

申請日期: P2. 8. 1P	IPC分類
申請案號: P21226P2	(090239/42 'A61K31/505

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 200410946

一、 發明名稱	中文	化合物
	英文	Compounds
二、 發明人 (共8人)	姓名 (中文)	1. 伊安德 2. 吉格瑞
	姓名 (英文)	1. Andrew John EATHERTON 2. Gerard Martin Paul GIBLIN
	國籍 (中英文)	1. 2.
	住居所 (中文)	1. 英國賀佛斯郡衛爾市富萊區 2. 英國賀佛斯郡衛爾市富萊區
	住居所 (英文)	1. GlaxoSmithKline, The Frythe, Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR, U.K. 2. GlaxoSmithKline, The Frythe, Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR, U.K.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 葛蘭素集團公司
	名稱或 姓名 (英文)	1. Glaxo Group Limited
	國籍 (中英文)	1. 英國 GB
	住居所 (營業所) (中文)	1. 英國米度斯城葛林佛市柏肯里街葛蘭素大樓 (本地址與前向貴局申請者相同)
	住居所 (營業所) (英文)	1. Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, UK
	代表人 (中文)	1. 羅大衛
	代表人 (英文)	1. David Roberts



92415(9GLAGL) 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8人)	姓 名 (中文)	3. 葛理察 4. 米威廉
	姓 名 (英文)	3. Richard Howard GREEN 4. William Leonard MITCHELL
	國 籍 (中英文)	3. 4.
	住居所 (中 文)	3. 英國賀佛斯郡史坦納市剛恩木路 4. 英國賀佛斯郡衛爾市富萊區
	住居所 (英 文)	3. GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, U.K. 4. GlaxoSmithKline, The Frythe, Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR, U.K.
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)	

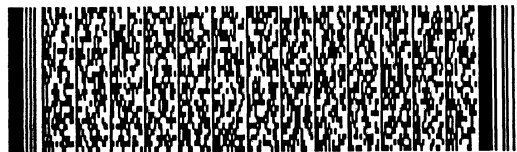


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(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8人)	姓 名 (中文)	5. 那艾倫 6. 魯戴瑞
	姓 名 (英文)	5. Alan NAYLOR 6. Derek Anthony RAWLINGS
	國 籍 (中英文)	5. 6.
	住居所 (中 文)	5. 英國賀佛斯郡史坦納市剛恩木路 6. 英國賀佛斯郡衛爾市富萊區
	住居所 (英 文)	5. GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, U. K. 6. GlaxoSmithKline, The Frythe, Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR, U. K.
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)	



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8人)	姓 名 (中 文)	7. 史布萊 8. 魏安德
	姓 名 (英 文)	7. Brian Peter SLINGSBY 8. Andrew Richard WHITTINGTON
	國 籍 (中 英 文)	7. 8.
	住居所 (中 文)	7. 英國賀佛斯郡衛爾市富萊區 8. 英國賀佛斯郡史坦納市剛恩木路
	住居所 (英 文)	7. GlaxoSmithKline, The Frythe, Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR, U.K. 8. GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, U.K.
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)	



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	2002/08/21	0219501.4	有
英國 GB	2003/04/24	0309326.7	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、主張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

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

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：

寄存日期：

無

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)

本發明係關於新穎之嘮啉衍生物、含其之醫藥組成物與其用於治療疾病(特別是疼痛)之用途，這類疾病是直接或間接的受到增加或減少大麻素受體的活性所引起者。

大麻素是存在於印度麻(Indian cannabis, Cannabis sativa)中會影響精神狀態之一類特殊的化合物，包含約 60 種不同的分子，最具代表性者為大麻酚(cannabinol)、大麻二醇(cannabidiol)與四氫大麻酚之許多的異構物，知道大麻具有治療活性可回溯至 5000 年前的中國古代，當時大麻被用於治療氣喘、偏頭痛與一些婦科疾病，這些用途在 1850 年左右衍變使用大麻萃取物被包含於 US 藥典並被保留直到 1947 年。

已知大麻素對各種系統及/或器官會造成不同的影響，最重要的影響是對中樞神經系統與對心血管系統之影響，這些影響包括改變記憶與認知、興奮快感、與鎮靜作用，大麻素也會增加心跳速率與改變全身的動脈血壓，也發現到周圍的影響關係至支氣管收縮、免疫調節、與發炎，也經證明大麻素有減少眼內壓與影響呼吸與內分泌系統之能力，可參考，例如 L.E. Hollister, Health Aspects of Cannabis, Pharmacological Reviews, Vol. 38, pp. 1-20, (1986)，最近發現，大麻素壓制細胞的與荷爾蒙免疫反應並顯現抗-發炎的性質，Wirth et al., Antiinflammatory Properties of Cannabichrome, Life Science, Vol. 26, pp. 1991-1995, (1980)。

撇開前述的益處，大麻的治療用途是有爭議的，一方

五、發明說明(2)

面是由於有關的作用於精神上的效果(引起依賴與成癮性)，也由於大量尚未被完全釐清的副作用，雖然此領域中的工作自 1940 年代起即在進行，證據顯示大麻素對末梢神經的效果為直接介入，而非續發於 CNS 之影響，受限於缺少受體鑑定，缺乏相關的內源的大麻素配體資訊與，直到最近，缺乏受體亞型選擇性化合物。

第一種大麻素受體被發現主要是位於大腦中，於神經細胞內且，僅有少量位於末梢神經內，就其位置來看，被稱之為中央的受體("CB1")，見 Matsuda 等人的"Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA," Nature, Vol. 346, pp. 561-564 (1990)，第二種大麻素受體("CB2")被確定於脾臟中出現，且被假設用於調節大麻素的非作用精神的效果，見 Munro 等人的"10 Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids," Nature, Vol. 365, pp. 61-65 (1993)。

最近，可同時作為兩種大麻素受體的興奮劑之一些化合物被製備，例如，已知使用二氫吡咯-(1,2,3-d,e)-1,4-苯並噁吡的衍生物用於治療青光眼與使用 1,5-二苯基-吡唑作為免疫調節劑或影響精神劑用於治療各種的神經病變、偏頭痛、癲癇、青光眼等等，分別可參考美國專利 No. 20 5,112,820 與 EP 576357，然而，由於這些化合物同樣作用於 CB1 與 CB2，它們會導致非常嚴重的影響精神作用。

前面的指示與免疫系統中 CB2 的優先位置確認 CB2 對於不同來源之刺激，在調節免疫與抗發炎反應中為特定的

五、發明說明 (3)

角色。

受疼痛困擾的病患族群的總大小相當龐大(幾乎有 300 億)，包括背痛、骨-關節疼痛與術後疼痛，神經病變疼痛(因神經損傷所造成者，例如因糖尿病、HIV、肝炎感染、
5 或中風造成者)較少，但也佔了一大部分，例如癌痛。

引起疼痛徵狀的病變機制可區分成兩大類：

--發炎的组织反應之組分(發炎性疼痛)；

--某些型式的神經損傷造成之結果(神經病變疼痛)。

慢性炎性疼痛主要包括骨-關節的、慢性下背部疼痛與
10 風濕性關節炎，此疼痛是由急性與進行中的傷害及/或發炎所起，它們可能同時為自發的與受刺激挑起的疼痛。

至於生理過度激動性造成之潛在的病理過度敏感性並釋放炎性媒質物，其更促進過度激動性，CB2 受體被表現於炎性細胞(T 細胞，B 鈣，巨噬細胞，肥胖細胞)且透過
15 細胞的交互作用/炎性媒質物釋放的抑制作用媒介免疫抑制，CB2 也表現於感覺神經末梢並因此直接抑制痛覺過敏。

檢視免疫調節、發炎、骨質疏鬆、腎與其他疾病狀況中的 CB2 的角色，就大麻素作用於能調節不同官能效果的受體之事實，且就 CB2 與 CB1 間之低同源現象，發展
20 一類對特定的受體亞型具選擇性的藥物之重要性是相當明顯的，目前可取得的天然或合成的大麻素之無法充分符合這種機能要求，是由於其對兩種受體均具活性。

基於以上的說明，對於能選擇地調節大麻素受體之化

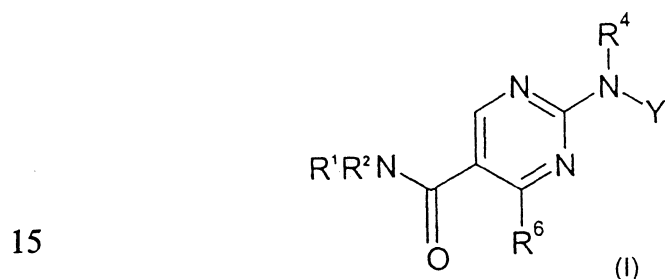
五、發明說明 (4)

合物類仍有需求，故，也及於與此病理相關之受體，於是，CB2 調節物提供了向免疫、發炎、骨質疏鬆、腎缺血與其他病理生理狀況之藥物療法的唯一方法。

本發明提供新穎的式(I)之嘓啶衍生物類及其藥學可接受的衍生物，含這類化合物或衍生物之藥學組成物，與其作為 CB2 受體調節物(其可供治療多種的疾病)之用途。

本發明更包含一種供治療動物(包括人類)之受 CB2 受體媒介之疾病的方法，其係包含對有需要的動物投與有效量的式(I)之化合物或其藥學可接受的衍生物類。

10 本發明提供具式(I)的化合物：



其中：

Y 為苯基，選擇地經取代一、二或三個取代基；

20 R^1 為選自氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基與經鹵素取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 $(CH_2)_m R^3$ ，其中 m 為 0 或 1；

或 R^1 與 R^2 一起與其附接的 N 形成選擇地經取代之 4-至 8-員非芳族雜環基環；

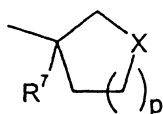
R^3 為選擇地經取代之 4-至 8-員非芳族雜環基環，選擇

五、發明說明(5)

地經取代之 C_{3-8} 環烷基，選擇地經取代之直鏈或支鏈的 C_{1-10} 烷基， C_{5-7} 環烯基或 R^5 ；

R^4 為選自氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，或經鹵素取代的 C_{1-6} 烷基， $COCH_3$ ，與 SO_2Me ；

5 R^5 為



其中 p 為 0，1 或 2 且 X 為 CH_2 或 O ；

R^6 為甲基，氯或 CH_xF_n ，其中 n 為 1，2，或 3， x 為
10 0，1 或 2 且 n 加 x 至多達 3；

R^7 為 OH ， C_{1-6} 烷氧基， $NR^{8a}R^{8b}$ ， $NHCOR^9$ ， $NHSO_2R^9$ ， SO_qR^9 ；

R^{8a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{8b} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

15 R^9 為 C_{1-6} 烷基；

q 為 0，1 或 2；

以及其藥學可接受的鹽。

於一特別的具體實例， Y 為經取代的苯基。

於一特別的具體實例， Y 為經取代 1 或 2 個取代基，
20 如果為單取代時，特殊具體實例中的取代基係位於 3-位置，如果為雙-取代時，特殊具體實例中的取代基係位於 2-與 4-位置。

當 Y 為經取代時，取代基或取代基(們)宜選自 C_{1-6} 烷基，經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，氰基，鹵

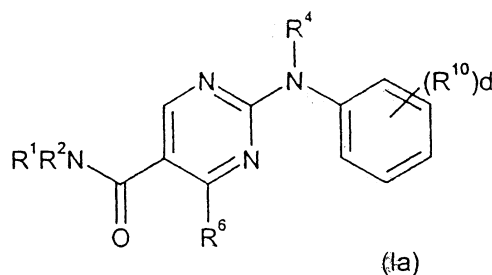
五、發明說明(6)

素， C_{1-6} 烷基烷基磺基， $-CONH_2$ ， $-NHCOCH_3$ 與 $-COOH$ ，此外，取代基或取代基(們)可被選自經鹵素取代之 C_{1-6} 烷基，與 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ ，其中 R^{8a} 與 R^{8b} 的定義如前，此外，取代基或取代基(們)可以是 SC_{1-6} 烷基。

- 5 於一特別的具體實例，Y 為經氯，氟，溴，氰基， CF_3 ，甲基， CF_3O- 或 SCH_3 與甲氧基取代，更佳為經鹵素，氰基或甲氧基取代。

式(I)化合物中的一特別的具體實例為具式(Ia)的化合物：

10



15

其中：

R^1 為選自氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基與經鹵素取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 $(CH_2)_mR^3$ ，其中 m 為 0 或 1；

- 20 或 R^1 與 R^2 一起與其附接的 N 形成選自下列之 4-至 8-員之非芳族環：雜氮環丁烷基，吡咯啉基，嗎啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基，四氫吡啶基，雜氮平(azapine)，雜氧平(oxapine)，雜氮環辛烷基，雜氮氧環辛烷基與雜氮硫環辛烷基，其中任一者可為無取代或經取代一、二或三個

五、發明說明(7)

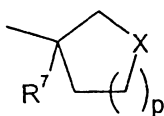
選自下列的取代基： C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，氰基，鹵素，磺醯基，甲基磺醯基， $NR^{8a}R^{8b}$ ， $NHCOCH_3$ ， $(=O)$ ，與 $-CONHCH_3$ 。

- R^3 為 2-或 3-雜氮環丁烷基，雜氧環丁烷基(oxetanyl)，
 5 雜硫環丁烷基(thioxetanyl)，雜硫環丁烷基-s-氧化物
 (thioxetanyl-s-氧化物)，雜硫環丁烷基-s,s-二氧化物，二氧
 戊烷基，吡咯啉基，四氫呋喃基，四氫硫苯基，嗎啉基，
 六氫吡啶基，六氫吡嗪基，四氫吡喃基，四氫硫吡喃基，
 硫嗎啉基，硫嗎啉基-s,s-二氧化物，四氫吡啶基，雜氮平
 10 (azapine)，雜氧平(oxapine)，雜氮環辛烷基，雜硫環辛烷
 基，雜氧環辛烷基，雜硫環辛烷基， C_{3-8} 環烷基，直鏈或
 支鏈的 C_{1-10} 烷基， C_{5-7} 環烯基或 R^5 ，其中任一者可為無
 取代或經取代一、二或三個選自下列的取代基： C_{1-6} 烷
 基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，氰基，鹵素，磺醯基，甲基磺醯
 15 基， $NR^{8a}R^{8b}$ ， $NHCOCH_3$ ， $(=O)$ ，與 $-CONHCH_3$ 。

R^{10} 為選自 C_{1-6} 烷基，經鹵素取代的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷
 氧基，羥基，氰基，鹵素， C_{1-6} 烷基磺醯基， $-CONH_2$ ， $-$
 $NHCOCH_3$ ， $-COOH$ ，經鹵素取代的 C_{1-6} 烷氧基， SC_{1-6} 烷
 基與 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ ；

- 20 R^4 為選自氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，或經鹵素取代的
 C_{1-6} 烷基， $COCH_3$ ，與 SO_2Me ；

R^5 為



五、發明說明(8)

其中 p 為 0, 1 或 2 且 X 為 CH₂ 或 O;

R⁶ 為甲基, 氯或 CH_xF_n, 其中 n 為 1, 2, 或 3, x 為 0, 1 或 2 且 n 加 x 至多達 3;

R⁷ 為 OH, C₁₋₆ 烷氧基, NR^{8a}R^{8b}, NHCOR⁹,
5 NHSO₂R⁹, SO₂qR⁹;

R^{8a} 為 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R^{8b} 為 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R⁹ 為 C₁₋₆ 烷基;

q 為 0, 1 或 2;

10 d 為 0, 1, 2 或 3;

以及其藥學可接受的鹽。

於一特別的具體實例, R¹ 為經取代的苯基。

於一特別的具體實例, R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基或氫, 更佳為甲基或氫, 甚至更佳為氫。

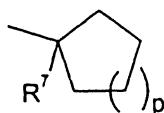
15 或 R¹ 與 R² 一起與其附接的 N 形成選擇地經取代之 5-或 6-員之非芳族雜環基環。

當 R¹ 與 R² 一起與其附接的 N 形成經取代之 4-至 8-員之非芳族的雜環基環, 或當 R³ 為經取代時, 取代基宜選自: C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷氧基, 羥基, 氰基, 鹵素或磺醯基,
20 基, 另外的選擇的取代基可選自: 甲基磺醯基, NR^{8a}R^{8b}, NHCOCH₃, (=O), 或-CONHCH₃。

於一特別的具體實例中, R³ 為 CH_xF_n, 例如 CF₃, CHF₂, CH₂F, 更佳地為 CF₃。

於一特別的具體實例中, R⁵ 為

五、發明說明(9)



其中 p 為 0, 1 或 2;

5 於一特別的具體實例中, R^7 為 OH。

於一特別的具體實例中, R^3 為選擇地經取代之 4-至 8-員非芳族的雜環基, 選擇地經取代之 C_{3-8} 環烷基, 選擇地經取代之直鏈或支鏈的 C_{1-10} 烷基或 R^5 。

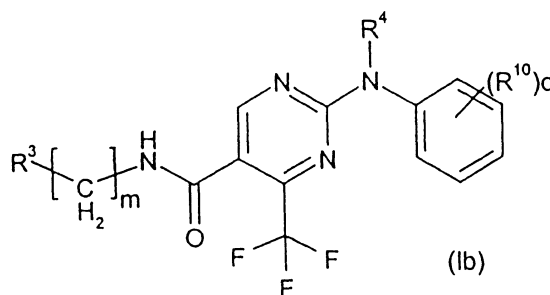
於一特別的具體實例, 其中 R^3 為選擇地經取代之 C_{3-8}
10 環烷基或選擇地經取代之 4-至 8-員非芳族的雜環基, m 為 1。

於一特別的具體實例, 其中 R^3 為選擇地經取代之 C_{3-8} 環烷基或選擇地經取代之 4-至 6-員非芳族的雜環基。

於一特別的具體實例, R^1 與 R^2 一起與其附接的 N 形成選自下列之 4-至 8-員非芳族的雜環基環: 吡咯啉基, 嗎
15 啉基, 六氫吡啶基, 六氫吡啶基與四氫吡啶基。

於一特別的具體實例, 當 R^3 為非芳族的雜環基時, 其係選自: 吡咯啉基, 四氫呋喃基, 四氫硫苯基, 嗎啉基, 六氫吡啶基, 六氫吡啶基, 四氫吡喃基, 四氫硫吡喃基, 硫嗎啉基, 硫嗎啉基-s,s-二氧化物, 四氫吡啶基。

20 式(I)化合物中的一特別的具體實例為具式(Ib)的化合物:



五、發明說明 (10)

其中：

R^3 為吡咯啉基，四氫呋喃基，四氫硫苯基，嗎啉基，六氫吡啶基，六氫吡嗪基，四氫吡喃基，四氫硫吡喃基，硫嗎啉基，硫嗎啉基-s,s-二氧化物，四氫吡啶基， C_{3-8} 環
5 烷基，其中任一者可為無取代或經取代一、二或三個選自下列的取代基： C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，氰基，鹵素，磺醯基，甲基磺醯基， $NR^{8a}R^{8b}$ ， $NHCOCH_3$ ， $(=O)$ ，與 $-CONHCH_3$ 。

R^{10} 為選自氯，氟，溴，氰基， CF_3 ，甲基， CF_3O- 或
10 SCH_3 與甲氧基；

R^4 為選自氫或甲基；

R^{8a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{8b} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

m 為 0 或 1；

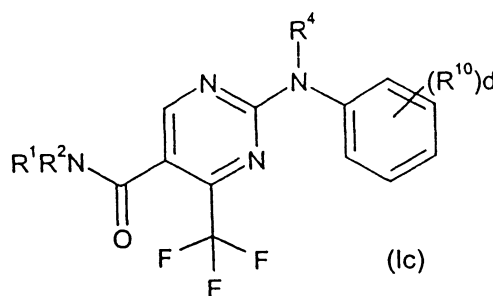
15 d 為 0，1，2 或 3；

以及其藥學可接受的衍生物。

於一特別的具體實例，m 為 1。

式(I)化合物中的一特別的具體實例為具式(Ic)的化合物：

20



五、發明說明 (11)

其中：

R^1 與 R^2 一起與其附接的 N 形成選自下列之 5-或 6-員之非芳族雜環基環：吡咯啉基，嗎啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基與四氫吡啶基，其中任一者可為無取代或經取代一、二或三個選自下列的取代基： C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，氰基，鹵素，磺基，甲基磺基， $NR^{8a}R^{8b}$ ， $NHCOCH_3$ ， $(=O)$ ，與 $-CONHCH_3$ 。

R^{10} 為選自氯，氟，溴，氰基， CF_3 ，甲基， CF_3O- 或 SCH_3 與甲氧基；

10 R^4 為氫或甲基；

R^{8a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{8b} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

d 為 0，1，2 或 3；

以及其藥學可接受的衍生物。

15 於一明確的化合物具體實例，為其具有對 CB2 的選擇性優於對 CB1 之選擇性，較佳地為具有 100 倍的選擇性，即，式(I)化合物對無性繁殖的人類大麻素 CB2 受體的 EC50 值至少 100 倍於對無性繁殖的人類大麻素 CB1 受體的 EC50 值或對於在 CB1 受體具有少於 10% 的有效性。

20 除非另有指示，本發明中使用下面的定義予以說明。

“藥學可接受的衍生物”代表式(I)化合物之任一種藥學可接受的鹽、酯、這類酯之鹽或溶劑化物，或任一其他化合物，其在投與給對象後能(直接或間接)提供式(I)之化合物或其具活性的代謝物或其殘基者。

五、發明說明 (12)

精於本技藝者可察覺，式(I)的化合物可在化合物中的任一官能基加以修飾成其藥學可接受的衍生物，且式(I)的化合物可在多於一處被衍化。

可察覺的是，供藥學用途時，上述的鹽類係指生理可接受的鹽類，但其他非生理可接受的鹽類也有用處，例如，用於製備式(I)的化合物與其生理可接受的鹽類，生理可接受的鹽類包括那些在 Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 中揭露者，”藥學可接受的鹽類”一詞係指由藥學可接受的無毒性鹼類(包括無機鹼類與有機鹼類)製得之鹽類，從無機鹼類衍生的鹽類包括與鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳的鹽類、亞錳、鉀、鈉、鋅等形成之鹽類，衍生自藥學可接受的有機無毒性的鹼類包括一級、二級、與三級胺類，經取代之胺類，包括天然出現的經取代之胺類，環胺類，與鹼性離子交換樹脂類，例如精胺酸，內鹽，咖啡因，膽鹼，N,N'-二苯甲基乙二胺，二乙基胺，2-二乙基胺基乙醇，2-二甲基胺基乙醇，乙醇胺，乙二胺，N-乙基-嗎啉，N-乙基六氫吡啶，還原葡糖胺，葡萄糖胺，組胺酸，海巴明(hydrabamine)，異丙基胺，離胺酸，甲基還原葡糖胺，嗎啉，六氫吡啶，六氫吡啶，多胺樹脂，普卡因，嘌呤，可可鹼，三乙基胺，三甲基胺，三丙基胺，三甲醇胺基甲烷等，當本發明的化合物為鹼性物質時，其也可能與藥學可接受的無毒性酸類(包括無機與有機的酸類)形成鹽類，這類酸類包括乙酸，苯磺酸，苯甲酸，樟腦磺酸，檸檬酸，

五、發明說明 (13)

乙磺酸，反丁烯二酸，葡萄糖酸，戊二酸，氫溴酸，氫氯酸，羥基乙磺酸，乳酸，順丁烯二酸，蘋果酸，扁桃酸，甲磺酸，粘酸，硝酸，巴莫酸(pamoic)，泛酸，磷酸，琥珀酸，硫酸，酒石酸，對甲苯磺酸等。

- 5 藥學可接受的鹽類之較佳的實例包括那些與銨，鈣，鎂鉀與鈉形成之鹽類與那些形成自下列酸類者：順丁烯二酸，反丁烯二酸，苯甲酸，抗壞血酸，巴莫酸，琥珀酸，氫氯酸，硫酸，雙亞甲基水楊酸，甲磺酸，乙磺酸，丙酸，酒石酸，水楊酸，檸檬酸，葡糖酸，天冬胺酸，硬脂
- 10 酸，棕櫚酸，分解烏磺酸，羥基乙酸，對-胺基苯甲酸，戊二酸，苯磺酸，環己基磺胺酸，磷酸與硝酸。

“鹵素或鹵基”一詞用於代表氟，氯，溴或碘。

- “烷基”一詞，作為基或基團之一部分，代表直鏈或支鏈烷基或其組合物，例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，
- 15 正丁基，異丁基，第二-丁基，第三-丁基，戊基，己基，1,1-二甲基乙基，或其混合的基。

- “烷氧基”一詞，作為基或基團之一部分，代表具有氧原子附接至鏈上之直鏈、支鏈或環形的烷基鏈，例如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，第二-丁氧基，第三-丁氧基，戊氧基，己氧基，環戊氧基或環己氧基。
- 20 基。

“環烷基”一詞代表封閉的非-芳族環，例如環丁基，環戊基，環己基或環庚基，或環辛基。

“環烯基”一詞，作為基或基團之一部分，代表非-芳族

五、發明說明 (14)

的環，含有至少一個 $\text{CH}=\text{CH}$ 部位，例如環丁烯基，環戊烯基，環己烯基或環庚烯基，或環辛烯基。

當 R^1 與 R^2 一起與其附接的 N 形成選擇的經取代的雜環基環時，此環中可選擇地含有 1, 2, 3 或 4 個另外的雜原子，此環可為飽和環或不飽和環，較佳地，另外的雜原子為選自氧、氮或硫，4-員的雜環基環的實例為雜氮環丁烷基，5-員的雜環基環包括吡咯啉基，6-員的雜環基環的實例為嗎啉基，六氫吡啶基或六氫吡啶基，另外的實例為四氫吡啶基，7-員的雜環基環為雜氮平(azapine)或雜氧平(oxapine)，8-員的雜環基環為雜氮環辛烷基，雜氮氧環辛烷基或雜氮硫環辛烷基。

當 R^3 為選擇地經取代的非-芳族的雜環基時，環中可含有 1, 2, 3 或 4 個雜原子，較佳地，雜原子係選自氧、氮或硫原子，4-員的基之實例為 2-或 3-雜氮環丁烷基，雜氧環丁烷基(oxetanyl)，雜硫環丁烷基(thioxetanyl)，雜硫環丁烷基-s-氧化物(thioxetanyl-s-氧化物)，雜硫環丁烷基-s,s-二氧化物，5-員的雜環基之實例為二氧戊烷基，吡咯啉基或四氫呋喃基或四氫硫苯基，6-員的雜環基之實例為嗎啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基，四氫吡喃基，四氫硫吡喃基，硫嗎啉基或硫嗎啉基-s,s-二氧化物，另外的實例為四氫吡啶基，7-員的雜環基之實例為雜氮平(azapine)或雜氧平(oxapine)，8-員的基之實例為雜氮環辛烷基，雜氮氧環辛烷基或雜氮硫環辛烷基，雜氧環辛烷基，或雜硫環辛烷基。

五、發明說明 (15)

本發明的明確具體實例化合物可選自：

1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-六氫吡啶-1-基甲酮；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基醯
5 胺；

1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-基甲
酮；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基醯
胺；

10 2-苯基胺基-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺；

1-[2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-
基甲酮；

1-[2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-
基甲酮；

15 1-[2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-
基甲酮；

1-[2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-
基甲酮；

1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-基-甲
20 酮；

1-[2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-基-甲
酮；

1-[2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-六氫吡啶-4-
基-甲酮；

五、發明說明 (16)

1-[2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-基-甲酮；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基醯胺；

2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基

5 醯胺；

2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基醯胺；

2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基醯胺；

10 2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基醯胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基醯胺；

2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基醯

15 胺；

2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基醯胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

20 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基醯胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

五、發明說明 (17)

2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

5 2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環(四氫吡喃-4-甲基)-醯胺；

2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(環己基甲基)-醯胺；

2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(環己基甲基)-醯胺；

15 2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基醯胺；

2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基醯胺；

2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基醯胺；

2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基醯胺；

2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基醯胺；

五、發明說明 (18)

2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基
醯胺；

2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基
醯胺；

5 2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基醯胺；

2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基醯
胺；

2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基醯
胺；

10 2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基醯
胺；

2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基醯
胺；

15 2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基醯
胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基醯
胺；

2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-
基甲基)-醯胺；

20 2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-
基甲基)-醯胺；

1-[2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-(嗎啉-4-
基)-甲酮；

2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基

五、發明說明 (19)

醯胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(1-羥基環己基甲基)-醯胺；

2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(1-羥基環己基甲基)-醯胺；

2-(3-氯-4-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺；

2-(3-氯-2-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺；

2-(5-氯-2-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺；

2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺；

2-(4-氯-2-三氟甲基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺；

2-(3-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基醯胺；

2-(3-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(3-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基醯胺；

2-(4-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基醯胺；

2-(4-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-

五、發明說明(20)

甲基)-醯胺；

2-(4-氟基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基-醯胺；

2-(3-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(3,5-雙-三氟甲基-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(3-溴-5-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

10 2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

15 2-(2-甲硫基-3-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(5-氟-2-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(環戊基甲基)-醯胺；

2-(3-氟-4-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

20 2-(3-氟-2-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(4-氟-3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(4-氟-3-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

五、發明說明(21)

喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基甲基-醯胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基甲基-5 醯胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基甲基-醯胺；

2-(5-氯-2-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺；

10 2-(3,5-二氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺；

2-(3-氯-4-三氟甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺；

2-(3-氯-4-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺；15

2-(3-氯-2-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺；

2-(3-氯-4-三氟甲基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺；

20 2-(3-氯-4-氟基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺；

2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺；

2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯

五、發明說明 (22)

胺；

2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-
醯胺；

2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-
5 醯胺；

2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-
醯胺；

2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-
醯胺；

10 2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-
醯胺；

2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-
醯胺；

2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-
15 醯胺；

2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基醯胺；

2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基醯
胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丙基醯胺；

20 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(3,3-二甲基丁
基)-醯胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸甲基-(四氫吡喃-
4-基甲基)-醯胺；

2-(2-氟-3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-

五、發明說明 (23)

- 4-基甲基)-醯胺；
- 2-(2-氟-5-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；
- 2-(3,5-二氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；
- 5 2-(4-氟-3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；
- 2-(4-三氟甲氧基-3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；
- 10 2-(4-氟基-3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；
- 2-(4-三氟甲基-3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；
- 2-(4-氟基-3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基
- 15 甲基-醯胺；
- 2-(2,4-二氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(1,1-二酮基-六氫-1H-硫吡喃-4-基)-醯胺；
- 2-(2,4-二氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺；
- 20 2-(2-氯-4-氟-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺；
- 2-(2,4-二氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺；
- 2-(2-氯-4-氟-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲

五、發明說明（24）

基-醯胺；

2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲
基-醯胺；

2-(2-氯-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲
5 基-醯胺；

2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲
基-醯胺；

2-(2-氯-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲
基-醯胺；

10 2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲
基-醯胺；

2-(2-溴-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲
基-醯胺；

2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲
15 基-醯胺；

2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-
4-基甲基)-醯胺；

2-(2-氯-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-
4-基甲基)-醯胺；

20 2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-
4-基甲基)-醯胺；

2-(2-氯-4-氟基-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡
喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(2-氯-4-三氟甲基-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四

五、發明說明(25)

氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(2-氯-4-氯基-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基
甲基-醯胺；

2-(2-溴-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲
5 基-醯胺；

2-(2-溴-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-
4-基甲基)-醯胺；

2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丙基甲基-醯
胺；

10 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丙基甲基-
醯胺；

2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-
醯胺；

2-(2-氯-3-三氟甲基-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環
15 己基甲基-醯胺；

2-(2-氯-4-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲
基-醯胺；

2-(4-氯-3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基
甲基-醯胺；

20 2-(5-氯-2-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲
基-醯胺；

2-(3-氯-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲
基-醯胺；

2-(3-氯-2-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲

五、發明說明 (26)

基-醯胺；

2-(2-氯-5-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲

基-醯胺；

2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-

5 基甲基)-醯胺；

2-(苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基-醯胺；

2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環
丁基甲基-醯胺；

2-(2-三氟甲基-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四

10 氫吡喃-4-基甲基)-醯胺；

2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫硫吡喃-4-
基甲基)-醯胺；

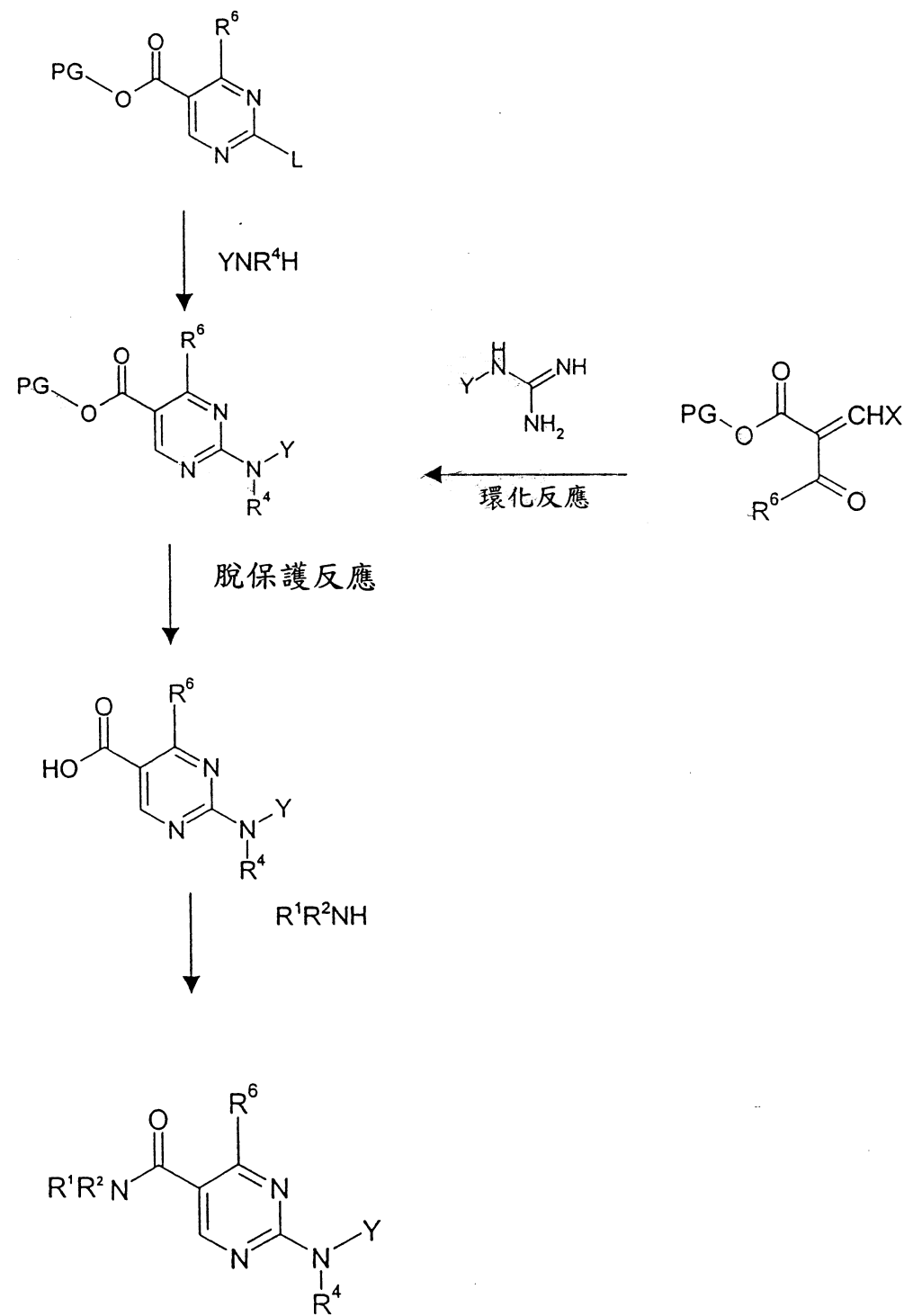
2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫硫吡
喃-4-基甲基)-醯胺；

15 以及其藥學可接受的衍生物類。

式(I)的化合物可根據陳述於下列圖表的方法製備：

五、發明說明 (27)

圖表 1：

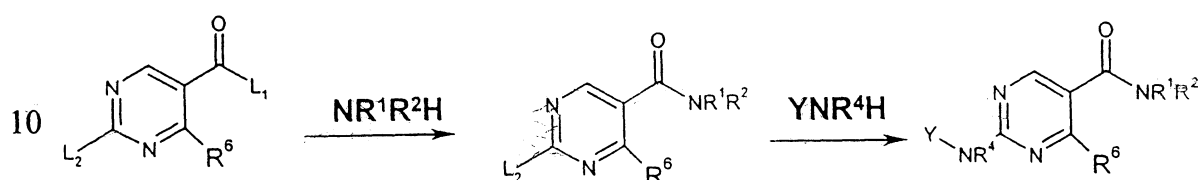


裝
計
線

五、發明說明(28)

當 L 為釋離基，例如鹵基時，PG 為保護基，例如甲基、乙基或苯甲基，X 為釋離基，例如鹵基、OC₁₋₆ 烷基，例如，O-甲基或 O-乙基或 NR^aR^b，其中 R^a 與 R^b 為分別獨立地選自 C₁₋₆ 烷基，例如甲基，且，R¹，R²，R⁴，R⁶ 與 Y 之定義同於式(I)中定義。

