



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I478914 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：099137433

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D403/04 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/04 歐洲專利局 09175063.8

(71)申請人：內維亞諾醫學公司(義大利) NERVIANO MEDICAL SCIENCES S. R. L. (IT)
義大利

(72)發明人：達內洛 馬特歐 D'ANELLO, MATTEO (IT)；雷 馬可 RE, MARCO (IT)

(74)代理人：賴經臣；宿希成

(56)參考文獻：

TW 200951124A

US 2009/0099221A1

Xu, ZR; Lu, XY, Phosphine-catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of methyl 2,3-butadienoate and N-tosylimines. A novel approach to nitrogen heterocycles, TETRAHEDRON LETTERS, vol.38, 1997, pages 3461-3464.

Ermes Vanotti et. al., "Regioselective halogenation of aminopyrimidinyl-pyrrole carboxylic acid derivatives", Tetrahedron, Volume 65, Issue 50, 12 December 2009, Pages 10418-10423.

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 27 頁

(54)名稱

製備 5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-芳基-1H-吡咯-3-羧醯胺之方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 5-(2-AMINO-PYRIMIDIN-4-YL)-2-ARYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXAMIDES

(57)摘要

本發明係有關一種用以製備 5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-芳基-1H-吡咯-3-羧醯胺類之方法及此等方法之有用的中間化合物。

WO2007110344 係描述及主張一種 5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-芳基-1H-吡咯-3-羧醯胺，也揭示其製備方法。

此等化合物可優異地透過一種允許以高產率及高純度獲得期望產物之方法製備。

該項合成係始於乙醯化縮醛與 β-酮酯鹽偶合；所得化合物係經乙醯化及然後與 N,N-二甲基甲醯胺之二烷基縮醛反應而獲得中間產物，其係環化成為 5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-芳基-1H-吡咯-3-羧酸酯；然後，該羧酸酯係經水解，及所得羧酸最後係與適當形式之氨縮合而獲得期望的羧醯胺。

依據本發明方法製備的化合物具有蛋白質激酶抑制活性，及更明確言之，Cdc7 或 Cdc7/Cdks 抑制活性。因此該等化合物可用於治療多種癌症、細胞增殖病症及與蛋白質激酶相關聯的疾病。

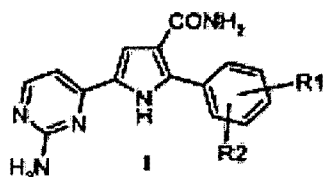
The present invention relates to a process for the preparation of 5-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-2-aryl-1H-pyrrole-3-carboxamides and to the useful intermediate compounds of such process.

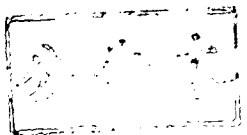
5-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-2-aryl-1H-pyrrole-3-carboxamides are described and claimed in WO2007110344, which also discloses processes for their preparation.

These compounds can be advantageously prepared through a process which allows to obtain the desired products in high yields and purity.

The synthesis is starting from the coupling of an acetylated acetal with a beta-ketoester salt ; the resultant compound is acetylated and then reacted with a dialkyl acetal of N,N-dimethylformamide to give an intermediate which is cyclized to 5-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-2-aryl-1H-pyrrole-3-carboxylic ester ; the carboxylic ester is then hydrolyzed and the resultant carboxylic acid is finally condensed with an appropriate form of ammonia to give the desired carboxamide.

The compounds prepared according to the process of the present invention are endowed with protein kinase inhibiting activity and, more particularly, Cdc7 or Cdc7/Cdks inhibiting activity. The compounds are therefore useful in the treatment of a variety of cancers, cell proliferative disorders and diseases associated with protein kinases.





