



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I496783 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 21 日

(21) 申請案號：102106272

(22) 申請日：中華民國 102 (2013) 年 02 月 22 日

(51) Int. Cl. : C07D471/14 (2006.01)

C07D487/14 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2012/02/23 日本

2012-037565

(71) 申請人：大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72) 發明人：相良武 SAGARA, TAKESHI (JP)；伊藤智 ITO, SATORU (JP)；大槻幸惠 OTSUKI, SACHIE (JP)；野野下克昌 NONOSHITA, KATSUMASA (JP)

(74) 代理人：惲軼群；陳文郎

(56) 參考文獻：

TW 201204364A1

TW 201305118A1

CN 102146059A

WO 2006/102079A1

WO 2008/018881A1

WO 2008/121742A2

審查人員：謝敏哲

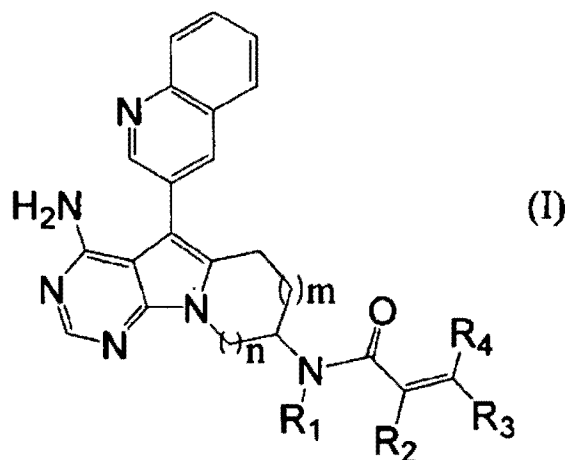
申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 107 頁

(54) 名稱

喹啉基吡咯并嘧啶縮合環化合物或其鹽

(57) 摘要

本發明之課題在於提供一種具有 EGFR 抑制作用且具有細胞增殖抑制效果之新穎化合物。此外，提供一種基於 EGFR 抑制作用而對預防及/或治療癌症有用之藥品。本發明之解決手段即是下述通式(I)所示之化合物或其鹽。



發明摘要

公告本

※ 申請案號：102106272

※ 申請日：102.2.22

※ IPC 分類：C07D471/14 (2006.01)

C07D487/14 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

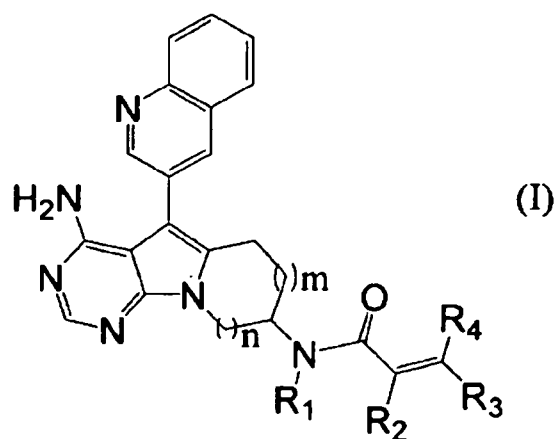
A61P35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

喹啉基吡咯并嘧啶縮合環化合物或其鹽

【中文】

本發明之課題在於提供一種具有 EGFR 抑制作用且具有細胞增殖抑制效果之新穎化合物。此外，提供一種基於 EGFR 抑制作用而對預防及/或治療癌症有用之藥品。本發明之解決手段即是下述通式(I)所示之化合物或其鹽。



【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 無 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

（無）

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

喹啉基吡咯并嘧啶縮合環化合物或其鹽

【技術領域】

[0001]相關申請案之相互參照

本申請案係基於業已在2012年2月23日提申之日本專利申請案第2012-037565號說明書(其整體揭示內容藉由參照而援引於本說明書中)而主張優先權。

[0002]本發明關於一種具有表皮生長因子受體(Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR)抑制作用之喹啉基吡咯并嘧啶縮合環化合物及含有其等作為有效成分之藥學組成物。

【先前技術】

背景技術

[0003]EGFR係一種受體型酪胺酸激酶，於正常組織中會與配位體(ligand)之表皮生長因子(Epidermal Growth Factor; EGF)結合而發揮生理機能，在表皮組織中有助於增殖或抑制細胞凋亡等(非專利文獻1)。

[0004]此外，EGFR亦是癌基因之一，已知EGFR基因之擴增、蛋白質之高表現及突變與各種癌症相關，諸如頭頸部癌、乳癌、大腸癌、食道癌、胰臟癌、肺癌、卵巢癌、腎癌、膀胱癌、皮膚癌及腦瘤等(非專利文獻2)。在日本及歐美各國，每年每10萬人口中即有約170人至375人因癌症

死亡，在死因中佔上方(非專利文獻3)。其中，以肺癌所造成之死亡人數為最，以全世界計1年高達約140萬人，且非小細胞肺癌佔肺癌之80%以上，因而待望有效治療法之開發(非專利文獻4)。

[0005]近年，已逐漸特定出此等癌症之致病基因，EGFR基因之突變亦是其中之一，其會招致活性型突變EGFR蛋白質。所謂的活性型突變EGFR蛋白質可舉例如缺損第746-750個胺基酸(EGFR(d746-750))或第858個胺基酸由白胺酸突變為精胺酸者(EGFR(L858R))等，舉例來說，已有報告指出，在日本國內，非小細胞肺癌中有20-40%發生此種突變，在歐美，非小細胞肺癌中亦有10-15%發生此種突變。由於具有此類突變之非小細胞肺癌對於抑制EGFR激酶活性之藥劑(EGFR抑制劑)中的gefitinib(商品名Iressa(註冊商標))及erlotinib(商品名Tarceva(註冊商標))具有高度感受性，此等藥劑在日本及歐美被用作治療藥物。然而，從開始使用起經過6-12個月後即對gefitinib及erlotinib獲得抗藥性，治療效果減弱，因此，在治療此種具有後天抗藥性高感受性突變型EGFR之非小細胞肺癌上成為嚴重問題。已得知此種後天抗藥性中有約50%是因為在EGFR基因上發生了二次突變，結果出現了第790個胺基酸從蘇胺酸轉變為甲硫胺酸之抗藥型突變EGFR蛋白質(EGFR(d746-750/T790M)及EGFR(T790M/L858R))，故而開發對於具有此種抗藥性突變型EGFR之非小細胞肺癌亦有效的治療藥一事已成為重要課題(非專利文獻5)。

[0006]另一方面，就現在臨床上用作治療藥之EGFR抑制劑 gefitinib 及 erlotinib 與臨床實驗中之EGFR抑制劑 BIBW2992等的共通副作用，已有報告皮膚異常與消化管失調。此等副作用廣泛被認為是起因於：EGFR抑制劑不僅抑制了表現在非小細胞肺癌之突變型EGFR，也一併抑制了表現在皮膚或消化管之野生型EGFR(EGFR(WT))的活性(非專利文獻1)。從減輕副作用之觀點來看，可想見對於正常組織之EGFR(WT)的抑制活性宜弱。

[0007]因此，期待藉由投予對野生型EGFR之抑制活性較弱(與第790個胺基酸已突變為甲硫胺酸之抗藥性突變型EGFR的抑制活性相較)的藥劑，可在不使皮膚或消化管之副作用強烈表現的投藥量下抑制具有抗藥性突變型EGFR之非小細胞肺癌細胞的增殖，進而預期其對於治療癌症、延長患者壽命及提升QOL上有所貢獻。再者，若是不僅對於抗藥性突變型EGFR，且對於對 gefitinib 及 erlotinib 具高感受性之EGFR(d746-750)及EGFR(L858R)等之高感受性突變型EGFR亦具有強烈抑制活性，並且對野生型EGFR之抑制活性較弱的藥劑，則期待其可在不使皮膚或消化管之副作用強烈表現的投藥量下，抑制表現出高感受性突變型或抗藥性突變型EGFR之非小細胞肺癌細胞的增殖，進而期待其可減少抗藥性突變型EGFR(從表現出高感受性突變型EGFR之非小細胞肺癌細胞獲得後天抗性而出現)之頻率，而可預期對治療癌症、延長患者壽命與提升QOL有所貢獻。此外，由於其等在治療現場上可適用以作為高感受

性突變型或抗藥性突變型EGFR之表現層別化指標，選擇患者變得可能，在倫理面上的助益亦高。

[0008]與本發明之化合物具有類似結構之化合物已知有N-(3-(4-胺基-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-5-基)苯基)苯并醯胺衍生物(專利文獻1)。雖然該專利文獻1已記載了將該醯胺化合物使用在處置因B-RAF激酶而被賦予特徵之疾病，但該文獻並未揭示足以證實激酶抑制活性之具體試驗及其結果，其活性並未獲得確認。

先行技術文獻

專利文獻

[0009]【專利文獻1】國際公開WO2006/102079號手冊

非專利文獻

[0010]【非專利文獻1】Nature Rev. Cancer, vol. 6, pp 803-811(2006)

【非專利文獻2】J. Clin. Oncol., vol. 19, 32s-40s(2001)

【非專利文獻3】總務省統計局首頁/統計數據/世界性統計「世界性統計2011」第14章 國民生活與社會保障 14-1 死因別死亡率

【非專利文獻4】Lung Cancer, vol. 69, pp 1-12(2010)

【非專利文獻5】Nature Rev. Cancer, vol. 10, pp 760-774(2010)

【發明內容】

發明概要

發明欲解決之課題

[0011]如前所述，雖然期待EGFR抑制劑在癌症治療上的效果，但現狀則是臨床上的效果不足。

[0012]因此，本發明之課題在於提供一種可強效抑制EGFR之新穎化合物或其鹽。更進一步來說，則在於提供一種抑制EGFR(d746-750)及EGFR(L858R)或者EGFR(d746-750/T790M)及EGFR(T790M/L858R)卻不會抑制EGFR(WT)之新穎化合物或其鹽。

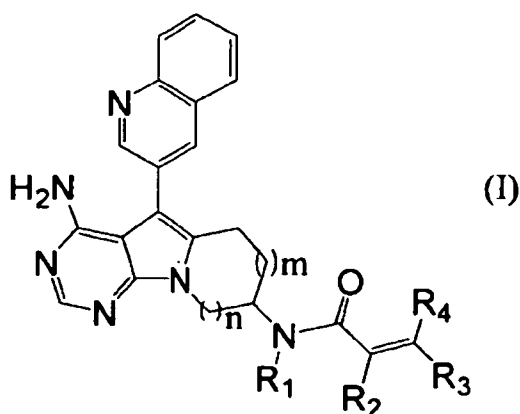
用以解決課題之手段

[0013]本案發明人為了解決前述課題而反覆精心探討，結果發現，本發明之喹啉基吡咯并嘓啶基縮合環化合物群對於EGFR具有優異抑制活性且具有癌細胞增殖抑制作用，其作為治療癌症之藥品甚是有用，進而終至完成本發明。

[0014]亦即，本發明提供如下述項次之發明。

第1項 一種如下述通式(I)所示之化合物或其鹽：

【化 1】



[式中， m 為 1~2， n 為 1~2， R_1 為氫原子或 C_1 - C_4 烷基；並且， R_2 、 R_3 及 R_4 相同或相異，為氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_4

烷基或通式(a)所示之基：



(式中， R_5 及 R_6 相同或相異，表示氫原子或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；或者， R_5 及 R_6 亦可與其等所鍵結之氮原子共同形成4~6員環之雜環烷基)]。

[0015]第2項 如第1項之化合物或其鹽，其中 m 為1~2， n 為1~2， R_1 為氫原子或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；並且， R_2 、 R_3 及 R_4 相同或相異，為氫原子、鹵素原子、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基或通式(a)所示之基：



(式中， R_5 及 R_6 相同或相異，表示 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)。

[0016]第3項 如第1或2項之化合物或其鹽，其中 m 為1~2， n 為1~2， R_1 為氫原子或甲基；並且， R_2 、 R_3 及 R_4 相同或相異，為氫原子、氯原子或二甲基胺基甲基。

[0017]第4項 如第1至3項中任一項之化合物或其鹽，其中 m 與 n 為 $(m,n)=(1,1)$ 、 $(1,2)$ 或 $(2,1)$ 。

[0018]第5項 如第1至4項中任一項之化合物或其鹽，其中化合物係選自下述之化合物群者：

(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吲哚-8-基)丙烯醯胺；

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吲哚-8-基)丙烯醯胺；

N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吲哚-8-基)-N-甲基丙烯醯胺；

(E)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺；

(S, E)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-3-氯丙烯醯胺；

(S, Z)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-3-氯丙烯醯胺；

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-8-基)丙烯醯胺；

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-9-基)丙烯醯胺；及

(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-9-基)丙烯醯胺。

[0019]第6項 一種EGFR抑制劑，係以如第1至5項中任一項之化合物或其鹽作為有效成分者。

[0020]第7項 一種藥學組成物，含有如第1至5項中任一項之化合物或其鹽。

[0021]第8項 一種抗腫瘤劑，係以如第1至5項中任一項之化合物或其鹽作為有效成分者。

[0022]第9項 一種癌症之預防或治療方法，包含下述步驟：對於哺乳動物，投予對癌症係預防或治療有效量之如第1至5項中任一項之化合物或其鹽。

[0023]第10項 一種如第1至5項中任一項之化合物或其鹽之用途，係用以製造抗腫瘤劑者。

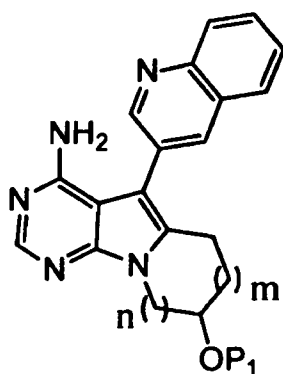
[0024]第11項 一種如第1至5項中任一項之化合物或

其鹽之用途，係用以預防或治療癌症者。

[0025]此外，本發明亦提供一種本發明化合物之合成中間產物的製造方法，界定如下述各項。

第12項 一種下式(VIII)所示化合物或其鹽之製造方法，包含下述步驟：

【化3】

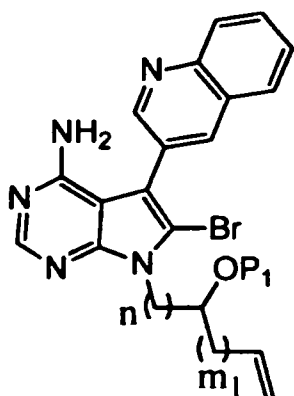


(VIII)

(式中， m 為1~2， P_1 及 n 係如前所述)；

[I]使有機硼烷試劑對下式(VII)所示化合物或其鹽發生作用；及

【化2】



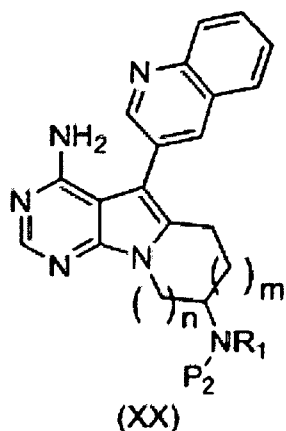
(VII)

(式中， P_1 為羥基之保護基， n 為1~2， m_1 為0~1)

[II]於鹼金屬氫氧化物之存在下使用0價之鈮催化劑，使上述步驟[I]之反應生成物進行分子內環化反應。

[0026]第13項 一種下式(XX)所示化合物或其鹽之製造方法，包含下述步驟：

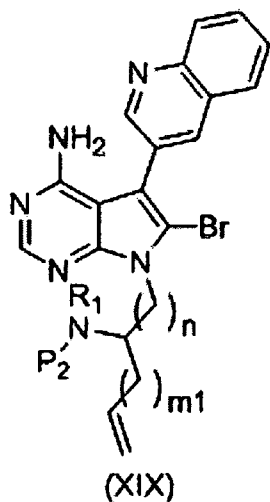
【化 5】



(式中， m 為1~2， R_1 、 P_2 及 n 各自如前所述)

[I]使有機硼烷試劑對下式(XIX)所示化合物或其鹽發生作用；及

【化 4】



(式中， R_1 為氫原子或 C_1 - C_4 烷基， P_2 為胺基之保護基，

n爲1~2， m_1 爲0~1)

[II]於鹼金屬氫氧化物之存在下使用0價鈮催化劑，使上述步驟[I]之反應生成物進行分子內環化反應。

發明效果

[0027]依據本發明，可提供一種作爲EGFR抑制劑甚有用之上述通式(I)所示新穎化合物或其鹽。

[0028]已清楚得知本發明化合物或其鹽具有優異之EGFR抑制活性，且對於癌細胞株顯示出增殖抑制效果。此外，由於對於EGFR具優異選擇性而具有其他激酶所引起之副作用較少的優點。因此，本發明化合物或其鹽作爲癌症之預防及/或治療劑甚是有用。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

用以實施發明之形態

[0029]本發明之上述通式(I)所示化合物係一具有喹啉結構與 α 、 β -不飽和醯胺結構之喹啉基吡咯并嘧啶基縮合環化合物，且爲前述任一先行技術文獻等均未記載之新穎化合物。

[0030]具體來說，專利文獻1所具體揭示之化合物雖爲N-(3-(4-胺基-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-5-基)苯基)苯并醯胺衍生物，但在本發明化合物具有喹啉結構之點及具有 α 、 β -不飽和醯胺結構之點上則相異。

[0031]於本案說明書中，「 C_1 - C_4 烷基」表示碳數1~4之

直鏈狀或分枝狀烷基，可具體列舉如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基等。

[0032]於本案說明書中，「鹵素原子」可列舉如氫原子、溴原子、氟原子及碘原子。

[0033]於本案說明書中，「4~6員環之雜環烷基」表示環內含有1~2個氮原子且4~6員環之雜環烷基，具體可列舉如四氫氮啞基、吡咯啞基、哌啞基及咪啞基等。

[0034]通式(I)中之 m 及 n 宜為 $(m, n) = (1, 1)$ 、 $(1, 2)$ 或 $(2, 1)$ 。

[0035]通式(I)中之 R_1 宜為氫原子或甲基。

[0036]通式(I)中之 R_2 、 R_3 及 R_4 相同或相異，宜為氫原子、鹵素原子、 C_1 - C_4 烷基或前述通式(a)所示之基。通式(I)中， R_2 、 R_3 及 R_4 中有至少一者為通式(a)所示之基時， R_5 及 R_6 宜為 C_1 - C_4 烷基，更宜均為甲基。

