



(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 201213333 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：100129898

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 08 月 22 日

(51)Int. Cl. : **C07D495/16 (2006.01)**  
**A61P35/00 (2006.01)**

**A61K31/519 (2006.01)**

(30)優先權：2010/08/23 日本

2010-186514

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)  
日本

(72)發明人：松浦伸治 MATSUURA, SHINJI (JP)；梶野久喜 KAJINO, HISAKI (JP)；長井智之  
NAGAI, TOMOYUKI (JP)；小林慶二郎 KOBAYASHI, KEIJIRO (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：39 共 100 頁

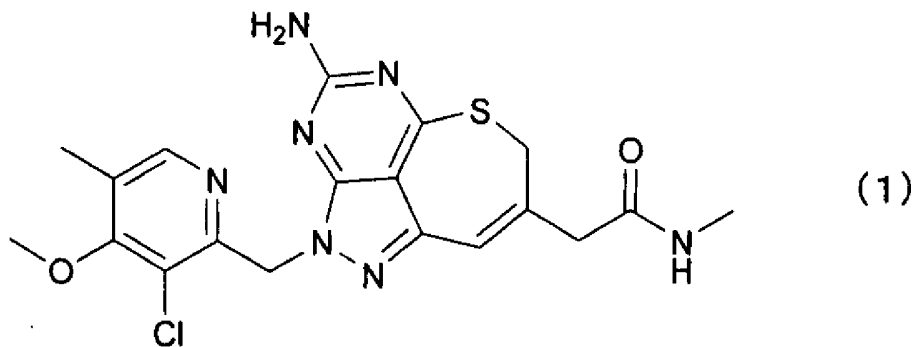
(54)名稱

三環吡唑并嘓啶衍生物之結晶

CRYSTAL FORMS OF TRICYCLIC PYRAZOLOPYRIMIDINE DERIVATIVE

(57)摘要

本發明之課題為提供一種抑制 HSP90 作用之三環吡唑并嘓啶化合物之鹽酸鹽及其結晶；本發明之解決手段為提供一種抑制 HSP90 之 ATPase 活性、具有抗腫瘤活性之 2-{4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基}-N-甲基乙醯胺之鹽酸鹽、其結晶、及含有該等之醫藥、抗癌劑等。





## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種具有抑制熱休克蛋白質 90 (heat shock protein 90; HSP 90) 作用之三環吡唑并嘧啶主鏈的化合物之鹽酸鹽。

### 【先前技術】

HSP90 係細胞內主要之分子伴侶 (chaperone) 蛋白質。分子伴侶蛋白質係指一種蛋白質，其係與各種蛋白質結合，並輔助結合後蛋白質之折疊 (folding)。折疊時必須 HSP90 的蛋白質群被統稱為 HSP90 受質蛋白質 (HSP90 client protein)。

除了 HSP90 以外，輔伴侶 (cochaperone)、同伴蛋白質 (partner protein)、及親免素 (Immunophilin) 等之複數種蛋白質雖被認為參與藉由 HSP90 之受質蛋白質的折疊機制，且此等協同作用輔助 HSP90 受質蛋白質之折疊 (非專利文獻 1)，但其詳細尚未充分被闡明。

HSP90 受質蛋白質被認為與 HSP90 或輔伴侶等形成複合體，其後引起結構 (conformation) 變化而成為成熟型，若藉由 HSP90 等卻未被正常折疊時，被認為將被予以泛素化 (ubiquitination) 並藉由蛋白質酶體而被予以分解 (非專利文獻 1~非專利文獻 4)。

近年來，HSP90 抑制劑被期待作為各種疾病 (例如：癌、阿茲海默氏症等之神經病變、心血管疾病、感染症、自體免疫疾病或細胞凋亡所導致之細胞傷害相關疾病等) 之治療劑之候選 (非專利文獻 2)。

尤其，由於包含抗癌劑分子標的之許多癌相關蛋白質為 HSP90 受質蛋白質，故 HSP90 抑制劑被期待作為抗癌劑之候選。已知例如：Her2、Raf、Akt、端粒酶等，參與癌之發生或亢進之複數種蛋白質為 HSP90 之受質蛋白質（非專利文獻 1）。此等癌相關蛋白質被認為係藉由利用 HSP90 作為分子伴侶蛋白質，分別自未成熟型成為成熟型蛋白質，而得以作用於細胞之癌化。經報告：HSP90 雖係一種非僅癌細胞亦存在於正常細胞之蛋白質，但與正常細胞時相較，於癌細胞中，與受質蛋白質之親和性高，其分子伴侶活性所必要之 ATPase 活性亦被予以活化（非專利文獻 1~3）。因此，HSP90 抑制劑被認為得以癌細胞專一性地、同時將複數種癌相關蛋白質予以去活化，作為強力且具有廣泛抗腫瘤範圍（spectrum）之抗癌劑之候選而受到期待。

作為 HSP90 抑制劑，以往已知有：格爾德黴素（geldanamycin）、除莠黴素（herbimycin）、17-烯丙基胺基格爾德黴素（17-allylaminogeldanamycin；17-AAG）等（非專利文獻 1~非專利文獻 4）。此等化合物係藉由與位於 HSP90 之 N 端的 ATP 結合袋（ATP binding pocket）結合，抑制 HSP90 與 ATP 之結合而抑制 HSP90 作為分子伴侶蛋白質之機能。又，上述以外，作為抑制 HSP90 之化合物，亦有各種化合物已業經報告（專利文獻 1、專利文獻 2、專利文獻 3、非專利文獻 5、及非專利文獻 6）、三環吡唑并嘧啶衍生物亦已經報告（專利文獻 4）。

又，針對三環吡唑并嘧啶衍生物、以及同樣具有由 3 個雜環所構成之縮合環構造的化合物，關於抗癌相關等之用途已有複數篇報告（專利文獻 5~9、非專利文獻 7、及非專利文獻 8）。

先前技術文獻

專利文獻

專利文獻 1 國際公開第 2005/28434 號小冊；

專利文獻 2 國際公開第 2008/049105 號小冊；

專利文獻 3 國際公開第 2008/093075 號小冊；

專利文獻 4 國際公開第 2008/035629 號小冊；

專利文獻 5 國際公開第 2004/047755 號小冊；

專利文獻 6 國際公開第 2006/015263 號小冊；

專利文獻 7 國際公開第 2005/021568 號小冊；

專利文獻 8 國際公開第 1998/043991 號小冊；

專利文獻 9 國際公開第 2008/100447 號小冊。

非專利文獻

非專利文獻 1 Medicinal Research Reviews (2006) Vol. 26, No. 3, 310-338；

非專利文獻 2 Trends in Molecular Medicine (2004) Vol.10, No. 6, 283-290；

非專利文獻 3 British Journal of Pharmacology (2005) 146, 769-780；

非專利文獻 4 Trends in Biochemical Sciences (2006) Mar, 31 (3), 164-172；

非專利文獻 5 Journal of Medicinal Chemistry (2005)  
Vol. 48, No. 13, 4212-4215 ;

非專利文獻 6 Journal of Medicinal Chemistry (2006)  
Vol. 49, No. 1, 381-390 ;

非專利文獻 7 Organic & Biomolecular Chemistry  
(2003) Vol. 1, No. 23, 4166-4172 ;

非專利文獻 8 Organic & Biomolecular Chemistry  
(2006) Vol. 4, No. 9, 1723-1729 。

### 【發明內容】

發明之概要

發明所欲解決之課題

三環吡唑并嘧啶衍生物顯示優異之 HSP90 抑制活性，作為醫藥、尤其抗癌劑之利用受到期待。進一步，若藉由改善此等衍生物之溶解性等之物性而提高吸收性，從而提升其有效性，或藉由減少投予量而得以降低其副作用，則醫療上之有用性將進一步提升。

又，用於醫藥品之物質，為得以不發生由於其不純物所導致之預期外的副作用（例如：毒性等）而特別對於高純度有所要求。再加上，醫藥原體在保持其品質之同時，得以長期間保存係屬重要，故發現可長期間保存之高安定性的結晶具有工業上之意義。

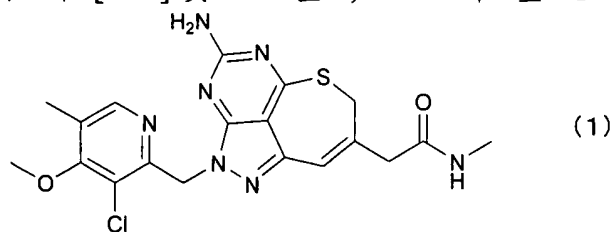
解決課題之手段

本發明人等為提高三環吡唑并嘧啶衍生物之醫療上的有用性，前述三環吡唑并嘧啶衍生物係抑制 HSP90 之 ATPase 活性，並顯示抗腫瘤活性之新穎化合物，針對得

以提升溶解性、純度、安定性等之該衍生物的鹽等，包含其製造戮力進行檢討。其結果發現：相較於三環吡啶并嘧啶衍生物其本身（游離體），溶解性優異之 2 鹽酸鹽及 1 鹽酸鹽；又非僅溶解性優異，且不純物含量少，進一步殘留溶媒之含量亦少，再加上安定性亦優異之三環吡啶并嘧啶衍生物 1 鹽酸鹽。進一步，分別確立了得以確實製造該等鹽之方法而完成本發明。

即，本發明係有關以下 [1] 至 [18]。

[1] 一種下述式 (1) 所表示之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之鹽酸鹽



[2] 一種如 [1] 記載之式 (1) 所表示之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之 2 鹽酸鹽之結晶。

[3] 如 [2] 記載之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54$  埃 ( $\text{\AA}$ )) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，具有第 1 圖所示之 X 射線繞射圖。

[4] 如 [2] 記載之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54 \text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 7.73$ 、 $24.70$ 、 $26.01$ 、及  $27.29$  顯示特徵性波峰。

[5]如[2]或[4]記載之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54\text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 7.73、9.78、12.58、14.36、15.84、16.71、17.17、18.40、19.58、21.31、22.85、23.62、24.13、24.70、26.01、27.29、28.58、29.37、30.65、31.38、33.52、35.25、$  及  $36.87$  顯示主要波峰。

[6]一種如[1]記載之式（1）所表示之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之 1 鹽酸鹽之結晶。

[7]如[6]記載之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54\text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，具有第 2 圖所示之 X 射線繞射圖。

[8]如[6]記載之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54\text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 9.43、12.70、13.03、15.33、16.10、16.84、18.55、20.21、20.89、21.32、22.93、24.73、25.10、25.40、26.10、26.53、26.95、27.60、27.88、28.52、29.63、29.95、31.55、32.13、33.40、34.95、$  及  $38.70$  顯示主要波峰。

[9]如[6]記載之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54\text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，具有第 3 圖所示之 X 射線粉末繞射圖。

[10]如[6]記載之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54\text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 8.07、9.45、13.07、15.39、16.16、16.90、20.83、$

24.29、24.80、28.56、28.85、31.26、32.17、32.87、及34.11 顯示主要波峰。

[11]一種如[1]記載之式(1)所表示之 2-{4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基}-N-甲基乙醯胺之鹽酸鹽之結晶，其係乙醇含量為5000ppm以下。

[12]如[11]記載之結晶，其中鹽酸鹽為1鹽酸鹽。

[13]一種如[1]記載之鹽酸鹽之結晶之製造方法，其特徵為於如[1]記載之式(1)所表示之 2-{4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基}-N-甲基乙醯胺之溶液或懸浮液中，逐滴添加氯化氫溶液。

[14]一種如[2]記載之2鹽酸鹽之結晶之製造方法，其特徵為於如[1]記載之式(1)所表示之 2-{4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基}-N-甲基乙醯胺之溶液或懸浮液中，逐滴添加2當量以上之氯化氫溶液。

[15]一種如[6]記載之1鹽酸鹽之結晶之製造方法，其特徵為於如[1]記載之式(1)所表示之 2-{4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基}-N-甲基乙醯胺之溶液或懸浮液中，逐滴添加1當量以上5當量以下之氯化氫溶液。

[16]一種醫藥，其係含有如[1]記載之鹽酸鹽作為有效成分。

[17]一種抗腫瘤劑，其係含有如[1]記載之鹽酸鹽。

[18]一種醫藥組成物，其係含有如[2]至[12]中任一記載之結晶。

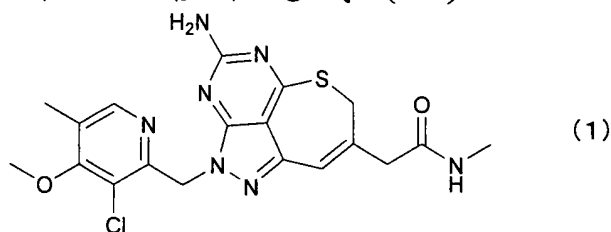
#### 發明之效果

藉由本發明，提供一種具有抑制 HSP90 活性之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之溶解性更為優異的 2 鹽酸鹽及 1 鹽酸鹽。又進一步亦提供一種不純物含量少，且殘留溶媒量亦少，再加上安定性亦優異之 1 鹽酸鹽。本發明之化合物有用於作為抗腫瘤劑。

#### 【實施方式】

本發明之實施形態

本發明係關於一種下述式(1)



所表示之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺(以下，於本說明書中，有時記載作化合物(1))之鹽酸鹽及該鹽酸鹽之結晶。其中，結晶係指其內部構造係由構成原子(或其集團)以三次元良好規則重複而成之固體，而與不具有如此良好規則之內部構造的非晶質固體予以區別。

即使為相同化合物之結晶，由於結晶化條件之不同，雖可能生成具有複數種不同內部構造及物理化學性質的結晶（同質多形），本發明之結晶亦可為此等同質多形之任一種，亦可為 2 種以上之同質多形的混合物。

又，下述所示，作為較佳結晶形態之本案發明之結晶有：僅包含該結晶形態而成者；含有於與其他結晶之混合物中者；含有於與非晶質之混合物中者等，其存在形態不拘。

本發明之結晶可能因放置於大氣中吸收水分而附著有附著水，或因於一般大氣條件下加熱至 25 至 150°C 而形成水合物。進一步，本發明之結晶亦可能附著殘留溶媒，或於溶媒合物中含有結晶化時之溶媒。

本說明書中，雖根據 X 射線粉末繞射之數據表示本發明之結晶，但 X 射線粉末繞射只要係藉由該領域中一般所使用之手法進行測定、分析即可，可藉由例如：實施例所記載之方法而進行。又，一般水合物或脫水物由於結晶水之附著脫去，其晶格常數變化而可能對於 X 射線粉末繞射中之繞射角（ $2\theta$ ）造成變化。又，波峰之強度亦可能因結晶之成長面等之不同（晶癖；crystal habit）等而變化。因此，根據 X 射線粉末繞射之數據表示本發明之結晶時，除了 X 射線粉末繞射中之波峰之繞射角與 X 射線繞射圖一致的結晶之外，得自該等之水合物及脫水物亦包含於本發明之範圍。

本發明之結晶之 1 種較佳形態係化合物（1）之 2 鹽酸鹽之結晶。化合物（1）之 2 鹽酸鹽之結晶係於銅  $K\alpha$

射線（波長  $\lambda = 1.54$  埃（ $\text{\AA}$ ））照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，具有第 1 圖所示之 X 射線繞射圖。又，化合物（1）之 2 鹽酸鹽之結晶係於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54 \text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 7.73$ 、 $24.70$ 、 $26.01$ 、及  $27.29$  具有特徵性波峰。其中，「特徵性波峰」意指於 X 射線粉末繞射圖中，最大波峰強度為 100 時之相對強度 50 以上之波峰。又，本發明之化合物（1）之 2 鹽酸鹽之結晶亦為於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54 \text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 7.73$ 、 $9.78$ 、 $12.58$ 、 $14.36$ 、 $15.84$ 、 $16.71$ 、 $17.17$ 、 $18.40$ 、 $19.58$ 、 $21.31$ 、 $22.85$ 、 $23.62$ 、 $24.13$ 、 $24.70$ 、 $26.01$ 、 $27.29$ 、 $28.58$ 、 $29.37$ 、 $30.65$ 、 $31.38$ 、 $33.52$ 、 $35.25$ 、及  $36.87$  顯示主要波峰之結晶。其中，「主要波峰」意指於 X 射線粉末繞射圖中，最大波峰強度為 100 時之相對強度 15 以上之波峰。

本發明之結晶之另 1 種較佳形態係化合物（1）之 1 鹽酸鹽之結晶。該化合物（1）之 1 鹽酸鹽之結晶中之 1 種形態係於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54 \text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，具有第 2 圖所示之 X 射線繞射圖之結晶。又，本形態之結晶亦為於銅  $K\alpha$  射線（波長  $\lambda = 1.54 \text{\AA}$ ）照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 9.43$ 、 $12.70$ 、 $13.03$ 、 $15.33$ 、 $16.10$ 、 $16.84$ 、 $18.55$ 、 $20.21$ 、 $20.89$ 、 $21.32$ 、 $22.93$ 、 $24.73$ 、 $25.10$ 、 $25.40$ 、 $26.10$ 、 $26.53$ 、 $26.95$ 、 $27.60$ 、 $27.88$ 、 $28.52$ 、 $29.63$ 、 $29.95$ 、 $31.55$ 、 $32.13$ 、 $33.40$ 、 $34.95$ 、及  $38.70$  顯示主要波峰之結晶。

其中，「主要波峰」意指於 X 射線粉末繞射圖中，最大波峰強度為 100 時之相對強度 30 以上之波峰。

本發明之化合物 (1) 之 1 鹽酸鹽之結晶之另 1 種形態係於銅  $K\alpha$  射線 (波長  $\lambda = 1.54\text{\AA}$ ) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，具有第 3 圖所示之 X 射線粉末繞射圖之結晶。又，本形態之結晶亦為於銅  $K\alpha$  射線 (波長  $\lambda = 1.54\text{\AA}$ ) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 8.07$ 、 $9.45$ 、 $13.07$ 、 $15.39$ 、 $16.16$ 、 $16.90$ 、 $20.83$ 、 $24.29$ 、 $24.80$ 、 $28.56$ 、 $28.85$ 、 $31.26$ 、 $32.17$ 、 $32.87$ 、及  $34.11$  顯示主要波峰之結晶。其中，「主要波峰」意指於 X 射線粉末繞射圖中，最大波峰強度為 100 時之相對強度 12 以上之波峰。

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之鹽酸鹽化，一般係藉由於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之溶液或懸浮液中，逐滴添加氯化氫之溶液而進行。

所用溶媒只要某種程度將 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺及氯化氫予以溶解，且不抑制鹽酸鹽化者並無特別限定。作為如此溶媒，可列舉例如：戊烷、己烷、庚烷、辛烷、異辛烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯等之烴類；二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯等之鹵化烴類；

二乙醚、二異丙醚、二丁醚、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二噁烷、甲基環戊醚等之醚類；乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸丁酯、丙酸甲酯、丙酸乙酯等之酯類；丙酮、甲基乙基酮、環戊酮、環己酮等之酮類；乙腈、丙腈等之腈類；N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N,N'-二甲基咪唑啉、六甲基磷酸三胺（hexamethylphosphoramide）等之醯胺類；二甲亞砷等之亞砷類；甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇等之醇類、或水、及此等之混合物等，且較佳為酮類、醇類、水、或此等之混合物，進一步較佳為醇類、水、或此等之混合物，再進一步較佳為甲醇、乙醇、水、或此等之混合物。

又，使 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺為溶液或懸浮液之際所使用之溶媒與氯化氫溶液所使用之溶媒亦可相同、亦可不同。

所使用之氯化氫溶液之濃度雖無特別限制，但一般為大於 0.1mol/L 之飽和溶液、較佳為大於 0.5mol/L 之飽和溶液。

鹽酸鹽化之溫度只要所使用之溶媒不固化雖無特別限制，但一般為 -70°C 至 70°C，較佳為 -20°C 至 50°C。

製造 2 鹽酸鹽時所使用之氯化氫的量，一般只要係用於將 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺予以 2 鹽酸化之必要量以上雖無特別

限定，但一般為 2 當量以上 100 當量以下，較佳為 2 當量以上 20 當量以下，進一步較佳為 2 當量以上 10 當量以下。

製造 1 鹽酸鹽時所使用之氯化氫的量，只要係用於將 2-{ 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氫雜苯并[cd]萘-8-基 }-N-甲基乙醯胺予以 1 鹽酸化之必要量且 2 鹽酸鹽不析出之量以下雖無特別限定，但其量依賴於所使用之溶媒的種類、所使用之溶媒的量、及溫度，一般為 1 當量以上 10 當量以下，較佳為 1 當量以上 5 當量以下，進一步較佳為 1 當量以上 3 當量以下。

製造 2 鹽酸鹽時，亦可添加種晶。添加種晶時，對於添加種晶之時間點雖無特別限制，但一般係於 2 鹽酸鹽成為過飽和之氯化氫濃度附近下添加。氯化氫濃度雖亦因溶媒組成而異，但一般必須添加 2 當量程度以上之氯化氫。對於所使用之種晶的量雖無限制，但一般為 0.000001 當量以上 1 當量以下，較佳為 0.000001 當量以上 0.5 當量以下，進一步較佳為 0.00001 當量以上 0.1 當量以下。

製造 1 鹽酸鹽時，亦可添加欲取得之 1 鹽酸鹽之種晶。添加種晶時，對於添加種晶之時間點雖無特別限制，但一般係於 1 鹽酸鹽成為過飽和之氯化氫濃度附近下添加。氯化氫濃度雖亦因溶媒組成而異，但一般必須添加 1 當量程度以上之氯化氫。對於所使用之種晶的量雖無限制，但一般為 0.0000001 當量以上 1 當量以下，較佳

為 0.000001 當量以上 0.5 當量以下，進一步較佳為 0.00001 當量以上 0.1 當量以下。

製造 1 鹽酸鹽之結晶且具有第 2 圖所示之 X 射線粉末繞射圖的結晶及具有第 3 圖所示之 X 射線粉末繞射圖的結晶，雖可分別藉由例如：下述實施例 3 至 5 所記載之方法及實施例 6 至 33 所記載之方法而進行，但並不限定於此。製造具有第 3 圖所示之 X 射線粉末繞射圖的結晶時，較佳為：反應液中，於鹽酸鹽成為過飽和之氯化氫濃度附近下，將欲添加之氯化氫量以每次少量，且次數分成 2 次至 10 次程度等，階段式將氯化氫濃度予以提高。具有第 3 圖所示之 X 射線粉末繞射圖的結晶之安定性優異，且結晶中之殘留溶媒量，例如：結晶中之殘留乙醇量為低量。結晶中之殘留溶媒量較佳為 6000ppm 以下，更佳為 5000ppm 以下。

本發明之其他形態為一種醫藥，其係含有本發明之鹽酸鹽或結晶作為有效成分；一種抗腫瘤劑，其係含有本發明之鹽酸鹽或結晶。又，係關於一種醫藥組成物，其係含有本發明之鹽酸鹽或結晶。

