（由本局填寫）

承辦人代碼：	A6 B6
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

本案已向：

國（地區）	申請專利，申請日期：	案號：	，□有　□無主張優先權
英國	1999年07月30日	9918035.8	□有 ☑無主張優先權

有關微生物已寄存於：　　，寄存日期：　　，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝　訂　線

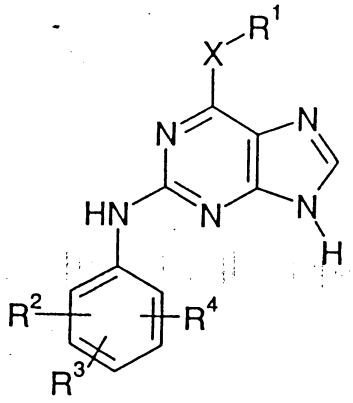
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 1）

本發明係有關有機化合物、其製法及其用爲醫藥之用途。更特定言之，本發明係有關：

(a)下式化合物：

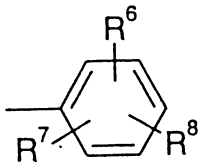


I

其係呈游離型或鹽型，其中

X爲氧或硫原子或NR^5基團，

R^1爲烷基、烯基、環烷基、苯幷環烷基、環烷基烷基或芳烷基，其可視需要經羥基、烷氧基、羧基或烷氧羰基取代，或當X爲NR^5時，R^1亦可爲雜環基或如下式基團：



II

R^2、R^3、R^4、R^6、R^7與R^8分別爲氫、鹵素、烷基、鹵烷基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧烷基、烷氧羰烷基、$-N(R^9)R^{10}$、$-SO_2N(R^{11})R^{12}$、C_1-C_4-伸烷基-$SO_2N(R^{11})R^{12}$或$-CON(R^{13})R^{14}$，或當R^2、R^3與R^4中二者或R^6、R^7與R^8中二者附接在指定苯環上相鄰碳原子上時，與其所附接之碳原子共同形成具5至10個環原子之碳環基或具5至10個環原子之雜環基，其

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 2）

中一個、二個或三個環原子爲選自氮、氧與硫之雜原子，R^5爲氫或烷基，

R^9爲氫或烷基且R^{10}爲氫、烷基或-COR^{15}，其中R^{15}爲烷基、鹵烷基、烷氧基、烷氧烷基、烷氧羰基、羧烷基或烷氧羰烷基，或R^9與R^{10}及其所附接之氮原子共同代表具有5或6個環原子之雜環基，其中一個或二個環原子爲選自氮、氧與硫之雜原子，

R^{11}爲氫或烷基且R^{12}爲氫、烷基、羥烷基、烷氧烷基、羧烷基、或烷氧羰烷基，或R^{11}與R^{12}及其所附接之氮原子共同代表具有5或6個環原子之雜環基，其中一個或二個環原子爲選自氮、氧與硫之雜原子，且

R^{13}與R^{14}分別爲氫或烷基；特定言之係有關式I化合物之游離型或醫藥上可接受之鹽型作爲醫藥之用途；及

(b)如上述定義之式I化合物之游離型或醫藥上可接受之鹽型於製造供治療受syk激酶調節之病症之醫藥上之用途。

式I中，R^2、R^3或R^4中之R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}或R^{14}可與R^6、R^7或R^8中各該基團相同或相異。

另一方面，本發明提供如上述定義之式I化合物之游離型或鹽型，但不包含2-(對-正丁基苯胺基)-6-甲氧基嘌呤，2-(對-正丁基苯胺基)-6-(甲硫基)嘌呤，2,6-二(苯胺基)嘌呤，2,6-二(對-甲基胺基)嘌呤，及2-(對-甲苯基胺基)-6-(苯胺基)嘌呤。

本發明另一方面提供如上述定義之式I化合物之游離型

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 3）

或鹽型，但不包含式I中，(i)X爲氧或硫，R^1爲烷基，R^2、R^3與R^4中二者爲氫及R^2、R^3與R^4中之一爲烷基及(ii)X爲NH，R^1爲式II基團，其中R^6、R^7與R^8中二者爲氫，其餘一個爲氫，或烷基，R^2、R^3與R^4中之一爲氫，其餘二者各爲氫或烷基。

本發明另一方面提供一種如上述定義之式I化合物之游離型或鹽型，其中

(a) X爲NR^5且R^1、R^2、R^3、R^4與R^5如上述定義，但其限制條件爲當R^1爲式II基團時，R^6、R^7與R^8分別爲鹵素，鹵烷基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧烷基、烷氧羰烷基、$-N(R^9)R^{10}$、$-SO_2N(R^{11})R^{12}$、C_1-C_4-伸烷基-$SO_2N(R^{11})R^{12}$或$-CON(R^{13})R^{14}$，或當R^6、R^7與R^8中二者附接指定苯環上相鄰碳原子時，與其所附接之碳原子共同形成具有5至10個環原子之碳環或5至10個環原子之雜環基，其中一、二或三個環原子爲選自氮、氧及硫中之雜原子，R^6、R^7與R^8中之一或之二爲氫；或

(b) X爲氧或硫且R^1、R^2、R^3與R^4如上述定義，但其限制條件爲當R^1爲烷基時，R^2、R^3與R^4分別氫、鹵素、烷氧基、羧基、烷氧羰基、羧烷基、烷氧羰烷基、$-N(R^9)R^{10}$、$-SO_2N(R^{11})R^{12}$、C_1-C_4-伸烷基-$SO_2N(R^{11})R^{12}$或$-CON(R^{13})R^{14}$，或當R^2、R^3與R^4中二者附接指定苯環上相鄰碳原子時，其與所附接之碳原子共同代表具有5至10個環原子之碳環基或5至10個環原子之雜環基，其中一、二或三個雜原子選自氮、氧及硫。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 4）

本說明書使用之名詞如下列定義：

"烷基"指直鏈或分支烷基，其可爲例如：C_1至C_{10}-烷基如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、直鏈或分支戊基、直鏈或分支己基、直鏈或分支庚基、直鏈或分支壬基或直鏈或分支癸基。較佳烷基爲C_1-至C_4-烷基。

"烷氧基"指直鏈或分支烷氧基，且可爲例如：C_1至C_{10}-烷氧基如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基，或直鏈或分支戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基或癸氧基。較佳烷氧基爲C_1至C_4-烷氧基。

"烯基"指直鏈或分支烯基，其可爲例如：C_2至C_{10}-烯基如：乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、異丁烯基，或直鏈或分支戊基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基或癸烯基。較佳烯基爲C_2至C_4-烯基。

"環烷基"指具有3至8個環碳原子C_3至C_{10}環烷基且可爲例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環庚基，其中任一者可經一個、二個或多個C_1-C_4烷基，特定言之甲基取代。環烷基爲C_3-C_6-環烷基較佳。

"苯幷環烷基"指環烷基，例如：本文中上述一個C_3至C_{10}環烷基之二個相鄰碳原子附接苯環。較佳者，苯幷環烷基爲苯幷-C_5-C_6-環烷基，尤指苯幷環己基(四氫萘基)。

"環烷基烷基"指C_3至C_{10}-環烷基-C_1-C_{10}-烷基，其中C_3至C_{10}-環烷基具有3至8個環碳原子且可爲例如：上文所述C_1-C_{10}-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 5）

烷基之一，特定言之C_1-C_4-烷基之一，經上述C_3-C_{10}-烷基之一取代。較佳環烷基烷基爲C_3-C_6-環烷基-C_1-C_4-烷基。

"芳烷基"指C_6-C_{10}芳基-C_1-C_{10}烷基且可爲例如：上述C_1-C_{10}-烷基之一，特定言之C_1-C_4-烷基之一，經苯基、甲苯基、二甲苯基或萘基取代。較佳者，芳烷基或苯基-C_1-C_4-烷基，特定言之苄基或2-苯乙基。

"雜環基"指具有至多20個碳原子及1、2、3或4個選自氮、氧與硫中雜原子之單價雜環基，該基團可視需要具有一個烷基、烷羰基、羥烷基、烷氧烷基或芳烷基附接環碳或氮原子，且透過一個環碳原子連接其餘分子，且可爲例如：具有一個氮、氧或硫原子之基團，以單環基較佳，如：吡咯基、吡啶基、六氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、或噻吩基，或具有二個選自氮、氧與硫中雜原子之基團，以單環基較佳，如：咪唑基、嘧啶基、六氫吡哄基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、嗎啉基或硫嗎啉基。較佳者，雜環基爲具有5或6個環原子且環中具有1或2個氮原子或1個氮原子與1個氧原子之單環基，其環氮原子上可視需要經C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷羰基或苯基-C_1-C_4-烷基取代。

"烷氧烷基"指直鏈或分支烷基經一個或多個烷氧基取代且可爲例如：C_1-C_{10}-烷氧基-C_1-C_{10}-烷基，如：上述C_1-C_{10}-烷基之一，特定言之C_1-C_4-烷基之一，經上述C_1-C_{10}-烷氧基之一，特定言之C_1-C_4-烷氧基之一取代。較佳環烷基爲C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基。

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 6）

"羧烷基"指直鏈或分支烷基，例如：C_1-C_{10}-烷基如：上述C_1-C_{10}-烷基之一，最好在其一級碳原子上經羧基取代。較佳羧烷基爲羧基-C_1-C_4-烷基。

"烷羰基"指$R^{16}CO$基團，其中R^{16}爲烷基，例如：C_1-C_{10}-烷基如：上述C_1-C_{10}-烷基之一，較佳爲C_1-C_4-烷基之一。較佳烷羰基爲C_1-C_4-烷羰基，亦即$R^{16}CO$，其中R^{16}爲C_1-C_4-烷基。

"烷氧羰基"指$R^{17}CO$基團，其中R^{17}爲烷氧基，例如：C_1-C_{10}-烷氧基如：上述C_1-C_{10}-烷氧基之一，以C_1-C_4-烷氧基較佳。較佳烷氧羰基爲C_1-C_4-烷氧羰基，亦即$R^{17}CO$，其中R^{17}爲C_1-C_4-烷氧基。

"烷氧羰烷基"指直鏈或分支鏈烷基，例如：C_1-C_{10}烷基，如：上述C_1-C_{10}-烷基之一，以C_1-C_4-烷基之一較佳，經上述一個烷氧羰基取代。較佳烷氧羰烷基爲C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基。

"鹵烷基"指直鏈或分支烷基，例如：C_1-C_{10}-烷基如：上述C_1-C_{10}-烷基之一經一個或多個(例如：一、二或三個)鹵原子(以氟或氯原子較佳)取代。較佳鹵烷基爲經一、二或三個氟或氯原子取代之C_1-C_4-烷基。

"羥烷基"指直鏈或分支烷基，例如：C_1-C_{10}-烷基如上述C_1-C_{10}-烷基之一之經一、二或三個羥基取代。較佳者，羥烷基爲經一個羥基取代之C_1-C_4-烷基。

其中R^2、R^3與R^4中之一或R^6、R^7與R^8中之一爲氫，且R^2、R^3與R^4中第二與第三者或R^6、R^7與R^8中第二與第三者附接

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 7）

各苯環之相鄰碳原子，並與該相鄰碳原子共同代表碳環基或雜環基，R^2、R^3與R^4中第二與第三者，或R^6、R^7與R^8中第二與第三者，與其所附接之苯環共同代表C_9-C_{15}-碳環基如：茚基或萘基，其可視需要經一個或多個C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基取代，二氫萘基、四氫萘基、芴基、蒽基或菲基，較佳爲C_{10}-C_{15}-碳環芳香基或四氫萘基；或R^2、R^3與R^4中第二與第三者，或R^6、R^7與R^8中第二與第三者可與其所附接之苯環共同代表具有9至14個環原子之雜環基，其中一、二或三個環原子爲選自氮、氧與硫中之雜原子，例如：吲哚基、苯幷咪唑基、吲唑基或咔唑基(其氮原子上可視需要經C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷基或苯基-C_1-C_4-烷基取代)，或苯幷呋喃基、苯幷噻吩基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基、二喏萘基(苯幷二喏烷基)、苯幷噁唑基、苯幷噻唑基、苯幷呋喃酮基或苯幷呋喃啶基，較佳爲具有9至13個環原子之雜環基，其中一或二個環原子爲選自氮、氧或硫中之雜原子。

其中R^9與R^{10}，或R^{11}與R^{12}及其所附接之氮原子共同代表雜環基，該雜環基可爲例如：環中具有1或2個氮原子之基團如：吡咯啶基、咪唑基、咪唑啶基、六氫吡啶基或六氫吡哄基，環中具有二個氮原子之基團可視需要於第二個氮原子上經C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷羰基、C_1-C_4-烷氧羰基或苯基-C_1-C_4-烷基取代，或雜環基可爲環中具有一個氮原子及一個氧原子之基團，如：四氫噁唑基、四氫異噁唑基、或嗎啉基，其一個或多個環碳原子上

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

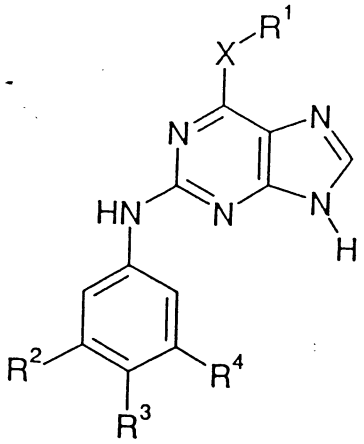
裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 8）

可經C_1-C_4-烷基取代。

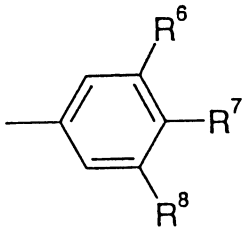
較佳式I化合物及其鹽爲下式化合物



III

其係呈游離型或鹽型，其中

R^1如上述定義，且當爲式II基團時，則爲下式基團：



IV

且R^2、R^3、R^4、R^6、R^7與R^8如上述定義。

較佳者，式I與式III中，R^1爲C_1-C_{10}-烷基，尤指C_1-C_4-烷基，C_2-C_{10}-烯基，尤指C_2-C_4-烯基、C_3-C_{10}-環烷基，尤指C_3-C_6-環烷基、苯幷-C_3-C_{10}-環烷基，尤指苯幷-C_5-C_6-環烷基、苯基-C_1-C_{10}-烷基，尤指苯基-C_1-C_4-烷基，或C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_4-烷基，尤指C_3-C_6-環烷基-C_1-C_4-烷基，其可視需要經羥基、羧基或C_1-C_4-烷氧羰基取代，或R^1爲具有5或6個環原子及環中具有1或2個氮原子，或1個氮原子與1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 9）