[0037]通式(I)中之 R_2 更宜為氫原子。

[0038]通式(I)中之 R_3 更宜為氫原子、氮原子或二甲基胺基甲基。

[0039]通式(I)中之 R_4 更宜為氫原子或氮原子。

[0040]於本發明中，通式(I)中以下述化合物或其鹽為佳： m 為1~2， n 為1~2， R_1 為氫原子或甲基且 R_2 、 R_3 、 R_4 相同或相異為氫原子、氮原子或二甲基胺基甲基。

[0041]於 $m = 1$ 且 $n = 1$ 的情況下，以下述化合物或鹽為佳： R_1 為氫原子或甲基， R_2 為氫原子， R_3 及 R_4 中有一者為氫原子、氮原子或二甲基胺基甲基， R_3 及 R_4 中之另一者為

氫原子。

[0042]於 $m=1$ 且 $n=2$ ，或是 $m=2$ 且 $n=1$ 的情況下，以 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 均為氫原子之化合物或其鹽為佳。

[0043]具體且理想之本發明化合物可例示如下述者：

(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺；

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺；

N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-N-甲基丙烯醯胺；

(E)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺；

(S, E)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-3-氯丙烯醯胺；

(S, Z)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-3-氯丙烯醯胺；

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-8-基)丙烯醯胺；

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-9-基)丙烯醯胺；及

(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-9-基)丙烯醯胺。

[0044]其中，更以對EGFR(T790M/L858R)之酶抑制活性較強者為佳，2nM以下者尤佳。此外，以對

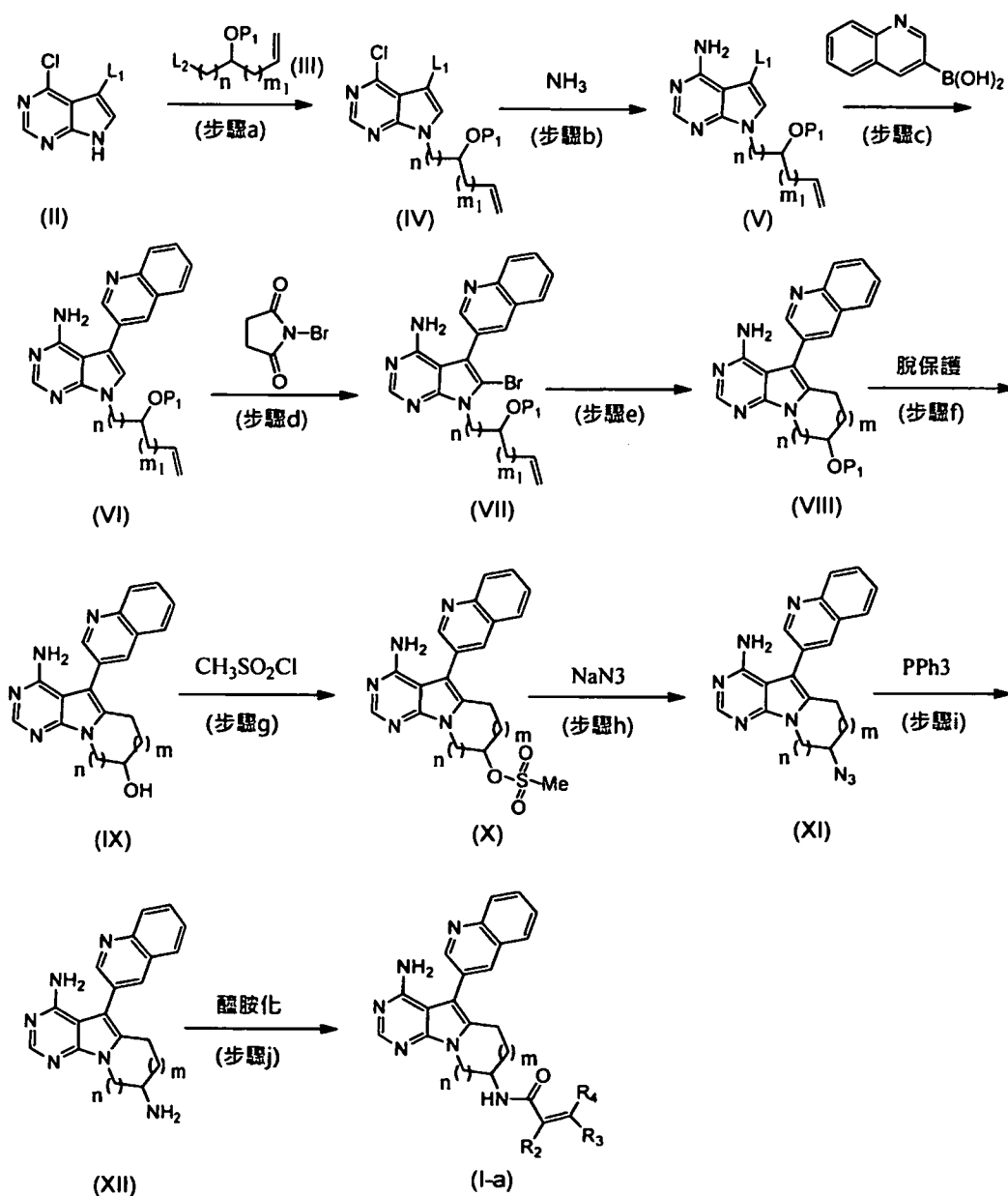
EGFR(d746-750/T790M)之酶抑制活性較強者為佳，2nM以下者尤佳。

[0045]接著，就本發明化合物之製造法予以說明。

舉例來說，本發明化合物(I)可藉由下述製造法或實施例所示方法等進行製造。但本發明化合物(I)之製造法並不受此等反應例所侷限。

[0046]【化 6】

製造法 1



[0047](式中， P_1 表示羥基之保護基， L_1 及 L_2 表示脫離基， m_1 表示0~1； R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 及 n 與前述者同義。)

(步驟 a)

本步驟係一使用通式(II)所示化合物及(III)所示化合物並於鹼存在下製造通式(IV)所示化合物之步驟。

[0048]於通式(II)所示化合物中， L_1 所示脫離基可列舉如溴原子或碘原子。該通式(II)所示化合物為市售品或者可按習知方法製造。於通式(III)中， P_1 所示羥基之保護基可舉例如第三丁基二甲基矽基、第三丁基二苯基矽基及三乙基矽基等， L_2 所示脫離基可舉例如溴原子、碘原子、甲磺酸酯及對甲苯磺酸酯等。該通式(III)所示化合物為市售品或者可按習知方法製造。通式(III)所示化合物相對於通式(II)所示化合物1莫耳可使用1~10莫耳，且可適於使用1~5莫耳。

[0049]鹼可列舉如：碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、氫氧化銻、氫化鈉及氫化鉀等之無機鹼；以及，三甲胺、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、吡啶、4-(N, N-二甲基胺基)吡啶、二甲吡啶及柯林鹼等之有機胺類。就鹼之使用量而言，相對於通式(II)所示化合物1莫耳可使用1~100莫耳，且宜為1~10莫耳。

[0050]就溶劑而言，可單獨或混合使用N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、二甲亞砷、四氫呋喃、1, 4-二噁烷、N-甲基吡咯啶-2-酮及乙腈等。反應時間為0.1~100小時，且宜為0.5~24小時。反應溫度為0°C~溶劑沸騰溫度，且宜為0~100°C。

[0051]如此製得之通式(IV)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化或是不經單離純化而應用於後續步驟。

[0052](步驟 b)

本步驟係一使通式(IV)所示化合物與氨或其鹽反應以製造通式(V)所示化合物之方法。

[0053]使用於本步驟中之氨或其鹽之量相對於通式(IV)所示化合物1莫耳通常為等莫耳至過剩莫耳。

[0054]反應溶劑僅需為無礙反應者即不特別受限，但舉例來說，以水、甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇、四氫呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷、1, 4-二噁烷、N, N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉-2-酮及二甲亞砷等或是其混合溶劑等為佳。

[0055]反應溫度通常為0~200°C，且宜為室溫~150°C。反應時間通常為5分鐘~7天，且宜為30分鐘~24小時。

[0056]如此製得之通式(V)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化或是不經單離純化而應用於後續步驟。

[0057](步驟 c)

本步驟係一使通式(V)所示化合物與3-喹啉硼酸或3-喹啉硼酸酯進行偶合反應以製造通式(VI)所示化合物之方法。

[0058]本步驟可按一般習知方法(諸如 Chemical

Reviews, Vol. 95, p.2457, 1995)進行，例如可在過渡金屬催化劑及鹼存在下於不對反應造成不良影響之溶劑中實施。

[0059]就3-喹啉硼酸或3-喹啉硼酸酯之使用量而言，相對於通式(V)所示化合物1莫耳，可使用1~10莫耳，且宜為1~3莫耳。

[0060]過渡金屬催化劑可使用諸如鈮催化劑(例如乙酸鈮、氯化鈮、肆三苯基磷鈮、1, 1'-雙(二苯基磷)二茂鈮(II)二氯化物等、參(二亞苳基丙酮)二鈮(0))及鎳催化劑(例如氯化鎳等)等，且可依需要而添加配位子(例如三苯磷、三第三丁基磷、2-二環己基磷基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯)等並將金屬氧化物(例如氧化銅、氧化銀等)等用作共催化劑。過渡金屬催化劑之使用量雖依催化劑種類而異，但相對於通式(V)所示化合物1莫耳通常為0.0001~1莫耳，且宜為0.01~0.5莫耳；配位子之使用量相對於通式(V)所示化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，且宜為0.01~2莫耳；共催化劑之使用量相對於通式(V)所示化合物1莫耳通常為0.0001~4莫耳，且宜為0.01~2莫耳。

[0061]鹼可舉例如有機胺類(例如三甲胺、三乙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、1, 8-二氮雙環[5, 4, 0]十一烷-7-烯、吡啶、N, N-二甲基苯胺等)、鉀金屬鹽(例如碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鈉、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等)、金屬氫化物(例如氫化鉀、氫化鈉等)、鹼金屬烷氧化物(例如甲氧基鈉、乙氧基鈉、第三丁氧基鈉、第三丁氧基鉀等)及鹼金屬二矽胺化物(例如二矽

胺化鋰(lithium-disilazide)、二矽胺化鈉、二矽胺化鉀等)等。其中尤以碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、磷酸鈉及磷酸鉀等之鹼金屬鹽、第三丁氧基鈉及第三丁氧基鉀等之鹼金屬烷氧化物、三乙胺及二異丙基乙基胺等之有機胺化合物等為佳。鹼之使用量相對於通式(V)所示化合物1莫耳，通常為0.1~10莫耳，且以1~5莫耳為宜。

[0062]溶劑僅需為不對反應造成不良影響者即可，可舉例如烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴類(例如氯仿、1,2-二氯乙烷等)、腈類(例如乙腈等)、醚類(例如二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如甲醇、乙醇等)、非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷酸三胺(Hexamethylphosphoramide)等)、水或是其等之混合溶劑等。反應時間為0.1~100小時，且宜為0.5~24小時。反應溫度宜為0°C~溶劑沸騰溫度，且宜為20~150°C。

[0063]如此製得之通式(VI)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0064](步驟 d)

本步驟係一使N-溴琥珀醯亞胺對化合物(VI)作用以進行溴化進而製得化合物(VII)之方法。

[0065]就鹵化方法而言，可利用國際公開WO2006/102079號手冊所載方法或是以其等方法為準之方

法來進行製造。

[0066]就使用於本步驟中之N-溴琥珀醯亞胺之量而言，相對於通式(VI)所示化合物1莫耳，可使用0.5~2.0莫耳，且宜為0.9~1.2莫耳。

[0067]反應溶劑僅需為無礙反應者即不特別受限，但舉例來說以四氫呋喃、1, 4-二噁烷、N, N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉-2-酮等或其混合溶劑等為佳。

[0068]反應溫度通常為-20~50°C，且宜為0°C~室溫。反應時間通常為1分鐘~2天，且宜為5分鐘~12小時。

[0069]如此製得之通式(VII)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0070](步驟 e)

本步驟係一使通式(VII)所示化合物與有機硼烷試劑作用而於系內調製出烷基硼烷中間產物後，在過渡金屬催化劑及鹼存在下製造通式(VIII)所示化合物之步驟。

[0071]本步驟可依一般公知方法(例如國際公開WO2006/102079號)進行。

[0072]有機硼烷試劑可列舉如9-BBN(9-硼二環[3.3.1]-壬烷)、9-BBN(9-硼二環[3.3.1]-壬烷)二聚物、Disiamylborane(雙(1, 2-二甲基丙基)硼烷)、Thexylborane((1, 1, 2-三甲基丙基)硼烷)等。且宜為9-BBN(9-硼二環[3.3.1]-壬烷)或9-BBN(9-硼二環[3.3.1]-壬烷)二聚物，以9-BBN(9-

硼二環[3.3.1]-壬烷)尤佳。該有機硼烷試劑之使用量僅需可生成烷基硼烷中間產物即不特別受限，但相對於通式(VII)所示化合物1莫耳可使用1~20莫耳，從容易進行反應之觀點來看則宜為6~10莫耳。

[0073]過渡金屬催化劑可使用諸如2價鈹催化劑(例如乙酸鈹、氯化鈹、1, 1'-雙(二苯基膦)二茂鈹(II)二氯化物等)，且可依需要而添加配位子(例如三苯膦、三第三丁基膦)等。過渡金屬催化劑之使用量雖依催化劑種類而異，但相對於通式(VII)所示化合物1莫耳通常為0.0001~1莫耳，且宜為0.01~0.5莫耳；配位子之使用量相對於通式(VII)所示化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，且宜為0.01~2莫耳。

[0074]此外，過渡金屬催化劑亦可使用諸如0價之鈹催化劑。0價之鈹催化劑可使用諸如肆三苯基膦鈹(0)、三(二亞苳基丙酮)二鈹(0)及鈹碳(0)等。宜為肆三苯基膦鈹(0)或三(二亞苳基丙酮)二鈹(0)，且以肆三苯基膦鈹(0)尤佳。0價之鈹催化劑的使用量僅需可進行分子內環化反應即不特別受限，雖亦因催化劑種類而異，但相對於通式(VII)所示化合物1莫耳可使用0.0001~1莫耳，且宜為0.01~0.5莫耳。

[0075]在添加0價鈹催化劑之同時，亦可依需要進一步添加配位子。配位子可舉例如三苯膦、1, 1'-雙(二苯基膦基)二茂、三第三丁基膦、三環己基膦、2-環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯、2-二環己基膦基-2',4', 6'-三異丙基聯苯、2-(二第三丁基膦基)聯苯、2-二環己基膦基-2'-(N, N-二甲基胺基)聯苯、4, 5'-雙(二苯基膦基)-9, 9'-二甲基吡啶等。0價

之鈹催化劑使用三(二亞苳基丙酮)二鈹(0)時，可添加三苳磷作為配位子。配位子之使用量僅需可進行分子內環化反應即不特別受限，但相對於通式(VII)所示化合物1莫耳可使用0.0001~4莫耳，且宜0.01~2莫耳。

[0076]鹼可列舉如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、鹼金屬氫氧化物等之無機鹼類。以鹼金屬氫氧化物為佳。鹼金屬氫氧化物可列舉如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化銻等，且宜為氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化銻，更宜為氫氧化鋰或氫氧化鈉。鹼之使用量僅需可使反應進行即不特別受限，但相對於通式(VII)所示化合物1莫耳可使用1~100莫耳，且宜為2~20莫耳。此外，鹼金屬氫氧化物亦可以鹼金屬氫氧化物水溶液之形式使用。

[0077]就有機硼烷試劑、鹼金屬氫氧化物與0價鈹催化劑之組合而言，以將有機硼烷試劑、鹼金屬氫氧化物與0價鈹催化劑予以組合者為佳，且以將有機硼烷試劑、鹼金屬氫氧化物與0價鈹催化劑予以組合者尤佳。

[0078]溶劑僅需為不對反應造成不良影響者即可，可舉例如烴類(例如苳、甲苳、二甲苳等)、醚類(例如二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷酸三胺等)、水或是其等之混合溶劑等。宜為1,2-二甲氧基乙烷或四氫呋喃，從有機硼烷試劑及所生成之烷基硼烷中間產物之安定性的觀點來看，尤宜為四氫呋喃。溶劑之使用量僅需可使

反應進行即不特別受限，但相對於通式(VII)所示化合物之重量可使用1~300倍，且宜10~96倍。

[0079]就反應時間而言，只要最終可獲得通式(VIII)所示化合物即不特別受限，但可進行0.1~100小時，且宜0.5~24小時。

[0080]就反應溫度而言，只要最終可獲得通式(VIII)所示化合物即不特別受限，但可在-20°C~溶劑沸騰溫度下進行，且宜為0°C~150°C。在對烷基硼烷中間產物使用0價鈮催化劑與鹼金屬氫氧化物水溶液之分子內環化反應中，若反應溫度低則容易發生副反應而導致收率降低，因此以61°C以上為佳。

[0081]如此製得之通式(VIII)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0082]此外，亦可在本步驟中確認系內生成了烷基硼烷中間產物。就確認方法而言，舉例來說可利用LCMS圖譜進行確認。

[0083](步驟 f)

本步驟係一使通式(VIII)所示化合物之羥基保護脫保護以製造通式(IX)所示化合物的步驟。

[0084]脫保護方法可利用一般習知方法，諸如 *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons(1981年)所載方法或以其為準之方法來進行。

[0085]保護基使用第三丁基二甲基矽基時，脫保護試劑可列舉如氟化四丁基銨。試劑使用量相對於化合物(VIII)1莫耳宜為1~10莫耳。

[0086]用於反應之溶劑僅需為不對反應造成不良影響者即可，可舉例如醚類(例如二甲氧基乙烷、四氫呋喃等)、非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷酸三胺等)、水或是其等之混合溶劑等。反應時間為0.1~100小時，且宜為0.5~24小時。反應溫度宜為0°C~80°C，且宜為0~50°C。

[0087]如此製得之通式(IX)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0088](步驟 g)

本步驟係一使甲磺醯氯與通式(IX)所示化合物進行作用以製造通式(X)所示化合物之步驟。

[0089]甲磺醯氯之使用量相對於通式(IX)所示化合物1莫耳，可使用1~5莫耳，且宜1~2莫耳。

[0090]鹼可列舉如三甲胺、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、吡啶、4-(N, N-二甲基胺基)吡啶、二甲吡啶及柯林鹼等之有機胺類。就鹼之使用量而言，相對於通式(IX)所示化合物1莫耳可使用1~10莫耳，且宜1~5莫耳。

[0091]溶劑僅需為不對反應造成不良影響者即可，可

舉例如烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴類(例如氯仿、1,2-二氯乙烷等)、腈類(例如乙腈等)、醚類(例如二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如甲醇、乙醇等)、非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷酸三胺等)、水或是其等之混合溶劑等。反應時間為0.1~24小時，且宜為0.1~12小時。反應溫度宜為-20°C~溶劑沸騰溫度，且宜為0°C~室溫。