含有本發明之鹽酸鹽或結晶作為有效成分之醫藥，較佳為提供一種醫藥組成物之形態，其係含有本發明之結晶與 1 種或 2 種以上之藥學上可接受之載體。本發明之醫藥之投予形態並無特別限制，經口或非經口投予雖皆可，但較佳為經口投予。

本發明之醫藥組成物，至少部分含有作為化合物 (I) 之本發明之鹽酸鹽或結晶。該醫藥組成物中，作

為化合物 ( I )，亦可存在本發明之結晶以外之晶形。該醫藥組成物中所含之本案發明之結晶的比例，相對於該醫藥組成物中之化合物 ( I ) 整體，係 0.01 重量%~99.9 重量%之範圍，只要含有例如：0.01 重量%以上、0.05 重量%以上、0.1 重量%以上、0.5 重量%以上、1 重量%以上、2 重量%以上、3 重量%以上、4 重量%以上、5 重量%以上、10 重量%以上、20 重量%以上、30 重量%以上、40 重量%以上、50 重量%以上、60 重量%以上、70 重量%以上、80 重量%以上、90 重量%以上、95 重量%以上、96 重量%以上、97 重量%以上、98 重量%以上、99 重量%以上、99.5 重量%以上、99.6 重量%以上、99.7 重量%以上、99.8 重量%以上或 99.9 重量%以上即可。醫藥組成物中是否含有本案發明之結晶，可藉由本說明書所記載之儀器分析方法（例如：X 射線粉末繞射、熱分析、紅外線吸收光譜等）予以確認。

本發明之鹽酸鹽或結晶可使用作為 HSP90 抑制劑、HSP90 之 ATPase 活性抑制劑、HSP90 與 ATP 之結合抑制劑，而含有本發明之鹽酸鹽或結晶之醫藥，特別較佳為可作為抗癌劑使用。

HSP90 之 ATP 活性，可使用該業者一般所使用之 ATPase 分析予以檢查。例如：HSP90 之 ATPase 活性可於試驗化合物存在下或未存在下，使用 HSP90 重組蛋白質及 ATP 予以檢測。或者，ATPase 分析只要實施例如：Analytical Biochemistry 327, 176-183 (2004) 或 Nature 425, 407-410 (2003) 所記載之方法即可。

HSP90 表現之抑制，可使用該業者一般所使用之北方氏轉法漬 (Northern blotting)、西方氏轉法漬 (Western blotting) 或 ELISA 等予以檢查。例如：自於試驗化合物存在下或未存在下培養之細胞將 mRNA 予以回收、進行北方氏轉法漬，並與試驗化合物未存在下比較，自於試驗化合物存在下培養之細胞所回收之 mRNA 中之 HSP90 mRNA 量減少時，則將該試驗化合物鑑定為抑制 HSP90 表現之化合物。或者，亦可根據例如：Cancer. Res. 65, 6401-6408 (2005) 所記載之方法實施西方氏轉法漬，檢查 HSP90 蛋白質量。

HSP90 與受質蛋白質結合之抑制，可使用例如：該業者一般所使用之免疫沈澱及西方氏轉法漬予以檢查。免疫沈澱及西方氏轉法漬只要實施例如：J. Biol. Chem. 277, 10346-10353 (2002) 所記載之方法即可。

抑制 HSP90 與輔伴侶或親免素類結合之化合物，可使用例如：該業者一般所使用之免疫沈澱及西方氏轉法漬予以檢查。實施例如：Nature 425, 407-410 (2003) 所記載之方法，於試驗化合物存在下或未存在下，檢查 HSP90 與輔伴侶或親免素類之結合即可。

HSP90 與 ATP 結合之抑制，可使用例如：經標記之 ATP 與 HSP90 之結合試驗予以檢查。實施例如：J. Biol. Chem. 272, 18608-18613 (1997) 所記載之方法，於試驗化合物之存在下或未存在下，檢查 HSP90 與經標記之 ATP 的結合即可。

HSP90 之立體構形 ( conformation ) 變化之抑制，可使用例如：利用 bis-ANS( 1,1' -雙( 4-苯胺基-5-萘磺酸 )) 之立體構形分析 ( conformational assay ) 予以檢查。立體構形分析只要實施例如：J. Med. Chem. 47, 3865-3873 ( 2004 ) 所記載之方法即可。

細胞之增殖抑制活性，可使用該業者一般所使用之增殖抑制試驗法予以檢查。細胞之增殖抑制活性，可藉由例如：如下述試驗例 1 所記載，比較於試驗化合物存在下或未存在下之細胞 ( 例如：腫瘤細胞 ) 的增殖程度而實施。增殖程度可使用例如：測定活細胞之試驗系統予以檢查。作為活細胞之測定方法，可列舉例如：[<sup>3</sup>H]-胸苷 ( thymidine ) 攝取 ( uptake ) 試驗、溴化去氧尿苷 ( Bromodeoxyuridine ; BrdU ) 法或 MTT 分析等。

又，活體內 ( in vivo ) 之抗腫瘤活性，可使用該業者一般所使用之抗腫瘤試驗法予以檢查。可藉由例如：將各種腫瘤細胞移植於小鼠、大鼠等，確認移植細胞移入 ( engraft ) 後，將本發明之化合物予以經口投予、靜脈內投予等，並於數日～數星期後，比較藥劑未投予組之腫瘤增殖與化合物投予組之腫瘤增殖，而確認本發明之活體內之抗腫瘤活性。

本發明之鹽酸鹽或結晶，可使用於腫瘤或癌，例如：肺癌、消化道癌、卵巢癌、子宮癌、乳癌、肝癌、頭頸部癌、血癌、腎臟癌、睪丸腫瘤、前列腺癌、多發性骨髓瘤、惡性黑色素瘤等之皮膚癌、肉瘤等之治療。

本發明之鹽酸鹽或結晶因具有 HSP90 抑制作用，可用於對於 HSP90 依賴性上昇之癌症的治療。作為對於 HSP90 依賴性上昇之癌症，可列舉：HSP90 受質蛋白質過量表現之癌症、可見到 HSP90 受質蛋白質之變異的癌症等，更具體而言，雖可列舉例如：Her 2、c-Met、Flt3 等過量表現之癌症或可見到 c-kit、PDGFR、Raf 等之變異的癌症，但不限定於此等。

進一步，由於 HSP90 之下游，存在許多被認為參與癌症之因子群（RAS-MAPK、PI3K、端粒酶等），若將 HSP90 予以抑制，則朝向此等因子之訊息傳送將受到抑制，作為結果，亦將抑制上述因子之活化，故為 HSP90 抑制劑之本發明之鹽酸鹽或結晶，就該觀點而言，亦得以較佳用於各種癌症之治療。

本發明之醫藥組成物，含有本發明之鹽酸鹽或結晶與藥學上可接受之載體，並可作為靜脈內注射、肌肉內注射、皮下注射等之各種注射劑、或藉由經口投予或經皮投予等各種方法予以投予。藥學上可接受之載體意指藥學上可接受之材料（例如：賦形劑、稀釋劑、添加劑、溶媒等），其係參與將本發明之鹽酸鹽或結晶或含有本發明之鹽酸鹽或結晶之組成物，自某器官或臟器運送至其他器官或臟器。

作為製劑之調製方法，可因應投予法選擇適當之製劑（例如：口服劑或注射劑），並以一般所用之各種製劑的調製法加以調製。作為口服劑，可例示例如：錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、錠劑、溶液劑、糖漿劑、

醑劑、乳劑、或油性至水性之懸浮液等。經口投予時，直接為游離體或鹽之形態之任一種均可。水性製劑，可藉由與藥學上可接受之酸形成酸加成物、或成為鈉等之鹼金屬鹽而予以調製。注射劑時，亦可於製劑中使用安定劑、防腐劑或助溶劑等。也可將亦可能含有此等輔助劑等之溶液收納於容器中後，藉由冷凍乾燥等成為作為固形製劑使用時所調製之製劑。又，亦可將一次投予量收納於一個容器中、又亦可將複數次投予量收納於一個容器中。

作為固形製劑，可列舉例如：錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、或錠劑。此等固形製劑亦可與本發明之鹽酸鹽或結晶一併含有藥學上可接受之添加物。作為添加物，可添加例如：填充劑類、增量劑類、螯合劑類、崩解劑類、溶解促進劑類、溼潤劑類或潤滑劑類，並可因應必要選擇此等並加以混合而予以製劑化。

作為液體製劑，可列舉例如：溶液劑、糖漿劑、醑劑、乳劑、或懸浮劑。此等液體製劑亦可與本發明之鹽酸鹽或結晶一併含有藥學上可接受之添加物。作為添加物，可列舉例如：懸浮化劑或乳化劑，並可因應必要選擇此等並加以混合而予以製劑化。

本發明之結晶可與其他抗腫瘤劑併用。例如：抗腫瘤抗生素、抗腫瘤性植物成分、生物反應調節物質（Biological Response Modifier；BRM）、荷爾蒙、維生素、抗腫瘤性抗體、分子標靶藥、及其他抗腫瘤劑等。

更具體而言，作為烷化劑，可列舉例如：氮芥、氮芥 N-環氧化物 (nitrogen mustard N-oxide) 或氮芥苯丁酸 (chlorambucil) 等之烷化劑、卡波醌 (carboquone) 或沙奧特帕 (thiotepa) 等之氮丙啶 (aziridine) 系烷化劑、二溴甘露醇 (dibromomannitol) 或二溴半乳糖醇 (dibromodulcitol) 等之環氧化物系烷化劑、可莫司汀 (carmustine)、環己亞硝 (lomustine)、司莫司汀 (semustine)、鹽酸尼莫司汀 (nimustine hydrochloride)、鏈尿佐菌素 (streptozocin)、氯尿菌素 (chlorozotocin) 或雷莫司汀 (ranimustine) 等之亞硝基尿 (nitrosourea) 系烷化劑、二甲磺酸丁酯 (busulfan)、甲苯磺酸英丙舒凡 (improsulfan tosilate) 或達卡巴仁 (dacarbazine) 等。

作為各種代謝拮抗劑，可列舉例如：6-硫醇嘌呤 (mercaptopurine)、6-硫鳥嘌呤 (thioguanine) 或硫肌苷 (thioinosine) 等之嘌呤代謝拮抗劑、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、替加氟 (tegafur)、替加氟·尿嘧啶、可莫氟 (carmofur)、5'-去氧-5-氟尿苷 (doxifluridine)、溴尿苷 (broxuridine)、阿拉伯糖基胞嘧啶 (cytarabine) 或依諾他濱 (enocitabine) 等之嘧啶代謝拮抗劑、胺甲葉酸 (methotrexate) 或三甲曲沙醛糖酸鹽 (trimetrexate) 等之葉酸代謝拮抗劑等。

作為抗腫瘤性抗生素，可列舉例如：絲裂黴素 C (mitomycin C)、博來黴素 (bleomycin)、丙胺博來黴素 (peplomycin)、道諾黴素 (daunorubicin)、阿柔比星

(aclerubicin)、艾黴素 (doxorubicin)、畢拉魯比辛 (pirarubicin)、THP-阿黴素 (adriamycin)、4'-表艾黴素 (4'-epidoxorubicin) 或泛艾黴素 (epirubicin) 等之蒽環 (anthracycline) 系抗生素抗腫瘤劑、色黴素 A3 (chromomycin A3) 或放射菌素 D (actinomycin D) 等。

作為抗腫瘤性植物成分，可列舉例如：長春花鹼醯胺 (vindesine)、長春花新鹼 (vincristine) 或長春花鹼 (vinblastine) 等之長春花生物鹼 (vinca alkaloid) 類；紫衫醇 (paclitaxel)、剋癌易 (docetaxel) 等之紫衫烷 (taxane) 類；或依妥普賽 (etoposide) 或坦尼坡賽 (teniposide) 等之差向鬼白毒素 (epipodophyllotoxin) 類。

作為 BRM，可列舉例如：腫瘤壞死因子或吲哚美西辛 (indomethacin) 等。

作為荷爾蒙，可列舉例如：氫化皮質酮 (hydrocortisone)、糖皮質素 (dexamethasone)、甲基培尼皮質醇 (methylprednisolone)、培尼皮質醇、去氫差向雄甾酮 (prasterone)、貝皮質醇 (betamethasone)、特安皮質醇 (triamcinolone)、康復龍 (oxymetholone)、南諾龍 (nandrolone)、美替諾龍 (methenolone)、磷雌酚 (fosfestrol)、炔雌醇 (ethinyl estradiol)、氯地孕酮 (chlormadinone) 或美普羅 (medroxyprogesterone) 等。

作為維生素可列舉例如：維生素 C 或維生素 A 等。

作為抗腫瘤性抗體、分子標靶藥，可列舉：賀癌平 (trastuzumab)、莫須瘤 (rituximab)、爾必得舒

( cetuximab )、尼妥珠 ( nimotuzumab )、保髑麗 ( denosumab )、癌思停 ( bevacizumab )、英利昔 ( infliximab )、基利克 ( imatinib mesylate )、艾瑞莎 ( gefitinib )、得舒緩 ( erlotinib )、紓癌特 ( sunitinib )、泰嘉錠 ( lapatinib )、蕾莎瓦 ( sorafenib ) 等。

作為其他抗腫瘤劑，可列舉例如：順鉑 ( cisplatin )、卡鉑定 ( carboplatin )、益樂鉑 ( oxaliplatin )、諾瓦得士 ( Tamoxifen )、喜樹鹼 ( camptothecin )、好克癌 ( ifosfamide )、環磷醯胺 ( cyclophosphamide )、氮芥苯丙胺酸 ( melphalan )、L-天冬醯胺酸酶 ( L-asparaginase )、乙醯格雷酮 ( aceglatone )、西佐喃 ( sizofiran )、必醫你舒 ( Picibanil )、丙卡巴肼 ( procarbazine )、哌泊溴烷 ( pipobroman )、新抑癌素 ( neocarzinostatin )、羥基尿素 ( hydroxyurea )、烏苯美司 ( ubenimex ) 或克速鎮 ( Krestin ) 等。

本發明中亦包含一種癌預防方法及/或治療方法，其特徵為投予鹽酸鹽或結晶。

含有本發明之鹽酸鹽或結晶作為有效成分之醫藥組成物的投予量並無特別限定，雖可因應病患的年齡、體重、症狀等之各種條件予以適當選擇，但較佳為：因應症狀，將有效成分以成人每日 1mg~1000mg，較佳為 5mg~500mg，更佳為 5mg~300mg，進一步更佳為 5mg~100mg，每日投予 1 次~數次，較佳為每日 1 次或 2 次。

成為本發明之結晶之原料之 2-{ 4-胺基-2-[( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3,

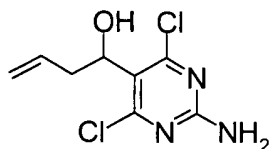
5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基}-N-甲基乙醯胺（游離體）及其鹽，可根據例如以下所述之參考例予以製造。

以下例示實施例並詳細說明本發明。

#### 實施例

（參考例 1）2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺（游離體）之製造

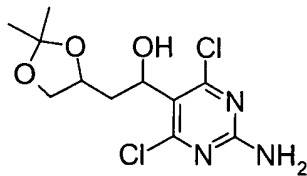
（1）1-（2-胺基-4, 6-二氯嘧啶-5-基）-3-丁烯-1-醇



於包含市售之 2-胺基-4,6-二氯嘧啶-5-羧醛（1.92g）與 N,N-二甲基甲醯胺（20ml）而成的混合物中，添加銅粉（0.23g）與鋅粉（1.31g）後，於室溫下添加碘化鈉（0.15g）與溴丙烯（1.73ml）並攪拌 3 小時。將反應混合物予以矽藻土（celite）過濾，於濾液中添加乙酸乙酯，以 1N 鹽酸、飽和食鹽水之順序洗淨。以無水硫酸鈉將有機層乾燥、濃縮，於殘渣中添加己烷並濾取析出物，而得到作為固體之標題化合物（1.75g）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 2.55-2.69(2H, m), 4.95-5.09(3H, m), 5.37(1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 5.67-5.77(1H, m), 7.42(2H, s) .

（2）1-（2-胺基-4,6-二氯嘧啶-5-基）-2-（2,2-二甲基-[1,3]雙環氧乙烷-4-基）乙烷-1-醇

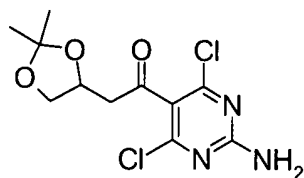


將包含 1-(2-氨基-4,6-二氯嘓啶-5-基)-3-丁烯-1-醇 (57.24g)、N-甲基-N-氧化嗎福啉 (147.6g)、四氫呔喃 (500ml)、丙酮 (500ml)、水 (500ml)、及四氧化鐵 (Osmium tetroxide) (62mg) 而成之混合物於室溫下攪拌 2 天。確認原料消失後，添加飽和硫代硫酸鈉水溶液 (1L)，將反應混合物於減壓下濃縮至約 1.5 L。於殘渣中添加氯化鈉並使之飽和，以四氫呔喃萃取。以無水硫酸鈉將有機層乾燥，過濾後，於減壓下將濾液濃縮並餾去溶媒。於所得到之殘渣中添加 N, N-二甲基甲醯胺 (500ml)、2, 2-二甲氧丙烷 (210ml)、及對甲苯磺酸一水合物 (18.61g)，於室溫攪拌 14 小時。於反應混合物中添加飽和小蘇打 (碳酸氫鈉) 水 (1L) 與水 (1L) 後，以乙酸乙酯萃取。將有機層以水、飽和食鹽水之順序洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。於減壓下將濾液濃縮至約 100ml，於殘渣中添加己烷並濾取析出物，而得到作為固體之標題化合物 (53.88g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 1.22-1.32 (6H, m), 1.72-2.23 (2H, m), 2.50 (1H, s), 3.50 (1H, td,  $J=14.2, 6.9\text{Hz}$ ), 4.22-3.92 (2H, m), 5.06-5.36 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ) .

ESI-MS  $m/z$ : 308 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(3) 1-(2-胺基-4,6-二氯嘓啶-5-基)-2-(2,2-二甲基-[1,3]雙環氧乙烷-4-基)乙烷-1-酮

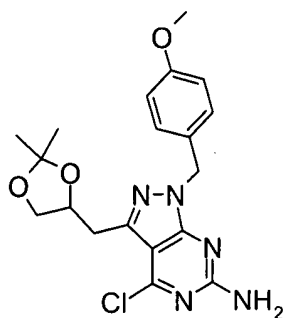


冰浴冷卻下，於包含 1-(2-胺基-4,6-二氯嘓啶-5-基)-2-(2,2-二甲基-[1,3]雙環氧乙烷-4-基)乙烷-1-醇 (74.70g) 與二甲亞砷 (600ml) 而成之混合物中，於室溫下以 15 分鐘將無水乙酸 (149ml) 逐滴添加，並於同溫度下攪拌 18 小時。確認原料消失後，將反應液冰鎮於冰水中，濾取析出之固體，而得到標題化合物 (68.26g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37 (3H, s), 1.42 (3H, s), 2.98-3.06 (1H, m), 3.32-3.40 (1H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 4.25-4.30 (1H, m), 4.57-4.64 (1H, m), 5.72 (2H, s) .

ESI-MS  $m/z$  : 306 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(4) 4-氯-3-[(2,2-二甲基-1,3-雙環氧乙烷-4-基)甲基]-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘓啶-6-胺



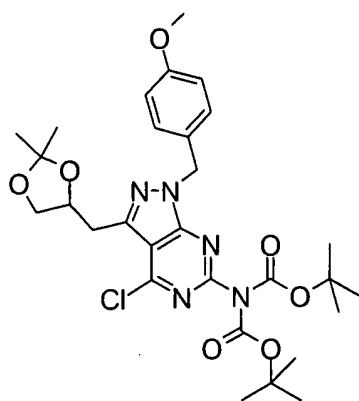
冰浴冷卻下，於包含 1-(2-胺基-4,6-二氯嘓啶-5-基)-2-(2,2-二甲基-[1,3]雙環氧乙烷-4-基)乙烷-1-酮 (61.23g)，根據美國專利 US 2003/18197 號所記載之方

法所製造之(4-甲氧基苄基)-胼鹽酸鹽(41.50g)、及二氯甲烷(600ml)而成之混合物中,以30分鐘添加三乙胺(83.68ml)。緩慢升溫並攪拌17小時後,於反應混合物中添加10%檸檬酸水溶液、以二氯甲烷萃取。於以無水硫酸鈉將有機層乾燥,並於減壓下濃縮所得之殘渣中添加5%檸檬酸水溶液,濾取析出物、以水洗淨,而得到作為固體之標題化合物(73.84g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (3H, s), 1.43 (3H, s), 3.11 (1H, dd,  $J = 14.7, 8.1\text{Hz}$ ), 3.43 (1H, dd,  $J = 14.7, 5.2\text{Hz}$ ), 3.73-3.78 (4H, m), 4.08 (1H, dd,  $J = 8.1, 6.0\text{Hz}$ ), 4.54-4.61 (1H, m), 4.77 (2H, br s), 5.22 (2H, s), 6.83 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ) .

ESI-MS  $m/z$ : 404 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(5) 二-*t*-丁基 { 4-氯-3-[(2,2-二甲基-1,3-雙環氧乙烷-4-基)甲基]-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-基 } 亞胺基二碳酸酯



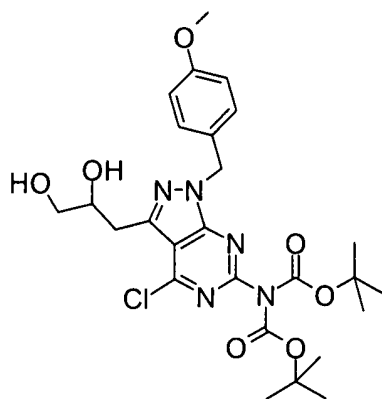
於包含 4-氯-3-[(2,2-二甲基-1,3-雙環氧乙烷-4-基)甲基]-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶-6-胺(72.83g)與四氫呋喃(700ml)而成之混合物中,添加

4-二甲基胺基吡啶(2.20g)與二-t-丁基二碳酸酯(86.59g)後，於室溫下攪拌12小時。藉由將反應混合物過濾後，將於減壓下將濾液濃縮所得到之殘渣以二氧化矽凝膠管柱色層分析(silica gel column chromatography)(乙酸乙酯-己烷)純化，而得到作為非晶質之標題化合物(70.00g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.37 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.44-1.46 (18H, m), 3.21-3.29 (1H, m), 3.48-3.55 (1H, m), 3.74-3.81 (4H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 4.58-4.66 (1H, m), 5.48 (2H, dd,  $J = 17.3, 15.1\text{Hz}$ ), 6.81 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.27-7.30 (2H, m) .