個氧原子之雜環基，其環氮原子上可視需要經C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷羰基或苯基-C_1-C_4-烷基取代，或

R^1分別如式II或式IV之基團，其中R^6、R^7與R^8中之一爲氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基，且(i) R^6、R^7與R^8中第二及第三者分別爲氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基或(ii) R^6、R^7與R^8中第二者爲氫且R^6、R^7與R^8中第三者爲羧基、C_1-C_{10}-烷氮羰基，以C_1-C_4-烷氧羰基較佳，羧基-C_1-C_{10}-烷基，以羧基-C_1-C_4-烷基較佳，C_1-C_{10}-烷氧羰基-C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基較佳，$-N(R^9)R^{10}$、$-SO_2N(R^{11})R^{12}$、C_1-C_4-伸烷基-$SO_2N(R^{11})R^{12}$或$-CON(R^{13})R^{14}$，或(iii) R^6、R^7與R^8中第二與第三者附接指定苯環上相鄰碳原子，且與該相鄰碳原子共同代表具有5或6個環原子之碳環基或具有5或6個環原子及環中具有1或2個氮原子之單環雜環基，

R^2、R^3與R^4中之一爲氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基且(a) R^2、R^3與R^4中第二與第三者分別爲氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基，或(b) R^2、R^3與R^4中第二者爲氫且R^2、R^3與R^4中第三者爲羧基、C_1-C_{10}-烷氮羰基，以C_1-C_4-烷氧羰基較佳，羧基-C_1-C_{10}-烷基，以羧基-C_1-C_4-烷基較佳，C_1-C_{10}-烷氧羰基-C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基較佳，$-N(R^9)R^{10}$、$-SO_2N(R^{11})R^{12}$、C_1-C_4-伸烷基-$SO_2N(R^{11})R^{12}$或$-CON(R^{13})R^{14}$，或(c) R^2、R^3與R^4中第二與第三者附接指定苯環上相鄰碳原子，且與該相鄰碳原子共同代表具有5或6個環原子之碳環基或具有5或10個環原子及環中具有1或2

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 10）

個選自氮、氧與硫中雜原子之環雜環基，

R^9爲氫、或C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷基較佳，且R^{10}爲氫、C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷基較佳，或-COR^{15}，其中R^{15}爲C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷基較佳，C_1-C_{10}-鹵烷基，以C_1-C_4-鹵烷基較佳，C_1-C_{10}-烷氧基-C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基較佳，C_1-C_{10}-烷氧羰基，以C_1-C_4-烷氧羰基較佳，羧基-C_1-C_{10}-烷基，以羧基-C_1-C_4-烷基較佳，或C_1-C_{10}-烷氧羰基-C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基較佳，或R^9與R^{10}及其所附接之氮原子共同代表具有5或6個環原子及環中具有1或2個氮原子，或1個氮原子與1個氧原子之雜環基，

R^{11}爲氫或C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷基較佳，且R^{12}爲氫C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷基較佳，羥基-C_1-C_{10}-烷基，以羥基-C_1-C_4-烷基較佳，C_1-C_{10}-烷氧基C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基較佳，羧基-C_1-C_{10}-烷基，以羧基-C_1-C_4-烷基較佳，或C_1-C_{10}-烷氧羰基-C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基較佳，或R^{11}或R^{12}及其所附接之氮原子共同代表具有5或6個環原子及環中具有1或2個氮原子，或1個氮原子與1個氧原子之雜環基，

且R^{13}或R^{14}分別爲氫或C_1-C_{10}-烷基，以C_1-C_4-烷基較佳。

較佳式I或III化合物及其鹽包括彼等式中：

X爲NR^5基團；

R^1爲C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-環烷基、苯幷-C_5-C_6-環烷基、苯基-C_1-C_4-烷基、或C_3-C_5-環烷基-C_1-C_4-烷基，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 11）

其可視需要經羥基、羧基或C_1-C_4-烷氧羰基取代，或R^1爲具有5或6個環原子及環中具有1或2個氮原子，或1個氮原子與1個氧原子之雜環基，其環氮原子上可視需要經C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羥烷基、C_1-C_4-烷羰基或苯基-C_1-C_4-烷基取代，或R^1爲式IV基團，其中R^6、R^7與R^8中之一爲氫、C_1-C_4-烷基或烷氧基，且(i) R^6、R^7與R^8中第二及第三者分別爲氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基或(ii) R^6、R^7與R^8中第二者爲氫且R^6、R^7與R^8中第三者爲$-N(R^9)R^{10}$、$-SO_2N(R^{11})R^{12}$或$-CON(R^{13})R^{14}$，或(iii) R^6、R^7與R^8中第二與第三者附接指定環上相鄰碳原子，並與該相鄰碳原子共同代表具有5或6個環原子之碳環基，或具有5或6個環原子且其中1或2個環原子爲氮原子之雜環基，R^2、R^3與R^4中之一爲氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基，且(a) R^2、R^3與R^4中第二與第三者分別爲氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基或(b) R^2、R^3與R^4中第二者爲氫且R^2、R^3與R^4中第三者爲羧基、C_1-C_4-烷氧羰基、羧基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基、$-N(R^9)R^{10}$、$-SO_2N(R^{11})R^{12}$、C_1-C_4-伸烷基-$SO_2N(R^{11})R^{12}$或$-CON(R^{13})R^{14}$，或(c) R^2、R^3與R^4中第二與第三者附接指定苯環上相鄰碳原子，並與該相鄰碳原子共同代表具有5或10個環原子且其中1或2個環原子爲選自氮、氧與硫中雜原子之雜環基，

R^5爲氫或C_1-C_4-烷基，

R^9爲氫或C_1-C_4-烷基且R^{10}爲氫、C_1-C_4-烷基或$-COR^{15}$，其中R^{15}爲C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-鹵烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷氧基、-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧羰基、或C_1-C_4-烷氧羰

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 12）

基-C_1-C_4-烷基，或R^9與R^{10}及其所附接之氮原子共同代表具有5或6個環原子，其中包含1或2個環氮原子或1個環氮原子及1個環氧原子之雜環基，

R^{11}爲氫、或C_1-C_4-烷基，且R^{12}爲氫、C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基，或C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基，或R^{11}與R^{12}及其附接之氮原子共同代表具有5或6個環原子，其中包括1或2個環氮原子，或1個環氮原子與1個環氧原子之雜環基，且

R^{13}與R^{14}分別代表氫或C_1-C_4-烷基。

上述式中X爲NR^5基團之化合物中，其他較佳者爲彼等式中：

R^1爲C_1-C_4-烷基，其可視需要經羥基取代，C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-環烷基，其可視需要經羧基或C_1-C_4-烷氧羰基取代，苯幷-C_5-C_6-環烷基，苯基-C_1-C_4-烷基，其可視需要經羥基取代，C_3-C_5-環烷基-C_1-C_4-烷基，具有6個環原子及環中具有1或2個氮原子之雜環基，其可視需要於環氮原子上經苯基-C_1-C_4-烷基取代，或式IV基團，其中R^6、R^7與R^8中之一爲氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基，且(i) R^6、R^7與R^8中第二及第三者分別爲氫，或(ii) R^6、R^7與R^8中第二者爲氫且R^6、R^7與R^8中第三者爲-$N(R^9)R^{10}$，其中R^9爲氫或C_1-C_4-烷基，且R^{10}爲-COR^{15}，其中R^{15}爲C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、-$SO_2N(R^{11})R^{12}$，其中R^{11}與R^{12}分別爲氫，C_1-C_4-烷基或-$CON(R^{13})R^{14}$，其中R^{13}與R^{14}分別爲氫，或(iii) R^6、R^7與R^8中第二與第三者附接指定苯環上相鄰碳原子，並與該

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 13）

相鄰碳原子共同代表具有6個環原子之碳環基或具有5個環原子，其中有2個爲氮原子之雜環基，

R^2、R^3與R^4中之一爲氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基，且(a) R^2、R^3與R^4中第二與第三者分別爲氫、或C_1-C_4-烷氧基，或(b) R^2、R^3與R^4中第二者爲氫且R^2、R^3與R^4中第三者爲羧基、C_1-C_4-烷氧羰基、羧基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基、-$N(R^9)R^{10}$、其中R^9爲氫、或C_1-C_4-烷基且R^{10}爲氫、C_1-C_4-烷基或-COR^{15}，其中R^{15}爲C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-鹵烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧羰基或C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基，或R^9與R^{10}及其所附接之氮原子共同代表具有5或6個環原子，其中包括1或2個環氮原子之雜環基，較佳爲六氫吡咔基、六氫吡啶基、吡咯啶酮基，或其中包括1個環氮原子與1個環氧原子之雜環基，較佳爲嗎啉基，具有2個環氮原子之雜環基可視需要具有一個C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷羰基、C_1-C_4-烷氧羰基、或C_1-C_4-烷氧羰烷基附接-R^9-R^{10}-基團之氮原子上，而具有1個環氮原子與1個環氧原子之雜環基可視需要具有1或2個C_1-C_4-烷基附接環碳原子，或R^2、R^3與R^4中第三者爲-$SO_2N(R^{11})R^{12}$，其中R^{11}爲氫或C_1-C_4-烷基，且R^{12}爲氫、C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基-C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧羰基-C_1-C_4-烷基，或R^{11}與R^{12}及其所附接之氮原子共同代表具有6個環原子，其中包括1或2個環氮原子之雜環基，例如：六氫吡啶基或六氫吡咔基，或其中包括1個環氮原子與1個環氧原子之雜環基，例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 14)

如：嗎啉基，具有2個環氮原子之雜環基可視需要具有一個C_1-C_4-烷基附接-R^{11}-R^{12}-基團之氮原子上，或R^2、R^3與R^4中第三者爲C_1-C_4-伸烷基-$SO_2N(R^{11})R^{12}$，其中R^{11}與R^{12}分別爲氫或C_1-C_4-烷基，或R^2、R^3與R^4中第三者爲-$CON(R^{13})R^{14}$，其中R^{13}與R^{14}分別爲氫或C_1-C_4-烷基，或(c) R^2、R^3與R^4中第二與第三者附接指定苯環之相鄰碳原子，並與該相鄰碳原子共同代表具有5至9個環原子，其中1或2個環原子爲選自氮、氧與硫中雜原子之雜環基，尤指吲哚基、苯幷噻唑基、喹啉基、吲哚基、苯幷呋喃酮基或二噁萘基，且R^5爲氫或C_1-C_4-烷基。

其他較佳式I或III化合物及其鹽爲彼等式中X爲氧原子，R^1爲C_1-C_4-烷基或C_3-C_{10}-環烷基，R^2、R^3與R^4中之一爲氫，且(i) R^2、R^3與R^4中第二者爲氫且R^2、R^3與R^4中第三者爲羧基，C_1-C_4-烷氧羰基或-$N(R^9)R^{10}$，其中R^9與R^{10}及其所附接之氮原子共同代表具有5或6個環原子其中包括2個環氮原子或1個環氮原子與1個環氧原子之雜環基，或(ii) R^2、R^3與R^4中第二及第三者附接指定苯環上相鄰碳原子，並與其所附接之碳原子共同代表具有5或6個環原子，其中1或2個環原子爲氮原子之雜環基。

式I或III中X爲氧原子之化合物及其鹽中，其他較佳者爲彼等式中R^1爲C_1-C_4-烷基或C_3-C_5-環烷基，R^2、R^3與R^4中之一爲氫，且(a) R^2、R^3與R^4中第二者爲氫，R^2、R^3與R^4中第三者爲羧基、C_1-C_4-烷氧羰基或-$N(R^9)R^{10}$，其中R^9與R^{10}及所附接之氮原子共同代表具有6個環原子，包括1個環氮原子

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 15）

與1個環氧原子之雜環基，或(b) R^2、R^3與R^4中第二及第三者附接指定苯環上相鄰碳原子，並與該相鄰碳原子共同代表具有5個環原子，其中2個爲氮原子之雜環基。

式I或III化合物及其鹽之另一組較佳化合物爲彼等式中X爲硫原子，R^1爲C_1-C_4-烷基，R^2、R^3與R^4中二者爲氫，且R^2、R^3與R^4中第三者爲羧基、C_1-C_4-烷氧羰基，或-$N(R^9)R^{10}$，其中R^9爲氫、或C_1-C_4-烷基且R^{10}爲-COR^{15}，其中R^{15}爲C_1-C_4-烷基或R^9與R^{10}及其附接之氮原子共同代表具有5或6個環原子，包括1或2個環氮原子或1個環氮原子與1個環氧原子之雜環基，較佳爲具有6個環原子，包括1個環氮原子與1個環氧原子之雜環基。

由式I代表之化合物可以形成酸加成鹽，特定言之醫藥上可接受之酸加成鹽。式I化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽包括彼與無機酸形成之酸加成鹽，例如：氫鹵酸如：氫氟酸、鹽酸、氫溴酸、或氫碘酸；硝酸、硫酸、磷酸；及與有機酸形成之酸加成鹽，例如：脂系一元羧酸如：甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸及丁酸，脂系羥基酸如：乳酸、檸檬酸、酒石酸或蘋果酸，二元羧酸如：馬來酸或琥珀酸，芳香系羧酸如：苯甲酸、對氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸，芳香系羥基酸如：鄰羥基苯甲酸、對羥基苯甲酸、1-羥基萘-2-羧酸或3-羥基萘-2-羧酸，及磺酸如：甲磺酸或苯磺酸。此等鹽可由式I化合物依已知之鹽形成法製備。

