

A4
C4

| | |
|------|--|
| 申請日期 | 88 年 9 月 23 日 |
| 案 號 | 88116437 |
| 類 別 | C07D 401/04, 409/14, 401/14, A61K 31/506 |

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

| | | |
|------------|---------------|--|
| 一、發明 名稱 | 中 文 | 嘧啶酮衍生物 |
| | 英 文 | Pyrimidone derivatives |
| 二、發明 人 | 姓 名 | (1) 渡邊和俊 (2) 照田文 (3) 安藤亮一 |
| | 國 籍 | (1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 |
| | 住、居所 | (1) 日本國神奈川県横浜市青葉區鴨志田町一〇〇 ○ 三菱化学株式会社横浜総合研究所内 (2) 日本國神奈川県横浜市青葉區鴨志田町一〇〇 ○ 三菱化学株式会社横浜総合研究所内 (3) 日本國神奈川県横浜市青葉區鴨志田町一〇〇 ○ 三菱化学株式会社横浜総合研究所内 |
| 三、申請人 | 姓 名 (名稱) | (1) 三菱化學股份有限公司 三菱化学株式会社 |
| | 國 籍 | (1) 日本 |
| | 住、居所 (事務所) | (1) 日本國東京都千代田區丸の内二丁目五番二號 |
| | 代 表 人 姓 名 | (1) 正野 寬治 |

裝

訂

線

| | |
|------|---------------|
| 申請日期 | 88 年 9 月 23 日 |
| 案 號 | 88116437 |
| 類 別 | |

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

| | | |
|--------------|---------------|--|
| 一、發明 新型名稱 | 中 文 | |
| | 英 文 | |
| 二、發明 創作人 | 姓 名 | (4) 齋藤健一 (5) 河本理惠 |
| | 國 籍 | (4) 日本 (5) 日本 |
| | 住、居所 | (4) 日本國神奈川県横浜市青葉區鴨志田町一〇〇 ○ 三菱化学株式会社横浜総合研究所内 (5) 日本國神奈川県横浜市青葉區鴨志田町一〇〇 ○ 三菱化学株式会社横浜総合研究所内 |
| 三、申請人 | 姓 名 (名稱) | |
| | 國 籍 | |
| | 住、居所 (事務所) | |
| | 代 表 人 姓 名 | |

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(由本局填寫)

| |
|--------|
| 承辦人代碼： |
| 大類： |
| IPC分類： |

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

| | | | |
|----|-------------|-----------|--|
| 日本 | 1998年9月25日 | 10-271277 | <input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權 |
| 日本 | 1998年10月27日 | 10-305266 | <input checked="" type="checkbox"/> 有主張優先權 |

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明（¹）

技術領域

本發明關於用於充作藥物之活性成份的化合物，該藥物係用於預防及／或治療由 γ 蛋白質激酶 1 之不正常增高活化所導致之疾病，諸如 Alzheimer 氏疾病及類似病症。

先前技藝

Alzheimer 氏疾病係一種進行性老年癡呆，其中由於神經細胞之退化和神經細胞數目之減少，可觀察到顯著之大腦皮質萎縮現象。病理上，於腦部中可觀察到許多老年斑和神經原纖維之纏結。病患之數目已經隨著老年人口之增加而增加，且該疾病已引起嚴重之社會問題。雖然對該疾病已提出各種不同之理論，但是迄今仍不明瞭該疾病之病因。吾人所欲的是能早期發現該疾病之病因。

已知 Alzheimer 氏疾病之兩種病理上特徵的改變之外觀程度與智能功能喪失之程度息息相關。因此，自 1980 年代早期已進行研究，嘗試經由該兩種病理上特徵之改變的成份之分子層次的研究，以揭發該疾病之病因。老年斑係於細胞外累積，且其主要成份已經證實為澱粉樣 β 蛋白質（下文中簡稱為「 $A\beta$ 」；Biochem. Biophys. Res. Commun., 120, 855(1984); EMBO J., 4,2757(1985); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4245(1985)）。對於另一個病理上特徵之改變，即神經原纖維之纏結，一種雙螺旋狀絲狀物質（稱之為成對之螺旋絲；下文中簡稱為「PHF」）係於細胞內累積，且其主要成份已經證實為乙蛋白質，其係

五、發明說明(2)

為一種針對腦與微管有關之蛋白質 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 4506(1988); Neuron, 1,827(1988))。

再者，基於基因之研究，發現早老素基因 (presenilin) 1 和 2 係為家族性 Alzheimer 疾病之致病基因 (Nature, 375, 754(1995); Science, 269, 973(1995); Nature, 376, 775(1995))，且已經證實早老素基因 1 和 2 之突變能促進 A β 之分泌 (Neuron, 17, 1005(1996); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 2025(1997))。由上述之結果，認為於 Alzheimer 疾病中，基於某些理由，A β 係不正常地累積並且集聚，其係參與 P H F 之生成以導致神經細胞之死亡。進而，亦預期麩氨酸之細胞外流出和對應於該流出之麩氨酸受體之活化，於由局部缺血性腦血腦意外所導致之神經細胞死亡的早期過程中，可能係為重要之因素 (Sai-shin Igaku [Latest Medicine], 49, 1506(1994))。

已有報告指出，使用紅藻氨酸 (其係刺激 A M P A 受體，一種麩氨酸受體) 能增加充作 A β 先驅物之澱粉樣先驅物蛋白質 (下文中簡稱為「A P P」) 之 m R N A (Society for Neuroscience Abstracts, 17, 1445(1991))，並促進 A P P 之代謝 (The Journal of Neuroscience, 10, 2400(1990))。因此，此強烈地建議 A β 之累積係涉及由局部缺血性腦血管疾病所導致之細胞死亡。可觀察到 A β 不正常之累積和集聚之其他疾病係包括，例如，Down 氏徵候群，由單獨之大腦澱粉樣血管病所導致之大腦出血，Lewy 體疾病 (Shin-kei Shinpo [Nerve Advance], 34, 343 (1990);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（3）

Tanpaku-shitu kaku-san koso [Protein, Nucleic Acid, Enzyme], 41, 1476 (1996))，及其類似病症。再者，顯示由 P H F 累積所導致之神經原纖維之纏結的疾病之實例係包括進行性核上性麻痺，亞急性硬化性全腦炎性 Parkinson 氏徵候群，腦炎後之 Parkinson 氏徵候群，小部 (pugzlistic) 腦炎，Guam Parkinson 氏 - 癡呆複徵候，Lewy 體疾病，及其類似病症 (Tanpakushitu Kakusan Koso [Protein, Nucleic Acid, Enzyme], 36, 2(1991); Igaku no Ayumi [Progress of Medicine], 158, 511(1991); Tanpakushitu Kakusan Koso [Protein, Nucleic Acid, Enzyme], 41, 1476 (1996))。

τ 蛋白質通常係包含一組相關之蛋白質，其係於 S D S - 聚丙烯醯胺凝膠電泳上形成分子量介於 4 8 至 6 5 k D a 之間的數個帶，並且其係促進微管之生成。已經證實：與一般之 τ 蛋白質相比，於患有 Alzheimer 疾病之病患的腦中併入 P H F 中之 τ 蛋白質係不正常地磷酸化 (J. Biochem., 99, 1807(1986); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 4913 (1986))。催化該不正常磷酸化作用之酶已經被分離出。該蛋白質係稱為 τ 蛋白質激酶 1 (下文中簡稱為「 T P K 1 」)，且其理化性質已被揭示 (Seikagaku [Biochemistry], 64, 308 (1992); J. Biol. Chem., 267, 10897 (1992))。再者，基於 T P K 1 之部份胺基酸序列，已自大鼠 (rat) 之腦皮質 c D N A 資料選殖出該大鼠 T P K 1 之 c D N A，並決定出其核苷酸序列及演繹出其胺基酸序列 (日本專利未審查公開案 [Kokai] 6-239893/(994)。結果，已

五、發明說明(4)

揭示該大鼠 T P K 1 之一級結構係對應於已知為大鼠 G S K - 3 β 之酶的一級結構(該 G S K - 3 β 係糖原合成酶激酶 3 β ; FEBS Lett., 325, 167 (1993))。

已有報告指出充作老年斑之主要成份的 A β 係具神經毒性(Science, 250, 279 (1990))。雖然,對為何 A β 造成細胞死亡之原因,已提出各種不同之理論,但是迄今仍未建立確實且有根據之理論。Takashima et al.觀察到利用 A β 處理胎兒鼠之海馬初級培養系統可造成細胞之死亡,隨後其亦發現經由 A β 處理可增加 T P K 1 活性,及藉由使用 T P K 1 之不轉錄股可抑制由 A β 所造成之細胞死亡(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 7789 (1993); 日本專利未審查公開案[Kokai] 6-329551/1994)。

參照上述,抑制 T P K 1 活性之化合物可抑制 A β 之神經毒性和 P H F 之生成,並抑制 Alzheimer 氏疾病之神經細胞死亡,因而中止或延緩疾病之進行。該化合物亦可充作藥物以治療局部缺血性腦血管疾病, Down 氏徵候群,大腦澱粉樣血管病,由 Lewy 體疾病所導致之大腦出血,及其類似疾病(其係藉由抑制 A β 之細胞毒性)。再者,該化合物可用於充作藥物以治療神經退化疾病,諸如進行性核上性麻痺,亞急性硬化性全腦炎性 Parkinson 氏徵候群,腦炎後之 Parkinson 氏徵候群,小部(pugilistic)腦炎, Guam Parkinson 氏-癡呆複徵候, Lewy 體疾病, Pick 氏疾病,皮質基底性退化症及額顳骨性癡呆。

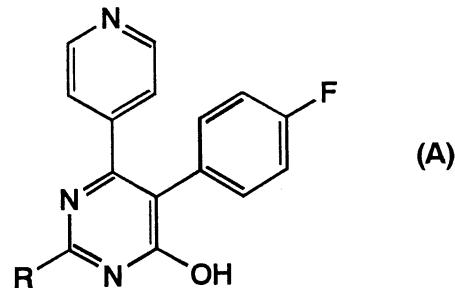
結構上類似於本發明隨後描述之式(I)化合物的化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (5)

合物，係為已知之下述式 (A) 化合物：



其中 R 係 2, 6 - 二氯苄基，2 - (2 - 氯苄基) 乙胺基，3 - 苄基丙胺基，或 1 - 甲基 - 3 - 苄基丙胺基 (W O 9 8 / 2 4 7 8 2) 。該式 (A) 化合物之特徵係於嘧啶環之第 5 個位置上具有 4 - 氟苄基，因而未涵蓋於本發明之範圍內。再者，式 (A) 化合物之主要藥理活性係為抗發炎功效，而本發明之式 (I) 化合物係用於充作 T P K 1 抑制劑或充作治療神經退化疾病之藥物，因此其兩者之藥理活性係完全不同。

發明揭示

本發明之目標係在於提供化合物，其係用於充作藥物之活性成份以預防及 / 或治療疾病，諸如 Alzheimer 氏疾病及其類似病症。詳言之，該目標係在於提供充作藥物之活性成份的新穎化合物，以藉由抑制 T P K 1 之活性以抑制 A β 之神經毒性和 P H F 之生成，以及抑制神經細胞之退化，而能根本地預防及 / 或治療疾病，諸如 Alzheimer 氏疾病。

為了達成上述之目標，本發明之發明人進行篩選具有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

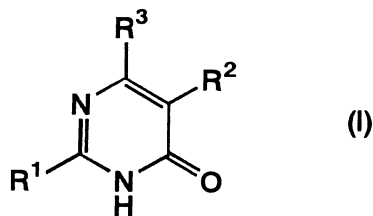
訂

線

五、發明說明(6)

拮抗 T P K 1 磷酸化作用之抑制活性的各種化合物。結果，發現式 (I) 化合物具有所欲之活性且可用於充作藥物之活性成份以預防及 / 或治療上述之疾病。基於上述之發現而得以完成本發明。

因此，本發明提供一種式 (I) 所示之嘧啶酮衍生物或其鹽類、溶劑化物或水合物：



其中

R¹ 係可經取代之 C₁₋₁₈ 烷基，可經取代之 C₃₋₁₈ 烯基，可經取代之 C₃₋₁₈ 炔基，可經取代之 C₃₋₈ 環烷基，可經取代之 C₆₋₁₄ 芳基，可經取代之 C₁₋₁₈ 烷氧基，可經取代之 C₃₋₁₈ 烯氧基，可經取代之 C₃₋₁₈ 炔氧基，可經取代之 C₃₋₈ 環烷氧基，可經取代之 C₆₋₁₄ 芳氧基，可經取代之雜環基，或 -N(R⁴)-W-R⁵ 所示之基團，其中 R⁴ 和 R⁵ 各別係氫原子，可經取代之 C₁₋₁₈ 烷基，可經取代之 C₃₋₁₈ 烯基，可經取代之 C₃₋₁₈ 炔基，可經取代之 C₃₋₈ 環烷基，或可經取代之 C₆₋₁₄ 芳基，且 W 係單鍵，羰基，磺醯基，或可經 C₁₋₁₈ 烷基取代之氮原子，該 C₁₋₁₈ 烷基係可經取代；

R² 係氫原子，羥基，可經取代之 C₁₋₈ 烷基，可經取代之 C₃₋₈ 烯基，可經取代之 C₃₋₈ 環烷基，可經取代之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(7)

C₁₋₈ 烷氧基，可經取代之 C₃₋₈ 環烷氧基，可經取代之 C₆₋₁₄ 芳氧基，可經取代之 C₁₋₈ 烷硫基，鹵原子，硝基，氰基，可經取代之胺基，羧基，可經取代之 C₁₋₈ 烷氧羰基，可經取代之 C₃₋₈ 環烷氧羰基，氨基甲醯基，可經取代之 C₁₋₈ 烷胺羰基，或可經取代之 C₁₋₈ 二烷胺羰基；及

R³ 係可經取代之吡啶基。

本發明係提供一種藥物，其包含充作活性成份之物質，該物質係選自式 (I) 所示之嘧啶酮衍生物及其生理上可接受之鹽類、溶劑化物及水合物。該藥物之較佳體系係用於預防及／或治療由 τ 蛋白質激酶 1 過度活化所導致之疾病，且上述之藥物亦用於預防及／或治療神經退化疾病。充作本發明之另一較佳體系，其所提供之上述藥物所預防及／或治療之疾病係選自 Alzheimer 氏疾病，局部缺血性腦血管意外，Down 氏徵候群，因大腦澱粉樣血管病所導致之大腦出血，進行性核上性麻痺，亞急性硬化性全腦炎性 Parkinson 氏徵候群，腦炎後之 Parkinson 氏徵候群，小部 (pugilistic) 腦炎，Guam Parkinson 氏 - 癡呆複徵候，Lewy 體疾病，Pick 氏疾病，皮質基底性退化症及額顳骨性癡呆；且，上述之藥物係為藥學組成物之型式，其含有充作活性成份之上述物質及一種或多種藥學添加劑。本發明進一步提供一種 τ 蛋白質激酶 1 之抑制劑，其包含充作有效成份之物質，該物質係選自式 (I) 所示之嘧啶酮衍生物及其鹽類、溶劑化物及水合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(8)

再者，本發明另一方面係提供一種用於預防及／或治療由 τ 蛋白質激酶1過度活化所導致之疾病的方法，其包含投服至病患一種預防及／或治療上有效用量物質之步驟，該物質係選自式(I)之嘧啶酮衍生物及其生理上可接受之鹽類、溶劑化物及水合物，且該物質之用途係用於製造上述之藥物。

本發明之最佳體系

本文所使用之“烷基”一詞或含有烷基部分的官能基(例如，烷氧基)之烷基部分可為直鏈或支鏈。R¹所示之C₁₋₁₈烷基可為，例如，甲基，乙基，正-丙基，異-丙基，正-丁基，異-丁基，另-丁基，特-丁基，正-戊基，異-戊基，新-戊基，1,1-二甲基丙基，正-己基，異-己基，或直鏈或支鏈庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基，十三烷基，十四烷基，十五烷基或十八烷基。本文中，當官能基係定義為“可經取代”或“可選擇之經取代”，取代基之數目及其型態和取代位置並未特別地限制，且當存有兩個或多個取代基時，該取代基可為相同或不同。

當R¹所示之C₁₋₁₈烷基具有一個或多個取代基A時，該烷基所具有之一個或多個取代基A係選自C₃₋₈環烷基(諸如，環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，及環辛基)，C₆₋₁₀芳基(諸如，苯基，1-萘基，及2-萘基)，C₃₋₈環烷氧基(諸如，環丙氧基，環丁氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

，環戊氧基，環己氧基，環庚氧基，及環辛氧基)，苄基， C_{1-5} 烷氧基(諸如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，特-丁氧基，戊氧基，及異戊氧基)， C_{6-14} 芳氧基(諸如，苯氧基及萘氧基)， C_{1-5} 烷硫基(諸如，甲硫基，乙硫基，丙硫基，丁硫基，及戊硫基)， C_{6-14} 芳硫基(諸如，苯硫基及萘硫基)， C_{1-5} 烷基磺醯基(諸如，甲烷磺醯基，乙烷磺醯基，丙烷磺醯基，丁烷磺醯基，及戊烷磺醯基)， C_{6-14} 芳基磺醯基(諸如，苯磺醯基及萘磺醯基)，鹵原子(諸如，氟原子，氯原子，溴原子，及碘原子)， C_{1-5} 鹵化烷基(諸如，三氟甲基)，羥基，硝基，酮基，甲醯基， C_{2-6} 烷羰基(諸如，乙醯基，丙醯基，丁醯基，及戊醯基)，胺基， C_{1-5} 單烷胺基(諸如，甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，丁胺基，異丁胺基，特-丁胺基，戊胺基，及異戊胺基)， C_{2-10} 二烷胺基(諸如，二甲胺基，乙基甲胺基，二乙胺基，甲基丙胺基，及二異丙胺基)，以及具有1-4個選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子且全部環節為5-10個原子之雜環基，例如，呋喃環，二氫呋喃環，四氫呋喃環，吡喃環，二氫吡喃環，四氫吡喃環，苯並呋喃環，異苯並呋喃環，色烯環，色滿環，異色滿環，噻吩環，苯並噻吩環，吡咯環，吡咯啉環，吡咯烷環，咪唑環，咪唑啉環，咪唑烷環，吡啶環，吡啶啉環，吡啶烷環，三唑環，四唑環，吡啶環，氧化吡啶環，哌啶環，吡嗪環，哌嗪環，嘧啶環，噁嗪環，吲哚滿叉環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

