201716412

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201716412 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：105128898 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 09 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07D487/04 (2006.01)* *A61K31/519 (2006.01)*
A61K31/5377(2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/09/08 日本 2015-177073

(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：宮崎功 MIYAZAKI, ISAO (JP) ；島村整 SHIMAMURA, TADASHI (JP) ；加藤正德 KATO, MASANORI (JP) ；藤田英憲 FUJITA, HIDENORI (JP)

(74)代理人：惲軼群；劉法正

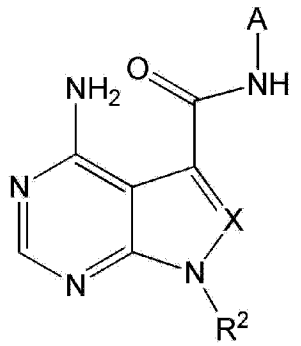
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：4 共 271 頁

(54)名稱

稠合嘧啶化合物或其鹽

(57)摘要

本發明係提供一種將至今未知具有 RET 抑制作用之化合物或其鹽作為有效成分之新穎 RET 抑制劑，及可藉由 RET 抑制作用預防或治療之疾病(惡性腫瘤等)的預防或治療劑。本發明係提供一種將式(I)所表示的化合物或其鹽作為有效成分之 RET 抑制劑：

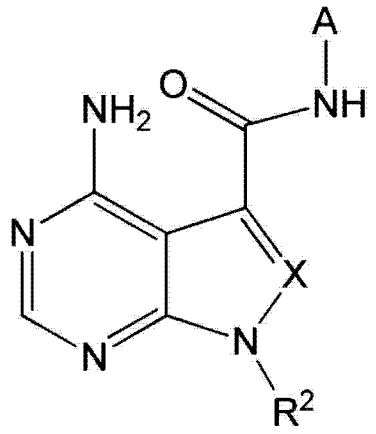


(I)

[式中，A、R^1~R^3、X 及 n 具有如說明書中所定義之意義]。

特徵化學式：

化學式1



(I)

201716412
專利案號：105128898
申請日：105/09/07
申請案號：105128898
IPC分類：C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

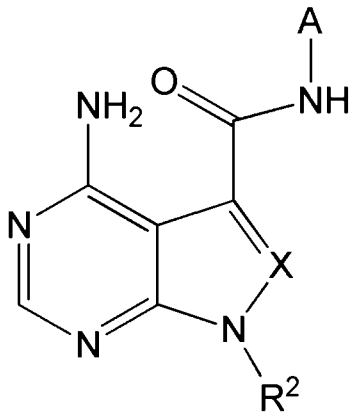
【發明摘要】

【中文發明名稱】

稠合嘧啶化合物或其鹽

【中文】

本發明係提供一種將至今未知具有RET抑制作用之化合物或其鹽作為有效成分之新穎RET抑制劑，及可藉由RET抑制作用預防或治療之疾病(惡性腫瘤等)的預防或治療劑。本發明係提供一種將式(I)所表示的化合物或其鹽作為有效成分之RET抑制劑：



(I)

[式中，A、R^1~R^3、X及n具有如說明書中所定義之意義]。

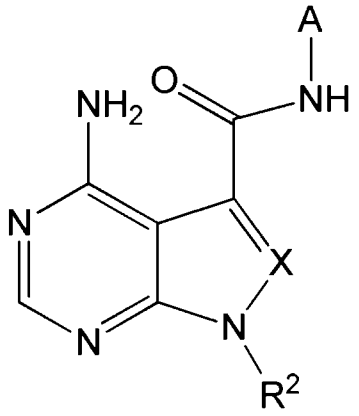
【指定代表圖】　無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

化學式1



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

稠合嘧啶化合物或其鹽

【技術領域】

【0001】關聯申請案的相互參照

本申請案係主張基於在2015年9月8日提申的日本國專利申請案第2015-177073號說明書(其揭示內容全體係藉由參照而援用至本說明書中)之優先權。本發明係有關於一種具有RET抑制作用之新穎稠合嘧啶化合物或其鹽，及含有其之醫藥組成物。

【先前技術】

【0002】已知在活體內存在有各種各樣的蛋白質激酶，而係與廣範圍的機能調節有關。RET係被識別為原致癌基因(proto-oncogene)中的1種之受體型酪胺酸激酶，係藉由與神經膠質細胞株衍生神經滋養因子(glial cell line-derived neurotrophic factor，GDNF)及GDNF受體結合而形成複合體，來以細胞內磷酸化訊息為中介而發揮生理機能(非專利文獻1)。有報告指出其在正常組織中，會有助於胎生期的腎臟、神經等形成(非專利文獻2)。又有報告指出，在肺癌、甲狀腺癌、乳癌、胰臟癌、前列腺癌等中，RET基因會因轉座、突變及過剩表現，而使活化狀態亢進，而會對細胞增殖、腫瘤形成或組織浸潤產生影響(非專利文獻3、4、5、6、7、8)。此外亦有報告指出，在如此造成的癌症中RET之轉座或活化位準之亢進與預後亦

呈反相關(非專利文獻9、10、11、12)，而亦已知RET係癌症之予後不良因子。

【0003】因此，認為可控制RET活性之抑制劑，作為與RET訊息傳遞路徑之異常亢進有關聯的疾病之治療藥係有用的。

【0004】舉例而言，期待可在RET基因呈轉座、突變及過剩表現而活化的癌症中，藉由投予專一地抑制RET的藥劑，來更為選擇性地且集中地抑制癌細胞之增殖，而預想到可對癌症患者之治療、延命或生活品質(QOL)之提升產生貢獻。

【0005】具有RET抑制活性之化合物已知例如PP1(非專利文獻13)。已知PP1除了對RET之外，亦會對SRC(非專利文獻14)、c-Kit、Bcr-Abl(非專利文獻15、16)等顯示高抑制活性。而會有以下疑慮：例如因SRC之抑制而產生的副作用--招致骨形成亢進異常、因LCK之抑制而產生的副作用--引起T細胞抑制(非專利文獻17、18)。如此一來，多重激酶抑制劑由於會因亦會在RET以外抑制各種訊息傳遞路徑而抑制細胞增殖等，而會有產生各種副作用之疑慮，並且，若因副作用而變得必須要有投予量之減量或休藥期間，則會有無法充分發揮RET抑制活性的可能性。從減低副作用的觀點來看，希望有具有對RET有高抑制活性且同時對其他激酶之抑制活性低的RET抑制劑。

習知技術文獻

專利文獻

[專利文獻1]美國專利第5665721號公報

[專利文獻2]國際公開96/40686A1公報

非專利文獻

【0006】[非專利文獻1] Lois M. Mulligan, Nature Rev., 14(3):pp173-186, (2014)

[非專利文獻2] Carlos F. Ibanez, Cold Spring Harb Perspect Biol., 5(2):pp1-10, (2013)

[非專利文獻3] Takashi Kohno, Nature Med., 18(3) :pp375-377, (2012)

[非專利文獻4] Massimo Santoro, Eur J Endocrinol., 155:pp645-653, (2006)

[非專利文獻5] Marjan Zarif Yeganeh, Asian Pac J Cancer Prev., 16(6):pp2107-2117, (2015)

[非專利文獻6] Albana Gattelli, EMBO Mol Med., 5:pp1335-1350, (2013)

[非專利文獻7] Yoshinori Ito, Surgery, 138:pp788-794, (2005)

[非專利文獻8] Dawn M. Dawson, J Natl Cancer Inst., 90(7):pp519-523, (1998)

[非專利文獻9] Weijing Cai, Cancer, 119:pp1486-1494, (2013)

[非專利文獻10] Rossella Elisei, J Clin Endocrinol Metab., 93(3):pp682-687, (2008)

[非專利文獻11] Albana Gattelli, EMBO Mol Med.,

5:pp1335-1350, (2013)

[非專利文獻12] Q ZENG, J. Int. Med. Res., 36:pp656-664, (2008)

[非專利文獻13] Francesca Carlomagno,Cancer Res., 62(4):pp1077-1082, (2002)

[非專利文獻14] Johannes Waltenberger,Circ Res., 85(1):pp12-22, (1999)

[非專利文獻15] Louise Tatton, J Biol Chem., 278(7):pp4847-4853, (2003)

[非專利文獻16] Markus Warmuth, Blood. 101(2):pp664-672, (2003)

[非專利文獻17] Carolyn Lowe, Proc Natl Acad Sci U S A, 90(10):pp4485-4489, (1993)

[非專利文獻18] Thierry Molina, Nature, 357(6374):pp161-164, (1992)

【發明內容】

【0007】發明概要

發明欲解決之課題

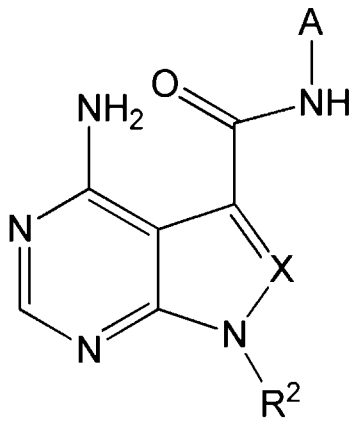
本發明之課題係提供一種將至今未知具有RET抑制作用之化合物或其鹽作為有效成分之新穎RET抑制劑，及可藉由RET抑制作用預防或治療之疾病(惡性腫瘤等)的預防或治療劑。又，本發明亦將提供選擇性且強烈地抑制RET之新穎化合物或其鹽作為課題。

用以解決課題之手段

【0008】本發明人為了解決前述課題而反覆全心研究，結果發現倒以下述式(I)及式(I')表示的化合物群，會對RET顯示優異的抑制活性及激酶選擇性，而在作為用於治療惡性腫瘤等之與RET相關的疾病的醫藥係有用的，以致於完成本發明。

【0009】亦即，本發明提供一種以下述通式(I)表示的化合物或其鹽：

[化學式１]



(I)

【0010】[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單

環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

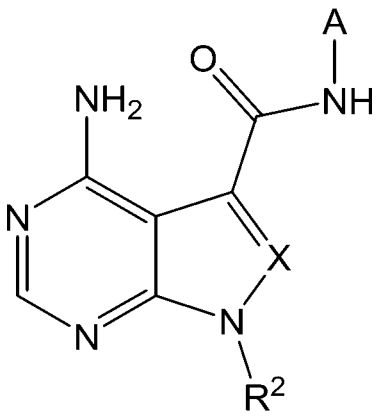
亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基。)；

n表示0~3之整數。

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異。]。

【0011】又，本發明提供一種由下述通式(I')表示的化合物或其鹽：

【0012】[化學式２]



（Ｉ’）

【0013】[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或

多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C4環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C4環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基。)；

n表示0~3之整數。

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異。]。

【0014】又，本發明提供一種將以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽作為有效成分的RET抑制劑。

又，本發明提供一種含有以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽之醫藥組成物。

又，本發明提供一種含有以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽之醫藥組成物，其係用於預防或治療可藉由抑制RET來治療的疾病。

又，本發明提供一種含有以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽之抗腫瘤劑。

又，本發明提供一種含有以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽之抗腫瘤劑，其係用於治療RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

又，本發明提供一種使用於惡性腫瘤之預防或治療的，以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽。

又，本發明提供一種使用於惡性腫瘤之預防或治療之以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽，其中惡性腫瘤係RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

又，本發明提供一種以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽用來製造抗腫瘤劑之用途。

又，本發明提供一種以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽用來製造抗腫瘤劑之用途，其中抗腫瘤劑係用於治療RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤之抗腫瘤劑。

又，本發明提供一種以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽用來製造RET抑制劑之用途。

又，本發明提供一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於對哺乳動物投予以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽。

又，本發明提供一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於對哺乳動物投予以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽，且其中惡性腫瘤係RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

又，本發明提供一種RET抑制方法，其特徵在於對哺乳動物投予以前述通式(I)或通式(I')表示的化合物或其鹽。

【0015】在專利文獻1及2中，無論是針對RET抑制作用，抑或是針對抗腫瘤效果，連暗示都未提供。

【0016】具有RET抑制活性之化合物已知有前述之PP1。PP1雖在縮環嘧啶骨架上結合有對甲苯甲醯基，但從不具有本發明化合物特徵所在之與醯胺鍵結接連的吡唑基此點來看，結構係大不相同。又，如後述試驗例所示般，本發明化合物或其鹽係與PP1不同，有具有高RET選擇性之特長。

發明效果

【0017】若依據本發明，藉由使用至今未知有RET抑制作用的以前述通式(I)及前述通式(I')表示的化合物或其鹽來作為有效成分使用，可提供新穎的RET抑制劑及可藉由RET抑制作用來預防或治療的疾病(惡性腫瘤等)之預防或治療劑。特別是以前述通式(I')所表示的新穎化合物或其鹽等為佳。

【0018】可清楚瞭解到本發明化合物或其鹽具有優異的RET選擇性抑制活性，而可顯示對癌細胞之增殖抑制效果。

【0019】RET係以作為癌症基因而被知悉，且已知在很多癌症種類中RET基因會呈轉座、突變及過剩表現而活化(非專利文獻3、4、5、6、7、8)，因此具有高RET抑制活性之本發明化合物或其鹽作為癌症之預防及/或治療劑係十分有用。

【0020】此外，由於相較於SRC、LCK等其他激酶，本發明化合物或其鹽會選擇性且強烈地抑制RET，因此可期待減輕副作用而提升安全性。

【0021】又，本發明化合物或其鹽在肝微粒體中顯示良好的穩定性，而可期待良好的血中曝露，且具有無Cyp抑制之疑慮此有利點。

【圖式簡單說明】

【0022】[圖1]表示在試驗例5試驗期間中的相對腫瘤體積之變遷。

[圖2]表示在試驗例5試驗期間中的相對腫瘤體積之變

遷。

[圖3]表示在試驗例5試驗期間中的體重變化之變遷。

[圖4]表示在試驗例5試驗期間中的體重變化之變遷。

【實施方式】

【0023】用以實施發明之形態

本發明之以前述式(I)及前述通式(I')表示的化合物係在縮環嘧啶骨架上隔著醯胺鍵結具有吡唑基之化合物，且係至今未知有RET抑制作用之化合物。特別是，以前述式(I')表示的化合物或其鹽等係前述任一習知技術文獻皆未記載的新穎的化合物。

於本發明中，有將以通式(I)及前述通式(I')表示的化合物，分別僅表示成化合物(I)及化合物(I')的情形。

【0024】於本案說明書中，當未另行規定時，「取代基」可舉例如：鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基-烷基、橋聯環烷基、芳烷基、烯基、炔基、烷氧基、鹵代烷氧基、環烷氧基、環烷基-烷氧基、芳烷氧基、烷基硫基、環烷基-烷基硫基、胺基、單或二烷基胺基、環烷基-烷基胺基、醯基、醯基氧基、側氧基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、胺甲醯基、飽和或不飽和雜環基、芳香族烴基、飽和雜環氧基等(亦有將前述列舉的取代基表示成「取代基B」的情形)，且當前述取代基存在時，其個數典型地為1個、2個或3個。

【0025】於本案說明書中「鹵素原子」可列舉氟原

子、氯原子、溴原子、碘原子。

【0026】於本案說明書中「烷基」係直鏈狀及支鏈狀的任一者皆可，可舉例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、1-甲基丙基、正戊基、異戊基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,1,2,2-四甲基乙基、正庚基、1,1,2,2-四甲基丙基、正辛基、正壬基、正癸基等，包含C1-C10烷基、C1-C6烷基等。

【0027】於本案說明書中「鹵代烷基」可列舉具有1個或複數個(例如，1~10個、1~7個、1~5個等)前述鹵素原子的碳數1至10之直鏈狀或支鏈狀烷基(鹵代C1-C10烷基)，且可舉例如：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、氟乙基、1,1,1-三氟乙基、一氟-正丙基、全氟-正丙基、全氟異丙基、一氟-正丁基、一氟-正戊基、一氟-正己基等，包含鹵代C1-C6烷基、鹵代C1-C4烷基等。

【0028】於本案說明書中「羥基烷基」可列舉具有1個或複數個(例如，1~5個、1~3個、1個等)羥基的碳數1至10之直鏈狀或支鏈狀烷基(羥基C1-C10烷基)，且可舉例如：羥基甲基、羥基乙基(1-羥基乙基或2-羥基乙基)、羥基丙基、羥基丁基、羥基戊基、羥基己基等，包含羥基C1-C6烷基、羥基C1-C4烷基等。

【0029】於本案說明書中「烷氧基烷基」可列舉烷氧基部分為碳數1至6之直鏈狀或支鏈狀烷氧基，且烷基部分為碳數1至10之直鏈狀或支鏈狀烷基之烷氧基烷基(C1-C6烷氧基C1-C10烷基)等。於此，碳數1至6之直鏈狀或支鏈

狀烷氧基可舉例如：烷基部分為前有述及的烷基之例示中碳數1至6者之烷氧基等。如此的烷氧基烷基可舉例如：甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、正丁氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、2-乙氧基-正丁基、4-甲氧基-正丁基、5-甲氧基-正戊基、6-甲氧基-正己基等，包含C1-C4烷氧基C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基等。

【0030】於本案說明書中「環烷基」之具體例可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基等，包含C3-C7環烷基、C3-C5環烷基、C3-C4環烷基等。又，在本發明中，「環烷基」應與後述的「橋聯環烷基」分別規定。因此，在本發明中，「橋聯環烷基」係從「環烷基」中被剔除。

【0031】於本案說明書中「環烷基-烷基」可列舉：環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基及環庚基甲基等，包含C3-C7環烷基取代C1-C10烷基、C3-C5環烷基取代C1-C6烷基等。

【0032】於本案說明書中「橋聯環烷基」係指橋聯環烴基，且構成該橋聯環烴基之碳環具有飽和結構。於本案說明書中「橋聯環烷基」可舉例如：雙環[1.1.0]丁基(雙環[1.1.0]丁烷-1-基或雙環[1.1.0]丁烷-2-基)、雙環[1.1.1]戊基(雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[1.1.1]戊烷-2-基)、雙環[3.1.0]己基(雙環[3.1.0]己烷-1-基、雙環[3.1.0]己烷-2-基、雙環[3.1.0]己烷-3-基或雙環[3.1.0]己烷-6-基)、雙環

[2.2.1]庚基(雙環[2.2.1]庚烷-1-基、雙環[2.2.1]庚烷-2-基或雙環[2.2.1]庚烷-7-基)、雙環[3.1.1]庚基(雙環[3.1.1]庚烷-1-基、雙環[3.1.1]庚烷-2-基、雙環[3.1.1]庚烷-3-基，或雙環[3.1.1]庚烷-6-基)、金剛烷基(金剛烷-1-基或金剛烷-2-基)等，包含C4-C12橋聯環烷基等。

【0033】於本案說明書中「芳烷基」可列舉：苯甲基、苯乙胺基、萘基甲基、茀基甲基等，包含C7-C14芳烷基等。

【0034】於本案說明書中「烯基」係指直鏈狀及支鏈狀的任一者皆可，且具有至少1個(例如，1或2個、1個等)雙鍵的不飽和脂肪族烴基之意，可舉例如：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、異丙烯基、1-、2-或3-丁烯基、2-、3-或4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基、1-環戊烯基、1-環己烯基、3-甲基-3-丁烯基等，包含C2-C6烯基、C2-C4烯基等。

【0035】於本案說明書中「環烯基」係指具有至少1個(例如，1或2個、1個等)之雙鍵不飽和脂環烴基之意，可舉例如：環丙烯基(例如，2-環丙烯-1-基等)、環丁烯基(例如，2-環丁烯-1-基等)、環戊烯基(例如，2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基等)、環戊二烯基(例如，2,4-環戊二烯-1-基等)、環己烯基(例如，3-環己烯-1-基等)、環庚烯基(例如，3-環庚烯-1-基等)等，包含C3-C7環烯基、C3-C5環烯基、C3-C4環烯基等。

【0036】於本案說明書中「炔基」係指直鏈狀、支鏈狀及環狀任一者皆可，且具有至少1個三鍵之不飽和烴基

之意，可舉例如：乙炔基、1-或2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等，包含C2-C6炔基、C2-C4炔基等。

【0037】於本案說明書中「烷氧基」係直鏈狀及支鏈狀的任一者皆可，可舉例如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊基氧基、異戊基氧基及己基氧基等，包含C1-C6烷氧基、C1-C4烷氧基等。

【0038】於本案說明書中「鹵代烷氧基」係具有1個或複數個(例如，1~10個、1~7個、1~5個等)鹵素原子之碳數1至6之直鏈狀或支鏈狀烷氧基(鹵代C1-C6烷氧基)，可舉例如：氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、氟乙氧基、1,1,1-三氟乙氧基、一氟正丙氧基、全氟正丙氧基、全氟-異丙氧基等，包含鹵代C1-C6烷氧基、鹵代C1-C4烷氧基等。

【0039】於本案說明書中「環烷氧基」之具體例可列舉：環丙氧基、環丁氧基、環戊基氧基、環己基氧基及環庚基氧基等，包含C3-C7環烷氧基等。

【0040】於本案說明書中「環烷基-烷氧基」可列舉：環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、環己基甲氧基及環庚基甲氧基等，包含C3-C7環烷基取代C1-C4烷氧基等。

【0041】於本案說明書中「芳烷基氧基」可列舉：苯氧基、苯乙胺氧基、萘基甲基氧基、茚基甲基氧基等，包

含C7-C14芳烷氧基等。

【0042】於本案說明書中「烷基硫基」係直鏈狀及支鏈狀的任一者皆可，可舉例如：甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、異丙基硫基、正丁基硫基、異丁基硫基、第三丁基硫基、正戊基硫基、異戊基硫基、己基硫基等，包含C1-C6烷基硫基、C1-C4烷基硫基等。

【0043】於本案說明書中「環烷基-烷基硫基」可列舉：環丙基甲基硫基、環丁基甲基硫基、環戊基甲基硫基、環己基甲基硫基及環庚基甲基硫基等，包含C3-C7環烷基取代C1-C4烷基硫基等。

【0044】於本案說明書中「單烷基胺基」可列舉：甲胺基、乙胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、異丁基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基、異戊基胺基、己基胺基等，包含經直鏈狀或支鏈狀的C1-C6烷基進行單取代之胺基等。

【0045】於本案說明書中「二烷基胺基」可列舉：二甲胺基、乙基甲胺基、二乙胺基、二(正丙基)胺基、二異丙基胺基、二(正丁基)胺基、二異丁基胺基、二(第三丁基)胺基、二(正戊基)胺基、二異戊基胺基、二己基胺基等，包含經直鏈狀或支鏈狀的C1-C6烷基進行二取代之胺基等。

【0046】於本案說明書中「環烷基-烷基胺基」可列舉：環丙基甲胺基、環丁基甲胺基、環戊基甲胺基、環己基甲胺基及環庚基甲胺基等，包含C3-C7環烷基取代

C1-C4烷基胺基等。

【0047】於本案說明書中「醯基」係指烷基羰基或芳基羰基之意。

【0048】於本案說明書中「烷基羰基」可列舉：甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基、第三丁基羰基、正戊基羰基、異戊基羰基、己基羰基等，包含直鏈狀或支鏈狀的(C1-C6烷基)羰基等。

【0049】於本案說明書中「芳基羰基」可列舉：苯基羰基、萘基羰基、茚基羰基、蒽基羰基、聯苯基羰基、四氫萘基羰基、吲基羰基、2,3-二氫-1,4-二氧雜萘基羰基、茚基羰基及菲基羰基等，包含(C6-C14芳基)羰基等。

【0050】於本案說明書中「醯基氧基」係指烷基羰基氧基或芳基羰基氧基之意。

【0051】於本案說明書中「烷基羰基氧基」可列舉：甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、異丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基、異丁基羰基氧基、第三丁基羰基氧基、正戊基羰基氧基、異戊基羰基氧基、己基羰基氧基等，包含直鏈狀或支鏈狀的(C1-C6烷基)羰基氧基等。

【0052】於本案說明書中「芳基羰基氧基」可列舉：苯基羰基氧基、萘基羰基氧基、茚基羰基氧基、蒽基羰基氧基、聯苯基羰基氧基、四氫萘基羰基氧基、吲基羰基氧基、2,3-二氫-1,4-二氧雜萘基羰基氧基、茚基羰基氧基及菲基羰基氧基等，包含(C6-C14芳基)羰基氧基等。

【0053】於本案說明書中「烷氧基羰基」可列舉：直

鏈狀及支鏈狀的任一者皆可，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、戊基氧基羰基、異戊基氧基羰基及己基氧基羰基等，包含(C1-C6烷氧基)羰基等。

【0054】於本案說明書中「芳烷氧基羰基」可列舉：苯氧羰基、苯乙胺氧基羰基、萘基甲基氧基羰基、苐基甲基氧基羰基等，包含(C7-C14芳烷基)氧基羰基等。

【0055】於本案說明書中「飽和雜環基」係指，具有選自於氮原子、氧原子及硫原子之雜原子之單環或多環的飽和的雜環基，具體而言，可列舉嗎啉基、1-吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、4-甲基-1-哌嗪基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫硫基苯基、噻唑啶基、噁唑啶基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基、2,6-二氧雜雙環[3.2.1]辛-7-基等。本發明中飽和雜環基包括「包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環之飽和雜環基」、「包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基」、「包含1~3個選自於氮原子及氧原子之同種或異種之雜原子的碳數4~5之單環的飽和雜環基」。

【0056】於本案說明書中「不飽和雜環基」係指具有選自於氮原子、氧原子及硫原子之雜原子，且單環或多環之完全不飽和或部分不飽和的雜環基，具體可列舉咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡

啶基、吡嗪基、嘧啶基、嗒嗪基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基、三唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、亞甲基二氧基苯基、伸乙基二氧基苯基、二氫苯并呋喃基等。於本發明中，不飽和雜環基包括「包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基」、「包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基」、「包含1~2個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數4~5之單環的不飽和雜環基」、「包含1個氮原子、氧原子，或硫原子的碳數4~5之單環的不飽和雜環基」、「包含1個氧原子或硫原子的碳數4~5之單環的不飽和雜環基」、「包含1~3個氮原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基」。

【0057】於本案說明書中「芳香族烴基」(芳基)可列舉：苯基、甲苯基、苯二甲基、萘基、蒽基、菲基、茚基、四氫萘基等，包含C6-C14之芳香族烴基等。

【0058】於本案說明書中「飽和雜環氧基」係指具有選自於氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的飽和雜環所鍵結的氧基，具體而言，可列舉嗎啉基氧基、1-吡咯啶基氧基、哌啶基氧基、哌嗪基氧基、4-甲基-1-哌嗪基氧基、四氫呋喃氧基、四氫哌喃氧基、四氫硫基苯氧基、噻唑啶基氧基、噁唑啶基氧基。

【0059】於本案說明書中，取代基的記載中「Ca-Cb」表示碳數為a~b之取代基。舉例而言，「C1-C6烷基」表示碳數1~6之烷基，「C6-C14芳香族烴氧基」則表示碳數6~14之芳香族烴基所鍵結之氧基。又，「a~b員」係表示構成環之原子數(環員數)為a~b。例如「4~10員飽和雜環基」係指環員數為4~10的飽和雜環基之意。

【0060】通式(I)及通式(I')中，A表示具有n個作為取代基之R^1的吡唑基。A所表示的吡唑基可列舉吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基。在本發明中，以吡唑-3-基為佳。

【0061】通式(I)及通式(I')中，R^1所表示的「鹵素原子」雖可列舉前述者，但較佳為氯原子，或溴原子，

且更佳為溴原子。

【0062】通式(I)及通式(I')中，R^1所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷基」中的「C1-C6烷基」雖可列舉前述者，

但較佳為C1-C4烷基，

具體而言係包含甲基、乙基、正丙基、異丙基等。

且更佳為甲基，或乙基，

又更佳為甲基。

【0063】R^1所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷基」中的「取代基」雖可列舉前述者，但

較佳為鹵素原子，或C1-C4烷氧基，

具體而言係包含氟原子，或甲氧基等，

且更佳為鹵素原子，

又更佳為氟原子。

當具有取代基時，取代基之數雖無特別限制，但較佳為1~3個。當取代基為鹵素原子時，較佳為2~3個，當取代基為C1-C4烷氧基時，較佳為1個。

【0064】R^1所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷基」較佳為：

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C1-C4烷氧基的C1-C6烷基，

具體而言係包含甲基、乙基、正丙基、異丙基、三氟甲基、二氟甲基，或甲氧基甲基等，

且更佳為，亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C6烷基，

又更佳為，亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C4烷基，

又更佳為，亦可具有作為取代基之氟原子的C1-C4烷基，

又更佳為C1-C4烷基，

又更佳為甲基。

【0065】通式(I)及通式(I')中，R^1所表示的「亦可具有取代基的C3-C7環烷基」中的「C3-C7環烷基」雖可列舉前述者，但

較佳為環丙基、環丁基，或環戊基，

且更佳為環丙基。

【0066】R^1所表示的「亦可具有取代基的C3-C7環烷基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0067】R^1所表示的「亦可具有取代基的C3-C7環烷基」較佳為C3-C7環烷基，

具體而言係包含環丙基、環丁基，或環戊基等，

且更佳為，C3-C5環烷基，

又更佳為，環丙基。

【0068】通式(I)及通式(I')中，R^1所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基」中的「C6-C14芳香族烴基」雖可列舉前述者，但

較佳為苯基。

【0069】R^1所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0070】R^1所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基」較佳為苯基。

【0071】通式(I)及通式(I')中，R^1所表示的「亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」中的「包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」、

較佳為包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基，

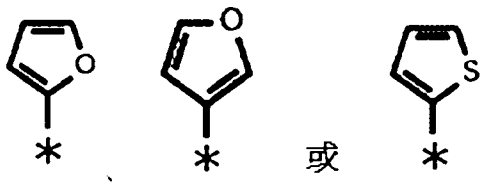
且更佳為包含1個氧原子或硫原子的碳數4~5之單環

的不飽和雜環基，

又更佳為噻吩基、呋喃基，

又更佳為

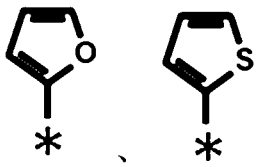
【0072】[化學式３]



【0073】(＊表示鍵結位置。以下相同。)，

又更佳為

[化學式４]



【0074】R^1所表示的「亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0075】R^1所表示的「亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」，

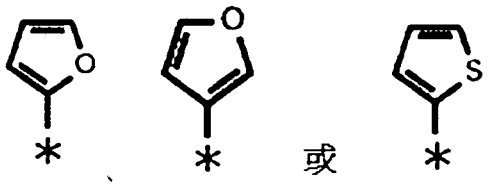
較佳為包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基，

且更佳為包含1個氧原子或硫原子的碳數4~5之單環的不飽和雜環基，

又更佳為噻吩基、呋喃基，

呋喃基又更佳為

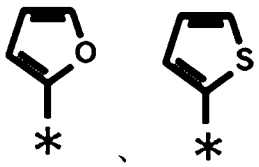
【0076】[化學式５]



，

又更佳為

[化學式６]



。

【0077】通式(I)及通式(I')中的R^1較佳為：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基，

且更佳為：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C1-C4烷氧基的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

又更佳為：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

又更佳為：

鹵素原子、

氰基、

或

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C4烷基；

又更佳為：

鹵素原子或C1-C4烷基；

又更佳為：

甲基。

【0078】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具

有取代基的C1-C10烷基」中的「C1-C10烷基」雖可列舉前述者，但

較佳為直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基，且更佳為直鏈狀的C1-C4烷基或支鏈狀的C3-C8烷基，又更佳為直鏈狀的C1-C4烷基或支鏈狀的C3-C6烷基，又更佳為支鏈狀的C3-C6烷基。