含有酸性基，例如：羧基之式I化合物亦可與鹼形成

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 16）

鹽，特定言之與醫藥上可接受之鹼，如：彼等相關技藝上習知之鹼；此等合適鹽類包括金屬鹽，特定言之鹼金屬或鹼土金屬鹽如：鈉、鉀、鎂或鈣鹽，或與氨或醫藥上可接受之有機胺或雜環鹼如：乙醇胺、苄胺或吡啶形成之鹽。此等鹽可由式I化合物依已知之鹽形成法製備。

明確之特別佳本發明化合物爲彼等述於下文實例中者。其中最佳化合物包括彼等式III中

(i) X爲NH，R^1爲環丙基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲$NHCOOC(CH_3)_3$；或

(ii) X爲NH，R^1爲環丙基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲嗎啉基；或

(iii) X爲NH，R^1爲環丁基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲4-第三丁氧羰基-1-六氫吡咔基；或

(iv) X爲NH，R^1爲環丁基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲$-N(CH_3)COCH_3$；或

(v) X爲NH，R^1爲異丙基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲$-SO_2N(CH_3)_2$；或

(vi) X爲NH，R^1爲環丙基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲4-乙醯基-1-六氫吡咔基；或

(vii) X爲NH，R^1爲第三丁基，R^2爲氫且R^3與R^4共同代表$-CH_2-O-CO-$；或

(viii) X爲O，R^1爲環丁基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲$-N(CH_3)COCH_3$；或

(ix) X爲NH，R^1爲環丙基，R^2與R^4分別爲氫，且R^3爲4-甲基-1-六氫吡咔基；或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（ 17）

(x) X爲NH，R^1爲第三丁基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲$-N(CH_3)COCH_3$；或

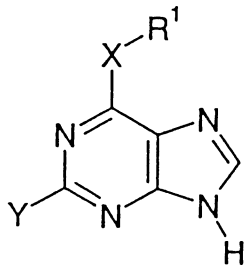
(xi) X爲NH，R^1爲異丙基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲$-N(CH_2CH_3)COCH_3$；或

(xii) X爲NH，R^1爲環丙基，R^2與R^4分別爲氫且R^3爲$-N(CH_3)COCH_2CH_3$；

該化合物係呈游離型或醫藥上可接受之鹽型，特定言之鹽酸鹽或三氟乙酸鹽。

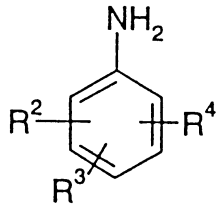
本發明亦提供一種製備式I化合物及其鹽之方法，其包括：

(A)由下式化合物



V

與下式化合物反應



VI

其中X、R^1、R^2、R^3與R^4如上述定義，且Y爲脫離基，以鹵素較佳，如：溴、碘或特定言之氯，式V與VI化合物中未涉及反應之游離官能基加以保護，若必要時，利用可脫離

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

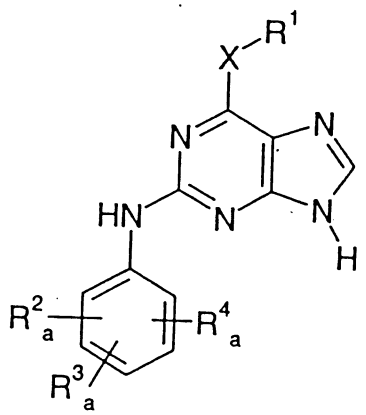
五、發明說明（ 18）

之保護基團保護；或

(B)製備式I中，R^2、R^3與R^4爲羧基或羧烷基之化合物時，製備式I中，R^2、R^3與R^4爲烷氧羰基或烷氧羰烷基之各相應化合物；或

(C)製備式I中R^2、R^3與R^4爲烷氧羰基或烷氧羰烷基之化合物時，適當地酯化式I中R^2、R^3與R^4爲羧基或羧烷基之相應化合物；或

(D)製備式I中R^2、R^3與R^4爲如上述定義之式$-SO_2N(R^{11})R^{12}$基團時，適當地胺化下式相應化合物



VII

其中R^1如上述定義，且R^2a、且R^3a及且R^4a分別與上述定義之R^2、R^3與R^4相同，但其中至少一個爲如式$-SO_2$-Hal基團，其中Hal爲鹵素，以氯或溴較佳；或

(E)製備式I中R^2、R^3與R^4爲如上述定義之式$-CON(R^{13})R^{14}$基團時，適當地胺化式I中R^2、R^3與R^4爲羧基之相應化合物；及視需要轉化所得之保護型式I化合物形成未保護型之相應化合物；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 19）

並回收呈游離型或鹽型之所得式I化合物。

保護基團，其引進法及其脫除法說明例如：T. W. 葛林(Greene)等人之"有機合成法之保護基團"(Protective Groups in Organic Synthesis)，強威利父子公司(John Wiley & Sons Inc.)，第2版，1991。

(A)項方法可採用傳統方法進行，其宜於惰性有機溶劑中進行，以極性溶劑較佳，如：二噁烷或N-甲基吡咯啶酮。反應溫度宜爲50至250℃，以100至150℃較佳。宜由強酸、三級鹼或較佳者，由金屬離子如：Ag、Cu、Li、Ni、Zn、La、Yb或Sn催化反應。該反應宜每當量式V化合物使用1至5當量，例如：1至3當量式VI化合物進行。

式V與VI化合物係已知者或可類似已知化合物之製法製備。因此式V化合物可依例如：述於WO 97/16452或依下文實例中說明之方法製備。

(B)項方法可依傳統之酯裂解法進行，例如：採用傳統之酸或鹼催化之水解反應，或類似下文實例中說明之方法進行。

(C)項方法可採用傳統之酯化法或類似下文實例中說明之方法進行。

(D)項方法可採用傳統方法進行，例如：由式VII鹵磺醯基化合物與式$HN(R^{11})R^{12}$化合物反應，其中R^{11}與R^{12}如上述定義，其係於已知條件下或類似下文實例所述之條件下進行。式VII化合物爲已知者或可類似已知化合物之製法製備，例如：由相應化合物(其苯環上即將引進鹵磺醯基之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝 訂 線
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 20）

位置未經取代)與鹵磺酸化劑如：氯磺酸反應，例如：如下文實例所述者。

(E)項方法可依傳統方法進行，例如：由相應羧基化合物轉化成醯基鹵化物，並由該醯基鹵化物與式$HN(R^{13})R^{14}$化合物(其中R^{13}與R^{14}如上文定義)於已知條件下或類似下文實例所述方法反應。

呈游離型之式I化合物可依傳統方式轉化成鹽型，或反之亦然，呈游離型或鹽型之化合物亦可製成水合物或含有結晶所使用之溶劑之溶合物。

可依傳統方式自反應混合物中回收式I化合物並純化。異構物混合物可依傳統方式分離成個別異構物，例如：對映異構物，例如：利用分段結晶法。

呈游離型或鹽型之式I化合物適用爲醫藥。因此本發明亦提供呈游離型或醫藥上可接受之鹽型之式I化合物用爲醫藥。呈游離型或醫藥上可接受之鹽型之式I化合物在下文中或稱爲"本發明製劑"，可抑制酪胺酸蛋白質激酶syk之活性，syk爲驅動過敏反應之促炎細胞之活化劑。本發明製劑之這種抑制性質可依下列分析法證明：

本分析法中測定本發明製劑時，syk激酶與肽之磷酸化作用之影響。磷酸根係由腺苷三磷酸(ATP)之末端磷酸根轉移至經生物素修飾之肽生物素-EDPDYEWPSA (來自基諾賽公司(Genosys))，其係已知之syk之專一性受質。當^{33}P-磷酸化肽與抗生物蛋白鏈菌素-聚乙烯基甲苯(PVT)閃爍近接分析法(SPA)小珠(來自艾曼珊公司(Amersham))結合時，所

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明 (21)

發射之β-粒子激發小珠之螢光團，並產生光。溶液中游離^{33}P-ATP由於漂浮在溶液中而與小珠分開，無法接近小珠，因此不會激發螢光團。因此閃爍計數可測得試驗化合物抑制syk激酶所進行之磷酸化程度。

在Optiplate(歐貝拉巴卡公司(Canberra Packard))平板之小孔中添加(i)含試驗化合物之DMSO/蒸餾水(10微升)，(ii)20微升組合物，其製法爲混合1 mM生物素-EDPDYEWPSA(5.5微升)，300μM ATP (18.3微升)及足量^{33}P-ATP，以便供每孔添加0.1μCi ^{33}P-ATP (製造當天爲1.1微升)，並以緩衝液(緩衝液A)補充至體積2.2毫升，緩衝液之製法爲取Tris-鹼(0.36克)溶於蒸餾水(80毫升)中，以1M鹽酸調至pH 7.5，添加1 M $MgCl_2$水溶液(1.5毫升)，50 mM正釩酸鈉水溶液(30微升)及1M二硫蘇糖醇水溶液(150微升)，並以蒸餾水補充至體積120毫升，(iii) 0.5% w/v syk激酶之緩衝液A溶液(20微升)。板子於室溫下振盪培養30分鐘，在所有孔內各添加150微升混合物中止反應，其混合物製法係由500毫克抗生物蛋白鏈菌素-PVT SPA小珠於373毫升Tris緩衝食鹽水(其中每升含673.6克氯化銫，20毫升0.5 M EDTA及27.5毫克ATP (二鈉鹽))中重新組成。板子再於室溫下振盪培養30分鐘，然後根據製造商之指示，使用Top Seal-S(歐貝拉巴卡公司)密封，於室溫下靜置1小時。採用巴卡公司之TopCount計算所得之閃爍次數，每個小孔計算1分鐘。

選擇不同試驗化合物濃度重覆該方法，以涵蓋0%至

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 22）

100%抑制作用之範圍，並依傳統方式，由度-抑制作用曲線測定各化合物使syk激酶之磷酸化作用受50%抑制時之濃度(IC_{50})。

下文實例之化合物在上述分析法中之IC_{50}值爲1 μM或更低。例如：下文實例1至7化合物之IC_{50}值分別爲3 nM，4 nM，5 nM，5 nM，9 nM，10 nM，及10 nM，實例102至104化合物之IC_{50}值分別爲5 nM，2 nM及3.6 nM，實例138、141、170、172、188及201化合物之IC_{50}值分別爲14 nM、4.5 nM、10 nM、6 nM、5 nM及5 nM。

基於本發明製劑可抑制syk激酶，壓制肥大細胞受IgE調節之脫粒作用，因此適用於治療受syk激酶調節之病症，特定言之發炎或過敏性病症。根據本發明之治療法可爲治療性或預防性。

因此，本發明製劑適用於治療發炎或阻塞性呼吸道疾病。適用本發明之炎症或阻塞性呼吸道疾病包括各種型態或發生原因之氣喘，包括內因性(非過敏性)氣喘及外因性(過敏性)氣喘。咸了解，氣喘之治療法亦包括治療例如：4或5歲以下出現哮鳴症狀及經診斷或可診斷爲"哮喘兒"之個體，這種已確立之重大疾病病患類屬目前通常判別爲初期或早期氣喘。(爲了方便起見，這種特殊氣喘病症稱爲"哮喘兒症候群")。

治療氣喘之預防效力可由例如：急性氣喘或支氣管收縮發作之症狀發作頻率或嚴重性下降、肺功能改善或呼吸道活性過高改善等現象來證明。其尚可由對其他症狀療法，

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 23）

亦即治療或意圖限制症狀發作或在症狀發作時加以遏止等之需求減少來證明，例如：對消炎(例如：皮質類固醇)或支氣管擴張劑之需求減少。對氣喘之預防效益在容易出現"清晨狹發"(morning dipping)之個體特別明顯。"清晨狹發"爲一種公認之氣喘症候群，常出現在多數氣喘患者，其特徵爲例如：在清晨約4至6點之間，亦即在通常離上之一次接受氣喘對症療法相當長一段時間後，出現氣喘發作。

其他適用於本發明之炎症或阻塞性呼吸道疾病與病症包括成人呼吸急迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺部或呼吸道疾病(COPD或COAD)，包括慢性支氣管炎或與其相關之呼吸困難，氣腫，及因接受其他藥物療法，特定言之其他吸入藥物療法而使呼吸道活性過高之惡化現象。本發明亦適用於治療各種型態或發生原因之支氣管炎，包括例如：急性、落花生引起的、黏膜炎引起的、哮吼性、慢性或結核性支氣管炎。其他適用於本發明之發炎性或阻塞性呼吸道疾病包括：各種發生原因之肺塵埃沈著病(一種常見發炎性職業性肺部疾病，經常併發呼吸道阻塞，不論急性或慢性皆然，其肇因於重覆吸入塵粉)，包括例如：明礬屑入肺病、炭末沈著病、石綿沈著病、石屑沈著病、禿睫、鐵質沈著病、矽土沈著病、烟末沈著病、及棉屑沈著病。

有關本發明製劑之消炎活性方面，特定言之與抑制嗜伊紅白血球活化有關方面，其亦適因於治療與嗜伊紅白血球有關之病，例如：嗜伊紅白血球增多症，特定言之與嗜伊紅白血球有關之呼吸道病變(例如：涉及肺組織之病理嗜

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 24）

伊紅白血球浸潤之病變），包括影響呼吸道及/或肺部之嗜伊紅白血球過多症，及例如：因洛弗勒症候群(Löffler's syndrome)，嗜伊紅白血球性肉芽瘤及由藥物反應引起影響呼吸道之與嗜伊紅白血球有關之病變。

本發明製劑亦適用於治療皮膚之炎症或過敏性病症，例如：乾癬、接觸性皮膚炎、異位性皮膚炎、簇狀禿髮、多形紅斑、疱疹性皮炎、硬皮病、白斑病、過度敏感性血管炎、蕁麻疹、大疱性類天疱瘡、紅斑性狼瘡、天疱瘡、後天性大疱性表皮鬆解、及其他皮膚炎症或過敏性病症。

本發明製劑亦適用於治療其他疾病或病症，特定言之具有發炎成份之疾病或病症，例如：治療眼部之疾病或病症，如：結膜炎、乾性、角膜結膜炎、及春季結膜炎，影響鼻部之疾病包括：過敏性鼻炎、及發炎性腸部疾病如：潰瘍性結腸炎及克隆氏症。