圖表 2：



當 L₁ 與 L₂ 為分別獨立地選自鹵素(例如氯)之釋離基時，R¹，R²，R⁴，R⁶ 與 Y 之定義同於式(I)中定義。

可了解的，本發明涵蓋式(I)化合物之所有異構物及其藥學可接受的衍生物類，包括所有的幾何的，互變的及光學的異構物，及其混合物(例如消旋異構物)，當式(I)化合物存在另外的手性中心時，本發明也包括所有可能出現之非對映立體異構物，包括其混合物，不同的異構物型可藉傳統方法予以分開或解析，或任何所給異構物可藉傳統的合成方法或藉立體專一性或不對稱合成法取得，本發明也包含經同位素標識的化合物類，其為完全相同於所述的式 I 化合物，但一或多個原子被取代成具不同原子量或質量數，通常為天然出現之原子者，可參與在本發明之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、碘與氯之同位素，

五、發明說明(29)

例如 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I 與 ^{125}I 。

含有上述的同位素及/或其他原子的同位素之本發明的化合物與這類化合物之藥學可接受的鹽類被涵蓋於本發明的範圍中，本發明的經同位素標識的化合物，例如，帶有具放射活性同位素(例如加入 ^3H ， ^{14}C)者，對於藥物及/或受質組織分佈分析極為有用，以帶有氚(即 ^3H)，與 C-14(即 ^{14}C)同位素者尤其適合，是由於其易於製備與可偵測性， ^{11}C 與 ^{18}F 同位素特別有用於使用在 PET(位置發射斷層照相術)，而 ^{125}I 同位素特別有用於使用在 SPECT(單質子發射電腦化斷層照相術)，均有用於腦部影像攝影，此外，以較重的同位素(例如氘(即 ^2H)取代，由於其具有更大的代謝安定性而可提供一些治療優點，例如，增加的活體內半生期或減少需求的劑量，並因此較適於某些情況，根據本發明之式 I 的經同位素標識的化合物通常依照揭露於圖表中的程序及/或下述實例製備，係經由取代易取得的同位素標識劑供非-同位素標識的試劑。

式(I)的化合物可被製成結晶型或非-結晶型式，且，如果為結晶，可為水合物或溶劑化物，本發明包含其化學定量的水合物或溶劑化物以及含有各種量的水及/或溶劑之化合物。

本發明的化合物選擇性結合至 CB2 受體，並因此有用於治療受 CB2 受體媒介之疾病。

就下背其結合至 CB2 受體的能力，本發明的化合物可能有用於治療下述的疾病，故，式(I)的化合物可能有用於

五、發明說明（30）

作為一種上痛藥，例如，它們可能有用於治療慢性發炎疼痛(例如與風濕性關節炎、骨關節炎、風濕性滑膜炎、痛風關節炎與青少年關節炎)包括疾病緩解的性質與關節結構保護；肌肉骨骼疼痛；與頸部疼痛；扭傷與拉傷；神經病變疼痛；交感神經持續的疼痛；肌炎；癌痛與纖維肌痛；偏頭痛；流行性感冒或其他病毒感染(例如一般感冒)之疼痛；風濕熱；機能性大腸疾病疼痛，例如非潰瘍性消化不良、非-心臟性胸腔疼痛與激躁大腸症候簇；心肌缺血之疼痛；手術後之疼痛；頭痛；牙痛；與經痛。

- 10 本發明的化合物也有用於多發性硬化症、風濕性關節炎、骨-關節炎、風濕性滑膜炎、痛風關節炎與青少年關節炎等疾病之改善或保護關節結構。

- 本發明的化合物可特別有用於治療神經病變性之疼痛，神經病變性之疼痛可在神經傷害後發生且所產生的疼痛可能持續數月或數年，甚至發生在原傷害早已癒合之情況，神經的傷害可發生於周圍神經、背神經後根、脊髓或腦中的某地區，神經病變疼痛症候依疾病或病灶而有傳統分類，神經病變疼痛症候簇包括：糖尿病神經病變；坐骨神經痛；非專性的下背疼痛；多發性硬化症疼痛；肌纖維痛症；HIV-相關的神經病變；疱疹後神經痛；三叉神經痛；與因身體創傷，截肢，癌症，毒素或慢性發炎狀況等，這些病況難於治療且雖已知可使用多種藥物但其效果有限，很少能達到完全的疼痛控制，神經病變性疼痛是種奇怪的雜相的且常被描述成自發的針刺般與刀戳般的疼
- 15
- 20

五、發明說明 (31)

痛，或漸進的，灼燒般疼痛，此外，有種疼痛伴隨通常為
的非-疼痛的感覺，例如發麻感覺(感覺異常與不悅異常
感)，對觸摸增加的敏感性(感覺過度)，隨無害的刺激(動
態、靜態或熱的觸摸痛)而來之疼痛感覺，對有害的刺激
5 (熱、冷、機械的痛覺過敏)之增加的敏感性，移除刺激後
之持續的疼痛感覺(病態痛覺)或缺少或缺失選擇的感覺途
徑(痛覺遲鈍)。

式(I)的化合物也有用於治療熱病。

式(I)的化合物也有用於治療發炎，例如治療皮膚的病
10 況(例如曬傷，灼傷，濕疹，皮膚炎，牛皮癬)；眼科疾
病，例如青光眼，視網膜炎，視網膜病，葡萄膜炎與對眼
組織的急性傷害(例如結合膜炎)；肺疾(例如哮喘，支氣管
炎，氣腫，過敏性鼻炎，呼吸窘迫症候簇，鴿子 fancier's
病，農夫肺，慢性阻塞性肺病(COPD)；胃腸道疾病(例如
15 口瘡的潰瘍，克隆氏病，異位性胃炎，gastritis
varialoforme，潰瘍性結腸炎，腹腔的疾病，區域性迴腸
炎，過敏性腸症候簇，炎性腸疾，胃腸道反流疾病)；器
官移植；其他帶有發炎的病況，例如血管疾病，偏頭痛，
結節性動脈外層炎，甲狀腺炎，成型不全性貧血，惡性肉
20 芽腫，硬結，重症肌無力，多發性硬化症，sarcoidosis，
腎病的症候簇，柏哲氏(Bechet's)症候簇，多肌炎，齒齦
炎，心肌缺血，發熱，全身性紅斑狼瘡，腱炎，滑囊炎，
與乾性角膜結合膜炎。

式(I)化合物也有用於治療免疫的疾病，例如自體免疫

五、發明說明 (32)

疾病，免疫缺損疾病或器官移植，式(I)化合物也有效於增加 HIV 感染的潛伏期。

式(I)化合物也有用於治療不正常的血小板功能(例如阻塞性血管疾病)。

5 式(I)化合物也有用於供製備具利尿作用的藥物。

式(I)化合物也有用於治療虛弱或勃起性官能不足。

式(I)化合物也有用於減弱非-固醇的抗發炎藥物(NSAID's)與環氧酶-2(COX-2)抑制劑之血液動態副作用。

式(I)化合物也有用於治療神經退化性疾

10 病及神經退化，例如癡呆，特別是退化性癡呆(包括老年性癡呆，阿滋海默氏症，畢克氏病，亨丁頓舞蹈症，帕金森氏病與庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)，ALS，運動神經疾元病)；血管性癡呆(包括多發性阻塞癡呆)；以及與顱內空間佔用障礙相關之癡呆；創傷；感染與相關的病況(包括

15 HIV 感染)；帕金森氏病之癡呆；代謝；毒素；缺氧及缺乏維生素；及由於老化而來的中度認知缺損，特別是與年齡相關的記憶缺失，此化合物也有用於治療與肌萎縮症側索硬化(ALS)與神經發炎。

式(I)化合物也有用於神經保護與用於治療中風、心動

20 停止、肺動脈繞道、創傷性腦傷害、脊髓傷害等之後之神經退化症。

式(I)化合物也有用於治療耳鳴。

式(I)化合物也有用於治療精神方面的疾病，例如精神分裂症，憂鬱症(此名詞在此用於包括兩極的憂鬱，單極

五、發明說明 (33)

或周期為主的憂鬱，帶或不帶精神異常特質、緊張特質、悶悶不樂特質、非典型特質或產後憂鬱，季節影響的疾病、早期或晚期發作與具有或不具有非典型特質的低落性情感疾病，神經性憂鬱症與社交恐懼症，與癡呆相關的憂鬱，例如阿滋海默氏症類型者，分裂情感型疾患或憂鬱型類型，與一般醫學病狀導致的憂鬱症，包括但非僅限於心肌梗塞，糖尿病，流產或墮胎等等)，疼痛性疾病，曠野恐懼症，社交恐懼症，強迫症與創傷反壓力症，記憶的疾病，包括癡呆、健忘與喝年紀相關的記性不良，吃食行為的疾病，包括厭食與暴食，性功能障礙，睡眠疾病(包括日夜節律、睡眠障礙、失眠、睡眠呼吸暫停與嗜眠症)，抽離濫用藥物，例如可卡因、乙醇、尼古丁、苯並二氮平、醇類、咖啡因、苯環利啉(phencyclidine, 天使塵-之類的化合物類)，鴉片類(例如大麻、海洛英、嗎啡)，安非他命或與安非他命他命相關的藥物(例如右旋安非他命、甲基安非他命)或其組合物。

式(I)化合物也有用於預防或減少依賴，或預防或減少耐受性或反耐受性，對於引起依賴性的藥物，依賴性的藥物實例包括鴉片劑(例如嗎啡)，CNS 抑制藥(例如乙醇)，精神興奮藥(例如可卡因)與尼古丁。

式(I)化合物也有用於治療腎功能障礙症(腎炎，特別是增生性血管球性腎炎，腎炎的症候簇)，肝功能障礙(肝炎，肝硬化)，胃腸功能障礙(泄瀉)與結腸癌。

如所知的，所指稱的治療包括已確定的病症之治療與

五、發明說明 (34)

預防性治療，除非另有說明。

根據本發明的另一目的，提供式(I)的化合物或其藥學可接受的衍生物用於人類或獸醫學方面。

本發明的另一目的為，提供式(I)的化合物或其藥學可接受的衍生物，供治療受到大麻素 2 受體類的活性所媒介的病況之用途。

根據本發明的另一目的，係提供一種方法供治療受到大麻素 2 受體的活性媒介的病況困擾之人類或動物，此方法係包括對所述對象投與有效量的式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物。

根據本發明的另一目的，係提供一種方法供治療受到下列疾病所苦的人類或動物：免疫疾病，發炎疾病，疼痛，風濕性關節炎，多發性硬化症，骨關節炎或骨質疏鬆症，此方法係包括對所述對象投與有效量的式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物，較佳地，此疼痛係選自炎性疼痛、內臟的疼痛、癌痛、神經病變疼痛、下背疼痛、骨骼肌肉疼痛、手術後疼痛、急性疼痛與偏頭痛，較適宜治療的炎性疼痛是與風濕性關節炎或骨關節炎相關之疼痛。

根據本發明的另一目的為提供式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物製備治療劑的用途，此治療劑係供治療或預防一種病況，例如免疫性疾病、炎性疾病、疼痛、風濕性關節炎、多發性硬化症、骨關節炎或骨質疏鬆等病症之用。

較佳地，此疼痛係選自炎性疼痛、內臟的疼痛、癌

五、發明說明 (35)

痛、神經病變疼痛、下背疼痛、肌肉骨頭疼痛、手術後疼痛、急性疼痛與偏頭痛，更佳的炎性疼痛是風濕性關節炎或骨關節炎之疼痛。

為利用式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物於人類與
5 其他的哺乳類之治療，通常以標準的製藥法將其配製成藥學組成物，故根據本發明的另一目的，係提供一種藥學組成物，其係包含式(I)的化合物或其藥學可接受的衍生物，被作成適於供人類或獸醫學使用之型式。

說明書中，“調節劑”一詞同時代表拮抗劑、完全的或
10 部分的興奮劑與反興奮劑，本發明的調節劑之一具體實例為興奮劑。

說明書中，“處理”或“治療”一詞包括治療已確定的疾病且也包括其預防療法，“預防療法”一詞係指對已受苦惱的對象預防病徵出現或再發生且不限於苦惱的完全預防。

15 式(I)的化合物與其藥學可接受的衍生物可採用標準的方式投與供治療所述疾病，例如，經由口服、非經消化道、舌下的、皮膚的、經鼻的、經皮的、經直腸的、經由吸入或經由頰投與。

有活性的式(I)化合物與其藥學可接受的衍生物，當以
20 口服方式給予時，可被配製成濃漿液、錠劑、膠囊劑與菱形錠劑，濃漿液配方通常包含溶在液體載劑(例如乙醇、花生油、橄欖油、甘油或水)之化合物或其鹽，並帶有風味劑或著色劑，當組成物為錠劑型式時，可使用任何習用於製備固體配製劑之藥學載劑，這類載劑的實例包括硬脂

五、發明說明 (36)

酸鎂、白土、滑石、動物膠、阿拉伯膠、硬脂酸、澱粉、乳糖與蔗糖，當組成物為膠囊劑型式時，任何包覆的方法均是適當的，例如使用前述的載劑置於硬明膠囊殼內，當組成物為軟明膠囊劑型式時，可考慮使用任何製備分散物
5 或懸浮物者，例如水溶性膠質物，纖維素、矽酸鹽或油質類，並被加入於軟明膠殼內。

典型的非經消化道之組成物包括溶液或懸浮液，其係使化合物或衍生物置於選擇地包含非經消化道可接受的油質(例如聚甘醇，聚乙烯吡咯酮，卵磷脂，花生油或芝麻
10 油)之無菌的水性或非-水性的載劑所製成。

典型的供吸入的組成物為呈現溶液、懸浮液或乳液者，其可呈乾粉或氣霧劑型式投與，係藉由使用傳統的噴射劑，例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷進行。

典型的栓劑配方包含以此方式投與時為具活性之式(I)
15 的化合物或其藥學可接受的衍生物，與粘結劑及/或潤滑劑，例如聚合的甘醇類，動物膠、可可-脂或其他低熔點的植物蠟或脂肪或其合成的類似物。

典型的皮膚的與經皮膚的配方包含傳統的水性或非-水性媒質劑，例如乳液，油膏，洗劑或膏劑，做成之膏藥、
20 貼片或薄膜。

較佳地，組成物是被配成單位劑量型式，例如錠劑，膠囊劑，或計量的氣霧劑劑量，使得患者可被投與單獨的劑量。

供口服投與的各劑量單位之適當量為對每公斤體重投

五、發明說明 (37)

與 0.1 毫克至 500 毫克，且較佳為自 0.01 毫克至 100 毫克，例如 1 毫克/公斤至 100 毫克/公斤，供非經消化道的投與宜為對每公斤體重投與 0.1 毫克至 100 毫克，之式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物，以其游離酸為計算依據，經鼻投與時，對每人的各劑量單位宜含有 1-400 毫克且較佳為 10 至 200 毫克，局部用配製劑宜含有 0.01 至 5.5%的式(I)化合物。

口服投藥下，每日的劑量宜為約 0.01 毫克/公斤至 40 毫克/公斤的式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物，係以其游離酸為計算標準，非經胃腸投藥下，每日的劑量宜為約 0.001 毫克/公斤至 40 毫克/公斤的式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物，係以其游離酸為計算標準，經鼻的投藥與經口吸入下，每日的劑量宜為約 10 至約 500 毫克/人，活性組成分一天可被投與 1 至 6 次，即足以呈現所要的活性。

將本發明之化合物製成奈米粒子型式是有利的，如此可改進化合物之口服生物可利用性，就本發明的”奈米顆粒化”被定義為固體粒子中有 50%的粒子大小為小於 1 微米，更好為小於 0.75 微米。

式(I)化合物的固體粒子之粒子大小可利用雷射繞射測定，使用雷射繞射測定粒子大小之適當的機器為 Lecotrac 雷射粒子大小分析儀，使用附有 QUIXEL 分光單元之 HELOS 光學台(optical bench)測定。

已有無數的供合成奈米顆粒型式之固體粒子之方法為

五、發明說明 (38)

已知，典型地，這些方法包括研磨法，宜在抑制凝聚及/或所產生的奈米粒子晶體成長之介面修飾劑存在下進行的濕研磨法，或者，可使用沈澱法，宜為將溶解在非水性的溶劑中之藥物溶液沈澱於水性介質中。

- 5 因此，本發明提供製備如前面定義之呈奈米顆粒型的式(I)化合物的方法，係包括研磨或沈澱法。

製備呈奈米顆粒型式之固體粒子之代表性方法被揭露於列於下面之專利與刊物中：

- 給 Violanto & Fischer 的美國專利 No. 4,826,689，給
10 Liversidge 等人的美國專利 No.5,145,648，給 Na & Rajagopalan 的美國專利 No.5,298,262，給 Liversidge 等人的美國專利 No.5,302,401，給 Na & Rajagopalan 的美國專利 No.5,336,507，給 Illig & Sarpotdar 的美國專利 No.5,340,564，給 Na Rajagopalan 的美國專利 No.5,346,702，給
15 Hollister 等人的美國專利 No.5,352,459，給 Lovrecich 的美國專利 No.5,354,560，給 Courteille 等人的美國專利 No.5,384,124，給 June 的美國專利 No.5,429,824，給 Ruddi 等人的美國專利 No.5,503,723，給 Bosch 等人的美國專利 No.5,510,118，給 Bruno 等人的美國專利 No.5,518，給
20 Eickhoff 等人的美國專利 No.5,518,738，給 De Castro 的美國專利 No.5,534,270，給 Canal 等人的美國專利 No.5,536,508，給 Liversidge 等人的美國專利 No.5,552,160，給 Eickhoff 等人的美國專利 No.5,560,931，給 Bagchi 等人的美國專利 No.5,560,932，給 Wong 等人的

五、發明說明 (39)

美國專利 No.5,565,188，給 Eickhoff 等人的美國專利
No.5,571,536，給 Desieno & stetsko 的美國專利
No.5,573,783，給 Ruddy 等人的美國專利 No.5,580,579，
給 Ruddy 等人的美國專利 No.5,585,108，給 Wong 的美國
5 專利 No.5,587,143，給 Franson 等人的美國專利
No.5,591,456，給 Wong 的美國專利 No.5,622,938，給
Bagchi 等人的美國專利 No.5,662,883，給 Bagchi 等人的美
國專利 No.5,665,331，給 Ruddy 等人的美國專利
No.5,718,919，給 Wiedmann 等人的美國專利
10 No.5,747,001，WO93/25190，WO96/24336，WO97/14407，
WO98/35666，WO99/65469，WO00/18374，WO00/27369，
WO00/30615 與 WO00/41760。

這類方法很易被調適供製備呈奈米顆粒型式之式(I)化
合物，這樣的製法為本發明的另一目的。

15 本發明的方法宜使用濕研磨法於研磨機(例如分散研磨
機)中進行以產生奈米型的化合物，本發明可使用傳統的
濕式研磨技術，例如揭露於 Lachman 等人之”製藥學之理
論與實作(Theory and Practice Pharmacy)”，Chapter 2，
“Milling” p.45 (1986)。

20 於一更精緻的實作中，WO02/00196(SmithKline
Beecham plc)揭露一種濕式研磨法，使用一種研磨機，其
中至少一部分的表面是由尼龍(聚醯胺)構成，包含一或多
種內部潤滑物，用於製備呈奈米型式的藥物物質之固體粒
子。

五、發明說明 (40)

就另一觀點，本發明提供一種方法用於製備呈奈米粒子之本發明的化合物，係包括在具有至少一容器與攪拌裝置之研磨機內以濕式研磨法研磨化合物的懸浮物，其中容器及 / 或攪拌裝置包含潤滑的尼龍，如揭露於

5 WO902/00196 中者。

被使用在濕式研磨法中之本發明的化合物之懸浮物，典型地為置於液體介質中之粗糙化合物，"懸浮物"是指在液體中之化合物基本上是不溶解在液體介質中者，代表性液態介質為水溶液介質，使用本發明的方法，本發明的粗
10 糙化合物的粒子大小可達 1 毫米直徑，其優點為不需預處理化合物。

本發明的另一目的中，導入至研磨的水溶液介質包含化合物的量為自約 1%至約 40%，宜為約 10%至約 30% w/w，更好為約 20% w/w。

15 水性介質可更包含一或多種藥學可接受的可溶解於水的載劑，其為適於立體安定作用與在研磨成藥學組成物之後的接著的式(I)化合物的加工，例如噴霧乾燥，最適於立體安定作用與噴霧乾燥的藥學藥學可接受的賦型劑為介面活性劑，例如 poloxamers，月桂酸硫酸酯鈉與聚山梨醇酯
20 等等；安定劑有如纖維素類，例如羥基丙基甲基纖維素；與載劑類，例如碳水化合物類，例如甘露糖醇。

本發明的另一目的中，導入至研磨的水溶液介質可另包含羥基丙基甲基纖維素(HPMC)，存在量為自約 0.1 至約 10%w/w。

五、發明說明 (41)

本發明的方法可包含接著的乾燥步驟，使本發明的化合物產生粉末。

因此，於另一目的，本發明提供一種方法供製備包含本發明的化合物之藥學的組成物，此方法包含產製呈奈米
5 型式之式(I)化合物，選擇地接著包括乾燥步驟以產生粉末。

本發明的另一目的為藥學的組成物，其係包含式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物，其中存在於固體粒子中之式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物為呈現奈米型式型
10 式，混合一種或多種的藥學可接受的載劑或賦型劑。

“乾燥”的意義為：除去製造過程中，為保持式(I)化合物呈液態懸浮液或溶液而使用的任何水分或其他液體媒質，此乾燥步驟可以是本技藝中所知之任何種方法，包括
15 冷凍乾燥、噴霧團粒或噴霧乾燥，這些方法中以噴霧乾燥最佳，所有技術均為本技藝中被充分熟知者，噴霧乾燥/經研磨的組成物之流動床團粒化作用最適於使用噴霧乾燥機，例如 Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Denmark]，或流動床乾燥機，例如由 Glatt, Germany 所製造者進行。

本發明的另一目的為提供一種如前面定義、呈乾燥粉末、經濕式研磨式(I)的化合物、再經噴霧乾燥所得懸浮物之藥學組成物。
20

較佳地，上述定義之藥學組成物另包含少於 15% w/w 之 HPMC，宜包含介於 0.1% 至 10% w/w 之範圍者。

被用於本發明的 CB₂ 受體化合物類可被併用其他的治

五、發明說明 (42)

療劑，例如 COX-2 抑制劑類，例如希樂葆(celecoxib)，得拉可西保(deracoxib)，羅非可西保(rofecoxib)，划地可西保(valdecoxib)，帕雷可西保(parecoxib)或 COX-189；5-脂氧化酵素抑制劑類；NSAID's，例如阿司匹靈，二克氯吩

5 (diclofenac)，美沙辛(indomethacin)，那布美冬(nabumetone)或布咯芬(ibuprofen)；白三烯受體拮抗劑類；DMARD's，例如滅殺除癌錠(methotrexate)；腺苷酸 A1 受體興奮劑類；鈉通道阻斷劑類，例如樂命達(lamotrigine)；NMDA 受體調節劑，例如甘胺酸受體拮抗劑類；加巴噴丁(gabapentin)

10 與相關的化合物；三環的抗憂鬱藥，例如美樂力(amitriptyline)；安定神經元的抗癲癇的藥物類；mono-aminergic 攝入抑制劑類，例如抗憂鬱藥(venlafaxine)；鴉片止痛劑類；局部麻醉劑類；5HT₁ 激動素類，例如選擇性血清張力素致效劑類(通稱 triptans)，例如速麻催普丹

15 (sumatriptan)、那拉催普丹(naratriptan)、唑米催普丹(zolmitriptan)、伊雷催普丹(eletriptan)、佛發催普丹(frovatriptan)、阿摩催普丹(almotriptan)或里雜催普丹(rizatriptan)；EP₁ 受體配體，EP₄ 受體配體；EP₂ 受體配體；EP₃ 受體配體，EP₄ 拮抗劑類；EP₂ 拮抗劑類與 EP₃

20 拮抗劑類；舒緩激素受體配體與香草精類(vanilloid)受體配體，抗風濕性關節炎藥物，例如抗 TNF 藥物，例如 enbrel，remicade，抗-IL-1 藥物，或 DMARDS，例如璫福醯胺(leflunamide)，當化合物被與其他治療劑併用時，化合物可相繼地或同時地以方便的方式投與。

五、發明說明(43)

其他的 COX-2 抑制劑類被揭露於美國專利 Nos. 5,474,995 US5,633,272 ; US5,466,823 ; US6,310,099 與 US6,291,523 ; 及於 WO 96/25405 , WO 97/38986 , WO 98/03484 , WO 97/14691 , WO 99/12930 , WO 00/26216 ,

5 WO 00/52008 , WO 00/38311 , WO 01/58881 與 WO 02/18374 。

本發明的化合物可併用其他的活性物質，例如 5HT3 拮抗劑類，NK-1 拮抗劑類，血清素興奮劑類，選擇性血清素再攝取抑制劑類(SSRI)，正腎上腺素再攝取抑制劑類(SNRI)，三環抗憂鬱劑及/或產生多巴胺的抗憂鬱劑類。

10 可與本發明的化合物併用之適當的 5HT3 拮抗劑類包括，例如恩丹思壯(ondansetron)，格尼思壯(granisetron)，甲氧氯普胺(metoclopramide)。

可與本發明的化合物併用之適當的血清素興奮劑類包括，例如散麻催普丹(sumatriptan)，勞午辛(rauwolscine)，

15 尤米丙(yohimbine)，甲氧氯普胺(metoclopramide)。

可與本發明的化合物併用之適當的 SSRIs 包括百憂解(fluoxetine)，息他樂盤(citalopram)，飛莫司丁(femoxetine)，氟沃司胺(flvoxamine)，派洛司丁(paroxetine)，印達賓(indalpine)，樂復得(sertraline)，吉美定(zimeldine)。

20 可與本發明的化合物併用之適當的 SNRIs 包括文拉飛辛(venlafaxine)與里波召丁 reboxetine)。

可與本發明的化合物併用之適當的三環抗抑鬱劑類包括三環素(imipramine)，亞米催提林(amitriptyline)，氯米普胺(chlomipramine)，諾催提林(nortriptyline)。

五、發明說明 (44)

可與本發明的化合物併用之適當的產生多巴胺的抗抑鬱劑類包括別普比昂(bupropion)與胺普丁(amineptine)。

可察覺的，任何上述的組合或組成物可被同時(在相同或不同的藥學配方中)、分開地或相繼地投與。

- 5 本發明於是再提供一種組合物，其係包含式(I)的化合物或其藥學可接受的衍生物，一起與另外的治療劑或藥劑併用。

上述的併用組合物可方便地呈現成藥學配方的型式被使用，故，本發明的另一方面為包含前述的組合與藥學可接受的載劑或賦型劑，這類組合之個別的組分可被相繼投與或同時於分開的或合併的藥學配方中被投與。

當式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物是與第二種治療的活性治療劑併用以治療同種疾病狀態時，各化合物的劑量可能與被單獨使用之劑量不同，適當的劑量可輕易由精於本技藝者判斷決定。

大麻素 CB1 受體興奮劑活性之測定

式(I)化合物之大麻素 CB1 受體興奮劑活性，是根據下述實驗方法測定。

20

實驗方法

藉由將表現盒(expression cassette)整合入酵母菌株 MMY23 的 ura3 染色體位置(locus)，繁殖表現人類大麻素 CB1 受體的釀酒酵母菌(Saccharomyces cerevisiae)細胞，

五、發明說明 (45)

表現盒包含編碼人類 CB1 受體的 DNA 序列，在 CB1 的 5'端被側接酵母 GPD 起動子且於 CB1 的 3'端被側接酵母轉錄的終止子序列，MMY23 表現酵母/哺乳類嵌合的 G-蛋白質甲型亞單元，其中 Gpa1 的 C-端 5 胺基酸被取代成人類 $G\alpha i3$ 的 C-端 5 胺基酸(見 Brown et al. (2000), Yeast 16: 11-22)，細胞係被置於 30°C 的液態合成的完全(SC)酵母培養基(Guthrie and Fink (1991), Methods in Enzymology, Vol. 194)中培養，其中不含尿嘧啶、色胺酸、腺嘌呤與白胺酸以延遲對數生長相(約 6 OD₆₀₀/毫升)。

- 10 興奮劑的量被配成在 DMSO 中之 10 mM 儲備液，以 DMSO 將其配成介於 3-與 5-倍的稀釋物估算 EC₅₀ 值(產生 50%最大反應所需的濃度)(BiomekFX, Beckman)，將溶解在 DMSO 的興奮劑溶液(在最後的分析體積中為 1%)轉移至黑色、透明底部的 NUNC 微滴定板(96-或 384-槽)，以
- 15 0.2 OD₆₀₀/毫升的密度懸浮細胞於缺組胺酸、尿嘧啶、色胺酸、腺嘌呤與白胺酸之 SC 培養基並補充入 10 mM 的 3-胺基三唑，0.1M 磷酸鈉，pH7.0，與 20 微莫耳濃度的螢光素二- β -D-葡萄糖吡喃糖苷(FDGlu)，此混合物(384-槽板之每槽 50 微升，96-槽板之每槽 200 微升)被加至分析板
- 20 (Multidrop 384, Labsystems)中之興奮劑中，在 30°C 下培育 24 小時後，測定因外葡聚醣酶(一種受興奮劑-刺激的細胞生長產生之內源的酵母酵素)的作用使 FDGlu 降解至螢光素產生的螢光，係使用 Spectrofluorhk 微滴定板讀取機測定(Tecan；激發波長：485nm；發射波長：535nm)，對照

五、發明說明 (46)

化合物濃度作圖，使用四個參數重覆曲線繪製以產生濃度有效值，從下面方程式計算其有效性($E_{\max}$)

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{化合物 X}]} - \text{Min}_{[\text{化合物 X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

其中 $\text{Max}_{[\text{化合物 X}]}$ 與 $\text{Min}_{[\text{化合物 X}]}$ 分別為化合物 X 的濃度有效曲線中適當的最大值與最小值，而 $\text{Max}_{[\text{HU210}]}$ 與 $\text{Min}_{[\text{HU210}]}$ 分別為 (6aR, 10aR)-3-(1,1'-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氫-1-羥基-6,6-二甲基-6H-二苯並[b,d]吡喃-9-甲醇(HU210；得自 Tocris)的濃度有效曲線中適當的最大值與最小值，當量有效莫耳比例(EMR)值為計算自下列方程式

$$\text{EMR} = \text{EC}_{50[\text{化合物 X}]} / \text{EC}_{50[\text{HU210}]}$$

其中 $\text{EC}_{50[\text{化合物 X}]}$ 為化合物 X 的 EC_{50} ，而 $\text{EC}_{50[\text{HU210}]}$ 為 HU210 之 EC_{50} 。

根據本方法試驗的實例化合物在無性繁殖的人類大麻素 CB1 受體測試，具有 EC_{50} 值 $>2000\text{nM}$ 及/或有效性值 $<50\%$ 。

大麻素 CB2 受體興奮劑活性之測定

式(I)化合物之大麻素 CB2 受體興奮劑活性，是根據下述實驗方法測定。

實驗方法

藉由將表現盒(expression cassette)整合入酵母菌株 MMY23 的 *ura3* 染色體位置(locus)，繁殖表現人類大麻素

五、發明說明 (47)

CB2 受體的釀酒酵母菌(*Saccharomyces cerevisiae*)細胞，表現盒包含編碼人類 CB2 受體的 DNA 序列，在 CB2 的 5'端被側接酵母 GPD 起動子且於 CB2 的 3'端被側接酵母轉錄的終止子序列，MMY23 表現酵母/哺乳類嵌合的 G-
5 蛋白質甲型亞單元，其中 Gpa1 的 C-端 5 胺基酸被取代成人類 G α i3 的 C-端 5 胺基酸(見 Brown et al. (2000), Yeast 16: 11-22)，細胞係被置於 30°C 的液態合成的完全(SC)酵母培養基(Guthrie and Fink (1991), Methods in Enzymology, Vol. 194)中培養，其中不含尿嘧啶、色胺酸、腺嘌呤與白
10 胺酸以延遲對數生長相(約 6 OD₆₀₀/毫升)。

興奮劑的量被配成在 DMSO 中之 10 mM 儲備液，以 DMSO 將其配成介於 3-與 5-倍的稀釋物估算 EC₅₀ 值(產生 50%最大反應所需的濃度)(BiomekFX, Beckman)，將溶解在 DMSO 的興奮劑溶液(在最後的分析體積中為 1%)轉移
15 至黑色、透明底部的 NUNC 微滴定板(96-或 384-槽)，以 0.2 OD₆₀₀/毫升的密度懸浮細胞於缺組胺酸、尿嘧啶、色胺酸、腺嘌呤與白胺酸之 SC 培養基並補充入 10 mM 的 3-胺基三唑，0.1M 磷酸鈉，pH7.0，與 20 微莫耳濃度的螢光素二- β -D-葡萄糖吡喃糖苷(FDGlu)，此混合物(384-槽板
20 之每槽 50 微升，96-槽板之每槽 200 微升)被加至分析板(Multidrop 384, Labsystems)中之興奮劑中，在 30°C 下培育 24 小時後，測定因外葡聚醣酶(一種受興奮劑-刺激的細胞生長產生之內源的酵母酵素)的作用使 FDGlu 降解至螢光素產生的螢光，係使用 Spectrofluorhk 微滴定板讀取機測

五、發明說明 (48)

定(Tecan；激發波長：485nm；發射波長：535nm)，對照化合物濃度作圖，使用四個參數重覆曲線繪製以產生濃度有效值，從下面方程式計算其有效性($E_{\max}$)

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{化合物 X}]} - \text{Min}_{[\text{化合物 X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

- 5 其中 $\text{Max}_{[\text{化合物 X}]}$ 與 $\text{Min}_{[\text{化合物 X}]}$ 分別為化合物 X 的濃度有效曲線中適當的最大值與最小值，而 $\text{Max}_{[\text{HU210}]}$ 與 $\text{Min}_{[\text{HU210}]}$ 分別為 (6aR, 10aR)-3-(1,1'-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氫-1-羥基-6,6-二甲基-6H-二苯並[b,d]吡喃-9-甲醇(HU210；得自 Tocris)的濃度有效曲線中適當的最大值與最小值，當量有效莫耳比例(EMR)值為計算自下列方程式

$$\text{EMR} = \text{EC}_{50[\text{化合物 X}]} / \text{EC}_{50[\text{HU210}]}$$

其中 $\text{EC}_{50[\text{化合物 X}]}$ 為化合物 X 的 EC_{50} ，而 $\text{EC}_{50[\text{HU210}]}$ 為 HU210 之 EC_{50} 。

- 15 根據本方法，在無性繁殖的人類大麻素 CB2 受體測試，實例 1 至 23，31 至 56，863-256 的化合物，具有 EC_{50} 值為 20 至 300 nM 且有效性值為 $> 50\%$ 。

- 實例 24 至 30 與 73-113，以及 257-259 的化合物，依此方法試驗，在無性繁殖的人類大麻素 CB2 受體，具有 20 EC_{50} 值為 300 至 1000 nM 且有效性值為 $> 50\%$ 。

實例 57-67，69-72，114-162，及 260-265 的化合物，依此方法試驗，在無性繁殖的人類大麻素 CB2 受體，具有 EC_{50} 值為 > 1000 nM 且效力值為 $< 50\%$ 。

下述實例是為了說明，不代表本發明僅限於這些實

五、發明說明 (49)

例。

所有的 NMR 實驗的數據是在 400MHz 下被記錄。

用於質量-指向的自動純化之條件，硬體，與軟體

5 硬體

Waters 600 梯度幫浦，Waters 2700 樣品管理器，
Waters 試劑管理器，微質量 ZMD 質譜儀，Gilson 202-劃
分收集器，Gilson Aspec - 廢液收集器。

10 軟體

微質量 Masslynx 版本 3.5

柱層

所用柱層典型地為 Supelco ABZ+柱層，其大小為 10
15 毫米內徑，長 100 毫米，固定相的粒子大小為 5 微米。

溶劑

A. 水性溶劑 = 水 + 0.1% 甲酸

B. 有機溶劑 = MeCN : 水 95 : 5 + 0.05% 甲酸

20 補充溶劑 = MeOH : 水 80 : 20 + 50 毫莫耳乙酸銨

針頭淋洗液 = MeOH : 水 : DMSO 80 : 10 : 10

方法

視有關的化合物之分析的滯留時間而使用五種方法，

五、發明說明 (50)

它們的流速均為 20 毫升/分鐘，跑動的時間為 15 分鐘，其中包括 10 分鐘的梯度流洗與 5 分鐘的柱層沖洗與再平衡步驟。

方法 1 MDP 1.5-2.2 = 0-30%B

5 方法 2 MDP 2.0-2.8 = 5-30%B

方法 3 MDP 2.5-3.0 = 15-55%B

方法 4 MDP 2.8-4.0 = 30-80%B

方法 5 MDP 3.8-5.5 = 50-90%B

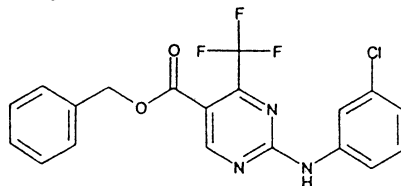
10 參考實例 1：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸苯甲鹽胺

(a) 對溶解於 1,4-二噁烷(5 毫升)之苯甲基 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸酯(0.50 克, ex Maybridge)之溶液，加入 3-氯苯胺(0.85 毫升)，於室溫下攪拌 15 小時，減壓下蒸發除去 1,4-二噁烷，加入乙酸乙酯(15 毫升)，溶液相繼經 2N 鹽酸(10 毫升)與水(3x10 毫升)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，濃縮，分散至己烷，可得 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸苯甲基酯(524 毫克)。

15 NMR (DMSO-d₆) δ 5.35 (2H, s), 7.14 (1H, d), 7.35-7.45 (6H, m), 7.68 (1H, m), 7.98 (1H, s), 9.13 (1H, s), 10.95 (1H, s).