[0092]如此製得之通式(X)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0093](步驟 h)

本步驟係一使疊氮化鈉與通式(X)所示化合物發生作用以製造通式(XI)所示化合物之步驟。

[0094]疊氮化鈉之使用量相對於通式(X)所示化合物1莫耳可使用1~10莫耳，且宜1~5莫耳。

[0095]溶劑僅需為不對反應造成不良影響者即可，可列舉如二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷酸三胺等或是其等之混合溶劑等。反應時間為0.1~24小時，且宜為0.5~12小時。反應溫度宜為室溫~溶劑沸騰溫度，且宜為50°C~100°C。

[0096]如此製得之通式(XI)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而

應用於後續步驟。

[0097](步驟 i)

本步驟係一於三苯膦存在下在含水溶劑中從通式(XI)所示化合物製造通式(XII)所示化合物之步驟。

[0098]三苯膦除了一般使用之試劑以外，亦可使用固相載持型試劑。三苯膦之使用量相對於通式(XI)所示化合物1莫耳可使用1~10莫耳，且宜1~5莫耳。

[0099]溶劑僅需為不對反應造成不良影響者即可，可列舉如四氫呋喃/水、1,4-二噁烷/水等。反應時間為0.1~24小時，且宜為0.5~12小時。反應溫度宜為室溫~溶劑沸騰溫度，且宜為50°C~溶劑沸騰溫度。

[0100]如此製得之通式(XII)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0101](步驟 j)

本步驟係一利用通式(XII)所示化合物與 α 、 β -不飽和羧酸或 α 、 β -不飽和酸氯化物或溴化物之醯胺化反應來製造通式(I-a)所示本發明化合物之步驟。

[0102]醯胺化試劑使用羧酸時，係於適當縮合劑之存在下，相對於通式(XII)所示化合物1莫耳使用羧酸0.5~10莫耳(宜1~3莫耳)來進行反應。另，該羧酸可使用市售品或按習知方法製造。

[0103]反應溶劑僅需為無礙於反應者即不特別受限，

但舉例來說，以甲苯、苯、二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、1, 4-二噁烷、N, N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉-2-酮、二甲亞砷或是其混合溶劑等為宜。反應溫度通常為-78~200°C 且宜為0~50°C。反應時間通常為5分鐘~3天，且宜為5分鐘~10小時。

[0104] 縮合劑可舉例如疊氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide)、N, N'-二環己基碳二醯亞胺、苯并三唑-1-基氧基-參二甲基胺基磷鹽、4-(4, 6-二甲氧基-1, 3, 5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎘氯化物、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺與1-羥基苯并三唑的組合、2-氯-1, 3-二甲基咪唑鎘氯化物、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基銻六氟磷酸鹽等。

[0105]此外，上述反應可依需要添加鹼。鹼可舉例如：三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲吡啶、柯林鹼、4-(N, N-二甲基胺基)吡啶、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲氧基鈉、乙氧基鈉、六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀、丁基鋰等之有機鹼；或者，碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、氫氧化鈉、氫化鈉等之無機鹼。就添加量而言，相對於通式(XII)所示化合物1莫耳為1~100莫耳，且宜1~10莫耳。

[0106]醯胺化試劑使用酸氯化物或酸溴化物時，相對於通式(XII)所示化合物1莫耳，使用酸鹵化物0.5~5莫耳(宜0.9~1.1莫耳)進行反應。此外，該酸鹵化物可使用市售品或

按習知方法製造。

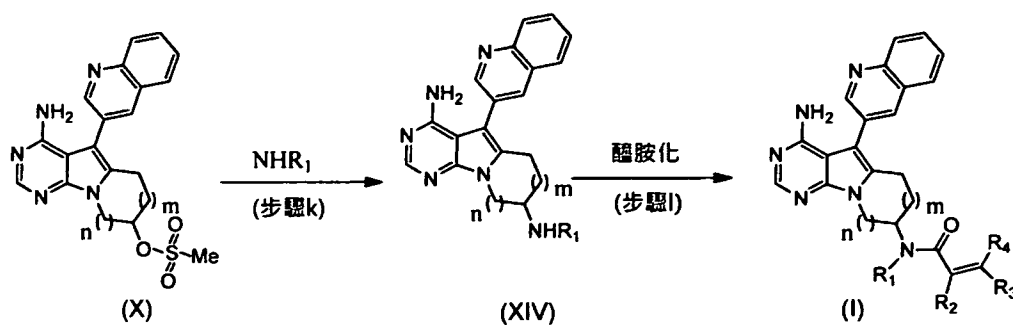
[0107]反應溶劑僅需為無礙於反應者即不特別受限，但舉例來說，以甲苯、苯、二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉-2-酮、乙腈、水等或是其混合溶劑等為宜。反應溫度通常為-78~200°C且宜為0~50°C。反應時間通常為5分鐘~3天，且宜為5分鐘~10小時。

[0108]此外，上述反應可依需要添加鹼。鹼可舉例如：三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲吡啶、柯林鹼、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲氧基鈉、乙氧基鈉、六甲基二矽胺化鋰、六甲基二矽胺化鈉、六甲基二矽胺化鉀、丁基鋰等之有機鹼；或者，碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉、氫化鈉等之無機鹼。就添加量而言，相對於通式(XII)所示化合物1莫耳可使用1~100莫耳，且宜1~20莫耳。

[0109]如此製得之通式(I-a)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化。

[0110]【化 7】

製造法 2



[式中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 及 n 與前述者同義]。

[0111](步驟 k)

本步驟係一使烷基胺與通式(X)所示化合物發生作用以製造通式(XIV)所示化合物之步驟。

[0112]烷基胺之使用量相對於通式(X)所示化合物1莫耳可使用2~過剩莫耳。

[0113]溶劑僅需為不對反應造成不良影響者即可，可舉例如烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴類(例如氯仿、1, 2-二氯乙烷等)、腈類(例如乙腈等)、醚類(例如二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1, 4-二噁烷等)、非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲亞砷、六甲基磷酸三胺等)或是其等之混合溶劑等。反應時間為0.1~100小時，且宜為1~24小時。反應溫度宜為室溫~溶劑沸騰溫度，且宜為50~溶劑沸騰溫度。

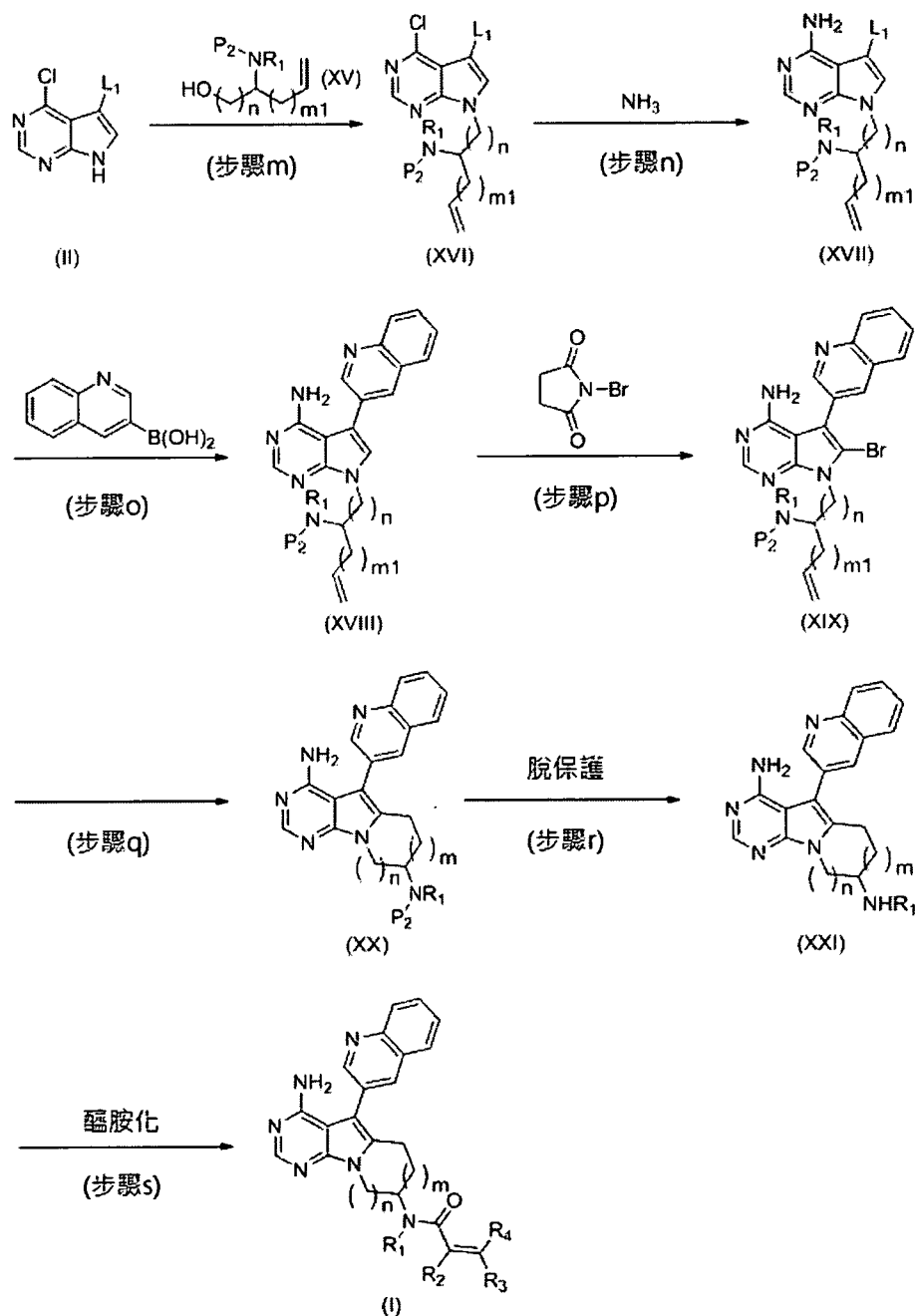
[0114]如此製得之通式(XIV)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0115](步驟 l)

本步驟可以與步驟j同樣之方法進行。

【化 8】

製造法3



[式中， P_2 表示胺基之保護基， L_1 表示脫離基， m_1 表示0~1； R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 及 n 與前述者同義]。

(步驟 m)

本步驟係一使用通式(II)所示化合物及通式(XV)所示化合物並以光延反應製造通式(XVI)所示化合物之方法。

[0116]通式(II)所示化合物中， L_1 所示脫離基可列舉如溴原子或碘原子。該通式(II)所示化合物為市售品或者可按習知方法製造。通式(XV)中， P_2 所示胺基之保護基可列舉如第三丁氧羰基及苯甲醯基等。該通式(XV)所示化合物為市售品或者可按習知方法製造。通式(XV)所示化合物相對於通式(II)所示化合物1莫耳可使用1~10莫耳，且可適宜使用1~5莫耳。

[0117]光延反應之方法可利用一般習知方法(例如 *Synthesis*, p.1, 1981)所載方法或以其為準之方法。

[0118]偶氮二羧酸酯可使用偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯等，就偶氮二羧酸酯之使用量而言，相對於通式(II)所示化合物1莫耳可使用1~10莫耳，且可適宜使用1~5莫耳。

[0119]磷化合物可使用如三苯磷及三丁基磷等，就磷化合物之使用量而言，相對於通式(II)所示化合物1莫耳可使用1~10莫耳，且可適宜使用1~5莫耳。

[0120]溶劑可單獨或混合使用四氫呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷、1, 4-二噁烷、甲苯、N, N-二甲基甲醯胺、N, N-二甲基乙醯胺、二甲亞砷及N-甲基吡咯啉-2-酮等。反應時間為0.1~100小時，且宜為0.1~24小時。反應溫度為0°C~溶劑沸騰溫度，且宜為0°C~100°C。

[0121]如此所得通式(XVI)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而

應用於後續步驟。

[0122](步驟 n)

本步驟係一使通式(XVI)所示化合物與氨或其鹽進行反應以製造通式(XVII)所示化合物之方法。

[0123]本步驟可以與步驟b同樣之方法進行。

如此製得之通式(XVII)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0124](步驟 o)

本步驟係一使通式(XVII)所示化合物與3-喹啉硼酸或3-喹啉硼酸酯進行偶合反應以製造通式(XVIII)所示化合物之方法。

[0125]本步驟可以與步驟c同樣之方法進行。

如此製得之通式(XVIII)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0126](步驟 p)

本步驟係一使N-溴琥珀醯亞胺與化合物(XVIII)反應以進行溴化進而製造化合物(XIX)之方法。

[0127]本步驟可以與步驟d同樣之方法進行。如此製得之通式(XIX)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等

進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0128](步驟 q)

本步驟係一使有機硼烷試劑對通式(XIX)所示化合物發生作用而在系內調製出烷基硼烷中間產物後，在過渡金屬催化劑及鹼存在下製造通式(XX)所示化合物之步驟。

[0129]本步驟可按一般習知方法(例如國際公開WO2006/102079號)進行。

[0130]有機硼烷試劑可列舉如9-BBN(9-硼二環[3.3.1]-壬烷)、9-BBN(9-硼二環[3.3.1]-壬烷)二聚物、Disiamylborane(雙(1,2-二甲基丙基)硼烷)、Thexylborane((1,1,2-三甲基丙基)硼烷)等。且宜為9-BBN(9-硼二環[3.3.1]-壬烷)或9-BBN(9-硼二環[3.3.1]-壬烷)二聚物，以9-BBN(9-硼二環[3.3.1]-壬烷)尤佳。該有機硼烷試劑之使用量僅需可生成烷基硼烷中間產物即不特別受限，但相對於通式(XIX)所示化合物1莫耳可使用1~20莫耳，從容易進行反應之觀點來看則宜為6~10莫耳。

[0131]過渡金屬催化劑可使用諸如2價鈹催化劑(例如乙酸鈹、氯化鈹、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鈹(II)二氯化物等)，且可依需要而添加配位子(例如三苯膦、三第三丁基膦)等。過渡金屬催化劑之使用量雖依催化劑種類而異，但相對於通式(XIX)所示化合物1莫耳通常為0.0001~1莫耳，且宜為0.01~0.5莫耳；配位子之使用量相對於通式(XIX)所示化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，且宜為0.01~2莫耳。

[0132]此外，過渡金屬催化劑亦可使用諸如0價之鈹催

化劑。0價之鈮催化劑可使用諸如肆三苯基磷鈮(0)、三(二亞苳基丙酮)二鈮(0)及鈮碳(0)等。宜為肆三苯基磷鈮(0)或三(二亞苳基丙酮)二鈮(0)，且以肆三苯基磷鈮(0)尤佳。0價之鈮催化劑的使用量僅需可進行分子內環化反應即不特別受限，雖亦因催化劑種類而異，但相對於通式(XIX)所示化合物1莫耳可使用0.0001~1莫耳，且宜為0.01~0.5莫耳。

[0133]在添加0價鈮催化劑之同時，亦可依需要進一步添加配位子。配位子可舉例如三苯磷、1, 1'-雙(二苯基磷基)二茂、三第三丁基磷、三環己基磷、2-環己基磷基-2', 6'-二甲氧基聯苯、2-二環己基磷基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯、2-(二第三丁基磷基)聯苯、2-二環己基磷基-2'-(N, N-二甲基胺基)聯苯、4, 5'-雙(二苯基磷基)-9, 9'-二甲基吡啶等。0價之鈮催化劑使用三(二亞苳基丙酮)二鈮(0)時，可添加三苯磷作為配位子。配位子之使用量僅需可進行分子內環化反應即不特別受限，但相對於通式(XIX)所示化合物1莫耳可使用0.0001~4莫耳，且宜0.01~2莫耳。

[0134]鹼可列舉如碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、鹼金屬氫氧化物等之無機鹼類。以鹼金屬氫氧化物為佳。鹼金屬氫氧化物可列舉如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化銻等，且宜為氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀或氫氧化銻，更宜為氫氧化鋰或氫氧化鈉。鹼之使用量僅需可使反應進行即不特別受限，但相對於通式(XIX)所示化合物1莫耳可使用1~100莫耳，且宜為2~20莫耳。此外，鹼金屬氫氧化物亦可以鹼金屬氫氧化物水溶液之形式使

用。

[0135]有機硼烷試劑、鹼金屬氫氧化物與0價鈮催化劑之組合以將有機硼烷試劑、鹼金屬氫氧化物與0價鈮催化劑予以組合者為佳，且以將有機硼烷試劑、鹼金屬氫氧化物與0價鈮催化劑予以組合者尤佳。

[0136]溶劑僅需為不對反應造成不良影響者即可，可舉例如烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)、醚類(例如二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷酸三胺等)、水或是其等之混合溶劑等。宜為1,2-二甲氧基乙烷或四氫呋喃，從有機硼烷試劑及所生成之烷基硼烷中間產物之安定性的觀點來看，尤宜為四氫呋喃。溶劑之使用量僅需可使反應進行即不特別受限，但相對於通式(XIX)所示化合物之重量可使用1~300倍，且宜10~96倍。

[0137]就反應時間而言，只要最終可獲得通式(XX)所示化合物即不特別受限，但可進行0.1~100小時，且宜0.5~24小時。

[0138]就反應溫度而言，只要最終可獲得通式(XX)所示化合物即不特別受限，但可在-20°C~溶劑沸騰溫度下進行，且宜為0°C~150°C。在對烷基硼烷中間產物使用0價鈮催化劑與鹼金屬氫氧化物水溶液之分子內環化反應中，若反應溫度低則容易發生副反應而導致收率降低，因此以61°C以上為佳。

[0139]如此製得之通式(XX)所示化合物可利用習知之

分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0140]此外，亦可在本步驟中確認系內生成了烷基硼烷中間產物。就確認方法而言，舉例來說可利用LCMS圖譜進行確認。

[0141](步驟 r)

本步驟係一使通式(XX)所示化合物之胺基保護脫保護以製造通式(XXI)所示化合物之步驟。

[0142]脫保護方法可利用一般習知方法，諸如 *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons(1981年)所載方法或以其為準之方法來進行。

[0143]保護基使用第三丁氧羰基時，脫保護試劑可列舉如鹽酸、硫酸、甲磺酸及三氟乙酸等。試劑之使用量相對於化合物(XX)1莫耳宜為1~100莫耳。

[0144]用於反應之溶劑僅需為不對反應造成不良影響者即可，例如可使用水、甲醇、乙醇、二氯甲烷、氯仿等或者其等之混合溶劑。反應時間為0.1~100小時，且宜為0.5~24小時。反應溫度為0°C~溶劑沸騰溫度。