ESI-MS  $m/z$  : 604 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(6) 二-t-丁基[4-氯-3-(2,3-二羥丙基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]亞胺基二碳酸酯



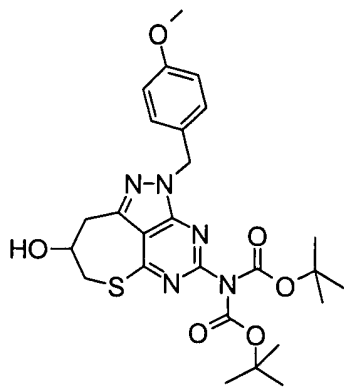
將二-t-丁基{4-氯-3-[(2,2-二甲基-1,3-雙環氧乙烷-4-基)甲基]-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基}亞胺基二碳酸酯(53.85g)溶於乙腈(500ml)中，添加氯化銅(II)二水合物(30.39g)，於室溫下攪

拌 2 小時。於反應液中添加飽和氯化銨水溶液、以乙酸乙酯萃取。以飽和食鹽水將有機層洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮。藉由以二氧化矽凝膠管柱色層分析（乙酸乙酯-己烷）將所得到之殘渣純化，而得到非晶質之標題化合物（37.70g）。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.46 (18H, s), 3.15 (1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 3.23-3.33 (2H, m), 3.62-3.82 (5H, m), 4.26-4.34 (1H, m), 5.49 (2H, t,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 6.82 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25-7.30 (2H, m) .

ESI-MS  $m/z$  : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(7) 二-*t*-丁基 [8-羥基-2-(4-甲氧基苄基)-2,7,8,9-四氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[*cd*]莫-4-基]亞胺基二碳酸酯



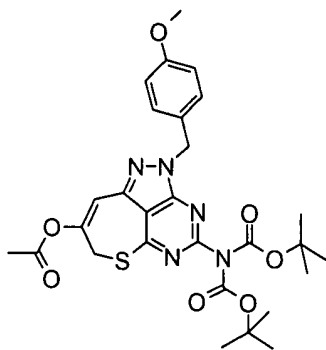
冰浴冷卻下，於包含二-*t*-丁基 [4-氯-3-(2,3-二羥丙基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[3,4-*d*]嘓啶-6-基]亞胺基二碳酸酯 (28.00g)、2,4,6-三甲吡啶 (16.53ml)、及脫水二氯甲烷 (400ml) 而成之混合物中，逐滴添加添加甲烷磺醯氯 (4.23ml) 後，於 4°C 下攪拌 15 小時。於反應混合物中添加 10% 檸檬酸水溶液，以二氯甲烷萃

取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮。將所得到之殘渣溶解於 N,N-二甲基甲醯胺 (300ml)，於冰浴冷卻下，添加硫氫化鈉一水合物 (5.52g) 後，於室溫下攪拌 1.5 小時。於反應混合物中添加碳酸鉀 (10.29mg)，於 50°C 下加熱並進一步攪拌 5 小時。於反應混合物中添加乙酸乙酯，以 10% 檸檬酸水溶液、飽和食鹽水之順序洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮，以二氧化矽凝膠管柱色層分析 (乙酸乙酯-己烷) 將所得到之殘渣純化，而得到做為固體之標題化合物 (20.59g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.45 (18H, s), 2.39 (1H, br s), 3.29-3.51 (4H, m), 4.58 (1H, br s), 3.76 (3H, s), 5.42-5.49 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) .

ESI-MS  $m/z$  : 544 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(8) 4-[雙(t-丁氧羰基)胺基]-2-(4-甲氧基苄基)-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基乙酸酯



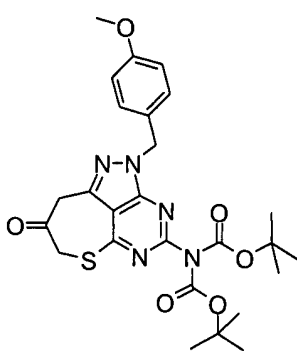
於氮氣氛圍下，於包含二-t-丁基[8-羥基-2-(4-甲氧基苄基)-2,7,8,9-四氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萹-4-基]亞胺基二碳酸酯 (8.17g)、二甲亞砷 (74ml)、

及吡啶 (12ml) 而成之混合物中將無水乙酸 (14ml) 於冰冷下逐滴添加，攪拌 30 分鐘後，於室溫下攪拌 15 小時。確認原料消失後，將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以無水硫酸鈉乾燥、於減壓下濃縮。以二氧化矽凝膠管柱色層分析 (乙酸乙酯-己烷) 將所得到之殘渣純化，而得到作為非晶質之標題化合物 (6.15g)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (18H, s), 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.88 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz) .

ESI-MS  $m/z$ : 584 (M+H)<sup>+</sup>.

(9) 二-t-丁基 [2-(4-甲氧基苄基)-8-側氧-2,7,8,9-四氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氫雜苯并[cd]萘-4-基]亞胺基二碳酸酯

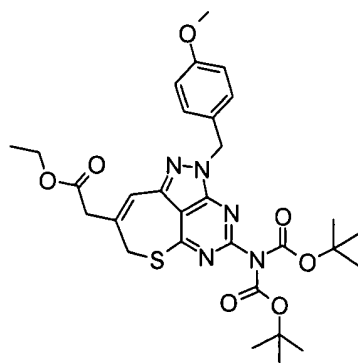


冰浴冷卻下，將 4-[雙(t-丁氧羰基)胺基]-2-(4-甲氧基苄基)-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氫雜苯并[cd]萘-8-基乙酸酯 (6.15g)、甲醇 (200ml)、及碳酸鉀 (0.73g) 之混合物攪拌 1.5 小時。確認原料消失後，於反應混合物中添加飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥，於減壓下濃縮而得到作為非晶質之標題化合物 (5.70g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.46 ( 18H, s ) , 3.84 ( 2H, s ) ,  
3.77 ( 3H, s ) , 4.23 ( 2H, s ) , 5.48 ( 2H, s ) , 6.83 ( 2H,  
d,  $J=8.6\text{Hz}$  ) , 7.32 ( 2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$  ) .

ESI-MS  $m/z$  : 542 (  $\text{M}+\text{H}$  )  $^+$ .

( 10 ) 乙基 { 4-[雙 ( t-丁氧羰基 ) 胺基]-2-( 4-甲氧基  
基苄基 ) -2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氫雜苯并[cd]萹  
-8-基 } 乙酸酯

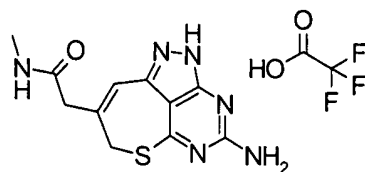


將包含二-t-丁基 [2-( 4-甲氧基苄基 )-8-側氧-2, 7, 8,  
9-四氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氫雜苯并[cd]萹-4-基]亞胺基  
二碳酸酯 ( 5.19g )、乙基 ( 三苯基磷烷 ) 乙酸酯 ( 3.51g )、  
及甲苯 ( 300ml ) 而成之混合物於  $65^\circ\text{C}$  下攪拌 13 小時。  
藉由將反應混合物於減壓下濃縮，將殘渣以二氧化矽凝  
膠管柱色層分析 ( 乙酸乙酯-己烷 ) 純化，而得到非晶質  
之標題化合物 ( 3.78g )。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.29 ( 3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$  ) , 1.69-1.77  
( 1H, m ) , 2.37-2.40 ( 1H, m ) , 2.46-2.52 ( 1H, m ) ,  
2.68-2.71 ( 2H, m ) , 4.20 ( 2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$  ) , 5.10-5.13  
( 1H, m ) , 5.20 ( 2H, br s ) .

ESI-MS  $m/z$  : 612 (  $\text{M}+\text{H}$  )  $^+$ .

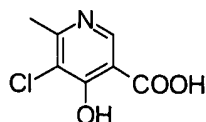
(11) 2-(4-胺基-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基)-N-甲基乙醯胺三氟乙酸鹽



將乙基 { 4-[雙 (t-丁氧羰基) 胺基]-2-(4-甲氧基苄基)-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基 } 乙酸酯 (2.2g) 溶解於 40% 甲基胺 / 甲醇溶液 (40ml), 於室溫下攪拌 2 小時。以 LC-MS 確認反應終結、減壓餾去溶媒。於所得到之殘渣中添加茴香醚 (anisole) (2ml) 與三氟乙酸 (40ml), 於 65°C 下攪拌 15 小時。將反應液於減壓下濃縮, 於殘渣中添加異丙醚-醚混合液、濾取析出物, 而得到做為固體之標題化合物 (1.53g)。

ESI-MS  $m/z$ : 277 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(12) 5-氯-4-羥基-6-甲基菸酸 (nicotinic acid)

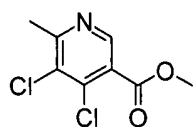


將市售之 4-羥基-6-甲基-菸酸 (300mg) 懸浮於乙腈 3ml, 添加 N-氯丁二醯亞胺 (380mg), 於室溫下攪拌 30 分鐘後, 加熱回流 45 分鐘。確認原料消失後, 將反應液予以冰冷、濾取析出物而得到作為固體之標題化合物 (324mg)。

<sup>1</sup>H-NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$ : 2.56 (3H, s), 8.50 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 188 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

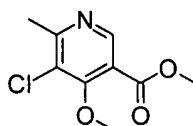
(13) 4,5-二氯-6-甲基菸酸甲酯



於 5-氯-4-羥基-6-甲基菸酸 (320mg) 中添加磷醯氯 (phosphorus oxychloride) (1.13ml), 加熱回流 2 小時。將反應液減壓濃縮, 於殘渣中冰冷下逐滴添加甲醇 (3ml), 於室溫下攪拌 30 分鐘後, 予以減壓濃縮。冰冷下於殘渣中添加飽和小蘇打水, 以乙酸乙酯萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 餾去溶媒而得到做為固體之標題化合物的粗體 (436mg)。

ESI-MS  $m/z$ : 220 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(14) 5-氯-4-甲氧基-6-甲基菸酸甲酯

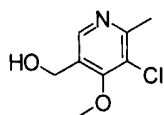


將粗 4,5-二氯-6-甲基菸酸甲酯 (380mg) 溶解於甲醇 3ml, 於氮氣氣流下、於冰冷下添加甲醇鈉 (120mg)。緩慢升溫至室溫、攪拌 18 小時。確認原料消失後, 冰冷下, 添加飽和氯化銨水溶液, 以氯仿萃取, 將有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 餾去溶媒並以二氧化矽凝膠管柱色層分析 (乙酸乙酯-己烷) 純化而得到做為固體之標題化合物 (210mg)。

<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.67 (3H, s), 3.95 (4H, s), 4.00 (3H, s), 8.76 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 216 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

(15) (5-氯-4-甲氧基-6-甲吡啶-3-基) 甲醇

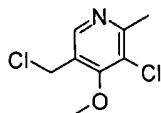


將 5-氯-4-甲氧基-6-甲基菸酸甲酯 (1.0g) 溶解於甲醇 30ml 中，添加硼氫化鈉 (1.75g)，加熱回流 1 小時。冰冷下，添加飽和氯化銨水溶液、以氯仿萃取 3 次，將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，餾去溶媒而得到作為油狀物質之標題化合物 (0.92g)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.63 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.71 (2H, br s), 8.33 (1H, s)

ESI-MS  $m/z$  : 188 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(16) 3-氯-5-(氯甲基)-4-甲氧基-2-甲吡啶

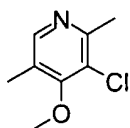


將 (5-氯-4-甲氧基-6-甲吡啶-3-基) 甲醇 (520mg) 溶解於氯仿 20ml，冰冷下，添加亞硫醯氯 (0.38ml)，同溫度下攪拌 3 小時。將反應液濃縮、添加乙酸乙酯，以飽和小蘇打水、水、飽和食鹽水之順序洗淨，將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，餾去溶媒並以二氧化矽凝膠管柱色層分析 (乙酸乙酯-己烷) 純化，而得到作為油狀物質之標題化合物 (550mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.64 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.61 (2H, s), 8.35 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$  : 206 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(17) 3-氯-4-甲氧基-2,5-二甲吡啶

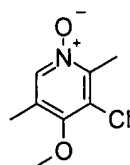


將 3-氯-5-(氯甲基)-4-甲氧基-2-甲吡啶 (550mg) 溶解於甲醇 10ml 中，添加 10% 鈀碳 (50mg)，冰冷下，進行 3 小時常壓直接氫化。濾去觸媒、減壓下餾去甲醇。以氯仿萃取，將有機層以飽和小蘇打水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥後，餾去溶媒並以二氧化矽凝膠管柱色層分析 (乙酸乙酯-己烷) 純化，而得到作為油狀物質之標題化合物 (365mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.25 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.89 (3H, s), 8.16 (1H, s) .

ESI-MS  $m/z$  : 172 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(18) 3-氯-4-甲氧基-2,5-二甲吡啶 1-氧化物

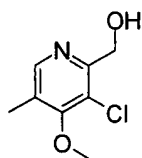


將 3-氯-4-甲氧基-2,5-二甲吡啶 (181mg) 溶解於二氯甲烷 5ml 中，添加過氧化尿素 (169mg) 與苯二甲酸酐 (219mg)。於室溫下攪拌 2.5 小時。於冰冷下添加飽和硫代硫酸鈉水溶液，以氯仿稀釋，將水層以氯仿萃取 2 次。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，餾去溶媒而得到作為固體之標題化合物 (181mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.24 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.87 (3H, s), 8.07 (1H, s) .

ESI-MS  $m/z$  : 188 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(19) (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲醇

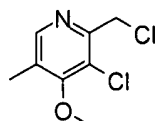


將 3-氯-4-甲氧基-2,5-二甲吡啶 1-氧化物 (530mg) 懸浮於二氯甲烷 15ml 中，於冰冷下添加無水三氟乙酸 (0.39ml)，於室溫下攪拌 3 小時。以氯仿稀釋並以飽和小蘇打水洗淨，將水層以氯仿萃取。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，餾去溶媒而得到作為油狀物質之標題化合物 (521mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.29 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.29 (1H, br s), 4.72-4.74 (2H, m), 8.26 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$  : 188 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(20) 3-氯-2-(氯甲基)-4-甲氧基-5-甲吡啶鹽酸鹽  
HCl

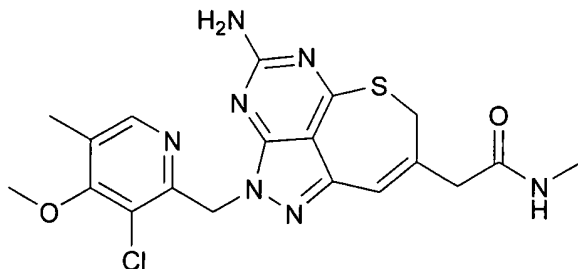


將 (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲醇 (530mg) 溶解於氯仿 20ml 中，冰冷下，逐滴添加亞硫醯氯 (1.03ml)，於室溫下攪拌 3 小時。將反應液濃縮、藉由醚-己烷之混合溶媒洗淨而得到作為固體之標題化合物 (410mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.47 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.09 (2H, s), 8.54 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$  : 206 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

(21) 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺



於 2- ( 4-胺基-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 ) -N-甲基乙醯胺三氟乙酸鹽 ( 28mg )、3-氯-2-(氯甲基)-4-甲氧基-5-甲吡啶鹽酸鹽 ( 36mg )、及碳酸鉀 ( 69mg ) 中添加二甲基甲醯胺 ( 1ml )，於 60°C 下攪拌 2 小時 30 分。濾去不溶物後，於氮氣氣流下將溶媒餾去。藉由將所得到之殘渣溶解於二甲亞砷 ( 1ml ) 中並以逆相充填 ( reversed phase packing ) 高效液相層析 ( HPLC ) 純化、減壓餾去溶媒而得到作為固體之標題化合物 ( 27.0mg )。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 2.24 ( 4H, s ) , 2.82 ( 3H, d,  $J=4.9\text{Hz}$  ) , 3.27 ( 2H, s ) , 3.80 ( 2H, s ) , 3.91 ( 3H, s ) , 5.21 ( 2H, s ) , 5.65 ( 2H, s ) , 5.87 ( 1H, s ) , 6.70 ( 1H, s ) , 8.16 ( 1H, s ) .

ESI-MS  $m/z$  : 446 (  $\text{M}+\text{H}$  )  $^+$ .

( 實施例 1 )

2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 2 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萸-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 1.034g、2.243mmol ) 中添加乙醇 ( 29.3ml )、水 ( 0.74ml ) 並於 25°C 下攪拌。添加 2M 鹽酸 / 乙醇 ( 6.73ml、13.46mmol ) 並攪拌 3 小時 45 分。過濾析出結晶，以乙醇 ( 5ml ) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 1 小時而得到標題化合物 ( 1.118g、2.155mmol )。產率 96%。

( 實施例 2 )

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萸-8-基 } -N-甲基乙醯胺 2 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萸-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 493.48mg、1.11mmol ) 之丙酮 ( 30ml ) 懸浮液中並於室溫下，攪拌同時逐滴添加 3M 鹽酸 ( 369.6ml )，進一步攪拌 12 小時。濾去所得到之結晶，以丙酮洗淨後，減壓下，於 25°C 下乾燥 3 小時乾燥，而得到標題化合物 ( 531.01mg、1.02mmol )。產率 92%。

( 實施例 3 )

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萸-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萸-8-

基}-N-甲基乙醯胺(5446.6mg、11.6mmol)之乙醇(200ml)懸浮液中，攪拌同時於25°C下逐滴添加3M鹽酸(9.2ml、27.8mmol)、攪拌3.5小時。濾去所得到之結晶，以乙醇(50ml)洗淨後，減壓下、於40°C下乾燥14小時，而得到標題化合物(5436.1mg、116.mmol)。產率99%。

(實施例4)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺(3.53kg、7.74mol)之乙醇(123L)懸浮液中，攪拌同時於21至22°C下、以30分鐘逐滴添加將36.2%濃鹽酸(1.75kg、17.4mol)以水(4.5L)稀釋所調製之3M鹽酸、攪拌4小時。濾去所得到之結晶，以乙醇(17.6L)洗淨後，於減壓下40°C下乾燥17小時而得到標題化合物(3.50kg、7.2mol)。產率93%。

(實施例5)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺(306mg、0.686mmol)之乙醇(10.7ml)懸浮液中，於25°C下、攪拌同時添加3M鹽酸(0.527ml、

1.58mmol) 並攪拌 4 小時。濾去所得到之結晶，以乙醇 (1.5ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 1 小時而得到標題化合物 (295mg、0.612mmol)。產率 89%。

(實施例 6)

2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 (527.5mg、1.18mmol) 之乙醇 (30ml) 懸浮液中，攪拌同時，於室溫下分 2 次逐滴添加 3M 鹽酸 (0.393ml、1.18mmol)，其後攪拌 1 小時。濾去所得到之結晶，以乙醇 (6ml) 洗淨後，減壓下、於 40°C 下乾燥 30 分鐘，而得到標題化合物 (525.3mg、1.09mmol)。產率 92%。

(實施例 7)

2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 (2.044g, 4.584mmol) 中添加乙醇 (70ml) 並於 23°C 下攪拌，添加 1.5M 鹽酸 (3.59ml、5.39mmol) 並攪拌 4 小時。過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 1 小時而得到標題化合物 (1.893g, 3.924mmol)。產率 86%。

## (實施例 8)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氫雜苯并 [cd] 萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氫雜苯并 [cd] 萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 72ml ) 並於 23°C 下攪拌，添加 1.87M 鹽酸 ( 0.720ml、1.346mmol )、作為種晶之 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氫雜苯并 [cd] 萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽並攪拌 30 分鐘。添加 3.28M 鹽酸 ( 0.273ml、0.897mmol )、攪拌 8 分鐘，將此操作進一步重複 8 次。添加 3.28M 鹽酸 ( 0.137ml、0.449mmol )，攪拌 4 小時。過濾析出結晶，以乙醇 ( 10ml ) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 1 小時而得到標題化合物 ( 2.057g、4.264mmol )。產率 95%。

## (實施例 9)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氫雜苯并 [cd] 萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氫雜苯并 [cd] 萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 72ml ) 並於 24°C 下攪拌，添加 1M 鹽酸 ( 2.691ml、2.691mmol )、作為種晶之 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧

基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基}-N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽並攪拌 30 分鐘。添加 9M 鹽酸 (0.100ml、0.897mmol) 並攪拌 10 分鐘，將此操作進一步重複 8 次，攪拌 4 小時。過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 1 小時而得到標題化合物 (2.044g、4.237mmol)。產率 95%。

(實施例 10)

2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 (2.068g、4.485mmol) 中添加乙醇 (72ml) 並於 24°C 下攪拌，添加 1M 鹽酸 (1.346ml、1.346mmol)、作為種晶之 2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽並攪拌 30 分鐘。添加 1M 鹽酸 (0.897ml、0.897mmol) 並攪拌 8 分鐘、將此操作進一步重複 3 次。添加 1M 鹽酸 (0.449ml、0.449mmol)，攪拌 2 小時 30 分鐘。添加 9M 鹽酸 (0.100ml、0.897mmol) 並攪拌 1 小時 30 分鐘，添加 9M 鹽酸 (0.050ml、0.449mmol) 並攪拌 1 小時。過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 (1.742g、3.611mmol)。產率 81%。

## (實施例 11)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 20.00g、44.85mmol ) 中添加乙醇 ( 700ml ) 並於 24°C 下攪拌，添加 1M 鹽酸 ( 13.46ml、13.46mmol )、作為種晶之 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽並攪拌 30 分鐘。以 9 分鐘逐滴添加 1M 鹽酸 ( 8.97ml、8.97mmol )、將此操作進一步重複 3 次。添加 1M 鹽酸 ( 4.49ml、4.49mmol )，攪拌 1 小時。添加 9M 鹽酸 ( 1.00ml、8.97mmol ) 並攪拌 1 小時 50 分鐘。過濾析出結晶，以乙醇 ( 100ml ) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 1 小時而得到標題化合物 ( 18.95g、39.28mmol )。產率 88%。

## (實施例 12)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 80.00g, 173.48mmol ) 中添加乙醇 ( 2800ml ) 並於 20°C 下攪拌，添加 1M 鹽酸 ( 52.06ml、

52.06mmol)、作為種晶之 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽並攪拌 30 分鐘。以 8 分鐘逐滴添加 1M 鹽酸 ( 34.69ml、34.69mmol ) 後攪拌 4 分鐘，將此操作進一步重複 3 次。以 5 分鐘逐滴添加 1M 鹽酸 ( 17.37ml、17.37mmol ) 後攪拌 4 分鐘。以 5 分鐘逐滴添加 9M 鹽酸 ( 3.87ml、34.83mmol ) 後攪拌 2 小時 40 分。過濾析出結晶，以乙醇 ( 400ml ) 洗淨後，於減壓下室溫下乾燥 30 分鐘、40°C 下乾燥 2 小時 30 分而得到標題化合物 ( 68.9g、142.8mmol )。產率 82%。  
( 實施例 13 )

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 72ml ) 並於 24°C 下攪拌，添加 1M 鹽酸 ( 1.346ml、1.346mmol ) 並攪拌 30 分鐘。以 5 分鐘添加 1M 鹽酸 ( 0.897ml、0.897mmol ) 後攪拌 5 分鐘，將此操作進一步重複 3 次。添加 1M 鹽酸 ( 0.449ml、0.449mmol )、攪拌 30 分鐘。添加濃鹽酸 ( 0.299ml、3.588mmol ) 攪拌 4 小時。過濾析出結晶，以乙醇 ( 10ml ) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 ( 1.942g、4.026mmol )。產率 90%。