20 LC/MS, t_r = 3.70 分鐘, [MH⁺] 408 與 410.

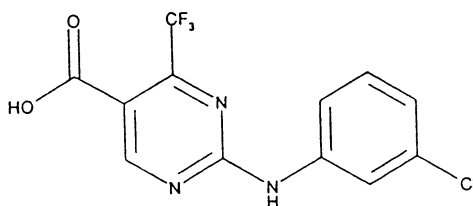
五、發明說明 (51)



- 5 (b) 對溶解於乙醇(15 毫升)之苯甲基 2-(3-氯苯基胺基)-4-三
 氟甲基嘧啶-5-羧酸酯(0.50 克)之溶液，加入溶解於乙
 醇(10 毫升)的氫氧化鉀(205 毫克)之溶液，於迴流溫度
 下攪拌 15 小時，減壓下蒸發除去乙醇，加入水(15 毫
 10 升)，溶液經乙醚洗滌並以濃鹽酸調整酸鹼性至 1，濾
 下沈澱的固體，經水洗滌並於 50°C 下真空中乾燥，可
 得 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(366 毫
 克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 7.49 (1H, d), 7.71 (1H, t), 7.98 (1H,
 d), 8.33 (1H, s), 9.42 (1H, s), 11.15 (1H, s), 14.0 (1H, br s).

- 15 LC/MS, t = 3.44 分鐘, [MH⁺] 318 與 320.



20

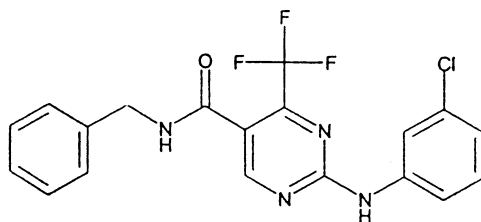
- (c) 對溶解於二甲基甲醯胺(2 毫升)之 2-(3-氯苯基胺基)-4-
 三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)之溶液，相繼加入 N-乙
 基嗎啉(42 微升)、苯甲基胺(15 微升)、1-羥基苯並三唑
 水合物(23 毫克)與 1-(3-二甲基胺基-丙基)-3-乙基碳二

五、發明說明 (52)

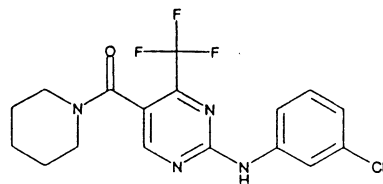
醯胺鹽酸鹽(25 毫克)，將溶液攪拌 3 小時後靜置過夜，減壓下蒸發除去二甲基甲醯胺，加入乙酸乙酯(5 毫升)，溶液相繼經 5%碳酸氫鈉溶液(2.5 毫升)、水(2.5 毫升)、5%檸檬酸溶液(2.5 毫升)與鹽水(2x2.5 毫升)洗滌，乾燥(硫酸鎂)及濃縮，可得標題化合物(45 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 4.47 (2H, d), 7.10 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.36 (5H, m), 7.69 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.89 (1H, s) 9.12 (1H, t), 10.65 (1H, s).

LC/MS, t = 3.23 分鐘, [MH⁺] 407 與 409.



15 實例 1：1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘓啶-5-基]-1-六氫吡啶-1-基甲酮



依照類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘓啶-5-羧酸(35 毫克)與六氫吡啶(13 微升)，可製得標題化合物(38 毫克)。

五、發明說明 (53)

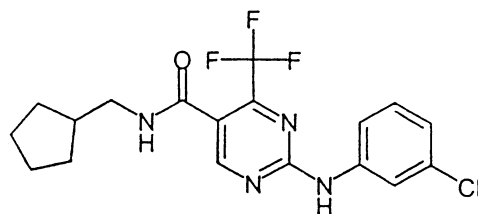
NMR (DMSO-d₆) δ 1.3-1.65 (6H, m), 3.28 (2H, s), 3.6 (2H, br s), 7.10 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.78 (1H, s), 10.55 (1H, s).

LC/MS, t = 3.63 分鐘, [MH⁺] 385 與 387.

5

實例 2：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基
甲基-醯胺

10



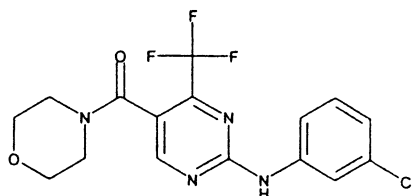
依照類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(100 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸鹽(63 毫克，根據 Kelley 等人揭露於 J. Med. Chem., 40, 3207, (1997)中方法製備)，可製得標題化合物(80 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.20-1.26 (2H, m), 1.48-1.7 (4H, m), 1.67-1.73 (2H, m), 2.06-2.10 (1H, 四重), 3.5-3.18 (2H, t), 7.09 (1H, dt), 7.37 (1H, q), 7.7 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.60-8.63 (1H, t), 8.79 (1H, s), 10.60 (1H, s).

LC/MS, t = 3.73 分鐘, [MH⁺] 399.

實例 3：1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎
啉-4-基-甲酮

五、發明說明 (54)



5

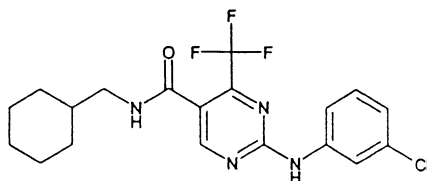
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與嗎啉(11.5 微升)可製得標題之化合物(43 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 3.4-3.7 (8H, m), 7.10 (1H, d), 7.38 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.98 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.60 (1H, s).

LC/MS, t = 3.29 分鐘, [MH⁺] 387 與 389.

實例 4：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基
甲基鹽胺

15



20

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環己烷甲基胺(15 毫克)可製得標題之化合物(27 毫克)。

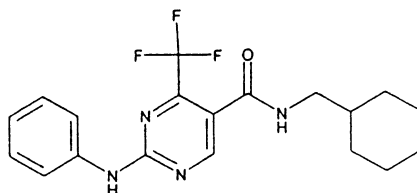
NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.5 (1H, m), 1.55-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 7.09 (1H, d), 7.37

五、發明說明 (55)

(1H, t), 7.68 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.58 (1H, t), 8.79 (1H, s),
10.6 (1H, s).

LC/MS, t = 3.87 分鐘, [MH⁺] 413 與 415.

5 實例 5：2-苯基胺基-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基-甲基
鹽胺



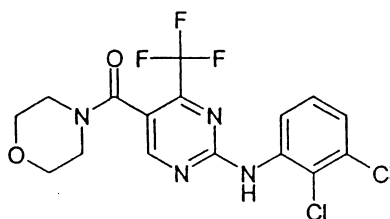
10

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-苯基胺基-4-三氟
甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環己烷甲基胺(15 毫克)可製得
標題之化合物(33 毫克)。

15 NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.05-1.3 (3H, m), 1.5
(1H, m), 1.55-1.8 (5H, m), 3.08 (2H, t), 7.06 (1H, d), 7.35
(2H, t), 7.76 (2H, d), 8.56 (1H, t), 8.74 (1H, s), 10.4 (1H, s).

LC/MS, t = 3.66 分鐘, [MH⁺] 379.

20 實例 6：1-[2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-
嗎啉-4-基-甲酮



五、發明說明 (56)

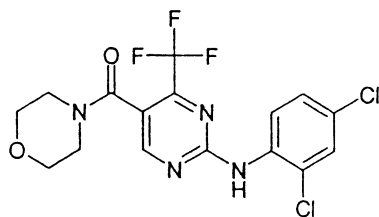
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(24 毫克)與嗎啉(10 微升)可製得標題之化合物(17 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 3.4-3.8 (8H, m), 7.40 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.78 (1H, s), 10.15 (1H, s).

LC/MS, t = 3.32 分鐘, [MH⁺] 421 與 423.

實例 7：1-[2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-基-甲酮

10



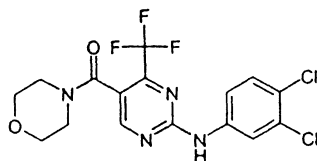
15 以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與嗎啉(10 微升)可製得標題之化合物(31 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 3.3-3.8 (8H, m), 7.52 (1H, d of d), 7.68 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.73 (1H, s), 10.05 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.37 分鐘, [MH⁺] 421 與 423.

實例 8：1-[2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎啉-4-基-甲酮

五、發明說明 (57)



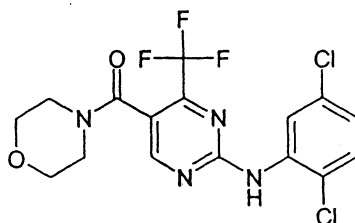
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3,4-二氯苯基胺
5 基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與嗎啉(10 微升)可製
得標題之化合物(36 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 3.35-3.8 (8H, m), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H,
d of d), 8.22 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LC/MS, t = 3.45 分鐘, [MH⁺] 421 與 423.

10

實例 9：1-[2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-
嗎啉-4-基-甲酮



15

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,5-二氯苯基胺
基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與嗎啉(14.5 微升)可
20 製得標題之化合物(27 毫克)。

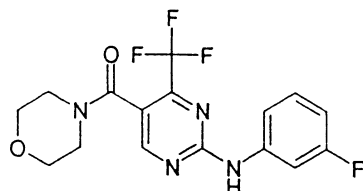
NMR (DMSO-d₆) δ 3.4-3.75 (8H, m), 7.32 (1H, d of d), 7.66
(1H, d), 7.78 (1H, d), 8.71 (1H, s), 10.05 (1H, s).

LC/MS, t = 3.31 分鐘, [MH⁺] 421 與 423.

五、發明說明 (58)

實例 10：1-[2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎
啉-4-基-甲酮

5



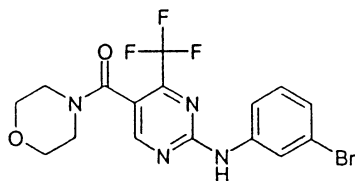
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與嗎啉(12 微升)可製得標題之化合物(31 毫克)。

10 NMR (DMSO-d₆) δ 3.4-3.8 (8H, m), 6.85 (1H, t of d), 7.37 (1H, q), 7.52 (1H, d), 7.77 (1H, d of t), 8.80 (1H, s), 10.65 (1H, s).

LC/MS, t = 3.06 分鐘, [MH⁺] 371.

15 實例 11：1-[2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-嗎
啉-4-基-甲酮

20



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與嗎啉(10 微升)可製得標題之化合物(31 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 3.4-3.8 (8H, m), 7.22 (1H, d), 7.30 (1H,

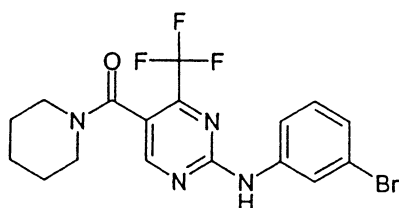
五、發明說明 (59)

t), 7.71 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.81 (1H, d), 10.60 (1H, s).

LC/MS, t = 3.25 分鐘, $[MH^+]$ 431 與 433.

實例 12 : 1-[2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-六

5 氫吡啶-4-基甲酮



10 以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與六氫吡啶(12 微升)可製得標題之化合物(31 毫克)。

NMR (DMSO- d_6) δ 1.3-1.7 (6H, m), 3.26 (2H, s), 3.60 (2H, br s), 7.21 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.70 (1H, d), 8.11 (1H, s),

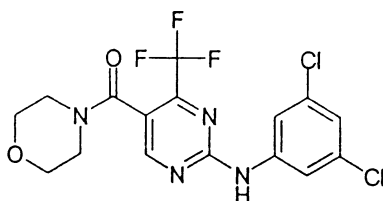
15 8.78 (1H, s), 10.55 (1h, s).

LC/MS, t = 3.57 分鐘, $[MH^+]$ 429 與 431.

實例 13 : 1-[2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-

1-嗎啉-4-基-甲酮

20



五、發明說明 (60)

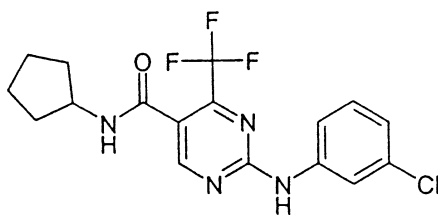
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與嗎啉(14.5 微升)可製得標題之化合物(42 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 3.4-3.75 (8H, m), 7.35 (1H, s), 7.89 (2H, s), 8.87 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LC/MS, t = 3.52 分鐘, [MH⁺] 421 與 423.

實例 14：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基
醯胺

10



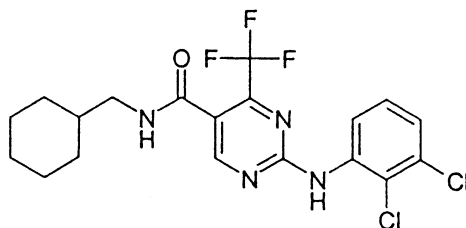
15 以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環戊基胺(13 微升)可製得標題之化合物(34 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.5 (4H, m), 1.65 (2H, m), 1.85 (2H, m), 4.15 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.79 (1H, s), 10.60 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.55 分鐘, [MH⁺] 385 與 387.

實例 15：2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環
己基甲基-醯胺

五、發明說明 (61)



5

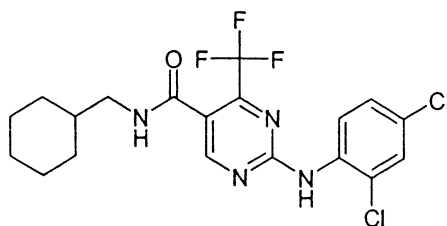
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環己烷甲基胺(16 微升)可製得標題之化合物(30 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.45 (1H, m), 1.55-1.8 (5H, m), 3.05 (2H, t), 7.40 (1H, t), 7.55 (2H, d), 8.53 (1H, t), 8.65 (1H, s), 10.15 (1H, s).

LC/MS, t = 3.84 分鐘, [MH⁺] 447 與 449.

實例 16：2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

15



20

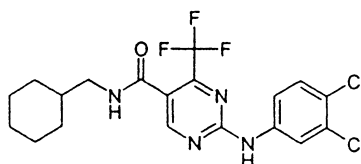
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環己烷甲基胺(16 微升)可製得標題之化合物(14 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.45

五、發明說明 (62)

(1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.05 (2H, t) 7.46 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.53 (1H, t), 8.64 (1H, s), 10.00 (1H, s).
LC/MS, t = 3.90 分鐘, [MH⁺] 447 與 449.

5 實例 17：2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

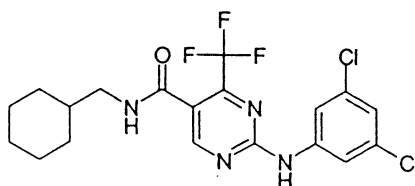


10

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環己烷甲基胺(16 微升)可製得標題之化合物(31 毫克)。

15 NMR (DMSO-d₆) δ 0.8-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.5 (1H, m), 1.55-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 7.62 (1H, d), 7.69 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.59 (1H, t), 8.82 (1H, s), 10.70 (1H, s)..
LC/MS, t = 4.01 分鐘, [MH⁺] 447 與 449.

20 實例 18：2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺



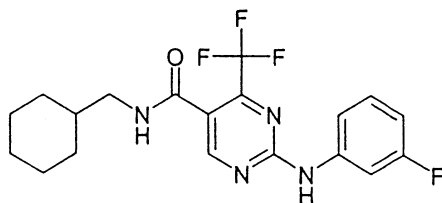
五、發明說明 (63)

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環己烷甲基胺(16 微升)可製得標題之化合物(30 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.5
5 (1H, m), 1.55-1.8 (5H, m), 3.07 (2H, t), 7.26 (1H, s), 7.89 (2H, s), 8.58 (1H, t), 8.86 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LC/MS, t = 4.08 分鐘, [MH⁺] 447 與 449.

實例 19：2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基
10 甲基鹽胺



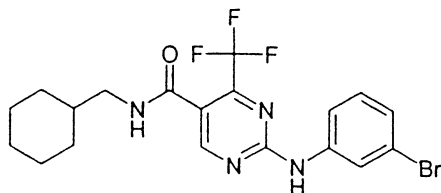
15 以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環己烷甲基胺(18 微升)可製得標題之化合物(38 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.5
20 (1H, m), 1.55-1.8 (5H, m), 3.09 (2H, t), 6.87 (1H, t of d), 7.39 (1H, q), 7.53 (1H, d), 7.78 (1H, d of t), 8.59 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.6 (1H, s).

LC/MS, t = 3.68 分鐘, [MH⁺] 397.

實例 20：2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基

五、發明說明 (64)

甲基-醯胺

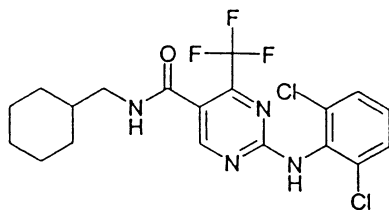
5

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環己烷甲基胺(15 微升)可製得標題之化合物(36 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.5 (1H, m), 1.55-1.8 (5H, m), 3.08 (2H, t), 7.23 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.71 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.57 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.60 (1H, s).

LC/MS, t = 3.85 分鐘, [MH⁺] 457 與 459.

15 實例 21：2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺



20

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(33 毫克)與環己烷甲基胺(15 微升)可製得標題之化合物(9 毫克)。

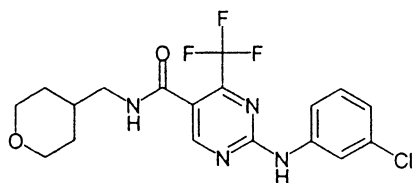
NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.05-1.25 (3H, m),

五、發明說明 (65)

1.46 (1H, m), 1.55-1.8 (5H, m), 3.04 (2H, t), 7.39 (1H, t),
7.59 (2H, d), 8.56 (2H, m), 10.10 (1H, s).

LC/MS, $t = 3.84$ 分鐘, $[MH^+]$ 447 與 449.

5 實例 22：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺



10

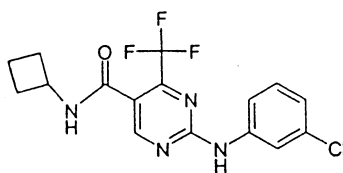
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(13 微升)可製得標題之化合物(25 毫克)。

NMR (DMSO- d_6) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.13 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.86 (2H, d), 7.10 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.63 (1H, t), 8.82 (1H, s), 10.60 (1H, s).

15

LC/MS, $t = 3.22$ 分鐘, $[MH^+]$ 415 與 417.

20 實例 23：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基-醯胺



五、發明說明 (66)

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環丁基胺(10 微升)可製得標題之化合物(28 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.6-1.75 (2H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 2.2-2.3 (2H, m), 4.32 (1H,), 7.10 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.82 (2H,), 10.60 (1H, s).

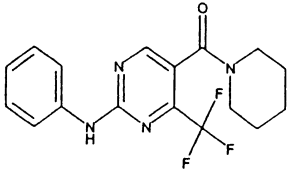
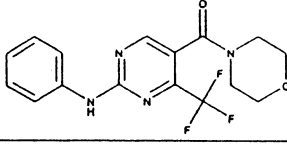
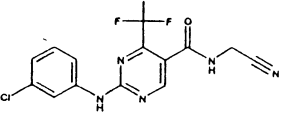
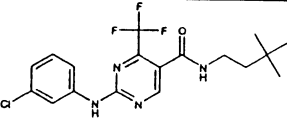
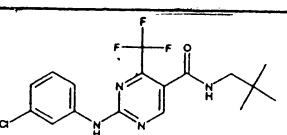
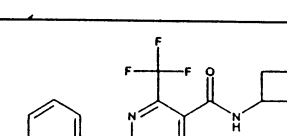
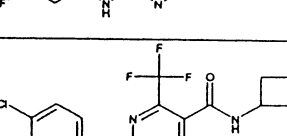
LC/MS, t = 3.45 分鐘, [MH⁺] 371 與 373.

實例 24 至 30

10 表 1)列出實例 24 至實例 30，第 1 欄為使用的先驅物，以類似於參考實例 1(a)的方式，使其與甲基 2-氯-4-三
15 氟甲基-嘧啶-5-羧酸酯反應，以類似於參考實例 1(b)的方式，製得羧酸酯，最後再以類似於參考實例 1(c)的方式，將所得酸產物與第 2 欄之先驅物反應製得如第 3 欄之最後
產物。

五、發明說明 (67)

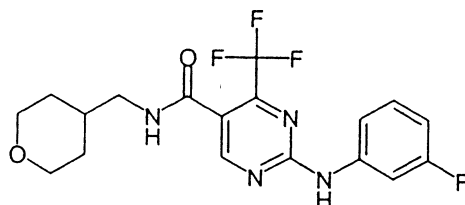
表 1

實例	1	2	3-產物	結 構	LC/MS 1 滯留時間(分鐘) 2 MH ⁺ 3 分子式
24	苯胺	六氫吡啶	1-(2-苯基氨基-4-三氟 甲基-嘧啶-5-基)-1-六 氫吡啶-1-基-甲酮		3.38 351 C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₄ O
25	苯胺	嗎啉	1-(2-嗎啉-4-基-1-(2-苯 基氨基-4-三氟甲基- 嘧啶-5-基)-甲酮		3.04 353 C ₁₆ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₂
26	3-氯苯胺	胺基乙腈	2-(3-氯-苯基氨基)-4- 三氟甲基-嘧啶-5-羧 酸氨基甲-醯胺		3.27 356 C ₁₄ H ₉ ³⁵ Cl F ₃ N ₅ O
27	3-氯苯胺	3,3-二甲基 丁基胺	2-(3-氯-苯基氨基)-4- 三氟甲基-嘧啶-5-羧 酸(3,3-三甲基-丁基)- 醯胺		3.80 401 C ₁₈ H ₂₀ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O
28	3-氯苯胺	新戊基胺	2-(3-氯-苯基氨基)-4- 三氟甲基-嘧啶-5-羧 酸(2,2-二甲基-丙基)- 醯胺		3.69 387 C ₁₇ H ₁₈ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O
29	3-氯苯胺	環丁基胺	2-(3-氯-苯基氨基)-4- 三氟甲基-嘧啶-5-羧 酸環丁基醯胺		3.29 355 C ₁₆ H ₁₄ F ₄ N ₄ O
30	3,4-二氯 苯胺	環丁基胺	2-(3,4-二氯-苯基氨基 基)-4-三氟甲基-嘧啶- 5-羧酸環丁基醯胺		3.66 405 C ₁₆ H ₁₃ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O

五、發明說明 (68)

實例 31：2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫
吡喃-4-基甲基)醯胺

5



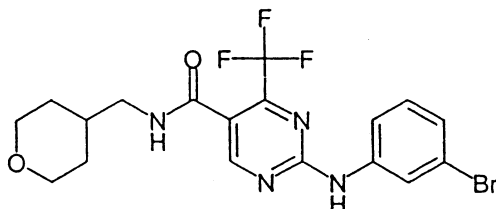
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氟苯基胺基)-4-
三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(16
10 毫克)可製得標題之化合物(38 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.63 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.15 (2H, t), 3.29 (2H, t), 3.86 (2H, d), 6.88 (1H, td), 7.38 (1H, q), 7.51 (1H, d), 7.76 (1H, dt), 8.64 (1H, t), 8.82 (1H, s), 10.60 (1H, s).

15 LC/MS, t = 3.08 分鐘, [MH⁺] 399.

實例 32：2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫
吡喃-4-基甲基)醯胺

20



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-溴苯基胺基)-4-

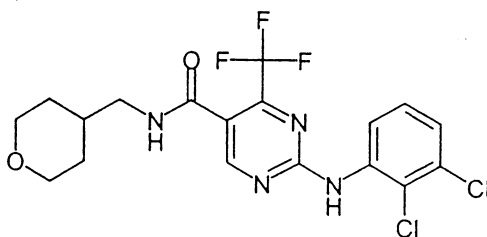
五、發明說明 (69)

三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(13.5 毫克)可製得標題之化合物(36 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.13 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.86 (2H, d), 7.23 (1H, d), 7.31
5 (1H, t), 7.71 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.63 (1H, t), 8.82 (1H, s), 10.60 (1H, s).

LC/MS, t = 3.26 分鐘, [MH⁺] 459 與 461.

實例 33 : 2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四
10 氫吡喃-4-基甲基)醯胺



15

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(12 毫克)可製得標題之化合物(25 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.72 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.26 (2H, t), 3.85 (2H, d), 7.40 (1H, t), 7.55
20 (2H, d), 8.60 (1H, t), 8.66 (1H, s), 10.10 (1H, s).

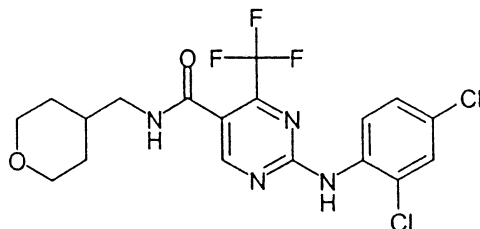
LC/MS, t = 3.29 分鐘, [MH⁺] 449 與 451.

實例 34 : 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四

五、發明說明 (70)

氫吡喃-4-基甲基)醯胺

5



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘓啶-5-羧酸(30 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(12 毫克)可製得標題之化合物(34 毫克)。

- 10 NMR (DMSO-d₆) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.59 (2H, d), 1.72 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.26 (2H, t), 3.85 (2H, d), 7.47 (1H, dd), 7.57 (2H, d), 7.72 (1H, s), 8.60 (1H, t), 8.65 (1H, s), 10.05 (1H, s).

LC/MS, t = 3.33 分鐘, [MH⁺] 449 與 451.

15

實例 34 之另種合成法：2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)醯胺

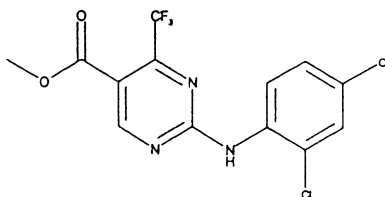
- (a) 對溶解於 1,4-二噁烷(5 毫升)之甲基 2-氯-4-三氟甲基嘓啶-5-羧酸酯(0.50 克, ex Maybridge)之溶液，加入 2,4-二氯苯胺(1.7 克)，將溶液攪拌迴流 7 小時，減壓下蒸發除去 1,4-二噁烷，加入乙酸乙酯(15 毫升)，溶液相繼經 2N 鹽酸(10 毫升)與水(3x10 毫升)洗滌，乾燥(硫酸鎂)，濃縮，分散至己烷，可得 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘓啶-5-羧酸甲基酯(358 毫克)。

五、發明說明 (71)

NMR (CDCl₃) δ 3.95 (3H, s), 7.30 (1H, dd), 7.45 (1H, d),
8.00 (1H, s), 8.5 (1H, d), 9.05 (1H, s).

LC/MS, t = 3.74 分鐘, [MH⁺] 366.

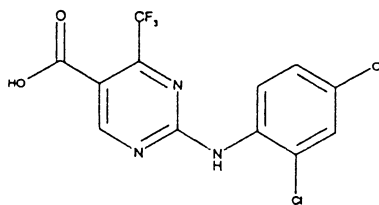
5



- (b) 對溶解於乙醇(8 毫升)之甲基 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-
三氟甲基嘧啶-5-羧酸酯(0.358 克)之溶液，加入溶解於
10 乙醇(8 毫升)的氫氧化鉀(190 毫克)之溶液，於迴流溫
度下攪拌 24 小時，減壓下蒸發除去乙醇，加入水(15
毫升)，溶液經乙醚洗滌並以濃鹽酸調整酸鹼性至 1，
濾下沈澱的固體，經水洗滌並於 50°C 下真空中乾燥，
15 可得 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(262
毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 7.48 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.73
(1H, d), 8.95 (1H, s), 10.3 (1H, s), 13.6 (1H, s).

20



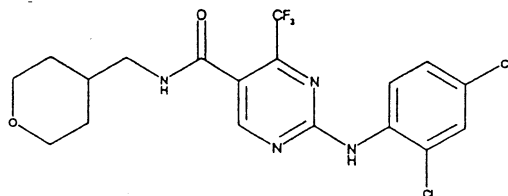
- (c) 對溶解於二甲基甲醯胺(2 毫升)之 2-(2,4-二氯苯基胺
基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)之溶液，相繼加入
N-乙基嗎啉(33 微升)、4-胺基甲基四氫吡喃(12 毫

裝
訂
線

5

10

15



20

(a) 對溶解於 1,4-二噁烷(100 毫升)之甲基 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸酯(70 克, ex Maybridge 22 克, ex Fluorochem 48 克)之溶液, 加入 2,4-二氯苯胺(142

五、發明說明 (73)

克)，將溶液攪拌迴流 10.5 小時，減壓下蒸發除去部分的 1,4-二噁烷(約 50 毫升)，加入 2N 鹽酸(800 毫升)，將混合物以頭部攪拌器攪拌 3 小時並使所得固體濾至燒結器上，經 2N HCl(2 x 300 毫升)與水(4 x 400 毫升)洗滌，乾燥(利用氫氧化鈉於 50°C 真空下)，可得 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸甲基酯，此固體含有約 5% 的 2,4-二氯苯胺。

NMR (DMSO-d₆) δ 3.84 (3H, s), 7.47 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.74 (1H, d), 8.96 (1H, s), 10.45 (1H, s).

LC/MS, t = 3.66 分鐘, [MH⁺] 366.

(b) 對溶解於甲醇(700 毫升)之甲基 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸酯(107 克)之溶液，加入溶解於甲醇(700 毫升)的氫氧化鉀(50 毫克)之溶液，於迴流溫度下攪拌 24 小時，減壓下蒸發除去甲醇，加入水(800 毫升)，溶液經乙醚洗滌(3 x 400 毫升，用於除去殘留的 2,4-二氯苯胺)與加入濃鹽酸調整酸鹼性至 1，濾下沈澱的固體，經 2N HCl 與水洗滌至濾液變成中性，於 50°C 下之真空中將固體乾燥，可得 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(86.9 克)。

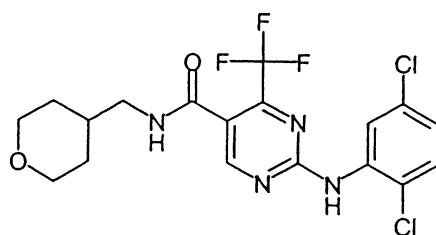
NMR (DMSO-d₆) δ 7.48 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.95 (1H, s), 10.3 (1H, s), 13.6 (1H, s).

LC/MS, t = 4.35 分鐘, [MH⁺] 352.

五、發明說明 (74)

- (c) 對溶解於二甲基甲醯胺(800 毫升)之 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(86 克)之溶液，相繼加入 N-乙基嗎啉(93 毫升)、4-胺基甲基四氫吡喃(29.5 克)、1-羥基苯並三唑水合物(51.5 克)與 1-(3-二甲基胺基-丙基)-3-乙基碳二醯胺鹽酸鹽(56.2 克)，將溶液攪拌 24 小時，減壓下蒸發除去部分的二甲基甲醯胺(約 650 毫升)，加入 5%碳酸氫鈉溶液(3 x 500 毫升，慢慢滴入以控制二氧化碳的釋放)，以頭部攪拌器攪拌 3 小時，所得固體過濾至燒結器上，經 5%碳酸氫鈉溶液(4 x 40 毫升)與水(3 x 400 毫升)洗滌，乾燥(利用氫氧化鈉，在 50°C 的真空下)，可得標題化合物(109.1 克)。
- NMR (DMSO-d₆) δ 1.20 (2H, m), 1.58 (2H, d), 1.70 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.23 (2H, t), 3.84 (2H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.57 (1H, d), 7.71 (1H, d), 8.59 (1H, t), 8.63 (1H, s), 10.00 (1H, s).
- LC/MS, t = 3.41 分鐘, [MH⁺] 449.

實例 35：2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺



五、發明說明 (75)

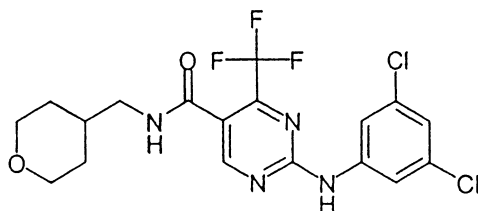
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(50 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(25 毫克)可製得標題之化合物(63 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.72 (1H, m), 3.12 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, d), 7.35 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 7.73. (1H, s), 8.62 (1H, t), 8.70 (1H, s), 10.05 (1H, s).

LC/MS, t = 3.30 分鐘, [MH⁺] 449 與 451.

10 實例 36：2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

15



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(50 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(25 毫克)可製得標題之化合物(68 毫克)。

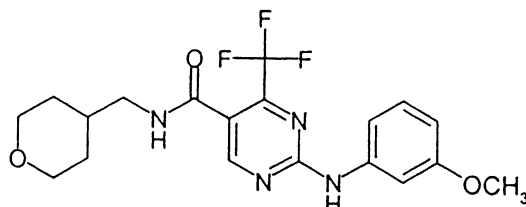
20 NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.72 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.86 (2H, d), 7.25 (1H, s), 7.88 (2H, s), 8.66 (1H, t), 8.88 (1H, s), 10.75 (1H, s).

實例 37：2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸

五、發明說明 (76)

(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

5



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(14.5 毫克)可製得標題之化合物(29 毫克)。

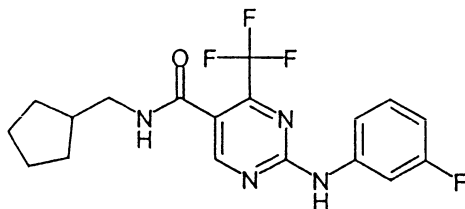
10 NMR (DMSO-d₆) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.13 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.74 (3H, s), 3.86 (2H, d), 6.63 (1H, d), 7.25 (2H, m), 7.53 (1H, s), 8.62 (1H, t), 8.76 (1H, s), 10.35 (1H, s).

LC/MS, t = 2.97 分鐘, [MH⁺] 411.

15

實例 38：2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基
甲基-醯胺

20



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸鹽(17

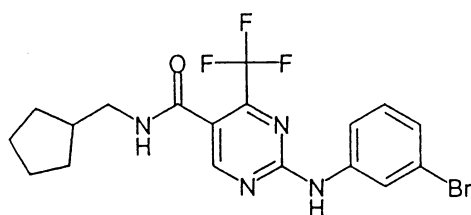
五、發明說明 (77)

毫克，依照 Kelley et al., J. Med. Chem., 40, 3207, (1997) 揭露的方法製備)，可製得標題之化合物(17 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.20-1.30 (2H, m), 1.45-1.68 (4H, m),
1.68-1.77 (2H, m), 2.1 (1H, 四重), 3.19 (2H, t), 6.89 (1H, dt),
5 7.40 (1H, q), 7.54 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.64 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.70 (1H, s).

LC/MS, t = 3.53 分鐘, [MH⁺] 383.

實例 39：2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基
10 甲基-醯胺



15

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(36.5 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸鹽(17 毫克)可製得標題之化合物(28 毫克)。

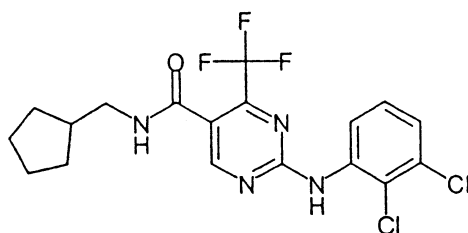
NMR (DMSO-d₆) δ 1.39-1.52 (2H, m), 1.69-1.90 (4H, m),
20 1.90-2.02 (2H, m), 2.34 (1H, 四重), 3.4 (2H, t), 7.48 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.95 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.86 (1H, t), 9.02 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LC/MS, t = 3.33 分鐘, [MH⁺] 443 與 445.

五、發明說明 (78)

實例 40：2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環
戊基甲基-醯胺

5



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,3-二氯苯基胺
基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸
10 鹽(15 毫克)可製得標題之化合物(30 毫克)。

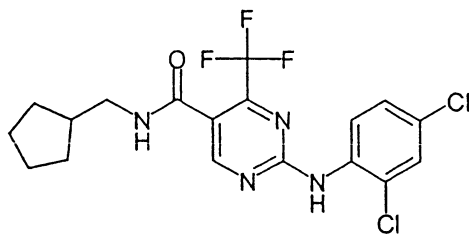
NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.30 (2H, m), 1.44-1.78 (6H, m),
2.10 (1H, 四重), 3.16 (2H, t), 7.41 (2H, t), 7.54 (1H, m), 8.58
(1H, br t), 8.78 (1H, s), 10.10 (1H, s).