發明專利說明書

(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：099137433

※申請日：99/11/01

※IPC 分類：

C07D403/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備 5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-芳基-1H-吡咯-3-羧醯胺
之方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 5-(2-AMINO-PYRIMIDIN
-4-YL)-2-ARYL-1H-PYRROLE-3-CARBOXAMIDES

二、中文發明摘要：

本發明係有關一種用以製備5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-芳基-1H-吡
咯-3-羧醯胺類之方法及此等方法之有用的中間化合物。

WO2007110344 係描述及主張一種 5-(2-胺基-嘓啶-4-
基)-2-芳基-1H-吡咯-3-羧醯胺，也揭示其製備方法。

此等化合物可優異地透過一種允許以高產率及高純度獲
得期望產物之方法製備。

該項合成係始於乙醯化縮醛與 β -酮酯鹽偶合；所得化合
物係經乙醯化及然後與N,N-二甲基甲醯胺之二烷基縮醛反
應而獲得中間產物，其係環化成為5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-
芳基-1H-吡咯-3-羧酸酯；然後，該羧酸酯係經水解，及所
得羧酸最後係與適當形式之氨縮合而獲得期望的羧醯胺。

依據本發明方法製備的化合物具有蛋白質激酶抑制活
性，及更明確言之，Cdc7 或 Cdc7/Cdks 抑制活性。因此該
等化合物可用於治療多種癌症、細胞增殖病症及與蛋白質激
酶相關聯的疾病。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for the preparation of 5-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-2-aryl-1H-pyrrole-3-carboxamides and to the useful intermediate compounds of such process.

5-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-2-aryl-1H-pyrrole-3-carboxamides are described and claimed in WO2007110344, which also discloses processes for their preparation.

These compounds can be advantageously prepared through a process which allows to obtain the desired products in high yields and purity.

The synthesis is starting from the coupling of an acetylated acetal with a beta-ketoester salt ; the resultant compound is acetylated and then reacted with a dialkyl acetal of N,N-dimethylformamide to give an intermediate which is cyclized to 5-(2-amino-pyrimidin-4-yl)-2-aryl-1H-pyrrole-3-carboxylic ester ; the carboxylic ester is then hydrolyzed and the resultant carboxylic acid is finally condensed with an appropriate form of ammonia to give the desired carboxamide.

The compounds prepared according to the process of the present invention are endowed with protein kinase inhibiting activity and, more particularly, Cdc7 or Cdc7/Cdks inhibiting activity. The compounds are therefore useful in the treatment of a variety of cancers, cell proliferative disorders and diseases associated with protein kinases.

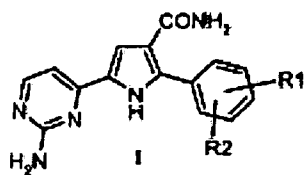
四、指定代表圖：

(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：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種用以製備5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-芳基-1H-吡咯-3-羧醯胺類之方法，及此等方法之有用的中間化合物。

【先前技術】

WO2007110344係描述及主張一種雜五環類、其製法、包含該等化合物之醫藥組成物及其作為治療劑，特別係用於治療癌症及細胞增殖病症之用途。

此等化合物具有蛋白質激酶抑制活性，及更明確言之係Cdc7或Cdc7/Cdks抑制活性。

更特定言之，依據本發明所製備之化合物可用於多種癌症或細胞增殖病症之治療。

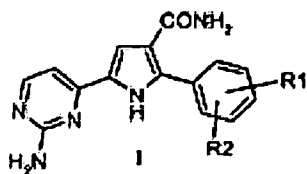
該等化合物也可作為其它蛋白質激酶之抑制劑，如此可有效用於與其它蛋白質激酶相關疾病之治療。

此等化合物及其類似物可依據已知化學方法製備，該方法主要包含羧酸衍生物與氨之活性形式或與胺間之縮合反應而獲得期望的醯胺。此等羧酸衍生物本身又係依據一種程序製備，該程序包含鹵酮與 β -酮酯之偶合、漢茲(Hantzsch)反應、及水解。此種方法係描述於前述專利申請案WO2007110344以供參考。

