

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： P31-26748

※ 申請日期： P3, P. 3

※IPC 分類： C07D 213/72,
A61K 31/505,

A61P 35/00

一、發明名稱：(中文/英文)

CF3-取代嘧啶之選擇性合成

SELECTIVE SYNTHESIS OF CF3-SUBSTITUTED PYRIMIDINES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞產品公司

PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

J 崔佛 盧

LUMB, J. TREVOR

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

EASTERN POINT ROAD GROTON, CONNECTICUT 06340, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 約翰 查理斯 凱斯
KATH, JOHN CHARLES
2. 丹尼爾 泰勒 理奇特
RICHTER, DANIEL TYLER
3. 麥克 約瑟夫 盧茲歐
LUZZIO, MICHAEL JOSEPH

國 籍：(中文/英文)

- 1.~3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年09月05日；60/500,733

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

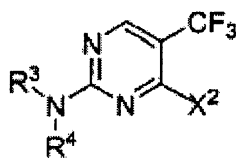
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

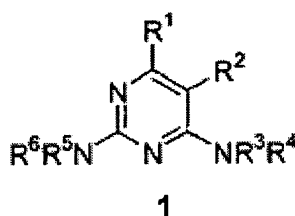
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製造下式之化合物之方法，



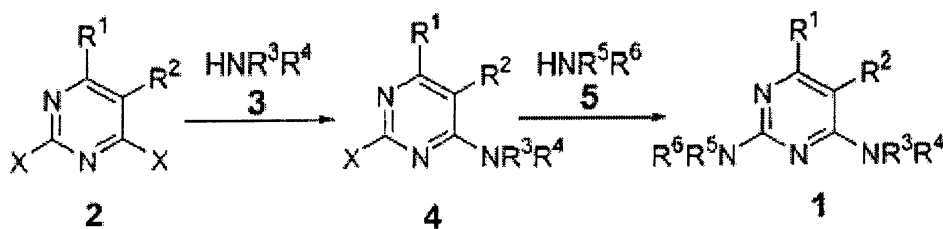
其中 X¹、X²及 R³-R⁴如本文所定義。

【先前技術】



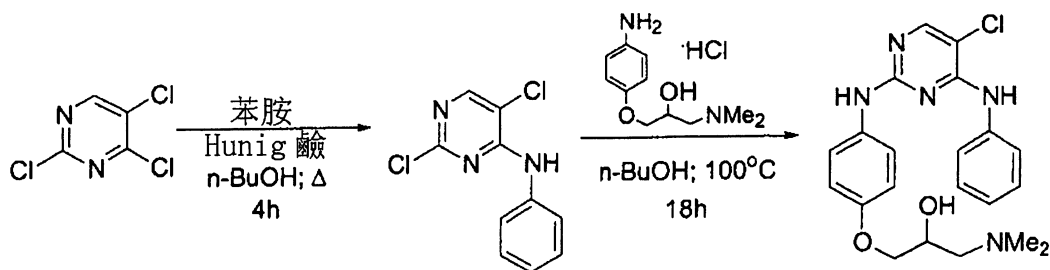
2,4-二胺基嘧啶部分(1)係多種生物活性類藥物分子之共同組份。吾人已發現嘧啶衍生物適用於哺乳動物中異常細胞生長(例如癌症)之治療。通常以嘧啶中間體2(其中"X"係離去基團；最通常為鹵素)及1當量之胺3，HNR³R⁴(見以下流程1)起始來合成此等部分。對於涉及式2之嘧啶及式3之胺之反應之大多數而言，已為吾人所熟知：此首次胺加成較佳(或僅僅)發生在更高反應性嘧啶4-位置(Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines, 第52卷, Wiley, New York 1994, p.371.)以提供中間體4。影響此初始胺加成之選擇性之主要因素係與存在於嘧啶2及胺3兩者中之取代基相關聯之立體電子效應(stereoelectronic effect)及影響程度更小之反應溶劑。隨後4及第二胺(5)之加熱提供了所要之2,4-二胺基嘧啶1。