LC/MS, t = 3.71 分鐘, [MH⁺] 433 與 435.

15

實例 41：2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環
戊基甲基-醯胺

20



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺
基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸

五、發明說明 (79)

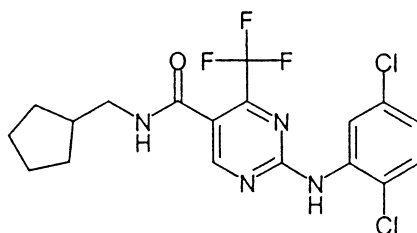
鹽(15 毫克)可製得標題之化合物(27 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.2-1.3 (2H, m), 1.4-1.79 (6H, m), 2.10 (1H, 四重), 3.17 (2H, t), 7.50 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.68 (1H, t), 8.78 (1H, s), 10.10 (1H, s).

5 LC/MS, t = 3.76 分鐘, [MH⁺] 435.

實例 42：2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基-醯胺

10



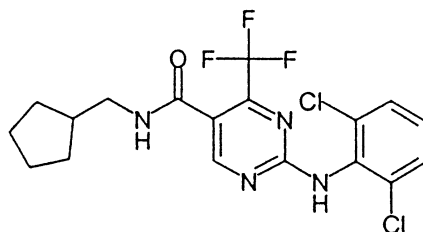
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸鹽(15 毫克)可製得標題之化合物(23 毫克)。

15 NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.30 (2H, m), 1.45-1.79 (6H, m), 2.08 (1H, 四重), 3.18 (2H, t), 7.38 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.75 (1H, s), 8.61 (1H, br t), 8.71 (1H, s), 10.05 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.76 分鐘, [MH⁺] 433 與 435.

實例 43：2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環戊基甲基-醯胺

五、發明說明 (80)



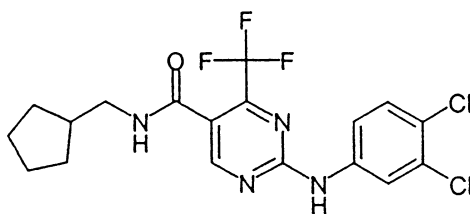
5

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸鹽(15 毫克)可製得標題之化合物(25 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.30 (2H, m), 1.45-1.78 (6H, m),
10 2.08 (1H, 四重), 3.15 (2H, t), 7.4 (1H, t), 7.6-7.68 (2H, m),
8.5-8.7 (2H, m), 10.20 (1H, s).

LC/MS, t = 3.49 分鐘, [MH⁺] 433 與 435.

實例 44：2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環
15 戊基甲基-鹽胺



20 以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸鹽(15 毫克)可製得標題之化合物(29 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.12-1.3 (2H, m), 1.44-1.8 (6H, m), 2.1
(1H, 四重), 3.17 (2H, t), 7.62 (1H, br d), 7.72 (1H, d), 8.18

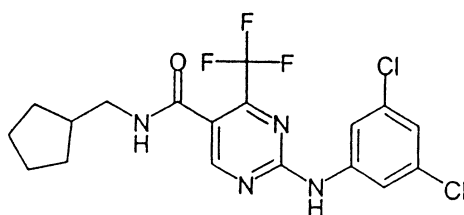
五、發明說明 (81)

(1H, d), 8.60-8.69 (1H, br t), 8.83 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LC/MS, t = 3.87 分鐘, [MH⁺] 433 與 435.

實例 45：2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環

5 戊基甲基-醯胺



10

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸鹽(15 毫克)可製得標題之化合物(27 毫克)。

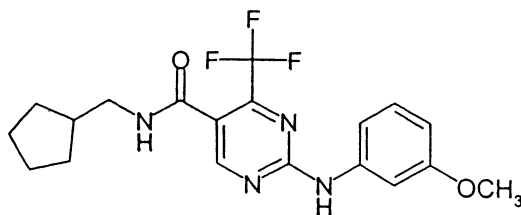
NMR (DMSO-d₆) δ 1.14-1.34 (2H, m), 1.45-1.8 (6H, m), 2.10

15 (1H, 四重), 3.20 (2H, t), 7.28 (1H, s), 7.91 (2H, s), 8.6-8.7 (1H, br t), 8.9 (1H, s), 10.75 (1H, s).

LC/MS, t = 3.94 分鐘, [MH⁺] 433 與 435.

實例 46：2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環

20 戊基甲基-醯胺



五、發明說明 (82)

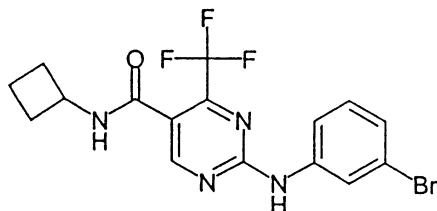
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸鹽(17 毫克)可製得標題之化合物(21 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.25-1.38 (2H, m), 1.50-1.85 (6H, m),
 5 2.15 (1H, 四重), 3.25 (2H, t), 3.85 (3H, s), 6.70 (1H, br d),
 7.26-7.37 (2H, m), 7.60 (1H, m), 8.68 (1H, t), 8.80 (1H, s),
 10.50 (1H, s).

LC/MS, t = 3.46 分鐘, [MH⁺] 395.

10 實例 47：2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基
 鹽胺

15



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(35 毫克)與環丁基胺(10 微升)可製得標題之化合物(30 毫克)。

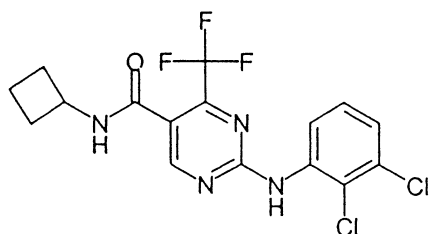
20 NMR (DMSO-d₆) δ 1.70 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.22 (2H, m),
 4.32 (1H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 7.70 (1H, d), 8.10 (1H, s),
 8.81-8.83 (2H, m), 10.60 (1H, s).

LC/MS, t = 3.47 分鐘, [MH⁺] 415 與 417.

五、發明說明 (83)

實例 48：2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環
丁基醯胺

5



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,3-二氯苯基
胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(25 毫克)與環丁基胺(10 微
升)，可製得標題之化合物(20 毫克)。

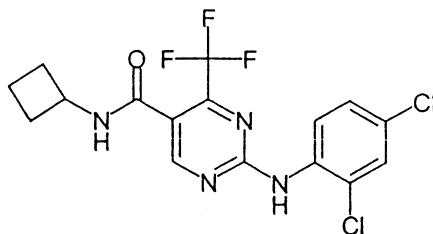
NMR (DMSO-d₆) δ 1.70 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.22 (2H, m),
4.32 (1H, m), 7.38-7.56 (3H, m), 8.65 (1H, s), 8.80 (1H, d),
10.10 (1H, s).

LC/MS, t = 3.48 分鐘, [MH⁺] 405 與 407.

15

實例 49：2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環
丁基醯胺

20



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺
基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與環丁基胺(10 微升)

五、發明說明 (84)

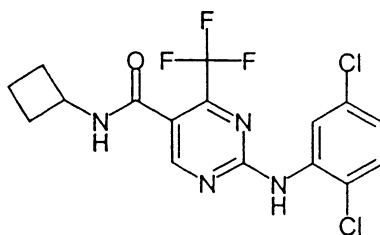
可製得標題之化合物(26 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.70 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.22 (2H, m), 4.32 (1H, m), 7.46-7.72 (3H, m), 8.64 (1H, s), 8.80 (1H, d), 10.00 (1H, s).

5 LC/MS, $t = 3.54$ 分鐘, $[MH^+]$ 405 與 407.

實例 50 : 2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環
丁基醯胺

10



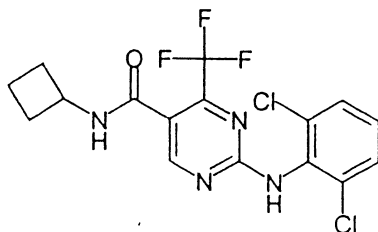
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,5-二氯苯基胺
15 基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(50 毫克)與環丁基胺(19 微升)
可製得標題之化合物(56 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.70 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.22 (2H, m), 4.30 (1H, m), 7.33-7.73 (3H, m), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, d), 10.00 (1H, s).

20 LC/MS, $t = 3.52$ 分鐘, $[MH^+]$ 405 與 407.

實例 51 : 2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸 N-
環丁基醯胺

五、發明說明 (85)



5

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與環丁基胺(10 微升)可製得標題之化合物(34 毫克)。

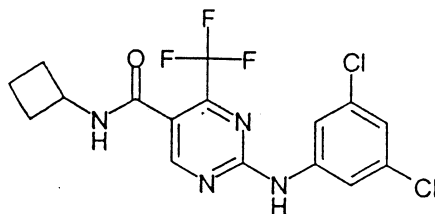
NMR (CDCl₃) δ 1.70 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.22 (2H, m),
10 4.30 (1H, m), 7.36-7.60 (3H, m), 8.59 (1H, s), 8.80 (1H, d),
10.15 (1H, s).

LC/MS, t = 3.24 分鐘, [MH⁺] 405 與 407.

實例 52：2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環

15

丁基醯胺



20

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(50 毫克)與環丁基胺(19 微升)可製得標題之化合物(56 毫克)。

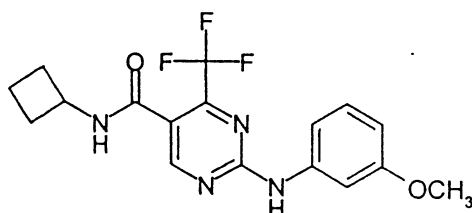
NMR (DMSO-d₆) δ 1.70 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.22 (2H, m),

五、發明說明 (86)

4.32 (1H, m), 7.25-7.87 (3H, m), 8.85 (1H, d), 8.88 (1H, s),
10.80 (1H, s).

LC/MS, t = 3.73 分鐘, [MH⁺] 405 與 407.

5 實例 53：2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基
丁基鹽胺



10

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環丁基胺(10.5 微升)可製得標題之化合物(27 毫克)。

15 NMR (DMSO-d₆) δ 1.70 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.22 (2H, m),
3.75 (3H, s), 4.32 (1H, m), 7.53-7.87 (4H, m), 8.76 (1H, s),
8.81 (1H, d), 10.40 (1H, s).

LC/MS, t = 3.20 分鐘, [MH⁺] 367.

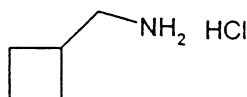
20 實例 54：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基
甲基-鹽胺

(a) 在室溫及氮氣層下，以 10 分鐘的期間將硼烷-四氫呋
喃錯合物(溶於四氫呋喃之 1M 溶液，120 毫升)加至溶
解於乾燥四氫呋喃(20 毫升)的環丁烷甲腈(8.1

五、發明說明 (87)

克)[Lancaster]溶液內，溶液經迴流過夜後，冷卻至 20
 °C，以 15 分鐘期間滴入甲醇(150 毫升)並使溫度維持
 在低於 25°C，再使之冷卻至 0°C，通入氯化氫氣體經
 30 分鐘，迴流 90 分鐘，蒸發，殘留物從甲醇中再蒸
 發兩次，加入乙醚，將所得固體濾下，置入熱異丙醇
 內(50 毫升)，過濾，再加入熱乙腈(30 毫升)，將混合物冷
 卻，濾下固體，可得 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽(5.7 克)。

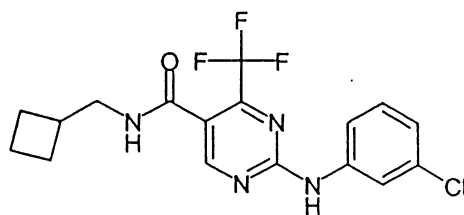
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) F6382 1.8 (4H, m), 2.0
 (2H, m), 2.54 (1H, m), 2.80 (2H, d), 8.0 (3H, br s).



(b) 以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-
 4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽
 酸鹽(13 毫克)可製得標題之化合物(28 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.70 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.00 (2H,
 m), 2.50 (1H, m), 3.26 (2H, m), 7.08-7.95 (4H, m), 8.55
 (1H, t), 8.77 (1H, s), 10.60 (1H, s).

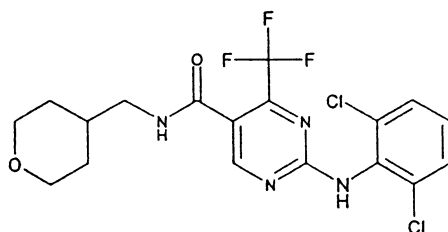
LC/MS, t = 3.56 分鐘, [MH⁺] 385.



五、發明說明 (88)

實例 55：2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

5



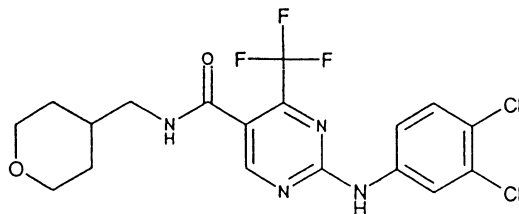
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(20 毫克, ex CombiBlocks)可製得標題之化合物(32 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.16-1.22 (2H, m), 1.58 (2H, d), 1.70 (1H, m), 3.09 (2H, t), 3.23 (2H, m), 3.84 (2H, d), 7.38 (1H, t), 7.59 (2H, d), 8.61 (2H, m), 10.10 (1H, s).

LC/MS, t = 3.02 分鐘，觀察到的分子離子(MH⁺) = 449，與分子式 C₁₈H₁₇³⁵Cl₂F₃N₄O₂ 一致。

實例 56：2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

20



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(20 毫克, ex CombiBlocks)可製得標題之化合物(32 毫克)。

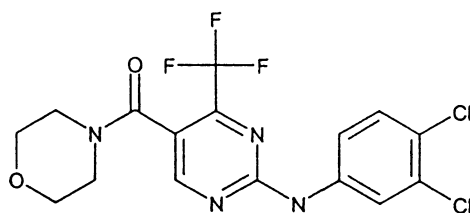
五、發明說明 (89)

基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(20 毫克, ex CombiBlocks)可製得標題之化合物(38 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.18-1.25 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.1 (2H, t), 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.60 (1H, t), 7.69 (1H, m), 8.16 (1H, dd), 8.64 (1H, t), 8.84 (1H, s), 10.70 (1H, s).

LC/MS, t = 3.45 分鐘, 觀察到的分子離子(MH⁺) = 449, 與分子式 C₁₈H₁₇N₄O₂³⁵Cl₂F₃ 一致。

實例 68 : 1-[2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-基]-1-(嗎啉-4-基)-甲酮



以類似於參考實例 1(c)的方式, 由 2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與嗎啉(15 毫克, ex Aldrich)可製得標題之化合物(36 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 3.7 (8H, s), 7.65 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 8.2 (1H, d), 8.9 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LC/MS, t = 3.45 分鐘, 觀察到的分子離子(MH⁺) = 421, 與分子式 C₁₆H₁₃N₄O₂³⁵Cl₂F₃ 一致。

五、發明說明（90）

表 2：

實例 57-67 與 69-73 是依照上述化合物的相同模式被製備。

裝

訂

線

五、發明說明(91)

表2

實例	化合物名稱	結構	質譜細目 1 滯留時間(分鐘) 2 MH^+ 3 與 MH^+ 一致之分子式
57	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環庚基醯胺		3.78 413 $C_{19}H_{20}^{35}ClF_3N_4O$
58	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 [(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基]-醯胺		3.25 401 $C_{17}H_{16}^{35}ClF_3N_4O_2$
59	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 [(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基]-醯胺		3.10 385 $C_{17}H_{16}F_4N_4O_2$
60	2-(3-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 [(S)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基]-醯胺		3.29 447 $C_{17}H_{11}^{81}BrF_3N_4O_2$
61	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (1-甲磺基-六氫吡啶-4-基甲基)-醯胺		3.22 492 $C_{19}H_{21}^{35}ClF_3N_5O_3S$
62	2-(2,5-二氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺		3.90 447 $C_{19}H_{19}^{35}Cl_2F_3N_4O$
63	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (1-乙基-丙基)-醯胺		3.60 387 $C_{17}H_{18}^{35}ClF_3N_4O$
64	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (第三-丁基)-醯胺		3.55 373 $C_{16}H_{16}^{35}ClF_3N_4O$

五、發明說明 (92)

65	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃4-基)-醯胺		3.18 401 $C_{17}H_{16}^{35}ClF_3N_4O_2$
66	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基-醯胺		3.67 399 $C_{18}H_{18}^{35}ClF_3N_4O$
67	1-[2-(3,5-二氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-基]-1-(六氫吡啶-1-基)-甲酮		3.84 419 $C_{17}H_{15}^{35}Cl_2F_3N_4O$
69	2-苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (2,2-二甲基-丙基)-醯胺		3.48 353 $C_{17}H_{19}F_3N_4O$
70	2-苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (3,3-二甲基-丁基)-醯胺		3.60 367 $C_{18}H_{21}F_3N_4O$
71	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (六氫吡啶4-基甲基)-醯胺三氟乙酸酯		2.46 414 $C_{18}H_{19}^{35}ClF_3N_5O$
72	1-[2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-基]-1-(六氫吡啶-1-基)-甲酮		2.42 386 $C_{16}H_{15}^{35}ClF_3N_5O$
73	2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 [(R)-1-(四氫呋喃-2-基)甲基]-醯胺		3.10 385 $C_{17}H_{16}F_4N_4O_2$

五、發明說明 (93)

表 3

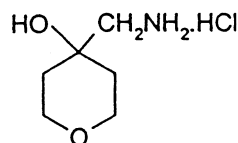
實例 74 至 87 是依照表 1 所述的條件製備，且依照 P 欄所給方法純化如下：

方法 A：參照實例 166 之部分(b)的程序。

- 5 方法 B：使用實驗開頭說明的步驟進行質量-指向(Mass-directed)的自動純化。

方法 C：使用 Biotage Chromatography 於 Merck 9385 矽膠 (25 克)上純化，以 1-2%二氯甲烷中之甲醇流洗。

10 中間物 A：4-胺基甲基四氫吡喃-4-醇鹽酸鹽



- 在氮氣層中，對溶解在四氫呋喃(20 毫升)中之 1.0M 氫
 15 化鋁鋰溶液加入溶解在四氫呋喃(2 毫升)中之 4-羥基四氫
 吡喃-4-甲腈(0.50 克，依 Eiden et al.揭露於 Arch. Pharm.,
320, 348, (1987)中方法製備)溶液，迴流攪拌 6 小時後，小
 心地加入水(1 毫升)與 2N 氫氧化鈉溶液(1 毫升)，將所得
 固體過濾並經乙醚洗滌，濾液乾燥(利用硫酸鎂)後，濃縮
 20 之，殘留物溶解入乙醇(3 毫升)，加入濃鹽酸(0.5 毫升)，
 減壓下除去溶劑，所得固體經乙醚洗滌，置於 40°C 下真空
 乾燥，可得標題之化合物(234 毫克)。

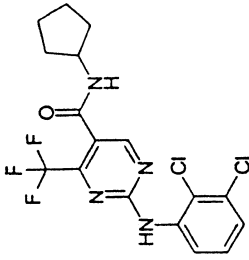
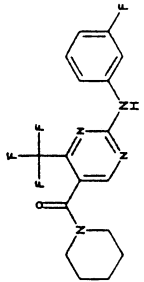
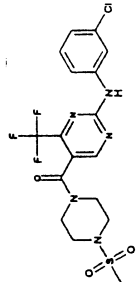
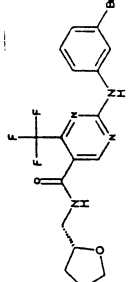
NMR (DMSO-d₆) δ 1.45-1.6 (4H, m), 2.78 (2H, q), 3.61 (4H, m), 5.07 (1H, br s), 7.89 (3H, br s).

五、發明說明 (94)

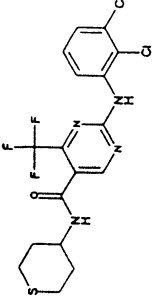
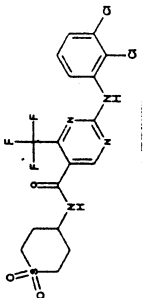
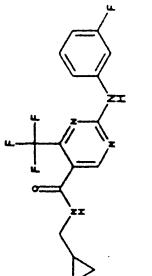
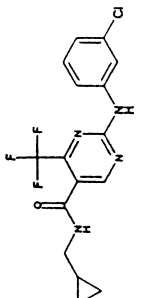
表 3

實例	1	2	3-產物	結構	P	LC/MS 1 滯留時間(分鐘) 2 MH ⁺ 3 分子式
74	3,4-二氯苯胺 (Lancaster)	環戊基胺 (Aldrich)	3,4-二氯苯基胺-4-三氟 甲基-嘧啶-5-羧酸環戊基 醯胺		A	3.53 419 C ₁₇ H ₁₅ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O
75	3,5-二氯苯胺 (Lancaster)	環戊基胺 (Aldrich)	3,5-二氯苯基胺-4-三氟 甲基-嘧啶-5-羧酸環戊基 醯胺		A	3.60 419 C ₁₇ H ₁₅ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O
76	3-甲氧基苯胺 (Lancaster)	環戊基胺 (Aldrich)	3-甲氧基苯基胺-4-三 氟甲基-嘧啶-5-羧酸環戊 基醯胺		A	3.08 381 C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂

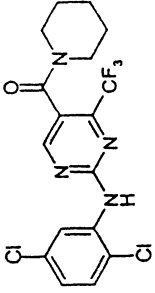
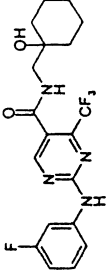
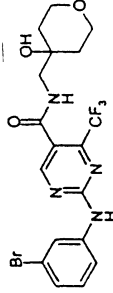
五、發明說明 (95)

77	2,3-二氯苯胺 (Lancaster)	環戊基胺 (Aldrich)	2,3-二氯苯基胺基-4- 三氯甲基-嘧啶-5-羧 酸環戊基酯胺		A	3.60 419 C ₁₇ H ₁₅ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O
78	3-氯苯胺	六氫吡啶 (Aldrich)	1-[2-(3-氯苯基胺基)- 4-三氯甲基-嘧啶-5- 基]-1-六氫吡啶-1-基- 甲酮		A	3.39 369 C ₁₇ H ₁₆ N ₄ F ₄ O
79	3-氯苯胺 (Lancaster)	1-甲磺醯基六氫吡 啶 (US 5081147)	1-[2-(3-氯苯基胺基)- 4-三氯甲基-嘧啶-5- 基]-1-(4-甲磺醯基-六 氫吡啶-1-基)-甲酮		A	3.21 464 C ₁₇ H ₁₇ Cl ³⁵ F ₃ N ₅ O ₃ S
80	3-溴苯胺 (Lancaster)	R-1-(四氫呋喃-2- 基)甲基胺	2-(3-溴苯基胺基)-4- 三氯甲基-嘧啶-5-羧 酸 [R-1-(四氫呋喃-2- 基)甲基]-酯胺		A	3.29 447 C ₁₇ H ₁₆ ⁸¹ Br F ₃ N ₄ O ₂

五、發明說明 (96)

81	2,3-二氯苯胺 (Lancaster)	四氫-硫吡喃-4-基 胺 JOC 46(22), 4376-83 1981	2-(3-溴苯基胺基)-4- 三氯甲基-嘧啶-5-羧 酸 [R-1-(四氫呋喃-2- 基)甲基]-醯胺		C 3.74 451 C ₁₇ H ₁₅ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O S
82	2,3-二氯苯胺 (Lancaster)	(1,1-二酮基-四氫- 2H-硫吡喃-4-基)胺 鹽酸鹽 WO 0218380	2-(2,3-二氯苯基胺基)- 4-三氯甲基-嘧啶-5-羧 酸 (1,1-二酮基-四氫- 2H-硫吡喃-4-基)-醯胺		C 3.29 483 C ₁₇ H ₁₅
83	3-氟苯胺 (Lancaster)	環丙基甲基胺 (Lancaster)	2-(3-氟-苯基胺基)-4- 三氯甲基-嘧啶-5-羧 酸環丙基甲基-醯胺		A 3.32 355 C ₁₆ H ₁₄ F ₄ N ₄ O
84	3-氟苯胺 (Lancaster)	環丙基甲基胺 (Lancaster)	2-(3-氯-苯基胺基)-4- 三氯甲基-嘧啶-5-羧 酸環丙基甲基-醯胺		B 3.46 371 C ₁₆ H ₁₄ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O

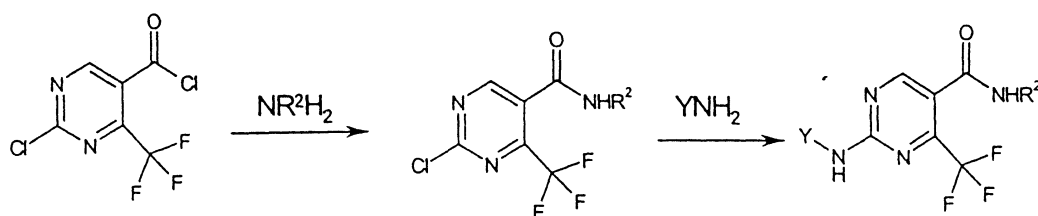
五、發明說明 (97)

85	2,5-二氯苯胺 (ex Lancaster)	嗎啉 (ex Aldrich)	1-[2-(2,5-二氯-苯基)-4-三氯甲基-嘓啉-5-基]-1-六氫吡啶-1-基)-甲酮		A	3.64 419 $C_{17}H_{15}^{35}Cl_2F_3$ N_4O
86	3-氯苯胺 (ex Lancaster)	1-胺基甲基-1-環己醇鹽酸鹽 (ex Aldrich)	2-(3-氯苯基-胺基)-4-三氯甲基-嘓啉-5-羧酸 (1-羥基-環己基)-基)-鹽胺		A	3.25 411 $C_{19}H_{20}F_4N_4O_2$
87	3-溴苯胺 (ex Lancaster)	4-胺基甲基-四氫-4H-吡喃-4-醇鹽酸鹽 (中間物 A)	2-(3-溴苯基-胺基)-4-三氯甲基-嘓啉-5-羧酸 (4-羥基四氫吡喃-4-基甲基)鹽胺		A	3.05 473 $C_{18}H_{18}^{79}BrF_3N_4O_3$

五、發明說明 (98)

表 4

下面表 4 中，第 2 欄所列的先驅物 R^2NH_2 ，以類似於實例 166 的(a)部分的方式與 2-氯-4-(三氟甲基)嘧啶-5-羧基氯反應，所得的產物以類似於實例 166 的(b)部分的方式與第 3 欄的先驅物 YNH_2 反應，製得第 4 欄的最後產物。



製備方法 A：參考實例 166 的(b)部分之程序。

製備方法 B：以實例 109 為代表實例，將 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)醯胺(50 毫克)與 2-氯-2-氟基苯胺(118 毫克)一起置於微波裝置(型號：“Creator”，供 8 應商：Personal Chemistry，功率：300 瓦)，在 190°C 下照射 30 分鐘，例如，使用這種方法時，在方法 B 之後的括弧中示出所使用之經取代的苯胺 YNH_2 之當量與照射之持續時間。

“製備”一欄代表所用的製備方法。

所得產物再經下述方法純化，“純化”欄代表所用的純化方法。

純化方法 A：參考實例 166 的(b)部分之程序。

五、發明說明(99)

純化方法 B：質量指向的自動純化法，使用在實驗的方法
開頭所詳述之方法。

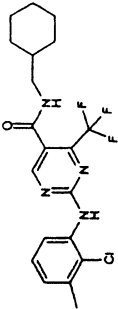
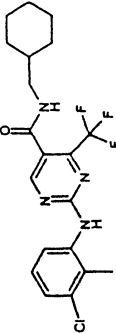
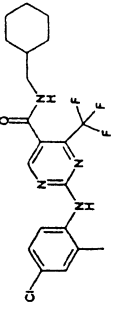
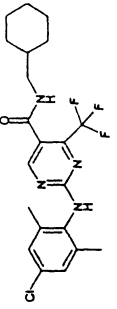
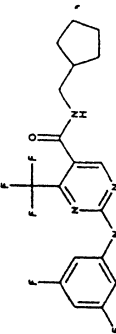
純化方法 C：依照參考實例 166 的(b)部分之程序處理反
應，粗製品再經 Biotage 層析法於 Merck
5 9385 矽膠上純化，以異己烷/乙酸乙酯流
洗。

裝
計
線

五、發明說明(100)

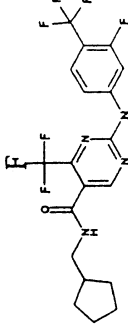
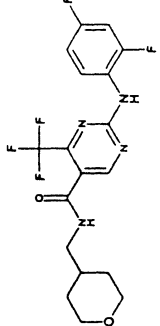
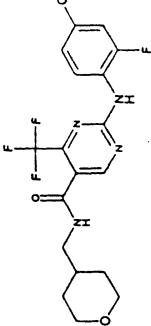
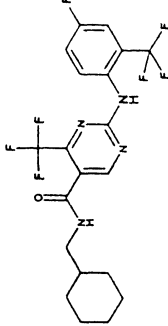
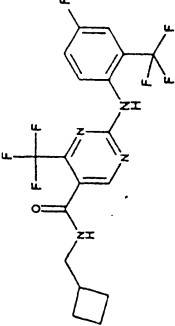
	NR ² H ₂	YNH ₂	化合物	製備	純化	結構	LC/MS 1 滯留時間(分鐘) 2 MH ⁺ 3 與MH ⁺ 一致之分子式
88	環己烷甲胺 (Aldrich)	3,5-雙-三氟甲基-苯胺 (Aldrich)	2-(3,5-雙-三氟甲基-4-三氟甲基-噻吩-5-羧酸環己基)-噻吩-5-羧酸 基-噻吩-5-羧酸 基-噻吩-5-羧酸	A	B		4.09 515 C ₂₁ H ₁₉ F ₉ N ₄ O
89	環己烷甲胺	5-氨基間苯二胺	2-(3,5-二氟基-苯基)-噻吩-5-羧酸環己基-噻吩-5-羧酸 基-噻吩-5-羧酸	A	B		3.59 429 C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₆ O
90	環己烷甲胺	3-氟-5-三氟甲基-苯胺 (Supplier Apollo)	2-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-5-羧酸 基-噻吩-5-羧酸	A	B		3.96 465 C ₂₀ H ₁₉ F ₇ N ₄ O
91	環己烷甲胺	3-溴-5-三氟甲基-苯胺 (Supplier Avacado)	2-(3-溴-5-三氟甲基-苯基)-噻吩-5-羧酸 基-噻吩-5-羧酸	A	B		4.13 524 C ₂₀ H ₁₉ ⁷⁹ BrF ₆ N ₄ O

五、發明說明 (101)

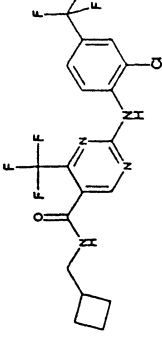
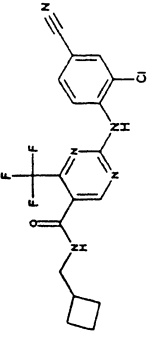
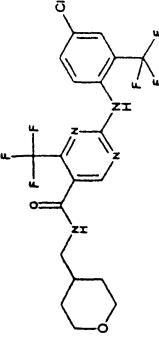
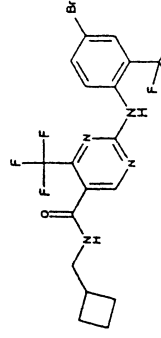
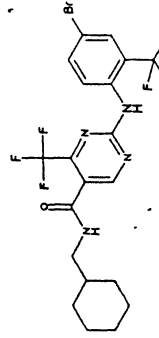
92	環己烷甲胺	2-氯-3-甲基-苯基胺 (WO 97/41846-氯化 2-氯-3-硝基甲苯)	2-(2-氯-3-甲基-苯基胺 基)-4-三氟甲基-噻吩-5- 羧酸環己基甲基-噻吩	A	B		3.82 427 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O
93	環己烷甲胺	3-氯-2-甲基-苯基胺 (Supplier Aldrich)	2-(3-氯-2-甲基-苯基胺 基)-4-三氟甲基-噻吩-5- 羧酸環己基甲基-噻吩	A	B		3.76 427 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O
94	環己烷甲胺	4-氯-2-甲基-苯基胺 (Supplier Aldrich)	2-(4-氯-2-甲基-苯基胺 基)-4-三氟甲基-噻吩-5- 羧酸環己基甲基-噻吩	A	B		3.77 427 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O
95	環己烷甲胺	4-氯-2,6-二甲基-苯 基胺 (Supplier Davos)	2-(4-氯-2,6-二甲基-苯基 胺)-4-三氟甲基-噻吩-5- 羧酸環己基甲基-噻吩	A	B		3.79 441 C ₂₁ H ₂₄ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O
96	環戊烷甲胺	3,5-二氯苯胺 (Aldrich)	2-(3,5-二氯-苯基胺)-4- 三氟甲基-噻吩-5-羧酸環 戊基甲基-噻吩	A	C		3.70 401 C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₄ O

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (102)

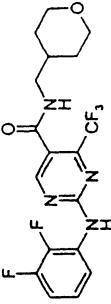
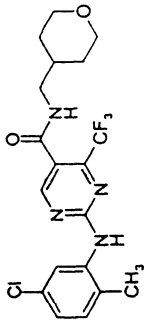
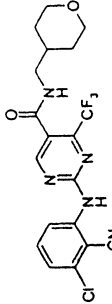
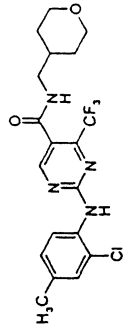
97	環戊烷甲胺	3-氟-4-(三氟甲基)苯胺 (Flurochem)	2-(4-三氟甲基-3-氟苯基胺基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環戊 基甲基-噁胺	A	B	 3.86 451 C ₁₉ H ₁₇ F ₇ N ₄ O
98	4-胺基甲基四 氫吡喃 (CombiBlocks)	2,4-二氟苯胺 (Lancaster)	2-(2,4-二氟苯基胺基)-4-三氟 甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫-吡 喃-4-基甲基)-噁胺	A	A	 3.03 417 C ₁₈ H ₁₇ F ₅ N ₄ O ₂
99	4-胺基甲基四 氫吡喃 (CombiBlocks)	2-氟-4-氟苯胺 (Lancaster)	2-(2-氟-4-氟苯基胺基)-4-三氟 甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫-吡 喃-4-基甲基)-噁胺	A	A	 3.23 433 C ₁₈ H ₁₇ ³⁵ ClF ₄ N ₄ O ₂
100	環己烷甲胺 (Lancaster)	2-三氟甲基-4-氟苯胺 (Lancaster)	2-(2-三氟甲基-4-氟苯基胺基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己 基甲基-噁胺	A	B	 3.69 465 C ₂₀ H ₁₉ F ₇ N ₄ O
101	環丁烷甲胺	2-三氟甲基-4-氟苯胺 (Lancaster)	2-(2-三氟甲基-4-氟苯基胺基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁 基甲基-噁胺	A	B	 3.49 437 C ₁₈ H ₁₅ F ₇ N ₄ O

五、發明說明 (103)

102	環丁烷甲胺	2-氯-4-三氟甲基苯胺 (Lancaster)	2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)- 基)-4-三氟甲基-噻吩-5-羧 酸環丁基甲基-噻吩胺	A	B	 3.79 453 $C_{18}H_{15}^{35}ClF_6N_4O$
103	環丁烷甲胺	2-氯-4-氧基苯胺	2-(2-氯-4-氧基苯基)- 基)-4-三氟甲基-噻吩-5-羧 酸環丁基甲基-噻吩胺	B	C	 3.47 410 $C_{18}H_{15}^{35}ClF_3N_5O$
104	4-胺基甲基四 氫吡喃 (CimbiBlocks)	2-三氟甲基-4-氯苯 胺 (Lancaster)	2-(2-三氟甲基-4-氯苯基)- 基)-4-三氟甲基-噻吩-5-羧 酸(四氫-吡喃-4-基甲基)- 噻吩胺	A	A	 3.34 483 $C_{19}H_{17}^{35}ClF_6N_4O_2$
105	環丁基甲胺	2-三氟甲基-4-溴苯 胺 (Lancaster)	2-(2-三氟甲基-4-溴苯基)- 基)-4-三氟甲基-噻吩-5-羧 酸環丁基甲基-噻吩胺	B (5 當量, 45 分鐘)	B	 3.71 499 $C_{18}H_{15}^{81}BrF_6N_4O$
106	環己基甲胺	2-三氟甲基-4-溴苯 胺 (Lancaster)	2-(2-三氟甲基-4-溴苯基)- 基)-4-三氟甲基-噻吩-5-羧 酸環己基甲基-噻吩胺	B (2.5 當量, 45 分鐘)	B	 3.89 527 $C_{20}H_{19}^{81}BrF_6N_4O$