【發明內容】

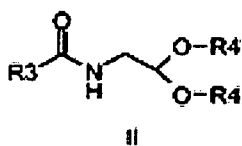
就此方面而言，發明人今意外地發現雜五環化合物可優異地透過允許以較高產率獲得期望產物之方法製備。

因此，本發明之第一目的為一種用以製備式(I)之5-(2-氨基-嘓啶-4-基)-2-芳基-1H-吡咯-3-羧醯胺之方法：

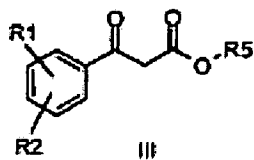


其中R1及R2分別表示氫、鹵原子、C₁-C₆烷基、(C₁-C₆)烷氧基、環烷基、芳基或硝基，該方法包含：

(a)式(II)縮醛：

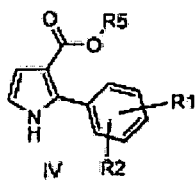


其中R3為C₁-C₆烷基、及兩個R4分別為C₁-C₆烷基、或共同形成為含2或3個碳原子且形成環狀縮醛之伸烷基，與式(III)β-酮酯或其鹽偶合：



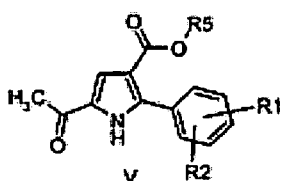
其中R1及R2係如前文定義，及R5為C₁-C₆烷基，該偶合首先係於酸性條件下及然後於親核條件下進行；

b)乙醯化所得式(IV)化合物：



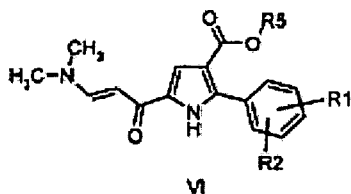
其中R1、R2及R5係如前文定義，該乙醯化反應係於路易士酸存在下使用乙醯鹵或乙酐進行；

c)所得式(V)化合物：



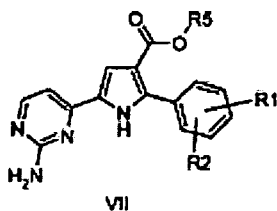
其中R1、R2及R5係如前文定義，與N,N-二甲基甲醯胺之C₁-C₆二烷基縮醛反應；

d)所得式(VI)烯胺酮：



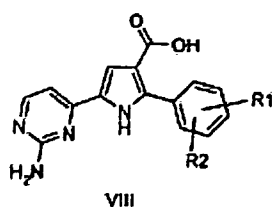
其中R1、R2及R5係如前文定義，與胍或其鹽反應；

e)水解所得式(VII)化合物之羧酸酯基：



其中R1、R2及R5係如前文定義；

f) 所得式(VIII)化合物之羧酸基：



其中R1及R2係如前文定義，與氨之一種形式縮合而獲得如前文定義之式(I)羧醯胺；及若屬期望，將該羧醯胺轉成醫藥上可接受之鹽。

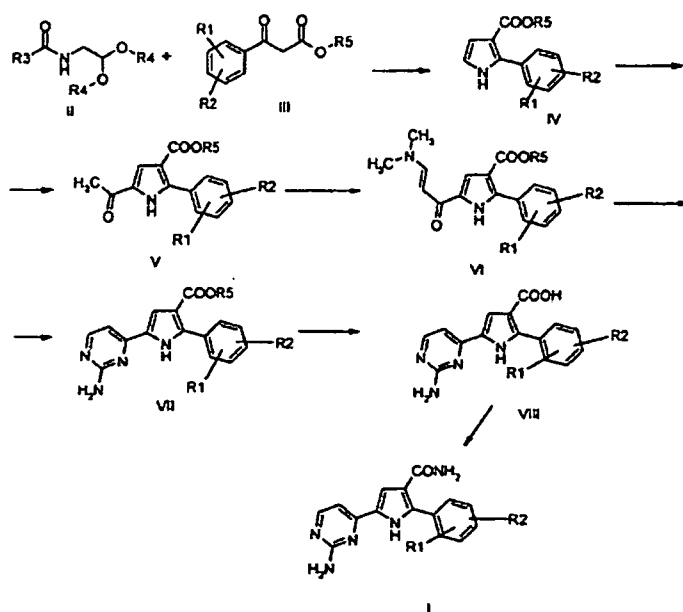
任一種中間產物及/或終產物可使用習知程序(例如層析術及/或結晶及鹽形成)而分離及純化。