本發明製劑於抑制炎症(例如：發炎性呼吸道疾病)上之有效性可於動物模式中證明，例如：呼吸道發炎或其他炎症之小白鼠或大鼠模式，例如：述於賽卡(Szarka)等人之J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57；倫奇(Renzi)等人，Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939；茲右基(Tsuyuki)等人，J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931；及賽納達斯(Cernades)等人(1999) Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 20:1-8。

本發明製劑亦適用爲共醫療劑，供與消炎劑或支氣管擴張藥物併用，特別用於治療阻塞性或發炎性呼吸道疾病如彼等上述疾病，例如：作爲此等藥物之醫療活性加強劑，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 25）

或作爲降低此等藥物之所需劑量或潛在副作用之手段。本發明製劑可與消炎藥或支氣管擴張藥物於固定之醫藥組合物中混合，或可分開投藥，在投與消炎藥或支氣管擴張劑藥物之前、同時或之後投藥。此等消炎藥包括類固醇，特定言之糖皮質類固醇如：布索奈德(budesonide)、貝克拉美松(beclamethasone)、弗地卡松(fluticasone)、或莫美他松(mometasone)，及多巴胺受體促效劑如：卡布格林(cabergoline)、溴克丁(bromocriptine)或洛平洛(ropinirole)。此等支氣管擴張劑藥物包括抗膽鹼激導性或抗蕈毒鹼藥劑，特定言之依普平溴(ipratropium bromide)、歐普平溴(oxitropium bromide)及狄特平溴(tiotropium bromide)。可使用本發明製劑與類固醇之組合，例如：用於治療COPD，或特定言之氣喘。可使用本發明製劑與抗膽鹼激導性或抗蕈毒鹼藥劑或多巴胺受體促效劑之組合，例如：用於治療氣喘，或特定言之COPD。

根據上述，本發明亦提供一種治療受syk激酶調節之病症之方法，例如：炎症或過敏性病症，特定言之炎症或阻塞性呼吸道疾病，其包括對有此要之個體，特定言之人類個體，投與有效量如上述之式I化合物之游離型或醫藥上可接受之鹽型。另一方面，本發明提供一種以上述式I化合物之游離型或醫藥上可接受之鹽型於製造供治療受syk激酶調節之病症之醫藥上之用途。

本發明製劑可依任何適當途徑投藥，例如：呈例如：藥片或膠囊形式經口投藥；非經腸式投藥，例如：經靜脈內

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 26）

投藥；吸入投藥，例如：用於治療炎症或阻塞性呼吸道疾病；經鼻內投藥，例如：用於治療過敏性鼻炎；局部投與皮膚，例如：用於治療異位性皮膚炎；或經直腸投藥，例如：用於治療發炎性腸部疾病。

另一方面，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物之游離型或醫藥上可接受之鹽型與醫藥上可接受之稀釋劑或載體組合。組合物可包含共醫療劑如：上述消炎藥或支氣管擴張劑藥物。此等組合物可使用一般稀釋劑或賦形劑及製藥技藝上已知之技術製備。因此口服劑型可包括藥片及膠囊。局部投藥用調配物可呈乳霜、軟膏、凝膠或穿皮式傳送系統，例如：貼布等形式。吸入用組合物可包括氣溶膠或其他可霧化調配物或乾粉調配物。

本發明包括(A)呈可吸入形式之本發明製劑，例如：氣溶膠或其他可霧化組合物或可吸入之粒劑，例如：微粉化形式，(B)包含可吸入形式之本發明製劑之可吸入式醫藥；(C)含有可吸入形式之此等本發明製劑而於吸入中組合之醫藥產品；及(D)含有可吸入形式之本發明製劑之吸入器。

操作本發明採用之本發明製劑之劑量當然將依例如：待治療之特定病症，所需效果及投藥模式而定。通常，吸入投藥之合適每日劑量爲0.1至100毫克/公斤，口服投藥之合適每日劑量爲1至1000毫克/公斤。

下列實例說明本發明。

實例

實例中所採用中間物之製法如下：

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 27）

1. 間-(3,5-二甲基嗎啉基)苯胺

a. 間-(3,5-二甲基嗎啉基)硝基苯

取1-氟-3-硝基苯(2.8克，0.02M)與2.6-二甲基嗎啉(12.5克，0.12M)於DMSO(33毫升)中，於100℃下加熱66小時。冷卻後之混合物倒至水(300毫升)中。過濾收集沈澱，以水洗滌，真空乾燥；ES+ (M+Na) 258.96；mp 126.6-127.8℃。

b. 間-(3,5-二甲基嗎啉基)苯胺

取間-(3.5-二甲基嗎啉基)硝基苯(1a) (2克，8.5毫莫耳)於乙醇(50毫升)中，經10% Pd/C (200毫克)氫化1.5小時。過濾排除觸媒，蒸發排除溶劑，產生油。對映異構物可利用矽石管柱層析法分離。ES+ (M+1) 207.36。

2. 間-嗎啉基苯胺

a. 間-嗎啉基硝基苯

採用G.R.布朗(Brown)等人, Tet. Lett. 40 (1999) 1219-1222所述之方法，使用1-氟-3-硝基苯(10克，0.07M)與嗎啉(33.5克，0.38M)於DMSO (116毫升)中製備。過濾沈澱產物，產生產物；mp 113.8-115.5℃。

b. 間-嗎啉基苯胺

取間-嗎啉基硝基苯(2a) (2克，9.6毫莫耳)於含乙醇與乙酸乙酯(50毫升/10毫升)之混合物中，經10% Pd/C (200毫克)氫化1小時。過濾排除觸媒，蒸發排除溶劑，產生之固體真空乾燥；ES+ (M+1) 179.35；mp 125.4-127.6℃。

3. 間-(1-甲基六氫吡啡)苯胺

a. 間-(1-甲基六氫吡啡)硝基苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（28）

取1-氟-3-硝基苯(8.5毫升，0.08M)與1-甲基六氫吡啡(22.5毫升；0.247M)於DMSO (100毫升)中，100℃下加熱48時。冷卻後之混合物倒至水(500毫升)中。水性混合物於0℃下冷卻，48小時後過濾收集沈澱，以冷水洗滌，真空乾燥；ES+ (M+1) 222；mp 107.5-108.2℃。

b. 間-(1-甲基六氫吡啡)苯胺

取間-(1-甲基六氫吡啡)硝基苯(3a) (2克，0.009M)於乙醇(50毫升)中，經10% Pd/C (100毫克)氫化0.5小時。過濾排除觸媒，蒸發排除溶劑，產生油，ES+ (M+1) 191.5；mp 87.6-89.0℃。

4. 對-(1-甲基六氫吡啡)苯胺

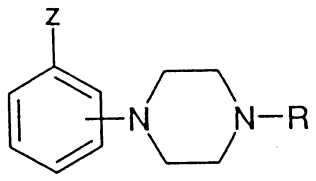
a. 對-(1-甲基六氫吡啡)硝基苯

取1-氟-4-硝基苯(8.5毫升，0.8M)及1-甲基六氫吡啡(22.5毫升，0.247M)於DMSO(100毫升)中，於100℃下加熱60小時。冷卻後之混合物倒至水(500毫升)中，過濾收集沈澱，以水洗滌及真空乾燥，ES+ (M+1) 222；mp 57.4-58.9℃。

b. 對-(1-甲基六氫吡啡)苯胺

取對(1-甲基六氫吡啡)硝基苯(4a) (2克，0.009M)於乙醇(50毫升)中，經10% Pd/C (250毫克)氫化5小時。過濾排除觸媒，蒸發排除溶劑，產生固體。ES+ (M+1) 191.8；mp 101.5-103.4℃。

如下式中間物5a至8b



VIII

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 29）

其中Z爲NO_2或NH_2，且經取代之六氫吡咔基與Z呈間位或對位，其製法類似上述方法。下表出示此等化合物及其類似製法：

No.	Z	間位/對位	R	方法	ES+(M+1)	mp(℃)
5a	NO_2	m-	$COCH_3$	3(a)		151.3-153.6
5b	NH_2	m-	$COCH_3$	3(b)	220	127.8-129.4
6a	NO_2	p-	$COCH_3$	4(a)	250	98.2-101.3
6b	NH_2	p-	$COCH_3$	4(b)	220	138.8-140.7
7a	NO_2	m-	$COC(CH_3)_3$	3(a)		146.1-147.0
7b	NH_2	m-	$COC(CH_3)_3$	3(b)		
8a	NO_2	p-	$COC(CH_3)_3$	4(a)		88.4-90.1
8b	NH_2	p-	$COC(CH_3)_3$	4(b)	278	

9. N-乙醯基-N-乙基-4-胺基苯胺

a. N-乙醯基-N-乙基-4-硝基苯胺

添加乙醯氯(10毫升)至含N-乙基-4-硝基苯胺(1.5克9.026毫莫耳)之苯(15毫升)懸浮液中，混合物回流40分鐘。蒸發排除溶劑。殘質先溶於乙酸乙酯中後，以2N碳酸氫鈉及水洗滌，脫水($MgSO_4$)及蒸發。產物眞空乾燥；ES+ (M+1) 208.57。

b. N-乙醯基-N-乙基-4-胺基苯胺

取N-乙醯基-N-乙基-4-硝基苯胺(9a)(1.8克，8.64毫莫耳)於THF (30毫升)中，經10% Pd/C (100毫克)氫化1.5小時。過濾排除觸媒，蒸發排除溶劑。產物於己烷中靜置時結晶，過濾後，眞空乾燥；ES+ (M+1) 178.88。

10. N-丙醯基-N-甲基-4-胺基苯胺

a. N-丙醯基-N-甲基-4-硝基苯胺

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 30）

類似(9a)之方法，採用N-甲基-4-硝基苯胺(5克，32.86毫莫耳)之苯(30毫升)溶液進行反應，以丙醯氯(15毫升)處理。ES+ (M+1) 208.88。

b. N-丙醯基-N-甲基-4-胺基苯胺

類似(9b)之方法，採用N-丙醯基-N-甲基-4-硝基苯胺(10a)(6.8克，32.86毫莫耳)，含10% Pd/C (447毫克)之THF (75毫升)進行反應。氫化後產生油。ES+ (M+1) 178.87。

11. 4-(乙基草醯胺基)苯胺

a. 4-(乙基草醯胺基)-1-第三丁基羧酸酯苯胺

於10℃下，添加乙基草醯氯(0.655克，4.8毫莫耳)至含N-第三丁基羧酸酯-1,4-苯二胺(1克，4.8毫莫耳)與三乙胺(1.34毫升)之二氯甲烷(15毫升)溶液中。混合物於周溫下攪拌10分鐘混合物分佈在二氯甲烷與水之間。分離有機層，以水洗滌，脫水($MgSO_4$)及蒸發。殘質懸浮於乙醚與己烷中。過濾後，再以乙醚/己烷洗滌，產物眞空乾燥。

b. 4-(乙基草醯胺基)苯胺

添加三氟乙酸(5毫升)至10℃之含4-(乙基草醯胺基)-1-第三丁基羧酸酯苯胺(11a)(1.3克，4.2毫莫耳)之乙二氯甲烷(25毫升)溶液中，於5℃下攪拌48小時。添加濃氫氧化銨鹼化混合物，以乙酸乙酯(200毫升)稀釋。以水/冰洗滌，及以鹽水洗滌，脫水($MgSO_4$)及蒸發後，經矽石管柱層析純化。得到橙色晶體產物；mp 110-113℃。

12. 4-(甲基丙二醯胺基)苯胺

a. 4-(甲基丙二醯胺基)-1-第三丁基羧酸酯苯胺

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 31）

於10℃下，添加甲基丙二醯氯(1毫升，9.6毫莫耳)至含N-第三丁基羧酸酯-1,4-苯二胺(1克，4.8毫莫耳)與三乙胺(2毫升)之二氯甲烷(15毫升)溶液中。混合物於周溫下攪拌1小時後，於40℃下30分鐘，懸浮液分佈二氯甲烷與水之間。分離有機層，以水洗滌，脫水($MgSO_4$)及蒸發。產物經矽石管柱層析法純化。

b. 4-(甲基丙二醯胺基)苯胺

添加三氟乙酸(5毫升)至10℃下，含4-(甲基丙二醯胺基)-1-第三丁基羧酸酯苯胺(12a)(1.3克，4.2毫莫耳)之乙二氯甲烷(25毫升)溶液中，於5℃下攪拌48小時。兩相混合物於0℃下攪拌，添加濃氫氧化銨調成鹼性，以乙酸乙酯(200毫升)稀釋。以水/冰洗滌及以鹽水洗滌，脫水($MgSO_4$)及蒸發後，經矽石管柱層析純化。得到黃色晶體產物；mp 103-105℃。

13. 4-丁醯胺基苯胺

a. 4-(丁醯胺基苯胺)-1-第三丁基羧酸酯苯胺

於10℃下，添加丁醯氯(0.299毫升，2.88毫莫耳)至含N-第三丁基羧酸酯-1,4-苯二胺(0.6克，2.88毫莫耳)與三乙胺(0.803毫升)之二氯甲烷(10毫升)溶液中。混合物於周溫下攪拌1小時。懸浮液分佈在水與二氯甲烷之間。分離有機層，以水洗滌，脫水($MgSO_4$)及蒸發。產生經結晶產物；ES+ (M+Na) 301.23。

b. 4-(丁醯胺基)苯胺

添加三氟乙酸(2毫升)至10℃下，含4-(丁醯胺基)-1-第

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 32）

三丁基羧酸酯苯胺(13a)(0.77克，2.77毫莫耳)之乙二氯甲烷(75毫升)溶液中，於周溫下攪拌18小時。兩相混合物於0℃下攪拌，添加濃氫氧化銨鹼性。以水洗滌，脫水($MgSO_4$)及蒸發後，經矽石管柱層析純化。得到結晶型產物。