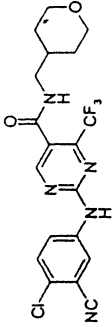
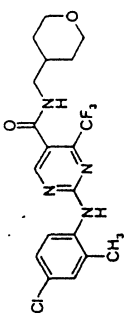
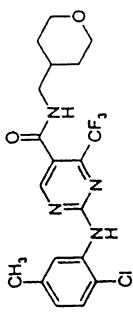
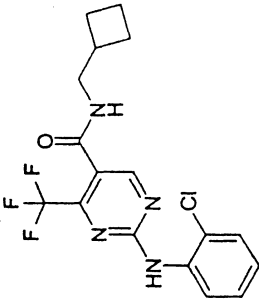
A7
B7

五、發明說明 (104)

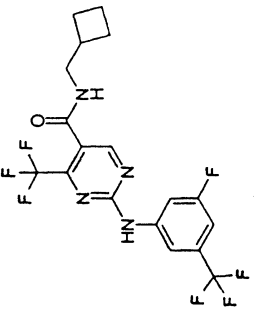
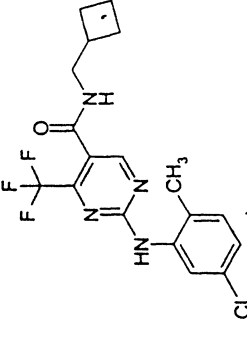
107	4-胺基甲基四 氫吡喃 (ex CombiBlocks)	2,3-二氟苯胺 (ex Aldrich)	2-(2,3-二氟苯基胺基)-4-三 氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫 吡喃-4-基甲基)-醯胺	A	B		3.64 417 C ₁₈ H ₁₇ F ₅ N ₄ O ₂
108	4-胺基甲基四 氫吡喃 (ex CombiBlocks)	5-氯-2-甲基苯胺 (ex Aldrich)	2-(5-氯-2-甲基-苯基胺基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺	A	B		3.64 429 C ₁₉ H ₂₀ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂
109	4-胺基甲基四 氫吡喃 (ex CombiBlocks)	3-氯-2-氟基苯胺 (ex Lancaster)	2-(3-氯-2-氟基-苯基胺基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺 (5 當量, 30 分鐘)	B	B		3.64 440 C ₁₉ H ₁₇ ³⁵ ClF ₃ N ₅ O ₂
110	4-胺基甲基四 氫吡喃 (ex CombiBlocks)	2-氯-4-甲基苯胺	2-(2-氯-4-甲基-苯基胺基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺	A	B		3.27 429 C ₁₉ H ₂₀ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (105)

111	-胺基 吡喃 (ex CombiBlocks)	4-氯-3-氧基苯胺	2-(4-氯-3-氧基-苯基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-噁胺	A	B		3.22 440 $C_{19}H_{17}^{35}ClF_3N_5O_2$
112	-胺基 吡喃 (ex CombiBlocks)	4-氯-2-甲基苯胺 (ex Aldrich)	2-(4-氯-2-甲基-苯基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-噁胺	A	B		3.23 429 $C_{19}H_{20}^{35}ClF_3N_4O_2$
113	-胺基 吡喃 (ex CombiBlocks)	2-氯-5-甲基苯胺 (ex Aldrich)	2-(2-氯-5-甲基-苯基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-噁胺	A	B		3.28 429 $C_{19}H_{20}^{35}ClF_3N_4O_2$
257	(環丁基甲基)胺	2-氯苯胺	2-(2-氯-苯基)- 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (5-當量, 2x 30分鐘) 噁胺	C	B		3.52 385 $C_{17}H_{16}^{35}ClF_3N_4O$

五、發明說明 (106)

258	(環丁基甲基)胺3-氯-5-三氟甲基-2-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁-基甲基-醯胺	C (5 當量, 2x 30 分鐘)	B		3.80 437 $C_{18}H_{15}F_7N_4O$
259	(環丁基甲基)胺5-氯-2-甲基苯胺2-(5-氯-2-甲基-苯基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁-基甲基-醯胺	C (5 當量, 2x 30 分鐘)	B		3.61 399 $C_{18}H_{18}^{35}ClF_3N_4O$

**於實例 103—製法 B(5 當量, 15 分鐘) N.B. 反應混合物也包含 0.5 毫升的 MeCN 與純化方法 C 於此之後產物以異己烷分散純化
方法 C – 如方法 B 但溶劑係使用 1,4-二噁烷而非 MeCN

五、發明說明 (107)

表 5

化合物 114 至 145 如表 2 的方法被製備並以下述方法純化：

純化方法 A：如參考實例 1c，

- 5 純化方法 C：此反應如實例 1c 的方式作業，產物使用下列溶劑系統以 Biotage 層析法純化：

Sol 1 乙酸乙酯

Sol 2 1%甲醇，於二氯甲烷內

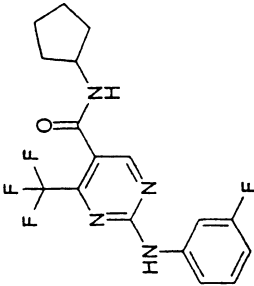
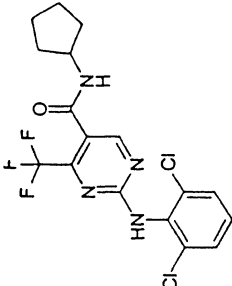
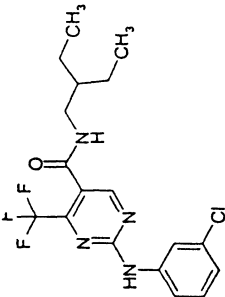
Sol 3 2%甲醇，於二氯甲烷內

裝

計

線

五、發明說明 (108)

化合物名稱	結構	純化方法	質譜細目 1 滯留時間(分鐘) 2 MH ⁺ 3 與 MH ⁺ 一致之分子式
114 3-氟苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 環戊基-醯胺		A	3.23 369 C ₁₇ H ₁₆ F ₄ N ₄ O
115 2,6-二氯苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 環戊基-醯胺		A	3.17 419 C ₁₇ H ₁₅ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O
116 2-苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (2-乙基丁基)-醯胺		A	3.79 401 C ₁₈ H ₂₀ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O

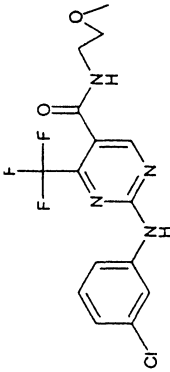
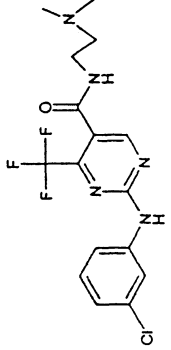
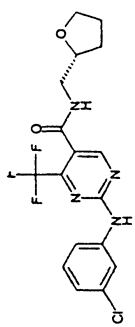
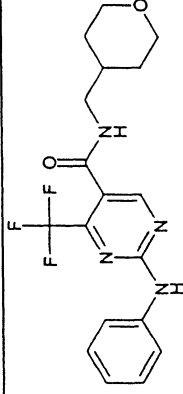
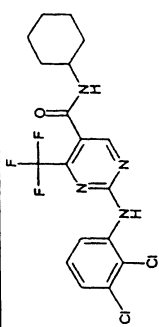
五、發明說明 (109)

117	2-苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺		A	2.98 339 $C_{15}H_{15}F_3N_4O_2$
118	2-苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 [2-(二甲基胺基)乙基]-醯胺		A	2.32 354 $C_{16}H_{18}F_3N_5O$
119	1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-基]-1-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)-甲酮		A	3.33 415 $C_{18}H_{18}^{35}ClF_3N_4O_2$
120	1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-基]-1-(1,1-二酮基硫嗎啉-4-基)-甲酮		A	3.16 435 $C_{16}H_{14}^{35}ClF_3N_4O_3S$
121	N-(R)-1-{1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-基]-1-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)-乙醯胺		A	2.91 428 $C_{18}H_{17}^{35}ClF_3N_5O_2$

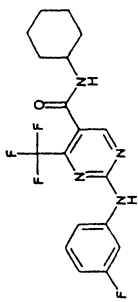
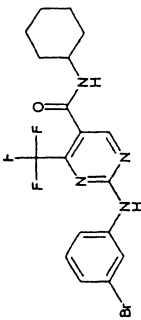
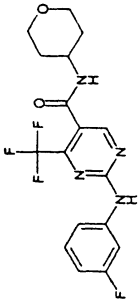
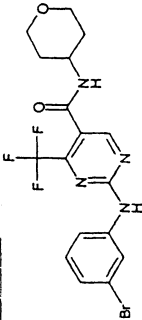
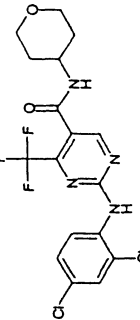
五、發明說明 (110)

122	N-(S)-1-{1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-基]-甲醯基}-吡咯啉-3-基)-乙醯胺		A	2.91 428 $C_{18}H_{17}^{35}ClF_3N_5O_2$
123	1-{1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-基]-甲醯基}-六氫吡啶-4-羧酸甲基醯胺		C Sol 1	2.98 442 $C_{19}H_{19}^{35}ClF_3N_5O_2$
124	2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(4-羥基四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺		A	3.00 429 $C_{18}H_{18}^{35}ClF_3N_4O_3$
125	2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(4-羥基四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺		A	2.86 413 $C_{18}H_{18}F_4N_4O_3$
126	1-[2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-基]-1-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-甲酮		A	2.53 400 $C_{17}H_{17}^{35}ClF_3N_5O$

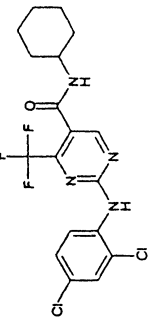
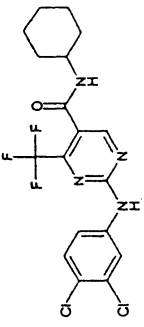
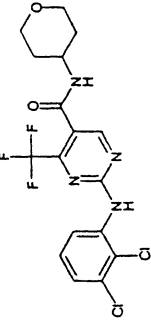
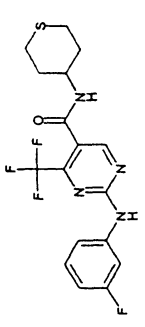
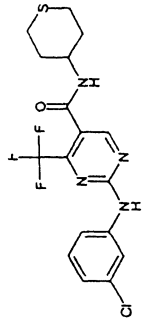
五、發明說明 (111)

127	2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (2-甲氧基-乙基)-醯胺		A	3.23 375 $C_{15}H_{14}^{35}ClF_3N_4O_2$
128	2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (2-二甲基胺基-乙基)-醯胺		A	2.51 388 $C_{16}H_{17}^{35}ClF_3N_5O$
129	2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 [R-1-(四氫呋喃-2-基)甲基]-醯胺		A	3.25 401 $C_{17}H_{16}^{35}ClF_3N_4O_2$
130	2-(苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺		A	3.01 381 $C_{18}H_{19}F_3N_4O_2$
131	2-(2,3-二氯(苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基)-醯胺		C Sol 2	3.74 433 $C_{18}H_{17}^{35}Cl_2F_3N_4O$

五、發明說明 (112)

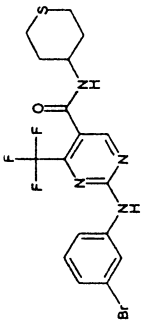
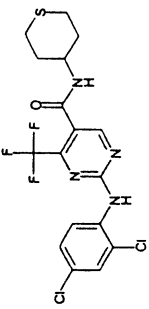
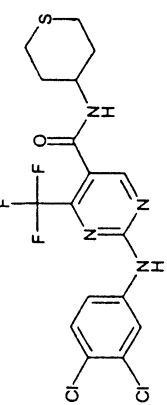
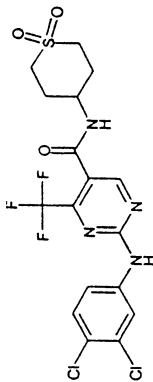
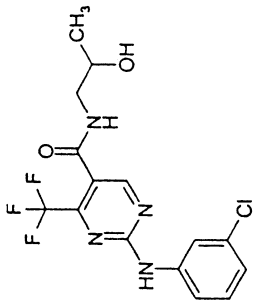
132	2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基醯胺		A	3.56 383 $C_{18}H_{18}F_4N_4O$
133	2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基醯胺		A	3.74 445 $C_{18}H_{18}^{81}BrF_3N_4O$
134	2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基)-醯胺		A	3.06 385 $C_{17}H_{16}F_4N_4O_2$
135	2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基)-醯胺		A	3.26 447 $C_{17}H_{16}^{81}BrF_3N_4O_2$
136	2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基)-醯胺		A	3.33 435 $C_{17}H_{15}^{35}Cl_2F_3N_4O_2$

五、發明說明 (113)

137	2-(2,4-二氣苯基胺基)-4-三氣甲基-嘧啶-5-羧酸 環己基醯胺		A	3.79 433 C ₁₈ H ₁₇ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O
138	2-(3,4-二氣苯基胺基)-4-三氣甲基-嘧啶-5-羧酸 環己基醯胺		A	3.90 433 C ₁₈ H ₁₇ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O
139	2-(2,3-二氣苯基胺基)-4-三氣甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-醯胺		A	3.26 435 C ₁₇ H ₁₅ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₂
140	2-(3-氣苯基胺基)-4-三氣甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫-硫吡喃-4-基)-醯胺		C Sol 2	3.37 401 C ₁₇ H ₁₆ F ₄ N ₄ O S
141	2-(3-氣苯基胺基)-4-三氣甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫-硫吡喃-4-基)-醯胺		C Sol 2	3.51 417 C ₁₇ H ₁₆ ³⁵ Cl F ₃ N ₄ O S

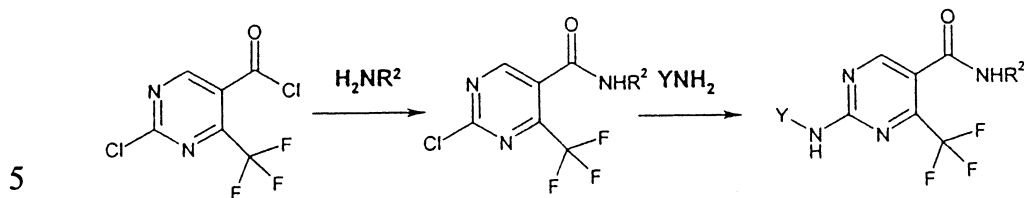
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (114)

142	2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫-硫吡喃-4-基)-醯胺		C Sol 2	3.55 463 C ₁₇ H ₁₆ ⁸¹ BrF ₃ N ₄ O ₅
143	2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫-硫吡喃-4-基)-醯胺		C Sol 2	3.61 451 C ₁₇ H ₁₅ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₅
144	2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫-硫吡喃-4-基)-醯胺		C Sol 2	3.72 451 C ₁₇ H ₁₅ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₅
145	2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (1,1-二酮基-六輕-1'-硫吡喃-4-基)-醯胺		C Sol 3	3.32 483 C ₁₇ H ₁₅ ³⁵ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S
260	3-氯苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 2-(羥基丙基)醯胺		A	3.09 375 C ₁₅ H ₁₄ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O ₂

五、發明說明 (115)

表 6



製備方法 A：參考實例 166 的(b)部分之程序。

10 製備方法 B：以實例 154 為代表實例，將 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)、3,5-二氯基苯胺(69 毫克)，與乙腈(0.5 毫升)的混合物一起置於微波裝置(型號：“Creator”，供應商：Personal Chemistry，功率：300 瓦)，在 180°C 下照射 60 分鐘，例如，使用這種方法時，在表中使用方法之後的括弧中示出溫度、照射之持續時間、與

15 所使用之經取代的苯胺 YNH₂ 之當量數。

製備方法 C：以實例 162 為代表實例，將 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(80 毫克)與 4-氯-2-(三氟甲基)苯胺(111 毫克)一起置於微波裝置(型號：“Creator”，供應商：Personal Chemistry，功率：300 瓦)，在 190 °C 下照射 45 分鐘。

20

純化方法依表中所述，製得產物。

五、發明說明 (116)

純化方法 A：參考實例 166 的(b)部分之程序。

純化方法 B：質量指向的自動純化法，使用在實驗的方法開頭所詳述之方法。

5 純化方法 C：依照參考實例 166 的(b)部分之程序處理反應，粗製品再經 Biotage 層析法於 Merck 9385 矽膠上純化，以異己烷/乙酸乙酯(7：3)流洗。

裝

計

線

五、發明說明 (117)

實例	化合物名稱	結構	製備方法	純化方法	LCMS 1 滯留時間(分鐘) 2 MH ⁺ 3 一致之分子式
146	3-氟苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環戊基-醯胺		A	B	3.91 477 C ₂₁ H ₂₂ F ₆ N ₄ O ₂
147	2,6-二氯苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環戊基-醯胺		A	B	3.96 427 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O
148	2-苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(2-甲氧基-乙基)-醯胺		A	B	3.92 427 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O
149	2-苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸[2-(二甲基-胺基)乙基]-醯胺		A	B	3.76 438 C ₂₀ H ₁₉ ³⁵ ClF ₃ N ₅ O

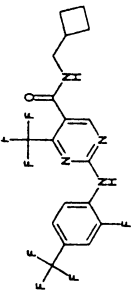
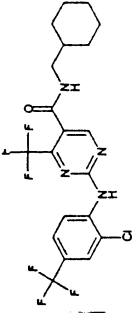
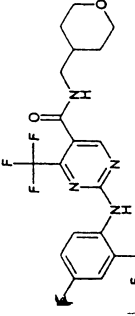
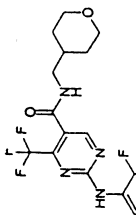
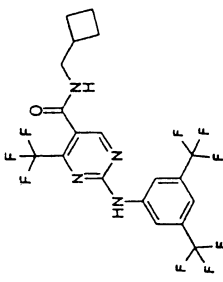
五、發明說明 (118)

150	2-苯基胺基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 [2-(二甲基-胺基)乙基]-醯胺		A	B	3.82 427 C ₂₀ H ₂₂ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O
151	1-[2-(3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-基]-1-(4-甲氧基六氫吡啶-1-基)- 甲酮		A	B	3.76 441 C ₂₁ H ₂₄ ³⁵ ClF ₃ N ₄ O
152	2-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基-胺基)-4-三 氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基-醯胺		A	A	4.00 497 C ₂₀ H ₁₉ ³⁵ ClF ₆ N ₄ O ₂
153	2-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基-胺基)-4-三 氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基-醯胺		A	C	3.89 465 C ₂₀ H ₁₉ F ₇ N ₄ O
154	2-(3,5-二氧基-苯基胺基)-4-三氟甲基- 嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基甲基)-醯 胺		B (180°C, 60 分鐘, 3 當 量	B	3.01 431 C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₆ O ₂

五、發明說明 (119)

155	2-(3-氯-2,6-二甲基苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-醯胺		A	B	3.22 443 $C_{20}H_{22}^{35}ClF_3N_4O_2$
156	2-(2-氯-6-甲基苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-醯胺		B (180°C, 60 分鐘, 5 當 量)	B	3.05 429 $C_{19}H_{20}^{35}ClF_3N_4O_2$
157	2-(2-氯-3-甲基苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-醯胺		A	B	3.27 429 $C_{19}H_{20}^{35}ClF_3N_4O_2$
158	2-(4-氯-2,6-二甲基苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-醯胺		A	B	3.26 443 $C_{20}H_{22}^{35}ClF_3N_4O_2$
159	2-(5-氯-2-胺基磺基苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-醯胺		B (180°C, 60 分鐘, 5 當 量)	B	3.08 494 $C_{18}H_{19}^{35}ClF_3N_5O_4S$

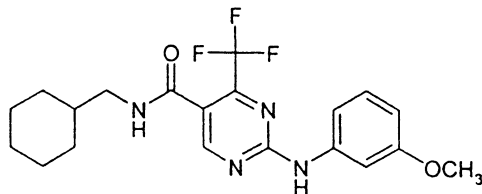
五、發明說明 (120)

160	2-(2-氯-4-三氟甲基苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺		A	A	3.67 437 C ₁₈ H ₁₅ F ₇ N ₄ O
161	2-(2-氯-4-三氟甲基苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺		A	B	3.97 481 C ₂₀ H ₁₉ ³⁵ ClF ₆ N ₄ O
162	2-(2-三氟甲基-4-氯苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-醯胺		C	B	3.16 467 C ₁₉ H ₁₇ N ₄ O ₂ F ₇
261	2-(2-氯-4-三氟甲基苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸 (四氫吡喃-4-基)-醯胺		B	(180°C, 2 x 42 分鐘, 5 當量)	3.37、 467 C ₁₉ H ₁₇ F ₇ N ₄ O ₂
262	2-(3,5-雙三氟甲基苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺		B	(180°C, 30 分鐘, 5 當量)	觀察到的分子離子 [M-H] ⁺ 485 與分子式 C ₁₉ H ₁₅ F ₉ N ₄ O 一致

五、發明說明 (121)

實例 163：2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸
環己基甲基-醯胺

5



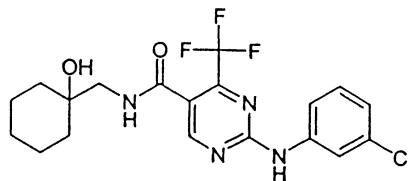
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環己烷甲烷胺(16 微升, ex Lancaster)可製得標題之化合物(28 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.5 (1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.74 (3H, s), 6.63 (1H, d), 7.2-7.3 (2H, m), 7.54 (1H, s), 8.57 (1H, t), 8.74 (1H, s), 10.35 (1H, s).

15 LC/MS, t = 3.57 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 409，與分子式 C₂₀H₂₃F₃N₄O₂ 一致。

實例 164：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(1-羥基環己基甲基)-醯胺

20



五、發明說明 (122)

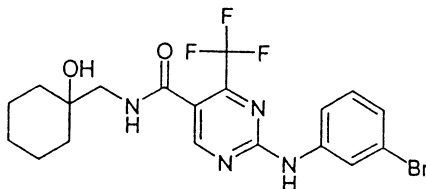
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與 1-胺基甲基-1-環己醇鹽酸鹽(20 毫克, ex Aldrich)可製得標題之化合物(29 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.3 (1H, m), 1.4-1.5 (7H, m), 1.6 (2H, m),
 5 3.28 (2H, d), 4.34 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.73 (1H, d), 8.04 (1H, t), 8.51 (1H, t), 8.91 (1H, s), 10.65 (1H, s).

LC/MS, t = 3.39 分鐘，觀察到的分子離子 $[M-H]^+ = 427$ ，
 與分子式 C₁₉H₂₀³⁵ClF₃N₄O₂ 一致。

10 實例 165：2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(1-羥基環己基甲基)-醯胺

15



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(36.5 毫克)與 1-胺基甲基-1-環己醇鹽酸鹽(20 毫克, ex Aldrich)可製得標題之化合物(28 毫克)。

20 NMR (DMSO-d₆) δ 1.25 (1H, m), 1.35-1.45 (7H, m), 1.6 (2H, m), 3.23 (2H, d), 4.28 (1H, s), 7.23 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.71 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.45 (1H, t), 8.85 (1H, s), 10.55 (1H, s).
 LC/MS, t = 3.43 分鐘，觀察到的分子離子 $[M-H]^+ = 471$ ，
 與分子式 C₁₉H₂₀⁷⁹Br F₃N₄O₂ 一致。

五、發明說明 (123)

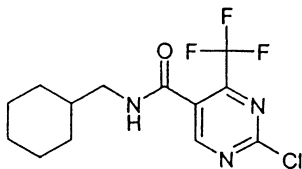
實例 166：2-(3-氯-4-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸
環己基甲基-醯胺

- (a) 在-40℃下，對溶解在二氯甲烷(15 毫升)中之 2-氯-4-三
 5 氟甲基-嘧啶-5-羧基氯(750 毫克，ex Maybridge)溶液，
 以 30 分鐘的期間滴入溶解於二氯甲烷(15 毫升)的環己
 烷甲胺(0.35 毫升，ex Lancaster)與三乙基胺(0.41 毫升)
 溶液，減壓下除去二氯甲烷後，加入乙酸乙酯(20 毫
 升)，將此溶液相繼以水、5%碳酸氫鈉溶液與水洗滌
 10 後，乾燥(利用硫酸鎂)，濃縮並分散至乙醚：己烷，
 製得 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺
 (666 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m),
 1.5 (1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.12 (2H, t), 8.75 (1H, t),
 15 9.18 (1H, s).

LC/MS, t = 3.31 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] =
 322，與分子式 C₁₃H₁₅³⁵Cl F₃N₃O 一致。

20



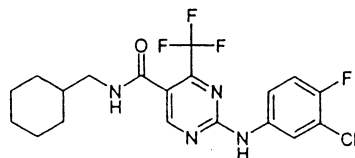
- (b) 對溶解在 1,4-二噁烷(1 毫升)之 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-
 5-羧酸環己基甲基醯胺(100 毫克溶液，加入 3-氯-4-氟
 苯胺(228 毫克，ex Lancaster)溶液，迴流 4 小時，減壓

五、發明說明 (124)

下除去二噁烷後，加入乙酸乙酯(5 毫升)，將此溶液以 2N 鹽酸(2 x 3 毫升)與水(3 x 3 毫升)洗滌後，乾燥(利用硫酸鎂)，濃縮並分散至異己烷，製得 2 標題化合物(107 毫克)。

5 NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.45 (1H, m), 1.6-1.75 (5H, m), 3.06 (2H, t), 7.25 (1H, t), 7.43 (1H, t), 7.56 (1H, t), 8.56 (1H, t), 8.69 (1H, s), 10.20 (1H, s).

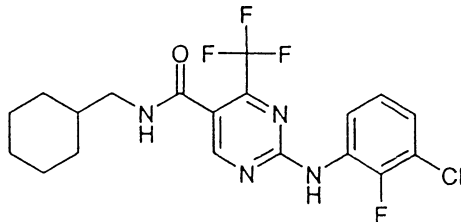
10 LC/MS, t = 3.81 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 431，與分子式 C₁₉H₁₉³⁵Cl F₄N₄O 一致。



15

實例 167：2-(3-氯-2-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸
環己基甲基-醯胺

20



以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(100 毫克)與 3-氯-2-氟苯胺(230 毫

五、發明說明 (125)

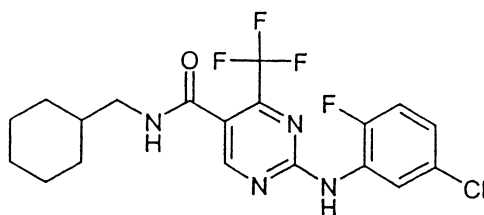
克, ex Acros)可製得標題之化合物(101 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.5 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.08 (2H, t), 7.43 (1H, t), 7.67 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.58 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.60 (1H, s).

- 5 LC/MS, t = 3.71 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 431$, 與分子式 $C_{19}H_{19}^{35}Cl F_4N_4O$ 一致。

實例 168: 2-(5-氯-2-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸
環己基甲基-醯胺

10



- 15 以類似於實例 166(b)的方式, 由 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(100 毫克)與 5-氯-2-氟苯胺(230 毫克, ex Avocado)可製得標題之化合物(116 毫克)。

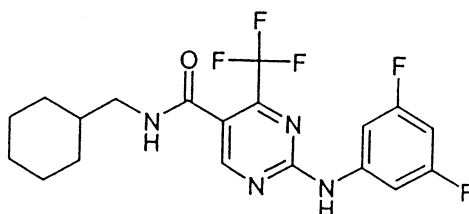
NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.5 (1H, m), 1.6-1.75 (5H, m), 3.07 (2H, t), 7.29 (1H, m), 7.36 (1H, t), 7.77 (1H, d of d), 8.57 (1H, t), 8.72 (1H, s), 10.15 (1H, s).

- 20 LC/MS, t = 3.73 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 431$, 與分子式 $C_{19}H_{19}^{35}Cl F_4N_4O$ 一致。

五、發明說明 (126)

實例 169：2-(3,5-二氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

5



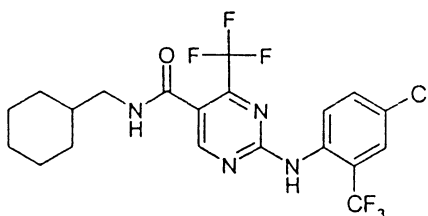
以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(100 毫克)與 3,5-二氟苯胺(200 毫克, ex Lancaster)可製得標題之化合物(110 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.5 (1H, m), 1.6-1.75 (5H, m), 3.09 (2H, t), 6.89 (1H, t), 7.54 (2H, d), 8.60 (1H, t), 8.85 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LC/MS, t = 3.74 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 415，與分子式 C₁₉H₁₉F₅N₄O 一致。

實例 170：2-(4-氯-2-三氟甲基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

20



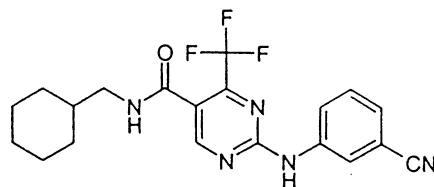
以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

五、發明說明 (127)

啖-5-羧酸環己基甲基-醯胺(80 毫克)與 4-氯-2-三氟甲基苯胺(107 毫克, ex Lancaster), 經質量-指向的自動製備技術的純化後, 可製得標題之化合物(6 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.5
5 (1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.06 (2H, t), 7.76 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.97 (1H, s), 8.56 (1H, t), 8.70 (1H, s), 10.15 (1H, s).
LC/MS, t = 3.97 分鐘, 觀察到的分子離子 [MH⁺] = 481, 與分子式 C₂₀H₁₉³⁵Cl F₆N₄O 一致。

10 實例 171: 2-(3-氯基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺



15

對溶解在乙腈(0.5 毫升)的 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(50 毫克)溶液, 加入 3-胺基苯甲腈(92 毫克, ex Aldrich), 置於微波爐中於 200°C 下將此溶液加熱 45 分
20 鐘, 減壓下除去乙腈後, 加入乙酸乙酯(5 毫升), 將此溶液相繼以 2N 鹽酸(2 x 3 毫升)與水(3 x 3 毫升)洗滌後, 乾燥(利用硫酸鎂), 濃縮, 殘留物使用矽膠層析純化, 以 1:1 的乙酸乙酯: 異己烷流洗, 製得標題化合物(37 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.5

五、發明說明 (128)

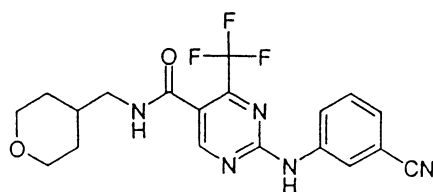
(1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.08 (2H, t), 7.5 (1H, d), 7.57 (1H, t), 8.00 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.59 (1H, t), 8.83 (1H, s), 10.75 (1H, s).

LC/MS, t = 3.51 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 404$,

5 與分子式 $C_{20}H_{20}F_3N_5O$ 一致。

實例 172：2-(3-氟基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸(四
氮吡喃-4-基甲基)-醯胺

10



以類似於參考實例 1(c)的方式, 由 2-(3-氟基苯基胺
15 基)-4-三氟甲基嘓啉-5-羧酸(32 毫克)與 4-胺基甲基四氮吡
喃(14 毫克, ex Combi Blocks)可製得標題之化合物(26 毫克)。

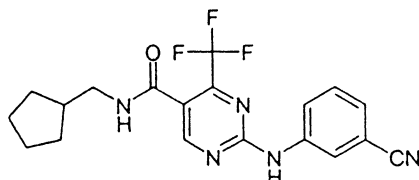
NMR (DMSO- d_6) δ 1.15-1.25 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.86 (2H, d of d), 7.50 (1H, d), 7.57 (1H, t), 8.00 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.65 (1H, t), 8.85 (1H, s), 10.70 (1H, s).

20

LC/MS, t = 2.94 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 406$,
與分子式 $C_{19}H_{18}F_3N_5O_2$ 一致。

實例 173：2-(3-氟基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸環

五、發明說明 (129)

戊基甲基-醯胺

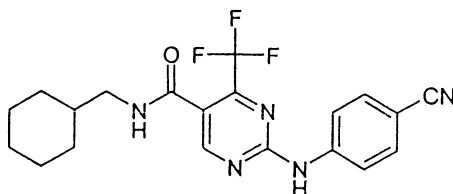
5

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基嘓啶-5-羧酸(32 毫克)與環戊烷甲烷胺鹽酸鹽(17 毫克)可製得標題之化合物(16 毫克)。

- 10 NMR (DMSO-d₆) δ 1.20-1.30 (2H, m), 1.45-1.6 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.08 (1H, 四重), 3.19 (2H, t), 7.50 (1H, d), 7.57 (1H, t), 8.00 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.63 (1H, t), 8.82 (1H, s), 10.70 (1H, s).

LC/MS, t = 3.42 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 390，

- 15 與分子式 C₁₉H₁₈F₃N₅O₂ 一致。

實例 174：2-(4-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

20

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(4-氰基苯基胺

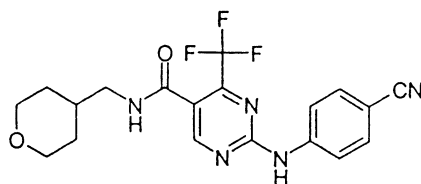
五、發明說明 (130)

基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與環己烷甲胺(16 微升, ex Lancaster)可製得標題之化合物(18 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.5 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.08 (2H, t), 7.81 (2H, d), 7.97 (2H, d), 8.61 (1H, t), 8.85 (1H, s), 10.90 (1H, s).

LC/MS, t = 3.51 分鐘, 觀察到的分子離子 [MH⁺] = 404, 與分子式 C₂₀H₂₀F₃N₅O 一致。

實例 175: 2-(4-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺



15

以類似於參考實例 1(c)的方式, 由 2-(4-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(32 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡喃(14 毫克, ex Combi Blocks))可製得標題之化合物(6 毫克)。

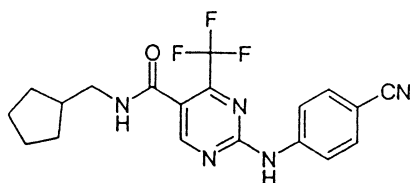
NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.25 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.86 (2H, d), 7.82 (2H, d), 7.79 (2H, d), 8.67 (1H, t), 8.87 (1H, s), 10.85 (1H, s).

LC/MS, t = 2.92 分鐘, 觀察到的分子離子 [MH⁺] = 406, 與分子式 C₁₉H₁₈F₃N₅O₂ 一致。

五、發明說明 (131)

實例 176：2-(4-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環
戊基甲基-醯胺

5



以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(4-氰基苯基胺
基)-4-三氟甲基嘓啶-5-羧酸(32 毫克)與環戊烷甲烷胺鹽酸
10 鹽(17 毫克)可製得標題之化合物(22.5 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.30 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m),
1.65-1.75 (2H, m), 2.08 (1H, 四重), 3.17 (2H, t), 7.82 (2H,
d), 7.97 (2H, d), 8.64 (1H, t), 8.84 (1H, s), 10.90 (1H, s).

LC/MS, t = 3.40 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 390，
15 與分子式 C₁₉H₁₈F₃N₅O 一致。

實例 177：2-(3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲
基-嘓啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺

(a) 在 -2°C 下，對溶解在二氯甲烷(20 毫升)中之 2-氯-4-三
20 氟甲基-嘓啶-5-羧基氯(1.5 克)溶液，滴入溶解於二氯
甲烷(10 毫升)的 4-胺基甲基四氫吡喃(0.7 克, ex Combi
Blocks)與三乙基胺(1.05 毫升)溶液，在 0°C 下攪拌 1 小
時，減壓下除去二氯甲烷後，加入乙酸乙酯(30 毫
升)，以 2N 鹽酸(3 x 20 毫升)洗滌後，乾燥(利用硫酸

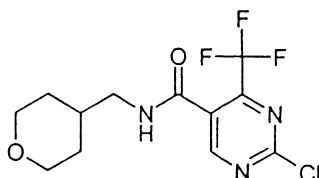
五、發明說明 (132)

鎂)，濃縮，殘留物使用矽膠層析純化，以 1:1 之乙酸乙酯：異己烷流洗，製得 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(1.20 克)。

5 NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.17 (2H, t), 3.25 (2H, t), 3.86 (2H, d of d), 8.81 (1H, t), 9.20 (1H, s).

LC/MS, t = 2.54 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 324，與分子式 C₁₂H₁₃³⁵Cl F₃N₃O₂ 一致。

10



15

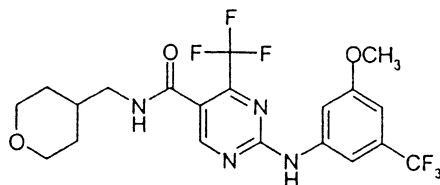
(b) 以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)與 3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺(148 毫克, ex Aldrich)，經迴流攪拌 24 小時，可製得標題之化合物(51 毫克)。

20

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.13 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.86 (2H, d), 6.92 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.64 (1H, t), 8.85 (1H, s), 10.65 (1H, s).