如前文定義之式(I)羧醯胺類可轉換成醫藥上可接受之鹽類。

如前文定義之式(I)羧醯胺類或其醫藥上可接受之鹽類隨後可與醫藥上可接受之載劑或稀釋劑調配用於提供醫藥組成物。

該新穎方法顯示於反應圖1。

反應圖1



其中R1、R2、R3、R4及R5係如前文定義。

此外，本發明之另一目的為若干有用的中間化合物及其製法。

於本說明書中，術語

「鹵原子」係指溴、氯、碘或氟，更佳為氯或氟；

「C₁-C₆烷基」係指含1至6個碳原子之直鏈或分支飽和脂肪族烴基；此術語例如為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基等；

「C₁-C₆烷氧基」係指透過氧原子而鍵聯至該分子之其餘部分的含1至6個碳原子之直鏈或分支飽和脂肪族烴基；此術語例如為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基等；

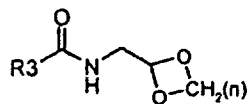
「環烷基」係指具有單一或多個環系環之含3至10個碳原子之環系烷基，包括例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環辛基等；

「芳基」係指具有單環(例如苯基)或多個縮合環(例如萘基或蒽基)之含6至14個碳原子之芳香族碳環系基，該等縮合環可為或可非為芳香環(例如2-苯并呋啉酮、2H-1,4-苯并呋啉-3(4H)-酮-7-基等)，但限制條件為附接點係在芳香族碳原子；較佳芳基包括苯基及萘基；式I化合物之名稱中，芳基為經以如前文定義之R1及R2取代之苯基；

「硝基」係指-NO₂基；

「環狀縮醛」係指如前文定義之式(II)化合物，其中R3為

C₁-C₆烷基及兩個R₄共同形成為含2或3個碳原子之伸烷基，
亦即：



其中R₃係如前文定義及n為2或3。

使用本發明方法製備之較佳式I化合物類別為其中R₁及R₂分別表示氫、甲基或氟原子或氯原子之化合物；更佳R₁及R₂皆為氯原子；又更佳R₁及R₂係位在苯環之2,6位置。

較佳特定式(I)化合物為後文列舉之化合物：

5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-苯基-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-鄰-甲苯基-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-(2,3-二甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-(2,4-二氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,4-二氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-4-甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧
酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,3-二氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺；

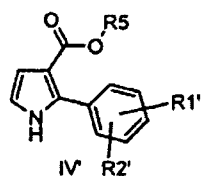
5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-3-
羧酸醯胺及

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-4-氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺。

更佳式(I)化合物類別為其中R1及R2為氯原子之化合物。

最佳式(I)化合物為5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,4-二氯-苯
基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺。

