

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96133457 C07D 471/04 (2006.01)

※ 申請日期：96.9.7 ※IPC 分類：A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2-(吡啶-2-基胺基)-吡啶並[2,3-d]嘧啶-7-酮的合成

SYNTHESIS OF 2-(PYRIDIN-2-YLAMINO)-PYRIDO[2,3-d]PYRIMIDIN-7-ONES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞產品公司 / PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

伍德 大衛 J. / WOOD, DAVID JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄格州格羅頓市東方角路

Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓名：(中文/英文)

1. 艾德曼 大衛 T. / ERDMAN, DAVID THOMAS

2. 費蘭梅 卡薩琳 M. / FLAMME, CATHLIN MARIE

3. 尼爾森 加迪 D. / NELSON, JADE DOUGLAS

國籍：(中文/英文)

1. 美國 / U.S.A.

2. 美國 / U.S.A.

3. 美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/09/08、 60/843,051
2. 美國、 2007/06/05、 60/942,104

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

本申請案主張2006年9月8日申請之美國臨時專利申請案第60/843,051號、及2007年6月5日申請之美國臨時專利申請案第60/942,104號之權利，該等臨時專利申請案之全文皆
5 在此併入本案以為參考資料。

【發明所屬之技術領域】

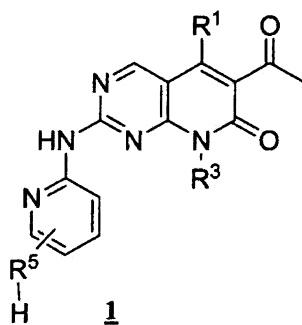
發明領域

本發明係有關於製備經取代2-(吡啶-2-基胺基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮及其中間產物之新穎合成法。

10 【先前技術】

發明背景

本發明係有關於製備具有下式(文中稱為“式1”)之經取代2-(吡啶-2-基胺基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮，



15 其中R¹為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烴烷基或C₃-C₇環烷基；

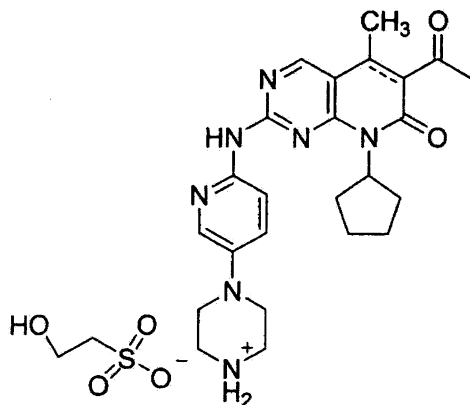
R³為氫、OH、-NH₂、芳基、C₁-C₈烷基、C₃-C₇環烷基或C₃-C₇-雜環基；

R⁵為 -(CR⁷R⁸)_mNR⁷- 或 -(CR⁷R⁸)_m- (含N環原子之3至10員雜
20 環)，其中m為0、1、2或3；

且 R^7 及 R^8 各獨立為H或 C_1 - C_6 烷基；

或其藥學上可接受鹽之新穎方法。

更詳細地，本發明係有關於製備化合物6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(亦稱為“化合物1”)



化合物1

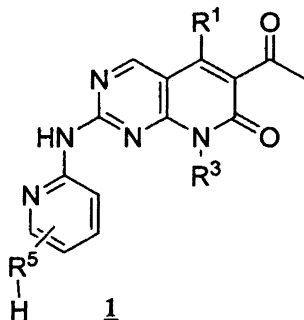
之羧乙磺酸鹽形式及其中間產物的新穎方法。化合物1係描述在美國專利第6,936,612號中，該專利案之全文在此併入
10 本案以為參考資料。本化合物為蛋白質激酶抑制劑且代表一可調節細胞周期控制之合成小分子抑制劑。

製備化合物1之方法係如美國專利申請案6,936,612之實例36的揭示。製備化合物1之該等羧乙磺酸鹽形式係揭示在WO 2005/005426之實例1至13中。這些方法係用以合成少
15 量之化合物1的鹽形式且並非設計用於商業大規模生產。因此，很需要具成本效益性、可調整生產規模且富有成效的用於製備CDK抑制劑6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽之鹽形式的方法。

【發明內容】

發明概要

在一實施例中，及在任何其它一致性的實施例之組合中，本發明提供一種製備具有下式(文中稱為“式1”)之經取代2-(吡啶-2-基胺基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮，



其中 R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烴烷基或 C_3 - C_7 環烷基；

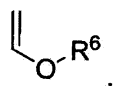
R^3 為氫、OH、 $-NH_2$ 、芳基、 C_1 - C_8 烷基、 C_3 - C_7 環烷基或 C_3 - C_7 雜環基；

R^5 為 $-(CR^7R^8)_mNR^7$ -或 $-(CR^7R^8)_m$ -(含N環原子之3至10員雜環)，其中m為0、1、2或3；

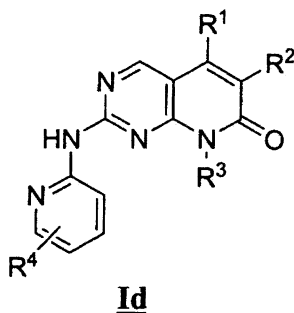
且 R^7 及 R^8 各獨立為H或 C_1 - C_6 烷基；

或其藥學上可接受鹽之方法；其包括以下步驟：

(a)在過渡金屬觸媒、鹼及視需要選用之腓藥劑存在下，在合適溶劑內使下式化合物



與式Id化合物



其中：

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烴烷基或 C_3 - C_7 環烷基；

5 R^2 為Br或I；

R^3 為氫、OH、 $-NH_2$ 、芳基、 C_3 - C_7 環烷基或 C_3 - C_7 -雜環基；

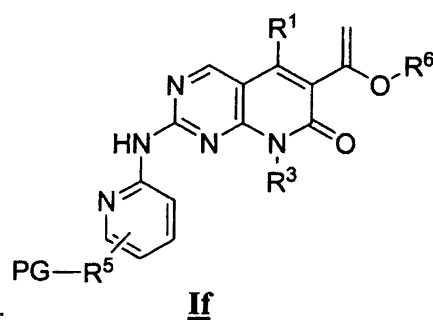
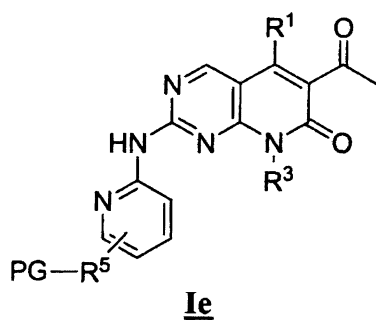
R^4 為選自由 $-(CR^7R^8)_m-N(PG)R^7$ 、及 $-(CR^7R^8)_m$ -(含經PG保護之N環原子的3至10員雜環)所組成之群組的 $-R^5-PG$ ，且PG為酸不穩定之胺保護基團；

10 R^5 (其係為不含PG之 R^4)為 $-(CR^7R^8)_mNR^7$ -或 $-(CR^7R^8)_m$ -(含N環原子之3至10員雜環)，其中m為0、1、2或3；

R^6 為 C_1 - C_6 烷基；且

R^7 及 R^8 各獨立為H或 C_1 - C_6 烷基；

進行反應以形成式Ie或If化合物：

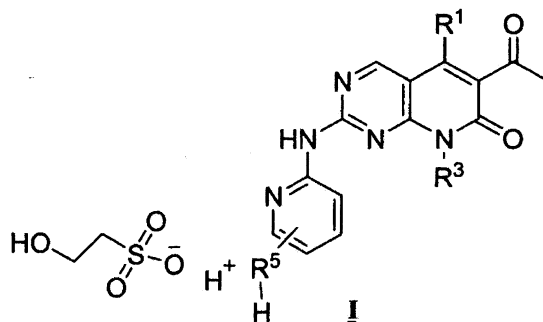


15

及

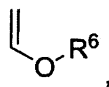
(b1) 藉移除PG而脫除式Ie或If化合物之 R^5 的保護作用。

在另一實施例中，及在具有任何一致性的實施例之組合中，本發明提供一種製備式I化合物之方法；

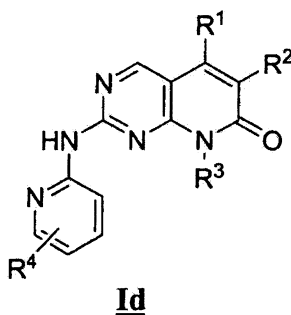


5 其包括以下步驟：

(a) 在過渡金屬觸媒、鹼及視需要選用之腈藥劑存在下，在合適溶劑內使下式化合物



與式Id化合物



10

其中：

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烴烷基或 C_3 - C_7 環烷基；

R^2 為Br或I；

15 R^3 為氫、OH、 $-NH_2$ 、芳基、 C_3 - C_7 環烷基或 C_3 - C_7 雜環基；

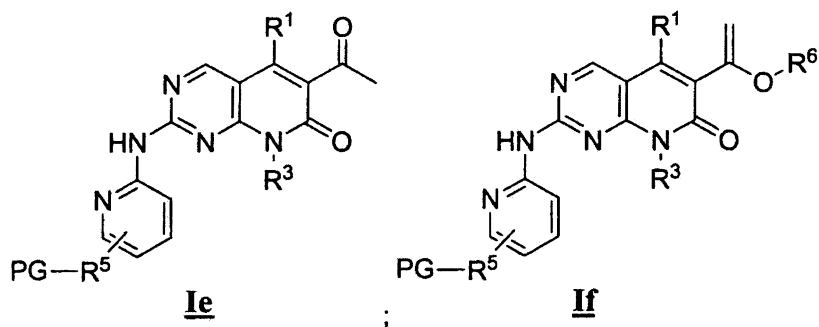
R^4 為選自由 $-(CR^7R^8)_m-N(PG)R^7$ 、及 $-(CR^7R^8)_m$ -(含經PG保護之N環原子的3至10員雜環)所組成之群組的 $-R^5-PG$ ，且PG為酸不穩定之胺保護基團；

R^5 (其係為不含PG之 R^4)為 $-(CR^7R^8)_mNR^7$ -或 $-(CR^7R^8)_m$ -(含N環原子之3至10員雜環)，其中m為0、1、2或3；

R^6 為 C_1 - C_6 烷基；且

R^7 及 R^8 各獨立為H或 C_1 - C_6 烷基；

進行反應以形成式Ie或If化合物：

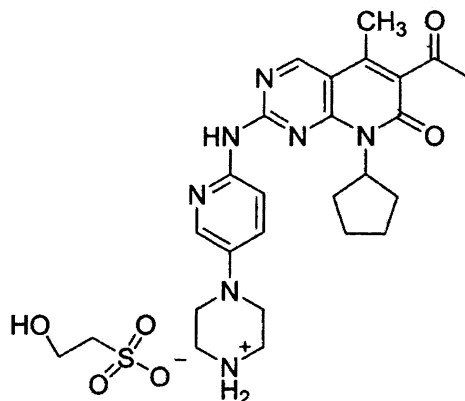


10 及

(b)接著在合適溶劑內使式Ie或If化合物或彼等之混合物與羥基乙磺酸反應以得到式I化合物。

在本實施例之一特定方面中，及在任何其它一致性的特定方面中， R^1 為 C_1 - C_6 烷基。

15 在本實施例之另一特定方面中，及在具有任何其一致性的特定方面之組合中，該式I化合物為化合物1



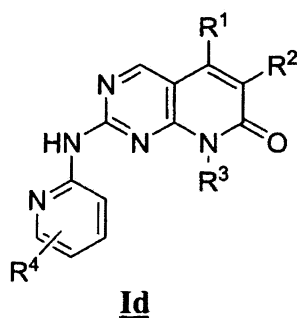
化合物1

PG為Boc，而R⁶為正-丁基。

在該實施例之另一特定方面中，及在具有任何其它一
 5 致性的特定方面之組合中，步驟(a)中之過渡金屬觸媒為選
 自以下所組成之群組的鈀化合物：肆(三苯基膦)鈀
 [(Ph₃P)₄Pd]、叁(二亞苄基丙酮)二鈀[(Pd₂(dba)₃]、雙(二亞
 苄基丙酮)鈀(0)[(dba)₂Pd]、乙酸鈀[(Pd(OAc)₂]、氯化鈀
 (PdCl₂)、雙(苯甲腈)二氯化鈀[(C₆H₅CN)₂PdCl₂]及雙-(二苯基
 10 膦基二茂鐵)二氯化鈀二氯甲烷複合物[(Pd(dppf)₂Cl₂)]，而
 步驟(a)中之膦化合物係選自2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
 (BINAP)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷、三苯基膦(Ph₃P)、三鄰
 甲苯基膦[(0-CH₃Ph)₃P]及三-第三-丁基膦。該過渡金屬觸媒
 較佳為雙-(二苯基膦基二茂鐵)二氯化鈀二氯甲烷複合物
 15 [(Pd(dppf)₂Cl₂)]。