流程 1



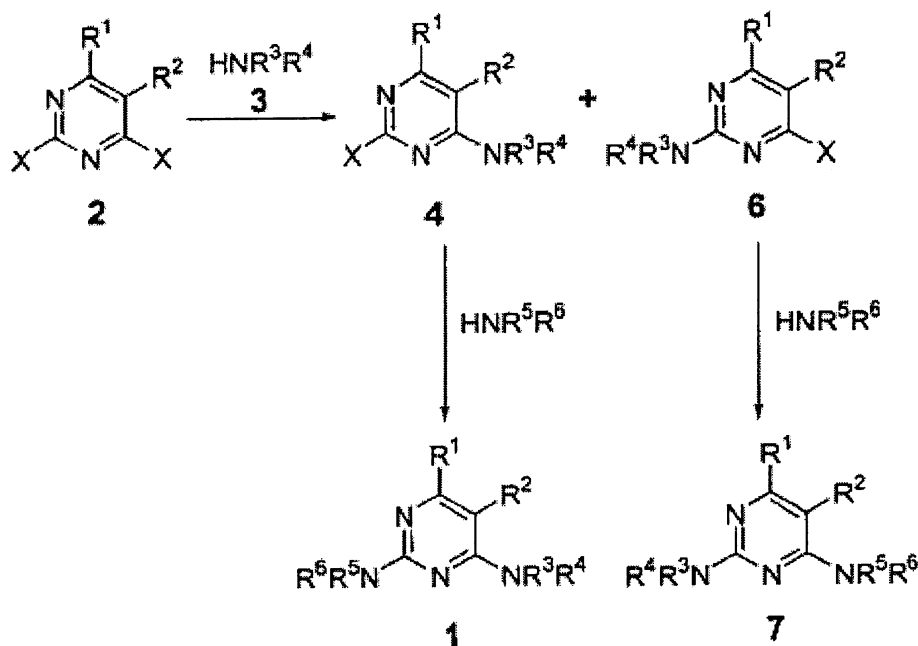
上述化學之代表性實例見於 WO00391901 中且強調於流程 2 中。利用此一般合成流程之其它實例包括 Montebugnoli 等人，Tetrahedron 2002, (58), p. 2147. Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines, 第 52 卷, Wiley, New York 1994, pp. 371-417。選擇性胺加成至 2,4-二氯-5-羧基醯胺基嘧啶描述於 WO 02/04429 中。選擇性胺加成至 2,4-二氯-5-鹵化嘧啶描述於 WO 01/65655 中。

流程 2



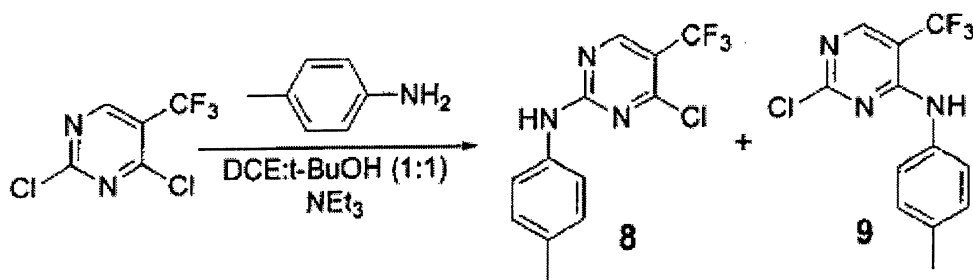
儘管存在許多一般實例，於該等實例中特異性嘧啶(2)、胺(3)或反應條件提供 2-氯-4-胺基-嘧啶(4)及異構體 2-胺基-4-氯-嘧啶(6)(流程 3)之非選擇性混合物，但是不僅歸因於其無選擇性(及其對總產量之影響)且因為所得異構體之分離通常極其困難，所以此等反應具有有限之實用性。通常需要製備 HPLC 作為單獨分離純異構體(4 及 6)之裝置，接著該等純異構體可以進一步分別轉化為化合物，例如 1 或其異構體 7。

流程 3



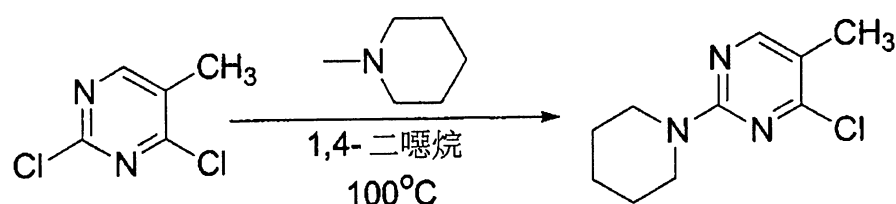
提供異構體之混合物之該反應之實例係加成 4-甲基-苯胺至 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶(流程 4)。該缺電子嘧啶具有胺加成至嘧啶 2-位置之輕微偏好。粗反應混合物之 HPLC 分析顯示 (4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-對-甲苯基-胺(8)及 (2-氯-5-三氟甲基-嘧啶-4-基)-對-甲苯基-胺(9)之 1.4 比 1 之混合物。非選擇性胺加成至 2,4-二鹵代嘧啶之其他實例描述於 *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, 第 52 卷, Wiley, New York 1994, pp. 371-417. Luo 等人 *Tetrahedron Lett.* 2002, (43) p. 5739. Yoshida 等人 *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry*, 1992 (7) p. 919。EP 647639 描述了六氫吡啶加成至 2,4-二氯嘧啶。