( 實施例 14 )

2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 72ml ) 並於 23°C 下攪拌，添加 1M 鹽酸 ( 1.346ml、1.346mmol ) 並攪拌 25 分鐘。以 4 分鐘添加 1M 鹽酸 ( 0.897ml、0.897mmol ) 後攪拌 6 分鐘，將此操作進一步重複 3 次。添加 1M 鹽酸 ( 0.449ml、0.449mmol )、攪拌 30 分鐘。添加濃鹽酸 ( 0.299ml、3.588mmol ) 並攪拌 1 小時。以 1 小時冷卻至 2°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇 ( 10ml ) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 ( 2.011g、4.169mmol )。產率 93%。

( 實施例 15 )

2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 72ml )、水 ( 3.052ml ) 並於 23°C 下攪拌。以 2 分鐘添加濃鹽酸 ( 0.045ml、0.54mmol ) 後攪拌 10 分鐘，將此操作進一步重複 9 次。攪拌 30 分鐘後，添加濃鹽酸

(0.299ml、3.588mmol) 並攪拌 4 小時。過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40℃ 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 (2.022g、4.192mmol)。產率 94%。

(實施例 16)

2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基 } -N-甲基乙醯胺 (2.068g、4.485mmol) 中添加乙醇 (36ml)、水 (3.052ml) 並於 25℃ 下攪拌。以 1 分鐘添加濃鹽酸 (0.045ml、0.54mmol) 後攪拌 9 分鐘，將此操作進一步重複 9 次。攪拌 30 分鐘後，添加濃鹽酸 (0.299ml、3.588mmol)，以 45 分鐘添加乙醇 (36ml) 後攪拌 4 小時。過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40℃ 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 (2.020g、4.187mmol)。產率 93%。

(實施例 17)

2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萸-8-基 } -N-甲基乙醯胺 (2.068g、4.485mmol) 中添加乙醇 (72ml) 並於 24℃ 下攪拌，添加 1M 鹽酸 (1.346ml、

1.346mmol) 並攪拌 25 分鐘。以 4 分鐘添加 1M 鹽酸 (0.897ml、0.897mmol) 後攪拌 7 分鐘，將此操作進一步重複 3 次。添加濃鹽酸 (0.037ml、0.444mmol)，攪拌 30 分鐘。以 8 分鐘添加濃鹽酸 (0.374ml、4.488mmol) 並攪拌 1 小時 20 分鐘。以 1 小時冷卻至 8°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 (2.026g、4.200mmol)。產率 94%。

(實施例 18)

2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 (2.068g、4.485mmol) 中添加乙醇 (72ml) 並於 24°C 下攪拌，添加 1M 鹽酸 (1.346ml、1.346mmol) 並攪拌 25 分鐘。以 4 分鐘添加 1M 鹽酸 (0.897ml、0.897mmol) 後攪拌 7 分鐘，將此操作進一步重複 2 次。以 1 分鐘添加濃鹽酸 (0.037ml、0.444mmol) 後並攪拌 9 分鐘，將此操作進一步重複 2 次後，攪拌 30 分鐘。添加濃鹽酸 (0.374ml、4.488mmol)，攪拌 1 小時。以 1 小時冷卻至 10°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 (2.048g、4.246mmol)。產率 95%。

## (實施例 19)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 72ml ) 並於 24°C 下攪拌，添加 1.2M 鹽酸 ( 1.346ml、1.615mmol ) 並攪拌 25 分鐘。以 5 分鐘添加 1.2M 鹽酸 ( 0.897ml、1.076mmol ) 後攪拌 5 分鐘，將此操作進一步重複 2 次。以 1 分鐘添加濃鹽酸 ( 0.037ml、0.444mmol ) 後攪拌 9 分鐘，將此操作進一步重複 2 次後，攪拌 30 分鐘。添加濃鹽酸 ( 0.374ml、4.488mmol )，攪拌 1 小時。以 1 小時冷卻至 10°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇 ( 10ml ) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 ( 2.050g、4.250mmol )。產率 95%。

## (實施例 20)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 41ml ) 並於 23°C 下攪拌，添加 1.8M 鹽酸 ( 0.748ml、1.346mmol ) 並攪拌 27 分鐘。以 5 分鐘添加 1.8M 鹽酸

(0.498ml、0.896mmol) 後攪拌 5 分鐘，將此操作進一步重複 3 次。添加 1.8M 鹽酸 (0.249ml、0.448mmol)，攪拌 30 分鐘。添加濃鹽酸 (0.299ml、3.588mmol) 並攪拌 1 小時。以 50 分鐘冷卻至 3°C，2 小時 20 分後過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 (2.070g, 4.291mmol)。產率 96%。

(實施例 21)

2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ (3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 (2.068g、4.485mmol) 中添加乙醇 (51ml) 並於 23°C 下攪拌，添加 1.4M 鹽酸 (0.961ml、1.345mmol) 並攪拌 26 分鐘。以 4 分鐘添加 1.4M 鹽酸 (0.641ml、0.897mmol) 後攪拌 6 分鐘，將此操作進一步重複 3 次。添加 1.4M 鹽酸 (0.320ml、0.448mmol)、攪拌 30 分鐘。添加濃鹽酸 (0.299ml、3.588mmol) 並攪拌 1 小時。以 50 分鐘冷卻至 2°C，2 小時 30 分後過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 (2.048g、4.246mmol)。產率 95%。

(實施例 22)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 72ml ) 並於 25°C 下攪拌，以 1 小時添加 1M 鹽酸 ( 4.037ml、4.037mmol )。進一步以 30 分鐘添加濃鹽酸 ( 0.111ml、1.332mmol ) 後攪拌 30 分鐘。以 6 分鐘添加濃鹽酸 ( 0.374ml、4.488mmol )，攪拌 1 小時。以 1 小時冷卻至 5°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇 ( 10ml ) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 ( 2.037g、4.223mmol )。產率 94%。

(實施例 23)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 72ml ) 並於 26°C 下攪拌，以 15 分鐘添加 1M 鹽酸 ( 4.037ml、4.037mmol )。進一步以 30 分鐘添加濃鹽酸 ( 0.111ml、1.332mmol ) 後攪拌 30 分鐘。以 7 分鐘添加濃鹽酸 ( 0.374ml、4.488mmol )，攪拌 1 小時。以 1 小時

冷卻至 5°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇（10ml）洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物（2.037g、4.223mmol）。產率 94%。

（實施例 24）

2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺（2.068g、4.485mmol）中添加乙醇（72ml）並於 26°C 下攪拌，以 1 小時添加 1M 鹽酸（4.037ml、4.037mmol）。進一步以 5 分鐘添加濃鹽酸（0.111ml、1.332mmol）後攪拌 30 分鐘。以 6 分鐘添加濃鹽酸（0.374ml、4.488mmol），攪拌 1 小時。以 1 小時冷卻至 5°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇（10ml）洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物（2.042g、4.233mmol）。產率 94%。

（實施例 25）

2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萹-8-基 } -N-甲基乙醯胺（2.068g、4.485mmol）中添加乙醇（72ml）並於 26°C 下攪拌，以 1 小時添加 1M 鹽酸

(4.037ml、4.037mmol)。進一步以 30 分鐘添加濃鹽酸 (0.111ml、1.332mmol) 後攪拌 30 分鐘。以 6 分鐘添加濃鹽酸 (0.374ml、4.488mmol)，攪拌 30 分鐘。以 30 分鐘冷卻至 6°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 (2.040g、4.229mmol)。產率 94%。

(實施例 26)

2- { 4-胺基 -2-[ (3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基 -2-[ (3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 (2.068g、4.485mmol) 中添加乙醇 (72ml) 並於 26°C 下攪拌，以 1 小時添加 1M 鹽酸 (4.037ml、4.037mmol)。進一步以 30 分鐘添加濃鹽酸 (0.111ml、1.332mmol) 後，以 6 分鐘添加濃鹽酸 (0.374ml、4.488mmol)，攪拌 1 小時。以 1 小時冷卻至 5°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇 (10ml) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物 (2.039g、4.227mmol)。產率 94%。

(實施例 27)

2- { 4-胺基 -2-[ (3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 5.252g、11.21mmol ) 中 添 加 乙 醇 ( 180ml ) 並 於 26℃ 下 攪 拌 ， 以 1 小 時 添 加 1M 鹽 酸 ( 10.09ml、10.09mmol ) 。 進 一 步 以 30 分 鐘 添 加 濃 鹽 酸 ( 0.280ml、3.360mmol ) 後 攪 拌 30 分 鐘 。 以 7 分 鐘 添 加 濃 鹽 酸 ( 0.934ml、11.21mmol ) ， 攪 拌 1 小 時 。 以 1 小 時 冷 卻 至 5℃ ， 20 小 時 後 過 濾 析 出 結 晶 ， 以 乙 醇 ( 25ml ) 洗 淨 後 ， 於 減 壓 下 40℃ 下 乾 燥 1 小 時 而 得 到 標 題 化 合 物 ( 5.145g、10.67mmol ) 。 產 率 95% 。

( 實 施 例 28 )

2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 1.07kg、2.28mol ) 中 添 加 乙 醇 ( 36.7L ) 並 於 25℃ 下 攪 拌 ， 以 55 分 鐘 添 加 1M 鹽 酸 ( 2.06L、2.06mol ) 。 進 一 步 以 33 分 鐘 添 加 濃 鹽 酸 ( 57ml、0.68mol ) 後 攪 拌 30 分 鐘 。 以 11 分 鐘 添 加 濃 鹽 酸 ( 191ml、2.29mol ) ， 攪 拌 1 小 時 。 以 76 分 鐘 冷 卻 至 5℃ ， 22 小 時 後 過 濾 析 出 結 晶 ， 以 乙 醇 ( 5L ) 洗 淨 後 ， 於 減 壓 下 40℃ 下 乾 燥 18 小 時 而 得 到 標 題 化 合 物 ( 1.05kg、2.18mol ) 。 產 率 95% 。

## (實施例 29)

2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 1.07kg、2.28mol ) 中添加乙醇 ( 36.7L ) 並於 24°C 下攪拌，以 68 分鐘添加 1M 鹽酸 ( 2.06L、2.06mol )。進一步以 34 分鐘添加濃鹽酸 ( 57ml、0.68mol ) 後攪拌 30 分鐘。以 9 分鐘添加濃鹽酸 ( 191ml、2.29mol )，攪拌 1 小時。以 76 分鐘冷卻至 5°C，22 小時 30 分鐘後過濾析出結晶，以乙醇 ( 5L ) 洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 18 小時而得到標題化合物 ( 1.05kg、2.18mol )。產率 95%。

## (實施例 30)

2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基 -2-[ ( 3-氯 -4-甲氧基 -5-甲吡啶 -2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫 -6-硫雜 -1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘 -8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 2.068g、4.485mmol ) 中添加乙醇 ( 72ml ) 並於 30°C 下攪拌，以 1 小時添加 1M 鹽酸 ( 4.037ml、4.037mmol )。進一步以 30 分鐘添加濃鹽酸 ( 0.111ml、1.332mmol ) 後攪拌 30 分鐘。以 6 分鐘添加濃鹽酸 ( 0.374ml、4.488mmol )，攪拌 1 小時。以 74 分

鐘冷卻至 5°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇（10ml）洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物（2.031g、4.210mmol）。產率 94%。

（實施例 31）

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺（2.068g、4.485mmol）中添加乙醇（72ml）並於 20°C 下攪拌，以 1 小時添加 1M 鹽酸（4.037ml、4.037mmol）。進一步以 30 分鐘添加濃鹽酸（0.111ml、1.332mmol）後攪拌 30 分鐘。以 5 分鐘添加濃鹽酸（0.374ml、4.488mmol），攪拌 1 小時。以 46 分鐘冷卻至 4°C，2 小時後過濾析出結晶，以乙醇（10ml）洗淨後，於減壓下 40°C 下乾燥 30 分鐘而得到標題化合物（2.043g、4.235mmol）。產率 94%。

（實施例 32）

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺（3.00g、6.40mmol）中添加乙醇（100.5ml）及水（3.975ml）並於 25°C 下攪拌，添加將

濃鹽酸(1.0ml)稀釋於乙醇(19.0ml)中所調製之0.585M氯化氫之水溶液-乙醇溶液(3.28ml、1.92mmol)。於同溫度下添加種晶(0.3mg)後，以2小時逐滴添加0.585M氯化氫之水溶液-乙醇溶液(6.56ml、3.84mmol)，攪拌30分鐘。進一步，以1小時逐滴添加濃鹽酸(0.695ml、8.34mmol)，攪拌1小時。過濾析出結晶，以乙醇(15ml)洗淨後，於減壓下40°C下乾燥14小時而得到標題化合物(2.89g、5.96mmol)。產率93%。

(實施例33)

2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 }  
-N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽

於 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 ( 3.00g、6.40mmol ) 中添加乙醇 ( 100.5ml ) 及水 ( 3.975ml ) 並於 30°C 下攪拌，添加將濃鹽酸(1.0ml)稀釋於乙醇(19.0ml)中所調製之0.585M氯化氫之水溶液-乙醇溶液(3.28ml、1.92mmol)。於同溫度下添加種晶(0.3mg)後，以2小時逐滴添加0.585M氯化氫之水溶液-乙醇溶液(6.56ml、3.84mmol)，攪拌30分鐘。進一步，以1小時逐滴添加濃鹽酸(0.695ml、8.34mmol)，攪拌1小時。過濾析出結晶，以乙醇(15ml)洗淨後，於減壓下40°C下乾燥14小時而得到標題化合物(2.86g、5.93mmol)。產率93%。

## ( 實施例 34 )

## X 射線粉末繞射之測定 1

使用布魯克 AXS ( BrukerAXS ) 公司製造之 D8 DISCOVER 配備 GADDS CS 型 X 射線繞射裝置，將試料填充於玻璃製樣品座 ( sample holder )，並以下述條件加以測定。

## &lt; 分析條件 &gt;

X 射線：銅  $K\alpha$  1/40kV /40mA

角度計 ( Goniometer )：縱型雙軸 (  $\theta$  ,  $\theta$  )

$2\theta$  測定範圍：3 ~ 40°

將實施例 2 中所得之 2 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 4 圖。將第 4 圖中最大波峰強度為 100 時之相對強度 15 以上的波峰示於表 1。

表 1

波峰號碼	$2\theta$	d 值	相對強度	波峰號碼	$2\theta$	d 值	相對強度
1	7.73	11.44	100	13	24.13	3.69	40
2	9.78	9.05	25	14	24.70	3.60	55
3	12.58	7.04	26	15	26.01	3.43	50
4	14.36	6.17	32	16	27.29	3.27	78
5	15.84	5.59	26	17	28.58	3.12	23
6	16.71	5.31	30	18	29.37	3.04	31
7	17.17	5.17	24	19	30.65	2.92	28
8	18.40	4.82	32	20	31.38	2.85	20
9	19.58	4.53	40	21	33.52	2.67	24
10	21.31	4.17	39	22	35.25	2.55	18
11	22.85	3.89	29	23	36.87	2.44	15
12	23.62	3.77	30				

將實施例 3 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 5 圖。將第 5 圖中最大波峰強度為 100 時之相對強度 30 以上的波峰示於表 2。

表 2

波峰號碼	$2\theta$	d 值	相對強度	波峰號碼	$2\theta$	d 值	相對強度
1	9.43	9.38	58	15	26.10	3.41	54
2	12.70	6.97	42	16	26.53	3.36	71
3	13.03	6.80	63	17	26.95	3.31	35
4	15.33	5.78	100	18	27.60	3.23	39
5	16.10	5.50	65	19	27.88	3.20	44
6	16.84	5.26	88	20	28.52	3.13	37
7	18.55	4.78	45	21	29.63	3.02	39
8	20.21	4.39	50	22	29.95	2.98	49
9	20.89	4.25	50	23	31.55	2.84	30
10	21.32	4.17	42	24	32.13	2.79	30
11	22.93	3.88	74	25	33.40	2.68	34
12	24.73	3.60	47	26	34.95	2.57	35
13	25.10	3.55	46	27	38.70	2.33	30
14	25.40	3.51	54				

將實施例 6 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 6 圖。將第 6 圖中最大波峰強度為 100 時之相對強度 12 以上的波峰示於表 3。

表 3

波峰號碼	$2\theta$	d 值	相對強度	波峰號碼	$2\theta$	d 值	相對強度
1	8.07	10.96	24	9	24.80	3.59	74
2	9.45	9.36	34	10	28.56	3.13	25
3	13.07	6.78	59	11	28.85	3.09	65
4	15.39	5.76	13	12	31.26	2.86	12
5	16.16	5.48	100	13	32.17	2.78	13
6	16.90	5.25	45	14	32.87	2.73	12
7	20.83	4.26	35	15	34.11	2.63	19
8	24.29	3.66	57				

( 實施例 35 )

X 射線粉末繞射之測定 2

使用理學 ( Rigaku ) 公司製造之 RINT 2200V 型 X 射線繞射裝置，將試料填充於玻璃製樣品座，並以下述條件加以測定。

< 分析條件 >

X 射線：銅  $K\alpha$  1/40kV /40mA

角度計：Ultima + 水平角度計 I 型

$2\theta$  掃瞄範圍：5~40°

< 測定結果 >

將實施例 1 中所得之 2 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 7 圖。

將實施例 4 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 8 圖。

將實施例 5 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 9 圖。

將實施例 7 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 10 圖。

將實施例 8 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 11 圖。

將實施例 9 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 12 圖。

將實施例 10 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 13 圖。

將實施例 11 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 14 圖。

將實施例 12 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 15 圖。

將實施例 13 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 16 圖。

將實施例 14 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 17 圖。

將實施例 15 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 18 圖。

將實施例 16 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 19 圖。

將實施例 17 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 20 圖。

將實施例 18 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 21 圖。

將實施例 19 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 22 圖。

將實施例 20 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 23 圖。

將實施例 21 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 24 圖。

將實施例 22 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 25 圖。

將實施例 23 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 26 圖。

將實施例 24 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 27 圖。

將實施例 25 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 28 圖。

將實施例 26 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 29 圖。

將實施例 27 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 30 圖。

將實施例 28 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 31 圖。

將實施例 29 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 32 圖。

將實施例 30 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 33 圖。

將實施例 31 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 34 圖。

將實施例 32 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 35 圖。

將實施例 33 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之 X 射線粉末繞射圖示於第 36 圖。

( 實施例 36 )

微差掃描熱量測定

< 測定方法 >

使用馬克科學 ( MAC Science ) 公司製造之 DSC3100 型微差掃描熱量測定裝置，量取 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺鹽酸鹽 5mg 至測定用鋁製坩鍋，將坩鍋於開放之狀態下，以每分鐘 10 °C 之升溫速度自室溫升溫至 250 °C 而加以測定。

< 測定結果 >

將實施例 1 中所得之 2 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之微差掃描熱量測定圖示於第 37 圖。

將實施例 4 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之微差掃描熱量測定圖示於第 38 圖。

將實施例 11 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶以上述方法所測定之微差掃描熱量測定圖示於第 39 圖。

( 實施例 37 )

殘留乙醇之分析

根據以下所示之氣相層析法加以分析。

< 標準溶液之調製 >

1) 精密秤量乙醇 500mg ( $=W_{\text{乙醇}}[\text{mg}]$ )，以二甲亞砷準確成為 20ml，將此作為 [1] 液。

2) 準確秤量 [1] 液 4mL，以二甲亞砷準確成為 20ml，將此作為 [2] 液。

3) 準確秤量 [2] 液 4mL，以二甲亞砷準確成為 20ml，將此作為 [3] 液 (乙醇濃度  $=W_{\text{乙醇}}/500[\text{mg/ml}]$ )。

4) 準確秤量 [2] 液 2mL，以二甲亞砷準確成為 20ml，將此作為 [4] 液 (乙醇濃度  $=W_{\text{乙醇}}/1000[\text{mg/ml}]$ )。

5) 準確秤量 [4] 液 2mL，以二甲亞砷準確成為 20ml，將此作為 [5] 液 (乙醇濃度  $=W_{\text{乙醇}}/10000[\text{mg/ml}]$ )。

< 試料溶液之調製 >

精密秤量 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 1 鹽酸鹽或 2- { 4-胺基-2-[ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺 2 鹽酸鹽 50mg ( $=W_{\text{樣品}}[\text{mg}]$ )，溶解於二甲亞砷 1ml，將此作為試料溶液。

< 分析條件 >

檢測器：氫火焰離子化檢測器 (Flame Ionization Detector)

管柱：DB-624 (0.32mm ID×30m，膜厚 1.8 μ m，安捷倫 (Agilent) 公司製造)

管柱溫度：保持 40°C 5 分鐘，其後以每分鐘 15°C 之比例升溫至 220°C，並保持 3 分鐘。

注射口溫度：200°C

檢測器溫度：240°C

載運氣體 (carrier gas)：氫氣

管柱流量：70kpa

分裂比：1：20

注射量：1 μ L

< 測定及計算 >

1) 注射 [3] 液 1 μ L，得到乙醇之波峰面積 ( $=A_{\text{乙醇}}[3]$ )。

2) 注射 [4] 液 1 μ L，得到乙醇之波峰面積 ( $=A_{\text{乙醇}}[4]$ )。

3) 注射 [5] 液 1 μ L，得到乙醇之波峰面積 ( $=A_{\text{乙醇}}[5]$ )。

4) 將乙醇濃度為  $y$ 、乙醇波峰面積為  $x$ ，由 [3] 液 ( $x=A_{\text{乙醇}}[3], y=W_{\text{乙醇}}/500$ )、[4] 液 ( $x=A_{\text{乙醇}}[4], y=W_{\text{乙醇}}/1000$ )、[5] 液 ( $x=A_{\text{乙醇}}[5], y=W_{\text{乙醇}}/10000$ ) 之各數值作成一次函數回歸式。

5) 注射試料溶液  $1 \mu\text{L}$ ，得到乙醇之波峰面積 ( $=A_{\text{樣品}}$ )。將此代入上述回歸式之  $x$ ，得到作為  $y$  之試料溶液的乙醇濃度 ( $=C_{\text{樣品}} [\text{mg/ml}]$ )。

6) 將作為殘留乙醇量  $[\text{ppm}] = 1000000 \times C_{\text{樣品}} [\text{mg/ml}] \times 1 [\text{ml}] \div W_{\text{樣品}} [\text{mg}]$  加以計算。

### < 測定結果 >

將實施例 1、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、及 33 所得之各結晶中之殘留乙醇量以上述方法所測定之結果示於表 4。