【0079】直鏈狀的C1-C4烷基較佳為甲基、乙基，或正丙基，且更佳為甲基。

【0080】支鏈狀的C3-C8烷基較佳為異丁基、異丙基、第二丁基、第三丁基、第三戊基、1,1,2,2,-四甲基丙基、1,1,2,2,-四甲基乙基，或1,1-二乙基甲基，且更佳為異丙基、第三丁基。

【0081】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C1-C10烷基」中的「取代基」雖可列舉前述者，但

較佳為鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C6烷氧基，或包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基，

且更佳為鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基，

又更佳為氟原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、甲氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數

3~6之單環的不飽和雜環基，

具體而言，包含氟原子、環丙基、經甲基取代的環丙基、環丁基、環戊基、苯基、甲氧基、噻吩基

等，

又更佳為氟原子、環丙基、環丁基、環戊基或甲氧基，或

【0082】[化學式7]

，

【0083】又更佳為氟原子，或環丙基。

【0084】當前述C1-C10烷基具有取代基時，取代基之數雖無特別限制，但較佳為1~3個。

當該C1-C10烷基之取代基為「鹵素原子」時，較佳為1~3個、該C1-C10烷基之取代基為「亦可經C1-當C4烷基取代的C3-C7環烷基」時，較佳為1個、

當該C1-C10烷基之取代基為「苯基」時，較佳為1個、

當該C1-C10烷基之取代基為「C1-C6烷氧基」時，較佳為1個、

當該C1-C10烷基之取代基為「包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基」時，較佳為1個。

【0085】R^2所表示的「亦可具有取代基的C1-C10烷

基」係較佳為：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C6烷氧基，或包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

之C1-C10烷基，

且更佳為：

亦可具有作為取代基之，鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

之直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基

又更佳為：

具有作為取代基之，氟原子或是亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基

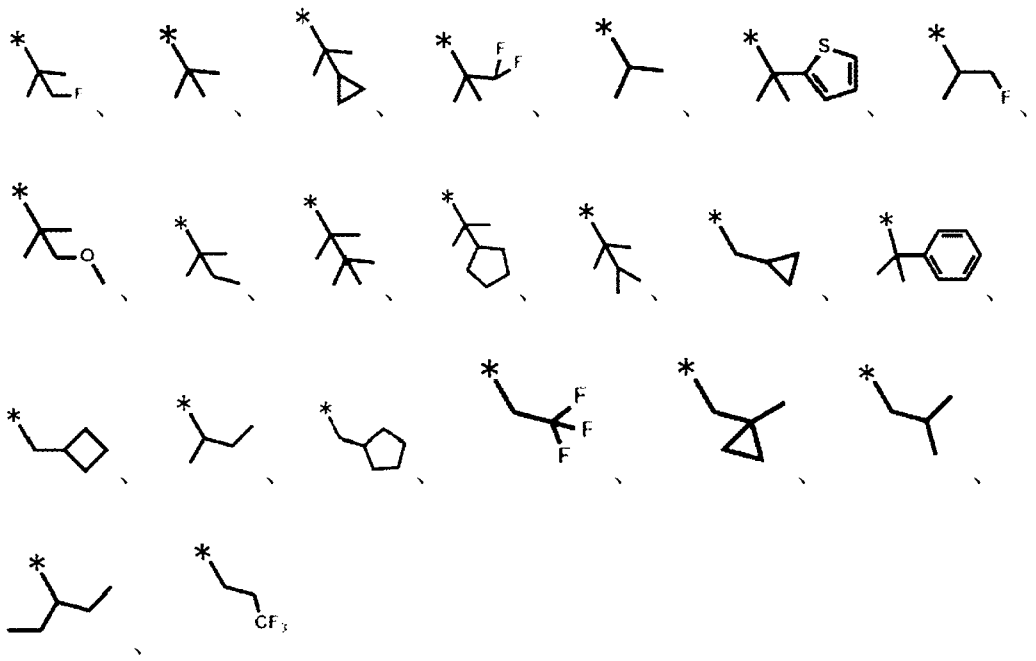
的直鏈狀的C1-C4烷基；

或者

亦可具有作為取代基之，氟原子、C3-C7環烷基、包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、苯基或C1-C4烷氧基之支鏈狀的C3-C8烷基、

具體而言，包含：

【0086】[化學式８]



【0087】等。

【0088】且更佳為，亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

或者

亦可具有作為取代基之，鹵素原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基或C1-C4烷氧基的，支鏈狀的C3-C6烷基，

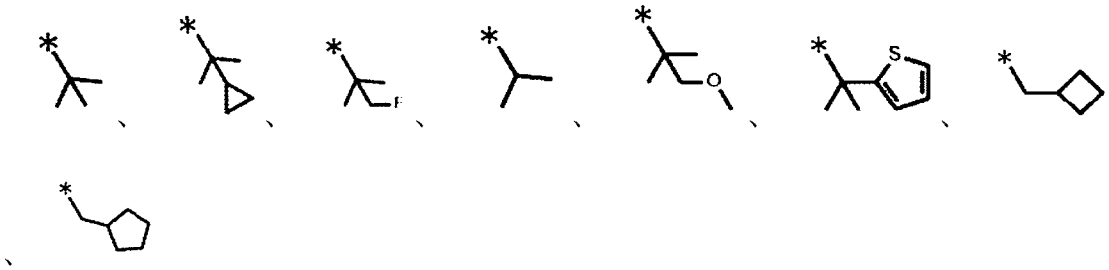
又更佳為，亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

或者

亦可具有作為取代基之，氟原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、或C1-C4烷氧基的，支鏈狀的C3-C6烷基，

具體而言係包含：

【0089】[化學式９]



【0090】等。

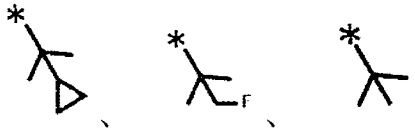
【0091】且更佳為，亦可具有作為取代基之鹵素原子或C3-C5環烷基的，支鏈狀的C3-C6烷基，

又更佳為，亦可具有作為取代基之氟原子或C3-C5環烷基的，支鏈狀的C3-C6烷基，

又更佳為，亦可具有作為取代基之氟原子或環丙基的，異丙基或第三丁基，

具體而言係包含：

【0092】[化學式１０]



【0093】等。

【0094】通式(I)中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C3-C7環烷基」中的「C3-C7環烷基」雖可列舉前述者，但具體而言係包含環丙基、環丁基、環戊基，或環己基等，

但較佳為C3-C5環烷基，

且更佳為C3-C4環烷基，

又更佳為環丙基。

【0095】通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C3-C4環烷基」中的「C3-C4環烷基」雖可列舉前述者，但具體而言係包含環丙基、環丁基等，

但較佳為環丙基。

【0096】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C3-C7環烷基」中的「取代基」雖可列舉前述者，但

較佳為，鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基，

具體而言，包含氟原子、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基，或環丙基等。

且更佳為，鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基，

具體而言，包含氟原子、甲基、環丙基，

又更佳為，甲基。

【0097】當前述C3-C7環烷基或C3-C4環烷基具有取代基時，取代基之數雖無特別限制，但較佳為1或2個。

【0098】當該C3-C7環烷基之取代基為「鹵素原子」時，較佳為1或2個、

當該C3-C7環烷基之取代基為「C1-C4烷基」時，較佳為1或2個、

當該C3-C7環烷基之取代基為「鹵代C1-C4烷基」時，較佳為1個、

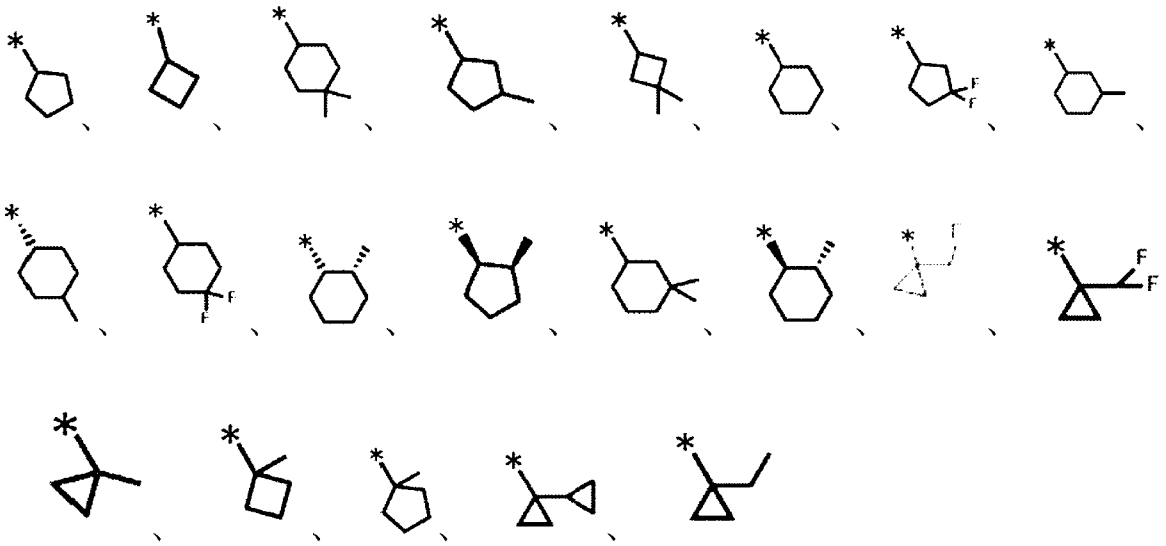
當該C3-C7環烷基之取代基為「C3-C5環烷基」時，較佳為1個。

【0099】通式(I)中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C3-C7環烷基」較佳為：

亦可具有作為取代基之鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基的C3-C7環烷基，

具體而言係包含：

[化學式１１]



【0100】等。

且更佳為，

亦可具有作為取代基之鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基的C3-C7環烷基，

又更佳為，

亦可具有作為取代基之氟原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基的C3-C7環烷基，

具體而言係包含

【0101】[化學式１２]

等。

【0102】更佳為亦可具有取代基之C1-C4烷基的C3-C5環烷基，

又更佳為亦可具有作為取代基之甲基的C3-C5環烷基，

又更佳為亦可具有作為取代基之甲基的環丙基，

又更佳為

[化學式１３]

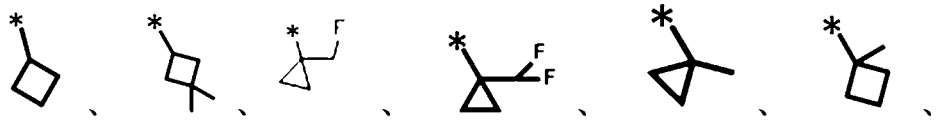
。

【0103】通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C3-C4環烷基」較佳為：

亦可具有作為取代基之鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基的C3-C4環烷基，

具體而言係包含

【0104】[化學式１４]



等。

且更佳為

亦可具有作為取代基之鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基的C3-C4環烷基，

又更佳為

亦可具有作為取代基之氟原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基的C3-C4環烷基，

具體而言係包含

【0105】[化學式１５]

等。

【0106】且更佳為亦可具有取代基之C1-C4烷基的C3-C4環烷基，

又更佳為亦可具有作為取代基之甲基的C3-C4環烷基，

又更佳為亦可具有作為取代基之甲基的環丙基，

又更佳為

[化學式１６]

。

【0107】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C2-C6烯基」中的「C2-C6烯基」雖可列舉前述者，但

較佳為C2-C4烯基，

且更佳為異丙烯基。

【0108】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C2-C6烯基」中的「取代基」雖可列舉前述者，但

較佳為鹵素原子，且更佳為氟原子。

【0109】當具有取代基時，取代基之數雖無特別限制，但較佳為1~3個，當取代基為鹵素原子時，較佳為1個。

【0110】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C2-C6烯基」較佳為

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基，

且更佳為

亦可具有作為取代基之氟原子的C2-C6烯基，

又更佳為

【0111】[化學式１７]

【0112】上式。

【0113】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具

有取代基的C3-C7環烯基」及「亦可具有取代基的C3-C4環烯基」中的「C3-C7環烯基」及「C3-C4環烯基」雖可列舉前述者，但較佳可列舉C3-C4環烯基，且更佳可列舉環丁烯基。

【0114】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C3-C7環烯基」及「亦可具有取代基的C3-C4環烯基」中的「取代基」雖可列舉前述者，但

較佳為鹵素原子，且更佳為氟原子。

【0115】當具有取代基時，取代基之數雖無特別限制，但較佳為1~3個，當取代基為鹵素原子時，較佳為1個。

【0116】通式(I)中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C3-C7環烯基」，

較佳為亦可具有作為取代基之鹵素原子的C3-C7環烯基，

且更佳為亦可具有作為取代基之鹵素原子的C3-C4環烯基。

【0117】通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C3-C4環烯基」，

較佳為亦可具有作為取代基之鹵素原子的C3-C4環烯基。

【0118】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基」中的「C4-C12橋聯環烷基」雖可列舉前述者，但

較佳為，

雙環[1.1.1]戊烷-1-基、

雙環[2.2.1]庚烷-2-基、

金剛烷-2-基、

雙環[3.1.1]庚烷-3-基，

且更佳為，

雙環[1.1.1]戊烷-1-基、

雙環[2.2.1]庚烷-2-基、

金剛烷-2-基，

且更佳為

雙環[1.1.1]戊烷-1-基、

雙環[2.2.1]庚烷-2-基，

又更佳為

雙環[2.2.1]庚烷-2-基。

【0119】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基」中的「取代基」雖可列舉前述者，但較佳為C1-C4烷基，且更佳為甲基。

當具有取代基時，取代基之數雖無特別限制，但較佳為1~3個，當取代基為C1-C4烷基時，較佳為1~3個，且更佳為3個。

【0120】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基」，

較佳為，亦可具有取代基之C1-C4烷基的C4-C12橋聯環烷基，

且更佳為，

亦可具有作為取代基之甲基的選自於：

雙環[1.1.1]戊烷-1-基、

雙環[2.2.1]庚烷-2-基、

金剛烷-2-基、

及

雙環[3.1.1]庚烷-3-基

之C4-C12橋聯環烷基，

具體而言，包含：

雙環[1.1.1]戊烷-1-基、

雙環[2.2.1]庚烷-2-基、

金剛烷-2-基、

2,6, 6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基等。

更佳為C4-C12橋聯環烷基，

又更佳為，

雙環[1.1.1]戊烷-1-基、

雙環[2.2.1]庚烷-2-基，

又更佳為

雙環[2.2.1]庚烷-2-基。

【0121】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基」中的「C6-C14芳香族烴基」雖可列舉前述者，但較佳為苯基。

【0122】R^2所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0123】R^2所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳

香族烴基」較佳為苯基。

【0124】通式(I)及通式(I')中，R^2所表示的「亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」中的「包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」係較佳為包含1個氮原子、氧原子，或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基，且更佳為包含1個氮原子、氧原子，或硫原子的碳數4~5之單環的不飽和雜環基，又更佳為噻吩基，或呋喃基。

【0125】R^2所表示的「亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0126】R^2所表示的「亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」較佳為包含1個氮原子、氧原子，或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基，且更佳為包含1個氮原子、氧原子，或硫原子的碳數4~5之單環的不飽和雜環基，又更佳為噻吩基或呋喃基。

【0127】通式(I)中的R^2較佳為：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基；

且更佳為：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C4-C12橋聯環烷基；

又更佳為：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或者

C4-C12橋聯環烷基；

又更佳為：

亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、或C1-C4烷氧基

的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基、

或

選自於雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[2.2.1]庚烷-2-基之C4-C12橋聯環烷基；

又更佳為：

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C3-C5環烷基的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C3-C5環烷基；

或

雙環[2.2.1]庚烷-2-基；

又更佳為：

亦可具有作為取代基之氟原子或環丙基的異丙基或第三丁基、

或

亦可具有作為取代基之甲基的環丙基。

【0128】又，通式(I')中的R^2較佳為：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C4環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基；

且更佳為：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C4-C12橋聯環烷基；

又更佳為：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或者

C4-C12橋聯環烷基；

又更佳為：

亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、或C1-C4烷氧基

的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基、

或

選自於雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[2.2.1]庚烷-2-基之C4-C12橋聯環烷基；

又更佳為：

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C3-C5環烷基的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C3-C4環烷基；

或

雙環[2.2.1]庚烷-2-基；

又更佳為：

亦可具有作為取代基之氟原子或環丙基的異丙基或第三丁基、

或

亦可具有作為取代基之甲基的環丙基。

【0129】通式(I)及通式(I')中，

X為：N，或CR^3，且以CR^3為佳。

【0130】通式(I)及通式(I')中，R^3所表示的「鹵素原子」雖可列舉前述者，但

較佳為溴原子、氯原子。

【0131】通式(I)及通式(I')中，R^3所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷基」中的「C1-C6烷基」雖可列舉前述者，但

較佳為C1-C4烷基，

且更佳為甲基。

【0132】R^3所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0133】R^3所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷

基」，

較佳為C1-C6烷基，

且更佳為C1-C4烷基，

又更佳為甲基。

【0134】通式(I)及通式(I')中，R^3所表示的「亦可具有取代基的C2-C6烯基」中的「C2-C6烯基」雖可列舉前述者，但較佳為乙烯基、異丙烯基。

【0135】R^3所表示的「亦可具有取代基的C2-C6烯基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0136】通式(I)及通式(I')中，R^3所表示的「亦可具有取代基的C2-C6烯基」較佳為乙烯基、異丙烯基。

【0137】R^3所表示的「亦可具有取代基的C2-C6炔基」中的「C2-C6炔基」雖可列舉前述者，但

較佳為，C2-C4炔基，

且更佳為乙炔基或丙炔基。

【0138】該「C2-C6炔基」中的三鍵之數以1個為佳，且其位置較佳在鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架的碳原子與隣接於該碳原子之碳原子之間。

【0139】R^3所表示的「亦可具有取代基的C2-C6炔基」中的「取代基」雖可列舉前述者，但

較佳為：

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或

異種的雜原子之碳數3~10之單環的飽和雜環基、

或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基，

具體而言係包含：

羥基異丙基、

羥基環戊基、

羥基環丁基、

嗎啉基、

四氫哌喃基、

亦可經甲基取代的吡唑基、

咪唑并[1,2-b]嗒嗪基、

亦可經甲基取代的咪唑基、

吡啶基。

且更佳為，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基、

或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基，

又更佳為

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基、

或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基，

又更佳為

亦可經羥基取代的C1-C4烷基、

亦可經羥基取代的C3-C5環烷基、

包含1~3個選自於氮原子及氧原子之同種或異種之雜原子的碳數3~6之單環的飽和雜環基、

或

亦可經甲基取代，且包含1~3個氮原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基，

又更佳為

亦可經羥基取代的異丙基、

亦可經羥基取代的C3-C5環烷基、

包含1~3個選自於氮原子及氧原子之同種或異種之雜原子的碳數4~5之單環的飽和雜環基、

或

亦可經甲基取代，且包含1~3個氮原子之碳數3~6之單

環的不飽和雜環基。

【0140】R^3所表示的「亦可具有取代基的C2-C6炔基」較佳為：

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環的飽和雜環基、

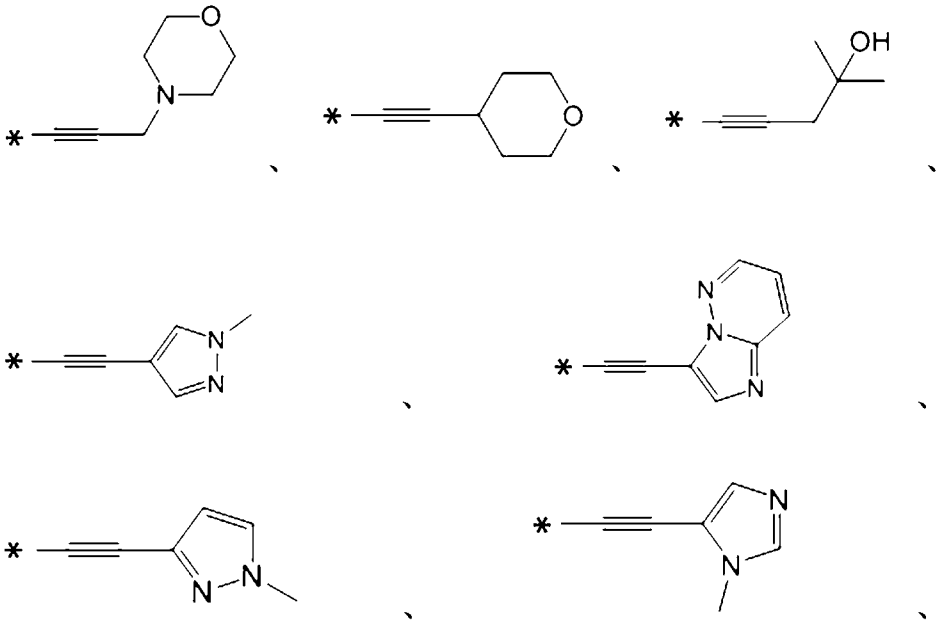
或

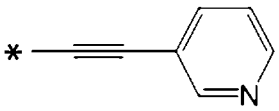
亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

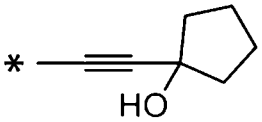
的C2-C4炔基，

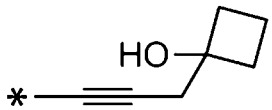
具體而言係包含：

[化學式１８]





、


、


。

且更佳為：

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基、

或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基，

又更佳為：

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基、

或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基，

又更佳為：

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C4烷基、

亦可經羥基取代的C3-C5環烷基、

包含1~3個選自於氮原子及氧原子之同種或異種之雜原子的碳數3~6之單環的飽和雜環基、

或

亦可經甲基取代，且包含1~3個氮原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的乙炔基或丙炔基，

又更佳為：

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的異丙基、

亦可經羥基取代的C3-C5環烷基、

包含1~3個選自於氮原子及氧原子之同種或異種之雜原子的碳數4~5之單環的飽和雜環基、

或

亦可經甲基取代，且包含1~3個氮原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的乙炔基或丙炔基。

【0141】R^3所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷氧基」中的「C1-C6烷氧基」雖可列舉前述者，但

較佳為C1-C4烷氧基，

且更佳為甲氧基。

【0142】R^3所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷氧基」中的「取代基」雖可列舉前述者，但

較佳為包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環的飽和雜環基，

且更佳為「包含1個氧原子的碳數3~6之單環的飽和雜環基」。

【0143】R^3所表示的「亦可具有取代基的C1-C6烷氧基」係亦可具有作為取代基之，

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環的飽和雜環基

的C1-C4烷氧基，

亦可具有作為取代基之包含1個氧原子的碳數3~6之單環的飽和雜環基

的C1-C4烷氧基，

且更佳為C1-C4烷氧基，

又更佳為甲氧基。

【0144】通式(I)及通式(I')中，R^3所表示的「亦可具有取代基的胺基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0145】通式(I)及通式(I')中，R^3所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基」中的「C6-C14芳香族烴

基」可列舉前述者，且較佳為苯基。

【0146】R^3所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0147】通式(I)及通式(I')中，R^3所表示的「亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基」較佳為苯基。

【0148】通式(I)及通式(I')中，R^3所表示的「亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」中的「包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」，較佳為包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基，且更佳為噻吩基或呋喃基。

【0149】R^3所表示的「亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」中的「取代基」可列舉前述者。

【0150】R^3所表示的「亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基」，較佳為包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基，且更佳為噻吩基或呋喃基。

【0151】R^3較佳為：

氫原子、

鹵素原子、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基，或

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基；

且更佳為：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

亦可具有作為取代基之，

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基

的C1-C4烷氧基；

又更佳為：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

C1-C4烷氧基；

又更佳為：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；

又更佳為：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C4烷基、

亦可經羥基取代的C3-C5環烷基、

包含1~3個選自於氮原子及氧原子之同種或異種之雜原子的碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經甲基取代，且包含1~3個氮原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的乙炔基或丙炔基；

又更佳為：

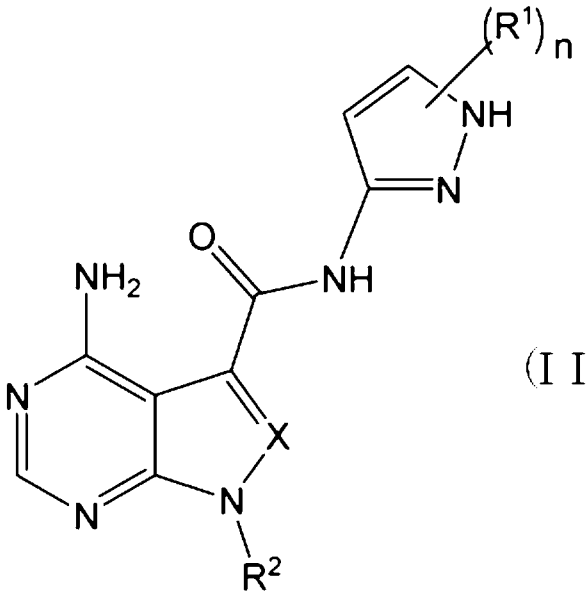
氫原子。

【0152】通式(I)及通式(I')中，n表示0~3之整數，較佳為0~2，且更佳為1或2，又更佳為1。

【0153】當n為2或3時，R^1可相同亦可相異，較佳為相同。

【0154】通式(I)及通式(I')中，較佳為醯胺結構與吡唑基之鍵結位置係如以下所示的位置的下述通式(II)及通式(II')。

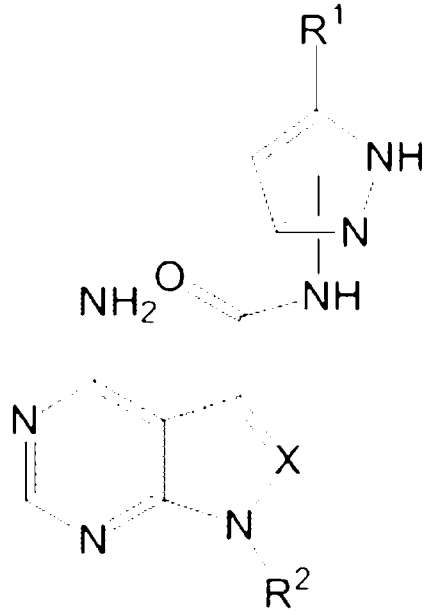
【0155】[化學式１９]



(II) (II')

【0156】又，當n為1時，較佳為取代基R^1與吡唑基之鍵結位置為如以下所示之位置的下述通式(VIII)及通式(VIII')。

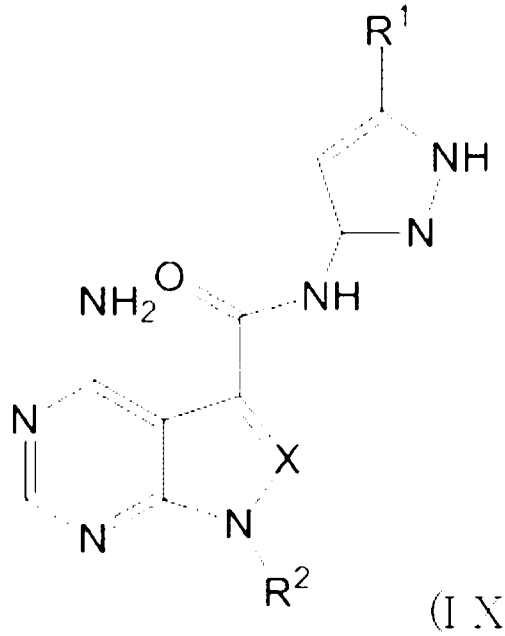
【0157】[化學式２０]



(VIII) (VIII')

【0158】當n為1時，更佳為

【0159】[化學式２１]

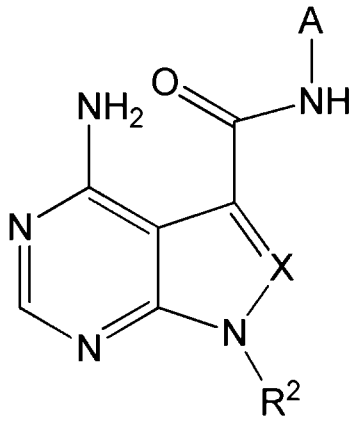


(IX) (IX')

【0160】上述通式(IX)及通式(IX')。

【0161】[1]本發明提供一種以下述通式(I)表示的化合物或其鹽：

[化學式２２]



(I)

【0162】[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基。)；

n表示0~3之整數。

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異。]。

【0163】較佳為：

[2]通式(I)中，

A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基，或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基，或

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基。)；

n表示1~3之整數。

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異。

【0164】更佳為：

[3]通式(I)中，

A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C1-C4烷氧基的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

亦可具有作為取代基之，

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基

的C1-C4烷氧基。)；

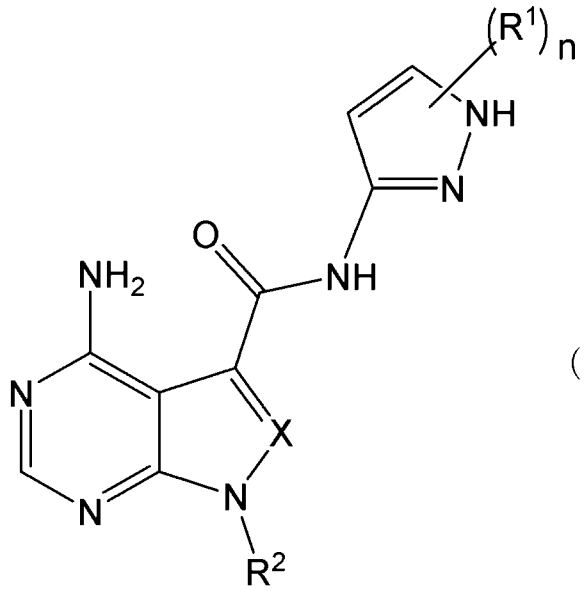
n表示1或2。

當n為2時，R^1可相同亦可相異。

【0165】再者，於本發明之其他態樣中，較佳為在前述通式(I)中吡唑基在其3號位置鍵結有醯胺結構之化合物。又，作為前述通式(I)中吡唑基在其3號位置鍵結有醯胺結構之化合物中的較佳實施形態，本發明係，

[4]以下述通式(II)所表示的化合物或其鹽為佳：

【0166】[化學式２３]



（ＩＩ）

【0167】[式中，

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基，或

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基。)；

n表示1~3之整數。

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異。]。

【0168】於本發明中，有將以前述通式(II)表示的化合物僅表示成化合物(II)之情形。

【0169】以下述者更佳：

[5]通式(II)中，

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C1-C4烷氧基的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

亦可具有作為取代基之，

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基

的C1-C4烷氧基。)；

n表示1或2。

當n為2時，R^1可相同亦可相異。

【0170】以下述者更佳：

[6]通式(II)中，

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或者

C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單

環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

C1-C4烷氧基。)；

n表示1或2。

當n為2時，R^1可相同亦可相異。

【0171】以下述者更佳：

[7]通式(II)中，

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

或

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、或C1-C4烷氧基

的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基、

或

選自於雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[2.2.1]庚烷-2-基之C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

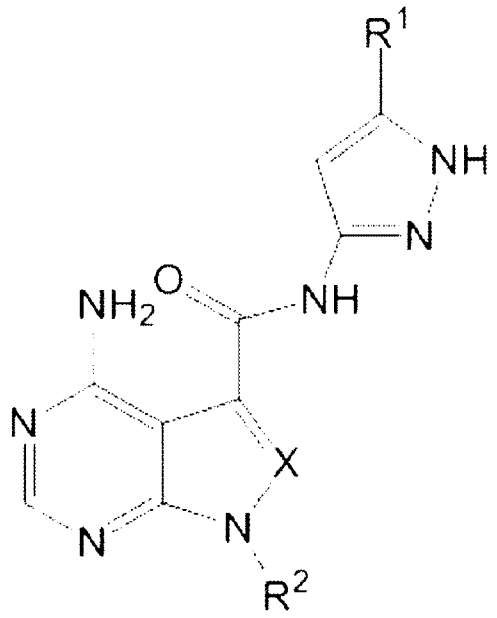
的C2-C4炔基。)；

n表示1之整數。

【0172】再者，本發明之其他態樣，

[8]以下述通式(IX)所表示的化合物或其鹽為佳：

【0173】[化學式２４]



