發明專利說明書 200406374

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號： 92114271

※ 申請日期： 92-05-27 ※IPC 分類： C07C 275/00；A61K 31/395

壹、發明名稱：（中文/英文）

用於治療蛋白激酶依賴性疾病之二芳基脲衍生物

DIARYL UREA DERIVATIVES USEFUL FOR THE TREATMENT OF PROTEIN KINASE DEPENDENT DISEASES

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

瑞士商諾華公司

NOVARTIS AG

代表人：（中文/英文）

1. 漢斯 魯道夫 豪斯

   HANS-RUDOLF HAUS

2. 亨里特 布魯諾

   HENRIETTE BRUNNER

住居所或營業所地址：（中文/英文）

瑞士巴塞爾市利曲街 35 號

PATENT & TRADEMARK DEPT. LICHTSTRASSE 35, CH-4002 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：（中文/英文）

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：（共 7 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 安德利斯 佛羅薛莫
   ANDREAS FLOERSHEIMER
2. 佩斯可 佛瑞特
   PASCAL FURET
3. 保羅 威廉 曼利
   PAUL WILLIAM MANLEY
4. 蓋多 包德
   GUIDO BOLD
5. 尤金 伯斯
   EUGEN BOSS
6. 維多 古亞納諾
   VITO GUAGNANO
7. 安德利亞 佛沛爾
   ANDREA VAUPEL

住居所地址：（中文/英文）

1. 瑞士多納契市勒曼街 38 號
   LEHMENWEG 38, 4143 DORNACH, SWITZERLAND
2. 法國坦恩市瑞格爾絲柏格路 24 號
   RUE DE RIEGELSBOURG 24, 68800 THANN, FRANCE
3. 瑞士亞列斯安市布洛格街 12 號
   BRUGGWEG 12, 4144 ARLESHEIM, SWITZERLAND
4. 瑞士吉夫歐柏佛列克市布羅麥索恩路 16 號
   BLEUMATTHOHE 16, 5073 GIPF-OBERFRICK, SWITZERLAND
5. 瑞士伯斯菲登市史托斯街 27/15 號
   AM STAUSEE 27/15, 4127 BIRSFELDEN, SWITZERLAND
6. 瑞士巴塞爾市坦納街 66 號
   THANNERSTRASSE 66, 4054 BASEL, SWITZERLAND
7. 瑞士雷恩市汀凱爾柏格街 64 號
   DINKELBERGSTR. 64, 4125 RIEHEN, SWITZERLAND

國　籍：（中文/英文）

1. 德國　GERMANY
2. 法國　FRANCE
3. 英國　UNITED KINGDOM
4. 瑞士　SWITZERLAND
5. 瑞士　SWITZERLAND
6. 義大利　ITALY
7. 德國　GERMANY

肆、聲明事項：

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

☑ **本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：**

1. 英國	2002/05/29	0212413.9
2. 英國	2003/03/12	0305684.3
3. 英國	2003/04/23	0309219.4
4.		
5.		

☑ **主張國際優先權(專利法第二十四條)：**

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國	2002/05/29	0212413.9
2. 英國	2003/03/12	0305684.3
3. 英國	2003/04/23	0309219.4
4.		
5.		

☐ **主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：**

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ **主張專利法第二十六條微生物：**

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於二芳基脲衍生物在治療蛋白激酶依賴性疾病上，或製造用於治療該疾病之醫藥組合物上之用途，二芳基脲衍生物在治療該疾病上之使用方法，包含二芳基脲衍生物以治療該疾病之醫藥製劑，用於治療該疾病之二芳基脲衍生物，新穎二芳基脲衍生物，包含此等新穎二芳基脲衍生物之醫藥製劑，製造新穎二芳基脲衍生物之方法，如上述新穎二芳基脲衍生物之用途或使用方法，及／或此等新穎二芳基脲衍生物用於治療動物或人類身體。

【先前技術】

蛋白激酶(PK)為會在細胞蛋白質中催化專一絲胺酸、蘇胺酸或酪胺酸殘基之磷醯化作用之酶。受質蛋白質之此等轉譯後改質物，係充作調節細胞增生、活化及／或分化之分子開關。迷行或過度PK活性已被發現於許多疾病狀態中，包括良性與惡性增生病症。在許多情況中，已能夠利用PK抑制劑在活體外治療疾病，而在許多情況中，係於活體內，譬如增生病症。

鑒於大數目之蛋白激酶抑制劑，與為數眾多之增生性及其他PK-相關疾病，故提供可作為PK抑制劑使用之新穎化合物種類，且因此用於治療此等PTK相關之疾病，一直存有需要。所需要者為新穎種類之藥學上有利之PK抑制化合物。

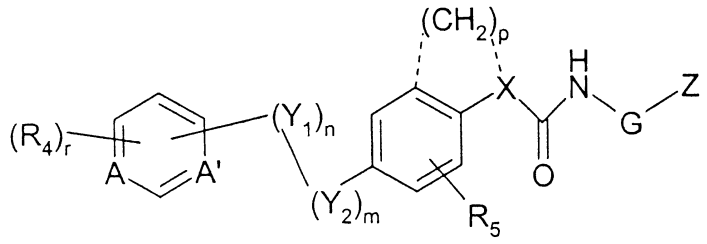
【發明內容】

目前已發現二芳基脲衍生物種類之各種化合物顯示多種蛋

白質酪胺酸激酶之抑制作用。在此等優點中，欲被提及的是，良好生物利用率，及尤其是在下文所示之式I或I*中，於具有A與A'之環上有取代基存在之情況下，對新陳代謝之較低接受性。於下文中更詳細描述之式I或I*化合物，係特別顯示一或多種下列蛋白質酪胺酸激酶之抑制：c-Abl、Bcr-Abl，受體酪胺酸激酶Flt3、VEGF-R或c-Kit，以及其中兩種或更多種之組合；在根據本發明新穎二芳基脲衍生物之情況中，此等化合物係適於抑制此等及／或其他蛋白質酪胺酸激酶，尤其是上文所提及者，及／或此外為非受體酪胺酸激酶Raf，及／或抑制此等酶，尤其是Bcr-Abl之突變種，例如GIu255->離胺酸突變種。鑒於此等活性，此等化合物可用於治療與尤其是此種激酶類型之迷行或過度活性有關聯之疾病，尤其是所提及者。

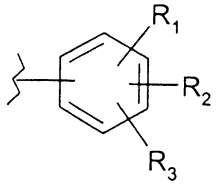
發明詳述

本發明尤其是關於二芳基脲衍生物，其係為式I化合物



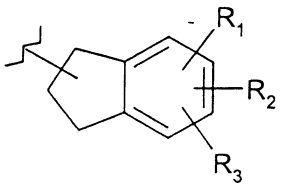
(I)

其中G係為無論是不存在、低碳次烷基或C_3-C_5次環烷基，且Z為式Ia基團



(Ia)

或G為不存在，且Z為式Ib基團



(Ib)

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1或2；

m為0、1或2；

p為0、2或3；

r為0至5；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或有機部份基團，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，

或

X為CHK，其中K為低碳烷基或氫，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O、S或CH_2；

Y_2為O、S或NH；

其附帶條件是，$(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$不包括O-O、S-S、NH-O、NH-S或S-O基團；

各R_1、R_2、R_3及R_5係與其他獨立地為氫或無機或有機部份基團，或彼等之任兩個一起形成經由氧原子結合之低碳次烷基-二氧基橋基，而此等部份基團之其餘一個係為氫或無機或有機部份基團；

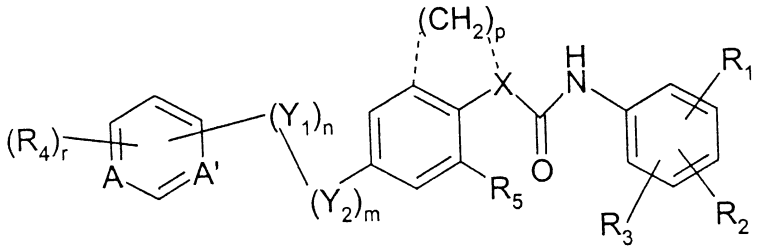
及R_4(若存在時，意即，若r不為零時)為無機或有機部份基團；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽；

在治療蛋白激酶(尤其是酪胺酸蛋白激酶)依賴性疾病上，或製造用於治療該疾病之醫藥組合物上之用途，二芳基脲衍生物在治療該疾病上之使用方法，包含二芳基脲衍生物以治療該疾病之醫藥製劑，用於治療該疾病之二芳基脲衍生物。

本發明亦進一步關於如上文所述之用途或二芳基脲衍生物，其中二芳基脲衍生物係為式I*化合物



(I*)

其中A, A', n, m, p, r, X, Y_1, Y_2及R_1-R_5均具有如上文關於式I化合物所定義之意義；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽。

本發明尤其是關於新穎二芳基脲衍生物，尤其是選自實例中式I或I*化合物之化合物，或其鹽，尤其是

(i)新穎式I化合物，其中

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1或2；

m為0、1或2；

p為0、2或3；

r為1至5；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或有機部份基團，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，

其附帶條件是，若X為NH，則各R_4係與其他無關，若r>1，則為一種如上文在式I中定義之部份基團，但不經由-C(=O)-、-C(NR)-或$-S(O_2)-$橋基結合至式I之其餘部份，

或

X為CHK，其中K為低碳烷基或氫，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O、S或CH_2；

Y_2為O、S或NH；

其附帶條件是，$(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$不包括O-O、S-S、NH-O、NH-S或S-O基團；

各R_1、R_2、R_3及R_5，係與其他獨立地為氫或無機或有機部份基團，或R_1、R_2及R_3之任兩個一起形成經由氧原子結合之低碳次烷基-二氧基橋基，而此等部份基團之其餘一個係為氫或無機或有機部份基團，其附帶條件是，若G不存在，且Z為式Ia基團，則R_1、R_2及R_3不能夠均為氫，且其另一附帶條件是，若R_1、R_2及R_3之一為鹵基或低碳烷基-磺醯基，則另兩個不能夠皆為氫；

R_4為無機或有機部份基團，其附帶條件是，若n為1，m為0，p為0，r為1，X為NH，Y_1為O，G不存在，及Z為式Ia基團，則R_4與含有A及A'之苯環一起，不會形成甲基吡啶基、2-羥基-吡啶-4-基或1-H-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基；及

G與Z均具有上文在式I中所予之意義；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽；及

(ii)新穎式I*化合物，其中

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1；

m為0；

p為0、2或3；

r為1；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CH_2，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O或CH_2；

各R_1、R_2及R_3係與其他獨立地為氫，低碳烷基，鹵基，尤其是溴基或氯基，鹵基-低碳烷基，尤其是三氟甲基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，鹵基低碳烷氧基，尤其是2,2,2-三氟乙氧基，苯基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫

吡咯基，尤其是六氫吡咯-1-基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉，硫代嗎福啉基，尤其是硫代嗎福啉并，或彼等之任兩個一起形成經由氧原子結合之低碳次烷基-二氧基橋基，而此等部份基團之其餘一個為氫或所提及部份基團之一，其附帶條件是，R_1、R_2及R_3不能夠均為氫，且其另一附帶條件是，若R_1、R_2及R_3之一為鹵基，則另兩個不能夠皆為氫；

R_4為低碳烷氧基，尤其是甲氧基，低碳烷醯基胺基，尤其是乙醯胺基，羥苯基胺基，尤其是對-羥苯基胺基，胺基-低碳烷基-氧基苯基-胺基，尤其是4-[(2-胺基乙基)-氧基苯基]-胺基，胺磺醯基苯基胺基，尤其是4-胺磺醯基苯基胺基，胺甲醯基苯基胺基，尤其是4-胺甲醯基苯基胺基，[N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基]-苯基胺基，尤其是[N-(2-羥乙基)-胺甲醯基]苯基胺基，或鹵基，尤其是氯基；及

R_5為氫、低碳烷基或鹵基，尤其是氫；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽；

包含此等新穎二芳基脲衍生物或其藥學上可接受鹽之醫藥製劑，製造新穎二芳基脲衍生物或其藥學上可接受鹽之方法，如上述新穎二芳基脲衍生物或其藥學上可接受鹽之用途或使用方法，及／或此等新穎二芳基脲衍生物或其藥學上可接受之鹽用於治療動物或人類身體。

於前文與後文使用之一般術語，在本揭示內容內，較佳係具有下述意義，除非另有指明：

字首"低碳"表示具有1至高且包含最高7，尤其是1至高且

包含最高4個碳原子之基團，討論中之基團為無論是線性或分枝狀，具有單獨或多重分枝。例如，低碳烷基為甲基、乙基、正-丙基、第二-丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-戊基、正-己基或正-庚基。

在對化合物、鹽、醫藥製劑、疾病等使用複數形式之情況中，其亦意謂單一化合物、鹽或其類似物。

鹵(素)基較佳為碘基、溴基、氯基或氟基，尤其是氟基、氯基或溴基。

鑒於呈自由態形式之二芳基脲衍生物與呈其鹽形式間之密切關係，該鹽形式包括可作為中間物使用之鹽，例如在此新穎化合物、互變異構物或互變異構混合物及其鹽之純化或確認上，故應明瞭前文與後文對此等化合物，尤其是式I或I*化合物之任何指稱，亦指此等化合物尤其是式I或I*化合物之相應互變異構物，此等化合物尤其是式I或I*化合物之互變異構混合物，或任何此等之鹽，按適當與權宜方式而定，且若未另外提及時。例如，互變異構物可於其中各具有至少一個結合氫之胺基或羥基，結合至碳原子，此碳原子係藉由雙鍵結合至相鄰原子(例如酮基-烯醇或亞胺-烯胺互變異構現象)之情況中存在。較佳互變異構物為化合物之吡啶-酮基或嘧啶-酮基形式，其中R_4為羥基，而其他部份基團係個別如關於式I或I*化合物所定義者。

在提及"化合物...、其互變異構物；或其鹽"或其類似物之情況中，其係意謂"化合物...、其互變異構物，或該化合物或互變異構物之鹽"。

任何不對稱碳原子可以(R)-、(S)-或(R,S)-組態存在，較佳係呈(R)-或(S)-組態。在環上，於具有飽和鍵結之原子上之取代基，若可能，可以順式-(=Z-)或反式(=E-)形式存在。因此，化合物可以異構物之混合物或較佳為純異構物，較佳為對掌異構物-純非對映異構物或純對掌異構物存在。

鹽類較佳為二芳基脲衍生物，尤其是式I或I*化合物之藥學上可接受之鹽，若其帶有可形成鹽之基團時。

可形成鹽之基團為具有鹼性或酸性性質之基團或原子團。具有至少一個鹼性基團或至少一個鹼性基團例如胺基、不會形成肽鍵之二級胺基或吡啶基之化合物，可形成酸加成鹽，例如與無機酸，譬如鹽酸、硫酸或磷酸，或與適當有機羧或磺酸，例如脂族單-或二-羧酸類，譬如三氟醋酸、醋酸、丙酸、乙醇酸、琥珀酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸或草酸，或胺基酸，譬如精胺酸或離胺酸，芳族羧酸，譬如苯甲酸、2-苯氧基-苯甲酸、2-乙醯氧基-苯甲酸、柳酸、4-胺基柳酸，芳族-脂族羧酸，譬如苯乙醇酸或桂皮酸，雜芳族羧酸類，譬如菸鹼酸或異菸鹼酸，脂族磺酸，譬如甲烷-、乙烷-或2-羥基乙烷磺酸，或芳族磺酸，例如苯-、對-甲苯-或萘-2-磺酸。當數個鹼性基團存在時，可形成單-或多-酸加成鹽。

具有酸性基團、羧基或酚性羥基之化合物，可形成金屬或銨鹽，譬如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽，或與氨或適當有機胺類，譬如三級單胺類，例如三乙胺或三-(2-羥乙基)-胺，或雜環族鹼，例如N-乙基-六氫吡啶或N,N'-

二甲基六氫吡咔之銨鹽。鹽之混合物是可能的。

具有酸性與鹼性基團之化合物，可形成內鹽。

為達單離或純化之目的，以及在進一步作為中間物使用之化合物之情況中，亦可使用藥學上無法接受之鹽，例如苦味酸鹽。但是，只有藥學上可接受之無毒性鹽可用於治療目的，因此，此等鹽係為較佳的。

有機部份基團R較佳為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜環基、未經取代或經取代之環烷基或未經取代或經取代之環烯基；較佳為未經取代之烷基。

"經取代"，無論在何處用於部份基團，係意謂在個別部份基團中之一或多個氫原子，尤其是至高5個，更尤其是至高三個氫原子，係互相獨立地被其相應數目之取代基置換，其較佳係獨立選自包括低碳烷基，例如甲基、乙基或丙基，鹵基低碳烷基，例如三氟甲基，C_6-C_{16}-芳基，尤其是苯基或萘基(其中C_6-C_{16}-芳基，尤其是苯基或萘基，係為未經取代，或被一或多個，尤其是至高三個部份基團取代，該基團係選自鹵素、羧基、低碳烷氧羰基、羥基、低碳烷氧基、苯基-低碳烷氧基、低碳烷醯氧基、低碳烷醯基、胺基、N-低碳烷胺基、N,N-二低碳烷胺基、N-苯基-低碳烷胺基、N,N-雙(苯基-低碳烷基)-胺基、低碳烷醯基胺基、鹵基，鹵基低碳烷基，例如三氟甲基，磺酸基、胺磺醯基、胺甲醯基、N-低碳烷基-胺甲醯基，N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基，譬如N-(2-

羥乙基)-胺甲醯基，氰基、氰基-低碳烷基及硝基，C_3-C_{10}環烷基，尤其是環丙基或環己基，羥基-C_3-C_8-環烷基，譬如羥基環己基，雜環基，具有5或6個環原子，及1至3個環雜原子，選自O、N及S，尤其是六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡咔基，尤其是六氫吡咔-1-基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉-1-基，羥基，低碳烷氧基，例如甲氧基，鹵基低碳烷氧基，尤其是2,2,2-三氟乙氧基，苯基-低碳烷氧基，胺基-低碳烷氧基，譬如2-胺基乙氧基；低碳烷醯氧基，羥基-低碳烷基，譬如羥甲基或2-羥乙基，胺基、N-低碳烷胺基、N,N-二低碳烷胺基、N-苯基-低碳烷胺基、N,N-雙(苯基-低碳烷基)-胺基，低碳烷醯基胺基，尤其是乙醯胺基、苯甲醯胺基、胺甲醯基-低碳烷氧基、N-低碳烷基胺甲醯基-低碳烷氧基或N,N-二低碳烷基胺甲醯基-低碳烷氧基、甲脒基、N-羥基-甲脒基、胍基，胺基-低碳烷基，譬如胺基甲基或2-胺基乙基，甲脒基-低碳烷基，譬如2-甲脒基乙基，N-羥基甲脒基-低碳烷基，譬如N-羥基-甲脒基-甲基或-2-乙基，鹵素，例如氟基、氯基、溴基或碘基，羧基，低碳烷氧基羰基，苯基-、萘基-或茀基-低碳烷氧基羰基，譬如苄氧羰基，低碳烷醯基，磺酸基，低碳烷磺醯基，例如甲烷磺醯基(CH_3-$S(O)_2$-)、膦酸基(-P(=O)$(OH)_2$)、羥基-低碳烷氧基磷醯基或二低碳烷氧基磷醯基、胺甲醯基、單-或二-低碳烷基胺甲醯基、單-或二-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基、胺磺醯基、單-或二-低碳烷胺基磺醯基、硝基，氰基-低碳烷基，譬如氰基甲基，及氰基。無庸贅述，取代基僅在其化學上可行之位置處，熟

諳此藝者能夠在無需不適當費力下，決定(無論是實驗上或理論上)何種取代可行，而何者不可行。例如，具有自由態氫之胺基或羥基，若結合至具有不飽和(例如烯烴)鍵結之碳原子，則可能是不安定的。

烷基較佳係具有至高20，更佳為至高12個碳原子，且為線性或分枝一或多次；較佳為低碳烷基，尤其是C_1-C_4-烷基，特別是甲基、乙基或正-丙基。烷基為未經取代，或較佳係被一或多個取代基取代，取代基獨立選自上文在"經取代"中所提及者。未經取代之烷基，較佳為低碳烷基，係尤佳地作為有機部份基團R。

在相應於經取代烷基之部份基團中，羥基-低碳烷基，尤其是2-羥乙基，及／或鹵基-低碳烷基，尤其是三氟甲基或2,2,2-三氟乙基係為尤佳的。

烯基較佳為具有一或多個雙鍵之部份基團，且較佳係具有2至20，更佳為至高12個碳原子；其係為線性或分枝一或多次(儘可能，鑒於碳原子數)。較佳為C_2-C_7-烯基，尤其是C_3-C_4-烯基，譬如烯丙基或巴豆基。烯基可為未經取代或經取代，尤其是被一或多個，更尤其是至高三個上文在"經取代"中所提及之取代基取代。取代基，譬如胺基或羥基(具有自由態可解離氫)，較佳係未結合至參與雙鍵之碳原子，以及其他不足夠安定之取代基，較佳係被排除在外。未經取代之烯基，特別是C_2-C_7-烯基，為較佳。

炔基較佳為具有一或多個參鍵之部份基團，且較佳係具有2至20，更佳為至高12個碳原子；其係為線性或分枝一或多

次(儘可能，鑒於碳原子數)。較佳為C_2-C_7-炔基，尤其是C_3-C_4-炔基，譬如乙炔基或丙-2-基。炔基可為未經取代或經取代，尤其是被一或多個，更尤其是至高三個上文在"經取代"中所提及之取代基。取代基，譬如胺基或羥基(具有自由態可解離氫)，較佳係不結合至參與參鍵之碳原子，以及其他不足夠安定之取代基，較佳係被排除在外。未經取代之炔基，特別是C_2-C_7-炔基，為較佳。

芳基較佳係具有不超過16個碳原子之環系統，較佳為單-、二-或三-環狀，且為未經取代，或較佳係如上文在"經取代"中所定義者經取代。芳基較佳係選自苯基、萘基、茚基、藍香油烴基及蒽基，且較佳係於各情況中為未經取代，或為低碳烷基，尤其是甲基、乙基或正-丙基，鹵基(尤其是氟基、氯基、溴基或碘基)、鹵基低碳烷基(尤其是三氟甲基)、羥基、低碳烷氧基(尤其是甲氧基)、鹵基低碳烷氧基(尤其是2,2,2-三氟乙氧基)、胺基-低碳烷氧基(尤其是2-胺基-乙氧基)、低碳烷基(尤其是甲基或乙基)胺甲醯基、N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基(尤其是N-(2-羥乙基)-胺甲醯基)及/或胺磺醯基取代之芳基，尤其是相應經取代或未經取代之苯基。

雜環基較佳為雜環族基團，在結合環中係為不飽和、飽和或部份飽和，且較佳為單環狀，或在本發明之較廣義方面為雙環狀或三環狀環；具有3至24，更佳為4至16個環原子；其中至少在結合至式I或I*之分子基團之環中，一或多個，較佳為一至四個，尤其是一或兩個碳環原子，係被選自

包括氮、氧及硫之雜原子置換，該結合環較佳係具有4至12，尤其是5至7個環原子；雜芳基係為未經取代或被一或多個，尤其是1至3個取代基取代，取代基獨立選自包括上文在"經取代"中所定義之取代基；雜芳基尤其是選自包括環氧乙烷基、一氮三圜基、1,2-氧硫伍圜基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、哌喃基、硫代哌喃基、噻嗯基、異苯并呋喃基、苯并呋喃基、吃烯基、2H-吡咯基、吡咯基、二氫吡咯基、四氫吡咯基、咪唑基、四氫咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、吡咁基、四氫吡唑基、哌喃醯基、噻唑基、異噻唑基、二噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡咁基、嘧啶基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡咁基，尤其是六氫吡咁-1-基，嗒咁基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉基，硫代嗎福啉基，尤其是硫代嗎福啉基，吲咁基、異吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、香豆基、吲唑基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4H-喹咁基、異喹啉基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并硫苯基、二苯并硫苯基、呔咁基、唻啶基、喹噁基、喹唑啉基、啡啉基、喋啶基、咔唑基、β-咔啉基、啡啶基、吖啶基、呫啶基、啡啉基、呋呫基、啡噻咁基、啡噁咁基、吃烯基、異吃基及吃基，各此等基團係為未經取代或被一至兩個基團取代，取代基選自包括低碳烷基，尤其是甲基或第三-丁基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，及鹵基，尤其是溴基或氯基。未經取代之雜環基，尤其是六氫吡啶

基、六氫吡咔基、硫代嗎福啉基或嗎福啉基為較佳。

環烷基較佳為C_3-C_{10}-環烷基，尤其是環丙基、二甲基環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基，環烷基係為未經取代，或被一或多個，尤其是1至3個取代基取代，獨立選自包括上文在"經取代"中所定義之取代基。

環烯基較佳為C_5-C_{10}-環烯基，尤其是環戊烯基、環己烯基或環庚烯基，環烯基係為未經取代，或被一或多個，尤其是1至3個取代基取代，獨立選自包括上文在"經取代"中所定義之取代基。

無機部份基團較佳為鹵素、羥基、胺基或硝基。

以虛(插入)線表示且結合$(CH_2)_p$之鍵結，若p為2或3則存在，或若p為零則不存在。

有機部份基團較佳為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之烯基、未經取代或經取代之炔基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜環基、未經取代或經取代之環烷基或未經取代或經取代之環烯基、未經取代或經取代之烷氧基、未經取代或經取代之烯氧基、未經取代或經取代之炔氧基、未經取代或經取代之芳氧基、未經取代或經取代之雜環基氧基、未經取代或經取代之環烷基氧基或未經取代或經取代之環烯基氧基或未經取代或經取代之烷胺基、未經取代或經取代之烯基胺基、未經取代或經取代之炔基胺基、未經取代或經取代之芳胺基、未經取代或經取代之雜環基胺基、未經取代或經取代之環烷胺基或未經取代或經取代之環烯基胺基。

有機部份基團較佳為烷基，尤其是低碳烷基，譬如甲基、乙基或丙基，鹵基低碳烷基，譬如三氟甲基，低碳烷氧基，譬如甲氧基，鹵基低碳烷氧基，譬如2,2,2-三氟乙氧基，鹵基，譬如氯基或溴基，苯基，苯基胺基，羥苯基-胺基，譬如4-羥苯基胺基，胺基-低碳烷基-氧基苯基胺基，譬如[4-(2-胺基乙基)氧基]-苯基-胺基，胺甲醯基苯基-胺基，譬如4-胺磺醯基-苯基胺基，[N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基]-苯基-胺基，譬如{N-[4-(2-羥乙基)胺甲醯基]-苯基}-胺基，5-或6-員飽和雜環基，具有1或2個雜原子，選自包括N、O及S，尤其是六氫吡啶基，譬如六氫吡啶-1-基，六氫吡咔基，譬如六氫吡咔-1-基，嗎福啉基，譬如嗎福啉并，或其他硫代嗎福啉基，譬如硫代嗎福啉并。

鹼性有機部份基團為選自如本文中所予之有機部份基團定義，且具有鹼性(鹼)性質之部份基團。鹼性有機部份基團較佳為六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡啶基-低碳烷基，尤其是六氫吡啶-1-基甲基，低碳烷基六氫吡咔基，尤其是4-甲基-六氫吡咔-1-基或4-乙基-六氫吡咔-1-基，或低碳烷基六氫吡咔基-低碳烷基，尤其是4-甲基-六氫吡咔-1-基甲基或4-乙基-六氫吡咔-1-基甲基。

若R_1、R_2及R_3之任兩個一起形成經由氧原子結合之低碳次烷基-二氧基橋基，則該橋基較佳為亞甲二氧基(O-CH_2-O)或次乙二氧基(O-CH_2-CH_2-O)，經由氧原子結合至毗鄰碳原子，而此等部份基團之其餘一個係為氫或如上述之無機或有機部份基團。

"治療酪胺酸蛋白激酶依賴性疾病"一詞，係指預防或較佳為治療(包括治標及／或治癒)處理該疾病，尤其是下文指出之疾病。

在隨後指出"用途"一詞之情況中，此係個別包括任何一或多種下列本發明具體實施例：於治療(尤其是酪胺酸)蛋白激酶依賴性疾病上之用途，製造醫藥組合物以用於治療該疾病之用途，二芳基脲衍生物在治療該疾病上之使用方法，包含二芳基脲衍生物以治療該疾病之醫藥製劑，及用於治療該疾病之二芳基脲衍生物，若未另外述及，則按適當與權宜方式而定。特定言之，欲被治療之疾病，且因此對於式I或I*化合物之用途為較佳者，係選自下文指出之(尤其是酪胺酸)蛋白激酶依賴性("依賴性"亦意謂"被支持"，不只是"僅僅依賴")疾病，尤其是相應增生疾病，更尤其是依賴ras、Abl、VEGF-受體酪胺酸激酶、Flt3及／或Bcr-Abl活性之疾病，尤其是下文在此等特定酪胺酸蛋白激酶中所指出之疾病。其他吾人感興趣之激酶包括PDGF受體、c-KIT或EphB4受體。

於實例中，在新穎式I或I*二芳基脲衍生物，或其鹽，或新穎式I或I*化合物中，其附帶條件是，若X為NH，則各R_4，與其他係獨立為不個別經由-C(=O)-、-C(NR)-或-S(O_2)-橋基結合至式I或I*其餘部份之取代基，意謂該取代基係致使其不包含任何此等橋基。較佳為上文與下文如"有機部份基團"所予之取代基。

二芳基脲衍生物，尤其是式I或I*化合物，具有有價值之

藥理學性質，並可用於治療蛋白激酶依賴性疾病，尤其是酪胺酸蛋白激酶依賴性，例如作為藥物以治療增生疾病。

本發明化合物作為c-Abl蛋白質-酪胺酸激酶活性之抑制劑之功效，可按下述証實：

活體外酶檢測係在96-井板中，以過濾結合檢測進行，如由Geissler等人在Cancer Res. 1992；52：4492-4498中所述，具有下述修正。c-Abl之His-標記之激酶功能部位，係在桿狀病毒/Sf9系統中無性繁殖與表現，如由Bhat等人在J. Biol. Chem. 1997；272：16170-16175中所述。37 kD (c-Abl激酶)蛋白質係於鈷金屬螯合物管柱，接著於陰離子交換管柱上，藉由兩步驟程序純化，具有1-2毫克/升Sf9細胞之產率(Bhat等人，引述之參考資料)。c-Abl激酶之純度，在柯麥西(Coomassie)藍色染色後，當藉由SDS-PAGE判斷，係>90%。此檢測含有(總體積為30微升)：c-Abl激酶(50毫微克)，20 mM Tris • HCl, pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 10 μM Na_3VO_4, 1 mM DTT及0.06 μCi/檢測[γ^{33}P]-ATP (5 μM ATP)，使用30微克/毫升聚-Ala, Glu, Lys, Tyr-6：2：5：1(聚-AEKY, Sigma P1152)，於1% DMSO存在下。藉由添加10微升250 mM EDTA使反應終止，並將30微升反應混合物轉移至Immobilon-PVDF薄膜(Millipore, Bedford, MA, USA)上，該薄膜係預先以甲醇浸泡5分鐘，以水沖洗，然後以0.5% H_3PO_4浸泡5分鐘，及裝載在具有經切斷真空來源之真空歧管上。在將所有試樣加點樣後，連接真空，並將各井以200微升0.5% H_3PO_4沖洗。移除薄膜，並於振盪器上，以0.5% H_3PO_4洗滌(4次)及以乙醇一次。於環境溫度下乾燥後，裝載於Packard TopCount 96-井框架中，

並添加10微升／井Microscint TM (Packard)，計數薄膜。使用此試驗系統，式I或I*化合物顯示抑制之IC_{50}值在0.001至100 μM之範圍內，通常在0.05與5 μM之間。

VEGF-所引致受體自磷酸化作用之抑制，可以其他活體外實驗，在細胞中確認，譬如經轉染之CHO細胞，其係永久地表現人類VEGF-R2受體(KDR)，其係在6-井細胞培養板中，被接種於完全培養基(具有10%牛胎兒血清=FCS)中，並在37℃及5% CO_2下培養，直到其顯示約80%匯合為止。然後，將欲被測試之化合物在培養基(未使用FCS，使用0.1%牛血清白蛋白)中稀釋，並添加至細胞中(對照組包含未具有待測化合物之培養基)。在37℃下培養兩小時後，添加重組VEGF；最後VEGF濃度為20毫微克／毫升。於37℃下進一步培養五分鐘後，將細胞以冰冷PBS(磷酸鹽緩衝之鹽水)洗滌兩次，且立即在每井100微升溶胞緩衝劑中溶解。接著，使溶胞產物離心，以移除細胞核，並使用市售蛋白質檢測(BIORAD)測定上層清液之蛋白質濃度。然後，可將溶胞產物無論是立即使用，或若必要則儲存於-20℃下。

進行夾層ELISA，以度量VEGF-R2磷醯化作用：使VEGF-R2之單株抗體(例如Mab 1495.12.14；由H. Towbin, Novartis製備，或相當之單株抗體)固定於黑色ELISA板(得自Packard之OptiPlate™ HTRF-96)上。然後，洗滌此板，並將其餘自由蛋白質結合位置，以在具有Tween 20®(聚氧化次乙基(20)花楸聚糖單月桂酸酯，ICI/Uniquema)(PBST)之磷酸鹽緩衝鹽水中之3% TopBlock®(Juro, 目錄# TB232010)飽和。然後，將細胞溶胞產物

(每井20微克蛋白質)在此等板上，於4℃下，和已與鹼性磷酸酶偶合之抗磷酸酪胺酸抗體(PY20：AP，得自Zymed)一起培養過夜。然後使用發光AP受質(CDP-Star,立即可用,具有祖母綠II；應用生物系統公司)証實(此板再一次洗滌及)抗磷酸酪胺酸抗體對已捕獲磷醯基化受體之結合。發光係在Packard TopCount微板閃爍計數器上度量。於正對照組(以VEGF刺激)與負對照組(未以VEGF刺激)之信號間之差異，係相應於VEGF-所引致之VEGF-R2磷醯化作用(=100%)。所測試物質之活性係以VEGF-所引致之VEGF-R2磷醯化作用之抑制百分比計算，其中引致最大抑制一半之物質濃度，係被定義為IC_{50}(50%抑制之抑制劑量)。此處之式I或I*化合物顯示IC_{50}在0.0003至20 μM之範圍內，較佳係在0.001與10 μM之間。

以類似方式，VEGF-R1抑制可按下述証實：此項試驗係使用Flt-1 VEGF受體酪胺酸激酶進行。詳細程序如下：將30微升激酶溶液(10毫微克Flt-1之激酶功能部位,Shibuya等人,致癌基因5, 519-24 (1990)) 在20 mM Tris-HCl, pH 7.5, 3 mM二氯化錳($MnCl_2$), 3 mM氯化鎂($MgCl_2$), 10 mM釩酸鈉,0.25毫克/毫升聚乙二醇(PEG) 20 000, 1 mM二硫基蘇糖醇及3微克/毫升聚(Glu, Tyr) 4: 1 (Sigma公司, Buchs, Switzerland), 8 μM [^{33}P]-ATP (0.2 μCi), 1%二甲亞碸及0至100 μM欲被測試之式I或I*化合物中，於室溫下一起培養10分鐘。然後，藉由添加10微升0.25 M乙二胺四醋酸酯(EDTA) pH 7，使反應終止。使用多通道分配器(LAB系統,USA)，將20微升液份施加至PVDF(=聚二氟乙烯)Immobilon P薄膜(Millipore, USA)，經過Millipore微滴定過濾歧管

，並連接至真空。在完全排除液體後，將薄膜在含有0.5%磷酸(H_3PO_4)之浴液中，連續洗滌4次，並以乙醇一次，各培養10分鐘，同時振盪，然後裝載在Hewlett Packard TopCount歧管上，且於添加10微升Microscint®(β-閃爍計數器液體)後，度量放射活性。IC_{50}值係藉由各化合物在三種條件(通常為0.01、0.1及1微莫耳)中之抑制百分比之線性回歸分析測得。可以式I或I*化合物發現之IC_{50}值，係在0.01至100 μM之範圍內，較佳係在0.01至50 μM之範圍內。

Flt3激酶抑制係按下述測定：使用桿狀病毒供應載體pFbacG01 (GIBCO)以產生表現人類Flt-3細胞質激酶功能部位之胺基酸區域胺基酸563-993之重組桿狀病毒。Flt-3細胞質功能部位之編碼順序，係藉由得自人類c-DNA庫(Clontech)之PCR放大。經放大之DNA片段與pFbacG01載體係被製成對於經由以BamH1與Hindlll消化而連接可相容。此等DNA片段之連接會造成桿狀病毒供體質粒Flt-3 (1.1)。病毒之產生，蛋白質在Sf9細胞中之表現，及GST-融合蛋白質之純化，係按下述進行：病毒之產生：使含有Flt-3激酶功能部位之轉移載體(pFbacG01-Flt-3)轉染至DH10Bac細胞系(GIBCO)中，並將已轉染之細胞覆蓋在選擇性瓊脂板上。未插入融合順序至病毒基因組(由細菌所攜帶)之菌落，係為藍色。選取單一白色菌落，並藉由標準質粒純化程序，自細菌單離出病毒DNA(桿狀病毒基因組)。然後，使用Cellfectin試劑，以病毒DNA，使Sf9或Sf21細胞(美國培養物類型收集處)轉染在燒瓶中。

在Sf9細胞中小規模蛋白質表現之測定：含病毒培養基係

從已轉染之細胞培養物中收集，並用於感染，以增加其滴定度。將兩次感染後所獲得之含病毒培養基，使用於大規模蛋白質表現。對大規模蛋白質表現，係將100平方公分圓形組織培養板以5 x 10^7個細胞／板接種，並以1毫升含病毒培養基(約5 MOI)感染。3天後，自該板刮除細胞，並在500 rpm下離心5分鐘。使得自10-20, 100平方公分板之細胞丸粒再懸浮於50毫升冰冷溶胞緩衝劑(25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF)中。將細胞在冰上攪拌15分鐘，然後在5000 rpms下離心20分鐘。

GST-標記蛋白質之純化：將已離心之細胞溶胞產物裝填於2毫升谷胱甘肽-瓊脂糖管柱(Pharmacia)上，並以10毫升25 Mm Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl洗滌三次。然後，藉由10次施加(各1毫升)25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 10 mM還原谷胱甘肽, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10%甘油，將GST-標記之蛋白質溶離並儲存於-70℃下。

酶活性之度量：使用經純化GST-Flt-3之酪胺酸蛋白激酶檢測，係在含有200-1800毫微克酶蛋白質(依比活性而定), 20 mM Tris-HCl, pH 7.6, 3 mM $MnCl_2$, 3 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 10 μM Na_3VO_4, 3微克／毫升聚(Glu,Tyr) 4：1, 1% DMSO, 8.0 μM ATP及0.1 μCi [γ^{33}P] ATP之最後體積30微升中進行。活性係於抑制劑存在或不存在下，藉由度量得自[γ^{33}P]ATP之^{33}P進入聚(Glu,Tyr)受質之併入量進行檢測。此檢測(30微升)係在96-井板中，於環境溫度下，在文所述之條件下進行20分鐘，並藉由添加20微升125 mM EDTA終止。接著，將40微升反應混合物轉移至

Immobilon-PVDF 薄膜 (Millipore, Bedford, MA, USA) 上，該薄膜係預先以甲醇浸泡 5 分鐘，以水沖洗，然後以 0.5% H_3PO_4 浸泡 5 分鐘，並裝載在具有經切斷真空來源之真空歧管上。在將所有試樣加點樣後，連接真空，並將各井以 200 微升 0.5% H_3PO_4 沖洗。移除薄膜，並在振盪器上，以 1.0% H_3PO_4 洗滌 4 x，以乙醇一次。於環境溫度下乾燥後，裝載在 Packard TopCount 96-井框架上，並添加 10 微升 / 井 Microscint TM (Packard)，將薄膜計數。IC_{50} 值係在四種濃度 (通常為 0.01 、 0.1 、 1 及 10 μM) 下，重複藉由各化合物抑制百分比之線性回歸分析計算而得。一單位蛋白激酶活性係被定義為每分鐘每毫克蛋白質，在 37℃ 下，1 毫微莫耳 ^{33}P ATP，從 [γ^{33}P] ATP 被轉移至受質蛋白質。此處之式 I 或 I* 化合物顯示 IC_{50} 值在 0.005 與 20 μM 間之範圍內，較佳係在 0.01 與 10 μM 之間。

Bcr-Abl 抑制可藉由捕獲 ELISA 測定，如下：以 p210 Bcr-Abl 表現載體 pGDp210Bcr/Abl 轉染之老鼠髓樣原粒子細胞系 32Dcl3 (32D-bcr/abl)，係得自 J Griffin (Bazzoni 等人, J. Clin Invest. 98, 521-8 (1996)；Zhao 等人, 血液 90, 4687-9 (1997))。此等細胞係以構成上活性之 abl 激酶表現融合 bcr-abl 蛋白質，並使獨立生長因子增生。使細胞在 RPMI 1640 (AMIMED；目錄 # 1-41F01), 10% 牛胎兒血清, 2 mM 麩醯胺 (Gibco)(" 完全培養基 ") 中擴張，及經由使每小玻瓶 2 x 10^6 個細胞在冷凍培養基 (95% 牛胎兒血清, 5% 二甲亞碸 (SIGMA, D-2650)) 中之液份冷凍，製備工作儲備液。於解凍後，細胞係在最高 10-12 次繼代期間，使用於此等實驗。將得自 Upstate 生物技術之抗體抗 -abl SH3 功能部位目錄 # 06-

466，用於ELISA。為偵測bcr-abl磷醯化作用，使用以鹼性磷酸酶(PY10(AP))標識，而得自ZYMED之抗-磷酸酪胺酸抗體Ab PY20(目錄#03-7722)。使用呈甲烷磺酸鹽(單甲烷磺酸鹽)形式之(N-{5-[4-(4-甲基-六氫吡哄基-甲基)-苯甲醯基醯胺基]-2-甲基苯基}-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺(STI571)(以Gleevec®或Glivec®銷售,Novartis)，作為比較與參考化合物。在DMSO中製備10 mM儲備溶液，並儲存於-20℃下。關於細胞檢測，係將儲備溶液以兩步驟(1：100與1：10)，稀釋於完全培養基中，而產生10 μM之起始濃度，接著為在完全培養基中之一序列三倍稀釋液之製備。使用此程序未遭遇溶解度問題。式I或I*待測化合物係以類似方式處理。關於此檢測，係將50微升中之200,000個32D-bcr/abl細胞，以每井接種在96井圓形底部組織培養板中。將每井50微升待測化合物之序列三倍稀釋液，以一式三份，添加至細胞中。待測化合物之最後濃度範圍，係從例如5 μM降至0.01 μM。使用未經處理細胞作為對照組。將此化合物在37℃，5% CO_2下，與細胞一起培養90分鐘，接著為組織培養板在1300 rpm (Beckman GPR離心機)下之離心分離，及藉由小心吸出，移除上層清液，小心不要移除任何粒狀細胞。藉由添加150微升溶胞緩衝劑(50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM氯化鈉, 5 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% NP-40(非離子性清潔劑, Roche診斷劑GmbH, Mannheim, Germany), 2 mM原釩酸鈉, 1 mM氟化苯基甲磺醯, 50微克/毫升抑肽酶及80微克/毫升亮肽素)，使細胞丸粒溶解，且無論是立即用於ELISA或冷凍儲存於-20℃下，直到使用為止。

將抗-abl SH3功能部位抗體，以每井200毫微克，在50微升PBS中，塗覆至黑色ELISA板(Packard HTRF-96黑色板；6005207)，在4℃下過夜。以含有0.05% Tween 20 (PBST)與0.5% TopBlock (Juro, 目錄#TB232010)之200微升/井PBS洗滌3x後，將殘留蛋白質結合位置以200微升/井PBST, 3% TopBlock，在室溫下阻斷4小時，接著以未經處理或經待測化合物處理細胞之50微升溶胞產物(每井20微克全部蛋白質)在4℃下培養3-4小時。3x洗滌後，添加50微升/井PY20(AP)(ZYMED)，在阻斷緩衝劑中稀釋至0.5微克/毫升，並培養過夜(4℃)。對所有培養步驟，係將板以板封閉器(Costar, 目錄#3095)覆蓋。最後，將板以洗滌緩衝劑另外洗滌三次，及以去離子水一次，然後添加90微升/井具有祖母綠II之AP受質CPDStar RTU。將目前以Packard Top-Seal™-A板封閉器(目錄# 6005185)密封之板，在室溫下，於黑暗中培養45分鐘，並以Packard TopCount微板閃爍計數器(頂部計數器)，藉由度量每秒之計數(CPS)，將發光定量。對於ELISA之最後最佳化變型，將在96井組織培養板中生長、處理及溶解細胞之50微升溶胞產物，自此等板直接轉移至ELISA板，該ELISA板係預先塗覆50毫微克/井得自Upstate之兔子多株抗-abl SH3功能部位AB 06-466。抗-磷酸酪胺酸AB PY20 (AP)之濃度，可降至0.2微克/毫升。以發光受質洗滌、阻斷及培養，均如上述。定量係按下述達成：計算關於以未經處理32D-bcr/abl細胞之溶胞產物所獲得之ELISA示值讀數(CPS)與關於檢測背景(所有成份，但未具有細胞溶胞產物)之示值讀數間之差異，並取為100%，反映出存在於此

等細胞中之構成上磷醯基化bcr-abl蛋白質。化合物在bcr-abl激酶活性中之活性，係以bcr-abl磷醯化作用之降低百分比表示。IC_{50}之數值係由劑量回應曲線，藉由圖形內或外推法測得。此處之式I或I*化合物，較佳係顯示IC_{50}值在20 nM至200 μM之範圍內。

另外或代替抑制上文所提及之蛋白激酶，式I或I*化合物亦會抑制其他涉及藉由營養因子所媒介訊息傳遞之酪胺酸蛋白激酶，例如src激酶族群之激酶，譬如尤其是c-Src激酶，PDGF受體酪胺酸蛋白激酶族群之成員，例如PDGF受體(PDGF-R)、c-Kit、VEGF-R及/或FGF-R；其在動物中，尤其是哺乳動物細胞，包括人類細胞，於生長調節與轉變上，全部均扮演一項角色。適當檢測係描述於Andrejauskas-Buchdunger等人, Cancer Res. 52, 5353-8 (1992)中。

根據本發明可使用之二芳基脲衍生物，尤其是式I或I*化合物，其會抑制所提及之蛋白激酶活性，尤其是上文與下文所提及之酪胺酸蛋白激酶，因此其可用於治療蛋白激酶依賴性疾病。蛋白激酶依賴性疾病尤其是增生疾病，較佳為良性或尤其是惡性腫瘤(例如腎臟、肝臟、腎上腺、膀胱、乳房、胃、卵巢、結腸、直腸、前列腺、胰臟、肺臟、陰道或甲狀腺之癌瘤，肉瘤，神經膠質母細胞瘤及，頸部與頭部之許多腫瘤，以及白血病)。其能夠致使腫瘤退化，且防止腫瘤轉移形成，及(亦為微)轉移之生長。此外，其可被使用於表皮過度增生(例如牛皮癬)，前列腺增生，及治療腫瘤形成，尤其是具上皮特性者，例如乳房癌。亦可

使用式I或I*化合物，以治療免疫系統疾病，就涉及數種或尤其是個別酪胺酸蛋白激酶者而論；再者，式I或I*化合物亦可用於治療中樞或末梢神經系統之疾病，其中係涉及藉由至少一種酪胺酸蛋白激酶，尤其是選自明確地提及者之訊息傳遞。

p21ras致癌基因為人類固體癌症之發展與進展之一種主要助長因素，且係在所有人類癌症之30%中突變。內源GTPase活性，若在ras突變癌細胞中減輕，則會媒介構成生長訊息至下游效應子，譬如raf激酶。因此，抑制raf激酶發出訊息途徑，可用於抑制活性ras之作用。根據本發明可使用之二芳基脲衍生物，尤其是式I或I*化合物，作為ras抑制劑，因此尤其適於治療與ras過度表現或過度活性有關聯之疾病。