[0145]如此製得之通式(XXI)所示化合物可利用習知之分離純化手法，諸如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱及層析法等進行單離純化，或者可不經單離純化而應用於後續步驟。

[0146](步驟 s)

本步驟可以與步驟j同樣之方法進行。

[0147]上述製造法1~3中，胺基、亞胺基、羥基、羧基、羰基及醯胺基以及如同吡啶般具有活性質子之官能基等可在各製造法中以適切步驟使用經保護之試劑，或者，可按照常法對該官能基導入保護基後去除該保護基。

[0148]「胺基或亞胺基之保護基」只要是具有其機能者即不特別受限，但可舉例如：苄基、對甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、鄰硝基苄基、對硝基苄基、二苯甲基(benzhydryl)、三苯甲基(trityl)、枯基(cumyl)等之芳烷基；甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、三甲基乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基等之低級烷醯基；苯甲醯基；苯基乙醯基、苯氧基乙醯基等之芳基烷醯基；甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、第三丁氧羰基等之低級烷氧羰基；對硝基苄氧羰基、苄基氧羰基等之芳烷基氧羰基；三甲基矽基、第三丁基二甲基矽基等之低級烷基矽基；四氫吡喃基；三甲基矽基乙氧基甲基；甲磺醯基、乙磺醯基、第三丁基磺醯基等之低級烷基磺醯基等；第三丁基亞磺醯基等之低級烷基亞磺醯基等；苯磺醯基、甲苯磺醯基等之芳基磺醯基等；酞醯亞胺基等之醯亞胺基。特別是以三氟乙醯基、乙醯基、第三丁氧羰基、苄氧羰基、三甲基矽基乙氧基甲基及枯基等為佳。

[0149]「羥基之保護基」僅需為具有其機能者即不特別受限，但可舉例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基等之低級烷基；三甲基矽基、第三丁基二甲基矽基等

之低級烷基矽基；甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基等之低級烷氧基甲基；四氫吡喃基；三甲基矽基乙氧基甲基；苄基、對甲氧基苄基、2, 3-二甲氧基苄基、鄰硝基苄基、對硝基苄基、三苯甲基等之芳烷基；甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基等之醯基等。特別以甲基、甲氧基甲基、四氫吡喃基、三甲基矽基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽基、乙醯基等為佳。

[0150]「羧基之保護基」僅需為具有其機能者即不受特別限制，但可舉例如：甲基、乙基、丙基、異丙基、第三丁基等之低級烷基；2, 2, 2-三氯乙基等之鹵基低級烷基；烯丙基等之低級烯基；三甲基矽基乙氧基甲基；苄基、對甲氧基苄基、對硝基苄基、二苯甲基、三苯甲基等之芳烷基等。尤以甲基、乙基、第三丁基、烯丙基、苄基、對甲氧基苄基、三甲基矽基乙氧基甲基等為佳。

[0151]「羧基之保護基」僅需為具有其機能者即不受特別限定，可舉例如伸乙基縮酮、三亞甲基縮酮、二甲基縮酮等之縮酮及縮醛等。

[0152]保護基之除去法雖依該保護基之種類及目的化合物(I)之安定性等而異，但舉例來說，可依照文獻記載之方法[參照：有機合成中之保護基(Protective Groups in Organic Synthesis), 第3版, T.W.格林氏(T.W.Greene)著, John Wiley & Sons公司(1999年)]或是以其為準之方法來進行，例如：使用酸或鹼之加溶劑分解，亦即，使用例如0.01莫耳至過度過剩之酸(宜為三氟乙酸、甲酸、鹽酸等)或者等莫耳

至過度過剩之鹼(宜為氫氧化鉀、氫氧化鈣等)而使其等作用之方法；使用氫化金屬錯合物等之化學還原，或是使用鈱-碳催化劑、雷氏鎳(Raney nickel)催化劑等之接觸還原等。

[0153]本發明化合物可藉一般之分離手段而容易地單離純化。該手段可例示如溶劑萃取、再結晶、製備分離用逆相高速液體層析法、管柱層析法、製備分離薄層層析法等。

[0154]本發明化合物於具有光學異構物、立體異構物、位置異構物、旋轉異構物等之異構物時，只要未特別敘明，任一異構物及混合物均包括於本發明化合物中。舉例來說，在本發明化合物中存有光學異構物時，在未特別敘明之前提下，自外消旋物分割出之光學異構物亦包含於本發明化合物中。此等異構物可利用本身已習知之合成手法及分離手法(濃縮、溶劑萃取、管柱層析法、再結晶等)而各自以單一化合物形式獲得。

在本發明之情況下，由於通式(1)中取代基 $-NR_1-(C=O)-CR_2=C(R_3)R_4$ 所結合之碳原子會成為不對稱碳原子而會具有異構物。如上所述，只要未特別敘明，本發明化合物亦包含各鏡向異構物及其等之混合物中的任一者。此外，本發明化合物為R體與S體之混合物，亦可為R體佔90%以上、95%以上、99%以上之物及S體佔90%以上、95%以上及99%以上之物。

就光學離析之方法而言，可舉例如：非鏡向異構物法，係使光學離析劑對本發明化合物作用而形成鹽，並利用所

得之鹽的溶解度差等來分割出其中一種鏡向異構物；優先結晶法，係於外消旋體之過飽和溶液中添加其中一種鏡向異構物作為結晶種；及，使用掌性管柱(chiral column)之HPLC等之管柱層析法等。就可使用在非鏡向異構物法中之光學離析劑而言，舉例來說可適當地自下述者中選出：酒石酸、蘋果酸、乳酸、杏仁酸、10-樟腦磺酸及其等之衍生物等的酸性分割劑；以及，馬錢子鹼、番木鱉鹼及奎寧等之生物鹼化合物、胺基酸衍生物、辛可尼汀及 α -甲基苄基胺等之鹼性分割劑。此外，以各鏡向異構物之混合物形式獲得本發明化合物後，不只是上述般之光學離析方法，藉由僅使用藉上述方法等而光學離析出之鏡向異構物中的一種來作為本發明化合物之合成原料，亦可獲得本發明化合物中之單一種鏡向異構物。此外，就取得鏡向異構物中之一種來作為上述本發明化合物或其原料化合物的方法而言，尚可列舉如下述方法：在發生不對稱碳原子之反應步驟中調整催化劑等之反應條件，藉此優先取得鏡向異構物中之一種。

[0155]本發明化合物或其鹽亦可為結晶，且無論結晶形為單一或多形混合物，均包含在本發明化合物或其鹽中。結晶可藉由應用本身已習知之結晶化法進行結晶化來製造。本發明化合物或其鹽可為溶劑合物(例如水合物等)，亦可為無溶劑合物，且其中任一者皆包括在本發明化合物或其鹽之中。經同位素(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等標識之化合物亦包含在本發明化合物或其鹽中。

[0156]本發明化合物或其中間產物之鹽意指在有機化學領域中已被慣常使用之物，可舉例如：於具有羧基時，該羧基之鹼加成鹽或胺基，或者，在具有鹼性雜環基時，該胺基或鹼性雜環基之酸加成鹽的鹽類。

[0157]該鹼加成鹽可舉例如：鈉鹽、鉀鹽等之鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土族金屬鹽；銨鹽；三甲胺鹽、三乙胺鹽、二環己胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、普羅卡因鹽(procaine salt)、N, N'-二苄基乙二胺鹽等之有機胺鹽等。

[0158]該酸加成鹽可舉例如：鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、過氧酸鹽等之無機酸鹽；乙酸鹽、甲酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、三氟乙酸鹽等之有機酸鹽；甲磺酸鹽、2-羥乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等之磺酸鹽等。

[0159]本發明化合物或其鹽具有優異之EGFR抑制活性，作為抗腫瘤劑甚是有用。此外，對於EGFR具有優異選擇性，具有其他激酶所引起之副作用較少的優點。對象癌症並未特別受限，可舉例如頭頸部癌、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臟癌、膽囊/膽管癌、膽道癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮癌、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、骨/軟組織肉瘤、血液癌、多發性骨髓瘤、皮膚癌、腦腫瘤及間皮瘤等，且以頭頸部癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、肝臟癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、腎癌及前列腺癌為佳，尤宜為肺癌。

[0160]本發明化合物或其鹽用作藥品時，可依需要而配合藥學載體，且可因應預防或治療目的而採用各種投藥形態，舉例來說，該形態可為經口製劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、貼劑等之任一者皆可，且宜採用經口製劑。其等之投藥形態可各自以業界人士所習知慣用之製劑方法來製造。

[0161]就藥學載體而言，可使用慣用之各種有機或無機載體物質作為製劑素材，而可作為固態製劑中之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑以及液狀製劑中之溶劑、溶解輔劑、懸濁化劑、等張化劑、緩衝劑、無痛化劑等予以調配。此外，亦可依需要使用防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甜味劑及安定化劑等之製劑添加物。

[0162]調製經口用固態製劑時，可在本發明化合物中加入賦形劑後，或是依需要而加入賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味矯臭劑等後，依常法製造錠劑、被衣錠劑、顆粒劑、粉劑、膠囊劑等。

[0163]賦形劑可列舉如乳糖、白糖、D-甘露糖醇、葡萄糖、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、微結晶纖維素、無水矽酸等。結合劑可列舉如水、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、單糖漿(simple syrup)、葡萄糖液、 α -澱粉液、明膠液、D-甘露糖醇、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、甲基纖維素、乙基纖維素、蟲膠、磷酸鈣、聚乙烯吡咯啉酮等。崩解劑可列舉如乾燥澱粉、海藻酸鈉、寒天末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯及乳糖等。潤滑劑可列舉

如純化滑石、硬脂酸鹽鈉、硬脂酸鎂、硼砂、聚乙二醇等。著色劑可列舉如氧化鈦及氧化鐵等。矯味矯臭劑可列舉如白糖、橙皮、檸檬酸及酒石酸等。

[0164]調製經口用液態製劑時，可對本發明化合物添加矯味劑、緩衝劑、安定化劑及矯臭劑等，依常法來製造內服液劑、糖漿劑及酏劑等。

[0165]矯味矯臭劑可為前述列舉者，緩衝劑可列舉如檸檬酸鈉等，安定劑可列舉如黃耆膠、阿拉伯膠及明膠等。可依需要而施加腸溶性膜衣，或以持效性為目的而以習知方法對經口製劑施加膜衣(coating)。此種膜衣劑可列舉如羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧乙二醇、Tween80(註冊商標)等。

[0166]調製注射劑時，可對本發明化合物添加pH調節劑、緩衝劑、安定化劑、等張化劑及局部麻醉劑等，並依常法製造皮下、肌肉及靜脈內用注射劑。

[0167]pH調節劑及緩衝劑可列舉如檸檬酸鈉、乙酸鈉及磷酸鈉等。安定化劑可列如焦亞硫酸鈉、EDTA、硫代乙醇酸及硫代乳酸等。局部麻醉劑可列舉如鹽酸普羅卡因、鹽酸利多卡因等。等張化劑可列舉如氯化鈉、葡萄糖、D-甘露糖醇、甘油等。

[0168]調製栓劑時，可對本發明化合物添加業界習知之製劑用載體添加諸如聚乙二醇、羊毛脂、可可脂、脂肪酸三酸甘油酯等，並依需要而進一步添加如Tween80(註冊商標)之界面活性劑等後，以常法進行製造。

[0169]調製軟膏劑時，可依需要調配一般用於本發明化合物之基劑、安定劑、濕潤劑及保存劑等，並以常法混合、製劑化。

[0170]基劑可列舉如流動石蠟、白色凡士林、白蜂蠟、辛基十二烷基醇及石蠟等。

[0171]保存劑可列舉如對氧基安息香酸甲酯、對氧基安息香酸乙酯及對氧基安息香酸丙酯等。

[0172]調製貼劑時，以常法在一般之支持體上塗佈前述軟膏、乳霜、凝膠、糊等即可。

[0173]作為支持體，以綿、人造棉或化學纖維所構成之織布、不織布或軟質氯乙烯、聚乙烯、聚胺甲酸酯等之薄膜或發泡體片材為適當。

[0174]應調配在上述各投藥單位形態中之本發明化合物之量依其所應用之患者症狀或其劑形等而非一定，但一般而言，以各投藥單位形態來論，經口劑宜為0.05~1000mg，注射劑宜為0.01~500mg，栓劑宜為1~1000mg。

[0175]此外，具有上述投藥形態之藥劑的每日投藥量依患者症狀、體重、年齡、性別等而異，無法一概而定，但以本發明化合物論，僅須令一般成人(體重50kg)1日為0.05~5000mg(宜0.1~1000mg)即可，並宜將其以1日1次或分成2~3次程度的方式來投藥。

[0176]可投予本發明化合物之哺乳動物可列舉如人類、猿猴、小鼠、大鼠、兔子、狗、貓、牛、馬、豬、綿

羊等。

實施例

[0177]以下列舉實施例俾更具體說明本發明，但本發明並不因其等而受到任何限制。

[0178]實施例中使用之各種試劑只要無特別記載即使用市售品。二氧化矽凝膠管柱層析法使用MORITEX Corporation製Purif-Pack(註冊商標)SI、Biotage公司製KP-Sil(註冊商標)二氧化矽預注管柱(Silica prepacked column)或Biotage公司製HP-Sil(註冊商標)二氧化矽預注管柱。鹼性二氧化矽凝膠管柱層析法使用MORITEX Corporation製Purif-Pack(註冊商標)NH或Biotage公司製KP-NH(註冊商標)預注管柱。製備分離用薄層層析法使用默克公司製Kieselgel TM60F254, Art.5744或和光社製NH₂二氧化矽凝膠60F254板型(plate)。NMR圖譜使用AL400(400MHz；日本電子(JEOL))、Mercury400型(400MHz；安捷倫科技公司)分光計或裝備有OMNMR探針(Protasis)之Inova400型(400MHz；安捷倫科技公司)分光計，於重溶劑中含有四甲基矽烷時，使用四甲基矽烷作為內部基準，此外的情況則使用NMR溶劑作為內部基準進行測定，並以ppm顯示全 δ 值。微波反應使用CEM公司製Discover S class或Biotage公司製Initiator進行。

[0179]此外，LCMS圖譜則使用Waters公司製ACQUITY SQD(四極型)，於下述條件下測定。

[0180]管柱：YMC公司製YMC-Triart C18, 2.0X50mm,

1.9 μ m

MS檢測：ESI positive

UV檢測：254及210nm

管柱流速：0.5mL/min

移動相：水/乙腈(0.1%甲酸)

注入量：1 μ L

梯度(表1)

時間(分鐘)	水	乙腈
0	95	5
0.1	95	5
2.1	5	95

3.0 STOP

[0181]此外，逆相製備分離HPLC純化則使用WATERS公司製之製備分離系統，於下述條件下實施。

管柱：連結 YMC 公司製 YMC-Actus Triart C18, 20X50mm, 5 μ m 與 YMC公司製 YMC-Actus Triart C18, 20X10mm, 5 μ m。

UV檢測：254nm

MS檢測：ESI positive

管柱流速：25mL/min

移動相：水/乙腈(0.1%甲酸)

注入量：0.1~0.5mL

[0182]茲將縮寫的意義顯示如下。

s：單峰(singlet)

d : 二重峰(doublet)

t : 三重峰(triplet)

q : 四重峰(quartet)

dd : 雙二重峰(double doublet)

m : 多重峰(multiplet)

brs : 寬單峰(broad singlet)

DMSO-d₆ : 重二甲亞砜

CDCl₃ : 重氯仿

CD₃OD : 重甲醇

THF : 四氫呋喃

DMF : N, N-二甲基甲醯胺

DME : 1, 2-二甲氧基乙烷

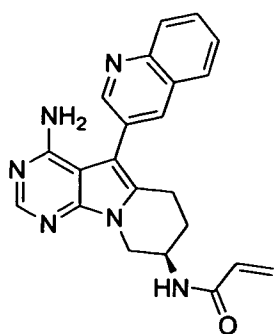
HATU : O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基

六脒 六氟磷酸鹽

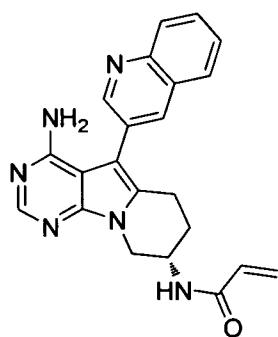
[0183]實施例 1

(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物 I-1)及(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物 I-2)

[0184]【化 9】



化合物 I-1

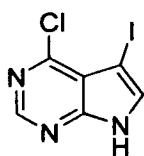


化合物 I-2

[0185](步驟 1)

4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶之合成

[0186]【化 10】



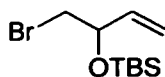
[0187]於室溫下對4-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶(7.52g)之DMF(49ml)溶液添加N-碘琥珀醯亞胺(11.6g)，於同溫度下攪拌1小時後，對反應液加水(150ml)。濾取所得沉澱物，以水洗淨後乾燥，藉此製得淡黃色固體之標題化合物13.57g。

ESI-MS m/z 280, 282(MH⁺).

[0188](步驟 2)

1-溴-2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯之合成

[0189]【化 11】

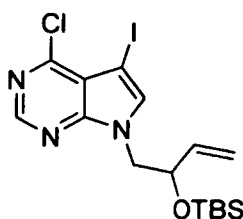


[0190]於室溫下對1-溴-3-丁烯-2-醇(4.5g)之DMF(30ml)溶液添加咪唑(2.25g)及第三丁氧基二甲基矽基氯(4.75g)，同溫下攪拌16小時後加水，以己烷進行萃取。以水洗淨有機層，並以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑而製得淡黃色油狀物之標題化合物7.0g。

[0191](步驟 3)

7-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶之合成

[0192]【化 12】



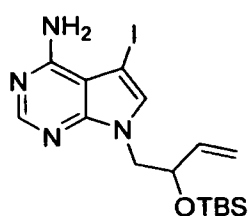
[0193]室溫下對步驟1所得4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶(3.7g)及步驟2所得1-溴-2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯(3.5g)之DMF(26ml)溶液添加碳酸鉀(2.2g)，80度下攪拌5小時。冷卻反應液後，添加水及乙酸乙酯，濾別不溶物。分離有機層並以水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑。所得殘渣以二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯)純化，製得淡黃色固體之標題化合物2.25g。

ESI-MS m/z 464, 466(MH⁺).