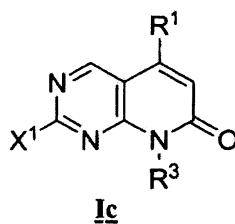
在該實施例之另一特定方面中，及在任何其它一致性
 的特定方面之組合中，步驟(a)中之鹼係選自由二異丙基乙
 胺、碳酸鋰、二環己基甲胺及三乙胺所組成之群組。步驟
 (a)中之鹼較佳為二異丙基乙胺。

在另一實施例中，及在具有任何其它一致性的實施例之組合中，本發明提供一種製備式Id化合物之方法。

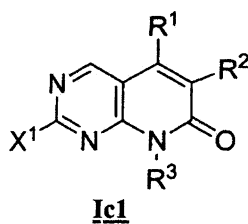


其包括以下步驟：

- 5 (c)在鹵化條件下鹵化式Ic化合物

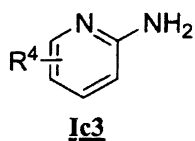


以得到式Ic1化合物



其中X¹為鹵素、硫化物、亞碲或碲；並接著

- 10 (d)在鋰鹼存在下，在合適溶劑內使式Ic1化合物與式Ic3化合物



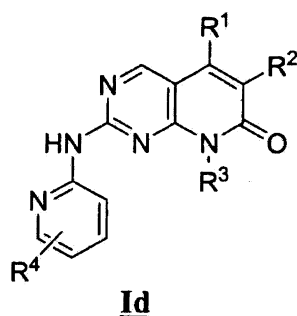
進行反應以得到式Id化合物。

在該實施例之一特定方面，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中，步驟(c)中之鹵化條件為在乙酸、乙酸鉀或乙酸鈉存在下使用 $(R_2)_2$ 。

在該實施例之另一特定方面中，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中，該鋰鹼為雙(三甲基甲矽烷基)胺化鋰。

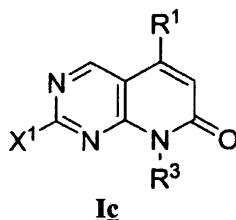
在該實施例之另一特定方面中，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中， X^1 為Cl。

在另一實施例中，及在具有任何其它一致性的實施例之組合中，本發明提供另一種製備式Id化合物之方法，

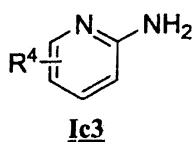


其包括以下步驟：

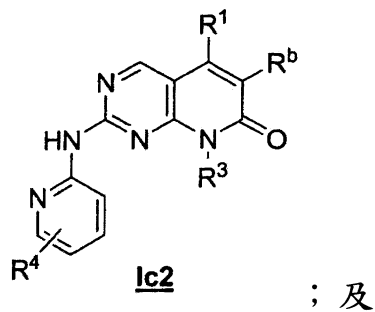
(e)在鋰鹼存在下，在合適溶劑內使式Ic化合物



15 與式Ic3化合物



進行反應以得到式Ic2化合物



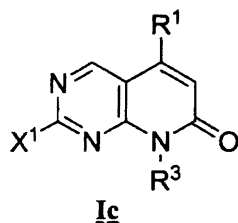
(f)在鹵化條件下，鹵化式Ic2化合物以得到式Id化合物。

在該實施例之一特定方面中，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中，步驟(f)中之鹵化條件為在乙酸、
5 乙酸鉀或乙酸鈉存在下使用(R²)₂。

在該實施例之另一特定方面中，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中，步驟(e)中之鋰鹼為雙(三甲基甲矽烷基)胺化鋰。

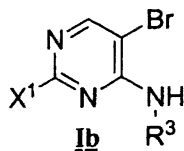
10 在該實施例之另一特定方面中，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中，X¹為Cl。

在另一實施例中，及在具有任何其它一致性的實施例之組合中，本發明提供一種製備式Ic化合物之方法。

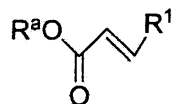


15 其包括以下步驟：

(g)在鹼、過渡金屬觸媒及視需要選用之膦藥劑存在下，在合適溶劑中使式Ib化合物，



與下式化合物



其中R^a係選自H、C₁-C₃烷基及-C(O)-C₁-C₃烷基，

5 進行反應；及

(h)使步驟(g)之所形成產物進行分子內環化反應以得到式Ic化合物。

在本實施例之一特定方面中，及在具有任何其它一致性的方面之組合中，步驟(g)中之過渡金屬觸媒為選自以下

10 所組成之群組的鈀化合物；肆(三苯基膦)鈀[(Ph₃P)₄Pd]、叁(二亞苺基丙酮)二鈀[Pd₂(dba)₃]、雙(二亞苺基丙酮)鈀(0)[(dba)₂Pd]、乙酸鈀[Pd(OAc)₂]、氯化鈀(PdCl₂)、雙(苯甲腈)二氯化鈀[(C₆H₅CN)₂PdCl₂]及雙-(二苯基膦基二茂鐵)二氯化鈀二氯甲烷複合物[(Ph(dppf))₂Cl₂]，且該膦化合物係選自

15 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、1,3-雙(二苯基膦基)丙烷、三苯基膦(Ph₃P)、三鄰甲苯基膦[(*o*-CH₃Ph)₃P]及三-第三-丁基膦。

在本實施例之另一特定方面中，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中，步驟(g)中之鹼為二異丙基乙

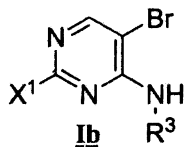
20 胺，而在步驟(g)中之過渡金屬觸媒為二苯甲腈二氯化鈀，且步驟(g)係在三鄰甲苯基膦存在下進行。

在本實施例之另一特定方面中，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中， R^a 為H，且步驟(h)中之分子內環化反應係在偶合劑存在下進行。典型的此等偶合劑可以是碳化二醯亞胺，諸如N,N'-二環己基碳化二醯亞胺 (DCC)、N,N'-二-第三-丁基碳化二醯亞胺及N,N'-二異丙基碳化二醯亞胺；羰基二咪唑衍生物，諸如1,1'-羰基二咪唑 (CDI)、1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑)及1,1'-硫羰基二咪唑；活性酯形成試劑，諸如N-羥基琥珀醯亞胺、碳酸N,N'-二琥珀醯亞胺酯及2-噻唑啉-2-硫醇；及其它試劑，諸如1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮、乙酸酐、三氟甲磺酸酐及乙醯氯。

在本實施例之另一特定方面中，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中， R^a 為H且步驟(h)中之分子內環化反應係在乙酸酐或乙醯氯存在下進行。

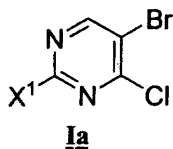
在本實施例之另一特定方面中，及在具有任何其它一致性的特定方面之組合中，步驟(g)之溶劑係選自甲苯及THF。

在另一實施例中，及在具有任何其它非一致性的實施例之組合中，本發明提供一種製備式Ib化合物之方法。



其包括以下步驟：

(i)在鹼存在下，在合適溶劑內使式Ia化合物



與式R³-NH₂化合物進行反應以得到式**Ib**化合物。

本發明確認2-(2'-吡啶基)吡啶并[2,3-d]嘧啶酮為可用
於治療未受控制細胞增生疾病之化合物，該等疾病包括，
5 但不限於：增生疾病，諸如癌症、再狹窄及風濕性關節炎。
此外，這些化合物可用於治療炎症及發炎性疾病。而且，
這些化合物可作為抗感染劑。再者，這些化合物可作為化
學保護劑，經由其作用可抑制正常未轉形細胞之細胞周期
加劇。許多本發明化合物在絲胺酸/蘇胺酸激酶(周期素依存
10 性激酶4及周期素依存性激酶6)之選擇率方面顯示非可預
期之改善。該等化合物很容易合成且可藉各種方法而對老
者投予。

式I化合物可含有對掌中心，因此可以以不同鏡像異構
型及非對映異構型存在。本發明係有關於式I化合物之所有
15 光學異構及所有立體異構物，此等異構物皆呈外消旋混合
物及各別鏡像異構物與非對映異構物、及彼等之混合物形
式，且有關於所有藥學組成物及分別包含或使用彼等之如
上文定義的治療方法。

由於本發明式I化合物可具有至少而非對稱中心，所以
20 其可以呈各種立體異構型或構型。因此該等化合物可以以
分離的(+)-及(鄉)-旋光性形式以及彼等之混合物存在。本發
明之範圍包括所有此等形式。可藉已知方法而獲得各別異

構物，該等方法包括，例如光學拆分法、光學選擇性反應或在最終產物或其中間產物之製備時所使用之層析分離法。

本發明該等化合物可以以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在，其包括水合形式，一般而言，該等溶劑化形式，
5 其包括化形式，等於非溶劑化形式且欲涵蓋在本發明範圍內。

本發明亦包括同位素標記化合物，除了一或多個原子經具有原子質量或質量數不同於在自然界常見之原子質量或質量數的原子取代不同外，該等同位素標記化合物與式I
10 所描述之化合物相同。可併入本發明化合物內之同位素實例包括以下之同位素：氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及 ^{36}Cl 。本發明化合物、其前藥、及該等化合物或該等含有前述同位素及/或含有其它原子之其它同
15 位素的前藥之藥學上可接受鹽皆屬於本發明範圍。本發明之特定同位素標記化合物，例如併入放射性同位素(諸如 ^3H 及 ^{14}C)之化合物，可用於藥物及/或基質組織分測定法中。更特佳為氘飽和，亦即 ^3H 、及碳-14，亦即 ^{14}C ，同位素，因為彼等容易製備及檢測。此外，經較重同位素，諸如氘(亦
20 即 ^2H)，經取可得到特定治療優點，諸如較高代謝安定性，例如增加的活體內半衰期或減少的劑量需求，因此在某些情況下較佳。通常可藉進行下文之圖解及/或實例與製法中所揭示之程序，以容易獲得之同位素標記試劑取代非同位素標記試劑而製成本發明式I之同位素標記化合物及其前藥。

式I化合物可進一步形成含鹽，其包括但不限於酸加成及/或鹼鹽、溶劑及式I化合物之N-氧化物的藥學上可接受配方。

本發明亦提供含治療上有效量之式I化合物或其治療上可接受鹽及藥學上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑的藥學
5 配方。所有這些形式皆屬於本發明範圍。

本發明中之“烷基”意指具有自1至10個碳原子之直鏈或分支鏈烴基且包括，例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正-丁基、第二-丁基、異丁基、第三-丁基、正-戊基、異-戊基、正-己基等。

10 “烯基”意指具有自2至8個碳原子及至少一個雙鍵之直鏈及分支鏈烴基且包括，但不限於：乙烯基、3-丁烯-1-基、2-乙烯基丁基、3-己烯-1-基等。該名詞“烯基”包括環烯基、及雜烯基，其中1至3個選自O、S、N或經取代氮之雜原子可取代碳原子。

15 “炔基”意指具有自2至8個碳原子及至少一個三鍵之直鏈及分支鏈烴基且包括，但不限於：乙炔基、3-丁炔-1-基、丙炔基、2-丁炔-1-基、3-戊炔-1-基等。

“環烷基”意指具有3至8個碳原子之單環或多環烴基，例如環丙基、環庚基、環辛基、環癸基、環丁基、金剛烷
20 基、去三甲莨烷基(norpinanyl)、十氫萘基、原冰片烷基(norbornyl)、環己基、及環戊基。此等基團可經，諸如羥基、酮基、胺基、烷基、及二烷胺基等之基團取代。亦包括其中1至3個雜原子取代碳之環。此等基團稱為“雜環基”，其意指亦具有至少一選自O、S、N或經取代氮之雜原子的環

烷基。此等基團之實例包括，但不限於：環氧乙烷基、吡咯啉基、哌啉基、四氫哌喃、及嗎啉。

“烷氧基”意指具有1至10個碳原子且經由氧連接之直鏈或分支鏈烷基。此等基團之實例包括，但不限於：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、第二-丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、及3-甲基戊氧基。此外，烷氧基係指聚醚，諸如 $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ 等。