（ＩＸ）

【0174】[式中，

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數

3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或者

C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

亦可具有作為取代基之，C2-C4炔基；或

C1-C4烷氧基。)。]。

【0175】於本發明中，有將以前述通式(IX)表示的化合物僅表示成化合物(IX)的情形。

【0176】更佳為：

[9]通式(IX)中，

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

或

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、或C1-C4烷氧基

的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基、

或

選自於雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[2.2.1]庚烷-2-基之C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基。)。

【0177】更佳為：

[10]通式(IX)中，

R^1表示：

溴原子、

氰基、

或

亦可具有作為取代基之氟原子的C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

氟原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、或C1-C4烷氧基

的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

氟原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C7環烷基；

亦可具有作為取代基之氟原子的C2-C6烯基；

或

選自於雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[2.2.1]庚烷-2-基之C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基。)。

【0178】又，於本發明之其他態樣中，更佳為：

[11]通式(IX)中，

R^1表示：

鹵素原子或C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C3-C5環烷基的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C3-C5環烷基；

或

雙環[2.2.1]庚烷-2-基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C4烷基、

亦可經羥基取代的C3-C5環烷基、

包含1~3個選自於氮原子及氧原子之同種或異種之雜原子的碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經甲基取代，且包含1~3個氮原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的乙炔基或丙炔基。)。

【0179】更佳為：

[12]通式(IX)中，

R^1表示：

溴原子或甲基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基的氟原子或C3-C5環烷基之支鏈狀的C3-C6烷基、

或

亦可具有作為取代基之甲基的C3-C5環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子。)。

【0180】更佳為：

[13]通式(IX)中，

R^1表示：

甲基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之氟原子或環丙基的異丙基或第三丁基、

或

亦可具有作為取代基之甲基的環丙基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子。)。

【0181】又，較佳為：

[14]本發明之通式(I)、(II)、(IX)中，當X為N時，

R^1為：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2為：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基。

【0182】又，較佳為：

[15]在本發明之通式(I)、(II)、(IX)中，當X為CR^3(R^3係如前所述)時，

R^1為：

鹵素原子、

亦可具有取代基的C1-C6烷基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2為：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基，或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基。

【0183】

【0184】具體的本發明化合物雖可例示如後述實施例所製造之化合物，但當不限於其等。

【0185】適宜的化合物(I)具體而言可例示如以下者：

[16]

(1)4-胺基-1-環戊基-N-(5-乙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物1)

(2)4-胺基-1-環戊基-N-(5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物2)

(3)4-胺基-1-環戊基-N-(5-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物3)

(4)4-胺基-1-環戊基-N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物4)

(5)4-胺基-1-環戊基-N-(5-苯基-1H-吡唑-3-基)-1H-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物5)

(6)4-胺基-1-環戊基-N-(5-環戊基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物6)

(7)4-胺基-1-環戊基-N-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物7)

(8)4-胺基-1-環戊基-N-(3-丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物8)

(9)4-胺基-1-環戊基-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物9)

(10)4-胺基-1-環戊基-N-(5-異丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物10)

(11)4-胺基-1-環丁基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物11)

(12)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-((1-甲基環丙基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物12)

(13)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物13)

(14)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物14)

(15)4-胺基-1-(第二丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物15)

(16)4-胺基-1-(環丁基甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物16)

(17)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(環丁基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物17)

(18)4-胺基-1-(環丙基甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物18)

(19)4-胺基-1-(環戊基甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物19)

(20)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物20)

(21)4-胺基-1-異丙基-N-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物21)

(22)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物22)

(23)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物23)

(24)4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物24)

(25)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物25)

(26)4-胺基-1-(3,3-二甲基環丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物26)

(27)4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物27)

(28)4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物28)

(29)1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物29)

(30)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-((2S,3R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物30)

(31)4-胺基-1-(3-氟丙-1-烯-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物31)

(32)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-環己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物32)

(33)4-胺基-1-環己基-N-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物33)

(34)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物34)

(35)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物35)

(36)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物

36)

(37)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物37)

(38)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-氰基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物38)

(39)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-乙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物39)

(40)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-異丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物40)

(41)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物41)

(42)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-環丁基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物42)

(43)4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物43)

(44)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)- 1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物44)

(45)4-胺基-7-異丙基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物45)

(46)4-胺基-7-(1-氟丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物46)

(47)4-胺基-7-(4,4-二甲基環己基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物47)

(48)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物48)

(49)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物49)

(50)4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物50)

(51)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物51)

(52)4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物52)

(53)4-胺基-7-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物53)

(54)4-胺基-7-(1-(氟甲基)環丙基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物54)

(55)4-胺基-7-(1-(二氟甲基)環丙基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合

物55)

(56)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-(噻吩-2-基)丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物56)

(57)4-胺基-7-(3,3-二氟環戊基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物57)

(58)4-胺基-7-(雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物58)

(59)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物59)

(60)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-苯基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物60)

(61)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物61)

(62)4-胺基-7-(2,3-二甲基丁烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物62)

(63)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物63)

(64)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-(甲氧基甲基)-1H-吡

唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物64)

(65)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物65)

(66)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物66)

(67)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物67)

(68)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物68)

(69)4-胺基-7-環丁基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物69)

(70)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(第三戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物70)

(71)4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物71)

(72)4-胺基-7-環戊基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物72)

(73)4-胺基-7-(第三丁基)-6-甲基-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物73)

(74)7-([1,1'-聯(環丙烷)]-1-基)-4-胺基-N-(5-甲基

-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物74)

(75)4-胺基-6-氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物75)

(76)4-胺基-6-溴-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物76)

(77)4-胺基-6-甲氧基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物77)

(78)4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物78)

(79)4-胺基-6-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物79)

(80)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物80)

(81)4-胺基-6-((1-羥基環戊基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物81)

(82)4-胺基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-N-(5-

甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物82)

(83)4-胺基-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物83)

(84)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-嗎啉基-1-丙炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物84)

(85)4-胺基-6-(3-(1-羥基環丁基)-1-丙炔)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物85)

(86)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物86)

(87)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物87)

(88)4-胺基-6-(咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物88)

(89)4-胺基-6-乙氧基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物89)

(90)(R)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲

基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物90)。

【0186】且更佳為：

[17]

(27)4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物27)

(34)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物34)

(45)4-胺基-7-異丙基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物45)

(48)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物48)

(50)4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物50)

(51)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物51)

(52)4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物52)

(65)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物65)

(68)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環

丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物68)

(71)4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物71)

(72)4-胺基-7-環戊基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物72)

(79)4-胺基-6-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物79)

(80)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物80)

(81)4-胺基-6-((1-羥基環戊基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物81)

(82)4-胺基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物82)

(83)4-胺基-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物83)

(84)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-嗎啉基-1-丙炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物84)

(85)4-胺基-6-(3-(1-羥基環丁基)-1-丙炔)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物85)，

又更佳為，

[18]

(34)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物34)

(48)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物48)

(50)4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物50)

(51)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物51)

(52)4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物52)。

【0187】又，本發明提供一種將第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽作為有效成分之RET抑制劑。

又，本發明提供一種含有第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽之醫藥組成物。

又，本發明提供一種含有第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽之醫藥組成物，其係用於預防或治療可藉由抑制RET來治療的疾病。

又，本發明提供一種含有第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽之抗腫瘤劑。

又，本發明提供一種含有第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽之抗腫瘤劑，其係用於治療RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

又，本發明提供一種使用於惡性腫瘤之預防或治療的第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽。

又，本發明提供一種使用於惡性腫瘤之預防或治療的第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽，且其中惡性腫瘤係RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

又，本發明提供一種第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽用來製造抗腫瘤劑之用途。

又，本發明提供一種第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽用於製造抗腫瘤劑之用途，其中抗腫瘤劑係用於治療RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤之抗腫瘤劑。

又，本發明提供一種第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽用來製造RET抑制劑之用途。

又，本發明提供一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於對哺乳動物投予第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽。

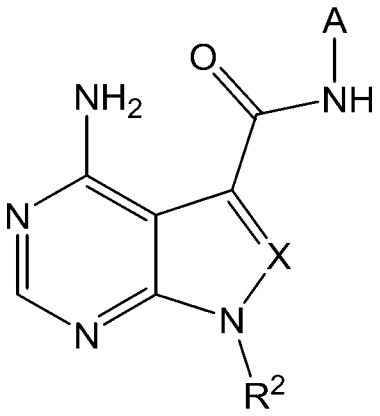
又，本發明提供一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於對哺乳動物投予第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽，且其中惡性腫瘤係RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

又，本發明提供一種RET抑制方法，其特徵在於對哺乳動物投予第[1]~[18]項中任一項所記載的化合物或其鹽。

【0188】又，本發明提供一種：

[19]以下述通式(I')表示的化合物或其鹽：

【0189】[化學式２５]



（Ｉ’）

【0190】[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C4環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C4環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或

多環的不飽和雜環基。)；

n表示0~3之整數。

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異。]。

【0191】較佳為：

[20]通式(I')中，

A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C4環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基，或

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基。)；

n表示1~3之整數。

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異。

【0192】更佳為：

[21]通式(I')中，

A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C1-C4烷氧基的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數

3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

亦可具有作為取代基之，

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基

的C1-C4烷氧基。)；

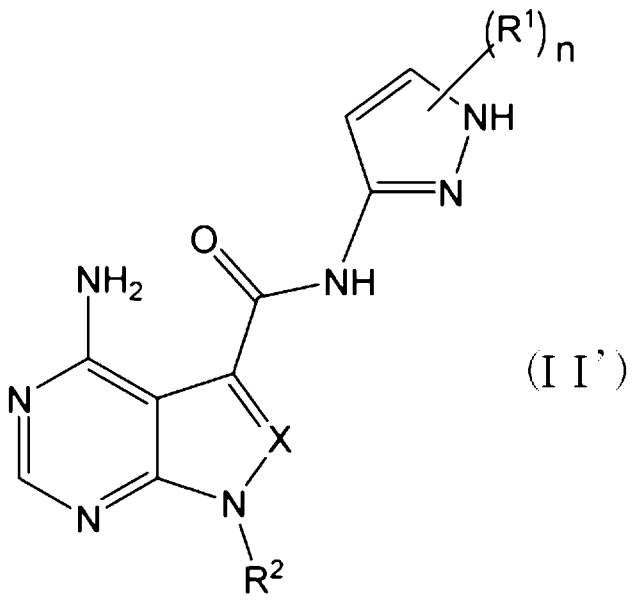
n表示1或2。

當n為2時，R^1可相同亦可相異。

【0193】再者，於本發明之其他態樣中，較佳為前述通式(I')中吡唑基在其3號位置鍵結於醯胺結構之化合物。又，作為前述通式(I')中吡唑基在其3號位置鍵結於醯胺結構之化合物中較佳的實施形態，本發明較佳為：

[22]以下述通式(II')表示的化合物或其鹽：

【0194】[化學式２６]



(II')

【0195】[式中，

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C4環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基，或

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基。)；

n表示1~3之整數。

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異。]。

【0196】於本發明中，有將以前述通式(II')表示的化合物僅表示成化合物(II')的情形。

【0197】更佳為：

[23]通式(II')中，

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C1-C4烷氧基的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

亦可具有作為取代基之，

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基

的C1-C4烷氧基。)；

n表示1或2。

當n為2時，R^1可相同亦可相異。

【0198】更佳為：

[24]通式(II')中，

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或者

C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

C1-C4烷氧基。)；

n表示1或2。

當n為2時，R^1可相同亦可相異。

【0199】更佳為：

[25]通式(II')中，

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

或

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、或C1-C4烷氧基

的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基、

或

選自於雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[2.2.1]庚烷-2-基之C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、

氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

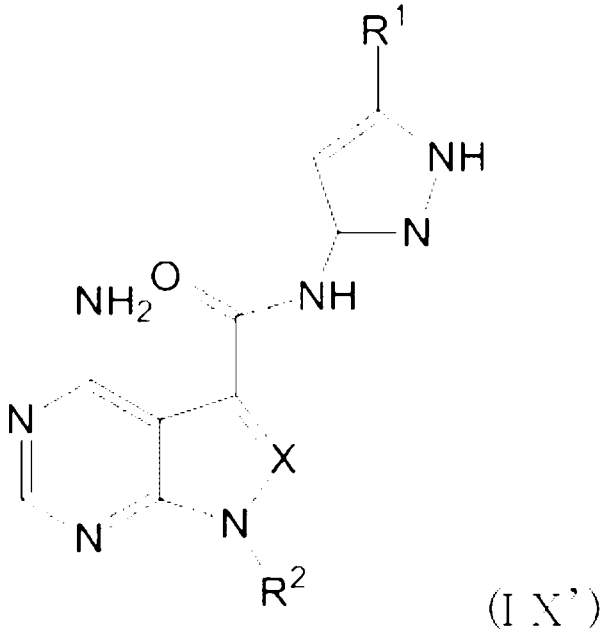
的C2-C4炔基。)；

n表示1之整數。

【0200】再者，於本發明之其他態樣，較佳為：

[26]以下述通式(IX')表示的化合物或其鹽：

【0201】[化學式２７]



(IX')

【0202】[式中，

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和

雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或者

C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或

異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

C1-C4烷氧基。)。]。

【0203】於本發明中，有將以前述通式(IX')表示的化合物僅表示成化合物(IX')。

【0204】更佳為：

[27]通式(IX')中，

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

或

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、或C1-C4烷氧基

的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基、

或

選自於雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[2.2.1]庚烷-2-基之C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基。)。

【0205】更佳為：

[28]通式(IX')中，

R^1表示：

溴原子、

氰基、

或

亦可具有作為取代基之氟原子的C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

氟原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基、或C1-C4烷氧基

的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

氟原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之氟原子的C2-C6烯基；

或

選自於雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[2.2.1]庚烷-2-基之C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基。)。

【0206】又，本發明之其他態樣，更佳為：

[29]通式(IX')中，

R^1表示：

鹵素原子或C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C3-C5環烷基的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C3-C4環烷基；

或

雙環[2.2.1]庚烷-2-基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C4烷基、

亦可經羥基取代的C3-C5環烷基、

包含1~3個選自於氮原子及氧原子之同種或異種之雜原子的碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經甲基取代，且包含1~3個氮原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的乙炔基或丙炔基。)。

【0207】更佳為：

[30]通式(IX')中，

R^1表示：

溴原子或甲基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基的氟原子或C3-C5環烷基之支鏈狀的C3-C6烷基、

或

亦可具有作為取代基之甲基的C3-C4環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子。)。

【0208】更佳為：

[31]通式(IX')中，

R^1表示：

甲基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之氟原子或環丙基的異丙基或第三丁基、

或

亦可具有作為取代基之甲基的環丙基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子。)。

【0209】又，較佳為：

[32]本發明之通式(I')、(II')、(IX')中，當X為N時，

R^1為：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2為：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C4環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基。

【0210】又，較佳為：

[33]本發明之通式(I')、(II')、(IX')中，當X為CR^3(R^3係如前所述)時，

R^1為：

鹵素原子、

亦可具有取代基的C1-C6烷基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2為：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C4環烷基，或

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基。

【0211】具體的本發明化合物雖可例示如後述實施例所製造之化合物，但當不限於其等。

【0212】適宜的化合物(I')具體而言可例示如以下者：

[34]

(11)4-胺基-1-環丁基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物11)

(12)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-((1-甲基環丙基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合

物12)

(13)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物13)

(14)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物14)

(15)4-胺基-1-(第二丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物15)

(16)4-胺基-1-(環丁基甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物16)

(17)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(環丁基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物17)

(18)4-胺基-1-(環丙基甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物18)

(19)4-胺基-1-(環戊基甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物19)

(20)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物20)

(21)4-胺基-1-異丙基-N-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物21)

(22)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物22)

(26)4-胺基-1-(3,3-二甲基環丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物26)

(27)4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物27)

(28)4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物28)

(29)1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物29)

(30)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-((2S,3R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物30)

(31)4-胺基-1-(3-氟丙-1-烯-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物31)

(34)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物34)

(35)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物35)

(36)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物36)

(37)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物37)

(38)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-氰基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物38)

(39)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-乙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物39)

(40)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-異丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物40)

(41)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物41)

(42)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-環丁基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物42)

(45)4-胺基-7-異丙基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物45)

(46)4-胺基-7-(1-氟丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物46)

(48)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物48)

(49)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物49)

(50)4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物50)

(51)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環

丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物51)

(52)4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物52)

(53)4-胺基-7-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物53)

(54)4-胺基-7-(1-(氟甲基)環丙基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物54)

(55)4-胺基-7-(1-(二氟甲基)環丙基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物55)

(56)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-(噻吩-2-基)丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物56)

(58)4-胺基-7-(雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物58)

(60)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-苯基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物60)

(61)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化

合物61)

(62)4-胺基-7-(2,3-二甲基丁烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物62)

(63)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物63)

(64)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物64)

(65)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物65)

(66)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物66)

(67)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物67)

(68)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物68)

(69)4-胺基-7-環丁基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物69)

(70)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(第三戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物70)

(71)4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例

化合物71)

(73)4-胺基-7-(第三丁基)-6-甲基-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物73)

(74)7-([1,1'-聯(環丙烷)]-1-基)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物74)

(75)4-胺基-6-氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物75)

(76)4-胺基-6-溴-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物76)

(77)4-胺基-6-甲氧基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物77)

(78)4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物78)

(79)4-胺基-6-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物79)

(80)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲

醯胺(實施例化合物80)

(81)4-胺基-6-((1-羥基環戊基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物81)

(82)4-胺基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物82)

(83)4-胺基-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物83)

(84)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-嗎啉基-1-丙炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物84)

(85)4-胺基-6-(3-(1-羥基環丁基)-1-丙炔)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物85)

(86)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物86)

(87)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物87)

(88)4-胺基-6-(咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物88)

(89)4-胺基-6-乙氧基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物89)

(90)(R)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物90)。

【0213】又更佳為，

[35]

(27)4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物27)

(34)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物34)

(45)4-胺基-7-異丙基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物45)

(48)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物48)

(50)4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物50)

(51)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物51)

(52)4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-

吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物52)

(65)4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物65)

(68)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物68)

(71)4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物71)

(79)4-胺基-6-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物79)

(80)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物80)

(81)4-胺基-6-((1-羥基環戊基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物81)

(82)4-胺基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物82)

(83)4-胺基-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物83)

(84)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-嗎啉基-1-丙炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物84)

(85)4-胺基-6-(3-(1-羥基環丁基)-1-丙炔)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物85)，

又更佳為，

[36]

(34)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺(實施例化合物34)

(48)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物48)

(50)4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物50)

(51)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物51)

(52)4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺(實施例化合物52)。

【0214】又，本發明提供一種將第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽作為有效成分之RET抑制劑。

又，本發明提供一種含有第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽之醫藥組成物。

又，本發明提供一種含有第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽之醫藥組成物，其係用於預防或治療可藉由抑制RET來治療的疾病。

又，本發明提供一種含有第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽之抗腫瘤劑。

又，本發明提供一種含有第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽之抗腫瘤劑，其係用於治療RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

又，本發明提供一種使用於惡性腫瘤之預防或治療的第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽。

又，本發明提供一種使用於惡性腫瘤之預防或治療的第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽，且其中惡性腫瘤係RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

又，本發明提供一種第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽用來製造抗腫瘤劑之用途。

又，本發明提供一種第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽用來製造抗腫瘤劑之用途，其中抗腫瘤劑係用於治療RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤之抗腫瘤劑。

又，本發明提供一種第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽用來製造RET抑制劑之用途。

又，本發明提供一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於對哺乳動物投予第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽。

又，本發明提供一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其

特徵在於對哺乳動物投予第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽，且其中惡性腫瘤係RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

又，本發明提供一種RET抑制方法，其特徵在於對哺乳動物投予第[19]~[36]項中任一項所記載的化合物或其鹽。

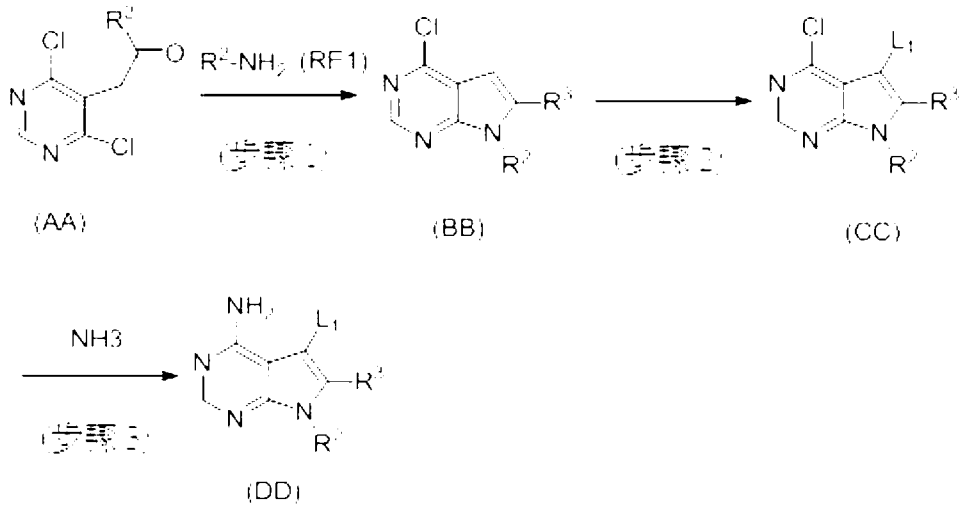
接下來，針對與本發明有關的化合物之製造法進行說明。

【0215】

【0216】本發明中的化合物(I)可藉由例如下述製造法或實施例所示方法等來製造。本發明中的化合物(I')亦可與化合物(I)相同進行來製造。然而，化合物(I)及化合物(I')之製造法當不被反應例所限定。

【0217】[化學式２８]

製造法1



【0218】[式中，L_1表示脫離基，R^2,R^3係與前述同義。]。

【0219】(步驟1)

本步驟係從以通式(AA)表示的化合物合成以通式(BB)表示的化合物之步驟。

【0220】步驟1係相對於以通式(AA)表示的化合物1莫耳，使用以通式(RE1)表示的胺基化合物或其鹽體0.5~5莫耳，較佳為0.9~1.5莫耳來進行。

【0221】鹼可列舉碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化銫、氫化鈉、氫化鉀等之無機鹼；三甲胺、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶等之有機胺類，鹼的使用量，相對於以通式(AA)表示的化合物1莫耳，可使用1~100莫耳，且較佳為1~10莫耳。再者，該胺基化合物可為市售品，或可以眾所皆知的方法為準來製造。又，本反應中可因應需要添加酸來使反應進行。酸可舉例如甲酸、醋酸、鹽酸、磷酸等。酸的使用量相對於以通式(AA)表示的化合物1莫耳，可使用1~100莫耳，且較佳為1~5莫耳。

【0222】反應所使用的溶劑，只要是不會對反應產生不良影響者即可，例如可使用：醇類(例如，甲醇、乙醇等)、烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴類(例如，氯化亞甲基、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧乙烷、四氫呋喃等)、非質子性極性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等)、水或者其等之混合物。

【0223】反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~48小時。反應溫度為0~120℃，較佳為50~120℃。

【0224】如此進行而得到的以通式(BB)表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下個步驟。

【0225】(步驟2)

本步驟係從以通式(BB)表示的化合物合成以通式(CC)表示的化合物之步驟。

【0226】步驟2通常係相對於以通式(BB)表示的化合物1莫耳，使用鹵化試劑1~10莫耳，較佳為1~5莫耳用來進行。

【0227】鹵化試劑可例示如N-碘琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、N-氯琥珀醯亞胺、碘、溴等。反應溶劑雖只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但例如甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸等或其混合溶劑等係適宜。

【0228】L_1所表示的脫離基可列例如氯原子、溴原子、碘原子等。

【0229】反應溫度通常、-78~200℃，較佳為0~50℃。反應時間通常為5分鐘~6日，較佳為10分鐘~3日。

【0230】如此進行而得到的以通式(CC)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純

化，或是不進行分離純化，來交付至接下來的步驟。

【0231】(步驟3)

本步驟係使以通式(CC)表示的化合物，與氨或其鹽反應，而製造以通式(DD)表示的化合物的方法。 本步驟中所使用的氨或其鹽之量，相對於以通式(CC)表示的化合物1莫耳，通常為等莫耳~過剩莫耳。

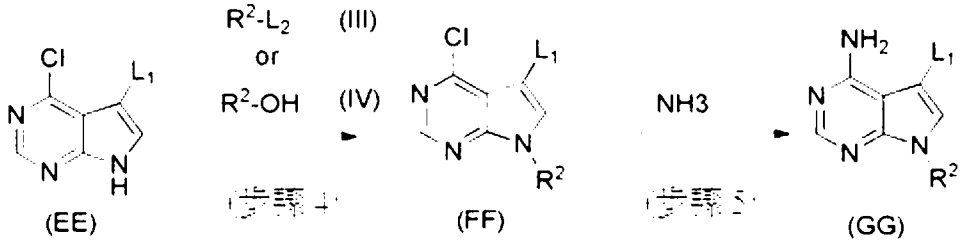
【0232】反應溶劑雖只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但例如水、甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁基醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啶酮、1,2-二甲氧乙烷、二甲基亞碸等或其混合溶劑等係適宜。

【0233】反應溫度通常為0~200℃，較佳為室溫~150℃。反應時間通常為5分鐘~7日，較佳為30分鐘~48小時。

【0234】如此進行而得到的以通式(DD)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下個步驟。

【0235】[化學式２９]

製造法2



【0236】[式中，L_1、L_2表示脫離基，R^2係與前述同

義。]。

【0237】(步驟4)

本步驟係使用以通式(EE)與以通式(III)或通式(IV)表示的化合物，而製造以通式(FF)表示的化合物的步驟。

【0238】當使用以通式(III)表示的化合物作為烷基化試劑時，可在鹼存在下製造。通式(III)中，L_2可舉例如氯原子、溴原子、碘原子、甲烷磺酸酯、對甲苯磺酸酯等脫離基，而可以市售品，或以眾所皆知的方法為準來製造。以通式(III)表示的化合物，相對於以通式(EE)表示的化合物1莫耳，可使用1~10莫耳，較佳為1~5莫耳。

【0239】鹼可列舉碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化銫、氫化鈉、氫化鉀等之無機鹼；三甲胺、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶等之有機胺類，鹼的使用量，相對於以通式(EE)表示的化合物1莫耳，可使用1~100莫耳，且較佳為2~10莫耳。

【0240】溶劑可單獨或混合使用N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞碸、四氫呋喃、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯啶-2-酮、乙腈等或。

【0241】反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度為0℃~溶劑之沸騰溫度，較佳為0~100℃。

【0242】當使用通式(IV)來作為烷基化試劑時，可利用光延反應來製造。本步驟可以通常眾所皆知的方法(例如，Chemical Reviews,Vol.109,p.2551,2009)為準來進

行，例如，可在光延試劑(Mitsunobu Reagents)、膦試劑存在下，於不會對反應產生不良影響的溶劑中實施。本步驟通常係相對於以通式(EE)表示的化合物1莫耳，使用以通式(IV)表示的化合物1~10莫耳，較佳為1~5莫耳來進行。

【0243】光延試劑可例示如二乙基偶氮二羧酸酯、二異丙基偶氮二羧酸酯等。相對於以通式(EE)表示的化合物1莫耳，光延試劑的使用量係使用1~10莫耳，較佳1~5莫耳來進行。

【0244】膦試劑可例示如三苯基膦、三丁基膦。相對於以通式(EE)表示的化合物1莫耳，膦試劑係使用1~10莫耳，較佳為1~5莫耳來進行。

【0245】反應溶劑雖只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但例如甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸等或其混合溶劑等係適宜。

【0246】反應溫度通常為-78~200℃，較佳為0~50℃。反應時間通常為5分鐘~3日，較佳為10分鐘~10小時。

【0247】如此進行而得到的以通式(FF)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或是不進行分離純化，來交付至接下來的步驟。

【0248】(步驟5)

本步驟係使以通式(FF)表示的化合物，與氨或其鹽反應，而製造以通式(GG)表示的化合物之方法。本步驟中所

使用的氨或其鹽之量，相對於以通式(FF)表示的化合物1莫耳，通常為等莫耳~過剩莫耳。

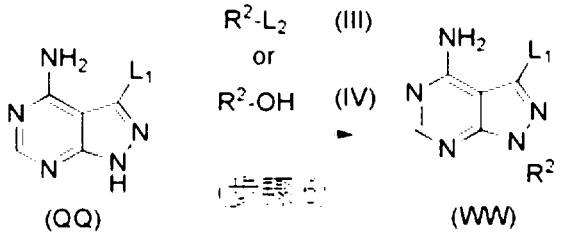
【0249】反應溶劑雖只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但例如水、甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁基醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、1,2-二甲氧乙烷、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸等或其混合溶劑等係適宜。

【0250】反應溫度通常為0~200℃，較佳為室溫~150℃。反應時間通常為5分鐘~7日，較佳為30分鐘~24小時。

【0251】如此進行而得到的以通式(GG)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下個步驟。

【0252】[化學式３０]

製造法3



【0253】[式中，L_1、L_2表示脫離基，R^2係與前述同義。]。

【0254】(步驟6)

本步驟係使用以通式(QQ)與通式(III)或通式(IV)表示的化合物，來製造以通式(WW)表示的化合物之步驟。

【0255】當使用以通式(III)表示的化合物來作為烷基化試劑時，可在鹼存在下製造。通式(III)中，L_2可舉例如氯原子、溴原子、碘原子、甲烷磺酸酯、對甲苯磺酸酯等脫離基，且可以市售品，或以眾所皆知的方法為準來製造。相對於以通式(QQ)表示的化合物1莫耳，可使用以通式(III)表示的化合物1~10莫耳，較佳為1~5莫耳。

【0256】鹼可列舉碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化銫、氫化鈉、氫化鉀等之無機鹼；三甲胺、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、吡啶、4-(N,N-二甲基胺基)吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶等之有機胺類，鹼的使用量，相對於以通式(QQ)表示的化合物1莫耳，可使用1~100莫耳，且較佳為2~10莫耳。溶劑可單獨或混合使用N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞碸、四氫呋喃、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯啶-2-酮、乙腈等。

【0257】反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度為0℃~溶劑之沸騰溫度，較佳為0~100℃。

【0258】當使用通式(IV)來作為烷基化試劑時，可利用光延反應來製造。本步驟可以通常眾所皆知的方法(例如，Chemical Reviews,Vol.109,p.2551,2009)為準來進行，例如，可在光延試劑(Mitsunobu Reagents)、膦試劑存在下，於不會對反應產生不良影響的溶劑中實施。本步驟通常係相對於以通式(QQ)表示的化合物1莫耳，使用以通式(IV)表示的化合物1~10莫耳，較佳為1~5莫耳來進行。

【0259】光延試劑可例示如二乙基偶氮二羧酸酯、二

異丙基偶氮二羧酸酯等。相對於以通式(QQ)表示的化合物1莫耳，光延試劑的使用量係使用1~10莫耳，較佳為1~5莫耳來進行。膦試劑可例示如三苯基膦、三丁基膦。相對於以通式(QQ)表示的化合物1莫耳，係使用膦試劑1~10莫耳，較佳為1~5莫耳來進行。