[0194](步驟 4)

7-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基)-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺之合成

[0195] 【化 13】



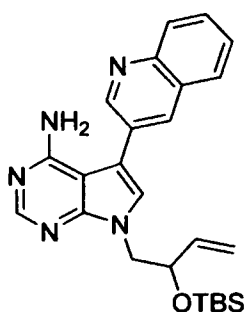
[0196]對步驟3所得7-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶(1.12g)之THF(7ml)溶液添加25%氨水(9ml)，以微波反應裝置在120度下攪拌5小時。冷卻反應液後以水稀釋。濾取所得沉澱物，以水洗淨後乾燥，藉此製得白色固體之標題化合物1.06g。

ESI-MS m/z 445(MH⁺).

[0197](步驟 5)

7-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基)-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺之合成

[0198] 【化 14】



[0199]於氮氣環境下，將步驟4所得7-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基)-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺(3.62g)、3-喹啉硼酸(1.47g)、碳酸鈉(1.72g)、2-二環己基膦基-2', 4', 6'-三異丙基聯苯(154mg)、參(二亞苄基丙酮)二鈣(0)(148mg)、DME(40ml)及水(16ml)之混合物於100度下攪

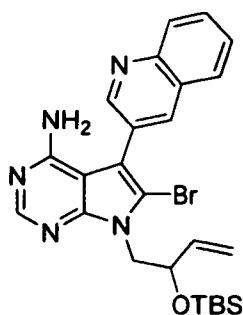
拌3小時。冷卻反應液後注入至水中，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯)純化所得殘渣，製得淡黃色固體之標題化合物2.13g。

ESI-MS m/z 446(MH⁺).

[0200](步驟 6)

6-溴-7-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基)-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-胺之合成

[0201]【化 15】



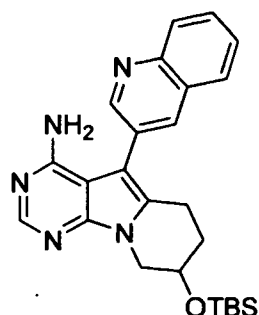
[0202]於室溫下對步驟5所得7-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基)-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-胺(2.13g)之DMF(25ml)溶液添加N-溴琥珀醯亞胺(894mg)，同溫下攪拌30分鐘後，注入至飽和碳酸氫鈉水中，以乙酸乙酯萃取。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，藉無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯)將所得殘渣純化，製得黃色固體之標題化合物2.26g。

ESI-MS m/z 524, 526(MH⁺).

[0203](步驟 7)

8-(第三丁基二甲基矽氧基)-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-4-胺之合成

[0204]【化 16】



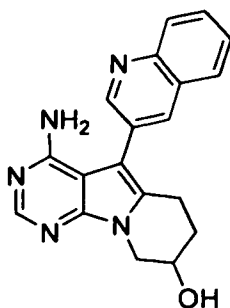
[0205]於冰冷下對步驟6所得6-溴-7-(2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基)-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺(2.26g)之 THF(30ml)溶液添加9-硼二環[3.3.1]壬烷之 0.5M THF溶液(50ml)，並於室溫下攪拌4小時。室溫下將3N 氫氧化鈉水溶液(19.5ml)緩緩加入反應液後，添加[1, 1'-雙(二苯基膦基)二茂]二氫鈣(II)二氫甲烷錯合物(676mg)，於氮氣環境下以70度攪拌4小時。冷卻反應液後注入至水中，以乙酸乙酯萃取。再以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓留除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯)將所得殘渣純化，製得黃色油狀物之標題化合物 778mg。

ESI-MS m/z 446(MH⁺).

[0206](步驟 8)

4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-醇之合成

[0207] 【化 17】



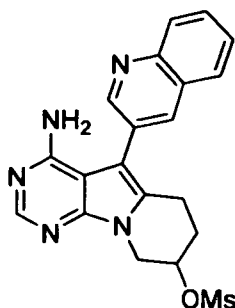
[0208]室溫下對步驟7所得8-(第三丁基二甲基矽氧基)-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吲哚-4-胺(778mg)之THF(20ml)溶液添加氟化四丁基銨之1M THF溶液(2.09ml)，同溫下攪拌1小時後，減壓餾除溶劑。以飽和氯化銨水溶液處理所得殘渣，再以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/甲醇)純化所得殘渣，而製得淡黃色固體之標題化合物580mg。

ESI-MS m/z 332(MH⁺).

[0209](步驟 9)

4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吲哚-8-基 甲磺酸酯之合成

[0210] 【化 18】



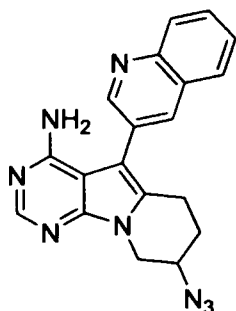
[0211]於冰冷下對步驟8所得4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-醇(288mg)之THF(5ml)溶液添加三乙胺(0.157ml)及甲磺醯氯(0.074ml)，同溫下攪拌15分鐘後，注入至飽和碳酸氫鈉水中，以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾除溶劑而製得淡褐色固體之標題化合物615mg。

ESI-MS m/z 410(MH⁺).

[0212](步驟 10)

8-疊氮-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-4-胺之合成

[0213]【化 19】



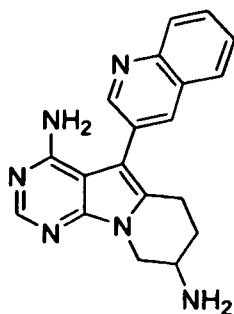
[0214]室溫下對步驟9所得4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基 甲磺酸酯(758mg)之DMF(9ml)溶液添加疊氮化鈉(361mg)，80度下攪拌4小時。冷卻反應液後注入至水中，以乙酸乙酯萃取。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，並以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑而製得黃色固體之標題化合物508mg。

ESI-MS m/z 357(MH⁺).

[0215](步驟 11)

5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-4, 8-二胺
之合成

[0216]【化 20】



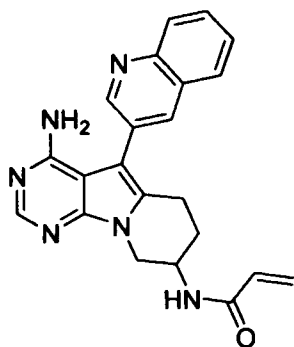
[0217]室溫下對步驟10所得8-疊氮-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-4-胺(508mg)之THF(10ml)及水(1ml)溶液添加三苯膦聚合物支持體(~3.0mmol/g、1.42g)，使反應液加熱回流1小時。冷卻反應液後，以矽藻土過濾並以乙醇洗淨後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/甲醇)純化所得殘渣，而製得黃色固體之標題化合物342mg。

ESI-MS m/z 331(MH⁺).

[0218](步驟 12)

N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺之合成

[0219]【化 21】



[0220]冰冷下對步驟11所得5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-4, 8-二胺(68mg)之氯仿(2.5ml)溶液添加N, N-二異丙基乙基胺(0.033ml)及丙烯酸氫(0.0154ml), 同溫下攪拌15分鐘後, 注入到飽和碳酸氫鈉水中並以氯仿萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後, 減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑: 氯仿/甲醇)純化所得殘渣, 而製得黃色固體之標題化合物35.4mg。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.14(2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.04(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.17(1H, dd, $J = 12.7, 5.8\text{Hz}$), 4.46(1H, dd, $J = 12.7, 4.5\text{Hz}$), 4.70-4.80(1H, m), 4.89(2H, brs), 5.71(1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 6.21(1H, dd, $J = 16.8, 10.2\text{Hz}$), 6.39(1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 6.50(1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.62(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.77(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.15(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.25(1H, s), 8.32(1H, s), 9.00(1H, s).

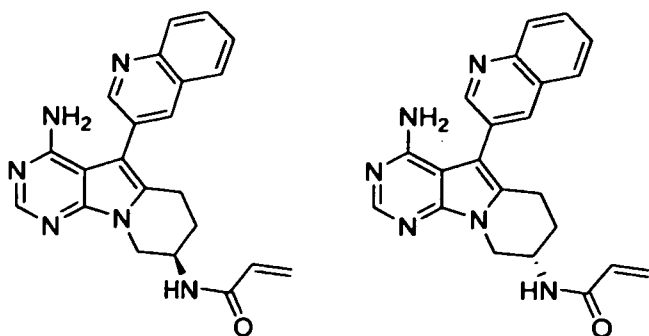
ESI-MS m/z 385(MH⁺).

[0221](步驟 13)

N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯酸醯胺 鏡向異構物 A 及 N-(4-胺基-5-(喹啉-3-

基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺 鏡向異構物 B 之分離

[0222] 【化 22】



[0223] 利用光學離析用管柱 (CHIRALPAK AD-H 20mmX250mm/DaiceI化學工業製；移動相：己烷/乙醇/三乙胺 50 : 50 : 0.1 ; 流速 10ml/min) 將步驟 12 所得 N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺 (197mg) 進行光學離析，而分別獲得淡黃色固體之鏡向異構物 A (保持時間：15.4min；(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺 (化合物 I-1)) 72.4mg 及鏡向異構物 B (保持時間：32.5min；(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺 (化合物 I-2)) 78.3mg。

鏡向異構物 A

ESI-MS m/z 385(MH⁺).

鏡向異構物 B

ESI-MS m/z 385(MH⁺).

[0224] 以上述條件將利用後述實施例 2 所載方法製得之 (R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]

吡啶-8-基)丙烯醯胺以管柱處理，結果與鏡向異構物A之保持時間相同。因此確認上述鏡向異構物A為R體(即化合物I-1)，鏡向異構物B為S體(即化合物I-2)。

[0225]實施例 2

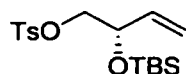
(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]

吡啶-8-基)丙烯醯胺(化合物 I-1)

(步驟 1)

(S)-2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基 4-甲基苯磺酸酯之合成

[0226]【化 23】



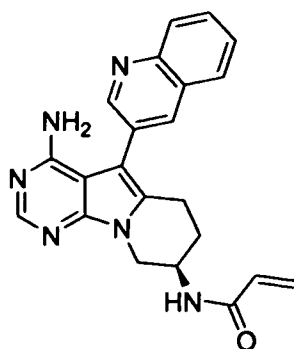
[0227]使用(S)-3-丁烯-1, 2-二醇-1-(對甲苯磺酸酯)來取代1-溴-3-丁烯-2-醇，並以與實施例1步驟2同樣之方法製得無色油狀物之標題化合物2.74g。

[0228](步驟 2)

(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]

吡啶-8-基)丙烯醯胺之合成

[0229]【化 24】

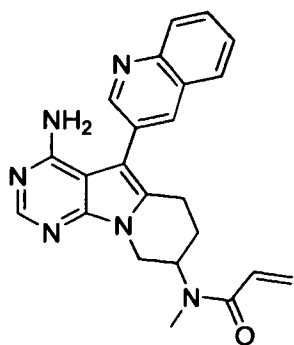


[0230]使用步驟1所得(S)-2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯基 4-甲基苯磺酸酯來取代1-溴-2-(第三丁基二甲基矽氧基)-3-丁烯，並以與實施例1之步驟1~12同樣的方法製得黃色固體之標題化合物13.9mg。

[0231]實施例 3

N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-N-甲基丙烯醯胺(化合物 I-3)

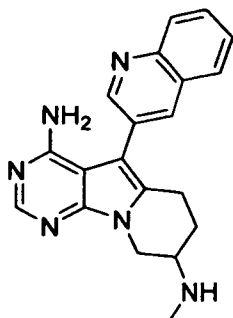
[0232]【化 25】



[0233](步驟 1)

N⁸-甲基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-4, 8-二胺之合成

[0234]【化 26】



[0235]將實施例1之步驟9所得4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基 甲磺酸酯(30mg)溶解

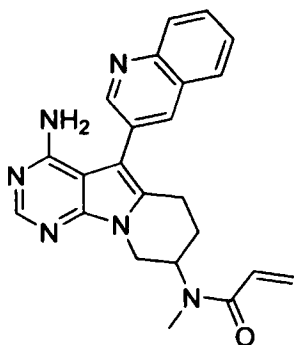
於甲基胺之40%甲醇溶液(1ml)，於60度下攪拌1小時及於80度下攪拌22小時。冷卻反應液後減壓濃縮。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：乙酸乙酯/甲醇)純化所得殘渣，製得淡黃色油狀物之標題化合物8.1mg。

ESI-MS m/z 345(MH⁺).

[0236](步驟 2)

N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-N-甲基丙烯醯胺之合成

[0237]【化 27】



[0238]使用步驟1所得之N⁸-甲基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-4, 8-二胺來取代實施例1步驟12所使用的5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-4, 8-二胺，並以與實施例1步驟12同樣之方法進行合成，獲得淡黃色固體之標題化合物6.2mg。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.90-2.15(2H, m), 3.00-3.15(2H, m), 3.06(3H, s), 3.90-4.03(1H, m), 4.56-4.64(1H, m), 5.06(2H, brs), 5.15-5.30(1H, m), 5.77(1H, d, J = 10.2Hz), 6.38(1H, d, J = 16.6Hz), 6.54-6.70(1H, m), 7.63(1H, t, J = 7.3Hz), 7.78(1H, t, J = 7.3Hz), 7.88(1H, d, J = 8.0Hz), 8.16(1H, s), 8.17(1H, d,

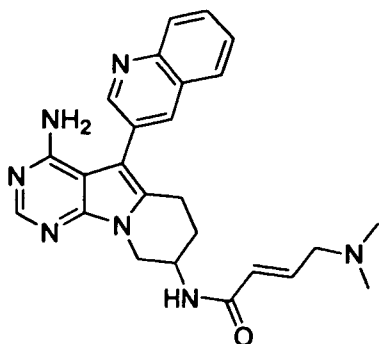
$J = 8.0\text{Hz}$), 8.31(1H, s), 9.01(1H, s).

ESI-MS m/z 399(MH⁺).

[0239]實施例 4

(E)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]呋喃-8-基)-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺(化合物 I-4)

[0240]【化 28】



[0241]於室溫下對反式-4-二甲基胺基巴豆酸 鹽酸鹽 (4.5mg)之DMF(0.5ml)溶液添加HATU(10.3mg)及實施例1步驟11所得5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]呋喃-4, 8-二胺(8.8mg)，同溫下攪拌1小時後，注入到飽和碳酸氫鈉水中以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾除溶劑。利用製備分離用薄層層析法(和光社製NH₂二氧化矽凝膠60F254板型，展開溶劑：氯仿/甲醇)純化所得殘渣，獲得淡黃色固體之標題化合物6.4mg。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.05-2.20(2H, m), 2.27(6H, s), 2.49-2.65(4H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.46-5.02(1H, m), 4.68-4.77(1H, m), 4.91(2H, brs), 6.06(1H, d, $J = 15.4\text{Hz}$), 6.39(1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.85-6.95(1H, m), 7.62(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.77(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.87(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$),

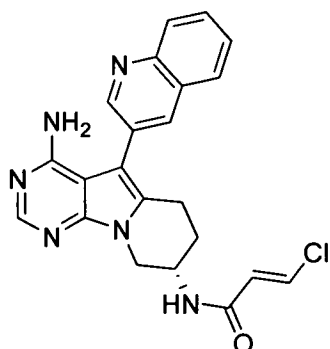
8.15(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.17(1H, s), 8.25(1H, s), 9.00(1H, s).

ESI-MS m/z 442(MH⁺).

[0242]實施例 5

(S, E)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)-3-氯丙烯醯胺(化合物 I-5)

【化 29】



室溫下對實施例1步驟11所得5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-4, 8-二胺(498.0mg)之DMF(8ml)懸濁液添加反式-3-氯丙烯酸(399.5mg)。溶解後於冰冷下添加1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二烯亞胺鹽酸鹽(350.1mg)，同溫下攪拌1小時。將反應液注入到飽和碳酸氫鈉水，並以乙酸乙酯萃取。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：乙酸乙酯/甲醇)純化所得殘渣，製得淡黃色固體之標題化合物261.2mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.84-2.07(2H, m), 2.92-3.08(2H, m), 3.88-4.02(1H, m), 4.27-4.43(2H, m), 6.07(2H, brs), 6.48(1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 7.31(1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 7.63(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.75(1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.03(1H, d, $J = 10.7\text{Hz}$),

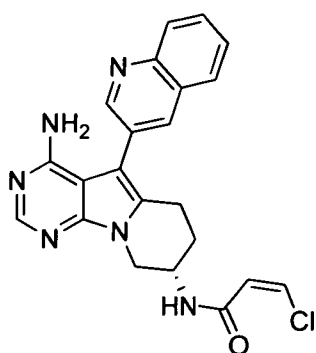
8.05(1H, d, J = 10.7Hz), 8.13(1H, s), 8.29(1H, d, J = 2.0Hz),
8.53(1H, d, J = 6.6Hz), 8.92(1H, d, J = 2.2Hz).

ESI-MS m/z 419, 421(MH⁺).

[0243]實施例 6

(S, Z)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]呋喃-8-基)-3-氯丙烯醯胺(化合物 I-6)

【化 30】



使用順式-3-氯丙烯酸來取代實施例5所用之反式-3-氯丙烯酸，並以與實施例5同樣之方法製得淡黃色固體之標題化合物93mg。

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ : 1.82-1.96(1H, m), 1.96-2.07(1H, m), 2.92-3.08(2H, m), 3.85-3.97(1H, m), 4.27-4.41(2H, m), 6.05(2H, brs), 6.39(1H, d, J = 8.0Hz), 6.77(1H, d, J = 8.0Hz), 7.63(1H, t, J = 7.4Hz), 7.75(1H, t, J = 7.4Hz), 8.02(1H, d, J = 11.4Hz), 8.04(1H, d, J = 11.4Hz), 8.13(1H, s), 8.29(1H, d, J = 2.0Hz), 8.50(1H, d, J = 6.3Hz), 8.92(1H, d, J = 2.0Hz).

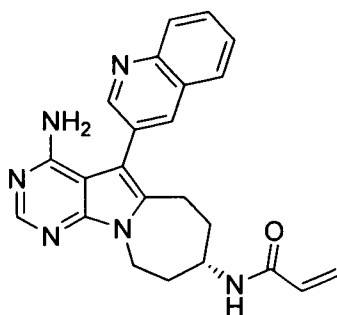
ESI-MS m/z 419, 421(MH⁺).

