ = 589 奈米, 甲醇, c = 505 毫克 / 100 毫升)

實例 75

4-(4-氟苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸 2-(2-吡啶基)甲酯

五、發明說明 (86)



裝

計

線

於含 40.1 毫克(0.1 毫莫耳)實例 11 化合物之 0.4 毫升無水二甲基甲醯胺溶液中，添加 48.6 毫克(0.3 毫莫耳)N,N-羧基二咪唑。令反應混合物靜置 1 小時後，以水稀釋，並以二氯甲烷予以萃取。以硫酸鎂脫水後，真空蒸發去除溶劑。添加 0.5 毫升(2-吡啶基)甲醇於殘留物。此反應混合物於大約 100°C攪拌 1 小時。冷卻後，利用製備性 HPLC(管柱：Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus，20 毫米 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：乙腈，溶劑 B：水 + 0.1% 甲酸；梯度：0 分鐘 10% A，2 分鐘 10% A，6 分鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分鐘 10% A，8 分鐘 10% A；流速 25 毫升/分鐘；波長：220 奈米；注射量：大約 550 微升；注射次數：1)予以純化。合併含溶離份之產物，並予以真空濃縮。

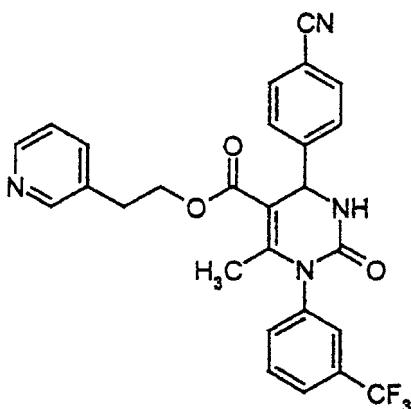
15 產率：17 毫克(理論值之 34.5%)

MS (EI): m/z = 493 (M+H)⁺¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.1 (d, 3H); 5.15 (dd, 2H); 5.45 (d, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.3 (dd, 1H); 7.5-7.85 (m, 9H); 8.35 (d, 1H); 8.5 (d, 2H) ppm.

五、發明說明 (87)

實例 76

4-(4-氯苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸 2-(3-吡啶基)乙酯



裝

計

線

5 於含 60.2 毫克(0.15 毫莫耳)實例 11 化合物之 0.57 毫升無水二甲基甲醯胺溶液中，添加 72.9 毫克(0.45 毫莫耳)N,N-羥基二咪唑。令反應混合物靜置 1 小時後，以水稀釋，並以乙酸乙酯予以萃取。以硫酸鎂脫水後，真空蒸發去除溶劑。添加 185 毫克(1.5 毫莫耳) 2-(3-吡啶基)乙醇與
 10 20 微升(0.27 毫莫耳)三乙胺於殘留物。此反應混合物於大約 100°C攪拌 1 小時。然後以 0.4 毫升甲醇予以稀釋，過濾，利用製備性 HPLC(管柱：Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus，20 毫米 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：乙腈，溶劑 B：水 + 0.1% 甲酸；梯度：0 分鐘 10% A，2 分鐘 10%
 15 A，6 分鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分鐘 10% A，8 分鐘 10% A；流速 25 毫升/分鐘；波長：220 奈米；注射量：大約 550 微升；注射次數：1)予以純化。合併含溶離份之產物，並予以真空濃縮。

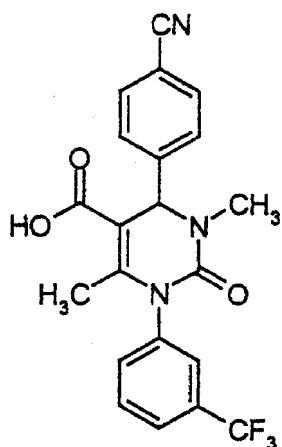
產率：44 毫克(理論值之 57.9%)

五、發明說明 (88)

LC-MS (EI, 方法 5) : $m/z = 507 (M+H)^+$, $R_t = 3.19$ 分鐘

實例 77

4-(4-氟苯基)-3,6-二甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-噁啶甲酸



5

使 4.1 克(9.25 毫莫耳)實例 14 化合物溶於 100 毫升乙醇中，於此溶液中添加 6.2 毫升(27.6 毫莫耳)氫氧化鉀水溶液(25 重量%)。令此反應混合物於室溫靜置 18 小時。然後又添加 12.4 毫升(55.2 毫莫耳)氫氧化鉀水溶液(25 重量%)，攪拌此反應混合物 2 小時。以水予以稀釋，並以乙酸乙酯萃取三次。其水相以 1 N 鹽酸酸化，並以乙酸乙酯萃取。此最終萃取物以硫酸鎂脫水，真空蒸發至乾。其殘留物於矽石上利用管柱層析法予以純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