流程 4



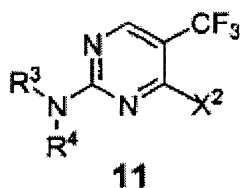
僅有少數非常特異性之實例與上述反應形成對比，於該等實例中胺(3)以一選擇性方式加成至式2之嘓啶以較佳提供2-胺基-4-氯-嘓啶6。該類型反應之最顯著實例係加成N-甲基六氫吡啶至2,4-二氯-5-甲基嘓啶以提供4-氯-5-甲基-2-六氫吡啶基嘓啶(流程5)，其見於Yoshida等人J. Chem. Soc, Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry, 1992 (7) p.919。在該狀況下，5-甲基取代基作用於嘓啶之空間效應結合胺親核試劑係第三(而非第一或第二)胺之事實規定六氫吡啶選擇性加成至嘓啶2-位置。

流程 5



【發明內容】

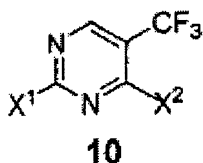
已驚人的發現：藉由加成Lewis酸至反應媒介中，吾人可選擇性加成胺官能度至CF₃取代嘓啶環之C-2位置。因此，本發明係關於一種製造式11之化合物之方法，



其中 X^2 為離去基團，例如鹵化物、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯、全氟烷基磺酸酯、芳基亞磺酸酯或烷基亞磺酸酯；且

R^3 及 R^4 為獨立選自由氫、芳族基及脂族基組成之群之取代基；或結合在一起 $-NR^3R^4$ 可形成 4 至 11 員之芳族環或脂族環；

其中該方法包含在 Lewis 酸及非親核鹼存在下使式 10 之化合物與式 3 (HNR^3R^4) 之胺反應以形成式 11 之化合物，



其中 X^1 為離去基團，例如鹵化物、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯、全氟烷基磺酸酯、芳基亞磺酸酯或烷基亞磺酸酯。

在一較佳實施例中，胺 3 為芳族胺且使用相對於嘓啉 10 之量的 0.25-10 當量之 Lewis 酸，且較佳使用相對於嘓啉 10 之 0.5-3.0 當量之 Lewis 酸。

在另一較佳實施例中，胺 3 為脂族胺且使用相對於嘓啉 10 之量的 0.5-10 當量之 Lewis 酸，且較佳使用相對於嘓啉 10 之 1-4 當量之 Lewis 酸。

在一更佳實施例中， X^1 及 X^2 相同或相異且各自獨立為鹵化物，且 Lewis 酸為鋅鹽或鎂鹽。

在最佳實施例中， X^1 及 X^2 為鹵化物且 Lewis 酸為鹵化鋅。

藉由本發明之方法製備之化合物包括式11之化合物之所有立體異構體(例如,順式及反式異構體)及所有光學異構體(例如,R及S對映體)以及該等異構體之外消旋、非對映異構體及其它混合物。

藉由本發明之方法製備之化合物及鹽可以數種互變異構形式存在,包括烯醇及亞胺形式、及酮及烯胺形式以及其幾何異構體及混合物。所有該等互變異構形式之製備包括在本發明範圍內。互變異構體作為一組互變異構體之混合物存在於溶液中。以固態形式存在時,通常某一互變異構體起主要作用。雖然也許已經描述某一互變異構體之製備,但是本發明包涵本化合物之所有互變異構體之製備。

本發明亦包括本發明之阻轉異構體之製備。阻轉異構體係指能夠分離成旋轉受限制異構體之式11化合物。

藉由本發明之方法製備之化合物可含有類烯烴雙鍵。在該等鍵存在時,該等化合物作為順式及反式組態及其混合物存在且本發明涵蓋了該等化合物之製備。

如本文所用,術語"芳族",且特定而言,"芳基"係指如本文所定義之芳基或雜芳基。

此外,"芳族胺"或"芳族胺基"係指任何結合於至少一個屬於芳基或雜芳基一部分的 sp^2 碳原子之胺或胺基。即使胺基氮原子除結合於一 sp^2 碳原子外還結合於氫或 sp^3 碳原子,胺或胺基亦可稱作芳族胺或芳族胺基。因此,例如,儘管存在各個胺基氮原子連接於非芳族取代基之事實,-HN(C₆-C₁₀)芳基及-N((C₁-C₆)烷基)((C₆-C₁₀)芳基)均係指如

本文所定義之芳族胺基。

術語"芳基"係指芳族基，例如苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基及其類似物。"芳基"基團可視情況經1至3個如本文所定義之適當取代基取代。"芳基"亦指稠合於非芳族雜環之苯基。該等基團之實例包括但不侷限於視情況經1至3個適當取代基取代之2-酮基-吡啶基、二氫苯并吡喃基、吡啶基及2-酮基-3,4-二氫喹啉基(dihydroquinoliny)。