[0244]實施例 7

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5',

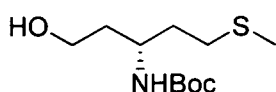
4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-8-基)丙烯醯胺(化合物 I-7)

【化 31】



(步驟 1)(R)-第三丁基 (1-羥基-5-(甲基硫代)戊烷-3-基)胺甲酸酯之合成

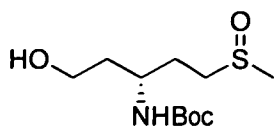
【化 32】



於-10度下對(R)-3-((第三丁氧羰基)胺基)-5-(甲基硫代)戊烷酸(7.92g)之 THF(79.2ml)溶液添加N-甲基咪啉(3.63ml)及氯甲酸乙酯(3.01ml)，於-10度下攪拌15分鐘後，濾別所生成之不溶物。於-10度下對濾液添加氫化硼鈉(1.55g)之水(15ml)溶液，於-10度下攪拌1小時。添加飽和氯化銨水溶液，於室溫下攪拌30分鐘。添加乙酸乙酯並分離有機層，以0.5N硫酸氫鉀水溶液、水、0.5N氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/乙酸乙酯)純化所得殘渣，獲得淡黃色油狀物之標題化合物7.18g。

[0245](步驟 2)第三丁基 ((3R)-1-羥基-5-(甲基亞磺醯基)戊烷-3-基)胺甲酸酯之合成

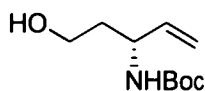
【化 33】



於10度以下對步驟1所得(R)-第三丁基 (1-羥基-5-(甲基硫代)戊烷-3-基)胺甲酸酯(8.16g)之甲醇(98ml)溶液添加過碘酸鈉(7.0g)之水(32ml)懸濁液，室溫下攪拌2小時。濾別所生成之不溶物，減壓餾除濾液。將所得殘渣溶解於飽和食鹽水中，以氯仿萃取3次。以無水硫酸鈉乾燥有機層後，減壓餾除溶劑，製得淡黃色固體之標題化合物9.38g。

[0246](步驟3)(R)-第三丁基 (5-羥基戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯之合成

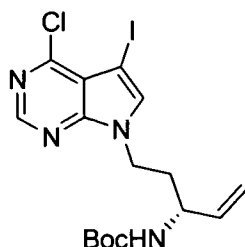
【化 34】



室溫下對步驟2所得第三丁基 ((3R)-1-羥基-5-(甲基亞磺醯基)戊烷-3-基)胺甲酸酯(9.38g)之1, 2-二氯苯(140ml)溶液添加乙酸鈉(13.45g)，以內溫166度攪拌18小時。冷卻反應液後濾別不溶物，藉由減壓蒸餾而餾除1, 2-二氯苯。將所得殘渣溶解於乙酸乙酯，以次氯酸鈉水溶液、水及飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥後減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯)純化所得殘渣，獲得淡黃色油狀物之標題化合物2.50g。

[0247](步驟4)(R)-第三丁基 (5-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯之合成

【化 35】

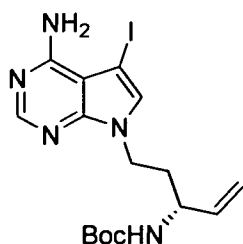


於冰冷下對步驟3所得(R)-第三丁基 (5-羥基戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯(2.5g)及實施例1步驟1所得4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶(2.31g)之DME(23ml)溶液添加三苯膦(3.25g)並溶解後，緩緩添加偶氮二羧酸二異丙酯(2.44ml)。冰冷下攪拌反應液30分鐘並以室溫攪拌1小時後，減壓餾除溶劑。將所得殘渣溶解於乙酸乙酯，以水洗淨並以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯)純化所得殘渣，製得淡黃色固體之標題化合物3.49g。

ESI-MS m/z 463, 465(MH⁺).

[0248](步驟 5)(R)-第三丁基 (5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯之合成

【化 36】



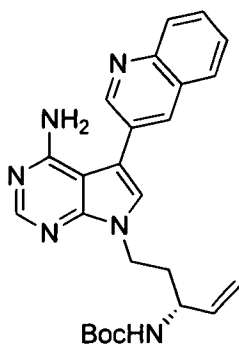
對步驟4所得(R)-第三丁基 (5-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯(3.49g)之

DME(17.5ml)溶液添加28%氨水(17.5ml)，於高壓釜中以內溫105度攪拌8小時。冷卻反應液後，加水(70ml)並於室溫下攪拌4小時。濾取所得沉澱物，以水洗淨後乾燥而獲得淡黃色固體之標題化合物3.20g。

ESI-MS m/z 444(MH⁺).

[0249](步驟 6)(R)-第三丁基 (5-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯之合成

【化 37】



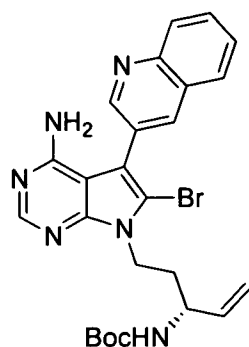
於氮氣環境下，將步驟5所得(R)-第三丁基 (5-(4-胺基-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯(3.2g)、3-喹啉硼酸(1.37g)、碳酸鈉(843mg)、肆三苯膦鈀(250mg)、DME(32ml)及水(32ml)之混合物在100度下攪拌6小時。將反應液冷卻後，添加飽和碳酸氫鈉水及乙酸乙酯，室溫下攪拌30分鐘。濾別不溶物後，分離有機層並以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯、乙酸乙酯/甲醇)純化所得殘渣，獲得淡橙色固體之標題化合物3.21g。

ESI-MS m/z 445(MH⁺).

[0250](步驟 7)(R)-第三丁基 (5-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-

基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯之
合成

【化 38】

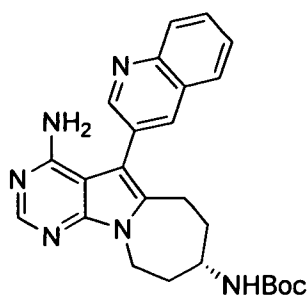


冰冷下對步驟6所得(R)-第三丁基 (5-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯 (3.21g)之 THF(26ml)溶液耗費30分鐘添加N-溴琥珀醯亞胺 (1.35g)之 THF(23ml)溶液後，冰冷下攪拌30分鐘。添加5% 硫代硫酸鈉水溶液後，注入到飽和碳酸氫鈉水中以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯、乙酸乙酯/甲醇)將所得殘渣純化，製得淡褐色固體之標題化合物3.15g。

ESI-MS m/z 523, 525(MH⁺).

[0251](步驟 8)(S)-第三丁基 (4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-8-基)胺甲酸酯之合成

【化 39】

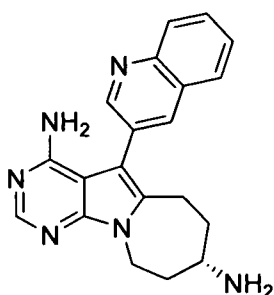


室溫下對9-硼二環[3.3.1]壬烷之0.5M THF溶液(22.8ml)添加步驟7所得(R)-第三丁基 (5-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯(994mg)，同溫下攪拌1小時。小心添加4N氫氧化鈉水溶液(5.7ml)後，進行氮置換，加熱到內溫55度。添加肆三苯磷鈣(275mg)，於內溫66度下攪拌15小時。將反應液冷卻後，分離有機層並添加甲苯(7.7ml)及20%氯化銨水溶液(5ml)。使有機層分離，以20%食鹽水洗淨後，添加SH二氧化矽凝膠(富士SILYSIA製，1g)。將混合物於內溫68度下攪拌1小時後，添加SH二氧化矽凝膠(富士SILYSIA製，1g)。將混合物於內溫68度下攪拌1小時，冷卻後濾別二氧化矽凝膠，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：乙酸乙酯/甲醇)純化所得殘渣，製得黃色固體之標題化合物439mg。

ESI-MS m/z 445(MH⁺).

[0252](步驟 9)(S)-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘓啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呷-4, 8-二胺之合成

【化 40】

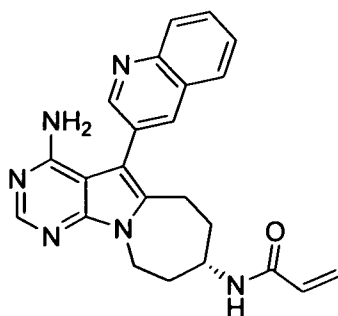


室溫下對步驟8所得(S)-第三丁基 (4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘓啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呷-8-基)胺甲酸酯(436mg)之乙醇(4ml)溶液添加5N鹽酸(1ml)，60度下攪拌3小時。將反應液冷卻後，以5N氫氧化鈉水溶液調整為鹼性，以氯仿萃取之。使有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：氯仿/甲醇)純化所得殘渣，製得淡黃色固體之標題化合物320mg。

ESI-MS m/z 345(MH⁺).

[0253](步驟 10)(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘓啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呷-8-基)丙烯醯胺之合成

【化 41】



於冰冷下對步驟9所得(S)-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四

氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-4, 8-二胺 (317mg)之乙腈(1.6ml)-水(1.6ml)溶液添加N, N-二異丙基乙基胺(0.192ml)及丙烯酸氫(83.3mg)之乙腈(0.83ml)溶液，同溫下攪拌15分鐘後，注入到飽和碳酸氫鈉水中以氯仿萃取。使有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑。利用二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：乙酸乙酯/甲醇)純化所得殘渣，製得淡黃色固體之標題化合物226mg。

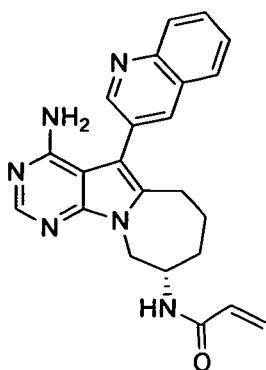
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37-1.56(2H, m), 1.98-2.20(2H, m), 2.75-2.83(1H, m), 2.88-2.97(1H, m), 3.96-4.18(2H, m), 4.78-4.90(1H, m), 5.58(1H, dd, $J = 10.0, 2.2\text{Hz}$), 5.93(2H, brs), 6.19(1H, dd, $J = 17.1, 2.2\text{Hz}$), 6.21(1H, dd, $J = 17.1, 10.0\text{Hz}$), 7.64(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.77(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 8.01-8.09(2H, m), 8.14(1H, s), 8.17(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.85(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

ESI-MS m/z 399(MH $^+$).

[0254]實施例 8

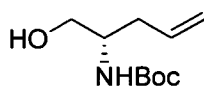
(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-9-基)丙烯酸醯胺

【化 42】



(步驟 1)(S)-第三丁基 (1-羥基戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

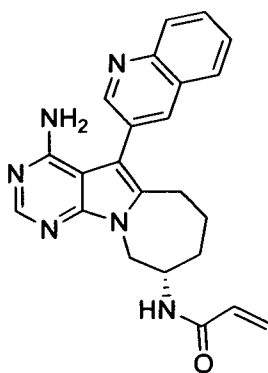
【化 43】



於-15度下對(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)戊-4-烯酸(25.0g)之THF(250ml)溶液添加N-甲基咪啉(15.25ml)及羰甲酸乙酯(12.60ml)，於-15度下攪拌15分鐘後，濾別所生成之不溶物。於-15度下對濾液添加氫化硼鈉(3.23g)之水(32ml)溶液，於-15度下攪拌1小時。添加飽和氯化銨水溶液，於室溫下攪拌30分鐘。添加乙酸乙酯使有機層分離，再以0.5N硫酸氫鉀水溶液、水、0.5N氫氧化鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，藉無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑。藉二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯)純化所得殘渣，製得淡黃色油狀物之標題化合物11.93g。

[0255](步驟 2)(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘓啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呰-9-基)丙烯醯胺之合成

【化 44】



使用步驟1所得(S)-第三丁基 (1-羥基戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯來取代實施例7步驟4之(R)-第三丁基 (5-羥基戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯，並以與實施例7步驟4~10同樣之方法製得乳白色固體之標題化合物(400.0mg)。

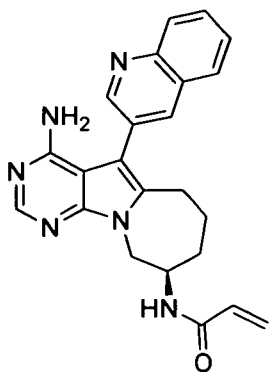
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57-1.65(1H, m), 1.78-1.86(1H, m), 1.93-2.05(2H, m), 2.77-2.89(2H, m), 3.98-4.04(1H, m), 4.21-4.26(1H, m), 4.63(1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 5.60(1H, dd, $J=10.0, 2.4\text{Hz}$), 5.93(1H, brs), 6.12(1H, dd, $J=17.1, 2.4\text{Hz}$), 6.25(1H, dd, $J=17.1, 10.0\text{Hz}$), 7.63-7.67(1H, m), 7.77-7.81(1H, m), 8.07(1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 8.12(1H, s), 8.15(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.87(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

ESI-MS m/z 399(MH $^+$).

[0256]實施例 9

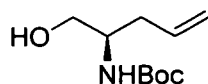
(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘓啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呷-9-基)丙烯醯胺(化合物 I-9)

【化 45】



(步驟 1)(R)-第三丁基 (1-羥基戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

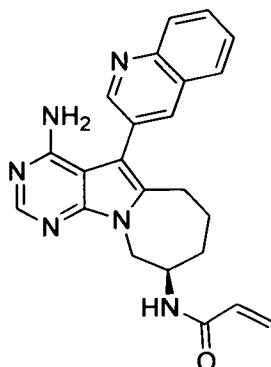
【化 46】



使用(R)-2-((第三丁氧羰基)胺基)戊-4-烯酸來取代實施例8步驟1所用之(S)-2-((第三丁氧羰基)胺基)戊-4-烯酸，並以與實施例8步驟1同樣之方法製得淡黃色油狀物之標題化合物。

[0257](步驟 2)(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘓啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呷-9-基)丙烯醯胺之合成

【化 47】



使用步驟1所得(R)-第三丁基 (1-羥基戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯來取代實施例7步驟4之(R)-第三丁基 (5-羥基戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯，並以與實施例7步驟4~10同樣之方法製得乳白色固體之標題化合物(115.5mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57-1.65(1H, m), 1.78-1.86(1H, m), 1.93-2.05(2H, m), 2.77-2.89(2H, m), 3.98-4.04(1H, m), 4.21-4.26(1H, m), 4.63(1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 5.60(1H, dd, $J=10.0, 2.4\text{Hz}$), 5.93(1H, brs), 6.12(1H, dd, $J=17.1, 2.4\text{Hz}$),

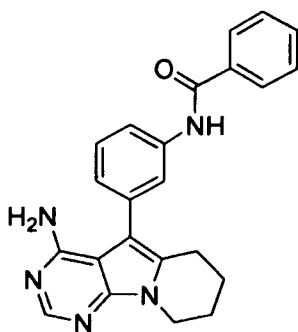
6.25(1H, dd, $J = 17.1, 10.0\text{Hz}$), 7.63-7.67(1H, m),
7.77-7.81(1H, m), 8.07(1H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.12(1H, s),
8.15(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.28(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.87(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

ESI-MS m/z 399(MH⁺).

[0258]比較例 1

N-(3-(4-胺基-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-5-基)苯基)
苯并醯胺之合成

[0259]【化 48】



[0260]以國際公開WO2006/102079號手冊所載方法為
準進行合成。

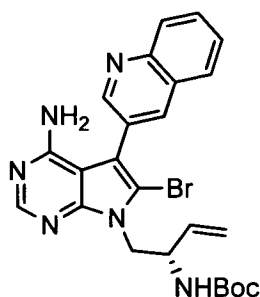
ESI-MS m/z 384(MH⁺).

[0261]茲將本發明化合物之製造中間產物之合成法說
明如下。本發明之合成法並不因此等而受任何侷限。

[0262]參考例 1

(S)-第三丁基(1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,
3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯

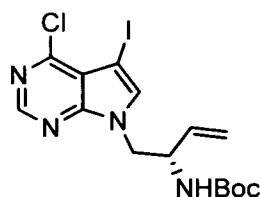
【化 49】



(步驟 1)

(S)-第三丁基(1-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0263] 【化 50】



[0264]冰冷下對三苯膦(13.1g)之四氫呋喃(70ml)溶液緩緩添加偶氮二羧酸二異丙酯(2.44ml)。於冰冷下攪拌反應液1小時後，緩緩加入按非專利文獻Org. Lett., 2005, vol.7, No.5, pp847-849所載方法合成之(S)-第三丁基(1-羥基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(7.0g)及4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶(6.97g)之四氫呋喃(35ml)溶液。於室溫下將反應液攪拌2小時後，減壓餾除溶劑。藉二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯)純化所得殘渣，獲得淡黃色油狀物質之標題化合物20.84g。

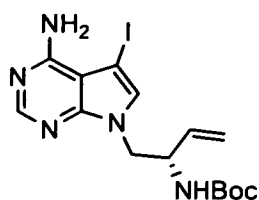
ESI-MS m/z 448, 450(MH⁺)。

(步驟 2)

(S)-第三丁基(1-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)

丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0266]【化 51】



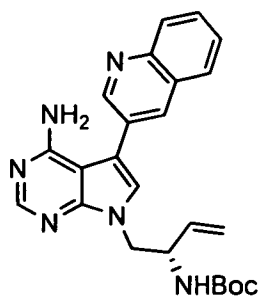
[0267]對步驟1所得(S)-第三丁基(1-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(20.84g)添加8N氨-甲醇溶液(89.4ml)，於高壓釜中在120度下攪拌6小時。使反應液冰冷後，減壓餾除溶劑。使所得殘渣以少量甲醇稀釋後，濾取所得沉澱物，以冷甲醇(11ml)洗淨後減壓乾燥，製得乳白色固體之標題化合物8.28g。

ESI-MS m/z 430(MH⁺)。

[0268](步驟 3)

(S)-第三丁基 (1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0269]【化 52】



[0270]於氮氣環境下，將步驟2所得(S)-第三丁基(1-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(8.26g)、3-喹啉硼酸(4.99g)、碳酸銫(12.54g)、1, 1'-雙(二苯基膦基)二茂-鈹(II)二氯化物(785.6mg)、DME(66ml)

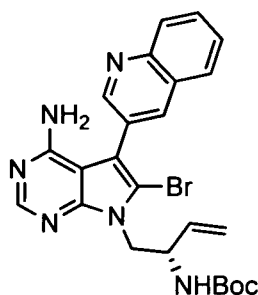
及水(33ml)之混合物在100度下攪拌2小時。使反應液冷卻後，添加水及乙酸乙酯，使有機層分離後以乙酸乙酯萃取水層2次。使所得有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。藉二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：己烷/乙酸乙酯、乙酸乙酯/甲醇)純化所得殘渣，製得淡橙色固體之標題化合物8.0g。

ESI-MS m/z 431(MH⁺)。

[0271](步驟 4)

(S)-第三丁基(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0272]【化 53】



[0273]於-15度下對步驟3所得(S)-第三丁基(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(7.98g)之DMF(64ml)溶液添加N-溴琥珀醯亞胺(3.63g)後，於-15度下攪拌1小時。對反應液添加10%硫代硫酸鈉水溶液及乙酸乙酯後，室溫下攪拌10分鐘。使有機層分離後，以乙酸乙酯萃取水層2次。以飽和食鹽水洗淨所得有機層2次，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。藉二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：乙酸乙酯/甲醇)純化所得殘渣，製得淡褐色固體之標題化合物6.30g。

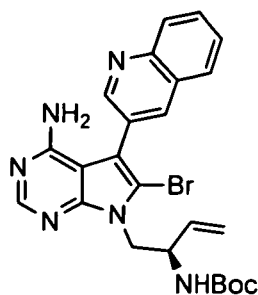
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.26(9H, s), 4.35-4.39(1H, m), 4.50-4.56(1H, m), 4.72(1H, brs), 4.92(1H, brs), 5.26(2H, d, $J = 10.5\text{Hz}$), 5.33-5.39(1H, m), 5.92(1H, ddd, $J = 17.2, 10.6, 5.4\text{Hz}$), 7.63-7.67(1H, m), 7.79-7.83(1H, m), 7.90-7.92(1H, m), 8.19(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 8.35(1H, s), 9.07(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

ESI-MS m/z 509, 511(MH $^+$).