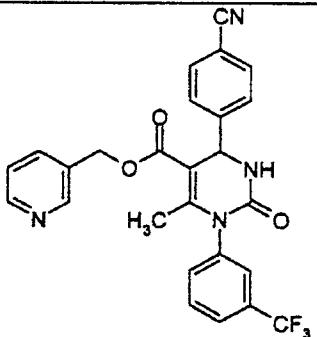
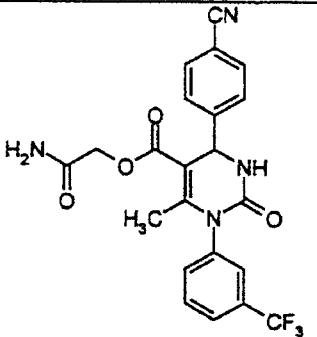
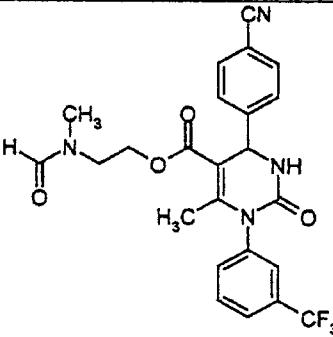
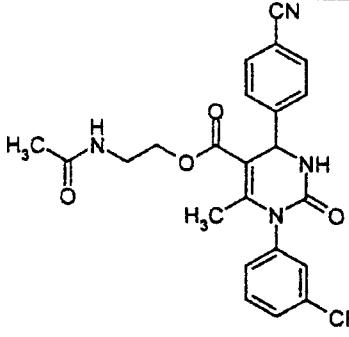
15 產率：1.5 克(理論值之 39%)

MS (EI): $m/z = 416 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.0$ (s, 3H); 2.8 (s, 3H); 5.5 (d, 1H); 7.6-7.8 (m, 6H); 7.9(d, 2H); 12.6 (s, 1H) ppm.

五、發明說明 (89)

以類似實例 76 之程序，製備下述化合物：

實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
78		實例 11; 3-吡啶基- 甲醇	56.9	3.45 (5)	493
79		實例 11; 2-羥基- 乙醯胺 ¹⁾	61.1	3.38 (5)	459
80		實例 11; 2-羥乙基- (甲基)甲醯胺	80.9	3.5 (5)	487
81		實例 11; 2-羥乙基- 乙醯胺	56.2	3.44 (5)	487

裝
討
線

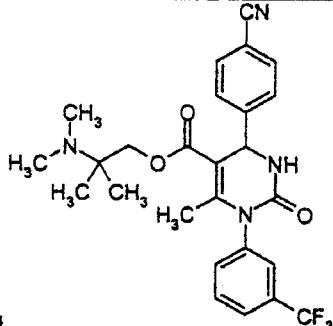
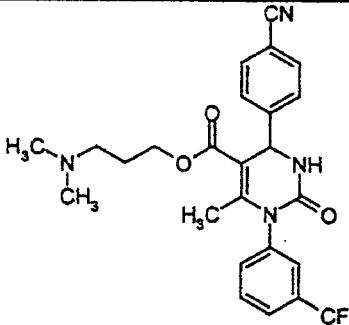
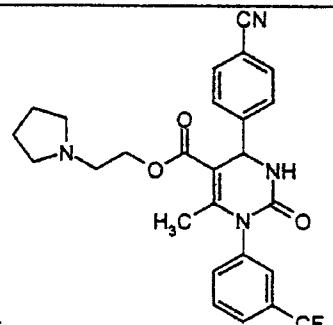
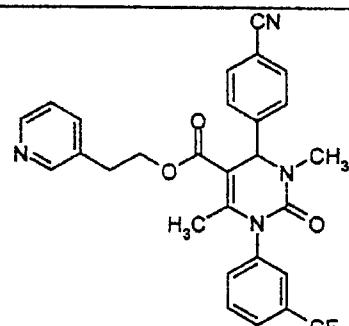
五、發明說明 (90)

裝
討
線

實例編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
82		實例 11; (1-甲基-1H-咪唑-5-基)-甲醇 ¹⁾	45.8	2.87 (5)	496
83		實例 11; 2-(1H-吡唑-1-基)乙醇	60.6	3.7 (5)	496
84		實例 11; 2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-乙醇 ¹⁾	67.1	3.48 (5)	497
85		實例 11; 乙酸 2-羥乙酯	56.1	3.98 (5)	488

五、發明說明 (91)

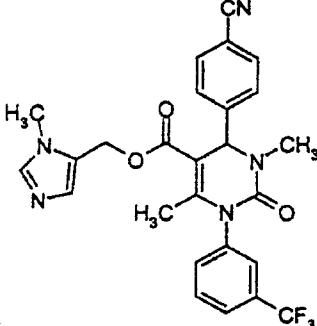
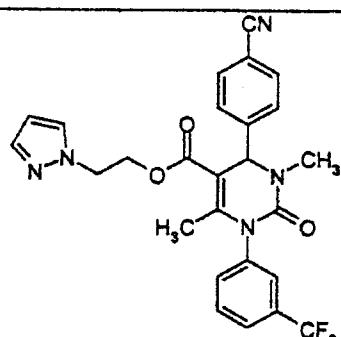
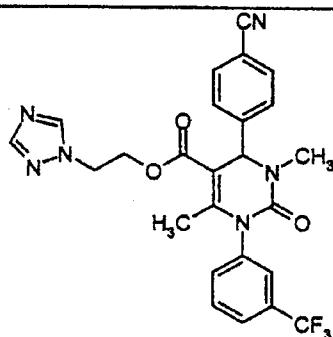
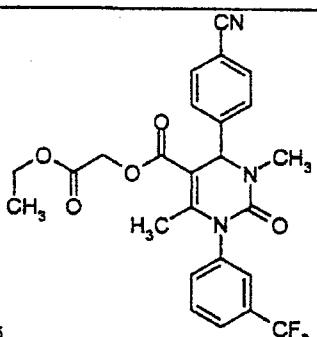
裝
計
線