，吡啶環，吡啶滿環，異吡啶環，異吡啶滿環，吡啶啞環，
 苯並咪啞環，嘧啶環，喹啉環，喹啞環，酞嗪環，茶啞環
 ，喹啞啞環，喹啞啞啞環，噁啞環，蝶啞環，噁啞啞環，噁啞啞啞
 烷環，異噁啞啞環，異噁啞啞啞環，噁啞啞環，苯並噁啞啞環，噁
 啞啞啞環，異噁啞啞啞環，異噁啞啞啞啞環，二噁啞啞環，二噁啞啞啞環，
 嗎啞啞環，硫代嗎啞啞環，酞醯亞胺環，及其類似環。

當存有芳基或雜環基以充作取代基時，該基團可具有一
 個或多個取代基 B，該取代基 B 係選自 C₁₋₁₈ 烷基（諸
 如，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，另一丁
 基，特丁基，戊基，異戊基，新戊基，1,1-二甲
 基丙基，己基，異己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一
 烷基，十二烷基，十三烷基，十四烷基，十五烷基及十八
 烷基）或上述取代基 A 之基團。

R¹ 所示之 C₃₋₁₈ 烯基之實例包括，例如，烯丙基，
 2-丁烯基，3-丁烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-
 戊烯基，2-甲基-2-丁烯基，3-甲基-2-丁烯
 基，2-己烯基，5-己烯基，2-庚烯基，6-庚烯基
 ，2-辛烯基，7-辛烯基，2-壬烯基，8-壬烯基，
 及其類似基團，且 R¹ 所示之 C₃₋₁₈ 炔基之實例包括，例
 如，炔丙基，2-丁炔基，3-丁炔基，2-戊炔基，3-
 戊炔基，4-戊炔基，1-甲基-2-戊炔基，4-甲
 基-2-戊炔基，2-己炔基，5-己炔基，2-庚炔基
 ，6-庚炔基，2-辛炔基，7-辛炔基，及其類似基團
 。該等基團可以一個或多個取代基 A 加以取代。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(11)

R^1 所示之 C_{3-8} 環烷基之實例包括，例如，環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基，及其類似基團，且 R^1 所示之 C_{6-14} 芳基之實例包括，例如，苯基，萘基，蔥基及其類似基團。該等基團可以一個或多個取代基 B 加以取代。 R^1 所示之 C_{6-14} 芳基可進一步含有一個或多個取代基，該取代基係選自羥基烷基（諸如，羥基甲基，1-羥基乙基，2-羥基乙基，及3-羥基丙基），具有 C_{1-6} 烷羰氧基之 C_{1-3} 烷基（諸如，甲醯氧基甲基，乙醯氧基甲基，1-乙醯氧基乙基，2-乙醯氧基乙基，3-乙醯氧基丙基，丙醯氧基甲基，丁醯氧基甲基，及戊醯氧基甲基）， C_{1-3} 胺基烷基（諸如，胺基甲基，1-胺基乙基，2-胺基乙基，及3-胺基丙基），於氮原子上具有 C_{1-8} 烷基之單烷胺基（ C_{1-3} 烷基）（諸如，甲基胺基甲基，乙基胺基甲基，1-甲基胺基乙基，2-甲基胺基乙基，及3-甲基胺基丙基），及於氮原子上具有相同或不同之 C_{1-8} 烷基之二烷胺基（ C_{1-3} 烷基）（諸如，二甲基胺基甲基，二乙基胺基甲基，1-二甲基胺基乙基，2-二甲基胺基乙基，及3-二甲基胺基丙基）。

R^1 所示之 C_{1-18} 烷氧基之實例包括，例如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，另一丁氧基，特-丁氧基，戊氧基，異戊氧基，新-戊氧基，1,1-二甲基丙氧基，己氧基，異己氧基，庚氧基，辛氧基，壬氧基，癸氧基，十一烷氧基，十二烷氧基，十三

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

烷氧基，十四烷氧基，十五烷氧基，十八烷氧基，及其類似基團。R¹所示之C₃-18烯氧基之實例包括，例如，烯丙氧基，2-丁烯氧基，3-丁烯氧基，2-戊烯氧基，3-戊烯氧基，4-戊烯氧基，2-甲基-2-丁烯氧基，3-甲基-2-丁烯氧基，2-己烯氧基，5-己烯氧基，2-庚烯氧基，6-庚烯氧基，2-辛烯氧基，7-辛烯氧基，2-壬烯氧基，8-壬烯氧基，及其類似基團。R¹所示之C₃-18炔氧基之實例包括，例如，炔丙氧基，2-丁炔氧基，3-丁炔氧基，2-戊炔氧基，3-戊炔氧基，4-戊炔氧基，1-甲基-2-戊炔氧基，4-甲基-2-戊炔氧基，2-己炔氧基，5-己炔氧基，2-庚炔氧基，6-庚炔氧基，2-辛炔氧基，7-辛炔氧基，及其類似基團。該等基團可以一個或多個取代基A加以取代。

R¹所示之C₃-8環烷氧基之實例包括，例如，環丙氧基，環丁氧基，環戊氧基，環己氧基，環庚氧基，及環辛氧基，且R¹所示之C₆-14芳氧基之實例包括，例如，苯氧基，萘氧基，及蒽氧基。該等基團可以一個或多個取代基B加以取代。

R¹所示之雜環基之實例包括，例如，具有1-4個選自氧原子、硫原子或氮原子之雜原子且全部環節為5-10個原子之雜環基，例如，呋喃環，二氫呋喃環，四氫呋喃環，吡喃環，二氫吡喃環，四氫吡喃環，苯並呋喃環，異苯並呋喃環，色烯環，色滿環，異色滿環，噻吩環，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

丁烯基，2-己烯基，5-己烯基，2-庚烯基，6-庚烯基，2-辛烯基，7-辛烯基，及其類似基團。該等基團可以一個或多個取代基 A 加以取代。

R^2 所示之 C_{1-8} 烷氧基之實例包括，例如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，另一丁氧基，特丁氧基，戊氧基，異戊氧基，新一戊氧基，1,1-二甲基丙氧基，己氧基，異己氧基，庚氧基，辛氧基，及其類似基團。 R^2 所示之 C_{1-8} 烷硫基之實例包括，例如，甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，異丁硫基，另一丁硫基，特丁硫基，戊硫基，異戊硫基，新一戊硫基，1,1-二甲基丙硫基，己硫基，異己硫基，庚硫基，辛硫基，及其類似基團。該等基團可以一個或多個取代基 A 加以取代。

R^2 所示之 C_{1-8} 烷氧羰基之實例包括，例如，甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，另一丁氧羰基，特丁氧羰基，戊氧羰基，異戊氧羰基，新一戊氧羰基，1,1-二甲基丙氧羰基，己氧羰基，異己氧羰基，庚氧羰基，辛氧羰基，及其類似基團，且 R^2 所示之 C_{3-8} 環烷氧羰基之實例包括，例如，環丙氧羰基，環丁氧羰基，環戊氧羰基，環己氧羰基，環庚氧羰基，環辛氧羰基，及其類似基團。上述之環烷氧羰基可具有一個或多個取代基 B，且上述之烷氧羰基可具有一個或多個取代基 A。

R^2 所示之 C_{1-8} 烷胺羰基之實例包括，例如，甲胺羰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (15)

基，乙胺羰基，丙胺羰基，異丙胺羰基，丁胺羰基，異丁胺羰基，另一丁胺羰基，特丁胺羰基，戊胺羰基，異戊胺羰基，新戊胺羰基，1,1-二甲基丙胺羰基，己胺羰基，異己胺羰基，庚胺羰基，辛胺羰基，及其類似基團。R²所示之C₁₋₈二烷胺羰基之實例包括，例如，二甲胺羰基，二乙胺羰基，二丙胺羰基，二異丙胺羰基，二丁胺羰基，二異丁胺羰基，二戊胺羰基，二異戊胺羰基，二己胺羰基，二異己胺羰基，二庚胺羰基，二辛胺羰基，及其類似基團。該等基團可具有一個或多個取代基A。

充作R²表示之可選擇經取代之C₃₋₈環烷基，可選擇經取代之C₃₋₈環烷氧基，及可選擇經取代之C₆₋₁₄芳氧基，可使用之基團為諸如R¹所示者。R³係吡啶基，其係可為2-吡啶基，3-吡啶基或4-吡啶基。該吡啶基可具有一個或多個取代基B。

充作R²表示之可選擇經取代之C₃₋₈環烷基，可選擇經取代之C₃₋₈環烷氧基，及可選擇經取代之C₆₋₁₄芳氧基，可使用之基團為諸如R¹所示者。R³係吡啶基，其係可為2-吡啶基，3-吡啶基或4-吡啶基。該吡啶基可具有一個或多個取代基B。

R¹適宜地可為可經取代之C₁₋₁₈烷基，可經取代之C₃₋₁₈烯基，可經取代之C₃₋₁₈炔基，可經取代之C₃₋₈環烷基，可經取代之C₆₋₁₄芳基，可經烷基取代之雜環基，或-N(R⁴)-W-R⁵所示之基團，其中R⁴和R⁵各別係氫原子，可經取代之C₁₋₁₈烷基，或可經取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

代之 C_{3-18} 烯基，可經取代之 C_{3-18} 炔基，可經取代之 C_{3-8} 環烷基，或可經取代之 C_{6-14} 芳基，且 W 係單鍵，羰基，磺醯基，或可經 C_{1-18} 烷基取代之氮原子，該 C_{1-18} 烷基係可經取代。

較適宜地， R^1 可為可經取代之 C_{1-18} 烷基，可經取代之 C_{3-8} 環烷基，可經取代之 C_{6-14} 芳基，可經未經取代之烷基加以取代之雜環基，或 $-N(R^4)-W-R^5$ 所示之基團，其中 R^4 和 R^5 各別係氫原子， C_{1-18} 烷基，或可經取代之 C_{6-14} 芳基，且 W 係單鍵。

R^2 適宜地可為氫原子，可經取代之 C_{1-8} 烷基，可經取代之 C_{3-8} 烯基，可經取代之 C_{3-8} 環烷基，鹵原子，硝基，氰基，可經取代之胺基，羧基，可經取代之 C_{1-8} 烷氧羰基，可經取代之 C_{3-8} 環烷氧羰基，氨基甲醯基，可經取代之 C_{1-8} 烷胺羰基，或可經取代之 C_{1-8} 二烷胺羰基，且較適宜地為氫原子， C_{1-8} 烷基，或鹵原子，且最適宜地為氫原子。 R^3 適宜地可為 3-吡啶基或 4-吡啶基，且較適宜地為 4-吡啶基。

上述式 (I) 化合物可形成鹽。當酸性基團存在時，該鹽之實例包括鹼金屬和鹼土金屬 (諸如，鋰，鈉，鉀，鎂及鈣) 之鹽類，氨和胺 (諸如，甲胺，二甲胺，三甲胺，二環己胺，三 (羥基甲基) 胺基甲烷，N，N-二 (羥基乙基) 哌嗪，2-胺基-2-甲基-1-丙醇，乙醇胺，N-甲基還原葡萄糖胺，及 L-還原葡萄糖胺) 之鹽類，及與鹼性胺基酸 (諸如，離氨酸， δ -羥基離氨酸，及精氨酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (17)

) 所形成之鹽類。當鹼性基團存在時，該鹽之實例包括與無機酸 (諸如，氫氯酸，氫溴酸，硫酸，硝酸，及磷酸) 所形成之鹽類，與有機酸 (諸如，甲烷磺酸，苯磺酸，對一甲苯磺酸，醋酸，丙酸，酒石酸，富馬酸，馬來酸，蘋果酸，草酸，琥珀酸，檸檬酸，苯甲酸，扁桃酸，肉桂酸，乳酸，乙醇酸，葡萄糖酸，抗壞血酸，菸酸，及水楊酸) 所形成之鹽類，及與酸性胺基酸 (諸如，門冬氨酸和谷氨酸) 所形成之鹽類。

除了上述式 (I) 嘧啶酮衍生物及其鹽類之外，其溶劑化物及水合物亦涵蓋於本發明之範圍內。上述式 (I) 之嘧啶酮衍生物可含有一個或多個不對稱碳原子。對於該不對稱碳原子之立體化學，其個別可存有 (R) 和 (S) 構型，且該嘧啶酮衍生物可存有立體異構物 (諸如光學異構物) 和非對稱異構物。任何純化型式之立體異構物，立體異構物之任一混合物，消旋物，及其類似物皆涵蓋於本發明之範圍內。再者，充作上述式 (I) 之嘧啶酮衍生物，其 3 H - 4 - 酮化合物，4 - 羥基化合物及 1 H - 4 - 酮化合物可存有互變異構物。存有互變異構物係為熟悉此技藝之人士所顯而易知，該等互變異構物亦涵蓋於本發明之範圍內。

本發明適宜之化合物的實例係示於下述之表中。然而，本發明之範圍並不以下述之化合物為限。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

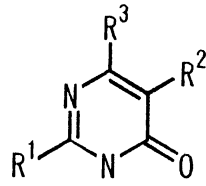
裝

訂

線

五、發明說明 (18)

表 1



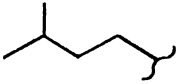
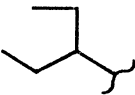
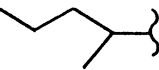
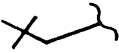
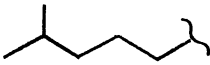
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|----------------------------------|----------------|-----------------|
| 1 | 甲基(Me) | H | 4-吡啶基 (4-Py) |
| 2 | 乙基(Et) | H | 4-Py |
| 3 | 正丙基(n-Pr) | H | 4-Py |
| 4 | 異丙基(i-Pr) | H | 4-Py |
| 5 | 正丁基(n-Bu) | H | 4-Py |
| 6 | 異丁基(i-Bu) | H | 4-Py |
| 7 | 另丁基(sec-Bu) | H | 4-Py |
| 8 | 特丁基(tert-Bu) | H | 4-Py |
| 9 | n-C ₅ H ₁₁ | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

表 1(續)

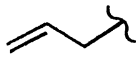
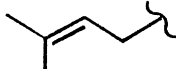
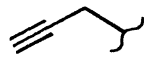
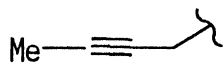
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 1 0 |  | H | 4-Py |
| 1 1 |  | H | 4-Py |
| 1 2 |  | H | 4-Py |
| 1 3 |  | H | 4-Py |
| 1 4 | n-C ₆ H ₁₃ | H | 4-Py |
| 1 5 |  | H | 4-Py |
| 1 6 | n-C ₇ H ₁₅ | H | 4-Py |
| 1 7 | n-C ₈ H ₁₇ | H | 4-Py |
| 1 8 | n-C ₉ H ₁₉ | H | 4-Py |
| 1 9 | n-C ₁₀ H ₂₁ | H | 4-Py |
| 2 0 | n-C ₁₁ H ₂₃ | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

表 1(續)

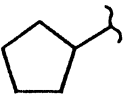
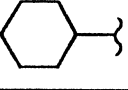
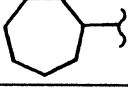
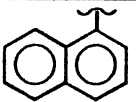
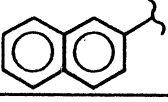
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 2 1 | n-C ₁₂ H ₂₅ | H | 4-Py |
| 2 2 | n-C ₁₃ H ₂₇ | H | 4-Py |
| 2 3 | n-C ₁₄ H ₂₉ | H | 4-Py |
| 2 4 | n-C ₁₅ H ₃₁ | H | 4-Py |
| 2 5 | n-C ₁₆ H ₃₃ | H | 4-Py |
| 2 6 | n-C ₁₇ H ₃₅ | H | 4-Py |
| 2 7 | n-C ₁₈ H ₃₇ | H | 4-Py |
| 2 8 |  | H | 4-Py |
| 2 9 |  | H | 4-Py |
| 3 0 |  | H | 4-Py |
| 3 1 | Me—  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 3 2 |  | H | 4-Py |
| 3 3 |  | H | 4-Py |
| 3 4 |  | H | 4-Py |
| 3 5 | 苯基(Ph) | H | 4-Py |
| 3 6 |  | H | 4-Py |
| 3 7 |  | H | 4-Py |
| 3 8 | 2- Me-Ph | H | 4-Py |
| 3 9 | 3- Me-Ph | H | 4-Py |
| 4 0 | 4- Me-Ph | H | 4-Py |
| 4 1 | 2- Et-Ph | H | 4-Py |
| 4 2 | 3- Et-Ph | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| 4 3 | 4- Et -Ph | H | 4-Py |
| 4 4 | 2- F -Ph | H | 4-Py |
| 4 5 | 3- F -Ph | H | 4-Py |
| 4 6 | 4- F -Ph | H | 4-Py |
| 4 7 | 2- Cl -Ph | H | 4-Py |
| 4 8 | 3- Cl -Ph | H | 4-Py |
| 4 9 | 4- Cl -Ph | H | 4-Py |
| 5 0 | 2- Br -Ph | H | 4-Py |
| 5 1 | 3- Br -Ph | H | 4-Py |
| 5 2 | 4- Br -Ph | H | 4-Py |
| 5 3 | 2- MeO -Ph | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

表 1(續)