[0274] 參考例 2

(R)-第三丁基(1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯

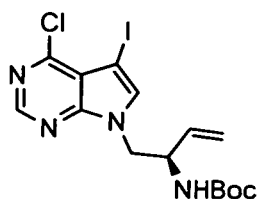
【化 54】



(步驟 1)

(R)-第三丁基(1-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0275] 【化 55】



[0276] 使用(R)-第三丁基 (1-羥基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(8.74g)來取代參考例1步驟1之(S)-第三丁基 (1-羥基丁

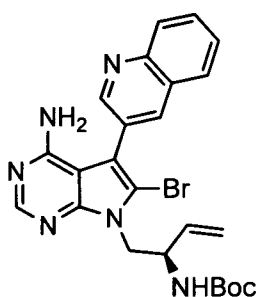
-3-烯-2-基)胺甲酸酯，並以與參考例1步驟1同樣之方法製得白色固體之標題化合物11.05g。

ESI-MS m/z 448, 450(MH⁺)。

[0277](步驟 2)

(R)-第三丁基(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0278]【化 56】



[0279]使用步驟1所得(R)-第三丁基(1-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(7.88g)來取代參考例1步驟2之(S)-第三丁基(1-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，並以與參考例1步驟2~4同樣之方法製得黃色固體之標題化合物6.80g。

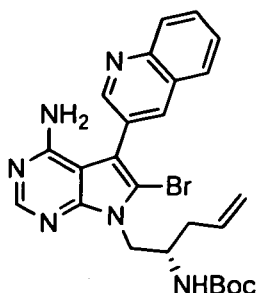
¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.26(9H, s), 4.35-4.39(1H, m), 4.50-4.56(1H, m), 4.72(1H, brs), 4.92(1H, brs), 5.26(2H, d, J = 10.5Hz), 5.33-5.39(1H, m), 5.92(1H, ddd, J = 17.2, 10.6, 5.4Hz), 7.63-7.67(1H, m), 7.79-7.83(1H, m), 7.90-7.92(1H, m), 8.19(1H, d, J = 8.3Hz), 8.27(1H, d, J = 1.7Hz), 8.35(1H, s), 9.07(1H, d, J = 2.2Hz).

ESI-MS m/z 509, 511(MH⁺)。

[0280]參考例 3

(S)-第三丁基 (1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯

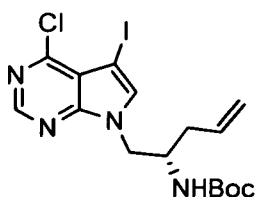
【化 57】



(步驟 1)

(S)-第三丁基 (1-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0281] 【化 58】



[0282]使用(S)-第三丁基 (1-羥基戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯(11.93g)來取代參考例1步驟1之(S)-第三丁基 (1-羥基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，並以與參考例1步驟1同樣之方法獲得黃褐色油狀物質之標題化合物4.96g。

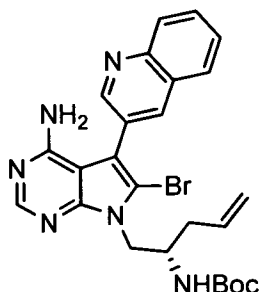
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.35(9H, s), 2.18-2.35(2H, m), 3.97-4.05(1H, m), 4.27-4.33(1H, m), 4.40-4.45(1H, m), 4.63-4.65(1H, m), 5.14-5.19(2H, m), 5.76-5.86(1H, m), 7.42(1H, brs), 8.62(1H, s).

ESI-MS m/z 462, 464(MH⁺)。

[0283](步驟 2)

(S)-第三丁基 (1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基))-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0284] 【化 59】



[0285]使用步驟1所得(S)-第三丁基 (1-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯(4.90g)來取代參考例1步驟2之(S)-第三丁基(1-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，並以與參考例1步驟2~4同樣之方法製得淡黃色固體之標題化合物3.67g。

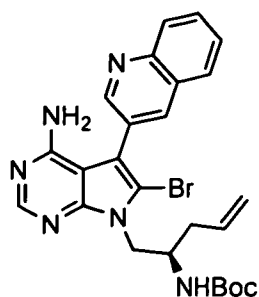
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.23(9H, s), 2.39-2.42(2H, m), 4.19-4.27(1H, m), 4.29-4.34(1H, m), 4.43-4.50(1H, m), 4.92(2H, brs), 5.04(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 5.18-5.24(2H, m), 5.86-5.96(1H, m), 7.63-7.67(1H, m), 7.79-7.83(1H, m), 7.90-7.92(1H, m), 8.19(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 8.34(1H, s), 9.07(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

ESI-MS m/z 523, 525(MH^+).

[0286]參考例 4

(R)-第三丁基 (1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基))-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯

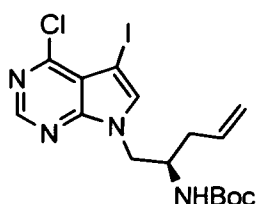
【化 60】



(步驟 1)

(R)-第三丁基 (1-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0287]【化 61】



[0288]使用(R)-第三丁基 (1-羥基戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯(856.4mg)來取代參考例1步驟1之(S)-第三丁基 (1-羥基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，並以與參考例1步驟1同樣之方法製得乳白色固體之標題化合物1.54g。

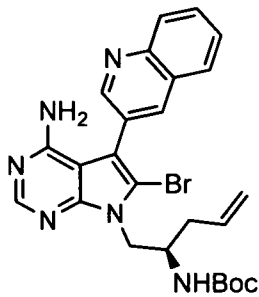
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.35(9H, s), 2.18-2.35(2H, m), 3.97-4.05(1H, m), 4.27-4.33(1H, m), 4.40-4.45(1H, m), 4.63-4.65(1H, m), 5.14-5.19(2H, m), 5.76-5.86(1H, m), 7.42(1H, brs), 8.62(1H, s).

ESI-MS m/z 462, 464(MH⁺)。

[0289](步驟 2)

(R)-第三丁基 (1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯之合成

[0290]【化 62】



[0291]使用步驟1所得(R)-第三丁基 (1-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯(974.9mg)來取代參考例1步驟2之(S)-第三丁基(1-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，並以與參考例1步驟2~4同樣之方法製得淡褐色固體之標題化合物1.02g。

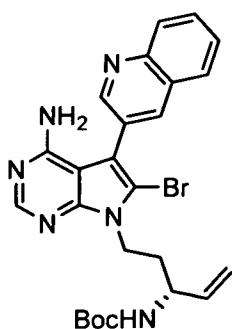
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.23(9H, s), 2.39-2.42(2H, m), 4.19-4.27(1H, m), 4.29-4.34(1H, m), 4.43-4.50(1H, m), 4.92(2H, brs), 5.04(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 5.18-5.24(2H, m), 5.86-5.96(1H, m), 7.63-7.67(1H, m), 7.79-7.83(1H, m), 7.90-7.92(1H, m), 8.19(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 8.34(1H, s), 9.07(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

ESI-MS m/z 523, 525(MH $^+$)。

[0292]參考例 5

(R)-第三丁基 (5-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯

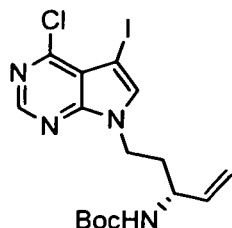
【化 63】



(步驟 1)

(R)-第三丁基 (5-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯之合成

[0293]【化 64】



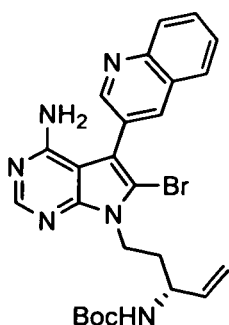
使用(S)-第三丁基 (5-羥基戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯(2.5g)來取代參考例1步驟1之(S)-第三丁基 (1-羥基丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，並以與參考例1步驟1同樣之方法製得淡黃色固體之標題化合物3.49g。

ESI-MS m/z 463, 465(MH⁺)。

[0294](步驟 2)

(R)-第三丁基 (5-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯之合成

[0295]【化 65】



[0296]使用步驟1所得(R)-第三丁基 (5-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯(3.21g)來取代參考例1步驟2之(S)-第三丁基(1-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并

[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，並以與參考例1
步驟2~4同樣之方法製得淡褐色固體之標題化合物3.15g。

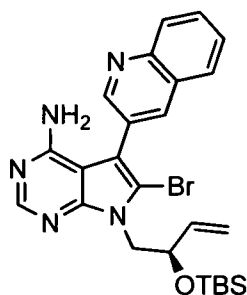
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.46(9H, s), 2.02-2.21(2H, m),
4.26-4.53(3H, m), 4.90(2H, brs), 5.07(1H, d, $J=12.4\text{Hz}$),
5.15(1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 5.15-5.23(1H, m), 5.78(1H, ddd, $J=$
17.2, 12.4, 5.2Hz), 7.61-7.67(1H, m), 7.78-7.83(1H, m),
7.88-7.93(1H, m), 8.17-8.21(1H, m), 8.26(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$),
8.35(1H, s), 9.06(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

ESI-MS m/z 523, 525(MH⁺)。

[0297]參考例 6

(R)-6-溴-7-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丁-3-烯-1-
基)-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺

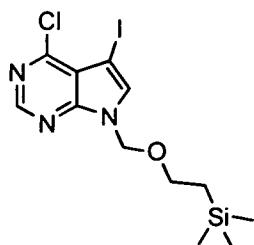
【化 66】



(步驟 1)

4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,
3-d]嘧啶之合成

[0298]【化 67】



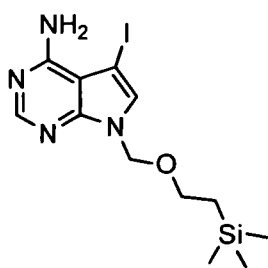
[0299]於冰冷下對氫化鈉(3.4g)之DMF(190ml)溶液緩緩加入 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶(20.0g)之DMF(50ml)溶液後，添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(13.3ml)，同溫下攪拌2小時。更對反應液添加2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(1.3ml)，室溫下攪拌1小時。將反應液注入水(600ml)中，室溫下攪拌15分鐘。濾取所得沉澱物，以水及二異丙基醚洗淨後，再次溶解於乙酸乙酯後，以過濾方式濾別不溶物。減壓餾除濾液之溶劑，對所得殘渣添加庚烷，濾取沉澱物，再以庚烷洗淨後減壓乾燥，而製得白色固體之標題化合物21.2g。

ESI-MS m/z 409, 411(MH⁺)。

(步驟 2)

5-碘-7-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-4-胺之合成

[0300]【化 68】



[0301]對步驟1所得4-氯-5-碘-7-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶(20.0g)添加8N氨/甲醇溶液(120ml)，以微波反應裝置於120度下攪拌1小時。使反應液冷卻後，以甲醇(65ml)及水(185ml)稀釋。濾取所得沉澱物，以水洗淨後減壓乾燥，而製得白色固體之標題化合物

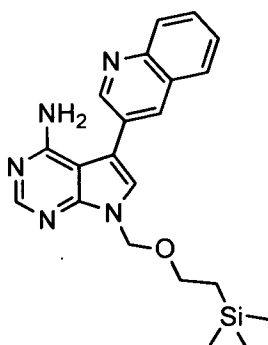
15.2g。

ESI-MS m/z 391(MH+)。

[0302](步驟 3)

5-(喹啉-3-基)-7-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并
[2, 3-d]嘓啶-4-胺之合成

[0303]【化 69】



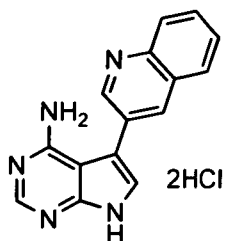
[0304]對步驟2所得5-碘-7-((2-(三甲基矽基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-胺 (15.0g)、3-喹啉硼酸 (8.6g)、肆三苯磷鈹(0)(2.2g)之DME(270ml)溶液添加2M碳酸鈉水溶液(38ml)，氮氣環境下以90度攪拌6小時。使反應液冷卻後注入水(300ml)，濾取所得沉澱物，以水及二異丙基醚洗淨後減壓乾燥。藉二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：甲醇/氯仿)純化所得殘渣，製得淡黃色固體之標題化合物10.17g。

ESI-MS m/z 392(MH+)。

[0305](步驟 4)

5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-4-胺鹽酸鹽之合成

[0306]【化 70】



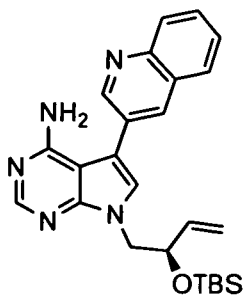
[0307]於90度下對步驟3所得5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(10.0g)之乙醇(200ml)溶液添加濃鹽酸(20ml)，同溫下攪拌25分鐘後，添加濃鹽酸(30ml)並於同溫下攪拌75分鐘。使反應液冷卻後，添加乙醇(100ml)並於95度下攪拌90分鐘。之後添加乙醇(100ml)及濃鹽酸(25ml)，同溫下攪拌4天。使反應液冷卻後添加乙酸乙酯，之後濾取所得沉澱物，以乙酸乙酯洗淨後減壓乾燥，藉此製得黃色固體之標題化合物4.4g。

ESI-MS m/z 335(MH⁺)。

[0308](步驟 5)

(R)-7-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丁-3-烯-1-基)-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

[0309]【化 71】



[0310]室溫下對步驟4所得5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽(1.22g)之DMF(12.2ml)溶液添加碳酸

鉀(4.0g)、(R)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丁-3-烯-1-基-4-甲基苯磺酸酯(1.43g)後，於90度下攪拌20小時。使反應液冷卻後注入水(49ml)，室溫下攪拌3小時。濾取所得沉澱物，以水洗淨後予以減壓乾燥。藉二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：甲醇/乙酸乙酯)純化所得殘渣，製得淡黃色固體之標題化合物1.31g。

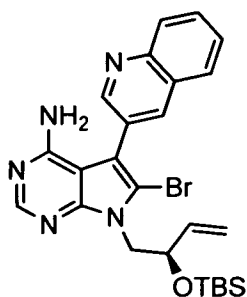
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: -0.32(3H, s), -0.11(3H, s), 0.80(9H, s), 4.06(1H, dd, $J = 13.9, 8.5\text{Hz}$), 4.46(1H, dd, $J = 13.9, 3.2\text{Hz}$), 4.59-4.64(1H, m), 5.06(2H, brs), 5.22(1H, d, $J = 10.5\text{Hz}$), 5.40(1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 5.89-5.97(1H, m), 7.21(1H, s), 7.61-7.65(1H, m), 7.74-7.78(1H, m), 7.89(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.17(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.23(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.40(1H, s), 9.10(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

ESI-MS m/z 446(MH⁺)。

[0311](步驟 6)

(R)-6-溴-7-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丁-3-烯-1-基)-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

[0312]【化 72】



[0313]使用步驟5所得(R)-7-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丁-3-烯-1-基)-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

-4-胺(1.30g)來取代參考例1步驟4之(S)-第三丁基 (1-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，並以與參考例1步驟4同樣之方法製得黃色固體之標題化合物(1.44g)。

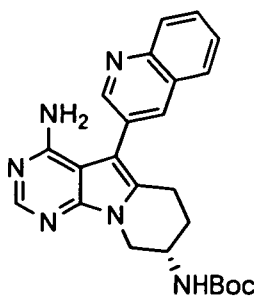
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: -0.34(3H, s), -0.12(3H, s), 0.75(9H, s), 4.33-4.40(2H, m), 4.74-4.79(1H, dm), 4.91(2H, brs), 5.21-5.24(1H, m), 5.36-5.41(1H, m), 5.92-6.01(1H, m), 7.63-7.67(1H, m), 7.79-7.83(1H, m), 7.92(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.37(1H, s), 9.06(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$).

ESI-MS m/z 524, 526(MH⁺)。

[0314]實施例 10

(S)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘓啶并[5, 4-b]吲哚-8-基)胺甲酸酯

[0315]【化 73】



[0316]於氮氣環境下，在室溫下對參考例1所得(S)-第三丁基(1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘓啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(6.0g)之四氫呋喃(42ml)溶液添加 9-硼二環 [3.3.1] 壬烷之 0.5M 四氫呋喃溶液 (141.3ml)，室溫下攪拌2小時。室溫下對反應液緩緩加入 2N

氫氧化鈉水溶液(84.8ml)後，於減壓下脫氣，並在氮氣環境下添加(肆三苯膦)鈀(0)(1.70g)，於66度下攪拌12小時。使反應液冷卻後，分離有機層，以20%氯化銨水溶液(60ml)洗淨，對有機層添加SH二氧化矽凝膠(6.0g)，於氮氣環境下且在50度下攪拌14小時後過濾。再次對濾液添加SH二氧化矽凝膠(富士SILYSIA社製、6.0g)，於氮氣環境下且在50度下攪拌14小時後過濾。在減壓下從濾液餾除溶劑。藉二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：乙酸乙酯/甲醇)將所得殘渣純化，而製得淡黃色固體之標題化合物4.46g(收率：88%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.48(9H, s), 1.91-2.00(1H, m), 2.12-2.19(1H, m), 2.98-3.11(2H, m), 4.00(1H, dd, $J=12.7$, 7.1 Hz), 4.32(1H, brs), 4.55(1H, dd, $J=12.7$, 4.6 Hz), 4.81-4.83(1H, m), 4.90(2H, brs), 7.61-7.65(1H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.88(1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.16-8.18(2H, m), 8.33(1H, s), 9.02(1H, d, $J=2.2$ Hz).