如本文所用，術語"雜芳基"係指芳族雜環基，該基通常環中具有一選自O、S及N之雜原子，其中該芳族雜環基可經高達三個如本文所定義之適當取代基取代。除該一雜原子外，芳族雜環基可視情況在環中具有高達4個N原子。雜芳基之實例包括但不侷限於吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，噻吡基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、噁唑基(例如，1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、噻唑基(例如，1,2-噻唑基、1,3-噻唑基)、吡唑基、四唑基、三唑基(例如，1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如，1,2,3-噁二唑基)、噻二唑基(例如，1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、異喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡啶基及其類似物；可視情況經1至3個適當取代基取代。或者，上述雜芳基之任何環碳、-CH-可被選自-C=O或-SO₂之基團置換。"雜芳基"亦指稠合於非芳族雜環之上述雜芳基之一。該等基團之實例包括但不侷限於1,3-二氫-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮，3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮，1,3-二氫-吡咯并[2,3-b]吡啶及3,4-二氫-2H-吡喃並[2,3-b]吡啶。

"脂族基"係指如本文所定義之烷基、環烷基、雜環烷基。脂族基可經高達三個如本文所定義之適當取代基取代。

如本文所用，術語"脂族胺"或"脂族胺基"係指任何胺或胺基，其中該胺或胺基氮原子係結合在屬於烷基、環烷基或雜環烷基一部分的 sp^3 碳原子上。脂族胺基可經高達三個如本文所定義之適當取代基取代。

術語"烷基"係指 C_1 - C_{10} 直鏈或支鏈烷基(諸如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基等)，其可視情況經1至3個如本文所定義之適當取代基取代。

術語"環烷基"或"環基"係指 C_3 - C_{12} 單環、雙環或三環碳環(諸如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環戊烯基、環己烯基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[3.2.1]辛烷基及雙環[5.2.0]壬烷基等)，其可視情況經1至3個如本文所定義之適當取代基取代。雙環或三環物質可為稠合、橋接或螺環。因此，如本文所定義，"環烷基"或"環基"基團之實例包括但不侷限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環己烯基、雙環[2.2.1]庚烷基、雙環[3.2.1]辛烷基、雙環[3.1.0]己基及螺[2.4]庚基。

術語"雜環烷基"或"雜環基"或"雜環"係指單環、雙環或三環基團，其含有3至9個碳原子及1至4個選自-N、-NR、-O-、-S-、-SO或-SO₂之雜原子，其中環基可視情況經1至3個如本文所定義之適當取代基取代。雙環或三環物質可為稠合、橋接或螺環。該等基團之實例包括但不侷限於氮呔、

吡咯啉基、六氫吡啶基、嗎福啉基、六氫吡口井基、四氫呋喃基、氧坦基、硫嗎福啉基、吡啶喹寧環基、5-吡-螺[2.4]庚基及3-吡-雙環[3.1.0]己基。

如本文所用，術語"鹵素"包括氟、氯、溴或碘，或氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。

如本文所用，術語"羰基"或"(C=O)"(如諸如烷基羰基、烷基-(C=O)-或烷氧基羰基之短語中所用)係指>C=O部分與第二部分如烷基或胺基(即鹽胺基)相連接。

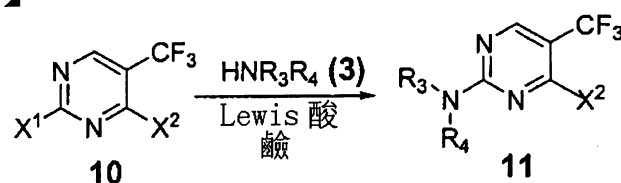
當-NR³R⁴或-NR⁵R⁶總括在一起形成環胺時，該胺可為單環、雙環或三環，其包含3至9個碳原子及0至3個選自-N、-O-、-S-、-SO或-SO₂之雜原子(不包含-NR³R⁴或-NR⁵R⁶中之氮原子)。該環胺可視情況經1至3個如本文所定義之適當取代基取代。雙環或三環物質可為稠合、橋接或螺環。該等環胺之實例包括但不侷限於嗎福啉、吡環丁烷基、六氫吡啶、六氫吡啶、吡咯啉、吡啶、硫嗎福啉。

"適當取代基"係用以意謂化學或醫藥學上可接受之官能基。上述芳基、雜芳基、烷基、環烷基、雜環烷基之該等適當取代基可由熟悉此項技術者進行一般描述。該等適當取代基之說明性實例包括但不侷限於氫、鹵基、全氟烷基、全氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、羥基、酮基、烷硫基、芳硫基、烷基磺基、芳基磺基、雜芳基磺基、烷基磺酸酯基、芳基磺酸酯基、全氟烷基磺酸酯基、烷氧基、芳基或雜芳基、環烷基或雜環烷基、芳氧基或雜芳氧基、芳烷基或雜芳烷基、芳烷氧基或雜芳烷氧基、HO-(C=O)-

基、胺基、烷基-及二烷基胺基、胺基甲醯基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、磺醯胺基、烷基磺醯胺基、二烷基磺醯胺基、醯胺基、N-醯基、芳基羰基、芳氧基羰基及其類似物。亞甲基亦可用於取代羰基(C=O)。熟悉此項技術者將瞭解許多取代基可經額外取代基取代。