14. N-甲基環丙胺

a. N-苄酯基環丙胺

根據J. Heterocycl. Chem (1983), 1035之方法，使用苄酯基氯(56.3克，0.33M)、環丙胺(19.6克，0.344M)、碳酸鈉(36.1克，0.34M)於甲苯(400毫升)與水(400毫升)中合成N-苄酯基環丙胺。得到無色結晶產物；ES+ (M+1) 192.6。

b. N-甲基-N-苄酯基環丙胺

根據J. Heterocycl. Chem (1983) 1035之方法，使用N-苄酯基環丙胺(14a)(10.5克，0.055M)之DMF (80毫升)溶液、氫化鈉(1.4克)及甲基碘(4毫升)合成N-苄酯基環丙胺。產物經眞空蒸餾純化。Bp 86-92℃，0.02釋。

c. N-甲基環丙胺

根據J. Heterocycl. Chem (1983)，1035之方法，使用N-甲基-N-苄酯基環丙胺(14b)(11.45克，0.055M)、濃鹽酸(4.32毫升)、10% Pd/C (700毫克)之乙醇(135毫升)溶液，合成N-甲基環丙胺。得到產物，並呈醚溶液使用。

15. 對-(1-乙基六氫吡咔)苯胺

a. 對-(1-乙基六氫吡咔)硝基苯

取1-氟-4-硝基苯(0.54毫升，0.005M)、1-乙基六氫吡咔(1.9毫升，0.015M)及碳酸鉀(0.69克，0.005M)於85℃及N_2下

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 33）

之乙腈(7毫升)中加熱24小時。冷卻後之混合物分佈在二氯甲烷與水之間。分離有機層，以二氯甲烷萃取水相2次。合併之有機相以鹽水洗滌2次，脫水($MgSO_4$)，過濾及蒸發，產生之固體若需要時，再經管柱層析法純化。ES+ (M+1) 236；mp 79-81℃。

b. 對-(1-乙基六氫吡呯)苯胺

取對-(1-乙基六氫吡呯)硝基苯(0.5克，0.002M)於乙醇/乙酸乙酯混合物(12.5毫升/2.5毫升)中，經10% Pd/C (50毫克)氫化24小時。過濾排除觸媒，蒸發排除溶劑，產生之固體眞空乾燥。ES+ (M+1) 206；mp. 77-78℃。

類似15a與15b，製備式VIII中間物16a至18b。此等化合物示於下表。

No.	Z	間位/對位	R	方法	ES+(M+1)	mp(℃)
16a	NO_2	p-	CH_2CH_2OH	15(a)	252	98-100.5
16b	NH_2	p-	CH_2CH_2OH	15(b)	222	-
17a	NO_2	p-	$CH_2COOCH_2CH_3$	15(a)	-	-
17b	NH_2	p-	$CH_2COOCH_2CH_3$	15(b)	264	-
18a	NO_2	p-	$COOCH_2CH_3$	15(a)	-	114-117
18b	NH_2	p-	$COOCH_2CH_3$	15(b)	-	-

類似15(a)，由1-氟-4-硝基苯及4-羥基六氫吡啶製備對-(1-羥基六氫吡啶)硝基苯(19(a))；ES+ (M+1) 223。

類似15(b)，由19(a)製備對-(1-羥基六氫吡啶)苯胺(19(b))；TOF ES+ (M+1) 193。

20. 1-(4-苯胺基)-2-吡咯啶二酮

取1-(4-硝苯基)-2-吡咯啶二酮(1克，0.004M)於乙酸乙酯(75毫升)中，經5% Pd/C (160毫克)氫化18小時。過濾

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 34）

排除觸媒，蒸發排除溶劑，產生固體。ES+ (M+1) 177；mP 129-130℃。

21. 3,3-二甲基-1-(4-苯胺基)-2-吖丁啶酮

取3,3-二甲基-1-(4-硝苯基)-2-吖丁啶酮(985毫克，0.004M)於乙酸乙酯(100毫升)中，經5% Pd/C (150毫克)氫化1小時。過濾排除觸媒，蒸發排除溶劑，產生固體。ES+ (M+1) 191； mP 113-114℃。

依下列一般方法之一製備式III化合物：

方法A：取式V之相應2-氯-6-經取代嘌呤與1.5至3當量適當式VI苯胺於90至190℃之溫度間加熱3至78小時。所需產物之單離法爲(i)自反應混合物中沈澱，以甲醇、乙醇、水或二噁烷洗滌，視需要經HCl之二噁烷溶液處理，單離出鹽酸鹽，或(ii)自甲醇或乙醇中濃縮，或(iii)濃縮後，經急驟矽石層析或經製備性HPLC直接純化。

方法B：依方法A，但式V嘌呤改與1.5當量式VI苯胺及1.5當量二異丙基乙胺於130℃下加熱16-96小時，產物之單離法爲分佈在乙酸乙酯與水之間，以乙酸乙酯萃取，濃縮及經急驟矽石層析法純化。

方法C：依方法A，但反應混合物改爲分佈在乙酸乙酯與水之間，以1N NaOH或飽和$NaHCO_3$水溶液鹼化，以乙酸乙酯萃取，濃縮及經急驟矽石層析法純化。

方法D：取相應之酯於乙醇、THF/水性甲醇或THF/水中，以2.5至13當量1N NaOH或LiOH，於室溫下處理。混合物經1N鹽酸中和，排除溶劑。溶於乙醇中，過濾及蒸發

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 35）

濾液，單離出產物。

方法E：依方法A，並添加濃鹽酸或三氟乙酸至加熱之反應混合物中。

方法F：依方法A，然後以氯磺酸處理產物。添加400微升所得磺醯氯溶液至1M如式$HN(R^{11})R^{12}$適當胺之溶液中，2小時後，排除溶劑，經製備性HPLC純化產物。

方法G：依方法A，添加三氟甲磺酸銀(1當量)至加熱之反應混合物中。

方法H：取相應羧酸於DMF中，與溶於THF中之1當量式$HN(R^{13})R^{14}$適當胺及等量N-二甲胺基吡啶及苯幷三唑-1-基-氧-參-吡咯啶基-鏻六氟磷酸鹽於20℃下攪拌16小時。產物之單離法爲以1N鹽酸處理時，自反應混合中沈澱，然後經急驟矽石層析法純化。

方法I：由相應羧酸與過量亞硫醯氯反應，產物相應醯基氯，經適當式$HN(R^{13})R^{14}$胺或適當醇，於苯中處理。經蒸發及製備性HPLC純化法單離產物。

方法J：取相應之式V 2-氯-6-經取代嘌呤及適當式VI苯胺(2.2當量)於140℃，50%功率下微波10分鐘，然後與甲醇研磨。過濾單離產物。

所製成之式III化合物稱爲實例1至221示於下表中，並出示所採用之一般方法。表中，CyPr代表環丙基，CyBu代表環丁基，CyPe代表環戊基，及BnPp代表N-苄基六氫吡啶基。

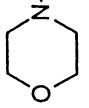
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 36）

Ex.	X	R^1	R^2	R^3	R^4	方法
1	NH	CyPr	-CH=N-NH-		H	A
2	NH	CyPr	H	-CH=N-NH-		A
3	NH	CyPr	H	$NHCOOC(CH_3)_3$	H	C
4	NH	CH_3CH_2-	H	-CH=N-NH-		A
5	NH	CyPr	H		H	B
6	NH	CyBu	H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A
7	NH	CyBu	-NH-N=CH-		H	A
8	NH	$CyPrCH_2$-	H	-CH=N-NH-		A
9	NH	CyPr	H	$-CONHCH(CH_3)_2$	H	C
10	NH	CH_3CH_2-	H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A
11	NH	CyPr	H		H	B
12	NH	CyBu	H	-NH-N=CH-		A
13	NH	CyPr	H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A
14	O	CyBu	-CH=N-NH-		H	A
15	NH	$(CH_3)_3C$-	-CH=N-NH-		H	E
16	NH	$CyPrCH_2$-	-NH-N=CH-		H	E
17	NH	$CyPrCH_2$-	H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A

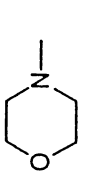
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 37）

18	O	CyBu	-NH-N=CH-		H	E
19	NH	CyPr	H	-COOCH$_3$	H	C
20	NH	CyBu	H	-CONHCH(CH$_3$)$_2$	H	C
21	NH	CyBu	H	-CH=N-N(CH$_3$)-		A
22	NH	CyPr	H	-CH=N-N(CH$_3$)-		A
23	NH	CyBu	H	-NHCOCH$_2$COOCH$_3$	H	A
24	NH	-CH$_2$-CH=CH$_2$	-CH=N-NH-		H	E
25	N(CH$_3$)	CyPr	-NH-N=CH-		H	E
26	NH	CyBu	H	-COOCH$_3$	H	C
27	NH	CyPr	H	H	H	A
28	NH	(CH$_3$)$_2$CH-	H	-N(CH$_3$)COCH$_3$	H	A
29	NH	CyPr	H	-CH$_2$COOCH$_2$CH$_3$	H	C
30	NH	CyPr	H	-CH$_2$COOCH$_2$CH$_3$	H	C
31	NH	CH$_2$CH$_2$OH	H	-N(CH$_3$)COCH$_3$	H	A
32	NH	CH$_2$CH$_2$OH	H		H	A
33	NH	CyBu	H	-NHCOCH$_3$	H	A
34	N(CH$_3$)	CyPr	-CH=N-NH-		H	E
35	N(CH$_3$)	CyPr	H	-N(CH$_3$)COCH$_3$	H	A
36	NH	CyPe	H	-N(CH$_3$)COCH$_3$	H	A

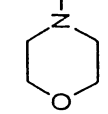
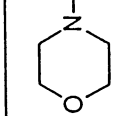
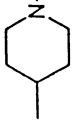
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 38）

37	NH	CyBu	H		C
38	NH	CyBu	H	$-NH_2$	C
39	NH	BnPp	$-OCH_3$	H	$-OCH_3$	E
40	$N(CH_3)$	CH_3	H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A
41	NH	CyPr	H	H	$-OCH_3$	A
42	NH	CyBu	H	$-NHCH_3$	H	A
43	NH	CyBu	H	$-NHCO(CH_2)_2CH_3$	H	A
44	NH	CyPr	$-OCH_3$	H	$-OCH_3$	A
45	NH	CyPr	H	H	$-SO_2NH_2$	A
46	NH	CyBu	H	$-NHCOOC(CH_3)_3$	H	C
47	$N(CH_3)$	CH_3	H		H	A
48	NH	CyPr	H	$-CH_2COOH$	H	D
49	NH	CyBu	H	$-CH_2COOCH_2CH_3$	H	C
50	NH	CyPr	H	H		B
51	NH	CyBu	H	H	$-OCH_3$	E
52	NH	CyPr	H	H	$-COOCH_2CH_3$	C
53	NH	$(CH_3)_2CH-$	H	H	$-OCH_3$	E
54	NH	CyPr	$-OCH_3$	H	$-OCH_3$	A

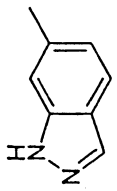
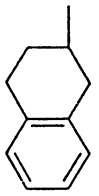
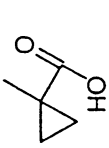
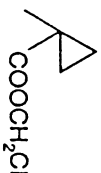
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 39）

55	NH	CyPe	H	H	$-OCH_3$	A
56	NH	CyBu	H	H	$-COOCH_2CH_3$	C
57	NH	CyPe	H	H	$-OCH_3$	A
58	NH	CyBu	H	$-CH_2COOH$	H	D
59	NH	CyBu	H	H		B
60	NH	BnPp	H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	E
61	NH	CyBu	H	H	-COOH	D
62	NH	BnPp	H	H	H	A
63	NH		$-OCH_3$	H	$-OCH_3$	A
64	NH		H	$CH_2SO_2NHCH_3$	H	A
65	NH	CyPr	H	$-NH_2$	H	D
66	NH		H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	D
67	NH	CH_3	H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A
68	NH		H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A

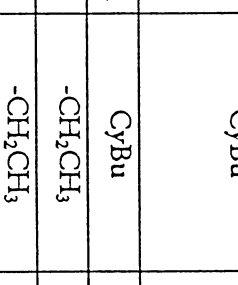
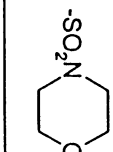
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 40）

69	NH		-NH-N=CH-	H	A
70	NH	$-CH_2CH_3$	H	H	A
71	NH	CH_3	H	H	A
72	NH	CyBu	H	$-NHCOCOCH_2CH_3$	A
73	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-COOCH_3$	A
74	NH	CyBu	H	$-SO_2NH_2$	F
75	NH	CyBu	H	$-SO_2NHCH_3$	F
76	NH	CyBu	H	$-SO_2N(CH_3)_2$	F
77	NH	CyBu	H		F
78	NH	CyBu	H	$-SO_2NHCH_2CH_2OCH_3$	F
79	NH'	$-CH_2CH_3$	H	$-COOH$	D
80	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-CONHCH_2CH_3$	H
81	NH	CyPr	H	$-CONHCH_3$	C
82	NH	CyPr	H	H	C
83	NH	CyBu	H	H	C
84	NH	$-(CH_2)_2CH_3$	H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 41)

85	NH	$-(CH_2)_2CH_3$	H	H	A
86	NH	$-(CH_2)_3CH_3$	H	$-N(CH_3)COCH_3$	A
87	NH	$-(CH_2)_3CH_3$	H		A
88	NH	CyPr	H	$-NHCOCF_3$	B
89	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-CON(CH_3)_2$	I
90	NH	CyBu	H	$-N(CH_2CH_3)COCH_3$	A
91	NH	CyPr	H		C
92	NH	CyPr	H	$-COOH$	D
93	NH	CyBu	H	$-COOH$	D
94	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-COOCH(CH_3)_2$	I
95	NH	CyBu	H	$-N(CH_3)COCH_2CH_3$	A
96	O	CyBu	H	$-N(CH_3)COCH_3$	G
97	O	CyBu	H	$-COOCH_3$	G
98	O	CyBu	H		G
99	O	$-CH_2CH_3$	H	$-N(CH_3)COCH_3$	G
100	O	$-CH_2CH_3$	H	$-COOCH_3$	G

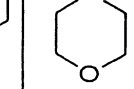
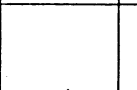
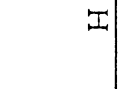
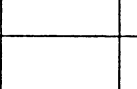
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 42）