實例編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
86		實例 11; 2-(二甲胺基)- 2-甲基-1-丙醇	34.6	2.9 (5)	502
87		實例 11; 3-(二甲胺基)- 丙醇	54.8	2.86 (5)	487
88		實例 11; 2-(1-吡咯烷基)- 乙醇	56.2	2.86 (5)	500
89		實例 77; 2-(3-吡啶基)- 乙醇	58.9	3.36 (5)	522

五、發明說明（92）

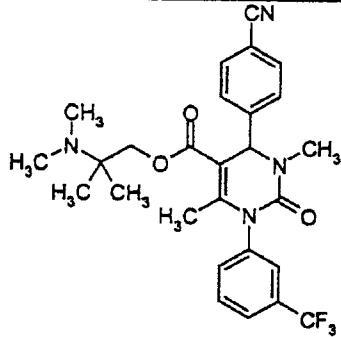
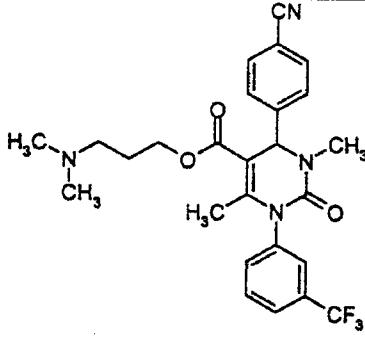
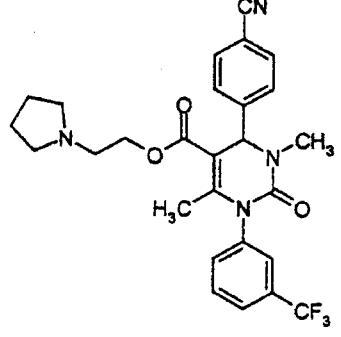
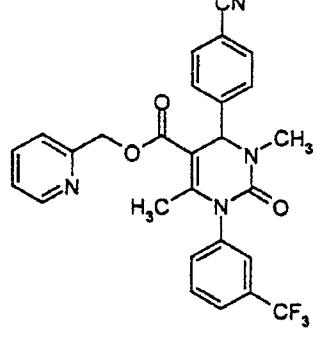
實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
90		實例 77; (3-吡啶基)- 甲醇	61.9	3.64 (5)	507
91		實例 77; 2-羥基- 乙醯胺 ¹⁾	53.6	3.54 (5)	473
92		實例 77; 2-羥乙基- (甲基)甲醯胺	54.6	3.68 (5)	501
93		實例 77; 2-羥乙基- 乙醯胺	66.6	3.59 (5)	501

五、發明說明 (93)

實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
94		實例 77; (1-甲基-1H- 咪唑-5-基)- 甲醇 ¹⁾	34.0	3.02 (5)	510
95		實例 77; 2-(1H-吡唑- 1-基)乙醇	61.5	3.91 (5)	510
96		實例 77; 2-(1H-1,2,4- 三唑-1-基)- 乙醇 ¹⁾	71.8	3.64 (5)	511
97		實例 77; 乙酸 2-羥乙酯	53.2	4.12 (5)	502

裝
計
線

五、發明說明 (94)

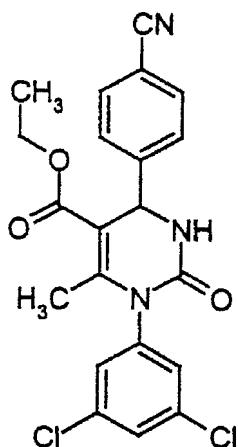
實例編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
98		實例 77; 2-(二甲胺基)- 2-甲基-1-丙醇	25.9	3.02 (5)	516
99		實例 77; 3-(二甲胺基)- 丙醇	54.6	2.98 (5)	502
100		實例 77; 2-(1-吡咯烷基)- 乙醇	55.9	2.98 (5)	514
101		實例 77; (2-吡啶基)- 甲醇	67.1	3.91 (5)	507

¹⁾此實例中所用醇為固體，反應係於0.4毫升DMF存在下進行

五、發明說明 (95)

實例 102

4-(4-氟苯基)-1-(3,5-二氯苯基)-6-甲基-2-酮基-1,2,3,4-四
氫-5-嘧啶甲酸乙酯



裝
討
線

5 氣氣下，於 80°C，在 0.5 毫升二噁烷中，將 30.8 毫克(0.15 毫莫耳) N-(3,5-二氯苯基)脲連同 39.3 毫克(0.3 毫莫耳) 4-甲醯基苯甲腈、39 毫克(0.3 毫莫耳) 3-酮基丁酸乙酯與 90 毫克多磷酸三甲基矽烷酯一起攪拌 4 小時。添加少量 DMSO 後，過濾反應混合物，利用製備性
10 HPLC(管柱：Agilent Zorbax Extend C18 20 毫米 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：乙腈，溶劑 B：水 + 0.1% 濃氨水；梯度：0 分鐘 10% A，2 分鐘 10% A，6 分鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分鐘 10% A，8 分鐘 10% A；流速
25 毫升/分鐘；波長：220 奈米；注射量：大約 500 微
15 升；注射次數：1)予以純化。合併含溶離份之產物，並予以真空濃縮。