血管內皮生長因子受體-2 (VEGF-R2；KDR)係選擇性地表現於主要血管內皮上，且為正常血管發展所必須。為生長超過最小尺寸，腫瘤必須產生新血管供應處。血管生成，或新血管之萌發，為固態腫瘤生長上之中樞過程。對許多癌症而言，腫瘤血管形成之程度係為負面預後指標，表示攻擊性疾病，及增加轉移之可能性。為瞭解與腫瘤有關聯血管生成分子基礎之最近努力，已確認數種可能治療標的，包括血管原因子血管內皮生長因子(VEGF)之受體酪胺酸激酶(參閱Zeng等人, J. Biol. Chem. 276(35), 32714-32719 (2001))。根據本發明可使用之二芳基脲衍生物，尤其是式I或I*化合物，作為KDR抑制劑，因此尤其適於治療與VEGF受體酪胺酸激酶過度表現有關聯之疾病。在此等疾病中，尤其是視網膜病

、與老化有關聯之斑點變性、牛皮癬、血管母細胞瘤、血管瘤、動脈硬化，炎性疾病，譬如風濕性或風濕炎性疾病，尤其是關節炎，譬如風濕性關節炎，或其他慢性炎性病症，譬如慢性氣喘，動脈或移植後動脈粥瘤硬化，子宮內膜組織異位形成，及尤其是贅瘤疾病，例如所謂固態腫瘤(尤其是胃腸道、胰臟、乳房、胃、子宮頸、膀胱、腎臟、前列腺、卵巢、子宮內膜、肺臟、腦部之癌症，黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、頭部與頸部之鱗狀細胞癌，惡性胸膜間皮瘤，淋巴瘤或多發性骨髓瘤)與液體腫瘤(例如白血病)，係為尤其重要的。

Flt3(似FMD酪胺酸激酶)尤其是表現在造血原粒子細胞中，及在淋巴樣與髓樣系列之原粒子中。Flt3基因之迷行表現已被記載於成人與童年白血病中，包括AML(急性骨髓性白血病)、具有三家系脊髓發育不良之AML(AML/TMDS)、ALL(急性淋巴胚細胞白血病)、CML(慢性骨髓性白血病)及脊髓發育不良徵候簇(MDS)，因此其係為欲以式I或I*化合物治療之較佳疾病。於Flt3中之活化突變型，已被發現於大約25至30%之患有AML之病人中。因此，關於Flt3在人類白血病中之角色，有累積証據，而根據本發明可使用之二芳基脲衍生物，尤其是式I或I*化合物，作為Flt3抑制劑，尤其可用於治療此類型之疾病(參閱Tse等人，白血病15(7), 1001-1010 (2001)；Tomoki等人，Cancer Chemother. Pharmacol. 48(補充1), S27-S30 (2001)；Birkenkamp等人，白血病15(12), 1923-1921 (2001)；Kelly等人，腫瘤形成99(1), 310-318 (2002))。

在慢性骨髓性白血病(CML)中，於造血幹細胞(HSC)中之相互平衡染色體移位作用，會產生BCR-ABL雜種基因。後者係使致癌基因Bcr-Abl融合蛋白質編碼。雖然ABL會使緊密地調節之蛋白質酪胺酸激酶編碼，其在調節細胞增生、黏附及細胞凋零上，扮演一項基本角色，但BCR-ABL融合基因係以構成上活化之激酶編碼，其會轉變HSC，以產生一種表現型，顯示失調之無性繁殖增生，降低黏附至骨髓基質之能力，及降低對致突變刺激之細胞凋零回應，這使其能夠漸進地蓄積更多惡性轉變。所形成之粒性細胞未能發展成為成熟淋巴細胞，且被釋入循環中，導致缺乏成熟細胞及增加對感染之易感染性。Bcr-Abl之ATP-競爭性抑制劑已被描述，其會阻止激酶活化有絲分裂原與抗細胞凋零途徑(例如P-3激酶與STAT5)，導致BCR-ABL表現型細胞死亡，於是提供針對CML之有效治療。根據本發明可使用之二芳基脲衍生物，尤其是式I或I*化合物，作為Bcr-Abl抑制劑，因此尤其適於治療與其過度表現有關聯之疾病，尤其是白血病，譬如CML或ALL之白血病。

式I或I*化合物，鑒於其作為PDGF受體抑制劑之活性，亦尤其適於治療增生疾病，尤其是小肺癌、動脈粥瘤硬化、血栓形成、牛皮癬、硬皮病或纖維變性。

亦有實驗証實式I或I*化合物於活體內之抗腫瘤活性：測試活體內抗腫瘤活性，例如使用乳房癌細胞系，譬如人類雌激素依賴性乳房癌MCF-7 (ATCC： HTB22)或ZR-75-1 (ATCC：CRL1500)，或雌激素非依賴性乳房癌MDA-MB468 (ATCC: HTB132)

或 MDA-MB231 (ATCC： HTB26)；結腸癌細胞系，譬如結腸癌 Colo 205 (ATCC： CCL222)；神經膠質母細胞瘤細胞系，譬如神經膠質母細胞瘤 U-87MG (ATCC: HTB14) 或 U-373MG (ATCC: HTB17)；肺癌細胞系，譬如"小細胞肺癌" NCI-H69 (ATCC： HTB119) 或 NCI-H209 (ATCC： HTB172) 或肺癌 NCI-H596 (ATCC： HTB178)；皮膚腫瘤細胞系，譬如黑色素瘤 Hs294T (ATCC： HTB140) 或 A375 (ATCC： CRL1619)；得自生殖泌尿系統之腫瘤細胞系，譬如卵巢癌 NIH-Ovcar3 (ATCC： HTB161)，以及前列腺癌 DU145 (ATCC： HTB81) 或 PC-3 (ATCC： CRL1435)，或膀胱癌 T24 (ATCC： HTB4)；上皮癌，譬如上皮癌 KB31；或(尤其是關於白血病) K562 細胞 (美國培養物類型收集處, Mannassas, VA) 或人類 CFU-G 細胞 (CFU-G 表示粒性細胞菌落形成單位 (granulocyte colony forming unit)，且其係表示早期但交付之粒性細胞形成先質細胞，其係在血流或骨髓中循環)，其每一個係被移植至雌性或雄性 Balb/c 無毛老鼠中。其他細胞系包括白血病細胞系，譬如 K-562、SUPB15、MEG01、Ku812F、MOLM-13、BaF3、CEM/0、JURKAT/0 或 U87MG。

腫瘤係在皮下注射個別細胞(最少 2×10^6 個細胞在 100 毫升磷酸鹽緩衝生理食鹽水中)至載體老鼠(例如每細胞系 4-8 隻老鼠)中之後獲得。在開始治療之前，所形成之腫瘤係連續地經過至少三次後續移植。腫瘤碎片(各約 25 毫克)係使用 13-號套針針頭，在供移植之 Forene 麻醉 (Abbott, Switzerland) 下，以皮下注入動物左腰窩中。以雌激素依賴性腫瘤移植之老鼠，係另外供應雌激素丸粒 (1.0 公分管子，具有適於醫療目的

之品質，Dow化學品，具有5毫克雌二醇，Sigma)。此治療係以例行方式開始(意即在低或中間腫瘤負荷下)，一旦腫瘤已達到100立方毫米之平均大小時。腫瘤生長係每週一次、兩次或三次(依細胞系之腫瘤生長而定)及在最後一次治療後24小時測定，藉由度量垂直直徑。在腫瘤之情況中，腫瘤體積係根據式LxDxp/6測定(參閱Evans, B.D., Smith, I.E., Shorthouse, A.J. 及 Millar, J.J., Brit. J. Cancer, 45： 466-468, 1982)。抗腫瘤活性係以T/C%表示(經治療動物腫瘤體積之平均增加除以對照動物腫瘤體積之平均增加，乘以100)。腫瘤退化(%)係表示與治療開始時之平均腫瘤體積比較之最小平均腫瘤體積。使其中腫瘤達到直徑超過1.5至2立方公分之每隻動物犧牲。白血病負荷係在以白血病細胞系形成腫瘤之動物中，藉由檢驗脾臟與胸腺之末梢白血計數與重量進行評估。

關於二芳基脲衍生物，尤其是式I或I*或其鹽投藥之舉例(惟並非限制)時間表，係為每日投藥，其中較佳為1至3次每日劑量，歷經較長時間，可能直到疾病治癒，或若只達成治標治療，則歷經長達所需要之時間；或者，治療例如5天，及/或在1、4及9天投藥，其中在某一時間未治療後之最後重複是可能的。或者，一天治療數次(例如2至5次數)或藉由連續投藥(例如灌注)治療，例如在上一句子所指示之時間點下，是可能的。一般而言，投藥係以口服或非經腸方式，較佳為口服方式。待測化合物較佳係在水中或在無菌0.9%鹽水中稀釋。

若未另外指明，則所有人類腫瘤細胞系均得自美國培養物

類型收集處(ATCC, Rockville, MD., USA)，且若未另外提及，則係在所建議之具有相應添加劑之培養基中培養(ATCC培養條件)。c-sis-與v-sis-轉變之BALB/c3T3細胞，係得自C. Stiles博士(Dana Farber癌症研究所, Boston, MA, USA)。其係在"Dulbecco氏變性Eagle培養基"(DMEM)中培養，其中係補充10%小牛血清，及0.2毫克／毫升濃度之潮黴素B或0.5毫克／毫升濃度之G418。BALB/c AMuLV A.6R.1細胞(ATCC)係被保持在補充10%牛胎兒血清之DMEM中。

式I或I*之二芳基脲衍生物之藥理學活性，可例如在基本上如後文所述之臨床研究中或在試驗程序中証實。

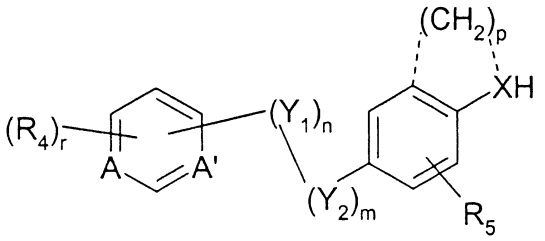
適當臨床研究係為例如在患有其中一種上文所提及腫瘤疾病之病人中之開放標識非隨機劑量逐步修正研究。對於增生疾病之有利作用，可直接經過此等研究之結果，或經由研究設計上之改變而測得，其本身係為熟諳此藝者所已知。治療之功效可在此種研究中測得，例如在腫瘤之情況中，於18或24週後，每6週藉由腫瘤之放射學評估，在白血球缺乏症之情況中，例如藉由測定迷行白血球之計數，及經由將單核細胞染色，及／或藉由測定最少殘留疾病(MRD)，例如藉由FACS-LPC MRD或PCR。

或者，可使用安慰劑控制之雙盲研究，以証實根據本發明可使用之二芳基脲衍生物，尤其是本文中所提及之式I或I*化合物之利益。

根據本發明可使用之二芳基脲衍生物，尤其是式I化合物，較佳為新穎式I化合物，可根據此項技藝中已知之方法製

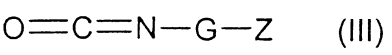
成，尤其是其中

(a) 關於式I化合物之合成，其中若p為0，X為NR，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，且G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m, n, p及r，均具有式I中所予之意義，係使式II胺基化合物



(II)

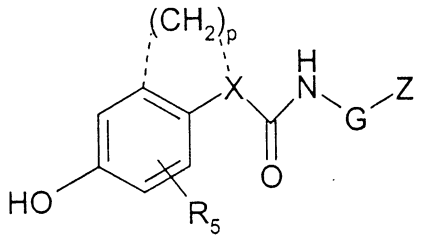
其中X係如剛才之定義，且R_4, R_5, A, A', Y_1, Y_2, m, n, p, r，及以虛(插入)線表示之鍵結，均具有式I中所予之意義，與式III異氰酸酯反應



(III)

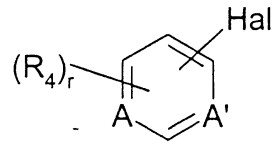
其中G, Z, R_1, R_2及R_3均如關於式I化合物之定義，或

(b) 關於式I化合物之合成，其中m為0(且因此Y_2消失)，n為1，Y_1為O，且G, Z, X, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', p及r，均如關於式I化合物之定義，係使式IV羥基化合物



(IV)

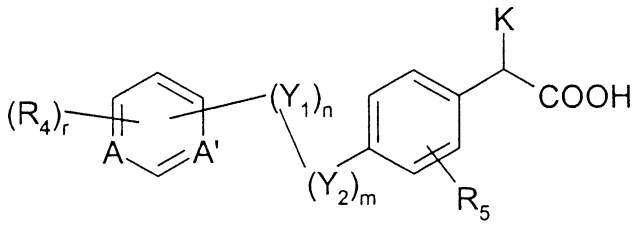
其中G, Z, X, R_1, R_2, R_3, R_5, p，及以虛(插入)線表示之鍵結，均具有式I中所予之意義，以式V鹵基化合物醚化，



(V)

其中R_4與r均具有如關於式I化合物所定義之意義，且Hal為鹵基，尤其是氯基，或

(c) 關於式I化合物之合成，其中p為零，X為CHK，尤其是CH_2，且G, Z, K, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', m, n及r，均具有關於式I化合物所予之意義，係使式VI羧基化合物



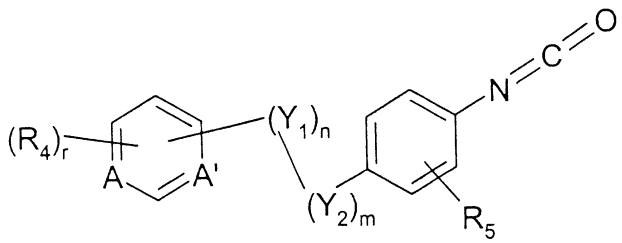
(VI)

其中K為低碳烷基或較佳為氫，且A, A', Y_1, Y_2, R_4, R_5, m, n及r，均具有關於式I化合物所予之意義，或其反應性衍生物，與式VII胺基化合物縮合

$$H_2N—G—Z \quad (VII)$$

其中G, Z, R_1, R_2及R_3均如關於式I化合物之定義，或

(d) 關於式I化合物之合成，其中X為NH，p為零，且G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m, n及r，均具有式I中所予之意義，係使式VIII異氰酸酯



(VIII)

其中R_4, A, A', Y_1, Y_2, m, n, r及R_5均如關於式I化合物之定

義，與式IX胺基化合物反應

$H_2N—G—Z$ (IX)

其中G, Z, R_1, R_2及R_3均如關於式I化合物之定義，及若需要，則在反應(a)、(b)、(c)或(d)之後，使可獲得之式I化合物轉變成不同之式I化合物，使可獲得式I化合物之鹽轉變成自由態化合物或不同鹽，或使可獲得之自由態式I化合物轉變成鹽；及／或將可獲得之式I化合物異構物之混合物分離成個別異構物；

其中對所有提及之反應而言，在起始物質中將不參與反應之官能基，若需要，係藉由可容易移除之保護基，呈保護形式存在，接著移除任何保護基。

下述反應條件係個別為較佳：

在本文之範圍內，只有不為特定所要最終式I產物組成之可容易移除基團，係被稱為"保護基"，除非內文另有指示。官能基被此種保護基之保護，保護基本身，及其分裂反應，係描述於例如標準參考著作中，譬如J. F. W. McOmie, "有機化學上之保護基", Plenum出版社, London & New York, 1973，T. W. Greene與P.G.M. Wuts, "有機合成上之保護基", 第三版, Wiley, New York 1999，"肽", 第3卷(編輯者：E. Gross與J. Meienhofer), 大學出版社, London & New York, 1981，"Methoden der Organischen Chemie" (*有機化學之方法*), Houben Weyl, 第4版, 第15/1卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974，H.-D. Jakubke與H. Jeschkeit, "Aminosauren, Peptide, Proteine" (*胺基酸，肽，蛋白質*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach及Basel, 1982，及Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate：

Monosaccharide und Derivate" (*碳水化合物之化學：單醣與衍生物*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。保護基之特徵為其可容易地移除(意即，不會發生不期望之副反應)，例如藉由溶劑分解、還原作用、光解作用或者在生理學條件下(例如藉由酵素分裂)。

OH基之保護基，意即三低碳烷基矽烷基，譬如第三-丁基-二甲基矽烷基，可例如於氟化物陰離子存在下被移除，例如經由與適當氟化銨反應，譬如氟化第三-丁基銨，或較佳係使用HF，於氮鹼存在下，尤其是吡啶，在非質子性溶劑中，尤其是醚，譬如四氫呋喃，腈，譬如乙腈，或其混合物，在0與50℃間之溫度下，例如在室溫下。

反應(a)與(d)較佳係在適當溶劑中進行，例如醚，譬如四氫呋喃(其他溶劑，譬如甲苯，亦可存在，尤其是以低量)，較佳係在0至50℃範圍之溫度下，例如在室溫下。

反應(b)，意即醚類之形成，較佳於金屬醇化物存在下，尤其是鹼金屬醇化物，譬如第三-丁酸鉀，在適當溶劑中，譬如N,N'-二甲基次丙脲，或二低碳烷基-低碳烷醯胺，譬如二甲基甲醯胺，或其混合物，在50℃與反應混合物之回流溫度間之較佳溫度下，例如在100℃下進行。醚形成亦可在Hartwig-Buchwald型醚化反應之條件下進行(參閱，例如Mann等人，J. Am. Chem. Soc. 121(13), 3224-5 (1999)，或Aranyos等人，J. Am. Chem. Soc. 121, 4369-78 (1999))。

反應(c)，意即醯胺鍵結之形成，較佳係在肽鍵形成(縮合反應)之標準條件下進行。在式I化合物之反應性衍生物中

，羧基係被官能基化成為經活化酯(反應性形式)或否。但是，反應性羧基較佳係當場合成(例如利用習用於肽化學之試劑，例如用於製備1-羥基苯并三唑、琥珀醯亞胺-或N-羥基琥珀醯亞胺酯類者，或使用縮合劑當場衍化，例如使用碳化二亞胺，譬如二環己基碳化二亞胺，使用羰基咪唑，使用N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽-N-氧化物(HATU)；使用四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓(HBTU)，使用四氟硼酸2-(吡啶并-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓(TPTU)；或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-參(二甲胺基)鏻(BOP)或類似試劑)。此縮合反應較佳係於縮合劑存在下，尤其是HBTU，在非質子性極性溶劑中，較佳為N-二-(低碳烷基)-低碳烷醯胺，譬如二甲基甲醯胺，於0至50℃範圍之較佳溫度下，例如在室溫下進行。

可使式I化合物轉變成不同之式I化合物。

尤其是，下述轉變係為令人感興趣的：

在式I化合物中，其中A及/或A'為N，N可於過氧化物存在下，尤其是過氧苯甲酸衍生物，譬如3-氯基過氧苯甲酸，於鹼存在下，例如鹼金屬碳酸鹽，譬如碳酸鈉，及在適當溶劑中，例如鹵化烴，譬如氯仿或二氯甲烷，藉由氧化作用，被氧化成N→O。

在式I化合物中，其中有低碳烷氧基，尤其是甲氧基取代基R_4存在，此取代基可被轉變成其相應之羥基取代基R_4，例如在醇中，譬如乙醇，於酸存在下，譬如HCl，較佳係在高溫下，例如於回流下，或於碘化三低碳烷基矽烷存在下

，尤其是Me_3Si-I，在適當溶劑中，例如氯化烴，譬如氯仿或二氯甲烷，在高溫下，例如在40至60℃下。然後，相應之羥基可藉由互變異構現象，使氫轉移至具有雙鍵之相鄰碳原子，形成酮基，因此若A與A'中只有一個為N，則導致吡啶-酮基部份基團，若兩者均為N，則導致嘧啶-酮基部份基團。

具有至少一個可形成鹽基團之式I化合物鹽，可以本質上已知之方式製備。例如，具有酸基團之式I化合物鹽，可例如經由處理該化合物而形成，使用金屬化合物，譬如適當有機羧酸類之鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽，使用有機鹼金屬或鹼土金屬化合物，譬如其相應之氫氧化物、碳酸鹽或氫碳酸鹽，譬如鈉或鉀之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，使用相應鈣化合物或使用氨或適當有機胺，較佳係使用化學計量或只有少許過量之可形成鹽作用劑。式I化合物之酸加成鹽，係以習用方式獲得，例如經由以酸或適當陰離子交換試劑處理該化合物。含有可形成酸與鹼鹽之基團，例如自由態羧基與自由態胺基之式I化合物之內鹽，可藉由例如中和鹽類譬如酸加成鹽至等電點而形成，例如使用弱鹼，或經由以離子交換劑處理。

鹽類可以習用方式轉化成自由態化合物；金屬與銨鹽可經由例如以適當酸處理，而酸加成鹽，例如經由以適當鹼性劑處理，而被轉化。

可根據本發明獲得之異構物混合物，可以本質上已知之方式分離成個別異構物；非對映異構物可被分離，例如藉由多相溶劑混合物間之分配作用，再結晶作用及／或層析分離

，例如於矽膠上，或例如於逆相管柱上，藉由中壓液相層析法，及可分離外消旋物，例如經由以光學上純之可形成鹽試劑以形成鹽，及分離可如此獲得之非對映異構物混合物，例如利用分級結晶，或於光學活性管柱材料上藉層析。

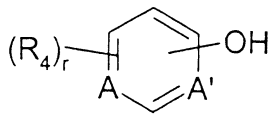
中間物與最後產物可根據標準方法處理及／或純化，例如使用層析方法、分佈方法、(再)結晶化作用等。

起始物質

在起始物質合成之下文說明中，G, Z, X, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', m, n, p及r，若未另外指明，則均具有關於式I化合物所指示之意義。式II-IX起始物質係為已知，市購可得及／或可根據此項技藝中已知之方法製成；特別是，其可使用如實例中所述之方法製成。

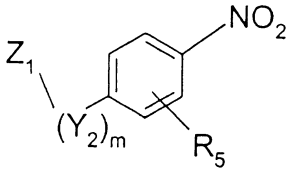
在後續關於較佳起始物質之一些較佳合成方法之說明中，不會參與個別反應之官能基可以經保護形式存在，且保護基可在適當階段下移除；關於保護基之引進與移除，可參考標準教科書，及已在上文述及之方法。

例如，式II化合物，其中Y_1為O，且Y_2為不存在或CH_2，n為1，且m為0或1，X為NH，且p為零，較佳係經由使式X羥基化合物



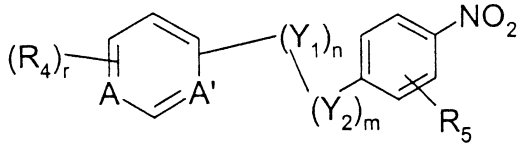
(X)

其中A, A', R_4及r均具有關於式I所指示之意義，較佳為A與A'中只有一個為N，另一個為CH，且OH係在對N之對位，與式XI化合物反應而製成



(XI)

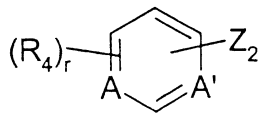
其中R_5係如關於式I之定義，Z為鹵基，尤其是溴基或碘基，且Y_2為不存在(m＝0)或CH_2(m＝1)，於鹼存在下，尤其是鹼金屬碳酸鹽，譬如碳酸鉀，及CuBr或CuI，若需要則在溶劑中，而造成式XII化合物，



(XII)

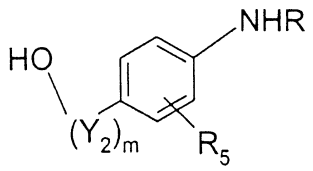
其中A, A', R_4, R_5, Y_1, Y_2, n, m及r均具有式X與XI中所予之意義，然後於適當觸媒存在下，尤其是阮尼-Co或更佳為阮尼-Ni，在適當溶劑中，例如醇，譬如甲醇，以氫使其還原，而產生式II之相應胺基化合物(X為NH，p為零)。

或者，關於合成式II化合物，其中所有部份基團均具有式X、XI及XII中所予之意義，惟除了X為NR之外，其中R具有關於式I化合物所予之意義，係使式XIII化合物



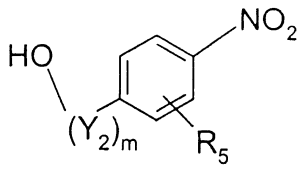
(XIII)

其中R_4與r均具有關於式I所指示之意義，Z_2為鹵基，尤其是氯基，A為N或CH，A'為N，且Z_2較佳係在對於作為A或A'之N之對位，與式XIV化合物反應



(XIV)

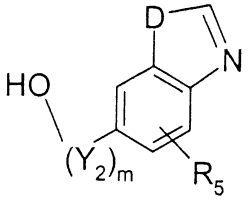
其中R具有關於式I所指示之意義，Y_2與m以及R_5均如式XI中之定義(較佳情況是，Y_2不存在，m＝0)，於鹼金屬醇化物存在下，譬如第三-丁酸鉀，在適當溶劑中，例如N-二低碳烷基-低碳烷醯胺，譬如二甲基甲醯胺，及／或N,N'-二甲基次丙脲，而產生相應式II化合物。又或者，式II化合物，其中各A與A'為氮，X為NH，且其餘部份基團均如關於由式XII化合物所形成之式II化合物之定義，可經由使式XIII化合物，其中A與A'為N與R_4，r與Z_2均如式XIII中之定義，與式XV化合物反應而獲得



(XV)

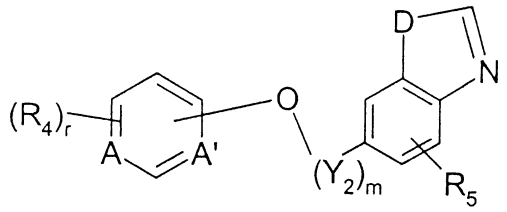
其中Y_2、m及R_5均具有關於式XIV化合物所予之意義，於鹼存在下，尤其是鹼金屬氫氧化物，譬如氫氧化鈉，在水性溶劑中，例如水在與酮譬如丙酮之混合物中，而造成式XII化合物，其中A為N，A'為N，Y_1為O，n為1，Y_2為CH_2(m＝1)或不存在(m＝0)，然後，按上文關於式XII化合物所述，使其還原成式II相應之胺基化合物。

式II化合物，其中X為氮，且p為2或3，Y_1為O(n＝1)，及Y_2為不存在(m＝0)或CH_2(m＝1)，而A、A'、R_4、R_5及r均具有式I中所予之意義，較佳係經由使式XVI化合物



(XVI)

其中D為CH_2或CH=CH，且Y_2、m及R_5均如剛才所定義者，與如上文定義之式XIII化合物反應而製成，於鹼金屬醇化物存在下，譬如第三-丁酸鉀，在適當溶劑中，例如N-二低碳烷基-低碳烷醯基醯胺，譬如二甲基甲醯胺，及／或N,N'-二甲基次丙脲，而產生式XVII之相應化合物

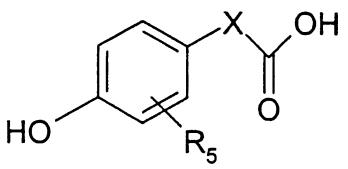


(XVII)

其中A、A'、R_4、R_5、r、Y_2、m及D均如剛才所定義者。然後，使具有D之環中之雙鍵還原，較佳係使用適當複合氫化物，尤其是以氰基硼氫化鈉($NaBH_3CN$)，在有機酸尤其是醋酸中，成為式II之相應化合物。或者，首先使具有D之環中之雙鍵還原，然後與式XIII化合物反應，可導致式II化合物。

式III或VIII化合物可例如合成自其相應之胺化合物(以$-NH_2$代替-N=C=O)，例如經由與光氣或三光氣，在適當三級氮鹼譬如吡啶中反應。

式IV化合物係為此項技藝中已知，或可根據此項技藝中已知之方法製成；例如，式IV化合物，其中X為CHK，其中K為低碳烷基或氫，且p為零，可經由使式XVIII化合物



(XVIII)

其中p與X均如剛才所定義者，或其反應性衍生物，與如上文定義之式VII化合物縮合而獲得；反應性衍生物與反應條

件係相應於上文關於式VI化合物與式VII化合物之反應所提及者。其結果是式IV之相應化合物。

式V、VI及VII化合物係為已知，可根據此項技藝中已知或類似上述之方法製成，及／或係為市購可得。

其他起始物質係為無論是此項技藝中已知，可根據此項技藝中已知之方法製成，例如類似上文或實例中所述之方法，及／或係為市購可得。起始物質亦可根據或類似WO 00/42012、WO 00/41698、WO 99/32436及WO 99/32463中所述之方法取得。

本發明亦關於新穎起始物質及／或中間物，及其製法。所使用之起始物質與所選擇之反應條件，較佳係為會造成被描述為較佳之化合物者。

一般處理條件

下述係一般性適用於前文與後文所提及之全部方法，同時上文或下文明確提及之反應條件係為較佳：

所有上文所提及之處理步驟，均可在本質上已知之反應條件下進行，較佳係為明確提及者，於溶劑或稀釋劑不存在下或習用上於其存在下，較佳為對所使用之試劑為惰性且會使彼等溶解之溶劑或稀釋劑，於觸媒、縮合或中和劑不存在或存在下，例如離子交換劑，譬如陽離子交換劑，例如呈H^+形式，依反應及／或反應物之性質而定，在低、正常或高溫下，例如在約-100℃至約190℃之溫度範圍中，較佳為大約-80℃至約150℃，例如在-80至-60℃，在室溫，在-20至40℃，或在回流溫度下，於大氣壓下，或於密封容器中，在適當情況下，係於壓力下，及／或在惰性大氣中，例如在氬

或氮大氣下。

在反應之所有階段下，所形成異構物之混合物可被分離成個別異構物，例如非對映異構物或對掌異構物，或成為異構物之任何所要混合物，例如外消旋物或非對映異構物之混合物，例如類似"其他處理步驟"中所述之方法。

得自適合任何特定反應溶劑之溶劑可經選擇，包括明確提及者，或例如水，酯類，譬如低碳烷基-低碳烷酸酯類，例如醋酸乙酯，醚類，譬如脂族醚類，例如乙醚，或環狀醚類，例如四氫呋喃或二氧陸圜，液體芳族烴類，譬如苯或甲苯，醇類，譬如甲醇、乙醇或1-或2-丙醇，腈類，譬如乙腈，鹵化烴類，譬如二氯甲烷或氯仿，酸醯胺類，譬如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺，鹼類，譬如雜環族氮鹼，例如吡啶或N-甲基四氫吡咯-2-酮，羧酸酐類，譬如低碳烷酸酐類，例如醋酸酐，環狀、線性或分枝狀烴類，譬如環己烷、己烷或異戊烷，或此等溶劑之混合物，例如水溶液，除非在此等方法之說明中另有指出。此種溶劑混合物亦可用於處理，例如藉層析或分配。

此等化合物，包括其鹽，亦可以水合物形式獲得，或其結晶可例如包含用於結晶化作用之溶劑。不同結晶形式可以存在。

本發明亦關於以下之方法形式，其中可在方法之任何階段下以中間物獲得之化合物，係作為起始物質使用，並進行其餘處理步驟，或其中起始物質係於反應條件下形成，或係以衍生物之形式使用，例如呈經保護形式或呈鹽形式，

或可藉由根據本發明方法獲得之化合物，係在處理條件下製成，並進一步當場處理。在本發明之方法中，較佳係使用會造成在本文開始時被描述為特別有價值之新穎式I化合物之起始物質。特佳反應條件係為相同或類似實例中所提及者。

根據本發明之較佳具體實施例：

在下列較佳具體實施例中，一般措辭可被上文與下文所提供之相應更特殊定義置換，因此產生本發明之較強較佳具體實施例。

較佳為式I或I*化合物，其互變異構物或其藥學上可接受鹽之用途，其中欲被治療之酪胺酸蛋白激酶依賴性疾病，係為增生疾病，依下列酪胺酸蛋白激酶之任一個或多個而定：ras、Abl、VEGF受體酪胺酸激酶、Flt3及／或Bcr-Abl活性。

進一步較佳為式I化合物或其互變異構物或其藥學上可接受鹽之用途，其中，在式I化合物中，G係為無論是不存在，或為低碳次烷基，尤其是亞甲基或次乙基，或C_3-C_5次環烷基，尤其是次環丙基，且Z為式Ia基團，或G不存在，且Z為式Ib基團；

A為CH或N，且A'為N或N→O；

n為1；

m為0或1；

p為0、2或3；

r為0或1；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CHK，其中K為氫，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O、S或CH_2；

Y_2為O；

其附帶條件是，$(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$不包括O-O或S-O基團；

各R_1、R_2及R_3，係與其他獨立地為氫，低碳烷基，尤其是甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，低碳烯基，尤其是異丙烯基，羥基低碳烷基，尤其是羥基丙基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，鹵基，尤其是氯基或溴基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，鹵基低碳烷氧基，尤其是三氟甲氧基或三氟乙氧基，胺基-低碳烷基，尤其是胺基甲基，胺基-低碳烷氧基，尤其是胺基乙氧基，二低碳烷基-胺基，尤其是二乙胺基，羥基-低碳烷基-胺基，尤其是羥基-丙胺基，雙-(低碳烷氧基-低碳烷基)-胺基，尤其是雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基，二低碳烷基-胺基-低碳烷基，尤其是二甲胺基甲基，苯基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉-4-基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡啶基-低碳烷基，尤其是六氫吡啶-1-基甲基，低碳烷基-六氫吡哄基，尤其是4-甲基-六氫吡哄-1-基或4-乙基-六氫吡哄-1-基，低碳烷基-六氫吡哄基-低碳烷基，尤其是4-甲基-六氫吡哄-1-基甲基或4-乙基-六氫吡哄-1-基甲基，吡啶基，尤其是吡啶-2-基，或低碳烷基-咪唑

基，尤其是2-或4-甲基-咪唑-1-基；

若r為1，則R_4為低碳烷基，尤其是甲基、乙基或丙基，羥基，胺基羰基，低碳烷基-羰基，尤其是甲基羰基，環己基，鹵基，尤其是氯基或氟基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，胺基，低碳烷胺基，尤其是甲胺基、乙胺基、異丙胺基或第三-丁胺基，二低碳烷胺基，尤其是二甲胺基，低碳烯基-胺基，尤其是丙-2-烯基胺基或丁-3-烯基胺基，低碳烷基-羰基-胺基，尤其是甲基羰基胺基，氰基，疊氮基，羥基-苯基-胺基，尤其是3-或4-羥基-苯基-胺基，單或三-低碳烷氧基苯基-胺基，尤其是甲氧基-苯基-胺基或三甲氧基-苯基-胺基，低碳烷氧基鹵基苯基-胺基，尤其是甲氧基-氟苯基-胺基，苯基-低碳烷胺基，尤其是苄胺基，(單或二低碳烷氧基)-苯基-低碳烷胺基，尤其是甲氧基-苄胺基或二甲氧基-苄胺基，胺基磺醯基-苯基-低碳烷胺基，尤其是胺基磺醯基-苄胺基，胺基-低碳烷氧基-苯基-胺基，尤其是胺基乙氧基苯基-胺基，低碳烷基-胺基-磺醯基-低碳烷基-苯基胺基，尤其是甲胺基-磺醯基甲基-苯基胺基，低碳烷基-六氫吡啡基-低碳烷胺基，尤其是4-甲基六氫吡啡-1-基-丙胺基，嗎福啉基-低碳烷胺基，尤其是嗎福啉-4-基-丙胺基，低碳烷基-六氫吡啶基-胺基，尤其是1-甲基-六氫吡啶-4-基胺基，四唑基，尤其是1H-四唑-5-基，低碳烷基-四唑基，尤其是低碳烷基-四唑-5-基，譬如1-甲基-1H-四唑-5-基或2-甲基-2H-四唑-5-基，或(二低碳烷基)-胺基-低碳烷基-四唑基，尤其是(二低碳烷基)-胺基-低碳烷基-四唑-5-基，譬

如2-(3-二甲胺基丙基)-2H-四唑-5-基；及

R_5最佳為氫或低碳烷基，尤其是甲基，或鹵基，尤其是氯基。

尤佳為式I化合物或其互變異構物或其藥學上可接受鹽之用途，其中，在式I化合物中，A與A'均為N，n為1，m為0，p為0或2，r為1，若p為0，則X為NH，或若p為2，則X為氮，其係與$(CH_2)_2$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，Y_1為O，G不存在，Z為式Ia基團，R_1、R_2及R_3之至少一個為鹼性有機部份基團，R_4為胺基或低碳烷胺基，及R_5為氫。

亦進一步較佳為式I*化合物，或其互變異構物或其藥學上可接受鹽之用途，其中，於式I*化合物中，

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1；

m為0；

p為0、2或3；

r為0、1或2；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CH_2，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O或CH_2；

各R_1、R_2及R_3，係與其他獨立為氫，低碳烷基，鹵基，尤其是溴基或氯基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，鹵基低碳烷氧基，尤其是2,2,2-三氟乙氧基，苯基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡咔基，尤其是六氫吡咔-1-基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉，硫代嗎福啉基，尤其是硫代嗎福啉并，或彼等之任兩個一起形成經由氧原子結合之低碳次烷基-二氧基橋基，而此等部份基團之其餘一個為氫或所提及部份基團之一；

若r不為零，則R_4為低碳烷基，尤其是甲基或乙基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，低碳烷醯基胺基，尤其是乙醯胺基，羥苯基胺基，尤其是對-羥苯基胺基，胺基-低碳烷基-氧基苯基-胺基，尤其是4-[(2-胺基乙基)-氧基苯基]-胺基，胺磺醯基苯基胺基，尤其是4-胺磺醯基苯基胺基，胺甲醯基苯基胺基，尤其是4-胺甲醯基苯基胺基，[N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基]-苯基胺基，尤其是[N-(2-羥乙基)-胺甲醯基]-苯基胺基，鹵基，尤其是氯基，或羥基；及

R_5為氫、低碳烷基或鹵基，尤其是氫。

在新穎式I化合物中，較佳為其中

G為無論是不存在，或為低碳次烷基，尤其是亞甲基或次乙基，或C_3-C_5次環烷基，尤其是次環丙基，且Z為式Ia基團，或

G不存在，且Z為式Ib基團；

A為CH或N，且A'為N或N→O；

n為1；

m為0或1；

p為0、2或3；

r為1；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CHK，其中K為氫，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O、S或CH_2；

Y_2為O；

其附帶條件是，$(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$不包括O-O或S-O基團；

各R_1、R_2及R_3，係與其他獨立為氫，低碳烷基，尤其是甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，低碳烯基，尤其是異丙烯基，羥基低碳烷基，尤其是羥基丙基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，鹵基，尤其是氯基或溴基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，鹵基低碳烷氧基，尤其是三氟甲氧基或三氟乙氧基，胺基-低碳烷基，尤其是胺基甲基，胺基-低碳烷氧基，尤其是胺基乙氧基，二低碳烷基-胺基，尤其是二乙胺基，羥基-低碳烷基-胺基，尤其是羥基-丙胺基，雙-(低碳烷氧基-低碳烷基)-胺基，尤其是雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基，二低碳烷基-胺基-低碳烷基，尤其是二甲胺基甲基，苯基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉-4-基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡啶基-低碳烷基，尤其是六氫吡啶-1-基甲基，低碳烷基-六氫吡咔基，尤其是4-甲基-六氫

吡咯-1-基或4-乙基-六氫吡咯-1-基，低碳烷基-六氫吡咯基-低碳烷基，尤其是4-甲基-六氫吡咯-1-基甲基或4-乙基-六氫吡咯-1-基甲基，吡啶基，尤其是吡啶-2-基，或低碳烷基-咪唑基，尤其是2-或4-甲基-咪唑-1-基，其附帶條件是，若G不存在，且Z為式Ia基團，則R_1、R_2及R_3不能夠均為氫，且其另一附帶條件是，若R_1、R_2及R_3之一為鹵基，則另兩個不能夠均為氫；

R_4為低碳烷基，尤其是甲基、乙基或為丙基，羥基，胺基羰基，低碳烷基羰基，尤其是甲基羰基，環己基，鹵基，尤其是氯基或氟基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，胺基，低碳烷基-胺基，尤其是甲胺基、乙胺基、異丙胺基或第三-丁胺基，二低碳烷基-胺基，尤其是二甲胺基，低碳烯基-胺基，尤其是丙-2-烯基胺基或丁-3-烯基胺基，低碳烷基-羰基-胺基，尤其是甲基羰基胺基，氰基，疊氮基，羥基-苯基-胺基，尤其是3-或4-羥基-苯基-胺基，單或三-低碳烷氧基-苯基-胺基，尤其是甲氧基-苯基-胺基或三甲氧基-苯基-胺基，低碳-烷氧基鹵基苯基-胺基，尤其是甲氧基-氟苯基-胺基，苯基-低碳烷胺基，尤其是苄胺基，(單或二低碳烷氧基)-苯基-低碳烷胺基，尤其是甲氧基-苄胺基或二甲氧基-苄胺基，胺基磺醯基-苯基-低碳烷胺基，尤其是胺基磺醯基-苄胺基，胺基-低碳烷氧基-苯基-胺基，尤其是胺基乙氧基苯基-胺基，低碳烷基-胺基-磺醯基-低碳烷基-苯基胺基，尤其是甲胺基-磺醯基甲基-苯基胺基，低碳烷基-六氫吡咯基-低碳烷胺基，尤其是4-甲基

六氫吡咔-1-基-丙胺基，嗎福啉基-低碳烷胺基，尤其是嗎福啉-4-基-丙胺基，低碳烷基-六氫吡啶基-胺基，尤其是1-甲基-六氫吡啶-4-基胺基，四唑基，尤其是1H-四唑-5-基，低碳烷基-四唑基，尤其是低碳烷基-四唑-5-基，譬如1-甲基-1H-四唑-5-基或2-甲基-2H-四唑-5-基，或(二低碳烷基)-胺基-低碳烷基-四唑基，尤其是(二低碳烷基)-胺基-低碳烷基-四唑-5-基，譬如2-(3-二甲胺基丙基)-2H-四唑-5-基，其附帶條件是，若X為NH，則R_4不為胺基羰基或低碳烷基-羰基，且其另一附帶條件是，若n為1，m為0，p為0，r為1，X為NH，Y_1為O，G不存在，及Z為式Ia基團，則R_4與含有A及A'之苯環一起，不會形成甲基吡啶基、2-羥基-吡啶-4-基或1-H-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基；

R_5最佳為氫或低碳烷基，尤其是甲基，或鹵基，尤其是氯基；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽。

在新穎式I化合物中，極佳為其中A與A'均為N，n為1，m為0，p為0或2，r為1，若p為0，則X為NH，或若p為2，則X為氮，其係與$(CH_2)_2$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，Y_1為O，G不存在，Z為式Ia基團，R_1、R_2及R_3之至少一個為鹼性有機部份基團，R_4為胺基或低碳烷胺基，及R_5為氫，或其互變異構物，或其藥學上可接受之鹽。

在新穎式I*化合物中，較佳為其中A, A', n, m, p, Y_1, Y_2, R_1, R_2,

R_3及R_4均具有上文式I*中所予之意義，且r為1至5，若p為0，則X為NR，其中R為氫或有機部份基團，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CH_2，且p為零，

及若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

其附帶條件是，若X為NH，則各R_4係與其他無關，若存在時，係為如上文式I*中所定義之一種部份基團，但不會經由-C(=O)-、-C(NR)-或-$S(O_2)$-橋基，結合至式I*之其餘部份，且取代基R_1、R_2及R_3係選自下列部份基團，其中係顯示位置(o=鄰位、m=間位、p=對位)，關於其中環結合至式I*中分子之其餘部份之位置(經由NH-C(=O)-X-部份基團)：

若只有R_1不為氫，則：

R_1= 對-低碳烷基，尤其是對-甲基、對-乙基、對-正-丙基；間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基；或苯基、對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咯-1-基；

若R_1與R_2均不為氫，則：

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-鹵基，尤其是對-溴基；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-鹵基低碳烷氧基，尤其是對-(2,2,2-三氟乙氧基)；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-

苯基；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咯-1-基；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-N-嗎福啉基或對-N-硫代嗎福啉基；

R_1= 間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-鹵基，尤其是對-溴基(並非較佳)；

R_1= 間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-鹵基低碳烷氧基，尤其是對-2,2,2-三氟乙氧基；

R_1= 間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-苯基；或

R_1= 間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咯-1-基；

或，若R_1、R_2及R_3均不為氫，則：

R_1 =間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；R_2=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；及R_3=對-低碳烷氧基，尤其是對-甲氧基；或

R_1 =低碳烷氧基，尤其是甲氧基，且R_2與R_3一起形成低碳次烷基二氧基，尤其是-O-CH_2-CH_2-O-橋基；

及R_5為氫，低碳烷基，或鹵基，尤其是氫；其附帶條件是，若n為1，m為0，p為0，r為1，X為NH，及Y_1為O，則R_4與含有A及A'之苯環一起，不會形成甲基吡啶基、2-羥基-吡啶-4-基或1-H-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽。

在新穎式I*化合物中，其他較佳者為其中

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1；

m為0；

p為0、2或3；

r為1或2；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CH_2，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O或CH_2；

R_1、R_2及R_3係選自下述部份基團，其中係顯示位置(o=鄰位、m=間位、p=對位)，關於其中環結合至式I*中分子之其餘部份之位置(經由NH-C(=O)-X-部份基團)：

若只有R_1不為氫，則：

R_1=對-低碳烷基，尤其是對-甲基、對-乙基、對-正-丙基；間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基；或苯基、對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咯-1-基；

若R_1與R_2均不為氫，則：

R_1=間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-鹵基，尤其是對-溴基；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-鹵基低碳烷氧基，尤其是對-(2,2,2-三氟乙氧基)；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-苯基；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咔-1-基；

R_1= 間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-N-嗎福啉基或對-N-硫代嗎福啉基；

R_1= 間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-鹵基，尤其是對-溴基(並非較佳)；

R_1= 間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-鹵基低碳烷氧基，尤其是對-2,2,2-三氟乙氧基；

R_1= 間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-苯基；或

R_1= 間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咔-1-基；

或，若R_1、R_2及R_3均不為氫，則：

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；R_2=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；及R_3=對-低碳烷氧基，尤其是對-甲氧基；或

R_1=低碳烷氧基，尤其是甲氧基，且R_2與R_3一起形成低碳次烷基二氧基，尤其是-O-CH_2-CH_2-O-橋基；

及若r不為零，則R_4為低碳烷氧基，尤其是甲氧基，低碳烷醯基胺基，尤其是乙醯胺基，羥苯基胺基，尤其是對-羥苯基胺基，胺基-低碳烷氧基苯基-胺基，尤其是4-[(2-胺基乙基)-氧基苯基]-胺基，胺磺醯基苯基胺基，尤其是4-胺磺醯基苯基胺基，胺甲醯基苯基胺基，尤其是4-胺甲醯基苯基胺基，[N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基]-苯基胺基，尤其是[N-(2-羥乙基)-胺甲醯基]-苯基胺基，或鹵基，尤其是氯基；

及R_5為鹵基，尤其是氯基，低碳烷基，尤其是甲基，或較佳為氫；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽。

極佳為新穎式I或I*化合物，以及其在實例中提供之用途，或其藥學上可接受之鹽。極佳亦為類似實例中所述之方法，以合成此等化合物之方法。

醫藥組合物：

本發明亦尤其是關於包含新穎式I或I*化合物之醫藥組合物，式I或I*化合物於治療(在本發明之較廣義方面亦為預防)處理或治療(尤其是酪胺酸)蛋白激酶依賴性疾病尤其是上文所提及較佳疾病之方法上之用途，式I或I*化合物用於該用途，及醫藥製劑之製備，尤其是用於該用途。

本發明藥理學上可接受之化合物，可用於例如醫藥組合物之製備，其包含藥學上有效量之式I或I*化合物，或其藥學上可接受之鹽，作為活性成份，伴隨著或混合顯著量之一或多種無機或有機、固體或液體藥學上可接受之載劑。

本發明亦關於醫藥組合物，其適合投予溫血動物，尤其是人類(或衍生自溫血動物，尤其是人類細胞或細胞系，例如淋巴細胞)，用於治療或在本發明之較廣義方面為防止(=預防以抵抗)對酪胺酸蛋白激酶活性之抑制有回應之疾病，尤其是上文對於式I或I*化合物之用途被指為較佳疾病之一，該組合物包含對該抑制有效量之新穎式I或I*化合物或其藥學上可接受之鹽，伴隨著至少一種藥學上可接受之載劑。

根據本發明之醫藥組合物係為供經腸，譬如鼻、直腸或口服，或非經腸，譬如肌內或靜脈內，投予溫血動物(尤其是人類)，其包含有效劑量之具藥理學活性之成份，單獨或伴隨著顯著量之藥學上可接受之載劑。活性成份之劑量係依溫血動物之物種、體重、年齡及個別症狀、個別藥物動力學數據、欲被治療之疾病及投藥模式而定。