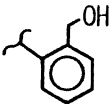
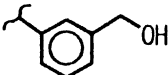
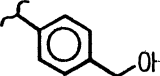
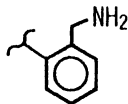
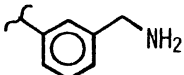
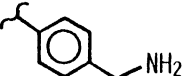
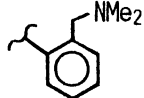
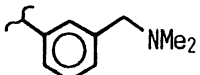
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|------------------------|----------------|----------------|
| 5 4 | 3- MeO -Ph | H | 4-Py |
| 5 5 | 4- MeO -Ph | H | 4-Py |
| 5 6 | 2- EtO -Ph | H | 4-Py |
| 5 7 | 3- EtO -Ph | H | 4-Py |
| 5 8 | 4- EtO -Ph | H | 4-Py |
| 5 9 | 2- CN -Ph | H | 4-Py |
| 6 0 | 3- CN -Ph | H | 4-Py |
| 6 1 | 4- CN -Ph | H | 4-Py |
| 6 2 | 2- NO ₂ -Ph | H | 4-Py |
| 6 3 | 3- NO ₂ -Ph | H | 4-Py |
| 6 4 | 4- NO ₂ -Ph | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 6 5 | 2- CF ₃ -Ph | H | 4-Py |
| 6 6 | 3- CF ₃ -Ph | H | 4-Py |
| 6 7 | 4- CF ₃ -Ph | H | 4-Py |
| 6 8 |  | H | 4-Py |
| 6 9 |  | H | 4-Py |
| 7 0 |  | H | 4-Py |
| 7 1 |  | H | 4-Py |
| 7 2 |  | H | 4-Py |
| 7 3 |  | H | 4-Py |
| 7 4 |  | H | 4-Py |
| 7 5 |  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

表 1(續)

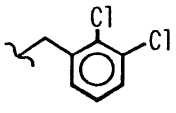
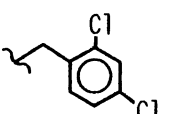
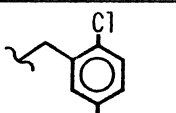
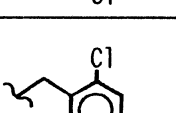
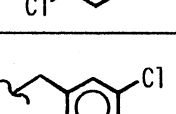
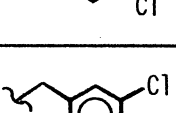
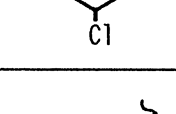
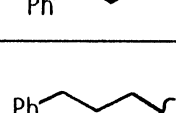
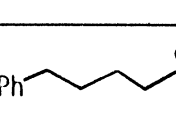
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| 7 6 | | H | 4-Py |
| 7 7 | | H | 4-Py |
| 7 8 | | H | 4-Py |
| 7 9 | | H | 4-Py |
| 8 0 | | H | 4-Py |
| 8 1 | | H | 4-Py |
| 8 2 | | H | 4-Py |
| 8 3 | | H | 4-Py |
| 8 4 | | H | 4-Py |
| 8 5 | | H | 4-Py |
| 8 6 | | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

表 1(續)

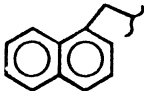
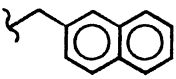
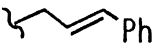
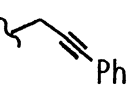
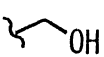
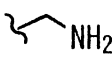

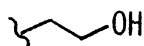
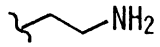
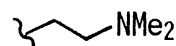
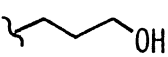
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 87 |  | H | 4-Py |
| 88 |  | H | 4-Py |
| 89 |  | H | 4-Py |
| 90 |  | H | 4-Py |
| 91 |  | H | 4-Py |
| 92 |  | H | 4-Py |
| 93 |  | H | 4-Py |
| 94 |  | H | 4-Py |
| 95 |  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

表 1(續)

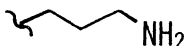

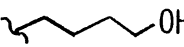
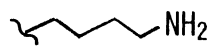
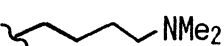
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 9 6 |  | H | 4-Py |
| 9 7 |  | H | 4-Py |
| 9 8 |  | H | 4-Py |
| 9 9 |  | H | 4-Py |
| 1 0 0 |  | H | 4-Py |
| 1 0 1 |  | H | 4-Py |
| 1 0 2 |  | H | 4-Py |
| 1 0 3 |  | H | 4-Py |
| 1 0 4 |  | H | 4-Py |
| 1 0 5 |  | H | 4-Py |
| 1 0 6 |  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(28)

表 1(續)

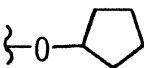
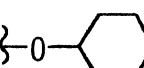
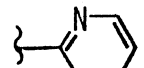
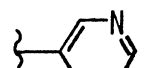
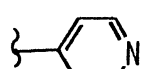
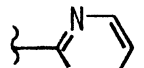
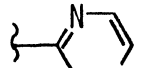
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|----------------|----------------|
| 107 |  NH ₂ | H | 4-Py |
| 108 |  NMe ₂ | H | 4-Py |
| 109 |  OH | H | 4-Py |
| 110 |  NH ₂ | H | 4-Py |
| 111 |  NMe ₂ | H | 4-Py |
| 112 | MeO—} | H | 4-Py |
| 113 | EtO—} | H | 4-Py |
| 114 | n-PrO—} | H | 4-Py |
| 115 | i-PrO—} | H | 4-Py |
| 116 | n-BuO—} | H | 4-Py |
| 117 | i-BuO—} | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

表 I(續)

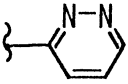
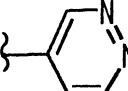
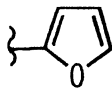
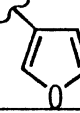
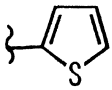
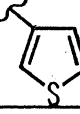
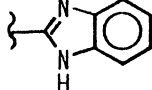
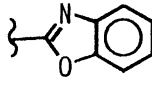
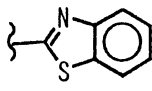
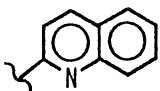
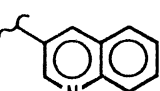
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|----------------|----------------|
| 1 1 8 | t-BuO—} | H | 4-Py |
| 1 1 9 | n-C ₅ H ₁₁ O—} | H | 4-Py |
| 1 2 0 | n-C ₆ H ₁₃ O—} | H | 4-Py |
| 1 2 1 | {-O-  | H | 4-Py |
| 1 2 2 | {-O-  | H | 4-Py |
| 1 2 3 | {-OPh | H | 4-Py |
| 1 2 4 | {-  | H | 4-Py |
| 1 2 5 | {-  | H | 4-Py |
| 1 2 6 | {-  | H | 4-Py |
| 1 2 7 | {-  | H | 4-Py |
| 1 2 8 | {-  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (30)

表 I(續)

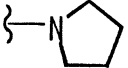
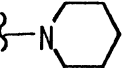
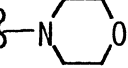
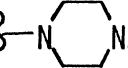
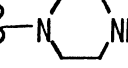
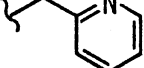
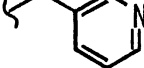
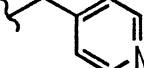
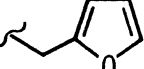
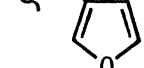
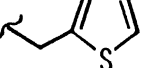
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 1 2 9 |  | H | 4-Py |
| 1 3 0 |  | H | 4-Py |
| 1 3 1 |  | H | 4-Py |
| 1 3 2 |  | H | 4-Py |
| 1 3 3 |  | H | 4-Py |
| 1 3 4 |  | H | 4-Py |
| 1 3 5 |  | H | 4-Py |
| 1 3 6 |  | H | 4-Py |
| 1 3 7 |  | H | 4-Py |
| 1 3 8 |  | H | 4-Py |
| 1 3 9 |  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

表 1(續)

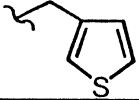
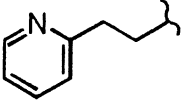
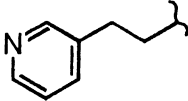
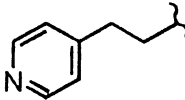
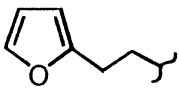
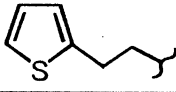
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 1 4 0 |  | H | 4-Py |
| 1 4 1 |  | H | 4-Py |
| 1 4 2 |  | H | 4-Py |
| 1 4 3 |  | H | 4-Py |
| 1 4 4 |  | H | 4-Py |
| 1 4 5 |  | H | 4-Py |
| 1 4 6 |  | H | 4-Py |
| 1 4 7 |  | H | 4-Py |
| 1 4 8 |  | H | 4-Py |
| 1 4 9 |  | H | 4-Py |
| 1 5 0 |  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (32)

表 1(續)


| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 1 5 1 |  | H | 4-Py |
| 1 5 2 |  | H | 4-Py |
| 1 5 3 |  | H | 4-Py |
| 1 5 4 |  | H | 4-Py |
| 1 5 5 |  | H | 4-Py |
| 1 5 6 |  | H | 4-Py |
| 1 5 7 | NH ₂ | H | 4-Py |
| 1 5 8 | NHMe | H | 4-Py |
| 1 5 9 | NHEt | H | 4-Py |
| 1 6 0 | NHn-Pr | H | 4-Py |
| 1 6 1 | NHi-Pr | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (33)

表 1(續)

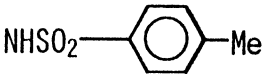
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 1 6 2 | NHn-Bu | H | 4-Py |
| 1 6 3 | NHi-Bu | H | 4-Py |
| 1 6 4 | NHt-Bu | H | 4-Py |
| 1 6 5 | NHn-C ₅ H ₁₁ | H | 4-Py |
| 1 6 6 | NHn-C ₆ H ₁₃ | H | 4-Py |
| 1 6 7 | NH-  | H | 4-Py |
| 1 6 8 | NHPh | H | 4-Py |
| 1 6 9 | NMe ₂ | H | 4-Py |
| 1 7 0 | NEt ₂ | H | 4-Py |
| 1 7 1 | Nn-Pr ₂ | H | 4-Py |
| 1 7 2 | NHNH ₂ | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

表 1(續)







| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 1 7 3 | NHNHMe | H | 4-Py |
| 1 7 4 | NHNMe ₂ | H | 4-Py |
| 1 7 5 | NMeNH ₂ | H | 4-Py |
| 1 7 6 | NMeNMe ₂ | H | 4-Py |
| 1 7 7 | NHCOCH ₃ | H | 4-Py |
| 1 7 8 | NHCOC ₂ H ₅ | H | 4-Py |
| 1 7 9 | NHCOPh | H | 4-Py |
| 1 8 0 | NHSO ₂ Me | H | 4-Py |
| 1 8 1 | NHSO ₂ Ph | H | 4-Py |
| 1 8 2 | NHSO ₂ -  -Me | H | 4-Py |
| 1 8 3 | Ph | Me | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

表 1(續)







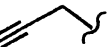

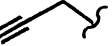
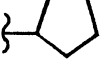
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|----------------|----------------|
| 184 | Ph  | Me | 4-Py |
| 185 | Ph | Et | 4-Py |
| 186 | Ph  | Et | 4-Py |
| 187 | Ph | n-Pr | 4-Py |
| 188 | Ph  | n-Pr | 4-Py |
| 189 | Ph | i-Pr | 4-Py |
| 190 | Ph  | i-Pr | 4-Py |
| 191 | Ph | n-Bu | 4-Py |
| 192 | Ph  | n-Bu | 4-Py |
| 193 | Ph | i-Bu | 4-Py |
| 194 | Ph  | i-Bu | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

表 1(續)

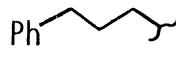
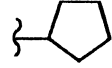
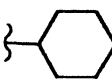
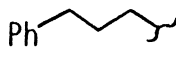
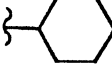
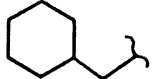
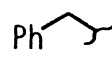

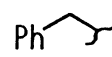
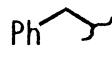
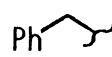
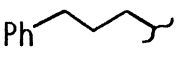
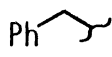
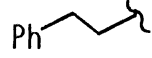

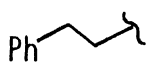
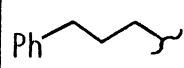
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|--|----------------|
| 195 | Ph | t-Bu | 4-Py |
| 196 | Ph  | t-Bu | 4-Py |
| 197 | Ph | n-C ₅ H ₁₁ | 4-Py |
| 198 | Ph  | n-C ₅ H ₁₁ | 4-Py |
| 199 | Ph | n-C ₆ H ₁₃ | 4-Py |
| 200 | Ph  | n-C ₆ H ₁₃ | 4-Py |
| 201 | Ph |  | 4-Py |
| 202 | Ph  |  | 4-Py |
| 203 | Ph |  | 4-Py |
| 204 | Ph  |  | 4-Py |
| 205 | Ph |  | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)

表 1(續)

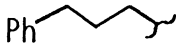
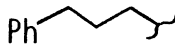





| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|---|----------------|
| 206 | Ph  |  | 4-Py |
| 207 | Ph |  | 4-Py |
| 208 | Ph  |  | 4-Py |
| 209 |  | Ph  | 4-Py |
| 210 |  | Ph  | 4-Py |
| 211 | Me | Ph  | 4-Py |
| 212 | Ph | Ph  | 4-Py |
| 213 | Ph  | Ph  | 4-Py |
| 214 | Ph | Ph  | 4-Py |
| 215 | Ph  | Ph  | 4-Py |
| 216 | Ph | Ph  | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

表 1(續)



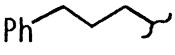


| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|---|----------------|
| 2 1 7 | Ph  | Ph  | 4-Py |
| 2 1 8 | Ph | OH | 4-Py |
| 2 1 9 | Ph  | OH | 4-Py |
| 2 2 0 | Ph | OMe | 4-Py |
| 2 2 1 | Ph  | OMe | 4-Py |
| 2 2 2 | Ph | OEt | 4-Py |
| 2 2 3 | Ph  | OEt | 4-Py |
| 2 2 4 | Ph | OPh | 4-Py |
| 2 2 5 | Ph  | OPh | 4-Py |
| 2 2 6 | Ph | SMe | 4-Py |
| 2 2 7 | Ph  | SMe | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

表 1(續)


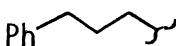
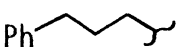
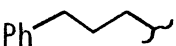

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|-----------------|----------------|
| 2 2 8 | Ph | F | 4-Py |
| 2 2 9 | Ph  | F | 4-Py |
| 2 3 0 | Ph | Cl | 4-Py |
| 2 3 1 | Ph  | Cl | 4-Py |
| 2 3 2 | NH ₂ | Cl | 4-Py |
| 2 3 3 | Ph | Br | 4-Py |
| 2 3 4 | Ph  | Br | 4-Py |
| 2 3 5 | Ph | NO ₂ | 4-Py |
| 2 3 6 | Ph  | NO ₂ | 4-Py |
| 2 3 7 | Ph | CN | 4-Py |
| 2 3 8 | Ph  | CN | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (40)

表 I(續)


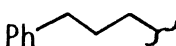
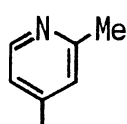
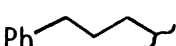

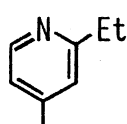


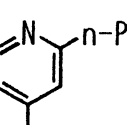


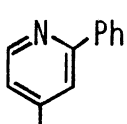

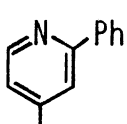
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|-------------------|----------------|
| 2 3 9 | Ph | NH ₂ | 4-Py |
| 2 4 0 | Ph  | NH ₂ | 4-Py |
| 2 4 1 | Ph | NMe ₂ | 4-Py |
| 2 4 2 | Ph  | NMe ₂ | 4-Py |
| 2 4 3 | Ph | -COOH | 4-Py |
| 2 4 4 | Ph  | -COOH | 4-Py |
| 2 4 5 | Ph | -COOMe | 4-Py |
| 2 4 6 | Ph  | -COOMe | 4-Py |
| 2 4 7 | Ph | -COOEt | 4-Py |
| 2 4 8 | Ph  | -COOEt | 4-Py |
| 2 4 9 | Ph | CONH ₂ | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (41)

表 1(續)

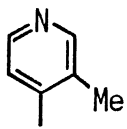
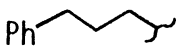
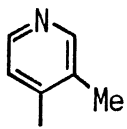
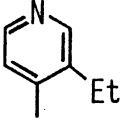

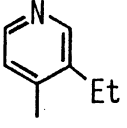
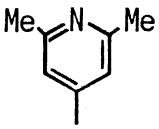

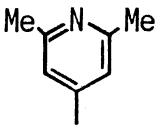
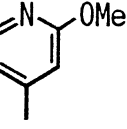
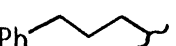
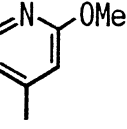
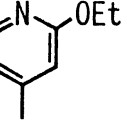

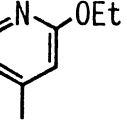
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|--------------------|---|
| 250 | Ph  | CONH ₂ | 4-Py |
| 251 | Ph | CONMe ₂ | 4-Py |
| 252 | Ph  | CONMe ₂ | 4-Py |
| 253 | Ph | H |  |
| 254 | Ph  | H |  |
| 255 | Ph | H |  |
| 256 | Ph  | H |  |
| 257 | Ph | H |  |
| 258 | Ph  | H |  |
| 259 | Ph | H |  |
| 260 | Ph  | H |  |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (42)

表 1(續)

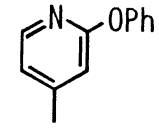


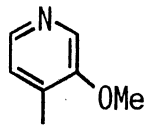
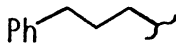
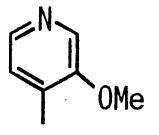
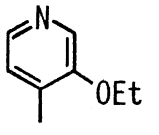

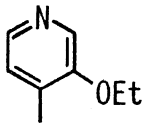
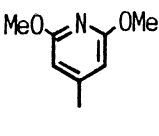

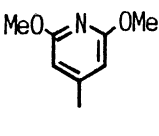
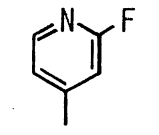