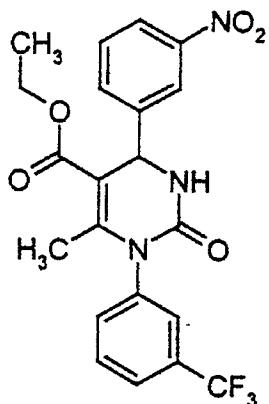
產率：38.1 毫克(理論值之 59%)

LC-MS (EI，方法 7)： $m/z = 431 (M+H)^+$ ， $R_t = 4.14$ 分鐘

五、發明說明 (96)

實例 103

6-甲基-4-(3-硝苯基)-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-5-嘧啶甲酸乙酯



裝

計

線

5 於 80°C，在 0.5 毫升二噁烷與 0.1 毫升 DMF 中，將 30.6 毫克(0.15 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲連同 45.3 毫克(0.3 毫莫耳) 3-硝基苯甲醛、39 毫克(0.3 毫莫耳) 3-酮基丁酸乙酯與 90 毫克多磷酸乙酯[根據 Cava *et al.*, J. Org. Chem. 34, 2665 (1969)之程序新鮮製備]一起振盪 18 小時。於添加 200 微升 DMF 後，過濾反應混合物，利用製備性 HPLC(管柱：Nucleosil 100-5 C 18 Nautilus，20 毫米 x 50 毫米，5 微米；溶劑 A：乙腈，溶劑 B：水 + 0.1% 甲酸；梯度：0 分鐘 10% A，2 分鐘 10% A，6 分鐘 90% A，7 分鐘 90% A，7.1 分鐘 10% A，8 分鐘 10% A；流速 10 毫升/分鐘；波長：220 奈米；注射量：大約 800 微升；注射次數：1)予以純化。合併含溶離份之產物，並予以真空濃縮。

產率：34 毫克(理論值之 50.4%)

LC-MS (EI，方法 6)： $m/z = 450 (M+H)^+$ ， $R_t = 3.94$ 分鐘

五、發明說明 (97)

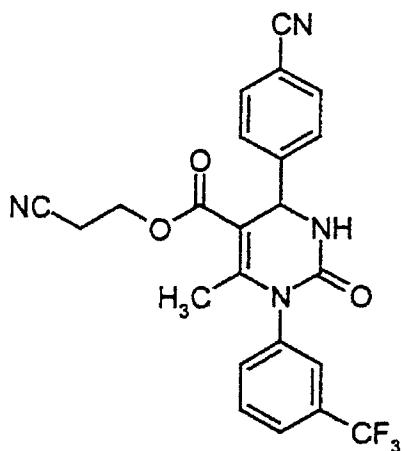
以類似實例 102 之程序，製備下述化合物：

實例 編號	結構	起始物質	產率 [%]	R _t [分鐘] (方法)	質量 [M+H] ⁺
104		N-(3-硝苯基)-脲； 4-氯苯甲醛； 3-酮基丁酸-乙酯	70.5	3.65 (6)	417
105		N-(3-硝苯基)-脲； 3-硝基苯甲醛； 3-酮基丁酸-乙酯	81.3	3.61 (6)	427
106		N-(3-硝苯基)-脲； 4-氟苯甲醛； 3-酮基丁酸-乙酯	56.8	3.63 (6)	400
107		N-(3-硝苯基)-脲； 4-溴苯甲醛； 3-酮基丁酸-乙酯	69.5	4.02 (5)	461

五、發明說明 (98)

實例 108

4-(4-氰苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸 2-氰基乙酯



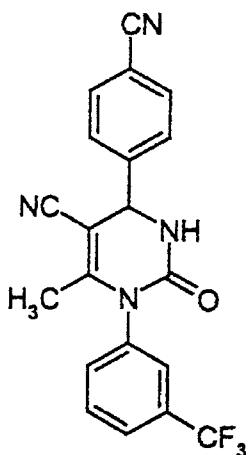
5 使 9.87 克(48.3 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
 12.68 克(96.68 毫莫耳) 4-氰基苯甲醛、15 克(96.68 毫莫耳)
 3-酮基丁酸 2-氰基乙酯與 37.5 克多磷酸乙酯懸浮於 250
 毫升 THF 中。攪拌下，回流加熱此混合物 18 小時。於冷
 却至室溫後，真空去除溶劑，其殘留物於砂石上利用管柱
 10 層析法予以純化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。
 產率：25 克(理論值之 100%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.1 (s, 3H); 2.8 (m, 2H); 4.2 (m, 2H); 5.4 (d,
 1H); 7.6 (m, 4H); 7.7 (m, 2H); 7.9 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (99)