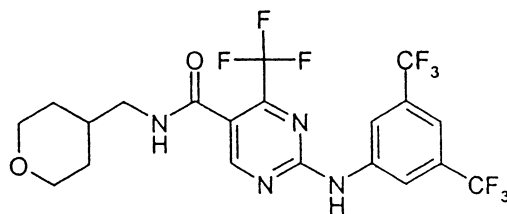
LC/MS, t = 3.38 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 479，與分子式 C₂₀H₂₀ F₆N₄O₃ 一致。

五、發明說明 (133)



5

實例 178：2-(3,5-雙-三氟甲基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺



10

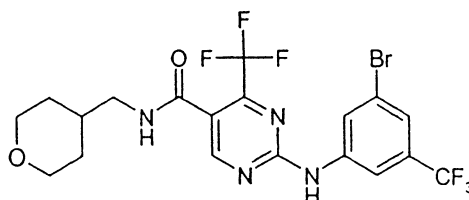
以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)與 3,5-雙(三
 15 氟甲基)苯胺(177 毫克, ex Aldrich)，經迴流攪拌 80 小時並經質量-指向的自動製備技術，可製得標題之化合物(24.5 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.86 (3H, d), 7.72 (1H, s), 8.49
 20 (2H, s), 8.67 (1H, t), 8.93 (1H, s), 11.05 (1H, s).

LC/MS, t = 3.62 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 517，與分子式 C₂₀H₁₇F₉N₄O₂ 一致。

實例 179：2-(3-溴-5-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺

五、發明說明 (134)

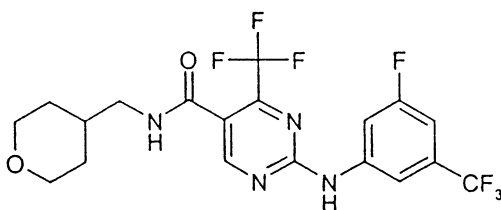
啖-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺

5

以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)與 3-溴-5-(三
 10 氟-甲基)苯胺(185 毫克, ex Avocado)，經迴流攪拌 80 小時
 並經質量-指向的自動製備技術，可製得標題之化合物(28
 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.86 (2H, d), 7.60 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.66 (1H, t), 8.99 (1H, s), 10.90 (1H, s).
 15 LC/MS, t = 3.63 分鐘，觀察到的分子離子 [M-H]⁻ = 527，
 與分子式 C₁₉H₁₇⁷⁹Br F₆N₄O₂ 一致。

實例 180：2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺



20

五、發明說明 (135)

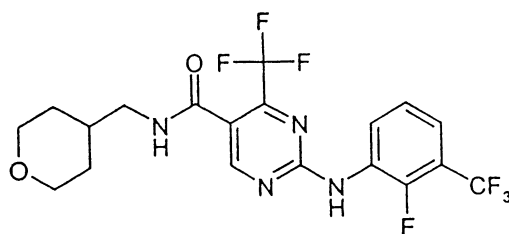
以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)與 3-氟-5-(三氟甲基)苯胺(138 毫克, ex Fluorochem)，經迴流攪拌 24 小時後可製得標題之化合物(44 毫克)。

- 5 NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.86 (2H, d), 7.32 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, t), 8.90 (1H, s), 10.90 (1H, s). LC/MS, t = 3.45 分鐘，觀察到的分子離子 $[MH^+] = 467$ ，與分子式 $C_{19}H_{17}F_7N_4O_2$ 一致。

10

實例 181：2-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺

15



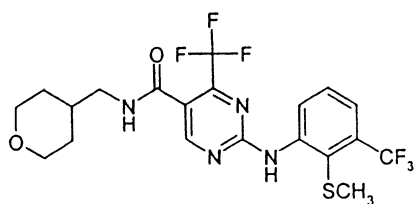
- 20 以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)與 2-氟-3-(三氟甲基)苯胺(138 毫克, ex Aldrich)，經迴流攪拌 80 小時並經質量-指向的自動製備技術，可製得標題之化合物(15 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.73 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.26 (2H, t), 3.85 (2H, d), 7.43 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.92 (1H, s), 8.63 (1H, t), 8.72 (1H, s), 10.30 (1H, s).

五、發明說明 (136)

LC/MS, $t = 3.28$ 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 467$,
與分子式 $C_{19}H_{17}F_7N_4O_2$ 一致。

實例 182: 2-(2-甲硫基-3-(三氟甲基)苯基胺基)-4-三氟甲
基-嘓啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺



10

將 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-
醯胺(50 毫克), 2-甲硫基-3-(三氟甲基)苯胺(125 毫克, ex
Maybridge), 與乙腈(0.5 毫升), 在微波照射於 190°C 下加
熱 30 分鐘, 真空下除去溶劑, 殘留物經質量-指向的自動
製備技術純化, 可製得標題之化合物(11 毫克)。

NMR (DMSO- d_6) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.73 (1H,
m), 2.24 (3H, s), 3.12 (2H, t), 3.26 (2H, t), 3.85 (2H, d), 7.65
(2H, d), 8.11 (1H, t), 8.64 (1H, t), 8.72 (1H, s), 9.81 (1H, s).

LC/MS, $t = 3.53$ 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 495$,
與分子式 $C_{20}H_{20}F_6N_4O_2S$ 一致。

實例 183: 2-(5-氯-2-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧
酸(環戊基甲基)-醯胺

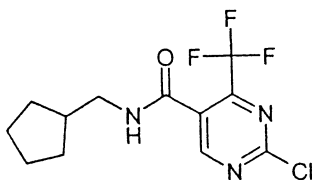
(a) 在 -2°C 下, 對溶解在二氯甲烷(7 毫升)中之 2-氯-4-三氟

五、發明說明 (137)

甲基-嘧啶-5-羧基氯(1.0 克, ex Maybridge)溶液, 滴入
 溶解於二氯甲烷(13 毫升)的環戊烷甲烷胺鹽酸鹽(0.55
 克)與三乙基胺(1.4 毫升)溶液, 在 0°C 下攪拌 1 小時,
 減壓下除去二氯甲烷後, 加入乙酸乙酯(20 毫升), 以
 5 2N 鹽酸(3 x 20 毫升)洗滌後, 乾燥(利用硫酸鎂), 濃
 縮, 殘留物欲異己烷弄散, 製得 2-氯-4-三氟甲基-嘧
 啶-5-羧酸(環戊基甲基)-醯胺(838 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.1-1.3 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m),
 1.65-1.8 (2H, m), 2.07 (1H, 四重), 3.20 (2H, t), 8.78 (1H,
 10 t), 9.17 (1H, s).

LC/MS, t = 3.22 分鐘, 觀察到的分子離子 [M-H]⁻ =
 306, 與分子式 C₁₂H₁₃³⁵Cl F₃N₃O 一致。



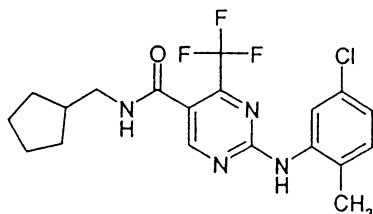
(b) 以類似於實例 166(b)的方式, 由 2-氯-4-三氟甲基-嘧
 啶-5-羧酸環戊基甲基醯胺(47.5 毫克)與 5-氯-2-甲基苯
 胺(110 毫克, ex Aldrich), 經迴流攪拌 30 小時, 可製
 20 得標題之化合物(41 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.4-1.6 (4H, m),
 1.65-1.75 (2H, m), 2.06 (1H, 四重 t), 2.20 (3H, s), 3.14
 (2H, t), 7.19 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.48 (1H, s), 8.55 (1H,
 t), 8.63 (1H, s), 9.83 (1H, s).

五、發明說明 (138)

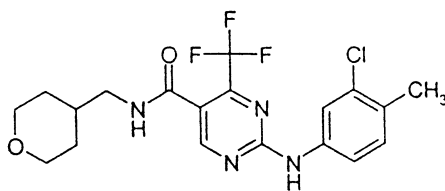
LC/MS, $t = 3.68$ 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 413$, 與分子式 $C_{19}H_{20}^{35}ClF_3N_4O_3$ 一致。

5



實例 184: 2-(3-氯-4-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺

10



15 以類似於實例 166(b)的方式, 由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)與 3-氯-4-甲基-苯胺(109 毫克), 經迴流攪拌 24 小時並經質量-指向的自動製備技術純化, 可製得標題之化合物(35 毫克)。

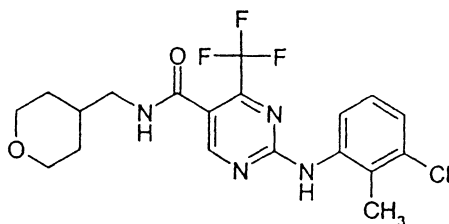
20 NMR (DMSO- d_6) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.74 (1H, m), 2.28 (3H, s), 3.13 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.86 (2H, d of d), 7.31 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.94 (1H, s), 8.61 (1H, t), 8.79 (1H, s), 10.50 (1H, s).

LC/MS, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 429$, 與分子式 $C_{19}H_{20}^{35}ClF_3N_4O_2$ 一致。

五、發明說明 (139)

實例 185：2-(3-氯-2-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧
 酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺

5

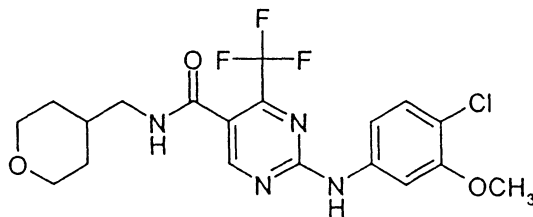


以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓
 啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)與 3-氯-2-甲
 基-苯胺(109 毫克，CAS No 87-60-5 之已知化合物)，經迴
 流攪拌 24 小時並經質量-指向的自動製備技術純化，可製
 得標題之化合物(30 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.59 (2H, d), 1.72 (1H,
 15 m), 2.21 (3H, s), 3.10 (2H, t), 3.26 (2H, t), 3.84 (2H, d of d),
 7.24 (1H, t), 7.3 (2H, m), 8.56 (1H, t), 8.61 (1H, s), 9.99 (1H, s).

LC/MS, t = 3.19 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 429，
 與分子式 C₁₉H₂₀³⁵ClF₃N₄O₂ 一致。

實例 186：2-(4-氯-3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-
 羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺



五、發明說明 (140)

以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)與 4-氯-3-甲氧基-苯胺(122 毫克)，經迴流攪拌 24 小時並經質量-指向的自動製備技術純化，可製得標題之化合物(33 毫克)。

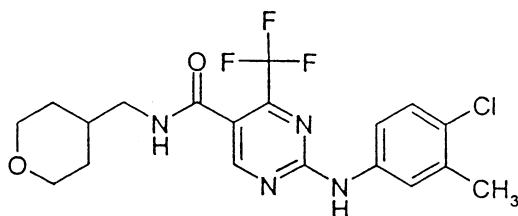
- 5 NMR (DMSO-d₆) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.73 (1H, m), 3.13 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.83 (3H, s), 3.86 (2H, d), 7.27 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.81 (1H, s), 8.63 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.50 (1H, s).

LC/MS, t = 3.26 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 445，

- 10 與分子式 C₁₉H₂₀³⁵ClF₃N₄O₃ 一致。

實例 187：2-(4-氯-3-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺

15



- 以類似於實例 166(b)的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫吡喃-4-基甲基)-醯胺(50 毫克)與 4-氯-3-甲基-苯胺(109 毫克, ex Lancaster)，經迴流攪拌 24 小時並經質量-指向的自動製備技術純化，可製得標題之化合物(33 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.3 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.73 (1H,

五、發明說明 (141)

m), 2.31 (3H, s), 3.12 (2H, t), 3.27 (2H, t), 3.86 (2H, d), 7.37 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.72 (1H, s), 8.61 (1H, t), 8.77 (1H, s), 10.45 (1H, s).

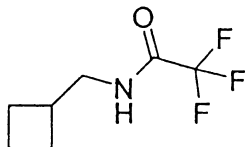
LC/MS, $t = 3.41$ 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 429$,

5 與分子式 $C_{19}H_{20}^{35}ClF_3N_4O_2$ 一致。

實例 188: 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-甲基-醯胺

a) N-(環丁基甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺

10



在 0°C 下, 將 C-環丁基-甲基胺鹽酸鹽(1.82 克)加至溶解於乾燥四氫呋喃(30 毫升)之 N,N-二異丙基乙基胺(4.14 克)溶液中, 於 0°C 下將混合物攪拌 5 分鐘, 再冷卻至 -20°C , 以 10 分鐘期間滴入溶解於四氫呋喃(10 毫升)之三氟醋酸酐(3.57 克)溶液, 再於室溫下攪拌 1 小時, 加入乙醚(100 毫升)與水(75 毫升)稀釋, 分層後, 有機層經水、稀鹽酸、水與鹽水洗滌, 乾燥(利用硫酸鎂), 濃縮, 製得標題之化合物(2.63 克)。

15

20

NMR (CDCl_3) δ 1.70 (2H, m 過量), 1.93 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.53 (1H, m), 3.39 (2H, t), 6.2 (1H, br s).

b) N-(環丁基甲基)-N-甲基胺

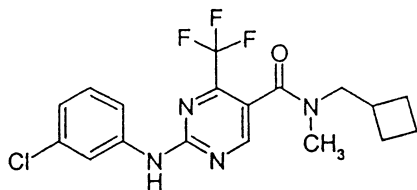
五、發明說明 (142)

將 N-(環丁基甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(2.62 克)與甲基碘(3.6 毫升)溶解於乾燥丙酮(75 毫升)內，加入粉末的氫氧化鉀(3.2 克)，將混合物加熱迴流 5 分鐘後，過量的甲基碘與丙酮經減壓濃縮除去，加水(75 毫升)，將溶液加熱迴流 1 5 小時，混合物冷卻後，加入乙醚(75 毫升)，分層後，有機層以鹽酸(75 毫升)萃取，水性萃取液經乙醚洗滌，再以氫氧化鈉變成強鹼性後，以乙醚萃取(2 x 75 毫升)，將萃取液乾燥(使用碳酸鉀)並濃縮，可製得標題之化合物(517 毫克)。

10 NMR (CDCl₃) δ 1.3 (1H, m 過量), 1.65 (2H, m), 1.9 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.45 (4H, m), 2.55 (2H, d).

c) 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-甲基-醯胺

15



20 對溶解在二甲基甲醯胺(1.5 毫升)中之 N-(環丁基甲基)-N-甲基胺(17 毫克)溶液，相繼加入 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(35 毫克)、N,N-二異丙基乙基胺(38 微升)、1-羥基苯並三唑水合物(23 毫克)與 1-(3-二甲基胺基-丙基)-3-乙基碳二醯胺鹽酸鹽(25 毫克)，將溶液攪拌過夜

五、發明說明 (143)

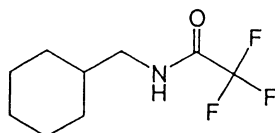
後，減壓下除去二甲基甲醯胺，加入乙酸乙酯(10 毫升)，接著以 10 毫升水、飽和的碳酸鈉溶液、水、稀鹽酸、水與鹽水洗滌，乾燥(使用硫酸鎂)，濃縮，製得標題化合物(31 毫克)。

- 5 NMR (DMSO-d₆) 60 : 40 比例的 Rotamers δ 1.5-2.1 (6H, m), 2.50 (0.4H, m 過量), 2.65 (0.6H, m), 2.84 (1.8H, s), 2.94 (1.2H, s), 3.22 (0.4H, d), 3.50 (1.6H, br s), 7.09 (1H, d), 7.36 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.76 (1H, d), 10.5 (1H, s). LC/MS, t = 3.66 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 399，
- 10 與分子式 C₁₈H₁₈³⁵ClF₃N₄O 一致。

實例 189 : 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-甲基-醯胺

a) N-(環己基甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺

15



以類似於實例 188 a)的方式，由環己烷甲烷胺(2.83 克)(Lancaster)可製得標題之化合物(5.09 克)。

- 20 NMR (CDCl₃) δ 0.95 (2H, m), 1.22 (3H, m), 1.54 (1H, m 過量), 1.70 (5H, m), 3.21 (2H, t), 6.3 (1H, br s).

b) N-(環己基甲基)-N-甲基胺

以類似於實例 188 b)的方式，由 N-(環己基甲基)-2,2,2-

五、發明說明 (144)

三氟乙醯胺(2.98 克)可製得標題之化合物(1.41 克)。

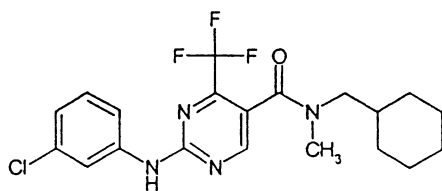
NMR (CDCl₃) δ 0.9 (2H, m), 1.23 (4H, m), 1.46 (1H, m 過量), 1.72 (5H, m), 2.4 (5H, m).

5 c) 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-甲基-醯胺

以類似於實例 188 c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(35 毫克)與 N-(環己基甲基)-N-甲基胺(21 毫克)可製得標題之化合物。

10 NMR (DMSO-d₆) 63 : 37 比例的 Rotamers δ 0.65-1.30 (5H, m), 1.5-1.8 (6H, m), 2.87 (1.9H, s), 2.97 (1.1H, s), 3.03 (0.7H, d), 3.30 (1.3H, d 過量), 7.09 (1H, d), 7.36 (1H, m), 7.66 (1H, d), 7.96 (1H, m), 8.73 (0.37H, s), 8.78 (0.63H, s), 10.6 (1H, s).
LC/MS, t = 3.87 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 427，

15 與分子式 C₂₀H₂₂³⁵ClF₃N₄O 一致。

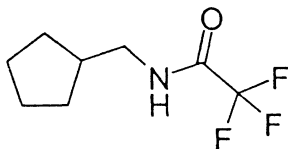


20

實例 190 : 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環戊基甲基-甲基-醯胺

a) N-(環戊基甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺

五、發明說明 (145)



- 5 以類似於實例 188 a)的方式，由(環戊基甲基)胺(1.02 克)(實例 2)可製得標題之化合物(1.47 克)。

NMR (CDCl₃) δ 1.21 (2H, m), 1.4 (4H, m), 1.78 (2H, m), 2.10 (1H, m), 3.31 (2H, t), 6.3 (1H, br s).

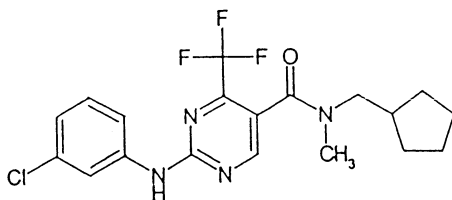
- 10 b) N-(環戊基甲基)-N-甲基胺鹽酸鹽

以類似於實例 188 b)的方式，由 N-(環戊基甲基)-2,2,2-三氟乙醯胺(1.46 克)，經在 1,4-二噁烷中的氯化氫處理後，可製得標題之化合物(0.77 克)。

15 NMR (D₂O) δ 1.12 (2H, m), 1.5 (4H, m), 1.75 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.90 (2H, d).

- c) 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環戊基甲基-甲基-醯胺

20



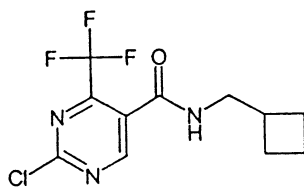
五、發明說明 (146)

以類似於實例 188 c) 的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(35 毫克)與 N-(環戊基甲基)-N-甲基胺鹽酸鹽(21 毫克)與額外當量的 N,N-二異丙基乙基胺可製得標題之化合物(42 毫克)。

- 5 NMR (DMSO-d₆) 65 : 35 比例的 Rotamers δ 1.0-1.8 (8H, m), 2.13 (0.35H, m), 2.27 (0.65H, m), 2.88 (1.95H, s), 2.99 (1.05H, s), 3.14 (0.7H, d), 3.41 (1.3H, br s), 7.09 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.66 (1H, d), 7.96 (1H, m), 8.77 (1H, s), 10.6 (1H, s).
- 10 LC/MS, t = 3.77 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 413，與分子式 C₁₉H₂₀³⁵ClF₃N₄O 一致。

實例 191 : 2-(5-氯-2-氟苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
環丁基甲基-醯胺

- 15 a) 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺



- 20 將 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧基氯(613 毫克) (Maybridge)與 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽(304 毫克)共置於二氯甲烷(10 毫升)之混合物冷卻至-30°C，再滴入 N,N-二異丙基乙基胺(958 微升)，於室溫下將混合物攪拌 1 小時，加入水(10 毫升)稀釋，分層後，有機層相繼以水(10 毫

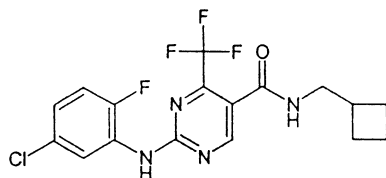
五、發明說明 (147)

升)、稀鹽酸、水、稀碳酸氫鈉溶液與水洗滌，乾燥(利用硫酸鎂)，濃縮，置於矽膠上層析純化(二氯甲烷/乙醚 25:1)，製得標題之化合物(449 毫克)。

NMR (CDCl₃) δ 1.75 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.10 (2H, m),
5 2.57 (1H, m), 3.50 (2H, t), 5.86 (1H, br s), 8.90 (1H, s).

b) 2-(5-氯-2-氟苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基
甲基-醯胺

10



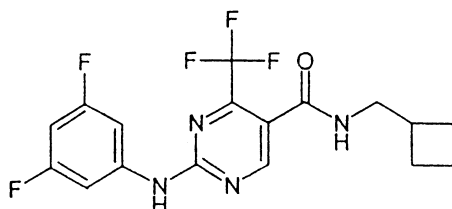
以類似於實例 166 的方式，由 5-氯-2-氟苯胺(109 毫
15 克)(Avacado)與 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-
醯胺(44 毫克)可製得標題之化合物(45 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 1.99 (2H, m),
2.47 (1H, m 過量), 3.25 (2H, t), 7.3 (2H, m), 7.76 (1H, m),
8.56 (1H, t), 8.70 (1H, s), 10.2 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.52 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 403，
與分子式 C₁₇H₁₅³⁵ClF₄N₄O 一致。

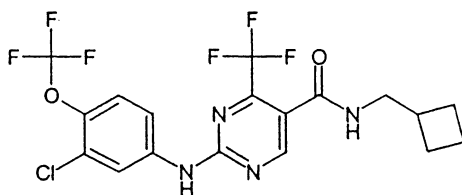
實例 192：2-(3,5-二氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘓啶-5-羧酸環
丁基甲基-醯胺

5



LC/MS, $t = 3.54$ 分鐘，觀察到的分子離子 $(MH^+) = 387$ ，
與分子式 $C_{17}H_{15}F_5N_4O$ 一致。

20



-150-

五、發明說明 (149)

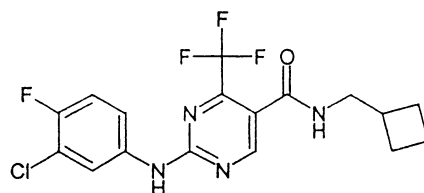
NMR (DMSO-d6) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.27 (2H, t), 7.56 (1H, d), 7.76 (1H, m), 8.16 (1H, d), 8.59 (1H, t), 8.81 (1H, s), 10.8 (1H, s).

LC/MS, t = 3.82 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH^+) = 469 ,

5 與分子式 $C_{18}H_{15}^{35}ClF_6N_4O_2$ 一致。

實例 194 : 2-(3-氯-4-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸
環丁基甲基-醯胺

10



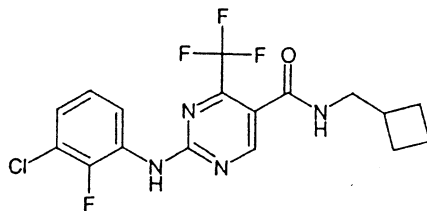
以類似於實例 166 的方式, 由 3-氯-4-氟苯胺(109 毫
15 克)(Lancaster)與 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-
醯胺(44 毫克)可製得標題之化合物(50 毫克)。

NMR (DMSO-d6) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.27 (2H, t), 7.42 (1H, t), 7.67 (1H, m), 8.04 (1H, m), 8.57 (1H, t), 8.77 (1H, s), 10.6 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.60 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH^+) = 403 ,
與分子式 $C_{17}H_{15}^{35}ClF_4N_4O$ 一致。

實例 195 : 2-(3-氯-2-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸
環丁基甲基-醯胺

五、發明說明 (150)



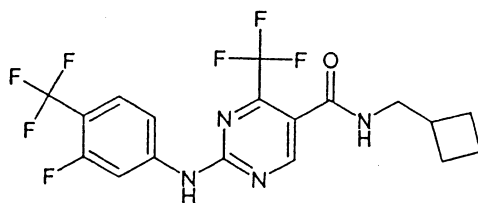
5

以類似於實例 166 的方式，由 3-氯-2-氟苯胺(109 毫克)(Acros)與 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(44 毫克)可製得標題之化合物(47 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m),
10 2.47 (1H, m 過量), 3.23 (2H, t), 7.22 (1H, t), 7.42 (1H, t),
7.54 (1H, t), 8.55 (1H, t), 8.65 (1H, s), 10.2 (1H, s).

LC/MS, t = 3.49 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 403，
與分子式 C₁₇H₁₅³⁵ClF₄N₄O 一致。

15 實例 196：2-(3-氯-4-三氟甲基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺



20

以類似於實例 166 的方式，由 3-氯-4-三氟甲基苯胺(134 毫克)(ABCR)與 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(44 毫克)可製得標題之化合物(41 毫克)。

五、發明說明 (151)

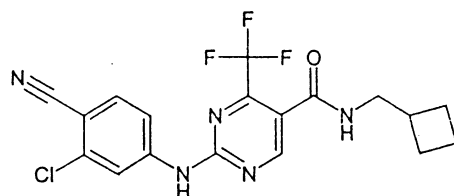
NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.26 (2H, t), 7.67 (1H, d), 7.75 (1H, t), 8.02 (1H, d), 8.62 (1H, t), 8.87 (1H, s), 11.0 (1H, s).

LC/MS, t = 3.71 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH⁺) = 437 ,

5 與分子式 C₁₈H₁₅F₇N₄O 一致。

實例 197 : 2-(3-氯-4-氰基苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺

10



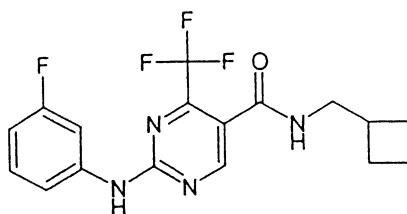
以類似於實例 166 的方式, 由 3-氯-4-氰基苯胺(114 毫
15 克)(Lancaster)與 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-
醯胺(44 毫克)可製得標題之化合物(26 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.27 (2H, t), 7.83 (1H, m), 7.93 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.62 (1H, t), 8.89 (1H, s), 11.1 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.50 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH⁺) = 410 ,
與分子式 C₁₈H₁₅³⁵ClF₃N₅O 一致。

實例 198 : 2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺

五、發明說明 (152)



5

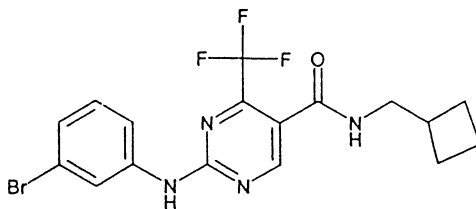
以類似於實例 188 的方式，由 2-(3-氟苯基胺基)-4-三
 氟甲基-嘧啶-5-羧酸(30 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽(18
 毫克)可製得標題之化合物(31 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m),
 10 2.47 (1H, m 過量), 3.26 (2H, t), 6.86 (1H, m), 7.37 (1H, m),
 7.50 (1H, d), 7.76 (1H, m), 8.58 (1H, t), 8.78 (1H, s), 10.6
 (1H, s).

LC/MS, t = 3.42 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 369，
 與分子式 C₁₇H₁₆F₄N₄O 一致。

15

實例 199：2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁
基甲基-鹽胺



20

以類似於實例 188 的方式，由 2-(3-溴苯基胺基)-4-三
 氟甲基-嘧啶-5-羧酸(36 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽(18
 毫克)可製得標題之化合物(33 毫克)。

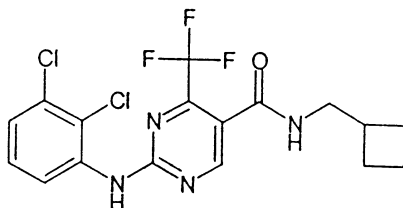
五、發明說明 (153)

NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.26 (2H, t), 7.22 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.70 (1H, d), 8.10 (1H, t), 8.57 (1H, ts), 8.78 (1H, s), 10.6 (1H, s).

- 5 LC/MS, t = 3.60 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH⁺) = 431, 與分子式 C₁₇H₁₆⁸¹BrF₃N₄O 一致。

實例 200：2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
環丁基甲基-醯胺

10



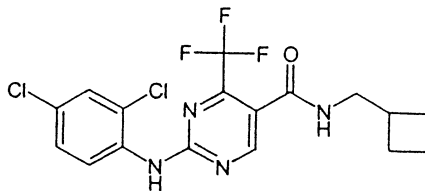
- 15 以類似於實例 188 的方式, 由 2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(36 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽(18 毫克)可製得標題之化合物(36 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.24 (2H, t), 7.40 (1H, t), 7.54 (2H, m),
20 8.54 (1H, t), 8.63 (1H, s), 10.1 (1H, s).

LC/MS, t = 3.61 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH⁺) = 419, 與分子式 C₁₇H₁₅³⁵Cl₂F₃N₄O 一致。

實例 201：2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸

五、發明說明 (154)

環丁基甲基-醯胺

5

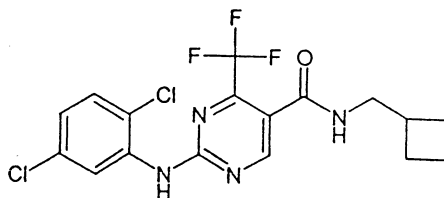
以類似於實例 188 的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(36 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽(18 毫克)可製得標題之化合物(37 毫克)。

10 NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.24 (2H, t), 7.47 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.72 (1H, d), 8.54 (1H, t), 8.65 (1H, s), 10.0 (1H, s).

LC/MS, t = 3.61 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 419，與分子式 C₁₇H₁₅³⁵Cl₂F₃N₄O 一致。

15

實例 202：2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸

環丁基甲基-醯胺

20

以類似於實例 188 的方式，由 2-(2,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(36 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽(18 毫克)可製得標題之化合物(33 毫克)。

五、發明說明 (155)

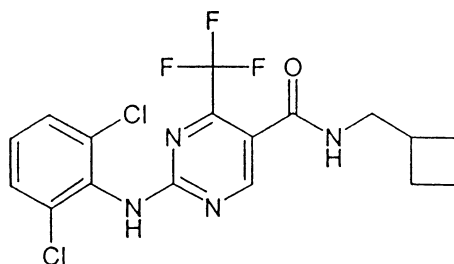
NMR (DMSO-d6) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.24 (2H, t), 7.34 (1H, m), 7.58 (1H, d), 7.72 (1H, d), 8.55 (1H, t), 8.66 (1H, s), 10.0 (1H, s).

LC/MS, t = 3.65 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH^+) = 419 ,

5 與分子式 $C_{17}H_{15}^{35}Cl_2F_3N_4O$ 一致。

實例 203 : 2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
環丁基甲基-醯胺

10



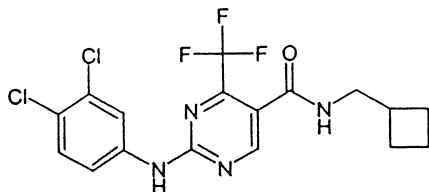
以類似於實例 188 的方式, 由 2-(2,6-二氯苯基胺基)-4-
15 三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(36 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽
(18 毫克)可製得標題之化合物(35 毫克)。

NMR (DMSO-d6) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.22 (2H, t), 7.39 (1H, t), 7.59 (2H, d), 8.56 (2H, m), 10.1 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.58 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH^+) = 419 ,
與分子式 $C_{17}H_{15}^{35}Cl_2F_3N_4O$ 一致。

實例 204 : 2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
環丁基甲基-醯胺

五、發明說明 (156)



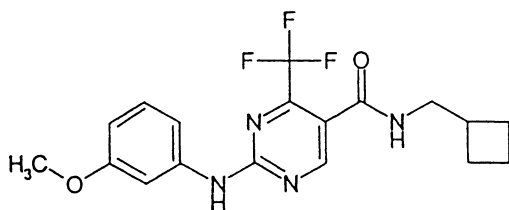
5

以類似於實例 188 的方式，由(3,4-二氯苯基胺基)-4-三
 氟甲基-嘧啶-5-羧酸(36 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽(18
 毫克)可製得標題之化合物(36 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m),
 10 2.47 (1H, m 過量), 3.26 (2H, t), 7.60 (1H, t), 7.69 (1H, m),
 8.16 (1H, d), 8.59 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.7 (1H, s).

LC/MS, t = 3.77 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 419，
 與分子式 C₁₇H₁₅³⁵Cl₂F₃N₄O 一致。

15 實例 205：2-(3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸
環丁基甲基-鹽胺



20

以類似於實例 188 的方式，由 2-(3-甲氧基苯基胺基)-
 4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(31 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽酸
 鹽(18 毫克)可製得標題之化合物(38 毫克)。

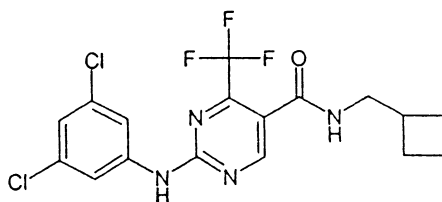
五、發明說明 (157)

NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.26 (2H, t), 3.74 (3H, s), 6.63 (1H, d), 7.24 (2H, m), 7.52 (1H, s), 8.56 (1H, t), 8.72 (1H, s), 10.4 (1H, s).

- 5 LC/MS, t = 3.35 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH⁺) = 381, 與分子式 C₁₈H₁₉F₃N₄O₂ 一致。

實例 206：2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
環丁基甲基-醯胺

10



- 15 以類似於實例 188 的方式, 由 2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(36 毫克)與 C-環丁基甲基胺鹽酸鹽(18 毫克)可製得標題之化合物(36 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.0 (2H, m), 2.47 (1H, m 過量), 3.26 (2H, t), 7.60 (1H, d), 7.69 (1H, m),
20 8.16 (1H, d), 8.58 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.7 (1H, s).

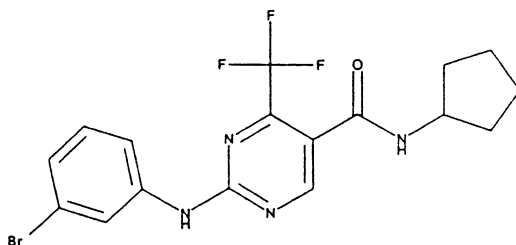
LC/MS, t = 3.84 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH⁺) = 419, 與分子式 C₁₇H₁₅³⁵Cl₂F₃N₄O 一致。

實例 207：2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環戊

五、發明說明 (158)

基醯胺

5



以類似於實例 188 的方式，由 2-(3-溴苯基胺基)-4-三
 氟甲基-嘓啶-5-羧酸(36 毫克)與環戊基(18 毫克)可製得標
 題之化合物(28 毫克)。

10 NMR (DMSO-d₆) δ 1.5 (4H, m), 1.66 (2H, m), 1.86 (2H, m),
 4.16 (1H, m), 7.22 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.70 (1H, d), 8.10
 (1H, t), 8.53 (1H, d), 8.79 (1H, s), 10.1 (1H, s).

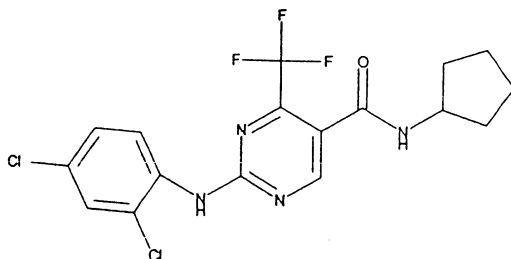
LC/MS, t = 3.39 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 431，
 與分子式 C₁₇H₁₆⁸¹BrF₃N₄O 一致。

15

實例 208：2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸

環戊基醯胺

20



以類似於實例 188 的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-
 三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(26 毫克)與環戊基(18 毫克)可製得

五、發明說明 (159)

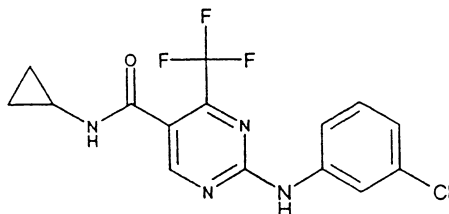
標題之化合物(21 毫克)。

NMR (DMSO-d6) δ 1.5 (4H, m), 1.63 (2H, m), 1.84 (2H, m), 4.14 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.71 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.62 (1H, s), 10.0 (1H, s).

- 5 LC/MS, t = 3.40 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH^+) = 419, 與分子式 $C_{17}H_{15}^{35}Cl_2F_3N_4O$ 一致。

實例 209：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丙基醯胺

10



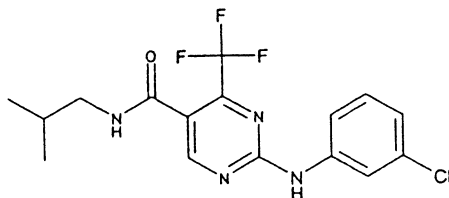
- 15 以類似於參考實例 1(c)的方式, 由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(35 毫克)與環丙基胺(9 毫克, ex Lancaster)可製得標題之化合物(32 毫克)。

NMR (DMSO-d6) δ 0.49-0.52 (2H, m), 0.69-0.74 (2H, m), 2.78 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.65 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.80 (1H, s), 10.60 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.25 分鐘, 觀察到的分子離子 (MH^+) = 357, 與分子式 $C_{15}H_{12}N_4O F_3^{35}Cl$ 一致。

實例 210：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(3,3-

五、發明說明 (160)

二甲基丁基)-醯胺

5

以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(50 毫克)與 3,3-二甲基丁基胺(17 毫克, ex Aldich)可製得標題之化合物(32 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.96 (6H, d), 1.85 (1H, m), 3.12 (2H, t), 7.16 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.71 (1H, d), 8.02 (1H, s), 8.65 (1H, t), 8.86 (1H, s), 10.70 (1H, s).