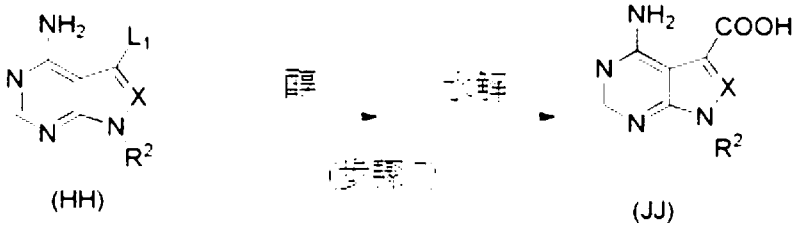
【0260】反應溶劑雖只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但例如甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸等或其混合溶劑等係適宜。

【0261】反應溫度通常為-78~200℃，較佳為0~50℃。反應時間通常為5分鐘~3日，較佳為10分鐘~10小時。

【0262】如此進行而得到的以通式(WW)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或是不進行分離純化，來交付至接下來的步驟。

【0263】[化學式３１]

製造法4



【0264】[式中，L_1表示脫離基，R^2及X係與前述同義。]。

【0265】(步驟7)

本步驟係在一氧化碳環境氣體下且在醇存在下，於例如過渡金屬及因應需要的鹼與不會對反應產生不良影響的溶劑中，使以通式(HH)表示的化合物反應，而藉此製造以通式(JJ)表示的化合物之步驟。

【0266】以通式(HH)表示的化合物可以本案製造法記載之步驟1~3、步驟4~5或步驟6為準來製造。

【0267】於本步驟中，一氧化碳之壓力通常為1氣壓~10氣壓，較佳為1氣壓~7氣壓。

【0268】醇化合物的使用量，相對於以通式(HH)表示的化合物1莫耳，可使用1~過剩莫耳，且較佳為1~200莫耳。醇化合物之例可列舉甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、二乙胺基乙醇、異丁醇、4-(2-羥基乙基)嗎啉、3-嗎啉基丙醇、二乙胺基丙醇等。

【0269】可於本步驟利用的過渡金屬催化劑可例如：鈀催化劑(例如醋酸鈀、參(亞苯甲基丙酮)二鈀、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯合物、碳坦持鈀等)，可因應需要添加配位體(例如三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)、三-第三丁基膦等)。過渡金屬催化劑的使用量雖依催化劑之種類而異，但相對於以通式(HH)表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~1莫耳，較佳為0.001~0.5莫耳。配位體的使用量，相對於以通式(HH)表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，較佳為0.01~2莫耳。

【0270】又，前述反應可因應需要添加鹼。鹼可舉例

如：三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N-甲基嗎啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鹽鈉、甲氧化鈉、乙氧化鈉、鋰六甲基二矽胺化物、鈉六甲基二矽胺化物、鉀六甲基二矽胺化物、丁基鋰等之有機鹼，或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉、氫化鈉等之無機鹼。鹼的使用量，相對於以通式(HH)表示的化合物1莫耳化合物，通常為0.1~50莫耳，較佳為1~20莫耳。

【0271】反應溶劑雖只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但但可舉例如：烴(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧乙烷、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、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等)、水或其等之混合物等。反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度為0℃~200℃，較佳為0~150℃。

【0272】當在此反應後成為對應於所使用醇之酯體與羧酸化合物(JJ)之混合物時，可進行水解反應來進行變換成以通式(JJ)表示的化合物之變換處理。水解可使用鹼來進行，可舉例如：二乙胺、二異丙基胺、第三丁酸鉀、第三丁酸鹽鈉、甲氧化鈉、乙氧化鈉、鋰六甲基二矽胺化物、鈉六甲基二矽胺化物、鉀六甲基二矽胺化物、丁基鋰等之有機鹼，或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈣等之無機鹼。

【0273】反應溶劑只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但可舉例如：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧乙烷、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、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等)、水或其等之混合物等。

【0274】反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度為0℃~溶劑之沸騰溫度，較佳為0~150℃。

【0275】如此進行而得到的以通式(JJ)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下個步驟。

【0276】[化學式３２]

製造法5

[式中，L_1表示脫離基，E表示酯基、氰基、甲醯胺基等之羧酸等價體，Z表示鹵素原子，R^2、R^3係與前述同義。]

【0277】(步驟8)

本步驟係在一氧化碳環境氣體下且在醇存在下，或使用氰化銅、氰化鋅等之氰基化合物，於例如過渡金屬及因

應需要的鹼與不會對反應產生不良影響的溶劑中，使以通式(GG)表示的化合物反應，藉製造以通式(KK)表示的酯衍生物、氰基衍生物之步驟。

以通式(GG)表示的化合物可以本案製造法記載之步驟1~3、步驟4~5為準來製造。

關於酯衍生物之製造，一氧化碳之壓力通常為1氣壓~10氣壓，較佳為1氣壓~7氣壓。成為反應試劑之醇化合物的使用量，相對於以通式(GG)表示的化合物1莫耳，可使用1~過剩莫耳，較佳為1~200莫耳。醇化合物之範例可列舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、二乙胺基乙醇、異丁醇、4-(2-羥基乙基)嗎啉、3-嗎啉基丙醇、二乙胺基丙醇等。

關於氰基衍生物之製造，成為反應試劑之氰基化合物可舉例如氰化銅、氰化鋅、三-正丁基氰基錫等。成為試劑之氰基化合物的使用量，相對於以通式(GG)表示的化合物1莫耳，通常為1~100莫耳，較佳為1~10莫耳。

於酯衍生物、氰基衍生物製造共通地，可於本步驟利用的過渡金屬催化劑可例如：鈀催化劑(例如醋酸鈀、肆三苯基膦鈀、參(亞苯甲基丙酮)二鈀、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯合物、碳坦持鈀等)，可因應需要添加配位體(例如三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)、三-第三丁基膦等)。過渡金屬催化劑的使用量雖依催化劑之種類而異，但相對於以通式(GG)表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~1莫耳，較佳為0.001~0.5莫

耳。配位體的使用量，相對於以通式(GG)表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，較佳為0.01~2莫耳。

又，前述反應可因應需要添加鹼。鹼可舉例如：三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N-甲基嗎啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鹽鈉、甲氧化鈉、乙氧化鈉、鋰六甲基二矽胺化物、鈉六甲基二矽胺化物、鉀六甲基二矽胺化物、丁基鋰等之有機鹼，或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉、氫化鈉等之無機鹼。鹼的使用量，相對於以通式(GG)表示的化合物1莫耳化合物，通常為0.1~50莫耳，較佳為1~20莫耳。

反應溶劑只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但可舉例如：烴(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧乙烷、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、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等)、水或其等之混合物等。反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度為0℃~200℃，較佳為0~150℃。如此進行而得到的以通式(KK)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或是不進行分離純化，來交付至接下來的步驟。

(步驟9)

本步驟係將鹵化劑對以通式(KK)表示的化合物進行

處理而製造鹵化合物(LL)之步驟。

本步驟通常係相對於以通式(KK)表示的化合物1莫耳，使用鹵化試劑1~10莫耳，較佳為1~5莫耳來進行。

鹵化試劑可例示如1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎓雙環[2.2.2]辛烷　雙(四氟硼酸鹽)、N-碘琥珀醯亞胺、N-溴琥珀醯亞胺、N-氯琥珀醯亞胺、碘、溴等。反應溶劑只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但例如二氯甲烷、氯仿、甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸等或其混合溶劑等係適宜。

Z所表示的鹵素可舉例如：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

反應溫度通常為-78~200℃，較佳為0~50℃。反應時間通常為5分鐘~6日，較佳為10分鐘~3日。

如此進行而得到的以通式(LL)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或是不進行分離純化，來交付至接下來的步驟。

又，E可因應需要藉由通常眾所皆知的方法而以水解、溶劑分解等之方法來變換成其他之E。舉例而言，可例示如藉由氰基之水解而造成的變換成甲醯胺基之變換、藉由氰基、甲醯胺基之溶劑分解甜變換成酯基之變換作用。

(步驟10)

本步驟係於例如過渡金屬及因應需要的鹼與不會對反

應產生不良影響的溶劑中，使R^3的硼酸酯衍生物、硼酸衍生物、錫衍生物、乙炔衍生物、烷氧化物衍生物對以通式(LL)表示的化合物進行偶合反應，藉此製造以通式(MM)表示的化合物之步驟。

R^3之硼酸酯衍生物、硼酸衍生物、錫衍生物、乙炔衍生物、烷氧化物衍生物的使用量，可使用1~100莫耳，較佳為1~20莫耳。可於本步驟利用的過渡金屬催化劑可例如：鈀催化劑(例如醋酸鈀、肆三苯基膦鈀、參(亞苯甲基丙酮)二鈀、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯合物等)，可因應需要添加配位體(例如三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯、三環己基膦、三-第三丁基膦等)。銅催化劑可列舉碘化銅、溴化銅、氯化銅。過渡金屬催化劑的使用量雖依催化劑之種類而異，但相對於以通式(LL)表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~1莫耳，較佳為0.001~0.5莫耳。過渡金屬催化劑可因應需要組合使用。配位體的使用量，相對於以通式(LL)表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，較佳為0.01~2莫耳。

又，前述反應可因應需要添加鹼。鹼可舉例如：三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N-甲基嗎啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鹽鈉、甲氧化鈉、乙氧化鈉、鋰六甲基二矽胺化物、鈉六甲

基二矽胺化物、鉀六甲基二矽胺化物、丁基鋰等之有機鹼，或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫化鈉等之無機鹼。鹼的使用量，相對於以通式(LL)表示的化合物1莫耳化合物，通常為0.1~50莫耳，較佳為1~20莫耳。

反應溶劑只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但可舉例如：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如甲醇、乙醇、乙二醇等)、非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等)、水或其等之混合物等。

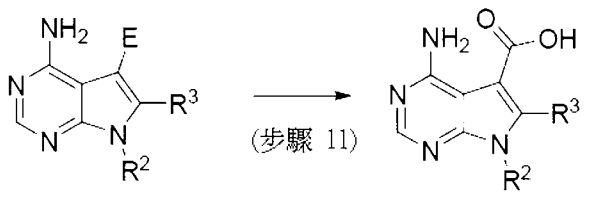
反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度為0℃~溶劑之沸騰溫度，較佳為0~160℃。

又，可對以通式(LL)表示的化合物適時地以例示如Boc(第三丁氧基羰基)之保護基來加以保護以進行反應，亦可於之後進行脫保護。

如此進行而得到的以通式(MM)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下個步驟。

【0278】[化學式３３]

製造法6



MM　　NN

[式中，E、R^2、R^3係與前述同義。]

(步驟11)

本步驟係藉由將以通式(MM)表示的化合物進行水解處理，而製造以通式(NN)表示的羧酸化合物之步驟。

水解係使用鹼或酸來進行，鹼可舉例如：二乙胺、二異丙基胺、第三丁酸鉀、第三丁酸鹽鈉、甲氧化鈉、乙氧化鈉、鋰六甲基二矽胺化物、鈉六甲基二矽胺化物、鉀六甲基二矽胺化物、丁基鋰等之有機鹼，或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈣等之無機鹼。酸可舉例如鹽酸、硫酸、磷酸等。

反應溶劑只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但可舉例如：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如甲醇、乙醇、乙二醇等)、非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等)、水或其等之

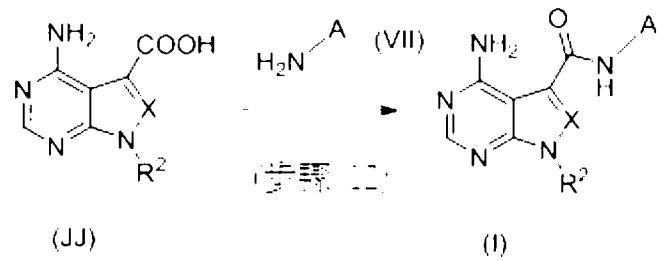
混合物等。

反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度為0℃~溶劑之沸騰溫度，較佳為0~160℃。

如此進行而得到的以通式(NN)表示的化合物，可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化，或不進行分離純化，來交付至下個步驟。

【0279】[化學式３４]

製造法7



[式中，A、R^2及X係與前述同義。]

【0280】(步驟12)

本步驟係使用以通式(JJ)及通式(VII)表示的化合物來進行醯胺化反應，而製造以通式(I)表示的化合物之步驟。作為醯胺化試劑，在適當的縮合劑或活化劑之存在下，相對於以通式(JJ)表示的化合物1莫耳，使用通式(VII)0.5~10莫耳，較佳為1~3莫耳來進行。

反應溶劑只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但例如異丙醇、第三丁基醇、甲苯、苯、氯化亞甲基、氯仿、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸、乙腈等或其混合溶

劑等係適宜。

反應溫度通常為-78~200℃，較佳為0~100℃。反應時間通常為5分鐘~7日，較佳為5分鐘~3日、更佳為5分鐘~一日。

縮合劑、活化劑可舉例如：二苯基磷酸疊氮、N,N'-二環己基碳二醯亞胺、苯并三唑-1-基氧基-參二甲胺基鏻鹽、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基嗎啉鎓氯化物、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺與1-羥基苯并三唑之組合、2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓氯化物、(二甲基胺基)-NN-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲烷亞胺鎓　六氟磷酸鹽、1,1-羰基二咪唑、N-羥基琥珀醯亞胺等。

又，前述反應可因應需要添加鹼。鹼可舉例如：三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、第三丁酸鉀、第三丁酸鹽鈉、甲氧化鈉、乙氧化鈉、鋰六甲基二矽胺化物、鈉六甲基二矽胺化物、鉀六甲基二矽胺化物、二氧雜雙環十一烯、二氧雜雙環壬烯、丁基鋰等之有機鹼，或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉、氫化鈉等之無機鹼。相對於以通式(JJ)表示的化合物1莫耳，添加量為1~100莫耳，較佳為1~10莫耳。

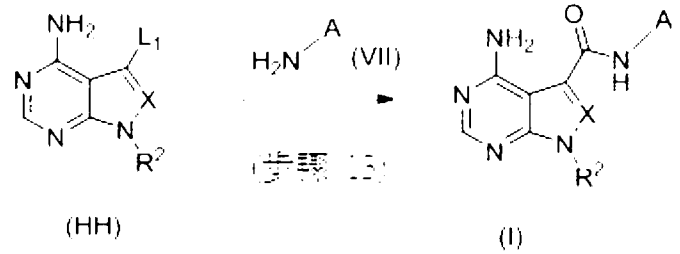
反應結束後，可鹼(例如氫氧化鈉溶液等)進行後處理。

如此進行而得到的以通式(I)表示的化合物可藉由眾

所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化。

【0281】[化學式３５]

製造法8



[式中，L_1表示脫離基，A、R^2及X係與前述同義。]

【0282】(步驟13)

本步驟係在一氧化碳環境氣體下，且在化合物(VII)存在下，於例如過渡金屬及因應需要的鹼與不會對反應產生不良影響的溶劑中，將以通式(HH)表示的化合物進行實施，藉此製造以通式(I)表示的化合物之步驟。

於本步驟中，一氧化碳之壓力為1氣壓~10氣壓，較佳為1氣壓~7氣壓。

可於本步驟利用的過渡金屬催化劑可例如：鈀催化劑(例如醋酸鈀、參(二亞苯甲基丙酮)二鈀、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物、1,1雙-(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯合物、碳坦持鈀等)，可因應需要添加配位體(例如三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)、三-第三丁基膦等)。過渡金屬催化劑的使用量雖依催化劑之種類而異，但相對於以通式(HH)表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~1莫耳，較佳為0.001~0.5莫

耳。配位體的使用量，相對於以通式(HH)表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，較佳為0.01~2莫耳。

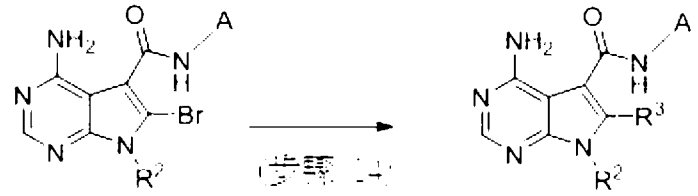
又，前述反應可因應需要添加鹼。鹼可舉例如：三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N-甲基嗎啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鹽鈉、甲氧化鈉、乙氧化鈉、鋰六甲基二矽胺化物、鈉六甲基二矽胺化物、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯、鉀六甲基二矽胺化物、丁基鋰等之有機鹼，或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、氫氧化鈉、氫化鈉等之無機鹼。鹼的使用量，相對於以通式(HH)表示的化合物1莫耳，通常為0.1~50莫耳，較佳為1~20莫耳。

反應溶劑只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但可舉例如：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧乙烷、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、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等)、水或其等之混合物等。反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度為0℃~250℃，較佳為0~200℃。

如此進行而得到的以通式(I)表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化。

【0283】[化學式３６]

製造法9



(RR) (SS)

[式中，A、R^2及R^3係與前述同義。]

本步驟係於例如過渡金屬及因應需要的鹼與不會對反應產生不良影響的溶劑中，使R_3之硼酸酯衍生物、硼酸衍生物、錫衍生物、乙炔衍生物對以通式(RR)表示的化合物進行偶合反應，藉此製造以通式(SS)表示的化合物之步驟。

R^3之硼酸酯衍生物、硼酸衍生物、錫衍生物、乙炔衍生物的使用量可使用1~100莫耳，較佳為1~20莫耳。可於本步驟利用的過渡金屬催化劑可例如：鈀催化劑(例如醋酸鈀、肆三苯基膦鈀、參(亞苯甲基丙酮)二鈀、雙(三苯基膦)鈀(II)二氯化物、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯合物等)，可因應需要添加配位體(例如三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯、三環己基膦、三-第三丁基膦等)。銅催化劑可列舉碘化銅、溴化銅、氯化銅。過渡金屬催化劑的使用量雖依催化劑之種類而異，但相對於以通式(RR)

表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~1莫耳，較佳為0.001~0.5莫耳。過渡金屬催化劑可因應需要組合來使用。配位體的使用量，相對於以通式(RR)表示的化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，較佳為0.01~2莫耳。

又，前述反應可因應需要添加鹼。鹼可舉例如：三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N-甲基嗎啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鹽鈉、甲氧化鈉、乙氧化鈉、鋰六甲基二矽胺化物、鈉六甲基二矽胺化物、鉀六甲基二矽胺化物、丁基鋰等之有機鹼，或碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫化鈉等之無機鹼。鹼的使用量，相對於以通式(RR)表示的化合物1莫耳化合物，通常為0.1~50莫耳，較佳為1~20莫耳。

反應溶劑只要是不會對反應造成阻礙者就無特別限定，但可舉例如：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如甲醇、乙醇、乙二醇等)、非質子性極性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啶酮、二甲基亞碸、六甲基磷醯胺等)、水或其等之混合物等。

反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度為0℃~溶劑之沸騰溫度，較佳為0~160℃。

如此進行而得到的以通式(SS)表示的化合物可藉由眾所皆知的分離純化手段，例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、

溶劑萃取、再沉澱、層析法等來進行分離純化。

【0284】本發明化合物，在具有光學異構物、立體異構物、位置異構物、轉動異構物等異構物時，任何異構物的混合物皆包括在本發明化合物中。例如，當本發明化合物存在有光學異構物時，從外消旋體分割出來的光學異構物亦包括在本發明化合物中。該等異構物可藉由本身已眾所皆知的合成手法、分離手法(濃縮、溶劑萃取、管柱層析法、再結晶等)分別以單一化合物的形式獲得。

【0285】本發明化合物或其鹽亦可為結晶，且結晶形不論為單一或多形混合物皆包括在本發明化合物或其鹽中。結晶可適用本身已眾所皆知的結晶化法，藉由結晶化而製造。本發明化合物或其鹽可為溶劑合物(例如，水合物等)，亦可為非溶劑合物，任一者皆包括在本發明化合物或其鹽中。以同位素(例如，^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{35}S、^{125}I等)等標定的化合物亦包括在本發明化合物或其鹽中。

【0286】本發明化合物或其鹽之前藥係指，在活體內的生理條件下藉由因酵素、胃酸等產生的反應而會變換成本發明化合物或其鹽之化合物，亦即會發生酵素性的氧化、還原、水解等而變化成本發明化合物或其鹽之化合物、因胃酸等而產生水解等而變化成本發明化合物或其鹽之化合物。又，本發明化合物或其鹽之前藥亦可為在廣川書店1990年刊「醫藥品之開發」第7冊分子設計163頁至198頁所記載般的生理的條件下變化成本發明化合物或其鹽者。

【0287】本發明化合物之鹽係指有機化學領域中所

使用的慣用者之意，可舉例如：在具有羧基時的該羧基上的鹼加成鹽，或是在具有胺基或鹼性的雜環烷基時的該胺基或鹼性雜環烷基上的酸加成鹽之鹽類。

【0288】該鹼加成鹽可列舉：例如鈉鹽、鉀鹽等之鹼金屬鹽；例如鈣鹽、鎂鹽等之鹼土類金屬鹽；例如銨鹽；例如三甲胺鹽、三乙胺鹽、二環己基胺鹽、乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、三乙醇胺鹽、普羅卡因(Procaine)鹽、N,N'-二苯基乙二胺鹽等之有機胺鹽等。

【0289】該酸加成鹽可列舉：例如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、過氯酸鹽等之無機酸鹽；例如醋酸鹽、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；例如甲烷磺酸鹽、羧基乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等之磺酸鹽等。

【0290】本發明化合物或其鹽具有優異的RET抑制活性，作為抗腫瘤劑係十分有用。抗腫瘤劑較佳為用於治療RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤之抗腫瘤劑。本發明化合物或其鹽對RET具有優異的選擇性，而具有「其他激酶亦被抑制所造成的副作用較少」之優點。

【0291】在本說明書中，「RET」係指RET(Rearranged during transfection，轉染重排)酪胺酸激酶之意，包含人類或非人類哺乳動物之RET，且較佳為人類RET。又，「RET」之用語亦包含同功異形體。

【0292】又，本發明化合物或其鹽藉由其優異的RET

抑制活性，而在作為用來預防或治療與RET相關的疾病之醫藥係十分有用。「與RET相關的疾病」可列舉，藉由RET之機能缺失、抑制及/或阻礙，而可減少發病率、使症狀緩解、緩和，及/或痊癒之疾病。「與RET相關的疾病」較佳為可藉由RET抑制而治療的疾病。如此的疾病雖可舉例如惡性腫瘤等，但不限於其等。惡性腫瘤較佳為RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。RET之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤係指因RET基因轉座、突變(包含點突變、基因融合型突變)及過剩表現(包含RET基因之複製數增加、RET之傳訊RNA過剩表現、RET蛋白質增加、RET蛋白質經常性地活化的狀態)等而使得活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

【0293】可成為對象的惡性腫瘤雖無特別限制，但可舉例如：上皮性癌(呼吸器官系癌、消化器官系癌、生殖器官系癌、分泌系癌等)、肉瘤、造血細胞系腫瘤、中樞神經系腫瘤、末梢神經腫瘤等。

【0294】具體的癌症種類可列舉：頭頸部癌、甲狀腺癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臟癌、膽道癌(膽囊・膽管癌等)、胰臟癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮瘤等)、乳癌、卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)、腎癌、腎盂/輸尿管癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤、白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨/軟組織腫瘤、皮膚癌、腦腫瘤、腎上腺腫瘤、神經母細胞瘤等。

【0295】較佳為肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中

皮瘤等)、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等),甲狀腺癌、乳癌、腦腫瘤、白血病，且更佳為非小細胞肺癌、甲狀腺癌，又更佳為RET之活化狀態呈亢進的非小細胞肺癌、甲狀腺癌。RET之活化狀態呈亢進係指與前述相同之意義。

【0296】含有本發明化合物或其鹽之醫藥組成物較佳為用於預防或治療可藉由抑制RET來治療的疾病之醫藥組成物。醫藥組成物較佳為抗腫瘤劑。在將本發明化合物或其鹽使用來作為醫藥時，可因應需要來摻合藥學載劑，並可因應預防或治療目的來採用各種投予形態，該形態只要是例如口服劑、注射劑、栓劑、軟膏劑、貼片劑等任一者即可。該等投予形態分別可藉由習於此藝者所眾所皆知慣用的製劑方法來製造。

【0297】藥學載劑可使用作為製劑素材所慣用的各種有機或是無機載劑物質，而作為固形製劑中的賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、塗布劑等；液狀製劑中的溶劑、助溶劑、懸浮化劑、等張化劑、pH調節劑/緩衝劑、無痛劑等來摻合。又，可因應需要來使用防腐劑、抗氧化劑、著色劑、口味調節/氣味改善劑、穩定劑等之製劑添加物。

【0298】賦形劑可列舉乳糖、白糖、D-甘露糖醇、澱粉、結晶纖維素、矽酸鈣等。

【0299】結合劑可列舉羥基丙基纖維素、甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮、糖粉、羥丙甲基纖維素等。

【0300】崩解劑可列舉澱粉乙醇酸鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、低取代度羥基丙

基纖維素、部分α化澱粉等。

【0301】潤滑劑可列舉滑石、硬脂酸鎂、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、反丁烯二酸硬脂基鈉等。

【0302】塗布劑可列舉乙基纖維素、胺基烷基甲基丙烯酸酯共聚物RS、羥丙甲基纖維素、白糖等。

【0303】溶劑可列舉水、丙二醇、生理食鹽液。

【0304】助溶劑可列舉聚乙二醇、乙醇、α-環糊精、聚乙二醇400(Macrogol 400)、聚山梨醇酯80等。

【0305】懸浮化劑可列舉鹿角菜膠、結晶纖維素・羧甲基纖維素鈉、聚氧乙烯硬化蓖麻籽油。

【0306】等張化劑可列舉氯化鈉、甘油、氯化鉀等。

【0307】pH調節劑・緩衝劑可列舉檸檬酸鈉、鹽酸、乳酸、磷酸、磷酸二氫鈉等。

【0308】無痛劑可列舉普羅卡因(Procaine)鹽酸鹽、利多卡因(Lidocaine)等。

【0309】防腐劑可列舉對羥苯甲酸乙酯、甲酚、氯化苄烷銨等。

【0310】抗氧化劑可列舉亞硫酸鈉、抗壞血酸、天然維生素E等。

【0311】著色劑可列舉氧化鈦、三氧化二鐵、食用藍色1號、銅葉綠素等。

【0312】口味調節/氣味改善劑可列舉阿斯巴甜、糖精、蔗糖素、l-薄荷腦、薄荷調味料等。

【0313】穩定劑可列舉偏二亞硫酸鈉、乙二胺四乙酸

鈉、異抗壞血酸、氧化鎂、二丁基羥基甲苯等。

【0314】在製備口服用固形製劑時，可對本發明化合物添加賦形劑，且可因應需要添加賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、口味調節/氣味改善劑等之後，依據通常方法製造錠劑、塗覆錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

【0315】在製備注射劑時，可對本發明化合物添加pH調節劑、緩衝劑、穩定劑、等張化劑、局部麻醉劑等，而依據通常方法製造皮下、肌肉內及靜脈內用注射劑。

【0316】於前述各投予單位形態中應摻合之本發明化合物的量，雖係依擬適用其之患者的症狀，或其劑型等而非一定，但一般在每投予單位形態，希望於口服劑中設為0.05~1000mg，於注射劑中設為0.01~500mg，於栓劑中設為1~1000mg。

【0317】又，具有前述投予形態之藥劑的每1日的投予量，雖依患者之症狀、體重、年齡、性別等而異而無法一概地決定，但可例如，本發明化合物可設定成通常成人(體重50kg)每1日為0.05~5000mg，較佳為0.1~1000mg，較佳係將其以1日1次或分成2~3次左右來投予。

於本發明中，化合物(I)或其鹽可投予的哺乳動物可列舉人類、猴、小鼠、大鼠、兔、犬、貓、牛、馬、豬、羊等。

實施例

【0318】以下雖舉實施例來更為具體地說明本發明，但本發明當不因其等而受到任何限定。

【0319】實施例所使用的各種試劑，只要無特別記載就是使用市售品。矽膠管柱層析法係使用Moritex公司製Purif-Pack(註冊商標)SI、Biotage公司製KP-Sil(註冊商標)二氧化矽預充填管柱，Biotage公司製HP-Sphere(註冊商標)二氧化矽預充填管柱，或Biotage公司製HP-Sil(註冊商標)二氧化矽預充填管柱。鹼性矽膠管柱層析法係使用Moritex公司製Purif-Pack(註冊商標)NH或Biotage公司製KP-NH(註冊商標)預充填管柱。分餾用薄層層析法係使用Merck公司製Kieselgel TM60F254, Art.5744或和光公司NH2矽膠60F254盤。NMR光譜係使用AL400(400MHz；日本電子(JEOL))、Mercury 400(400MHz；Agilent Technologies)型光譜儀，或裝備有OMNMR探針(Protasis)之Inova 400(400MHz；Agilent Technologies)型光譜儀，當在氘化溶劑中包含四甲基矽烷時，係使用四甲基矽烷作為內部基準，除此以外的情況則是使用NMR溶劑作為內部基準進行測量，並以ppm表示全δ值。微波反應係使用Biotage公司製Initiator來進行。

【0320】又，LCMS光譜係使用Waters公司製ACQUITY SQD(四極型)並以下述條件測量。管柱：Waters製ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18,2.1 X 50mm, 1.7μm 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)注射量：1μL 增減率

時間(分)	水	乙腈
0	95	5
0.1	95	5
2.1	5	95
3.0	停止	

又，逆相分餾HPLC純化係使用GILSON製分餾系統且以下述條件實施。使用管柱：YMC製CombiPrep Pro C18, 50 X 30 mm I.D., S-5μm。UV檢測：254nm管柱流速：40mL/min移動相：水/乙腈(0.1%甲酸) 注射量：0.1-1mL

縮寫的意義係如以下所示。

s：單峰

d：雙峰

t：三峰

q：四峰

dd：雙重　雙峰

dt：雙重　三峰

td：三重　雙峰

tt：三重　三峰

ddd：雙重　雙重　雙峰

ddt：雙重　雙重　三峰

dtd：雙重　三重　雙峰

tdd：三重　雙重　雙峰

m：多重峰

br：寬峰

brs：寬單峰

CDI：羰基二咪唑

DMSO-d_6：重二甲基亞碸

$CDCl_3$：重氯仿

CD_3OD：重甲醇

THF：四氫呋喃

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

NMP：1-甲基-2-吡咯啶酮

DMSO：二甲基亞碸

HATU:(二甲基胺基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲烷亞胺鎓　六氟磷酸鹽

DIAD：二異丙基偶氮二羧酸酯

DIPEA：二異丙基乙胺

DME：1,2-二甲氧乙烷。

【0321】參考例1　4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

(步驟1)1-環戊基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺之合成

於80℃加熱將以國際公開案WO2007/126841號小冊所記載的方法合成之3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺3.0g、碘環戊烷3.4g、碳酸鉀4.8g懸浮於DMF 30mL而成之懸浮溶液，攪拌18小時。冷卻至室溫後，濾取添加水200mL而生成的固體，以水洗淨後進行乾燥，而以黃色固

體的形式得到標題化合物3.7g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　330.1。

【0322】(步驟2)　4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

將前述步驟1所得到的1-環戊基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺21g、2-二乙基胺基乙醇42ml、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$　2.24g溶解於NMP 120ml中，將系統內以一氧化碳取代之後，加熱至120℃。攪拌2小時後，冷卻至室溫並添加甲醇50ml後，添加5當量濃度之氫氧化鈉水溶液19ml並攪拌30分鐘。加水後，以乙酸乙酯洗淨水層，濾取以鹽酸將水層調整至pH3而析出的固體，以水洗淨之後進行乾燥，而以淡黃色固體的形式得到標題化合物9.8g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　248.3。