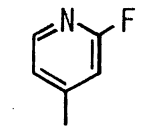
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|---|
| 2 6 1 | Ph | H |  |
| 2 6 2 | Ph-  | H |  |
| 2 6 3 | Ph | H |  |
| 2 6 4 | Ph-  | H |  |
| 2 6 5 | Ph | H |  |
| 2 6 6 | Ph-  | H |  |
| 2 6 7 | Ph | H |  |
| 2 6 8 | Ph-  | H |  |
| 2 6 9 | 4-Py | H | |
| 2 7 0 | Ph | H |  |
| 2 7 1 | Ph-  | H |  |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (43)

表 I(續)

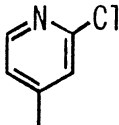
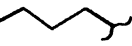
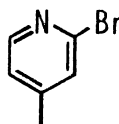

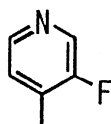

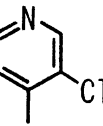

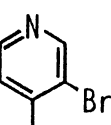

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|---|
| 272 | Ph | H |  |
| 273 |  | H |  |
| 274 | Ph | H |  |
| 275 |  | H |  |
| 276 | Ph | H |  |
| 277 |  | H |  |
| 278 | Ph | H |  |
| 279 |  | H |  |
| 280 | Ph | H |  |
| 281 |  | H |  |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

表 1(續)

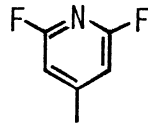
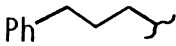
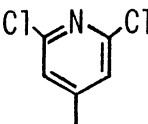

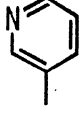

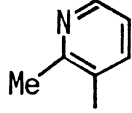

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|---|
| 282 | Ph | H |  |
| 283 | Ph-  | H | |
| 284 | 4-Py | H | |
| 285 | Ph | H |  |
| 286 | Ph-  | H | |
| 287 | Ph | H |  |
| 288 | Ph-  | H | |
| 289 | Ph | H |  |
| 290 | Ph-  | H | |
| 291 | Ph | H |  |
| 292 | Ph-  | H | |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (45)

表 1(續)

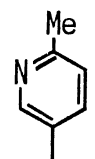
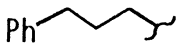
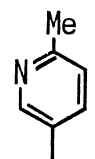
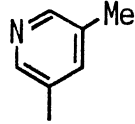

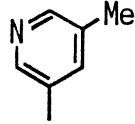
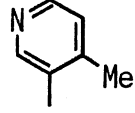

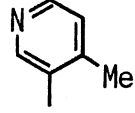
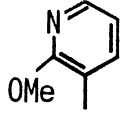

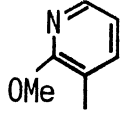
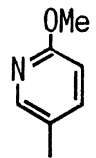

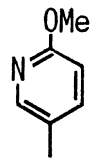
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|---|
| 293 | Ph | H |  |
| 294 | Ph-  | H |  |
| 295 | Ph | H | |
| 296 | Ph-  | H |  |
| 297 | Me | H | |
| 298 | Ph | H | |
| 299 | Ph-  | H | |
| 300 | 4-Py | H | |
| 301 | NMe ₂ | H | |
| 302 | Ph | H |  |
| 303 | Ph-  | H | |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (46)

表 1(續)

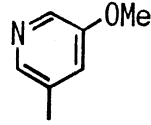

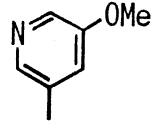
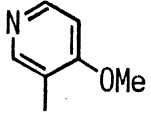

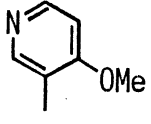
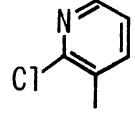

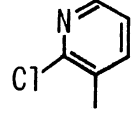
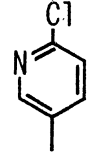

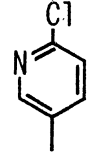
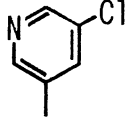

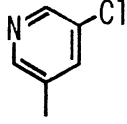
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|---|
| 304 | Ph | H |  |
| 305 | Ph-  | H |  |
| 306 | Ph | H |  |
| 307 | Ph-  | H |  |
| 308 | Ph | H |  |
| 309 | Ph-  | H |  |
| 310 | Ph | H |  |
| 311 | Ph-  | H |  |
| 312 | Ph | H |  |
| 313 | Ph-  | H |  |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (47)

表 I(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|---|
| 3 1 4 | Ph | H |  |
| 3 1 5 |  | H |  |
| 3 1 6 | Ph | H |  |
| 3 1 7 |  | H |  |
| 3 1 8 | Ph | H |  |
| 3 1 9 |  | H |  |
| 3 2 0 | Ph | H |  |
| 3 2 1 |  | H |  |
| 3 2 2 | Ph | H |  |
| 3 2 3 |  | H |  |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (48)

表 I(續)

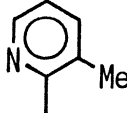
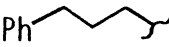
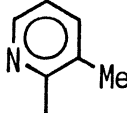
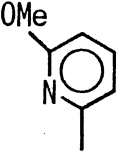

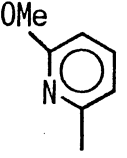
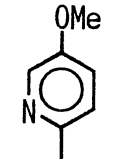

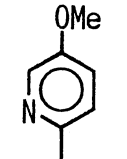
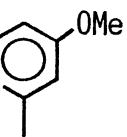

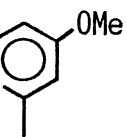
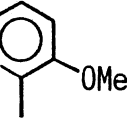

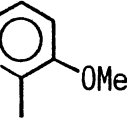
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| 3 2 4 | Ph | H | |
| 3 2 5 | Ph- | H | |
| 3 2 6 | Ph | H | |
| 3 2 7 | Ph- | H | |
| 3 2 8 | Ph | H | |
| 3 2 9 | Ph- | H | |
| 3 3 0 | Ph | H | |
| 3 3 1 | Ph- | H | |
| 3 3 2 | Ph | H | |
| 3 3 3 | Ph- | H | |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (49)

表 1(續)

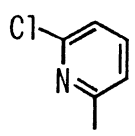
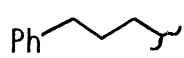
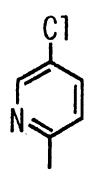
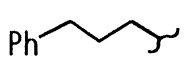
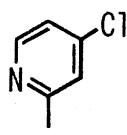
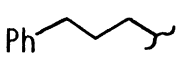
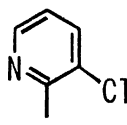
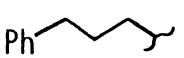
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|---|
| 3 3 4 | Ph | H |  |
| 3 3 5 | Ph-  | H |  |
| 3 3 6 | Ph | H |  |
| 3 3 7 | Ph-  | H |  |
| 3 3 8 | Ph | H |  |
| 3 3 9 | Ph-  | H |  |
| 3 4 0 | Ph | H |  |
| 3 4 1 | Ph-  | H |  |
| 3 4 2 | Ph | H |  |
| 3 4 3 | Ph-  | H |  |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (50)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|---|
| 3 4 4 | Ph | H |  |
| 3 4 5 |  | H | |
| 3 4 6 | Ph | H |  |
| 3 4 7 |  | H | |
| 3 4 8 | Ph | H |  |
| 3 4 9 |  | H | |
| 3 5 0 | Ph | H |  |
| 3 5 1 |  | H | |
| 3 5 2 | 2-n-Pr-Ph | H | 4-Py |
| 3 5 3 | 2-i-Pr-Ph | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

表 1(續)

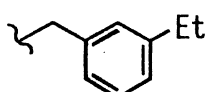
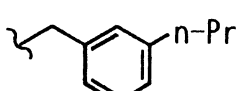
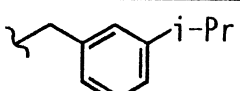
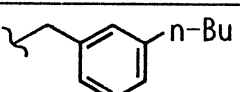
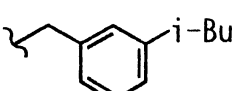
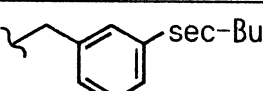
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 3 5 4 | 2- n-Bu-Ph | H | 4-Py |
| 3 5 5 | 2- i-Bu-Ph | H | 4-Py |
| 3 5 6 | 2- sec-Bu-Ph | H | 4-Py |
| 3 5 7 | 2- tert-Bu-Ph | H | 4-Py |
| 3 5 8 | 2- n-C ₅ H ₁₁ -Ph | H | 4-Py |
| 3 5 9 | 2- n-C ₆ H ₁₃ -Ph | H | 4-Py |
| 3 6 0 | 2- Ph-Ph | H | 4-Py |
| 3 6 1 | 3- n-Pr-Ph | H | 4-Py |
| 3 6 2 | 3- i-Pr-Ph | H | 4-Py |
| 3 6 3 | 3- n-Bu-Ph | H | 4-Py |
| 3 6 4 | 3- i-Bu-Ph | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (52)

表 1(續)

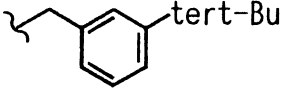
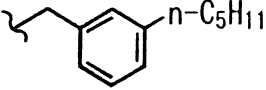
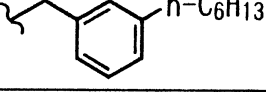
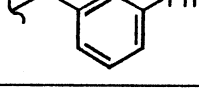
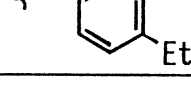
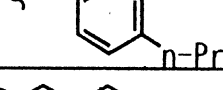
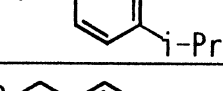
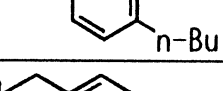
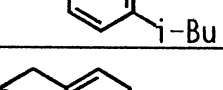
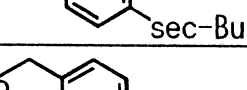
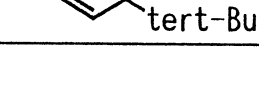
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 3 6 5 | 3- sec-Bu-Ph | H | 4-Py |
| 3 6 6 | 3- tert-Bu-Ph | H | 4-Py |
| 3 6 7 | 3- n-C ₅ H ₁₁ -Ph | H | 4-Py |
| 3 6 8 | 3- n-C ₆ H ₁₃ -Ph | H | 4-Py |
| 3 6 9 | 3- Ph-Ph | H | 4-Py |
| 3 7 0 |  | H | 4-Py |
| 3 7 1 |  | H | 4-Py |
| 3 7 2 |  | H | 4-Py |
| 3 7 3 |  | H | 4-Py |
| 3 7 4 |  | H | 4-Py |
| 3 7 5 |  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (53)

表 1(續)

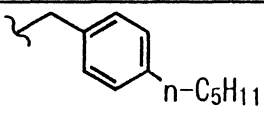
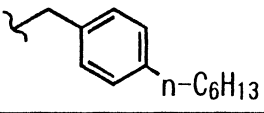
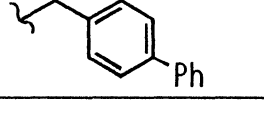
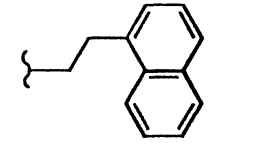
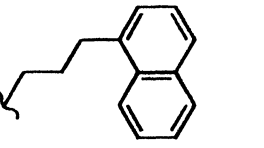
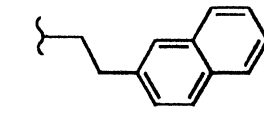
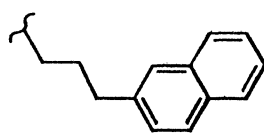
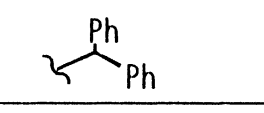
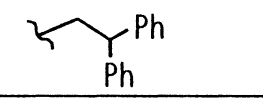
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|--|----------------|----------------|
| 376 |  tert-Bu | H | 4-Py |
| 377 |  n-C ₅ H ₁₁ | H | 4-Py |
| 378 |  n-C ₆ H ₁₃ | H | 4-Py |
| 379 |  Ph | H | 4-Py |
| 380 |  Et | H | 4-Py |
| 381 |  n-Pr | H | 4-Py |
| 382 |  i-Pr | H | 4-Py |
| 383 |  n-Bu | H | 4-Py |
| 384 |  i-Bu | H | 4-Py |
| 385 |  sec-Bu | H | 4-Py |
| 386 |  tert-Bu | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 387 |  | H | 4-Py |
| 388 |  | H | 4-Py |
| 389 |  | H | 4-Py |
| 390 |  | H | 4-Py |
| 391 |  | H | 4-Py |
| 392 |  | H | 4-Py |
| 393 |  | H | 4-Py |
| 394 |  | H | 4-Py |
| 395 |  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (55)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| 396 | | H | 4-Py |
| 397 | | H | 4-Py |
| 398 | | H | 4-Py |
| 399 | | H | 4-Py |
| 400 | | H | 4-Py |
| 401 | | H | 4-Py |
| 402 | | H | 4-Py |
| 403 | | H | 4-Py |
| 404 | | H | 4-Py |
| 405 | | H | 4-Py |
| 406 | | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (56)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| 407 | | H | 4-Py |
| 408 | | H | 4-Py |
| 409 | | H | 4-Py |
| 410 | | H | 4-Py |
| 411 | | H | 4-Py |
| 412 | | H | 4-Py |
| 413 | | H | 4-Py |
| 414 | | H | 4-Py |
| 415 | | H | 4-Py |
| 416 | | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (57)

表 1(續)

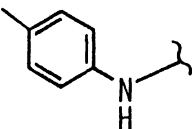
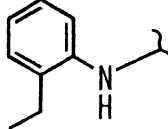
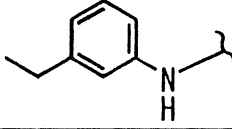
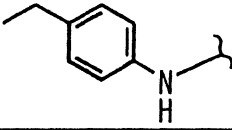
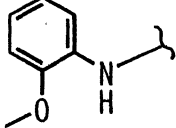
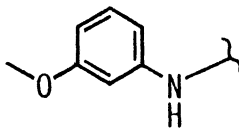
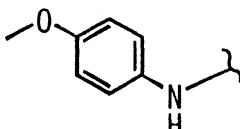
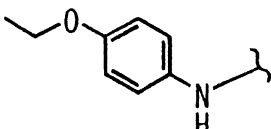
| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| 4 1 7 | | H | 4-Py |
| 4 1 8 | | H | 4-Py |
| 4 1 9 | | H | 4-Py |
| 4 2 0 | | H | 4-Py |
| 4 2 1 | | H | 4-Py |
| 4 2 2 | | H | 4-Py |
| 4 2 3 | | H | 4-Py |
| 4 2 4 | | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (58)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 4 2 5 |  | H | 4-Py |
| 4 2 6 |  | H | 4-Py |
| 4 2 7 |  | H | 4-Py |
| 4 2 8 |  | H | 4-Py |
| 4 2 9 |  | H | 4-Py |
| 4 3 0 |  | H | 4-Py |
| 4 3 1 |  | H | 4-Py |
| 4 3 2 |  | H | 4-Py |

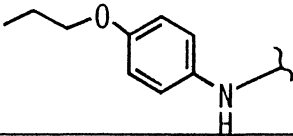
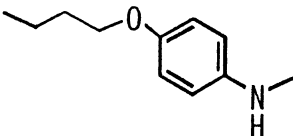
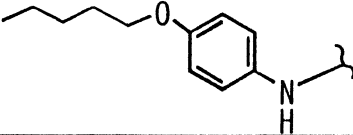
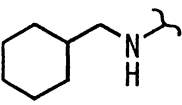
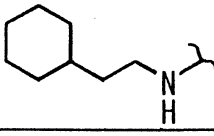
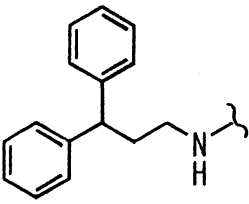
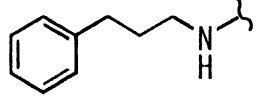
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (59)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 4 3 3 |  | H | 4-Py |
| 4 3 4 |  | H | 4-Py |
| 4 3 5 |  | H | 4-Py |
| 4 3 6 |  | H | 4-Py |
| 4 3 7 |  | H | 4-Py |
| 4 3 8 |  | H | 4-Py |
| 4 3 9 |  | H | 4-Py |

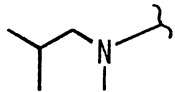
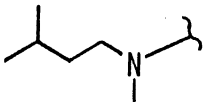
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (60)

表 1(續)

| 化合物 編號 | R ¹ | R ² | R ³ |
|-----------|---|----------------|----------------|
| 440 |  | H | 4-Py |
| 441 |  | H | 4-Py |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (61)

本發明特別適宜之式 (I) 化合物包括：

- (1) 化合物，其中 R^2 係氫原子，可經取代之 C_{1-8} 烷基，可經取代之 C_{3-8} 烯基，可經取代之 C_{3-8} 環烷基，鹵原子，硝基，氰基，可經取代之胺基，羧基，可經取代之 C_{1-8} 烷氧羰基，可經取代之 C_{3-8} 環烷氧羰基，氨基甲醯基，可經取代之 C_{1-8} 烷胺羰基，或可經取代之 C_{1-8} 二烷胺羰基；
- (2) 化合物，其中 R^1 係可經取代之 C_{1-18} 烷基，可經取代之 C_{3-18} 烯基，可經取代之 C_{3-18} 炔基，可經取代之 C_{3-8} 環烷基，可經取代之 C_{6-14} 芳基，可經烷基取代之雜環基，或 $-N(R^4)-W-R^5$ 所示之基團，其中 R^4 和 R^5 各別係氫原子，可經取代之 C_{1-18} 烷基，可經取代之 C_{3-18} 烯基，可經取代之 C_{3-18} 炔基，可經取代之 C_{3-8} 環烷基，或可經取代之 C_{6-14} 芳基，且 W 係單鍵，羰基，磺醯基，或可經 C_{1-18} 烷基取代之氮原子，該 C_{1-18} 烷基係可經取代；
- (3) 化合物，其中 R^2 係氫原子， C_{1-8} 烷基或鹵原子；
- (4) 化合物，其中 R^1 係可經取代之 C_{1-18} 烷基，可經取代之 C_{3-8} 環烷基，可經取代之 C_{6-14} 芳基，可經未經取代之烷基加以取代之雜環基，或 $-N(R^4)-W-R^5$ 所示之基團，其中 R^4 和 R^5