“醯基”意指具有1至10個經由羰基鍵結之碳原子的烷基或芳基(Ar)，亦即 $-R-C(O)-$ 。例如醯基包括，但不限於： C_1-C_6 烷醯基，其包括經取代之烷醯基，其中該烷基部份可經 NR^4R^5 或羧基或雜環基取代。典型醯基包括乙醯基、苯甲醯基等。以此類推，該名詞“乙醯基”係指式 $-C(O)CH_3$ 。

上述烷基、烯基、烷氧基、及炔基可選擇性較佳經1至3種選自以下之基團取代： NR^4R^5 、苯基、經取代苯基、硫基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羥基、羧基、 C_1-C_6 烷氧羰基、鹵基、腈、環烷基、及5-或6-員碳環族環或具有1至2個選自氮、經取代氮、氧、及硫之雜原子的雜環族環。“經取代氮”意指具有 C_1-C_6 烷基或 $(CH_2)_pPh$ ，其中p為1、2或3之氮。亦包括全鹵基及全鹵取代基。

經取代烷基之實例包括，但不限於：2-氨基乙基、2-羥基乙基、五氯乙基、三氟甲基、2-二乙氨基乙基、2-二甲氨基丙基、乙氧羰基甲基、3-苯基丁基、甲烷硫基甲基、甲氧甲基、3-羥基苯基、2-羧基丁基、4-氯丁基、3-環丙基

丙基、五氟乙基、3-嗎啉基丙基、哌啶基甲基、及2-(4-甲基哌啶基)乙基。

經取代之炔基實例包括，但不限於：2-甲氧乙炔基、2-乙烷硫基乙炔基、4-(1-哌啶基)-3-(丁炔基)、3-苯基-5-己炔基、3-二乙胺基-3-丁炔基、4-氯-3-丁炔基、4-環丁基-4-己炔基等。

典型的經取代烷氧基包括胺基甲氧基、三氟甲烷基、2-二乙胺基乙氧基、2-乙氧基羰基乙氧基、3-羥基丙氧基、6-羧己氧基等。

此外，經取代烷基、烯基、及炔基之實例包括，但不限於：二甲胺基甲基、羧甲基、4-二甲胺基-3-丁烯-1-基、5-乙基甲胺基-3-戊炔-1-基、4-嗎啉基丁基、4-四氫吡啶基丁基、3-咪唑啉、基丙基、4-四氫噻唑-3-基-丁基、苯基甲基、3-氯苯基甲基等。

該名詞“陰離子”意指帶負電荷之抗衡離子，諸如氯根、溴根、三氟乙酸根、及三乙銨。

本發明之名詞“鹵素”意指氟、溴、氯、及碘。

“雜芳基”意指一或多種含有至少一且至高4個選自氮、氧或硫之雜原子的5-、6-或7-員環之芳香族環系。此等雜芳基包括，例如噻吩基、呋喃基、噻唑基、三唑基、咪唑基、(異)噁唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、噻二唑基、噁二唑基、噁噻二唑基、噻三唑基、嘧啶基、(異)喹啉基、茶啶基、酞醯亞胺基、苯并咪唑基、及苯并噁唑基。較佳雜芳基為吡啶。

“芳基”意指具有單環(例如苯基)、多環(例如聯苯基)或

多縮環之芳香族碳環基，其中至少一種為芳香族基團(例如1,2,3,4-四氫萘基、萘基、蒽基或菲基)，其可經，例如鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、三氟甲基、低硫醯氧基、芳基、雜芳基、及羥基單-、二-或三取代。

- 5 該名詞“硫化物”係指式-S-R分子團。該名詞“亞碲”係指式-S(O)-R分子團，而該名詞“碲”係指式-S(O)₂-R分子團。本定義中之R典型上為低碳C₁-C₆烷基。

此外，如該等實例從頭至尾所使用之以下縮寫在文中之定義為：“Et”表示乙基、“Bu”表示丁基，“Boc”表示第三
10 -丁氧基羰基、“AcOH”表示乙酸鈉、“AcOK”表示乙酸鉀，“PD”表示鈰，“IPA”表示異丙醇，“THF”表示四氫呋喃，“MTRE”表示甲基第三丁基醚，“NBS”表示N-溴琥珀醯胺、“DBU”表示1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯，“DBN”表示1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯，“LHMDS”表示雙(三甲基甲
15 矽烷基)胺化鋰。

該名詞“癌症”包括，但不限於以下癌症：乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、攝護腺癌、睪丸癌、食道癌、胃癌、皮膚癌、肺癌、骨癌、結腸癌、胰臟癌、甲狀腺癌、膽道癌、頰腔癌及口咽癌、唇癌、舌癌、口腔癌、咽癌、小腸癌、
20 結腸-直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦癌及中樞神經系統癌、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、角質棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、腺癌、腺瘤、濾泡狀癌、未分化癌、乳頭狀癌、精原細胞癌、黑色素癌、肉瘤、膀胱癌、肝癌、腎臟癌、骨髓癌、淋巴癌、霍吉金氏症(Hodgkin's disease)、

毛細胞癌、及白血病。

如文中使用，該名詞“治療”係指逆轉、緩解、抑制該障礙或病症之演變或預防此名詞所適用之障礙或病症或預防此病症或障礙之一或多種症狀。如文中使用，該名詞“療法”係指如剛才定義之“治療”的行動。

如文中使用，該名詞“藥學上可接受鹽、酯、醃胺、及前藥”係指在正常的醫療判斷範圍內，適用於接觸患者之組織且不會導致不當的毒性、刺激性、過敏反應等且與合理之獲益/危險比相稱並能有效用於彼等之目的用途之本發明化合物的羧酸鹽、胺基酸加成鹽、酯、醃胺、及前藥、以及若合適，係指本發明化合物之兩性離子形式。

該名詞“鹽”係指本發明化合物之相當無毒性之無機及有機酸加成鹽。這些鹽可以在該等化合物之最終離析及純化期間當場製成或藉使呈游離態鹼形式之經純化的化合物各別與合適有機或無機酸反應並離析所形成鹽而製成。由於本發明式I化合物為鹼性組份，所以其全部皆可以與各種無機及有機酸形成多種不同鹽。雖然此等鹽必需在藥學上適於對動物投予，但是在實務上通常較佳首先自該反應混合物離析呈藥學上不可接受鹽之該鹼化合物，然後僅藉鹼性試劑處理而轉化成游離態鹼化合物，其後將該游離態鹼轉化成藥學上可接受加成鹽。可以使用習知方法，藉使用足量之所欲酸接觸該游離態鹼形式而製成該等鹼性化合物之酸加成鹽。可以使用習知方法，藉使用鹼接觸該鹽形式並離析游離態鹼而再生該游離態鹼形式。該等游離態鹼形

式與彼等之各別鹽形式在特定物理性質方面(諸如在極性溶劑中之溶度)稍微不同，但是就本發明目的而言，該等鹽形式與彼等之各別游離態鹼相同。

可使用金屬或胺，諸如鹼及鹼土金屬氫氧化物或有機
 5 胺之鹼及鹼土金屬氫氧化物。作為陽離子之金屬實例為鈉、鉀、鎂、鈺等。合適的胺實例為N,N'-二苄基乙二胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基還原葡糖胺、及普魯卡因；見，例如上文之Berge等人。

可以使用習知方法，藉使用足量所欲鹼接觸該游離態
 10 酸而製成酸性化合物之鹼加成鹽。可使用習知方法，藉使用酸接觸該鹽形式並離析該游離態酸而再生該游離態酸形式。該等游離態酸形式與彼等之各別鹽形式在特定物理性質方面(諸如在極性溶劑中之溶度)稍微不同，但是就本發明目的而言，該等鹽形式與彼等之各別游離態酸相同。

15 可自以下無機酸製成鹽類：硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、單磷酸氫鹽、二碳酸氫鹽、間磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物，諸如氫氯酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、亞磷酸等。代表性鹽類包括溴化氫、氯化氫、硫酸鹽、硫酸氫
 20 鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、茶酸鹽、甲磺酸鹽、葡萄糖庚酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂基磺酸鹽及羥乙磺酸鹽等。亦

可自以下有機酸製成鹽類：諸如脂肪族單-及二羧酸、經苯基取代之烷醇酸、羥基烷醇酸、烷二酸、芳香族、脂肪族及芳香族磺酸等及諸如此類。代表性鹽類包括乙酸鹽、丙酸鹽、辛酸鹽、異丁酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、

5 辛二酸鹽、癸二酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、苯乙醇酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、酞酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽等。藥學上可接受鹽可包括以鹼及鹼土金屬，諸如鈉、鋰、鉀、鈣、

10 鎂等，為主之陽離子、以及非毒性銨、第四銨、及胺陽離子，其包括，但不限於：銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。亦涵蓋胺基酸之鹽類，諸如精胺酸鹽、葡萄糖酸鹽、半乳糖醛酸鹽等(見，例如Berge S.M.等人，“Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977;

15 66:1-19，其在此併入本案以為參考資料)。

本發明該等化合物之藥學上可接受非毒性酯的實例包括C₁-C₆烷基酯，其中該烷基為直鏈或分支鏈。可接受之酯亦包括C₅-C₇環烷基酯以及芳基烷基酯，諸如，但不限於苄基。較佳為C₁-C₄烷基酯。可根據習用方法製備本發明該等

20 化合物之酯，見“March's advanced Organic Chemistry,第5版”、M.B. Smith & J. March, John Wiley & Sone, 2001。

本發明該等化合物之藥學上可接受可接受非毒性醯胺實例包括衍生自氨、第一C₁-C₆烷基胺及第二C₁-C₆二烷基胺，其中該等烷基為直鏈或分支鏈，之醯胺。就第二胺而

言，該胺可以呈含有一個氮原子之5-或6-員雜環形式。較佳為衍生自氨、C₁-C₆烷基第一胺及C₁-C₂二烷基第二胺之醯胺。可根據習知方法，諸如“March's Advanced Organic Chemistry, 第5版”.M.B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001，而製成本發明該等化合物之醯胺。

該名詞“前藥”係指可，例如藉在血液中進行水解而在活體內快速轉變以得到上式母體化合物之化合物。在以下資料中提供徹底討論：T. Higuchi and V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series及Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987，其皆在此併入本案以為參考資料。

本發明提供一種治療哺乳動物(其包括人類)之選自以下所組成之群組的障礙或病症之方法：細胞增生障礙，諸如癌症、與動脈粥瘤硬化有關之血管平滑肌增生、手術後血管狹窄、再狹窄、及子宮內膜組織異位；感染，其包括病毒感除，諸如DNA病毒(例如疱疹)及RNA病毒(例如HIV)，及真菌感染；自體負疫疾病，諸如牛皮癬、炎症(例如風濕性關節炎)、狼瘡、第1型糖尿病、糖尿病性神經病變、多發性硬化、及血管球性腎炎、器官移植排斥，其包括宿主抗移植物疾病；其包括對該哺乳動物投予能有效治療此等障礙或病症之一數量的式I化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明進一步提供可用於治療異常細胞增生，諸如癌

症，之式I化合物。本發明提供一種治療該等異常細胞增生障礙，諸如選自以下所組成之癌症的群組之癌之方法：乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、攝護腺癌、睪丸癌、食道癌、胃癌、皮膚癌、肺癌、骨癌、結腸癌、胰臟癌、甲狀腺癌、
5 膽道癌、頰腔癌及口咽癌、唇癌、舌癌、口腔癌、咽癌、小腸癌、結腸-直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦癌及中樞神經系統癌、神經膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、角質棘皮瘤、表皮樣癌、大細胞癌、腺癌、腺瘤、濾泡狀癌、未分化癌、乳頭狀癌、精原細胞癌、黑色素癌、肉瘤、膀胱癌、肝癌、
10 腎臟癌、骨髓癌、淋巴癌、霍吉金氏症、毛細胞癌、及白血病；其包括對需要此療法之患者投予治療上有效量之式I化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明另一實施例為一種治療罹患由血管平滑肌細胞增生所導致之疾病的方法。屬於本發明範圍內之化合物能
15 有效抑制血管平滑肌細胞增生及移動。該方法包括對需要該療之患者投予足以抑制血管平滑肌增生、及/或移動之一數量的式I化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明進一步提供一種治療罹患痛風之患者的方法，其包括對需要此療法之患者投予足以治療該病症之一數量
20 的式I化合物或其藥學上可接受鹽。