101	O	$-CH_2CH_3$	H		H	G
102	NH	CyPr	H		H	A
103	NH	CyPr	H		H	A
104	NH	CyBu	H		H	A
105	NH	CyBu	H	H		A
106	NH	CyBu	H		H	A
107	NH	CyBu	H	$-SO_2NHCH_2CH_3$	H	F
108	NH	CyBu	H	$-SO_2N(CH_2CH_3)_2$	H	F
109	NH	CyBu	H	$-SO_2N(CH_2)_3CH_3$	H	F
110	NH	CyBu	H	$-SO_2NH(CH_2)_2OH$	H	F
111	NH	CyBu	H	$-SO_2NH(CH_2)_4OH$	H	F
112	NH	CyBu	H		H	F

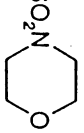
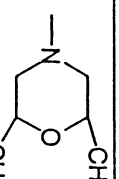
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 43)

113	NH	CyBu	H	H	F
114	NH	CyBu	H	$-SO_2NHCH_2COOCH_3$	F
115	NH	CyBu	H	$-SO_2NH(CH_2)_3COOCH_2CH_3$	F
116	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-SO_2NH_2$	F
117	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-SO_2NHCH_3$	F
118	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-SO_2N(CH_3)_2$	F
119	NH	$-CH_2CH_3$	H		F
120	NH	$-CH_2CH_3$	H		F
121	NH	CyBu	H	H	A
122	NH	$-CH_2CH_3$	H	H	A
123	NH_2	$CyPrCH_2-$	H	H	A
124	NH	CyPr	H		B
125	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-CONHCH_3$	C
126	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-CONHCH(CH_3)_2$	C

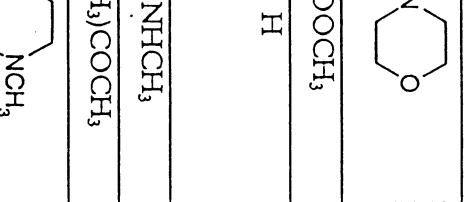
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 44)

127	NH	-C(CH$_3$)$_3$	H		A
128	NH	-C(CH$_3$)$_3$	H	-COOCH$_3$	A
129	NH	CyPr	H	H	A
130	NH	CyBu	H	-CONHCH$_3$	C
131	S	-CH$_2$CH$_3$	H	-N(CH$_3$)COCH$_3$	C
132	NH	CyBu	H		A
133	NH	CyPr	H		A
134	NH	CyBu	H		A
135	NH	CyPr	H		A
136	NH	CyBu	H		A
137	S	-CH$_2$CH$_3$	H	-COOCH$_3$	H
138	NH	-C(CH$_3$)$_3$	H	-N(CH$_3$)COCH$_3$	H

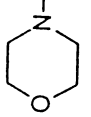
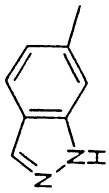
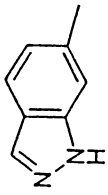
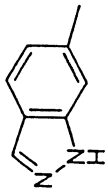
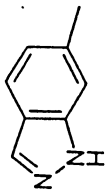
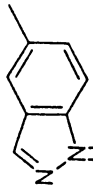
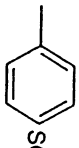
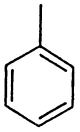
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 45)

139	S	-CH(CH$_3$)$_2$	H		H	C
140	S	-CH(CH$_3$)$_2$	H	-COOCH$_3$	H	C
141	NH		-CH=CH-CH=N-		H	A
142	NH		H	H	-OCH$_3$	A
143	NH		H	-N(CH$_3$)COCH$_3$	H	A
144	NH		H	H	H	A
145	NH		-OCH$_3$	H	-OCH$_3$	A
146	NH		H	-N(CH$_3$)COCH$_3$	H	A
147	NH		-OCH$_3$	H	-OCH$_3$	A

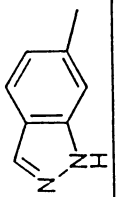
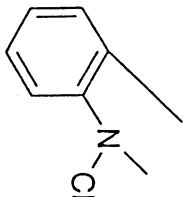
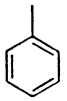
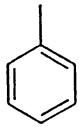
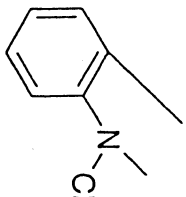
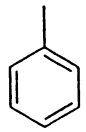
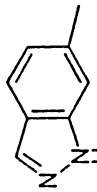
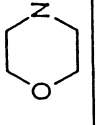
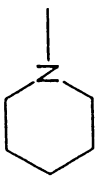
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（ 46)

148	NH		H		A
149	NH		H	-N(CH$_3$)COCH$_3$	A
150	NH				A
151	NH		-OCH$_3$	-OCH$_3$	A
152	NH		-OCH$_3$	H	A
153	S	-CH$_2$CH$_3$	H		C
154	NH	-CH$_2$CH$_3$	-S-CH=N-		C
155	NH	CyPr	H		A

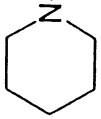
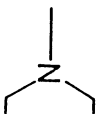
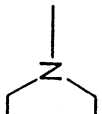
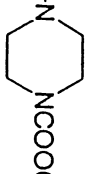
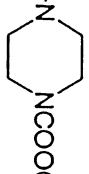
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 47)

156	NH	$-CH_2CH_3$	-CH=CH-CH=N-	H	A
157	NH	CyBu	H		D
158	NH	CyBu	H		A
159	NH	CyPr	H		A
160	NH	CyPr	-S-CH=N-		J
161	NH	CyBu	-S-CH=N-		J
162	NH	$-C(CH_3)_3$	-S-CH=N-		J
163	NH	CyPr	$-O-CH_2-CH_2-O-$		J
164	NH	CyPr	H		B
165	NH	CyPr	H	$-N(CH_2CH_3)COCH_3$	A
166	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-N(CH_2CH_3)COCH_3$	A
167	NH	CyBu	H		B

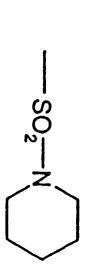
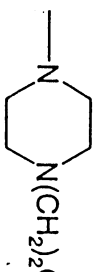
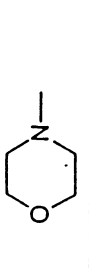
本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

五、發明說明（ 48)

168	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-NHCOOC(CH_3)_3$	H	A
169	NH	$-CH_2CH_2CH_3$	H	$-NHCOOC(CH_3)_3$	H	A
170	NH	$-CH(CH_3)_2$	H	$-N(CH_2CH_3)COCH_3$	H	A
171	NH	$-(CH_2)_3CH_3$	H	$-N(CH_2CH_3)COCH_3$	H	A
172	NH	CyPr	H	$-N(CH_3)COCH_2CH_3$	H	A
173	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-N(CH_3)COCH_2CH_3$	H	A
174	NH	$-CH(CH_3)_2$	H	-N=CH-S-		A
175	NH	$-(CH_2)_2CH_3$	H	-N=CH-S-		A
176	NH	$-CH_3$	H	$-SO_2N(CH_3)_2$	H	F
177	NH	CyPe	H	$-SO_2N(CH_3)_2$	H	F
178	NH	$-CH_2CH_3$	H	$-SO_2N(CH_2CH_3)_2$	H	F
179	NH	$-CH_2CH_3$	H		H	F
180	NH	CyBu	H		H	B
181	NH	CyPr	H		H	B
182	NH	$-CH_2CyPr$	H		H	A

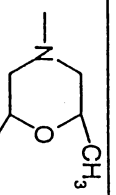
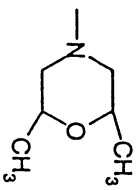
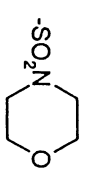
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 49)

183	NH	$-CH(CH_3)_2$	H	H	A
184	$N(CH_3)$	CyPr	H	H	A
185	NH	CyPe	H	H	A
186	NH	$-CH(CH_3)_2$	H	$-SO_2N(CH_2CH_3)_2$	F
187	NH	CyPe	H		A
188	NH	$-CH(CH_3)_2$	H	$-SO_2N(CH_3)_2$	F
189	NH	$-CH_3$	H		A
190	NH	$-CH(CH_3)_2$	H		F
191	NH	$-(CH_2)_2CH_3$	H		A
192	NH	$-(CH_2)_3CH_3$	H	$-SO_2N(CH_3)_2$	F

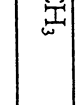
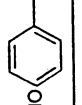
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 50）

193	NH	$-CH_3$	H	$-SO_2N(CH_2CH_3)_2$	H	F
194	NH	$-CH_3$	H		H	F
195	NH	$-C(CH_3)_3$	H		H	A
196	NH	$-(CH_2)_2CH_3$	H	$-SO_2N(CH_3)_2$	H	F
197	NH	CyBu	H	$-COOCH_2CH_3$	H	A
198	NH	$-C(CH_3)_3$	H	H	H	A
199	NH	$-C(CH_3)_3$	H	$-O-CH_2-CH_2-O-$	H	A
200	NH	$-CH_2CyPr$	H	$-CH_2-O-CO-$	H	A
201	NH	$-C(CH_3)_3$	H	$-CH_2-O-CO-$	H	A
202	NH	CyPe	H	$-CH_2-O-CO-$	H	A
203	NH	CyPr	H	$-COOCH_2CH_3$	H	A
204	NH		H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A
205	NH	$-C(CH_3)_3$	H	$-N(CH_2CH_3)COCH_3$	H	A
206	NH	$-CH_2CyPr$	H	-N=CH-S-	H	A
207	NH	$-CH_2CyPr$	H		H	A

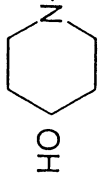
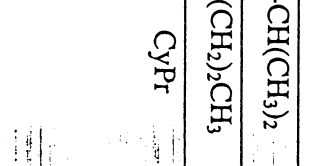
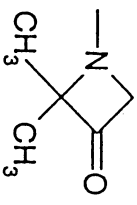
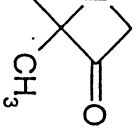
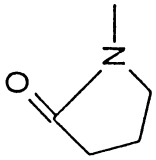
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 51）

208	NH	$-CH(CH_3)_2$	H		H	A
209	NH	CyBu	H			A
210	NH		H	$-N(CH_3)COCH_3$	H	A
211	NH	CyBu	H	$-COOCH(CH_3)_2$	H	I
212	NH	CyBu	H		H	A
213	NH	CyPr	H		H	A
214	NH	$-CH(CH_3)_2$	H	$-N(CH_3)COCH_2CH_3$	H	A
215	NH	$-(CH_2)_2CH_3$	H	$-N(CH_3)COCH_2CH_3$	H	A
216	NH	CyPr	H		H	A
217	NH	CyPr	H	$-NHCOOCH_3$	H	A

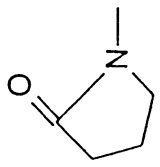
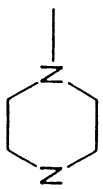
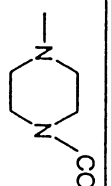
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 52)

218	NH	$-C(CH_3)_3$	H		A
219	NH	CyBu	H		B
220	NH	CyBu	H	$-N(CH_3)COCH_3$	A
221	NH	CyPe	H		A

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS)A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 53）

某些上述實例之製法更詳細說明如下：

所採用之縮寫如下：

NMP：N-甲基吡啶酮

DCM：二氯甲烷

THF：四氫呋喃

PyBOP：苯幷三唑-1-基氧-參-吡咯啶鉀鏻六氟磷酸鹽

DMAP：N,N-二甲基-4-胺基吡啶

DMF：二甲基甲醯胺

HPLC：高效液相層析法

TLC：薄層層析法

實例5

a.添加環丙胺(6.65克，0.116M)及N,N-二異丙基乙胺(20.8毫升，0.116M)至含2,6-二氯嘌呤(20克，0.106M)之正丁醇(200毫升)懸浮液中。混合物於60℃下加熱20小時。混合物冷卻，過濾單離沈澱，以正丁醇洗滌，眞空乾燥，產生6-環丙胺基-2-氯嘌呤；ES+ (M+1) 209.5；mp 249.7℃分解。

b.取含6-環丙胺基-2-氯嘌呤(0.535克，2.5毫莫耳)與4-嗎啉基苯胺(0.683克，3.8毫莫耳)之NMR (2.5毫升)溶液於130℃下攪拌。固體溶解後，添加N,N-二異丙基乙胺(0.65毫升，3.8毫莫耳)，混合物於130℃下攪拌48小時。混合物冷卻，分佈在乙酸乙酯與水之間。分層，水層以乙酸乙酯(2×100毫升)萃取。合併之有機層蒸發，殘質經矽石管柱層析法純化(4%甲醇：DCM)。單離出褐色固體產物，眞空乾燥；ES+ (M+1) 352；mp 201.9-203.7℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 54）

實例6

a.添加環丁胺(20克，0.28M)及N,N-二異丙基乙胺(50.4毫升，0.28M)至含2,6-二氯嘌呤(48.4克，0.25M)之正丁醇(480毫升)懸浮液中。混合物於60℃下攪拌20小時。混合物冷卻，過濾單離沈澱，以正丁醇洗滌，真空乾燥，產生6-環丁胺基-2-氯嘌呤；ES+ (M-1) 222.5；mp 237.8℃分解。

b.取含6-環丁胺基-2-氯嘌呤(100毫克，0.447毫莫耳)、4-胺基-N-甲基乙醯替苯胺(220毫克，1.34毫莫耳)之NMP (1毫升)溶液於145℃及氬蒙氣下攪拌。7小時後，蒸發排除溶劑，殘質懸浮於甲醇中，懸浮液經超音波處理3分鐘。過濾分離固體，以冷甲醇洗滌，真空乾燥；ES- (M-1) 350；mp 314-318℃。

實例19

a.取6-環丙胺基-2-氯嘌呤(5a)(0.209克，1毫莫耳)與4-胺基苯甲酸甲酯(0.377克，2.5毫莫耳)之NMP (2毫升)溶液於130℃下攪拌16小時。混合加水稀釋，以4N氫氧化鈉處理達pH 14。以乙酸乙酯(4×100毫升)萃取溶液。合併之有機層以水洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾及蒸發。殘質經矽石管柱層析法純化，產生無色油；ES+ (M+1) 325.3。