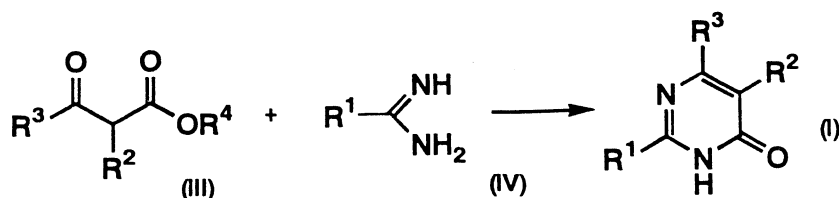
五、發明說明 (62)

各別係氫原子，可經取代之 C₁₋₁₈ 烷基，或可經取代之 C₆₋₁₄ 芳基，且 W 係單鍵；

- (5) 化合物，其中 R² 係氫原子；
- (6) 化合物，其中 R³ 係可經取代之 3 - 吡啶基，或可經取代之 4 - 吡啶基；及
- (7) 化合物，其中 R³ 係可經取代之 4 - 吡啶基。

依據，例如，下述之方法，可製備上述式 (I) 之嘧啶酮化合物。

(製備方法 1)



(上述反應示意圖中，R⁴ 係可經取代之烷基，且 R¹ - R³ 之定義係如上所述。)

於鹼 (諸如，特丁氧化鋰，特丁氧化鈉，特丁氧化鉀，甲氧化鋰，甲氧化鈉，甲氧化鉀，乙氧化鋰，乙氧化鈉，乙氧化鉀，1, 8 - 二氮雜雙環 [5, 4, 0] 十一碳 - 7 - 烯，三乙胺，二異丙基乙胺，二甲基苄胺，二甲基苯胺，二乙基苯胺，及其類似物) 之存在下，令上述式 (III) 之 3 - 酮基酯與式 (IV) 之化合物或其鹽反應，以獲得上述式 (I) 化合物。式 (III) 和 (IV)

五、發明說明 (63)

之化合物係可購得之商品，或可依據熟悉此技藝之人士所習知之方法加以合成。利用此技藝已習知之方法，可將式 (I) 化合物衍生為其他之式 (I) 化合物。

溶劑之實例包括，例如，醇溶劑（諸如，甲醇，乙醇，1-丙醇，異丙醇，特-丁醇），醚溶劑（諸如，二乙醚，特-丁基甲醚，四氫呋喃，異丙醚），烴溶劑（諸如，苯，甲苯，二甲苯），鹵化溶劑（諸如，二氯甲烷，氯仿，二氯乙烷），非質子極性溶劑（諸如，甲醯胺，N，N-二甲基甲醯胺，N，N-二甲基乙醯胺，N-甲基吡咯烷酮，二甲亞砷，噻吩烷，六甲基磷三醯胺，及其類似物）。通常，可使用單一種溶劑或二種或多種溶劑之混合物以適於所使用之鹼，且於介於 0 - 250 °C 之適當溫度下，及氮氣或氬氣之環境下或一般空氣環境下，令該反應進行 1 分鐘至 14 天。於上述反應中，有時官能基之保護或去保護係必要的。依據官能基之型態，可選擇適當之保護基，且可使用文獻所描述之方法以作為實驗步驟。

本發明之化合物具有拮抗 T P K 1 之抑制活性，且其抑制 Alzheimer 氏疾病和其類似疾病之 T P K 1 活性，因而抑制 A β 之神經毒性和 P H F 之生成，並抑制神經細胞之死亡。因此，本發明之化合物係用於充作藥物之活性成份，其係能根本地預防及 / 或治療 Alzheimer 氏疾病。此外，本發明之化合物亦可用於充作藥物之活性成份，以預防及 / 或治療局部缺血性腦血管意外，Down 氏徵候群，因單獨之大腦澱粉樣血管病所導致之大腦出血，進行性核上性麻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（64）

痺，亞急性硬化性全腦炎，腦炎後之 Parkinson 氏徵候群，小部（ pugzlistic ）腦炎， Guam Parkinson 氏－癡呆複徵候， Lewy 體疾病，及 Pick 氏疾病，皮質基底性退化症，額顳骨性癡呆，及其類似病症。

充作本發明之藥物的活性成份之物質可選自上述之式（ I ）化合物及其藥學上可接受之鹽，溶劑化物及水合物。該物質本身可充作本發明之藥物以進行投藥；然而，適宜的係以藥學組成物之型式投服該藥物，該藥學組成物包含充作活性成份之上述物質及一種或多種之藥學添加劑。結合 2 種或多種之上述物質可用於充作本發明之藥物的活性成份。對上述之藥學組成物，可添加用於治療 Alzheimer 氏疾病及其類似病症之其他藥物的活性成份。

藥學組成物之型式並未特別地限制，且該藥學組成物可為任何一種調製劑以進行口服或非經腸投藥。例如，該藥學組成物可調製為用於口服投藥之藥學組成物之型式，諸如顆粒，微細顆粒，粉末，硬膠囊，軟膠囊，糖漿，乳化液，懸浮液，溶液，及其類似物，或調製為用於非經腸投藥之藥學組成物之型式，諸如用於靜脈內，肌內或皮下投藥之注射劑，滴輸液，經皮製劑，經黏膜製劑，鼻滴劑，吸入劑，栓劑，及其類似物。可以粉末製劑（諸如，冷凍乾燥製劑之型式）之製備注射劑或滴輸液，並於使用前將其溶解於適當之水性基質（諸如，生理食鹽水）中。可將緩釋型製劑（諸如，塗覆聚合物者）直接投藥至大腦內。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（65）

熟悉此技藝之人士可適當地選擇用於製備該藥學組成物之藥學添加劑之型式，該藥學添加劑對活性成份之含量比例，及製備該藥學組成物之方法。可使用無機或有機物質，或固體或液體物質以充作藥學添加劑。通常，該藥學添加劑之用量比例係介於1至90重量%（以活性成份之重量為基礎計）。

用於製備固體藥學組成物之賦形劑的實例包括，例如，乳糖，蔗糖，澱粉，滑石，纖維素，糊精，高嶺土，碳酸鈣，及其類似物。可使用慣用之惰性稀釋劑（諸如，水或蔬菜油）以製備用於口服投藥之液體組成物。除了該惰性稀釋劑外，該液體組成物可包含輔劑，諸如濕潤劑，懸浮助劑，甜味劑，芳香劑，著色劑及防腐劑。該液體組成物可填充至由可吸收性材料（諸如，明膠）所製成之膠囊中。用於製備非經腸投藥之組成物（例如，注射劑和栓劑）的溶劑或懸浮基質之實例係包括水，丙二醇，聚乙二醇，卞醇，油酸乙酯，卵磷脂，及其類似物。用於製備栓劑之基底材料的實例係包括，例如，椰子脂，乳化椰子脂，月桂油及白膏（witepsol）。

本發明之藥物的投藥劑量和次數並未特別地限制，且可依據病症條件（諸如，預防及／或治療之目的，疾病之類型，病患之體重或年齡，疾病之嚴重性，及其類似狀態）加以適當地選擇。通常，成人之每天口服投藥劑量可為0.01至1,000 g m g（活性成份重量），且該劑量之投藥方式可為一天一次，一天數次（分為數個等份）

五、發明說明 (66)

，或數天一次。當該藥物以注射劑之方式使用時，對成人之投藥方式－適宜地係連續或間斷性投藥，且每天劑量為 0 . 0 0 1 至 1 0 0 m g (活性成份重量) 。

實施例

本發明將以實施例進一步說明。然而，本發明之範圍並不以下述之實施例為限。實施例中化合物編號係對應於上述表中所列示者。

實施例 1 : 製備 2 - (3 - 吡啶基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 2 5)

將 3 - (4 - 吡啶基) - 3 - 酮基丙酸乙酯 (0 . 6 0 g) ， 3 - 脒基吡啶鹽酸鹽 (0 . 5 4 g) 及碳酸鉀 (1 . 1 5 g) 加入至乙醇 (5 ml) 中，並於 7 5 ° C 下迴流加熱該混合物達 2 0 小時。將醋酸加入至該反應混合物中，並藉由蒸餾除去溶劑。將殘餘物加入至水中，並隨後加入醋酸，藉由過濾以分離所生成之固體，利用水和醋酸乙酯沖洗該固體，且經乾燥後獲致所欲之化合物 (0 . 3 9 g) 。

產率 : 5 0 % 。

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

7 . 2 1 (1 H , s) ,

7 . 5 9 - 7 . 6 3 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

8 . 1 6 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 7 H z) ,

8 . 5 9 - 8 . 6 2 (1 H , m) ,

8 . 7 4 - 8 . 7 9 (3 H , m) ,

9 . 4 1 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) 。

利用類似於實施例 1 所述之方法，製備實施例 2 至 6 3 之化合物。該等化合物之物理性質係如下所述。

實施例 2：製備 2 - 甲基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1)

熔點：> 3 0 0 °C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

2 . 3 8 (3 H , s) , 6 . 9 4 (1 H , s) ,

7 . 9 8 (2 H , d d , J = 1 . 9 , 4 . 5 H z) ,

8 . 6 9 (2 H , d d , J = 1 . 9 , 4 . 6 H z) 。

實施例 3：製備 2 - 乙基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 2)

熔點：2 6 5 - 2 6 9 °C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

1 . 2 6 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) ,

2 . 6 5 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) ,

6 . 9 3 (1 H , s) ,

7 . 9 9 (2 H , d d , J = 1 . 8 , 4 . 6 H z) ,

五、發明說明 (68)

8 . 6 9 (2 H , d d , J = 1 . 4 , 4 . 6 H z) 。

實施例 4 : 製備 2 - 丙基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 3)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

0 . 9 5 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) ,

1 . 7 0 - 1 . 8 3 (2 H , m) ,

2 . 6 1 (2 H , t , J = 7 . 8 H z) ,

6 . 9 5 (1 H , s) ,

7 . 9 9 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 8 H z) ,

8 . 7 0 (2 H , d d , J = 1 . 8 , 4 . 8 H z) ,

1 2 . 6 4 (1 H , b s) 。

實施例 5 : 製備 2 - 異丙基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 4)

熔點 : 2 5 0 - 2 5 2 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

1 . 2 7 (6 H , d , J = 7 . 2 H z) ,

2 . 8 6 - 2 . 9 5 (1 H , m) ,

6 . 9 1 (1 H , s) ,

8 . 0 0 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 2 H z) ,

8 . 7 0 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) 。

五、發明說明(69)

實施例 6：製備 2-丁基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 5)

熔點：282-285℃。

NMR(DMSO-d₆, δ)：

0.92(3H, t, J = 7.5 Hz)，

1.32-1.40(2H, m)，

1.67-1.75(2H, m)，

2.63(2H, t, J = 7.5 Hz)，

6.94(1H, s)，

7.98(2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz)，

8.70(2H, dd, J = 1.5, 4.2 Hz)，

12.59(1H, bs)。

實施例 7：製備 2-異丁基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 6)

熔點：280-283℃。

NMR(DMSO-d₆, δ)：

0.95(6H, d, J = 6.6 Hz)，

2.16-2.25(1H, m)，

2.51(1H, d, J = 7.2 Hz)，

6.93(1H, s)，

7.98(2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz)，

8.70(2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz)，

12.59(1H, bs)。

五、發明說明(70)

實施例 8：製備 2-戊基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 9)

熔點：238-240℃。

NMR(DMSO-d₆, δ)：

0.88(3H, t, J = 6.6 Hz)，

1.24-1.38(4H, m)，

1.78-1.90(2H, m)，

2.62(2H, t, J = 7.5 Hz)，

6.93(1H, s)，

7.98(2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz)，

8.70(2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz)。

實施例 9：

製備 2-己基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 14)

熔點：226-229℃。

NMR(DMSO-d₆, δ)：

0.86(3H, t, J = 6.9 Hz)，

1.21-1.38(6H, m)，

1.68-1.78(2H, m)，

2.62(2H, t, J = 7.5 Hz)，

6.93(1H, s)，

7.98(2H, dd, J = 1.8, 4.5 Hz)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(71)

8.70 (2H, dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz),
12.60 (1H, bs)。

實施例 10：製備 2-庚基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 16)

熔點：219-220 °C。

NMR (DMSO- d_6 , δ)：

0.85 (3H, t, $J = 6.8$ Hz),
1.19-1.37 (8H, m),
1.69-1.78 (2H, m),
2.62 (2H, t, $J = 7.3$ Hz),
6.92 (1H, s),
7.98 (2H, dd, $J = 1.4, 4.6$ Hz),
8.69 (2H, dd, $J = 1.9, 4.6$ Hz)。

實施例 11：製備 2-辛基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 17)

熔點：197-200 °C。

NMR (DMSO- d_6 , δ)：

0.84 (3H, t, $J = 6.9$ Hz),
1.10-1.37 (10H, m),
1.67-1.78 (2H, m),
2.61 (2H, t, $J = 7.5$ Hz),
6.89 (1H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(72)

7.98 (2H, dd, $J = 1.8, 4.5$ Hz),

8.68 (2H, dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz)。

實施例 12：製備 2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 35)

熔點： > 300 °C。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

7.14 (1H, s),

7.55 - 7.78 (3H, m),

8.14 (2H, dd, $J = 1.4, 4.6$ Hz),

8.26 - 8.29 (2H, m),

8.75 (2H, dd, $J = 1.7, 4.6$ Hz)。

實施例 13：製備 2-(1-萘基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 36)

熔點： > 300 °C。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

7.20 (1H, s),

7.60 - 7.69 (3H, m),

7.80 - 7.86 (1H, m),

8.00 - 8.08 (3H, m),

8.10 - 8.18 (1H, m),

8.19 - 8.27 (1H, m),

8.71 (H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(73)

實施例 14：製備 6-(4-吡啶基)-2-(2-甲苯基)嘧啶-4-酮(化合物 38)

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

NMR(DMSO- d_6 , δ):

2.44(3H, s), 7.12(1H, s),
 7.29-7.38(2H, m),
 7.40-7.48(1H, m),
 7.50-7.58(1H, m),
 8.03(2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$),
 8.71(2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$),
 12.90(1H, s)。

實施例 15：製備 6-(4-吡啶基)-2-(3-甲苯基)嘧啶-4-酮(化合物 39)

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

NMR(DMSO- d_6 , δ):

2.42(3H, s), 7.11(1H, s),
 7.44-7.49(2H, m),
 8.01-8.09(2H, m),
 8.12(2H, dd, $J = 1.5, 4.5\text{ Hz}$),
 8.75(2H, dd, $J = 1.5, 4.5\text{ Hz}$)。

實施例 16：製備 6-(4-吡啶基)-2-(4-甲苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(74)

基) 嘧啶-4-酮(化合物40)

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

NMR (DMSO- d_6 , δ) :

2.41 (3H, s), 7.08 (1H, s),

7.38 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$),

8.12 (2H, dd, $J = 1.5, 4.5\text{ Hz}$),

8.18 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$),

8.74 (2H, d, $J = 1.5, 4.8\text{ Hz}$)。

實施例17：製備2-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物46)

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

NMR (DMSO- d_6 , δ) :

7.06 (1H, s),

7.35 - 7.41 (2H, m),

8.11 (2H, dd, $J = 1.7, 4.5\text{ Hz}$),

8.36 - 8.39 (2H, m),

8.73 (2H, dd, $J = 1.6, 4.6\text{ Hz}$)。

實施例18：製備2-(4-氯苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物49)

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

NMR (DMSO- d_6 , δ) :

7.15 (1H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(75)

7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz),

8.13 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz),

8.31 (2H, d, J = 8.7 Hz),

8.75 (2H, d, J = 6.0 Hz)。

實施例 19：製備 2-(3-溴苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 51)

熔點：285-287°C。

NMR (DMSO-d₆, δ)：

7.19 (1H, s),

7.52-7.57 (1H, m),

7.81-7.84 (1H, m),

8.14 (2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz),

8.28-8.32 (1H, m),

8.42-8.48 (1H, m),

8.75 (2H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz)。

實施例 20：製備 2-(3-甲氧基苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 54)

熔點：262-264°C。

NMR (DMSO-d₆, δ)：

3.87 (3H, s), 7.11 (1H, s),

7.16-7.20 (1H, m),

7.45-7.51 (1H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(76)

7.82 (1 H, s),

7.87 - 7.90 (1 H, m),

8.12 (2 H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz),

8.74 (2 H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz)。

實施例 21：製備 2 - (3 - 乙氧基苯基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 57)

熔點：250 - 253 °C。

NMR (DMSO - d₆, δ)：

1.38 (3 H, t, J = 6.9 Hz),

4.15 (2 H, q, J = 6.9 Hz),

7.13 (1 H, s),

7.15 - 7.19 (1 H, m),

7.44 - 7.50 (1 H, m),

7.80 (1 H, s),

7.84 - 7.88 (1 H, m),

8.13 (2 H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz),

8.75 (2 H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz),

12.92 (1 H, bs)。

實施例 22：製備 2 - (3 - 氰基苯基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 60)

熔點：> 300 °C。

NMR (DMSO - d₆, δ)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(77)

7.22 (1 H, s),

7.76 - 7.81 (1 H, m),

8.07 - 8.10 (1 H, m),

8.18 (2 H, dd, $J = 1.2, 4.5$ Hz),

8.57 - 8.62 (1 H, m),

8.71 - 8.77 (3 H, m)。

實施例 23：製備 2-(4-氰基苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 61)

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

7.25 (1 H, s),

8.06 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz),

8.16 (2 H, dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz),

8.47 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz),

8.76 (2 H, d, $J = 1.5, 4.8$ Hz)。

實施例 24：製備 2-(4-硝基苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 64)

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

NMR (DMSO- d_6 , δ):

7.30 (1 H, s),

8.17 (2 H, dd, $J = 1.1, 4.7$ Hz),

8.40 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(78)