表 4

實施例號碼	鹽形態	乙醇殘留量 (ppm)	實施例號碼	鹽形態	乙醇殘留量 (ppm)
實施例 1	2 鹽酸鹽	6150	實施例 20	1 鹽酸鹽	3480
實施例 4	1 鹽酸鹽	10980	實施例 21	1 鹽酸鹽	3680
實施例 7	1 鹽酸鹽	4730	實施例 22	1 鹽酸鹽	2370
實施例 8	1 鹽酸鹽	4790	實施例 23	1 鹽酸鹽	2670
實施例 9	1 鹽酸鹽	3830	實施例 24	1 鹽酸鹽	2650
實施例 10	1 鹽酸鹽	2060	實施例 25	1 鹽酸鹽	2360
實施例 11	1 鹽酸鹽	1910	實施例 26	1 鹽酸鹽	2460
實施例 12	1 鹽酸鹽	2150	實施例 27	1 鹽酸鹽	2380
實施例 13	1 鹽酸鹽	2120	實施例 28	1 鹽酸鹽	3190
實施例 14	1 鹽酸鹽	2420	實施例 29	1 鹽酸鹽	3140
實施例 15	1 鹽酸鹽	3620	實施例 30	1 鹽酸鹽	3010
實施例 16	1 鹽酸鹽	2550	實施例 31	1 鹽酸鹽	2820
實施例 17	1 鹽酸鹽	2430	實施例 32	1 鹽酸鹽	2465
實施例 18	1 鹽酸鹽	2520	實施例 33	1 鹽酸鹽	2064
實施例 19	1 鹽酸鹽	2990			

( 實施例 38 )

純度試驗及安定性試驗

< 嚴苛試驗條件 >

條件 1 :  $40^{\circ}\text{C}$ 、溼度 75%

條件 2 :  $60^{\circ}\text{C}$  ( 無溼度管理 )

將上述嚴苛試驗條件之試料根據以下所示之高速液體層析法加以測定。

< 20mM 磷酸二氫鉀水溶液之調製 >

將磷酸二氫鉀 2.72g 溶於水 1000ml 中，使之成為 20mM 磷酸二氫鉀水溶液。

< 20mM 磷酸氫二鉀水溶液之調製 >

將磷酸氫二鉀 3.48g 溶於水 1000ml 作為 20mM 磷酸二氫鉀水溶液。

< 20mM 磷酸鉀緩衝液 ( pH =6.5 ) 之調製 >

於 20mM 磷酸二氫鉀水溶液中添加 20mM 磷酸氫二鉀水溶液，調整為 pH =6.5 以作為 20mM 磷酸鉀緩衝液 ( pH =6.5 )。

< 20mM 磷酸鉀緩衝液 ( pH =7.0 ) 之調製 >

於 20mM 磷酸二氫鉀水溶液中添加 20mM 磷酸氫二鉀水溶液，調整為 pH =7.0 以作為 20mM 磷酸鉀緩衝液 ( pH =7.0 )。

< 移動層 >

移動層 A：20mM 磷酸鉀緩衝液 ( pH=6.5 ) / 乙腈 =9/1  
( V/V )

移動層 B：20mM 磷酸鉀緩衝液 ( pH=6.5 ) / 乙腈 =3/7  
( V/V )

< 試料溶解液 >

將 20mM 磷酸鉀緩衝液 ( pH=7.0 ) / 乙腈 =3/7 作為試料溶解液。

< 試料溶液之調整 >

將嚴苛試驗檢體溶於試料溶解液，作為約 0.5g/L 之溶液。

< 分析條件 >

管柱：YMC-Pack Pro C18RS、3.0mm ID x 150mm、粒徑 3  $\mu$  m

管柱溫度：約 40°C

梯度條件：0~5 分、移動層 A：100→75/移動層 B：0→25

5~15 分、移動層 A：75/移動層 B：25

15~45 分、移動層 A：75→0/移動層 B：25→100

45~55 分、移動層 A：0/移動層 B：100

流速：0.7ml/min

測定範圍：0~55 分鐘

檢測波長：240nm

試料溶液注射量：5  $\mu$  l

< 計算 >

1) 注射試料溶液，得到各個類似物之波峰面積 (A) 與化合物 (1) 之波峰面積 (T)。

2) 注射試料溶解液，得到各個空白之波峰面積 (B)

3) 算出作為各個類似物之量 [%] =  $100 \times (A - B) \div T$ 。

< 測定結果 >

將實施例 4 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶、實施例 12 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶、及實施例 28 中所得之 1 鹽酸鹽之結晶的嚴苛試驗結果示於表 5。

表 5

試料結晶 (實施例號碼)	不純物 (rrt*)	純度試驗 (開始時)	嚴苛條件 1		嚴苛條件 2	
			2 星期	4 星期	2 星期	4 星期
實施例 4	0.43 (%)	0.75	0.94	1.04	1.09	1.21
	其他合計 (%)	1.64	1.83	2.08	2.31	2.42
實施例 12	0.43 (%)	0.27	0.30	0.33	0.32	0.33
	其他合計 (%)	1.00	1.08	1.09	1.20	1.20
實施例 28	0.43 (%)	0.37	0.41	0.44	0.44	0.45
	其他合計 (%)	1.07	1.14	1.12	1.25	1.18

\* rrt 係表示化合物 (1) 之保持時間為 1 小時之該不純物的相對保持時間。

( 試驗例 1 抗細胞試驗 )

使用 2 種類細胞 ( 源自人類乳癌之細胞株 SK-BR-3、源自人類肺癌細胞株 NCI-H460 ) 實施抗細胞試驗。

將各細胞分別懸浮於培養基，於 96 孔之多孔盤中以 2000 細胞 / 150  $\mu$  L / 孔接種 SK-BR-3、以 500 細胞 / 150  $\mu$  L / 孔接種 NCI-H460。將化合物 (1) 溶解於 DMSO 後，以培養基予以稀釋而作為檢體溶液 ( DMSO 濃度 0.5% 以下 )。接種翌日，進一步分別添加 50  $\mu$  L 未添加試驗化合物之已添加 DMSO 的培養基 ( 以下，稱為 DMSO 稀釋液。DMSO 濃度 0.5% 以下 ) 或檢體溶液。於檢體溶液或 DMSO 稀釋液添加至細胞後馬上與於 72 小時後，實施 MTT 分析。如下實施 MTT 分析。

於各孔分別添加 20  $\mu$  L 之 5mg/mL MTT ( 3- ( 4,5-二甲基噻唑 -2-基 ) -2,5-二苯基四溴四氮唑 ) 溶液。其後，將多孔盤於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下培養 4 小時。將多孔盤以 1200rpm 離心 5 分鐘後，以分注器 ( dispenser ) 吸引去除培養上清液。於各孔分別添加 DMSO 150  $\mu$  L，溶解所生成之甲臍 ( formazan )。藉由使用多孔盤混合器將多孔

盤予以攪拌，使各孔均勻發色。將各孔之吸光度於 OD 540nm、參考波長 660nm 之條件下，使用多孔盤計數器加以測定。

將添加檢體溶液後馬上所測定之 OD 值作為 S；將添加檢體溶液 72 小時後所測定之 OD 值作為 T；將添加 DMSO 稀釋液 72 小時後所測定之 OD 值作為 C，根據下述算式求得各濃度中之 T/C (%) 並描繪用量反應曲線，算出 50% 增殖抑制濃度 (GI<sub>50</sub> 值)。

$$T/C (\%) = (T-S) / (C-S) \times 100$$

化合物 (1) 對於 SK-BR-3 細胞顯示 13 (nM)、對於 NCI-H460 細胞顯示 26 (nM) 之 GI<sub>50</sub> 值。

(製劑例 1) < 膠囊劑 >

若使用 V 型混合機將實施例 2、3 或 6 中所得之結晶 5g、乳糖 115g、玉米澱粉 58g、及硬脂酸鎂 2g 予以混合後，並分別填充於 3 號膠囊 180mg 即可得膠囊劑。

(製劑例 2) < 錠劑 >

若使用 V 型混合機將實施例 2、3 或 6 中所得之結晶 5g、乳糖 90g、玉米澱粉 34g、結晶纖維素 20g、及硬脂酸鎂 1g 予以混合後，以錠劑機並以每 1 錠 150mg 之質量予以打錠即可得到錠劑。

(製劑例 3) < 懸浮劑 >

調製將甲纖維素分散、溶解於純化水之分散媒，量取實施例 2、3 或 6 中所得之結晶至乳鉢，分別少量添加前述分散媒之同時予以良好混練，並添加純化水而調製懸浮液 100g。

**【圖式簡單說明】**

第 1 圖 實施例 2 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 2 圖 實施例 3 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 3 圖 實施例 6 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 4 圖 實施例 2 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖中，附上波峰號碼之圖，縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 5 圖 實施例 3 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖中，附上波峰號碼之圖，縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 6 圖 實施例 6 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖中，附上波峰號碼之圖，縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 7 圖 實施例 1 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 8 圖 實施例 4 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 9 圖 實施例 5 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 10 圖 實施例 7 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 11 圖 實施例 8 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 12 圖 實施例 9 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 13 圖 實施例 10 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 14 圖 實施例 11 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 15 圖 實施例 12 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 16 圖 實施例 13 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 17 圖 實施例 14 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 18 圖 實施例 15 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 19 圖 實施例 16 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 20 圖 實施例 17 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 21 圖 實施例 18 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 22 圖 實施例 19 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 23 圖 實施例 20 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 24 圖 實施例 21 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 25 圖 實施例 22 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 26 圖 實施例 23 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 27 圖 實施例 24 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 28 圖 實施例 25 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 29 圖 實施例 26 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 30 圖 實施例 27 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 31 圖 實施例 28 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 32 圖 實施例 29 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 33 圖 實施例 30 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 34 圖 實施例 31 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 35 圖 實施例 32 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 36 圖 實施例 33 所得之結晶的 X 射線粉末繞射圖，圖之縱軸係以計數/秒 (cps) 為單位表示繞射強度、橫軸係表示繞射角度  $2\theta$  之值。

第 37 圖 實施例 1 所得之結晶的微差掃描熱量測定 (Differential scanning calorimetry) 圖，圖之縱軸係表示微差掃描熱量 (DSC) (mcal/s)、橫軸係表示溫度 ( $^{\circ}\text{C}$ )。

第 38 圖 實施例 4 所得之結晶的微差掃描熱量測定圖，圖之縱軸係表示微差掃描熱量 (DSC) (mcal/s)、橫軸係表示溫度 ( $^{\circ}\text{C}$ )。

第 39 圖 實施例 11 所得之結晶的微差掃描熱量測定圖，圖之縱軸係表示微差掃描熱量 (DSC) (mcal/s)、橫軸係表示溫度 ( $^{\circ}\text{C}$ )。

#### 【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

PD1118045(3)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100129898

※申請日：100. 8. 22

※IPC 分類：

C07D 495/16 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

三環吡唑并嘧啶衍生物之結晶

CRYSTAL FORMS OF TRICYCLIC PYRAZOLOPYRIMIDINE  
DERIVATIVE

二、中文發明摘要：

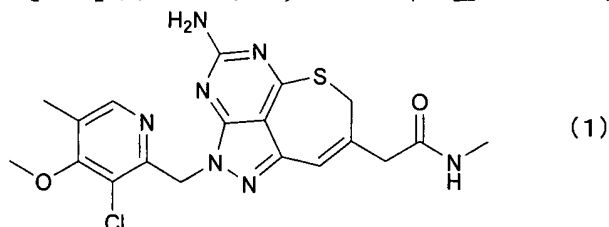
本發明之課題為提供一種抑制 HSP90 作用之三環吡唑并嘧啶化合物之鹽酸鹽及其結晶；本發明之解決手段為提供一種抑制 HSP90 之 ATPase 活性、具有抗腫瘤活性之 2- { 4-胺基-2- [ ( 3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基 ) 甲基 ] -2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并 [cd] 萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之鹽酸鹽、其結晶、及含有該等之醫藥、抗癌劑等。

## 三、英文發明摘要：

The subject of the present invention is to provide hydrochloric acid salts of tricyclic pyrazolopyrimidine compound and crystal form thereof which inhibit the effect of HSP90. The resolution method of the present invention is to provide hydrochloric acid salts of 2-{4-amino-2-[(3-chloro-4-methoxy-5-methylpyridine-2-yl)methyl]-2,7-dihydro-6-thia-1,2,3,5-tetraazabenzocd]azulene-8-yl}-N-methylacetamide and crystal form thereof which inhibit the ATPase activity of HSP90 and have antitumor activity, and provide a medication and an anticancer agent, etc. which contains those salts and crystal form thereof.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種下述式 (1) 所表示之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之鹽酸鹽



2. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所表示之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基)甲基]-2,7-二氫-6-硫雜-1,2,3,5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之 2 鹽酸鹽之結晶。
3. 如申請專利範圍第 2 項之結晶，其中於銅 K $\alpha$  射線 (波長  $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，具有第 1 圖所示之 X 射線繞射圖。
4. 如申請專利範圍第 2 項之結晶，其中於銅 K $\alpha$  射線 (波長  $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 7.73$ 、 $24.70$ 、 $26.01$  及  $27.29$  顯示特徵性波峰。
5. 如申請專利範圍第 2 或 4 項之結晶，其中於銅 K $\alpha$  射線 (波長  $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$ ) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 7.73$ 、 $9.78$ 、 $12.58$ 、 $14.36$ 、 $15.84$ 、 $16.71$ 、 $17.17$ 、 $18.40$ 、 $19.58$ 、 $21.31$ 、 $22.85$ 、 $23.62$ 、 $24.13$ 、 $24.70$ 、 $26.01$ 、 $27.29$ 、 $28.58$ 、 $29.37$ 、 $30.65$ 、 $31.38$ 、 $33.52$ 、 $35.25$ 、及  $36.87$  顯示主要波峰。

6. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所表示之 2- { 4- 胺基 -2- [ ( 3- 氯 -4- 甲氧基 -5- 甲吡啶 -2- 基 ) 甲基 ] -2, 7- 二氫 -6- 硫雜 -1, 2, 3, 5- 四氮雜苯并 [cd] 萘 -8- 基 } -N- 甲基乙醯胺之 1 鹽酸鹽之結晶。
7. 如申請專利範圍第 6 項之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線 ( 波長  $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$  ) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，具有第 2 圖所示之 X 射線繞射圖。
8. 如申請專利範圍第 6 項之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線 ( 波長  $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$  ) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 9.43$ 、 $12.70$ 、 $13.03$ 、 $15.33$ 、 $16.10$ 、 $16.84$ 、 $18.55$ 、 $20.21$ 、 $20.89$ 、 $21.32$ 、 $22.93$ 、 $24.73$ 、 $25.10$ 、 $25.40$ 、 $26.10$ 、 $26.53$ 、 $26.95$ 、 $27.60$ 、 $27.88$ 、 $28.52$ 、 $29.63$ 、 $29.95$ 、 $31.55$ 、 $32.13$ 、 $33.40$ 、 $34.95$ 、及  $38.70$  顯示主要波峰。
9. 如申請專利範圍第 6 項之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線 ( 波長  $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$  ) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，具有第 3 圖所示之 X 射線粉末繞射圖。
10. 如申請專利範圍第 6 項之結晶，其中於銅  $K\alpha$  射線 ( 波長  $\lambda = 1.54 \text{ \AA}$  ) 照射所得之 X 射線粉末繞射圖中，於繞射角度  $2\theta = 8.07$ 、 $9.45$ 、 $13.07$ 、 $15.39$ 、 $16.16$ 、 $16.90$ 、 $20.83$ 、 $24.29$ 、 $24.80$ 、 $28.56$ 、 $28.85$ 、 $31.26$ 、 $32.17$ 、 $32.87$ 、及  $34.11$  顯示主要波峰。
11. 一種如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所表示之 2- { 4- 胺基 -2- [ ( 3- 氯 -4- 甲氧基 -5- 甲吡啶 -2- 基 ) 甲基 ] -2, 7- 二氫 -6- 硫雜 -1, 2, 3, 5- 四氮雜苯并 [cd] 萘 -8- 基 } -N- 甲

基乙醯胺之鹽酸鹽之結晶，其係乙醇含量為 5000ppm 以下。

12. 如申請專利範圍第 11 項之結晶，其中鹽酸鹽為 1 鹽酸鹽。
13. 一種如申請專利範圍第 1 項之鹽酸鹽之製造方法，其特徵為於如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所表示之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之溶液或懸浮液中逐滴添加氯化氫之溶液。
14. 一種如申請專利範圍第 2 項之 2 鹽酸鹽之結晶之製造方法，其特徵為於如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所表示之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之溶液或懸浮液中逐滴添加 2 當量以上之氯化氫之溶液。
15. 一種如申請專利範圍第 6 項之 1 鹽酸鹽之結晶之製造方法，其特徵為於如申請專利範圍第 1 項之式 (1) 所表示之 2- { 4-胺基-2-[(3-氯-4-甲氧基-5-甲吡啶-2-基) 甲基]-2, 7-二氫-6-硫雜-1, 2, 3, 5-四氮雜苯并[cd]萘-8-基 } -N-甲基乙醯胺之溶液或懸浮液中逐滴添加 1 當量以上 5 當量以下之氯化氫之溶液。
16. 一種醫藥，其係將如申請專利範圍第 1 項之鹽酸鹽作為有效成分。