如本文所用之"實施例"係指化合物之特異性分組或形成不連續亞屬之用途。該等亞屬可根據一特定取代基例如特異性R³或R⁴基團來辨識。其它亞屬可根據多種取代基之組合來辨識，例如其中R³為氫且R⁴為可視情況經-(C₃-C₁₀)環基取代之(C₁-C₆)烷基之所有化合物。

【實施方式】



X=離去基團

式11之化合物可藉由嘓啶10與第一或第二胺親核試劑(3)於Lewis酸及非親核鹼存在下於有機溶劑或溶劑混合物中反應而製備。嘓啶10承載之適合置換之離去基團(X¹, X², 其可相同或相異)包括但不侷限於鹵化物、磺酸酯及亞磺酸酯。較佳各個離去基團均係鹵化物。在一更佳實施例中, 鹵化物係氯化物。適當第一及第二胺親核試劑包括上述之芳族胺、脂族胺或環胺。Lewis酸包括但不侷限於Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag、Na、K、Ca、Ba、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、In、Zr、Sm及Cu之鹽。在一較佳實施例中, Zn、

Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag及Cu之鹽受青睞。最佳使用Zn或Mg鹽作為Lewis酸。為實現選擇性胺加成所必需的相對於之嘧啶10之Lewis酸之適當當量數，當胺親核試劑為芳族時係介於自0.25-10當量(且較佳0.5-3當量)範圍內，或當胺為脂族胺(或為能夠與Lewis酸形成多牙配位基之芳族胺)時係介於0.5-10當量(且較佳1-4當量)範圍內。適當有機溶劑包括但不侷限於四氫呋喃、1,2-二氯乙烷、第三-丁醇、醚、二氯甲烷、乙腈、甲醇、乙醇、2-丙醇、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、氯仿、乙酸乙酯或其混合物，較佳係鹵化溶劑及醇溶劑之混合物。適當非親核鹼包括但不侷限於三乙胺、N,N-二異丙基-乙胺、二氮雜-雙環十一碳烯(DBU)或樹脂結合鹼例如MP-碳酸酯。此過程之溫度介於自-30°C至50°C範圍內；該反應較佳在0°C至室溫下進行。

該反應可以單一步驟或以幾個連續步驟進行，其對反應總產量或反應選擇性無任何不良效應。

式11之化合物在與第一或第二胺 HNR^5R^6 (5)相組合時可適用於式12之化合物之製備，式12之化合物中 R^5 及 R^6 獨立代表氫、芳族基或脂族基，或總括而言， NR^5R^6 可形成4至11員芳族環或脂族環。或者，式11之化合物可藉由分別加成氧或硫親核試劑而適用於式13a或13b之化合物之製備。式11之化合物(其中X係鹵化物或全氟烷基磺酸酯)亦可經由鈀催化碳-碳鍵之形成而適用於製備式14或15a/b之化合物，其中 R^7 係芳族基或脂族基。

非另有說明，否則使用如下一般條件。所用之管柱係 ZORBAX RXC18 柱 (由 Hewlett Packard 製造)，其長為 150 mm 且內直徑為 4.6 mm。樣本在 Hewlett Packard-1100 系統上進行處理。使用梯度溶劑法，該方法使用 100% 乙酸銨/乙酸緩衝液 (0.2 M) 直至 100% 乙腈而進行歷經 10 分鐘。然後該系統使用 100% 乙腈 1.5 分鐘，再使用 100% 緩衝溶液 3 分鐘來進行洗滌循環。此期間之流速係恒定 3 mL/分鐘。

實例 1

2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶之製備：

5-三氟甲基尿嘧啶 (250 g, 1.39 mol) 及 氯氧化磷 (655 ml, 6.94 mol, 5 當量) 裝入一 3L 四頸燒瓶中，該燒瓶配備頂置式攪拌器、回流冷凝器、添加漏斗及內熱電偶。當濃磷酸 (85 重量%，9.5 mL, 0.1 當量) 以一份式加入漿狀物中而產生適度放熱時，內含物維持於氮氣氛中。然後，經 15 分鐘以使得在添加結束時反應內部溫度達到 85 至 90°C 之速率逐滴加入二異丙基乙胺 (245 mL, 1.39 mol, 1 當量)。胺加成結束時反應混合物係均質淺橘黃色溶液。開始加熱且維持橘黃色溶液在 100°C 下歷經 20 h，此時反應混合物之 HPLC 分析說明起始原料已消耗。移除外部加熱且燒瓶內含物冷卻至 40°C，且然後將其逐滴加入 3N HCl (5 L, 10 當量) 及二乙醚 (2 L) 已冷卻之混合物中，並保持驟冷罐溫度介於 10 至 15°C 之間。分離各層，且用醚 (1 L) 萃取水層一次。將組合之有機層組合，用水洗滌直至洗滌劑呈中性 (5×1.5 L 洗滌劑)，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮以提供 288 g (產率 95%) 純度為 96%