8.56 (2H, d, J = 8.8 Hz),

8.76 (2H, d, J = 5.9 Hz)。

實施例 25：製備 6-(4-吡啶基)-2-(3-三氟苯基)嘧啶-4-酮(化合物 66)

NMR (DMSO-d₆, δ)：

7.18 (1H, s),

7.78 - 7.84 (1H, m),

7.95 - 8.00 (1H, m),

8.13 (2H, dd, J = 1.6, 4.5 Hz),

8.60 - 8.63 (2H, m),

8.76 (2H, dd, J = 1.6, 4.5 Hz)。

實施例 26：製備 6-(4-吡啶基)-2-(4-三氟苯基)-嘧啶-4-酮(化合物 67)

熔點：> 300 °C。

NMR (DMSO-d₆, δ)：

7.26 (1H, s),

7.95 (2H, d, J = 8.4 Hz),

8.15 (2H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz),

8.50 (2H, d, J = 8.1 Hz),

8.77 (2H, dd, J = 0.9, 4.8 Hz),

13.09 (1H, bs)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(79)

實施例 27：製備 2 - (3 - (二甲胺基甲基) 苯基) - 6 - (4 - 吡啶基) - 嘧啶 - 4 - 酮二鹽酸鹽 (化合物 75)

熔點：185 - 190 °C。

NMR (DMSO - d₆, δ)：

2.75 (6 H, d, J = 4.8 Hz)，

4.40 (2 H, d, J = 5.1 Hz)，

7.36 (1 H, s)，

7.68 (1 H, J = 7.8 Hz)，

7.85 (1 H, d, J = 7.8 Hz)，

8.33 (1 H, d, J = 7.8 Hz)，

8.51 (1 H, s)，

8.59 (2 H, d, J = 6.6 Hz)，

8.94 (2 H, d, J = 6.3 Hz)，

10.98 (1 H, bs)。

實施例 28：製備 2 - 苄基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 77)

熔點：290 - 294 °C。

NMR (DMSO - d₆, δ)：

3.96 (2 H, s)，6.97 (1 H, s)，

7.26 - 7.42 (5 H, m)，

7.96 (2 H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz)，

8.69 (2 H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (80)

1 2 . 8 7 (1 H , b s) 。

實施例 2 9 : 製備 2 - (2 - 甲基苄基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 7 8)

熔點 : 2 6 0 - 2 6 3 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

2 . 3 9 (3 H , s) , 3 . 9 9 (2 H , s) ,

6 . 9 8 (1 H , s) ,

7 . 1 0 - 7 . 2 0 (3 H , m) ,

7 . 2 1 - 7 . 2 9 (1 H , m) ,

7 . 8 9 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,

8 . 6 7 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,

1 2 . 8 3 (1 H , b s) 。

實施例 3 0 : 製備 2 - (3 - 甲基苄基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 7 9)

熔點 : 2 4 5 - 2 4 7 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

2 . 2 9 (3 H , s) , 3 . 9 2 (2 H , s) ,

6 . 9 7 (1 H , s) ,

7 . 0 5 - 7 . 0 9 (1 H , m) ,

7 . 1 7 - 7 . 2 6 (3 H , m) ,

7 . 9 6 (2 H , d d , J = 1 . 8 , 4 . 5 H z) ,

8 . 6 9 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(81)

1 2 . 8 5 (1 H , b s) 。

實施例 3 1 : 製備 2 - (4 - 甲基苄基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 8 0)

熔點 : 2 6 7 - 2 7 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

2 . 2 6 (3 H , s) , 3 . 9 1 (2 H , s) ,

6 . 9 6 (1 H , s) ,

7 . 1 4 (2 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 2 9 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) ,

7 . 9 6 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 6 H z) ,

8 . 6 9 (2 H , d d , J = 1 . 8 , 4 . 6 H z) 。

實施例 3 2 : 製備 2 - (4 - 甲氧基苄基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 8 3)

熔點 : 2 5 5 - 2 5 7 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

3 . 7 2 (3 H , s) , 3 . 8 8 (2 H , s) ,

6 . 9 0 (2 H , d , J = 1 1 . 7 H z) ,

6 . 9 5 (1 H , s) ,

7 . 3 2 (2 H , d , J = 1 1 . 7 H z) ,

7 . 9 6 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,

8 . 6 9 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 8 H z) ,

1 2 . 8 3 (1 H , b s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(82)

實施例 33：製備 2-(4-氯苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 86)

熔點：277-280℃。

NMR(DMSO-d₆, δ)：

3.97(2H, s), 6.96(1H, s),

7.37-7.41(1H, m),

7.94(2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz),

8.68(2H, dd, J = 1.6, 4.5 Hz)。

實施例 34：製備 2-(2,4-二氯苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 88)

熔點：>300℃。

NMR(DMSO-d₆, δ)：

4.14(2H, s), 7.00(1H, s),

7.44-7.52(2H, m),

7.66(1H, d, J = 2.1 Hz),

7.80(2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz),

8.65(2H, dd, J = 1.5, 4.5 Hz),

12.91(1H, bs)。

實施例 35：製備 2-(2-苯基乙基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 93)

熔點：264-266℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(83)

N M R (D M S O - d₆, δ) :

2 . 9 1 - 2 . 9 7 (2 H , m) ,

3 . 0 6 - 3 . 1 1 (2 H , m) ,

6 . 9 5 (1 H , s) ,

7 . 1 7 - 7 . 2 2 (1 H , m) ,

7 . 2 5 - 7 . 3 3 (4 H , m) ,

8 . 0 0 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,

8 . 7 0 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 8 H z) 。

實施例 3 6 : 製備 2 - (3 - 苯基丙基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 9 4)

熔點 : 2 3 8 - 2 4 8 ° C 。

N M R (D M S O - d₆, δ) :

2 . 0 1 - 2 . 1 1 (2 H , m) ,

2 . 6 3 - 2 . 7 0 (4 H , m) ,

6 . 9 4 (1 H , s) ,

7 . 1 6 - 7 . 3 2 (4 H , m) ,

7 . 9 9 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 8 H z) ,

8 . 7 0 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 8 H z) ,

1 2 . 6 0 (1 H , b s) 。

實施例 3 7 : 製備 2 - (2 - 吡啶基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 2 4)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (84)

N M R (D M S O - d₆ , δ) :

7 . 2 2 (1 H , s) ,
 7 . 6 6 - 7 . 7 1 (1 H , m) ,
 8 . 0 8 - 8 . 1 8 (3 H , m) ,
 8 . 5 4 - 8 . 5 9 (1 H , m) ,
 8 . 7 5 - 8 . 8 0 (3 H , m) 。

實施例 3 8 : 製備 2 , 6 - 二 (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 2 6)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d₆ , δ) :

7 . 2 9 (1 H , s) ,
 8 . 1 7 (2 H , d d , J = 1 . 4 , 4 . 6 H z) ,
 8 . 2 2 (2 H , d , J = 6 . 2 H z) ,
 8 . 7 6 (2 H , d , J = 6 . 2 H z) ,
 8 . 8 2 (2 H , d d , J = 1 . 6 , 4 . 6 H z) 。

實施例 3 9 : 製備 2 - (2 - 吡嗪基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 2 8)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d₆ , δ) :

6 . 7 3 (1 H , s) ,
 8 . 0 5 (2 H , d d , J = 1 . 4 , 4 . 7 H z) ,
 8 . 6 5 - 8 . 7 4 (4 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (85)

9 . 5 2 (1 H , s) 。

實施例 4 0 : 製備 6 - (4 - 吡啶基) - 2 - (2 - 吡啶基甲基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 4 5)

熔點 : 2 4 9 - 2 5 2 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

4 . 1 9 (2 H , s) , 7 . 0 0 (1 H , s) ,

7 . 2 5 - 7 . 3 3 (1 H , m) ,

7 . 4 1 - 7 . 4 9 (1 H , m) ,

7 . 7 7 - 7 . 8 2 (1 H , m) ,

7 . 9 0 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,

8 . 4 8 - 8 . 5 1 (1 H , m) ,

8 . 6 7 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 8 H z) ,

1 2 . 8 4 (1 H , b s) 。

實施例 4 1 : 製備 6 - (4 - 吡啶基) - 2 - (3 - 吡啶基甲基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 4 6)

熔點 : 2 6 7 - 2 6 9 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

4 . 0 1 (2 H , s) , 6 . 9 4 (1 H , s) ,

7 . 3 6 - 7 . 4 2 (1 H , m) ,

7 . 8 0 - 7 . 8 5 (1 H , m) ,

7 . 9 1 (2 H , d d , J = 1 . 7 , 4 . 6 H z) ,

8 . 4 6 - 8 . 5 0 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(86)

8.59 - 8.62 (1 H, m),

8.67 (2 H, dd, J = 1.4, 4.6 Hz)。

實施例 42：製備 6 - (4 - 吡啶基) - 2 - (2 - 噻嗪基甲基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 150)

熔點：268 - 270 °C。

NMR (DMSO - d₆, δ)：

4.19 (2 H, s),

6.98 - 7.01 (2 H, m),

6.99 (1 H, s),

7.06 - 7.07 (1 H, m),

7.44 (1 H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz),

7.99 (2 H, dd, J = 1.5, 4.6 Hz),

8.71 (2 H, dd, J = 1.7, 4.6 Hz)。

實施例 43：製備 2 - 胺基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 157)

熔點：> 300 °C。

NMR (DMSO - d₆, δ)：

6.28 (1 H, s), 6.73 (2 H, bs),

7.87 (2 H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz),

8.64 (2 H, dd, J = 1.5, 4.8 Hz),

10.99 (1 H, bs)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (87)

實施例 4 4 : 製備 2 - 二甲胺基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 6 9)

熔點 : $> 240^{\circ}\text{C}$ 。

N M R (D M S O - d_6 , δ) :

3 . 1 4 (6 H , s) , 6 . 3 1 (1 H , s) ,

7 . 9 4 (2 H , d d , $J = 1 . 5 , 4 . 8 \text{ Hz}$) ,

8 . 6 7 (2 H , d d , $J = 1 . 5 , 4 . 8 \text{ Hz}$) 。

實施例 4 5 : 製備 5 - 甲基 - 2 - 苯基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 8 3)

熔點 : $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

N M R (D M S O - d_6 , δ) :

2 . 0 6 (3 H , s) ,

7 . 4 9 - 7 . 5 9 (3 H , m) ,

7 . 6 4 (2 H , d d , $J = 1 . 5 , 4 . 5 \text{ Hz}$) ,

8 . 1 2 - 8 . 1 5 (2 H , m) ,

8 . 7 2 (2 H , d d , $J = 1 . 5 , 4 . 5 \text{ Hz}$) ,

1 2 . 9 3 (1 H , b s) 。

實施例 4 6 : 製備 5 - 甲基 - 2 - (3 - 苯基丙基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 8 4)

熔點 : $141 - 143^{\circ}\text{C}$ 。

N M R (D M S O - d_6 , δ) :

1 . 9 3 - 2 . 0 3 (2 H , m) ,

裝

訂

線

五、發明說明(88)

- 1 . 9 5 (3 H , s) ,
 2 . 5 5 - 2 . 6 6 (4 H , m) ,
 7 . 1 4 - 7 . 3 0 (5 H , m) ,
 7 . 5 1 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,
 8 . 6 8 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 2 H z) ,
 1 2 . 5 0 (1 H , b s) 。

實施例 4 7 : 製備 5 - 乙基 - 2 - 苯基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 8 5)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

- 1 . 0 9 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) ,
 2 . 4 2 (2 H , q , J = 7 . 5 H z) ,
 7 . 4 8 - 7 . 5 9 (5 H , m) ,
 8 . 0 9 - 8 . 1 2 (2 H , m) ,
 8 . 7 2 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 2 H z) ,
 1 2 . 8 7 (1 H , b s) 。

實施例 4 8 : 製備 5 - 乙基 - 2 - (3 - 苯基丙基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 8 6)

熔點 : 1 6 1 - 1 6 3 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

- 1 . 0 2 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) ,
 1 . 8 9 - 2 . 0 1 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(89)

2 . 3 1 (2 H , q , J = 7 . 5 z) ,
 2 . 5 4 - 2 . 6 6 (4 H , m) ,
 7 . 1 4 - 7 . 2 9 (5 H , m) ,
 7 . 4 3 (2 H , d d , J = 1 . 2 , 4 . 5 H z ,
 8 . 6 7 (2 H , d , J = 1 . 5 , 4 . 8 H z) ,
 1 2 . 5 0 (1 H , b s) 。

實施例 4 9 : 製備 2 - 苯基 - 5 - 丙基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 8 7)

熔點 : 2 7 4 - 2 7 5 °C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

0 . 8 1 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) ,
 1 . 4 9 (2 H , m) ,
 2 . 3 9 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) ,
 7 . 4 8 - 7 . 6 0 (5 H , m) ,
 8 . 1 0 (2 H , d , J = 7 . 2 H z) ,
 8 . 7 2 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,
 1 2 . 9 1 (1 H , b s) 。

實施例 5 0 : 製備 2 - (3 - 苯基丙基) - 5 - 丙基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 8 8)

熔點 : 1 4 8 - 1 4 9 °C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

0 . 7 6 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(90)

1 . 1 4 (2 H , m) , 1 . 9 6 (2 H , m) ,
 2 . 2 7 (2 H , t , J = 7 . 8 H z) ,
 2 . 5 1 - 2 . 6 5 (4 H , m) ,
 7 . 1 3 - 7 . 2 0 (3 H , m) ,
 7 . 2 4 - 7 . 2 9 (2 H , m) ,
 7 . 4 1 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,
 8 . 6 7 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,
 1 2 . 5 1 (1 H , b s) 。

實施例 5 1 : 製備 5 - 丁基 - 2 - 苯基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 9 1)

熔點 : 2 6 9 - 2 7 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

0 . 7 8 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) ,
 1 . 2 1 (2 H , m) , 1 . 4 6 (2 H , m) ,
 2 . 4 2 (2 H , t , J = 8 . 7 H z) ,
 7 . 4 8 - 7 . 6 0 (5 H , m) ,
 8 . 1 1 (2 H , d , J = 7 . 2 H z) ,
 8 . 7 1 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) 。

實施例 5 2 : 製備 5 - 丁基 - 2 - (3 - 苯基丙基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 9 2)

熔點 : 1 4 6 - 1 4 7 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(91)

0 . 7 5 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) ,
 1 . 1 7 (2 H , m) , 1 . 4 0 (2 H , m) ,
 1 . 9 6 (2 H , m) ,
 2 . 4 9 (2 H , t , J = 7 . 2 H z) ,
 2 . 5 0 - 2 . 6 5 (4 H , m) ,
 7 . 1 3 - 7 . 2 0 (3 H , m) ,
 7 . 2 4 - 7 . 2 9 (2 H , m) ,
 7 . 4 2 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,
 8 . 6 7 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,
 1 2 . 5 1 (1 H , b s) 。

實施例 5 3 : 製備 5 - 苄基 - 2 - 甲基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 2 1 1)

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

2 . 3 3 (3 H , s) , 3 . 7 3 (2 H , s) ,
 6 . 9 1 - 6 . 9 9 (2 H , m) ,
 7 . 1 1 - 7 . 2 9 (3 H , m) ,
 7 . 3 5 (2 H , d , J = 4 . 5 H z) ,
 7 . 6 2 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) ,
 1 2 . 6 8 (1 H , b s) 。

實施例 5 4 : 製備 5 - 苄基 - 2 - 苯基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 2 1 2)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明(92)

N M R (D M S O - d₆ , δ) :

7 . 0 4 - 7 . 0 7 (2 H , m) ,
 7 . 1 5 - 7 . 2 6 (3 H , m) ,
 7 . 4 8 - 7 . 5 9 (5 H , m) ,
 8 . 1 3 - 8 . 1 6 (2 H , m) ,
 8 . 6 7 (2 H , d , J = 4 . 8 H z) ,
 1 3 . 0 2 (1 H , b s) 。

實施例 5 5 : 製備 6 - (2 - 乙基吡啶 - 4 - 基) - 2 -
 (3 - 苯基丙基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 2 5 6)

熔點 : 1 3 9 - 1 4 1 ° C 。

N M R (D M S O - d₆ , δ) :

1 . 2 6 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) ,
 2 . 0 6 (2 H , m) ,
 2 . 6 3 - 2 . 7 0 (4 H , m) ,
 2 . 8 2 (2 H , q , J = 7 . 5 H z) ,
 6 . 9 0 (1 H , s) ,
 7 . 1 8 - 7 . 3 0 (5 H , m) ,
 7 . 7 8 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) ,
 7 . 8 4 (1 H , s) ,
 8 . 5 8 (1 H , d , J = 5 . 1 H z) 。

實施例 5 6 : 製備 6 - (2 - 甲氧基吡啶 - 4 - 基) - 2 -
 (3 - 苯基丙基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 2 6 8)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (93)

熔點：179 - 181 °C。

NMR (DMSO - d₆ , δ) :

2 . 0 9 (2 H , m) ,

2 . 6 2 - 2 . 6 7 (4 H , m) ,

3 . 8 9 (3 H , s) , 6 . 8 9 (1 H , s) ,

7 . 1 2 - 7 . 3 8 (5 H , m) ,

7 . 4 1 (1 H , s) ,

8 . 2 7 (1 H , d , J = 5 . 4 H z) ,

1 2 . 5 5 (1 H , b s) 。

實施例 5 7 : 製備 6 - (2 - 甲氧基吡啶 - 4 - 基) - 2 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 2 6 9)

熔點：273 - 274 °C。

NMR (DMSO - d₆ , δ) :

3 . 9 3 (3 H , s) , 7 . 2 4 (1 H , b s) ,

7 . 5 8 (1 H , s) ,

7 . 7 4 (1 H , d , J = 5 . 4 H z) ,

8 . 2 0 (2 H , d , J = 6 . 0 H z) ,

8 . 3 3 (2 H , d , J = 5 . 4 H z) ,

8 . 8 0 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) 。

實施例 5 8 : 製備 6 - (2 - 氯吡啶 - 4 - 基) - 2 - (3 - 苯基丙基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 2 8 3)

熔點：177 - 179 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(94)