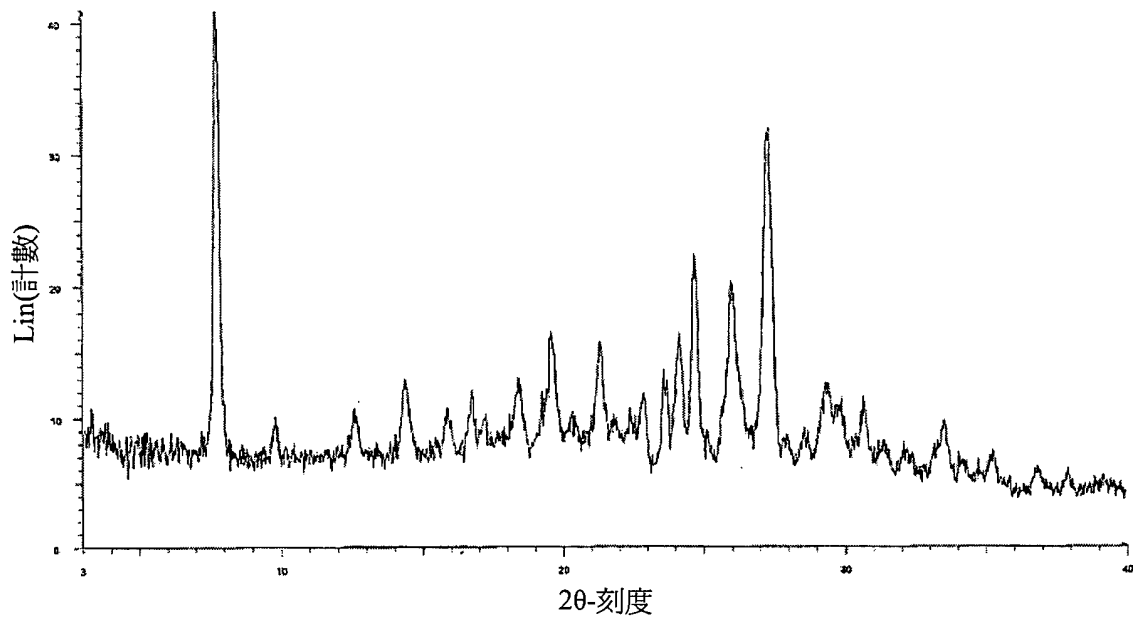
17.一種抗腫瘤劑，其係含有如申請專利範圍第 1 項之鹽酸鹽。

18.一種醫藥組成物，其係含有如申請專利範圍第 2 至 12 項中任一項之結晶。

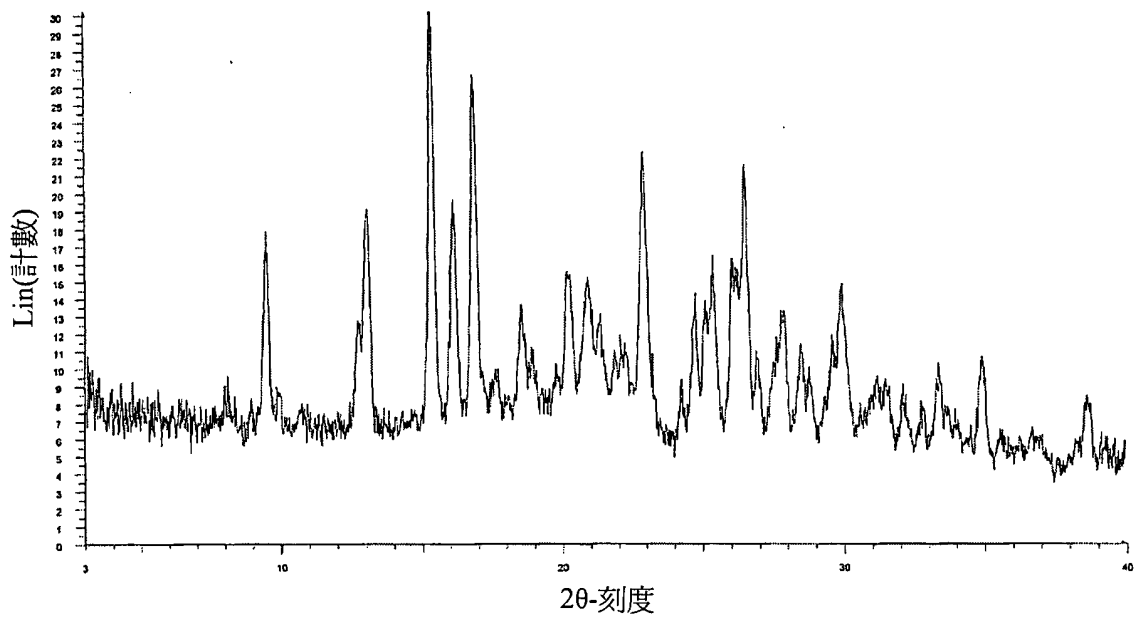
201213333

八、圖式：

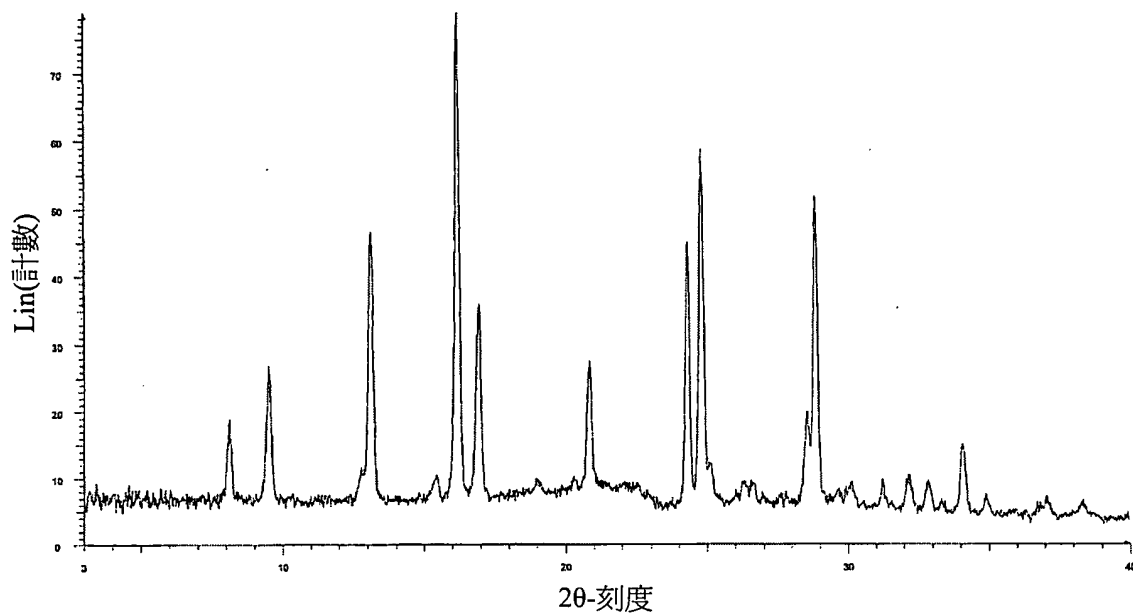
第 1 圖



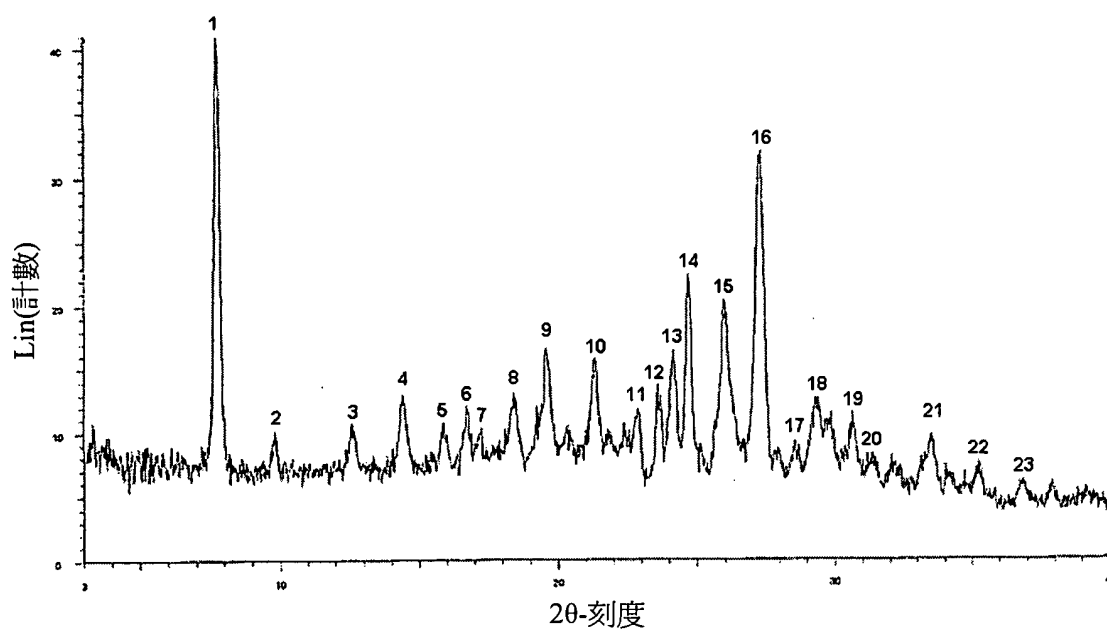
第 2 圖



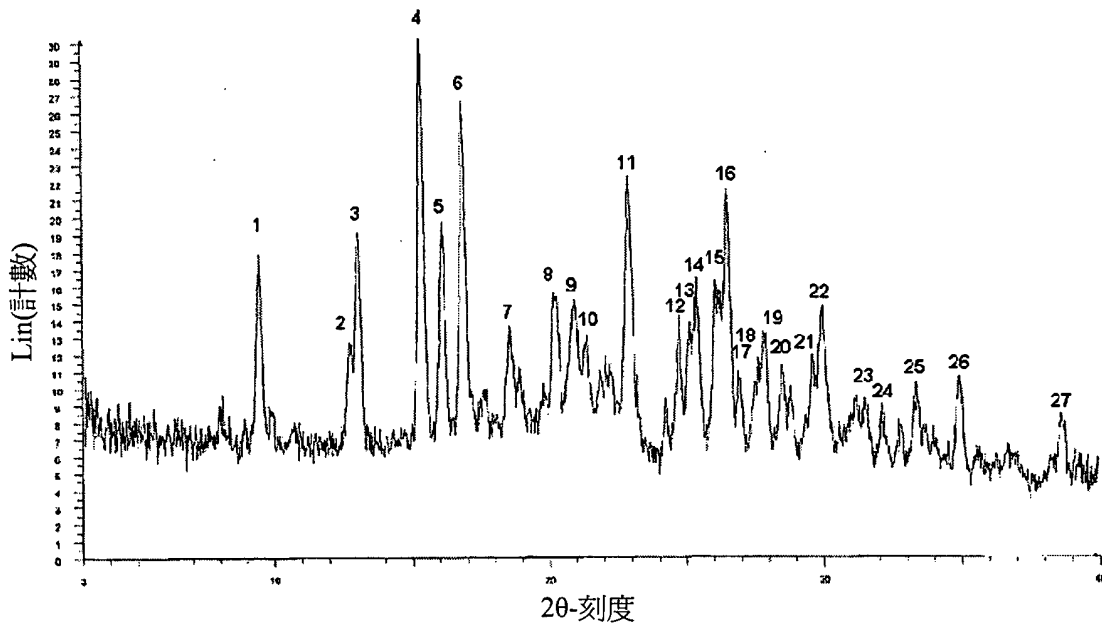
第 3 圖



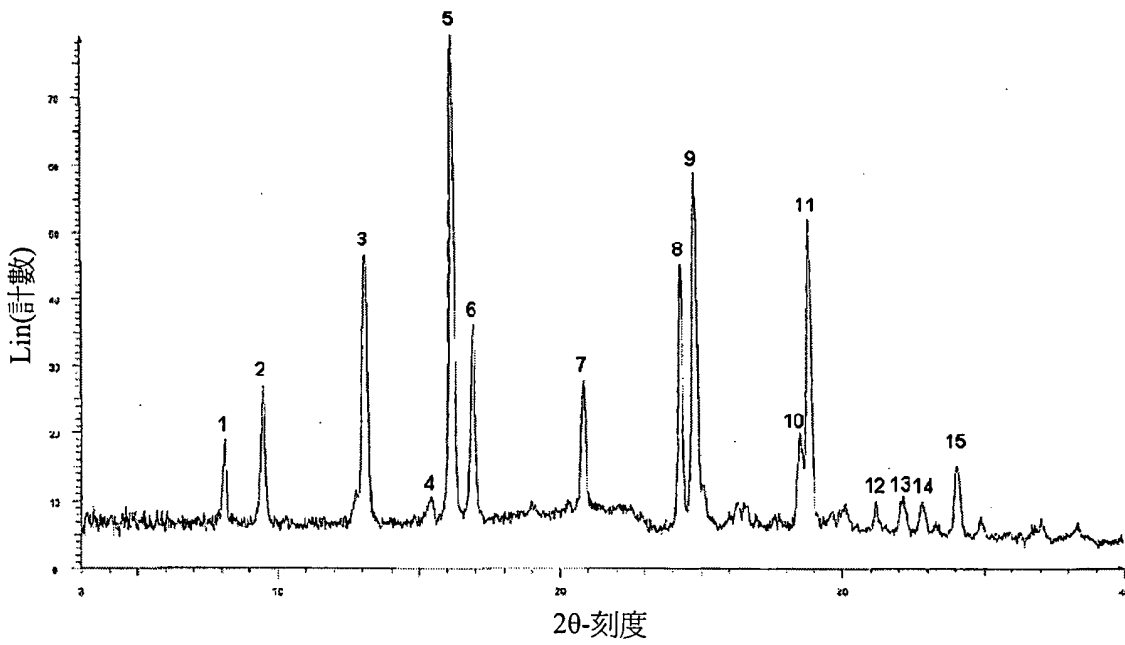
第 4 圖



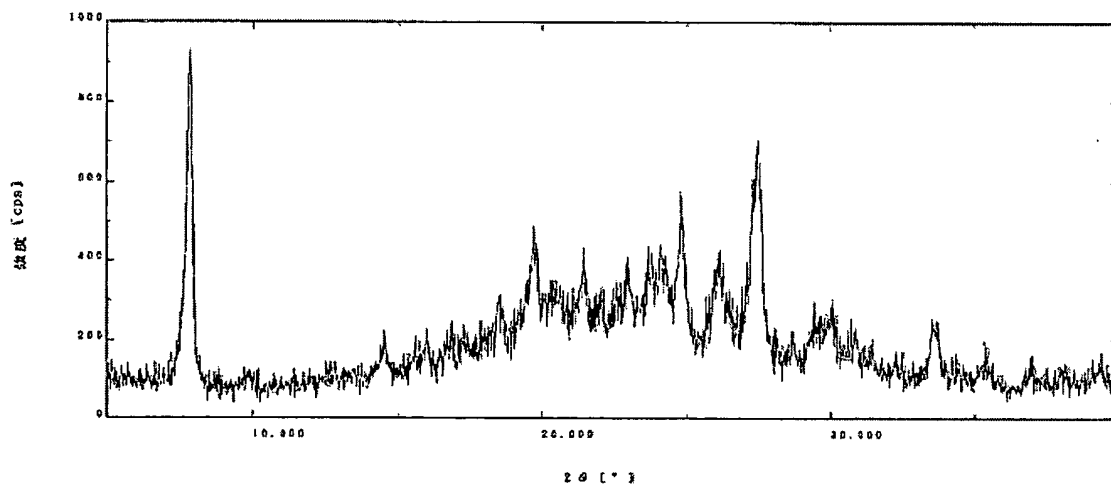
第5圖



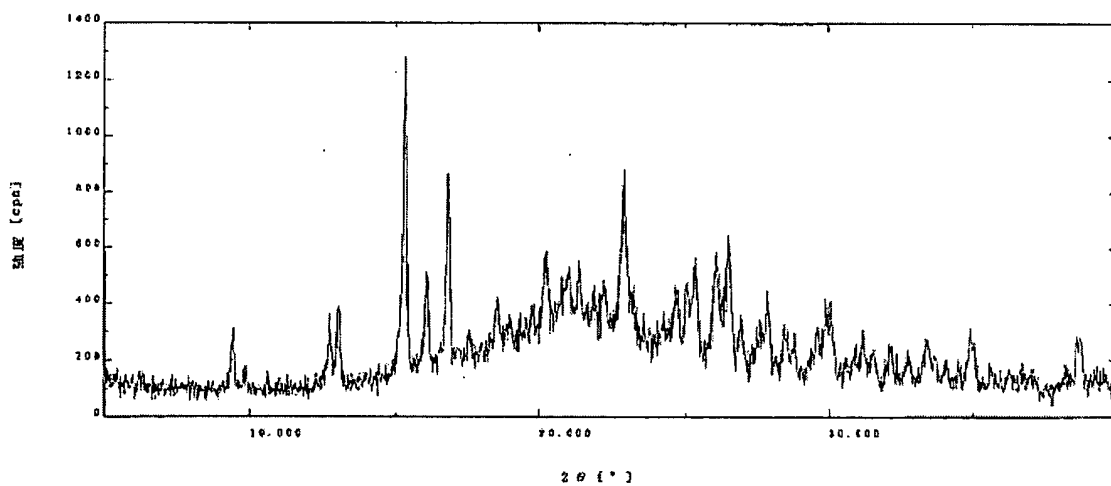
第6圖



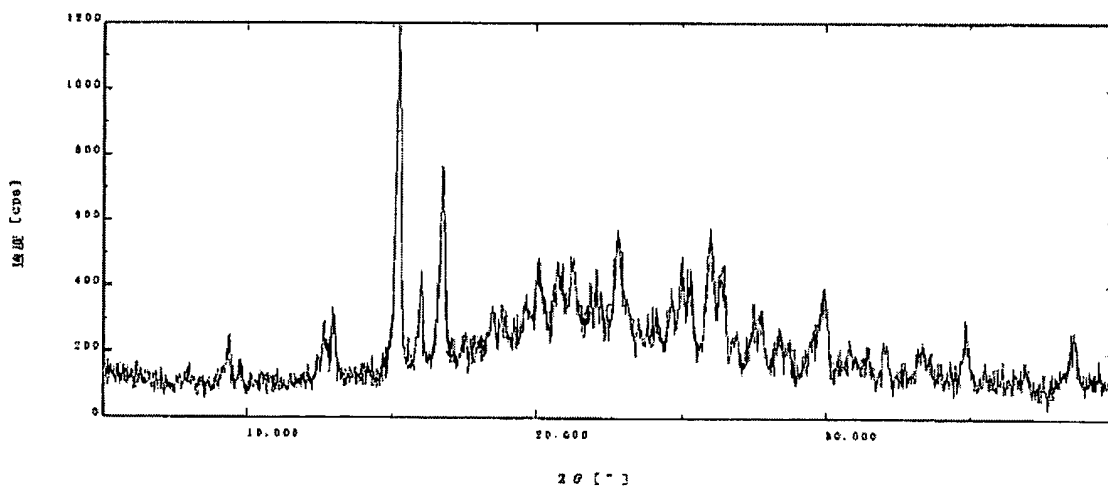
第7圖



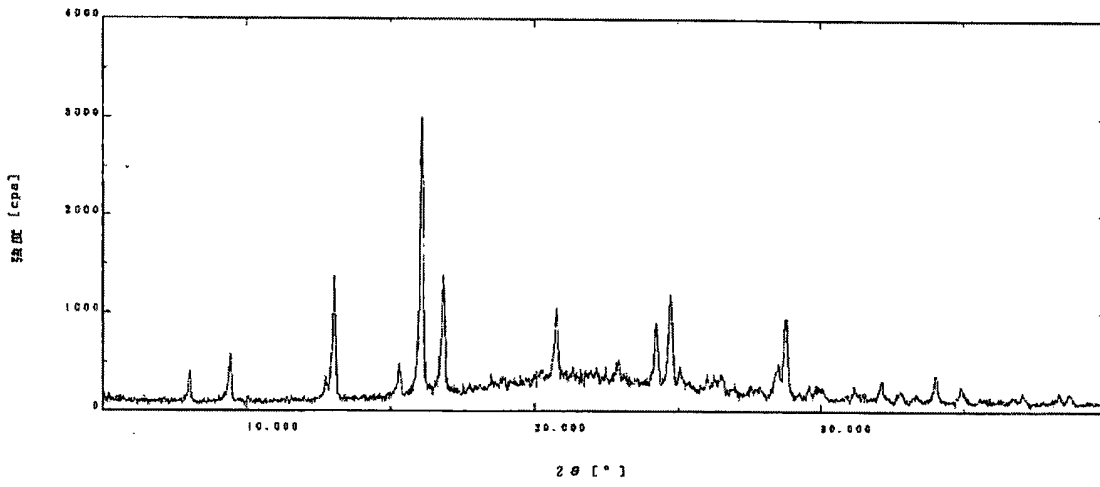
第8圖



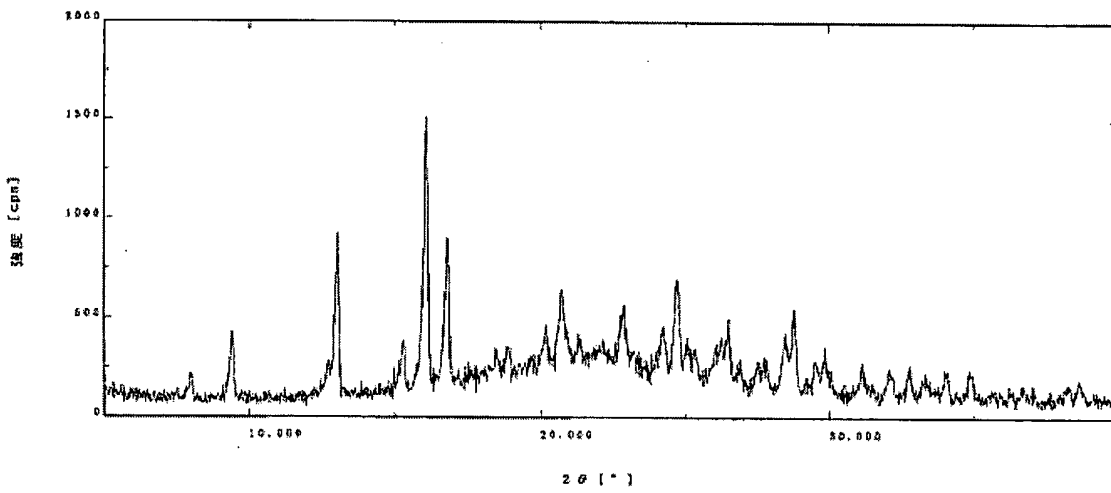
第9圖



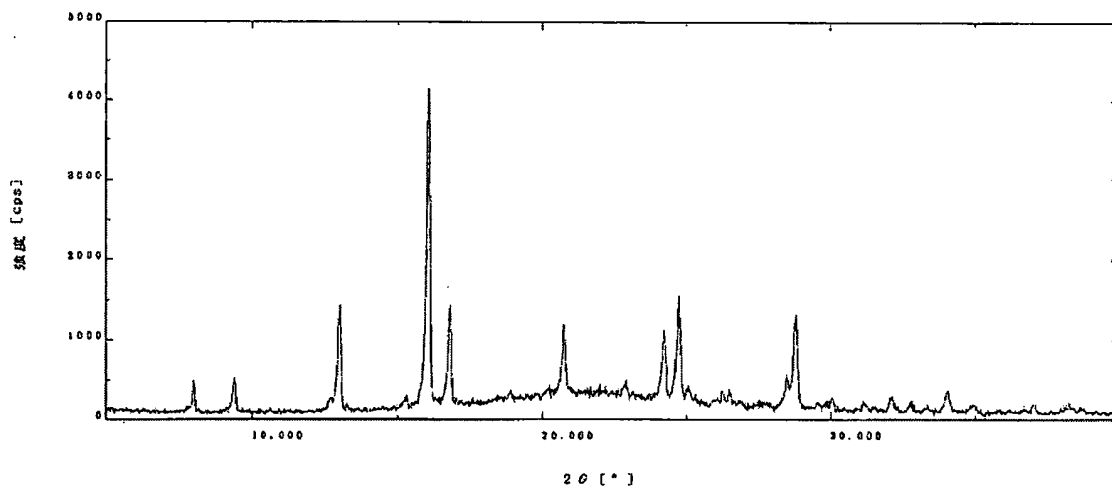
第 10 圖



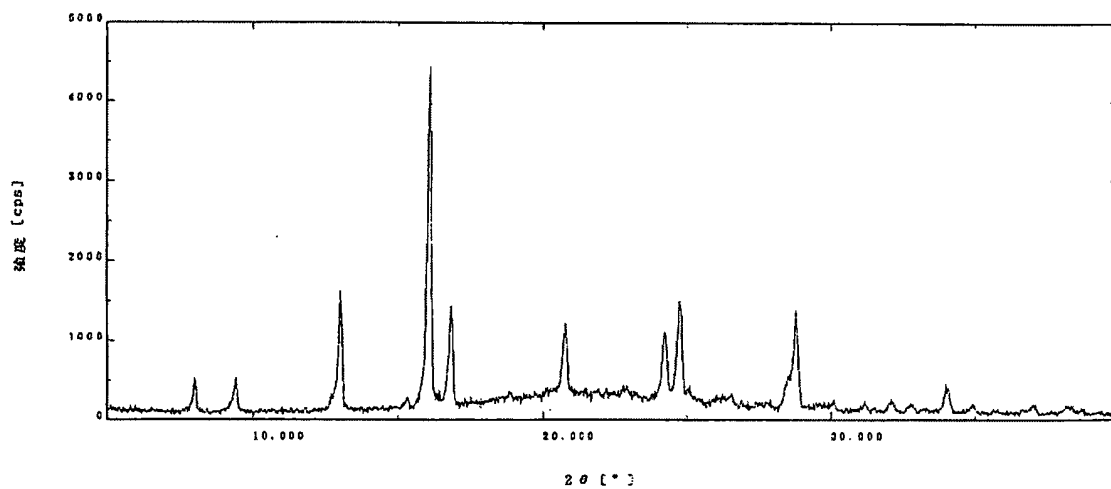