(HPLC)之淺黃色－橘黃色油狀物。該材料可經一步藉由蒸餾來純化(在79 mmHg下bp為109°C)。

實例2：

非選擇性胺加成之一般程序：

方法A：(2-氯-5-三氟甲基-嘓啶-4-基)-對-甲苯基-胺(9)及(4-氯-5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-對-甲苯基-胺(8)之混合物於DCE/第三-丁醇(20 mL)中之5-三氟甲基-2,4-二氯嘓啶(500 mg, 2.3 mmol)之溶液中加入4-甲基苯胺(247 mg; 1當量)，然後逐滴加入三乙胺(1.1當量)。攪拌隔夜後，濃縮反應物且將其置於乙酸乙酯中，用飽和NaHCO₃洗滌，經Na₂SO₄乾燥，且移除溶劑。分析HPLC分析揭示粗反應物含有8:9之1.4:1混合物。所得異構體之混合物在Shimadzu製備HPLC系統上使用標準梯度(Waters XTerra Prep MS C₁₈柱5 m, 50×50 mm; 0.1% NH₄OH於40-90% ACN/水中之溶液，75 mL/min, 15 min梯度溶離)以提供；(2-氯-5-三氟甲基-嘓啶-4-基)-對-甲苯基-胺(9) (122 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 6.99 (br s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 163.9, 157.6, 156.0 (q, J = 5 Hz), 136.1, 133.7, 130.0, 123.8 (q, J = 270 Hz), 122.8, 106.6 (q, J = 32 Hz), 21.2; HPLC保留時間：7.236 min; LRMS (M⁺): 288.1, 290.1；及((4-氯-5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-對-甲苯基-胺(8) (205 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2.33 (s, 3H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 160.9, 157.6 (br), 134.9, 134.8, 129.9, 122.8 (q, J = 269 Hz), 121.1, 113.7 (q, J = 34 Hz), 21.1;

HPLC保留時間：8.137 min. LRMS (M⁺): 288.1, 290.1。兩種異構體之結構之證實可藉由單晶X-射線分析來獲得。

使用Lewis酸選擇性胺加成之一般程序：

方法B：(4-氯-5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-對-甲苯基-胺(8)。於0°C下向5-三氟甲基-2,4-二氯嘓啶(2 g, 9.2 mmol)於1:1 DCE/第三-BuOH(80 mL)中之溶液加入氯化鋅(11 mL於醚中之1 M溶液；1.2當量)。一小時後加入4-甲基苯胺(988 mg；1當量)，然後逐滴加入三乙胺(1.03 g；1.1當量)於10 ml DCE/第三-BuOH中之溶液。攪拌1.5小時後濃縮反應物。分析HPLC分析揭示粗反應物含有<5%之異構體9。自甲醇結晶後獲得如白色固體之所要之產物8 (2.25 g；85%)。HPLC保留時間：8.169 min. LRMS (M⁺): 288.2, 290.1。

以多種其它胺來應用方法B可容許多種其它2-胺基-4-氯-5-三氟甲基嘓啶之製備，其包括但不侷限於彼等概述於下者。

5-(4-氯-5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基)-1,3-二氫-吡啶-2-酮：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.29 (s, 2H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz), 7.51 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.49 (s, 1H).
¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 177.0, 161.3, 158.7 (br), 140.7, 132.8, 126.9, 123.7 (q, J = 268 Hz), 121.0, 118.7, 111.2 (q, J = 32 Hz), 109.6, 36.7;
HPLC保留時間：5.759 min. LRMS (M⁺) 329.1, 331.1。

(4-氯-5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.80 (s, 3H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ.

161.1, 157.6 (br), 157.2, 130.3, 123.2, 122.9 (q, $J = 269$ Hz), 114.5, 113.5 (q, $J = 34$ Hz), 112.5, 55.7; HPLC 保留時間 : 7.550 min. LRMS (M+) 304.2, 306.1。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(4-硝基-苯基)-胺 : ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.80 (br s, 1H), 7.82 (d, $J = 24$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 23$ Hz, 2H), 8.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 160.7, 158.9 (q, 4.5 Hz), 158.6, 145.7, 142.7, 125.6, 123.3 (q, $J = 269$ Hz), 120.0, 113.8 (q, $J = 34$ Hz); HPLC 保留時間 : 7.720 min. LRMS (M+) 318.3, 320.3。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-胺 : ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.39 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.60 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.2, 159.8, 157.6 (q, $J = 5$ Hz), 137.2, 133.2, 130.9, 127.9, 112.6 (q, $J = 270$ Hz), 121.9, 119.5, 115.0 (q, $J = 34$ Hz); HPLC 保留時間 : 8.837 min. LRMS (M+) 342.1, 344.1。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-鄰-甲苯基-胺 : ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.30 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 161.5, 159.7, 157.8 (q, $J = 4.5$ Hz), 135.4, 131.1, 127.0, 126.3, 124.0, 122.8 (q, $J = 270$ Hz), 113.8 (q, $J = 34$ Hz), 18.3; HPLC 保留時間 : 7.663 min. LRMS (M+) 288.1, 290.1。