NMR (DMSO - d_6 , δ) : 2.06 (2H, m),
 2.63 - 2.70 (4H, m),
 7.02 (1H, s),
 7.18 - 7.31 (5H, m),
 8.02 (1H, dd, $J = 1.5, 5.1$ Hz),
 8.08 (1H, d, $J = 1.5$ Hz),
 8.53 (1H, d, $J = 5.1$ Hz),
 12.63 (1H, bs)。

實施例 59 : 製備 6 - (2 - 氯吡啶 - 4 - 基) - 2 - (吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 284)

熔點 : 179 - 181 °C。

NMR (DMSO - d_6 , δ) :

7.35 (1H, bs),
 8.19 - 8.23 (3H, m),
 8.27 (1H, s),
 8.59 (1H, d, $J = 4.8$ Hz),
 8.81 (2H, dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz)。

實施例 60 : 製備 2 - 甲基 - 6 - (3 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 297)

熔點 : 261 - 263 °C。

NMR (DMSO - d_6 , δ) :

2.38 (3H, s), 6.87 (1H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(95)

7 . 4 3 - 7 . 5 3 (1 H , m) ,
 8 . 3 6 - 8 . 4 0 (1 H , m) ,
 8 . 6 5 - 8 . 6 7 (1 H , m) ,
 9 . 2 0 (1 H , d , J = 2 . 1 H z) ,
 1 2 . 5 7 (1 H , b s) 。

實施例 6 1 : 製備 2 - 苯基 - 6 - (3 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 2 9 8)

熔點 : 2 3 3 - 2 3 6 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

7 . 0 5 (1 H , s) ,
 7 . 5 4 - 7 . 6 0 (4 H , m) ,
 8 . 2 6 - 8 . 3 0 (2 H , m) ,
 8 . 5 2 - 8 . 5 5 (1 H , m) ,
 8 . 6 9 - 8 . 7 2 (1 H , m) ,
 9 . 3 6 (1 H , d , J = 2 . 1 H z) 。

實施例 6 2 : 製備 6 - (3 - 吡啶基) - 2 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 3 0 0)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

7 . 2 3 (1 H , s) ,
 7 . 5 5 - 7 . 5 9 (1 H , m) ,
 8 . 2 3 (2 H , d d , J = 1 . 2 , 4 . 5 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(96)

8.56 - 8.60 (1H, m),

8.71 - 8.74 (1H, m),

8.81 (2H, d, J = 1.5, 4.8 Hz),

9.39 (1H, d, J = 2.1 Hz),

13.03 (1H, bs)。

實施例63：製備2-二甲胺基-6-(3-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物301)

熔點：263 - 266 °C。

NMR (DMSO-d₆, δ)：

3.14 (6H, s), 6.25 (1H, bs),

7.45 - 7.50 (1H, m),

8.34 - 8.37 (1H, m),

8.62 - 8.65 (1H, m),

9.19 (1H, d, J = 1.8 Hz)。

實施例64：製備5-溴-2-苯基6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物233)

令實施例12所獲得之2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(0.61g)溶解於醋酸(3ml)中，隨後加入N-溴琥珀醯亞胺(0.48g)，並於90°C下加熱達1小時。將水加入至該反應混合物中，隨後藉由過濾以分離固體物質。利用水，丙酮及醋酸乙酯沖洗該固體，經乾燥後獲致所欲之化合物。(0.74g)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(97)

產率：93%。

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

NMR (DMSO- d_6 , δ) :

7.51 - 7.65 (3H, m),

7.73 (2H, dd, $J = 1.5, 4.5 \text{ Hz}$),

8.13 (H, d, $J = 7.2 \text{ Hz}$),

8.75 (2H, dd, $J = 1.5, 4.5 \text{ Hz}$),

13.45 (1H, bs)。

利用類似於實施例1所述之方法，製備實施例65至98之化合物。該等化合物之物理性質係如下所述。

實施例65：製備5-氯-2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物230)

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

NMR (DMSO- d_6 , δ) :

7.52 - 7.62 (3H, m),

7.79 (2H, dd, $J = 1.5, 4.5 \text{ Hz}$),

8.12 - 8.16 (2H, m),

8.77 (2H, dd, $J = 1.5, 4.5 \text{ Hz}$),

13.51 (1H, bs)。

實施例66：製備2-胺基-5-氯-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物232)

熔點： $> 300^{\circ}\text{C}$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(98)

N M R (D M S O - d₆ , δ) :

6 . 8 6 (2 H , b s) ,

7 . 5 6 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,

8 . 6 7 (2 H , d d , J = 1 . 5 , 4 . 5 H z) ,

1 1 . 5 9 (1 H , b s) 。

實施例 6 7 : 製備 2 - 苯醯胺基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 7 9)

熔點 : 2 5 7 - 2 5 9 ° C 。

N M R (D M S O - d₆ , δ) :

7 . 2 5 (1 H , b s) , 7 . 2 9 (1 H , s) ,

7 . 6 2 - 7 . 6 7 (2 H , m) ,

7 . 8 0 (1 H , t , J = 7 . 5 H z) ,

8 . 0 2 (2 H , d d , J = 1 . 8 , 4 . 5 H z) ,

8 . 1 2 - 8 . 1 5 (2 H , m) ,

8 . 7 5 (2 H , d d , J = 1 . 8 , 4 . 5 H z) 。

實施例 6 8 : 製備 2 - (2 - 氯苄基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 8 4)

熔點 : 2 6 4 - 2 6 6 ° C 。

N M R (D M S O - d₆ , δ) :

4 . 1 4 (2 H , s) , 7 . 0 0 (1 H , s) ,

7 . 3 1 - 7 . 5 0 (4 H , m) ,

7 . 8 1 (2 H , d , J = 6 . 0 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(99)

8 . 6 4 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) ,

1 2 . 9 1 (1 H , b s) 。

實施例 6 9 : 製備 2 - (1 - 哌啶基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 4 1)

熔點 : 2 6 7 - 2 6 8 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

1 . 5 0 - 1 . 5 9 (6 H , m) ,

3 . 6 7 (4 H , m) , 6 . 2 9 (1 H , s) ,

7 . 8 9 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) ,

8 . 6 2 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) 。

實施例 7 0 : 製備 2 - (4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 4 4)

熔點 : 2 7 5 ° C , 分解 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

2 . 7 7 , 2 . 7 9 (3 H , s) ,

3 . 0 0 - 3 . 2 0 (2 H , m) ,

3 . 4 0 - 3 . 5 8 (4 H , m) ,

4 . 6 2 - 4 . 7 8 (2 H , m) ,

6 . 8 0 (1 H , b r) ,

8 . 4 5 (2 H , d , J = 6 . 6 H z) ,

8 . 9 2 (2 H , d , J = 6 . 6 H z) ,

1 1 . 2 8 (1 H , b r) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (100)

實施例 7 1 : 製備 2 - (二乙胺基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 7 0)

熔點 : 1 9 9 - 2 0 0 °C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

- 1 . 1 5 (6 H , t , J = 7 . 0 H z) ,
- 3 . 6 0 (4 H , q , J = 7 . 0 H z) ,
- 6 . 3 2 (1 H , s) ,
- 7 . 9 3 (2 H , d , J = 5 . 8 H z) ,
- 8 . 6 7 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) 。

實施例 7 2 : 製備 6 - (4 - 氯 - 3 - 吡啶基) - 2 - 苯基嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 3 2 0)

熔點 : 2 8 6 - 2 8 8 °C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

- 7 . 0 9 (1 H , s) ,
- 7 . 5 4 - 7 . 6 9 (4 H , m) ,
- 8 . 2 5 - 8 . 2 8 (2 H , m) ,
- 8 . 6 0 (1 H , d d , J = 2 . 5 , 8 . 4 z) ,
- 9 . 1 9 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) 。

實施例 7 3 : 製備 6 - (4 - 氯 - 3 - 吡啶基) - 2 - (3 - 苯基丙基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 3 2 1)

熔點 : 1 9 4 - 1 9 6 °C 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (101)

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

2 . 0 1 - 2 . 1 1 (2 H , m) ,

2 . 6 2 - 2 . 6 9 (4 H , m) ,

6 . 8 9 (1 H , s) ,

7 . 1 5 - 7 . 3 1 (5 H , m) ,

7 . 6 3 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

8 . 4 4 (1 H , d d , J = 2 . 5 , 8 . 4 H z) ,

9 . 0 5 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) 。

實施例 7 4 : 製備 2 - 苯基 - 6 - (2 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 3 2 6)

熔點 : 2 6 8 - 2 7 1 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

7 . 2 2 (1 H , s) ,

7 . 5 1 - 7 . 6 1 (4 H , m) ,

7 . 9 7 - 8 . 0 3 (1 H , m) ,

8 . 2 8 - 8 . 3 6 (2 H , m) ,

8 . 4 9 (1 H , d , J = 7 . 5 H z) ,

8 . 7 3 (1 H , d , J = 4 . 2 H z) 。

實施例 7 5 : 製備 2 - (3 - 苯基丙基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 3 2 7)

熔點 : 1 6 8 - 1 7 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (102)

2 . 0 3 - 2 . 1 3 (2 H , m) ,
 2 . 6 4 - 2 . 7 1 (4 H , m) ,
 7 . 0 6 (1 H , s) ,
 7 . 1 7 - 7 . 3 3 (5 H , m) ,
 7 . 4 9 - 7 . 5 3 (1 H , m) ,
 7 . 9 4 - 8 . 0 0 (1 H , m) ,
 8 . 2 9 (1 H , d , J = 8 . 1 H z) ,
 8 . 6 9 (1 H , d , J = 3 . 9 H z) ,
 1 2 . 5 5 (1 H , b s) 。

實施例 7 6 : 製備 2 - (3 - 聯苯基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 3 6 9)

熔點 : 2 9 6 - 2 9 8 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

7 . 1 0 (1 H , s) ,
 7 . 4 0 - 7 . 4 7 (1 H , m) ,
 7 . 5 1 - 7 . 5 6 (2 H , m) ,
 7 . 6 2 - 7 . 7 0 (1 H , m) ,
 7 . 8 2 - 7 . 8 5 (2 H , m) ,
 7 . 9 0 - 7 . 9 3 (1 H , m) ,
 8 . 1 4 (2 H , d , J = 5 . 8 H z) ,
 8 . 2 9 - 8 . 3 4 (1 H , m) ,
 8 . 5 3 (1 H , s) ,
 8 . 7 4 (2 H , d , J = 5 . 8 H z) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (103)

實施例 77：製備 2 - (4 - 丙基苄基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 381)

熔點：249 - 252 °C。

NMR (DMSO - d₆ , δ) :

0 . 87 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) ,
 1 . 52 - 1 . 59 (2 H , m) ,
 2 . 52 (2 H , t , J = 7 . 2 H z) ,
 3 . 91 (2 H , s) , 6 . 97 (1 H , s) ,
 7 . 15 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) ,
 7 . 30 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) ,
 7 . 97 (2 H , d , J = 6 . 3 H z) ,
 8 . 69 (2 H , d , J = 6 . 0 H z) ,
 12 . 86 (1 H , b s) 。

實施例 78：製備 2 - (4 - 丁基苄基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 383)

熔點：241 - 243 °C。

NMR (DMSO - d₆ , δ) :

0 . 87 (3 H , t , J = 7 . 2 H z) ,
 1 . 24 - 1 . 31 (2 H , m) ,
 1 . 47 - 1 . 57 (2 H , m) ,
 2 . 53 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) ,
 3 . 91 (2 H , s) , 6 . 96 (1 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (104)

7 . 1 5 (2 H , d , J = 8 . 1 H z) ,
 7 . 3 0 (2 H , d , J = 7 . 8 H z) ,
 7 . 9 6 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) ,
 8 . 6 9 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) ,
 1 2 . 8 5 (1 H , b s) 。

實施例 7 9 : 製備 2 - (N - 苄基 - N - 甲胺基) - 6 -
 (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 4 0 4)

熔點 : 2 2 3 - 2 2 4 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

3 . 1 1 (3 H , s) , 4 . 9 2 (2 H , s) ,
 6 . 4 0 (1 H , s) ,
 7 . 2 4 - 7 . 3 8 (5 H , m) ,
 7 . 9 5 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) ,
 8 . 6 6 (2 H , d , J = 5 . 7 H z) ,
 1 1 . 3 6 (1 H , b s) 。

實施例 8 0 : 製備 2 - 苄基胺基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧
 啶 - 4 - 酮 (化合物 3 9 7)

熔點 : 2 3 0 - 2 3 2 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

4 . 6 1 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) ,
 6 . 3 4 (s , 1 H) , 7 . 1 2 (b r , 1 H) ,
 7 . 2 3 - 7 . 4 1 (m , 5 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (105)

7 . 9 0 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 5 H z , 2 H) ,

8 . 6 5 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 5 H z , 2 H) , 1 1 . 0 2 (b r , 1 H) 。

實施例 8 1 : 製備 2 - (3 , 3 - 二 苯 基 丙 基 胺 基) - 6 - (4 - 吡 啶 基) 嘧 啶 - 4 - 酮 (化 合 物 4 3 8)

熔 點 : 2 2 7 - 2 2 8 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

2 . 3 3 (m , 2 H) ,

4 . 0 4 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) ,

6 . 2 8 (s , 1 H) , 6 . 7 0 (b r , 1 H) ,

7 . 1 6 - 7 . 3 6 (m , 1 0 H) ,

7 . 7 7 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) ,

8 . 6 4 (d d , J = 1 . 2 H z , 6 . 0 H z , 2 H) , 1 0 . 9 3 (b r , 1 H) 。

實施例 8 2 : 製備 2 - (4 - 嗎 啶 基) - 6 - (4 - 吡 啶 基) 嘧 啶 - 4 - 酮 (化 合 物 1 4 2)

熔 點 : 2 8 5 - 2 8 8 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

3 . 7 0 (m , 8 H) , 6 . 4 4 (b r , 1 H) ,

7 . 9 5 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) ,

8 . 6 6 (d d , J = 1 . 5 H z , 6 . 0 H z , 2 H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (106)

) , 1 1 . 4 4 (b r , 1 H) 。

實施例 8 3 : 製備 2 - 環己基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶
- 4 - 酮 (化合物 3 3)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

1 . 2 0 - 1 . 4 0 (m , 3 H) ,

1 . 5 5 - 1 . 7 5 (m , 3 H) ,

1 . 7 8 - 1 . 9 3 (m , 4 H) ,

2 . 6 3 (m , 1 H) , 2 . 9 2 (s , 1 H) ,

7 . 9 9 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 8 H z , 2 H) ,

8 . 7 0 (d d , J = 1 . H z , 4 . 8 H z , 2 H) ,

1 2 . 4 9 (b r , 1 H) 。

實施例 8 4 : 製備 2 - (N - 異丁基 - N - 甲胺基) - 6
- (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 4 4 0)

熔點 : 2 1 2 - 2 1 3 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

0 . 8 9 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H) ,

2 . 0 6 (m , 1 H) , 3 . 1 2 (s , 3 H) ,

3 . 4 6 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) ,

6 . 2 9 (b r , 1 H) ,

7 . 9 3 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) ,

8 . 6 7 (d d , J = 1 . 5 H z , 6 . 0 H z , 2 H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (107)

， 1 1 . 1 0 (b r , 1 H) 。

實施例 8 5 : 製備 2 - 二丙基胺基 - 6 - (4 - 吡啶基)
嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 7 1)

熔點 : 2 0 8 - 2 0 9 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

0 . 9 0 (t , J = 7 . 5 H z , 6 H) ,

1 . 6 0 (m , 4 H) ,

3 . 5 0 (t , J = 7 . 5 H z , 4 H) ,

6 . 3 0 (b r , 1 H) ,

7 . 9 2 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) ,

8 . 6 7 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) ,

1 1 . 2 0 (b r , 1 H) 。

實施例 8 6 : 製備 2 - (3 - 羥基丙基胺基) - 6 - (4
- 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 4 0 1)

熔點 : 2 1 7 - 2 1 9 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

1 . 7 3 (m , 2 H) ,

3 . 4 4 - 3 . 5 3 (m , 4 H) ,

4 . 5 9 (t , J = 5 . 1 H z , 1 H) ,

6 . 3 1 (s , 1 H) , 6 . 6 4 (b r , 1 H) ,

7 . 9 3 (d d , J = 1 . 5 H z , 6 . 0 H z , 2 H) ,
8 . 6 6 (d d , J = 1 . 5 H z , 6 . 0 H z ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (108)

2 H) , 1 0 . 9 4 (b r , 1 H) 。

實施例 8 7 : 製備 2 - (1 - 吡咯烷基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 1 4 0)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

1 . 9 2 (m , 4 H) , 3 . 5 3 (m , 4 H) ,

6 . 2 8 (b r s , 1 H) ,

7 . 9 4 (d d , J = 1 . 5 H z , 6 . 0 H z , 2 H) , 8 . 6 6 (d d , J = 1 . 5 H z , 6 . 0 H z , 2 H) , 1 1 . 1 4 (b r , 1 H) 。

實施例 8 8 : 製備 2 - 環己基胺基 - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 4 3 6)

熔點 : 2 0 3 - 2 0 5 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

0 . 8 0 - 1 . 0 5 (m , 2 H) ,

1 . 0 5 - 1 . 3 5 (m , 3 H) ,

1 . 5 5 - 1 . 8 0 (m , 6 H) ,

3 . 2 5 (m , 2 H) , 6 . 3 0 (s , 1 H) ,

6 . 6 5 (b r , 1 H) ,

7 . 9 1 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 5 H z , 2 H) , 8 . 6 6 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 5 H z , 2 H) , 1 0 . 7 8 (b r , 1 H) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (109)

實施例 89 : 製備 2 - (乙基苯基胺基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 428)

熔點 : 232 - 235 °C。

NMR (DMSO - d₆ , δ) :

1 . 19 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) ,
 2 . 59 (q , J = 7 . 5 H z , 2 H) ,
 6 . 58 (s , 1 H) , 7 . 23 (d , J =
 8 . 4 H z , 2 H) ,
 7 . 60 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) ,
 7 . 95 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) ,
 8 . 71 (d d , J = 1 . 2 H z , 6 . 0 H z , 2 H) ,
 8 . 89 (b r , 1 H) , 10 . 91 (b r , 1 H)
) 。