ESI-MS m/z 431(MH⁺)。

[0317]實施例 11

於氮氣環境下，在室溫下對參考例1所得(S)-第三丁基(1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(0.3g)之四氫呋喃(4.5ml)溶液添加9-硼二環[3.3.1]壬烷二聚物(0.431g)，室溫下攪拌2小時。室溫下對反應液緩緩加入4N氫氧化鈉水溶液(2.12ml)後，減壓下脫氣，並於氮氣環境下添加(肆三苯膦)鈀(0)(0.136g)，於64

度下攪拌12小時。使反應液冷卻，再以乙酸乙酯稀釋後，添加飽和氯化銨水溶液。此時，以過濾方式去除產生之不溶物後，分離有機層。以無水硫酸鈉乾燥所得有機層，過濾後於減壓下濃縮，藉此獲得粗生成物。藉二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：乙酸乙酯/甲醇)將其予以純化，製得淡黃色固體之(S)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吲哚-8-基)胺甲酸酯203mg(收率：80%)。

[0318]實施例 12

於氮氣環境下，於室溫下對參考例1所得(S)-第三丁基(1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯(300mg)之1, 2-二甲氧基乙烷(4.5ml)溶液添加9-硼二環[3.3.1]壬烷二聚物(431mg)，於48度下攪拌40分鐘。放冷至室溫後，室溫下對反應液徐徐添加4N氫氧化鈉水溶液(2.1ml)後，減壓下脫氣，於氮氣環境下添加(肆三苯膦)鈀(0)(136mg)，並於79度下攪拌5小時。使反應液冷卻，並以乙酸乙酯稀釋後，添加飽和氯化銨水溶液。此時，以過濾方式去除產生之不溶物後，分離有機層。使所得有機層以無水硫酸鈉乾燥，過濾後於減壓下濃縮，藉此獲得粗生成物。藉二氧化矽凝膠管柱層析法(展開溶劑：乙酸乙酯/甲醇)將其純化，製得淡黃色固體之(S)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吲哚-8-基)胺甲酸酯0.190g(收率：75%)。

[0319]實施例 13

使用4N氫氧化鋰水溶液(1.8ml)來取代實施例10之氫氧化鈉水溶液，並與實施例10同樣地處理，製得淡黃色固體之(S)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)胺甲酸酯224mg(收率：88%)。

[0320]實施例 14

使用4N氫氧化鉀水溶液(1.8ml)來取代實施例10之氫氧化鈉水溶液，並與實施例10同樣地處理，製得淡黃色固體之(S)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)胺甲酸酯198mg(收率：78%)。

[0321]實施例 15

使用4N氫氧化銫水溶液(1.8ml)取代實施例10之氫氧化鈉水溶液，並與實施例10同樣地處理，製得淡黃色固體之(S)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)胺甲酸酯202mg(收率：80%)。

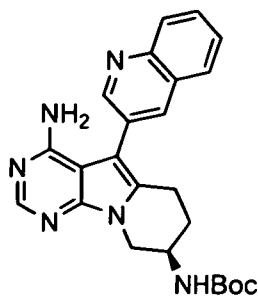
[0322]實施例 16

使用參(二亞苳基丙酮)二鈹(0)(34mg)、三苳磷(39mg)來取代實施例10之(肆三苳磷)鈹(0)，與實施例10同樣地處理，而製得淡黃色固體之(S)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)胺甲酸酯194mg(收率：76%)。

[0323]實施例 17

(R)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)胺甲酸酯

[0324] 【化 74】



[0325]使用參考例2所得(R)-第三丁基(1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯6.70g來取代實施例10之(S)-第三丁基(1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，與實施例10同樣地處理，而獲得淡黃色固體之(R)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)胺甲酸酯4.76g(收率：84%)。

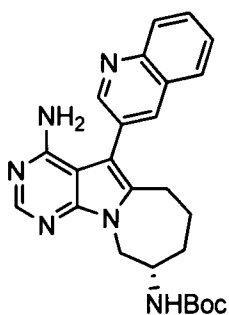
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.48(9H, s), 1.91-2.00(1H, m), 2.12-2.19(1H, m), 2.98-3.11(2H, m), 4.00(1H, dd, $J=12.7$, 7.1 Hz), 4.32(1H, brs), 4.55(1H, dd, $J=12.7$, 4.6 Hz), 4.81-4.83(1H, m), 4.90(2H, brs), 7.61-7.65(1H, m), 7.75-7.80(1H, m), 7.88(1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.16-8.18(2H, m), 8.33(1H, s), 9.02(1H, d, $J=2.2$ Hz).

ESI-MS m/z 431(MH⁺)。

實施例 18

(S)-第三丁基 (4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-9-基)胺甲酸酯

[0326] 【化 75】



[0327]使用參考例8所得(S)-第三丁基(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯(2.0g)來取代實施例10之(S)-第三丁基(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，與實施例10同樣地處理而製得淡黃色固體之標題化合物1.56g(收率：92%)。

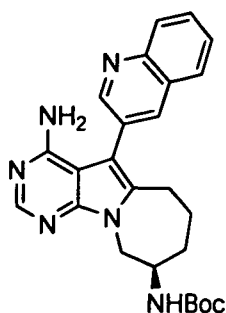
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.43(9H, s), 1.77-1.89(2H, m), 1.95-2.14(2H, m), 2.71-2.84(1H, m), 2.86-3.00(1H, m), 4.00-4.15(1H, m), 4.24-4.40(1H, m), 4.40-4.50(1H, m), 4.84(3H, brs), 7.62-7.66(1H, m), 7.77-7.81(1H, m), 7.89-7.91(1H, m), 8.18-8.20(2H, m), 8.33(1H, s), 8.98(1H, d, $J=1.5$ Hz).

ESI-MS m/z 445(MH⁺)。

[0328]實施例 19

(R)-第三丁基 (4-氨基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-9-基)胺甲酸酯

[0329]【化 76】



[0330]使用參考例9所得(R)-第三丁基(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]咪啉-7-基)戊-4-烯-2-基)胺甲酸酯(690mg)來取代實施例10之(S)-第三丁基(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]咪啉-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，與實施例10同樣地處理，而製得黃色固體之標題化合物429mg(收率：73%)。

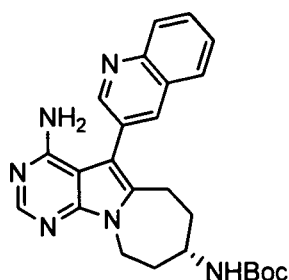
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.43(9H, s), 1.77-1.89(2H, m), 1.95-2.14(2H, m), 2.71-2.84(1H, m), 2.86-3.00(1H, m), 4.00-4.15(1H, m), 4.24-4.40(1H, m), 4.40-4.50(1H, m), 4.84(3H, brs), 7.62-7.66(1H, m), 7.77-7.81(1H, m), 7.89-7.91(1H, m), 8.18-8.20(2H, m), 8.33(1H, s), 8.98(1H, d, $J=1.5$ Hz).

ESI-MS m/z 445(MH $^+$)。

[0331]實施例 20

(S)-第三丁基 (4-氨基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呿-8-基)胺甲酸酯

[0332] 【化 77】



[0333]使用參考例10所得(R)-第三丁基(5-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)戊-1-烯-3-基)胺甲酸酯(994mg)來取代實施例10之(S)-第三丁基(1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯，與實施例10同樣地處理，而獲得黃色固體之標題化合物439mg(收率：52%)。

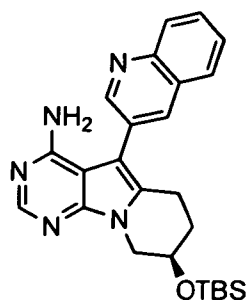
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.46(9H, s), 2.18-2.28(1H, m), 2.32-2.42(1H, m), 2.65-2.77(1H, m), 2.99-3.08(1H, m), 3.80-3.97(2H, m), 4.53-4.62(1H, m), 4.80(2H, brs), 4.97-5.11(1H, m), 7.61-7.66(1H, m), 7.76-7.81(1H, m), 7.88(1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.15-8.20(2H, m), 8.33(1H, s), 8.97(1H, d, $J = 2.2$ Hz).

ESI-MS m/z 445(MH⁺)。

[0334]實施例 21

(R)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吲哚-4-胺

[0335]【化 78】



[0336]使用參考例11所得(R)-6-溴-7-(2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)丁-3-烯-1-基)-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(1.0g)來取代實施例10之(S)-第三丁基(1-(4-胺基-6-溴-5-(喹啉-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)丁-3-烯-2-基)胺甲酸酯の代わり，與實施例10同樣地處理而製得(R)-8-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-4-胺546mg(收率：64%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 0.14(3H, s), 0.15(3H, s), 0.91(9H, s), 1.97-2.02(2H, m), 2.85-2.92(2H, m), 3.14-3.22(1H, m), 4.11-4.18(1H, m), 4.28-4.33(1H, m), 4.41-4.46(1H, m), 4.95(2H, brs), 7.61-7.65(1H, m), 7.75-7.79(1H, m), 7.88-7.90(1H, m), 8.16-8.18(2H, m), 8.35(1H, s), 9.04(1H, d, $J=2.0$ Hz).

ESI-MS m/z 446(MH⁺)。

[0337]參考例 7

使用1, 1'-雙(二苯基膦基)二茂-鈹(II)二氯化物(32mg)來取代實施例10之(肆三苯膦)鈹(0)，與實施例10同樣地處理，而製得淡黃色固體之(S)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氫嘧啶并[5,4-b]吡啶-8-基)胺甲酸酯

21mg(收率：25%)。

[0338]參考例 8

使用碳酸銨(2.3g)及水(1.8ml)來取代實施例10之氫氧化鈉水溶液，與實施例10同樣地處理而製得淡黃色固體之(S)-第三丁基(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶-8-基)胺甲酸酯88mg(收率：35%)。

[0339]試驗例

使用下述試驗法評估本發明之化合物。

試驗例1 各種EGFR激酶活性抑制作用(in vitro)之測定

1) EGFR(T790M/L858R)激酶抑制活性測定

測定化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及I-9對於EGFR(T790M/L858R)激酶活性之抑制活性。

[0340]材料係以參考 Caliper Life Sciences, Inc. 之 LabChip(註冊商標)系列試劑FL-Peptide22來合成已使所載胺基酸生物素化之物(biotin-EEPLYWSFPAKKK)作為基質肽，並購入Carna Biosciences, Inc.之純化重組人類EGFR(T790M/L858R)蛋白質作為EGFR(T790M/L858R)。

[0341]其測定方法則是將化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及I-9以二甲亞砜(DMSO)分階稀釋。接著於激酶反應用緩衝液(Carna Biosciences, Inc.)中加入EGFR(T790M/L858R)蛋白質、基質肽(最終濃度250nM)、氯化鎂(最終濃度10mM)、氯化錳(最終濃度10mM)及ATP(最終濃度1uM)與各個化合物之DMSO溶液(DMSO之最終濃度為2.5%)，於25°C下培養120分鐘進行激酶反應。對其以最終

濃度會成爲24mM之方式添加EDTA，使反應停止，添加含有銻(Eu)標幟化抗磷酸化酪胺酸抗體PT66(PerkinElmer)與SureLight APC-SA(PerkinElmer)之檢測液，於室溫下靜置2小時以上。最後，使用PHERAstar FS(BMG LABTECH)，以620nm與665nm二種波長來測定照射波長爲337nm之激發光時的螢光量。從二波長之螢光量比求出磷酸化反應量，獲得可將磷酸化反應抑制50%之化合物濃度，即IC50值(nM)。

[0342] 2)測定 EGFR(d746-750/T790M)激酶抑制活性

測定化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及I-9對於EGFR(d746-750/T790M)激酶活性之抑制活性。

[0343]其材料係購入Carna Biosciences, Inc.之純化重組人類EGFR(d746-750/T790M)蛋白質作爲EGFR(d746-750/T790M)。令ATP之最終濃度爲1.5uM。其他則利用與測定EGFR(T790M/L858R)激酶抑制活性時同樣之材料及測定方法來獲得IC50值(nM)。

[0344] 3)測定 EGFR(L858R)激酶抑制活性

測定化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及I-9對於EGFR(L858R)激酶活性之抑制活性。

[0345]其材料係購入Carna Biosciences, Inc.之純化重組人類EGFR(L858R)蛋白質作爲EGFR(L858R)。令ATP之最終濃度爲4uM。其他則以與EGFR(T790M/L858R)激酶抑制活性測定時同樣之材料及測定方法來獲得IC50值(nM)。

[0346] 4)測定 EGFR(d746-750)激酶抑制活性

測定化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及I-9

對於EGFR(d746-750)激酶活性之抑制活性。

[0347]其材料係購入Carna Biosciences, Inc.之純化重組人類EGFR(d746-750)蛋白質作為EGFR(d746-750)。令ATP之最終濃度為5 μ M。令激酶反應之培養為90分鐘。其他則利用與EGFR(T790M/L858R)激酶抑制活性測定時同樣之材料及測定方法來獲得IC₅₀值(nM)。

[0348] 5)EGFR(WT)

測定化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及I-9對於EGFR(WT)激酶活性之抑制活性。

[0349]其材料係利用下述者作為EGFR(WT)：藉由桿狀病毒表現系，使N端已融合有FLAG標記之人類EGFR(WT)的細胞質內區域以昆蟲細胞Sf9表現，並使用抗FLAG抗體瓊脂(Sigma-Aldrich公司)而純化。令基質肽之最終濃度為500nM，ATP之最終濃度為4.7 μ M。其他則利用與EGFR(T790M/L858R)激酶抑制活性測定時同樣之材料及測定方法來獲得IC₅₀值(nM)。

[0350]茲將此等結果顯示於表1。

[0351]已確認化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8及I-9不僅對於EGFR(L858R)、EGFR(d746-750)，就連對於EGFR(T790M/L858R)、EGFR(d746-750/T790M)亦具有強烈之抑制活性。此外，已確認與其等相較下，對於EGFR(WT)則抑制活性較弱。

[0352]另一方面，已確認與本發明化合物具有類似結構之化合物N-(3-(4-胺基-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并[5, 4-b]吡啶

-5-基)苯基)苯并醯胺(專利文獻1)對於各種EGFR基酶幾乎不具有抑制活性。

[0353]【表 1】

EGFR型	EGFR (T790M/L858R)	EGFR (d746-750/T790M)	EGFR (L858R)	EGFR (d746-750)	EGFR (WT)
化合物					
I-1	5.3	2.8	14	13	170
I-2	0.3	0.2	0.4	0.4	4.3
I-3	1.3	0.6	1.3	1	18
I-4	6.7	4.1	12	10	120
I-5	0.4	0.3	0.7	0.5	5.9
I-6	1.2	1.2	2.9	3.6	41
I-7	1.4	0.5	2.9	1.8	33
I-8	18	13	41	20	490
I-9	160	82	350	270	3600
比較例1	>5000	>5000	>5000	1500	>5000

[0354]試驗例 2 對於野生型及突變型 EGFR 表現細胞株之增殖抑制活性測定試驗(in vitro)

將 1) 表現 EGFR(T790M/L858R) 之肺腺癌細胞株 NCI-H1975 細胞、2) 表現 EGFR(d746-750) 之肺腺癌細胞株 HCC827 細胞、3) 表現 EGFR(WT) 之人類表皮癌細胞株 A431 細胞分別懸濁於 ATCC 所建議之培養基中。將細胞懸濁液播種至 384 井平底微皿或 96 井平底皿之各井中，於含 5% 二氧化碳之培養器中於 37°C 下培養 1 天。將本發明化合物及比較化合物溶解於 DMSO，使用 DMSO 使受測化合物稀釋至最終濃度之 200 倍濃度。以已用於各細胞之懸濁的培養基稀釋受測化合物之 DMSO 溶液，將其加入細胞培養皿之各井中，使 DMSO 之最終濃度成爲 0.5%，於含有 5% 二氧化碳之培養器中在 37°C 下培養 3 天。使用 Cell Titer Glo (Promega 公司製) 並以 Promega 公司建議的方案來進行培養開始時及培養後之細胞數量測。以下式算出增殖抑制率，並求出抑制 50% 之受測化合物濃度 (GI 50 (nM))。

[0355] 增殖抑制率(%) = (C-T)/(C-C0)X100

T：添加有受測化合物之井的發光強度

C：未添加受測化合物之井的發光強度

C0：添加受測化合物前測得之井的發光強度

茲將該結果示於表2。

[0356] 已確認化合物I-2及I-3不僅對於EGFR(d746-750)表現細胞，就連對於EGFR(T790M/L858R)表現細胞亦具有強烈之增殖抑制效果。此外，已確認與其等相較下，對於EGFR(WT)表現細胞則增殖抑制效果較弱。

[0357] 【表 2】

	試驗例2		
	1)	2)	3)
EGFR型	EGFR (T790M/L858R)	EGFR (d746-750)	EGFR (WT)
細胞名	NCI-H1975	HCC827	A431
化合物			
I-2	27	5	590
I-3	86	10	1800

【符號說明】

(無)

第 102106272 號專利申請案申請專利範圍替換本 修正日期：104 年 6 月 16 日

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽，其中 m 為 1~2， n 為 1~2， R_1 為氫原子或甲基；並且， R_2 、 R_3 及 R_4 相同或相異，為氫原子、氟原子或二甲基胺基甲基。
4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物或其鹽，其中 m 與 n 為 $(m,n) = (1, 1)$ 、 $(1, 2)$ 或 $(2, 1)$ 。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中化合物係選自下述之化合物群者：

(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并 [5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺；

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并 [5, 4-b]吡啶-8-基)丙烯醯胺；

N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并 [5, 4-b]吡啶-8-基)-N-甲基丙烯醯胺；

(E)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并 [5, 4-b]吡啶-8-基)-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺；

(S, E)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并 [5, 4-b]吡啶-8-基)-3-氯丙烯醯胺；

(S, Z)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-6, 7, 8, 9-四氫嘧啶并 [5, 4-b]吡啶-8-基)-3-氯丙烯醯胺；

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-嘧啶并 [5', 4': 4, 5]吡咯并 [1, 2-a]氮呋-8-基)丙烯醯胺；

(S)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-
嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-9-基)丙烯醯
胺；及

(R)-N-(4-胺基-5-(喹啉-3-基)-7, 8, 9, 10-四氫-6H-
嘧啶并[5', 4' : 4, 5]吡咯并[1, 2-a]氮呋-9-基)丙烯醯胺。

6. 一種 EGFR 抑制劑，係以如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物或其鹽作為有效成分者。
7. 一種藥學組成物，含有如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物或其鹽。
8. 一種抗腫瘤劑，係以如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物或其鹽作為有效成分者。
9. 一種如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之化合物或其鹽之用途，係用以製造抗腫瘤劑者。