【0323】參考例2　4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

(步驟1)　1-(4,4-二甲基環己基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺之合成

在室溫下將二異丙基偶氮二羧酸酯6.08mL添加至3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺4g、4,4-二甲基環己醇5.89g及三苯基膦8.0g之THF 30mL溶液中，並徹夜攪拌。濃縮後，以矽膠層析法純化殘渣(己烷→己烷/乙酸乙酯＝1/1)，而以白色固體的形式得到標題化合物3.9g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　373.1。

【0324】(步驟2) 4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-

吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

將前述步驟1所得到的1-(4,4-二甲基環己基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺3.14g、2-二乙基胺基乙醇5.61mL、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$297mg溶解於NMP 15mL中，並將系統內以一氧化碳取代之後，加熱至120℃。攪拌2小時後，冷卻至室溫並添加甲醇15mL之後，添加6.9mL之5當量濃度之氫氧化鈉水溶液並攪拌30分鐘。加水後，以乙酸乙酯洗淨水層，濾取以鹽酸將水層調整至pH3而析出的固體，並以水洗淨後，進行乾燥而以淡黃色固體的形式得到標題化合物2.2g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　290.3。

【0325】參考例3　4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

(步驟1)　甲基4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸酯之合成

將三乙胺3.33g及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯合物1.35g添加至3-溴-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺4.45g之甲醇45mL懸浮溶液中之後，於耐壓容器中、一氧化碳環境氣體下、在0.5MPa、100℃下攪拌3小時。放置冷卻後，溶解於氯仿中，水洗並以無水硫酸鈉乾燥，過濾後進行濃縮。藉由所矽膠管柱層析法純化得到的殘渣(己烷-乙酸乙酯)，以己烷-乙酸乙酯懸浮洗淨所得到的固體，過濾後，在減壓、70℃下進行乾燥，藉此以淡橘色固體的形式得到標題化合物

2.37g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　250.1。

【0326】(步驟2)　4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

將參考例3步驟1所得到的甲基　4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸酯2.23g懸浮於甲醇33mL中，並添加5M氫氧化鈉水溶液3.58mL加之後，在加熱環流下攪拌30分鐘。放置冷卻，並以5M鹽酸水溶液中和反應溶液後，濾取藉由用水稀釋而析出的固體。在減壓下、60℃乾燥所得到的固體，藉此以無色固體的形式得到標題化合物2.05g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　236.3。

【0327】參考例4　4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

(步驟1)　1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺之合成

在室溫下將二異丙基偶氮二羧酸酯1.6mL添加至3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺1.6g、4,4-二氟環己醇1.0g及三苯基膦2.1g之THF 50mL溶液中，並徹夜攪拌。濃縮後，以甲醇懸浮洗淨並濾取。減壓下、60℃乾燥所得到的固體，藉此以無色固體的形式得到標題化合物1.5g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　380.2。

【0328】(步驟2)　甲基　4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸酯之合成

於耐壓容器中在一氧化碳環境氣體下、於0.45MPa、100℃將參考例4步驟1所得到的1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺1.5g、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯合物330mg及N,N-二異丙基乙胺3mL之甲醇30mL之混合溶液攪拌2小時。放置冷卻後進行濃縮，並藉由以矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯)來進行純化，藉由鹼性矽膠層析法再度純化(己烷-乙酸乙酯)濃縮後所得到的粗生成物，並以己烷-乙酸乙酯懸浮洗淨所得到的固體，濾取並在減壓下乾燥，藉此以無色固體的形式得到標題化合物650mg。

物性值：$m/z[M+H]^+$　　312.1。

【0329】(步驟3)　4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

使用前述步驟2所得到的甲基-4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸酯　653mg來取代參考例3之步驟2所使用的甲基　4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸酯，且以參考例3之步驟2之手法為準來合成，而以無色固體的形式得到標題化合物605mg。

物性值：$m/z[M+H]^+$　　298.1。

【0330】參考例5　第三丁基　5-胺基-3-甲基-1H-吡唑-1-羧酸酯之合成

將5-甲基-1H-吡唑-3-胺75g溶解於二氯甲烷800mL中，並添加5N　NaOH水溶液750mL。於該溶液中添加二

碳酸二-第三丁酯184.5g，並於室溫攪拌3日。於溶液中加水，並以氯仿萃取。以水清洗有機層，並以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓濃縮有機溶液。以己烷清洗所得到的固體，而以白色固體的形式得到標題化合物68g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　198.1

NMR(DMSO-d6) δ ppm 1.51(s,9H), 1.98(s,3H), 5.13(s,1H),6.23(s,2H)。

【0331】參考例6　　4-胺基-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

(步驟1)　4-氯-5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

將DIAD 5.79mL添加至4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶4.0g、丙烷-2-醇2.58g、三苯基膦7.51g之四氫呋喃溶液30mL溶液中，攪拌反應液18小時。以矽膠層析法純化濃縮反應液而得之殘渣(己烷→己烷/乙酸乙酯＝1/1)，而以淡黃色固體的形式得到標題化合物4.0g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　322.0。

【0332】(步驟2)　5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

將1,2-二甲氧乙烷30mL及28%氨水30mL添加至前述步驟1所得到的4-氯-5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶3g中，在不鏽鋼製耐壓管內於115℃攪拌18小時。於反應液中添加水300mL，並以水清洗所得到的固體，而得到白色固體之標題化合物2.0g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　303.1。

【0333】(步驟3)　4-胺基-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

將前述步驟2所得到的5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺3.8g、2-二乙基胺基乙醇8.3mL、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$0.44g溶解於NMP 10mL中，並在將系統內以一氧化碳取代之後，加熱至120℃。攪拌2小時後，冷卻至室溫並添加甲醇7mL後，添加5當量濃度之氫氧化鈉水溶液3.5mL並攪拌30分鐘。加水後，以乙酸乙酯洗淨水層，濾取以鹽酸將水層調整至pH3而析出的固體，以水洗淨之後進行乾燥，而以淡黃色固體的形式得到標題化合物0.670g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　221.2。

【0334】參考例7　4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

(步驟1)　7-(第三丁基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

於加熱環流下將混合2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛29.3g、第三丁基胺13.4g及N,N-二異丙基乙胺29.7g而成的乙醇溶液200mL攪拌2小時。放置冷卻後進行濃縮，以乙酸乙酯稀釋，並以水洗淨且接著以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥所得到的有機層，並進行過濾、濃縮。以矽膠層析法純化所得到的殘渣，藉此以無色固體的形式得到標題化合物21.5g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　210.0。

【0335】(步驟2)　7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

將N-碘琥珀醯亞胺46.7g添加至步驟1所得到的7-(第三丁基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶36g之DMF 360mL溶液中，並於室溫攪拌3日。以乙酸乙酯稀釋後，且重複三次水洗之後，以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥所得到的有機層，並進行過濾、濃縮。藉由己烷-乙酸乙酯懸浮洗淨所得到的固體並濾取後，在減壓下乾燥，藉此以淡橘色固體的形式得到標題化合物45.5g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　335.9。

【0336】(步驟3)　7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

使用耐壓容器於120℃攪拌步驟2所得到的7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶52g之THF 180mL及28%氨水180mL懸浮溶液14小時。放置冷卻後，濾取以水稀釋而析出的固體，在減壓、60℃下進行乾燥，藉此以無色固體的形式得到標題化合物52g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　317.3。

【0337】(步驟4)　甲基　4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯之合成

使用耐壓容器在一氧化碳環境氣體下、於100℃、0.45MPa攪拌步驟3所得到的7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺15g、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀

(II)二氯化物-二氯甲烷錯合物1.94g及三乙胺13.2mL之甲醇150mL懸浮溶液1.5小時。放置冷卻後濃縮反應溶液，以己烷-乙酸乙酯懸浮洗淨藉矽膠層析法(己烷-乙酸乙酯)純化而得到的固體之後進行濾取，在減壓下進行乾燥，而以暗紅色固體的形式得到標題化合物9.70g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　249.3。

【0338】(步驟5)　4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸

將5M氫氧化鈉水溶液23.4mL添加至步驟4所得到的甲基　4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯9.70g之甲醇97mL懸浮溶液中之後，於加熱環流下攪拌2小時。放置冷卻後，使用5M鹽酸水溶液進行中和，藉此析出咖啡色固體。以水稀釋後進行濾取，在減壓、60℃下進行乾燥，藉此以咖啡色固體的形式得到標題化合物8.0g。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　235.2。

【0339】參考例8　7-(第三丁基)-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

(步驟1)　1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-醇之合成

將2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛1g溶解於THF 20mL中，將反應容器冷卻至-78℃。然後緩緩滴下甲基鎂溴化物二乙基醚溶液(3mol/L)4.36mL。於同溫度攪拌1小時，緩緩添加飽和氯化銨水溶液而停止反應。於室溫攪拌反應混合物10分鐘後，將其移置分液漏斗而以乙酸乙酯進行萃

取。以飽和食鹽水洗淨有機層之後，以硫酸鈉進行乾燥，去除溶劑。以鹼性矽膠層析法純化殘渣(己烷/乙酸乙酯＝1/0→3/1)，而以無色油狀物的形式得到標題化合物446mg。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　207.0。

【0340】(步驟2)　1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮之合成

將步驟1所得到的1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-醇246mg溶解於二氯甲烷2.5mL中，添加Dess-Martin試劑1.0g，並於室溫攪拌1小時。於反應溶液中添加10%硫代硫酸鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水，再攪拌30分鐘。以氯仿萃取反應混合物，並以水及飽和食鹽水洗淨有機層，添加硫酸鈉而進行乾燥。以矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯＝1/0→3/1)純化去除溶劑後的殘渣，而以黃色固體的形式得到標題化合物198mg。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　205.0。

【0341】(步驟3)　1-(4-(第三丁基胺基)-6-氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮之合成

將步驟2所得到的1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮198mg、第三丁基胺122μL、二異丙基乙胺252μL溶解於乙醇2mL中，並於90℃徹夜攪拌。

濃縮反應混合物後，以矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯＝1/0→3/1)純化殘渣，而以無色油狀物的形式得到標題化合物64mg。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　242.1。

【0342】(步驟4)　7-(第三丁基)-4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

將步驟3所得到的1-(4-(第三丁基胺基)-6-氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮64mg及醋酸42μL溶解於乙醇5.5mL中，使用微波反應裝置於120℃使其反應1小時。以矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯＝1/0→4/1)純化去除溶劑後的殘渣，而以無色油狀物的形式得到標題化合物54mg。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　224.1。

【0343】(步驟5)　7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

將步驟4所得到的7-(第三丁基)-4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶溶解於DMF 1.5mL中，添加N-碘琥珀醯亞胺64mg，於室溫下徹夜攪拌。於反應溶液中添加10%硫代硫酸鈉水溶液而停止反應，並以乙酸乙酯進行萃取。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，並以硫酸鈉乾燥後，去除溶劑。以矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯＝1/0→4/1)純化殘渣，而以白色固體的形式得到標題化合物69mg。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　349.9。

【0344】(步驟6)　7-(第三丁基)-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

於耐壓管中，使步驟5所得到的7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶60mg與DME 600μL及氨水600μL在115℃進行12小時反應。於空氣冷卻後，在

反應混合物中添加水。濾取、乾燥所得到的白色固體而得到標題化合物45mg。

物性值：m/z[M＋H]$^+$　　331.0。

【0345】實施例1：4-胺基-1-環戊基-N-(5-乙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

將參考例1之步驟2所得到的4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸30mg、5-乙基-1H-吡唑-3-胺16mg、HATU 55mg溶解於DMF 1mL中，並添加二異丙基乙胺62μL。於室溫攪拌18小時後，於反應溶液中加水，並以氯仿萃取。以水清洗有機層，並以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓濃縮有機溶液。以矽膠層析法純化殘渣(氯仿→氯仿/甲醇＝10/1)，而以白色固體的形式得到標題化合物29mg。

【0346】實施例2：4-胺基-1-環戊基-N-(5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(55%)。

【0347】實施例3：4-胺基-1-環戊基-N-(5-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用5-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐

色固體的形式得到標題化合物(76%)。

【0348】實施例4：4-胺基-1-環戊基-N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(60%)。

【0349】實施例5：4-胺基-1-環戊基-N-(5-苯基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用5-苯基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(77%)。

【0350】實施例6：4-胺基-1-環戊基-N-(5-環戊基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用5-環戊基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(63%)。

【0351】實施例7：4-胺基-1-環戊基-N-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用5-環丙基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(68%)。

【0352】實施例8：4-胺基-1-環戊基-N-(3-丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用5-丙基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(70%)。

【0353】實施例9：4-胺基-1-環戊基-N-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到標題化合物(28%)。

【0354】實施例10：4-胺基-1-環戊基-N-(5-異丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用5-異丙基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(89%)。

【0355】實施例11:4-胺基-1-環丁基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用溴環丁烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-環丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-1-環丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(50%)。

【0356】實施例12：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-((1-甲基環丙基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲

醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用(1-甲基環丙基)甲基甲烷磺酸酯來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-7-((1-甲基環丙基)甲基)-7H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-7-((1-甲基環丙基)甲基)-7H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(38%)。

【0357】實施例13：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用2,2,2-三氟乙基甲烷磺酸酯來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，藉此以白色固體的形式得到標題化合物(51%)。

【0358】實施例14：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用3-溴-1,1,1-三氟丙烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，藉此以白色固體的形式得到標題化合物(84%)。

【0359】實施例15：4-胺基-1-(第二丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用2-溴丁烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-7-(第二丁基)-7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-7-(第二丁基)-7H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(62%)。

【0360】實施例16：4-胺基-1-(環丁基甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用(溴甲基)環丁烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-1-(環丁基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-

羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-1-(環丁基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，藉此以褐色固體(63%)的形式得到標題化合物。

【0361】實施例17：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(環丁基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用(溴甲基)環丁烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-1-(環丁基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1為準，使用5-溴-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，且使用4-胺基-1-(環丁基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此以褐色固體(42%)的形式得到標題化合物。

【0362】實施例18：4-胺基-1-(環丙基甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用(溴甲基)環丙烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡

唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，藉此以褐色固體(71%)的形式得到標題化合物。

【0363】實施例19：4-胺基-1-(環戊基甲基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用(溴甲基)環戊烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，藉此以白色固體的形式得到標題化合物(53%)。

【0364】實施例20：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用(溴甲基)環戊烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1的手法為準，使用5-溴-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，且使用4-胺基-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此以褐色固體的形

式得到標題化合物(61%)。

【0365】實施例21：4-胺基-1-異丙基-N-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用2-溴丙烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1的手法為準，使用5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，且使用4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(22%)。

【0366】實施例22：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用2-溴丙烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1的手法為準，使用5-溴-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，且使用4-胺基-1-異丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(50%)。

【0367】實施例23：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-((1R,2R)-2-甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用[(1S、2R)-2-甲基環己基]甲烷磺酸酯來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-((1R、2R)-2-甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-1-((1R、2R)-2-甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺，藉此以白色固體的形式得到標題化合物(35%)。

【0368】實施例24：4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

將參考例2之步驟2所得到的4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸35mg、5-甲基-1H-吡唑-3-胺14mg、HATU 55mg溶解於DMF 1mL中，並添加二異丙基乙胺63μL。於室溫攪拌18小時後，於反應溶液中加水，並以氯仿萃取。以水清洗有機層，並以無水硫酸鎂進行乾燥，減壓濃縮有機溶液。以矽膠層析法純化殘渣(氯仿→氯仿/甲醇＝10/1)，而以白色固體的形式得到標題化合物27mg。

【0369】實施例25：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例24的手法為準，使用5-溴-1H-吡唑-3-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(53%)。

【0370】實施例26：4-胺基-1-(3,3-二甲基環丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例2之步驟1、步驟2的手法為準，使用3,3-二甲基環丁醇來取代4,4-二甲基環己醇而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-1-(3,3-二甲基環丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例24為準，使用4-胺基-1-(3,3-二甲基環丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(47%)。

【0371】實施例27：4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例2之步驟1、步驟2的手法為準，使用雙環[2.2.1]庚烷-2-醇來取代4,4-二甲基環己醇而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例24為準，使用4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此以褐色固體的形式得到標題化

合物(57%)。

【0372】實施例28：4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例2之步驟1、步驟2的手法為準，使用雙環[2.2.1]庚烷-2-醇來取代4,4-二甲基環己醇而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例24為準，使用4-胺基-1-(雙環[2.2.1]庚烷)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用3-溴-1H-吡唑-5-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(61%)。

【0373】實施例29：1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例2之步驟1、步驟2的手法為準，使用金剛烷-2-醇來取代4,4-二甲基環己醇而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例24為準，使用1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(69%)。

【0374】實施例30：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1-((2S,3R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例2之步驟1、步驟2的手法為準，使用(2S、3S)-2,6,6-三甲基去三甲蒎烷-3-醇來取代4,4-二甲基環己醇而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-((2S、3R)-2、6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例24為準，使用4-胺基-1-((2S、3R)-2、6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(61%)。

【0375】實施例31：4-胺基-1-(3-氟丙-1-烯-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例2之步驟1、步驟2的手法為準，使用1,3-二氟丙烷-2-醇來取代4,4-二甲基環己醇而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-(3-氟丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例24為準，使用4-胺基-1-(3-氟丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(65%)。

【0376】實施例32：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-

基)-1-環己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例2之步驟1、步驟2的手法為準，使用環己醇來取代4,4-二甲基環己醇而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-環己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例24為準，使用4-胺基-1-環己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用3-溴-1H-吡唑-5-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(23%)。

【0377】實施例33：4-胺基-1-環己基-N-(5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例2之步驟1、步驟2的手法為準，使用環己醇來取代4,4-二甲基環己醇而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-環己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例24為準，使用4-胺基-1-環己基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-(4,4-二甲基環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用5-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(41%)。

【0378】實施例34：4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

於參考例3之步驟2所得到的4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸177mg、5-甲基-1H-吡

唑-3-胺109mg及N,N-二異丙基乙胺0.393mL之DMF 4mL之懸浮溶液中，添加HATU 429mg，並在室溫下徹夜攪拌。於反應溶液添加5M氫氧化鈉水溶液100μL，攪拌1小時。之後，以5M鹽酸水溶液中和。以氯仿萃取後，以無水硫酸鈉乾燥，並進行過濾、濃縮。以甲醇懸浮洗淨所得到的殘渣，並濾取後，在減壓下、60℃下進行乾燥，藉此以無色固體的形式得到標題化合物97mg。

【0379】實施例35：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例34為準，使用3-溴-1H-吡唑-5-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，藉此以淡褐色固體(25%)的形式得到標題化合物。

【0380】實施例36：4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例34為準，使用5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，藉此以淡褐色固體的形式得到標題化合物(72%)。

【0381】實施例37：4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例34為準，使用3-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-5-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，而以淡褐色固體的形式得到

標題化合物(32%)。

【0382】實施例38：4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-氰基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例34為準，使用5-胺基-1H-吡唑-3-甲腈來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，以褐色固體的形式得到標題化合物(22%)。

【0383】實施例39：4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-乙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例34為準，使用3-乙基-1H-吡唑-5-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺而以相同方法進行合成，以逆相分餾HPLC進行純化，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(55%)。

【0384】實施例40：4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-異丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例34為準，使用3-異丙基-1H-吡唑-5-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，而以相同方法進行合成，以逆相分餾HPLC進行純化，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(81%)。

【0385】實施例41：4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例34為準，使用3-環丙基-1H-吡唑-5-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，而以相同方法進行合成，以逆相

分餾HPLC進行純化，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(69%)。

【0386】實施例42：4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-環丁基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例34為準，使用3-環丁基-1H-吡唑-5-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，以逆相分餾HPLC進行純化，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(33%)。

【0387】實施例43：4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

使用參考例4之步驟3所得到的4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代實施例34之4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，並以實施例34之手法為準來合成，藉此以無色固體的形式得到標題化合物(21%)。

【0388】實施例44：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

使用參考例4之步驟3所得到的4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代實施例34之4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用3-溴-1H-吡唑-5-胺來取代5-甲基-1H-吡唑-3-胺，並以實施例34之手法為準來合成，藉此以無色固體的形式得

到標題化合物(33%)。

【0389】實施例45：4-胺基-7-異丙基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使參考例6之步驟2所得到的5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺121mg、參考例5所得到的第三丁基 5-胺基-3-甲基-1H-吡唑-1-羧酸酯197mg、1,8-二氧雜雙環[5.4.0]十一-7-烯120μL溶解於DMA 2mL中，再添加1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷33mg，在一氧化碳環境氣體下110℃攪拌4小時。以矽膠層析法純化濃縮反應液而得之殘渣(己烷/乙酸乙酯＝1/1→乙酸乙酯/甲醇＝10/1)，而以淡咖啡色固體的形式得到標題化合物52mg。

【0390】實施例46：4-胺基-7-(1-氟丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例6之步驟1、步驟2的手法為準，使用1-氟丙烷-2-醇來取代丙烷-2-醇而進行合成，藉此以白色固體的形式得到7-(1-氟丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例45為準，使用7-(1-氟丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體(90%)的形式得到標題化合物。

【0391】實施例47：4-胺基-7-(4,4-二甲基環己基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-

甲醯胺之合成

以參考例6之步驟1、步驟2的手法為準，使用4,4-二甲基環己醇來取代丙烷-2-醇而進行合成，藉此以黃色固體的形式得到7-(4,4-二甲基環己基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例45為準，使用7-(4,4-二甲基環己基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(31%)。

【0392】實施例48：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

在100℃、一氧化碳環境氣體下，將參考例7之步驟3所得到的7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺6.0g、參考例5所得到的第三丁基 5-胺基-3-甲基-吡唑-1-羧酸酯7.48g、1,8-二氧雜雙環[5.4.0]十一-7-烯5.67mL及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵-鈀(II)二氯化物-二氯甲烷錯合物1.55g之DMA　200mL溶液攪拌3小時。將反應溶液濃縮後，以矽膠層析法進行純化(己烷-乙酸乙酯-甲醇)，接著使用鹼性矽膠層析法進行純化，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物3.24g。

【0393】實施例49：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使用5-(呋喃-2-基)-1H-吡唑-3-胺來取代實施例48所使用的第三丁基　5-胺基-3-甲基-吡唑-1-羧酸酯，且藉由

與實施例48相同的方法，以淡褐色固體的形式得到標題化合物(42%)。

【0394】實施例50：4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用1-氟-2-甲基丙烷-2-胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(70%)。

【0395】實施例51：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用1-甲基環丙烷胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到5-碘-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用5-碘-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(37%)。

【0396】實施例52：4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-

基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用2-環丙基丙烷-2-胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到7-(2-環丙基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用7-(2-環丙基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(60%)。

【0397】實施例53：4-胺基-7-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用2-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到5-碘-7-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用5-碘-7-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(50%)。

【0398】實施例54：4-胺基-7-(1-(氟甲基)環丙基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用

1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(60%)。

【0399】實施例55：4-胺基-7-(1-(二氟甲基)環丙基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用1-(二氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以黃色固體的形式得到7-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用7-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(40%)。

【0400】實施例56：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-(噻吩-2-基)丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用2-(噻吩-2-基)丙烷-2-胺來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以黃色固體的形式得到5-碘-7-(2-(噻吩-2-基)丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用5-碘-7-(2-(噻吩-2-基)丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(70%)。

【0401】實施例57：4-胺基-7-(3,3-二氟環戊基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用3,3-二氟環戊烷胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以黃色固體的形式得到7-(3,3-二氟環戊基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用7-(3,3-二氟環戊基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(50%)。

【0402】實施例58：4-胺基-7-(雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用雙環[1.1.1]戊烷-1-胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此得到7-(雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。以實施例48為準，使用7-(雙環[1.1.1]戊烷-1-基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以無色固體的形式得到標題化合物(36%)。

【0403】實施例59：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用1-甲基環戊烷胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到5-碘-7-(1-甲基環戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用5-碘-7-(1-甲基環戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(20%)。

【0404】實施例60：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2-苯基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用2-苯基丙烷-2-胺來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以黃色固體的形式得到5-碘-7-(2-苯基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用5-碘-7-(2-苯基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(41%)。

【0405】實施例61：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用2,3,3-三甲基丁烷-2-胺來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到5-碘-7-(2,3,3-三甲基丁烷-2-

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用5-碘-7-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(60%)。

【0406】實施例62：4-胺基-7-(2,3-二甲基丁烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用2,3-二甲基丁烷-2-胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到7-(2,3-二甲基丁烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用7-(2,3-二甲基丁烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(50%)。

【0407】實施例63：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使參考例7之步驟5所得到的4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸40mg懸浮於DMF 2mL中，對其添加3-溴-1H-吡唑-5-胺33mg、二異丙基乙胺89μL及HATU 78mg，並於室溫徹夜攪拌。於反應混合物中添加1mol/L氫氧化鈉水溶液2mL且在室溫下1小時攪拌後，以乙酸乙酯及水分配反應混合物。以水及飽和食鹽水

洗淨有機層，並以硫酸鈉乾燥後進行濃縮。以矽膠層析法(乙酸乙酯/甲醇＝1/0→10/1)純化殘渣，而以白色固體的形式得到標題化合物6.5mg。

【0408】實施例64：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例63為準，使用5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-胺來取代3-溴-1H-吡唑-5-胺，而以白色固體的形式得到標題化合物(24%)。

【0409】實施例65：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例63為準，使用參考例6之步驟3所得到的4-胺基-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5羧酸來取代4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(20%)。

【0410】實施例66：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使用實施例50所使用的7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，且以參考例6之步驟3為準，得到4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5羧酸。以實施例63為準，使用4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5羧酸來取

代4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此以白色固體的形式得到標題化合物(29%)。

【0411】實施例67：4-胺基-N-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使用實施例51所使用的5-碘-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，且以參考例6之步驟3為準，得到4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。以實施例63為準，使用4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸來取代4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此以白色固體的形式得到標題化合物(19%)。

【0412】實施例68：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1~步驟5的手法為準，使用1-甲基環丁烷胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-7-(甲基環丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。以實施例63為準，使用4-胺基-7-(甲基環丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸來取代4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代3-溴-1H-吡唑-5-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(15%)。

【0413】實施例69：4-胺基-7-環丁基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1~步驟5的手法為準，使用環丁烷胺來取代第三丁基胺而進行合成，藉此得到4-胺基-7-環丁基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。以實施例63為準，使用4-胺基-7-環丁基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸來取代4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代3-溴-1H-吡唑-5-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(8%)。

【0414】實施例70：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(第三戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1~步驟5的手法為準，使用2-甲基丁烷一2-胺來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-7-(第三戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。以實施例63為準，使用4-胺基-7-(第三戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸來取代4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代3-溴-1H-吡唑-5-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(16%)。

【0415】實施例71：4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1~步驟5的手法為準，使用雙環

[2.2.1]庚烷-2-胺來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。以實施例63為準，使用4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸來取代4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代3-溴-1H-吡唑-5-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(8%)。

【0416】實施例72：4-胺基-7-環戊基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例6之步驟1~步驟3的手法為準，使用環戊醇來取代丙烷-2-醇而進行合成，藉此以白色固體的形式得到4-胺基-7-環戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。以實施例63為準，使用4-胺基-7-環戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸來取代4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，且使用5-甲基-1H-吡唑-3-胺來取代3-溴-1H-吡唑-5-胺，藉此以白色固體的形式得到標題化合物(15%)。

【0417】實施例73：4-胺基-7-(第三丁基)-6-甲基-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成之合成

以實施例48為準，使用參考例8之步驟6所得到的7-(第三丁基)-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺而進行反應，以白色固體的形式得到標題化合物(6.7%)。

【0418】實施例74：7-([1,1'-聯(環丙烷)]-1-基)-4-

胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以參考例7之步驟1、步驟2、步驟3之手法為準，使用1-環丙基環丙烷胺之鹽酸鹽來取代第三丁基胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到7-([1,1'-聯(環丙烷)]-1-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。以實施例48為準，使用7-([1,1'-聯(環丙烷)]-1-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺來取代7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(59%)。

【0419】實施例75：4-胺基-6-氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

(步驟1)　甲基　4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯之合成

在作為實施例51之中間體而得到的5-碘-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 18.85g之甲醇 180mL懸浮液中添加三乙胺12.1g及[1,1’-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈀(II)二氯化物　二氯甲烷錯合物2.25g之後，於耐壓容器中在一氧化碳環境氣體下、於0.5MPa、100℃攪拌1.5小時。放置冷卻後，去除溶劑並將殘渣溶解於氯仿300mL中且添加矽藻土20g，於室溫攪拌1小時。藉由過濾來去除不溶物，以水及飽和食鹽水洗淨濾液，並以無水硫酸鎂乾燥且過濾後進行濃縮。藉由所矽膠管柱層析法純化得到的

殘渣(氯仿/甲醇＝100/1→20/1)，除去溶劑後，以乙酸乙酯懸浮洗淨所得到的固體，而得到標題化合物11.6g。

(步驟2)甲基　4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯之合成

將步驟1所得到的甲基 4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯1.71g溶解於DMF 17mL中，添加N-氯琥珀醯亞胺1.39g，並於50℃攪拌2小時。於反應溶液中添加10%硫代硫酸鈉水溶液80mL，再添加水120mL而在冰冷下攪拌3小時，並於其後在室溫徹夜攪拌。濾取析出物並以水洗淨而得到標題化合物1.13g。

(步驟3)4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

將步驟2所得到的甲基　4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯　272mg溶解於THF 2.7mL、甲醇2.7mL中，添加4mol/L　氫氧化鋰水溶液1.45mL，且於室溫徹夜攪拌。於反應溶液中添加水20mL、2N鹽酸水溶液而使其成為酸性，而得到析出物。將有機溶劑去除後，在冰冷下攪拌1小時，進行濾取，而得到標題化合物248mg。

(步驟4)4-胺基-6-氯-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

於步驟3所得到的4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸48mg中添加DMF 2.5mL，再添加1-羥基苯并三唑33mg及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基

碳二醯亞胺鹽酸鹽38mg，並於室溫攪拌1.5小時。於反應溶液中添加參考例5所合成的第三丁基　5-胺基-3-甲基-1H-吡唑-1-羧酸酯　106mg並冷卻至0℃之後，添加鋰六甲基二矽胺化物溶液(1M　THF)0.45mL。於0℃攪拌30分鐘後，於反應溶液中添加1N　氫氧化鈉水溶液5mL，並於室溫攪拌1小時。以乙酸乙酯及水分配反應溶液，並將有機層以水洗淨3次且以飽和食鹽水洗淨，並以無水硫酸鈉乾燥並過濾後進行濃縮。以矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇＝1/0→8/1)純化殘留物，而得到標題化合物15mg。

【0420】實施例76：4-胺基-6-溴-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

(步驟1)　甲基　4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯之合成

將實施例75之步驟1所得到的甲基　4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯　2.3g溶解於氯仿47mL中，並添加N-溴琥珀醯亞胺　3.3g，於室溫攪拌3日。將反應溶液分配成氯仿及10%　硫代硫酸鈉水溶液。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，並以無水硫酸鈉乾燥並過濾後進行濃縮。於殘渣中添加甲醇及水並懸浮後，將甲醇此溶劑去除。於0℃攪拌殘留物1小時，濾取固體，而得到標題化合物2.50g。

(步驟2)　4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

以實施例75步驟3之方法為準，使用步驟1所得到的 甲基　4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯1.10g而得到標題化合物(97%)。

(步驟3)　4-胺基-6-溴-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例75步驟4之方法為準，使用步驟2所得到的4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸　238mg而得到標題化合物(26%)。