如前述，本發明也提供一種式(IV)'中間化合物：

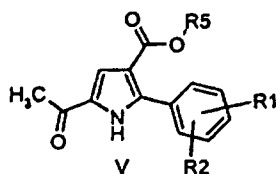


其中R1'及R2'為鹵原子以及R5係如前文定義。

本發明之又一目的為一種用於製備如前文定義之式(IV)
中間化合物之方法，該方法係經由首先於酸性條件下及然後
於親核條件下偶合如前文定義之式(II)二烷基縮醛與式

(III) β -酮酯或其鹽。

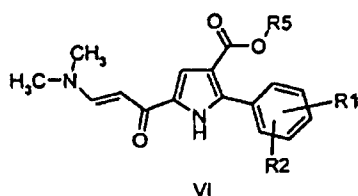
本發明也提供一種式(V)中間化合物：



其中R1、R2及R5係如前文定義。

本發明之又另一目的為一種用於製備如前文定義之式(V)中間化合物之方法，該方法係經由於路易士酸存在下使用乙醯鹵或乙醯處理如前文定義之式(IV)化合物。

也提供一種式(VI)中間產物烯胺酮：



其中R1、R2及R5係如前文定義。

本發明之又另一目的為一種製備如前文定義之式(VI)中間產物烯胺酮之方法，該方法係以如前文定義之自a)至c)步驟為其特徵。

本發明之又另一目的為一種製備如前文定義之式(VI)中間產物之烯胺酮之方法，係經由如前文定義之式(V)化合物與N,N-二甲基甲醯胺之二烷基縮醛反應。

根據步驟a)，式(II)二烷基縮醛與式(III) β -酮酯或其鹽偶合獲得式(IV)化合物係於強酸性條件例如使用三氟乙酸(TFA)作為溶劑進行。較佳該 β -酮酯為鹽，更佳該 β -酮酯為咪唑

鹽。反應可於室溫至回流溫度間之溫度進行，較佳於室溫至60°C間之溫度。然後反應混合物於氫醇溶液例如乙醇/氫氧化鈉於親核條件下處理。

依據步驟b)，式(IV)化合物進行乙醯化獲得相對應之式(V)乙醯化衍生物，使用乙醯氯於路易士酸例如三氯化鋁或四氯化鈦存在下，於自-5°C至室溫之溫度於有機溶劑例如二氯甲烷中進行。類似之反應係說明於J.Het.Chem.1983，20，61。

依據步驟c)，式(V)化合物與N,N-二甲基甲醯胺之二烷基縮醛例如二甲基縮醛或二異丙基縮醛之反應可於室溫至回流溫度間之溫度進行。較佳反應係於自60°C至100°C之溫度，於有機溶劑例如二噁呋喃中進行。類似之轉換例如說明於Heterocycles1998，47，689。

依據步驟d)，式(VI)化合物與胍或其鹽之反應可於室溫至回流溫度間之溫度進行。較佳胍鹽為鹽酸鹽或碳酸鹽。較佳反應係於自60°C至回流之溫度，於有機溶劑例如乙醇中進行。此種轉換係說明於科學參考文獻例如J. Het. Chem. 1989，26，1147。