本發明進一步提供一種治療罹患腎臟病，諸如多囊腎臟病之患者的方法，其包括對需要此療法之患者投予足以治療該病症的一數量式I化合物或其藥學上可接受鹽。

由於本發明該等化合物具有抗cdks及其它激酶之抑制

活性，所以亦為用於研究活性外及活體內之此等激酶的作用機制之有用研究工具。

較佳藉對需要此療法之患者投予治療上有效量之式I化合物(如下文所揭示)而進行上文已確認之治療方法。本發明
5 明化合物為經取代之2-氨基吡啶，其係為周期素依存性激酶4(cdk4)之有效力的抑制劑。該等化合物很容易合成且可藉各種方法，其包括口服及非經腸投藥，而投予且幾乎不具毒性。本發明該等化合物為式I化合物種類之成員。

本發明可提供含治療上有效量之式I化合物或其藥學
10 上可接受鹽、及其藥學上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑之藥學組成物。

許多本發明該等化合物為周期素依存性激酶cdk4之選擇性抑制劑，亦即其抑制cdk4之效力高於抑制酪胺酸激酶及其它絲胺酸、蘇胺酸激酶(其包括其它周期素依存性激
15 酶，諸如cdk2)之效力。儘管彼等對cdk4抑制作用具選擇性，本發明化合物仍可抑制其它激酶，但是其使用濃度高於其抑制cdk4的使用之濃度。然而於類似抑制cdk4所需之濃度下，本發明化合物亦可抑制cdk6，因為cdk6結構上與cdk4類似且其功用與cdk4類似。

20 本發明較佳實施例為式I化合物，其抑制cdk4之效力比其抑制cdk2之效力高至少約100倍。

本發明之一較佳實施例提供一種於低於抑制cdk2所需之劑量下可抑制cdk4的方法，其包括投予較佳之式I化合物，其投予量對cdk4之抑制作用選擇性優於cdk2。

本發明該等式I化合物具有實用的藥學及藥用性質。許多本發明之式I化合物具有顯著選擇性cdk4抑制活性，因此可用以治療多種其中cdk4激酶係異常升高或活化，或以正常含量及活性存在但是為了治療細胞增生障礙較佳抑制該等cdk之臨床症狀。此等障礙包括，但不限於以下章節所列舉之病症。

本發明該等化合物可用於治療癌症(例如白血病、肺癌、乳癌、攝護腺癌、及皮膚癌，諸如黑色素瘤)及其它增生疾病，其包括，但不限於：牛皮癬、HSV、HIV、再狹窄、及動脈粥瘤硬化。為了利用本發明化合物以治療癌症，對需要此療法之患者，諸如罹患癌症或另一種增生疾病之患者，投予治療上有效量之含至少一種本發明化合物的藥學上可接受組成物。

本發明之化合物為cdk4之選擇性抑制劑，亦即其抑制cdk4之效力高於其抑制酪胺酸激酶及其它絲胺酸-蘇胺酸激酶(其包括其它周期素依存性激酶，諸如cdk2)之效力。儘管其數cdk4抑制作用具選擇性，本發明化合物仍可抑制其它激酶，但是其使用濃度高於其抑制cdk4所使用之濃度，然而於類似抑制cdk4所需之濃度下，本發明化合物亦可抑制cdk6，因為cdk6在結構上與cdk4類似且其功用與cdk4類似。

【實施方式】

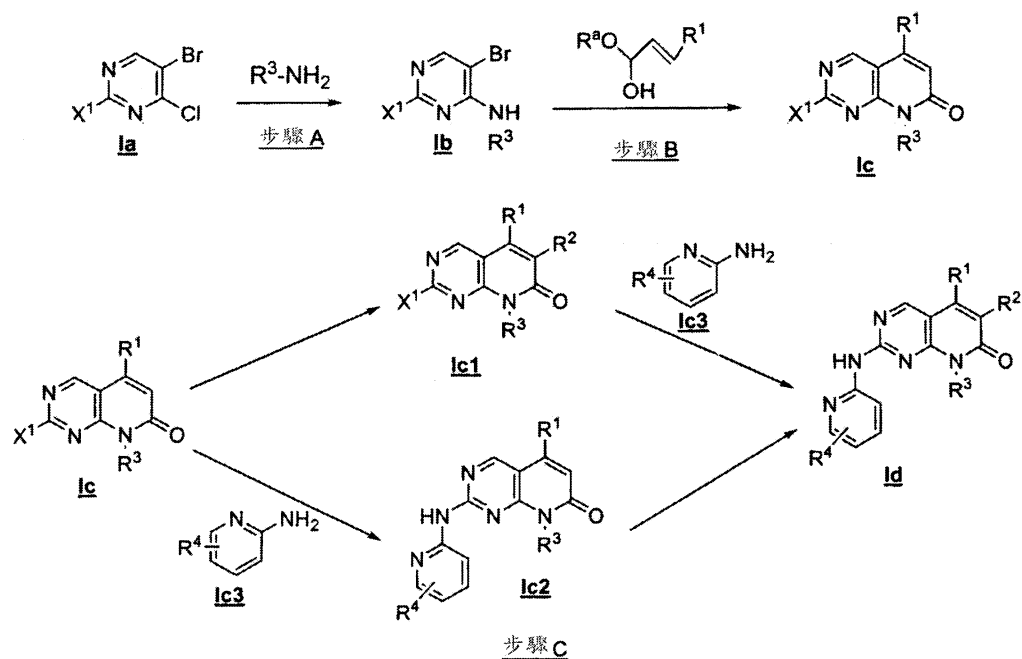
較佳實施例之詳細說明

本發明化合物之製法的闡明係示於圖解1至2中。

可根據一般圖解I而製備本發明該等化合物。除非另有

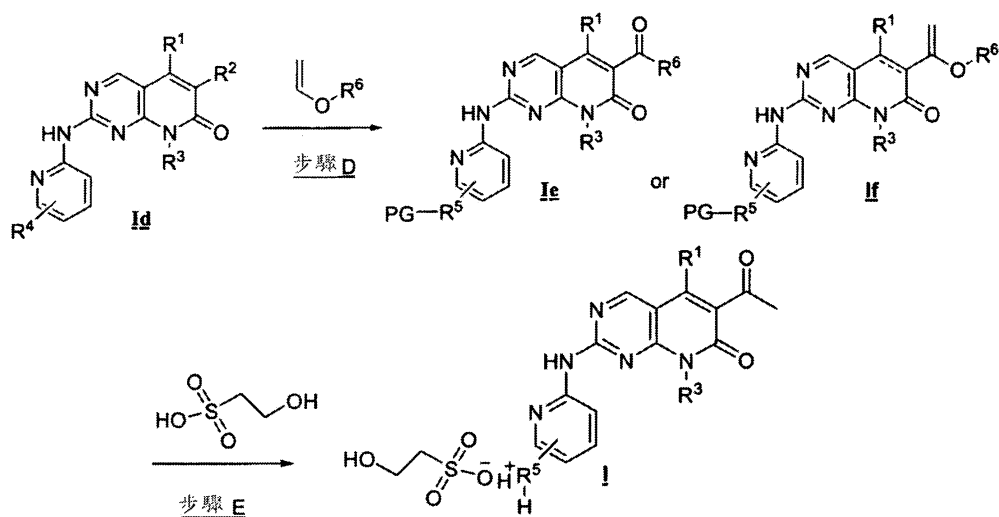
指定，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 X^1 、 R^a 及 R^b 如上文定義。

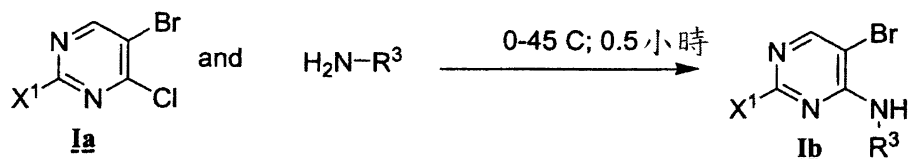
圖解 I



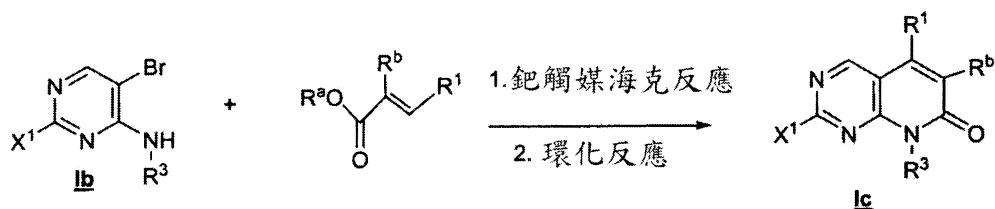
5

圖解 II



步驟A：胺化反應

通常以於約0°C至約45°C範圍內之溫度下，在合適溶劑
 (諸如乙醇)中添加經取代胺至5-溴-2,4-二鹵嘧啶Ia，費時至
 5 少約0.5小時而開始製備化合物Ib。可替代乙醇之另外溶劑
 包括乙腈、甲苯、THF或MTBE及彼等之組合。在下文實例
 3中，該經取代之胺為環戊基胺而該反應係於約25°C下進行
 約2小時，該添加法具位向選擇性，其可得到9：1之所欲異
 構物對非所欲異構物的比率。然後可進行環化反應以自該
 10 產物移除非所欲異構物。亦可使用雙步驟程序，其係自較
 不昂貴的2,4-二氯嘧啶開始反應，製備該Ib中間產物。本反
 應亦具位向選擇性，雖然其位向選擇性較低，仍可得到3：
 1之所欲異構物對非所欲異構物的比率。可藉酸性萃取法而
 分離該所欲異構物與非所欲異構物，且可以以高產率溴化
 15 該合適異構物以產生所欲產物Ib，亦即5-溴-2-氯-4-環戊基
 胺嘧啶。

步驟B：海克偶合反應(Heck coupling)及後續環化反應

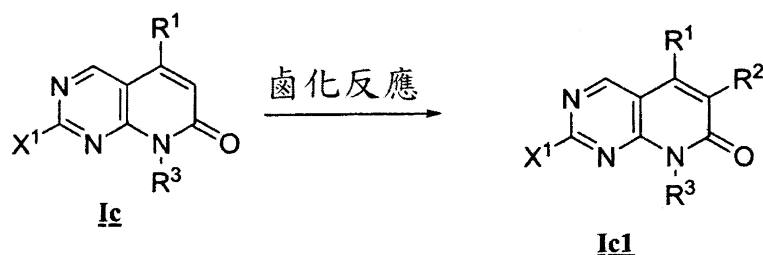
通常在過渡金屬觸媒(其經常為鈀(0)或鈀(II)觸媒)、鹼
 20 存在下及可選擇性在磷藥劑存在下，藉化合物Ib與經取代

之烯烴的混合物而進行海克偶合反應及後續環化反應以形成化合物 Ic。典型的鈀(0)觸媒包括肆(三苯基膦)鈀 $[(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}]$ 、叁(二亞苄基丙酮)二鈀 $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ 及雙(二亞苄基丙酮)鈀(0) $[(\text{dba})_2\text{Pd}]$ 。典型的鈀(II)化合物包括乙酸鈀 $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ 、氯化鈀 (PdCl_2) 、雙(苯甲腈)二氯鈀 $[(\text{C}_6\text{H}_5\text{CN})_2\text{PdCl}_2]$ 及雙-(二苯基膦基二茂鐵)二氯化鈀二氯甲烷複合物 $[\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2]$ 。用於海克偶合反應之典型膦化合物包括單配位基膦藥劑，諸如三苯基膦 (Ph_3P) 、三鄰甲苯基膦 $[(o\text{-CH}_3\text{Ph})_3\text{P}]$ 、三-第三-丁基膦及雙配位基膦藥劑，諸如 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基(BINAP)及 1,3-雙(二苯基膦基)丙烷。本發明之一較佳條件為一起使用二氯化鈀二苯甲腈及三鄰甲苯基膦。可用於海克反應之典型鹼包括二異丙基乙胺(DIEA)、三乙胺(TEA)、碳酸鋰及二環己基甲胺。較佳胺為 DIEA。該海克反應係於約 60°C 至約 90°C 下進行，費時至少 10 小時。在實例 3 中，所使用溶劑為 THF，且該鹼為二異丙基乙胺，且將該溶液加熱至約 70°C ，費時至少 16 小時。其它溶劑包括甲苯、THF 及彼等之組合。藉加熱，藉經烷氧化鹼(諸如乙氧化鋰、乙氧化鈉或乙氧化鉀)、強胺鹼(諸如 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或 1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)處理或較佳，當 R^3 為 H 時，藉添加脫水劑(諸如乙酸酐、乙醯氯或磷醯氯)而環化如此形成之中間產物酯或酸。