實例 109

4-(4-氰苯基)-6-甲基-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲腈



5 使 0.609 克(1.52 毫莫耳)實例 70 化合物溶於 60 毫升 THF 中，添加 1.24 克(12.93 毫莫耳)(甲氧羰基胺磺醯基)-三乙銨-N-甜菜鹼。此反應混合物於室溫攪拌 1 小時，真空去除溶劑，其殘留物於矽石上利用管柱層析法予以純化，以二氯甲烷/甲醇混合物為溶洗液。

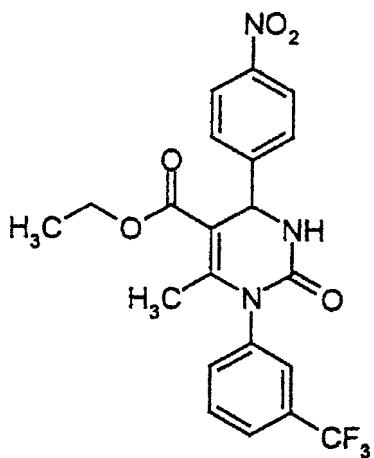
10 產率：249 毫克(理論值之 43%)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.8 (s, 3H); 5.4 (d, 1H); 7.7 (m, 4H); 7.8 (m, 2H); 8.0 (m, 2H), 8.4 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (100)

實例 110

6-甲基-4-(4-硝苯基)-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶-5-甲酸乙酯



5 使 7.84 克(38.4 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
5.81 克(38.4 毫莫耳) 4-硝基苯甲醛、5.0 克(38.4 毫莫耳)
3-酮基丁酸乙酯與 15 克多磷酸乙酯懸浮於 100 毫升 THF
中。攪拌下，回流加熱此混合物 18 小時。於冷卻至室溫
後，真空去除溶劑，其殘留物於矽石上利用管柱層析法予
10 以純化，以甲苯/乙酸乙酯為溶洗液。

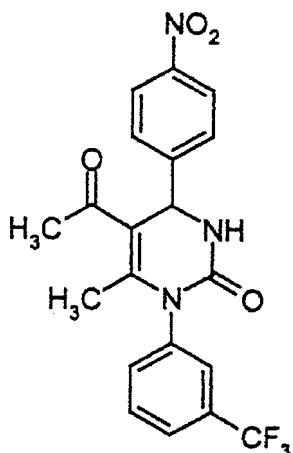
產率：8.75 克(理論值之 51%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.1 (t, 3H); 2.1 (s, 3H); 4.0 (m, 2H); 5.4 (d,
1H); 7.5-7.8 (m, 6H); 8.3 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (101)

實例 111

5-乙醯基-6-甲基-4-(4-硝基苯基)-2-酮基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫嘧啶



5 使 0.407 克(2.0 毫莫耳) N-[3-(三氟甲基)苯基]脲、
 0.302 克(2.0 毫莫耳) 4-硝基苯甲醛、0.2 克(2.0 毫莫耳)
 2,4-戊二酮與 0.4 克多磷酸乙酯懸浮於 20 毫升 THF 中。
 攪拌下，回流加熱此混合物 18 小時。於冷卻至室溫後，
 真空去除溶劑，其殘留物於矽石上利用管柱層析法予以純
 10 化，以環己烷/乙酸乙酯為溶洗液。

產率：0.302 克(理論值之 36%)

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.0 (s, 3H); 2.2 (s, 3H); 5.5 (d, 1H); 7.5-7.8 (m, 6H); 8.3 (m, 2H); 8.5 (d, 1H) ppm.

五、發明說明 (102)

C. 與醫藥組成物相關之操作實例

根據本發明之化合物可如下文所述轉化成醫藥組成物：

錠劑

5 組成

100 毫克實例 1 化合物、50 毫克乳糖(單水合物)、50 毫克玉米澱粉(原態)、10 毫克聚乙烯基吡咯啶酮(PVP 25) (得自 BASF, Ludwigshafen, Germany) 及 2 毫克硬脂酸鎂。

錠劑重 212 毫克，直徑 8 毫米，曲率半徑 12 毫米。

10 製備

以 5% PVP 於水中(m/m)之溶液，將活性成分、乳糖與澱粉粒化。乾燥後，使粒劑與硬脂酸鎂混合 5 分鐘。使用習知錠劑模壓機模製此混合物(錠劑規格如上)。所用模製力典型地為 15kN。

15 口服懸浮劑

組成

1000 毫克實例 1 化合物、1000 毫克乙醇(96%)、400 毫克 Rhodigel (黃原糖膠，得自 FMC, Pennsylvania, USA) 及 99 克水。

20 10 毫升口服懸浮劑提供 100 毫克根據本發明之化合物單一劑量。

製備

使 Rhodigel 懸浮於乙醇中，添加活性成分於該懸浮液中。攪拌下，添加水。持續攪拌約 6 小時，至 Rhodigel

五、發明說明 (103)

完全膨脹為止。

[圖式簡單說明]

無

裝

計

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：
雜環衍生物)

本發明乃有關新穎之雜環衍生物，其製法及其於藥劑上，特別是用於治療慢性阻塞性肺部疾病、急性冠狀動脈症候群、急性心肌梗塞及心臟衰竭形成之用途。

英文發明摘要（發明之名稱：
Heterocyclic derivatives)

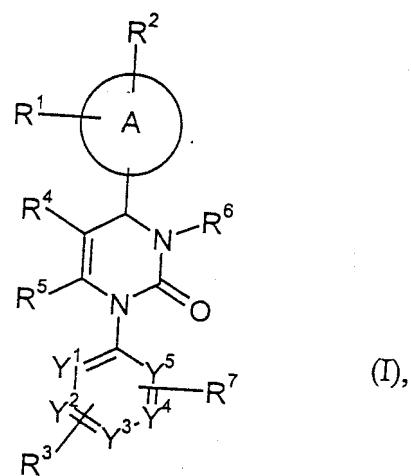
This invention relates to novel heterocyclic derivatives, processes for their preparation, and their use in medicaments, especially for the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction and heart failure development.