LC/MS, t = 3.49 分鐘，觀察到的分子離子 (MH⁺) = 373，
與分子式 C₁₆H₁₆N₄O F₃³⁵Cl 一致。

實例 211：2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸甲基-(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

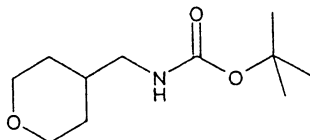
(a) 在 -0°C 下，對溶解在二氯甲烷(10 毫升)中之 4-胺基甲基四氫吡喃(500 毫克, ex Combi-Blocks, Inc.)溶液，加入三乙基胺(1.2 毫升)，接著加入溶解於二氯甲烷(4 毫升)的二-第三丁基二碳酸酯(1.14 克)溶液，在 0°C 下攪拌 1 小時，減壓下除去二氯甲烷後，加入乙酸乙酯(10 毫升)，以 2N 鹽酸(10 毫升)、水(10 毫升)、5%碳酸氫

五、發明說明 (161)

鈉溶液(10 毫升)與水(10 毫升)相繼洗滌後，乾燥(利用硫酸鎂)，濃縮，殘留物經層析純化，以 2% 甲醇/二氯甲烷流洗，製得 N-(四氫吡喃-4-基甲基)-胺基甲酸四-丁基酯(809 毫克)。

- 5 NMR (DMSO-d6) δ 1.15 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.80-1.95 (3H, d,m), 2.87 (2H, t), 3.30 (2H, t), 3.90 (2H, d, d), 6.95 (1H, t).

10

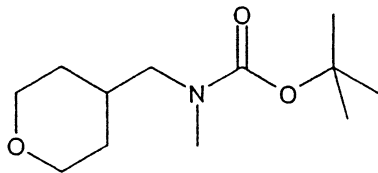


- (b) 在室溫下，氮氣層，對溶解在 THF(10 毫升)中之 N-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基甲酸第三-丁基酯(800 毫克)溶液，分批加入 60% 氫化鈉(164 毫克, ex Aldrich)，將反應液攪拌至不再冒泡，加入甲基碘(280 微升, ex Lancaster)，繼續在室溫下攪拌過夜，減壓下除去 THF，加入乙酸乙酯(10 毫升)，以水(10 毫升)洗滌三遍，乾燥(使用硫酸鎂)，濃縮。殘留物經層析純化，以 3% 的甲醇/二氯甲烷流洗，可得 N-甲基-N-(四氫吡喃-4-基甲基)-胺基甲酸第三丁基酯(745 毫克)。

20

NMR (DMSO-d6) δ 1.15 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.80 (1H, mt, 2.80 (3H, d), 3.08 (2H, d), 3.28 (2H, t), 3.85 (2H, d).

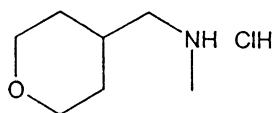
五、發明說明 (162)



- 5 (c) 在室溫下，將溶解在 1,4-二噁烷(10 毫升, ex Aldrich)之
在 4N 氫氯酸之 N-甲基-N-(四氫-吡喃-4-基甲基)-胺基
甲酸第三-丁基酯(740 毫克)溶液，攪拌 1 小時，減壓
下除去二噁烷，將殘留物分散入乙醚，將固體過濾至
燒結器上，經乙醚洗滌，乾燥，可得 N-甲基-N-(四氫-
10 吡喃-4-基甲基)-胺鹽酸鹽(460 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15 (2H, m), 1.65 (2H, d), 1.95 (1H, m), 2.50 (3H, d), 2.80 (2H, d), 3.30 (2H, t), 3.85 (2H, d), 9.0 (2H, s).

15



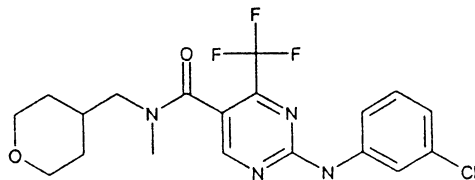
- (d) 以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-
4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(50 毫克)與 N-甲基-N-(四氫-吡
20 喃-4-基甲基)-胺鹽酸鹽(39 毫克)，於矽膠上經 Biotage
層析純化，以 1% 甲醇/二氯甲烷流洗，可製得標題之
化合物(33 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) 65 : 35 比例之 Rotamers δ 1.05 (0.7H, m), 1.23 (1.3H, m), 1.45 (0.7H, d), 1.58 (1.3H, d), 1.85

五、發明說明 (163)

(0.35H, m), 2.0 (0.65H, m), 2.89 (1.95H, s), 2.98 (1.05H, s), 3.10-3.40 (4H, m), 3.80 (0.7H, d), 3.88 (1.3H, d), 7.10 (1H, d), 7.36 (1H, t), 7.65 (1H, t), 7.97 (1H, s), 8.75 (0.35H, s), 8.80 (0.65, s), 10.6 (1H, s).

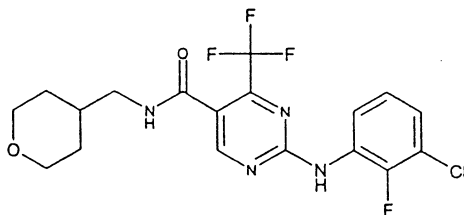
- 5 LC/MS, $t = 3.29$ 分鐘，觀察到的分子離子 $[MH^+] = 429$ ，與分子式 $C_{19}H_{20}N_4O_2F_3^{35}Cl$ 一致。



10

實例 212：2-(2-氟-3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧
酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

15



- 20 以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(100 毫克)與 2-氟-3-氯苯胺(225 毫克, ex Acros)，經分散於異己烷純化後，可製得標題之化合物(85 毫克)。

NMR (DMSO- d_6) δ 1.14-1.23 (2H, m), 1.6 (2H, d), 1.72 (1H,

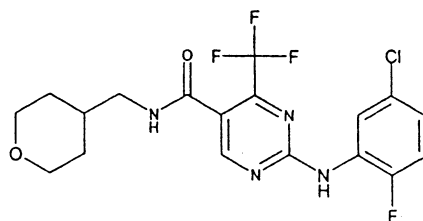
五、發明說明 (164)

m), 3.1 (2H, t), 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.24 (1H, t), 7.42 (1H, t), 7.55 (1H, t), 8.61 (1H, t), 8.70 (1H, s), 10.20 (1H, s).
LC/MS, t = 3.14 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 433$,
與分子式 $C_{18}H_{17}N_4O_2F_4^{35}Cl$ 一致。

5

實例 213：2-(2-氯-5-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

10



以類似於實例 166 的方式, 由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(100 毫克)與 2-氯-5-氯苯胺(225 毫克, ex Avocado), 經分散於異己烷純化後, 可製得標題之化合物(96 毫克)。

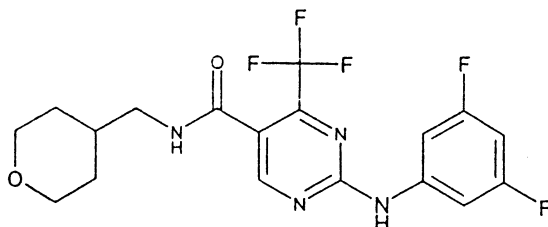
NMR (DMSO-d₆) δ 1.17-1.23 (2H, m), 1.6 (2H, d), 1.72 (1H, m), 3.1 (2H, t), 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.27-7.37 (2H, t,m), 7.76 (1H, dd), 8.62 (1H, t), 8.73 (1H, s), 10.15 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.15 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 433$,
與分子式 $C_{18}H_{17}N_4O_2F_4^{35}Cl$ 一致。

實例 214：2-(3,5-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

五、發明說明 (165)

5



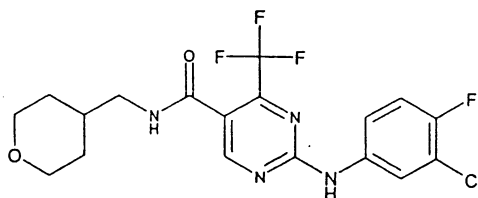
以類似於實例 167 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(100 毫克)與 3,5-二氟苯胺(199 毫克, ex Lancaster)，經分散於異己烷純化後，可製得標題之化合物(98 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.18-1.25 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.13 (2H, t), 3.27 (2H, m), 3.85 (2H, d), 6.88 (1H, t), 7.52-7.55 (2H, m), 8.66 (1H, t), 8.86 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LC/MS, t = 3.18 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 417，與分子式 C₁₈H₁₇N₄O₂F₅ 一致。

實例 215：2-(4-氯-3-氟-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

20



以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-

五、發明說明 (166)

5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(100 毫克)與 4-氟-3-氯苯胺(225 毫克, Lancaster), 經分散於異己烷純化後, 可製得標題之化合物(134 毫克)。

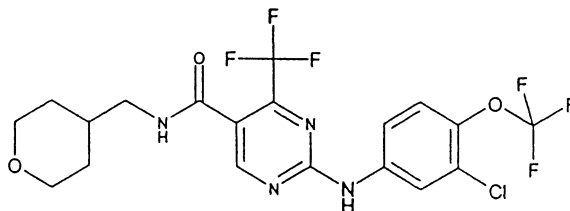
NMR (DMSO-d₆) δ 1.18-1.23 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.1 (2H, t), 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.42 (1H, t), 7.65 (1H, m), 8.05 (1H, dd), 8.63 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.65 (1H, s).

LC/MS, t = 3.25 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 433$, 與分子式 $C_{18}H_{17}N_4O_2F_4^{35}Cl$ 一致。

10

實例 216: 2-(4-三氟甲氧基-3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

15



以類似於實例 166 的方式, 由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(100 毫克)與 4-三氟甲氧基-3-氯苯胺(327 毫克, ex Lancaster), 經分散於異己烷純化後, 可製得標題之化合物(135 毫克)。

20

NMR (DMSO-d₆) δ 1.18-1.23 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.13 (2H, t), 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.57 (1H,), 7.75 (1H,), 8.14 (1H,), 8.63 (1H, t), 8.84 (1H, s), 10.74 (1H, s).

五、發明說明 (168)

以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(100 毫克)與 4-三氟甲基-3-氯苯胺(277 毫克, ex ABCR)，經分散於異己烷純化後，可製得標題之化合物(125 毫克)。

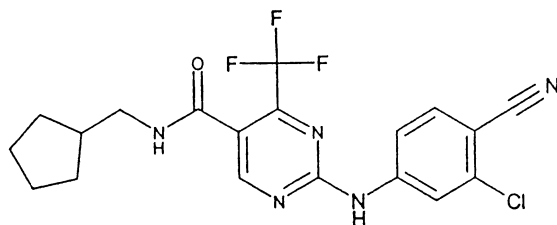
- 5 NMR (DMSO-d₆) δ 1.16-1.25 (2H, m), 1.61 (2H, d), 1.73 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.75 (1H, t), 8.02 (1H, d), 8.68 (1H, t), 8.90 (1H, s), 11.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.38 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 467，

- 10 與分子式 C₁₉H₁₇ N₄O₂F₇ 一致。

實例 219：2-(4-氯基-3-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環戊基甲基-醯胺

15



- 20 以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環戊基甲基醯胺(70 毫克)與 4-氯基-3-氯苯胺(173 毫克, ex Lancaster)，經 1:1 的乙酸乙酯：己烷層析流洗純化，可製得標題之化合物(125 毫克)。

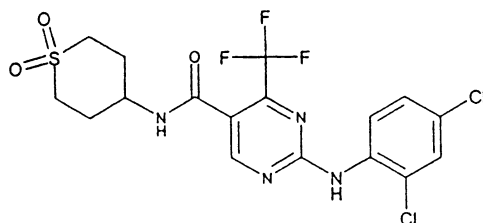
NMR (DMSO-d₆) δ 1.20-1.25 (2H, m), 1.48-1.73 (6H, d), 2.08 (1H, m), 3.18 (2H, t), 7.83 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 8.24

五、發明說明 (169)

(1H, d), 8.66 (1H, t), 8.90 (1H, s), 11.10 (1H, s).

LC/MS, t = 3.68 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 424$,
與分子式 $C_{19}H_{17}N_5OF_3^{35}Cl$ 一致。

5 實例 220 : 2-(2,4-二氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
(1,1-二酮基-六氫-1H-硫吡喃-4-基)-醯胺



10

以類似於參考實例 1 (c) 的方式, 由 2-(2,4-二氯苯基
胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(50 毫克)與(1,1-二酮基-四
氫-2H-硫吡喃-4-基)胺鹽酸鹽(40 毫克)(參考 WO 02/18380)

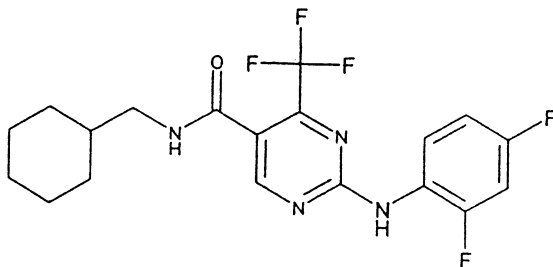
15 可製得標題之化合物(64 毫克), 以 2% 甲醇/二氯甲烷流洗
層析純化。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.97 (2H, m), 2.13 (2H, m), 3.13 (2H,
m), 3.27 (2H, m), 4.10 (1H, m), 7.47 (1H, dd), 7.56 (1H, d),
7.72 (1H, d), 8.67 (1H, t), 8.7 (1H, s), 10.05 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.22 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 483$,
與分子式 $C_{17}H_{15}N_4O_3F_3^{35}Cl_2S$ 一致。

實例 221 : 2-(2,4-二氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
環己基甲基-醯胺

五、發明說明 (170)



5

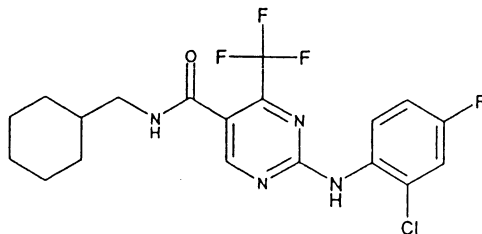
以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(80 毫克)與 2,4-二氟苯胺(160 毫克, ex Lancaster)，以異己烷/二乙醚弄散純化後，可製得標題之化合物(77 毫克)。

- 10 NMR (DMSO-d₆) δ 0.89-0.95 (2H, m), 1.15-1.20 (3H, m), 1.46-1.47 (1H, m), 1.60-1.72 (5H, m), 3.05 (2H, t), 7.10 (1H, t), 7.35 (1H, m), 7.52 (1H, m), 8.53 (1H, t), 8.62 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.63 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 433，

- 15 與分子式 C₁₉H₁₉ N₄OF₅ 一致。

實例 222：2-(2-氯-4-氟-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺



20

五、發明說明 (171)

以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-氟苯胺(181 毫克, ex Lancaster)，以異己烷/二乙醚弄散純化後，可製得標題之化合物(91 毫克)。

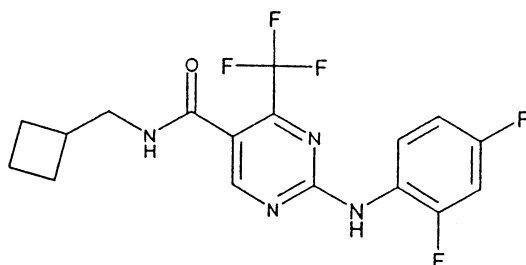
- 5 NMR (DMSO-d6) δ 0.89-0.95 (2H, m), 1.15-1.20 (3H, m), 1.44-1.46 (1H, m), 1.62-1.72 (5H, m), 3.05 (2H, t), 7.27 (1H, m), 7.55 (2H, m), 8.52 (1H, t), 8.60 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.73 分鐘，觀察到的分子離子 $[MH^+] = 431$ ，與分子式 $C_{19}H_{19}N_4OF_4^{35}Cl$ 一致。

10

實例 223：2-(2,4-二氟-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸
環丁基甲基-醯胺

15



- 20 以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(80 毫克)與 2,4-二氟苯胺(198 毫克, ex Lancaster)，經分散於異己烷/二乙醚純化後，可製得標題之化合物(82 毫克)。

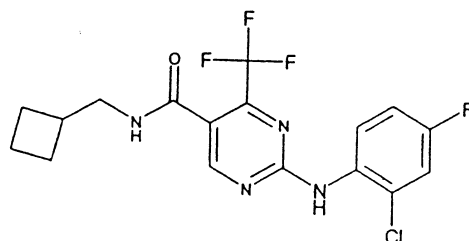
NMR (DMSO-d6) δ 1.67-2.01 (6H, m), 2.47 (1H, m), 3.23 (2H, t), 7.10 (1H, t), 7.35 (1H, m), 7.52 (1H, m), 8.53 (1H, t),

五、發明說明 (172)

8.62 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.40 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 386$,
與分子式 $C_{17}H_{15}N_4OF_5$ 一致。

5 實例 224：2-(2-氯-4-氟-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧
酸環丁基甲基-醯胺



10

以類似於實例 166 的方式, 由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-
5-羧酸環丁基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-氟苯胺(198 毫
克, ex Lancaster), 以 2N 鹽酸弄散純化後, 可製得標題之
化合物(80 毫克)。

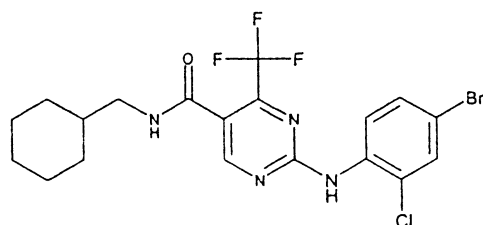
15 NMR (DMSO- d_6) δ 1.67-2.00 (6H, m), 2.46 (1H, m), 3.23
(2H, t), 7.27 (1H, m), 7.55 (2H, m), 8.52 (1H, t), 8.58 (1H, s),
9.90 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.51 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 403$,
與分子式 $C_{17}H_{15}N_4OF_4^{35}Cl$ 一致。

實例 225：2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧
酸環己基甲基-醯胺

五、發明說明 (173)

5



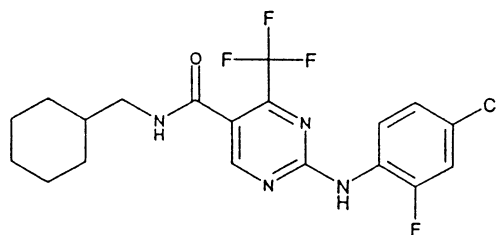
以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-溴苯胺(257 毫克, ex Lancaster)，以 2N 鹽酸弄散純化後，可製得標題之化合物(96 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.89-0.95 (2H, m), 1.15-1.20 (3H, m), 1.44-1.46 (1H, t), 1.62-1.72 (5H, m), 3.05 (2H, t), 7.52 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 8.55 (1H, t), 8.63 (1H, s), 10.00 (1H, s).

15 LC/MS, t = 3.97 分鐘，觀察到的分子離子 $[MH^+] = 493$ ，與分子式 $C_{19}H_{19}N_4OF_3^{35}Cl^{81}Br$ 一致。

實例 226：2-(2-氯-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

20



五、發明說明 (174)

以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-氯苯胺(180 毫克, ex Lancaster)，以 2N 鹽酸弄散純化後，可製得標題之化合物(73 毫克)。

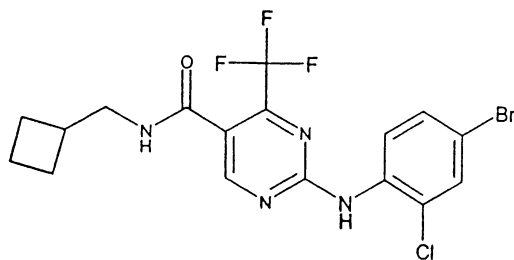
- 5 NMR (DMSO-d₆) δ 0.95-0.98 (2H, m), 1.15-1.20 (3H, m), 1.44-1.46 (1H, t), 1.66-1.72 (5H, m), 3.05 (2H, t), 7.31 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 8.55 (1H, t), 8.66 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.79 分鐘，觀察到的分子離子 $[MH^+] = 431$ ，

- 10 與分子式 $C_{19}H_{19}N_4OF_4^{35}Cl$ 一致。

實例 227：2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺

15



- 20 以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-溴苯胺(281 毫克, ex Lancaster)，以 2N 鹽酸弄散純化後，可製得標題之化合物(103 毫克)。

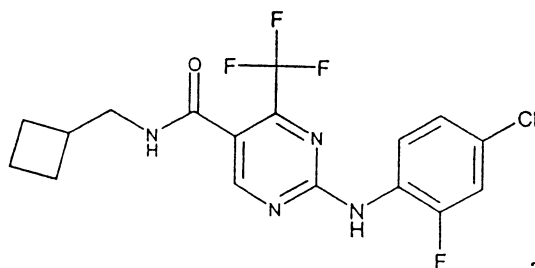
NMR (DMSO-d₆) δ 1.67-2.00 (6H, m), 2.45 (1H, m), 3.23 (2H, t), 7.50 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 8.52 (1H, t),

五、發明說明 (175)

8.61 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.77 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 465$,
與分子式 $C_{17}H_{15}N_4OF_3^{35}Cl^{81}Br$ 一致。

5 實例 228 : 2-(2-氟-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧
酸環丁基甲基-醯胺



10

以類似於實例 166 的方式, 由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-氟-4-氯苯胺(198 毫
15 克, ex Lancaster), 以 2N 鹽酸弄散純化後, 可製得標題之
化合物(94 毫克)。

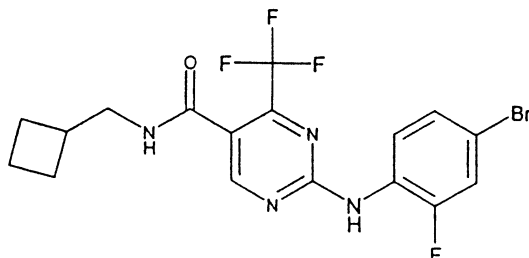
NMR (DMSO- d_6) δ 1.67-2.08 (6H, m), 2.45 (1H, m), 3.23
(2H, t), 7.31 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 7.60 (1H, t), 8.53 (1H, t),
8.64 (1H, s), 10.00 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.59 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 403$,
與分子式 $C_{17}H_{15}N_4OF_4^{35}Cl$ 一致。

實例 229 : 2-(2-氟-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧
酸環丁基甲基-醯胺

五、發明說明 (176)

5



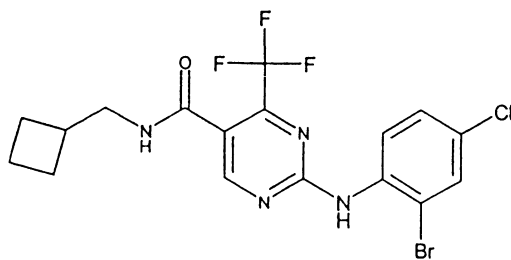
以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-溴苯胺(259 毫克, ex Lancaster)，以 2N 鹽酸弄散純化後，可製得標題之化合物(95 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.67-2.00 (6H, m), 2.45 (1H, m), 3.23 (2H, t), 7.43 (1H, d), 7.54 (1H, t), 7.63 (1H, dd), 8.53 (1H, t), 8.64 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.63 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 449，與分子式 C₁₇H₁₅ N₄OF₄⁸¹Br 一致。

實例 230：2-(2-溴氯-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺

20



五、發明說明 (177)

以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-溴-4-氯苯胺(281 毫克, ex Lancaster)，以 2N 鹽酸弄散純化後，可製得標題之化合物(105 毫克)。

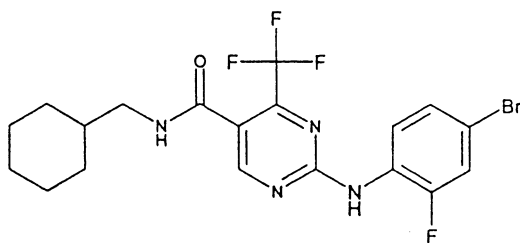
- 5 NMR (DMSO-d₆) δ 1.67-2.08 (6H, m), 2.45 (1H, m), 3.23 (2H, t), 7.52 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.53 (1H, t), 8.60 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.75 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 465，與分子式 C₁₇H₁₅ N₄OF₃³⁵Cl⁸¹Br 一致。

10

實例 231：2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

15



- 20 以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-溴苯胺(236 毫克, ex Lancaster)，以 2N 鹽酸弄散純化後，可製得標題之化合物(96 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.90-0.92 (2H, m), 1.15-1.20 (3H, m), 1.44-1.46 (1H, m), 1.63-1.72 (5H, m), 3.05 (2H, t), 7.44 (1H,

五、發明說明 (178)

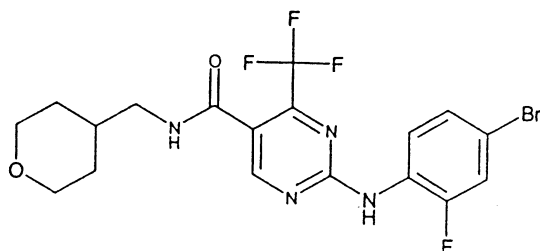
d), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, dd), 8.55 (1H, t), 8.66 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.83 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 477$, 與分子式 $C_{19}H_{19}N_4OF_4^{81}Br$ 一致。

5

實例 232 : 2-(2-氟-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

10



以類似於實例 166 的方式, 由 2-氟-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(80 毫克)與 2-氟-4-溴苯胺(235 毫克, ex Lancaster), 以 2N 鹽酸弄散純化後, 可製得標題之化合物(100 毫克)。

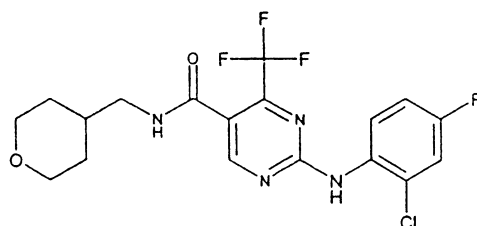
NMR (DMSO- d_6) δ 1.16-1.23 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.71 (1H, m), 3.1 (2H, t), 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.43 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.64 (1H, dd), 8.60 (1H, t), 8.65 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.28 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 479$, 與分子式 $C_{18}H_{17}N_4O_2F_4^{81}Br$ 一致。

五、發明說明 (179)

實例 233：2-(2-氯-4-氟-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧
 酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

5



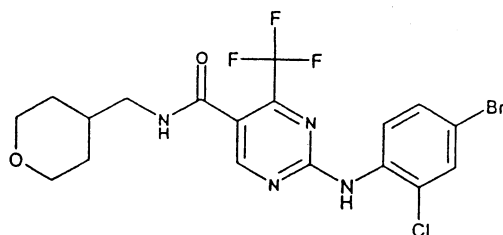
以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-氟苯
 10 胺(180 毫克, ex Lancaster)，以 2N 鹽酸弄散純化後，可製得標題之化合物(95 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.14-1.23 (2H, m), 1.59 (2H, d), 1.71 (1H, m), 3.1 (2H, t), 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.27 (1H, m), 7.55 (2H, m), 8.58 (1H, t), 8.61 (1H, s), 10.00 (1H, s).

15 LC/MS, t = 3.148 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 433，與分子式 C₁₈H₁₇ N₄O₂F₄³⁵Cl 一致。

實例 234：2-(2-氯-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧
 酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

20



五、發明說明 (180)

以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-溴苯胺(255 毫克, ex Lancaster)，以 2N 鹽酸弄散純化後，可製得標題之化合物(102 毫克)。

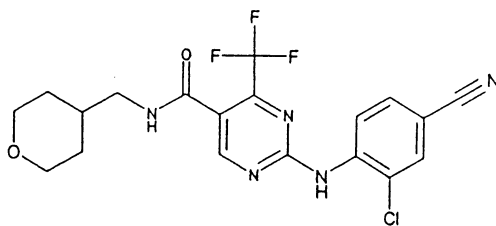
- 5 NMR (DMSO-d₆) δ 1.14-1.23 (2H, m), 1.58 (2H, d), 1.72 (1H, m), 3.1 (2H, t), 3.28 (2H, m), 3.84 (2H, d), 7.51 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 8.58 (1H, t), 8.63 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.42 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 495，

- 10 與分子式 C₁₈H₁₇ N₄O₂F₃³⁵Cl⁸¹Br 一致。

實例 235：2-(2-氯-4-氟基-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

15



- 20 以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-氟基苯胺(188 毫克, ex Lancaster)，可製得標題之化合物(22 毫克)樣品，是利用質量指向的自動製備法純化。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.14-1.23 (2H, m), 1.59 (2H, d), 1.72 (1H, m), 3.12 (2H, t), 3.23 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.87 (1H, d),

五、發明說明 (181)

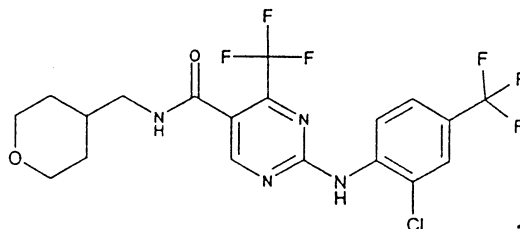
7.92 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.65 (1H, t), 8.75 (1H, s), 10.20 (1H, s).

LC/MS, $t = 3.11$ 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 440$, 與分子式 $C_{19}H_{17}N_5O_2F_3^{35}Cl$ 一致。

5

實例 236: 2-(2-氯-4-三氟甲基-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

10



以類似於實例 166 的方式, 由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-三氟
15 甲基苯胺(241 毫克, ex Lancaster), 可製得標題之化合物 (48 毫克), 樣品是利用質量指向的自動製備法純化。

NMR (DMSO- d_6) δ 1.17-1.23 (2H, m), 1.59 (2H, d), 1.72 (1H, m), 3.12 (2H, t), 3.23 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.77 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.63 (1H, t), 8.72 (1H, s), 10.15
20 (1H, s).

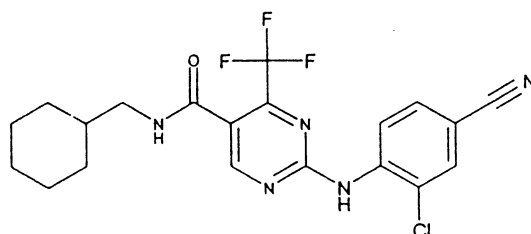
LC/MS, $t = 3.47$ 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 483$, 與分子式 $C_{19}H_{17}N_4O_2F_6^{35}Cl$ 一致。

實例 237: 2-(2-氯-4-氟基-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-

五、發明說明 (182)

羧酸環己基甲基-醯胺

5



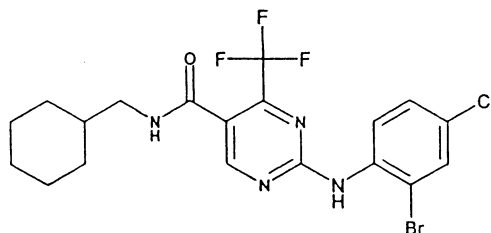
以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-氯-4-氰基苯胺(189 毫克, ex Lancaster)，可製得標題之化合物(15 毫克)，樣品
10 是利用質量指向的自動製備法純化。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.90 (2H, m), 1.15-1.23 (3H, m), 1.44-1.46 (1H, m), 1.67-1.73 (5H, m), 3.06 (2H, t), 7.87 (1H, dd), 7.92 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.58 (1H, t), 8.74 (1H, s), 10.10 (1H, s).

15 LC/MS, t = 3.67 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 438，與分子式 C₂₀H₁₉N₅OF₃³⁵Cl 一致。

實例 238：2-(2-溴-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

20



五、發明說明 (183)

以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸環己基甲基-醯胺(80 毫克)與 2-溴-4-氯苯胺(255 毫克, ex Lancaster)，可製得標題之化合物(6 毫克)，樣品是利用質量指向的自動製備法純化。

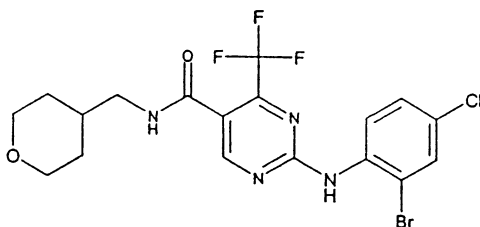
- 5 NMR (DMSO-d₆) δ 0.89-0.95 (2H, m), 1.15-1.20 (3H, m), 1.44-1.46 (1H, m), 1.62-1.72 (5H, m), 3.04 (2H, t), 7.52 (1H, m), 7.85 (1H, d), 8.53 (1H, t), 8.61 (1H, s), 10.10 (1H, s).

LC/MS, t = 3.94 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 493，與分子式 C₁₉H₁₉ N₄OF₃ ³⁵Cl⁸¹Br 一致。

10

實例 239：2-(2-溴-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

15



- 20 以類似於實例 166 的方式，由 2-氯-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(80 毫克)與 2-溴-4-氯苯胺(255 毫克, ex Lancaster)，可製得標題之化合物(6 毫克)，樣品是利用質量指向的自動製備法純化。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.14-1.23 (2H, m), 1.58 (2H, d), 1.72 (1H, m), 3.1 (2H, t), 3.28 (2H, m), 3.84 (2H, d), 7.50 (2H, m),

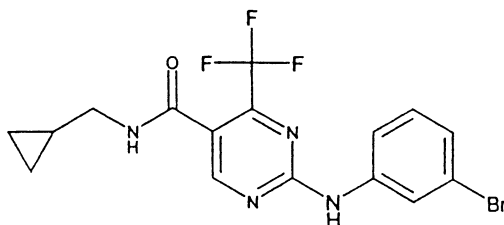
五、發明說明 (184)

7.82 (1H, d), 8.58 (1H, t), 8.63 (1H, s), 10.00 (1H, s).

LC/MS, t = 3.40 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 495$,
與分子式 $C_{18}H_{17}N_4O_2F_3^{35}Cl^{81}Br$ 一致。

5 實例 240：2-(3-溴苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丙基甲基-醯胺

10



以類似於參考實例 1 (c) 的方式, 由 2-(3-溴苯基胺基)-
4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(80 毫克)與環丙基甲基胺(19 毫克,
15 ex Lancaster), 可製得標題之化合物(24 毫克), 樣品是利用
質量指向的自動製備法純化。

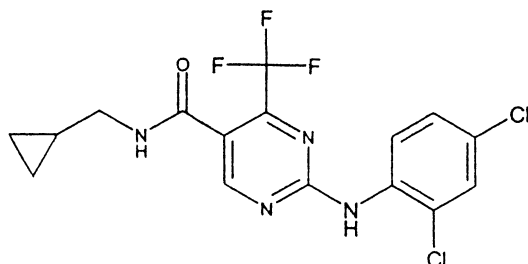
NMR (DMSO- d_6) δ 0.22 (2H, m), 0.45 (2H, m), 1.67 (1H, m),
3.13 (2H, t), 7.23 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.72 (1H, d), 8.10
(1H, m), 8.68 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.60 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.49 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 417$,
與分子式 $C_{16}H_{14}N_4OF_3^{81}Br$ 一致。

實例 241：2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
環丙基甲基-醯胺

五、發明說明 (185)

5



以類似於實例 166 的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(80 毫克)與環丙基甲基胺(19 毫克, ex Lancaster)，可製得標題之化合物(58 毫克)。

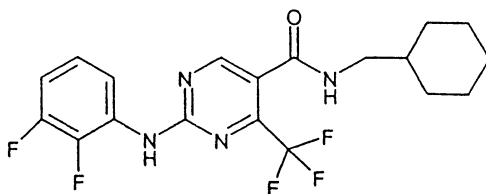
10 NMR (DMSO-d₆) δ 0.22 (2H, m), 0.45 (2H, m), 1.67 (1H, m), 3.13 (2H, t), 7.23 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.72 (1H, d), 8.10 (1H, m), 8.68 (1H, t), 8.80 (1H, s), 10.60 (1H, s).

LC/MS, t = 3.56 分鐘，觀察到的分子離子 [MH⁺] = 405，與分子式 C₁₆H₁₃ N₄OF₃³⁵Cl 一致。

15

實例 242：2-(2,3-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
環己基甲基-醯胺

20



對溶解在 1,4-二噁烷(1 毫升)的 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(實例 166a)(50 毫克)之溶液，加入

五、發明說明 (186)

2,3-二氟苯胺 Aldrich)(113 毫克)，使用 Radleys Greenhouse Parallel Synthesiser，將混合物迴流攪拌 47 小時，使用吹送氮氣單元除去二噁烷，殘留物置入甲醇(0.5 毫升)與二甲亞碸(0.5 毫升)，利用質量指向的自動製備法純化，可製得

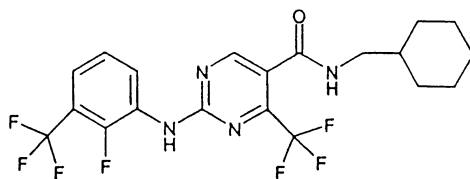
5 標題之化合物(16 毫克)。

NMR (氯仿-d6) δ 0.94-1.08 (2H, m), 1.15-1.34 (3H, m), 1.5-1.6 (>1H, m&水), 1.65-1.73 (1H, m), 1.73-1.83 (4H, m), 3.30 (2H, t), 5.91 (1H, bs), 6.88-6.98 (1H, m), 7.08-7.1 (1H, m), 7.66 (1H, bs), 8.16-8.25 (1H, m), 8.75 (1H, s).