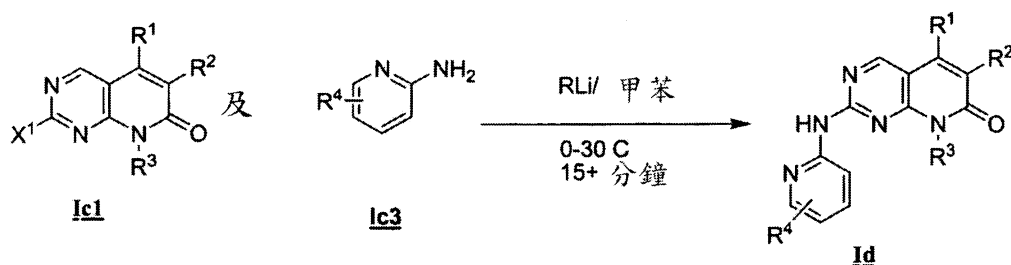
上述反應中之 R^b 可以是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基且典型上在 Ic 中進行。然而，就本發明之較佳化合物而言， R^b 為 H。

步驟C：胺基-吡啶基偶合反應

化合物Id之形成法包括兩步驟。



- 可以在許多鹵化條件下進行化合物Ic或Ic2之鹵化反應。較佳藉在合適溶劑中添加Br₂或I₂並加熱至約40°C到約60°C且攪拌至少16小時而進行該反應。在下文實例4a中，該鹼為乙酸鈉且該溶劑為乙酸，並將該溶液加熱至約50°C並攪拌約35小時。其它鹼包括乙酸鉀且其它溶劑包括甲醇與二氯甲烷及彼等之組合。較佳鹵化劑包括溴、NBS或二溴乙內醯脲。

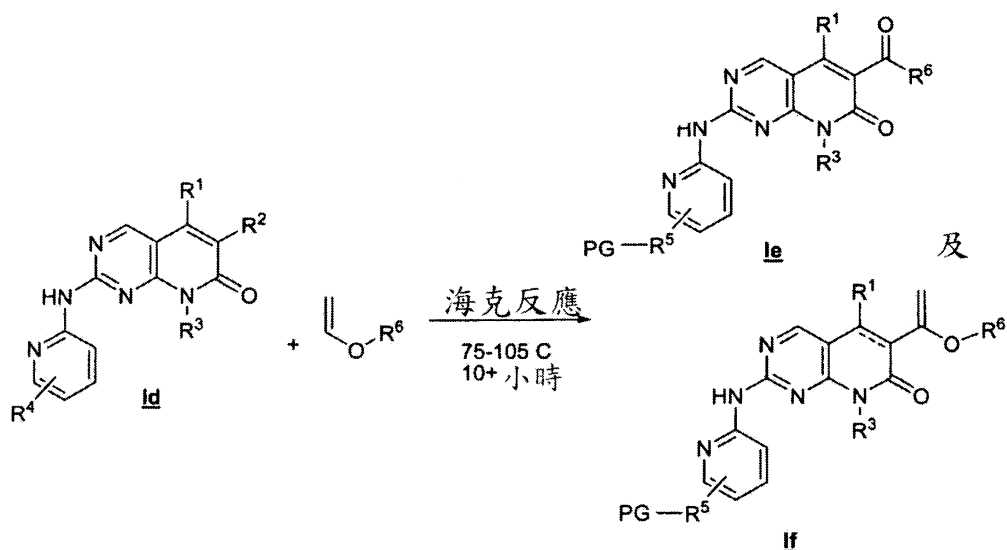


- 藉在合適溶劑中使用鋰鹼及甲苯，添加胺基吡啶基側鏈Ic3而進行該胺基吡啶基側鏈Ic3與中間產物Ic或Ic1之步驟。較佳藉首先在合適溶劑內與甲苯及鋰鹼混合而製成該胺基吡啶基側鏈Ic3。較佳各別在甲苯中漿化化合物Ic或Ic1，然後與胺Ic3混合物組合。於0至30°C下進行該反應，費時至少15分鐘，然後中止反應。該較佳溫度為20°C，費時至少30分鐘，然後中止反應。在下文實例4中，該鋰鹼為

雙(三甲基甲矽烷基)胺化鋰，但是任何鋰鹼皆可作為替代物，其它合適溶劑包括MTBE且較不佳溶劑為THF。

如先前所定義， R^4 為 R^5 -PG，且PG為胺保護基團。在下文實例4中， R^4 為Boc，但是 R^4 可以是其它酸不穩定胺保護基團，諸如己二烯基氧羰基(Hdoc)、三苯甲基、及三苯甲基衍生物，諸如9-(9-苯基芴基)或甲氧三苯甲基及二甲氧三苯甲基。

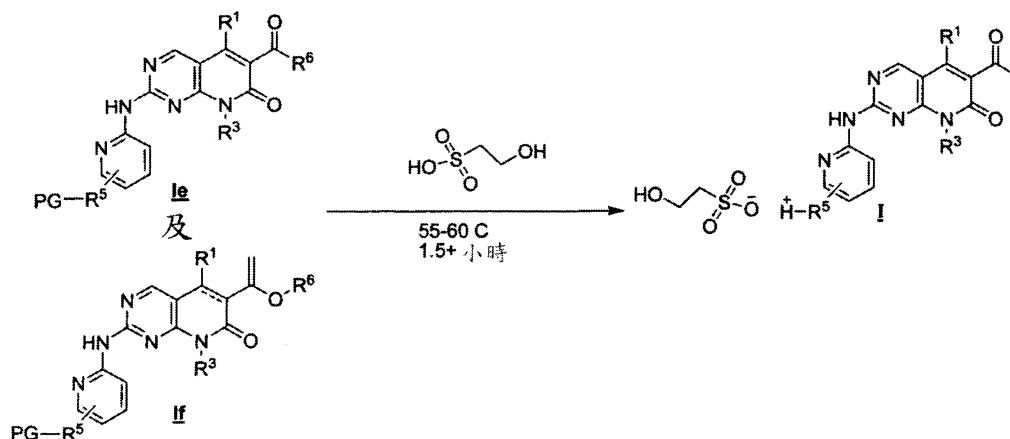
步驟D：位向選擇性海克偶合反應



在合適溶劑，諸如正-丁醇，中使式Id化合物與乙烯醚混合，然後添加鈀觸媒並將該混合物加熱至約75°C至約105°C之範圍，費時至少10小時。在下文實例5中，係於95°C下在正-丁醇中攪拌該混合物，費時20小時。較佳觸媒包括本段落之步驟B中所列示之觸媒。更佳觸媒為具有雙配位基之鈀且最佳觸媒為雙(二苯基膦基二茂鐵)二氯化鈀二氯甲烷複合物[Pd(dppf)₂Cl₂]。在該鈀觸媒上之其它雙配位基包括Binap及1,3-雙(二苯基膦基)，且其它溶劑包括DMF(N,N-二

甲基甲醯胺)及DMI(N,N-二甲基咪唑啉酮)。較佳之鹼為二異丙基乙胺(DIEA)。其它鹼包括碳酸鋰(碳酸鋰之存在可增加該反應之選擇率)、二環己基甲胺、三乙胺。較佳乙烯醚為正-丁基乙烯及乙基乙烯醚。

5 步驟E：羥乙磺酸之脫除保護作用及加成

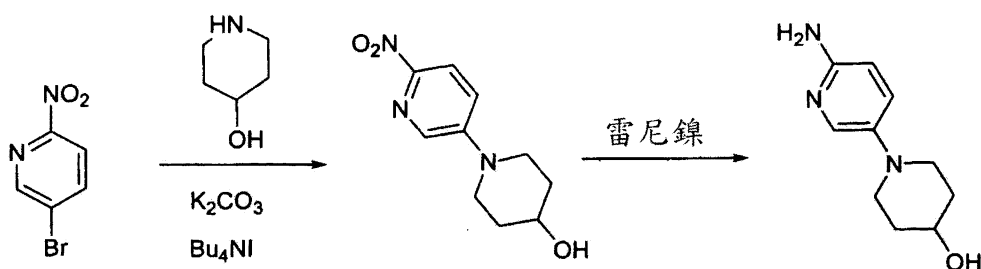


獲得羥乙磺酸鹽之最終步驟包括使用如WO2005005426中所示之方法將化合物**Ie**或**If**加熱至約55至60°C並添加羥乙磺酸。以至少1.5小時且更佳3小時進行該反應。

可自市售5-溴-2-硝基吡啶製備圖解I之式**Ic3**胺基吡啶基化合物，其係藉使用親核物，諸如醇或第一或第二胺，進行該溴之經鹼或鈹促效的置換反應，繼而使該硝基進行還原反應。本方法之代表性實例係闡明在下文之圖解III中且特定實例係揭示在下文實例2中。可用於本反應之鹼實例包括 K_2CO_3 或 Na_2CO_3 。可在相轉移觸媒，諸如 Bu_4NI ，存在下使用這些鹼。典型上係於自25至110°C之溫度下在非極性有極溶劑(諸如DMSO、三乙胺、DMF、IPA/ H_2O 、丁醇/ H_2O 、DMI、苯、甲苯、四氫呋喃或乙腈)中使用觸媒，諸如

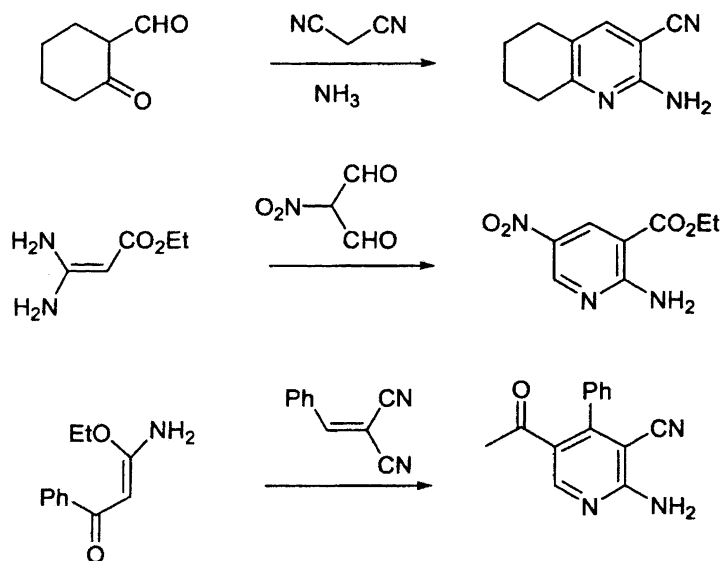
$\text{Pd}(\text{Oac})_2$ (乙酸鈹(II))、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (雙(二亞苄基丙酮)鈹)或 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (肆(三苯基膦)鈹)等，進行經鈹促效之反應。典型上使用具有以下合適配位體之這些觸媒：諸如BINAP(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘)、Xantphos[®] (Strem Chemicals Inc.)或以相關膦為主之Pd配位體。典型上使用雷尼鎳(Raney Nickel)進行該硝基之還原反應，但是亦可使用其它還原劑，其包括木炭載鈹或Fe/HCl。

圖解 III



可藉本項技藝中已知之方法而製備圖解I之另外經取代吡啶衍生物Ic3。可以在以下資料中找到代表性程序之實例：Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, 1984, Pergamon, NY; Volume 2, Chapter 2.08, Pyridines and their Benzoderivatives: Synthesis, Gurns Jones。亦可參考 Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees., E. Scriven, 1996, Pergamon, NY; Volume 25, Chapter 5.05, Pyridines and their Benzoderivatives: Synthesis, Gurns Jones。代表性實例係闡明在以下圖解IV中。

圖解 IV



可調配本發明該等化合物並以多種口服及非經腸劑型，其包括經皮投藥及直腸投藥，投予。熟悉本項技藝者
5 可知以下劑型可包含式I化合物或式I化合物之對應藥學上可接受鹽或溶劑化物作為該活性組份。