【0421】實施例77:4-胺基-6-甲氧基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

(步驟1)4-胺基-6-甲氧基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

使實施例75步驟2所得到的甲基　4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯　560mg懸浮於THF 10mL中，一邊攪拌一邊添加4-二甲基胺基吡啶121mg、二碳酸二-第三丁酯1.52g，並於50℃攪拌溶液1小時。冷卻後，濃縮反應溶液，並分配於乙酸乙酯及水中。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，添加無水硫酸鈉並過濾後進行濃縮。於殘渣中添加甲醇10mL，一邊攪拌一邊添加甲氧化鈉(約5mol/L甲醇溶液)1mL而於50℃攪拌1小時。冷卻後進行濃縮，並將殘渣分配於氯仿及飽和氯化銨中。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，添加無水硫酸鈉並過濾後

進行濃縮。於殘渣中添加二氯甲烷1mL及三氟乙酸2mL而於室溫攪拌1小時。濃縮後，將殘渣分配於氯仿與飽和碳酸氫鈉水溶液中。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，添加無水硫酸鈉並過濾後進行濃縮。將殘渣溶解於甲醇20mL中，添加4mol/L氫氧化鈉水溶液2.3mL，於50℃攪拌1小時，再於80℃攪拌1小時。冷卻後，於反應溶液中添加水20mL、2N鹽酸水溶液而使其成為酸性，而得到析出物。去除有機溶劑後，在冰冷下攪拌1小時，進行濾取，而得到標題化合物417mg。

(步驟2)　4-胺基-6-甲氧基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例75步驟4之方法為準，使用步驟1所得到的4-胺基-6-甲氧基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸　30mg而得到標題化合物(36%)。

【0422】實施例78：4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

從作為實施例50之中間產物而得到的7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，使用以實施例75之步驟1~3之方法為準而合成的4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸30mg，並以實施例75步驟4之方法為準來合成標題化合物(16%)。

【0423】實施例79：4-胺基-6-(3-羥基-3-甲基-1-丁炔-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

將實施例76所得到的4-胺基-6-溴-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺35mg溶解於DMF 1mL中，添加碘化銅1.7mg、2-甲基-3-丁炔-1-醇 87μL、三乙胺31μL、肆三苯基膦鈀10mg，脫氣後於100℃攪拌2小時。將反應溶液分配於氯仿及水中，以飽和食鹽水洗淨有機層後，以無水硫酸鈉乾燥並過濾後進行濃縮。以矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇＝1/0→4/1)純化殘留物，而得到標題化合物14mg。

【0424】實施例80：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例79之方法為準，使用3-乙炔基吡啶來取代2-甲基-3-丁炔-1-醇，而得到標題化合物(72%)。

【0425】實施例81：4-胺基-6-((1-羥基環戊基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例79之方法為準，使用1-乙炔基環戊烷-1-醇來取代2-甲基-3-丁炔-1-醇，而得到標題化合物(18%)。

【0426】實施例82：4-胺基-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例79之方法為準，使用4-乙炔基-1-甲基-1H-吡唑來取代2-甲基-3-丁炔-1-醇，而得到標題化合物(43%)。

【0427】實施例83：4-胺基-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例79之方法為準，使用5-乙炔基-1-甲基-1H-咪唑來取代2-甲基-3-丁炔-1-醇，而得到標題化合物(57%)。

【0428】實施例84：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-嗎啉基-1-丙炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例79之方法為準，使用4-(2-丙炔-1-基)嗎啉來取代2-甲基-3-丁炔-1-醇，而得到標題化合物(39%)。

【0429】實施例85：4-胺基-6-(3-(1-羥基環丁基)-1-丙炔)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例79之方法為準，使用1-(2-丙炔-1-基)環丁烷-1-醇來取代2-甲基-3-丁炔-1-醇，而得到標題化合物(58%)。

【0430】實施例86：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例79之方法為準，使用4-乙炔基四氫-2H-哌喃

來取代2-甲基-3-丁炔-1-醇，而得到標題化合物(56%)。

【0431】實施例87：4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例79之方法為準，使用3-乙炔基-1-甲基-吡唑來取代2-甲基-3-丁炔-1-醇，而得到標題化合物(28%)。

【0432】實施例88：4-胺基-6-(咪唑并[1,2-b]嗒嗪-3-基乙炔基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例79之方法為準，使用1-乙炔基咪唑并[1,2-b]嗒嗪來取代2-甲基-3-丁炔-1-醇，而得到標題化合物(19%)。

【0433】實施例89：4-胺基-6-乙氧基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

(步驟1)4-胺基-6-乙氧基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

使實施例76步驟1所得到的甲基　4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯　630mg懸浮於THF 10mL中，一邊攪拌一邊添加4-二甲基胺基吡啶119mg、二碳酸二-第三丁酯　1.27g，並於50℃攪拌溶液1小時。冷卻後，將反應溶液進行濃縮，並分配於乙酸乙酯及水中。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，添加無水硫酸鈉並過濾後進行濃縮。於殘渣中添加乙醇15mL，一邊攪

拌一邊添加乙氧化鈉(28%乙醇溶液)2.28mL而於室溫徹夜攪拌。於反應溶液中添加2N鹽酸水溶液進行中和後濃縮，將殘渣分配於氯仿及水。以飽和食鹽水洗淨有機層，添加無水硫酸鈉並過濾後進行濃縮。於殘渣中添加二氯甲烷3mL及三氟乙酸6mL而於室溫攪拌1.5小時。濃縮後，將殘渣分配於氯仿及飽和碳酸氫鈉水溶液。以水及飽和食鹽水洗淨有機層，添加無水硫酸鈉並過濾後進行濃縮。將殘渣溶解於甲醇20mL中，添加4mol/L氫氧化鈉水溶液3.88mL，並於60℃攪拌3小時。冷卻後，於反應溶液中添加水50mL、2N鹽酸水溶液而使其成為酸性，而得到析出物。去除有機溶劑後，在冰冷下攪拌1小時，進行濾取，而得到標題化合物432mg。

(步驟2)4-胺基-6-乙氧基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

於步驟1所得到的4-胺基-6-乙氧基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸　67mg中添加DMF 1.2mL，再添加1-羥基苯并三唑　41mg及1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二醯亞胺鹽酸鹽　51mg，於室溫攪拌2小時。於反應溶液添加參考例5所合成之第三丁基　5-胺基-3-甲基-1H-吡唑-1-羧酸酯143mg，並於室溫添加第三丁氧鈉溶液(2M　THF)0.60mL。攪拌30分鐘後，於反應溶液中添加1N氫氧化鈉水溶液5mL，於室溫攪拌1小時。以乙酸乙酯及水分配反應溶液，並將有機層以水洗淨有機

層3次且以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥並過濾後進行濃縮。以矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇＝1/0→5/1)純化殘留物，而得到標題化合物33mg。

【0434】實施例90：(R)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

(步驟1)甲基　4-(雙(第三丁氧基羰基)胺基)-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯之合成

使實施例75步驟2所得到的甲基　4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯　351mg懸浮於THF 6.3mL中，一邊攪拌一邊添加4-二甲基胺基吡啶76mg、二碳酸二-第三丁酯　818mg，於60℃攪拌溶液1小時。冷卻後、濃縮反應溶液、以矽膠管柱(己烷/乙酸乙酯＝4/1→2/3)純化殘留物，而得到標題化合物523mg。

(步驟2)(R)-甲基　4-(雙(第三丁氧基羰基)胺基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯之合成

在使氫化鈉(60%)　35mg懸浮於DMF　1mL而成的攪拌溶液中，在冰冷下添加(R)-(-)-四氫糠基　醇86μL，其後於室溫攪拌30分鐘。於此溶液中添加將步驟1所得到的甲基　4-(雙(第三丁氧基羰基)胺基)-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯212mg溶解於DMF　1mL而成的溶液，於室溫攪拌1.5小時。將反應溶液分配於

氯仿及水中，以飽和食鹽水洗淨有機層，添加無水硫酸鈉並過濾後進行濃縮。以矽膠管柱(己烷/乙酸乙酯＝4/1→2/3)純化殘留物，而得到標題化合物141mg。

(步驟3)(R)-4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

將步驟2所得到的(R)-甲基　4-(雙(第三丁氧基羰基)胺基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯　141mg添加氯仿1.5mL及三氟乙酸2mL，而在室溫攪拌1.5小時。濃縮後，於殘渣中添加甲醇2mL、四氫呋喃2mL，再添加4mol/L氫氧化鈉水溶液1.29mL，於60℃攪拌3小時。冷卻後，於反應溶液添加水10mL、2N　鹽酸水溶液而使其成為酸性，而得到析出物。去除有機溶劑後，在冰冷下攪拌1小時，進行濾取，而得到標題化合物52mg。

(步驟4)(R)-4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例89步驟2之方法為準，使用步驟1所得到的(R)-4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸52mg而得到標題化合物(39%)。

【0435】比較例1：4-胺基-1-環戊基-N-(4-氟-1H-吲唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以實施例1的手法為準，使用4-氟-1H-吲唑-3-胺來取

代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(48%)。

【0436】比較例2：4-胺基-1-環丁基-N-(4-甲基噻唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用溴環丁烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-環丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-1-環丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用4-甲基噻唑-2-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(83%)。

【0437】比較例3：4-胺基-1-環丁基-N-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

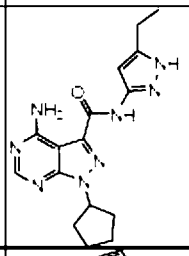
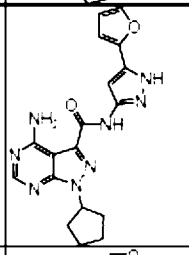
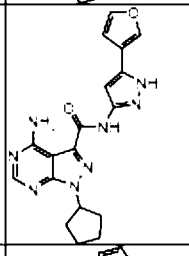
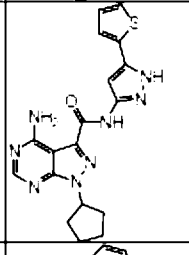
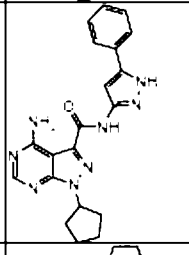
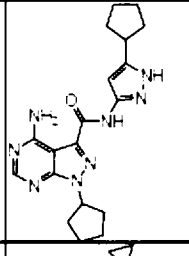
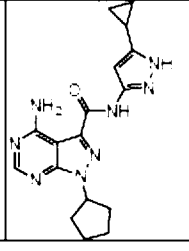
以參考例1之步驟1、步驟2的手法為準，使用溴環丁烷來取代碘環戊烷而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到4-胺基-1-環丁基-1H-吡唑并[2,3-d]嘧啶-3-羧酸。以實施例1為準，使用4-胺基-1-環丁基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸來取代4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，且使用4-甲基-1H-咪唑-2-胺來取代5-乙基-1H-吡唑-3-胺而進行合成，藉此以褐色固體的形式得到標題化合物(58%)。

【0438】比較例4：1-(第三丁基)-3-(對甲苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺之合成

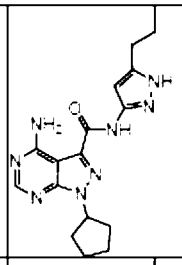
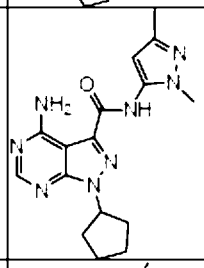
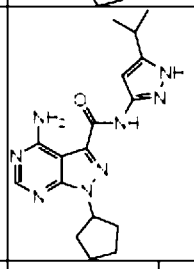
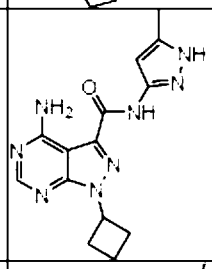
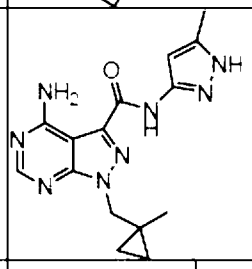
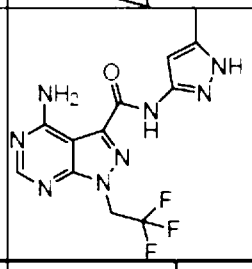
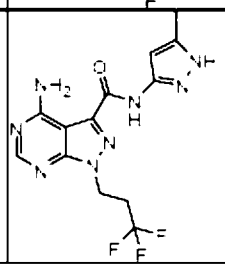
【0439】以 Tetrahedron Letters, 52(44), 5761-5763；2011之方法為準來合成，而以白色固體的形式得到標題化合物(30%)。

【0440】於表1~14中顯示實施例化合物及比較例化合物之結構式及物性值。

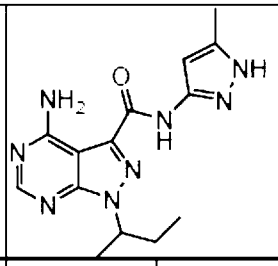
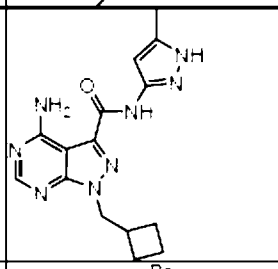
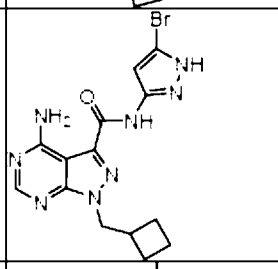
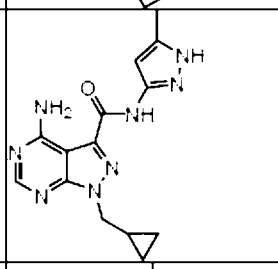
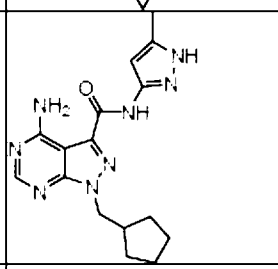
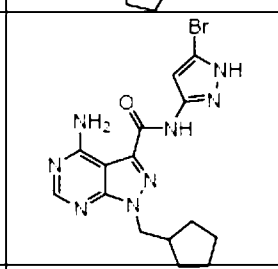
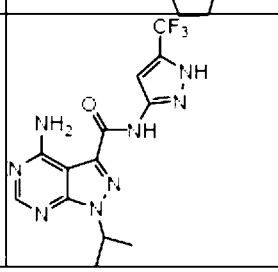
[表1]

實施例 化合物	結構式	物性值
1		m z [M+H]+ 342.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.67-1.70 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.08-2.12 (m, 4H), 2.60 (q, J = 7.6Hz, 2H), 5.22-5.25 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 8.23 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.31 (brs, 1H), 10.37 (s, 1H), 12.31(s, 1H) .
2		m z [M+H]+ 379.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.68-1.71 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 4H), 5.21-5.28 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.91 (brs, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.16 (s, 1H).
3		m z [M+H]+ 379.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.68-1.71 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 2H), 2.09-2.14 (m, 4H), 5.23-5.26 (m, 1H), 6.91-6.93 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.52 (brs, 1H), 10.61 (s, 1H), 12.90 (s, 1H).
4		m z [M+H]+ 395.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.69 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.11-2.13 (m, 4H), 5.21-5.29 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.14 (m, 1H),7.50 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.47 (brs, 1H), 10.69 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).
5		m z [M+H]+ 389.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.68-1.71 (m, 2H), 1.94-1.99 (m, 2H), 2.10-2.13 (m, 4H), 5.23-5.27 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 2H), 8.12 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.52 (brs, 1H), 10.63 (s, 1H), 13.12 (s, 1H).
6		m z [M+H]+ 381.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.55-1.72 (m, 8H), 1.91-2.03 (m, 4H), 2.07-2.12 (m, 4H),3.00-3.04 (m, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H),6.41 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.32 (s, 1H).
7		m z [M+H]+ 353.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.69-0.72 (m, 2H), 0.91-0.93 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 3H), 2.07-2.12 (m, 4H), 5.21-5.23 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 10.36 (s, 1H), 12.33(s, 1H).

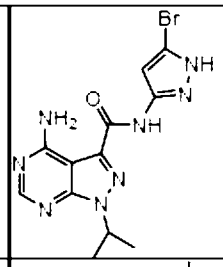
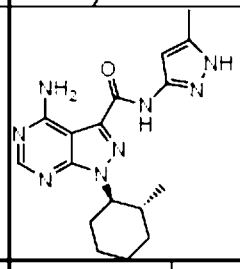
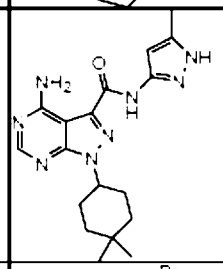
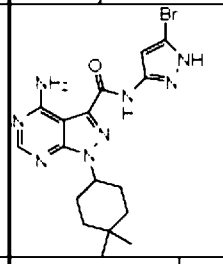
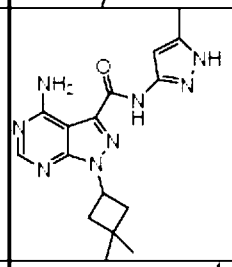
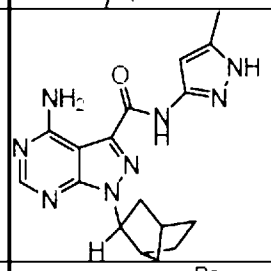
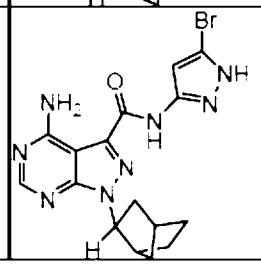
[表２]

8		m/z [M+H]+ 355.4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.57-1.64 (m, 2H), 1.66-1.88 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.07-2.12 (m, 4H), 2.56 (t, J = 7.6Hz, 2H), 5.21-5.25 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.31(s, 1H).
9		m/z [M+H]+ 341.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.64-1.71 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.06-2.09 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 5.04-5.26 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.36 (brs, 1H), 10.49 (s, 1H).
10		m/z [M+H]+ 355.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.23 (d, J = 6.8Hz, 6H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.08-2.12 (m, 4H), 2.92-2.95(m, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H),10.37 (s, 1H), 12.31(s, 1H).
11		m/z [M+H]+313.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.84-1.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.40-2.41 (m, 2H),2.74-2.84 (m, 2H), 5.30-5.36 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 8.10(brs, 1H), 8.23 (s, 1H),8.49 (brs, 1H), 10.51 (brs, 1H), 12.29 (brs, 1H).
12		m/z [M+H]+ 327.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.32-0.35 (m, 2H), 0.76-0.78 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.52 (brs, 1H), 10.24 (s, 1H), 12.28 (s, 1H).
13		m/z [M+H]+ 341.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2.23 (s, 3H), 5.29-5.36 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 8.33(brs, 2H), 8.52 (brs, 1H), 10.32 (s, 1H), 12.29 (s, 1H).
14		m/z [M+H]+ 355.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2.23 (s, 3H), 3.05-3.16 (m, 2H), 4.61 (t, J = 6.8Hz, 2H) 6.40 (s, 1H), 8.18(brs, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.47 (brs, 1H), 10.52 (s, 1H), 12.28 (s, 1H).

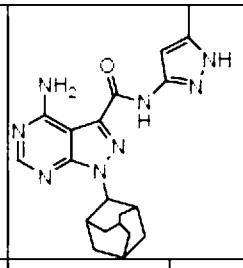
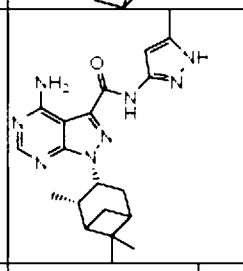
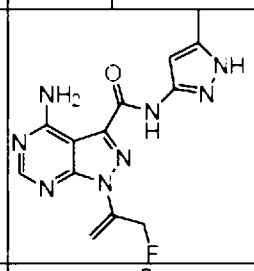
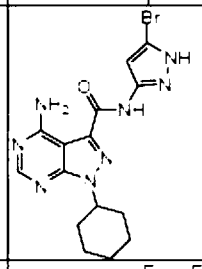
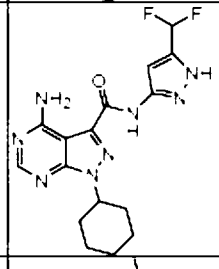
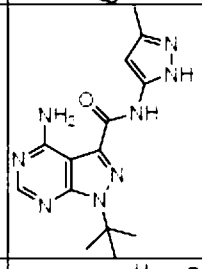
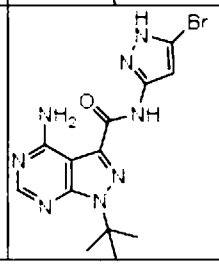
[表３]

15		m/z [M+H]+ 315.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.68 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.81-2.06 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 4.81-4.86 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.49 (brs, 1H), 10.30 (s, 1H), 12.28 (s, 1H).
16		m/z [M+H]+ 327.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.79-1.87 (m, 4H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 4.40 (d, J = 7.2Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.49 (brs, 1H), 10.24 (s, 1H), 12.26(s, 1H).
17		m/z [M+H]+ 392.9 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.79-1.87 (m, 4H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.89-2.93 (m, 1H), 4.43 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 8.22 (brs, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.38 (brs, 1H), 11.45 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).
18		m/z [M+H]+ 313.7 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.43-0.52 (m, 4H), 1.34-1.39 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.24 (d, J = 6.8Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.26 (s, 1H).
19		m/z [M+H]+ 341.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.22-1.60 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 1H), 4.27-4.30 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 10.27 (s, 1H), 12.25 (s, 1H).
20		m/z [M+H]+ 407.7 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.21-1.61 (m, 8H), 2.53-2.58 (m, 1H), 4.31-4.33 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.39 (brs, 1H), 11.46 (s, 1H), 12.81 (s, 1H).
21		m/z [M+H]+ 356.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.55 (d, J = 6.8Hz, 6H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 8.20 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.36 (brs, 1H), 11.39 (s, 1H), 13.40 (s, 1H).

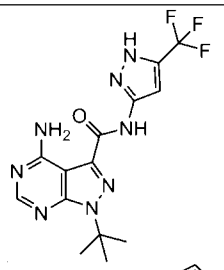
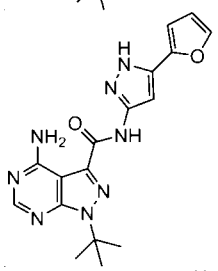
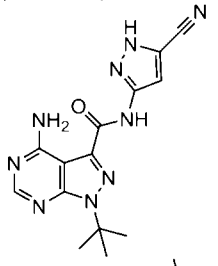
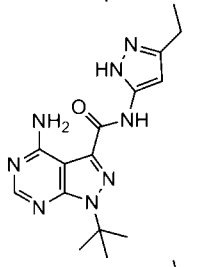
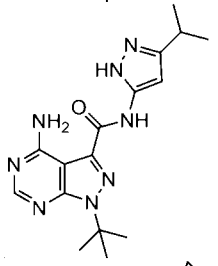
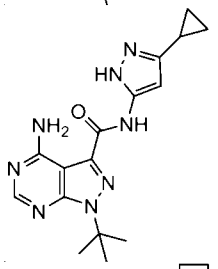
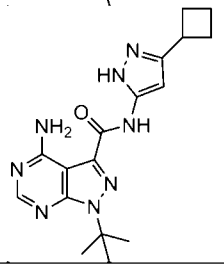
[表 4]

22		m/z [M+H]+ 366.9 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.54 (d, J = 6.8Hz, 6H), 5.07-5.12 (m, 1H), 6.38 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 11.26 (s, 1H), 12.85 (s, 1H).
23		m/z [M+H]+ 355.4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.52 (d, J = 6.4Hz, 3H), 1.15-1.47 (m, 4H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.82-1.84 (m, 3H), 1.20-2.08 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.31-4.37 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 10.34 (s, 1H), 12.27 (s, 1H).
24		m/z [M+H]+ 369.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.97 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.39-1.52 (m, 4H), 1.72-1.75 (m, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 4.58-4.64 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.52 (brs, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.28 (s, 1H).
25		m/z [M+H]+ 435.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.97 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.40-1.53 (m, 4H), 1.76-1.79 (m, 2H), 2.19-2.28 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.36 (brs, 1H), 11.21 (s, 1H), 12.89 (s, 1H).
26		m/z [M+H]+ 341.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.26 (s, 6H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.57-2.62 (m, 2H), 5.32-5.36 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 10.56 (s, 1H), 12.29 (s, 1H).
27		m/z [M+H]+ 353.4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.01-1.69 (m, 7H), 2.01 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.67 (brs, 1H), 5.08-5.10 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 10.47 (s, 1H), 12.29 (s, 1H).
28		m/z [M+H]+ 417.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.94-1.67 (m, 7H), 2.06 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.72 (brs, 1H), 5.80-5.12 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (brs, 1H), 11.01(s, 1H), 12.95 (s, 1H).

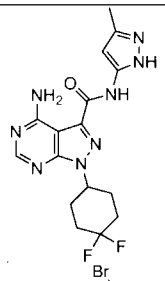
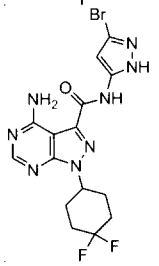
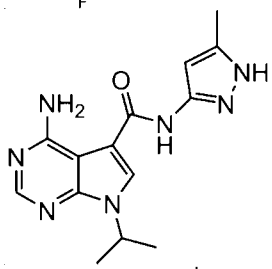
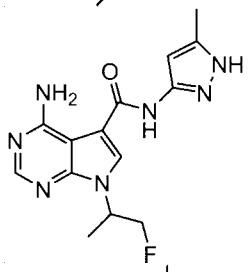
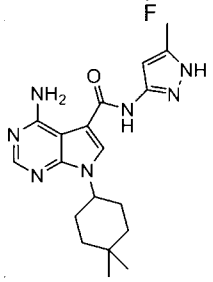
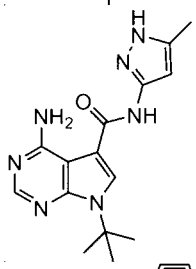
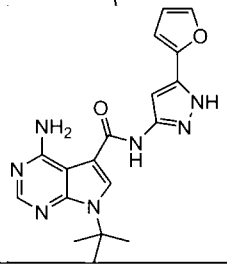
[表5]

29		m z [M+H] + 393.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.57-1.60 (m, 2H), 1.77 (brs, 2H), 1.91-1.98 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.33-2.36 (m, 2H), 2.60 (brs, 2H), 4.87 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.54 (brs, 1H), 10.23 (s, 1H), 12.29 (s, 1H).
30		m z [M+H] + 395.4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.449 (d, J = 7.6Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.6Hz, 1H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.04-2.06 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.82-2.84 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 5.62-5.75 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 8.25 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.83 (s, 1H).
31		m z [M+H] + 317.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2.24 (s, 3H), 5.59 (brs, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.42 (brs, 1H), 6.45 (brs, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.68 (brs, 1H), 10.81 (s, 1H), 12.31 (s, 1H).
32		m z [M+H] + 407.0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.23-2.10 (m, 10H), 4.69-4.71 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (brs, 1H), 11.25 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).
33		m z [M+H] + 377.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.30-1.72 (m, 1H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.86-2.07 (m, 6H), 4.69-4.72 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (brs, 1H), 11.28 (s, 1H), 13.02 (s, 1H).
34		m z [M+H] + 315.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.76 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.57 (brs, 1H), 10.25 (s, 1H), 12.26 (s, 1H) .
35		m z [M+H] + 380.9 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.77 (s, 9H), 6.39 (s, 1H), 8.15 (brs, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.35 (brs, 1H), 11.00 (brs, 1H), 12.89 (brs, 1H).

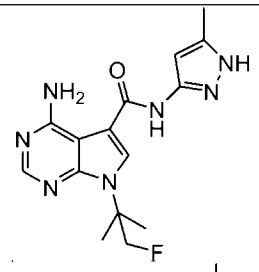
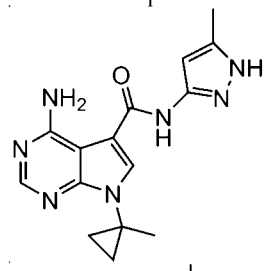
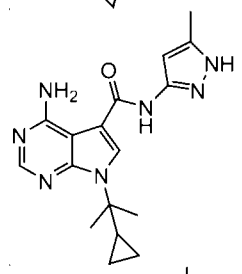
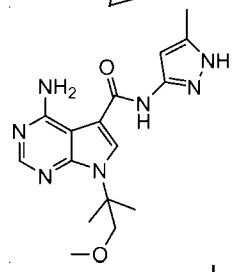
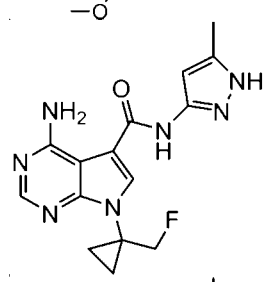
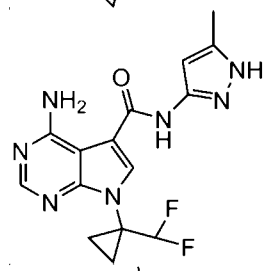
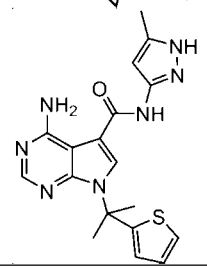
[表6]

36		m／z [M＋H]＋ 369．4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.79 (s, 9H) , 6.68 (brs, 1H) , 8.12 (brs, 1H) , 8.26 (s, 1H) , 8.36 (brs, 1H), 11.13 (s, 1H), 13.44 (s, 1H).
37		m／z [M＋H]＋ 367．1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.78 (s, 9H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.87-6.88 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.55 (brs, 1H), 10.60 (s, 1H), 13.15 (s, 1H).
38		m／z [M＋H]＋ 326．2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.75 (s, 9H), 6.91 (brs, 1H), 8.15 (brs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.36 (brs, 1H), 11.19 (brs, 1H), 13.85 (brs, 1H).
39		m／z [M＋H]＋ 329．3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.19 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.74 (s, 9H), 2.59 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 7.98 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.64 (brs, 1H), 10.30 (brs, 1H), 12.27 (brs, 1H).
40		m／z [M＋H]＋ 343．3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.21 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.75 (s, 9H), 2.84-2.97 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 8.06 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 10.29 (brs, 1H), 12.31 (brs, 1H).
41		m／z [M＋H]＋ 341．2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.67-0.72 (m, 2H), 0.89-0.98 (m, 2H), 1.76 (s, 9H),1.84-1.91 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.59 (brs, 1H) , 10.28 (brs, 1H), 12.34 (brs, 1H).
42		m／z [M＋H]＋ 355．1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.74 (s, 9H), 1.77-1.98 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 10.30 (br s, 1H), 12.31 (br s, 1H).

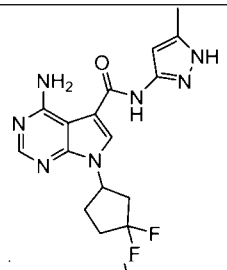
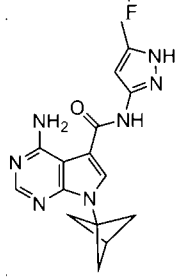
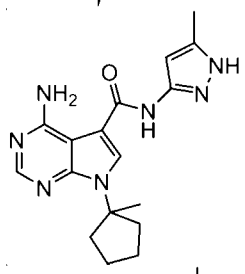
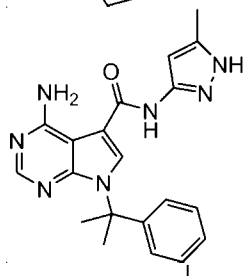
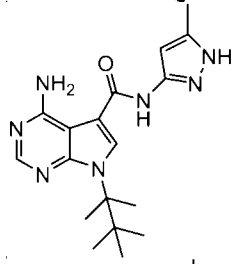
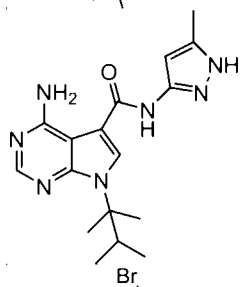
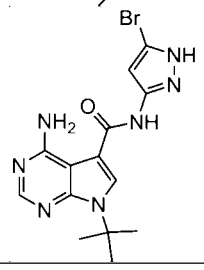
[表７]

43		m／z［M＋H］＋　３７７．０ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.97-2.34 (m, 11H), 4.91-5.00 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.49 (brs, 1H), 10.50 (brs, 1H), 12.25 (brs, 1H).
44		m／z［M＋H］＋　４４２．９ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2.01-2.30 (m, 8H), 4.96-4.99 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 8.07-8.22 (br m, 1 H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.34-8.37 (br m, 1H), 11.24 (s, 1H), 12.84 (s, 1H).
45		m／z［M＋H］＋　３００．２ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.21 (s, 3H), 4.89-4.92 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.52(s, 1H), 10.52 (s, 1H).
46		m／z［M＋H］＋　３１８．１ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.49 (d, J = 6.8Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.62-4.77 (m, 2H), 5.06-5.15 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 8.10 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 12.11 (s, 1H).
47		m／z［M＋H］＋　３６８．３ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.96 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.39-1.53 (m, 4H), 1.76-1.90 (m, 4H), 2.21 (s, 3H),4.48-4.49 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).
48		m／z［M＋H］＋　３１４．１ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.70 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 6.35 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 12.07 (s, 1H).
49		m／z［M＋H］＋　３６６．２ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.72 (s, 9H), 6.61 (s, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.99 (s, 1H).