實例34

a.添加2.6-二氯嘌呤(1.3克，6.8毫莫耳)至含N-甲基環丙胺之醚攪拌溶液(50毫升)中。15分鐘後，添加正丁醇(3毫升)，懸浮液於40℃下超音波處理1小時。再加一份正丁醇，繼續超音波處理2.5小時。混合物於周溫下攪拌16小

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 55）

時。過濾單離沈澱，以醚/甲醇洗滌，於115℃下真空乾燥，產生6-N-甲基環丙胺基-2-氯嘌呤；ES+ (M+1) 223.5；mp 234-235℃分解。

b.添加N-胺基吲唑(0.26克，1.96毫莫耳)及濃鹽酸(7.7毫升)至含6-N-甲基環丙胺基-2-氯嘌呤(0.2克，0.89毫莫耳)之NMP (1.7毫升)熱溶液中。混合物於107℃下攪拌20小時，於周溫下攪拌48小時。蒸發排除溶劑，殘質與甲醇研磨。過濾單離固體，以甲醇洗滌，於100℃下真空乾燥。固體再經矽膠層析法純化，自甲醇中結晶；ES+ (M+1) 321.3；mp 289-292℃。

實例75

a.取含6-環丁胺基-2-氯嘌呤(6a)(5克，22.35毫莫耳)與苯胺(6.1毫升，67毫莫耳)之NMP (25毫升)溶液於150℃下加熱6小時，使之冷卻。於周溫下靜置16小時時，過濾單離所得結晶，以二噁烷(50毫升)洗滌及乾燥，產生6-環丁胺基-2-苯胺嘌呤；ES+ (M+1) 280.86；mp 312-314℃。

b.取6-環丁胺基-2-苯胺基嘌呤(200毫克，0.631毫莫耳)小心加至氯磺酸(2毫升)中。溶液於50℃下攪拌2小時。冷卻至周溫後，滴加混合物至冰/水(20毫升)中。過濾沈澱物，以冷水(5毫升)洗滌。固體6-環丁胺基-2-(4-氯磺醯苯胺基)嘌呤溶於NMP (2毫升)中。

c.添加400微升6-環丁胺基-2-(4-氯磺醯基苯胺基)嘌呤之NMP溶液至1M甲胺之乙醇溶液(1毫升)中。2小時後，排除溶劑，殘質使用製備性HPLC純化；ES+ (M+1) 374.4。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 56）

實例79

a.添加乙胺(2M THF溶液)(15毫升)至含2,6-二氯嘌呤(2克，10.6毫莫耳)之正丁醇(3毫升)懸浮液中。溶液於84℃下攪拌2.5小時，然後冷卻至周溫，再攪拌2小時。過濾單離所得沈澱，以正丁醇，甲醇及乙酸乙酯洗滌。固體於70℃下真空乾燥16小時，產生6-乙胺基-2-氯嘌呤；ES+ (M+1) 197.5，198.2；mp 237-239℃。

b.取含6-乙胺基-2-氯嘌呤(200毫克，1毫莫耳)、4-胺基苯甲酸甲酯(382毫克，2.5毫莫耳)之NMP (0.77毫升)溶液於123℃及氬蒙氣下攪拌。22小時後，蒸發排除溶劑，殘質懸於甲醇中，懸浮液經超音波處理3分鐘。過濾分離固體，以冷甲醇洗滌，真空乾燥，然後經矽石管柱層析法純化。產物自甲醇中結晶，產生6-乙胺基-2-(甲基-4-胺基苯甲酸酯)嘌呤；ES+ (M+1) 312.84；mp 229-230℃。

c.添加含氫氧化鋰單水合(1.1克，26毫莫耳)之水(17毫升)溶液至含6-乙胺基-2-(甲基-4-胺基苯甲酸酯)嘌呤(0.7克，2毫莫耳)之THF/水(1：1)(55毫升)懸浮液中。混合物於55℃下攪拌48小時。蒸發排除溶劑，殘質於水中經超音波處理。過濾排除固體，以濃鹽酸中和濾液。過濾分離沈澱，以水洗滌，於75℃下真空乾燥；ES+ (M+1) 398.71；mp 301-303℃分解。

實例80

添加DMAP (20毫克)與2M乙胺之THF (0.5毫升)溶液至在45℃下，含6-乙胺基-2-(甲基-4-胺基苯甲酸)嘌呤(79c)(50毫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 57）

克，0.1493毫莫耳）之DMF（1毫升）溶液中。混合物冷至25℃，添加PyBOP（78毫克）。混合物於周溫下攪拌20小時後，排除溶劑。殘質懸浮於水中，以超音波處理2分鐘。混合物中添加1N鹽酸調至pH 4。過濾單離產物，以水洗滌，及眞空乾燥。產物再使用製備性TLC純化，產生結晶固體；ES+ (M+1) 325；mp 295℃分解。

實例89

取含10毫升6-乙胺基-2-(甲基-4-胺基苯甲醯基氯)嘌呤之苯懸浮液（實例94a製備）與二甲胺(33%甲醇溶液)（2毫升）之混合物經超音波處理40分鐘，於周溫下攪拌48小時。眞空排除溶劑，殘質懸浮於水中。傾析水，油狀殘質經製備性HPLC純化。產物自甲醇中結晶，於70℃下眞空乾燥；ES+ (M+1) 325.64；mp 262-264℃分解。

實例94

a.於周溫下，使氩氣通過攪拌含6-乙胺基-2-(甲基-4-胺基苯甲酸)嘌呤(79c)(150毫克，0.502毫莫耳)之亞硫醯氯(12毫升)懸浮液。再加一份亞硫醯氯(5毫升)，續反應20小時。殘質6-乙胺基-2-(甲基-4-胺基苯甲醯氯)嘌呤懸浮於苯(20毫升)。

b.添加異丙醇(1.5毫升)與三乙胺(0.2毫升)至10毫升6-乙胺基-2-(甲基-4-胺基苯甲醯氯)嘌呤之苯懸浮液中。混合物經超音波處理30分鐘，於周溫下攪拌48小時。眞空排除溶劑，殘質與水加熱。過濾分離所得晶體，以水洗滌。經製備性HPLC純化，產生無色固體；ES- (M-1) 340。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 58）

實例96

a.取鈉金屬(1.53克，0.067M)溶於90℃及氮蒙氣下之含環丁醇(8克，0.11M)與無水THF (20毫升)混合物中4小時。混合物冷卻至0℃，添加2,6-二氯嘌呤(4.39克，0.024M)。混合物於周溫下攪拌0.5小時後，添加冰醋酸(10毫升)及水(30毫升)。過濾單離沈澱，以水洗滌，眞空乾燥，產生無色固體6-環丁基醚-2-氯嘌呤；ES+ (M+1) 224.74；mp 247.6-249.7℃。

b.添加三氟甲磺酸銀(0.252克，0.98毫莫耳)至含6-環丁基醚-2-氯嘌呤(0.22克，0.98毫莫耳)之NMP (2毫升)懸浮液中。混合物加熱至120℃至溶解。在此溶液中添加4-胺基-N-甲基乙醯替苯胺(0.402克，2.4莫耳)，混合物於120℃下攪拌16小時。混合物冷卻，加水(10毫升)及乙酸乙酯(20毫升)。分相，水相以乙酸乙酯(2×30毫升)萃取。合併之有機相經水(30毫升)、飽和鹽水(50毫升)洗滌，脫水($MgSO_4$)，過濾及蒸發。殘質經矽石管柱層析法純化；ES+ (M+1) 352.72。

實例131

a.添加氫化鈉(0.48克，12.5毫莫耳)至含乙硫醇(0.93毫升，12.5毫莫耳)之無水THF (8毫升)溶液中。一旦冒泡停止時，即添加2,6-二氯嘌呤(0.945克，5毫莫耳)。混合物於周溫及氮蒙氣下攪1.5小時，然後回流加熱2小時。混合物冷卻，蒸發排除溶劑，經矽石管柱層析純化，產生6-乙烷氫硫基-2-氯嘌呤；ES+ (M+1) 215.3，217.2；mp 262-263℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 59）

b.取6-乙烷氫硫基-2-氯嘌呤(107毫克，0.5毫莫耳)與4-胺基-N-甲基乙醯替苯胺(246毫克，1.5毫莫耳)之NMP (0.5毫升)溶液於140℃下加熱17小時。冷卻後之混合物倒至水中，以乙酸乙酯(3×50毫升)萃取。合併之有機相脫水($MgSO_4$)，過濾及蒸發。殘質經矽石管柱層析法純化，產生無色晶體產物；ES+ (M+1) 342.76/343.46；mp 219-220℃。

實例220

取實例6產物(500毫克，1.42毫莫耳)於二氯甲烷(5毫升)與水(5毫升)之混合物中形成漿物。添加4N氫氧化鈉水溶液調整水層至pH 10。棄置有機層，以乙酸乙酯萃取水層。排除溶劑，產生之固體於二氯甲烷中形成漿物，過濾及乾燥，產生無色固體。HPLC滯留時間2.669分鐘(惠普(Hewlett Packard) Chemstation，λ=254 nm，Phenomenex Luna C8 50毫米×0.2毫米管柱，孔徑3微米，50℃；A=檸檬酸鹽-磷酸鹽緩衝液，pH 3；B=乙腈；梯度0至95% B，3分鐘內，0.7毫升/分鐘)。

類似上述適合上表所示合成法(A至J)之個別詳細說明之實例製備其他實例。

上述實例之質譜特性及熔點數據，及若實例爲鹽型時，連同其形成鹽之酸之詳細說明均示於下表中：

Ex	酸	ES+/ES-	MP°C	Ex	酸	ES+/ES-	MP°C
1	HCl	MH+307	302-305	2	-	MH+307	315-317
3	-	MH+382	-	4	-	MH+295.4	329-330
5	-	MH+352	201.9-203.7	6	HCl	MH-350	314-318
7	-	MH+321	289-291	8	-	MH+321	322-324
9	-	MH-350	231.8-232.5	10	-	MH+325.6	300-302

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（ 60）

11	HCl	MH+352	198.7-199.8	12	HCl	MH+320.7	380 分解
13	-	MH+327.6	-	14	-	M-H320.5	265-271
15	-	MH+323.2	198-220 分解	16	-	MH+321.3	319-321
17	-	MH+352.2	305-308	18	-	MH-320.3	248 dec
19	-	MH+325.3	164.5-169.1	20	-	MH-364	124.3-128.5
21	HCl	MH+335.0	350-355	22	-	MH+321.2	182-185
23	-	MH+396	182-185	24	HCl	MH+307	292-296
25	-	MH+320.7	292-296	26	-	MH+339	105.5-110.3
27	HCl	MH+267.2 M-H265.1	253-254	28	HCl	MH+340	303-305
29	-	MH+353	161.9-162.6	30	HCl	MH+353	216.8-219.4
31	HCl	MH+342	287-289	32	HCl	MH+356	302-305
33	HCl	M-H336	316-319	34	-	MH+321.3	289-292
35	-	MH+352.4	280-282	36	-	MH+366.2	271-273
37	-	MH+353	161.9-162.6	38	-	MH+353	216.8-219.4
39	HCl	MH+460	297-299	40	-	MH+325.6	314-317
41	-	MH+297.1	-	42	-	M-H307.9	214-216
43	HCl	-	337-339	44	-	MH+327.2	-
45	HCl	MH+346.2	250-300	46	-	MH+396	-
47	-	MH+339.67	225-228	48	HCl	MH+325	280 dec
49	-	MH+367	193.2-195.0	50	-	MH+394	148-150
51	HCl	MH+310.7	307-310	52	-	MH+339	189.6-192.4
53	HCl	MH+298.8	304-307	54	HCl	MH+357.3	251-252
55	-	MH+324.7	127-130	56	-	MH+353	113.2-115.7
57	HCl	MH+325	284-286	58	HCl	M-H337	290 分解
59	-	M-H406	136.3-138.4	60	HCl	M-H469.4	245-251
61	HCl	MH+325	350分解	62	-	MH+399.8	-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS)A4 規格 (210 × 297 公釐)

五、發明說明（ 61）

63	-	MH+403.1	179-183	64	-	MH+464	-
65	HCl	MH+281	-	66	-	M-H379.98	225-230
67	HCl	MH+212.2	294-297	68	-	MH+410.07	253-255
69	HCl	MH+378.8	231-233	70	HCl	MH+340.17	317-321
71	HCl	MH+326.2	318-322	72	-	MH+396.14	240-241
73	-	MH+312.71	229-230	74	CF_3CO_2H	MH+360.4	-
75	CF_3CO_2H	MH+374.4	-	76	CF_3CO_2H	MH+388.4	-
77	CF_3CO_2H	MH+430.4	-	78	CF_3CO_2H	MH+418.4	-
79	-	MH+398.71	301-303	80	-	MH+325	295 分解
81	-	M-H322	227.6-229.3	82	-	M-H322	228.9-230.2
83	-	M-H336	214.3-216.7	84	-	MH+339.7	291 分解
85	-	MH+353.67	307 分解	86	-	MH+353.62	286 分解
87	-	MH+367.84	295 分解	88	-	MH+377.61	258-261 分解
89	CF_3CO_2H	MH+325.64	262-264 分解	90	HCl	MH+365.74	295-298
91	-	MH-449	226.7-228.4	92	-	MH-309	278.2-280.1
93	-	MH-323	-	94	CF_3CO_2H	M-H340	-
95	-	MH+365.78	243-245	96	-	MH+352.72	-
97	-	MH+339.68	-	98	-	MH+366.80	-
99	-	MH+326.80	-	100	-	MH+313.75	-
101	-	MH+340.51	-	102	-	MH-363	-
103	-	MH-391	-	104	-	MH-405	-
105	-	MH-405	-	106	-	MH-463	-
107	-	MH+387.83	257分解	108	-	MH+415.64	263 分解
109	-	MH+415.69	278 分解	110	-	MH+403.66	242 分解
111	-	MH+431.79	231 分解	112	-	MH+427.76	255 分解
113	CF_3CO_2H	MH+442.69	250 分解	114	-	MH+431.57	240 分解
115	-	MH+473.67	237 分解	116	-	MH+333.59	267 分解
117	-	MH+347.53	260 分解	118	-	MH+361.78	231 分解
119	-	MH+403.72	252 分解	120	-	MH+416.69	246 分解
121	-	MH+280.86	312-314	122	-	MH+254.69	305-306
123	-	MH+280.76	304-306	124	-	MH+379.56	212-214 分解