本發明亦包括含治療上有效量之式I化合物及其藥學上可接受載劑、稀釋劑或賦形劑之藥學配方。就製備具有本發明該等化合物之藥學組成物而言，藥學上可接受載劑
10 可以是固體或液體。固體型製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、塞劑、及可分配的顆粒。固體載劑可以是一或多種亦可作為稀釋劑、調味劑、結合劑、防腐劑、錠劑分解劑或包膠物質。

在散劑中，該載劑為與微細緻活性組份呈混合物形式
15 之微細緻固體，諸如滑石或澱粉。在錠劑中，該活性組份係與該具有必要結合性質之載劑按合適比例混合且以所欲形狀及大小壓實。

本發明該等配方較佳含有自約5%至約70%或更多之該
活性化合物。合適載劑包括碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、
乳糖、果膠、糊精、澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、
羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟、可可脂等。適於口服用途之
5 較佳形式為膠囊，其包括該活性化合物與作為可得到膠囊
之載劑的包膠物質之配方，其中該具有或未具有其它載劑
之活性組份係受載劑包圍，因此該活性組份可以與該載劑
締合。類似地，包括扁囊劑及含片。錠劑、散劑、膠囊、
丸劑、扁囊劑、及含片可作為適於口服之固體劑型。

10 就製備塞劑而言，係首先熔化低熔點蠟，諸如脂肪酸
甘油酯或可可脂之混合物，並，例如藉攪拌而使該活性組
份均勻地分散於其中。然後將熔態均質混合物倒入合適大
小之模具內，使其冷卻，藉以固化。

液體型製劑包括溶液、懸浮液、及乳液，諸如水或水/
15 丙二醇溶液。就腸道外注射而言，可以在水性聚乙二醇溶
液、等滲壓鹽液、5%水性葡萄糖等之溶液中調配液體製
劑。可藉在水中溶解該活性組成並添加合適著色劑、調味
劑、安定劑及若必要，增稠劑而製備適於口服用途之水溶
液。可藉在水中分散該微細緻活性組份並與黏狀物質，諸
20 如天然或合成樹膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉
或其它熟知之懸浮劑，混合而製成適於口服用途之水性懸
浮液。

亦包括欲在使用前不久可轉化成適於口服之液體型製
劑的固體型製劑。此等液體型包括溶液、懸浮液、及乳液。

除了該活性組份外，這些製劑可含有著色劑、調味劑、安定劑、緩衝劑、人工甜化劑、天然甜化劑、分散劑、增稠劑、增溶劑等。蠟、聚合物、微粒等可用以製備持續釋放劑型。亦可使用滲透性泵以時期均勻地遞送該活性化合物。

- 5 本發明該等藥學製劑較佳呈單位劑型。在此劑型中，該製劑可再細分為含合適量之該活性組份的單位劑量。該單位劑型可以包裝製劑、含有各別數量之製劑的包裝，諸如包裝錠劑、膠囊、及在小玻璃瓶或安瓶內之散劑。而且，該單位劑型可以是膠囊、錠劑、扁囊劑或含片本身，或其
- 10 可以是呈包裝形式之任何這些劑型的合適數量。

- 治療上有效劑量之式I化合物可自每天每公斤體重之約0.01毫克至約100毫克不等。典型之成人劑量為每天約0.1毫克至約3000毫克。根據特定應用及該活性組份之效力，單位劑量製劑中之活性組份的含量可不同或可自約0.1毫
- 15 克調整至約500毫克，較佳約0.6毫克至100毫克。若必要，該組成物亦可含有其它可相容治療劑。在24小時內以單一或多劑量形式對需要經式I化合物治療之患者投予每天約0.6至約500毫克之劑量。若必要，可以接連重複此療法。

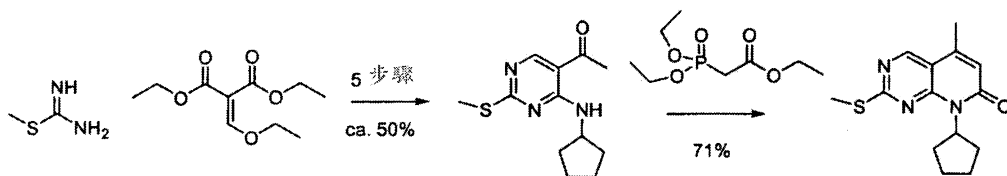
- 本發明提供一種用於治療選自以下所組成之群組的障
- 20 礙或病症之藥學組成物：細胞增生障礙，諸如癌症、與動脈粥瘤硬化有關之血管平滑肌增生、手術後血管狹窄、再狹窄、及子宮內膜組織異位；感染，其包括病毒感染，諸如DNA病毒(例如疱疹)及RNA病毒(例如HIV)，及真菌感染；自體免疫疾病，諸如牛皮癬、炎症(例如風濕性關節炎)、

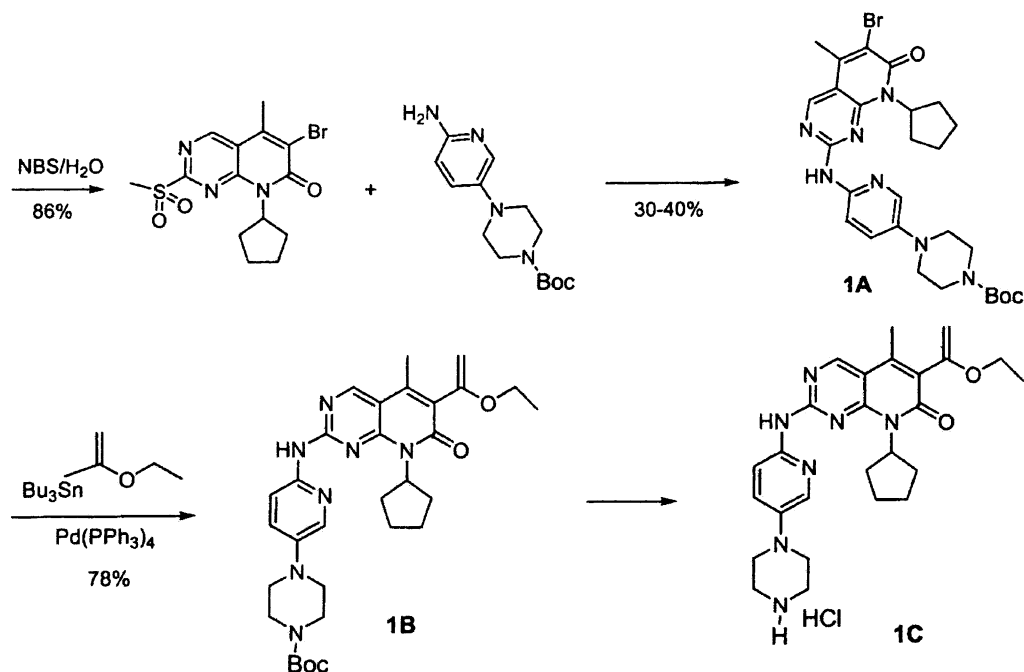
狼瘡、第 I 型糖尿病、糖尿病性神經病變、多發性硬化、及血管球性腎炎、器官移植排斥，其包括宿主抗移植物疾病。

下述實例係用以闡明本發明之特定實施例且無論如何並無意限制本專利說明書之範圍或申請專利範圍。

- 5 熟悉本項技藝者可知如藉以下實例所說明，該等起始物質可不同且用以產生化合物之另外步驟可涵蓋在本發明內。以下實例僅用於闡明且無論如何並無意或不意被視為對本發明之限制。熟悉本項技藝者可知只要不違背本發明之精神或範圍可以有各種變異及修飾。
- 10 本發明及製備暨使用本發明之方式與方法現在以此等完整、易懂、簡潔、及精確的名詞描述以使熟悉本項技藝之任何人可製備並使用本發明。應該瞭解前述說明文係描述未之較佳實施例且只要不違背該等申請專利範圍中所揭示之本發明精神及範圍，文中可以有各種修飾。為了特別
- 15 指出且明確地主張本發明之標的，以下申請專利範圍決定本專利說明書。

比較例1：原先的方法





比較例1A：4-[6-(6-溴-8-環戊基-5-甲基-7-側氧基-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯之製法

- 5 於氮氣下在油浴中加熱6-溴-8-環戊基-2-甲亞磺基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(10.00克，0.027莫耳，如WO 01/707041之實例6中所製成，該專利案在此併入本案以為參考資料)及10.37克(0.0373莫耳)4-(6-胺基-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯在甲苯(100毫升)中之懸浮液，費
- 10 時7小時。薄層層析法(SiO₂，10%MeOH/DCM)顯示兩種起始物質皆存在。再於回流下加熱該懸浮液，費時18小時。使所形成懸浮液冷卻至RT並過濾以得到4-[6-(6-溴-8-環戊基-5-甲基-7-側氧基-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(5.93克，38%)。熔點
- 15 >250°C。MS(APCI)M⁺+1：計算值，584.2；實測值，584.2。
- 比較例1B：4-{6-[8-環戊基-6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-7-

側氧基-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-
 哌啶-1-羧酸第三-丁酯

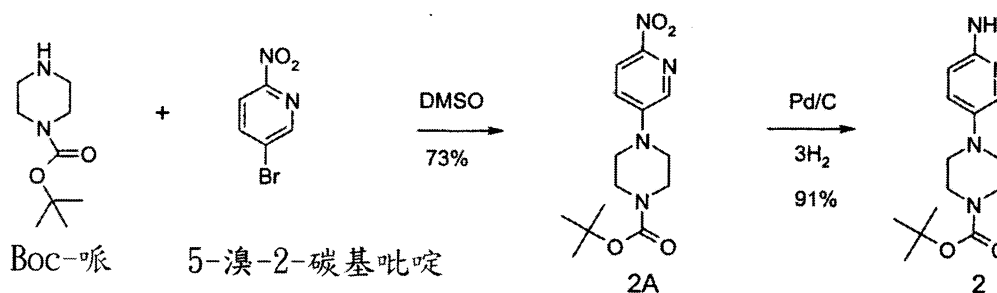
於回流下加熱4-[6-(6-溴-8-環戊基-5-甲基-7-側氧基-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌啶-1-
 5 羧酸第三-丁酯(5.93克, 0.010莫耳, 如實例1A中所製成)、
 肆(三苯基膦)鈀(0)(1.40克, 0.00121莫耳)、及三丁基(1-乙
 氧基乙烯基)錫(5.32毫升, 0.0157莫耳)在甲苯(30毫升)中之
 懸浮液, 費時3.5小時。冷卻該混合物並過濾以得到固體。
 藉矽凝膠層析法使用5%至66%乙酸乙酯/己烷之梯度以15
 10 分鐘純化該固體, 得到如黃色發泡體之4-{6-[8-環戊基-
 6-(1-乙氧基-乙烯基)-5-甲基-7-側氧基-7,8-二氫-吡啶并
 [2,3-d]嘧啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}-哌啶-1-羧酸第三-丁酯
 (4.50克, 78%)。MS(APCI) $M^{+}+1$: 計算值576.2, 實測值
 576.3。

15 比較例1C: 6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶
 -2-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮鹽酸鹽之製法

使氯化氫氣體在4-{6-[8-環戊基-6-(1-乙氧基-乙烯
 基)-5-甲基-7-側氧基-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基胺
 基]-吡啶-3-基}-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(4.50克, 0.00783莫
 20 耳, 如2005-0059670A1中所製成)之DCM(100毫升)冰浴冷
 卻溶液內起泡。中止所形成懸浮液之反應並於RT下攪拌一
 夜, 然後經二乙醚(200毫升)稀釋。藉過濾而收集固體, 經
 二乙醚清洗並乾燥以得到如黃色固體之6-乙醯基-8-環戊基
 -5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]

嘧啶-7-酮鹽酸鹽(4.01克，92%)。熔點200℃。HPLC，在22分鐘內，C18逆相，0.1%TFA/CH₃CN在0.1%TFA/H₂O中之10%至95%梯度：第11.04分鐘時為99.0%。MS(APLI)M⁺+1：計算448.2，實測值448.3。C₂₄H₂₉N₇O₂·2.4H₂O·1.85HCl
 5 之分析計算值：C，51.64；H，6.44；N，17.56；Cl(總共)，11.75。實測值：C，51.31；H，6.41；N，17.20；Cl(總共)，12.11。