(3-氯-苯基)-(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺 : ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.11 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 60.4, 159.7, 157.6 (q, $J = 4.5$ Hz), 138.8, 135.1, 124.6, 122.6 (q, $J = 269$ Hz), 120.4, 118.3, 114.7 (q, $J = 34$ Hz); HPLC 保留時間 : 8.301 min. LRMS (M+) 308.1, 310.1。

(4-氯-苯基)-(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.5, 159.7, 157.6 (q, J = 5 Hz), 136.2, 129.8, 129.4, 122.7 (q, J = 270 Hz), 118.6, 114.4 (q, J = 34 Hz); HPLC保留時間：8.316 min. LRMS (M+) 308.1, 310.0。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-甲基-對-甲苯基-胺：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.39 (br s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 162.4, 159.1, 157.2, 141.3, 137.3, 130.4, 126.4, 123.2 (q, J = 269 Hz), 111.7 (q, J = 34 Hz), 39.6, 21.4; HPLC保留時間：8.708 min. LRMS (M+) 302.2, 304.1。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(3-噁唑-5-基-苯基)-胺：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.44 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.78 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 161.2, 158.9 (br), 158.4, 152.6, 151.0, 139.8, 130.2, 128.5, 123.6 (q, J = 269 Hz), 122.9, 121.2, 120.1, 116.4, 112.3 (q, J = 34 Hz); HPLC保留時間：7.374 min. LRMS (M+) 341.2, 343.1。

4-(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯甲醯胺：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.26 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.44 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.87 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ 168.0, 161.0, 158.9 (br), 158.4, 141.8, 129.6, 129.0, 123.5 (q, J = 268 Hz), 119.9, 112.6 (q, J = 34 Hz); HPLC保留時間：5.605 min. LRMS (M+) 317.1, 319.3。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(4-甲磺醯基-苯基)-胺：

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.15 (s, 3H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 11.10 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 60.9, 158.9 (br), 158.5, 143.9, 135.3, 128.8, 123.4 (q, $J = 269$ Hz), 120.4, 113.3 (q, $J = 34$ Hz), 44.5; HPLC保留時間：6.542 min. LRMS (M+) 352.1, 354.1。

4-(4-氯-5-三氟甲基-嘓啶-2-基胺基)-苯磺醯胺： ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.25 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 9.1$, 2H), 8.85 (s, 1H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 161.0, 158.9 (br), 158.5, 142.2, 139.2, 127.3, 123.5 (q, $J = 269$ Hz), 120.3, 113.0 (q, $J = 33$ Hz); HPLC保留時間：5.983 min. LRMS (M+) 353.2, 355.2。

對於其中胺親核試劑係脂族胺或係能充當用於Lewis酸之多牙配位基之芳族胺之彼等情況，需要額外當量數之Lewis酸以使反應能選擇性進行。

方法 C：N-(4-氯-5-三氟甲基-嘓啶-2-基)-N',N'-二甲基-苯-1,4-二胺：於 0°C 下向5-三氟甲基-2,4-二氯嘓啶(500 mg, 2.3 mmol)於1:1 DCE/第三-BuOH(20 mL)中之溶液加入氯化鋅(5.1 mL於醚中之1 M溶液；2.2當量)。一小時後加入N,N-二甲基-1,4-苯二胺(313 mg；1當量)，然後逐滴加入三乙胺(279 mg；1.1當量)於5 ml DCE/第三-BuOH中之溶液。攪拌24小時後濃縮反應物。自25% H_2O /甲醇結晶後獲得如淡綠色固體之產物(531 mg；73%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.83 (s, 6H), 6.69 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.3, 158.8 (br), 158.5 (br), 148.3, 128.2, 123.8 (q, $J = 268$ Hz), 123.0, 113.1, 110.8 (br), 41.0; HPLC保留時間：7.901 min.