本發明亦關於治療對於抑制(尤其是酪胺酸)蛋白激酶有回應之疾病之方法，尤其是上文對於式I或I*化合物之用途被指為較佳疾病之一；其包括投予(針對所提及疾病)預防上或尤其是治療上有效量之根據本發明式I或I*化合物，尤其是對溫血動物，例如人類，其由於所提及疾病之一，故需要此種治療。欲被投予溫血動物，例如大約70公斤體重人類之式I或I*化合物或其藥學上可接受鹽之劑量，較佳為每人每天大約3毫克至約30克，更佳為大約10毫克至約1.5克，最佳為約100毫克至約1000毫克，較佳係被區分成1至3個單一劑量，其可例如具有相同大小。通常，兒童係接受成人劑量之一半。

此醫藥組合物包含大約1%至大約95%，較佳為大約20%至大約90%活性成份。根據本發明之醫藥組合物可例如呈單位劑量形式，譬如呈安瓿瓶、小玻瓶、栓劑、糖衣錠、片劑或膠囊形式。

本發明之醫藥組合物係以本質上已知之方式製備，例如藉由習用溶解、凍乾、混合、粒化或調製方法。

活性成份之溶液，以及懸浮液，及尤其是等滲水溶液或懸浮液，係為所使用之一種較佳形式，例如，在凍乾組合物之情況中，其可包含活性成份，單獨或伴隨著載劑，例如甘露醇，在使用之前，被製成此種溶液或懸浮液。醫藥組合物可經殺菌，及／或可包含賦形劑，例如防腐劑、安定劑、潤濕及／或乳化劑、增溶劑、調節滲透壓之鹽及／或緩衝劑，並以本質上已知之方式製成，例如藉由習用溶解或凍乾方法。該溶液或懸浮液可包含增加黏度物質，譬如羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯基四氫吡咯酮或明膠。

於油中之懸浮液包含習用於注射目的之植物、合成或半合成油類作為油成份。可被指出作為此種物質者，尤其是液體脂肪酸酯類，其含有具有8至22，尤其是12至22個碳原子之長鏈脂肪酸，作為酸成份，例如月桂酸、十三酸、肉荳蔻酸、十五酸、棕櫚酸、珠脂酸、硬脂酸、花生酸、正廿二烷酸，或相應不飽和酸，例如油酸、反油酸、順廿二烯酸、雲薹酸或亞麻仁油酸，若需要則添加抗氧化劑，例如維生素E、β-胡蘿蔔素或3,5-二-第三-丁基-4-羥基甲苯。此等

脂肪酸酯類之醇成份，具有最高6個碳原子，且為單-或多羥基，例如單-、二-或三-羥基醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇或其異構物，但尤其是二醇與甘油。因此，欲指出下列脂肪酸酯類之實例：油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、"Labrafil M 2375"(聚氧化乙烯甘油三油酸酯, Gattefosse, Paris)、"Miglyol 812"(具有鏈長為C_8至C_{12}之飽和脂肪酸類之甘油三酯, Huls AG, Germany)，但尤其是植物油，譬如棉籽油、杏仁油、橄欖油、蓖麻油、芝麻油、大豆油，及更尤其是花生油。

注射組合物係以習用方式，於無菌條件下製備；其亦適用於引進組合物至安瓿瓶或小玻瓶中，並密封容器。

供口服投藥之醫藥組合物，可以下述方式獲得，將活性成份與固體載劑合併，若需要則粒化所形成之混合物，及若需要或必須，則於添加適當賦形劑後，將混合物加工處理成為片劑、糖衣錠核芯或膠囊。亦可將其摻入塑膠載體中，其允許活性成份以經度量之量滲出或釋出。

適當載劑為尤其是填料，譬如糖類，例如乳糖、蔗糖、甘露醇或花楸醇，纖維素製劑及/或鈣磷酸鹽，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，及黏合劑，譬如澱粉糊劑，使用例如玉米、小麥、稻米或馬鈴薯澱粉，明膠、西黃蓍樹膠、甲基纖維素、羥丙甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯基四氫吡咯酮，及/或若需要則使用崩解劑，譬如上文所提及之澱粉，及/或羧甲基澱粉、交聯之聚乙烯基四氫吡咯酮、瓊脂、海藻酸或其鹽，譬如海藻酸鈉。賦形劑為尤其是流動調

節劑與潤滑劑，例如矽酸、滑石、硬脂酸或其鹽，譬如硬脂酸鎂或鈣，及／或聚乙二醇。糖衣錠核芯係具有適當而視情況為腸溶性之塗層，其係使用特別是濃糖溶液，其可包含阿拉伯膠、滑石、聚乙烯基四氫吡咯酮、聚乙二醇及／或二氧化鈦，或在適當有機溶劑中之塗覆溶液，或對於腸溶性塗層之製備，為適當纖維素製劑之溶液，譬如酞酸乙基纖維素或酞酸羥丙甲基纖維素。膠囊為由明膠製成之乾充填膠囊，及由明膠與可塑劑譬如甘油或花楸醇製成之軟性密封膠囊。乾充填膠囊可包含呈顆粒形式之活性成份，例如使用填料，譬如乳糖，黏合劑，譬如澱粉，及／或助流劑，譬如滑石或硬脂酸鎂，及若需要則使用安定劑。在軟性膠囊中，較佳係使活性成份溶解或懸浮於適當油性賦形劑中，譬如脂肪油類、石蠟油或液態聚乙二醇，其亦可添加安定劑及／或抗細菌劑。可將染料或顏料添加至片劑或糖衣錠塗層或膠囊殼中，例如提供識別目的或顯示活性成份之不同劑量。

式I或I*化合物亦可有利地併用其他抗增生劑。此種抗增生劑包括但不限於芳香酶抑制劑、抗雌激素、拓樸異構酶I抑制劑、拓樸異構酶II抑制劑、微管活性劑、烷基化劑、組織蛋白脫乙醯酶抑制劑、法呢基轉移酶抑制劑、COX-2抑制劑、MMP抑制劑、mTOR抑制劑、抗腫瘤抗代謝物、鉑化合物、降低蛋白激酶活性之化合物及其他抗血管生成化合物、促性腺激素釋放因子催動劑、抗雄性激素劑、印度大麻醯胺、雙膦酸鹽、抗增生抗體及天莫洛醯胺(temozolomide)

(TEMODAL®)。

於本文中使用之"芳香酶抑制劑"一詞，係關於抑制雌激素生產之化合物，該雌激素生產意即受質雄烯二酮與睪酮之個別轉化成雌酮與雌二醇。此術語包括但不限於類固醇，尤其是約克美斯烷(exemestane)與弗美斯烷(formestane)，且特別是非類固醇，尤其是胺基導眠能、波羅唑(vorozole)、發德羅唑(fadrozole)、安那史唑(anastrozole)，且極特別是列特羅唑(letrozole)。約克美斯烷(exemestane)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標AROMASIN™。弗美斯烷(formestane)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標LENTARON™。發德羅唑(fadrozole)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標AFEMA™。安那史唑(anastrozole)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ARIMIDEX™。列特羅唑(letrozole)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FEMARA™或FEMAR™。胺基導眠能可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ORIMETEN™。

本發明之組合，其包含抗腫瘤劑，其係為芳香酶抑制劑，其特別可用於治療激素受體陽性乳房腫瘤。

於本文中使用之"抗雌激素"一詞，係關於在雌激素受體含量下，會拮抗雌激素作用之化合物。此術語包括但不限於他摩西吩(tamoxifen)、弗爾威斯傳(fulvestrant)、瑞洛西吩(raloxifene)及瑞洛西吩(raloxifene)鹽酸鹽。他摩西吩(tamoxifen)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標NOLVADEX™。瑞洛西吩(raloxifene)鹽酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如

以商標EVISTA™。弗爾威斯傳(fulvestrant)可如US 4,659,516中所揭示之方式經調配，或其可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FASLODEX™。

於本文中使用之"拓樸異構酶I抑制劑"一詞，包括但不限於拓波提肯(topotecan)、伊利諾提肯(irinotecan)、9-硝基喜樹鹼及巨分子喜樹鹼共軛物PNU-166148(在WO 99/17804中之化合物A1)。伊利諾提肯(irinotecan)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標CAMPTOSAR™。拓波提肯(topotecan)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標HYCAMTIN™。

於本文中使用之"拓樸異構酶II抑制劑"一詞，包括但不限於抗轉導環素類多克索紅菌素(包括微脂粒配方，例如CAELYX™)、表紅菌素、依達紅菌素及內莫紅菌素(nemorubicin)，蒽醌類絲裂黃酮(mitoxantrone)與洛索山酮(losoxantrone)，及鬼臼素類衣托糖苷(etoposide)與天尼苷。衣托糖苷(etoposide)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ETOPOPHOS™。天尼苷可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標VM 26-BRISTOL™。多克索紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ADRIBLASTIN™。表紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FARMORUBICIN™。依達紅菌素可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ZAVEDOS™。絲裂黃酮(mitoxantrone)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標NOVANTRON™。

"微管活性劑"一詞係關於微管安定化與微管去安定化劑，包括但不限於紫杉烷類培克里他索(paclitaxel)與多謝他索

(docetaxel)，長春花植物鹼，例如長春花鹼，尤其是長春花鹼硫酸鹽，長春新鹼，尤其是長春新鹼硫酸鹽，及威諾賓(vinorelbine)、迪斯可得內酯(discodermolide)，及艾波希酮(Epothilone)，譬如艾普西隆B與D。多謝他索(docetaxel)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標TAXOTERE™。長春花鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標VINBLASTIN R.P.™。長春新鹼硫酸鹽可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標FARMISTIN™。迪斯可得內酯(discodermolide)可例如按在US 5,010,099中所揭示者獲得。

於本文中使用之"烷基化劑"一詞，包括但不限於環磷醯胺、依發斯醯胺(ifosfamide)及苯丙胺酸氮芥。環磷醯胺可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標CYCLOSTIN™。依發斯醯胺(ifosfamide)可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標HOLOXAN™。

"組織蛋白脫乙醯酶抑制劑"一詞係關於會抑制組織蛋白脫乙醯酶且具有抗增生活性之化合物。

"法呢基轉移酶抑制劑"一詞係關於會抑制法呢基轉移酶且具有抗增生活性之化合物。

"COX-2抑制劑"一詞係關於會抑制環氧化酶類型2酵素(COX-2)且具有抗增生活性之化合物，譬如塞拉庫西比(celecoxib)(Celebrex®)、羅費庫西比(rofecoxib)(Vioxx®)及魯米庫西比(lumiracoxib)(COX189)。

"MMP抑制劑"一詞係關於會抑制間質金屬蛋白酶(MMP)且具有抗增生活性之化合物。

"mTOR抑制劑"一詞係關於會抑制雷帕黴素(mTOR)之哺乳動物標的且具有抗增生活性之化合物，譬如喜洛利莫斯(sirolimus)(Rapamune®)、約洛利莫斯(everolimus)(Certican™)、CCI-779及ABT578。

"抗腫瘤抗代謝物"一詞包括但不限於5-氟尿嘧啶、提佳弗(tegafur)、卡配西塔賓(capecitabine)、克拉利賓(cladribine)、阿糖胞苷、弗達拉賓(fludarabine)磷酸鹽、氟基脲嘧啶核苷、真西塔賓(gemcitabine)、6-巯基嘌呤、羥基脲、胺甲喋呤、伊達催克沙特(edatrexate)及此種化合物之鹽，且再者為ZD 1694(RALTITREXED™)、LY231514 (ALIMTA™)、LY264618(LOMOTREXOL™)及OGT719。

於本文中使用之"鉑化合物"一詞包括但不限於碳氯胺鉑、順氯胺鉑及草酸鉑。碳氯胺鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標CARBOPLAT™。草酸鉑可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標ELOXATIN™。

於本文中使用之"降低蛋白激酶活性之化合物，及其他抗血管生成化合物"一詞，包括但不限於會降低例如血管內皮生長因子(VEGF)、表皮生長因子(EGF)、c-Src、蛋白激酶C、血小板衍生之生長因子(PDGF)、Bcr-Abl、c-Kit、Flt-3、似胰島素生長因子I受體(IGF-IR)及環素依賴性激酶(CDK)活性之化合物，及具有降低蛋白激酶活性以外之另一種作用機制之抗血管生成化合物。

會降低VEGF活性之化合物，係為尤其是會抑制VEGF受體，尤其是VEGF受體之酪胺酸激酶活性之化合物，及結合至

VEGF之化合物，且係為特別是一般性地且明確地揭示於WO 98/35958(描述式I化合物), WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 及EP 0 769 947中之化合物、蛋白質及單株抗體；如由M. Prewett等人，在癌症研究(Cancer Research) 59(1999) 5209-5218中，由F. Yuan等人，在Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第93卷，第14765-14770頁，1996年12月中，由Z. Zhu等人，在Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214中，及由J. Mordenti等人，在毒物病理學，第27卷，第1期，第14-21頁，1999中；在WO 00/37502與WO 94/10202中所描述者；Angiostatin™，由M.S. O'Reilly等人，Cell, 79, 1994, 315-328所描述者；及Endostatin™，由M.S. O'Reilly等人，Cell, 88, 1997, 277-285所描述者；降低EGF活性之化合物係為尤其是會抑制EGF受體，尤其是EGF受體之酪胺酸激酶活性之化合物，及結合至EGF之化合物，以及係為特別是一般性地且明確地揭示於WO 97/02266(描述式IV化合物)、EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0 520 722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983及尤其是WO 96/33980中之化合物；會降低c-Src活性之化合物，包括但不限於會抑制如下文定義之c-Src蛋白質酪胺酸激酶活性之化合物，及SH2交互作用抑制劑，譬如於WO 97/07131與WO 97/08193中所揭示者；會抑制c-Src蛋白質酪胺酸激酶活性之化合物，包括但不限於歸屬於以下結構種類之化合物，吡咯并嘧啶類，尤其是吡咯并[2,3-d]嘧啶類，嘌呤類，吡唑并嘧啶類，尤其是吡唑并[3,4-d]嘧啶類，及吡啶并嘧啶類，尤其是吡啶并[2,3-d]嘧啶類。此術語較佳係

關於 WO 96/10028 、 WO 97/28161 、 WO 97/32879 及 WO 97/49706 中所揭示之化合物；會降低蛋白激酶C活性之化合物，係為尤其是揭示於EP 0 296 110 (描述於 WO 00/48571 中之醫藥製劑)中之星形孢素衍生物，此化合物係為蛋白激酶C抑制劑；會降低蛋白激酶活性且其亦可與本發明化合物合併使用之其他特定化合物，係為愛馬汀尼伯 (Imatinib)(Gleevec® / Glivec®), PKC412, Iressa™ (ZD1839), PKI166, PTK787, ZD6474, GW2016, CHIR-200131, CEP-7055/CEP-5214, CP-547632, KRN-633 及 SU5416；具有降低蛋白激酶活性以外之另一種作用機制之抗血管生成化合物，包括但不限於例如酞胺哌啶酮 (THALOMID)、塞拉庫西比 (celecoxib)(Celebrex) 及 ZD6126 。

於本文中使用之"促性腺激素釋放因子催動劑"一詞，包括但不限於阿巴瑞利斯 (abarelix)、郭捨瑞林 (goserelin) 及郭捨瑞林 (goserelin) 醋酸鹽。郭捨瑞林 (goserelin) 係揭示於 US 4,100,274 中，且可例如以其被銷售時之形式投藥，例如以商標 ZOLADEX™。阿巴瑞利斯 (abarelix) 可經調配，例如按 US 5,843,901 中所揭示者。

於本文中使用之"抗雄性激素劑"一詞，包括但不限於二卡如醯胺 (bicalutamide)(CASODEX™)，其可經調配，例如按 US 4,636,505 中所揭示者。

"印度大麻醯胺"一詞係關於具有抗增生性質之印度大麻醯胺及其衍生物。

於本文中使用之"雙膦酸鹽"一詞，包括但不限於衣利東 (etridonic) 酸、可洛宗 (clodronic) 酸、太魯宗 (tiludronic) 酸、帕米

宗 (pamidronic) 酸 、 阿 連 宗 (alendronic) 酸 、 愛 邦 宗 (ibandronic) 酸 、 利 些 宗 (risedronic) 酸 及 卓 列 宗 (zoledronic) 酸 。 " 衣 利 東 (etridonic) 酸 " 可 例 如 以 其 被 銷 售 時 之 形 式 投 藥 ， 例 如 以 商 標 DIDRONEL^{TM} 。 " 可 洛 宗 (clodronic) 酸 " 可 例 如 以 其 被 銷 售 時 之 形 式 投 藥 ， 例 如 以 商 標 BONEFOS^{TM} 。 " 太 魯 宗 (tiludronic) 酸 " 可 例 如 以 其 被 銷 售 時 之 形 式 投 藥 ， 例 如 以 商 標 SKELID^{TM} 。 " 帕 米 宗 (pamidronic) 酸 " 可 例 如 以 其 被 銷 售 時 之 形 式 投 藥 ， 例 如 以 商 標 AREDIA^{TM} 。 " 阿 連 宗 (alendronic) 酸 " 可 例 如 以 其 被 銷 售 時 之 形 式 投 藥 ， 例 如 以 商 標 FOSAMAX^{TM} 。 " 愛 邦 宗 (ibandronic) 酸 " 可 例 如 以 其 被 銷 售 時 之 形 式 投 藥 ， 例 如 以 商 標 BONDRANAT^{TM} 。 " 利 些 宗 (risedronic) 酸 " 可 例 如 以 其 被 銷 售 時 之 形 式 投 藥 ， 例 如 以 商 標 ACTONEL^{TM} 。 " 卓 列 宗 (zoledronic) 酸 " 可 例 如 以 其 被 銷 售 時 之 形 式 投 藥 ， 例 如 以 商 標 ZOMETA^{TM} 。

於 本 文 中 使 用 之 " 抗 增 生 抗 體 " 一 詞 ， 包 括 但 不 限 於 搓 史 圖 諸 馬 伯 (trastuzumab)(Herceptin^{TM}) 、 搓 史 圖 諸 馬 伯 (trastuzumab)-DM1 、 婀 羅 提 尼 伯 (erlotinib)(Tarceva^{TM}) 、 貝 發 西 馬 伯 (bevacizumab) (Avastin^{TM}) 、 利 圖 西 馬 伯 (rituximab)(利 圖 散 (Rituxan)$^{®}$) 、 PR064553 (抗 -CD40) 及 2C4 抗 體 。

關 於 急 性 髓 樣 白 血 病 (AML) 之 治 療 ， 式 I 或 I* 化 合 物 可 併 用 標 準 白 血 病 治 療 劑 ， 尤 其 是 與 用 於 治 療 AML 之 治 療 劑 併 用 。 特 定 言 之 ， 式 I 或 I* 化 合 物 可 併 用 例 如 法 呢 基 轉 移 酶 抑 制 劑 及 / 或 其 他 可 用 於 治 療 AML 之 藥 物 ， 譬 如 道 諾 紅 菌 素 、 亞 德 里 亞 黴 素 、 Ara-C 、 VP-16 、 天 尼 苷 、 絲 裂 黃 酮 、 依 達 紅 菌 素 、 碳 氯 胺 鉑 及 PKC412 ， 一 起 投 藥 。

藉由密碼編號、總稱或商標名確認之活性劑結構，可取自標準綱要"Merck索引"之實際版本，或取自資料庫，例如國際專利(例如IMS世界公報)。

上文所提及之化合物，其可併用式I或I*化合物，可按此項技藝中所述製備與投藥，譬如在上文引述之文件中所述。

【實施方式】

實例

下述實例係用以說明本發明，而非限制其範圍。

縮寫：

abs.	無水
AcOEt	醋酸乙酯
AcOH	醋酸
Anal.	元素分析(對於所顯示之原子，於計算值與度量值間之差異≦0.4%)
鹽水	NaCl在水中之飽和溶液
cat.	觸媒
conc.	濃
d	天
decomp.	分解
DIBAH	氫化二異丁基-鋁
DIEA	二異丙基-乙基-胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMPU	1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2-(1H)嘧啶酮
DMEU	1,3-二甲基-2-咪唑啶酮

DMSO	二甲亞碸
DMSO-d_6	全氘化二甲亞碸
ether	乙醚
EtOH	乙醇
equiv	當量
Ex.	實例
h	小時
HPLC	高壓液相層析法
L	升
Me	甲基
min	分鐘
m.p.	熔點
MPLC	中壓液相層析法(Combi急驟式系統)
NEt_3	三乙胺
NMM	N-甲基嗎福啉
NMR	核磁共振
R_f	前方之比例(薄層層析法)
rt	室溫
TBS	第三-丁基-二甲基矽烷基
TBTU	四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎓
THF	四氫呋喃(自Na/二苯甲酮蒸餾)
TFA	三氟醋酸
TLC	薄層層析法
TPTU	四氟硼酸O-(2-酮基-1(2H)-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲

基鋁

t_R　滯留時間(HPLC)

三光氣　碳酸雙(三氯甲)酯

Tween 80　聚氧化次乙基(20)花楸聚糖單油酸酯(ICI, Uniquema之商標)

HPLC條件：

系統1：HPLC係於Agilent HP 1100上，使用Nucleosil1 00-3 C18 HD 125 x 4.0毫米管柱(1毫升/分鐘；線性梯度20-100% CH_3CN (0.1% TFA)與H_2O (0.1% TFA)，在7分鐘內)進行。

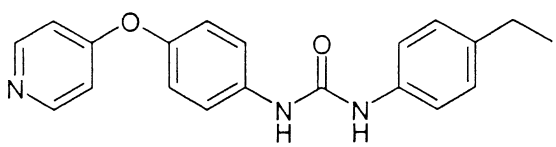
系統2：線性梯度2-100% CH_3CN (0.1% TFA)與H_2O (0.1% TFA)在10分鐘內+2分鐘100% CH_3CN (0.1% TFA)；於215毫微米下，流率0.7毫升/分鐘，及在25或30℃下偵測。

管柱：Nucleosil 120-3 C18 (125 x 3.0毫米)。

系統3：線性梯度20-100% CH_3CN (0.1% TFA)與H_2O (0.1% TFA)在13分鐘內+5分鐘100% CH_3CN (0.1% TFA)；於215毫微米下，流率1毫升/分鐘，及在25或30℃下偵測。

管柱：Nucleosil 120-3 C18 (125 x 3.0毫米)。

實例1：N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(4-乙基-苯基)-脲



將吡啶(3.46毫升，43毫莫耳)、4-乙胺基苯(0.69毫升，5.37毫莫耳)及光氣(11.1毫升，在甲苯中之20%；21.5毫莫耳)在CH_2Cl_2 (66毫升)中之溶液，於0℃下攪拌過夜。在減壓下濃縮

後，使反應混合物溶於THF (26毫升)中，過濾，並添加至4-(吡啶-4-基-氧基)-苯胺(階段1.1；0.5克，2.69毫莫耳)與吡啶(0.43毫升，0.43毫莫耳)在THF (3.3毫升)中之溶液內，及在室溫下攪拌24小時。將反應溶液於矽膠上(30克)過濾，溶於AcOEt (100毫升)中，以H_2O (20毫升)、$NaHCO_3$ (5%，20毫升)及鹽水(20毫升，2x)洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，2 x 18公分；AcOEt／己烷＝2：1→4：1)，獲得實例1之化合物，為無色固體；M+H＝334，^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.70 (s, 1H, NH), 8.60 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-乙基-苯基), 7.37 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.11 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 酮基-苯基-胺／4-乙基-苯基), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 2.55 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.16 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)；R_f (AcOEt／己烷＝2：1)：0.16；熔點＝166.5-168℃.

起始物質係按下述製成：

<u>階段1.1：(4-(吡啶-4-基-氧基)-苯基-胺)</u>

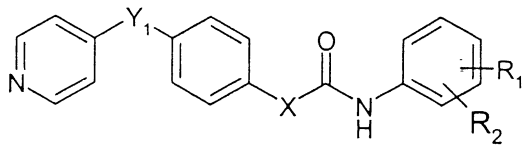
將4-胺基酚(15克，0.135莫耳)、4-氯吡啶鹽酸鹽(22.5克，0.148莫耳)及KOtBu (45.8克，0.404莫耳)在DMPU (208毫升)與DMF (52毫升)中之溶液，於100℃下攪拌24小時，冷卻至室溫，倒入H_2O (0.6升)中，並以AcOEt (150毫升，6x)萃取。將合併之有機相以H_2O (100毫升，2x)、鹽水(100毫升，2x)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，4.5 x 25公分；AcOEt／己烷＝1：9→3：7)，而得階段1.1之標題化合物，為無色固體：M+H＝187.2；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.37 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.79 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 6.78 (d, 9.5 Hz, 2H, 吡

啶基), 5.12 (s, 2H, NH_2)；R_f(AcOEt/CH_2Cl_2 = 3：7)：0.23；熔點 = 165.8-166.6℃.

實例2-15之化合物係類似實例1化合物之製備，個別經由其相應之芳基異氰酸酯與4-(吡啶-4-基-氧基)-苯胺、甲基-[4-(吡啶-4-基-氧基)-苯基]胺、4-(吡啶-4-基甲基)-苯胺或甲基-[4-(吡啶-4-基甲基)-苯基]胺之脲形成，合成而得。結構與分析數據係示於下文(表1)。

起始物質：用以合成實例5-8化合物之甲基-[4-(吡啶-4-基-氧基)-苯基]胺，係根據製備階段1.1化合物之程序製成。在急驟式層析後，使產物藉矽藻土蒸餾(110℃，0.3毫巴)進一步純化，並自AcOEt／己烷結晶：M+H = 201.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.37 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.78 (d, 9.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 5.71 (s／寬廣, 1H, NH), 2.65 (d, 2.5 Hz, 3H, CH_3-N)；R_f(丙酮／CH_2Cl_2 = 3：7)：0.23.

表1：實例2-15化合物之結構與分析數據



實例	Y_1	X	R_1, R_2	分析數據
2	O	NH	3-CF_3, -	M-H = 372.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.07 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 8.02 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.58 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.5 (d, 8 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.53 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.30 (d,

				8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.14 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基)； R_f(AcOEt／己烷＝2： 1)： 0.12； 熔點 147-149 ℃.
3	O	NH	4-正-丙基, -	M+H = 348.3； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.73 (s, 1H, NH), 8.56 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-丙基-苯基), 7.37 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.09 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 酮基-苯基-胺／4-丙基-苯基), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 2.47 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.56 (六重峰, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.88 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)； R_f(AcOEt／己烷＝2： 1)： 0.18； 熔點 = 173-174.5℃.
4	O	NH	4-甲基, -	M+H = 320.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.73 (s, 1H, NH), 8.54 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-甲基-苯基), 7.32 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.09 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 酮基-苯基-胺／4-甲基-苯基), 6.85 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 2.49 (s, 3H, CH_3)； R_f(AcOEt／己烷＝2： 1)： 0.15； 熔點 = 190.5-192℃.
5	O	NMe	4-乙基, -	M+H = 348.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.49 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 8.10 (s, 1H, NH), 7.39 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-乙基-苯基), 7.22 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.07 (d,

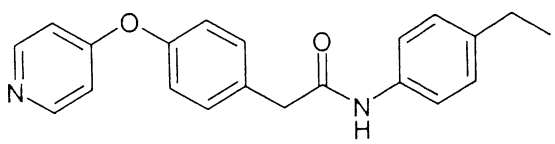
				9.5 Hz, 4H, 酮基-苯基-胺), 7.07 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-乙基-苯基), 7.00 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.26 (s, 3H, CH_3-N), 2.49 (qu, 7.5 Hz, 3H, CH_2), 1.11 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)； R_f(AcOEt／己烷＝2： 1)： 0.10； 油.
6	O	NMe	3-CF_3, -	M+H = 388.2； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.53 (s, 1H, NH), 8.48 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.83 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.74 (d／寬廣, 8.0 Hz, 1H, -CF_3-苯基), 7.44 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.41 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.28 (d／寬廣, 8.0 Hz, 1H, -CF_3-苯基), 7.19 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.97 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基)； R_f(AcOEt／己烷＝2： 1)： 0.26； 熔點 126-128.5℃.
7	O	NMe	4-正-丙基, -	M+H = 362.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.46 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 8.09 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-丙基-苯基), 7.35 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.19 (d, 9.5 Hz, 4H, 酮基-苯基-胺), 7.02 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-丙基-苯基), 6.97 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.13 (s, 3H, CH_3-N), 2.49 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_2), 1.53 (六重峰, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.84 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)； R_f(AcOEt／己烷＝2： 1)： 0.38； 油.
8	O	NMe	4-甲基, -	M+H = 334.2； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.48 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H,

				吡啶基), 8.07 (s, 1H, NH), 7.41 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-甲基-苯基), 7.31 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.19 (d, 9.5 Hz, 4H, 酮基-苯基-胺), 7.03 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-甲基-苯基), 6.98 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.24 (s, 3H, CH_3-N), 2.20 (s, 3H, CH_3)； R_f(AcOEt／己烷＝2： 1)： 0.17； 油.
9	O	NH	3-CF_3, 4-Br	M+H = 452.1/454.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.18 (s, 1H, NH), 8.96 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 8.11 (s, 1H, Br/CF_3-苯基), 7.75 (d, 8.0 Hz, 1H, Br/CF_3-苯基), 7.56 (d, 8.0 Hz, 1H, Br/CF_3-苯基), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基)； R_f(乙腈／CH_2Cl_2＝1： 3)： 0.22； 熔點＝180-183℃.
10	O	NH	3-CF_3, 4-O-CH_2-CF_3	M+H = 472.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.89 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.88 (d, 3.0 Hz, 1H, O-CH_2-CF_3/CF_3-苯基), 7.75 (dd, 8.0 Hz, 3.0 Hz, 1H, O-CH_2-CF_3/CF_3-苯基), 7.54 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.31 (d, 8.0 Hz, 1H, O-CH_2-CF_3/CF_3-苯基), 7.08 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 4.90 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2)； R_f(MeOH/CH_2Cl_2＝5： 95)： 0.15； 熔點＝188.5-190.5℃.

11	O	NH	5-CF_3, 3-OMe	M+H = 404.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.07 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.48 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-苯基), 7.24 (s, 1H, O-CH_3/CF_3-苯基), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.80 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-苯基), 3.79 (s, 3H, CH_3-O)； R_f(MeOH/CH_2Cl_2 = 1： 3)： 0.19； 熔點 = 162.5-164.5℃.
12	CH_2	NH	4-正-丙基,-	M+H = 346.3； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.58 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.36 (d, 9.5 Hz, 2H, 4-丙基-苯基), 7.33 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.22 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.13/7.04 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 酮基-苯基-胺 / 4-丙基-苯基), 3.87 (s, 2H, 芳基-CH_2-芳基), 2.48 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.56 (六重峰, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.86 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)； R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 1： 3)： 0.27； 熔點 = 164-166℃.
13	CH_2	NH	4-乙基,-	M+H = 332.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.54 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.43 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.38/7.33 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 4-乙基-苯基 / 酮基-苯基-胺), 7.19 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.16/7.09 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 酮基-苯基-胺 / 4-乙基-苯基), 3.87 (s, 2H, 芳基-CH_2-芳基

				), 2.51 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.11 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)；R_f(AcOEt／己烷=2.1)：0.25；熔點=182.2-183.6℃.
14	CH_2	NH	4-甲基,-	M+=317；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.54 (s, 1H, NH), 8.50 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.37/7.31 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 4-甲基-苯基,丙基-苯基), 7.20 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.14/7.06 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 酮基-苯基-胺／4-甲基-苯基), 3.87 (s, 2H, 芳基-CH_2-芳基), 2.20 (s, 3H, CHO；R_f(AcOEt／己烷=2.1)：0.35；熔點=197-198.5℃.
15	CH_2	NH	3-CF_3,-	M+H=372.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.14 (s／寬廣, 1H, NH), 8.89 (s／寬廣, 1H, NH), 8.44 (d, 6.0 Hz, 2H, 吡啶基), 8.00 (s, 1H, 苯基-CF_3), 7.55 (d, 7.5 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.49 (t, 7.5 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.40 (d, 8.0 Hz, 2H, 苯基-NH), 7.30 (d, 7.5 Hz, 4H, 苯基-CF_3), 7.23 (d, 6.0 Hz, 2H, 吡啶基), 7.18 (d, 8.0 Hz, 2H, 苯基-NH), 3.90 (s, 2H, 芳基-CH_2-芳基)；R_f(AcOEt／己烷=2：1)：0.23；熔點=127-129℃.

實例16：N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯乙醯基-(4-乙基-苯基)-醯胺



4-氯吡啶與N-(4-乙基-苯基)-2-(4-羥基-苯基)-乙醯胺(階段16.1)

之芳基醚形成，係根據階段1.1之合成程序進行：M+H＝333.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：10.10 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.48/7.41 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 苯基), 6.81 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.10 (d/d, 9.5 Hz, 4H, 苯基), 3.62 (s, 2H, 芳基-CH_2-芳基), 2.52 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.12 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)；R_f(AcOEt／己烷＝2：1)：0.35；油.

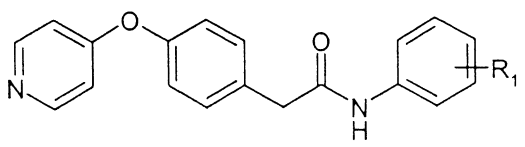
起始物質係按下述製成：

階段16.1：N-(4-乙基-苯基)-2-(4-羥基-苯基)-乙醯胺

將4-羥苯基醋酸(1.55克，10.2毫莫耳)、4-乙基-苯胺(1.28毫升，10.3毫莫耳)、TBTU(4.82克，15毫莫耳)及NMM(8.79毫升，80毫莫耳)在DMF(30毫升)中，於室溫下攪拌5小時。使反應混合物溶於AcOEt(0.2升)中，以H_2O(40毫升，2x)及鹽水(40毫升，2x)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，3.5 x 25公分，AcOEt／己烷＝1：2→2：3)，獲得階段16.1之標題化合物，為無色固體(1.68克，6.59毫莫耳；66%)：M+H＝256.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：10.0/9.24 (s/s, 1H, NH/OH), 7.46 (d, 8.5 Hz, 2H, 苯基), 7.09 (d, 8.5 Hz, 4H, 苯基), 6.66 (d, 8.5 Hz, 2H, 苯基), 3.47 (s, 2H, 芳基-CH_2), 2.53 (qu, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)；R_f(AcOEt／己烷＝1：1)：0.66；熔點＝146-148℃.

實例17與18之化合物係類似實例16化合物之製備合成而得(數據係列示於表2上)。

表2：實例17-18化合物之結構與分析數據

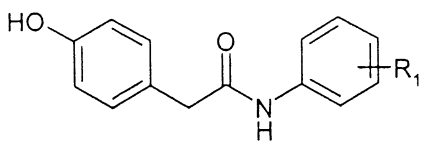


實例	R_1	分析數據
17	4-甲基	M+H = 319.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：10.10 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.48 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基-NH), 7.40 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基-O), 7.13 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基-NH), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基-O), 6.91 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.65 (s, 2H, 芳基-CH_2-芳基), 2.24 (s, 3H, CH_3)；R_f(AcOEt／己烷＝2：1)：0.12；熔點＝157.5-158℃.
18	4-正-丙基	M+H = 347.3；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：10.12 (s, 1H, NH), 8.44 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.50 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 7.46 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 7.18 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 7.13 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 6.91 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.68 (s, 2H, 芳基-CH_2-芳基), 2.49 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.57 (六重峰, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.87 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)；R_f(AcOEt／己烷＝1：3)：0.25；油.

在表3中，係給予起始物質，階段17.1與18.1化合物之分析數據。

起始物質：

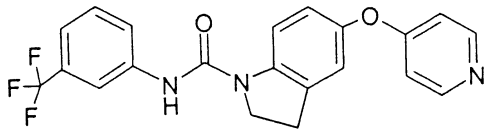
表3：階段17.1與18.1化合物之結構與分析數據



階段	R_1	分析數據
17.1	4-甲基	M+H = 241；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.99/9.21 (s/s, 2H, NH/OH), 7.46 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 7.08 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 6.68 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 3.48 (s, 2H, 芳基-CH_2-芳基), 3.40 (s, 3H, CH_3)；R_f(AcOEt／己烷＝1：2)：0.24.

18.1	4-丙基	M-H = 268.2；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.99/ 9.22 (s/s, 2H, NH/OH), 7.46 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 7.08 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 6.68 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 3.46 (s, 2H, 芳基-CH_2-芳基), 2.47 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.53 (六重峰, 7.5 Hz, 2H, CH_2), 0.83 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3)； R_f(AcOEt／己烷 = 1： 1)： 0.57.

實例19：5-(4-吡啶氧基)-N-(3-三氟甲基-苯基)胺基-羰基-2,3-二氫吲哚



於攪拌後，將異氰酸3-(三氟甲基)-苯酯(0.348毫升，2.45毫莫耳)、5-(吡啶-4-基-氧基)-2,3-二氫吲哚(階段19.1；0.13克，0.613毫莫耳)、吡啶(0.104毫升，1.29毫莫耳)在THF(4毫升)中之溶液，在室溫下攪拌4天。使反應混合物在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，2.5 x 18公分，丙酮／CH_2Cl_2 = 1： 3)，而得實例19之化合物，為米黃色固體：M+H = 400.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.87 (s, 1H, NH), 8.41 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 8.02 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.93 (d, 9.5 Hz, H, 吲哚啉), 7.86 (d, 8.0 Hz, H, -CF_3-苯基), 7.53 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.36 (d, 8.0 Hz, H, CF_3-苯基), 7.07 (d, 3.5 Hz, 1H, 吲哚啉), 6.94 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 吲哚啉), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 4.19 (tm 8.0 Hz, 2H, CH_2), 3.19 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2)； R_f(丙酮／H_2Cl_2 = 1： 3)： 0.22；熔點 = 171-172.5℃.

起始物質係按下述製成：

階段19.1：5-(吡啶-4-基-氧基)-2,3-二氫吲哚

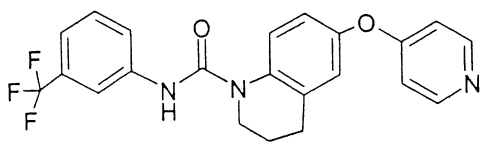
在5分鐘期間，於0℃下，將$NaBH_3CN$ (315毫克，4.76毫莫耳)

添加至5-吡啶-4-基-氧基吲哚啉(階段19.2；0.2克，0.95毫莫耳)在AcOH(4.75毫升)中之溶液內。在室溫下攪拌4小時後，添加冰(10克)，並使AcOH在減壓下蒸發。將所形成之油藉由添加1N NaOH調整至pH＝11，以醚(20毫升，3 x)萃取。將合併之醚相以1N NaOH(10毫升)、H_2O(10毫升，2x)及鹽水(10毫升，2x)洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，2.5 x 18公分；丙酮／CH_2Cl_2＝1：3)，而得階段19.1之標題化合物，為淡白色固體：M+H＝213.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.37 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.82 (d, 3.5 Hz, 1H, 吲哚啉), 6.80 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.67 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 吲哚啉), 6.50 (d, 9.5 Hz, H, 吲哚啉), 5.54 (s／寬廣, 1H, NH), 3.44 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2,92 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2)；R_f(丙酮／H_2Cl_2＝1：3)：0.22；熔點＝115.5-117.5℃.

階段19.2：5-吡啶-4-基-氧基吲哚啉

階段19.2之標題化合物係根據階段1.1化合物之製備程序合成：M+H＝211.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.37 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.47 (d, 9.5 Hz, 1H, 吲哚-H7), 7.44 (d, 2.0 Hz, 1H, 吲哚-H2), 7.34 (d, 2.0 Hz, 1H, 吲哚-H5), 6.84 (d, 9.5 Hz, H, 吲哚-H8), 6.83 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.42 (d, 2.0 Hz, 1H, 吲哚-H3)；R_f(丙酮／H_2Cl_2＝1：3)：0.38；熔點＝176-177.5℃.

實例20：5-(4-吡啶基-氧基)-N-(3-三氟甲基-苯基)胺基-羰基-1,2,3,4-四氫喹啉



實例20之標題化合物係類似實例19化合物之合成，使用6-(吡啶-4-基-氧基)-1,2,3,4-四氫喹啉(階段20.1)，經由脲形成而製成：M+H = 414.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.19 (s, 1H, NH), 8.42 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.94 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.73 (d, 9.5 Hz, H, 吲哚啉), 7.45 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.43 (s, 1H, 1H, 二氫喹啉-H8), 7.29 (d, 8.0 Hz, H, CF_3-苯基), 6.98 (d, 3.5 Hz, 1H, 二氫喹啉-H5), 6.93 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 二氫喹啉-H7), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.75 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2.75 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 1.90 (六重峰, 8.0 Hz, 2H, CH_2)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 1： 3)： 0.33；熔點 = 185.5-188℃.

起始物質係按下述製成：

階段20.1：6-(吡啶-4-基-氧基)-1,2,3,4-四氫喹啉

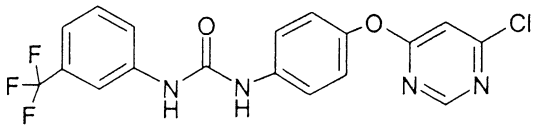
標題化合物係類似實例19.1化合物之合成，經由其相應喹啉(階段20.2)之還原作用而製成：M+H = 227.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.37 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.78 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.66 (m, 2H, 四氫喹啉), 6.46 (d, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 四氫喹啉), 5.74 (s / 寬廣, 1H, NH), 3.17 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 2,65 (t, 8.0 Hz, 2H, CH_2) 1.74 (六重峰, 8.0 Hz, 2H, CH_2)；R_f(丙酮 / H_2Cl_2 = 1： 3)： 0.26；熔點 = 117-121.5℃.

階段20.2：6-(吡啶-4-基-氧基)-喹啉

階段20.2之化合物係根據階段19.2化合物之製備程序合成而得：M+H = 211.0； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.87 (dd, 3.5 Hz, 2.0 Hz, 1H, 喹啉-H1), 8.48 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 8.35 (dd, 7.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, 喹啉-H3), 8.11 (d, 9.0 Hz, 1H, 喹啉-H8), 7.75 (d, 3.0 Hz, 1H, 喹啉-H5), 7.59 (dd, 9.0 Hz, 3.0 Hz, H, 喹啉-H7), 7.54 (dd, 7.7 Hz, 3.5 Hz, 1H, 喹啉-

H2), 7.03 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基)；R_f(丙酮 / H_2Cl_2 = 1： 3)： 0.26.

實例 21： N-(4-(6-氯基嘧啶-4-基)-氧基苯基)-N'-(3-三氟甲基苯基)-脲



在將已溶於 THF (3 毫升) 中之異氰酸 3-三氟甲基-苯酯 (412 毫克，2.2 毫莫耳)、4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺 (階段 21.1； 0.25 克，1.1 毫莫耳) 及吡啶 (0.18 毫升) 攪拌過夜後，使反應溶液在減壓下濃縮，並急驟式層析 (矽膠，2.5 x 17 公分；丙酮 / CH_2Cl_2 = 5： 95→1： 9)，獲得實例 21 之化合物，為無色固體： M+H = 408.9/410.9； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.07 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 8.63 (d, 2.0 Hz, 1H, 吡啶基), 8.01 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.57 (d / 寬廣, 8.0 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.52 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.50 (m, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.32 (d, 2.0 Hz, 1H, 吡啶基), 7.29 (d / 寬廣, 8.0 Hz, 1H, -CF_3-苯基), 7.15 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基)； R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 1： 9)： 0.54； 熔點 = 187.4-189.7℃.

起始物質係按下述製成：

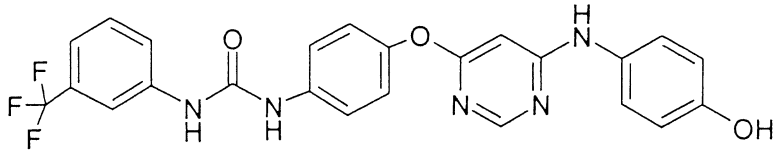
階段 21.1： 4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺

使已溶於 MeOH (250 毫升) 中之 4-氯基-6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶 (階段 21.2； 3.6 克，14.3 毫莫耳)，於阮尼-Ni (3 克) 存在下，在 40℃下氫化 3 天。將反應溶液過濾，在減壓下濃縮，並自 AcOEt / 已烷結晶，而得階段 21.1 之標題化合物： M+H = 222/224； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.62 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 6.56 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 5.12 (s, 2H, NH_2)； 熔點 = 135.5-138.1℃.

階段 21.2： 4-氯基-6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶

將已溶於H_2O／丙酮(80毫升；1：1)中之4-硝基酚(2.8克，20.1毫莫耳)、2,4-二氯-嘧啶(3克，20.1毫莫耳)、NaOH(0.8克，20.1毫莫耳)，在60-65℃下攪拌1小時。使反應溶液在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，4.5 x 22公分，AcOEt／己烷＝1：4)，而得階段21.2之標題化合物，為無色固體：M+H＝252/254；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.67 (s, 1H, 嘧啶基), 8.34 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 7.58 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 7.53 (s, 1H, 嘧啶基)；R_f(AcOEt／己烷＝1：1)：0.16；熔點＝125.4-126.6℃.

實例22：N-(4-(4-(4-羥苯基胺基)-嘧啶-6-基)-氧基苯基)-N'-(3-三氟甲基苯基)-脲



在0℃下，使1-(4-{6-[4-(第三-丁基-二甲基-矽烷醯基氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基-氧基}-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲(階段22.1；0.7克，1.17毫莫耳)溶於HF／吡啶(70%，1毫升)與MeCN/THF(4毫升／2毫升)中。在室溫下攪拌3小時後，藉由添加磷酸鹽緩衝劑(pH＝7，10毫升)使反應混合物中和，並使產物溶於AcOEt(10毫升，2x)中，脫水乾燥($MgSO_4$)，急驟式層析(矽膠，2.5 x 17公分，MeOH/CH_2Cl_2＝1：9)，而得實例22之標題化合物，為無色固體：M+H＝481.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.23/9.21 (s/s, 2H, NH, OH), 9.10/8.91 (s/s, 2H, NH-脲), 8.23 (s, 1H, 嘧啶基), 8.01 (s, 1H, CF_3-苯基), 7.58 (d, 8.8 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.51 (m, 3H, 苯基-脲／CF_3-苯基), 7.26 (m, 3H, 苯基-OH／CF_3-苯基),

7.10 (d, 8.8 Hz, 2H, 苯基-脲), 6.71 (d, 8.8 Hz, 2H, 苯基-OH), 5.90 (s, 1H, 嘧啶基)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2 = 1： 9) = 0.29 (矽膠)；熔點 = 142℃ (分解).

起始物質係按下述製成：

階段 22.1：1-(4-{6-[4-(第三-丁基-二甲基-矽烷醯基氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基-氧基}-苯基)-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲

在將已溶於 DMF (6 毫升) 中之 [6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基][4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-胺 (階段 22.2；1 克，2.45 毫莫耳)、3-三氟甲基-苯基-異氰酸酯 (916 毫克，4.9 毫莫耳)、NEt_3 (0.682 毫升，4.9 毫莫耳) 攪拌 1 小時後，使反應混合物在減壓下濃縮，並急驟式層析 (矽膠，2.5 x 19 公分，AcOEt / 己烷 =1： 2→2： 1)，而得階段 22.1 之標題化合物，為無色固體：M+H = 595.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.36/9.07/8.85 (s/s/s, 3H, NH-脲, NH), 8.24 (s, 1H, 嘧啶基), 8.02 (s, 1H, CF_3-苯基), 7.57 (d, 8.8 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.50 (m, 3H, 苯基-脲 / CF_3-苯基), 7.39 (m, 3H, 苯基-OTBS/CF_3-苯基), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H, 苯基-脲), 6.78 (d, 8.8 Hz, 2H, 苯基-OTBS), 5.92 (s, 1H, 嘧啶基), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 6H, TBS).

階段 22.2：[6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基][4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-胺

使 [4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-胺 (階段 22.3；1.8 克，4.1 毫莫耳)，在 3 小時期間，藉由 EtOH/THF (35/15 毫升) 中之阮尼-Ni (0.4 克) 還原，並藉急驟式層析純化 (矽膠，3.0 x 18 公分，AcOEt / 己烷 = 1： 1→4： 1)，獲得階段 22.2 之化合物，為無色固體：M+H = 409.1；

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.22 (s, 1H, NH), 8.20 (s, 1H, 嘧啶基), 7.37 (d, 8.8 Hz, 2H, 苯基-OTBS), 6.77 (d, 8.8 Hz, 2H, 苯基-NH_2), 6.70 (d, 8.8 Hz, 2H, 苯基-OTBS), 6.55 (8.8 Hz, 2H, 苯基-NH_2), 5.79 (s, 1H, 嘧啶基), 5.02 (s, 2H, NH_2), 0.90 (s, 9H, TBS), 0.12 (s, 6H, TBS)； R_f(AcOEt／己烷＝2： 1)： 0.22.