10 LC/MS, $t = 3.66$ 分鐘, $[MH^+] = 415$ ，與分子式 $C_{19}H_{19}F_5N_4O$ 一致。

實例 243：2-(2-氟-3-二氟甲基-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

15



20 以類似於實例 242 的方式，由溶解在 1,4-二噁烷(1 毫升)中之 2-氟-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(實例 166a)(50 毫克)與 2-氟-3-三氟甲基苯基胺(Aldrich)(156 毫克)反應，可製得標題之化合物(11 毫克)。

NMR (氯仿-d6) δ 0.94-1.08 (2H, m), 1.15-1.34 (3H, m),

五、發明說明 (187)

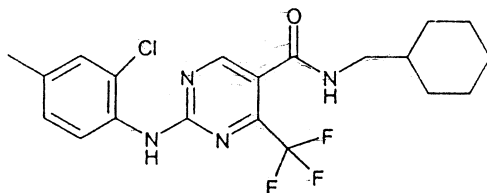
1.55-1.59 (1H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 1.73-1.83 (4H, m), 3.30 (2H, t), 5.91 (1H, bs), 7.28-7.37 (2H, m), 7.74 (1H, bs), 8.65-8.73 (1H, m), 8.77-8.80 (1H, m).

LC/MS, t = 3.66 分鐘, $[MH^+] = 465$, 與分子式 $C_{20}H_{19}$

5 F_7N_4O 一致。

實例 244：2-(2-氯-4-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺

10



對溶解在 1,4-二噁烷(1 毫升)中之 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環己基甲基醯胺(實例 166a)(50 毫克)溶液，加入 2-氯-4-甲基苯基胺(Aldrich)(109 毫克)，使用 Radleys Greenhouse Parallel Synthesiser，將混合物迴流攪拌 24 小時，使用吹送氮氣單元除去二噁烷，殘留物置入甲醇(0.5 毫升)與二甲亞砜(0.5 毫升)，利用質量指向的自動製備法純化，可製得標題之化合物(24 毫克)。

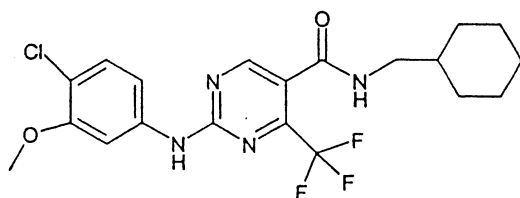
NMR (甲醇-d₆) δ 1.50-1.60 (2H, m), 1.70-1.89 (3H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 2.2-2.26 (1H, m), 2.27-2.38 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.71 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.85 (1H, s), 8.31 (1H, d), 9.10 (1H, s).

五、發明說明 (188)

LC/MS, $t = 3.81$ 分鐘, $[MH^+] = 427$, 與分子式 $C_{20}H_{22}^{35}ClF_3N_4O$ 一致。

實例 245: 2-(4-氯-3-甲氧基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啉-5-

5 羧酸環己基甲基-醯胺



10

以類似於實例 243 的方式，由溶解在 1,4-二噁烷(1 毫升)中之 2-氯-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧酸環己基甲基-醯胺(實例 166a)(50 毫克)與 4-氯-3-甲氧基苯基胺(Wychem)(122 毫克)反應，可製得標題之化合物(33 毫克)。

15 NMR (甲醇- d_6) δ 0.95-1.06 (2H, m), 1.20-1.34 (3H, m), 1.55-1.64 (1H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 1.72-1.85 (4H, m), 3.19 (2H, d), 3.90 (3H, s), 7.18 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 7.80 (1H, bs), 8.64 (1H, s).

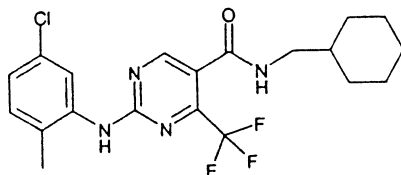
LC/MS, $t = 3.79$ 分鐘, $[MH^+] = 443$, 與分子式 $C_{20}H_{22}^{35}ClF_3N_4O_2$ 一致。

20

實例 246: 2-(5-氯-2-甲基苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啉-5-羧

酸環己基甲基-醯胺

五、發明說明 (189)



5

以類似於實例 243 的方式，由溶解在 1,4-二噁烷(1 毫升)中之 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環己基甲基-醯胺(實例 166a)(50 毫克)與 5-氯-2-甲基苯胺(Aldrich)(110 毫克)反應，可製得標題之化合物(36 毫克)。

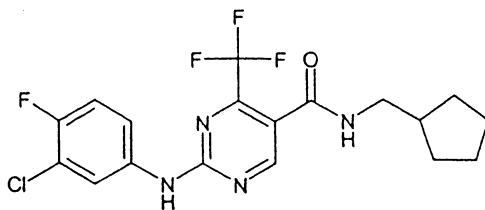
10 NMR (甲醇-d6) δ 1.47-1.59 (2H, m), 1.72-1.89 (3H, m), 2.05-2.18 (1H, m), 2.19-2.25 (1H, m), 2.31 (4H, t), 2.79 (3H, s), 3.71 (2H, d), 7.76 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 8.17 (1H, d), 9.09 (1H, s).

LC/MS, t = 3.77 分鐘, $[MH^+] = 427$, 與分子式 $C_{20}H_{22}$

15 $^{35}ClF_3N_4O$ 一致。

實例 247：2-(3-氯-4-氟-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環戊基甲基-醯胺

20



五、發明說明 (190)

在 100°C 下，氮氣層中，攪拌溶解在 1,4-二噁烷(1.2 毫升)中之 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環戊基甲基-醯胺(116 毫克，實例 183a)與 3-氯-4-氟苯胺(ex-Aldrich, 275 毫克)溶液經 6 小時，將冷卻後的反應溶液在真空下濃縮，

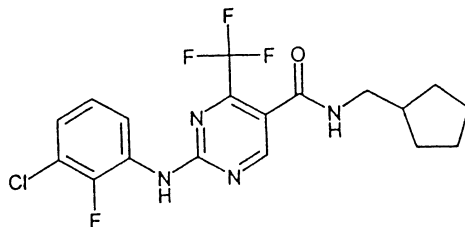
- 5 以乙酸乙酯(5 毫升)處理，以 2M 鹽酸水溶液洗滌(2 x 3 毫升)，再經鹽水洗滌，乾燥(使用硫酸鈉)，於真空下濃縮溶液，可製得標題之化合物(104 毫克)。

NMR (甲醇-d6) δ 1.15-1.32 (2H, m), 1.46-1.66 (4H, m),
1.66-1.78 (2H, m), 2.1 (1H, q), 3.17 (2H, t), 7.4 (1H, t), 7.63-
10 7.7 (1H, m), 8.05 (1H, dd), 8.61 (1H, t), 8.79 (1H, s), 10.6 (1H, s).

LC/MS, $t = 3.7$ 分鐘，觀察到的分子離子 $[MH^+] = 417$ ，與分子式 $C_{18}H_{17}ClF_4N_4O$ 一致。

- 15 實例 248：2-(3-氯-2-氟-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸環戊基甲基-醯胺

20



以類似於實例 247 的方式，將 3-氯-2-氟苯胺(ex-Acros, 275 毫克)反應 18 小時，類似方式處理後，攪拌入異己烷

五、發明說明 (191)

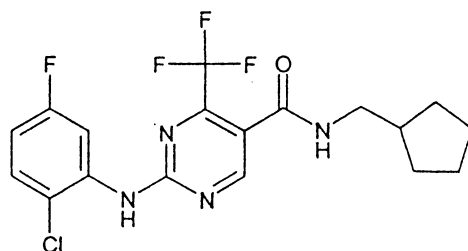
(6 毫升)，過濾後可得標題之化合物(82 毫克)。

NMR δ (CDCl₃) 1.2-1.34 (2H, m), 1.55-1.76 (>4H, m+H₂O), 1.78-1.89 (2H, m), 2.16 (1H, q), 3.41 (1H, t), 5.83-5.95 (1H, brt), 7.1-7.18 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.66 (1H, brs), 8.3-8.4

5 (1H, m), 8.75 (1H, s).

LC/MS, t = 3.7 分鐘，觀察到的分子離子[MH⁺] = 417，與分子式 C₁₈H₁₇ ClF₄N₄O 一致。

實例 249：2-(2-氯-5-氟-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧
酸環戊基甲基-醯胺



15

在 100℃ 下，氮氣層中，攪拌溶解在 1,4-二噁烷(1 毫升)中之 2-氯-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環戊基甲基-醯胺(100 毫克，實例 183a)與 2-氯-5-氟苯胺(ex-Fluorochem, 237 毫克)溶液經 18 小時，冷卻後，在真空中將冷卻的反應混合物濃縮，以乙酸乙酯(5 毫升)處理，經 2M 鹽酸水溶液(2 x 3 毫升)，再經水(2 x 3 毫升)洗滌，乾燥(使用硫酸鈉)，於真空中濃縮溶液，殘留物經質量指向的自動製備性純化，可製得標題之化合物(35 毫克)。

NMR δ (CDCl₃) 1.2-1.35 (2H, m), 1.53-1.76 (>4H, m+H₂O),

五、發明說明 (192)

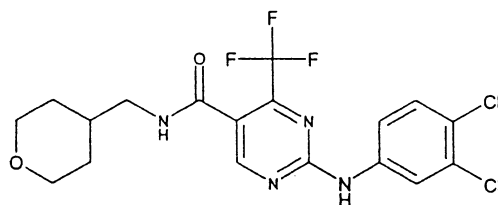
1.78-1.90 (2H, m), 2.17 (1H, q), 3.41 (2H, dd), 5.9 (1H, brt),
7.0-7.11 (2H, m), 7.65-7.7 (1H, m), 8.56 (1H, dd), 8.79 (1H, s).

LC/MS, t = 3.67 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 417$, 與
分子式 $C_{18}H_{17} ClF_4N_4O$ 一致。

5

實例 250 : 2-(3,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸
(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

10



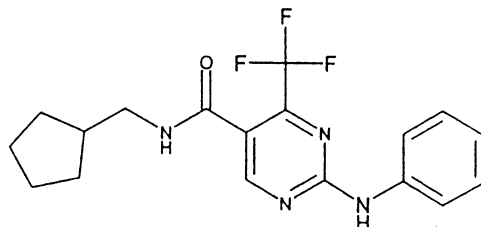
以類似於參考實例 1(c)的方式, 由 2-(3,4-二氯苯基胺
基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(30 毫克)與 4-胺基甲基四氫吡
15 喃(20 毫克, ex CombiBlocks), 可製得標題之化合物(38 毫
克)。

NMR δ ($CDCl_3$) 1.18-1.25 (2H, m), 1.62 (2H, d), 1.74 (1H, m),
3.1 (2H, t), 3.25 (2H, m), 3.85 (2H, d), 7.60 (1H, t), 7.69 (1H,
m), 8.16 (1H, dd), 8.64 (1H, t), 8.84 (1H, s), 10.70 (1H, s).

20 LC/MS, t = 3.45 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 449$, 與
分子式 $C_{18}H_{17} N_4O_2^{35}Cl_2F_3$ 一致。

實例 251 : 2-(苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環戊基甲
基-醯胺

五、發明說明 (193)



5

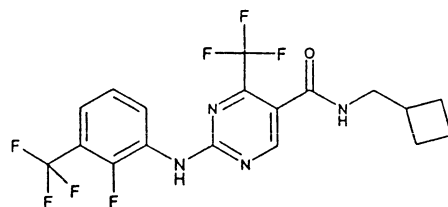
以類似於參考實例 1(c)的方式，由 2-(苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(30 毫克)與環戊基甲基胺鹽酸鹽(21 毫克)，經分散於乙醚中純化後，可製得標題之化合物(32 毫克)。

- 10 NMR (DMSO-d₆) δ 1.20-1.25 (2H, m), 1.48-1.72 (6H, m), 2.07 (1H, m), 3.13 (2H, t), 7.04 (1H, t), 7.34 (2H, t), 7.74 (2H, d), 8.58 (1H, t), 8.70 (1H, s), 10.35 (1H, s).

LC/MS, t = 3.52 分鐘，觀察到的分子離子[MH⁺] = 365，與分子式 C₁₈H₁₉ N₄OF₃ 一致。

15

實例 252：2-(2-氟-3-三氟甲基-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺



20

以微波照射在 180°C 下，將溶解在 2-氟-3-(三氟甲基)苯胺(0.5 毫升)的 2-氟-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-

五、發明說明 (194)

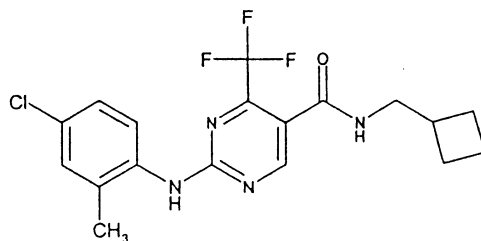
醯胺(200 毫克)加熱 30 分鐘，將殘留物溶解於二氯甲烷並於矽膠(Merck 9385)上純化，係使用 Biotage Horizon 系統，以 10%乙酸乙酯/異己烷至 100%乙酸乙酯進行梯度流洗，可製得標題之化合物。

- 5 NMR (CDCl₃) δ 1.70-1.81 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.51-2.65 (1H, m), 3.48 (2H, dd), 5.78-5.86 (1H, m), 7.25-7.36 (2H, m), 7.70-7.76 (1H, bs), 8.64-8.72 (1H, m), 8.75-8.79 (1H, s).

- LC/MS, t = 3.64 分鐘，觀察到的分子離子[MH⁺] = 437，與
10 分子式 C₁₈H₁₅F₇N₄O 一致。

實例 253：2-(2-甲基-4-氯-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺

15



- 對溶解在 1,4-二噁烷(1.0 毫升)的 2-氟-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸環丁基甲基-醯胺(50 毫克)溶液，加入 2-甲基-4-氯苯胺(120 毫克)並以微波照射在 180°C 下將其加熱 30 x 2 分鐘，將殘留物溶解於 1:1 的 DMSO: 甲醇(1.0 毫升)，並經質量指向的自動純化法純化，可製得標題之化合物(36 毫克)。

五、發明說明 (195)

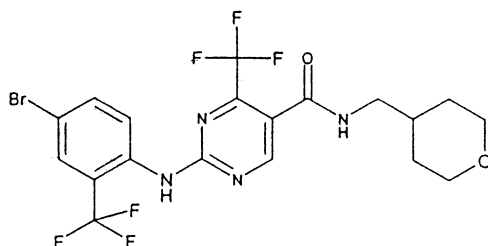
NMR (CDCl₃) δ 1.79-1.80 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.25-2.63 (1H, m), 5.74-5.83 (1H, m), 7.15 (1H, bs), 7.2-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, d), 8.66 (1H, s).

LC/MS, t = 3.6 分鐘, 觀察到的分子離子[MH⁺] = 398, 與

5 分子式 C₁₈H₁₈ClF₃N₄O 一致。

實例 254: 2-(2-三氟甲基-4-溴-苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺

10



以微波照射, 在 190°C 下, 將溶解在 2-氟-三氟甲基-4-
15 溴苯胺(0.5 毫升)的 2-氟-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫-吡喃-4-基甲基)-醯胺(80 毫克)加熱 20 分鐘, 樣品經質量指向的自動-純化法純化, 可製得標題之化合物(21 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.23 (2H, m), 1.57 (2H, d), 1.60
20 (1H, m), 3.09 (2H, t), 3.26 (2H, t), 3.84 (2H, d), 7.51 (1H, d),
7.95 (2H, m), 8.58 (2H, s,t), 10.00 (1H, s).

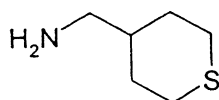
LC/MS, t = 3.41 分鐘, 觀察到的分子離子[MH⁺] = 529, 與
分子式 C₁₉H₁₇N₄O₂ F₆⁸¹Br 一致。

實例 255: 2-(3-氟苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(四氫

五、發明說明 (196)

硫吡喃-4-基甲基)-醯胺

a) 4-(胺基甲基)四氫硫吡喃



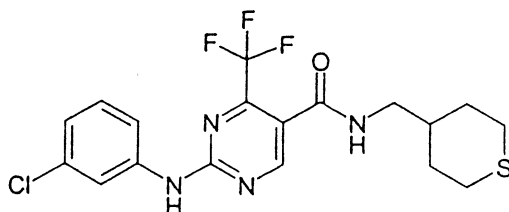
5

在氮氣層中，室溫下，在 5 分鐘的期間，將硼烷-四氫
 吡喃錯合物(1M, 於四氫吡喃中, 1 毫升)加至溶解於乾的四
 氫吡喃 (5 毫升) 的四氫-2H-硫吡喃-4-甲腈 (1.27
 克)[Heimgartner et al, Helv. Chim. Acta 80(5), 1528 (1997)]
 10 溶液中，加熱迴流過夜後，冷卻至 20°C，保持低於 25°C
 的溫度下滴入甲醇(15 毫升)，再將混合物冷卻至 0°C，通
 入乾燥的氯化氫氣泡經 15 分鐘，所得混合物予以加熱迴
 流 1.5 小時，濃縮，殘留物再與甲醇濃縮兩次，加入乙醚
 (30 毫升)，製得白色油質固體，傾去乙醚，殘留物溶解入
 15 水(30 毫升)，以二氯甲烷萃取(2 x 30 毫升)，殘留的水溶
 液以氫氧化鈉弄成強鹼性後，以二氯甲烷萃取(2 x 30 毫
 升)，併合的萃出物經碳酸鉀乾燥，濃縮，可製得標題之
 化合物(390 毫克)。

NMR (DMSO) δ 1.2 (5H, m), 2.0 (2H, m), 2.36 (2H, m),
 20 2.55 (4H, m).

b) 2-(3-氯苯基胺基)-4-二氫甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫硫吡喃-4-基甲基)-醯胺

五、發明說明 (197)



5

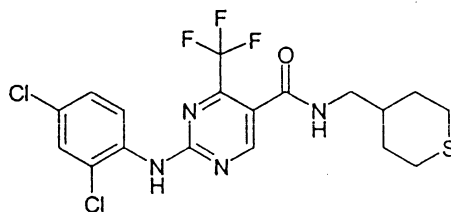
以類似於參考實例 1b)的方式，由 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(95 毫克)與 4-(胺基甲基)四氫硫吡喃(79 毫克)(上述的)可製得標題之化合物(92 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.26 (2H, m), 1.55 (1H, m), 2.01 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.10 (2H, t), 7.09 (1H, m), 7.37 (1H, t), 7.65 (1H, m), 7.96 (1H, m), 8.63 (1H, t), 8.81 (1H, s), 10.6 (1H, s).

LC/MS CF111437, t = 3.61 分鐘，觀察到的分子離子[MH⁺] = 431，與分子式 C₁₈H₁₈³⁵ClF₃N₄O S 一致。

15

實例 256：2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸
(四氫硫吡喃-4-基甲基)-醯胺



20

以類似於參考實例 1b)的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(106 毫克)與 4-(胺基甲基)四氫

五、發明說明 (198)

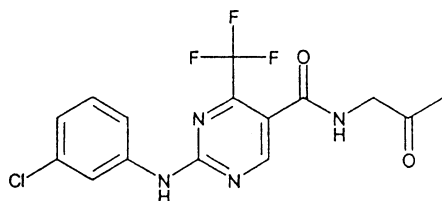
硫吡喃(79 毫克)(實例 255a)可製得標題之化合物(82 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.27 (2H, m), 1.55 (1H, m), 2.00 (2H, m), 2.59 (4H, m), 3.08 (2H, t), 7.47 (1H, m), 7.57 (1H, d),

5 7.72 (1H, m), 8.59 (1H, t), 8.64 (1H, s), 10.0 (1H, s).

LC/MS CF111493, t = 3.70 分鐘, 觀察到的分子離子[MH⁺] = 465, 與分子式 C₁₈H₁₇³⁵Cl₂F₃N₄O S 一致。

實例 263 : 2-(3-氯苯基胺基)-4-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(2-酮
10 基-丙基)-醯胺



15

在 0°C 下, 對攪拌中溶解於二甲亞砷(6.0 毫升)與三乙基胺(324 毫克)的 2-(3-氯-苯基胺基)-三氟甲基-嘓啶-5-羧酸(2-羥基-丙基)-醯胺(200 毫克)溶液, 加入溶解於二甲亞砷(6.0 毫升)的三氧化硫-吡啶錯合物(250 毫克)溶液, 回溫至
20 室溫且於 2 小時後, 以二氯甲烷稀釋混合物並以 0.1N 鹽酸洗滌二次, 將有機層乾燥(使用硫酸鈉), 濃縮, 樣品經質量指向的自動-純化法純化, 可製得標題之化合物(91 毫克)。

NMR (DMSO-d₆) δ 2.15 (3H, s), 4.13 (2H, d), 7.10 (1H, d),

五、發明說明 (199)

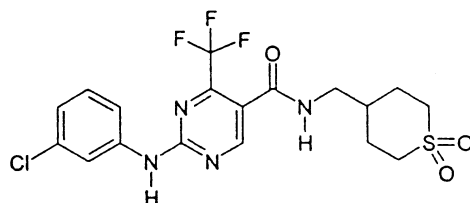
7.36 (1H, t), 7.67 (1H, d), 7.96 (1H, s), 8.84 (1H,), 8.94 (1H, t), 10.55 (1H, s).

LC/MS, $t = 3.18$ 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 373$, 與分子式 $C_{15}H_{12}N_4O_2F_3^{35}Cl$ 一致。

5

實例 264: 2-(3-氯苯基氨基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(2-酮基-六氫-1^H-硫吡喃-4-基甲基)-醯胺

10



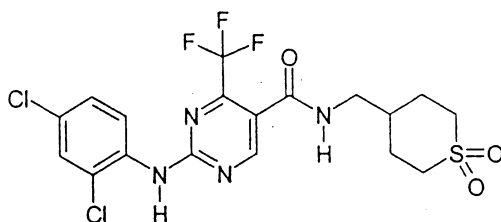
將 2-(3-氯苯基氨基)-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(四氫-硫吡喃-4-基甲基)-醯胺(實例 255)(82 毫克)溶解於二氯甲烷 (15 毫升), 置於冰浴上冷卻, 以 5 分鐘的期間滴入溶解於二氯甲烷(5 毫升)中的 3-氯過苯甲酸(95 毫克; Lancaster 50-56%)溶液, 在室溫下攪拌 2 小時後, 加入飽和的硫酸氫鈉溶液(10 毫升), 將混合物攪拌 15 分鐘, 加入二氯甲烷(20 毫升)、飽和的碳酸氫鈉溶液(20 毫升)與水(30 毫升), 分出有機層, 經水洗滌(2 x 30 毫升), 乾燥(使用硫酸鎂), 濃縮成油質物, 樣品矽膠層析純化(以 10:1 的二氯甲烷/甲醇流洗), 可製得標題之化合物(17 毫克)。

LC/MS, $t = 3.09$ 分鐘, 觀察到的分子離子 $[MH^+] = 463$, 與分子式 $C_{18}H_{18}^{35}ClF_3N_4O_3S$ 一致。

五、發明說明(200)

實例 265：2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸
(2-酮基-六氫-1H-硫吡喃-4-基甲基)-醯胺

5



以類似於實例 264 的方式，由 2-(2,4-二氯苯基胺基)-4-
10 三氟甲基嘧啶-5-羧酸(四氫-硫吡喃-4-基甲基)-醯胺(實例
256)(72 毫克)與 3-氯過苯甲酸(146 毫克)，可製得標題之
化合物(63 毫克)。

LC/MS, $t = 3.21$ 分鐘，觀察到的分子離子 $[MH^+] = 497$ ，與
分子式 $C_{18}H_{17}^{35}Cl_2F_3N_4O_3S$ 一致。

15

實例 266：奈米研磨的化合物之製備

秤取 2.5 克實例 176 的化合物置入 10 毫升的離心管
內，秤取 25 毫升的 0.3 毫米鈮鋯(YTZ)陶瓷研磨珠(製造廠
商：Tosoh, 日本；供應商：Glen Creston Ltd., 批次序
20 號：5280130030)，置入 50 毫升的研磨瓶中，以量筒量取
22.5 毫升的 1.5%HPMC 水溶液至 100 毫升燒杯，以 Ultra
Turrax T25 均質機將溶液均質 3 秒鐘，將 2.5 克的化合物
之約 200 毫克加至 HPMC 溶液並設定在最低速率下攪拌，
直到粉末變濕，重覆這樣的作業直到所有的化合物均被加

五、發明說明 (201)

入，然後調高均質機的速率至最大，將懸浮物再均質三分鐘，令此懸浮物靜置 30 分鐘以便某些泡沫消失，再將懸浮物倒至含有 YTZ 陶瓷研磨珠之 50 毫升瓶中，攪拌以釋放任何的小氣泡，裝上瓶蓋，以一些 Nesco 薄膜將瓶子密封，於第二個 50 毫升奈米研磨瓶中重覆一次此過程，將兩瓶子置於 Retsch 研磨機上研磨共 8 小時。

自 Retsch 研磨機上取下研磨瓶並過夜使之冷卻及泡沫消失，過夜後將懸浮物與珠粒的混合物通過 200 微米篩孔、直徑為 40 毫米的篩子，將取自各 50 毫升瓶中的內含物以 1.5%HPMC 水溶液：10%原懸浮物體積(即 2.5 毫升)洗滌，將兩瓶中的懸浮物併成一批次，從上述方法取得的懸浮物稱之為濃縮物。

取一濃縮物樣品以 1 比 4 稀釋於 1.5%HPMC 水溶液製得濃度為 25 毫克/毫升之微小粒子，此第一次的稀釋物經 HPLC 分析，經計算濃縮物的濃度為 91.21 毫克/毫升。

HPLC 條件

柱層：勻稱的 C₁₈ 5 微米 3.9 x 150 毫米管柱； 流速：1.0 毫米/分鐘； 柱層溫度：40°C； UV 偵測：280nm。

20 移動相梯度：A：水+ 0.1%三氟乙酸(TFA)

B：乙腈 + 0.1% TFA

五、發明說明（202）

表 A： HPLC 梯度

時間(分鐘)	A (%)	B (%)
0	90	10
15	10	90
20	10	90
20.1	90	10
30	90	10

5 粒子大小之分析是於 Lecotrac 雷射粒子大小分析器上進行，結果被示於表 B，與起始材料一起作比較：

表 B：粒子大小分析

化合物	奈米研磨前		奈米研磨後	
	50%百分位 (微米)	95%百分位 (微米)	50%百分位 (微米)	95%百分位 (微米)
實例 176	13.15	68.7	0.33	1.78

10 使用 21.36 毫升的濃縮物與(100-20.34)毫升= 83.64 毫升的稀釋劑(1.5%HPMC 的水溶液)，製備出濃度為 15.0 毫克/毫升的稀釋物。

五、發明說明（203）

使用上述方法，將各 1 克量的實例 19，34，194，217，228，247 之化合物予以奈米化，並在奈米研磨前與奈米研磨段進行粒子大小之分析，結果被列於表 C。

5 表 C.

化 合 物	奈 米 研 磨 前		奈 米 研 磨 後	
	50%百分位	95%百分位	50%百分位	95%百分位
	(微米)	(微米)	(微米)	(微米)
實例 247	13.2	68.7	0.64	2.53
實例 217	5.70	34.9	0.34	1.30
實例 19	5.22	25.5	0.40	1.40
	4.65	47.1	0.44	1.69
	6.78	33.7	0.56	1.97
	10.46	32.7	0.18	0.56

供醫藥使用並加入奈米研磨前或奈米研磨後之本發明的化合物之配方，可被製成多種型式且可配合無數種的賦型劑配製，這類配方的實例舉例如下：

五、發明說明（204）

實例 267：吸入劑配方

從計量的劑量吸入器將式(I)的化合物或其藥學可接受的衍生物(1 毫克至 100 毫克)氣霧化以遞送每次使用所要量的藥物。

5

實例 268：錠劑配方

<u>錠劑/組成分</u>	<u>每錠劑</u>
1. 活性組成分 (式(I)的化合物或其藥學可接受的衍生物)	40 毫克
2. 玉米澱粉	20 毫克
3. 藻酸	20 毫克
4. 藻酸鈉	20 毫克
5. 硬脂酸鎂	1.3 毫克

錠劑配製程序：

- 10
- 將組成分 1，2，3 與 4 置於適當的混合機/拌合機內拌合，小心地混合下，分批加入足夠的水至拌合物內，至團塊具有方便製成濕團粒的粘性，將團塊通過具有 No.8 篩目(2.38 毫米)篩子之振盪團粒機，作成顆粒，置於 140°F (60°C)的烘箱乾燥直到乾燥，以 No.5 的組成分將乾燥的顆粒潤滑，並在適當的錠劑壓製機中將經潤滑的顆粒壓成錠劑。
- 15

五、發明說明 (205)

實例 269：非經消化道投與的配方

供非經消化道投與的醫藥組成物的製備法為：將適當量的式(I)化合物加熱溶解於聚乙二醇，再以水將此溶液稀釋供
5 注射 Ph Eur.(至 100 毫升)，然後使之通過 0.22 微米的薄膜過濾器過濾除菌並密封於無菌的容器內。

裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

化合物

)

本發明係關於新穎之嘧啶衍生物、含其之醫藥組成物與其用於治療疾病(特別是疼痛)之用途，這類疾病是直接或間接的受到增加或減少大麻素受體(cannabinoid receptor)的活性所引起者。

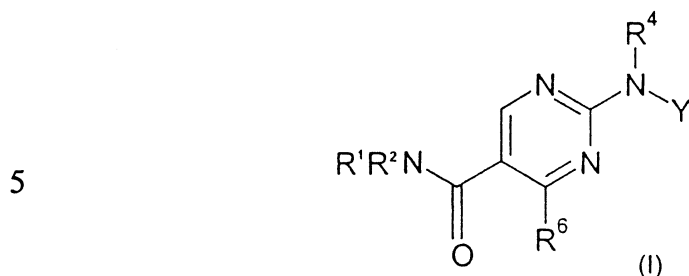
英文發明摘要（發明之名稱：Compounds

)

This relates to novel pyrimidine derivatives, pharmaceutical compositions containing these compounds and their use in the treatment of diseases, particularly pain, which diseases are caused directly or indirectly by an increase or decrease in activity of the cannabinoid receptor.

六、申請專利範圍

1. 一種具式(I)的化合物：



其中：

Y 為苯基，選擇地經一、二或三個取代基取代；

10 R¹ 為選自氫，C₁₋₆ 烷基，C₃₋₆ 環烷基與經鹵素取代的 C₁₋₆ 烷基；

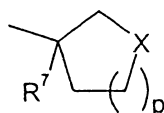
R² 為(CH₂)_mR³，其中 m 為 0 或 1；

或 R¹ 與 R² 一起與其附接的 N 形成選擇地經取代之 4-至 8-員非芳族雜環基環；

15 R³ 為選擇地經取代之 4-至 8-員非芳族雜環基環，選擇地經取代之 C₃₋₈ 環烷基，選擇地經取代之直鏈或支鏈的 C₁₋₁₀ 烷基，C₅₋₇ 環烯基或 R⁵；

R⁴ 為選自氫，C₁₋₆ 烷基，C₃₋₆ 環烷基，或經鹵素取代的 C₁₋₆ 烷基，COCH₃，與 SO₂Me；

20 R⁵ 為



其中 p 為 0，1 或 2 且 X 為 CH₂ 或 O；

六、申請專利範圍

R^6 為甲基，氯或 CH_xF_n ，其中 n 為 1，2，或 3， x 為 0，1 或 2 且 n 加 x 至多達 3；

R^7 為 OH， C_{1-6} 烷氧基， $NR^{8a}R^{8b}$ ， $NHCOR^9$ ， $NHSO_2R^9$ ， SO_qR^9 ；

5 R^{8a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{8b} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^9 為 C_{1-6} 烷基；

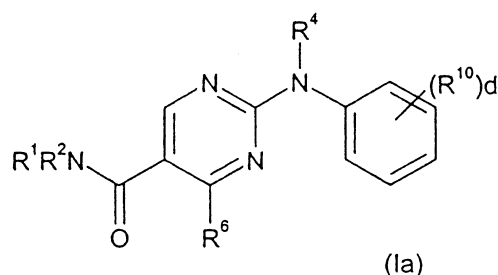
q 為 0，1 或 2；

或為其藥學可接受的衍生物。

10 2. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中 Y 為經取代的苯基。

3. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中化合物為具式(Ia)者：

15



20

其中：

R^1 為選自氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基與經鹵素取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 為 $(CH_2)_mR^3$ ，其中 m 為 0 或 1；

或 R^1 與 R^2 一起與其附接的 N 形成選自下列之 4-至

六、申請專利範圍

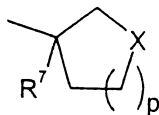
- 5 8-員之非芳族環：雜氮環丁烷基，吡咯啉基，嗎啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基，四氫吡啶基，雜氮平(azapine)，雜氧平(oxapine)，雜氮環辛烷基，雜氮氧環辛烷基與雜氮硫環辛烷基，其中任一者可為無取代或經取代一、二或三個選自下列的取代基： C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，氰基，鹵素，磺醯基，甲基磺醯基， $NR^{8a}R^{8b}$ ， $NHCOCH_3$ ， $(=O)$ ，與 $-CONHCH_3$ 。
- 10 R^3 為 2-或 3-雜氮環丁烷基，雜氧環丁烷基(oxetanyl)，雜硫環丁烷基(thioxetanyl)，雜硫環丁烷基-s-氧化物(thioxetanyl-s-氧化物)，雜硫環丁烷基-s,s-二氧化物，二氧戊烷基，吡咯啉基，四氫呋喃基，四氫硫苯基，嗎啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基，四氫吡喃基，四氫硫吡喃基，硫嗎啉基，
- 15 硫嗎啉基-s,s-二氧化物，四氫吡啶基，雜氮平(azapine)，雜氧平(oxapine)，雜氮環辛烷基，雜硫環辛烷基，雜氧環辛烷基，雜硫環辛烷基， C_{3-8} 環烷基，直鏈或支鏈的 C_{1-10} 烷基， C_{5-7} 環烯基或 R^5 ，其中任一者可為無取代或經取代一、二或三個選自下列的取代基： C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基，氰基，鹵素，磺醯基，甲基磺醯基， $NR^{8a}R^{8b}$ ， $NHCOCH_3$ ， $(=O)$ ，與 $-CONHCH_3$ ；
- 20 R^{10} 為選自 C_{1-6} 烷基，經鹵素取代的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6}

六、申請專利範圍

烷氧基，羥基，氰基，鹵素， C_{1-6} 烷基磺醯基， $-CONH_2$ ， $-NHCOCH_3$ ， $-COOH$ ，經鹵素取代的 C_{1-6} 烷氧基， SC_{1-6} 烷基與 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ ；

5 R^4 為選自氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，或經鹵素取代的 C_{1-6} 烷基， $COCH_3$ ，與 SO_2Me ；

R^5 為



其中 p 為 0，1 或 2 且 X 為 CH_2 或 O ；

10 R^6 為甲基，氟或 CH_xF_n ，其中 n 為 1，2，或 3， x 為 0，1 或 2 且 n 加 x 至多達 3；

R^7 為 OH ， C_{1-6} 烷氧基， $NR^{8a}R^{8b}$ ， $NHCOR^9$ ， $NHSO_2R^9$ ， SO_qR^9 ；

R^{8a} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

15 R^{8b} 為 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^9 為 C_{1-6} 烷基；

q 為 0，1 或 2；

d 為 0，1，2 或 3；

或其藥學可接受的衍生物。

20 4. 根據申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項的化合物，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基或氫。

5. 根據申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項的化合物，其中 R^6 為 CF_3 。

6. 根據申請專利範圍第 1 或 3 項中之化合物，其係選自

六、申請專利範圍

實例 1 至 265 之一或其藥學可接受的衍生物。

7. 根據申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項的化合物，其係呈現奈米顆粒型式。
8. 一種藥學組成物，其係包含根據申請專利範圍第 1 至 5 7 項中任一項的化合物或其藥學可接受的衍生物。
9. 根據申請專利範圍第 8 項的藥學組成物，其中另包含藥學載劑或稀釋劑。
10. 一種治療患有由大麻素 2 受體的活性所媒介病況之人類或動物個體的方法，係包括對所述個體投與具療效量的根據申請專利範圍第 1 至 7 項中之式(I)化合物或其藥學可接受的衍生物。
11. 根據申請專利範圍第 10 項的治療方法，其中病況為免疫性疾病、發炎性疾病、疼痛、風濕性關節炎、多發性硬化症、骨關節炎或骨質疏鬆症。

裝
訂
線

(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：