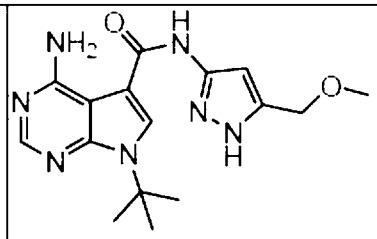
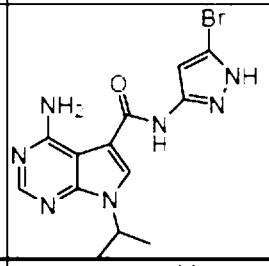
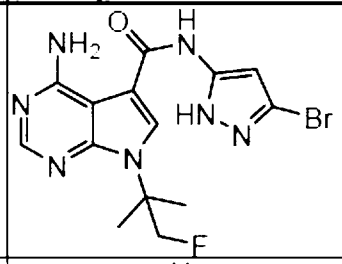
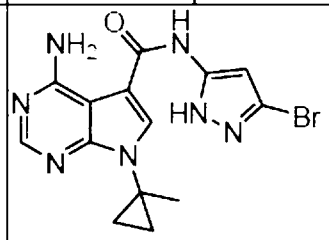
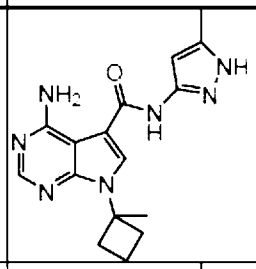
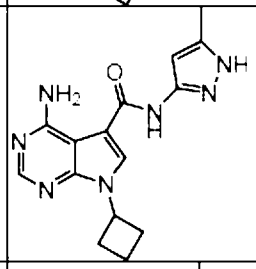
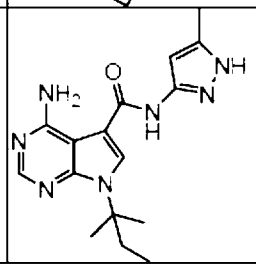
[表８]

50		m／z [M＋H]＋ ３３２．２ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.71 (s, 6H), 2.21(s, 3H), 4.93(s, 1H), 5.05 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).
51		m／z [M＋H]＋ ３１２．２ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.97 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 12.09 (s, 1H).
52		m／z [M＋H]＋ ３４０．４ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.49-0.56 (m, 4H), 1.62 (s, 6H), 1.81 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 6.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).
53		m／z [M＋H]＋ ３４４．２ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.67 (s, 6H), 2.67(s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).
54		m／z [M＋H]＋ ３３０．１ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.28 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 12.11 (s, 1H).
55		m／z [M＋H]＋ ３４８．１ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.40-1.45 (m, 4H), 2.03(s, 3H), 5.14 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).
56		m／z [M＋H]＋ ３８２．１ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2.17 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 6.38 (s, 1H), 6.90-6.91 (m, 2H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

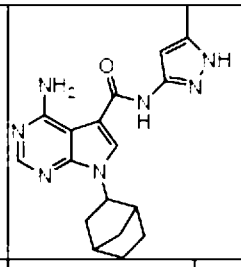
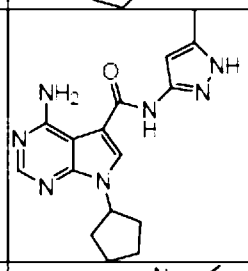
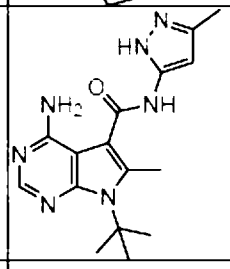
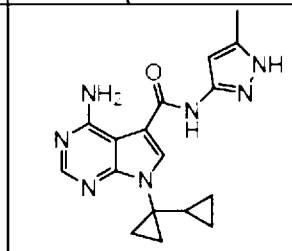
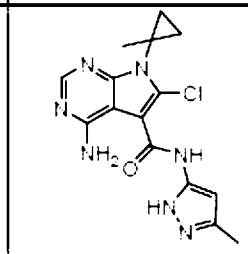
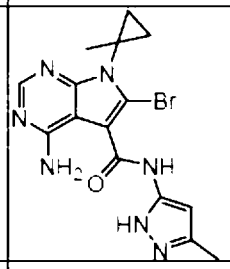
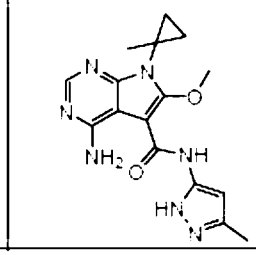
[表９]

57		m／z [M＋H] ＋ ３６２．２ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.84-1.92 (m, 2H), 2.13-2.68 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 5.25-5.29 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).
58		m／z [M＋H] ＋ ３２４．１ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2.21 (s, 3H), 2.38 (brs, 6H), 2.68 (brs, 1H), 6.37 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (brs, 1H), 10.58 (brs, 1H), 12.10 (brs, 1H).
59		m／z [M＋H] ＋ ３４０．３ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.60 (s, 3H), 1.69-1.74 (m, 4H), 2.06-2.09 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.43-2.47 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).
60		m／z [M＋H] ＋ ３７６．２ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2.05 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 6.40 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).
61		m／z [M＋H] ＋ ３５６．２ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.89 (s, 9H),1.82 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).
62		m／z [M＋H] ＋ ３４２．２ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.68 (d, J = 6.8 Hz, 6H),1.64 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.12-3.15 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).
63		m／z [M＋H] ＋ ３８０．０ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.74 (s, 9 H), 6.13 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H) 10.85 - 10.90 (m, 1 H) , 12.98 (s, 1H).

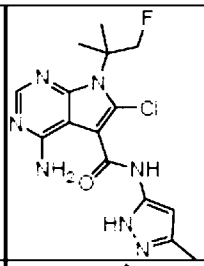
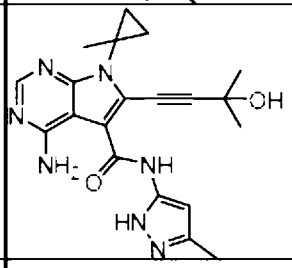
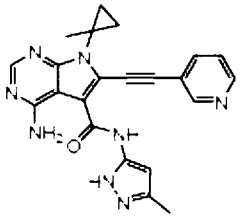
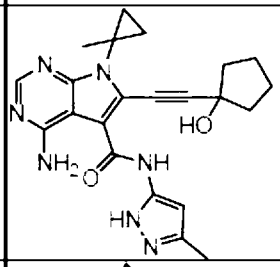
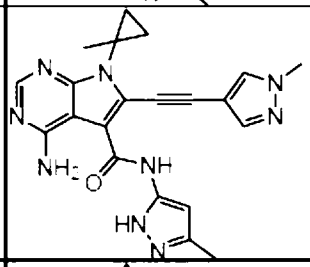
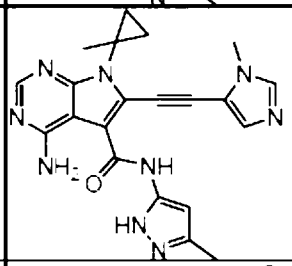
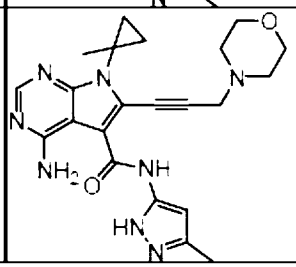
[表１０]

64		m/z [M+H]+ 344.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.73 (s, 9 H) 3.27 (s, 3 H) 4.40 (s, 2 H) 6.58 - 6.61 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.51(s,1H), 10.73 (s, 1H), 12.49-12.52 (m, 1H).
65		m/z [M+H]+ 366.0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.45-1.47 (m, 6H), 4.92-4.95 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H), 8.11 (s, 1H),8.13 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.87(s, 1H), 12.95 (s, 1H).
66		m/z [M+H]+ 398.0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.74 (brs, 6H) 4.96 (brs, 1 H) 5.08 (brs, 1H) 6.14 (s, 1 H) 8.07 - 8.15 (m, 1 H),8.31(s, 1H), 10.91 (s, 1H), 12.99 (s, 1H).
67		m/z [M+H]+ 378.0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.96 - 1.06 (m, 2 H), 1.12 - 1.20 (m, 2 H), 1.55 (s, 3 H), 6.11 - 6.16 (m, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 1 H), 8.22 - 8.26 (m, 1 H), 10.74 - 10.95 (m, 1 H), 12.93 (brs, 1 H).
68		m/z [M+H]+ 326.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.65 (s, 3H), 1.86-1.89 (m, 1H), 1.98-2.03 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.31-2.36 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.58(s, 1H), 12.10 (s, 1H).
69		m/z [M+H]+ 312.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.82-1.90 (m, 2H), 2.22 (s, 3H),2.37-2.47 (m, 4H), 5.10-5.18 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).
70		m/z [M+H]+ 328.4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.17-2.21 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 12.10 (s, 1H).

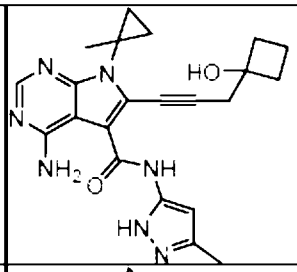
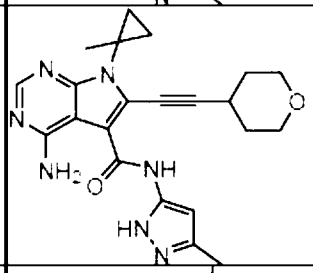
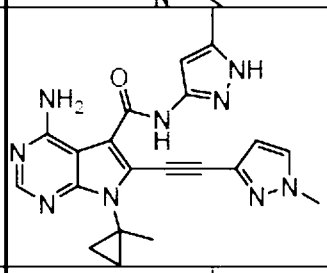
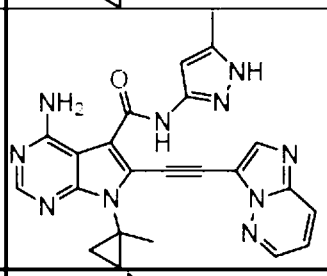
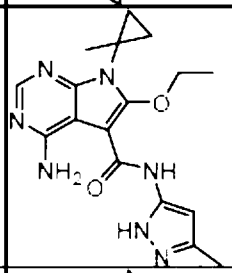
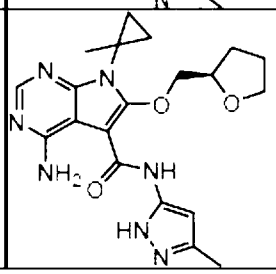
[表１１]

71		m z [M+H] + 352.4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.26-2.00 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).
72		m z [M+H] + 326.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.68-1.72 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 4H), 2.12-2.17 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 5.06-5.09 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 12.11 (s, 1H).
73		m z [M+H] + 328.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.85 (s, 9 H), 2.22 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 6.40 (s, 1 H), 6.85 (s, 2 H), 8.08 (s, 1 H) 10.49 (s, 1 H), 12.11 (s, 1 H).
74		m z [M+H] + 338.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.28-0.32 (m, 2H), 0.35-0.38 (m, 2H), 0.91-0.94 (m, 2H), 1.05-1.08 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 12.10 (brs, 1H).
75		m z [M+H] + 346.0 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.08 - 1.24 (m, 4H) 1.46 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 6.37 (s, 1H) 7.27 (s, 2H) 8.16 (s, 1H) 10.32 (s, 1H) 12.16 (s, 1H).
76		m z [M+H] + 392.0 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.10 - 1.32 (m, 4H) 1.46 (s, 3H) 2.21 (s, 3H) 6.38 (s, 1H) 7.18 (brs, 2H) 8.14 (s, 1H) 10.34 (s, 1H) 12.15 (brs, 1H).
77		m z [M+H] + 342.2 1H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 1.09 - 1.15 (m, 2 H) 1.29 - 1.34 (m, 2 H) 1.70 (s, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 4.26 (s, 3 H) 6.49 - 6.51 (m, 1 H) 8.34 - 8.36 (m, 1 H) 9.16 - 9.19 (m, 1 H).

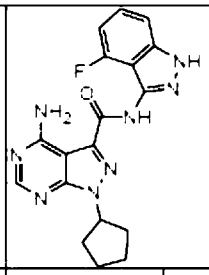
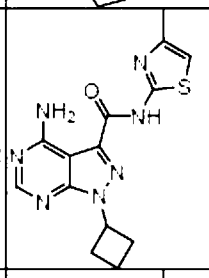
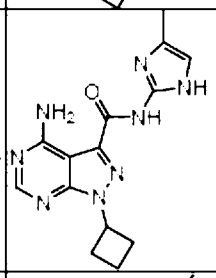
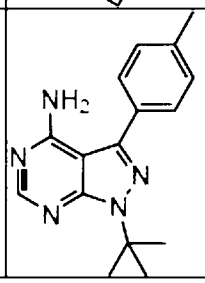
[表１２]

78		m/z [M+H]+ 366.1 1H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.97 - 2.02 (m, 6 H) 2.35 (s, 3 H) 5.15 (s, 1 H) 5.27 (s, 1 H) 6.57 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.98 (brs, 1 H).
79		m/z [M+H]+ 394.1 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.03 - 1.11 (m, 2 H) 1.21 - 1.26 (m, 2 H) 1.49 (s, 3 H) 1.60 (s, 6 H) 2.21 (s, 3 H) 5.79 (br s, 1 H) 6.39 (br s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 9.89 (br s, 1 H) 12.24 (br s, 1 H).
80		m/z [M+H]+ 413.4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.17 - 1.25 (m, 2 H) 1.25 - 1.38 (m, 2 H) 1.55 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 6.44 (br s, 1 H) 7.52 (dd, J = 7.70, 4.77 Hz, 1 H) 8.14 (br dt, J = 7.97, 1.88 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.66 (dd, J = 4.77, 1.47 Hz, 1 H) 8.96 (d, J = 1.10 Hz, 1 H) 10.32 (brs, 1 H) 12.34 (brs, 1 H).
81		m/z [M+H]+ 420.4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.99 - 1.16 (m, 2 H) 1.19 - 1.38 (m, 2 H) 1.50 (s, 3 H) 1.69 - 1.85 (m, 4 H) 1.92 - 2.07 (m, 2 H) 2.07 - 2.17 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 5.67 (s, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 9.91 (s, 1 H) 12.15 - 12.36 (m, 1 H).
82		m/z [M+H]+ 416.2 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 - 1.14 (m, 2 H) 1.25 - 1.30 (m, 2 H) 1.50 (s, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 6.42 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H) 12.22 (s, 1 H).
83		m/z [M+H]+ 416.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.10 - 1.17 (m, 2 H) 1.26 - 1.33 (m, 2 H) 1.54 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 6.42 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 12.21 (s, 1 H).
84		m/z [M+H]+ 435.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.03 - 1.12 (m, 2 H) 1.22 - 1.28 (m, 2 H) 1.49 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.54 - 2.63 (m, 4 H) 3.54 - 3.61 (m, 4 H) 3.76 (s, 2 H) 6.38 (br s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 10.01 (br s, 1 H) 12.17 (br s, 1 H).

[表１３]

85		m z [M+H]+ 420.2 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.20 - 1.26 (m, 2 H) 1.48 (s, 3 H) 1.50 - 1.72 (m, 2 H) 1.99 - 2.10 (m, 2 H) 2.10 - 2.19 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.93 (s, 2 H) 5.57 (s, 1 H) 6.39 (br s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 10.01 (s, 1 H) 12.23 (br s, 1 H).
86		m z [M+H]+ 420.2 1H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.11 (s, 2 H) 1.36 (s, 2 H) 1.59 (s, 3 H) 1.93 - 2.03 (m, 2 H) 2.05 - 2.13 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 3.18 (dt, J = 8.89, 4.54 Hz, 1 H) 3.61 (ddd, J = 11.73, 8.80, 2.93 Hz, 2 H) 4.01 (dt, J = 12.10, 4.22 Hz, 2 H) 6.53 (br s, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 9.79 (s, 1 H).
87		m z [M+H]+ 416.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm: 1.08 (m, 2H). 1.29 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 10.13 (s, 1H).
88		m z [M+H]+ 453.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.16-1.19 (m, 2H). 1.34-1.37 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.42 (s, 1H), 7.40-1.43 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28-8.30 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H).
89		m z [M+H]+ 356.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 0.99 - 1.07 (m, 2 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.51 (t, J = 6.96 Hz, 3 H) 1.56 (s, 3 H) 2.20 (s, 3 H) 4.43 (q, J = 6.96 Hz, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H) 12.09 (brs, 1 H).
90		m z [M+H]+ 412.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.01 - 1.07 (m, 2H) 1.13 - 1.20 (m, 2H) 1.59 (s, 3H) 1.72 - 1.94 (m, 3H) 1.99 - 2.09 (m, 1H) 2.18 - 2.22 (m, 3H) 3.64 - 3.71 (m, 1 H) 3.84 - 3.95 (m, 1 H) 4.24 - 4.35 (m, 2H) 4.44 (br d, J = 7.33 Hz, 1H) 6.32 (brs, 1H) 8.11 (s, 1H) 9.68 (brs, 1H) 12.06 (s, 1H).

[表１４]

比較例化合物1		m z [M+H] + 381.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.67-1.85 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.99-2.14 (m, 4H), 5.23-5.27 (m, 1H), 6.34 (brs, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 8.12-8.14 (m, 1H), 8.26 (s, 1H).
比較例化合物2		m z [M+H] + 331.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.85-1.93 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.39-2.44 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 5.31-5.40 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 8.21 (brs, 2H), 8.30 (s, 1H), 12.64 (brs, 1H).
比較例化合物3		m z [M+H] + 313.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1.82-1.90 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 2H), 5.27-5.35 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.46 (brs, 1H), 11.99 (brs, 1H).
比較例化合物4		m z [M+H] + 282.3 1H-NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δppm 1.84 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 5.35 (brs, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H).

【0441】試驗例1　RET抑制活性(活體外(in vitro))之測量

在對於RET激酶活性之化合物在活體外之抑制活性測定法的條件設定中，由於AnaSpec公司之網頁有記載到Srctide(GEEPLYWSFPAKKK)可對應作為RET激酶活性測量反應之基質胜肽，因此將該胺基酸序列改變一部分，再製作成經生物素修飾加成的生物素化胜肽(biotin-EEPLYWSFPAKKK)。試驗中所使用的純化重組人類RET蛋白質係從Carna Biosciences公司購入。

【0442】在化合物之抑制活性測量中，首先以二甲基亞碸(DMSO)分階段稀釋本發明化合物。接著，於激酶反應用緩衝液(13.5mM Tris(pH7.5)，2mM 二硫蘇糖醇(dithiothreitol)，0.009% Tween-20)中，添加RET蛋白質、基質胜肽(最終濃度為250nM)、氯化鎂(最終濃度為10mM)、ATP(最終濃度為10μM)及本發明化合物DMSO溶液(DMSO之最終濃度為2.5%)，於25℃培養100分鐘而進行激酶反應。藉由對其以最終濃度成為24mM的方式添加EDTA以使反應停止後，添加包含Eu標定化抗磷酸化酪胺酸抗體PT66 (PerkinElmer公司)及SureLight APC-SA (PerkinElmer公司)之檢測液，於室溫靜置2小時以上。最後，以PHERAstar FS (BMG LABTECH公司)在620nm及665nm之二波長測量波長337nm之激發光照射時鐘的螢光量。從二波長之螢光量比求出磷酸化反應量，而將可抑制50%磷酸化反應之化合物濃度定義成IC50值(nM)。

【0443】表15中顯示實施例化合物、比較例化合物1~3之對於RET(WT)之抑制活性的IC50值(nM)。

【0444】已知凡德他尼(Vandetanib)具有對RET之高抑制活性，而具有高抗腫瘤效果(Carlomagno F. Cancer Res. 2002 Dec 15；62(24):7284-90.、其他)。瞭解到本發明化合物在活體外(in vitro)具有與凡德他尼(Vandetanib)同等或在其以上的RET抑制活性。

【0445】於醯胺基後不具有吡唑基之比較例化合物1~3的IC50值(nM)分別為451、752、486，其等之抑制活

性弱。另一方面，可了解到本發明化合物之IC50值(nM)相較於該等化合物係約40倍以上，而具有高RET抑制活性。

[表１５]

實施例化合物	RET IC50(nM)	實施例化合物	RET IC50(nM)	實施例化合物	RET IC50(nM)
1	1.94	35	0.15	66	0.15
2	6.66	36	1	67	0.15
4	6.94	37	5.13	68	0.337
5	7.79	38	1.48	69	0.46
7	8.5	39	1.53	70	0.79
8	3.3	41	10	71	0.4
10	10.2	44	4.58	72	0.266
11	1.73	45	0.788	73	0.32
12	8.24	46	0.48	74	0.61
13	6.52	47	0.59	75	<0.15
15	4.6	48	0.21	76	0.14
16	4.96	49	10.33	77	1.35
17	4	50	0.2	78	<0.15
18	3.2	51	0.17	79	0.07
20	5.83	52	0.16	80	0.09
21	2.03	53	0.76	81	0.04
22	1.07	54	0.23	82	0.15
24	2.2	55	0.36	83	0.17
25	2.27	56	0.279	84	0.1
26	1	57	1.47	85	0.1
27	0.43	58	0.27	86	0.15
28	0.4	59	0.51	比較例化合物1	451
29	0.61	60	3.51		
31	1.97	61	0.83	比較例化合物2	752
32	1.86	62	2.27		
33	1.86	63	0.15	比較例化合物3	486
34	0.29	65	0.23		

【0446】試驗例2　與其他激酶抑制活性比較之RET抑制選擇性(活體外(in vitro))

1)RET抑制活性測量

與試驗例1相同地進行，測量RET抑制活性測量。

【0447】2)SRC抑制活性測量

在對於SRC激酶活性之化合物在活體外之抑制活性測定法的條件設定中，由於PerkinElmer公司之LabChip系列試劑消耗品價格表中有記載到FL-Peptide 4可在SRC激酶活性測量中對應作為基質胜肽，因此使用FL-Peptide 4作為基質。試驗中所使用的純化重組人類SRC蛋白質係從Carna Biosciences公司購入。

【0448】在化合物之抑制活性測量中，首先，以二甲基亞碸(DMSO)分階段稀釋本發明化合物。接著，在以推薦濃度添加有去磷酸化酵素抑制劑混合物(cocktail)(PhosSTOP，Roche)及蛋白分解酵素抑制劑混合物(cocktail)(Complete Mini，無EDTA，Roche)而成的反應用緩衝液(100mM HEPES(pH7.0)，1mM 二硫蘇糖醇，0.003%　Brij35，0.04%　Tween-20)中，添加SRC蛋白質、FL-Peptide 4(最終濃度為1.5μM)、氯化鎂(最終濃度為10mM)、ATP(最終濃度為15μM)及本發明化合物DMSO溶液(DMSO之最終濃度為5%)，於30℃培養90分鐘而進行激酶反應。藉由對其添加以PerkinElmer公司之分離緩衝液(Separation Buffer)稀釋而成之EDTA(最終濃度為30mM)而使激酶反應停止。最後，藉由LabChip EZ

Reader II(PerkinElmer公司)，以微流道毛細管電泳分離、檢測未磷酸化之基質胜肽(S)及經磷酸化之胜肽(P)。從S及P各自的波峰之高度求出磷酸化反應量，而將可抑制50%磷酸化反應之化合物濃度定義成IC50值(nM)。

【0449】3)LCK抑制活性測量

在對於LCK激酶活性之化合物在活體外之抑制活性測定法的條件設定中，由於AnaSpec公司之網頁有記載到Srctide(GEEPLYWSFPAKKK)可對應作為LCK激酶活性測量反應之基質胜肽，因此將該胺基酸序列改變一部分，再製作成經生物素修飾加成的生物素化胜肽(biotin-EEPLYWSFPAKKK)。試驗中所使用的純化重組人類LCK蛋白質係從Carna Biosciences公司購入。

【0450】在化合物之抑制活性測量中，首先，以二甲基亞碸(DMSO)分階段稀釋本發明化合物。接著，在激酶反應用緩衝液(13.5mM Tris(pH7.5)，2mM 二硫蘇糖醇，0.009% Tween-20)中，添加LCK蛋白質、基質胜肽(最終濃度為250nM)、氯化鎂(最終濃度為10mM)、ATP(最終濃度為50μM)及本發明化合物DMSO溶液(DMSO之最終濃度為5%)，於25℃培養60分鐘而進行激酶反應。藉由對其以最終濃度成為40mM的方式添加EDTA以使反應停止後，添加包含Eu標定化抗磷酸化酪胺酸抗體PT66(PerkinElmer公司)及SureLight APC-SA(PerkinElmer公司)之檢測液，於室溫靜置2小時以上。最後，PHERAstar FS(BMG LABTECH公司)在620nm及665nm之二波長測

量波長337nm之激發光照射時的螢光量。從二波長之螢光量比求出磷酸化反應量，而將可抑制50%磷酸化反應之化合物濃度定義成IC50值(nM)。

【0451】4)RET抑制選擇性

基於前述1)及3)所得到的值，計算出「SRC抑制活性 IC50值(nM)/RET抑制活性 IC50值(nM)」、「LCK抑制活性 IC50值(nM)/RET抑制活性 IC50值(nM)」，藉此確認被檢測化合物之RET抑制選擇性。

【0452】[表１６]

實施例化合物	SRC IC50(nM) /RET IC50(nM)	LCK IC50(nM) /RET IC50(nM)	實施例化合物	SRC IC50(nM) /RET IC50(nM)	LCK IC50(nM) /RET IC50(nM)
16	1387.7	282.5	58	1818.5	400.0
20	1715.3	173.8	63	4446.7	906.7
27	3737.2	932.6	65	6191.3	1160.9
31	1787.3	269.5	67	3493.3	700.0
34	4296.6	1096.6	68	2151.3	400.6
36	3210.0	346.0	71	3030.0	467.5
38	1748.6	526.4	72	2725.6	469.9
39	652.3	193.5	74	3357.4	950.8
45	2659.9	413.7	79	2171.4	1785.7
47	1340.7	220.3	80	4677.8	1244.4
48	2890.5	633.3	81	3275.0	2275.0
50	4060.0	1280.0	82	5306.7	1200.0
51	7188.2	1882.4	83	2329.4	852.9
52	3575.0	1131.3	84	4070.0	3730.0
53	1947.4	828.9	85	1460.0	743.0
56	5896.1	2039.4	86	2846.7	1273.3
57	1381.0	341.5	比較例化合物4	15.3	15.1

【0453】如表16所示，對於SRC、LCK之RET抑制選擇性，在比較例化合物4係15倍左右。

【0454】相對於此，可了解到本發明化合物之RET抑制選擇性，相對於SRC、LCK中任一者皆為數百倍~數千倍，而具有優異的RET抑制選擇性。又，從此結果來看，係暗示到本發明化合物因亦會抑制RET以外的激酶而產生副作用之疑慮較低。

【0455】試驗例3　對於具有RET基因異常之腫瘤細胞的細胞增殖抑制效果之評定(1)

進行針對具有TT細胞(RET活化型突變(C634W)之人類甲狀腺癌株)的活體外(in vitro)殺細胞試驗。

將浮游在包含10%之FBS的Ham's F12K(kaighn's)培養基(Life Technologies Japan股份有限公司製)中而成的TT細胞浮遊液，在96孔平底微量盤之各孔各播種5×10^3個(0.15mL)，在含有5%二氧化碳之培養器中於37℃下培養一晚(day 0)。以二甲基亞碸將本發明之化合物溶解成10mM之濃度，再使用包含10%之FBS的RPMI1640培養基(和光純藥工業公司製)進行稀釋，以使得本發明化合物之最終濃度分別成為40、12、4、1.2、0.4、0.12、0.04、0.012μM。將其在前述TT細胞之培養盤之各孔中各添加0.05mL (day 1)，並在含有5%二氧化碳之培養器中於37℃下培養7日。培養後(day 8)，從全部孔中取出0.1mL之培養基，添加細胞內ATP發光檢測試劑CellTiter Glo 2.0試劑(Promega股份有限公司) 0.1mL，並使其振盪1分鐘。

振盪後，於室溫靜置15分鐘而以亮度計測量化學發光，藉此作為活細胞數之指標。因應$T_{day\ 8}$及$C_{day\ 1}$之值的大小，藉由下式計算出化合物之各濃度中從day 1起之增殖率，而求得抑制50%細胞增殖之被驗化合物的濃度(GI_{50}(μ M))。

1)$T_{day\ 8} \geqq C_{day\ 1}$的情形

增殖率(%)＝$(T_{day\ 8}-C_{day\ 1})/(C_{day\ 8}-C_{day\ 1})\times 100$

T：添加有被驗化合物之孔的吸光度

C：未添加被驗化合物之孔的吸光度

day 1：添加被驗化合物之日

day 8：評定日

2)$T_{day\ 8}<C_{day\ 1}$的情形

增殖率(%)＝$(T_{day\ 8}-C_{day\ 1})/(C_{day\ 1})\times 100$

T：添加有被驗化合物之孔的吸光度

C：未添加被驗化合物之孔的吸光度

day 1：添加被驗化合物之日

day 8：評定日

【0456】將結果示於表17。相較於比較化合物4或凡德他尼(Vandetanib)，本發明化合物對TT細胞顯示高增殖抑制效果。

[表１７]

實施例 化合物	TT細胞 GI50 (nM)	實施例 化合物	TT細胞 GI50 (nM)
22	73	67	8
26	72	68	27
27	53	69	48
28	25	70	82
29	79	71	57
34	49	72	30
35	23	73	64
45	76	74	59
46	47	75	27
48	21	76	27
50	21	78	76
51	31	79	6
52	10	80	7
53	65	81	<3
54	32	82	23
55	26	83	14
56	45	84	16
58	24	85	6
59	37	86	24
63	14	比較例 化合物4	8774
65	32	比較化合物5	1143
66	20		

【0457】試驗例4　對於具有RET基因異常之腫瘤細胞的細胞增殖抑制效果之評定(2)