依據步驟e)，式(VII)化合物之水解係使用技藝界專家已知之方法進行，較佳係於稀氫氧化鈉與有機溶劑例如二噁呋喃之混合物，於自60°C至回流之溫度進行。

依據步驟f)，式(VIII)化合物之縮合係使用技藝界專家已知之方法進行，較佳係於有機溶劑諸如二噁呋喃，於自室溫至

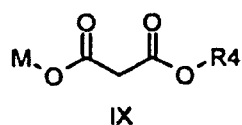
80°C 之溫度，使用縮合劑例如羰基二咪唑及適當氮源諸如水性氮30%進行。

本發明方法所採用之起始化合物及反應劑為已知化合物或可使用已知方法自已知化合物獲得。

特定言之，式(II)二烷基縮醛當非商業上可購得時，可使用技藝界專家已知之不同方法製備。

舉例言之，N-(2,2-二甲氧基乙基)乙醯胺之製備說明如下。

式(III)之 β -酮酯或其鹽當非商業上可購得時可使用依據參考文獻中之參考方法而以不同方法製備。例如，酸同系化成為 β -酮酯類，可自醯氯類或羧酸類經由使用2,2-二甲基-1,3-二噁唑-4,6-二酮(梅多酸(Meldrum's acid))活化而達成，敘述於J. Med. Chem. 2001, 44, 90；自醯氯類及丙二酸氫乙酯達成，例如報告於J. Het. Chem. 1990, 27, 1609；自芳基乙酮類使用碳酸二乙酯達成，如Can. J. Chem. 1992, 1323所示；或自經二基取代之苯甲酸經由與市售式(IX)丙二酸酯，其中M為金屬諸如鉀及R3係如前文定義，於縮合劑存在下反應而達成，報告於Synthetic Communications 1990, 20, 773。



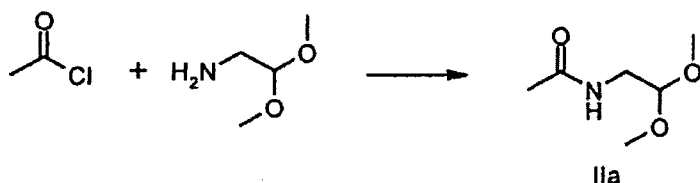
例如3-(2,4-二氯苯基)-3-側氧丙酸乙酯咪唑鹽之製備敘述如下。

【實施方式】

下列實施例係舉例說明本發明但非限制性。

起始物料之製備

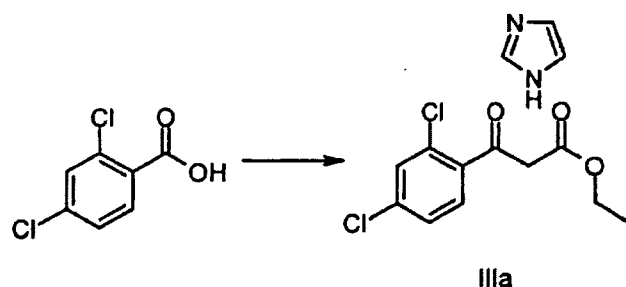
A) N-(2,2-二甲氧乙基)乙醯胺(II, R₃=R₄=CH₃)



8.2毫升乙醯氯於室溫添加至150毫升乙酸乙酯，11.2毫升2,2-二甲氧基乙胺及21毫升三乙基胺之溶液。1小時後，添加1.5毫升乙醇。所得懸浮液又攪拌1小時，及然後過濾。自濾液中藉蒸發去除乙酸乙酯，獲得標題化合物呈油，其未經進一步純化即供使用。

¹H-NMR (DMSO-d₆), δ ppm : 7.85 (s寬, 1H); 4.30 (t, 1H); 3.25 (s, 6H); 3.10 (t, 2H); 1.80 (s, 3H)。

B) 3-(2,4-二氯苯基)-3-側氧丙酸乙酯咪唑鹽(III, R₁=R₂=Cl, R₅=乙基)



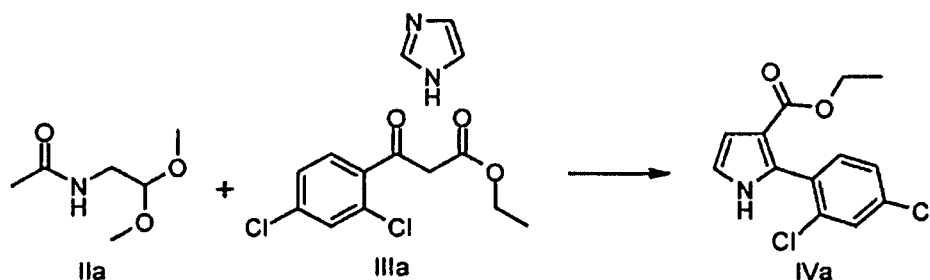
於冷卻於20℃之反應器內，3.76千克羰基二咪唑於5升DMF添加至4千克2,4-二氯-苯甲酸於25升DMF之溶液。2小時後，添加2.4千克氯化鎂及7.16千克丙酸一乙酯鉀。混合物