實施例 90 : 製備 2 - (丁氧基苯基胺基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 434)

熔點 : 207 - 209 °C。

NMR (DMSO - d₆ , δ) :

0 . 94 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) ,
 1 . 42 (m , 2 H) , 1 . 70 (m , 2 H) ,
 3 . 96 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H) ,
 6 . 54 (s , 1 H) ,
 6 . 95 (d , J = 9 . 0 H z , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(110)

7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H),
 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 2H),
 8.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H),
 8.85 (br, 1H), 10.93 (br, 1H)

實施例 91：製備 2-(溴苯基胺基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 421)

熔點：289-291°C。

NMR (DMSO-d₆, δ)：

6.69 (br, 1H), 7.23 (m, 1H),
 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 1H),
 7.65 (m, 1H),
 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 2H),
 8.15 (s, 1H),
 8.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H)。

實施例 92：製備 2-苯基胺基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 168)

熔點：252-253°C。

NMR (DMSO-d₆, δ)：

6.62 (s, 1H),
 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H),
 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (111)

7 . 7 1 (d , J = 7 . 8 H z , 2 H) ,

7 . 9 5 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) ,

8 . 7 1 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) ,

9 . 0 0 (b r , 1 H) ,

1 0 . 9 5 (b r , 1 H) 。

實施例 9 3 : 製備 2 - (3 - 甲氧基苯基胺基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 4 3 0)

熔點 : 1 5 5 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

3 . 7 9 (s , 3 H) ,

6 . 5 9 - 6 . 6 5 (m , 2 H) ,

7 . 0 5 - 7 . 3 0 (m , 3 H) ,

7 . 5 4 (s , 1 H) ,

7 . 9 6 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) ,

8 . 7 1 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) 。

實施例 9 4 : 製備 2 - (3 , 3 - 二苯基丙基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 3 9 6)

熔點 : 2 9 7 - 2 9 9 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

2 . 4 9 - 2 . 5 5 (m , 4 H) ,

4 . 0 5 (m , 1 H) , 6 . 8 6 (s , 1 H) ,

7 . 1 0 - 7 . 2 0 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (112)

7 . 2 6 - 7 . 3 7 (m , 8 H) ,
 7 . 9 7 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 5 H z , 2 H) ,
 8 . 6 9 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 5 H z ,
 2 H) 。

實施例 9 5 : 製備 2 - (2 - 萘基甲基) - 6 - (4 - 吡
 啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 9 7)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

4 . 1 5 (s , 2 H) , 6 . 9 9 (s , 1 H) ,
 7 . 4 8 - 7 . 5 2 (m , 2 H) ,
 7 . 5 8 (d , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) ,
 7 . 8 7 - 7 . 9 2 (m , 4 H) ,
 7 . 9 6 (d d , = 1 . 5 z , 4 . 5 H z , 2 H) ,
 8 . 6 8 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 5 H z , 2 H) ,
 1 2 . 9 6 (b r , 1 H) 。

實施例 9 6 : 製備 2 - (3 - 苯基苄基) - 6 - (4 - 吡
 啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 3 7 9)

熔點 : 2 3 4 - 2 3 7 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

4 . 0 5 (s , 2 H) , 6 . 9 9 (s , 1 H) ,
 7 . 3 7 - 7 . 5 6 (m , 6 H) ,
 7 . 6 7 (d d , J = 1 . 2 H z , 6 . 0 H z , 2 H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (113)

) , 7 . 7 4 (s , 1 H) ,

7 . 9 8 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 5 H z , 2 H) , 8 . 6 8 (d d , J = 1 . 5 H z , 4 . 5 H z , 2 H) , 1 2 . 9 1 (b r , 1 H) 。

實施例 9 7 : 製備 2 - (4 - 羥基苯基) - 6 - (4 - 吡啶基) 嘧啶 - 4 - 酮 (化合物 4 1 6)

熔點 : > 3 0 0 ° C 。

N M R (D M S O - d ₆ , δ) :

6 . 8 7 (d , J = 8 . 7 H z , 2 H) ,

6 . 9 6 (s , 1 H) ,

8 . 0 5 - 8 . 1 4 (m , 4 H) ,

8 . 6 9 (d d , J = 1 . 5 H z , 6 . 0 H z , 2 H) , 1 0 . 2 5 (b r , 1 H) ,

1 2 . 6 6 (b r , 1 H) 。

測試實施例 : 本發明之藥物拮抗由牛大腦 T P K 1 所進行之 P - G S 1 磷酸化的抑制活性

含有 1 0 0 m M M E S - N a O H (p H 6 . 5) , 1 m M 醋酸鎂 , 0 . 5 m M E G T A , 5 m M β - 氫硫基乙醇 , 0 . 0 2 % Tween 20 , 1 0 % 甘油 , 1 2 μ g / ml P - G S 1 , 4 1 . 7 μ M [γ - ³²P] A T P (6 8 k B q / ml) , 牛大腦 T P K 1 及表中所示之化合物的混合物 (最終混合物含有 1 . 7 % D M S O

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (114)

，其係源自於測試化合物溶液，其製備時存有 1 0 % D M S O) 係用於充作反應系統。藉由加入 A T P 以起始磷酸化反應，於 2 5 ° C 下進行該反應達 2 小時，隨後於冰浴中藉由加入 2 1 % 過氯酸以中止該磷酸化反應。離心 (於 1 2 , 0 0 0 r p m 下) 該反應混合物達 5 分鐘，利用 P 8 1 紙 (Whatmann) 進行吸附，隨後利用 7 5 m M 磷酸沖洗該紙 4 次，利用水沖洗該紙 3 次，及利用丙酮沖洗該紙 1 次。令該紙乾燥，並利用液體閃蒸計數器測量殘餘之放射活性。其結果係示於下表中。測試化合物係顯著地抑制由 T P K 1 所進行之 P - G S 1 磷酸化反應。該結果強烈地建議本發明之藥物抑制 T P K 1 活性，因而抑制 A β 之神經毒性和 P H F 之生成，以及本發明之藥物能有效地預防及 / 或治療 Alzheimer 疾病及上述之疾病。

表 2

| 實施例 | (化合物編號) | IC ₅₀ (μ M) |
|-----|---------|-----------------------------|
| 1 | (125) | 2.3 |
| 2 | (1) | 3.0 |
| 5 | (4) | 2.1 |
| 6 | (5) | 1.3 |
| 7 | (6) | 2.4 |
| 12 | (35) | 1.8 |
| 14 | (38) | 4.0 |
| 15 | (39) | 2.2 |
| 16 | (40) | 4.8 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (115)

| | | |
|----|-------|------|
| 19 | (51) | 8.7 |
| 22 | (60) | 6.2 |
| 24 | (64) | 5.3 |
| 27 | (75) | 3.3 |
| 28 | (77) | 1.3 |
| 29 | (78) | 1.4 |
| 31 | (80) | 2.9 |
| 33 | (86) | 5.5 |
| 35 | (93) | 8.9 |
| 36 | (94) | 0.50 |
| 37 | (124) | 3.8 |
| 38 | (126) | 1.8 |
| 42 | (150) | 7.6 |
| 43 | (157) | 5.7 |
| 44 | (169) | 3.7 |
| 68 | (84) | 1.3 |
| 69 | (141) | 2.5 |
| 71 | (170) | 1.1 |
| 79 | (404) | 2.8 |
| 80 | (397) | 1.1 |
| 82 | (142) | 4.3 |
| 83 | (33) | 2.8 |
| 84 | (440) | 1.1 |
| 85 | (171) | 0.96 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (116)

| | | |
|----|-------|------|
| 86 | (401) | 10 |
| 87 | (140) | 2.6 |
| 88 | (436) | 1.4 |
| 89 | (428) | 2.3 |
| 90 | (434) | 6.3 |
| 91 | (421) | 1.6 |
| 92 | (168) | 1.6 |
| 93 | (430) | 1.8 |
| 96 | (379) | 0.77 |
| 97 | (416) | 1.7 |

配方組成物

(1) 藥片

藉由一般之方法混合下述之成份，並利用慣用之設備進行擠壓。

| | |
|------------|-------|
| 實施例 1 之化合物 | 30mg |
| 結晶纖維素 | 60mg |
| 玉米澱粉 | 100mg |
| 乳糖 | 200mg |
| 硬脂酸鎂 | 4mg |

(2) 軟膠囊

藉由一般之方法混合下述之成份，並將其填充至軟膠囊中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (117)

| | |
|------------|-------|
| 實施例 1 之化合物 | 30mg |
| 橄欖油 | 300mg |
| 卵磷脂 | 20mg |

(3) 非經腸製劑

藉由一般之方法混合下述之成份，以製備注射用製劑，填充於 1 ml 小玻璃瓶中。

| | |
|-------------|------|
| 實施例 27 之化合物 | 3mg |
| 氯化鈉 | 4mg |
| 注射用蒸餾水 | 1 ml |

產業利用性

本發明之化合物具有 T P K 1 抑制活性，用於充作藥物之活性成份以預防及／或治療由 T P K 1 之不正常增高活化所導致之疾病，諸如 Alzheimer 氏疾病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

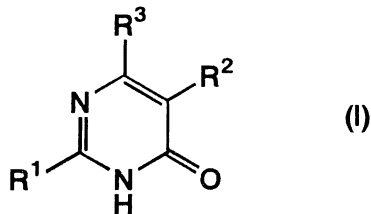
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 嘧啶酮衍生物)

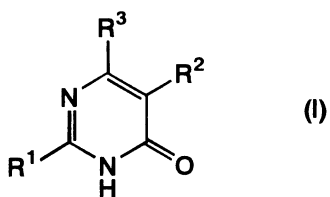
本發明關於一種式 (I) 所示之嘧啶酮衍生物或其鹽類：



其中 R¹ 係烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，及其類似基團；R² 係氫原子，羥基，烷基，烯基，及其類似基團；且，R³ 係吡啶基；及，關於一種包含該衍生物或其鹽類以充作活性成份之藥物，其係用於預防及／或治療由τ蛋白質激酶 1 過度活化所導致之疾病，諸如 Alzheimer 氏疾病。

英文發明摘要(發明之名稱： Pyrimidone derivatives)

A pyrimidone derivative represented by formula (I) or a salts thereof:



wherein R¹ represents an alkyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, a cycloalkyl group, an aryl group and the like; R² represents a hydrogen atom, hydroxyl group, an alkyl group, an alkenyl group and the like, R³ represents a pyridyl group, and a medicament comprising said derivative or a salt thereof as an active ingredient which is used for preventive and/or therapeutic treatment of a disease caused by tau protein kinase 1 hyperactivity such as Alzheimer disease.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

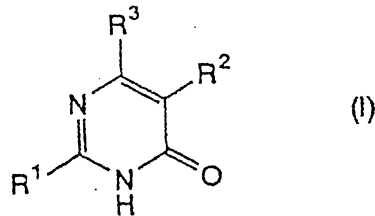
附件：

第 88116437 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 94 年 6 月 1 日修正

1. 一種用於預防及／或治療由 τ 蛋白質激酶 1 過度活化所導致之疾病或神經退化疾病的藥學組成物，其包含充作有效成份之物質，該物質係選自式 (I) 所示之嘧啶酮衍生物或其鹽類：



其中

R^1 係 $C_1 - C_{18}$ 烷基，經一個 $C_6 - C_{14}$ 芳基（其可經一個 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、一或二個鹵素原子或苯基所取代）、吡啶基或噻吩基取代之 $C_1 - C_{10}$ 烷基， $C_3 - C_8$ 環烷基，可經一或二個鹵素原子、一個 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、氰基、硝基、三氟甲基、二（ $C_1 - C_6$ 烷基）胺基、 $C_1 - C_6$ 烷基、苯基、羥甲基或羥基取代之 $C_6 - C_{14}$ 芳基，吡啶基、吡嗪基、吡咯烷基、哌啶基、嗎啉基、4-甲基-1-哌嗪基，或 $-N(R^4) - W - R^5$ 所示之基團，其中 R^4 和 R^5 各別係氫原子，可經苯基、羥基或 $C_3 - C_6$ 環烷基取代之 $C_1 - C_6$ 烷基（其中該苯基可經一個 $C_1 - C_6$ 烷基、一或二個鹵素原子、一個胺烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基取代）， $C_3 -$

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

六、申請專利範圍

C₈環烷基，或可經一或二個鹵素原子、一個 C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基取代之苯基，且 W 係單鍵或羰基；

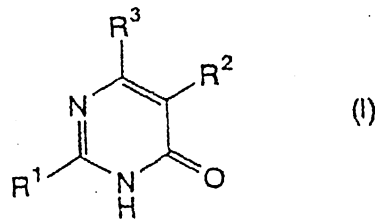
R² 係氫原子，鹵素原子，或可經苯基取代之 C₁-C₆烷基；及

R³ 係可經一個鹵素原子、C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基取代之 4-吡啶基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該疾病係選自阿茲海默氏症、局部缺血性腦血管意外、唐氏徵候群、因大腦澱粉樣血管病所導致之大腦出血、進行性核上性麻痺、亞急性硬化性全腦炎性帕金森氏徵候群、腦炎後之帕金森氏徵候群、拳擊性腦炎、關-帕金森氏-癡呆複合徵候群、路易 (Lewy) 體疾病、匹克氏 (Pick's) 疾病、皮質基底性退化症及額顳骨性癡呆。

3. 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該物質為一種 τ 蛋白質激酶 1 抑制劑。

4. 一種式 (I) 所示之嘓啶酮衍生物或其鹽類：



其中

R¹ 係 C₃-C₁₀烷基，經苯基、萘基、吡啶基或噻吩基取代之 C₁-C₁₀烷基 (其中該苯基或萘基可經一個 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、一或二個鹵素原子或苯基取代)，C₃-C₈環烷基，苯基或萘基 (其可經一

六、申請專利範圍

或二個鹵素原子、一個 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、氰基、硝基、三氟甲基、二 ($C_1 - C_6$ 烷基) 胺基 - $C_1 - C_6$ 烷基、苯基或羥基所取代)，吡嗪基，吡咯烷基，哌啶基，嗎啉基，4 - 甲基 - 1 - 哌嗪基，或 - N (R^4) - W - R^5 所示之基團，其中 R^4 和 R^5 各別係氫原子， $C_1 - C_6$ 烷基 (其可經苯基、羥基或 $C_3 - C_6$ 環烷基所取代)，或苯基 (其可經一或二個鹵素原子、一個 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基取代)，且 W 代表一個單鍵或羰基，唯其先決條件為 R^4 與 R^5 不同時為氫原子，或不同時為甲基；

R^2 係氫原子、鹵素原子或 $C_1 - C_4$ 烷基 (其可經苯基取代)；且

R^3 係 4 - 吡啶基 (其可經一個鹵素原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基) 取代；

但不包括具有以下基團之式 (I) 化合物：

a. R^1 為 3, 5 - 二甲基苯基， R^2 為氰基且 R^3 為 4 - 吡啶基，

b. R^1 為胺基， R^2 為氫原子且 R^3 為 4 - 吡啶基，

c. R^1 為二甲基胺基， R^2 為氫原子且 R^3 為 4 - 吡啶基，

d. R^1 為胺基， R^2 為碘原子或溴原子且 R^3 為 4 - 吡啶基，

e. R^1 為 4 - 吡啶基， R^2 為氫原子且 R^3 為 4 - 吡啶基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

f. R^1 為二甲基胺基， R^2 為甲基且 R^3 為 4-吡啶基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之嘧啶酮衍生物或其鹽類，其中 R^1 係 $C_3 - C_{10}$ 烷基，經苯基或萘基取代之 $C_1 - C_{10}$ 烷基（其中該苯基或萘基可經 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、鹵素原子或苯基取代）， $C_3 - C_8$ 環烷基，苯基或萘基（其可經鹵素原子、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、氰基、硝基、三氟甲基、二（ $C_1 - C_6$ 烷基）胺基 - $C_1 - C_6$ 烷基、苯基或羥基所取代），吡嗪基，吡咯烷基，哌啶基，嗎啉基，4-甲基-1-哌嗪基，或 $-N(R^4) - W - R^5$ 所示之基團，其中 R^4 和 R^5 各別係氫原子， $C_1 - C_6$ 烷基（其可經苯基、羥基或 $C_3 - C_6$ 環烷基所取代），或苯基（其可經一個鹵素原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基取代），且 W 係單鍵或羰基； R^2 係氫原子、鹵素原子或 $C_1 - C_4$ 烷基；且 R^3 係 4-吡啶基，其可經一個鹵素原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基取代。

6. 如申請專利範圍第 5 項之嘧啶酮衍生物或其鹽類，其中 R^1 為正丁基，經苯基或萘基取代之甲基（其中苯基或萘基可經 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、鹵素原子或苯基取代），或經苯基取代之正丙基或苯基或萘基（其可經羥基取代），或 $-N(R^4) - W - R^5$ 所示之基團，其中 R^4 係氫原子， R^5 係 $C_1 - C_6$ 烷基（其可經苯基、羥基或 $C_3 - C_6$ 環烷基所取代），或苯基（其可經

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

六、申請專利範圍

一個鹵素原子、 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_1 - C_6$ 烷氧基取代)
，或 R^4 與 R^5 各獨立為 $C_1 - C_6$ 烷基，唯其先決條件為
， R^4 與 R^5 不同時為甲基；且「W」表示一單鍵；

R^2 係氫原子、鹵素原子或 $C_1 - C_4$ 烷基；且

R^3 係 4 - 吡啶基，其可經鹵素原子、 $C_1 - C_6$ 烷基
或 $C_1 - C_6$ 烷氧基取代。

7. 如申請專利範圍第 4 至 6 項中任一項之嘧啶酮衍
生物或其鹽類，其中 R^2 係氫原子。

8. 如申請專利範圍第 4 至 6 項中任一項之嘧啶酮衍
生物或其鹽類，其中 R^3 係 4 - 吡啶基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