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 62）

125	-	MH+312.5	>250	126	-	M-1338.5	243-244
127	-	MH+368.1	227-229	128	-	MH+341.5	163-165
129	-	MH-391	-	130	-	MH-337	256.4-257.6
131	-	MH+342.76/343.46	219-220	132	-	MH-377	-
133	-	MH-363	-	134	-	MH-377	-
135	-	MH+451	-	136	-	MH+465	-
137	-	MH+330.5	196-199	138	-	MH+354.5	273-274
139	-	MH+371.5	138-140	140	-	MH+344.4	224-226
141	-	MH+393.7	327-332	142	HCl	MH+373.35	348-351
143	-	MH+414.2	-	144	HCl	MH+343.26	380-388
145	-	MH+403.3	331-334	146	-	MH+453.1	-
147	-	MH+406.3	-	148	-	MH+460.1	-
149	-	MH+445.3	-	150	-	MH+499.1	-
151	-	MH+436.8	-	152	-	MH+403.3	179-183

Ex	酸	質量測定法	M+/M-	MP°C
153	-	AP+	MH+ 357.5	115-116
154	-	AP+	MH+ 312.8	222-224
155	-	ES+	MH+ 350	168.4-169.2
156	-	AP+	MH+ 306.5	254-256
157	-	ES+	MH+ 408	>300
158	-	ES+	MH+ 380	248.8-250.9
159	-	ES+	MH+ 366	244.4-245.2
160	-	AP+	MH+ 324.4	-
161	-	AP+	MH+ 338.4	-
162	-	AP+	MH+ 340.5	-
163	-	AP+	MH+ 325.5	-
164	-	ES+	MH+ 422.79	162-165
165	-	ES+	MH+ 351.85	-
166	-	ES+	MH+ 365.76	-
167	-	ES+	MH+ 436.88	-
168	-	TOF ES+	MH- 368.2	-
169	-	TOF ES+	MH- 382.2	-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 63 ）

170	-	TOF ES+	MH+ 354.2	-
171	-	TOF ES+	MH+ 366.2	-
172	-	TOF ES+	MH+ 352.8	-
173	-	TOF ES+	MH+340.14	-
174	-	TOF ES+	MH+ 326.7	-
175	-	TOF ES+	MH+ 326.8	-
176	CF_3COOH	TOF ES+	MH+ 347.78	264-267
177	CF_3COOH	ES+	MH+ 402.19	242-243
178	CF_3COOH	ES+	MH+ 389.82	248-250
179	CF_3COOH	ES+	MH+ 401.89	250-252
180	CF_3COOH	ES+	MH+ 408.79	143-144 分解
181	CF_3COOH	ES+	MH+ 436.86	146-148 分解
182	-	TOF ES+	MH+ 366	-
183	-	TOF ES+	MH+ 354	-
184	-	TOF ES+	MH+ 366	-
185	-	TOF ES+	MH+ 380	-
186	CF_3COOH	AP+	MH+ 404.5	267-268
187	-	TOF ES+	MH+ 408	-
188	CF_3COOH	AP-	M- 376.4	261-262
189	-	TOF ES+	MH+ 354	-
190	CF_3COOH	AP+	MH+ 416.3	245-247
191	-	TOF ES+	MH+ 382	-
192	CF_3COOH	AP+	MH+ 390.3	259-260
193	CF_3COOH	ES+	MH+ 376.14	267-268
194	CF_3COOH	ES+	MH+ 388.11	249-252
195	-	TOF ES+	MH+ 408.99	-
196	CF_3COOH	ES+	MH+ 375.74	245-246
197	CF_3COOH	ES+	MH+ 352.78	-
198	CF_3COOH	TOF ES+	MH+ 283.11	>280
199	-	TOF ES+	MH+ 341.22	-
200	-	TOF ES+	MH+ 337.17	-
201	-	TOF ES+	MH+ 339.16	-
202	-	TOF ES+	MH+ 351.19	-
203	CF_3COOH	TOF ES+	MH+ 339.12	-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

五、發明說明（ 64 ）

204	CF_3COOH	TOF ES+	MH+ 418.11	-
205	-	TOF ES+	MH+ 368.15	-
206	-	TOF ES+	MH+ 338.07	-
207	-	TOF ES+	MH+ 380.19	-
208	-	TOF ES+	MH+ 368.18	-
209	-	AP+	MH+ 364.5	-
210	CF_3COOH	TOF ES+	MH+ 481.03	242-243
211	CF_3COOH	ES+	MH+ 366.9	258-259
212	CF_3COOH	ES+	MH+ 378	>285
213	CF_3COOH	ES+	MH+ 363.8	-
214	CF_3COOH	TOF ES+	MH+ 354.8	103.5-105.8
215	CF_3COOH	-	-	129.3-131.4
216	HCl	ES+	MH+ 349.9	280-283
217	-	-	-	-
218	-	-	-	-
219	CF_3COOH	ES+	MH+ 392.93	184-186 分解
220	-			
221	-	TOF ES+	MH+ 479.22	

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4 規格（210 × 297 公釐）

公告本

申請日期	89. 7. 26
案　　號	89114515
類　　別	C07D 473/16, 473/18, 473/14, A61K 31/52

（以上各欄由本局填註）

A4
C4

修正補充 92年10月(日)

中文說明書替換頁(92年10月)

發明 新型 專利說明書

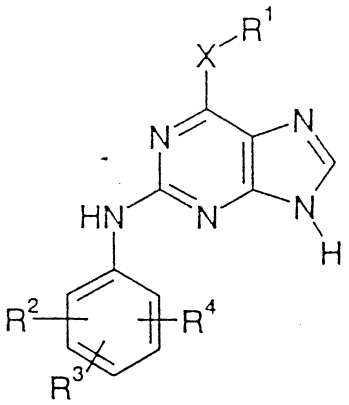
一、發明新型名稱	中　文	嘌呤衍生物，包含彼等之用於治療syk激酶所調節之病症之醫藥組合物及彼等之製備方法
	英　文	" PURINE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF A CONDITION MEDIATED BY SYK KINASE COMPRISING THE SAME AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF "
二、發明創作人	姓　名	1.史帝芬 保羅 哥林屋德　2.裘迪 海勒 3.達林 馬克 里 葛蘭　4.亨利 馬特斯 5.肯茲 艾倫 曼尼爾　6.克林維 維拓 瓦克 7.艾克索-林 哥克洛夫特
	國　籍	1.2.3.5.6.7均英國　4.法國
	住、居所	1.英國西桑瑟克斯郡曼登堡市福勒克羅斯路14號 2.英國東桑瑟克斯郡東葛林斯坦市葛蘭登路62號 3.英國西桑瑟克斯郡赫翰市巴索曼威區秀特米爾路57號 4.法國布魯史塔特市丹伯路67號 5.英國西桑瑟克斯郡史拓林頓市瓦盛頓路哥林大廈 6.英國西桑瑟克斯郡赫翰市魯克路31號 7.英國西桑瑟克斯郡赫翰市魯翰路90號
三、申請人	姓　名 (名稱)	瑞士商諾華公司
	國　籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士巴塞爾市史克瓦司伍德利路215號
	代表人 姓　名	1.漢斯 魯道夫 豪斯 2.亨里特 布魯諾

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

四、中文發明摘要（發明之名稱：嘌呤衍生物，包含彼等之用於治療syk激酶所調節之病症之醫藥組合物及彼等之製備方法）

本發明係有關一種下式化合物



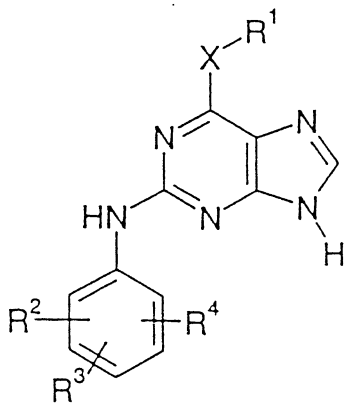
I

其係呈游離型或鹽型，其中X、R^1、R^2、R^3及R^4如說明書中之定義，並有關其製法及其作為醫藥之用途，特定言之用於治療發炎或阻塞性呼吸道疾病。

英文發明摘要（發明之名稱：）

" PURINE DERIVATIVES, PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF A CONDITION MEDIATED BY SYK KINASE COMPRISING THE SAME AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF "

Compounds of formula



I

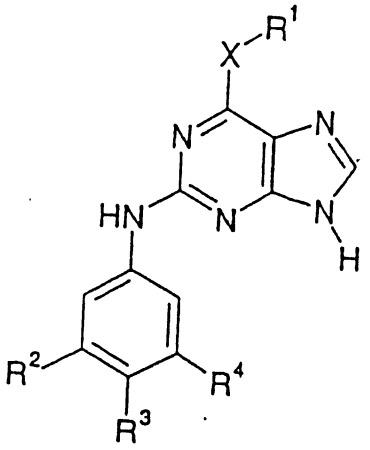
in free or salt form, where X, R^1, R^2, R^3 and R^4 are as defined in the specification, their preparation and their use as pharmaceuticals, particularly for the treatment of inflammatory or obstructive airways disease.

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

1. 一種式III化合物，



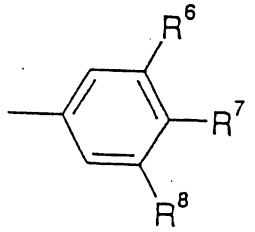
III

其係呈游離型或鹽型，其中

X為氧或硫原子或NR^5基團，

R^1為C_1-C_{10}-烷基、C_2-C_{10}-烯基、C_3-C_{10}-環烷基、苯并-C_3-C_{10}-環烷基、苯基-C_1-C_{10}-烷基，或C_3-C_{10}-環烷基-C_1-C_4-烷基，或者，R^1為具有5或6個環原子及環中具有1或2個氮原子或1個氮原子與1個氧原子之雜環基，其環之氮原子上可視需要經C_1-C_4-烷基、羥基-C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷羰基或苯基-C_1-C_4-烷基取代，或者

R^1為式IV之基團：



IV

其中R^6、R^7與R^8中之一為氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基，且(i) R^6、R^7與R^8中第二及第三者分別為氫、C_1-C_4-

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

六、申請專利範圍

烷基或C_1-C_4-烷氧基，或(ii) R^6、R^7與R^8中第二者為氫且R^6、R^7與R^8中第三者為羧基，C_1-C_{10}-烷氧羰基，羧基-C_1-C_{10}-烷基，C_1-C_{10}-烷氧羰基-C_1-C_{10}-烷基，-$N(R^9)R^{10}$、-$SO_2N(R^{11})R^{12}$、C_1-C_4-伸烷基-$SO_2N(R^{11})R^{12}$或-$CON(R^{13})R^{14}$，或(iii) R^6、R^7與R^8中第二與第三者係附接於指定苯環上之相鄰碳原子，且與該相鄰碳原子共同代表具有5或6個環原子之碳環基或具有5或6個環原子及環中具有1或2個氮原子之單環雜環基，

R^2及R^4分別為氫，且R^3為-$N(CH_3)COCH_3$。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中：

X為NR^5基團；

R^1為C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-環烷基、苯并-C_5-C_6-環烷基、苯基-C_1-C_4-烷基、或C_3-C_5-環烷基-C_1-C_4-烷基，其可視需要經羥基、羧基或C_1-C_4-烷氧羰基取代，或R^1為具有5或6個環原子及環中具有1或2個氮原子，或1個氮原子與1個氧原子之雜環基，其環上之氮原子上可視需要經C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羥烷基、C_1-C_4-烷羰基或苯基-C_1-C_4-烷基取代，或R^1為式IV基團，其中R^6、R^7與R^8中之一為氫、C_1-C_4-烷基或烷氧基，且(i) R^6、R^7與R^8中第二及第三者分別為氫、C_1-C_4-烷基或C_1-C_4-烷氧基，或(ii) R^6、R^7與R^8中第二者為氫且R^6、R^7與R^8中第三者為-$N(R^9)R^{10}$、-$SO_2N(R^{11})R^{12}$或-$CON(R^{13})R^{14}$，或(iii) R^6、R^7與R^8中第二與第三者係附接於指定環上之相鄰碳原子，並與該相鄰碳原子共同代表具有5或6個

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂

六、申請專利範圍

環原子之碳環基，或具有5或6個環原子且其中1或2個環原子為氮原子之雜環基，

R^2及R^4分別為氫，且R^3為$-N(CH_3)COCH_3$，

R^5為氫或C_1-C_4-烷基。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中X為氧原子，R^1為C_1-C_4-烷基或C_3-C_{10}-環烷基，R^2及R^4分別為氫，且R^3為$-N(CH_3)COCH_3$。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中X為硫原子，R^1為C_1-C_4-烷基，R^2及R^4分別為氫，且R^3為$-N(CH_3)COCH_3$，。

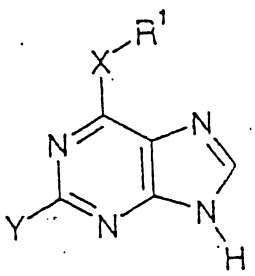
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中

X為NH，R^1為環丁基，R^2與R^4分別為氫且R^3為$-N(CH_3)COCH_3$。

6. 一種用以治療syk激酶所調節之病症之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1至5項中任一項之化合物，及用於其之醫藥上可接受之稀釋劑或載劑。

7. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式III化合物及彼等之鹽類之方法，其包括：

(A)使下式化合物



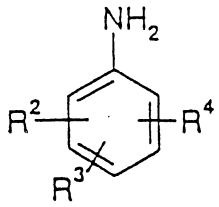
V

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂

六、申請專利範圍

與下式化合物反應



VI

其中X、R^1、R^2、R^3與R^4係如申請專利範圍第1項所定義，且Y為離去基，式V與VI化合物中未涉及反應之游離官能基必要時係以可移除之基團予以保護；

及視需要轉化所得之保護型式III化合物為未保護型之相應化合物；

並回收呈游離型或鹽型之所得式III化合物。

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS) A4規格(210×297公釐)

裝 訂