LRMS (M+) 317.3, 319.3。

以多種其它胺來應用方法C可容許多種其它2-胺基-4-氯-5-三氟甲基嘧啶之製備，其包括但不侷限於彼等概述於下者。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(2-甲氧基-苯基)-胺：¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.90 (s, 3H), 6.91 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.4, 159.3, 157.5 (q, J = 4.5 Hz), 148.6, 127.4, 124.1, 122.9 (q, J = 269 Hz), 121.1, 119.8, 113.7 (q, J = 34 Hz), 110.4, 56.0; HPLC 保留時間：8.151 min. LRMS (M+) 304.2, 306.2。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(4-甲基-苯基)-胺：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.23 (s, 3H), 4.46 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 8.57 (2s, 1H), 8.98 (m, 1H); HPLC 保留時間：8.238 min. LRMS (M+) 302.0, 304.0。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-環己基-胺：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.10 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.55 (2 br s, 1H); HPLC 保留時間：8.548 min. LRMS (M+) 280.1, 282.1。

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-環己基甲基-胺：¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 0.86 (m, 2H), 1.11 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 8.55 (m, 2H); HPLC 保留時間：9.039 min. LRMS (M+) 294.1, 296.1。

4-氯-2-六氫吡啶-1-基-5-三氟甲基-嘧啶：¹H NMR (CDCl₃-d₆, 400 MHz) δ 1.60 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 8.36 (s, 1H); ¹³C NMR

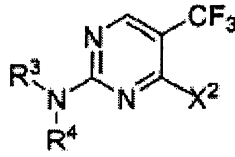
(DMSO-d₆, 100 MHz). δ 161.5, 159.1, 157.2 (q, J = 4.5 Hz), 123.4 (q, J = 268 Hz), 109.8 (q, J = 34 Hz), 45.4, 25.9, 24.7; HPLC保留時間：8.915 min. LRMS (M⁺) 266.1, 268.2。

本發明在範圍上不侷限於本文所描述之特異性實施例。實際上，自以上描述及其附隨圖式，除本文所描述之彼等變體形式外之本發明多種變體形式對於熟悉此項技術者將變得顯而易見。規定該等變體形式落於附加之申請專利範圍中。

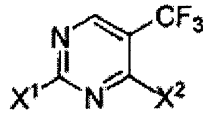
本發明所引用之所有專利案、申請案、公開案、試驗方法、文獻及其他材料之全文係以引用的方式併入本文中。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種製造下式之化合物之方法，



其中 X^1 、 X^2 及 R^3 至 R^4 如本文所定義。該方法包括於 Lewis 酸及非親核鹼的存在下使下式之化合物與式 3 (HNR^3R^4) 之胺反應。

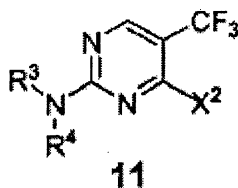


該 2,4-二氨基嘓啶部分係多種生物活性類藥物 (drug-like) 分子之共同組份，且吾人已發現嘓啶衍生物適用於哺乳動物中異常細胞生長 (例如癌症) 之治療。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

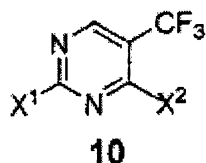
1. 一種製造式11之化合物之方法



其中 X^2 係離去基團，且

R^3 及 R^4 係獨立選自由氫、芳族基及脂族基組成之群之取代基；或結合在一起 $-NR^3R^4$ 可形成4至11員芳族環或脂族環；

其中該方法包含於Lewis酸及非親核鹼的存在下使式10之化合物與式3 (HNR^3R^4) 之胺反應以形成式11之化合物，



其中 X^1 為離去基團。

2. 如請求項1之方法，其中 X^1 及 X^2 為相同或相異離去基團，其獨立選自由鹵化物、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯、全氟烷基磺酸酯、芳基亞磺酸酯或烷基亞磺酸酯組成之群。
3. 如請求項2之方法，其中 X^1 及 X^2 為相同或相異且各自獨立為鹵化物。
4. 如請求項3之方法，其中 X^1 及 X^2 為氯化物。
5. 如請求項1之方法，其中該胺， HNR^3R^4 ，為芳族胺且相使用相對於嘓啶10之量的0.25至10當量之Lewis酸。
6. 如請求項1之方法，其中該胺， HNR^3R^4 ，為芳族胺且相使

用相對於嘧啶10之量的0.5至3當量之Lewis酸。

7. 如請求項5之方法，其中該Lewis酸為選自由Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag及Cu組成之群之金屬離子之鹽。
8. 如請求項7之方法，其中該Lewis酸為Zn或Mg之鹽。
9. 如請求項7之方法，其中該Lewis酸為ZnCl₂。
10. 如請求項1之方法，其中該胺，HNR³R⁴，為脂族胺或為能充當該Lewis酸之多牙配位基之芳族胺且使用相對於嘧啶10之量的0.5至10當量之Lewis酸。
11. 如請求項1之方法，其中該胺，HNR³R⁴，為脂族胺或為能充當該Lewis酸之多牙配位基之芳族胺且使用相對於嘧啶10之量的1至4當量之Lewis酸。
12. 如請求項10之方法，其中該Lewis酸為選自由Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag及Cu組成之群之金屬離子之鹽。
13. 如請求項12之方法，其中該Lewis酸為Zn或Mg之鹽。
14. 如請求項12之方法，其中該Lewis酸為ZnCl₂。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