階段22.3：[4-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-胺

將已溶於DMF (20毫升)中之4-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基胺基]-酚(階段22.4； 1.5克，4.63毫莫耳)、氯化第三-丁基二甲基矽烷(1.39克，9.26毫莫耳)、NEt_3 (1.29毫升，9.26毫莫耳)，攪拌3.5小時。使反應混合物在減壓下濃縮，並溶於磷酸鹽緩衝劑(50毫升，pH＝7)中之後，將產物利用AcOEt (10毫升)萃取，並藉急驟式層析純化(矽膠，3.0 x 17公分，AcOEt／己烷＝1： 1→4： 1)，而得階段22.3之標題化合物，為無色固體： M+H＝439.0； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.56 (s, 1H, NH), 8.28 (m, 3H, 嘧啶基, 苯基-NO_2), 7.40 (m, 4H, 苯基-OTBS, 苯基-NO_2), 6.81 (d, 8.8 Hz, 2H, 苯基-OTBS), 6.20 (s, 1H, 嘧啶基), 0.93 (s, 9H, TBS), 0.18 (s, 6H, TBS).

階段22.4：4-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基胺基]-酚

將已溶於2-丙醇(50毫升)中之4-氯基-6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶(階段22.5；3克，11.9毫莫耳)、4-硝基酚(1.95克，17.9毫莫耳)及二異丙基乙胺(DIPEA)(3.04毫升，179毫莫耳)，在85℃下攪拌18小時。使反應混合物在減壓下濃縮後，產物沉澱為無色微細固體： M+H＝245.0； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.40/9.25

(s/s, 2H, NH/OH), 8.28 (d, 7.5 Hz, 2H, 苯基 -NO_2), 8.26 (s, 1H, 嘧啶基), 7.40 (d, 7.5 Hz, 2H, 苯基 -NO_2), 7.24 (d, 8.0 Hz, 2H, 苯基 -OH), 6.77 (d, 8.0 Hz, 2H, 苯基 -OH), 6.15 (s, 1H, 嘧啶基)；R_f(AcOEt／己烷＝2：1)：0.48.

階段 22.5：4-氯基-6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶

將已溶於 H_2O／丙酮(25/25 毫升)中之 4,6-二氯嘧啶(3 克，20 毫莫耳)、4-硝基酚(2.8 克，20 毫莫耳)、NaOH(0.8 克，20 毫莫耳)，在 45℃下攪拌 22 小時。使已沉澱之產物藉過濾分離：M+H＝252.0/254.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.67 (s, 1H, 嘧啶基), 9.32 (d, 8.2 Hz, 2H, 苯基), 7.58 (s, 1H, 嘧啶基), 7.56 (d, 8.2 Hz, 2H, 苯基)；R_f(AcOEt／己烷＝1：1)：0.20.

根據前文所述之方法，製備具有表 4 中所示取代基之下列化合物：

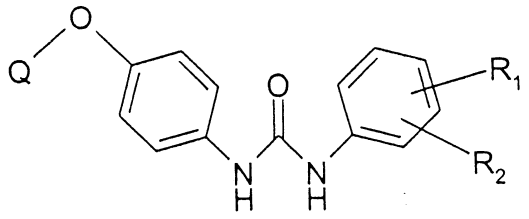
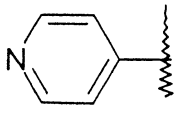
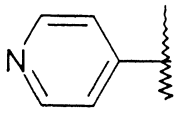
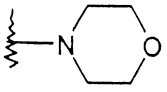
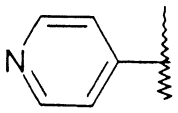
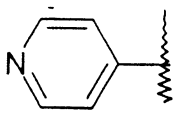
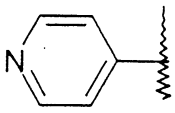
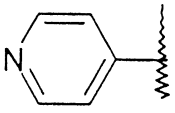
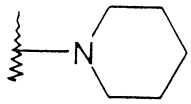
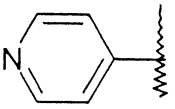
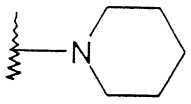
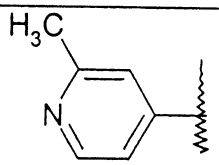
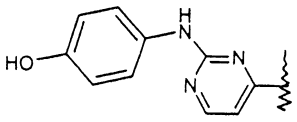
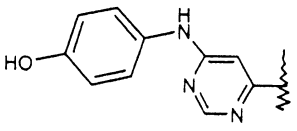
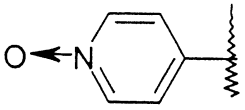
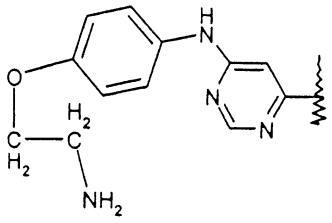


表 4：

實例	Q	R_1	R_2
23		4-苯基	3-三氟甲基
24		4- 	3-三氟甲基
25		3-甲氧基	4,5-二甲氧基

26		3-甲氧基	4-苯基
27		3-甲氧基	4-O-CH_2-CF_3
28		3-甲氧基	4-
29		H	4-
30		3-三氟甲基	H
31		3-三氟甲基	H
32		3-三氟甲基	4-(2,2,2-三氟乙氧基)
33		3-三氟甲基	H
34		3-三氟甲基	H

實例23：

M+H = 450.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.15 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, NH), 8.44 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 8.09 (s, 1H, CF_3 / 苯基-苯基), 7.67 (d, 6.5 Hz, 1H, CF_3 / 苯基-苯基), 7.57 (d, 8.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.41 (m, 3H, 苯基), 7.31 (t, 7.5 Hz, 2H, 苯基), 7.15 (d, 8.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.90 (m, 4H, 吡啶基 / 六氫吡啶基-苯基), 2.99 (t, 6.5 Hz, 4H, CH_2, 六氫吡啶基), 1.60 (t / 寬廣, 4H, CH_2, 六氫吡啶基), 1.47 (m / 寬廣, 1H, 六氫吡啶基)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 1：3)：0.22；熔點：120℃(分解).

實例24：

M+H = 458.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.97 (s, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.43 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.89 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.59 (d, 9.5 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.54 (d, 8.0 Hz, 2H, 酮基-苯基), 7.49 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.11 (d, 8.0 Hz, 2H, 酮基-苯基), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.68 (s / 寬廣, 4H, 嗎福啉基), 2.78 (s / 寬廣, 4H, 嗎福啉基)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2 = 1：19)：0.11；熔點 > 120℃(分解).

實例25：

M+H = 396.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.73 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, NH), 8.42 (d / 寬廣, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.77 (s, 2H, 三甲氧基-苯基), 3.73 (s, 6H, CH_3) 3.32 (s, 3H, CH_3)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 1：3)：0.26；熔點：179℃(分解).

實例26：

係根據實例1化合物之合成，自2-甲氧基-聯苯-4-基胺(階段

26.1) 開始合成而得：M+H = 412.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.81/8.79 (s/s, 2H, NH), 8.41 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.44 (d, 7.0 Hz, 2H, 苯基), 7.36 (t/s, 7.0 Hz, 3H, 苯基 / 苯基-OMe), 7.24 (t, 7.0 Hz, 1H, 苯基), 7.18 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OMe), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.01 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OMe), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.73 (s, 6H, CH_3) 3.73 (s, 3H, CH_3)；R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 5：95)：0.31.

階段 26.1：

使已溶於 THF/EtOH (1：5，20 毫升) 中之 2-甲氧基-4-硝基-聯苯 (階段 26.2)(867 毫克，3.78 毫莫耳)，於 Pd/C (100 毫克) 存在下，在室溫下氫化 30 分鐘。於濾出觸媒，並以 EtOH (5 毫升) 洗滌後，使反應溶液在減壓下蒸發，獲得階段 26.1 之化合物，為無色油：M+H = 200.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：7.37 (d7.0 Hz, 2H, 苯基), 7.31 (t, 7.0 Hz, 2H, 苯基), 7.17 (t, 7.0 Hz, 1H, 苯基), 6.83 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OMe), 6.30 (s, 1H, 苯基-OMe), 5.21 (s, 2H, NH_2), 3.64 (s, 3H, OMe)；HPLC (系統 1)：3.92 分鐘.

階段 26.2：

在已溶於 DMF (37 毫升) 中之 1-溴基-2-甲氧基-4-硝基-苯 (1.0 克，4.3 毫莫耳) 內，於 Ar 大氣下，添加苯基-二羥基硼烷 (578 毫克，4.74 毫莫耳)、$(AcO)_2Pd$ (48 毫克，0.215 毫莫耳)、三-鄰-甲苯基-磷烷 (131 毫克，0.431 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (1M，11 毫升，10.77 毫莫耳)。在 120℃ 下攪拌 1 小時後，將反應溶液於 Hyflo 上過濾，在減壓下濃縮，於 AcOEt 與 H_2O (100 毫升 / 100 毫升) 之間作分液處理，並以 AcOEt (50 毫升，2x) 萃取。將合併之有機

相以H_2O(50毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，4.5 x 22公分，己烷／AcOEt＝9：1)，而得階段26.2之化合物，為無色油：M+H＝231.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：7.92 (d, 7.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, 7.0 Hz, 1H), 7.54 (d, 7.0 Hz, 1H), 7.49 (t, 7.0 Hz, 3H), 7.42 (d, 7.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H, OMe)；HPLC(系統1)：7.06分鐘.

實例27：

M+H＝434.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.74 (s, 1H, NH), 8.62 (s, 1H, NH), 8.41 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.52 (d, 8.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺基), 7.29 (s, 1H, MeO-苯基), 7.09 (d, 8.0 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺基), 6.97 (d, 8.5 Hz, 1H, MeO-苯基), 6.94 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.77 (s, 3H, MeO)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2＝5：95)：0.27.

實例28：

係根據實例1化合物之合成法合成，自3-甲氧基-4-六氫吡啶-1-基-苯胺(階段28.1)開始：M+H＝419.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.68/8.51 (s/s, 2H, NH), 8.39 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.52 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.17 (s, 1H, 苯基-OMe), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.85 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.83/6.78 (d/d, 8.0 Hz, 4H, 苯基-OMe), 3.74 (s, 6H, O-CH_3) 2.80/1.60 (m/m, 4H/4H, CH_2-六氫吡啶基), 1.48 (m, 2H, CH_2-六氫吡啶基)；R_fMeOH/CH_2Cl_2＝1：9)：0.42.

階段28.1：

使已溶於EtOH(20毫升)中之1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-六氫吡啶(階段28.2)(3.9克，16.5毫莫耳)，於Pd/C(100毫克)存在下，在室溫下氫化3小時。於濾出觸媒，並以EtOH(5毫升)洗

滌後，使反應溶液在減壓下蒸發，而得階段28.1之化合物，為無色油：M+H = 207.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：6.58 (d, 8.0 Hz, 1H, 苯基), 6.19 (s, 1H, 苯基), 6.03 (d, 8.0 Hz, 1H, 苯基), 4.64 (s, 2H, NH_2), 3.66 (s, 6H, O-CH_3) 2.91/1.57 (m/m, 4H/4H, CH_2-六氫吡啶基), 1.42 (m, 2H, CH_2-六氫吡啶基)；HPLC (系統1)：4.36分鐘.

階段28.2：

將1-溴基-2-甲氧基-4-硝基-苯(5克，21.5毫莫耳)與六氫吡啶(8.5毫升，86.2毫莫耳)於回流下攪拌4小時。在溶於H_2O (80毫升)中之後，將反應溶液以CH_2Cl_2 (80毫升，2x)萃取。使合併之有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，5.5 x 22公分，己烷 / AcOEt = 9：1)，而得階段28.2之化合物，為無色固體：M+H = 237.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：7.80 (d, 8.0 Hz, 1H, 苯基), 7.63 (s, 1H, 苯基), 6.97 (d, 8 Hz, 1H, 苯基), 4.64 (s, 2H, NH_2), 3.88 (s, 6H, O-CH_3), 3.16/1.61 (m/m, 4H/4H, CH_2-六氫吡啶基), 1.58 (m, 2H, CH_2-六氫吡啶基)；HPLC (系統1)：4.90分鐘.

實例29：

M+H = 389.2；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.64 (s, 1H, NH), 8.21 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 8.38 (s, 1H, NH), 7.51 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.23 (s, 1H, 苯基-六氫吡啶基), 7.07 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.86 (m, 4H, 吡啶基 / 苯基-吡啶基), 2.99/1.60 (m/m, 4H/4H, CH_2-六氫吡啶基),1.48 (m, 2H, CH_2-六氫吡啶基)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 3：7)：0.14.

實例30：

M+H = 387.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.07 (s, 1H, NH), 8.85 (s,

1H, NH), 8.29 (d Hz, 6.5 Hz, 1H, 吡啶基), 8.01 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.58 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.50 (d, 8 Hz, 1H, 酮基-苯基), 7.53 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.30 (d, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.04 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基), 6.73 (d, 3.5 Hz, 1H, 吡啶基), 6.69 (dd, 3.5 Hz, 6.5 Hz, 1H, 吡啶基), 2.18 (s, 3H, CH_3)；R_f(丙酮／CH_2Cl_2=1：3)：0.19；熔點=160-163℃(分解).

實例31：

係類似實例22化合物之製備合成而得：M+H=482.4；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：10.25/9.98 (s/s, 2H, NH/OH), 9.27/8.99 (s/s, 2H, NH-脲), 8.26 (d, 6.5 Hz, 1H, 嘧啶基), 7.96 (s, 1H, CF_3-苯基), 7.70 (m, 2H, CF_3-苯基), 7.53 (d, 8 Hz, 2H, 酮基-苯基-脲), 7.44 (d, 7.0 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.30 (d, 8.0 Hz, 2H, 羥基-苯基-胺基), 7.18 (d, 8.0 Hz, 2H, 酮基-苯基-脲), 6.58 (d 8-0 Hz, 2H, 羥基-苯基-胺基), 6.30 (d, 6.5 Hz, 1H, 嘧啶基)；HPLC(系統1)：6.55分鐘.

實例32：

係類似實例22化合物之製備合成而得：M+H=579.8；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.25/9.23 (s/s, 2H, NH, OH), 8.94/8.88 (s/s, 2H, NH-脲), 8.23 (s, 1H, 嘧啶基), 7.94 (d, 2 Hz, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-苯基), 7.65 (dd, 8.5 Hz, 2 Hz, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-苯基), 7.55 (d, 9.0 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺基), 7.36 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-苯基), 7.29 (d, 9.0 Hz, 2H, 酮基-苯基-脲), 7.10 (d, 8.8 Hz, 2H, 酮基-苯基-脲), 6.75 (d, 9.0 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺基), 5.93 (s, 1H, 嘧啶基), 4.38 (q, 8.4 Hz, 2H, CH_2)；R_f(NH_3/MeOH/CH_2Cl_2=0.01：1：9)：0.27.

實例33：

將實例2之化合物(29毫克，0.078毫莫耳)與間-氯-過苯甲酸(28.9毫克，0.17毫莫耳)在$CH_2Cl_2/CHCl_3$(1：1；3毫升)中，於45℃下，攪拌3小時。藉預備之TLC進行分離(2片板，20 x 20公分，$MeOH/CH_2Cl_2$ = 1：4)：M+H = 390.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.39 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, NH), 8.11 (d, 9.0 Hz, 2H, 吡啶基), 8.01 (s, 1H, CF_3-苯基), 7.59 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.54 (d, 10.0 Hz, 2H, 酮基-苯基), 7.49 (t, 8.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.28 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.09 (d, 10.0 Hz, 2H, 酮基-苯基), 6.93 (d, 9.0 Hz, 1H, 吡啶基)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2 = 1：9)：0.19.

實例34：

係根據合成實例22化合物之程序製成：M+H = 525.7；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.13/8.90 (s/s, 2H, NH-脲), 8.22 (s, 1H, 嘧啶基), 7.98 (s, 1H, CF_3-苯基), 7.56 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.47 (t, 7.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.42 (d, 8.3 Hz, 2H, 酮基-苯基-脲), 7.29 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.13 (d, 8.8 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺基), 6.96 (d, 8.3 Hz, 2H, 酮基-苯基-脲), 5.87 (s, 1H, 嘧啶基), 5.42 (s, 1H, NH), 3.91/2.83 (t / t / 寬廣, 4H, CH_2).

實例35：N-(4-(吡啶-4-基-氧基)-3-氯苯基]-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲

在4分鐘期間，於0℃下，將已溶於CH_2Cl_2(9毫升)中之三光氣(91毫克，0.30毫莫耳)，添加至3-氯基-4-(吡啶-4-基氧基)-苯胺(階段35.1)(0.2克，0.906毫莫耳)與NEt_3(0.11毫升，1.5毫莫耳)在CH_2Cl_2(4.5毫升)中之溶液內。將反應溶液在室溫下攪拌10分鐘後，添加3-三氟甲基-苯胺(0.114毫升，0.906毫莫耳)與NEt_3(0.11毫升，1.5毫莫耳)在CH_2Cl_2(4.5毫升)中之溶液。攪拌4.5

小時後，將反應溶液傾倒在濃$NaHCO_3$溶液上，並以CH_2Cl_2(25毫升，5x)萃取。將合併之有機相以鹽水(20毫升)洗滌，脫水乾燥($MgSO_4$)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，3.5 x 35公分；AcOEt／己烷＝2：1→3：1)，獲得實例35之化合物，為稍微帶黃色固體(301毫克，0.74毫莫耳；81％)，M+H＝408.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.20/9.11 (s/s, 2H, NH), 8.45 (d, 6.5 Hz, 2H, 嘧啶基), 8.01 (s, 1H, CF_3-苯基), 7.90 (s, 1H, Cl-苯基), 7.60 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.53 (t, 7.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.41 (d, 8.5 Hz, 1H, Cl-苯基), 7.33 (m, 2H, 苯基-Cl／CF_3-苯基), 6.88 (s, 2H, 嘧啶基)；HPLC(系統1)：5.43分鐘.

階段35.1：

係根據階段1.1化合物之合成製成：M+H＝221.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.38 (d, 6.5 Hz, 2H, 嘧啶基), 6.98 (d, 8.5 Hz, 1H, Cl-苯基), 6.77 (d, 7.0 Hz, 2H, Cl-苯基), 6.73 (s, 1H, Cl-苯基), 6.53 (s, 2H, 嘧啶基), 5.44 (s, 2H, NH_2)；HPLC(系統1)：5.43分鐘.

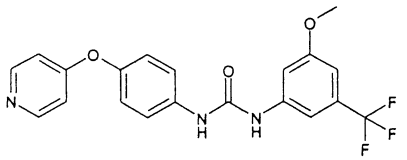
實例36：N-[4-(吡啶-4-基-氧基)-3-甲基-苯基]-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲

標題化合物係根據實例35化合物之製備合成而得，自階段36.1開始：M+H＝388.2；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.03/8.90 (s/s, 2H, NH), 8.39 (d, 6.5 Hz, 2H, 嘧啶基), 8.01 (s, 1H, CF_3-苯基), 7.53 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.46 (m, 2H, CH_3-苯基), 7.35 (d, 8.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.29 (d, 7.5 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.00 (d, 7.5 Hz, 1H, CH_3-苯基), 6.76 (d, 6.5 Hz, 2H, 嘧啶基), 3.30 (s, 3H, CH_3)；HPLC(系統1)：5.26分鐘.

階段36.1：

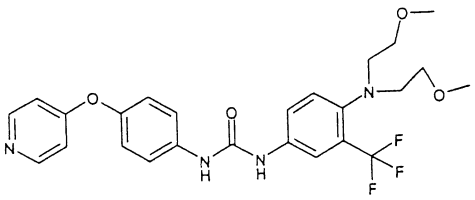
化合物係根據階段35.1化合物之製備合成而得：稍微褐色固體：M+H = 201.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.36 (d, 6.5 Hz, 2H, 嘧啶基), 6.73 (m, 3H, 嘧啶基 / 苯基-CH_3), 6.49 (s, 1H, 苯基-CH_3), 6.44 (m, 2H, 苯基-CH_3), 5.06 (s, 2H, NH_2), 1.96 (s, 3H, CH_3)；R_f(己烷 / AcOEt = 1：2)：0.14.

實例37：1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲



標題化合物係類似上文所述之程序合成而得：M+H = 404.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.07 (s, 1H, NH), 8.87 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.48 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-苯基), 7.24 (s, 1H, O-CH_3/CF_3-苯基), 7.09 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 6.80 (s, 1H, CH_3-O-/CF_3-苯基), 3.79 (s, 3H, CH_3-O)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2 = 1：3)：0.19；熔點 = 162.5-164.5℃.

實例38：1-{4-[雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基]-3-三氟甲基-苯基}-3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲



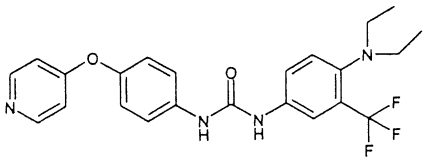
標題化合物係根據實例1化合物之製備合成而得，自N*1*,N*1*-雙-(2-甲氧基-乙基)-2-三氟甲基-苯-1,4-二胺(階段38.1)開始：M+H = 505.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.97 (s, 1H, NH),

8.86 (s, 1H, NH), 8.40 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.88 (s, 1H, CF_3-CH_2-O-/CF_3-苯基), 7.55 (m, 4H, 酮基-苯基-胺, CF_3-CH_2-O-/CF_3-苯基), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 3.27 (t, 8 Hz, 4H, CH_2), 3.16 (s, 6H, CH_3-O), 3.08 (t, 8 Hz, 4H, CH_2)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 1 : 3)：0.20.

階段 38.1：

化合物係藉由1-溴基-4-硝基-2-三氟甲基-苯與雙-(2-甲氧基-乙基)-胺之親核性取代反應(140℃，4小時)，及進一步藉由阮尼鎳，使硝基-官能基氫解還原成胺合成而得：M+H = 293.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：7.24 (d, 9 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.37 (s / 寬廣, 2H, NH_2), 3.26 (t, 8 Hz, 4H, CH_2), 3.16 (s, 6H, CH_3-O), 2.98 (t, 8 Hz, 4H, CH_2)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 1 : 3)：0.50；熔點 = 64.5-65℃.

實例 39：1-(4-二乙胺基-3-三氟甲基-苯基)-3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲



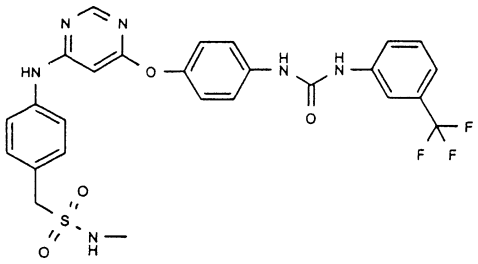
標題化合物係根據實例1化合物之製備合成而得，自N*1*,N*1*-二乙基-2-三氟甲基-苯-1,4-二胺(階段39.1)開始：M+H = 445.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.94 (s, 1H, NH), 8.86 (s, 1H, NH), 8.42 (d / 寬廣, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.89 (s, 1H, NEt_2-/CF_3-苯基), 7.59 (d / 寬廣, 9.5 Hz, 1H, NEt_2-/CF_3-苯基), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.43 (d, 9.5 Hz, 1H, NEt_2-/CF_3-苯基), 7.11 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 2.84 (qu, 7.5 Hz, 4H, CH_2), 0.90 (t, 7.5 Hz, 6H, CH_3)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 1 : 3)：0.21；熔點：60℃

(分解).

階段39.1：

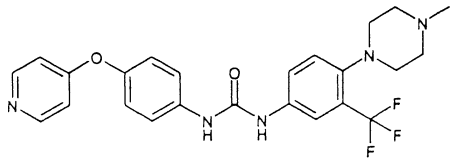
化合物係根據階段38.1之製備合成而得：M+H＝293.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 7.24 (d, 9 Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.37 (s / 寬廣, 2H, NH_2), 3.26 (t, 8 Hz, 4H, CH_2), 3.16 (s, 6H, CH_3-O), 2.98 (t, 8 Hz, 4H, CH_2)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2＝1： 3)： 0.50.

實例40：N-甲基-C-[4-(6-{4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基胺基)-苯基]-甲烷磺醯胺



標題化合物係類似實例22化合物之製備合成而得：M+H＝572.8；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.61 (s, 1H, NH), 9.01/8.87 (s/s, 2H, NH-脲), 8.36 (s, 1H, 嘧啶基), 8.02 (s, 1H, CF_3-苯基), 7.58 (m, 3H, 胺基-苯基 / CF_3-苯基), 7.50 (m, 3H, 酮基-苯基-脲 / CF_3-苯基), 7.12 (d, 8.0 Hz, 2H, 酮基-苯基-脲), 6.85 (Q5.0 Hz, 1H, NH-SO_2), 6.04 (s, 1H, 嘧啶基), 4.22 (s, 2H, CH_2), 2.57 (d, 5.0 Hz, 3H, CH_3)；HPLC (系統1)：5.80分鐘.

實例41：1-[4-(4-甲基-六氫吡咔-1-基)-3-三氟甲基-苯基]-3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲

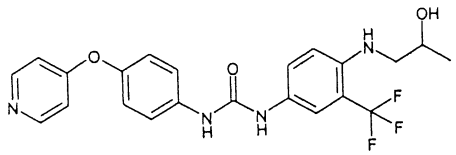


標題化合物係根據實例1之製備合成而得，自4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-3-三氟甲基-苯胺(階段41.1)開始：M+H＝472.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.18 (s, 1H, NH), 9.08 (s, 1H, NH), 8.43 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.90 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.59 (d, 9.5 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.54 (d, 8.0 Hz, 2H, 酮基-苯基), 7.49 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.13 (d, 8.0 Hz, 2H, 酮基-苯基), 6.89 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 2.85 (s／寬廣, 4H, 六氫吡啶基), 2.56 (s／寬廣, 4H, 六氫吡啶基), 2.32 (s／寬廣, 3H, NMe)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2＝1：9)：0.10；熔點>100℃(分解).

階段41.1：

化合物係根據階段39.1之製備合成而得：M+H＝260.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：7.21 (d, 9 Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 5.35 (s／寬廣, 2H, NH_2), 2.70 (m／寬廣, 4H, CH_2), 2.36 (s／寬廣, 4H, CH_2), 2.18 (s, 3H, CH_3)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2＝1：5)：0.17；熔點＝121-123℃.

實例42：1-[4-(2-羥基-丙胺基)-3-三氟甲基-苯基]-3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲



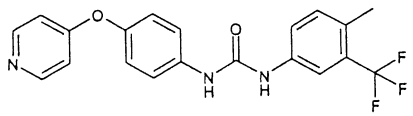
標題化合物係根據實例22之製備合成而得，4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-3-三氟甲基-苯胺(階段42.1)自開始：M+H＝447.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.70 (s, 1H, NH), 8.48 (s, 1H, NH), 8.39 (d／寬廣, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.62 (s, 1H, HO-丙基-NH-/CF_3-苯基), 7.53 (d, 11 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.37 (d／寬廣, 9.5 Hz, 1H, HO-丙基-NH-/CF_3-苯基), 7.09 (d, 11 Hz, 2H, 酮基-苯胺), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶

基), 6.78 (d, 9.5 Hz, 1H, HO-丙 基 -NH-/CF_3-苯 基), 4.90 (t / 寬 廣 , 1H, NH), 4.84 (d, 6.5 Hz, 1H, OH), 3.81 (七 重 峰 / 寬 廣 , 1H, CH), 3.11/2.90 (m/m, 2H, CH_2), 1.10 (d, 6.5 Hz, 3H, CH_3) ; R_f(丙 酮 / CH_2Cl_2 = 1 : 3) : 0.11 ; 熔 點 : 140℃ (分 解).

階段 42.1 :

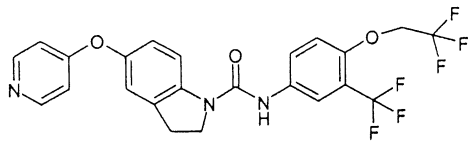
化 合 物 係 根 據 階 段 39.1 之 製 備 合 成 而 得 : M+H = 236.2 ; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 6.74 (s, 1H) 6.72 (d, 9 Hz, 1H), 6.60 (d, 9.0 Hz, 1H), 4.80 (s / 寬 廣 , 1H, NH), 4.67 (2, 2H NH_2), 4.37 (m / 寬 廣 , 1H, OH), 3.80 (m / 寬 廣 , 1H, CH), 3.02 (m / 寬 廣 , 1H, CH_2), 2.79 (m / 寬 廣 , 1H, CH_2), 1.07 (s, 3H, CH_3) ; R_f(己 烷 / AcOEt = 1 : 1) : 0.13 ; 熔 點 = 91-93 ℃ .

實 例 43 : 1-(4-甲 基 -3-三 氟 甲 基 -苯 基)-3-[4-(吡 啶 -4-基 氧 基)-苯 基]-脲



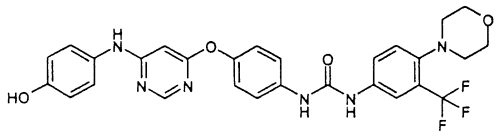
化 合 物 係 類 似 上 文 所 述 之 程 序 合 成 而 得 : M+H = 388.2 ; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 8.96 (s, 1H, NH), 8.84 (s, 1H, NH), 8.42 (d / 寬 廣 , 6.5 Hz, 2H, 吡 啶 基), 7.93 (s, 1H, CF_3 /Me-苯 基), 7.56 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮 基 - 苯 基 - 胺), 7.52 (d, 9.0 Hz, 1H, CF_3 /Me-苯 基), 7.33 (d, 9.0 Hz, 1H, CF_3 /Me-苯 基), 7.10 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮 基 - 苯 基 - 胺), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡 啶 基), 2.36 (s, 3H, CH_3) ; R_f(丙 酮 / CH_2Cl_2 = 1 : 3) : 0.25 ; 熔 點 : 149℃ (分 解).

實 例 44 : 5-(吡 啶 -4-基 氧 基)-2,3-二 氫 -吲 哚 -1-羧 酸 [4-(2,2,2,-三 氟 乙 氧 基)-3-三 氟 甲 基 -苯 基]-醯 胺



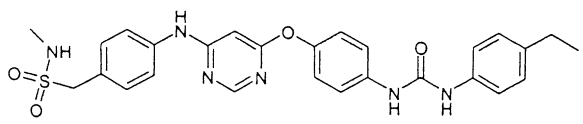
係類似實例20化合物之合成而製成：M+H＝497.9；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.73 (s, 1H, NH), 8.40 (d, Hz, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 7.92 (m, 2H, 二氫吲哚基 / 3-CF_3-苯基), 7.82 (d, 8.0 Hz, H, 3-CF_3-苯基), 7.36 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.04 (s, 1H, 吲哚啉), 6.95 (dd, 9.5 Hz, 3.5 Hz, 1H, 吲哚啉), 6.84 (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基), 4.89 (q, 9.0 Hz, 2H, CF_3-CH_2), 4.26 (t, 7.5 Hz, 2H, CH_2-二氫吲哚基)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2＝1： 3)： 0.20.

<u>實例45：1-{4-[6-(4-羥基-苯基胺基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯基)-脲</u>



標題化合物係根據實例22化合物之合成法合成：M+H＝564.8；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.23 (s, 2H, NH, OH), 8.96/8.78 (s/s, 2H, NH-脲), 8.21 (s, 1H, 嘧啶基), 7.92 (s, 1H, 嗎福啉基-苯基), 7.53 (m, 3H, 嗎福啉基-苯基 / 酮基-苯基-胺基), 7.24 (d, 8.5 Hz, 1H, 嗎福啉基-苯基), 7.08 (d, 9.0 Hz, 2H, 酮基-苯基-脲), 6.69 (d, 9.0 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺基), 5.87 (s, 1H, 嘧啶基), 3.65 (m, 4H, CH_2), 2.79 (m, 4H, CH_2)；R_f(NH_3/MeOH/CH_2Cl_2＝0.01： 1： 9)： 0.33.

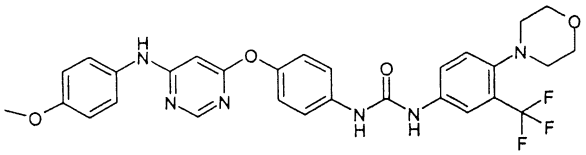
<u>實例46：C-[4-(6-{4-[3-(4-乙基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基胺基)-苯基]-N-甲基-甲烷磺醯胺</u>



在0℃下，將1-乙基-4-異氰酸基-苯(25.7毫克，0.175毫莫耳)慢慢添加至已溶於THF/DMF (2： 1，3毫升)中之C-{4-[6-(4-胺基-

苯氧基)-嘧啶-4-基胺基]-苯基}-N-甲基-甲烷磺醯胺(45毫克，0.117毫莫耳)與吡啶(18.9毫升，0.234毫莫耳)內。在室溫下攪拌4小時後，使溶劑在減壓下蒸發，並使產物藉預備之薄層層析法分離(4片板，20x20公分，丙酮／CH_2Cl_2=3.7)，獲得實例46之化合物，為白色固體：M+H=532.5；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.70/8.57 (s/s, 2H, NH-脲), 8.33 (s, 1H, 嘧啶基), 7.59 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基-CH_2), 7.55 (d, 9.5 Hz, 2H, 胺基-苯基), 7.36 (d, 9.5 Hz, 2H, 乙基-苯基), 7.25 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基-CH_2), 7.10 (d, 9.5 Hz, 4H, 乙基-苯基／胺基-苯基), 6.83 (m, 2H, NH-磺醯胺), 6.05 (s, 1H, 嘧啶基), 4.22 (s, 2H, CH_2), 2.57 (m, 5H, CH_2-乙基／NH-CH_3), 1.16 (t, 7.5 Hz, 3H, CH_3-乙基)；R_f(丙酮／CH_2Cl_2=3：7)：0.32.

實例47：1-{4-[6-(4-甲氧基-苯基胺基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯基)-脲



將已溶於CH_2Cl_2(6毫升)中之[6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺(階段47.1；200毫克，0.648毫莫耳)與三乙胺(0.075毫升，0.54毫莫耳)，於4℃下，慢慢添加至三光氣(64毫克，0.213毫莫耳)在CH_2Cl_2(10毫升)中之中之溶液內。在室溫下攪拌15分鐘後，添加4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯胺(160毫克，0.648毫莫耳)與三乙胺(0.075毫升，0.54毫莫耳)在CH_2Cl_2(6毫升)中之溶液，並將反應混合物攪拌2小時。添加濃$NaHCO_3$溶液(20毫升)後，將產物以CH_2Cl_2(20毫升，2x)萃取。將合併之有機相以水(20毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)

，及在減壓下濃縮。使產物藉急驟式層析純化(矽膠，2.5 x 20公分，MeOH/CH_2Cl_2 = 5: 95)，獲得白色固體：M+H = 580.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.32 (s, 1H, NH), 9.35/8.78 (s/s, 2H, NH-脲), 8.23 (s, 1H, 嘧啶), 7.89 (s, 苯基-CF_3), 7.58 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.53 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.49/7.40/7.08/6.86 (d/d/d/d, 9.0 Hz, 8H, 苯基-酮基 / 苯基-OMe), 5.91 (s, 1H, 嘧啶基), 3.70 (s, 3H, CH_3-O), 3.66/2.79 (m/m, 4H/4H, 嗎福啉基)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2 = 5： 95)： 0.16； HPLC (系統1)：6.31分鐘.

階段47.1：[6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺

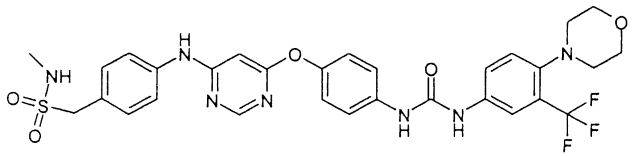
使已溶於THF/EtOH (1： 2； 27毫升)中之(4-甲氧基-苯基)-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-胺(階段47.2； 1.06克，3.13毫莫耳)，於阮尼-Ni (0.2克)存在下，在36小時期間氫化。於濾出觸媒，並以EtOH (20毫升)洗滌後，使溶劑在減壓下蒸發，並急驟式層析(矽膠，4.5 x 26公分，MeOH/CH_2Cl_2 = 5： 95)，獲得白色固體： M+H = 309.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.23 (s, 1H, NH-嘧啶基), 8.22 (s, 1H, 嘧啶), 7.40/6.85/6.79/6.57 (d/d/d/d, 9.0 Hz, 8H, 苯基-酮基 / 苯基-OMe), 5.81 (s, 1H, 嘧啶基), 5.07 (s, 2H, NH_2), 3.72 (s, 3H, CH_3-O)； R_f(MeOH/CH_2Cl_2 = 1： 9)： 0.44； HPLC (系統1)： 3.45分鐘.

階段47.2：(4-甲氧基-苯基)-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-胺

將已溶於2-丙醇(27毫升)中之4-氯基-6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶(1克，3.97毫莫耳)、對-甲氧基苯胺(514毫克，4.178毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.715毫升，4.178毫莫耳)，在回流及Ar下攪拌。16小時後，添加對-甲氧基苯胺(245毫克，1.99毫莫耳)

，並將反應混合物再攪拌20小時。在使反應混合物冷卻至室溫後，階段47.2之化合物形成沉澱，為白色結晶：M+H＝339.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.49 (s, 1H, NH-嘧啶基), 8.25 (s, 1H, 嘧啶), 8.23/7.40/6.90 (d/d/d/, 9.0 Hz, 2H/4H/2H, 苯基-酮基 / 苯基-OMe), 6.18 (s, 1H, 嘧啶基), 3.72 (s, 3H, CH_3-O)；R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1： 9)： 0.44；HPLC (系統1)： 6.15分鐘.

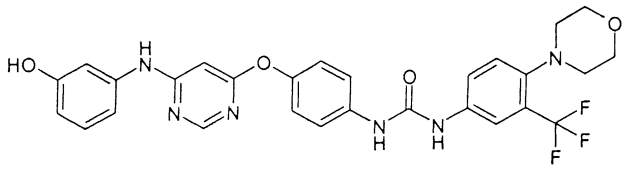
<u>實例48：N-甲基-C-[4-(6-{4-[3-(4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基胺基)-苯基]-甲烷磺醯胺</u>



在0℃下，使4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯胺(28.8毫克，0.117毫莫耳)、三乙胺(0.05毫升，0.36毫莫耳)及三光氣(35毫克，0.117毫莫耳)溶於$CHCl_3$(2毫升)中。於室溫下攪拌15分鐘後，添加已溶於DMF/DMSO (4： 1； 5毫升)中之C-{4-[6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基胺基]-苯基}-N-甲基-甲烷磺醯胺(45毫克，0.117毫莫耳)與三乙胺(0.05毫升)，並持續攪拌16小時。使溶劑在減壓下蒸發後，使產物藉預備之薄層層析法分離(四片20 x 20公分板，丙酮 / CH_2Cl_2 = 3.7)，獲得實例48之化合物，為白色固體： M+H = 658.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.57 (s, 1H, 苯基-NH-苯基), 8.97/8.81 (s/s, 2H, NH-脲), 8.34 (s, 1H, 嘧啶基), 7.89 (s, 1H, 苯基-CF_3), 7.58 (d, 9.0 Hz, 3H, 苯基-CF_3 / 苯基-CH_2), 7.50 (d, 9.0 Hz, 3H, 苯基-CF_3 / 酮基-苯基), 7.24 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基-CH_2), (d, 9.0 Hz, 2H, 酮基-苯基), 6.83 (d, 4.0 Hz, 1H, NH-磺醯胺), 6.06 (s, 1H, 嘧啶基), 4.23 (s, 2H, CH_2), 3.64/2.78 (m/m, 4H/4H, 嗎福啉基), 2.52 (d, 4.0 Hz, CH_3-

N)；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 3： 7)： 0.40.

實例 49： 1-{4-[6-(3-羥基-苯基胺基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯基)-脲



於 1-(4-{6-[3-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-3-(4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯基)-脲(階段 49.1)(283 毫克，0.415 毫莫耳)在 MeCN/THF (1.9 毫升 / 0.95 毫升)中之溶液內，於 4℃下，添加 HF (在吡啶中之 30%；0.5 毫升)。在室溫下攪拌 2 小時後，添加磷酸鹽緩衝劑 (pH = 7，10 毫升)，並以 AcOEt (2 x 20 毫升)萃取產物。將合併之有機層以 H_2O (20 毫升)洗滌，脫水乾燥 ($MgSO_4$)，在減壓下濃縮，並急驟式層析 (矽膠，3.0 x 20 公分，MeOH/CH_2Cl_2 = 5： 95)，獲得白色固體： M+H = 566.9； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 9.40/9.35 (s/s, 2H, NH-脲), 9.05/8.87 (s/s, 2H, OH/NH), 8.33 (s, 1H, 吡啶基), 7.92 (s, 1H, 苯基-CF_3), 7.62 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OH), 7.52 (d, 9.0 Hz, 3H, 苯基-酮基 / 苯基-CF_3), 7.15 (s, 1H, 苯基-OH), 7.13 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基-酮基), 7.06 (t, 9.0 Hz, 1H, 苯基-OH), 6.97 (d, 9.0 Hz, 1H, 苯基-OH), 6.41 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 6.06 (s, 1H, 嘧啶基), 3.69/2.81 (m/m, 4H/4H, 嗎福啉基)； R_f (MeOH/CH_2Cl_2 = 1： 9)： 0.31； HPLC (系統 1)： 5.80 分鐘.

階段 49.1： 1-(4-{6-[3-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-3-(4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯基)-脲

於 4℃及 Ar 下，將已溶於 CH_2Cl_2 (6 毫升)中之 [6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-[3-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-胺(階

段 49.2；121 毫克，0.489 毫莫耳)與三乙胺(0.057 毫升，0.83 毫莫耳)，添加至三光氣(48 毫克，0.161 毫莫耳)在 CH_2Cl_2(10 毫升)中之溶液內。在室溫下攪拌 15 分鐘後，添加已溶於 CH_2Cl_2(6 毫升)中之 4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯胺(121 毫克，0.489 毫莫耳)與三乙胺(0.057 毫升)，並將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。添加濃 $NaHCO_3$(20 毫升)後，以 CH_2Cl_2(20 毫升，2x)萃取反應混合物。將合併之有機層以 H_2O 洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，2.5 x 22 公分，MeOH/CH_2Cl_2 = 2：098)，而得階段 49.1 之化合物，為白色固體：M+H = 680.9; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.49 (s, 1H, NH-嘧啶基), 8.94/8.80 (s/s, 2H, NH-脲), 8.33 (s, 1H, 嘧啶基), 7.89 (s, 1H, 苯基-CF_3), 7.59 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.50 (d, 9.0 Hz, 3H, 苯基-OTBS / 苯基-酮基), 7.23 (s / 寬廣, 1H, 苯基-OTBS), 7.16 (t, 8.0 Hz, 1H, 苯基-OTBS), 7.11 (d, 9.0 Hz, 3H, 苯基-OTBS / 苯基-酮基), 6.44 (d / 寬廣, 8.0 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 6.02 (s, 1H, 嘧啶基), 3.69/2.80 (m/m, 4H/4H, 嗎福啉基) 0.92 (s, 9H, 第三-丁基-Si), 0.20 (s, 6H, Me-Si)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2 = 5： 95)： 0.31；HPLC (系統 1)： 8.54 分鐘.

<u>階段 49.2：[6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-[3-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-胺</u>

使已溶於 EtOH/THF (2： 1； 26 毫升)中之[3-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-胺(階段 49.3，1.01 克，2.306 毫莫耳)，於阮尼-Ni (0.2 克)存在下，氫化 22 小時。於濾出觸媒，並以 EtOH (20 毫升)洗滌後，使反應溶液蒸發，並使粗產物急驟式層析(矽膠，4.5 x 28 公分，MeOH/

CH_2Cl_2=2：98)，獲得階段49.2之化合物，為白色固體：M+H=409.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.39 (s, 1H, NH-嘧啶基), 8.35 (s, 1H, 嘧啶基), 7.23 (s, 1H, 苯基-OTBS), 7.17 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OTBS), 7.11 (t, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OTBS), 7.16 (t, 8.0 Hz, 1H, 苯基-OTBS), 7.11 (d, 9.0 Hz, 1H, 苯基-OTBS), 6.82/6.58 (d/d, 8.5 Hz/8.5 Hz, 4H, 苯基-酮基), 6.44 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OTBS), 5.92 (s, 1H, 嘧啶基), 5.09 (s, 2H, NH_2), 0.96 (s, 9H, 第三-丁基-Si), 0.19 (s, 6H, Me-Si)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2=5：95)：0.32；HPLC (系統1)：6.31分鐘.

階段49.3：[3-(第三-丁基-二甲基-矽烷基氧基)-苯基]-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-胺

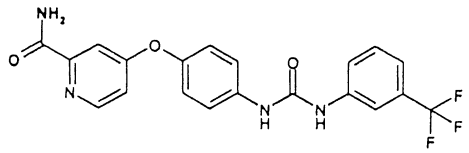
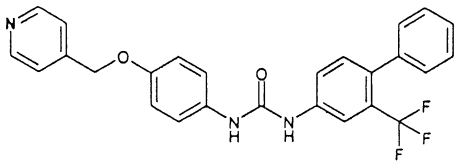
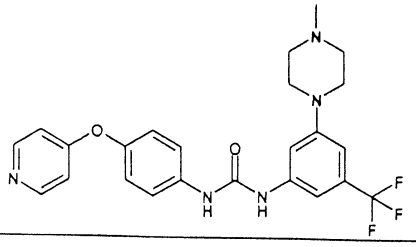
將已溶於DMF (11毫升)中之3-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基胺基]-酚(階段49.4；830毫克，2.56毫莫耳)、第三-丁基-二氯矽烷(579毫克，3.84毫莫耳)及三乙胺(0.536毫升，3.84毫莫耳)，在Ar及室溫下攪拌3小時。添加H_2O (20毫升)後，以CH_2Cl_2 (20毫升，2x)萃取反應混合物。將合併之有機相以H_2O (10毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，5.5 x 30公分，MeOH/CH_2Cl_2=5：95)，而得階段49.3之化合物，為白色固體：M+H=439.0；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.65 (s, 1H, NH-嘧啶基), 8.35 (s, 1H, 嘧啶基), 7.23 (s, 1H, 苯基-OTBS), 7.17 (m, 2H, 苯基-OTBS), 6.50 (d, 8 Hz, 1H, 苯基-OTBS), 8.29/7.43 (d/d, 8.5 Hz/8.5 Hz, 4H, 苯基-酮基), 6.28 (s, 1H, 嘧啶基), 0.96 (s, 9H, 第三-丁基-Si), 0.19 (s, 6H, Me-Si)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2=5：95)：0.34；HPLC (系統1)：8.87分鐘.

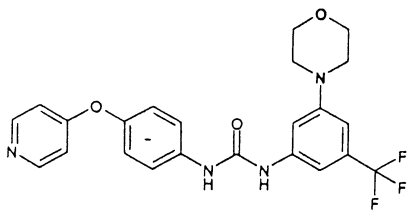
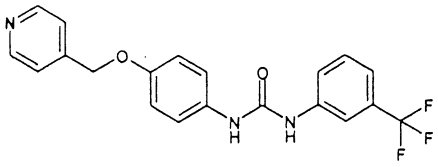
階段49.4：3-[6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶-4-基胺基]-酚

將已溶於2-丙醇(17毫升)中之4-氯基-6-(4-硝基-苯氧基)-嘧啶(1克，3.97毫莫耳)、3-胺基-酚(456毫克，4.175毫莫耳)、二異丙基乙胺(0.715毫升，4.175毫莫耳)，在回流下攪拌。16與22小時後，將相同量之3-胺基-酚與二異丙基乙胺添加至反應混合物中。42小時後，使溶劑在減壓下蒸發，並使反應混合物急驟式層析(矽膠，4.5 x 26公分，MeOH/CH_2Cl_2 = 5：95)，獲得階段49.4之化合物，為白色固體：M+H = 325.1；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.59/9.37 (s/s, 2H, NH-嘧啶基 / OH), 8.35 (s, 1H, 嘧啶基), 8.27/7.43 (d/d, 9.5 Hz/9.5 Hz, 2H/2H, 苯基-NO_2), 7.12 (s, 1H, 苯基-OH), 7.09 (t, 8.5 Hz, 1H, 苯基-OH), 6.94/6.44 (d/d, 8.5 Hz/8.5 Hz, 2H, 苯基-OH), 6.31 (s, 1H, 嘧啶基)；R_f(MeOH/CH_2Cl_2 = 1：9)：0.58；HPLC(系統1)：5.43分鐘.