進行針對LC-2/ad細胞(具有CCDC6-RET融合基因之人類肺線癌株)的活體外(in vitro)殺細胞試驗。

將浮游在包含10%之FBS的RPMI1640培養基中之LC-2/ad細胞浮遊液，在96孔平底微量盤之各孔各播種5×10^3個(0.15mL)，在含有5%二氧化碳之培養器中於37℃下培養一晚(day 0)。以二甲基亞碸將本發明之化合物溶解成10mM之濃度，再使用包含10%之FBS的RPMI1640培養基進行稀釋，以使得本發明化合物之最終濃度分別成為40、12、4、1.2、0.4、0.12、0.04、0.012μM。將其在前述LC-2/ad細胞之培養盤的各孔中各添加0.05mL(day 1)，在含有5%二氧化碳之培養器中於37℃下培養7日。培養後(day 8)，從全部孔中取出0.1mL之培養基，添加細胞內ATP發光檢測試劑CellTiter Glo 2.0試劑(Promega股份有限公司)0.1mL，使其振盪5分鐘。振盪後，於室溫靜置15分鐘而以亮度計測量化學發光，藉此作為活細胞數之指標。因應$T_{day\ 8}$及$C_{day\ 1}$之值的大小，藉由下式計算出化合物之各濃度中從day 1起之增殖率，而求得抑制50%細胞增殖之被驗化合物的濃度(GI_{50}(μM))。

1)$T_{day\ 8} \geqq C_{day\ 1}$的情形

增殖率(%)＝$(T_{day\ 8}-C_{day\ 1})/(C_{day\ 8}-C_{day\ 1})\times 100$

T：添加有被驗化合物之孔的吸光度

C：未添加被驗化合物之孔的吸光度

day 1：添加被驗化合物之日

day 8：評定日

2)$T_{day\ 8}<C_{day\ 1}$的情形

增殖率(%)＝$(T_{day\ 8}-C_{day\ 1})/(C_{day\ 1})\times 100$

T：添加有被驗化合物之孔的吸光度

C：未添加被驗化合物之孔的吸光度

day 1：添加被驗化合物之日

day 8：評定日

【0458】將結果示於表18。相較於比較化合物4或凡德他尼(Vandetanib)，本發明化合物對LC-2/ad細胞顯示高增殖抑制效果。

[表１８]

實施例 化合物	LC－2／ad細胞 GI50 (nM)	實施例 化合物	LC－2／ad細胞 GI50 (nM)
27	246	67	332
34	364	68	210
35	340	70	229
46	353	71	328
47	285	72	252
48	179	73	148
50	176	74	337
51	153	75	121
52	242	76	141
53	341	77	218
54	128	79	300
55	238	81	325
56	185	82	185
58	171	84	130
59	203	85	99
62	358	86	131
63	254	比較例 化合物4	>10000
66	209	凡德他尼	1709

【0459】試驗例5　對於TT(具有RET活化型突變之人類甲狀腺癌株)細胞皮下移植活體內(in vivo)模式之抗腫瘤效果之評定

將人類甲狀腺癌株(TT)移植到出生後6~7週歲的雄性BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠之右側胸部皮下。從細胞移植日起約3週間後，測量觀察到腫瘤形成之個體的腫瘤長徑

(mm)及短徑(mm)，計算出腫瘤體積(tumor volume:TV)之後，以各群之平均TV成為均等的方式將小鼠以各群(n＝5~6)分配。令此小鼠分配日為「分群日」(day 0或1)。

本發明化合物之被檢測液係製備成100mg/kg/天，並將投予開始日作為day 1，連續14日口服投予。對照群係投予溶劑(0.5% HPMC/0.1N HCl)。

【0460】作為抗腫瘤效果之指標，測量各藥劑投予群在day 15之TV，並藉由下述式，計算出相對於分群日(day 0或1)之相對腫瘤體積(relative tumor volume:RTV)，及T/C(%)並評定抗腫瘤效果。當本發明化合物投予群(被檢測液投予群)之平均RTV值比對照群之平均RTV值在統計學上為顯著(Dunnett試驗或Student的t試驗，$p<0.05$)小之時，判定為具有抗腫瘤效果。將結果示於圖1及2以及表1及2。圖中，＊記號表示認為在統計學上有顯著差異。

$TV(mm^3)=(長徑\times短徑^2)/2$

RTV＝(於day 15之TV)/(於day 0或day 1之TV)

T/C(%)＝(被檢測液投予群之平均RTV值)/(對照群之平均RTV值)×100

【0461】又，作為毒性之指標，經時地測量體重[body weight:BW]，並藉由下述式計算出相對於分群日(day 0或day 1)之到day 15為止的平均體重變化率[body weight change:BWC(%)](n：以2次/週實施的體重測量日，最終測量日係相當於最終評定日day 15)。將結果示於圖3及4。

BWC(%) = [(於day n之BW)-(於day 0或day 1之BW)]/(於day 0或day 1之BW)×100

【0462】由圖1、2以及表19及20可明瞭般，本發明化合物對移植至裸小鼠皮下之具有RET活化突變的人類甲狀腺癌株TT展現顯著的抗腫瘤效果。又如圖3、4所示，並未觀察到體重減少等之毒性。

[表１９]

化合物名	動物數	TV(mm^3)		RTV	T/C (%)
		Day 0	Day 15	Day 15	
		Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	
控制群	5	139.61 ± 8.75	491.55 ± 36.88	3.53 ± 0.18	100
實施例 34	5	139.31 ± 9.14	205.51 ± 8.30	1.49 ± 0.09	42
實施例 48	5	138.44 ± 9.11	215.87 ± 25.61	1.55 ± 0.13	44
實施例 50	5	143.56 ± 9.24	253.41 ± 28.93	1.76 ± 0.16	50
實施例 51	5	134.36 ± 7.83	190.88 ± 15.75	1.42 ± 0.07	40

[表２０]

化合物名	動物數	TV(mm^3)		RTV	T/C (%)
		Day 1	Day 15	Day 15	
		Mean ± SE	Mean ± SE	Mean ± SE	
控制群	6	137.55 ± 14.64	381.97 ± 40.17	2.78 ± 0.16	100
實施例 52	6	140.33 ± 15.45	131.10 ± 31.12	0.89 ± 0.11	32

【0463】試驗例6　肝微粒體中的穩定性評定

在肝微粒體混合液(小鼠肝微粒體(最終濃度為0.25mg/mL)、磷酸鉀緩衝液(最終濃度為100mM)、氯化鎂(最終濃度為3mM))中，添加被驗化合物DMSO/乙腈溶液(被驗化合物之最終濃度為1μM、DMSO之最終濃度為0.01%、乙腈之最終濃度為1%)，而在37℃進行前培養5

分鐘。將此混合液之一部分添加NADPH產生系統(NADPH-generating system)(葡萄糖-6-磷酸(最終濃度為10mM)、氧化型菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(最終濃度為1mM)、葡萄糖-6-磷酸脫氫酶(最終濃度為1Unit/mL))而使代謝反應開始，並於37℃培養30分鐘後添加2倍量之乙醇藉此使反應停止，而做成反應後樣品。將剩下的混合液添加2倍量之乙醇後，添加NADPH產生系統而令其為反應前樣品。將反應前及反應後樣品以2000×g離心後，將以玻璃過濾器過濾上清液之物導入LC-MS/MS中，而檢測源自於被驗化合物之MS/MS峰值。從反應前與反應後之源自於被驗化合物之MS/MS峰值的比，計算出被驗化合物之殘存率(remaining%)。

【0464】其結果顯示，比較例化合物4其殘存率皆為0%，但實施例化合物所代表的本發明化合物或其鹽則顯示高殘存率。由此可知，相較於比較化合物，本發明化合物或其鹽在小鼠肝微粒體中係極為穩定。

【0465】試驗例7　口服吸收性之評定

將本發明化合物懸浮或溶解於0.5%HPMC、0.1N鹽酸中，對BALB/cA小鼠進行口服投予。口服投予後，在0.5、1、2、4及6小時後從眼底或顏面靜脈採血，離心分離血液藉此得到血漿。藉由LC-MS/MS來測量所得到的血漿中之化合物濃度，來進行口服吸收性之評定。

【0466】結果，本發明化合物經觀測係有充分的血漿中濃度，而顯示良好的口服吸收性。

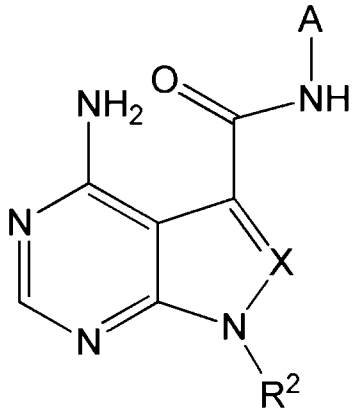
【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種 RET 抑制劑，係將以下述通式(I)表示的化合物或其鹽作為有效成分：

[化學式1]



(I)

[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

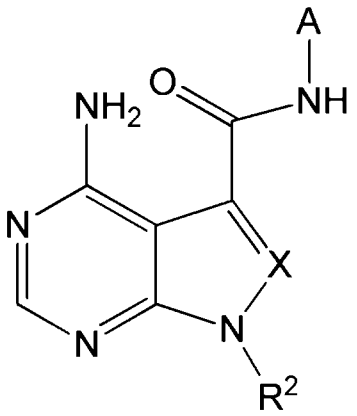
亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基)；

n表示0~3之整數；

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異]。

【第2項】 一種醫藥組成物，其含有以下述通式(I)表示的化合物或其鹽：

[化學式2]



(I)

[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基)；

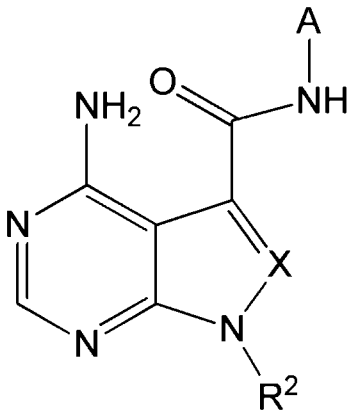
n表示0~3之整數；

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異]。

【第3項】 如請求項 2 之醫藥組成物，其係用於預防或治療可藉由抑制 RET 來治療的疾病。

【第4項】 一種抗腫瘤劑，其含有以下述通式(I)表示的化合物或其鹽：

[化學式3]



(I)

[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基)；

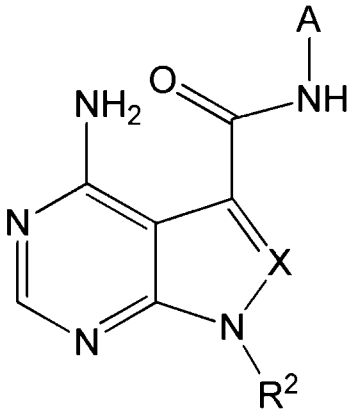
n表示0~3之整數；

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異]。

【第5項】 如請求項 4 之抗腫瘤劑，係用於治療 RET 之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

【第6項】 一種以下述通式(I)表示的化合物或其鹽，係使用於惡性腫瘤之預防或治療：

[化學式4]



(I)

[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基)；

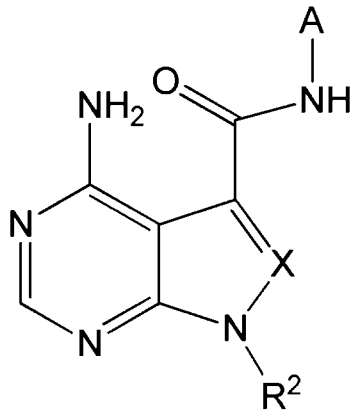
n表示0~3之整數；

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異]。

【第7項】 如請求項 6 之化合物或其鹽，其中惡性腫瘤係 RET 之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

【第8項】 一種以下述通式(I)表示的化合物或其鹽用於製造抗腫瘤劑之用途：

[化學式5]



(I)

[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數

3~10之單環或多環的不飽和雜環基)；

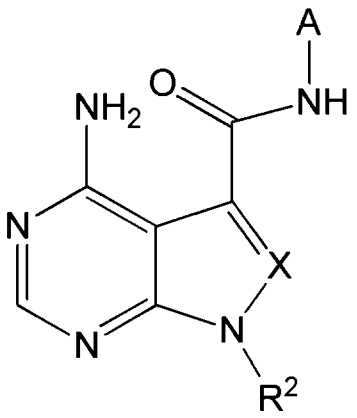
n表示0~3之整數；

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異]。

【第9項】 如請求項 8 之用途，其中抗腫瘤劑係用於治療 RET 之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤之抗腫瘤劑。

【第10項】 一種以下述通式(I)表示的化合物或其鹽用於製造 RET 抑制劑之用途：

[化學式6]



(I)

[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數

3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

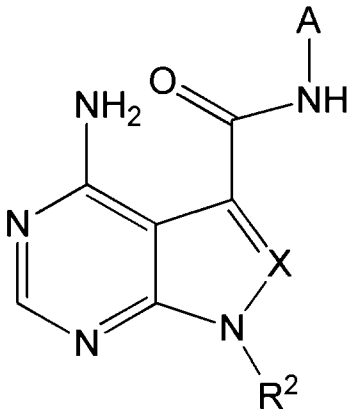
亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基)；

n表示0~3之整數；

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異]。

【第11項】 一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於對哺乳動物投予以下述通式(I)表示的化合物或其鹽：

[化學式7]



(I)

[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數

3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基)；

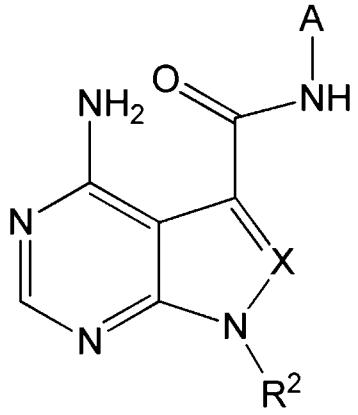
n表示0~3之整數；

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異]。

【第12項】 如請求項 11 之方法，其中惡性腫瘤係 RET 之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

【第13項】 一種 RET 抑制方法，其特徵在於對哺乳動物投予以下述通式(I)表示的化合物或其鹽：

[化學式8]



(I)

[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、

氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C7環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

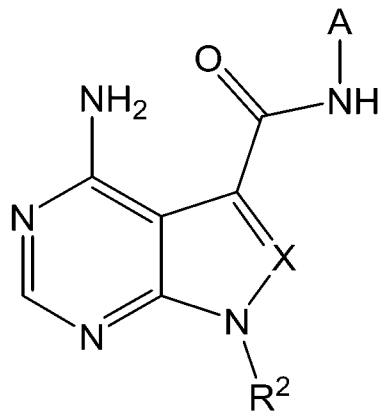
亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基)；

n表示0~3之整數；

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異]。

【第14項】 一種以下述通式(I')表示的化合物或其鹽：

[化學式9]



（I'）

[式中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C3-C7環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有取代基的C1-C10烷基、

亦可具有取代基的C3-C4環烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C3-C4環烯基、

亦可具有取代基的C4-C12橋聯環烷基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的飽和或不飽和雜環基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

亦可具有取代基的C1-C6烷基、

亦可具有取代基的C2-C6烯基、

亦可具有取代基的C2-C6炔基、

亦可具有取代基的C1-C6烷氧基、

亦可具有取代基的胺基、

亦可具有取代基的C6-C14芳香族烴基，或

亦可具有取代基，且包含1~3個選自於氮原子、

氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基)；

n表示0~3之整數；

當n為2或3時，R^1可相同亦可相異]。

【第15項】 如請求項 14 之化合物或其鹽，其中，

在通式(I')中，A係具有n個作為取代基的R^1之吡唑基；

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C1-C4烷氧基的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或

亦可具有作為取代基之C1-C4烷基的C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基；或

亦可具有作為取代基之，

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基

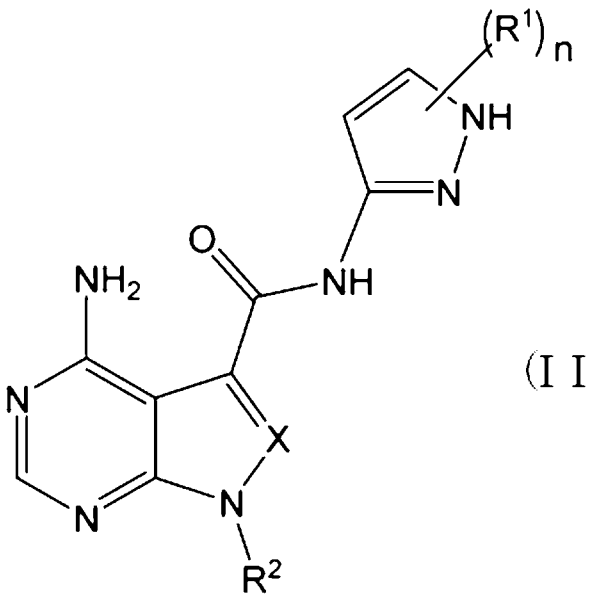
的C1-C4烷氧基)；

n表示1或2；

當n為2時，R^1可相同亦可相異。

【第16項】 如請求項 14 或 15 之化合物或其鹽，其係以下述通式(II')表示：

[化學式10]



(II')

[式中，

R^1表示：

鹵素原子；

氰基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C6烷基；

C3-C7環烷基；

苯基，或

包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、亦可經C1-C4烷基取代的C3-C7環烷基、苯基、C1-C4烷氧基，或包含1個氧原子或硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的直鏈狀的C1-C6烷基或支鏈狀的C3-C8烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基、鹵代C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或者

C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

鹵素原子；

C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C6烷基取代，且包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~10之單環或多環的不飽和雜環基的C2-C4炔基；或

C1-C4烷氧基)；

n表示1或2；

當n為2時，R^1可相同亦可相異]。

【第17項】 如請求項 16 之化合物或其鹽，其中，

通式(II')中，

R^1表示：

鹵素原子、

氰基，或

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之C3-C7環烷基的直鏈狀的C1-C4烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C3-C7環烷基、包含1個硫原子的碳數3~6之單環的不飽和雜環基，或C1-C4烷氧基

的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有作為取代基之，

鹵素原子、C1-C4烷基，或C3-C5環烷基

的C3-C4環烷基；

亦可具有作為取代基之鹵素原子的C2-C6烯基；或

選自於雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[2.2.1]庚烷-2-基之C4-C12橋聯環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C6烷基、

亦可經羥基取代的C3-C7環烷基、

包含1~3個選自於氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經C1-C4烷基取代，且包含1~3個選自於

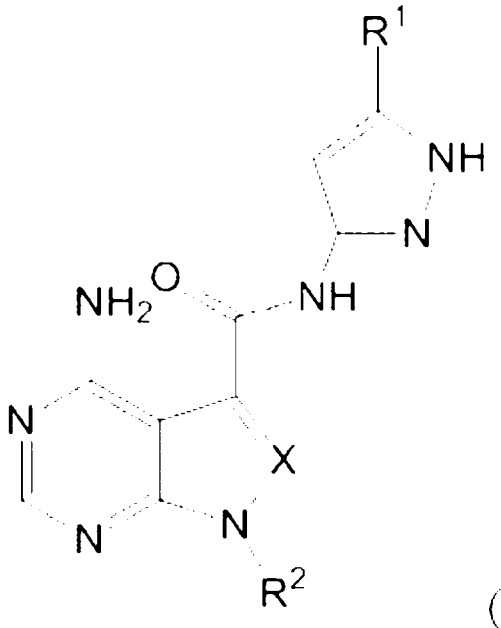
氮原子、氧原子及硫原子之同種或異種的雜原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的C2-C4炔基)；

n表示1之整數。

【第18項】 如請求項 14 至 17 中任一項之化合物或其鹽，其係以下述通式(IX')表示：

[化學式11]



(IX')

[式中，

R^1表示：

鹵素原子或C1-C4烷基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基之鹵素原子或C3-C5環烷基的支鏈狀的C3-C6烷基；

亦可具有取代基之C1-C4烷基的C3-C4環烷基；或

雙環[2.2.1]庚烷-2-基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子；

亦可具有作為取代基之，

亦可經羥基取代的C1-C4烷基、

亦可經羥基取代的C3-C5環烷基、

包含1~3個選自於氮原子及氧原子之同種或異種之雜原子的碳數3~6之單環的飽和雜環基，或

亦可經甲基取代，且包含1~3個氮原子之碳數3~6之單環的不飽和雜環基

的乙炔基或丙炔基)]。

【第19項】 如請求項 18 之化合物或其鹽，其中，

通式(IX')中，

R^1表示：

溴原子或甲基；

R^2表示：

亦可具有作為取代基的氟原子或C3-C5環烷基之支鏈狀的C3-C6烷基，或

亦可具有作為取代基之甲基的C3-C4環烷基；

X為：

N，或

CR^3

(R^3表示：

氫原子)。

【第20項】 如請求項 14 至 19 中任一項之化合物或其鹽，其係選自於由以下化合物及該等化合物之鹽所構成之群組中至少一種：

(34)4-胺基-1-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺；

(48)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺；

(50)4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺；

(51)4-胺基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺；及

(52)4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-基)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺。

【第21項】 一種 RET 抑制劑，係將如請求項 14 至 20 中任一項之化合物或其鹽作為有效成分。

【第22項】 一種醫藥組成物，其含有如請求項 14 至 20 中任一項之化合物或其鹽。

【第23項】 如請求項 22 之醫藥組成物，其係用於預防或治療可藉由抑制 RET 來治療的疾病。

【第24項】 一種抗腫瘤劑，其含有如請求項 14 至 20 中任一項之化合物或其鹽。

【第25項】 如請求項 24 之抗腫瘤劑，係用於治療 RET 之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

【第26項】 如請求項 14 至 20 中任一項之化合物或其鹽，係使用於惡性腫瘤之預防或治療。

【第27項】 如請求項 26 之化合物或其鹽，其中惡性腫瘤係 RET 之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

【第28項】 一種如請求項 14 至 20 中任一項之化合物或其鹽用於製造抗腫瘤劑之用途。

【第29項】 如請求項 28 之用途，其中抗腫瘤劑係用於治療 RET 之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤之抗腫瘤劑。

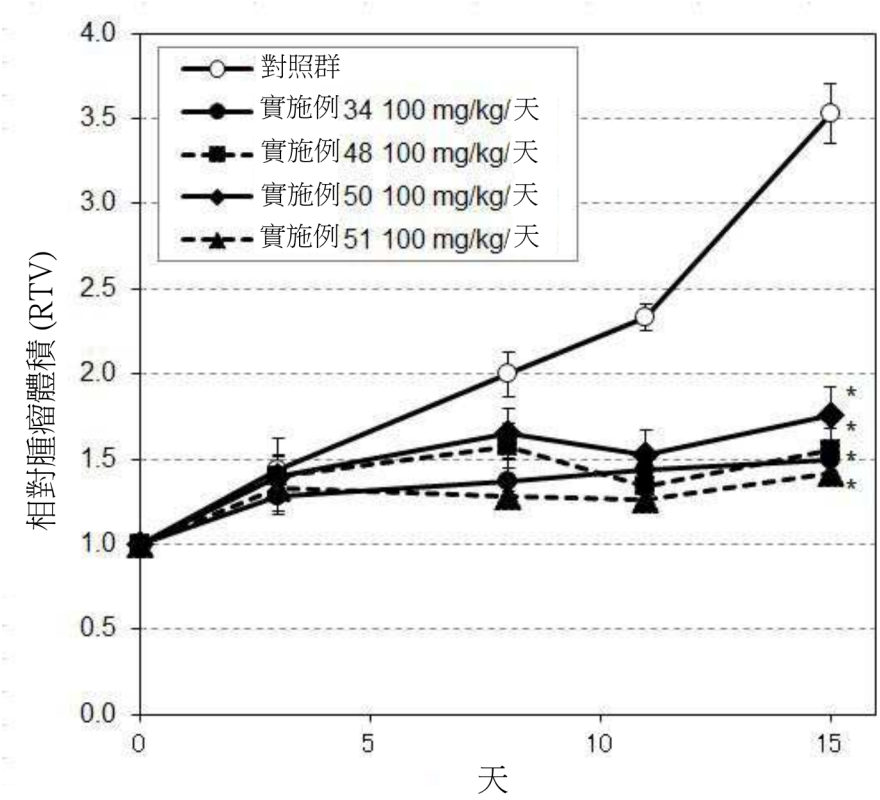
【第30項】 一種如請求項 14 至 20 中任一項之化合物或其鹽用於製造 RET 抑制劑之用途。

【第31項】 一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於對哺乳動物投予如請求項 14 至 20 中任一項之化合物或其鹽。

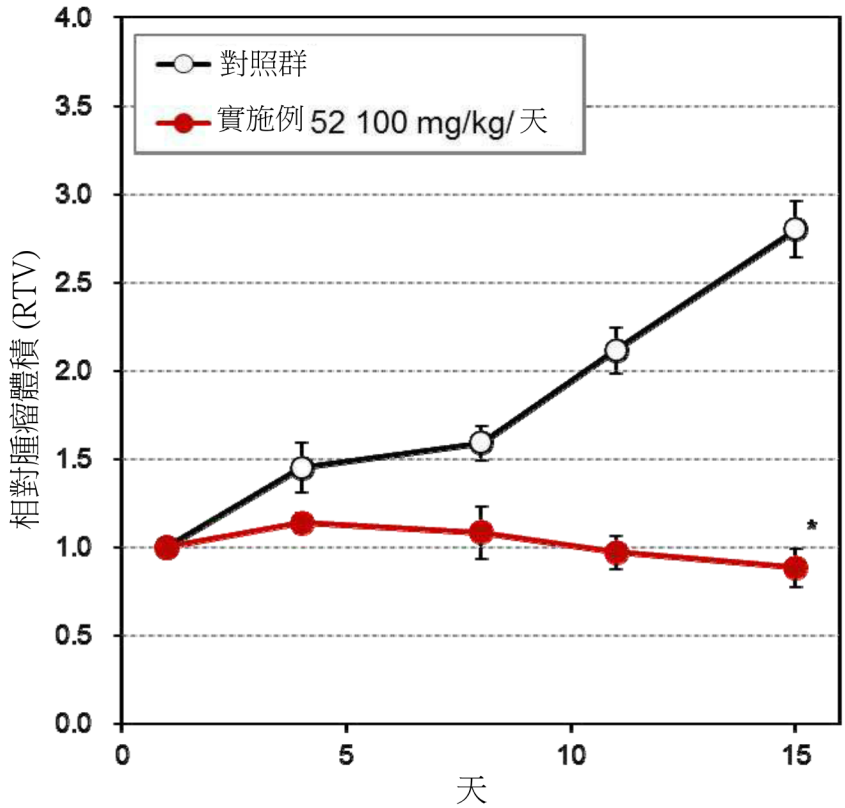
【第32項】 如請求項 31 之方法，其中惡性腫瘤係 RET 之活化狀態呈亢進的惡性腫瘤。

【第33項】 一種 RET 抑制方法，其特徵在於對哺乳動物投予如請求項 14 至 20 中任一項之化合物或其鹽。

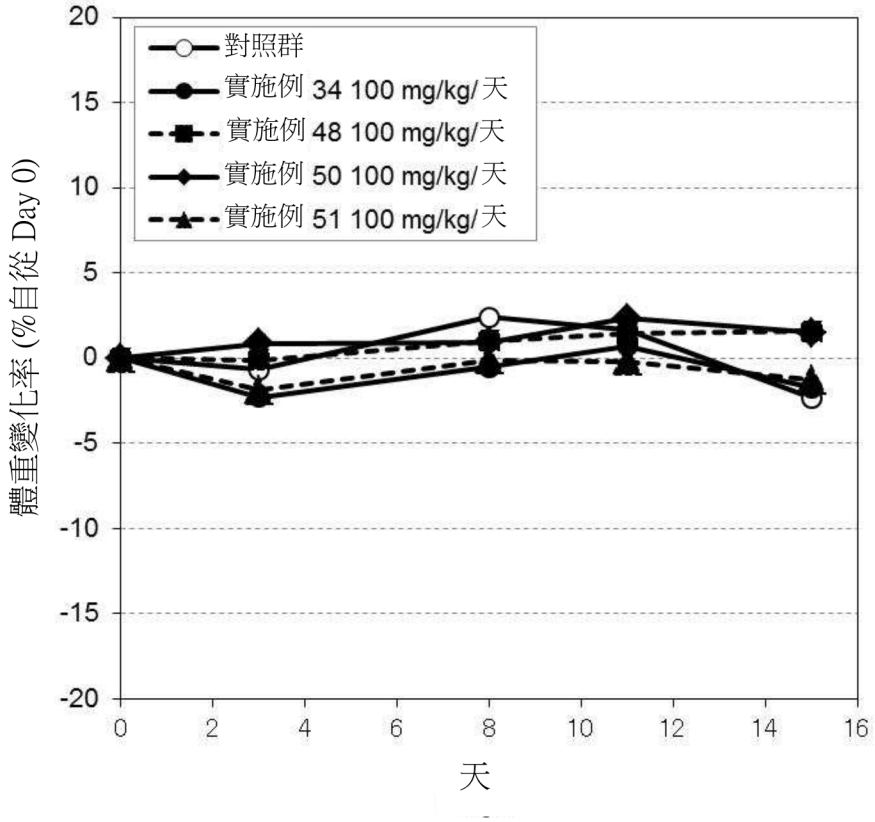
【發明圖式】


對照群
實施例34 100 mg/kg/天
實施例48 100 mg/kg/天
實施例50 100 mg/kg/天
實施例51 100 mg/kg/天
相對腫瘤體積 (RTV)
天
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
5
10
15
*
*
*
*

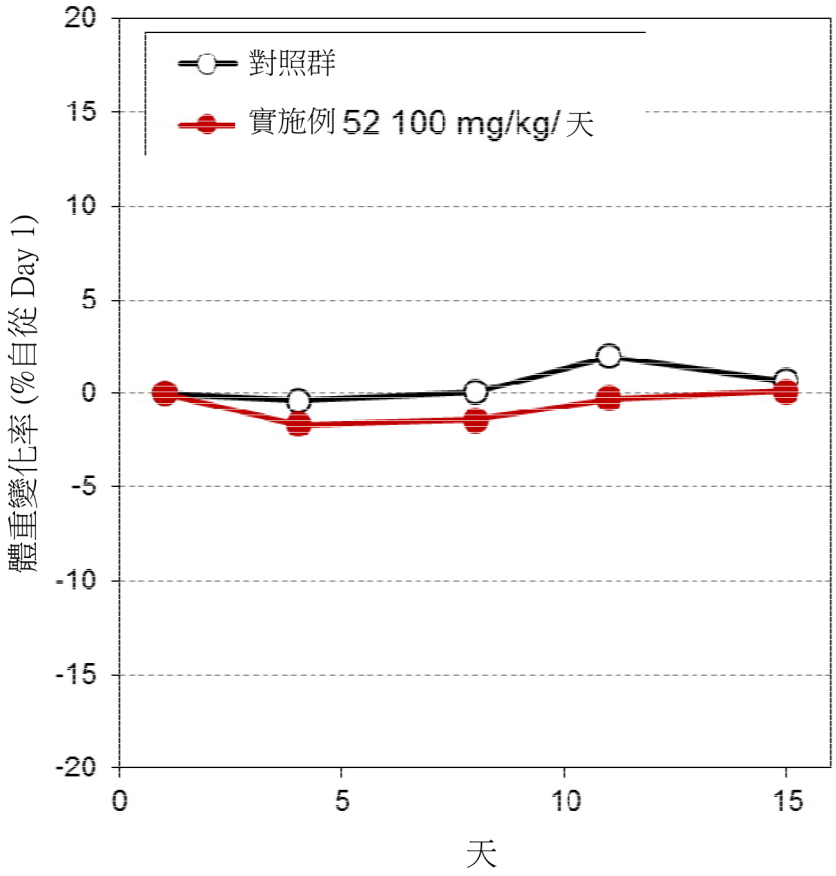
【圖1】


對照群
實施例 52 100 mg/kg/ 天
相對腫瘤體積 (RTV)
天
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
5
10
15
*

【圖2】


對照群
實施例 34 100 mg/kg/天
實施例 48 100 mg/kg/天
實施例 50 100 mg/kg/天
實施例 51 100 mg/kg/天
體重變化率 (%自從 Day 0)
天
20
15
10
5
0
-5
-10
-15
-20
0
2
4
6
8
10
12
14
16

【圖3】



【圖4】