(一)、本案指定代表圖為：第_____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的
化學式：

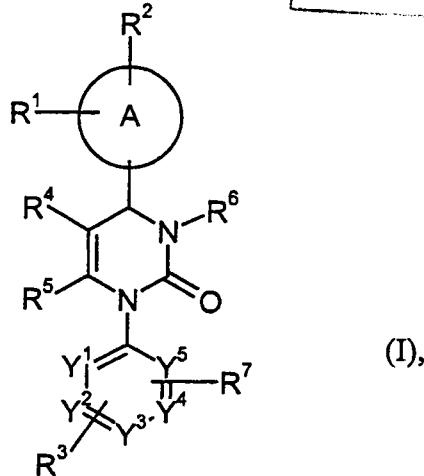


(民國 98 年 6 月 25 日送呈)
(Submitted on June 25, 2009)

六、申請專利範圍

1. 一種具下式(I)之化合物

98年6月25日修(更)正本



式中

A 代表苯基或吡啶基；

5 R¹、R²與R³各自獨立地代表氫、鹵素、硝基或氰基；

R⁴ 代表三氟甲基羰基、C₁-C₆-烷基羰基、羥羰基、
胺羰基、氰基、苯基羰基、嗎啉基羰基、咪唑基
羰基、呋喃基羰基、苯并噻唑基、經 C₁-C₄-烷基
取代之噁二唑基、視情況經 C₁-C₄-烷氧基取代之
10 單-或二-C₁-C₄-烷基胺羰基、或視情況經羥基、
氨基、二-C₁-C₄-烷胺基、C₁-C₄-烷氧羰基、胺羰
基、C₁-C₄-烷基胺羰基、C₁-C₄-烷基羰基-C₁-C₄-烷
胺基、C₁-C₄-烷基羥胺基、C₃-C₈-環烷基、吡啶
基、吡唑基、三唑基、視情況經酮基取代之吡咯
15 吡啶基、或經 C₁-C₄-烷基取代之咪唑基所取代之
C₁-C₆-烷氧基羰基；

R⁵ 代表氨基或視情況經鹵素、二-C₁-C₆-烷胺基或苯
基胺基取代之 C₁-C₄-烷基；

六、申請專利範圍

R^6 代表氫、甲醯基、二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、N-(C₁-C₄-烷基磺醯基)-N-(C₁-C₄-烷基)-胺羧基、嗎啉基羧基、單-或二-C₁-C₄-烷基胺羧基、視情況經 C₁-C₄-烷氧基取代之 C₁-C₆-烷基羧基、或視情況經胺基、氰基、羥羧基、胺羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、二-C₁-C₄-烷胺基、C₁-C₄-烷胺基羧基、二-C₁-C₄-烷胺基-C₁-C₄-烷胺基羧基、C₁-C₄-烷氧基 C₁-C₄-烷胺基羧基、苯基、吡啶基或咪唑基取代之 C₁-C₆-烷基；

10 或

R^6 代表具下式之基團



15 式中

R^{6A} 紣選自 C₁-C₆-烷基，及

R^7 代表鹵素、硝基、或視情形經鹵素取代之 C₁-C₆-烷基；

及

20 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 與 Y^5 代表 CH，

及其鹽、水合物及/或溶劑合物與其互變異構形式。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中

六、申請專利範圍

A 代表苯基或吡啶基；

R¹、R²與R³各自獨立地代表氫、鹵素、硝基、或氰基；

R⁴ 代表 C₁-C₆-烷基羧基、羥羧基、胺羧基、氰基、苯基羧基、嗎啉基羧基、咪唑基羧基、呋喃基羧基、苯并噁唑

5 基、經 C₁-C₄-烷基取代之噁二唑基、視情況經 C₁-C₄-烷
氧基取代之單-或二-C₁-C₄-烷基胺羧基、或視情況經羥
基、氰基、二-C₁-C₄-烷胺基、C₁-C₄-烷氧羧基、胺羧
基、C₁-C₄-烷基胺羧基、C₁-C₄-烷基羧基-C₁-C₄-烷胺基、
C₁-C₄-烷基羥胺基、C₃-C₈-環烷基、吡啶基、吡唑基、三
10 喹基、視情況經酮基取代之吡咯啶基、或經 C₁-C₄-烷基
取代之咪唑基所取代之 C₁-C₆-烷氧基羧基；