下列化合物係根據實例1化合物之合成程序合成而得(表5)。

表5：

實例	結構	分析數據
50		M+H = 417.0；R_f(AcOEt / 己烷 = 2：1)：0.21；分析值：C：57.11 (57.70)%，H：3.61 (3.63)%，N：13.43 (13.46)%.
51		M+H = 464.0；R_f(AcOEt / 己烷 = 2：1)：0.13；分析值：C：66.50 (67.38)%，H：4.59 (4.35)%，N：8.64 (9.07)%.
52		M+H = 472.0；R_f(CH_2Cl_2/MeOH = 4：1)：0.41.

53		M+H = 479.0；R_f(CH_2Cl_2/MeOH = 95：5)：0.12；HPLC（系統 1)：5.01 分鐘
54		M+H = 388.0；R_f(CH_2Cl_2 / 丙酮 = 3：1)：0.24；HPLC（系統 1)：4.97 分鐘；分析值：C：60.58 (62.01)%，H：4.32 (4.16)%，N：10.14 (10.85)%.

用以合成實例 51 與 54 化合物之起始物質 4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯胺（階段 51.1），係於 EtOH 中之阮尼-Ni 存在下，於 40℃下，在 3 小時期間，藉由氫化，自 4-(4-硝基-苯氧基甲基)-吡啶產生：M+H = 201.0；R_f(CH_2Cl_2/丙酮 = 85：15)：0.17.

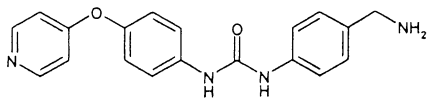
4-(4-硝基-苯氧基甲基)-吡啶：

將 4-羥甲基-吡啶 (2.23 克，20 毫莫耳) 添加至 KOH (1.32 克，20 毫莫耳) 與 Aliquat 336 (0.937 毫升) 之懸浮液中。在室溫下攪拌 5 分鐘後，添加 1-氯基-4-硝基-苯 (2.68 克，16.7 毫莫耳)。將所形成之反應混合物進一步於室溫下攪拌 5 分鐘，然後在 80℃下 2 小時。於矽膠 (15 克) 上過濾反應混合物，在減壓下濃縮，並急驟式層析（矽膠，3 x 50 公分，丙酮 / CH_2Cl_2 = 5：95→15：85)，而得標題化合物，為黃色固體：M+H = 231.0; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.58 (d, 6.5 Hz, 2H, 嘧啶基), 8.22 (d, 8.5 Hz, 2H, 苯基-NO_2), 7.44 (d, 6.5 Hz, 嘧啶基), 7.21 (d, 8.5 Hz, 2H, 苯基-NO_2), 5.34 (s, 2H, CH_2)；R_f（丙酮 / CH_2Cl_2 = 15：85)：0.32；HPLC（系統 1)：3.40 分鐘.

用以合成實例 52 與 53 化合物之經取代 3-三氟甲基-苯胺，係藉由溴被相應胺之親核性取代，接著利用阮尼-Ni，使硝基

官能基氫化成胺，製自1-溴基-3-硝基-5-三氟甲基-苯。

實例55：1-(4-胺基甲基-苯基)-3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲



使已溶於EtOH/THF (2：1，6毫升)中之4-{3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲基}-苄基)-胺甲基酸苄酯(階段55.1)(0.1克，0.213毫莫耳)，於Pd/C (Engelhard 4505，100毫克)存在下，氫化5小時。於濾出觸媒後，使反應溶液在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，2.5 x 46公分，CH_2Cl_2 / MeOH / 濃NH_3 = 9：1：0.01→85：15：0.1)，獲得實例55之化合物，為白色固體：M+H = 335.0；R_f(CH_2Cl_2 / MeOH / 濃NH_3 → 85：15：0.1)：0.15；HPLC(系統1)：5.74分鐘.

階段55.1：4-{3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲基}-苄基)-胺甲基酸苄酯

此化合物係類似實例1化合物之製備合成而得，自(4-胺基-苄基)-胺甲基酸苄酯(階段55.2)開始：M+H = 469.1；R_f(CH_2Cl_2 / MeOH = 85：15)：0.26；HPLC(系統1)：4.85分鐘.

階段55.2：(4-胺基-苄基)-胺甲基酸苄酯

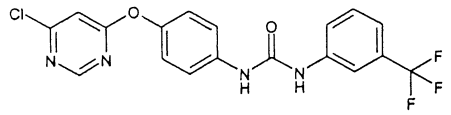
將[4-(苄氧羰基胺基-甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯(階段55.3)(1.06克，2.97毫莫耳)在TFA/H_2O (95：5,10毫升)中攪拌之後，使溶劑於真空中蒸發。使殘留物溶於$NaHCO_3$ (20毫升)中，並以AcOEt (20毫升)萃取。使有機相脫水乾燥($MgSO_4$)，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，4.5 x 52公分，MeOH/CH_2Cl_2 = 5：95)，而得階段55.2之化合物，為無色固體：M+H = 257.1；

R_f(CH_2Cl_2/MeOH = 95： 5)： 0.67； HPLC (系統 1)： 3.62 分鐘.

階段 55.3：[4-(苄氧羰基胺基-甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯

於已溶於 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中之 4-(胺基甲基)-1-N-Boc-苯胺 (1 克，4.5 毫莫耳) 之溶液內，添加三乙胺 (0.626 毫升，4.5 毫莫耳) 與氯-甲酸苄酯 (0.698 毫升，4.95 毫莫耳)，將反應溶液在室溫下攪拌 2 小時，溶於 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中，並以濃 $NaHCO_3$ 溶液 (20 毫升) 與 H_2O (20 毫升) 洗滌。以 CH_2Cl_2 (20 毫升) 洗滌水相。使合併之有機相脫水乾燥 (Na_2SO_4)，在減壓下濃縮，並急驟式層析 (矽膠，3.5 x 60 公分，AcOt / 己烷 = 1： 4)，獲得階段 55.3 之化合物，為白色固體：M+H = 355.1； R_f(AcOEt / 己烷 = 1： 4)：0.15； HPLC (系統 1)： 6.53 分鐘.

實例 56：1-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



將異氰酸 3-三氟甲基-苯酯 (412 毫克，2.2 毫莫耳)、4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯胺 (階段 56.1；0.25 克，1.1 毫莫耳) 及吡啶 (0.18 毫升) 攪拌過夜後，使反應溶液在減壓下濃縮，並急驟式層析 (矽膠，2.5 x 17 公分；丙酮 / CH_2Cl_2 = 5： 95→1： 9)，而得實例 56 之化合物，為白色固體物質：M+H = 408.9/410.9； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.07 (s, 1H, NH), 8.89 (s, 1H, NH), 8.63 (d, 2.0 Hz, 1H, 吡啶基), 8.01 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.57 (d / 寬廣, 8.0 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.52 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 7.50 (m, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.32 (d, 2.0 Hz, 1H, 吡啶基), 7.29 (d / 寬廣, 8.0 Hz, 1H-CF_3-苯基), 7.15 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), (d, 6.5 Hz, 2H, 吡啶基)； R_f(丙酮 /

CH_2Cl_2 = 1： 9)： 0.54； 熔點 = 187.4-189.7℃.

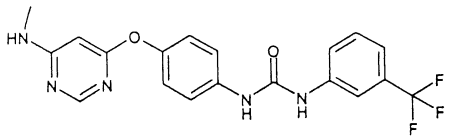
階段 56.1： 4-(6-氯 -嘧啶 -4-基氧基)-苯胺

使已溶於 MeOH (250 毫升) 中之 4-氯基 -6-(4-硝基 -苯氧基)-嘧啶 (階段 56.2； 3.6 克， 14.3 毫莫耳)，於阮尼 -Ni (3 克) 存在下，在 40℃下，氫化 3 天。將反應溶液過濾，在減壓下濃縮，並自 AcOEt / 己烷結晶，獲得階段 56.1 之化合物： M+H = 222/224； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.62 (s, 1H, 六氫吡啶基), 7.13 (s, 1H, 六氫吡啶基), 6.83 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 6.56 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 5.12 (s, 2H, NH_2) ； 熔點 = 135.5-138.1℃.

階段 56.2： 4-氯基 -6-(4-硝基 -苯氧基)-嘧啶

將已溶於 H_2O / 丙酮 (80 毫升； 1： 1) 中之 4- 硝基酚 (2.8 克， 20.1 毫莫耳)、2,4-二氯 -嘧啶 (3 克， 20.1 毫莫耳)、NaOH (0.8 克， 20.1 毫莫耳)，在 60-65℃下攪拌 1 小時。使反應溶液在減壓下濃縮，並急驟式層析 (矽膠， 4.5 x22 公分， AcOEt / 己烷 = 1： 4)，而得階段 56.2 之化合物，為白色固體物質： M+H = 252/254； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.67 (s, 1H, 六氫吡啶基), 8.34 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 7.58 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 7.53 (s, 1H, 六氫吡啶基)； R_f (AcOEt / 己烷 = 1： 1)： 0.16； 熔點 = 125.4-126.6℃.

實例 57： 1-[4-(6-甲胺基 -嘧啶 -4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基 -苯基)-脲

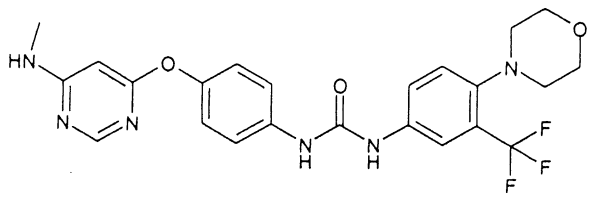


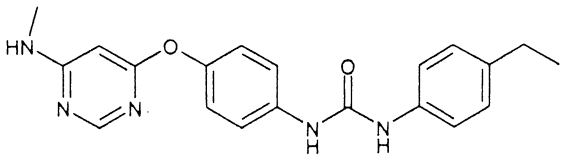
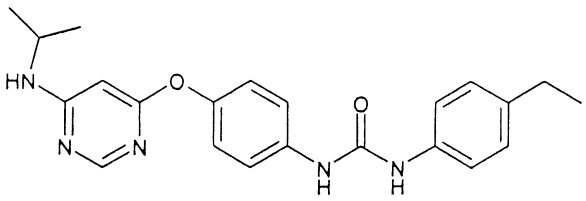
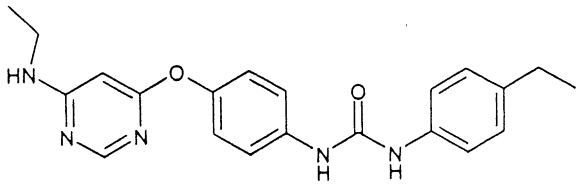
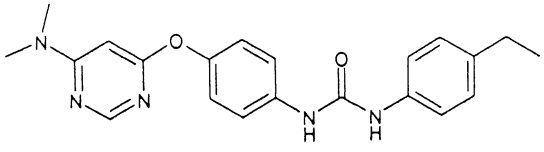
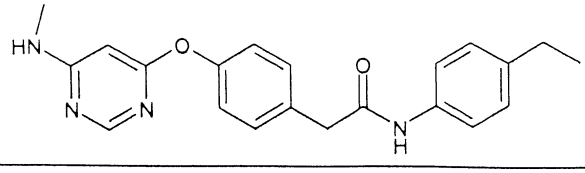
使 1-[4-(6-氯 -嘧啶 -4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基 -苯基)-脲 (實例 56)(42.7 毫克， 0.1 毫莫耳) 溶於可密封管件中之甲胺 (在 EtOH

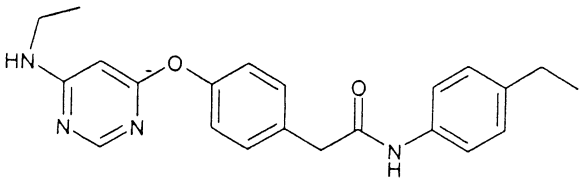
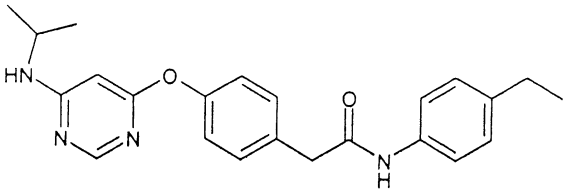
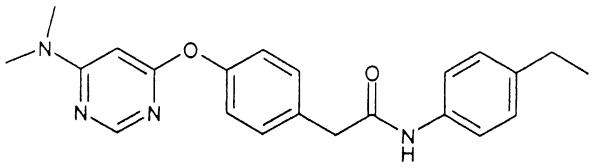
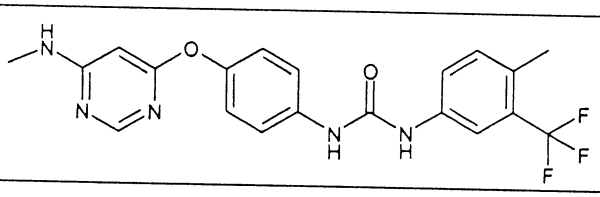
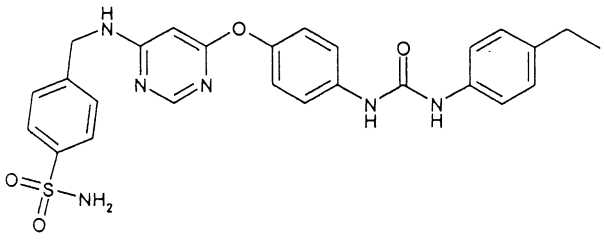
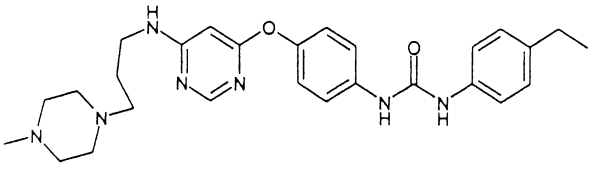
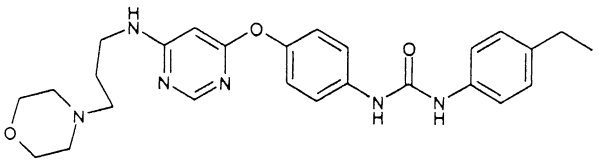
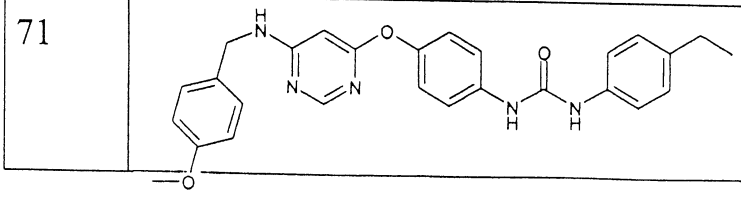
中之30%，1毫升)內，並在Ar及50℃下加熱10分鐘。蒸發溶劑後，使產物藉預備之TLC純化(2片20 x 20公分板，丙酮/CH_2Cl_2=3：7)，而得標題化合物，為白色固體：M+H=404.1；^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：8.22 (s, 1H, 吡啶基), 7.84 (s/寬廣, 1H, NH), 7.62 (s, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.52 (d, 8 Hz, 1H, CF_3-苯基), 7.35 (t, 8.0 Hz, 1H, 3-CF_3-苯基), 7.28 (m, 3H, CF_3-苯基/酮基-苯基-胺), 6.97 (d, 9.5 Hz, 2H, 酮基-苯基-胺), 5.62 (d/寬廣, 2H, 吡啶基), 5.44 (s/寬廣, 1H, NH), 2.89 (s/寬廣, CH_3N)；R_f(丙酮/CH_2Cl_2=3：7)：0.36.

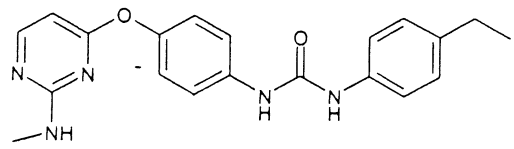
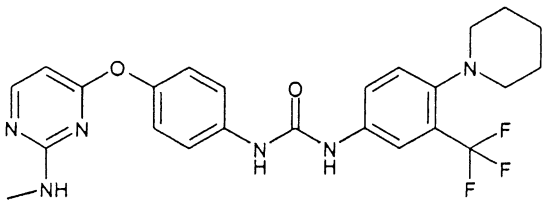
下列化合物係類似實例56化合物之製備，將其相應之氯化物與胺，在20與80℃間之溫度範圍下攪拌，歷經10分鐘至高達數小時間之時間合成而得。化合物之結構與分析數據係示於表6中。

表6：

實例	結構	分析數據
58		M+H=489.1；R_f CH_2Cl_2/丙酮=7：3)：0.12；^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：8.21 (s, 1H, 嘧啶基), 7.71 (s/寬廣, 1H, 脲), 7.53 (d, 8 Hz, 1H, 芳基), 7.51 (s, 1H, 芳基), 7.42 (s/寬廣, 1H, 脲), 7.25 (m, 3H, 芳基), 6.98 (d, 9.0 Hz, 2H, 胺基-苯基-氧基), 5.67 (s, 1H, 嘧啶基), 5.36 (m/寬廣, 1H, NH-Me), 3.78 (m, 4H, 嗎

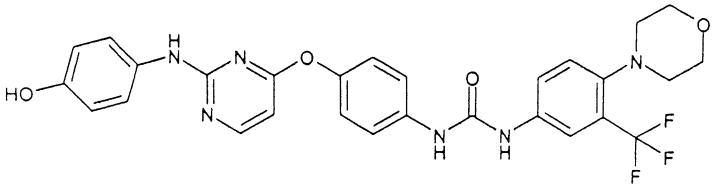
		福啉基), 2.91 (d／寬廣, 3H, NH-Me), 2.84 (m, 4H, 嗎福啉基).
59		M+H = 364.0；R_f(CH_2Cl_2／MeOH = 95： 5)： 0.16；HPLC (系統 1)： 5.06 分鐘.
60		M+H = 392.0；R_f(CH_2Cl_2／MeOH = 95： 5)： 0.21；HPLC (系統 1)： 5.52 分鐘.
61		M+H = 378.0；R_f(CH_2Cl_2／MeOH = 95： 5)： 0.16；HPLC (系統 1)： 5.26 分鐘；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.69/8.34 (s/s, 2H, 脲), 8.10 (s／寬廣, 1H, 嘧啶基), 7.44/7.33,/ 7.09/7.03 (d/d/d/d, 8.5 Hz, 8H, 芳基), 7.00 (s／寬廣, 1H, NH), 5.65 (s／寬廣, 1H, 嘧啶基), 3.25 (s／寬廣, 2H, CH_2), 2.54 (qu, 8.0 Hz, 2H, CH_2), 1.16/1.09 (t/t, 8.0 Hz, CH_3).
62		M+H = 378.0；R_f(CH_2Cl_2／MeOH = 95： 5)： 0.29；HPLC (系統 1)： 5.33 分鐘.
63		M+H = 378.0；R_f(己烷／AcOEt = 2： 3)： 0.40；HPLC (系統 1)： 4.94

		分鐘.
64		M+H = 377.1；R_f(己烷／AcOEt = 1：4)：0.14；HPLC(系統1)：5.17分鐘.
65		M+H = 391.1；R_f(己烷／AcOEt = 2：3)：0.17；HPLC(系統1)：5.49分鐘.
66		M+H = 377.1；R_f(己烷／AcOEt = 2：3)：0.20；HPLC(系統1)：5.22分鐘.
67		R_f(CH_2Cl_2／丙酮 = 7：3)：0.19；熔點 = 202-203℃(分解).
68		M+H = 518.9；R_f(CH_2Cl_2／MeOH／濃NH_3 = 9：1：0.01)：0.31；HPLC(系統1)：5.32分鐘.
69		M+H = 490.1；R_f(CH_2Cl_2／MeOH／濃NH_3 = 9：1：0.01)：0.17；HPLC(系統1)：4.24分鐘.
70		M+H = 477.0；R_f(CH_2Cl_2／MeOH／濃NH_3 = 9：1：0.01)：0.46；HPLC(系統1)：4.69分鐘.
71		M+H = 470.0；R_f(CH_2Cl_2／MeOH／濃NH_3 = 95：5：0.1)：0.38；HPLC

		(系統1)：6.04分鐘.
72		M+H = 364.1；R_f(己烷/AcOEt = 1：1)：0.12；HPLC(系統1)：5.18分鐘；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.66/8.54 (s/s, 2H, 脲), 8.12 (s/寬廣, 1H, 嘧啶基), 7.47/7.33,/7.09/7.09 (d/d/d/d, 8.5 Hz, 8H, 芳基), 7.03 (s/寬廣, 1H, NH), 6.08 (s/寬廣, 1H, 嘧啶基), 2.70 (s/寬廣, 3H, Me-NH), 2.55 (qu, 8.0 Hz, 2H CH_2), 1.13 (t, 8.0 Hz, CH_3).
73		M+H = 487.0；R_f(AcOEt/己烷=2：1)：0.45；HPLC(系統1)：6.44分鐘.

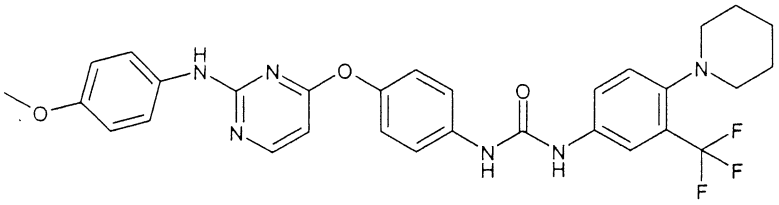
用以合成實例74化合物之4-六氫吡啶-1-基-3-三氟甲基-苯胺(階段73.1)，係根據階段38.1化合物之製備合成而得：M+H = 245.1；R_f(AcOEt/己烷=1：5)：0.11.

實例74：1-{4-[2-(4-羥基-苯基胺基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-嗎福啉-4-基-3-三氟甲基-苯基)-脲



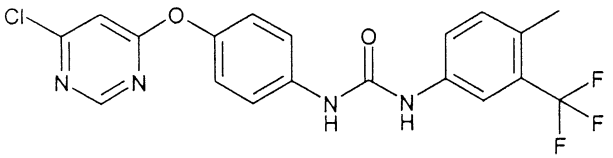
此化合物係類似實例22化合物之製備合成而得：M+H=566.8；R_f(CH_2Cl_2/MeOH)：0.21, HPLC(系統1)：5.59分鐘.

實例75：1-{4-[2-(4-甲氧基-苯基胺基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-六氫吡啶-1-基-3-三氟甲基-苯基)-脲



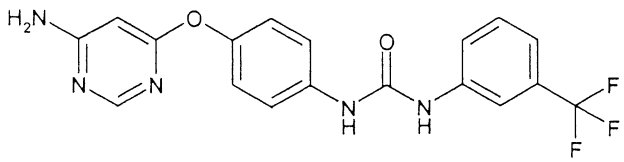
此化合物係類似實例22化合物之製備合成而得：M+H=578.9；R_f(己烷/AcOEt=1：1)：0.26；HPLC：6.44分鐘(系統1).

實例76：1-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



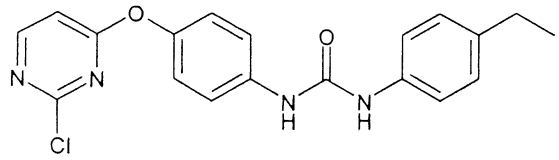
標題化合物係類似實例48化合物之製備合成而得，自階段56.1之化合物開始：M+H=423.1/M+18=440.1；R_f(CH_2Cl_2/丙酮=9：1)：0.42；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.93/8.80 (s/s, 2H, 脲), 7.91 (d, 2 Hz, 1H, 嘧啶基), 7.51 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 7.47 (d, 8 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.29 (d, 8 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.27 (s, 1H, 苯基-CF_3), 7.13 (d, 9.5 Hz, 2H, 苯基), 4.08 (m, 1H, 嘧啶基), 2.63 (s/寬廣, 3H, CH_3)；熔點=183.0-184.5℃.

實例77：1-[4-(6-胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



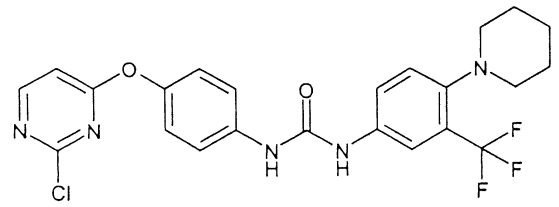
使實例56之化合物(50毫克，0.122毫莫耳)溶於2毫升EtOH與2毫升NH_3(25%水溶液)中，並於80℃下，在密封管中攪拌13小時。使溶劑在減壓下蒸發後，使產物藉TLC分離(兩片20 x 20公分板，在CH_2Cl_2中之10% MeOH)：M+H = 390.0；R_f(CH_2Cl_2/MeOH = 9：1)：0.15；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.07/8.87 (s/s, 2H, 脲), 7.98 (s／寬廣, 1H, 嘧啶基), 7.56 (d, 8.0 Hz, H, 苯基-CF_3), 7.47 (d, 8 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.49 (d, 8.5 Hz, 2H, 苯基), 7.46 (s, 1H, 苯基-CF_3), 7.27 (d, 8 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.04 (d, 8.5 Hz, 2H, 苯基), 6.77 (s／寬廣, 2H, NH_2), 5.64 (s／寬廣, 1H, 嘧啶基).

實例78：1-[4-(2-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-乙基-苯基)-脲



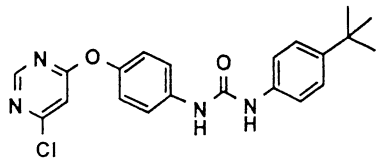
標題化合物係類似實例56化合物之製備合成而得：M+H = 369.0/371.0；R_f(己烷／AcOEt = 1：1)：0.31；分析值：C：62.20% (61.88%), H：4.85 (4.65%), N：14.73% (15.19%).

實例79：1-[4-(2-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-六氫吡啶-1-基-3-三氟甲基苯基)-脲



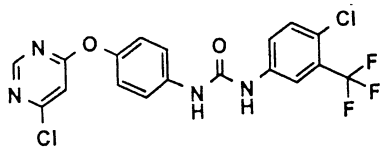
標題化合物係類似實例56化合物之製備合成而得：M+H = 491.9/493.9；R_f(己烷／AcOEt = 1：1)：0.38；分析值：C：55.67% (56.16%), H：4.32 (4.30%), N：13.62% (14.24%).

實例80：N-(4-(6-氯基嘧啶-4-基-氧基)-苯基)-N'-(4-第三-丁基苯基)-脲



於4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺(階段21.1；3.77克，15毫莫耳)在THF(55毫升)中之溶液內，在N_2大氣下，添加已溶於THF(5毫升)中之異氰酸4-第三-丁基苯酯(5.26克，30毫莫耳)。在室溫下攪拌1小時期間，形成懸浮液。然後，使混合物再溶於AcOEt與$NaHCO_3$在水中之溶液內，分離出水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。將所形成之固體在Et_2O中攪拌，最後產生標題化合物：熔點：111-112℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.75 (s, HN), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, HN), 7.51 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 1.27 (Me_3C).

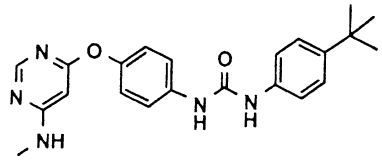
實例81：N-(4-(6-氯基嘧啶-4-基-氧基)-苯基)-N'-(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-脲



於4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺(階段21.1；3.77克，15毫莫耳)在THF(40毫升)中之溶液內，在N_2大氣下，添加已溶於THF(20毫升)中之異氰酸4-氯基-3-三氟甲基苯酯(4.98克，22.5毫莫耳)。在室溫下1小時後，將此溶液以AcOEt與水中之$NaHCO_3$稀釋，分離出水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在真空中濃縮。將所形成之

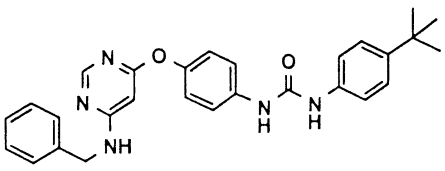
固體在Et_2O中攪拌，最後產生標題化合物：熔點：180-181℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.22 (s, HN), 8.97 (s, HN), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, 2H)；分析值：CHNClFO.

實例82：N-(4-(4-甲胺基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(4-第三-丁基苯基)-脲



於N_2大氣下，將N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(4-第三-丁基苯基)-脲(319毫克，0.80毫莫耳)在甲胺／乙醇(8.03 M；5毫升)中之溶液，在40℃下，攪拌50分鐘。然後，使反應混合物在真空中濃縮，使殘留物再溶於水與AcOEt中，分離出水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及在添加2克SiO_2後，於真空中濃縮。將所形成之粉末置於SiO_2-管柱上方，並以AcOEt／己烷9：1溶離，產生標題化合物：熔點：245-246℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.7 (s, HN), 8.6 (s, HN), 8.13 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.78 (s, HN), 5.79 (s, 1H), 2.83 (MeN), 1.30 (Me_3C).

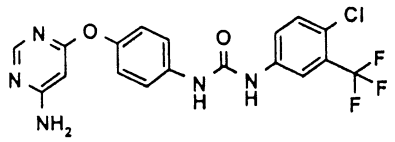
實例83：N-(4-(4-苄胺基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(4-第三-丁基苯基)-脲



於N_2大氣下，將N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(4-第三

-丁基苯基)-脲(397毫克，1.00毫莫耳)與苄胺(327 μM)在異丙醇(3毫升)中之懸浮液，於70℃下，攪拌21小時。然後，使反應混合物在真空中濃縮，使殘留物再溶於飽和$NaHCO_3$溶液與AcOEt中，分離出水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物溶於CH_2Cl_2中，並於添加SiO_2後，再一次濃縮。將所形成之粉末置於SiO_2-管柱上方，並以AcOEt／己烷3：1溶離，產生標題化合物：熔點：118-120℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.73 (s, HN), 8.62 (s, HN), 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, HN), 7.46 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 1.26 (Me_3C).

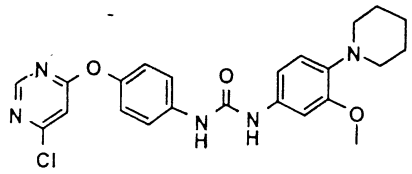
實例84：N-(4-(4-胺基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-脲



在密封管中，於N_2大氣下，將N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-脲(443毫克，1.00毫莫耳)與25% NH_3水溶液(2毫升)，在乙醇(2毫升)中，於80℃下，攪拌22小時。然後，將反應混合物以水與AcOEt稀釋，分離出水層，並以AcOEt萃取3次。將有機相以3份水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析(SiO_2；CH_2Cl_2/MeOH 9：1)，產生標題化合物：熔點：197-198℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：9.20 (s, HN), 8.93 (s, HN), 8.12 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.82 (s, H_2N), 5.67 (s, 1H).

實例85：N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(3-甲氧基-4-六氫

吡啶-1-基-苯基)-脲



使三光氣(1.4克，4.7毫莫耳)在CH_2Cl_2(95毫升)中之溶液，於N_2大氣下，藉冰浴冷卻。然後，逐滴添加CH_2Cl_2(48毫升)中之3-甲氧基-4-六氫吡啶-1-基-苯胺(階段85.1；2.95克，14.3毫莫耳)與NEt_3(2.0毫升；14.3毫莫耳)，並將所形成之懸浮液於室溫下攪拌20分鐘。接著，逐滴添加4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺(階段21.1；3.17克，14.3毫莫耳)與NEt_3(2.0毫升；14.3毫莫耳)在CH_2Cl_2(48毫升)中之溶液，因而形成褐色溶液，將其在室溫下攪拌4.5小時。將反應混合物添加至飽和$NaHCO_3$溶液(0.3升)中，並以CH_2Cl_2萃取。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物溶於AcOEt/甲醇中，接著添加SiO_2，並使溶劑在真空中蒸離。將所形成之粉末置於層析管柱(SiO_2；AcOEt/己烷4：1)上方，並使標題化合物以AcOEt/己烷4：1溶離：熔點：175℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.82 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 1.49 (m, 2H).

起始物質係按下述製成：

階段85.1：3-甲氧基-4-六氫吡啶-1-基-苯胺

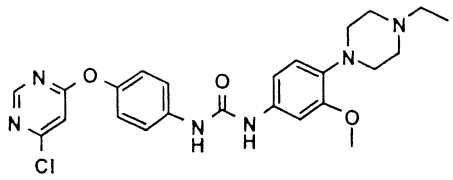
使1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-六氫吡啶(階段85.2；4.0克，17毫莫耳)在乙醇/THF 5：1(90毫升)中，於Pd/C 10% ("Engelhard

4505"；0.4克)存在下氫化。然後，濾出觸媒，並使濾液濃縮，產生標題化合物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：6.58 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.04 (dd, 1H), 4.66 (s, H_2N), 3.65 (s, H_3CO), 2.70 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.43 (m, 2H).

階段85.2：1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-六氫吡啶

將2-溴基-5-硝基苯甲醚(5.0克，21.5毫莫耳)與六氫吡啶(8.5毫升)，於105℃及N_2大氣下，攪拌5小時。添加水(80毫升)，並將混合物以CH_2Cl_2(2 x 80毫升)萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物溶於AcOEt中，然後添加SiO_2，並使溶劑在真空中蒸離。將所形成之粉末置於層析管柱(SiO_2；AcOEt／己烷9：1)上方，並使標題化合物以己烷／AcOEt 9：1→4：1溶離：MS：$[M+1]^+=237$；R_f=0.2 (AcOEt／己烷9：1)。

實例86：N-(4-(6-氯基嘧啶-4-基-氧基)-苯基)-N'-(4-(4-乙基-六氫吡呾-1-基)-3-甲氧基-苯基)-脲



標題化合物係類似實例85，製自4-(4-乙基-六氫吡呾-1-基)-3-甲氧基-苯胺(階段86.1；3.99克，16.5毫莫耳)與4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺(階段21.1；3.67克，16.5毫莫耳)：熔點：170-171℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.33 (q, 2H), 0.98 (t, H_3C)；分析值：CHNCl.

起始物質係按下述製成：

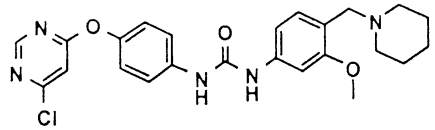
階段 86.1：4-(4-乙基-六氫吡呾-1-基)-3-甲氧基-苯胺

使 1-乙基-4-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-六氫吡呾(階段 86.2；2.89 克，11 毫莫耳)在乙醇／THF 5：1 (70 毫升)中，於 Pd/C 10% ("Engelhard 4505"；0.3 克)存在下氫化。然後濾出觸媒，並使濾液濃縮，產生標題化合物：^{1}H-NMR (CD_3OD)：6.79 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 3.80 (s, H_3CO), 2.97 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.52 (q, 2H), 1.14 (t, H_3C).

階段 86.2：1-乙基-4-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-六氫吡呾

將 2-溴基-5-硝基苯甲醚(4.7 克，20 毫莫耳)與 N-乙基-六氫吡呾(10.3 毫升)，於 110℃及 N_2 大氣下，攪拌 13 小時。添加水(80 毫升)，並將混合物以 CH_2Cl_2 (2 x 80 毫升)萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析(SiO_2；CH_2Cl_2/MeOH 19：1→9：1)，獲得標題化合物：熔點：84-85℃。

實例 87：N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(3-甲氧基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯基)-脲



標題化合物係類似實例 85，製自 3-甲氧基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺(階段 87.1)與 4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺(階段 21.1)：MS：$[M+1]^+ = 468$.

起始物質係按下述製成：

階段 87.1：3-甲氧基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺

使1-(2-甲氧基-4-硝基-苄基)-六氫吡啶(階段87.2)在THF中，以作為觸媒之阮尼鎳氫化，獲得標題化合物：MS：$[M+1]^+=221$.

階段87.2：1-(2-甲氧基-4-硝基-苄基)-六氫吡啶

在-20℃下，使(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-六氫吡啶-1-基-甲酮(階段87.3；200毫克，0.76毫莫耳)溶於THF(8毫升)中。然後添加DIBAH(1M，在THF中：2.3毫升)。在-20℃下90分鐘後，添加另一份DIBAH(0.8毫升)，並持續攪拌2小時。然後，使反應混合物藉由水(30毫升)與飽和酒石酸鈉鉀(25毫升)溶液水解，並以AcOEt萃取3次。將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。使粗產物溶於AcOEt中，接著添加SiO_2，並使溶劑在真空中蒸離。將所形成之粉末置於層析管柱(SiO_2；AcOEt)上方，並使標題化合物以AcOEt溶離：^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：7.83 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.91 (s, H_3CO), 3.49 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

階段87.3：(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-六氫吡啶-1-基-甲酮

於2-甲氧基-4-硝基-苯甲酸(5.915克，30毫莫耳)在乙腈(50毫升)與CH_2Cl_2(40毫升)中之冰冷懸浮液內，於N_2大氣下，添加TPTU(8.912克，30毫莫耳)與NEt_3(8.36毫升，60毫莫耳)。在攪拌40分鐘後，添加六氫吡啶(3.26毫升，33毫莫耳)，並使反應混合物慢慢預熱至室溫。16小時後，添加AcOEt(0.5升)、水(0.4升)及飽和$NaHCO_3$溶液(0.2升)，分離出水相，並以AcOEt萃取3 x。將有機層以10%檸檬酸溶液、水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。自AcOEt／己烷結晶，產生標題化合物：熔點：104℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：7.88 (dd, 1H), 7.84 (d,

1H), 7.47 (d, 1H), 3.93 (s, H_3C), 3.7-3.5 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 1.64-1.5 (m, 4H), 1.42 (m, 2H).

實例88：下列化合物可類似上述程序製成(表7)：

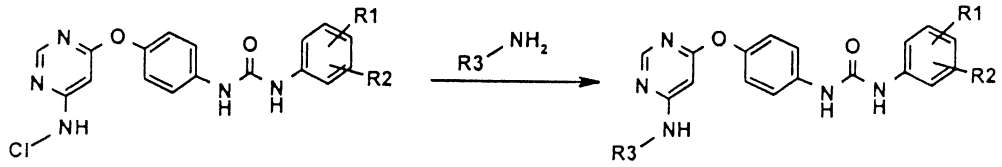
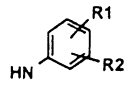
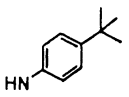
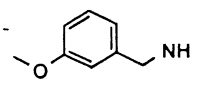
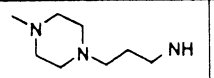
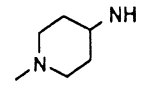
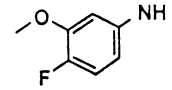
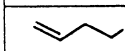
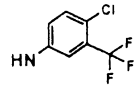
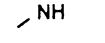
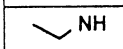
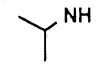
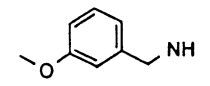
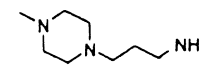
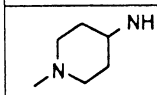
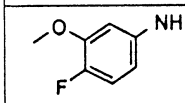
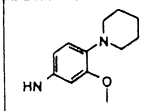
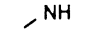
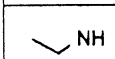
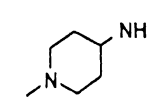
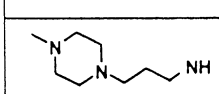
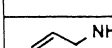
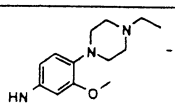
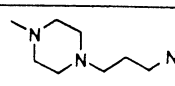
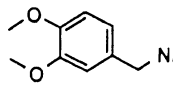
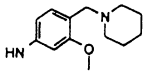


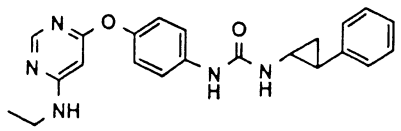
表7：

			反應條件	m.p. [°C]	MS $[M+1]^+$	分析值
a)			EtOH 20 h, rt	153-156	406	
b)			不含溶劑 20 h, rt	184-185	420	
c)			NH_3, 25%在H_2O中；二氧陸圜； 12 h, 80℃	117-118	378	

d)			不含溶劑 2 h, 40℃	107-108	498	
e)			異丙醇 12 h, 60℃	96-97	518	
f)			異丙醇 24 h, 80℃	129-130	475	
g)			異丙醇 29 h, 85℃	215-216	502	
h)						
i)			EtOH 8 h, 40 °C	208-209	438	
j)			EtOH 20 h, rt	154-156	452	
k)			不含溶劑 20 h, rt	220-221	466	
l)			異丙醇 17 h, 60℃	178-179	544	
m)			異丙醇 4 h, 60℃	92-93	564	
n)			異丙醇 24 h, 80℃	126-128	521	
o)			異丙醇 26 h, 85℃	152-154	548	
p)			EtOH 90 min, 50 °C	191-192	449	CHN
q)			EtOH 20 h, rt	189-191	463	CHN
r)			THF / 異丙醇 NaI 60 h, 60℃		532	
s)			異丙醇 8 h, 60℃		575	
t)			5 h rt	191-192	475	CHN

u)						
v)			EtOH 1 h, rt	178-180	478	
w)			EtOH 11 h, rt		492	
x)			異丙醇 19 h, 50℃		604	
y)			異丙醇 15 h, 70℃	189-190	614	CHN
z)						
aa)						
ab)			EtOH, NaI 100 min, 40 °C		477	
ac)			異丙醇 / THF NaI 觸媒， 50℃		589	

實例 89：(±)-反式-N-(4-(4-乙胺基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(2-苯基-環丙基)-脲(方法 A)



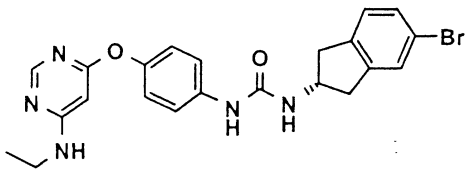
於 4-(4-乙胺基嘧啶-6-基-氧基)-苯胺(階段 89.1；271 毫克，1.177 毫莫耳)在 THF (5 毫升)中之溶液內，於 N_2 大氣下，添加異氰酸反式-2-苯基-環丙酯(188 毫克，1.18 毫莫耳；Aldrich)。然後，將此溶液攪拌 8 小時，因而形成沉澱物。過濾，並以 THF 與醚洗滌，產生標題化合物：熔點：205-206℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.50 (s, HN), 8.11 (s, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 6.67 (s, HN), 5.67 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.17 (m, 2H), 1.09 (t, 3H)；分析值：CHN.

起始物質係按下述製成：

階段89.1：4-(4-乙胺基嘧啶-6-基-氧基)-苯胺

將4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺(階段21.1；5.0克，22.6毫莫耳)在已溶於乙醇中之乙胺(≒35%；5毫升)內之懸浮液，在N_2大氣及室溫下，攪拌16小時。然後，將所形成之褐色溶液以水與AcOEt稀釋，分離出水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機相以3份水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。自沸騰之AcOEt再結晶，獲得標題化合物：熔點：143-145℃；^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：8.24 (s, 1H), 7.24 (s, HN), 6.91 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.97 (s, H_2N), 3.25 (m, 2H), 1.25 (t, 3H). 藉管柱層析(SiO_2；AcOEt→ AcOEt/EtOH 19：1)之再結晶作用，更多產物可單離自濾液。

實例90：N-(4-(4-乙胺基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'[(R)-5-溴-氫茚-2-基]-脲(方法B)



使三光氣(117毫克，0.393毫莫耳)在CH_2Cl_2(12毫升)中之溶液，於N_2大氣下，藉冰浴冷卻。逐滴添加[(R)-5-溴-氫茚-2-基-胺(250毫克，1.178毫莫耳；製備可參閱*Adv. Synth. Catal.* 2001, **343**, 461)與NEt_3(164微升；1.177毫莫耳)在CH_2Cl_2(10毫升)中之溶液，以CH_2Cl_2(2毫升)沖洗滴液漏斗，並將所形成之懸浮液，於室溫下攪拌60分鐘。然後，逐滴添加4-(4-乙胺基嘧啶-6-基-氧基)苯胺(258毫克，1.12毫莫耳)與NEt_3(164微升；1.177毫

莫耳)在CH_2Cl_2(10毫升)中之溶液，並將滴液漏斗以CH_2Cl_2(2毫升)沖洗。形成褐色溶液，將其在室溫下攪拌16小時。接著將SiO_2添加至所形成之混合物中。於真空中濃縮後，將粉末置於MPLC管柱(SiO_2)上方。以SiO_2/AcOEt 4：1→AcOEt溶離，部份濃縮，並過濾已結晶之物質，產生標題化合物：熔點：247℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.2 (m, 4H), 2.75 (ABxd, 2H), 1.07 (t, 3H)；分析值：CHNBr.

實例91：下列化合物可類似上述程序製成(表8)：

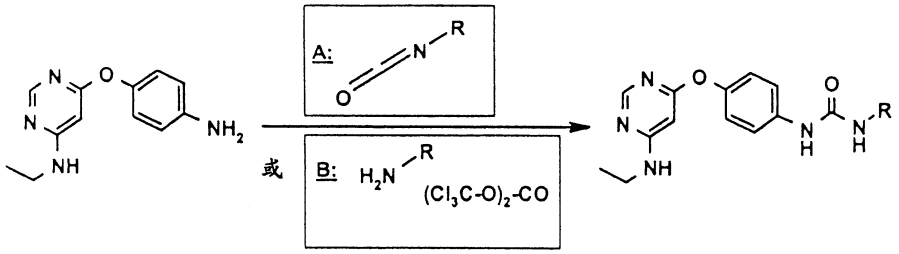
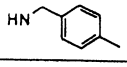
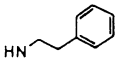
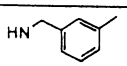
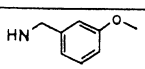
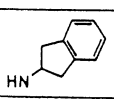
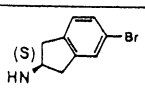
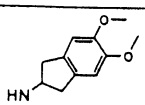
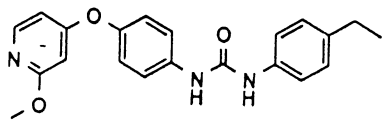


表8：

	HN-R	反應條件	m.p. [°C]	MS [M+1]$^+$	分析值
a)		A: THF;16 h, rt	230-232	378	CHN
b)		A: THF;16 h, rt	222	378	CHN
c)		A: THF;6 h, rt	226-227	378	CHN
d)		A: THF;16 h, rt	209-210	350	CHN
e)		A: THF;8 h, rt	224	394	
f)		B: CH_2Cl_2, Et_3N	241	390	CHN
g)		B: CH_2Cl_2, Et_3N	243-244	468 / 470	
h)		B: CH_2Cl_2, Et_3N	208-210	450	

實例92：N-(4-(2-甲氧基吡啶-4-基-氧基)-苯基)-N'-(4-乙基-苯基)-脲



標題化合物係類似實例89，製自4-(4-胺基-苯氧基)-2-甲氧基-吡啶(階段92.1；91毫克，0.42毫莫耳)與異氰酸4-乙基-苯酯(124微升，0.84毫莫耳)：熔點：196℃；分析值：CHN.

起始物質係按下述製成：

階段92.1：4-(4-胺基-苯氧基)-2-甲氧基-吡啶

於阮尼鎳(20毫克)存在下，使2-甲氧基-4-(4-硝基-苯氧基)-吡啶(階段92.2；0.12克，0.5毫莫耳)在AcOEt(10毫升)中氫化，將濾液過濾並濃縮後，獲得標題化合物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：7.97 (d, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.89 (s, H_3CO), 3.70 (s, H_2N).

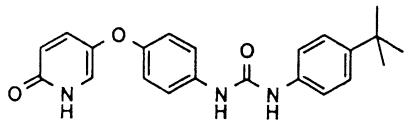
階段92.2：2-甲氧基-4-(4-硝基-苯氧基)-吡啶(A)與1-甲基-4-(4-硝基-苯氧基)-1H-吡啶-2-酮(B)

在密封管中，於N_2大氣下，將4-(4-硝基-苯氧基)-1H-吡啶-2-酮(階段92.3；800毫克，3.45毫莫耳)、Ag_2CO_3(552毫克，2.0毫莫耳)、碘化甲烷(474微升，7.6毫莫耳)及乙腈(70毫升)，在60℃下，攪拌16小時。將反應混合物經過矽藻土過濾，使濾液濃縮，並層析(SiO_2；AcOEt)，產生(A)，接著是(B)：^{1}H-NMR (DMSO-d_6)(A)：8.32 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.86 (s, H_3CO)；(B)：8.30 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 6.15 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.40 (s, H_3CO).