實例2：4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯之製法



10 實例2A：4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯之製法

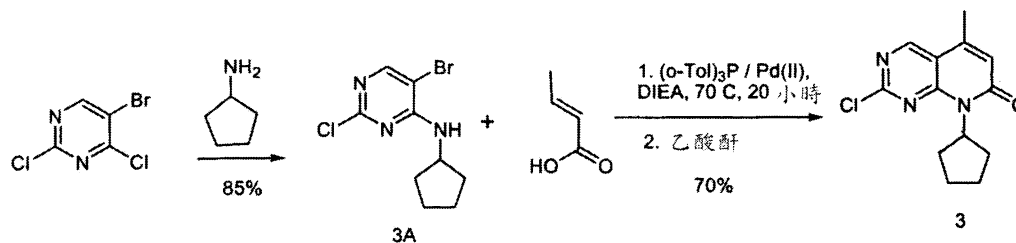
於氮氣下添加1.2公斤(6.4莫耳)boc哌啶(哌啶-1-羧酸第三-丁酯)在2.6升DMSO及0.5公斤三乙胺中之溶液至1.0公斤(5莫耳)5-溴-2-硝基吡啶內。將該混合物加熱至65-70℃並維持30小時，其後沈澱部份固體。添加水並以2小時使
 15 該反應冷卻至25℃。過濾所形成漿體，清洗並於45℃下乾燥以得到1.2公斤(79%粗產率)淡黃色固體中間產物(2A)，其不需電進一步純即可用於後續步驟。

實例2：4-(6-硝基-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸第三-丁酯(2)之製法

將60.0克之20%Pd(OH)₂/C、1213.1克(3.9莫耳)中間產物2a、及異丙醇裝入Parr反應器內並攪拌，然後在氣體下滌
 20 洗，繼而在壓力下移除該觸媒。真空濃縮濾液以得到917克

乾褐色粉末(粗產率~84%)。

實例3: 2-氯-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之製法



5 實例3A: 5-溴-2-氯-4-環戊基-胺基嘧啶之製法

在氮氣下添加1.5公斤(0.018莫耳)至1克(0.004莫耳)5-溴-2,4-二氯嘧啶在乙醇中之溶液內。於25°C下攪拌混合物，費時2小時。添加水以沈澱該產物，並使用己烷4:1再晶化該固體以得到白色結晶狀產物(3A)。

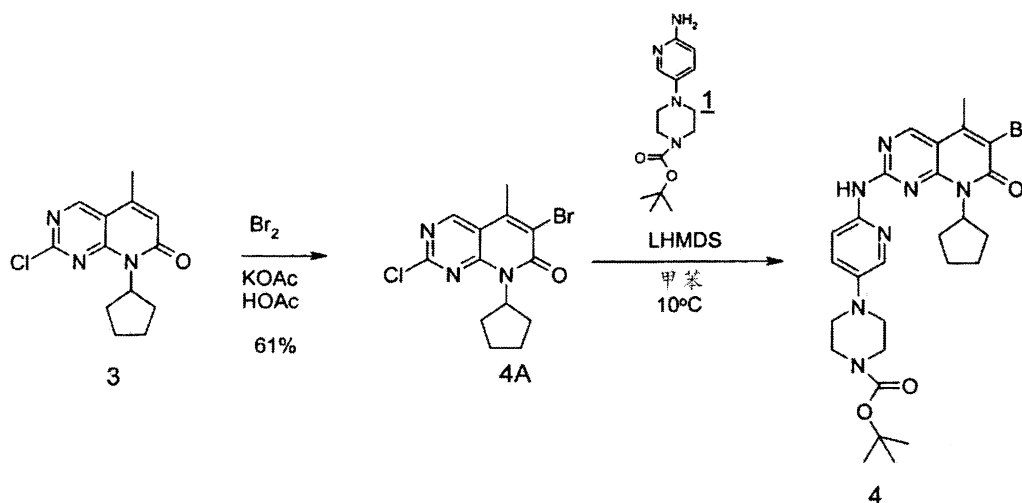
10 實例3: 2-氯-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之製法

於氮氣下在100升THF及105毫升(1.6莫耳)內混合41.5克(0.15莫耳)5-溴-2-氯-4-環戊基胺基嘧啶3a及32.3克(0.375莫耳)巴豆酸。過濾漿體，抽空並再充填氮氣3次，其後添加860毫克(0.0022莫耳)二氯化鈹二苯甲腈複合物及685毫克(0.002莫耳)三-鄰-甲苯基磷並再使所形成漿體脫氣3次。然後加熱該混合物並於70°C下攪拌16小時，其後添加35毫升乙酸酐並再攪拌該混合物，費時1.5小時。使該混合物冷卻並經100毫升MTBE稀釋，接著先後經1N HCl、水性碳酸

15 氫鈉及鹽液萃取。在硫酸鎂二乾燥有機相，過濾，真空濃縮並自IPA再晶化以得到31.2克(68%)粗產物(3)。

20

實例4：4-[6-(6-溴-8-環戊基-5-甲基-7-側氧基-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌咭-1-羧酸第三-丁酯



實例4A：2-氯-8-環戊基-5-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

5 之製法

在氮氣下使10克(0.04莫耳)中間產物3及13克(0.16莫耳)乙酸鈉與50毫升水醋酸及12克(0.08莫耳)溴混合。將該溶液加熱至50°C並攪拌35小時，然後冷卻至室溫。添加亞硫酸氫鈉固體直到溴顏色消失為止，然後中止反應，過濾並清洗以得到固體，接著使該固體溶解在500毫升熱IPA中，熱過濾並冷卻。進一步過濾所形成結晶並於65°C下真空乾燥以得到8克(61%)粗產物(4A)。

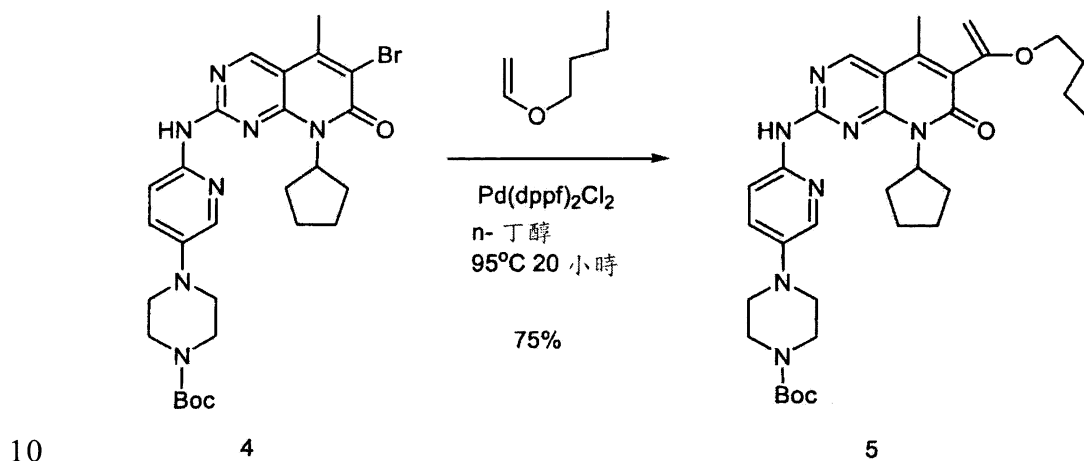
實例4：4-[6-(6-溴-8-環戊基-5-甲基-7-側氧基-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基胺基)-吡啶-3-基]-哌咭-1-羧酸第三-丁酯

15 之製法

於氮氣下混合3.78克(2.10當量；13.6毫莫耳)中間產物1、25毫升甲苯及雙(三甲基甲矽烷基)胺化鋰在1M THF(13.6毫莫耳；13.6毫升；12.1克)中之溶液，費時10分

鐘以形成暗溶液。在分離的燒杯內使該中間產物4a(1.00當量，6.47毫莫耳；2.50克)在甲苯內漿化，然後添加至該含1之混合物內並攪拌30分鐘，其後以25毫升之1M碳酸氫鈉中止該合併混合物之反應，然後過濾。或者可經氯化銨中止該合併混合物之反應。使濾餅先後經甲苯、丙酮、及水清洗並於160°C下乾燥以得到3.5克(92%)灰黃色固體4。

實例5：4-{6-[6-(1-丁氧基-乙烯基)-8-環戊基-5-甲基-7-側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-基胺基]-吡啶-3-基}哌啶-1-羧酸第三-丁酯之製法



10

4

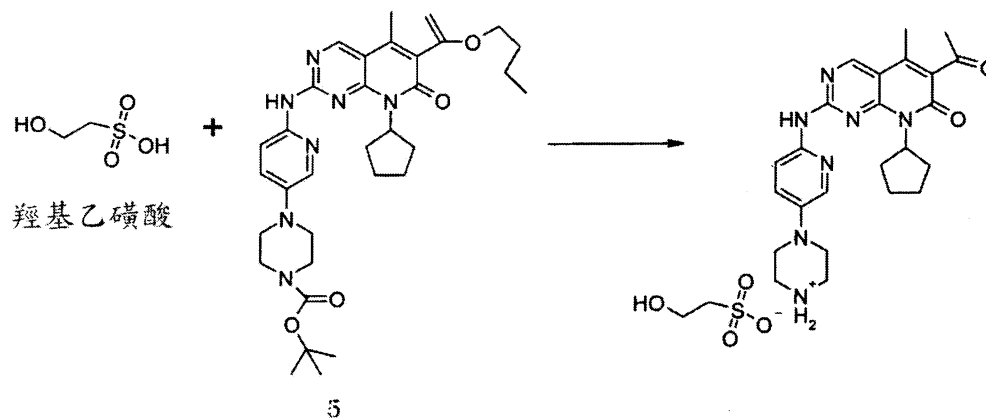
5

於氮氣下使768克(1.3莫耳)中間產物4與395克(3.9莫耳)丁基乙烯醚、4.7升正-丁醇、及275毫升(1.6莫耳)二異丙基乙胺混合。攪拌該漿體並置於約50托真空下，然後再充填氮氣；再重複以上步驟2次。添加22克(0.03莫耳)雙-(二苯基磷基二茂鐵)二氯化鈹二氯甲烷複合物至該經脫氣溶液內並如上述再使所形成漿體脫氣3次。然後加熱該混合物並於95°C下攪拌20小時。使所形成薄紅色漿體經4升分支鏈辛烷稀釋並冷卻至約5°C，其後添加1升飽和水性碳酸鉀並過濾該混合物，且經500毫升分支鏈辛烷沖洗。於45°C下乾燥16

15

小時後，獲得664克(83%)灰色固體產物(5)。此外，可使用柱式層析法以進一步純化該粗產物。

實例6：6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧-7-酮之製法



- 合併11.6克(1.00當量，19.2毫莫耳)中間產物5、水(10.1當量；193毫莫耳；3.48毫升；3.48克)及甲醇(3.62莫耳；146毫升；116克)並加熱至55-60℃。緩慢添加羥基乙磺酸，直到獲得清澈溶液為止；需要3.3克羥基乙磺酸以達到該端
- 10 點。經由紙而過濾所形成清澈橘色溶液並經由20毫升甲醇沖洗，其後再將濾液加熱至55-60℃並添加剩下的羥基乙磺酸(總共添加9.93克)。使反應混合物沈澱並增稠，費時6小時，其後使其冷卻並維持於30-35℃下，同時以12小時緩慢添加以在甲醇中10%溶液之三乙胺(2.92克；28.8毫莫耳)。
- 15 在添加三乙胺之約中途時，添加所欲多晶形結晶以幫助所欲多晶形物之形成。冷卻所形成漿體並維持於5℃下，費時15分鐘並過濾該等結晶，且經甲醇清洗。於55℃下真空乾燥該固體產物以獲得11克標題化合物之黃色結晶。

【圖式簡單說明】

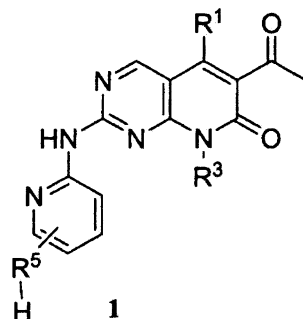
(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

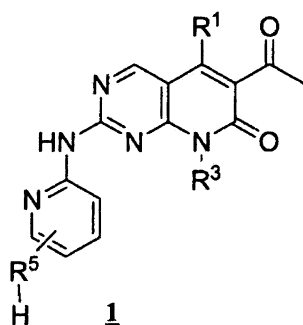
本發明提供製備可用以治療細胞增生病症之經取代2-(吡啶-2-基胺基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(式1)