R⁵ 代表 C₁-C₄-烷基，其可被一至三個相同或不同之選自包
括鹵素、二-C₁-C₆-烷胺基或苯基胺基之基團取代；

或

15 R⁵ 代表胺基；

R⁶ 代表氫、甲醯基、二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₁-C₆-烷氧羧
基、N-(C₁-C₄-烷基磺醯基)-N-(C₁-C₄-烷基)-胺羧基、嗎啉
基羧基、單-或二-C₁-C₄-烷基胺羧基、視情況經 C₁-C₄-烷
氧基取代之 C₁-C₆-烷基羧基、或視情況經胺基、氰基、
20 羥羧基、胺羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、二-C₁-C₄-烷胺基、
C₁-C₄-烷胺基羧基、二-C₁-C₄-烷胺基-C₁-C₄-烷胺基羧基、
C₁-C₄-烷氧基 C₁-C₄-烷胺基羧基、苯基、吡啶基或咪唑基
取代之 C₁-C₆-烷基；

或

六、申請專利範圍

R⁶ 代表具下式之基團



式中

5 R^{6A} 稱選自 C₁-C₆-烷基，及

R⁷ 代表鹵素、硝基、或 C₁-C₆-烷基，其中 C₁-C₆-烷基可進一步被一至三個相同或不同之選自鹵素之基團取代；

及

10 Y¹、Y²、Y³、Y⁴ 與 Y⁵ 各自獨立地代表 CH。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中

A 代表苯基或吡啶基；

R¹、R² 與 R³ 各自獨立地代表氫、氟、氯、溴、硝基或氰基；

R⁴ 代表 C₁-C₆-烷基羧基、羥羧基、胺羧基、視情況經 C₁-

15 C₄-烷氧基取代之單-C₁-C₄-烷基胺羧基、氰基、或可被一至三個相同或不同之選自包括 C₃-C₈-環烷基、羥基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧羧基、二-C₁-C₄-烷胺基、吡啶基、吡唑基、三唑基、視情況經酮基取代的吡咯啶基、及經 C₁-C₄-烷基取代的咪唑基之基團取代之 C₁-C₆-烷氧基羧基；

20 R⁵ 代表甲基或乙基；

R⁶ 代表氫、二-C₁-C₄-烷基胺羧基、視情況經 C₁-C₄-烷氧基

六、申請專利範圍

取代的 C₁-C₆-烷基羧基、嗎啉基羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、或可被一至三個相同或不同之選自包括雜芳基、羥基、羥羧基、C₁-C₆-烷氧羧基、胺羧基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基、氟基、氨基、及二-C₁-C₄-烷胺基之基團取代之
5 C₁-C₆-烷基；

或

R⁶ 代表具下式之基團

式中

10 R^{6A} 稱選自 C₁-C₄-烷基，R⁷ 代表鹵素、硝基、三氟甲基、甲基或乙基；
及Y¹、Y²、Y³、Y⁴ 與 Y⁵ 各自代表 CH。

4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中

15 A 代表苯基或吡啶基環；

R¹ 與 R³ 各自代表氫；R² 代表氟、氯、溴、硝基或氰基；R⁴ 代表氰基、C₁-C₄-烷基羧基或 C₁-C₄-烷氧基羧基，其中20 C₁-C₄-烷氧基羧基可被選自包括羥基、C₁-C₄-烷氧基、C₁-C₄-烷氧羧基、二-C₁-C₄-烷胺基、吡啶基、吡唑基、三唑基、視情況經酮基取代之吡咯啶基、及經-C₁-C₄-烷基取代之咪唑基之基團取代；

六、申請專利範圍

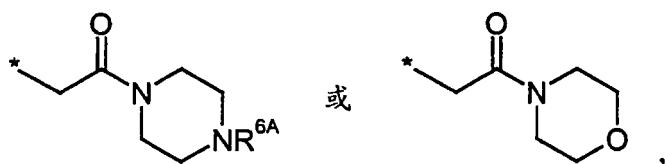
R^5 代表甲基；

R^6 代表氫、二-C₁-C₄-烷基胺羧基、C₁-C₄-烷基羧基、C₁-C₄-烷氧羧基，或可被選自包括吡啶基、咪唑基、羥羧基、胺羧基、單-及二-C₁-C₄-烷基胺羧基、氨基、及二-C₁-C₄-烷胺基之基團取代之-C₁-C₄-烷基；

5

或

R^6 代表具下式之基團



式中

10 R^{6A} 係選自甲基，

R^7 代表三氟甲基或硝基；

及

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 與 Y^5 各自代表 CH。

5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中 A
15 為苯及或吡啶基。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中 R^1
為氫。

7. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中 R^2
為氰基。

20 8. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中 R^3
為氫。

9. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中 R^4

六、申請專利範圍

為視需要被羥基取代之 C₁-C₄-烷氧羰基或其中 R⁴ 為 C₁-C₄-烷基羥基。

10. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中 R⁵ 為甲基。

5 11. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中 R⁶ 為氫。

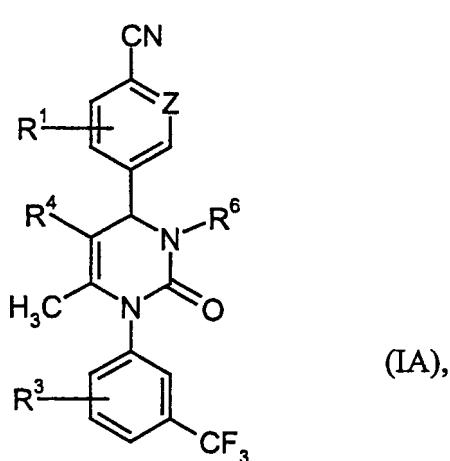
12. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之式(I)化合物，其中 R⁷ 為三氟甲基或硝基。

13. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為

10 5-{5-乙醯基-6-甲基-2-氨基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-4-嘧啶基}-2-吡啶甲腈及其鹽類、水合物及/或溶劑合物及互變異構形式。

14. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物為 (+)-5-{5-乙醯基-6-甲基-2-氨基-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氫-4-嘧啶基}-2-吡啶甲腈及其鹽類、水合物及/或溶劑合物及互變異構形式。

15 15. 一種具下式(IA)之化合物



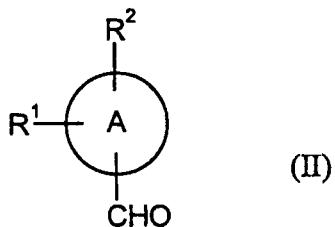
六、申請專利範圍

式中

Z 代表 CH 或 N；及

 R^1 、 R^3 、 R^4 與 R^6 具有申請專利範圍第 1 至 12 項指示之意義。

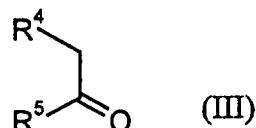
5 16. 一種合成分別如申請專利範圍第 1 至 15 項界定之式(I)或式(IA)化合物之方法，該方法包括使具下式(II)之化合物



式中

10 A 、 R^1 與 R^2 具有申請專利範圍第 1 至 15 項指示之意義；

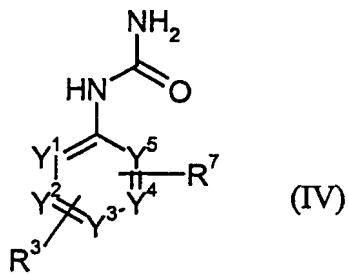
與具下式(III)之化合物



式中

15 R^4 與 R^5 具有申請專利範圍第 1 至 15 項指示之意義；及具下式(IV)之化合物

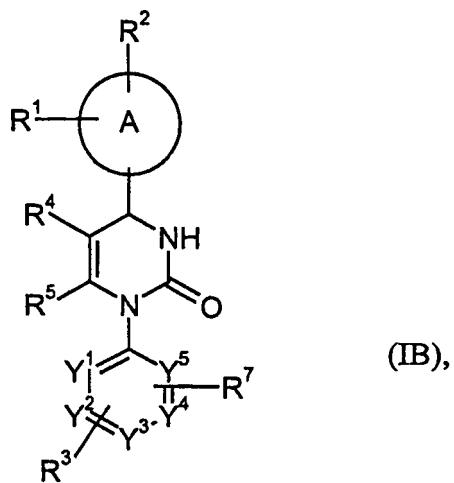
六、申請專利範圍



式中

R^3 、 R^7 、及 Y^1 至 Y^5 具有申請專利範圍第 1 至 15 項指示之意義；

5 於酸存在下，以三成分/一個步驟反應，或者連續反應，得到具下式(IV)之化合物



式中

10 A 、 R^1 至 R^5 、 R^7 、及 Y^1 至 Y^5 具有申請專利範圍第 1 至 15 項指示之意義；

隨後視需要使式(IV)化合物與具下式(V)之化合物



式中

R^{6*} 具有如申請專利範圍第 1 至 15 項指示之 R^6 之意

六、申請專利範圍

義，惟不代表氫；及

X 代表釋離基，例如鹵素、對甲苯磺醯基、甲磺醯基或硫酸根；

於鹼存在下進行反應。

- 5 17. 一種用於治療與人類嗜中性白血球彈性蛋白酶(HNE)活性相關的疾病之組成物，其含有如申請專利範圍第1至15項界定之至少一種式(I)或(IA)化合物及藥理上可接受之稀釋劑。
18. 根據申請專利範圍第17項之組成物，係供治療急性及慢性炎症、缺血性及/或改組病變(remodeling processes)。
19. 一種製備根據申請專利範圍第17及18項之組成物之方法，其特徵為使如申請專利範圍第1至15項界定之式(I)或(IA)化合物連同習知佐劑一起成為適當施用形式。
- 15 20. 一種使用如申請專利範圍第1至15項界定之式(I)或(IA)化合物製備藥物之用途，該藥物係用於治療與人類嗜中性白血球彈性蛋白酶(HNE)活性相關的疾病。
21. 根據申請專利範圍第20項之用途，係用於製備藥物以治療急性及慢性炎症、缺血性及/或改組病變。
- 20 22. 根據申請專利範圍第21項之用途，其中該病變為慢性阻塞性肺病、急性冠狀動脈症候群、急性心肌梗塞或心臟衰竭形成。
23. 根據申請專利範圍第18項之組成物，其係供調控人類

裝

討

線

六、申請專利範圍

及動物之慢性阻塞性肺病、急性冠狀動脈症候群、急性心肌梗塞或心臟衰竭形成。

裝

計

線