於攪拌下加熱至100℃至反應完成(藉HPLC監視)，然後冷卻至室溫及滴加入80升水獲得固體沉澱。然後藉過濾回收固體，獲得8.33千克標題化合物，其未經進一步純化即供使用。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ ppm: 7.65 (s, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.4 (s, 2H); 7.1 (s 寬, 1H); 6.9 (s 寬, 1H); 4.7 (s, 1H); 4.0 (q, 1H); 1.15 (t, 3H)。

[實施例1]

步驟a)

2-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(IV, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$, $\text{R}_5=\text{乙基}$)



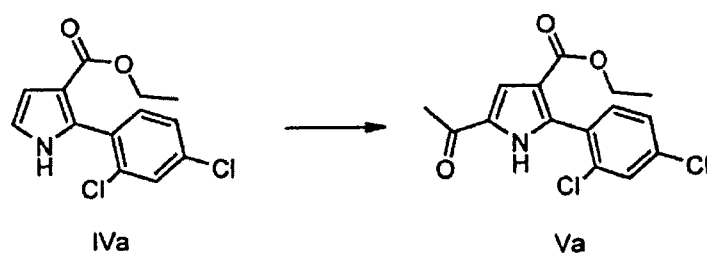
於製備例A)所得之該數量之油(IIa)內，添加如前文報告所得之31克3-(2,4-二氯苯基)-3-側氧丙酸乙酯咪唑鹽(IIIa)，及30毫升TFA。反應混合物於60℃加熱60分鐘，然後藉蒸發去除TFA及油性殘餘物溶解於450毫升乙酸乙酯，以300毫升水洗兩次，及然後以300毫升碳酸氫鈉飽和溶液洗滌。有機層經回收，及蒸發去除溶劑獲得深色油。該油以100毫升乙醇及50毫升2N NaOH溶液處理，所得反應混合物於室溫攪拌隔夜，然後過濾獲得標題化合物呈白至黃色固體(7.2克)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ ppm: 7.7 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.4 (d, 1H); 6.87 (d, 1H); 6.5 (d, 1H); 4.0 (q, 2H); 1.0 (t, 3H)。

重複相同程序獲得需要量之具有相同物理化學性質之標題化合物。

步驟b)

5-乙醯基-2-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(V, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$, $\text{R}_5=\text{乙基}$)



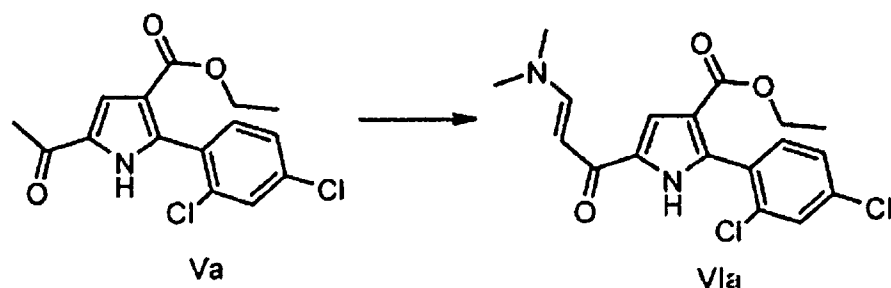
於室溫於圓底瓶內，11.8克2-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(IVa)溶解於230毫升二氯甲烷獲得黃色懸浮液。然後4.72毫升乙醯氯添加至黃色懸浮液，接著添加16.5克 AlCl_3 ，觀察得形成紅色溶液。30分鐘後，反應完成及反應混合物於激烈攪拌維持溫度低於 40°C 下逐滴添加至230毫升2N鹽酸溶液。終非均質混合物於 4°C 冷卻2小時，然後過濾所得固體以20毫升水洗滌，獲得9.4克標題化合物第一收穫物。