第 11 圖



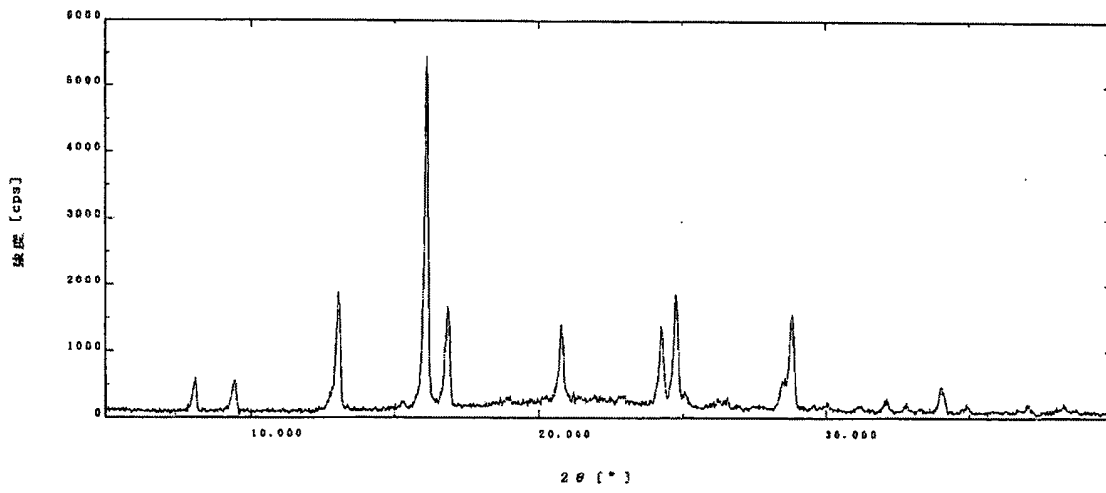
第 12 圖



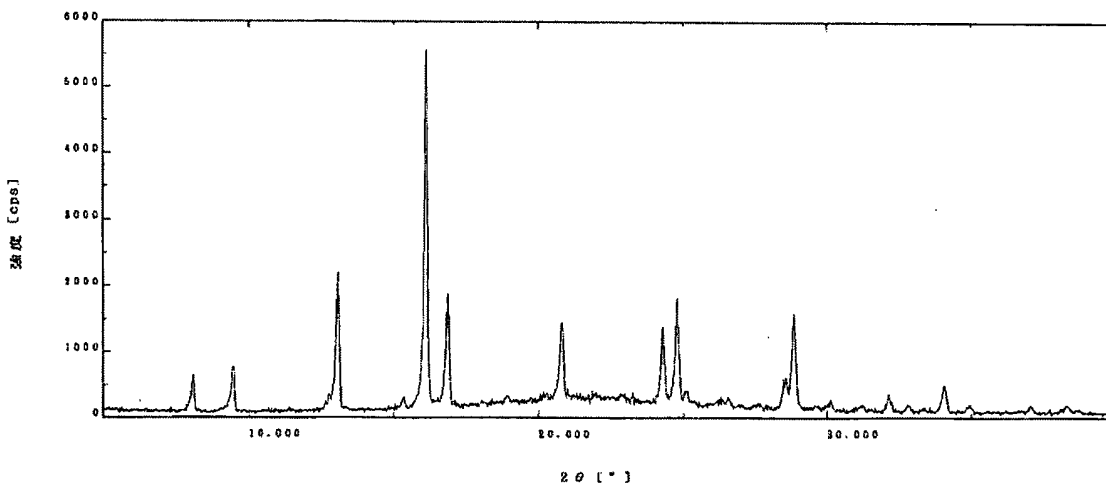
第 13 圖



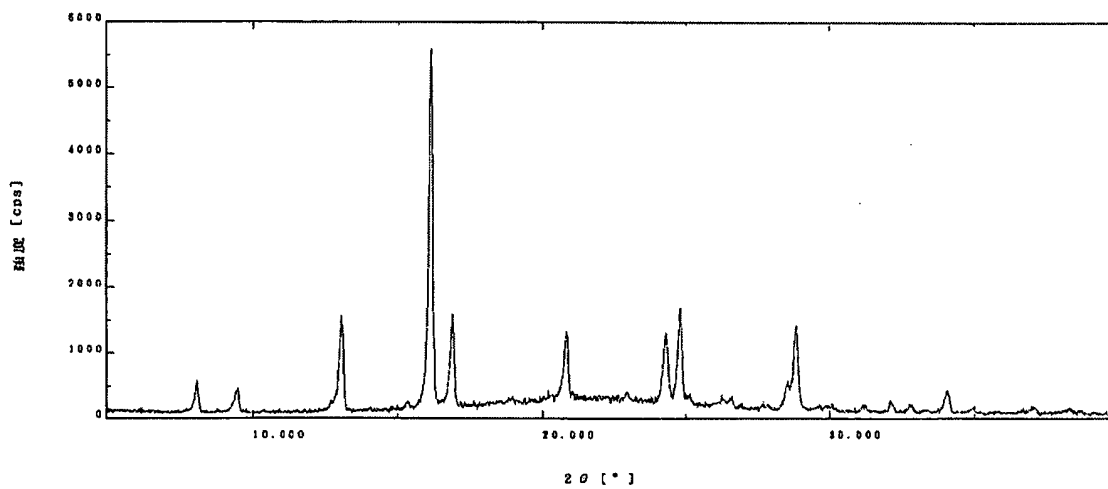
第 14 圖



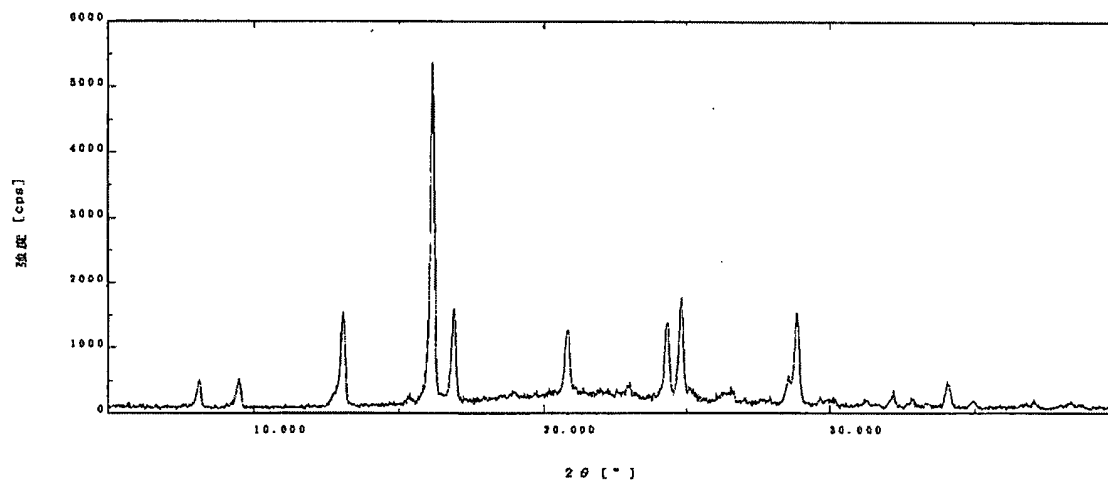
第 15 圖



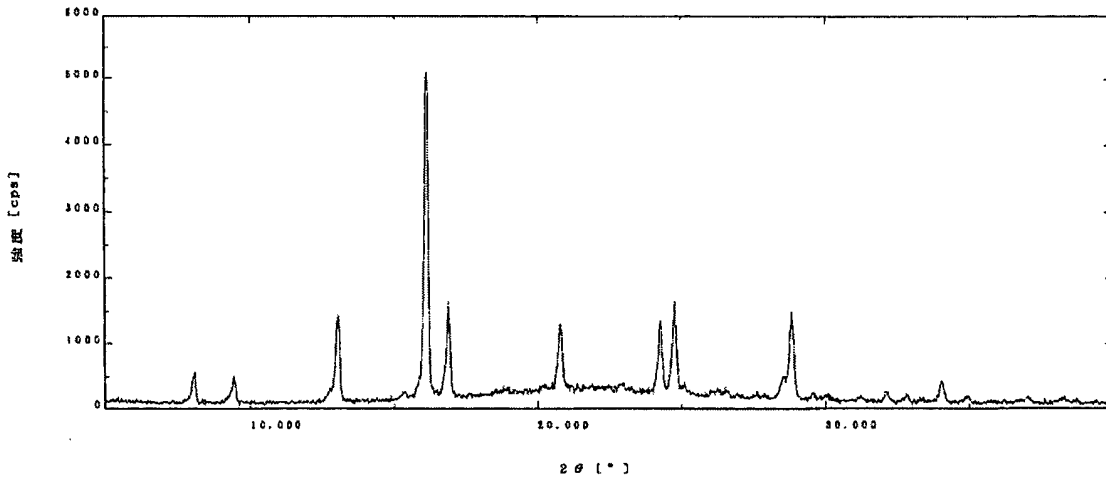
第 16 圖



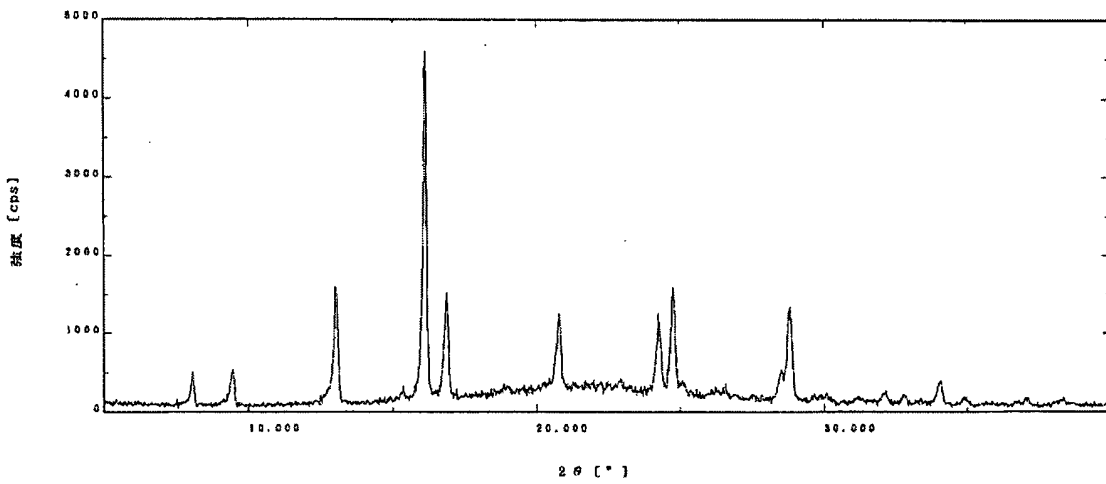
第 17 圖



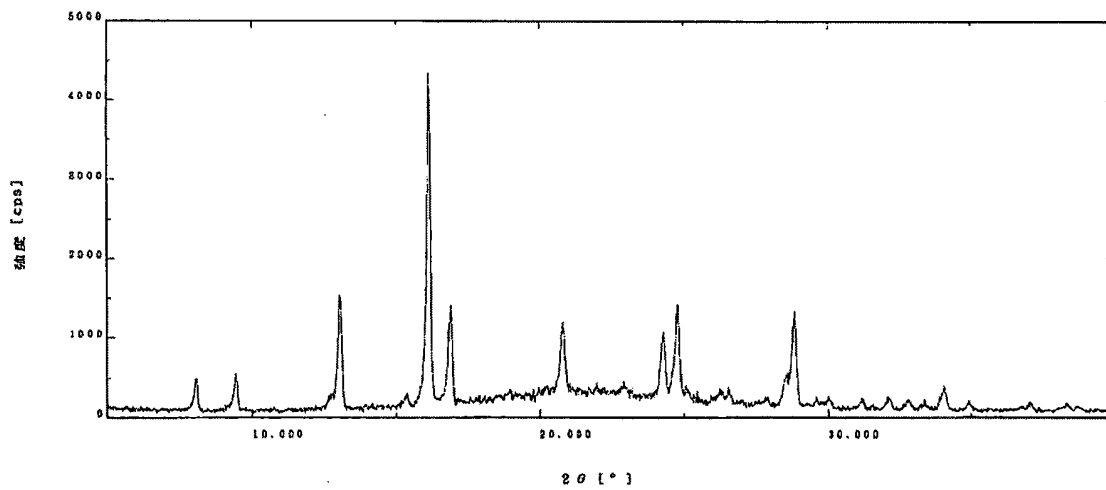
第 18 圖



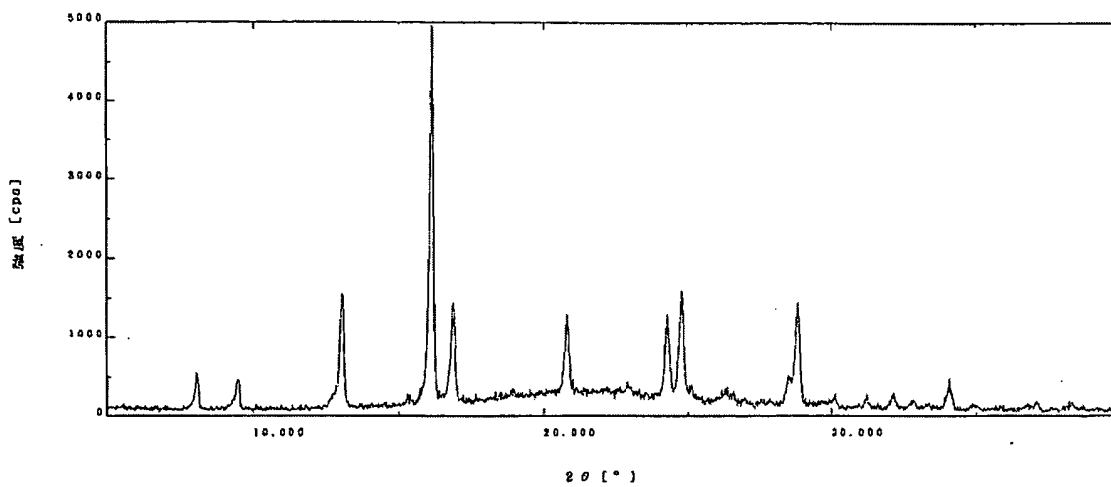
第 19 圖



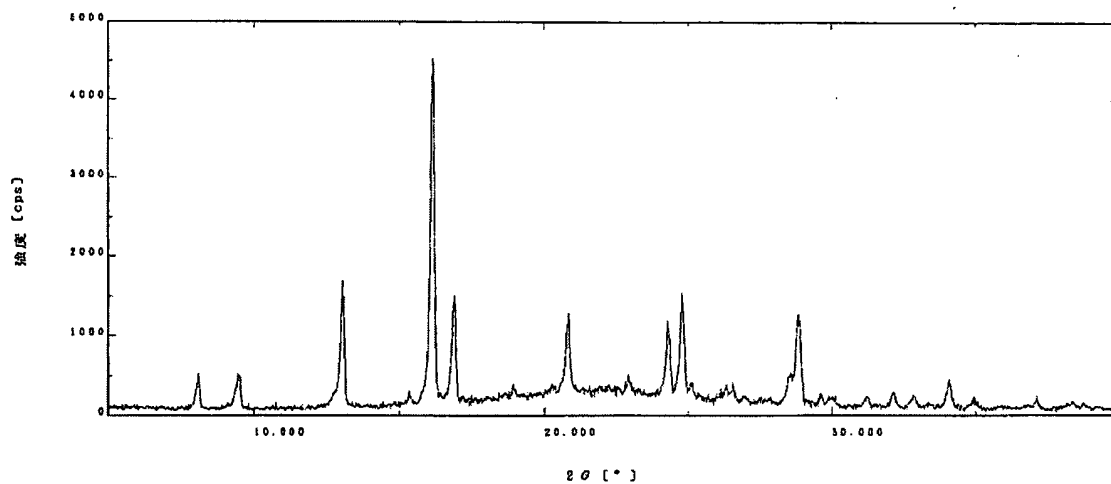
第 20 圖



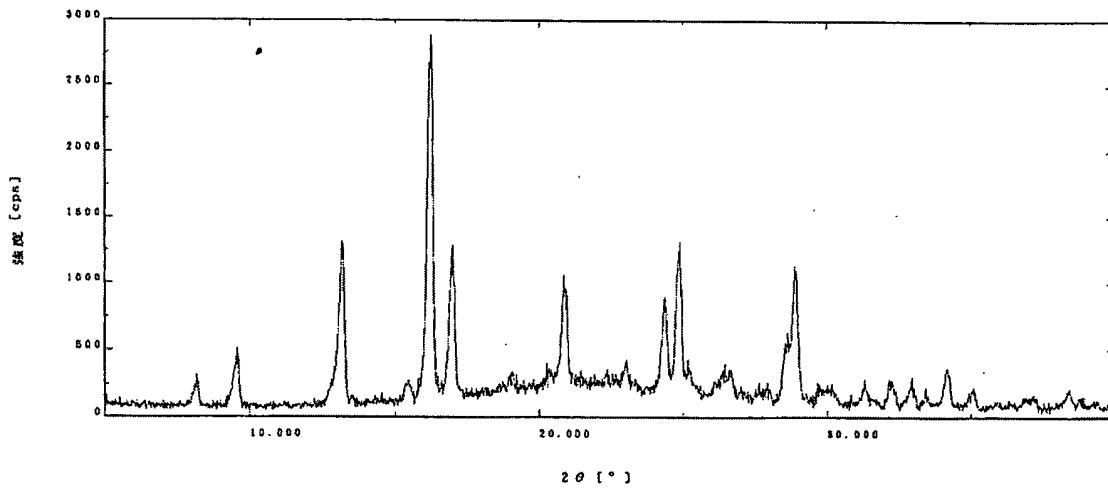
第 21 圖



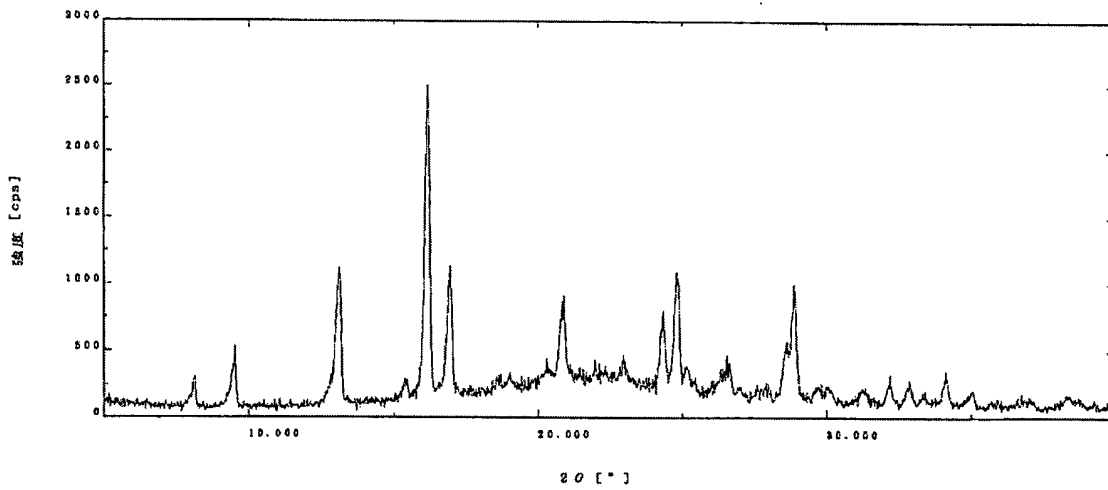
第 22 圖



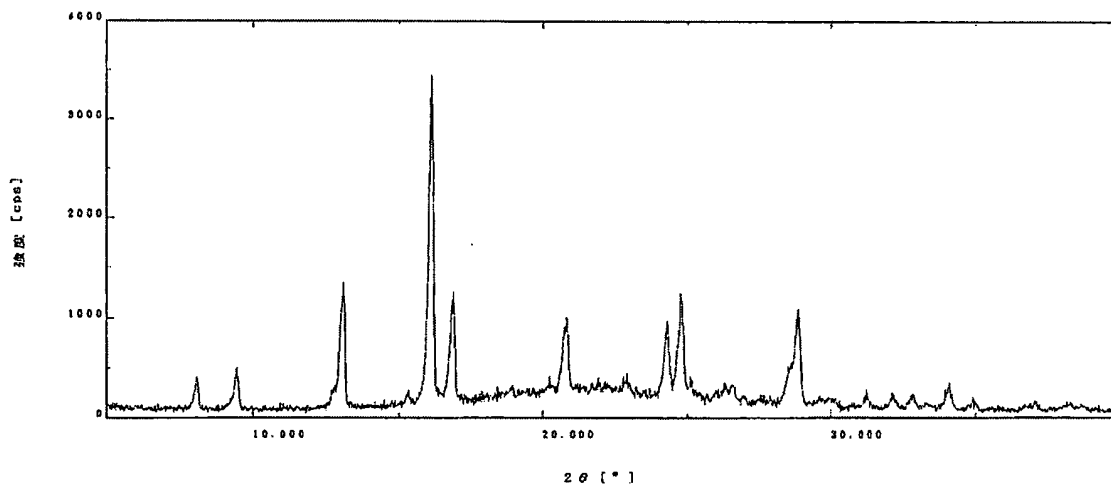
第 23 圖



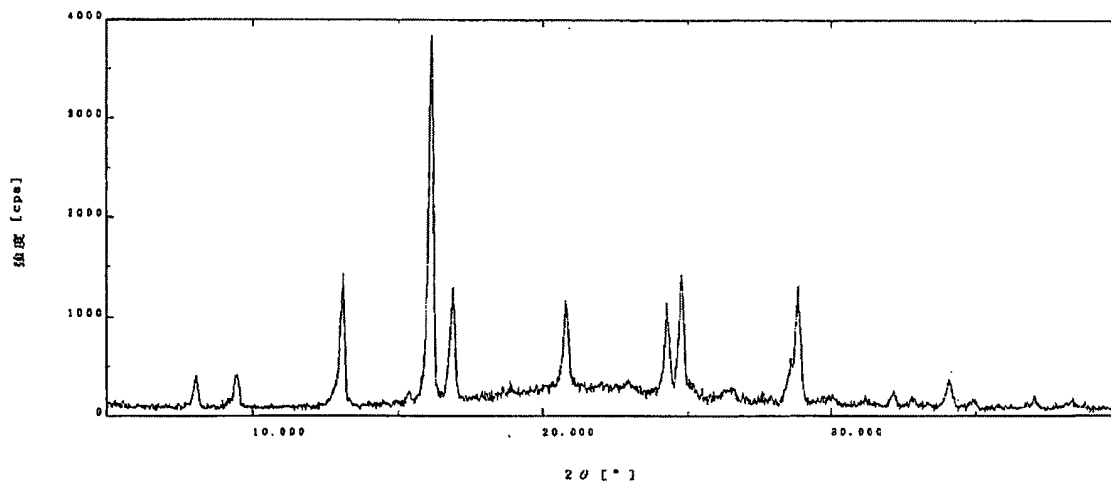
第 24 圖



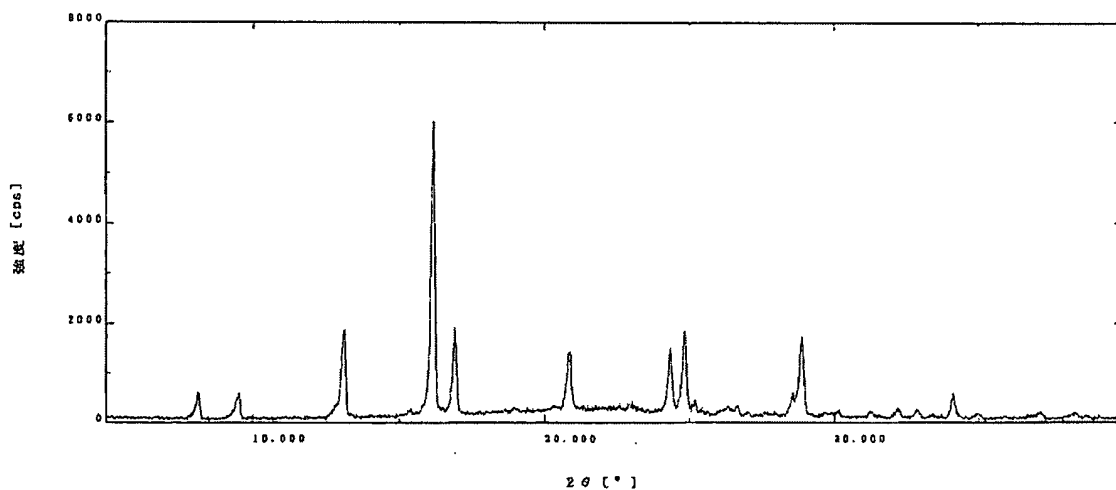