或其藥學上可接受鹽的方法。

六、英文發明摘要：

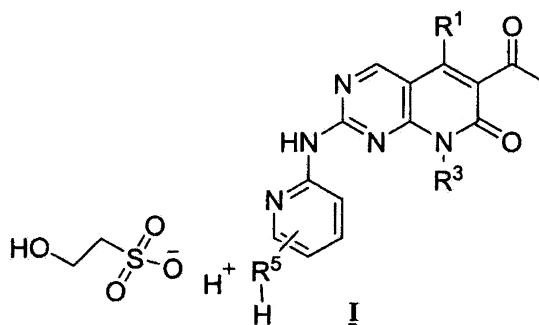
The present invention provides methods of preparing substituted 2-(pyridin-2-ylamino)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones (formula 1),



useful in treating cell proliferative disorders, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

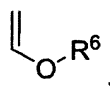
十、申請專利範圍：

1. 一種製備式I化合物之方法；

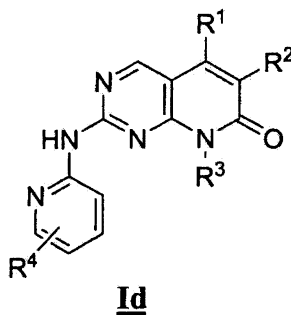


其包括以下步驟：

- 5 (a)在過渡金屬觸媒、鹼及視需要選用之腈藥劑存在下，在合適溶劑內使下式化合物



與式Id化合物



10 其中：

R^1 為氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烴烷基或
 C_3 - C_7 環烷基；

R^2 為Br或I；

R^3 為氫、OH、 $-NH_2$ 、芳基、 C_3 - C_7 環烷基或 C_3 - C_7 -雜環

15 基；

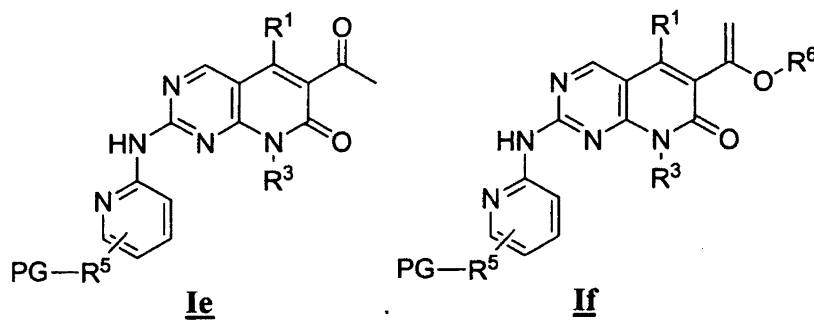
R^4 為選自由 $-(CR^7R^8)_m-N(PG)R^7$ 、及 $-(CR^7R^8)_m$ -(含經 PG 保護之 N 環原子的 3 至 10 員雜環) 所組成之群組的 $-R^3-PG$ ，且 PG 為酸不穩定之胺保護基團；

R^5 (其係為不含 PG 之 R^4) 為 $-(CR^7R^8)_mNR^7$ - 或 $-(CR^7R^8)_m$ -(含 N 環原子之 3 至 10 員雜環)，其中 m 為 0、1、2 或 3；

R^6 為 C_1 - C_6 烷基；且

R^7 及 R^8 各獨立為 H 或 C_1 - C_6 烷基；

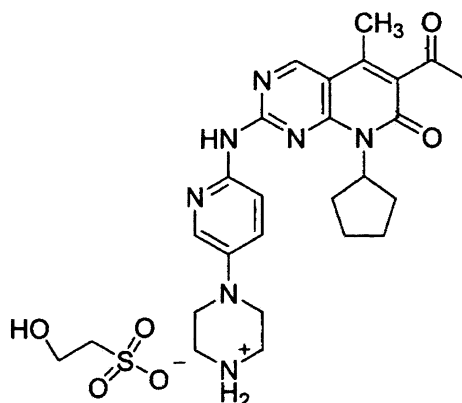
進行反應以形成式 Ie 或 If 化合物：



及

(b) 接著在合適溶劑內使該式 Ie 或 If 化合物或彼等之混合物與羥基乙磺酸反應。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 I 化合物為化合物 1



化合物 1

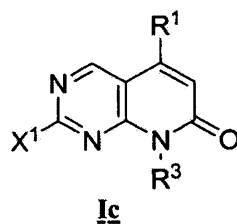
PG為Boc，而R⁶為正-丁基。

3. 如申請專利範圍第2項之方法，其中該過渡金屬觸媒
 5 為選自以下所組成之群組的鈀化合物：肆(三苯基膦)
 鈀[(Ph₃P)₄Pd]、叁(二亞苄基丙酮)二鈀[(Pd₂(dba)₃]、
 雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)[(dba)₂Pd]、乙酸鈀
 [(Pd(OAc)₂]、氯化鈀(PdCl₂)、雙(苯甲腈)二氯鈀
 [(C₆H₅CN)₂PdCl₂]及雙-(二苯基膦基二茂鐵)二氯化
 10 鈀二氯甲烷複合物[(Pd(dppf)₂Cl₂)]，且該膦化合物係
 選自2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、1,3-雙
 (二苯基膦基)丙烷、三苯基膦(Ph₃P)、三鄰甲苯基膦
 [(0-CH₃Ph)₃P]及三-第三-丁基膦。
4. 如申請專利範圍第3項之方法，其中該過渡金屬觸媒
 15 為雙-(二苯基膦基二茂鐵)二氯化鈀二氯甲烷複合物
 [(Pd(dppf)₂Cl₂)]。
5. 如申請專利範圍第4項之方法，其中步驟(a)中之鹼係
 選自以下所組成之群組：二異丙基乙胺、碳酸鋰、
 二環己基甲胺及三乙胺。

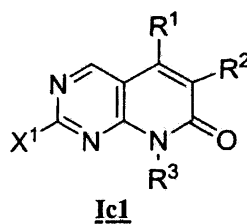
6. 如申請專利範圍第5項之方法，其中該鹼為二異丙基乙胺。

7. 如申請專利範圍第1項之方法，其進一步包括以下步驟：

5 (c)在鹵化條件下鹵化式Ic化合物

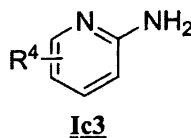


以得到式Ic1化合物



其中X¹為鹵素、硫化物、亞碲或碲；並接著

10 (d)在鋰鹼存在下，在合適溶劑內使式Ic1化合物與式Ic3化合物



進行反應以得到式Id化合物。

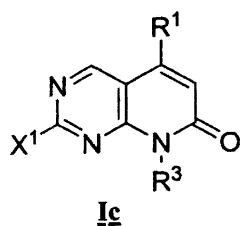
8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該鹵化條件為在
15 乙酸、乙酸鉀或乙酸鈉存在下使用(R²)₂。

9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該鋰鹼為雙(三
甲基甲矽烷基)胺化鋰。

10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中X¹為Cl。

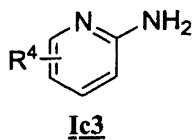
11. 如申請專利範圍第7項之方法，其進一步包括以下步驟：

(e) 在鋰鹼存在下，在合適溶劑內使式Ic化合物

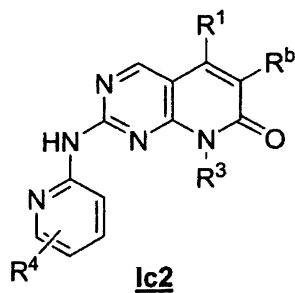


5

與式Ic3化合物



進行反應以得到式Ic2化合物



；及

10 (f) 在鹵化條件下，鹵化式Ic2化合物以得到式Id化合物。

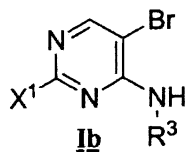
12. 如申請專利範圍第11項之方法，其中該鹵化條件為在乙酸、乙酸鉀或乙酸鈉存在下使用(R₂)₂。

13. 如申請專利範圍第12項之方法，其中該鋰鹼為雙(三
15 甲基甲矽烷基)胺化鋰。

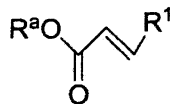
14. 如申請專利範圍第13項之方法，其中 X^1 為Cl。

15. 如申請專利範圍第11項之方法，其進一步包括以下步驟：

5 (g) 在鹼、過渡金屬觸媒及視需要選用之膦藥劑存在下，在合適溶劑中使式Ib化合物，



與下式化合物



其中 R^a 係選自H、 C_1 - C_3 烷基及 $-C(O)-C_1-C_3$ 烷基，
 10 進行反應；及
 (h) 使步驟(g)之所形成產物進行分子內環化反應以
 得到式Ic化合物。

16. 如申請專利範圍第15項之方法，其中該過渡金屬觸媒
 為選自以下所組成之群組的鈀化合物：肆(三苯基膦)
 15 鈀 $[(Ph_3P)_4Pd]$ 、叁(二亞苄基丙酮)二鈀 $[(Pd_2(dba)_3)]$ 、
 雙(二亞苄基丙酮)鈀(0) $[(dba)_2Pd]$ 、乙酸鈀
 $[(Pd(OAc)_2)]$ 、氯化鈀 $(PdCl_2)$ 、雙(苯甲腈)二氯鈀
 $[(C_6H_5CN)_2PdCl_2]$ 及雙-(二苯基膦基二茂鐵)二氯化
 鈀二氯甲烷複合物 $[(Pd(dppf)_2Cl_2)]$ ，且該膦化合物係
 20 選自2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、1,3-雙
 (二苯基膦基)丙烷、三苯基膦 (Ph_3P) 、三鄰甲苯基膦

[(0-CH₃Ph)₃P]及三-第三-丁基膦。

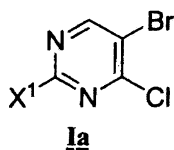
17. 如申請專利範圍第15項之方法，其中步驟(g)中之鹼為二異丙基乙胺，步驟(g)中之過渡金屬觸媒為二氯化鈹二苯甲腈，且步驟(g)係在三鄰甲苯基膦存在下進行。

5 18. 如申請專利範圍第16項之方法，其中R³為H，且該分子內環化反應係在偶合劑存在下進行。

19. 如申請專利範圍第16項之方法，其中R⁸為H，且該分子內環化反應係在乙酸酐或乙醯氯存在下進行。

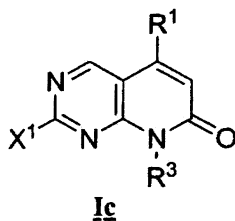
20. 如申請專利範圍第15項之方法，其進一步包括以下步驟：
10

(i)在鹼存在下，在合適溶劑內使式Ia化合物



與式R³-NH₂化合物進行反應以得到式Ib化合物。

21. 一種製備式Ic化合物之方法

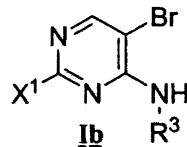


15

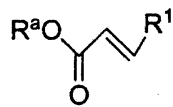
其中R¹為氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₈鹵烷基、C₁-C₈羥烷基、或C₃-C₇環烷基；R²為Br或I；且R³為氫、OH、-NH₂、芳基、C₁-C₈烷基、C₃-C₇環烷基或C₃-C₇-雜環基；其包括以下步驟：

20 (a)在鹼、過渡金屬觸媒及視需要選用之膦藥劑存在

下，在合適溶劑中使式Ib化合物



與下式化合物



，其中 R^a 係選自 H、C₁-C₃ 烷基及

5 -C(0)-C₁-C₃ 烷基，

進行反應；及

(b) 在合適溶劑中以乙酸酐處理步驟(a)之所形成產物
以得到式Ic化合物。

22. 如申請專利範圍第20項之方法，其中步驟(a)之溶劑係
10 選自甲苯及THF。

23. 如申請專利範圍第21項之方法，其中該過渡金屬觸媒
為選自以下所組成之群組的鈀化合物：肆(三苯基膦)
鈀[(Ph₃P)₄Pd]、叁(二亞苄基丙酮)二鈀[(Pd₂(dba)₃]、
雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)[(dba)₂Pd]、乙酸鈀
15 [(Pd(OAc)₂]、氯化鈀(PdCl₂)、雙(苯甲腈)二氯鈀
[(C₆H₅CN)₂PdCl₂]及雙-(二苯基膦基二茂鐵)二氯化
鈀二氯甲烷複合物[(Pd(dppf)₂Cl₂)]，且該膦化合物係
選自 2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、1,3-雙
(二苯基膦基)丙烷、三苯基膦(Ph₃P)、三鄰甲苯基膦
20 [(0-CH₃Ph)₃P]及三-第三-丁基膦。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)