階段92.3：4-(4-硝基-苯氧基)-1H-吡啶-2-酮

將2,4-二羥基-吡啶(2.33克，21毫莫耳)、4-氟-硝基苯(2.22毫升，21毫莫耳)及Cs_2CO_3(10.2克，31.3毫莫耳)在N-甲基-四氫吡咯(30毫升)中之懸浮液，於100℃及N_2大氣下，攪拌3小時。將反應混合物倒入水中，並濾出沉澱物，及以水洗滌。使固體溶於CH_2Cl_2/MeOH中。然後添加SiO_2(≒20克)，並使混合物在真空中濃縮。將所形成之粉末置於SiO_2-管柱上方，並以甲苯／AcOEt 3：1→AcOEt→AcOEt/EtOH 9：1溶離，產生標題化合物：熔點：227-228℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：11.60 (s, HN), 8.31 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 6.07 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H).

實例93：N-(4-(1-H-6-酮基-1.6-二氫-吡啶-3-基-氧基)-苯基)-N'-(4-第三-丁基-苯基)-脲



標題化合物係類似實例89，製自THF(10毫升)中之3-(4-胺基-苯氧基)-1H-吡啶-6-酮(階段93.1；1.00毫莫耳)與異氰酸4-第三-丁基-苯酯(346微升，2.0毫莫耳)：熔點：234℃；分析值：CHN.

起始物質係按下述製成：

階段93.1：3-(4-胺基-苯氧基)-1H-吡啶-6-酮

於阮尼鎳(100毫克)存在下，使3-(4-硝基-苯氧基)-1H-吡啶-6-酮(階段93.2；464毫克，2.0毫莫耳)在DMEU(10毫升)中氫化，將濾液過濾並濃縮後，獲得標題化合物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：11.2 (s, HN), 7.25 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.51 (d, 2H), 6.35 (d, 1H), 4.87 (s, H_2N).

階段93.2：3-(4-硝基-苯氧基)-1H-吡啶-6-酮

將2,5-二羥基-吡啶(4.65克，41.9毫莫耳)、4-氟-硝基苯(2.22毫升，21毫莫耳)及Cs_2CO_3(13.7克，41.9毫莫耳)在N-甲基-四氫吡咯(60毫升)中之懸浮液，於90℃及N_2大氣下，攪拌18小時。將反應混合物以水與AcOEt稀釋，分離出水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機相以$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，並部份濃縮。於是標題化合物形成結晶，並可濾出，及以AcOEt洗滌：熔點：214-217℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：11.6 (s, HN), 8.22 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.14 (d, 2H), 6.46 (d, 1H).

實例94：下列化合物可類似上述程序製成(表9)：

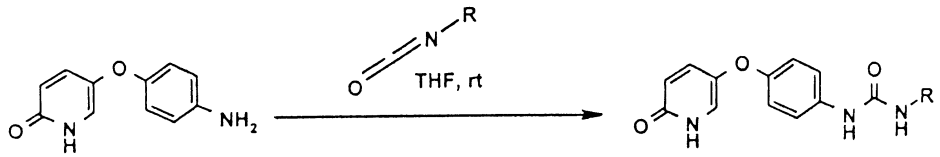
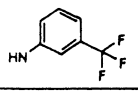
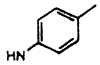
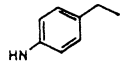
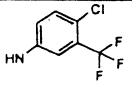
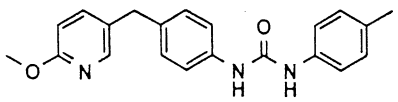


表9：

	HN-R	m.p. [°C]	MS [M+1]$^+$	分析值
a)			390	
b)		257-260	336	
c)		238-241	350	
d)		228-229	424	CHNFCl

實例95：N-(4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-苯基)-N'-(4-甲基-苯基)-脲



標題化合物係類似實例89，製自THF(11毫升)中之4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-苯胺(階段95.1；300毫克，1.40毫莫耳)與

異氰酸4-甲基-苯酯(0.35毫升，2.8毫莫耳)：^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.68 (s, 2H, N), 8.02 (d, 1H),7.49 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 3.79 (2s, 5H), 2.21 (s, 3H).

起始物質係按下述製成：

階段95.1：4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-苯胺

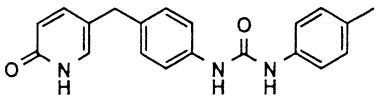
使外消旋-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-(4-硝基-苯基)-甲醇(階段95.2；5.4克，21毫莫耳)在甲醇(0.3升)中，於1大氣壓H_2下，以作為觸媒之Pd/C 10% ("Engelhard 4505"； 5克)氫化3天。然後濾出觸媒，使濾液濃縮，並層析(SiO_2；己烷/AcOEt 3：2→1：1)，產生標題化合物：^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 7.99 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.62 (d, 2H), 3.93 (s, H_3CO), 3.78 (s, 2H), 3.6 (sb, H_2N).

階段95.2：外消旋-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-(4-硝基-苯基)-甲醇

於乾燥容器中，在N_2大氣下，使正-丁基-鋰(1.6 M，在己烷中；28毫升，44.8毫莫耳)在醚(40毫升)中之溶液冷卻至-50℃。然後，逐滴添加5-溴基-2-甲氧基-吡啶(5.7毫升，44毫莫耳)在醚(48毫升)中之溶液，因而形成帶黃色懸浮液，並將反應混合物於-50℃下攪拌1小時。於第二個容器中，在-60℃下，製備THF (60毫升)中之4-硝基-苯甲醛(6.04克，40毫莫耳)。接著，將5-鋰-2-甲氧基-吡啶之帶黃色懸浮液，經由套管，轉移至第二個容器中。於-40℃下攪拌30分鐘後，添加水(20毫升)與飽和NH_4Cl溶液(10毫升)之混合物。將所形成之混合物倒入水與AcOEt中，分離出水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析(SiO_2；己烷/AcOEt 3：1→2：1)，產生標題化合物：熔點：142

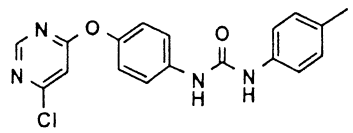
℃；^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：8.20 (d, 2H), 8.15 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.47 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.91 (d, 1H), 3.93 (s, H_3CO), 2.50 (s, HO).

實例96：N-(4-(6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基甲基)-苯基)-N'-(4-甲基-苯基)-脲



將N-(4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-苯基)-N'-(4-甲基-苯基)-脲(實例95；0.28克，0.81毫莫耳)與碘化三甲基矽烷(0.6毫升)在氯仿(10毫升)中之懸浮液，於60℃下，攪拌16小時。然後，添加CH_2Cl_2(4毫升)、水(10毫升)及飽和$NaHCO_3$溶液(5毫升)，並將此懸浮液激烈攪拌。過濾，以CH_2Cl_2與水洗滌，接著管柱層析(SiO_2；AcOEt/MeOH 9：1→4：1→MeOH)，產生標題化合物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：11.4 (s, HN), 8.52 (s, HN), 8.47 (s, HN), 7.33 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.24 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

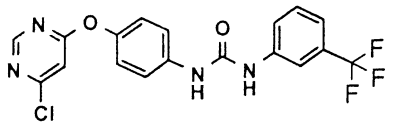
實例97：1-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-對-甲苯基-脲



在氬大氣及室溫下，使4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯胺(331毫克，1.50毫莫耳)溶於DMF(3毫升)中。逐滴添加吡啶(133.2微升，1.65毫莫耳)，接著逐滴添加異氰酸對-甲苯酯(221微升，1.80毫莫耳)。將反應物於室溫下攪拌30分鐘。於真空中移除溶劑，並將殘留粗產物以醋酸乙酯／己烷9：1研製，獲得標題化合物，為白色粉末：熔點217-219℃；$C_{18}H_{15}N_4O_2Cl$：M+ = 355.1

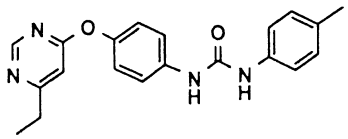
；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.78 (s, 1H, HN), 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H, HN), 7.52 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 2.21 (s, 3H).

實例98：1-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



標題化合物係類似實例97，並藉急驟式層析純化(SiO_2，梯度液己烷／醋酸乙酯7：3至4：6)製成，產生白色粉末：熔點＝180-183℃；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：9.15 (s, 1H, HN), 8.90 (s, 1H, HN), 8.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59-7.40 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.16 (d, 2H).

實例99：1-[4-(6-乙基-嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-對-甲苯基-脲



使1-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-對-甲苯基-脲(實例97；106毫克，0.3毫莫耳)，在氬大氣下，溶於THF (10毫升)中，並添加CuCN (215毫克，2.4毫莫耳)。然後，使混合物冷卻至-78℃，並經由套管添加EtMgBr (在THF中之1.8毫升，3M溶液)。將反應混合物於-78℃下攪拌30分鐘，接著溫熱至室溫，而造成褐色懸浮液。於室溫下再攪拌30分鐘，然後，在真空中移除溶劑。使殘留粗產物再溶於CH_2Cl_2/MeOH 1：1中，並藉急驟式層析純化(SiO_2梯度液己烷／醋酸乙酯1：1至3：7)，而得標題化合物，使其藉預備之TLC進一步純化(SiO_2，己烷／AcOEt 3：7)：熔點＝160-162℃；$C_{20}H_{20}N_4O_2$：M^+＝349.1；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：9.55 (s, 1H, HN), 9.45 (s, 1H, HN), 8.64 (s, 1H), 7.55 (d, 2H); 7.40 (d, 2H), 7.10-7.06 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 2.70 (q, 2H), 2.24 (s, 3H),

1.22 (t, 3H).

下列表10之實例100 a) - g) 係類似實例99之程序製成：

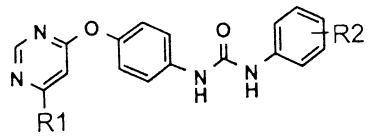
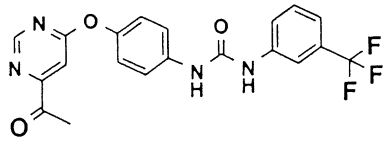


表10：

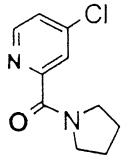
實例	R1	R2	^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：	熔點 [℃]	MS $[M+1]^+$
a)	異丙基	4-Me	8.99 (s, 1H, HN)； 8.70 (s, 1H, HN), 8.65 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.19-6.99 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (d, 6H).	160-162	363.2
b)	Et	3-CF_3	9.26 (s, 1H, HN), 9.10 (s, 1H, HN), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.72 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).	140-142	402.9
c)	環己基	4-Me	8.75 (s, 1H, HN), 8.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H, HN), 7.48 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19-7.00 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 1H).	179-181	403.1
d)	Me	4-Me	8.77 (s, 1H, HN), 8.63 (s, 1H, HN), 8.61 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19-7.01	180-182	335.1

			(m, 4H), 6.92 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).		
e)	環己基	3-CF_3	9.24 (s, 1H, HN), 9.00 (s, 1H, HN), 8.64 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.65-6.61 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 1H).	149-151	457.2
f)	異丙基	3-CF_3	9.24 (s, 1H, HN), 8.90 (s, 1H, HN), 8.65 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.09-2.90 (m, 1H), 1.22 (d, 6H).	166-168	417.0
g)	Me	3-CF_3	9.20 (s, 1H, HN), 8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).	149-151	389.1

實例101：1-[4-(6-乙醯基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-3(-三氟甲基苯基)-脲



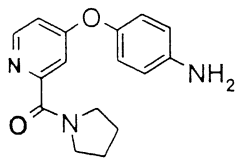
階段101.1：(4-氯-吡啶-2-基)-四氫吡咯-1-基-甲酮



在室溫下，使4-氯-吡啶-2-羧酸甲酯(200毫克，1.17毫莫耳)與$MgCl_2$(555毫克，0.58毫莫耳)懸浮於THF(5毫升)中。將混

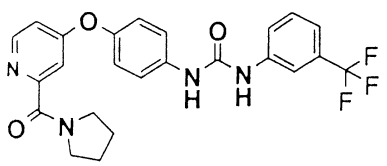
合物攪拌5分鐘，然後添加四氫吡咯(193微升，2.33毫莫耳)，並將混合物再攪拌15分鐘。將其藉由添加HCl水溶液(1M，1.2毫升)進行處理，並以醋酸乙酯萃取。將合併之有機萃液以鹽水洗滌，以$MgSO_4$脫水乾燥。於減壓下移除揮發性物質，而得標題化合物，為黃色油：$C_{10}H_{11}ClN_2O$：$M^+=211.3$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.55 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 3.62-3.42 (m, 4H), 1.93-1.75 (m, 4H).

階段101.2：[4-(4-胺基-苯氧基)-吡啶-2-基]四氫吡咯-1-基-甲酮



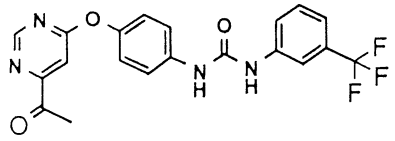
使4-胺基酚(122毫克，1.12毫莫耳)溶於DMF(3毫升)中，並在室溫下，以第三-丁酸鉀(131毫克，1.16毫莫耳)處理。將反應混合物攪拌2小時，獲得褐色懸浮液。添加(4-氯-吡啶-2-基)-四氫吡咯-1-基-甲酮(階段101.1；236毫克，1.12毫莫耳)與K_2CO_3(82毫克，0.59毫莫耳)。然後，將反應混合物於80℃下攪拌12小時。使其再一次冷卻至室溫，並於真空中移除溶劑。使殘留褐色油溶於醋酸乙酯中，並以鹽水洗滌。使有機層以$MgSO_4$脫水乾燥，濃縮，並使殘留粗產物藉急驟式層析純化(SiO_2；梯度液CH_2Cl_2/MeOH 99：1至92：8)，而得標題化合物，為稍微褐色固體：$C_{16}H_{17}N_3O_2$：$M^+=284.2$.

102.3：1-{4-[2-四氫吡咯-1-羰基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-3-對-甲苯基-脲



使[4-(4-胺基-苯氧基)-吡啶-2-基]四氫吡咯-1-基-甲酮(階段101.2；118毫克，0.42毫莫耳)溶於DMF(3毫升)中，並在冰浴中冷卻。添加吡啶(37微升，0.46毫莫耳)與異氰酸3-(三氟甲基)苯酯(70微升，0.50毫莫耳)，並使反應混合物達到室溫。30分鐘後，在減壓下，將其藉由移除全部揮發性物質進行處理，並使殘留粗產物藉急驟式層析純化(SiO_2；梯度液CH_2Cl_2/MeOH 99：1至95：5)，而得標題化合物，為稍微褐色固體：$C_{24}H_{21}F_3N_4O_3$：$M^+=471.5$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：9.09 (s, 1H, HN), 8.92 (s, 1H, HN), 8.42 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61-7.42 (m, 4H), 7.29 (d, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 1.87-1.72 (m, 4H).

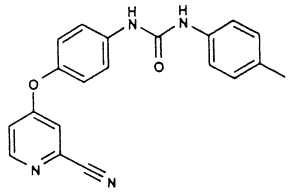
<u>階段101.4：1-[4-(6-乙醯基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(-三氟甲基-苯基)-脲</u>



使1-{4-[2-四氫吡咯-1-羰基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-3-對-甲苯基-脲(階段101.3；23毫克，0.05毫莫耳)溶於THF(200微升)中，並冷卻至-78℃。逐滴添加甲基鋰(98微升，0.10毫莫耳，在乙醚中之1.6 M溶液)。將反應混合物於-78℃下攪拌30分鐘，然後使其達到室溫，並再攪拌2小時。在真空中，將其藉由移除全部揮發性物質進行處理，使殘留物溶於醋酸乙酯中，並以鹽水洗滌，然後藉預備之TLC純化(SiO_2，己烷／醋酸乙酯7：3)，而得標題化合物，為白色固體：熔點＝149-151℃

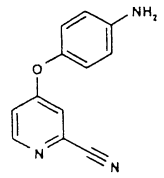
；$C_{21}H_{16}F_3N_3O_3$：$M^+=416.1$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：9.36 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58 (d, 3H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 2.16 (s, 3H).

實例102：1-[4-(2-氰基-吡啶-4-基氧基)-苯基]-3-對-甲苯基-脲



於氬大氣下，將異氰酸對-甲苯酯(66.4微升，0.521毫莫耳，1.1當量)添加至4-(4-胺基苯氧基)-吡啶-2-甲腈(100毫克，0.473毫莫耳)在無水THF(1.45毫升)中之溶液內。將所形成之混合物在室溫下攪拌2小時，以3毫升己烷／CH_2Cl_2(2/1)溶液稀釋，並經過玻璃燒結漏斗過濾。將殘留物以上文所提及之溶劑混合物洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：345.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在$t_R=9.04$分鐘下(系統2)；$R_f=0.19$ (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

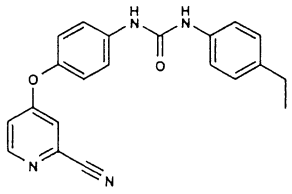
4-(4-胺基-苯氧基)-吡啶-2-甲腈：



於氬大氣下，將4-胺基-酚(2.54克，22.8毫莫耳，1.1當量)以一份添加至NaH(60%自由流動性粉末，以油濕潤，1.25克，31.2毫莫耳，1.5當量)在無水二氧陸圜(30毫升)中之懸浮液內。當氫釋出消退時，以一份添加4-硝基-吡啶N-氧化物(3克，20.8毫莫耳)。將所形成之深色混合物加熱至100℃(油浴溫度)，

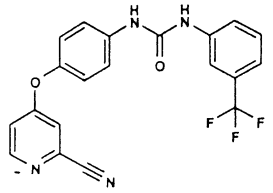
歷經22小時，然後使其冷卻至室溫。添加Me_3SiCN(3.5毫升，27.0毫莫耳，1.3當量)。5分鐘後，使反應混合物以10℃水浴冷卻，並逐滴添加氯化N,N-二甲基胺甲醯(2.5毫升，27.0毫莫耳，1.3當量)。使反應混合物溫熱至室溫。當反應變成放熱時，施加水浴(10℃)歷經數分鐘。使反應混合物溫熱至室溫，攪拌1小時，藉由添加MeOH(30毫升)使反應淬滅，並在真空中濃縮。在將CH_2Cl_2添加至殘留物中之後，將所形成之懸浮液經過玻璃燒結漏斗過濾(以大量相同溶劑洗滌)。使濾液在真空中濃縮，並使殘留物藉矽膠(200克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10)，而得標題化合物，為褐色固體：ES-MS：211.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=4.86分鐘下(系統2)；R_f=0.44 (CH_2Cl_2/Et_2O, 80/20).

實例103：1-[4-(2-氰基-吡啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-乙基-苯基)-脲



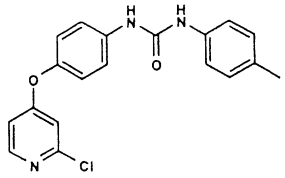
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用異氰酸4-乙基-苯酯。攪拌2.5小時後，使反應混合物在真空中濃縮，並使殘留物藉矽膠(18克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10)，而得標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：359.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=9.41分鐘下(系統2)；R_f=0.22 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

實例104：1-[4-(2-氰基-吡啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



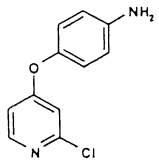
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用異氰酸α,α,α-三氟-間-甲苯酯。攪拌3小時後，使反應混合物在真空中濃縮，並使殘留物藉矽膠(18.5克)管柱層析純化(CH_2Cl_2，然後CH_2Cl_2/MeOH, 99/1)，而得標題化合物，為淡黃色固體：ES-MS：398.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=9.54分鐘下(系統2)；R_f=0.067 (CH_2Cl_2/MeOH, 99/1).

實例105：1-[4-(2-氯-吡啶-4-基氧基)-苯基]-3-對-甲苯基-脲



標題化合物係按實例102中所述，但使用4-(2-氯-吡啶-4-基氧基)-苯胺，並將反應混合物攪拌3小時而製成。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：354.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=9.53分鐘下(系統2)；R_f=0.19 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

4-(2-氯-吡啶-4-基氧基)-苯胺：

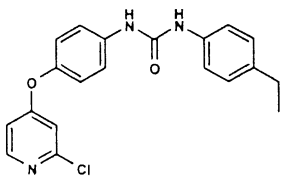


將4-胺基-酚(1.05克，9.40毫莫耳，1.1當量)，於氬大氣下，以一份添加至NaH(60%自由流動性粉末，以油濕潤，0.513克，12.8毫莫耳，1.5當量)在無水二氧陸圜(6.5毫升)中之懸浮液內。當氫釋出消退時，添加2-氯基-4-硝基吡啶(1.35克，8.54

毫莫耳)在二氧陸圜(6毫升)中之溶液。將所形成之深色混合物加熱至100℃(油浴溫度)，歷經70.5小時，使其冷卻至室溫，藉由添加MeOH使反應淬滅，並在真空中部份濃縮。使油狀殘留物溶於CH_2Cl_2/MeOH (80/20)中，並經過含有矽膠(18克)之玻璃燒結漏斗過濾，以CH_2Cl_2/MeOH (90/10)溶離。使濾液在真空中部份濃縮，以CH_2Cl_2/MeOH (90/10)稀釋，並藉矽膠(70克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10, 然後85/15)。第二次管柱層析純化，獲得標題化合物，為黃色固體：ES-MS：221.1 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=6.56分鐘下(系統2)；R_f=0.27 (CH_2Cl_2/Et_2O, 80/20).

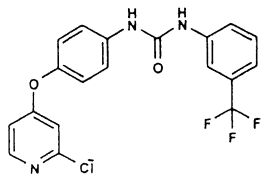
2-氯基-4-硝基吡啶係根據文獻程序[M.A. Walters, J.J. Shay, Tetrahedron Letters, 36 (42), 7575-7578 (1995)]製成，並以粗製物質使用。

實例106：1-[4-(2-氯-吡啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-乙基-苯基)-脲



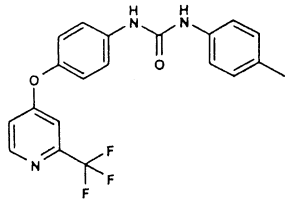
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用4-(2-氯-吡啶-4-基氧基)-苯胺(實例105)與異氰酸4-乙基-苯酯。將反應混合物攪拌4小時。獲得標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：368.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=9.85分鐘下(系統2)；R_f=0.36 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

實例107：1-[4-(2-氯-吡啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



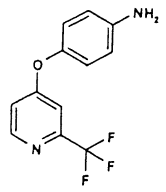
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用4-(2-氯-吡啶-4-基氧基)-苯胺(實例105)與異氰酸α,α,α-三氟-間-甲苯酯。將反應混合物攪拌4小時。獲得標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：407.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=9.99分鐘下(系統2)；R_f=0.30 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

實例108：1-對-甲苯基-3-[4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲



標題化合物係按實例102中所述，但使用4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-苯胺，並將反應混合物攪拌4小時而製成。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：388.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=9.00分鐘下(系統2)；R_f=0.28 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-苯胺：



將4-(4-硝基-苯氧基)-2-三氟甲基-吡啶(1.16克，4.08毫莫耳)與阮尼鎳(0.4克，在EtOH中)在MeOH(70毫升)中之懸浮液，於室溫及氫大氣下，攪拌7小時。然後添加另外之阮尼鎳(刮勺之尖端量)，並將反應混合物攪拌17小時。將此混合物經過矽藻土墊過濾，並以大量MeOH洗滌濾餅。在真空中移

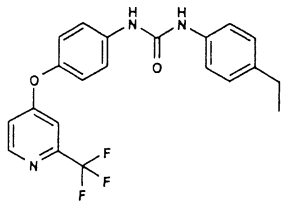
除溶劑後，使殘留物藉矽膠(50克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/Et_2O, 95/5)，而得標題化合物，為白色固體：ES-MS：255.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=5.97分鐘下(系統2)；R_f=0.40 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

4-(4-硝基-苯氧基)-2-三氟甲基-吡啶：

將2-三氟甲基-吡啶-4-醇(0.675克，4.14毫莫耳)、1-氟基-4-硝基-苯(0.54毫升，4.97毫莫耳，1.2當量)及NaOH(0.203克，4.97毫莫耳，1.2當量)在無水DMF中之混合物，於氬大氣下，加熱至100℃(油浴溫度)，歷經21.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，經過玻璃燒結漏斗過濾，及在真空中濃縮。使殘留黃色固體藉矽膠(100克)管柱層析純化(CH_2Cl_2 / 己烷, 70/30)，而得標題化合物，為白色固體：ES-MS：285.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=8.71分鐘下(系統2)；R_f=0.25 (CH_2Cl_2 / 己烷，70/30).

2-三氟甲基-吡啶-4-醇係根據所報告之三步驟程序[V. I. Tyvorskii, D. N. Bobrov；雜環族化合物之化學, 33 (8), 995-996 (1997)]製成。

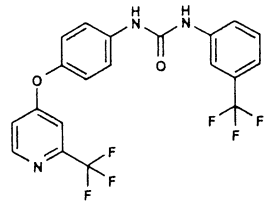
<u>實例109：1-(4-乙基-苯基)-3-[4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲</u>



標題化合物係按實例102中所述製成，但使用4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-苯胺(實例108)與異氰酸4-乙基-苯酯。將反應混合物攪拌4.5小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS

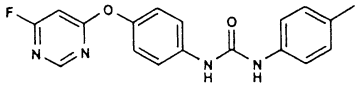
：401.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 9.33 分鐘（系統 2）；R_f = 0.37 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

實例 110：1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-苯基]-脲



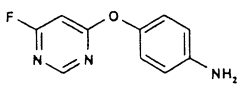
標題化合物係按實例 102 中所述製成，但使用 4-(2-三氟甲基-吡啶-4-基氧基)-苯胺（實例 108）與異氰酸 α,α,α-三氟-間-甲苯酯。將反應混合物攪拌 4 小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：441.8 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 9.44 分鐘下（系統 2）；R_f = 0.38 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

實例 111：1-[4-(6-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-對-甲苯基-脲



標題化合物係按實例 102 中所述，但使用 4-(6-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯胺，並將攪拌反應混合物 4 小時而製成。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：339.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 8.20 分鐘下（系統 2）；R_f = 0.18 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

4-(6-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯胺：



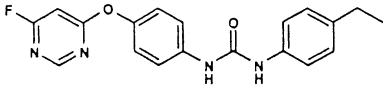
於氬大氣下，將 4-胺基-酚 (0.135 克，1.21 毫莫耳) 以一份添加至 NaH (60% 自由流動性粉末，以油濕潤，58.2 毫克，1.45

毫莫耳，1.2當量)在無水二氧陸圜(1.4毫升)中之懸浮液內。當氫釋出消退時，添加4,6-二氟-嘧啶(0.141克，1.21毫莫耳)在二氧陸圜(0.4毫升)中之溶液。將所形成之深色混合物在室溫下攪拌1.5小時，藉由添加MeOH(2毫升)使反應淬滅，及在真空中濃縮。於添加CH_2Cl_2後，將所形成之懸浮液過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠管柱層析純化(CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10, 然後85/15)，而得標題化合物，為白色固體：ES-MS：204.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=4.96分鐘下(系統2)；R_f=0.30 (CH_2Cl_2/Et_2O, 85/15).

4,6-二氟-嘧啶：

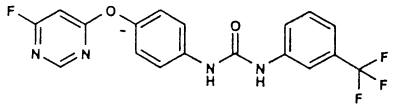
將4,6-二氟-嘧啶(5克，33.6毫莫耳)、氟化鉀(6.3克，107毫莫耳，3.2當量)及溴化四丁基銨(0.134克，0.403毫莫耳，0.012當量)在環丁碸(22.4毫升)中之混合物，加熱至180-190℃(油浴溫度)，歷經3.5小時。蒸餾反應混合物，提供標題化合物，為無色液體：^{1}H-NMR (300 MHz，$CDCl_3$)：8.62 (s, 1H), 6.65-6.55 (m, 1H)；單一吸收峰在t_R=3.5分鐘下(系統2).

實例112：1-(4-乙基-苯基)-3-[4-(6-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-脲



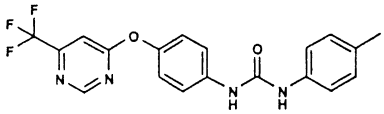
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用4-(6-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯胺(實例111)與異氰酸4-乙基-苯酯。將反應混合物攪拌4小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：353.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=8.61分鐘下(系統2)；R_f=0.14 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

實例113：1-[4-(6-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



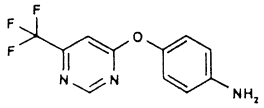
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用4-(6-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯胺(實例111)與異氰酸α,α,α-三氟-間-甲苯酯。將反應混合物攪拌4小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：392.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 8.90 分鐘下(系統2)；R_f = 0.14 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

實例114：1-對-甲苯基-3-[4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-脲



標題化合物係按實例102中所述，但使用4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基氧基)-苯胺，並將反應混合物攪拌4小時而製成。使產物經過玻璃燒結漏斗，藉真空過濾回收，以THF洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為白色固體：ES-MS：389.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 9.38 分鐘下(系統2).

4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基氧基)-苯胺：

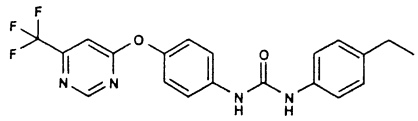


於氬大氣下，將4-胺基-酚(1.2克，10.9毫莫耳)以一份添加至NaH(60%自由流動性粉末，以油濕潤，0.48克，12.0毫莫耳，1.1當量)在無水二氧陸圜(18毫升)中之懸浮液內。當氫釋出消退時，添加4-氯基-6-三氟甲基-嘧啶(2.0克，10.9毫莫耳)在二氧陸圜(2.0毫升)中之溶液。將所形成之深色混合物

加熱至60-65℃(油浴溫度)，歷經40分鐘，使其冷卻至室溫，藉由添加MeOH使反應淬滅，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠(200克)管柱層析純化兩次(CH_2Cl_2/MeOH, 99/1, 然後98/2)，而得標題化合物，為白色固體：ES-MS：256.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=6.35分鐘下(系統2)；R_f=0.33 (CH_2Cl_2/MeOH, 98/2).

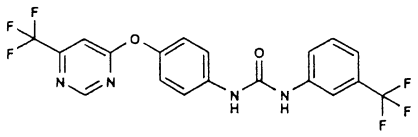
4-氯基-6-三氟甲基-嘧啶係根據文獻程序(Kanne, David B.；Prisbylla, Michael P.：美國專利5714438 A, 1998)製成。

實例115：1-(4-乙基-苯基)-3-[4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-脲



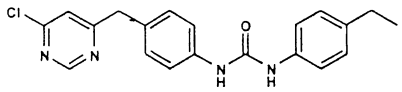
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基氧基)-苯胺(實例114)與異氰酸4-乙基-苯酯。將反應混合物攪拌2.5小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：403.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=9.72分鐘下(系統2)。

實例116：1-(3-三氟甲基-苯基)-3-[4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-脲



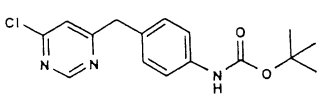
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用4-(6-三氟甲基-嘧啶-4-基氧基)-苯胺(實例114)與異氰酸α,α,α-三氟-間-甲苯酯。將反應混合物攪拌2.5小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：442.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=9.83分鐘下(系統2).

實例117：1-[4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-3-(4-乙基-苯基)-脲



將HCl在二氧陸圜中之4N溶液(1.2毫升，4.96毫莫耳，30當量)，於氬大氣下，添加至[4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯(50毫克，0.156毫莫耳)在CH_2Cl_2(0.67毫升)中之溶液內。將所形成之白色懸浮液於室溫下攪拌4小時，及在真空中濃縮，而得50.9毫克粗製4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯胺，為白色固體。於氬大氣下，將DIEA(80微升，0.454毫莫耳，2當量)添加至粗製4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯胺(50毫克，0.227毫莫耳)在THF(0.4毫升)中之懸浮液內。然後，添加異氰酸4-乙基-苯酯(40微升，0.250毫莫耳，1.1當量)。將所形成之黃色溶液於室溫下攪拌2小時，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠(20克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/MeOH, 98/2)，第二次純化，獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：367.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=8.94分鐘下(系統2)；R_f=0.32(CH_2Cl_2/MeOH, 95/5).

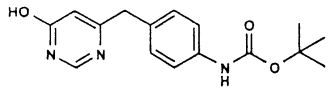
[4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯：



將三乙胺鹽酸鹽(0.93克6.60毫莫耳)、N,N-二甲苯胺(0.8毫升，6.60毫莫耳)及$POCl_3$(3.7毫升，39.6毫莫耳，6當量)，於室溫及氬大氣下，相繼添加至[4-(6-羥基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯(2.0克，6.60毫莫耳)在CH_3CN(16.5毫升)

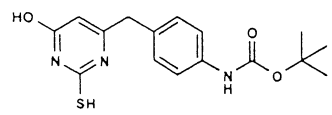
中之溶液內。將所形成之黃色溶液在室溫下攪拌1小時，然後添加至H_2O／冰(1/1, v/v；80毫升總體積)之經攪拌混合物中。將產物在CH_2Cl_2(2 x 200毫升)中萃取。將有機相以Na_2CO_3飽和水溶液(70毫升)洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠(170克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/Et_2O, 95/5, 然後90/10)，而得標題化合物：ES-MS：320.1 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=8.76分鐘下(系統2)；R_f=0.13 (CH_2Cl_2/Et_2O, 95/5).

[4-(6-羥基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯：



將阮尼鎳(6.0克，在EtOH中)，於氫大氣下，添加至[4-(6-羥基-2-巯基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯(2.0克，5.99毫莫耳)在MeOH(58毫升)中之懸浮液內。將所形成之混合物加熱至回流，歷經2小時(油浴係被預熱至90-95℃)，使其冷卻至室溫，經過矽藻土墊過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠(160克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/MeOH, 95/5, 然後90/10)，提供標題化合物，為白色固體：ES-MS：302.1 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=6.54分鐘下(系統2)；R_f=0.34 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

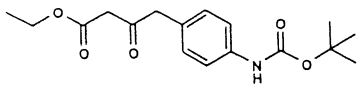
[4-(6-羥基-2-巯基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯：



將4-(4-第三-丁氧羰基胺基-苯基)-3-酮基-丁酸乙酯(10.5克，

32.7 毫莫耳)、硫脲(2.5 克，32.7 毫莫耳)及第三-丁醇鉀(8.3 克，71.9 毫莫耳，2.2 當量)在丁-1-醇(30 毫升)中之混合物，於氬大氣下，加熱至 50℃(油浴溫度)，歷經 23 小時。將所形成之黃色懸浮液以丁-1-醇(30 毫升)稀釋，藉由添加 1N HCl (65 毫升)中和，以 H_2O (20 毫升)稀釋，並以 $CHCl_3$ (2 x 100 毫升)萃取。使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾(以大量 $CHCl_3$ 洗滌濾餅)，及在真空中濃縮。於矽膠(300 克)管柱層析純化($CHCl_3$/MeOH, 90/10)後，以 CH_2Cl_2 (200 毫升)處理產物。將所形成之懸浮液在室溫下攪拌 20 分鐘，然後以己烷(200 毫升)稀釋，並經過玻璃燒結漏斗過濾。將白色殘留物以 CH_2Cl_2 / 己烷(1/1, v/v)之混合物(120 毫升)洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物：ES-MS：334.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 7.04 分鐘下(系統 2)；R_f = 0.34 ($CHCl_3$/MeOH, 90/10).

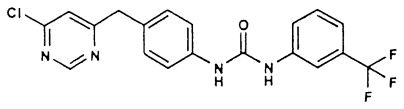
4-(4-第三-丁氧羰基胺基-苯基)-3-酮基-丁酸乙酯：



於室溫及氬大氣下，將 4-(4-硝基-苯基)-3-酮基-丁酸乙酯(8.3 克，33.0 毫莫耳)、二碳酸二-第三-丁酯(14.4 克，66.0 毫莫耳，2 當量)及鈀(10%)/碳(0.825 克)在 EtOH (200 毫升)與 THF (50 毫升)中之懸浮液，攪拌 1 小時。將反應混合物經過矽藻土墊過濾，並使濾液在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠(300 克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/AcOEt, 90/10)，提供標題化合物，為白色固體：ES-MS：320.1 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 8.76 分鐘下(系統 2)；R_f = 0.54 (CH_2Cl_2/AcOEt, 90/10).

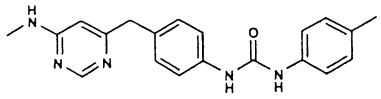
4-(4-硝基-苯基)-3-酮基-丁酸乙酯可根據已報告之擬案[M. Ohkubo, A. Kuno, H. Sakai, Y. Sugiyama,H. Takasugi; Chem. Pharm. Bull. 42 (6), 1279-1285 (1994)]製成。

實例118：1-[4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



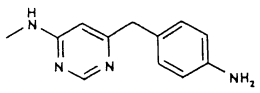
標題化合物係按實例117中所述製成，但使用異氰酸α,α,α-三氟-間-甲苯酯，並將反應混合物攪拌3.5小時。層析純化後，將產物以小量分次之CH_2Cl_2重複洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為白色固體：ES-MS：406.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=8.84分鐘下(系統2)；R_f=0.29 (CH_2Cl_2/MeOH, 95/5).

實例119：1-[4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-3-對-甲苯基-脲



標題化合物係按實例102中所述，但使用[6-(4-胺基-苄基)-嘧啶-4-基]-甲基-胺，並將反應混合物攪拌6小時而製成。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：348.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=6.67分鐘下(系統2).

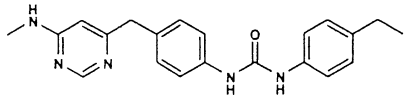
[6-(4-胺基-苄基)-嘧啶-4-基]-甲基-胺：



於氬大氣下，將HCl在二氧陸圜中之4N溶液(11.7毫升，46.9毫莫耳，30當量)添加至[4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯(實例117)(0.50克，1.56毫莫耳)在CH_2Cl_2(6.7毫升)

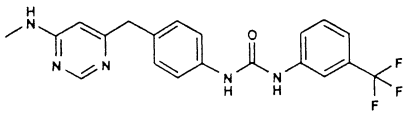
中之溶液內。將所形成之白色懸浮液在室溫下攪拌6.5小時。添加另外之4N HCl溶液(1.1毫升，4.6毫莫耳，3.0當量)。將反應混合物攪拌0.5小時，及在真空中濃縮，而得0.467克粗製4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯胺，為白色固體。將甲胺在EtOH(5.1毫升，40.0毫莫耳，30當量)中之8M溶液，於氬大氣下，添加至粗製4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯胺(0.300克，1.37毫莫耳)在EtOH(2.7毫升)中之溶液內。將混合物加熱至50℃(油浴溫度)，歷經5小時，使其冷卻至室溫，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠(48克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/MeOH, 85/15)，而得標題化合物，為淡黃色油：ES-MS：215.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=3.03分鐘下(系統2)；R_f=0.49 (CH_2Cl_2/MeOH, 85/15).

實例120：1-(4-乙基-苯基)-3-[4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-脲



標題化合物係按實例102中所述製成，但使用[6-(4-胺基-苄基)-嘧啶-4-基]-甲基-胺(實例119)與異氰酸4-乙基-苯酯。將反應混合物攪拌6小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：362.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=7.14分鐘下(系統2).

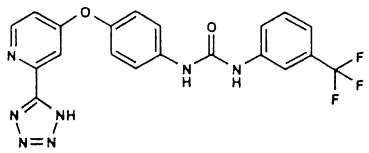
實例121：1-[4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



標題化合物係按實例102中所述製成，但使用[6-(4-胺基-苄基)-嘧啶-4-基]-甲基-胺(實例119)與異氰酸α,α,α-三氟-間-甲苯

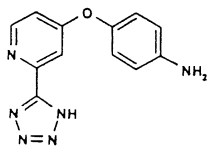
酯。將反應混合物攪拌3小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：402.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R=7.34分鐘下(系統2)；R_f=0.32 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

實例122：1-{4-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



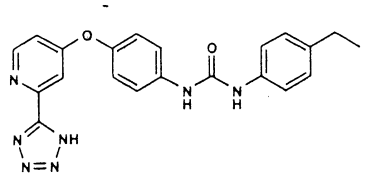
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用4-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯胺與異氰酸α,α,α-三氟-間-甲苯酯。將反應混合物攪拌4小時。以CH_2Cl_2/MeOH (95/5)溶液洗滌粗產物，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：441.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R=7.93分鐘下(系統2)；R_f=0.36 (CH_2Cl_2/MeOH, 80/20).

4-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯胺：



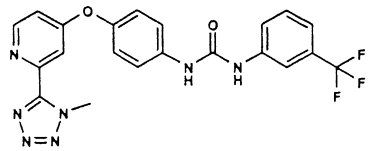
將4-(4-胺基-苯氧基)-吡啶-2-甲腈(實例102)(2.6克，12.3毫莫耳)、疊氮化鈉(6.6克，102毫莫耳，8.3當量)及氯化銨在無水DMF (180毫升)中之混合物，於氬大氣下，加熱至70℃，歷經7.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，經過玻璃燒結漏斗過濾，及在真空中濃縮。使殘留物藉矽膠(390克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/MeOH, 80/20)，而得標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：255.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R=3.98分鐘下(系統2)；R_f=0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 75/25).

實例123：1-(4-乙基-苯基)-3-{4-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-脲



標題化合物係按實例102中所述製成，但使用4-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯胺(實例122)與異氰酸4-乙基-苯酯。將反應混合物攪拌4小時。以CH_2Cl_2/MeOH (95/5)溶液洗滌粗產物，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：402.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R=7.73分鐘下(系統2)；R_f=0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 80/20).

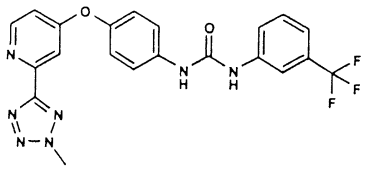
實例124：1-{4-[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



將碘甲烷(0.21毫升，3.40毫莫耳，1.5當量)，於氬大氣下，添加至1-{4-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲(實例122)(1.0克，2.27毫莫耳)與碳酸鉀(0.94克，6.80毫莫耳，3.0當量)在無水DMF (5.8毫升)中之冷(0℃)混合物內。將反應混合物在0℃下攪拌2小時，使其溫熱至室溫，並再攪拌20小時。將所形成之褐色懸浮液過濾，及在真空中濃縮。將MeOH (10毫升)與DMF (0.5毫升)添加至殘留物中，並過濾所形成之懸浮液。將白色固體以MeOH洗滌，並在真空中乾燥，而得標題化合物，為白色固體。使濾液在真空中濃縮，並使殘留物藉MPLC純化(CH_3CN/H_2O/TFA)，而

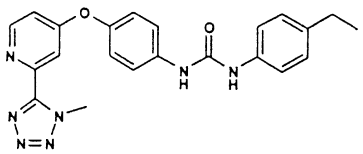
得另外之標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：455.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 9.15 分鐘下（系統 2).

實例 125：1-{4-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



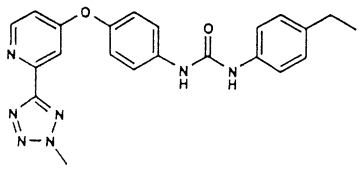
得自實例 124 濃縮濾液之殘留物之 MPLC 純化，獲得標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：455.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 8.24 分鐘下（系統 2).

實例 126：1-(4-乙基-苯基)-3-{4-[2-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-脲



標題化合物係按實例 124 中所述製成，但使用 1-(4-乙基-苯基)-3-{4-[2-(1H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-脲（實例 123）。使粗產物藉 MPLC 純化 (CH_3CN/H_2O/TFA)，而得標題化合物，為白色固體：ES-MS：416.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 8.97 分鐘下（系統 2).

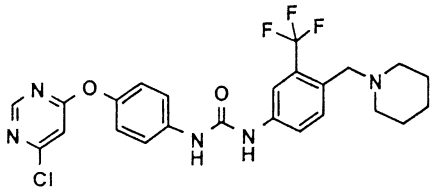
實例 127：1-(4-乙基-苯基)-3-{4-[2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-脲



實例 126 之粗產物之 MPLC 純化，提供標題化合物，為白色

固體：ES-MS：416.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 8.06 分鐘下（系統 2).

實例 128：N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(3-三氟甲基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯基)-脲



標題化合物係類似實例 85，製自 3-三氟甲基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺（階段 128.1）與 4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺（階段 21.1）：MS：$[M+1]^+$ = 505；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.31 (sb, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

起始物質係按下述製成：

階段 128.1：3-三氟甲基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺

於 2,2,2-三氟-N-(4-六氫吡啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺（階段 128.2；1.427 克，4.03 毫莫耳）在煮沸甲醇 (42 毫升) 中之溶液內，逐滴添加 K_2CO_3 在水中之 20 毫升 1N 溶液。攪拌 2 小時後，使反應混合物冷卻至室溫，在真空中濃縮，並使殘留物再溶於 AcOEt 與水中。分離水層，並以 AcOEt 萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥 (Na_2SO_4)，及濃縮，產生標題化合物：MS: $[M+1]^+$ = 259; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 7.28 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 5.40 (s, H_2N), 3.32 (s, 2H), 2.27 (sb, 4H), 1.46 (m, 4H), 1.39 (m, 2H).

階段 128.2：2,2,2-三氟-N-(4-六氫吡啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基

)-乙醯胺

於N-(4-溴基甲基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(階段128.3；1.465克，4.19毫莫耳)在乙腈(35毫升)中之溶液內，於N_2大氣下，添加六氫吡啶(1.25毫升，12.7毫莫耳)。在室溫下30分鐘後，將反應混合物以水稀釋，並於真空中部份濃縮。使含水殘留物藉由添加0.1 N HCl酸化至pH 5，並以AcOEt萃取3x。將有機層以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析(SiO_2；己烷／AcOEt 3：2)，獲得標題化合物：MS: $[M+1]^+ = 355$; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11.48 (s, HN), 8.02 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.32 (sb, 4H), 1.50 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

階段128.3：2N-(4-溴基甲基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺

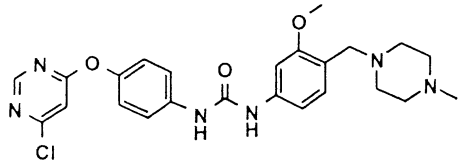
於N_2大氣下，將N-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟乙醯胺(階段128.4；5.21克，19.2毫莫耳)、N-溴基琥珀醯亞胺(15克，84毫莫耳)及偶氮-異丁腈(740毫克，4.5毫莫耳)在430毫升CCl_4中之懸浮液，加熱至85℃，歷經15小時。過濾熱混合物，以CCl_4洗滌固體，並拋棄。使濾液濃縮，使殘留物再溶於CH_2Cl_2(0.7升)中，並以$Na_2S_2O_3$之0.5 M溶液及鹽水洗滌兩次。將無機相以2份CH_2Cl_2萃取，使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析(SiO_2；己烷／CH_2Cl_2 1：1)，產生標題化合物：^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 11.59 (s, HN), 8.06 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 4.77 (s, 2H).

階段128.4：N-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺

於三氟化5-胺基-2-甲基苯(3.77克，21.5毫莫耳)與吡啶(17.3毫升，215毫莫耳)在50毫升CH_2Cl_2中之冰冷溶液內，於N_2大

氣下，逐滴添加三氟醋酸酐(3.3毫升，23毫莫耳)。溫熱至室溫後，將混合物以CH_2Cl_2稀釋，並以檸檬酸在水中之10%溶液洗滌3x。將水層以CH_2Cl_2萃取兩次，使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。於矽藻土烘箱中昇華(0.1毫巴；烘箱在150℃下)，產生標題化合物：熔點：72-74℃.