第 25 圖



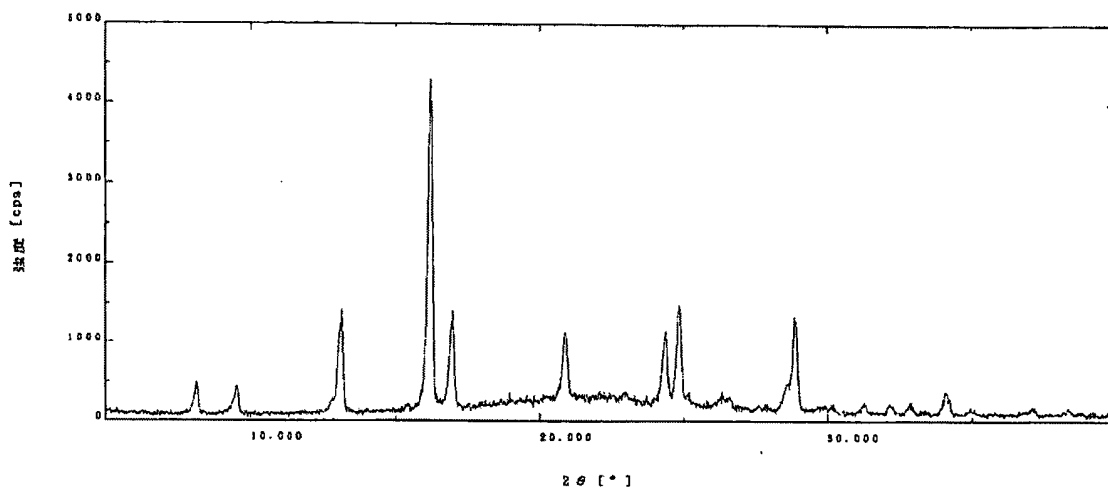
第 26 圖



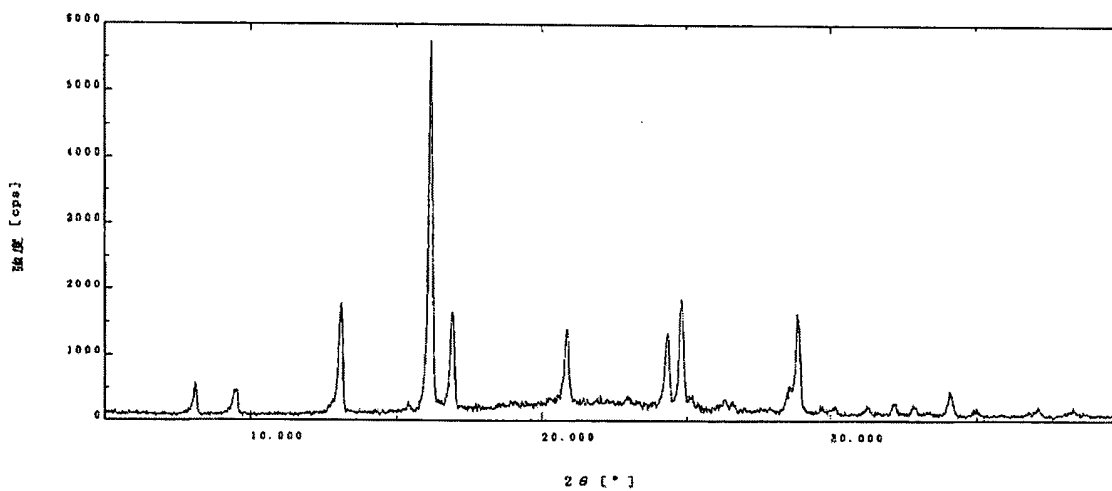
第 27 圖



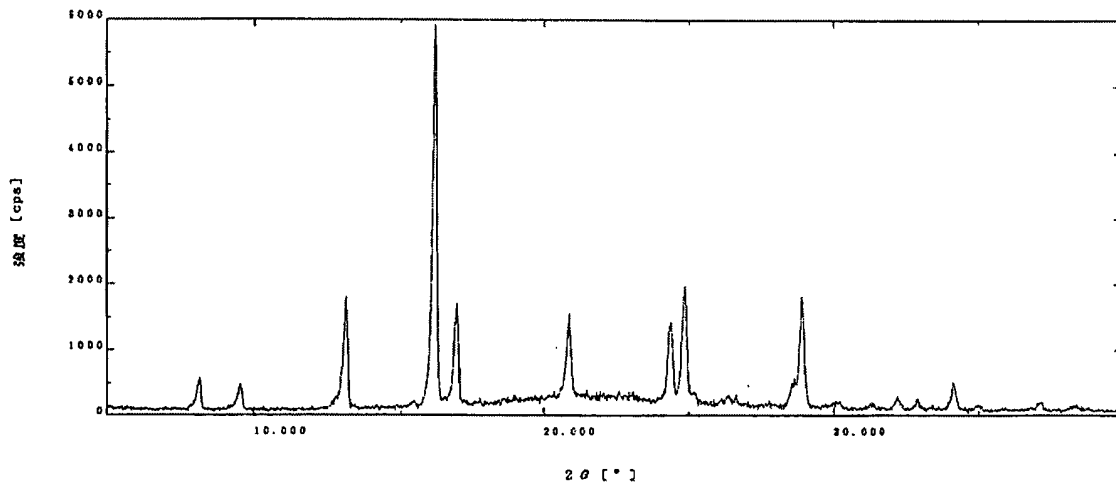
第 28 圖



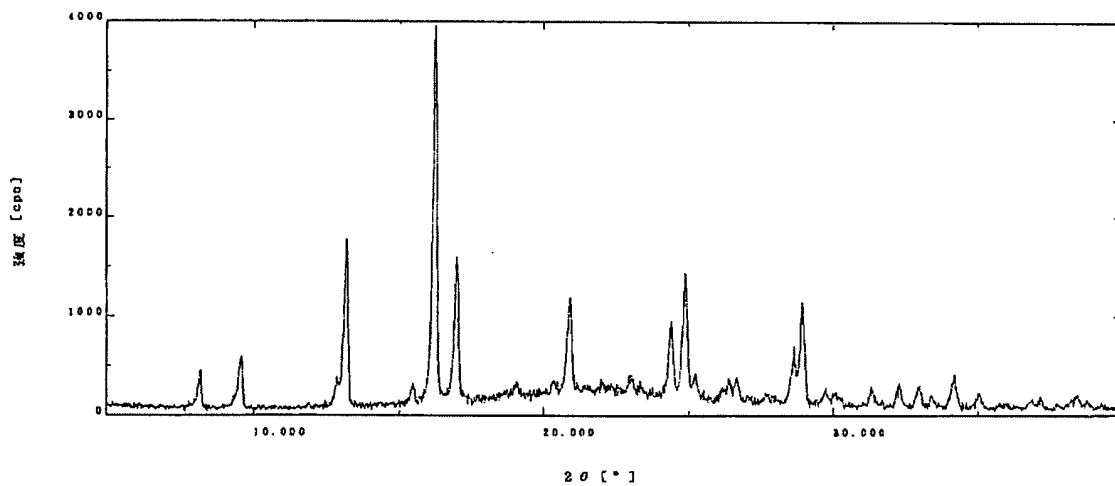
第 29 圖



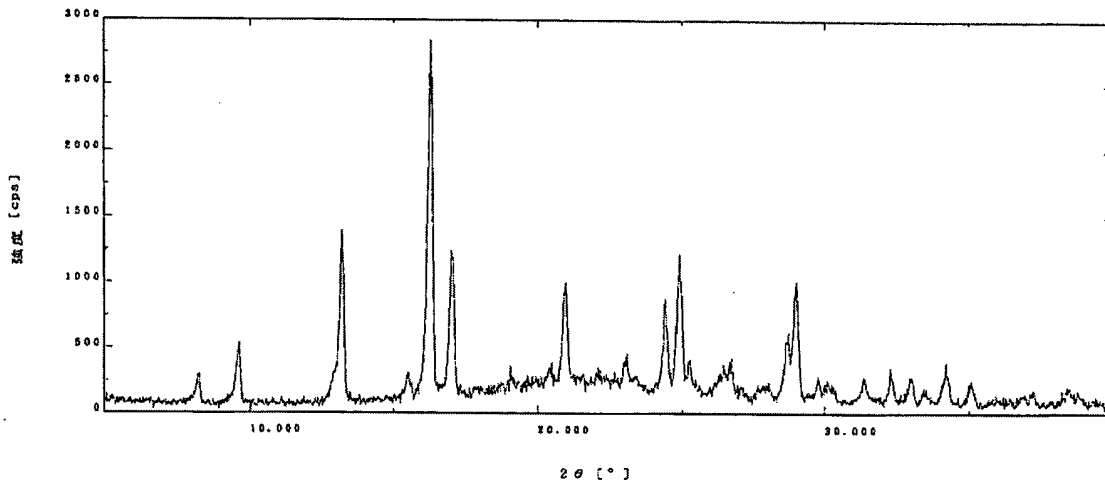
第 30 圖



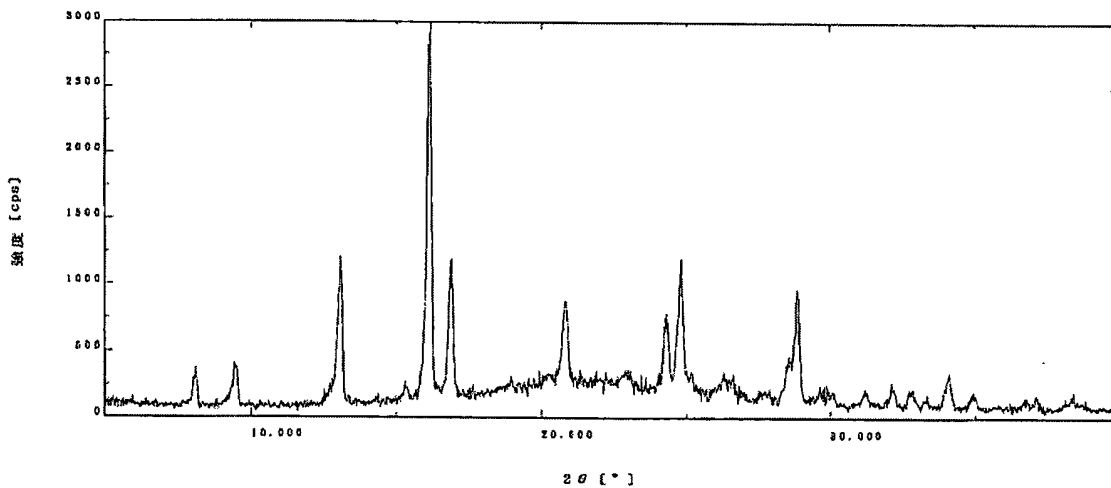
第 31 圖



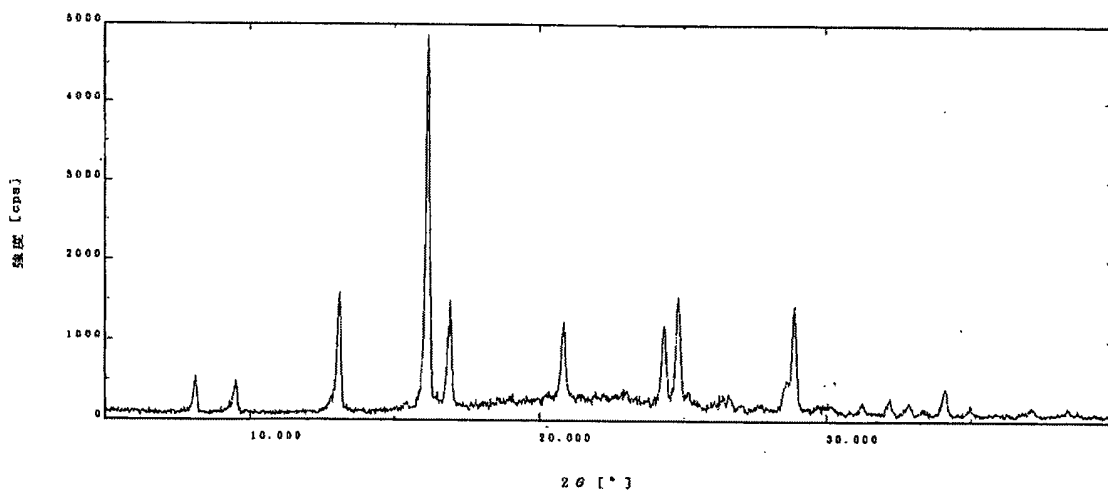
第 32 圖



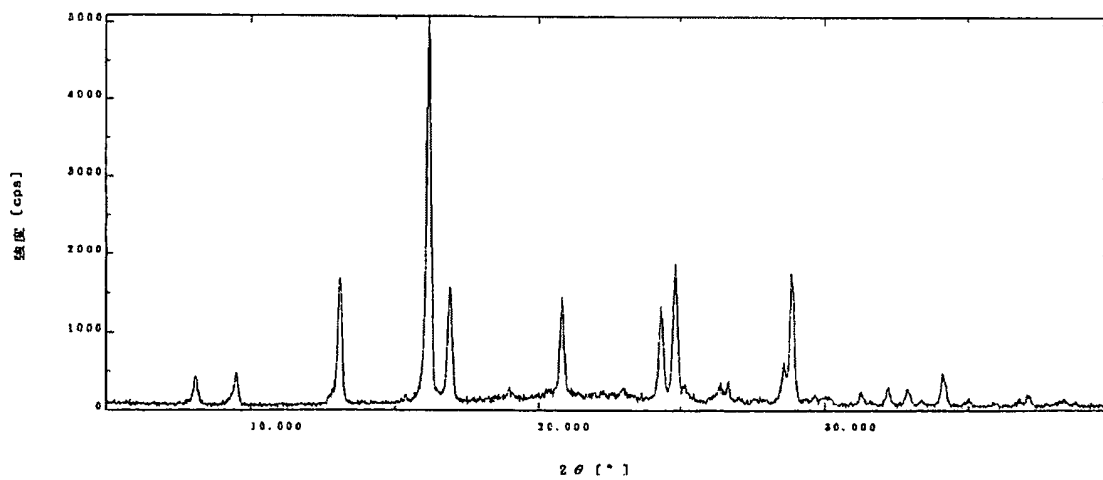
第 33 圖



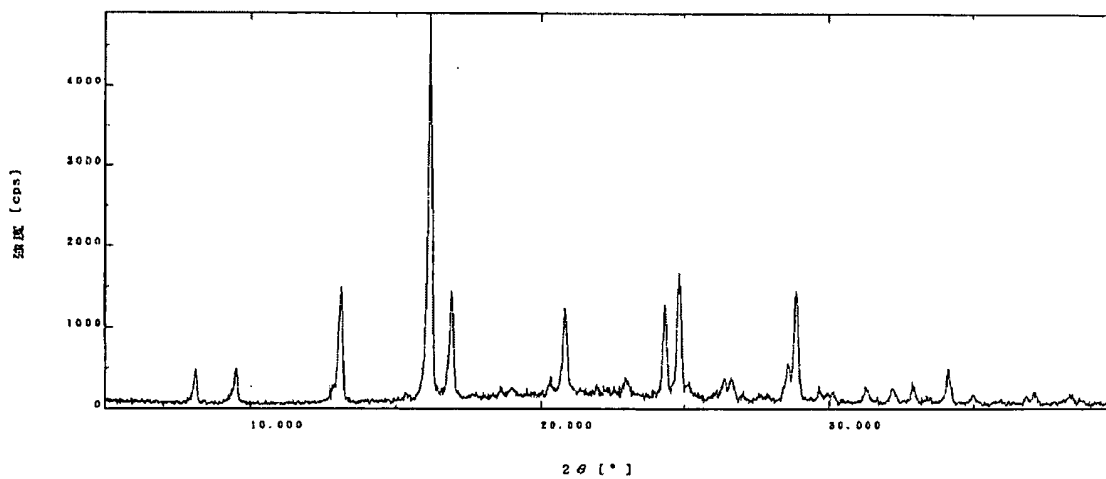
第 34 圖



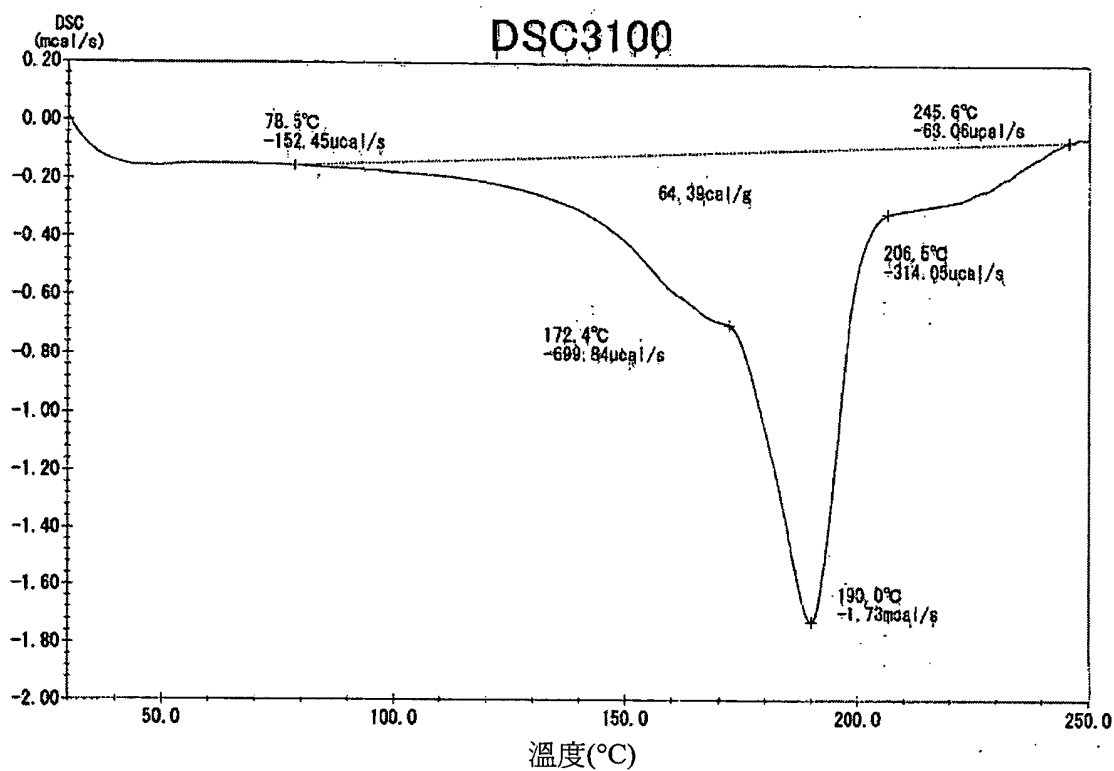
第 35 圖



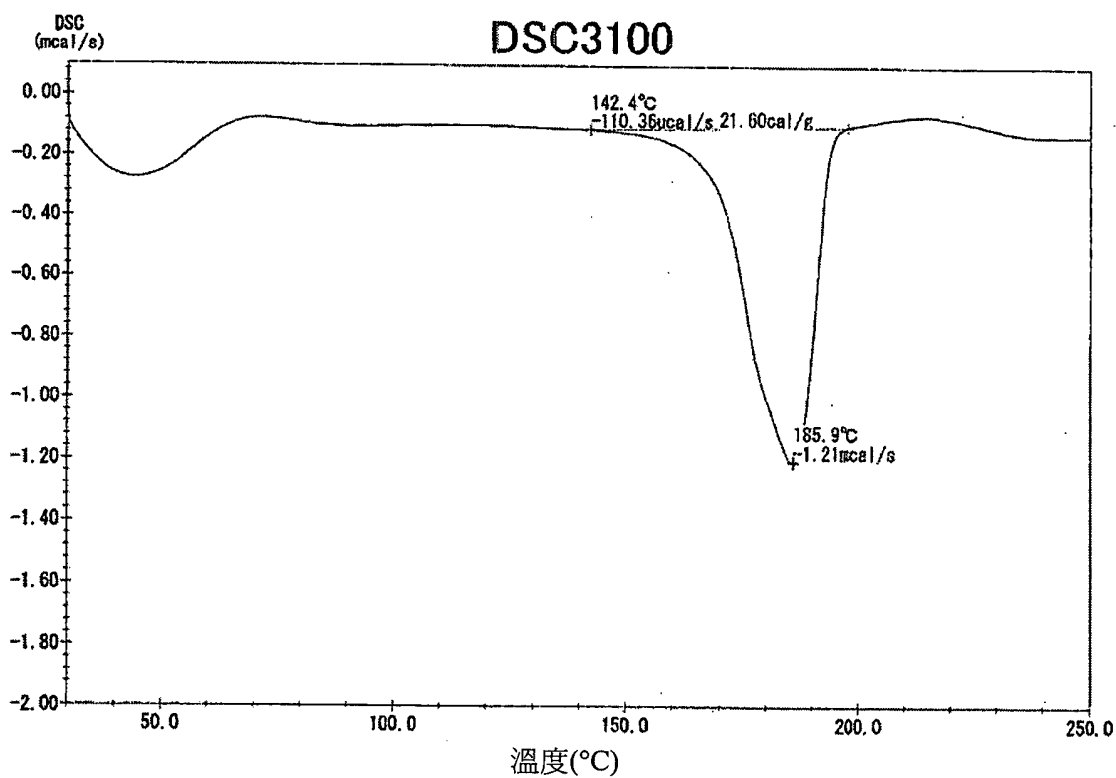
第 36 圖



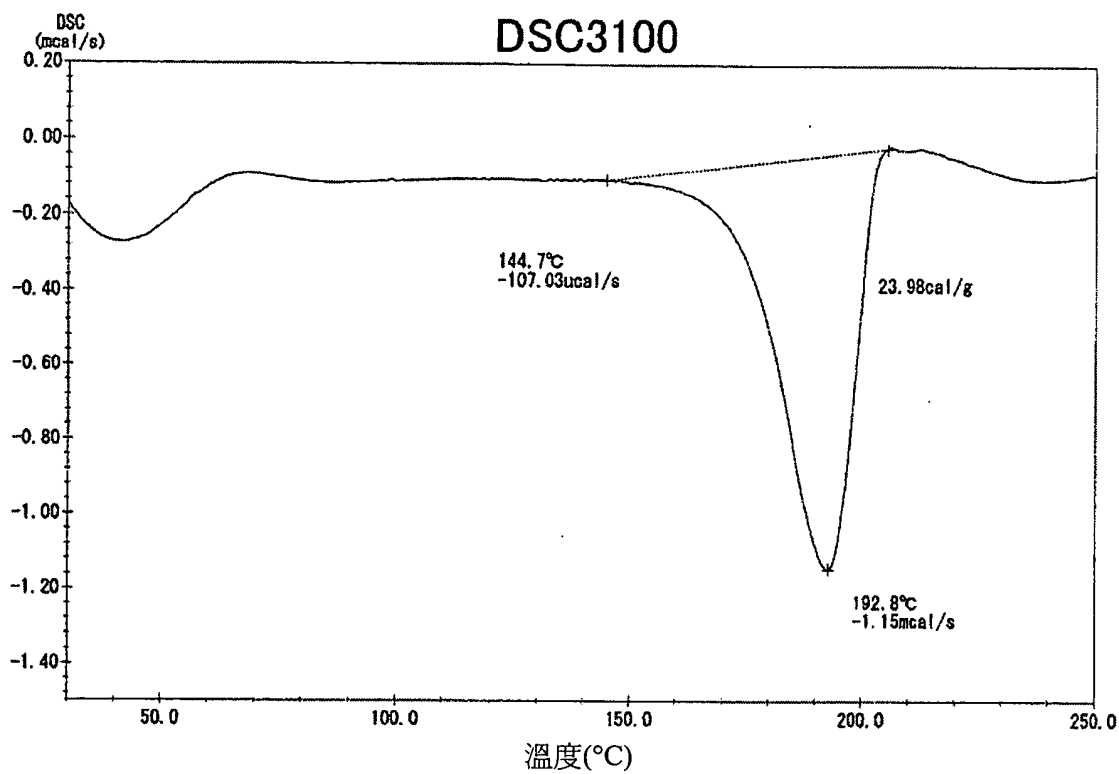
第 37 圖



第 38 圖



第 39 圖



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