實例129：N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基甲基)-苯基)-脲



使三光氣(580毫克，1.96毫莫耳)在CH_2Cl_2(60毫升)中之溶液，於N_2大氣下，藉冰浴冷卻。逐滴添加CH_2Cl_2(30毫升)中之4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺(階段21.1；1.30克，5.86毫莫耳)與NEt_3(0.82毫升，5.86毫莫耳)，並將此懸浮液攪拌15分鐘。然後，逐滴添加3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呯-1-基甲基)-苯胺(階段129.1；1.15克，4.89毫莫耳)與NEt_3(0.68毫升，4.89毫莫耳)在CH_2Cl_2(30毫升)中之溶液，並將混合物於冰浴中攪拌30分鐘，因而形成溶液。在室溫下攪拌4.5小時後，將反應混合物添加至飽和$NaHCO_3$溶液中，並以CH_2Cl_2萃取3x。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。中壓逆相液體層析法(Nucleosil C18；水-乙腈梯度液+TFA)，於中和後，產生標題化合物：MS：$[M+1]^+=483$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.74 & 8.69 (2s, 2HN), 8.63 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 3.75 (s, H_3C), 3.37 (s, 2H), 2.5-2.2 (m, 8H), 2.15 (s, H_3C).

起始物質係按實例87中所述製成：

階段 129.1：3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基甲基)-苯胺

3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基甲基)-硝基苯(阮尼鎳，THF)之氫化作用，產生標題化合物：MS：$[M+1]^+=236$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：6.80 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.06 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.63 (s, H_3C), 3.22 (s, 2H), 2.27 (sb, 8H), 2.10 (s, H_3C).

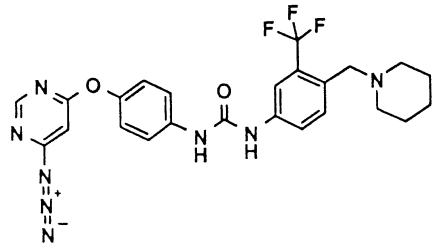
階段 129.2：3-甲氧基-4-(4-甲基-六氫吡呾-1-基甲基)-硝基苯

(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-(4-硝基-2-甲氧基-苯基)-甲酮(DIBAH，THF，-75℃→40℃)之還原作用，產生標題化合物：MS：$[M+1]^+=266$；分析值：CHN.

階段 129.3：(4-甲基-六氫吡呾-1-基)-(4-硝基-2-甲氧基-苯基)-甲酮

製自2-甲氧基-4-硝基苯甲酸與1-甲基-六氫吡呾(TPTU，CH_2Cl_2/CH_3CN，Et_3N)：MS：$[M+1]^+=280$；分析值：CHN.

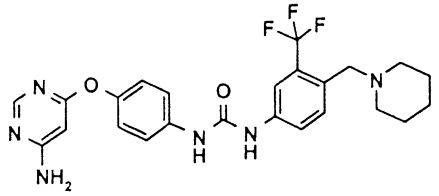
實例 130：N-(4-(4-疊氮基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(3-三氟甲基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯基)-脲



於70℃下，將N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N-(3-三氟甲基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯基)-脲(實例128；350毫克，0.69毫莫耳)與NaN_3(91毫克，1.4毫莫耳)在7毫升DMF中之混合物，攪拌2小時。使所形成之混合物在真空中濃縮，以AcOEt與水稀釋殘留物，分離出水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，產生標題

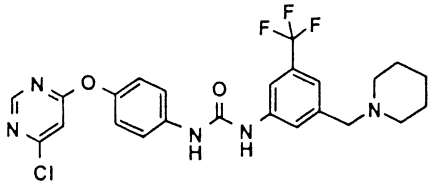
化合物：MS：$[M+1]^+ = 513$.

實例131：N-(4-(4-胺基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(3-三氟甲基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯基)-脲



使N-(4-(4-疊氮基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(3-三氟甲基-4-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯基)-脲(實例130；213毫克，0.41毫莫耳)，於10% Pd/C (40毫克)存在下，在10毫升THF中，於2小時期間，在室溫下氫化，將濾液過濾並濃縮，提供標題化合物：MS：$[M+1]^+ = 487$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：9.09 & 8.92 (2s, 2HN), 8.03 & 7.93 (2s, 2H), 7.69 & 7.65 (2m, 2H), 7.47 & 7.03 (2d, 2x2H), 6.79 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.31 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.40 (m, 2H).

實例132：N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(3-三氟甲基-5-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯基)-脲



標題化合物係類似實例129製成：MS：$[M+1]^+ = 506$；^{1}H-NMR (CD_3OD)：8.53 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.48 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.50 (m, 2H).

起始物質係按實例87中所述製成：

階段132.1：3-三氟甲基-5-(六氫吡啶-1-基甲基)-苯胺

3-三氟甲基-5-(六氫吡啶-1-基甲基)-硝基苯[阮尼鎳 / Mo (BK 113W Degussa), THF]之氫化作用，產生標題化合物：MS：$[M+1]^+ = 259$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)： 6.70, 6.64 & 6.62 (3d, 3H), 5.59 (s, H_2N), 3.26 (s, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 1.33 (m, 2H).

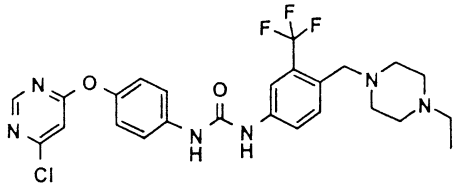
階段132.2：3-三氟甲基-5-(六氫吡啶-1-基甲基)-硝基苯

(六氫吡啶-1-基)-(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-甲酮(DIBAH，THF，-25℃)之還原作用，產生標題化合物：MS：$[M]^+ = 288$.

階段132.3：(六氫吡啶-1-基)-(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-甲酮

製自3-硝基-5-三氟甲基-苯甲酸與六氫吡啶(TPTU.，CH_2Cl_2/CH_3CN，Et_3N)：MS：$[M+1]^+ = 303$；TLC $R_f = 0.27$(己烷 / AcOEt 7：3).

實例133：N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(3-三氟甲基-4-(4-乙基-六氫吡咔-1-基甲基)-苯基)-脲



標題化合物係類似實例128製成：MS：$[M+1]^+ = 535$；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)： 9.00 & 8.84 (2s, 2HN), 8.69 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.35 (m, 10H), 0.94 (t, H_3C).

起始物質係按實例128中所述製成：

階段133.1：3-三氟甲基-4-(4-乙基-六氫吡咔-1-基甲基)-苯胺

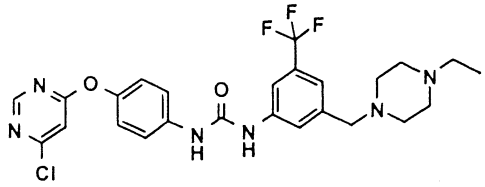
2,2,2-三氟-N-[4-(4-乙基六氫吡咔-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-乙醯胺之水解作用，獲得標題化合物：MS：$[M+1]^+ = 288$；^{1}H-

NMR (DMSO-d_6) ： 7.22 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 5.38 (s, H_2N), 3.32 (s, 2H), 2.29 (sb, 8H), 2.25 (q, 2H), 0.92 (t, H_3C).

階段 133.2： 2,2,2-三氟-N-(4-(4-乙基六氫吡呯-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基)-乙醯胺

N-(4-溴基甲基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-乙醯胺(階段 128.3)與 N-乙基六氫吡呯之反應，獲得標題化合物：MS：$[M+1]^+=384$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$)： 8.0 (sb, HN), 7.8 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.51 (sb, 8H), 2.43 (q, 2H), 1.09 (t, H_3C).

實例 134: N-(4-(6-氯基嘧啶-4-基-氧基)-苯基)-N'-{5-三氟甲基-3-[(4-乙基六氫吡呯-1-基甲基)]-苯基}-脲



於 4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺(階段 21.1； 0.926 克，4.18 毫莫耳)與 NEt_3 (0.64 毫升，4.6 毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (30 毫升)中之冰冷溶液內，於 N_2 大氣下，逐滴添加 CH_2Cl_2 (10 毫升)中之光氣(2.32 毫升，在甲苯中之 20% 溶液，4.39 毫莫耳)。將所形成之懸浮液攪拌 1 小時，然後於排除水份下過濾，並使濾液在真空中濃縮。接著，將 THF (20 毫升)與 NEt_3 (0.64 毫升，4.6 毫莫耳)添加至殘留物中。於冰浴中冷卻後，逐滴添加已溶於 THF (20 毫升)中之 3-(4-乙基-六氫吡呯-1-基甲基)-5-三氟甲基苯胺(1.00 克，3.48 毫莫耳)，並將反應混合物在 0℃ 下攪拌 30 分鐘，及在室溫下 2 小時。然後，將其以水與 AcOEt 稀釋，分離出水層，並以 AcOEt 萃取兩次。將有機相以水及鹽水洗滌，脫水

乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析(SiO_2；AcOEt/EtOH/Et_3N 90：10：2→80：20：2)，並自醚結晶，提供標題化合物：熔點：168-169℃；MS：$[M+1]^+=535$；^{1}H-NMR (CD_3OD)：8.54 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.57 (m, 8H), 2.47 (q, 2H), 1.12 (t, 3H).

起始物質係按下述製成：

階段134.1：3-(4-乙基-六氫吡呾-1-基甲基)-5-三氟甲基-苯胺

於(3-胺基-5-三氟甲基-苯基)-(4-乙基-六氫吡呾-1-基)-甲酮(14.6克，48.5毫莫耳)在THF(120毫升)中之溶液內，於N_2大氣下，逐滴添加(放熱)BH_3 • THF之1 M溶液(145.5毫升)。將混合物於室溫下攪拌14小時，然後在65℃下5小時。於冷卻至室溫後，添加濃HCl／H_2O 1：1 (250毫升)，並將混合物攪拌15小時。過濾此懸浮液，將濾液以AcOEt萃取3次。將有機相以1N HCl洗滌兩次，然後拋棄。藉由添加飽和Na_2CO_3溶液，使合併之酸相呈鹼性，並以AcOEt萃取3次。將有機層以水及鹽水洗滌兩次，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析(SiO_2；AcOEt/EtOH/NH_3 95：5：1→90：10：1)，接著在3份AcOEt、3份水及最後是鹽水之間萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，產生標題化合物，為油狀物：MS：$[M+1]^+=288$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.82 (sb, H_2N), 3.46 (s, 2H), 2.51 (m, 8H), 2.44 (q, 2H), 1.10 (t, 3H).

階段134.2：(3-胺基-5-三氟甲基-苯基)-(4-乙基-六氫吡呾-1-基)-甲酮

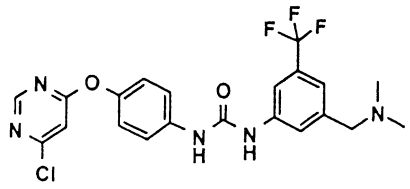
於阮尼鎳(3克)存在下，使(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-(4-乙基

-六氫吡咔-1-基)-甲酮(16.5克，50毫莫耳)在乙醇(300毫升)中氫化，經過矽藻土過濾，使濾液濃縮，並自己烷結晶，獲得標題化合物：熔點：104℃；MS：$[M+1]^+=302$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.99 (sb, H_2N), 3.80 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.46 (q, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

階段134.3：(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-(4-乙基-六氫吡咔-1-基)-甲酮

於冰浴中，在N_2大氣下，將3-硝基-5-三氟甲基-苯甲酸(Lancaster；11.8克，50毫莫耳)、CH_2Cl_2(150毫升)、數滴DMF及氯化草醯(7.0毫升，81毫莫耳)混合，然後於室溫下攪拌3小時。使所形成之溶液在真空中濃縮。使殘留物溶於CH_2Cl_2(170毫升)中，並逐滴添加至N-乙基-六氫吡咔(12.7毫升，0.10莫耳)在CH_2Cl_2(100毫升)中之冰冷溶液內。在室溫下攪拌1小時後，將混合物以稀Na_2CO_3溶液、2份水及最後以鹽水洗滌。將水層以AcOEt再萃取兩次，使合併之有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，獲得標題化合物，為油狀物：MS：$[M+1]^+=332$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.48 (q, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.12 (t, 3H).

實例135：N-(4-(6-氯基嘧啶-4-基-氧基)-苯基)-N'-[5-三氟甲基-3-(二甲胺基-甲基)-苯基]-脲



於N_2大氣下，將4-氯基-6-(4-異氰酸基-苯氧基)-嘧啶(階段

135.1；594毫克；2.40毫莫耳)在THF(2毫升)中之溶液，與3-二甲胺基甲基-5-三氟甲基-苯胺(階段135.2；524毫克；2.40毫莫耳)在醚(10毫升)中之溶液混合。在室溫下攪拌，提供標題化合物：MS$[M+1]^+$=466.

起始物質係按下述製成：$[M+1]^+$=466.

階段135.1：4-氯基-6-(4-異氰酸基-苯氧基)-嘧啶

裝置：2升3-頸-圓底燒瓶、滴液漏斗、短Vigreux管柱及冷凝器。使已以甲苯(800毫升)稀釋之光氣溶液(在甲苯中之20%，118毫升；223毫莫耳)，於N_2大氣下，冷卻至大約-20℃。然後，逐滴添加4-(6-氯-嘧啶-4-基-氧基)-苯胺(階段21.1；18.52克，83.6毫莫耳)在CH_2Cl_2(400毫升)中之溶液。將所形成之懸浮液加熱，以蒸餾出大約400毫升之溶劑。持續蒸餾(沸點：110℃)，同時逐滴添加光氣溶液(在甲苯中之20%，59毫升)與甲苯(500毫升)之混合物，接著是甲苯(250毫升)。使所形成之透明溶液(≒250毫升)在反應容器中冷卻至室溫，過濾，並使濾液在真空中濃縮。使所形成之蠟狀粗產物在矽藻土裝置上蒸餾(0.2毫巴，200℃)，獲得標題化合物，為固體：熔點：103℃；MS：$[M+1]^+$=302；^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：8.57 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.95 (s, 1H).

階段135.2：3-二甲胺基甲基-5-三氟甲基-苯胺

使已溶於THF(20毫升)中之3-胺基-N,N-二甲基-5-三氟甲基-苯甲醯胺(2.0克；8.6毫莫耳)，以BH_3•THF之1 M溶液(26毫升)，按階段134.1中所述進行還原，產生標題化合物：MS：$[M+1]^+$=219.

階段 135.3：3-胺基-N.N-二甲基-5-三氟甲基-苯甲醯胺

使(3-硝基-N,N-二甲基-5-三氟甲基-苯甲醯胺(12.6克，48毫莫耳)在THF(250毫升)中，於阮尼鎳(3克)存在下氫化，將濾液經過矽藻土過濾，濃縮，並由已烷結晶，獲得標題化合物：熔點：154℃；MS：$[M+1]^+=233$；^{1}H-NMR (CD_3OD)：6.97 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

階段 135.4：(3-硝基-N,N-二甲基-5-三氟甲基-苯甲醯胺

在冰浴中，於N_2大氣下，將3-硝基-5-三氟甲基-苯甲酸(Lancaster；11.8克，50毫莫耳)、CH_2Cl_2(150毫升)、3滴DMF及氯化草醯(7.0毫升，81毫莫耳)混合，然後於室溫下攪拌2.5小時。使所形成之溶液在真空中濃縮。使殘留物溶於CH_2Cl_2(170毫升)中，並逐滴添加至二甲胺鹽酸鹽(4.5克，55毫莫耳)與NEt_3(21毫升；0.15莫耳)在CH_2Cl_2(100毫升)中之冰冷溶液內。在室溫下攪拌15小時後，將混合物按階段134.3中所述進行處理，獲得標題化合物，為油狀物：MS：$[M+1]^+=263$；^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：8.53 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (s, 3H).

實例 136：下列表11之化合物可類似上述程序製成：

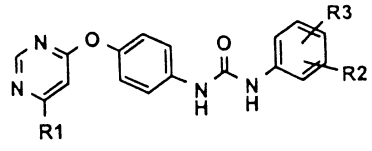
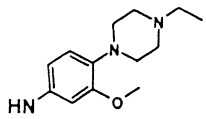
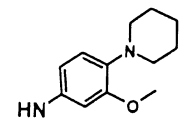
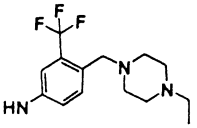
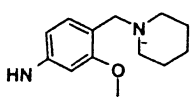
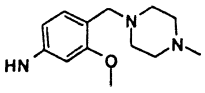
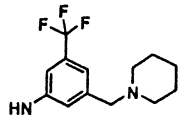
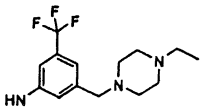
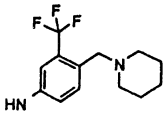
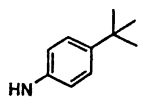
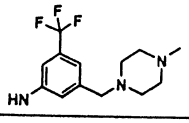
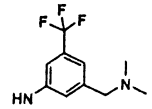
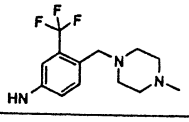
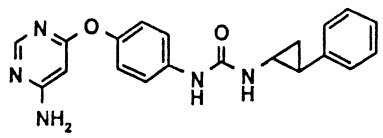


表 11：

		R1	HPLC t_R [分鐘] 系統 3	m.p. [°C]	MS $[M+1]^+$	分析值
a)		$N=N^+=N^-$			490	CHN
b)		NH_2			464	H_2O CHN
c)		$N=N^+=N^-$	11.3		461	
d)		NH_2	7.6		435	
e)		$N=N^+=N^-$	11.4		542	
f)		NH_2	8.0		516	
g)		$NH\text{-}CH_3$	8.4		530	

h) i)		$N=N^+=N^-$ NH_2	 8.1		475 449	
j) k) l)		$N=N^+=N^-$ NH_2 $NH\text{-}CH_3$	9.4 6.4 6.8		490 464 478	
m) n) o)		$N=N^+=N^-$ NH_2 $NH\text{-}CH_3$	12.7 9.2 9.6		513 487 501	CHNF H_2O
p) q) r)		$N=N^+=N^-$ NH_2 $NH\text{-}CH_3$	10.9 8.4 8.6		542 516 530	
s)		$NH\text{-}CH_3$	9.0		501	
t)		$N=N^+=N^-$		187-188		
u) v)		$NH\text{-}CH_3$ NH_2				
w) x)		$NH\text{-}CH_3$ NH_2			461 447	
y) z)		$NH\text{-}CH_3$ NH_2				

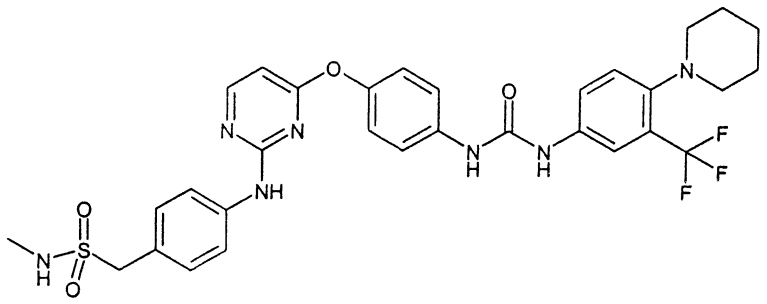
實例137：(±)-反式-N-(4-(4-胺基嘧啶-6-基-氧基)-苯基)-N'-(2-苯基-環丙基)-脲



標題化合物係類似上述實例製成：MS：$[M+1]^+=362$；^{1}H-NMR ($DMSO\text{-}d_6$)： 8.52 & 8.03 (2s, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (s, H_2N), 6.68 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.95 (m,

1H), 1.15 (m, 2H).

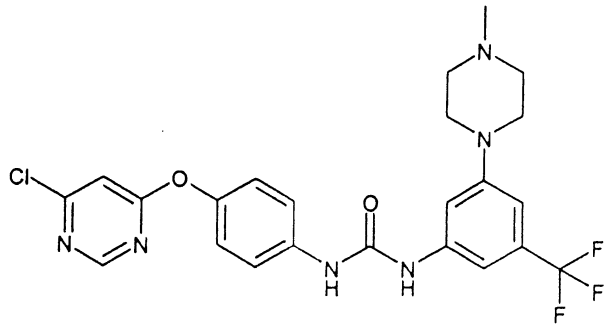
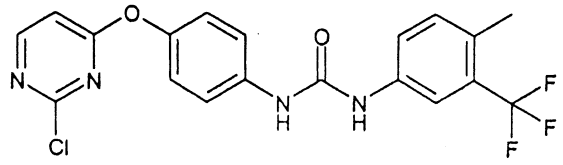
實例138：N-甲基-C-[4-(4-{4-[3-(4-六氫吡啶-1-基-3-三氟甲基-苯基)脲基]-苯氧基}-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-甲烷磺醯胺



將1-[4-(2-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-六氫吡啶-1-基-3-三氟甲基-苯基)-脲(實例79之化合物；140莫耳0.285毫莫耳)與C-(4-胺基-苯基)-N-甲基-甲烷磺醯胺(855毫克，4.27毫莫耳)在乙醇(5毫升)中之懸浮液，於密封管中，在60℃下，攪拌27小時。蒸發溶劑後，使反應混合物急驟式層析(矽膠，2.5 x 45公分，己烷／AcOEt＝1：1→1：2)，而得實例138之化合物，為米黃色固體：M+H＝655.8；R_f(己烷／AcOEt＝1：1)：0.319；HPLC：6.65分鐘(系統1).

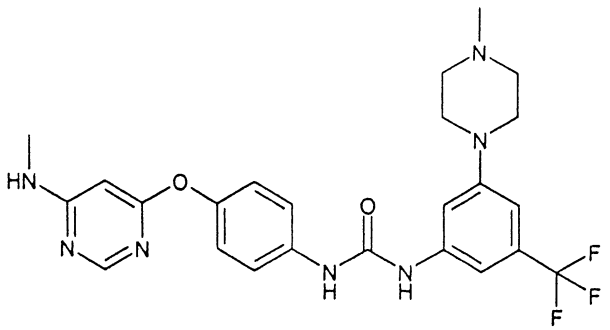
實例139與140之化合物係類似實例35化合物之製備，利用三光氣，藉由其相應之氯-嘧啶基氧基-苯基胺類與經取代之3-三氟甲基-苯基胺類間之脲形成，合成而得。結構與分析數據係示於表12中。

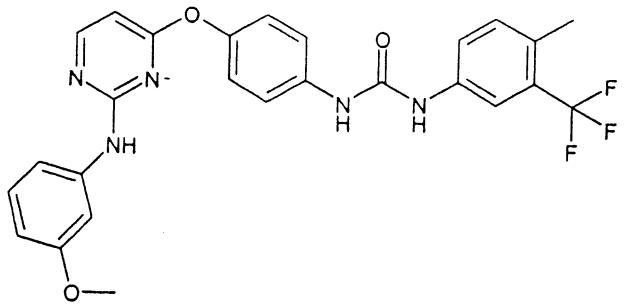
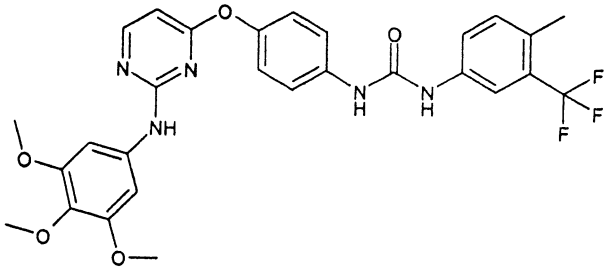
表 12：

實例	結構	分析數據
139	 1-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-脲	M+H = 506.9/508.9；R_f CH_2Cl_2/MeOH = 9：1)：0.21；HPLC：5.31 分鐘(系統 1).
140	 1-[4-(2-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲	M+H = 420.9/422.9；R_f 己烷 / AcOEt = 1：1)：0.22；HPLC：7.31 分鐘(系統 1).

實例 141-143 之化合物係類似實例 138 化合物之製備，合成而得。結構與分析數據係示於表 13 中。

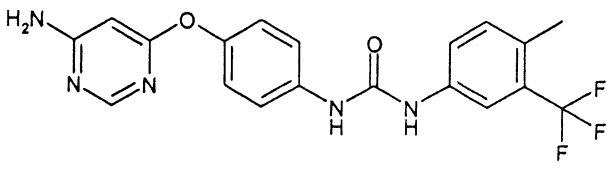
表 13：

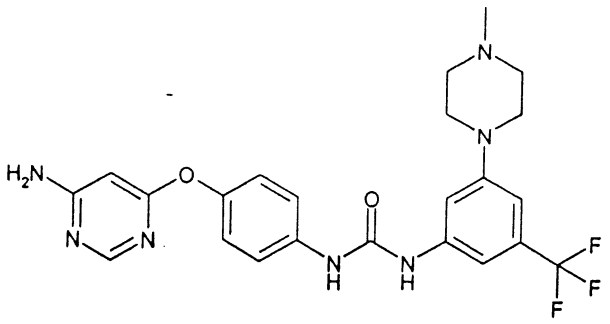
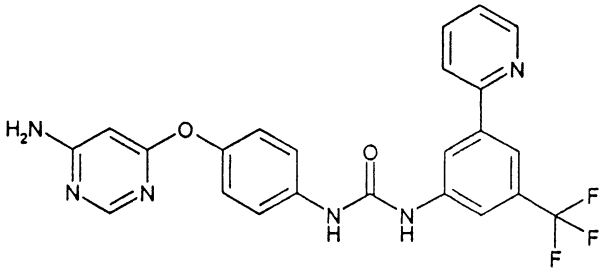
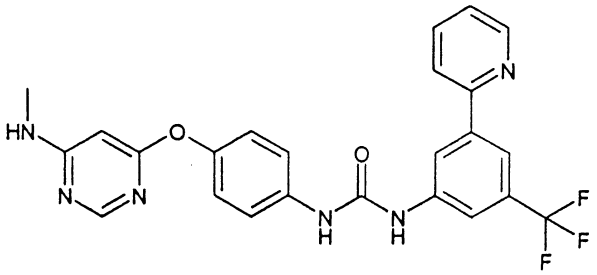
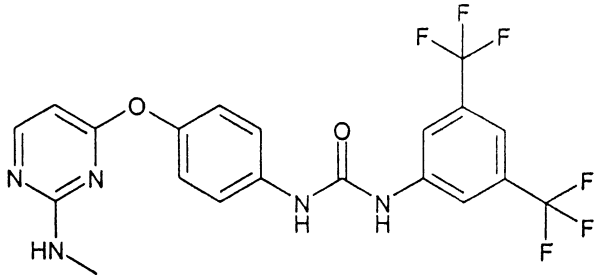
實例	結構	分析數據
141	 1-[4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)苯基]-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-5-	M+H = 502.0；R_f CH_2Cl_2/MeOH = 9：1)：0.09；HPLC：3.98 分鐘(系統 1).

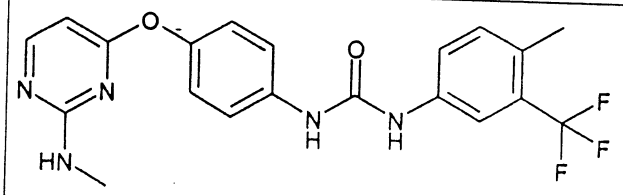
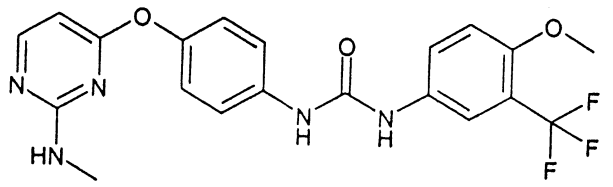
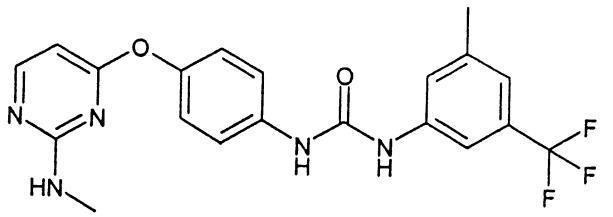
	三氟甲基-苯基]-脲	
142	 1-{4-[2-(3-甲氧基-苯基胺基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲	M+H = 509.9；R_f己烷／AcOEt = 1：1)：0.17；HPLC：6.37分鐘(系統1).
143	 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-{4-[2-(3,4,5-三甲氧基-苯基胺基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-脲	M+H = 569.8；R_f己烷／AcOEt = 1：2)：0.16；HPLC：6.86分鐘(系統1).

實例144-151之化合物係類似實例35化合物之製備，藉由其相應苯胺與4-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-2-基胺(實例144-146)及[6-(4胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-甲基-胺(實例147-151)間之脲形成，而個別形成。結構與分析數據係示於表14中。

表14：

實例	結構	分析數據
144	 1-[4-(6-胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基	M+H = 471.8；R_f(AcOEt／己烷=2：1)：0.24；HPLC：5.60分鐘(系統1).

	]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲	
145	 1-[4-(6-胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-[3-(4-甲基-六氫吡哄-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-脲	M+H = 487.9； R_f (CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 = 8：2：0.1)：0.20； HPLC：3.78 分鐘 (系統 1).
146	 1-[4-(6-胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-吡啶-2-基-5-三氟甲基-苯基)脲	M+H = 466.9
147	 1-[4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-吡啶-2-基-5-三氟甲基-苯基)-脲	
148		M+H = 471.8；R_f(己烷/AcOEt = 2：1)：0.24；HPLC：6.00 分鐘 (系統 1).

	1-(3,5-雙-三氟甲基-苯基)-3-[4-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-脲	
149	 1-[4-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲	M+H = 415.9；R_f(己烷/AcOEt = 1：4)：0.23；HPLC：5.51分鐘(系統1)；分析值：C：57.65%(57.55%)，H：4.21%(4.35%)，N：16.52%(16.78%)。
150	 1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-3-[4-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-脲	M+H = 431.9；R_f(己烷/AcOEt = 1：4)：0.21；HPLC：5.07分鐘(系統1)；分析值：C：55.73%(55.43%)，H：4.32%(4.19%)，N：15.90%(16.16%)。
151	 1-[4-(2-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-甲基-5-三氟甲基-苯基)-脲	M+H = 417.9；R_f(己烷/AcOEt = 1：4)：0.24；HPLC：5.53分鐘(系統1)；分析值：C：57.56%(57.55%)，H：4.43%(4.35%)，N：16.47%(16.78%)。

6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基胺(階段144.1之化合物)：

將已溶於NH_3水溶液(25%，80毫升)中之階段56.1化合物(2.0克，9.725毫莫耳)與EtOH(60毫升)，在密封管中，於80℃下攪拌23小時。使溶劑在減壓下，於水浴上，在40℃下蒸發後，使殘留物急驟式層析(矽膠，5.5 x 65公分；CH_2Cl_2/MeOH = 9：1)，而得階段144.1之化合物，為白色固體：M+H = 203.0；

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.01 (s, 1H, 嘧啶基), 6.74 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 6.70 (s, 2H, NH_2), 6.57 (d, 9 Hz, 2H, 苯基), 5.51 (s, 1H, 嘧啶基), 5.03 (s, 2H, NH_2)； R_f(CH_2Cl_2/MeOH = 9： 1)： 0.37； HPLC： 3.75 分鐘(系統 1).

3-吡啶-2-基-5-三氟甲基-苯胺(階段 146.1 之化合物)：

標題化合物係經由類似 Zhang 等人, Synthetic Commun. 31(8), 1129-1139 (2001) 程序之 Stille 偶合合成而得，將已溶於 THF (10 毫升) 中之 3-胺基-5-溴-苯并三氟化物 (600 毫克，2.44 毫莫耳)、2-三丁基錫烷基-吡啶 (1.0 克，2.69 毫莫耳) 及肆三苯膦鈀 (282 毫克，0.245 毫莫耳)，在 Ar 及 90℃ 下，攪拌 7 天。在減壓下濃縮後，使反應混合物急驟式層析 (矽膠，2.6 x 46 公分，AcOEt/己烷：1：2→2：3)，獲得階段 146.1 之化合物，為黃色油：M+H = 239.1； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.64 (d, 5.0 Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.54/7.45 (s/s, 1H/1H), 7.36 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.73 (s/寬廣, 2H)； HPLC：3.49 分鐘(系統 1)； R_f(己烷/AcOEt = 2： 1)： 1.5.

[6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-甲基-胺(階段 148.1 之化合物)：

使已溶於 MeOH/THF (45 毫升/15 毫升) 中之階段 148.2 化合物 (1.28 克，5.2 毫莫耳)，於阮尼-Ni 存在下，在 8 小時期間氫化 (1 大氣壓)。使溶劑在減壓下蒸發後，使殘留物急驟式層析 (矽膠，5.5 x 60 公分；AcOEt/己烷 = 1： 1)，而得階段 148.1 之化合物，為米黃色固體：M+H = 217.0； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：8.04 (s, 1H, NH),6.93 (s/寬廣, 1H, 嘧啶基), 6.75 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 6.53 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 5.85 (m/寬廣, 1H, 嘧啶基), 5.03 (s, 2H, NH_2), 2.66 (s/寬廣, 3H, Me)； R_f(ACOEt/己烷 = 1： 1)： 0.12； HPLC

：3.60 分鐘 (系統 1).

甲基 -[4-(4-硝基 -苯氧基)-嘧啶 -2-基]-胺 (階段 148.2之化合物)：

將階段 148.3 之化合物 (2 克，7.95 毫莫耳)，在 $MeNH_2$ (在 EtOH 中之 30%，40 毫升) 中，於室溫下，攪拌 50 分鐘。使溶劑在減壓下蒸發後，使殘留物急驟式層析 (矽膠，5.5 x 60 公分；ACOEt / 己烷 = 1： 1)，獲得階段 148.2 之化合物，為白色固體：M+H = 247.1； R_f(ACOEt / 己烷 = 1： 1)： 0.23； HPLC： 3.60 分鐘 (系統 1).

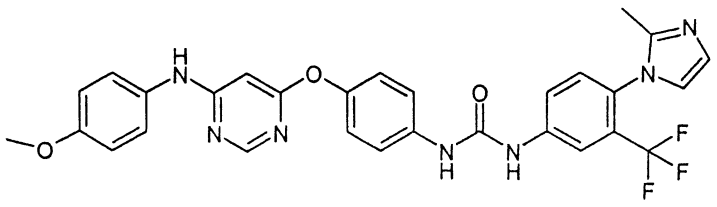
2-氯基 -4-(4-硝基 -苯氧基)-嘧啶 (階段 148.3 之化合物)：

標題化合物係類似階段 22.5 化合物之製備合成而得：M+H= 252.0/253.8； HPLC： 5.97 分鐘 (系統 1)； ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 8.67 (d, 5.5 Hz, 1H, 嘧啶基), 8.35 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 7.55 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 76.32 d, 5.5 Hz, 1H, 嘧啶基).

4-甲氧基 -3-三氟甲基 -苯胺 (階段 149.1 之化合物)：

標題化合物係以下述方式製自 1-甲氧基 -4-硝基 -2-三氟甲基 -苯 (1 克，4.43 毫莫耳)，於阮尼 -Ni(0.3 克) 存在下，在 MeOH (20 毫升) 中，於 15 小時期間氫化 (5→ 1.4 巴)。將產物於 Hyflo 上，藉由反應懸浮液之過濾而被分離，並使溶劑在減壓下蒸發，而得階段 149.1 之化合物，為米黃色固體：M+H = 191.9； R_f(ACOEt / 己烷 = 1： 1)： 0.33.

實例 152： 1-{4-[6-(4-甲氧基 -苯基胺基)-嘧啶 -4-基氧基]-苯基 }-3-[4-(2-甲基 -咪唑 -1-基)-3-三氟甲基 -苯基]-脲



標題化合物係類似實例47化合物之製備，經由與[6-(4-胺基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺(階段47.1)及4-(2-甲基-咪唑-1-基)-3-三氟甲基-苯胺(階段152.1)之脲形成，合成而得：M+H＝575.8；HPLC：4.73分鐘(系統1)；R_f(ACOEt／己烷＝1：1)：0.33；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)：9.33 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, 9.0 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.52 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, 9.0 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.39 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, 8.5 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H, 嘧啶基), 3.71 (s, 3H, CH_3-O), 2.04 (s, 3H, CH_3-咪唑基).

4-(2-甲基-咪唑-1-基)-3-三氟甲基-苯胺(階段152.1之化合物)：

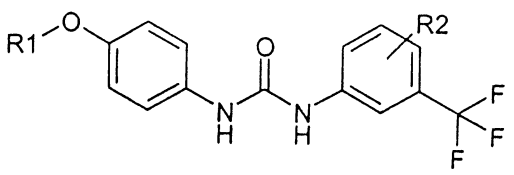
標題化合物係於阮尼-Ni存在下，在MeOH中，於14小時期間，在室溫下，藉氫化作用，自2-甲基-1-(4-硝基-2-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(階段152.2)產生：R_f(MeOH/CH_2Cl_2＝1：5)：0.42；M+H＝242.0；熔點＝217-219℃.

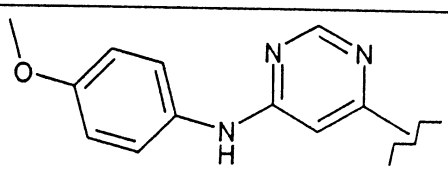
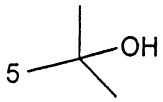
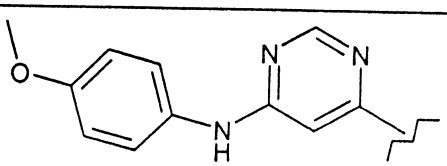
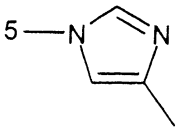
2-甲基-1-(4-硝基-2-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(階段152.2之化合物)：

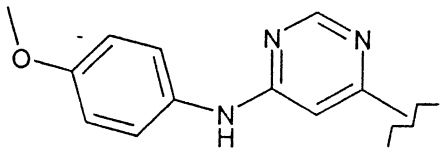
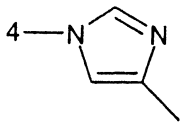
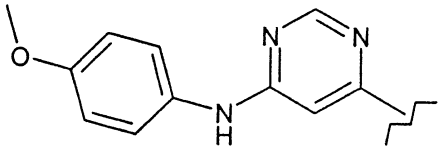
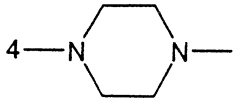
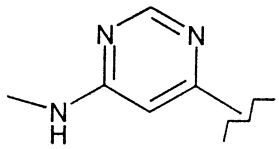
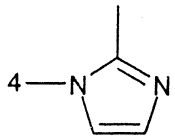
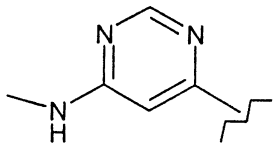
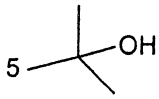
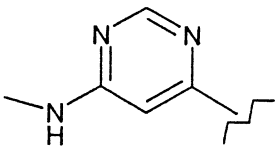
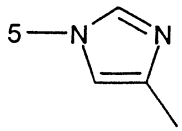
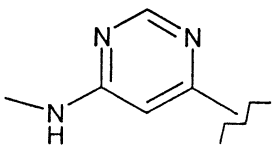
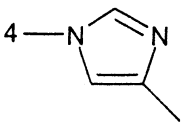
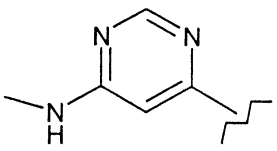
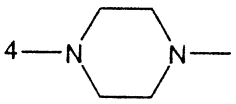
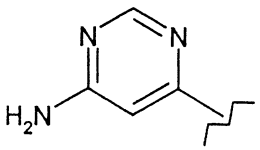
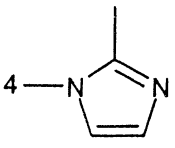
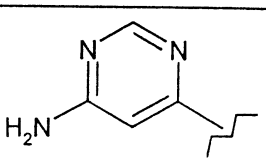
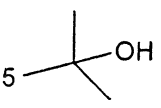
標題化合物係經由將1-溴基-4-硝基-2-三氟甲基-苯與2-甲基-咪唑，在100-150℃之間，於15小時期間加熱而製成：M+H＝272.0；R_f(MeOH/CH_2Cl_2＝1：5)：0.60.

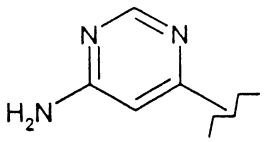
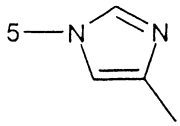
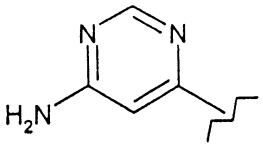
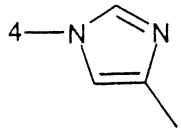
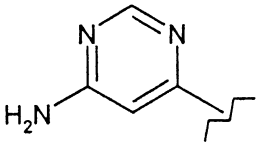
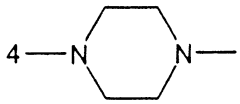
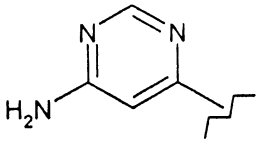
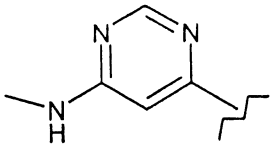
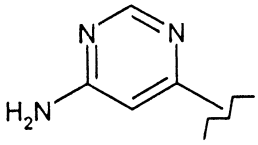
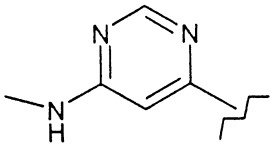
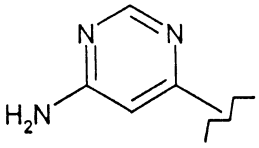
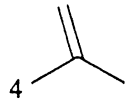
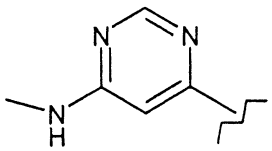
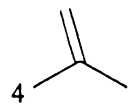
根據前文所述之方法，製備下列具有表15中所示取代基之化合物[實例153a)-153x)]：

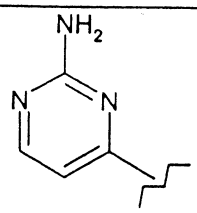
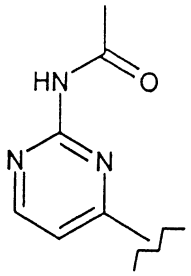
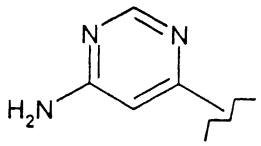
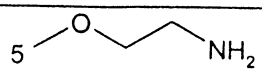
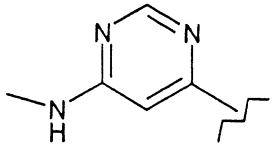
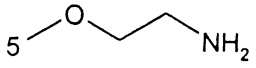
表 15：



實 例 153	R1	R2
a)		
b)		

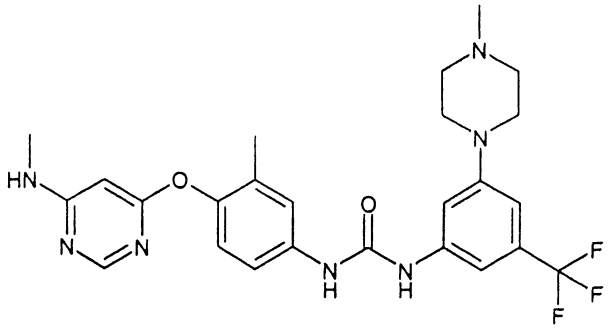
c)		
d)		
e)		
f)		
g)		
h)		
i)		
j)		
k)		

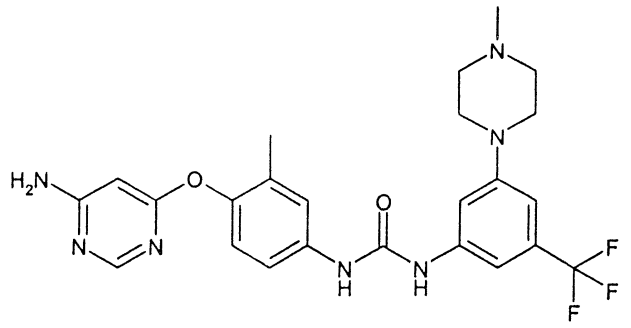
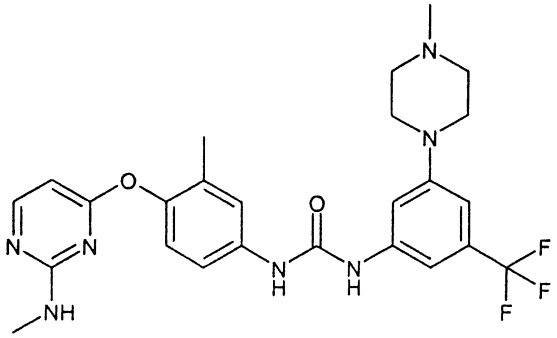
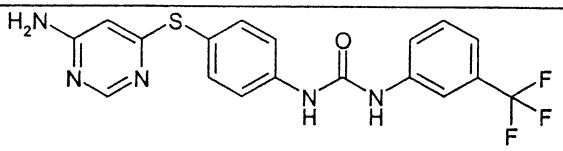
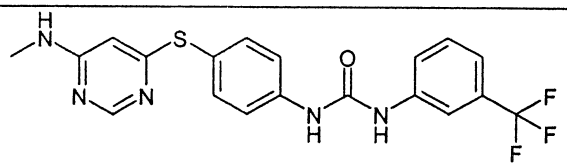
l)		
m)		
n)		
o)		4-乙基
p)		4-乙基
q)		4-(异丙基)
r)		4-(异丙基)
s)		
t)		

u)		H
v)		H
w)		
x)		

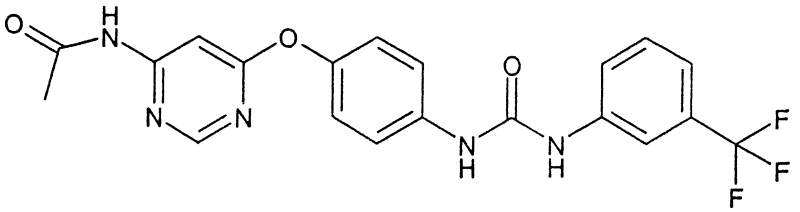
根據前文所述之方法，製備下列具有表16中所示取代基之化合物[實例154a) - 154e)]：

表16：

實例154	結　構
a)	

b)	
c)	
d)	
e)	

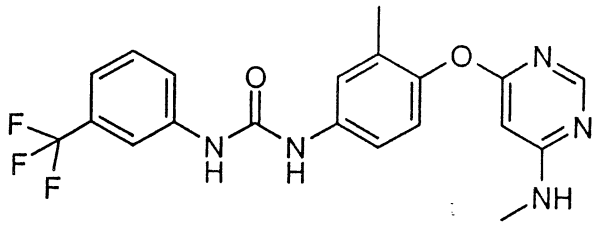
實例155：N-(6-{4-[3-(3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基)-乙醯胺



將已溶於二氧陸圜(3毫升)中之1-[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲(實例56之化合物)(100毫克，0.245毫莫耳)、乙醯胺(40毫克，0.678毫莫耳)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基-黃嘌呤素(9毫克)及參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(6毫

克），於55℃ Ar及下，攪拌8小時。使溶劑在減壓下蒸發後，使殘留物於H_2O (60毫升)與AcOEt (200毫升)之間作分液處理。將有機相分離，脫水乾燥($MgSO_4$)，及在減壓下濃縮。使產物藉預備之薄層層析法純化(四片20 x 20公分矽膠板，丙酮／CH_2Cl_2 = 3： 7)： M+H = 431.9； R_f(丙酮／CH_2Cl_2 = 3： 7)： 0.29；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 10.85 (s, 1H, 嘧啶基), 9.03/8.84 (s/s, 1H/1H, 脲), 8.45 (s, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, 嘧啶基), 7.56 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基 -CF_3), 7.50 (d/s, 9.0 Hz, 2H/1H, 苯基／苯基 -CF_3), 7.49 (t, 1H, 苯基 -CF_3), 7.29 (d, 8.5 Hz, 1H, 苯基 -CF_3), 7.06 (d, 9.0 Hz, 2H, 苯基), 7.39 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, 8.5 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H, 嘧啶基), 2.09 (s, 3H, CH_3).

實例156： 1-[3-甲基-4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



將已溶於CH_2Cl_2 (7毫升)中之[6-(4-胺基-2-甲基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-甲基-胺(73毫克，0.31毫莫耳)、異氰酸3-三氟甲基-苯酯(118毫克，0.63毫莫耳)、NEt_3 (63.5毫克，0.63毫莫耳)，在室溫下攪拌1.5小時。濾出沉澱產物，並在真空中乾燥： M+H = 431.9； R_f(己烷／AcOEt = 1： 1)： 0.43； HPLC(系統1)： 5.26分鐘；^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6)： 10.85 (s, 1H, 嘧啶基), 9.23/8.92 (s/s, 1H/1H, 脲), 8.07 (s／寬廣, 1H, NH), 7.98 (s, 1H, 嘧啶基), 7.56 (d, 8.5 Hz,

1H, 苯基-CF_3), 7.50 (d, 9.0 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.49 (t, 9.0 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.39 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.95 (d, 9.0 Hz, 1H, 苯基-CF_3), 7.13 (s, 1H), 5.66 (s / 寬廣, 1H, 嘧啶基), 2.74 (s / 寬廣, 3H, CH_3-NH), 2.04 (s, 3H, CH_3).

[6-(4-胺基-2-甲基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-甲基-胺(階段156.1之化合物)：

標題化合物係於Pd/C存在下，在MeOH/THF中，藉由氫化作用，製自[3-甲基-4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]胺甲基酸苄酯：M+H = 230.9；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 1： 1)： 0.20.

[3-甲基-4-(6-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-胺甲基酸苄酯(階段156.2之化合物)：

標題化合物係藉由胺甲基化作用(在EtOH中之30% CH_3NH_2，60分鐘，室溫)，製自[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-3-甲基-苯基]-胺甲基酸苄酯：M+H = 363.9；R_f(丙酮 / CH_2Cl_2 = 3： 7)： 0.26.

[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-3-甲基-苯基]-胺甲基酸苄酯(階段156.3之化合物)：

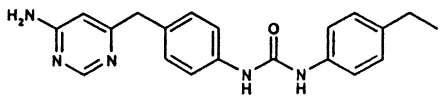
將已溶於DMF (5毫升)中之(4-羥基-3-甲基-苯基)-胺甲基酸苄酯(278毫克，1.08毫莫耳)與NaH (29毫克，1.2毫莫耳)，在室溫下攪拌15分鐘。添加已溶於DMF (5毫升)中之4,6-二氯-嘧啶(177毫克，1.19毫莫耳)，並將反應溶液攪拌1小時，在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，2.5 x 60公分，ACOEt / 己烷 = 1： 6)： M+H = 370.8； R_f(AcOEt / 己烷 = 1： 6)： 0.31.

(4-羥基-3-甲基-苯基)-胺甲基酸苄酯(階段156.4之化合物)：

將4-胺基-2-甲基-酚(717毫克，5.8毫莫耳)與氯化苄氧羰(1.09

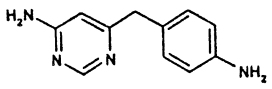
克，6.4毫莫耳），在AcOEt／濃Na_2CO_3溶液(50毫升／50毫升)之懸浮液中，攪拌7小時。使有機相在減壓下濃縮，並急驟式層析(矽膠，3.8 x 66公分，AcOEt／己烷＝1：3)：M+H＝257.9；HPLC(系統1)：5.43分鐘.

實例157：1-[4-(6-胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-3-(4-乙基-苯基)-脲



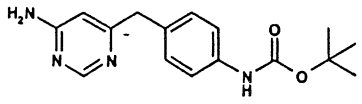
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用6-(4-胺基苄基)-嘧啶-4-基胺、異氰酸4-乙基-苯酯及作為溶劑之DMF。將反應混合物攪拌2小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：348.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R＝6.94分鐘下(系統2).

6-(4-胺基苄基)-嘧啶-4-基胺：



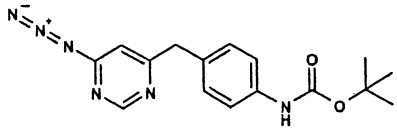
於氬大氣下，將HCl在二氧陸圜中之4N溶液(19.2毫升，76.4毫莫耳，30當量)添加至[4-(6-胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯(770毫克，2.56毫莫耳)在CH_2Cl_2(23毫升)中之溶液內。將所形成之白色懸浮液於室溫下攪拌1.5小時，及在真空中濃縮。於殘留物中，添加氨之2M甲醇性溶液(3.8毫升，7.68毫莫耳，3當量)，並使所形成之黃色溶液在真空中濃縮。使粗產物藉矽膠(90克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/MeOH, 90/10, 然後80/20)。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：201.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在t_R＝2.00分鐘下(系統2)；R_f＝0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

[4-(6-胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯：



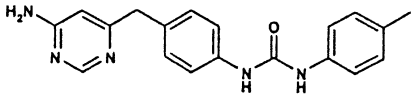
將[4-(6-疊氮基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯(870毫克，2.66毫莫耳)與10% Pd/C (174毫克)在MeOH (35毫升)中之懸浮液，於室溫及氫大氣下，攪拌1.5小時。將反應混合物經過矽藻土填充柱過濾(以大量MeOH洗滌濾餅)。使濾液在真空中濃縮，而得標題化合物，為米黃色固體：ES-MS：301.1 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 6.25分鐘下(系統2).

[4-(6-疊氮基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯：



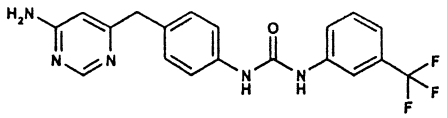
將[4-(6-氯-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-胺甲基酸第三-丁酯(參閱實例117)(1.1克，3.44毫莫耳)與疊氮化鈉(0.31克，4.81毫莫耳，1.4當量)在DMF (13毫升)中之懸浮液，加熱至80℃，歷經2.5小時。使反應混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮。將殘留物以EtOAc (25毫升)與 H_2O (66毫升)稀釋。分離液層，並將水層以EtOAc (2 x 40毫升與2 x 50毫升)萃取。使有機相脫水乾燥(Na_2SO_4)，過濾，及濃縮。使殘留物藉矽膠(80克)管柱層析純化(CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10)。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：327.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 7.42分鐘下(系統2)；R_f = 0.26 (CH_2Cl_2/Et_2O, 90/10).

實例158：1-[4-(6-胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-3-對-甲苯基-脲



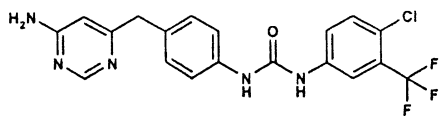
標題化合物係按實例102中所述製成，但使用6-(4-胺基苄基)-嘧啶-4-基胺(參閱實例157)與作為溶劑之DMF。將反應混合物攪拌3小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：348.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 6.94 分鐘下(系統2).

實例159：1-[4-(6-胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



標題化合物係按實例102中所述製成，但使用6-(4-胺基苄基)-嘧啶-4-基胺(參閱實例157)、異氰酸 α,α,α-三氟-間-甲苯酯及作為溶劑之DMF。將反應混合物攪拌4小時。以 CH_2Cl_2/MeOH (99/1)溶液洗滌粗產物。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS: 387.9 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 7.12 分鐘下(系統2)；R_f = 0.23 (CH_2Cl_2/MeOH, 90/10).

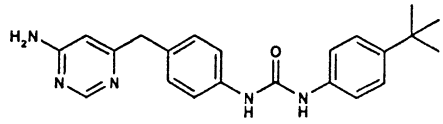
實例160：1-[4-(6-胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-3-(4-氯基-3-三氟甲基-苯基)-脲



標題化合物係按實例102中所述製成，但使用6-(4-胺基苄基)-嘧啶-4-基胺(參閱實例157)、4-氯基-3-(三氟甲基)-異氰酸苯酯及作為溶劑之DMF。將反應混合物攪拌2小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：422.8 $[M+H]^+$；單一吸收峰在

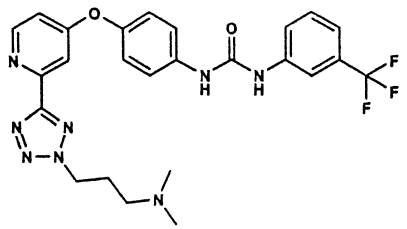
t_R = 7.58 分鐘下 (系統 2).

實例 161：1-[4-(6-胺基-嘧啶-4-基甲基)-苯基]-3-(4-第三-丁基-苯基)-脲



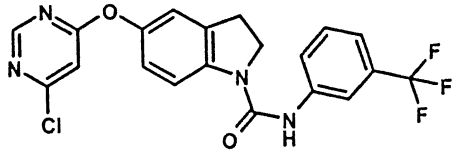
標題化合物係按實例 102 中所述製成，但使用 6-(4-胺基苄基)-嘧啶-4-基胺 (參閱實例 157)、4-第三-丁基-苯基-異氰酸酯及作為溶劑之 DMF。將反應混合物攪拌 3 小時。獲得標題化合物，為白色固體：ES-MS：348.0 $[M+H]^+$；單一吸收峰在 t_R = 6.94 分鐘下 (系統 2).

實例 162：1-(4-{2-[2-(3-二甲胺基-丙基)-2H-四唑-5-基]-吡啶-4-基氧基}-苯基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



標題化合物係根據類似實例 125 中所述之程序製成。

實例 163：5-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸 (3-三氟甲基-苯基)-醯胺



於 5-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚 (階段 163.1；14.5 毫莫耳) 在酸性酸 (80 毫升) 中之溶液內，添加分次 $NaBH_3CN$ (90%；5.06

克，72.5毫莫耳)。45分鐘後，添加冰(20克)，並使混合物於旋轉蒸發器上部份濃縮。然後，將NaOH之1N溶液添加至殘留物中(pH＝11)，接著將其以水與AcOEt稀釋。分離水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機相以2份水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，而得粗製5-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-2,3-二氫-1H-吲哚：MS：$[M+1]^+$＝248。然後，使此粗製2,3-二氫-1H-吲哚溶於THF(70毫升)中，並添加異氰酸3-三氟甲酯(93%；3.0克，14.9毫莫耳)。在室溫下16小時後，以AcOEt稀釋混合物，並以水洗滌兩次。將水層以AcOEt萃取兩次，將有機相以鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。管柱層析(SiO_2；己烷／AcOEt 3：1→2：1→1：1)，獲得標題化合物：熔點：181℃；MS：$[M+1]^+$＝435；^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：8.85 (s, HN), 8.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.20 (t, 2H).

起始物質係按下述製成：

階段163.1：5-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-1H-吲哚

於NaOH(720毫克，18毫莫耳)與丙酮／水1：1(72毫升)之混合物中，添加4,6-二氯嘧啶(2.4克，18毫莫耳)與5-羥基-吲哚(2.68克，18毫莫耳)。於65℃下攪拌70分鐘後，使褐色溶液冷卻至室溫，並以AcOEt與水稀釋。分離水層，並以AcOEt萃取兩次。將有機層以水、飽和Na_2CO_3溶液、水及鹽水洗滌，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。可使用此粗產物，無需進一步純化：熔點：137-138℃；MS：$[M+1]^+$＝246.

實例164 a)-c)：自5-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸(3-

三氟甲基-苯基)-醯胺(實例163)開始，以類似方式製成下列衍生物：

- a)：5-(6-疊氮基-嘧啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺；
- b)：5-(6-胺基-嘧啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺；及
- c)：5-(6-甲胺基-嘧啶-4-基氧基)-2,3-二氫-吲哚-1-羧酸(3-三氟甲基-苯基)-醯胺。

實例165：藥物動力學數據

經由溶解於DMSO/Tween 80 (90： 10 v/v)中，調配欲被測試之式I或I*化合物，以投予得自BRL (Fuellinsdorf, Switzerland)之雌性MAG老鼠。將此溶液以蒸餾水稀釋1： 20，並短暫音振，而得5% v/v DMSO/0.5% v/v Tween80中之巨觀上均勻懸浮液。化合物之最後濃度個別為10、3及1毫克／毫升，以提供50毫克／公斤之服藥。各配方係於相差顯微鏡下檢視，並評估所述粒子與大小。

經調配之化合物係藉由胃管灌食法投予，以提供50毫克／公斤之劑量。在所分配之時間點下，使老鼠(每次4隻)以氧中之3%異弗喃(isofluran)麻醉，並將心臟血液移至肝燐脂化試管(約30 IU／毫升)中。接著殺死動物，而無需自麻醉狀態回復。藉由離心(10,000克，5分鐘)自血液製備血漿，且無論是立即分析或在-70℃下冷凍儲存。將血漿試樣與等體積之乙腈混合，並使其在室溫下靜置20-30分鐘。藉離心(10,000 x克)移除蛋白質沉澱物，並於Merck-Hitachi LaChrom® 設備上，

藉由逆相HPLC，分析上層清液之試樣。將試樣(100微升)以相同材料之防護管柱(8 x 4毫米)，注入Nucleosil® 100-5 C18管柱(Macherey & Nagel, Duren, F.R.G.)(125 x 4毫米)上。使管柱達成平衡，例如使用含有0.05%三氟醋酸(TFA)之5% v/v在水中之乙腈。將試樣以例如5% v/v乙腈至95% v/v乙腈(在具有0.05% v/v TFA之水中)之梯度液溶離，歷經10分鐘期間。然後，製備此管柱以供下一個試樣使用，其方式是將此梯度液保持在此最後狀態下5分鐘，接著回復至起始狀態，且再平衡5分鐘。藉由例如在320毫微米下之吸光率，偵測化合物。吸收峰之身分，可藉由滯留時間與UV吸收光譜(二極體陣列偵測器205-400毫微米)，與對照組比較，以作確認。化合物之量係藉由外標方法定量。校準曲線係以化合物在血漿中之已知量構成，其係按上述處理。

根據本發明之式I或I*化合物，於此處顯示血漿濃度在例如1至50 μM之區域中。

實例166：活體外抑制數據

酶(c-Abl、KDR、Flt3)數據係示於表17中(在10 μM下之抑制%)(度量係按前文在一般說明中所述施行)。

表17：酶數據

實例	c-Abl (在10 μM下之%)	KDR反式 (在10 μM下之%)	Flt_3 (在10 μM下之%)
1	62	100	-
2	84	99	-
3	58	25	-
4	59	99	98

5	46	99	64
6	75	100	87
7	47	97	67
8	48	78	57
9	100	92	90
10	98	100	100
11	95	100	100
12	33	97	92
13	36	98	95
14	26	97	89
15	71	99	96
16	66	99	94
17	18	96	92
18	61	99	88
19	92	86	63
20	84	93	69
21	70	100	94
30	100	98	100
32	98	96	100

實例167：包含式I或I*化合物之片劑

包含100毫克實例1至164c)之任一種式I或I*化合物作為活性成份之片劑，係以下列組成，按照標準程序製成：

組成

活性成份	100毫克
結晶性乳糖	240毫克
Avicel	80毫克
PVPPXL	20毫克
Aerosil	2毫克
硬脂酸鎂	5毫克

	447 毫克

製造：將活性成份與載劑物質混合，並利用壓片機(Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 毫米)壓縮。

Avicel 為微晶性纖維素 (FMC, Philadelphia, USA)。

PVPPXL 為聚乙烯基聚四氫吡咯酮，經交聯 (BASF, Germany)。

Aerosil 為二氧化矽 (Degussa, Germany)。

實例 168：膠囊

包含 100 毫克示於實例 1 至 164c) 中之任一種式 I 或 I* 化合物作為活性成份而具有下列組成之膠囊，係根據標準程序製成：

組成

活性成份	100 毫克
Avicel	200 毫克
PVPPXL	15 毫克
Aerosil	2 毫克
硬脂酸鎂	1.5 毫克
	318.5 毫克

藉由將諸成份混合，並將其裝填至 1 號硬明膠膠囊中而完成製造。

伍、中文發明摘要：

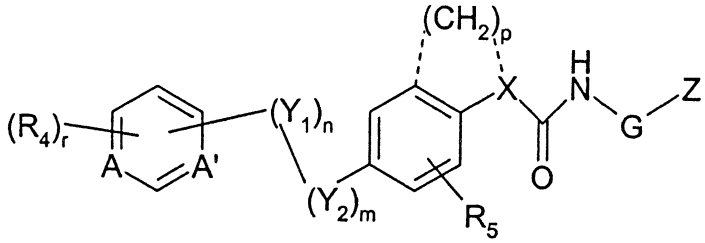
本發明係關於二芳基脲衍生物在治療蛋白激酶依賴性疾病上，或製造用於治療該疾病之醫藥組合物上之用途，二芳基脲衍生物在治療該疾病上之使用方法，包含二芳基脲衍生物以治療該疾病之醫藥製劑，用於治療該疾病之二芳基脲衍生物，新穎二芳基脲衍生物，包含此等新穎二芳基脲衍生物之醫藥製劑，製造新穎二芳基脲衍生物之方法，如上述新穎二芳基脲衍生物之用途或使用方法，及／或此等新穎二芳基脲衍生物用於治療動物或人類身體。

陸、英文發明摘要：

The invention relates to the use of diaryl urea derivatives in the treatment of protein kinase dependent diseases or for the manufacture of pharmaceutical compositions for use in the treatment of said diseases, methods of use of diaryl urea derivatives in the treatment of said diseases, pharmaceutical preparations comprising diaryl urea derivatives for the treatment of said diseases, diaryl urea derivatives for use in the treatment of said diseases, novel diaryl urea derivatives, pharmaceutical preparations comprising these novel diaryl urea derivatives, processes for the manufacture of the novel diaryl urea derivatives, the use or methods of use of the novel diaryl urea derivatives as mentioned above, and/or these novel diaryl urea derivatives for use in the treatment of the animal or human body.

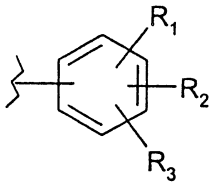
拾、申請專利範圍：

1. 一種式I二芳基脲衍生物或其互變異構物或其藥學上可接受之鹽於製造醫藥組合物以治療蛋白激酶依賴性疾病之用途



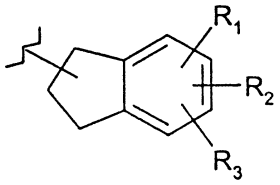
(I)

其中G為無論是不存在，或為低碳次烷基或C_3-C_5次環烷基，且Z為式Ia基團



(Ia)

或G為不存在，且Z為式Ib基團



(Ib)

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1或2；

m為0、1或2；

p為0、2或3；

r為0至5；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或有機部份基團，或若p

為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，

或

X為CHK，其中K為低碳烷基或氫，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O、S或CH_2；

Y_2為O、S或NH；

其附帶條件是，$(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$不包括O-O、S-S、NH-O、NH-S或S-O基團；

各R_1、R_2、R_3及R_5係與其他獨立地為氫或無機或有機部份基團，或彼等之任兩個一起形成經由氧原子結合之低碳次烷基-二氧基橋基，而此等部份基團之其餘一個係為氫或無機或有機部份基團；

及R_4(若存在時，意即，若r不為零)為無機或有機部份基團。

2. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中二芳基脲衍生物為根據申請專利範圍第1項之式I化合物，其中

G為無論是不存在，或為低碳次烷基，尤其是亞甲基或次乙基，或C_3-C_5次環烷基，尤其是次環丙基，且Z為根據申請專利範圍第1項之式Ia基團，或

G為不存在，且Z為根據申請專利範圍第1項之式Ib基團；

A為CH或N，且A'為N或N→O；

n為1；

m為0或1；

p為0、2或3；

r為0或1；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CHK，其中K為氫，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O、S或CH_2；

Y_2為O；

其附帶條件是，$(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$不包括O-O或S-O基團；

各R_1、R_2及R_3係與其他獨立地為氫，低碳烷基，尤其是甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，低碳烯基，尤其是異丙烯基，羥基低碳烷基，尤其是羥基-丙基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，鹵基，尤其是氯基或溴基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，鹵基低碳烷氧基，尤其是三氟甲氧基或三氟乙氧基，胺基-低碳烷基，尤其是胺基甲基，胺基-低碳烷氧基，尤其是胺基乙氧基，二低碳烷基-胺基，尤其是二乙胺基，羥基-低碳烷基-胺基，尤其是羥基-丙胺基，雙-(低碳烷氧基-低碳烷基)-胺基，尤其是雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基，二低碳烷基-胺基-低碳烷基，尤其是二甲胺基甲基，苯基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉-4-基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡啶基-低碳烷基，尤其是六氫吡啶-1-基甲基，低碳烷基-六氫吡咔基，尤其是4-甲基-六氫吡咔-1-基或4-乙基-六氫

吡咁-1-基，低碳烷基-六氫吡咁基-低碳烷基，尤其是4-甲基-六氫吡咁-1-基甲基或4-乙基-六氫吡咁-1-基甲基，吡啶基，尤其是吡啶-2-基，或低碳烷基-咪唑基，尤其是2-或4-甲基-咪唑-1-基；

若r為1，則R_4為低碳烷基，尤其是甲基、乙基或異丙基，羥基，胺基羰基，低碳烷基-羰基，尤其是甲基羰基，環己基，鹵基，尤其是氯基或氟基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，胺基，低碳烷胺基，尤其是甲胺基、乙胺基、異丙胺基或第三-丁胺基，二低碳烷胺基，尤其是二甲胺基，低碳烯基-胺基，尤其是丙-2-烯基胺基或丁-3-烯基胺基，低碳烷基-羰基-胺基，尤其是甲基羰基胺基，氰基，疊氮基，羥基-苯基-胺基，尤其是3-或4-羥基-苯基-胺基，單或三-低碳烷氧基-苯基-胺基，尤其是甲氧基-苯基-胺基或三甲氧基-苯基-胺基，低碳烷氧基鹵基苯基-胺基，尤其是甲氧基-氟苯基-胺基，苯基-低碳烷胺基，尤其是苄胺基，(單或二低碳烷氧基)-苯基-低碳烷胺基，尤其是甲氧基-苄胺基或二甲氧基-苄胺基，胺基磺醯基-苯基-低碳烷胺基，尤其是胺基磺醯基-苄胺基，胺基-低碳烷氧基-苯基-胺基，尤其是胺基乙氧基苯基-胺基，低碳烷基-胺基-磺醯基-低碳烷基-苯基胺基，尤其是甲胺基-磺醯基甲基-苯基胺基，低碳烷基-六氫吡咁基-低碳烷胺基，尤其是4-甲基六氫吡咁-1-基-丙胺基，嗎福啉基-低碳烷胺基，尤其是嗎福啉-4-基-丙胺基，低碳烷基-六氫吡啶基-胺基，尤其是1-甲基-六氫吡啶-4-

基胺基，四唑基，尤其是1H-四唑-5-基，低碳烷基-四唑基，尤其是低碳烷基-四唑-5-基，譬如1-甲基-1H-四唑-5-基或2-甲基-2H-四唑-5-基，或(二低碳烷基)-胺基-低碳烷基-四唑基，尤其是(二低碳烷基)-胺基-低碳烷基-四唑-5-基，譬如2-(3-二甲胺基丙基)-2H-四唑-5-基；

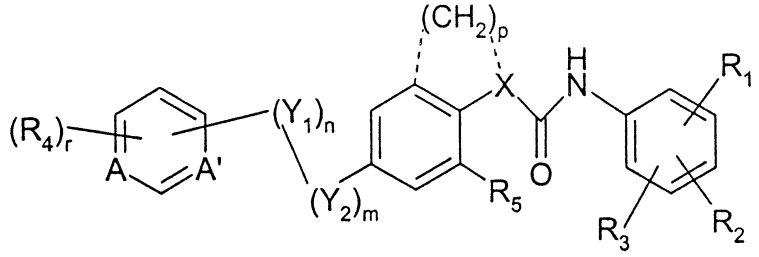
R_5最佳為氫，或低碳烷基，尤其是甲基，或鹵基，尤其是氯基；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽。

3. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中二芳基脲衍生物為根據申請專利範圍第1項之式I化合物，其中A與A'均為N，n為1，m為0，p為0或2，r為1，若p為0，則X為NH，或若p為2，則X為氮，其係與$(CH_2)_2$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，Y_1為O，G為不存在，Z為根據申請專利範圍第1項之式Ia基團，R_1、R_2及R_3之至少一個為鹼性有機部份基團，R_4為胺基或低碳烷胺基，及R_5為氫。

4. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中二芳基脲衍生物為式I*化合物



(I*)

其中A, A', n, m, p, r, X, Y_1, Y_2及R_1-R_5均具有如關於根據申請

專利範圍第1項之式I化合物所定義之意義；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽。

5. 根據申請專利範圍第4項之式I*化合物或其互變異構物或其藥學上可接受鹽之用途，其中，在式I*化合物中，

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1；

m為0；

p為0、2或3；

r為0、1或2；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CH_2，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O或CH_2；

各R_1、R_2及R_3，係與其他獨立地為氫，低碳烷基，鹵基，尤其是溴基或氯基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，鹵基低碳烷氧基，尤其是2,2,2-三氟乙氧基，苯基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡咔基，尤其是六氫吡咔-1-基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉，硫代嗎福啉基，尤其是硫代嗎福啉并，或彼等之任兩個一起形成經由氧原子結合之低碳次烷

基-二氧基橋基，而此等部份基團之其餘一個係為氫或所提及部份基團之一；

若r不為零，則R_4為低碳烷基，尤其是甲基或乙基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，低碳烷醯基胺基，尤其是乙醯胺基，羥苯基胺基，尤其是對-羥苯基胺基，胺基-低碳烷基-氧基苯基-胺基，尤其是4-[(2-胺基乙基)氧基苯基]-胺基，胺磺醯基苯基胺基，尤其是4-胺磺醯基苯基胺基，胺甲醯基苯基胺基，尤其是4-胺甲醯基苯基胺基，[N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基]苯基胺基，尤其是[N-(2-羥乙基)-胺甲醯基]-苯基胺基，鹵基，尤其是氯基或羥基；及

R_5為氫，低碳烷基，或鹵基，尤其是氫。

6. 根據申請專利範圍第1至5項中任一項之用途，其中蛋白激酶依賴性疾病為酪胺酸蛋白激酶依賴性疾病，尤其是增生疾病，依下列酪胺酸蛋白激酶之任一個或多個而定：ras、Abl、VEGF-受體酪胺酸激酶、Flt3及/或Bcr-Abl活性。

7. 一種根據申請專利範圍第1項之式I化合物或其互變異構物或其藥學上可接受之鹽，其中式I化合物，

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1或2；

m為0、1或2；

p為0、2或3；

r為1至5；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或有機部份基團，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，

其附帶條件是，若X為NH，則各R_4，係與其他無關，若r>1則係為如申請專利範圍第1項中所定義之部份基團，但不經由-C(=O)-、-C(NR)-或$-S(O_2)$-橋基結合至式I之其餘部份，或

X為CHK，其中K為低碳烷基或氫，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O、S或CH_2；

Y_2為O、S或NH；

其附帶條件是，$(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$不包括O-O、S-S、NH-O、NH-S或S-O基團；

各R_1、R_2、R_3及R_5，係與其他獨立地為氫或無機或有機部份基團，或R_1、R_2及R_3之任兩個一起形成經由氧原子結合之低碳次烷基-二氧基橋基，而此等部份基團之其餘一個為氫或無機或有機部份基團；其附帶條件是，若G不存在，且Z為根據申請專利範圍第1項之式Ia基團，則R_1、R_2及R_3不能夠均為氫，且其另一附帶條件是，若R_1、R_2及R_3之一為鹵基或低碳烷基-磺醯基，則另兩個不能夠均為氫；

R_4為無機或有機部份基團，其附帶條件是，若n為1，m為0，p為0，r為1，X為NH，Y_1為O，G為不存在，且Z為根據申請專利範圍第1項之式Ia基團，則R_4與含有A與

A'之苯環一起，不會形成甲基吡啶基、2-羥基-吡啶-4-基或1-H-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基；及

G與Z均具有在申請專利範圍第1項之式I中所予之意義。

8. 根據申請專利範圍第7項之式I化合物，其中

G係為無論是不存在，或為低碳次烷基，尤其是亞甲基或次乙基，或C_3-C_5次環烷基，尤其是次環丙基，且Z為根據申請專利範圍第1項之式Ia基團，或

G為不存在，且Z為根據申請專利範圍第1項之式Ib基團；

A為CH或N，且A'為N或N→O；

n為1；

m為0或1；

p為0、2或3；

r為1；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CHK，其中K為氫，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O、S或CH_2；

Y_2為O；

其附帶條件是，$(Y_1)_n$-$(Y_2)_m$不包括O-O或S-O基團；

各R_1、R_2及R_3，係與其他獨立地為氫，低碳烷基，尤其是甲基、乙基、正-丙基、異丙基或第三-丁基，低碳烯基，尤其是異丙烯基，羥基低碳烷基，尤其是羥基-丙基

，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，鹵基，尤其是氯基或溴基，鹵基-低碳烷基，尤其是三氟甲基，鹵基低碳烷氧基，尤其是三氟甲氧基或三氟乙氧基，胺基-低碳烷基，尤其是胺基甲基，胺基-低碳烷氧基，尤其是胺基乙氧基，二低碳烷基-胺基，尤其是二乙胺基，羥基-低碳烷基-胺基，尤其是羥基-丙胺基，雙-(低碳烷氧基-低碳烷基)-胺基，尤其是雙-(2-甲氧基-乙基)-胺基，二低碳烷基-胺基-低碳烷基，尤其是二甲胺基甲基，苯基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉-4-基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡啶基-低碳烷基，尤其是六氫吡啶-1-基甲基，低碳烷基-六氫吡哄基，尤其是4-甲基-六氫吡哄-1-基或4-乙基-六氫吡哄-1-基，低碳烷基-六氫吡哄基-低碳烷基，尤其是4-甲基-六氫吡哄-1-基甲基或4-乙基-六氫吡哄-1-基甲基，吡啶基，尤其是吡啶-2-基，或低碳烷基-咪唑基，尤其是2-或4-甲基-咪唑-1-基，其附帶條件是，若G不存在，且Z為根據申請專利範圍第1項之式Ia基團，則R_1、R_2及R_3不能夠均為氫，且其另一附帶條件是，若R_1、R_2及R_3之一為鹵基，則另兩個不能夠均為氫；

R_4為低碳烷基，尤其是甲基、乙基或異丙基，羥基，胺基羰基，低碳烷基羰基，尤其是甲基羰基，環己基，鹵基，尤其是氯基或氟基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，胺基，低碳烷基-胺基，尤其是甲胺基、乙胺基、異丙胺基或第三-丁胺基，二低碳烷基-胺基，尤其是二甲胺基，低碳烯基-胺基，尤

其是丙-2-烯基胺基或丁-3-烯基胺基，低碳烷基-羰基-胺基，尤其是甲基羰基胺基，氰基，疊氮基，羥基-苯基-胺基，尤其是3-或4-羥基-苯基-胺基，單或三-低碳烷氧基-苯基-胺基，尤其是甲氧基-苯基-胺基或三甲氧基-苯基-胺基，低碳-烷氧基鹵基苯基-胺基，尤其是甲氧基-氟苯基-胺基，苯基-低碳烷胺基，尤其是苄胺基，(單或二低碳烷氧基)-苯基-低碳烷胺基，尤其是甲氧基-苄胺基或二甲氧基-苄胺基，胺基磺醯基-苯基-低碳烷胺基，尤其是胺基磺醯基-苄胺基，胺基-低碳烷氧基-苯基-胺基，尤其是胺基乙氧基苯基-胺基，低碳烷基-胺基-磺醯基-低碳烷基-苯基胺基，尤其是甲胺基-磺醯基甲基-苯基胺基，低碳烷基-六氫吡咔基-低碳烷胺基，尤其是4-甲基六氫吡咔-1-基-丙胺基，嗎福啉基-低碳烷胺基，尤其是嗎福啉-4-基-丙胺基，低碳烷基-六氫吡啶基-胺基，尤其是1-甲基-六氫吡啶-4-基胺基，四唑基，尤其是1H-四唑-5-基，低碳烷基-四唑基，尤其是低碳烷基-四唑-5-基，譬如1-甲基-1H-四唑-5-基或2-甲基-2H-四唑-5-基，或(二低碳烷基)-胺基-低碳烷基-四唑基，尤其是(二低碳烷基)-胺基-低碳烷基-四唑-5-基，譬如2-(3-二甲胺基丙基)-2H-四唑-5-基，其附帶條件是，若X為NH，則R_4不為胺基羰基或低碳烷基-羰基，且其另一附帶條件是，若n為1，m為0，p為0，r為1，X為NH，Y_1為O，G不存在，且Z為根據申請專利範圍第1項之式Ia基團，則R_4與含有A及A'之苯環一起，不會形成甲基吡啶基、2-羥基-吡啶-4-基或1-H-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基；

R_5最佳為氫或低碳烷基，尤其是甲基，或鹵基，尤其是氯基；

或其互變異構物；

或其藥學上可接受之鹽。

9. 根據申請專利範圍第7項之式I化合物，其中A與A'均為N，n為1，m為0，p為0或2，r為1，若p為0，則X為NH，或若p為2，則X為氮，其係與$(CH_2)_2$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，Y_1為O，G不存在，Z為根據申請專利範圍第1項之式Ia基團，R_1、R_2及R_3之至少一個為鹼性有機部份基團，R_4為胺基或低碳烷胺基，及R_5為氫，或其互變異構物，或其藥學上可接受之鹽。

10. 根據申請專利範圍第4項之式I*化合物，或其互變異構物或其藥學上可接受之鹽，其中式I*化合物，

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1；

m為0；

p為0、2或3；

r為1；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CH_2，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；Y_1為O或CH_2；

各R_1、R_2及R_3，係與其他獨立地為氫，低碳烷基，鹵基，尤其是溴基或氯基，鹵基低碳烷基，尤其是三氟甲基，低碳烷氧基，尤其是甲氧基，鹵基低碳烷氧基，尤其是2,2,2-三氟乙氧基，苯基，六氫吡啶基，尤其是六氫吡啶-1-基，六氫吡咔基，尤其是六氫吡咔-1-基，嗎福啉基，尤其是嗎福啉，硫代嗎福啉基，尤其是硫代嗎福啉并，或彼等之任兩個一起形成經由氧原子結合之低碳次烷基-二氧基橋基，而此等部份基團之其餘一個係為氫或所提及部份基團之一，其附帶條件是，R_1、R_2及R_3不能夠均為氫，且其另一附帶條件是，若R_1、R_2及R_3之一為鹵基，則另兩個不能夠均為氫；

R_4為低碳烷氧基，尤其是甲氧基，低碳烷醯基胺基，尤其是乙醯胺基，羥苯基胺基，尤其是對-羥苯基胺基，胺基-低碳烷基-氧基苯基-胺基，尤其是4-[(2-胺基乙基)-氧基苯基]-胺基，胺磺醯基苯基胺基，尤其是4-胺磺醯基苯基胺基，胺甲醯基苯基胺基，尤其是4-胺甲醯基苯基胺基，[N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基]-苯基胺基，尤其是[N-(2-羥乙基)-胺甲醯基]苯基胺基，或鹵基，尤其是氯基；及

R_5為氫、低碳烷基或鹵基，尤其是氫。

11. 一種根據申請專利範圍第4項之式I*化合物或其互變異構物或其藥學上可接受之鹽，其中，在式I*化合物中，

A, A', n, m, p, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3及R_4均具有在申請專利範圍第

4項之式I*中所予之意義，且r為1至5，若p為0，X為NR，其中R為氫或有機部份基團，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CH_2，且p為零，

及若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

其附帶條件是，若X為NH，則各R_4係與其他(若存在時)獨立為如申請專利範圍第4項之部份基團，但不經由-C(=O)-、-C(NR)-或$-S(O_2)-$橋基結合至式I*之其餘部份，且取代基R_1、R_2及R_3係選自下列部份基團，其中係顯示位置(o＝鄰位、m＝間位、p＝對位)，關於其中環結合至式I*中分子其餘部份之位置(經由NH-C(=O)-X-部份基團)：

若只有R_1不為氫，則：

R_1＝對-低碳烷基，尤其是對-甲基、對-乙基、對-正-丙基；間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基；或苯基、對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咯-1-基；

若R_1與R_2均不為氫，則：

R_1＝間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2＝對-鹵基，尤其是對-溴基；

R_1＝間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2＝對-鹵基低碳烷氧基，尤其是對-(2,2,2-三氟乙氧基)；

R_1＝間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2＝間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；

R_1＝間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2＝對

-苯基；

R_1=間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咔-1-基；

R_1=間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-N-嗎福啉基或對-N-硫代嗎福啉基；

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-鹵基，尤其是對-溴基(並非較佳)；

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-鹵基低碳烷氧基，尤其是對-2,2,2-三氟乙氧基；

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-苯基；或

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咔-1-基；

或，若R_1、R_2及R_3均不為氫，則：

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；R_2=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；及R_3=對-低碳烷氧基，尤其是對-甲氧基；或

R_1=低碳烷氧基，尤其是甲氧基，且R_2與R_3一起形成低碳次烷基-二氧基，尤其是-O-CH_2-CH_2-O-橋基；

及R_5為氫、低碳烷基或鹵基，尤其是氫；其附帶條件是，若n為1，m為0，p為0，r為1，X為NH，且Y_1為O，則R_4與含有A及A'之苯環一起，不會形成甲基吡啶基、2-羥基-吡啶-4-基或1-H-2-酮基-1,2-二氫吡啶-4-基。

12. 一種根據申請專利範圍第4項之式I*化合物或其互變異構

物或其藥學上可接受之鹽，其中，在式I*化合物中，

A為CH、N或N→O，且A'為N或N→O，其附帶條件是，A與A'不超過一個可為N→O；

n為1；

m為0；

p為0、2或3；

r為1或2；

若p為0，則X為NR，其中R為氫或低碳烷基，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，或

X為CH_2，且p為零，

其附帶條件是，若p為零，則以虛線表示之鍵結係不存在；

Y_1為O或CH_2；

R_1、R_2及R_3係選自下列部份基團，其中係顯示位置(o＝鄰位、m＝間位、p＝對位)，關於其中環結合至式I*中分子其餘部份之位置(經由NH-C(=O)-X-部份基團)：

若只有R_1不為氫，則：

R_1＝對-低碳烷基，尤其是對-甲基、對-乙基、對-正-丙基；間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基；或苯基、對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咔-1-基；

若R_1與R_2均不為氫，則：

R_1＝間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2＝對-鹵基，尤其是對-溴基；

R_1＝間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2＝對

-鹵基低碳烷氧基，尤其是對-(2,2,2-三氟乙氧基)；

R_1=間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；

R_1=間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-苯基；

R_1=間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咔-1-基；

R_1=間-鹵基低碳烷基，尤其是間-三氟甲基，且R_2=對-N-嗎福啉基或對-N-硫代嗎福啉基；

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-鹵基，尤其是對-溴基(並非較佳)；

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-鹵基低碳烷氧基，尤其是對-2,2,2-三氟乙氧基；

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-苯基；或

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基，且R_2=對-六氫吡啶-1-基或對-六氫吡咔-1-基；

或若R_1、R_2及R_3均不為氫，則：

R_1=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；R_2=間-低碳烷氧基，尤其是間-甲氧基；及R_3=對-低碳烷氧基，尤其是對-甲氧基；或

R_1=低碳烷氧基，尤其是甲氧基，且R_2與R_3一起形成低碳次烷基二氧基，尤其是-O-CH_2-CH_2-O-橋基；

及若r不為零，則R_4為低碳烷氧基，尤其是甲氧基，低碳

烷醯基胺基，尤其是乙醯胺基，羥苯基胺基，尤其是對-羥苯基胺基，胺基-低碳烷氧基苯基-胺基，尤其是4-[(2-胺基乙基)-氧基苯基]-胺基，胺磺醯基苯基胺基，尤其是4-胺磺醯基苯基胺基，胺甲醯基苯基胺基，尤其是4-胺甲醯基苯基胺基，[N-(羥基-低碳烷基)-胺甲醯基]-苯基胺基，尤其是[N-(2-羥乙基)-胺甲醯基]-苯基胺基，或鹵基，尤其是氯基；

及R_5為鹵基，尤其是氯基，低碳烷基，尤其是甲基，或較佳為氫。

13. 一種式I*化合物，其係選自包括

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(4-乙基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-三氟甲基-苯基)-脲；

N-(4-(4-(4-羥苯基胺基)-嘧啶-6-基)-氧基苯基)-N'-(3-三氟甲基苯基)-脲；

及N-(4-(2-甲基-吡啶-4-基)-氧基苯基)-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲；或其藥學上可接受之鹽。

14. 一種式I*化合物，其係選自包括

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(4-正-丙基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(4-甲基-苯基)-脲，

N-甲基-N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(4-乙基-苯基)-脲，

N-甲基-N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-甲基-N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(4-正-丙基-苯基)-脲，

N-甲基-N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(4-甲基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(4-溴基-3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)-N'-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-N'-(4-正-丙基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-N'-(4-乙基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-N'-(4-甲基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)乙醯基-(4-乙基-苯基)-醯胺，

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)乙醯基-(4-甲基-苯基)-醯胺，

N-(4-吡啶-4-基-氧基-苯基)乙醯基-(4-正-丙基-苯基)-醯胺，

5-(4-吡啶基-氧基)-N-(3-三氟甲基-苯基)胺基-羰基-2,3-二氫吲哚，

5-(4-吡啶基-氧基)-N-(3-三氟甲基-苯基)胺基-羰基-1,2,3,4-四氫喹啉，

N-(4-(4-氯基嘧啶-6-基)-氧基苯基)-N'-(3-三氟甲基苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基苯基)-N'-(4-苯基-3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基苯基)-N'-(4-(六氫吡啶-1-基)-3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基苯基)-N'-(4-(嗎福啉基)-3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基苯基)-N'-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基苯基)-N'-(3-甲氧基-4-苯基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基苯基)-N'-(3-甲氧基-4,5-(次乙基-1,2-二氧基)-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基苯基)-N'-(3-甲氧基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基苯基)-N'-(3-甲氧基-4-六氫吡啶-1-基-苯基)-脲，

N-(4-吡啶-4-基-氧基苯基)-N'-(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-脲，

N-(4-[2-(4-羥苯基)-胺基-嘧啶-4-基]-氧基苯基-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-[4-(4-胺磺醯基苯基)-胺基-嘧啶-6-基]-氧基苯基-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-[4-(4-胺甲醯基苯基)-胺基-嘧啶-6-基]-氧基苯基-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-[4-(4-(N-2-羥乙基胺甲醯基)-苯基)-胺基-嘧啶-6-基]-氧基苯基-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-[4-(4-羥苯基)-胺基-嘧啶-6-基]-氧基苯基-N'-(3-三氟甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基)-脲，

N-(4-(N-氧離子基,氧化-吡啶-4-基)-氧基苯基)-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-(2-甲氧基吡啶-5-基)-氧基苯基)-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-(4-(2-吡啶并-5-基)-氧基苯基)-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-[4-{(2-乙醯胺基)-吡啶-4-基}-氧基]-苯基-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-[4-(吡啶-4-基-氧基)-2-氯苯基]-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

N-[4-(吡啶-4-基-氧基)-2-甲基-苯基]-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，及

N-(4-[4-(2-胺基乙氧苯基)-胺基-嘧啶-6-基]-氧基苯基-N'-(3-三氟甲基-苯基)-脲，

或其藥學上可接受之鹽。

15. 一種化合物，其係選自包括如說明文中所述之實例1-164c)之化合物，及其藥學上可接受之鹽。

16. 一種醫藥製劑，其包含根據申請專利範圍第7至15項中任一項之式I或I*化合物，或其互變異構物或其藥學上可接受之鹽，及藥學上可接受之載劑物質。

17. 根據申請專利範圍第7至15項中任一項之式I或I*化合物，或其互變異構物或其藥學上可接受之鹽，其係用於治療動物或人類身體，尤其是治療酪胺酸激酶依賴性疾病。

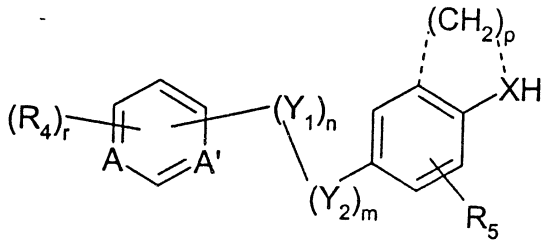
18. 一種根據申請專利範圍第1至5或7至15項中任一項之式I或I*化合物於治療酪胺酸蛋白激酶依賴性疾病上之用途。

19. 一種用於治療對於(尤其是酪胺酸)蛋白激酶之抑制有回應之疾病之醫藥組合物，其包含預防上或尤其是治療上有效量之如申請專利範圍第1至5或7至15項中任一項所示之式I或I*化合物。

20. 一種製備根據申請專利範圍第7項之式I化合物或其互變異構物或其藥學上可接受鹽之方法，其特徵在於

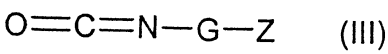
(a) 關於合成式I化合物，其中若p為0，則X為NR，或若p為2或3，則X為氮，其係與$(CH_2)_p$及以虛(插入)線表示之鍵結(包括彼等所結合之原子)，一起形成環，且G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m, n, p及r均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義

，係使式II胺基化合物



(II)

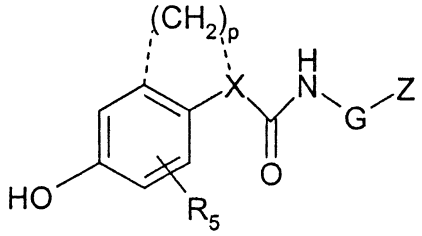
其中X係如剛才定義，且R_4, R_5, A, A', Y_1, Y_2, m, n, p, r及以虛(插入)線表示之鍵結，均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，與式III異氰酸酯反應



(III)

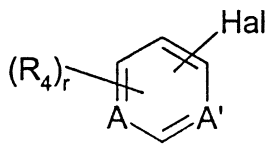
其中G、Z、R_1、R_2及R_3均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，或

(b) 關於合成式I化合物，其中m為0(且因此Y_2係消失)，n為1，Y_1為O，且G, Z, X, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', p及r均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，係使式IV羥基化合物



(IV)

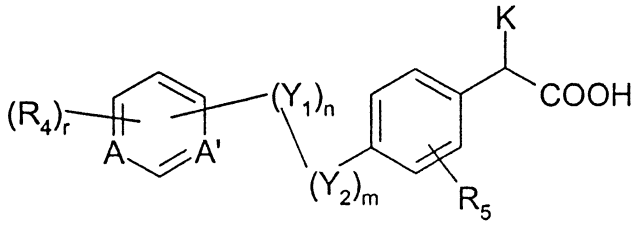
其中G, Z, X, R_1, R_2, R_3, R_5, p及以虛(插入)線表示之鍵結，均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，以式V鹵基化合物醚化



(V)

其中R_4與r均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，且Hal為鹵基，尤其是氯基，或

(c) 關於合成式I化合物，其中p為零，X為CHK，尤其是CH_2，且G, Z, K, Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, A, A', m, n及r均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，係使式VI羧基化合物



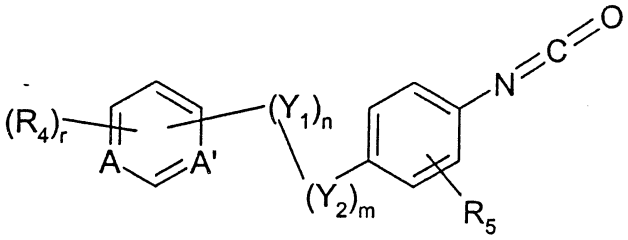
(VI)

其中K為低碳烷基，或較佳為氫，且A, A', Y_1, Y_2, R_4, R_5, m, n及r均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，或其反應性衍生物，與式VII胺基化合物縮合

$$H_2N—G—Z \qquad \text{(VII)}$$

其中G、Z、R_1、R_2及R_3均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，或

(d) 關於合成式I化合物，其中X為NH，p為零，且G, Z, A, A', Y_1, Y_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, m, n及r均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，係使式VIII異氰酸酯



(VIII)

其中 R_4, A, A', Y_1, Y_2, m, n, r 及 R_5 均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，與式IX胺基化合物反應

$$H_2N—G—Z \quad (IX)$$

其中G、Z、R_1、R_2及R_3均具有如關於根據申請專利範圍第7項之式I化合物所定義之意義，

及若需要，則在反應(a)、(b)、(c)或(d)之後，使可獲得之式I化合物轉變成不同之式I化合物，使可獲得式I化合物之鹽轉變成自由態化合物或不同鹽，或使可獲得之式I自由態化合物轉變成鹽，及／或將可獲得之式I化合物之異構物混合物分離成個別異構物；

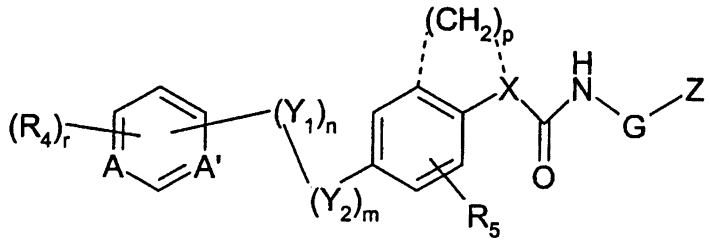
其中對所提及之所有反應而言，在起始物質中將不參與反應之官能基，若需要，係以被易於移除之保護基保護之形式存在，接著移除任何保護基。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)