有機層自二相母液分離及藉蒸發縮小至小量體積。所得油以20毫升乙醇洗滌及冷卻至 -20°C 歷1小時。藉過濾獲得2.1克標題化合物之第二收穫物。兩次收穫物經組合獲得11.5克標題化合物，其未經進一步純化即供使用。

^1H -NMR (DMSO-d_6), δ ppm : 7.57 (d, 1H); 7.45 (s, 1H) ; 7.41 (dd, 1H) ; 7.37 (d, 1H); 4.10 (q, 2H); 1.1 (t, 3H) 。

步驟c)

2-(2,4-二氯苯基)-5-[3-(二甲基氨基)丙-2-烯醯基]-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(VI, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$; $\text{R}_5=\text{乙基}$)



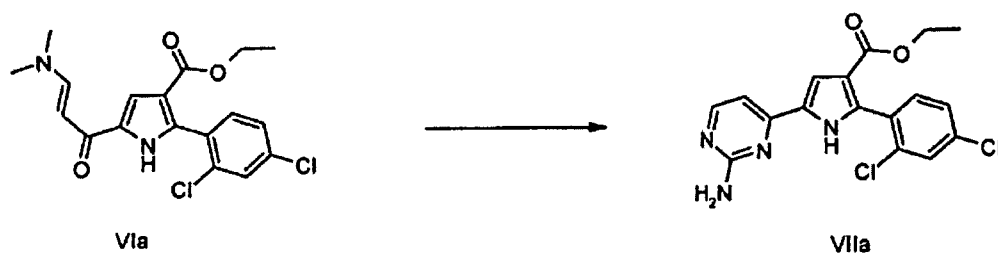
於10.6克5-乙醯基-2-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(V)添加37毫升二噁呋及27毫升N,N-二甲基甲醯胺之二異丙基縮醛。反應混合物於95°C攪拌12小時，然後冷卻至室溫及過濾。固體以10毫升二噁呋洗滌3次，獲得11.7克標題化合物呈白色固體，其未經進一步純化即供使用。

^1H -NMR (DMSO-d_6), δ ppm : 7.7 (d, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.2 (s, 1H); 5.75 (d, 1H); 4.0 (q, 2H); 3.1 (s寬, 3H); 2.9 (s寬, 3H); 1.05 (t, 3H) 。

重複相同程序獲得需要量之具有相同物理化學性質之標題化合物。

步驟d)

5-(2-氨基嘓啶-4-基)-2-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(VII, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$; $\text{R}_5=\text{乙基}$)



12.9 克 2-(2,4-二氯苯基)-5-[3-(二甲基胺基)丙-2-烯酯基]-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(VIa)溶解於200毫升乙醇。添加8.1 克胍鹽酸鹽及28毫升EtONa於乙醇21% w/w，及所得溶液於回流溫度攪拌24小時。蒸發去除乙醇及殘餘物溶解於200毫升乙酸乙酯。有機相以200毫升水洗滌，然後以200毫升水溶液(96%水，1.5%乙酸，2.5%鹽水)洗滌。然後有機層藉蒸發濃縮至小量體積，及於4°C冷卻2小時。藉過濾回收固體，獲得8.9克標題化合物。藉過濾將母液減少至小量體積及添加20毫升戊烷；混合物於4°C冷卻2小時然後過濾，獲得1.6克標題化合物呈白色至黃色固體。兩次收穫物經組合獲得10.5 克標題化合物，其未經進一步純化即供使用。

H^1 -NMR (DMSO d_6), δ ppm : 8.20 (d, 1H); 7.71 (s寬, 1H); 7.48 (s, 2H); 7.27 (s, 1H); 7.00 (d, 1H); 6.40 (s寬, 2H); 4.02 (q, 2H); 1.05 (t, 3H)。

步驟e)

(2-胺基嘧啶-4-基)-2-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯-3-羧酸 (VIII, R1=R2=Cl)



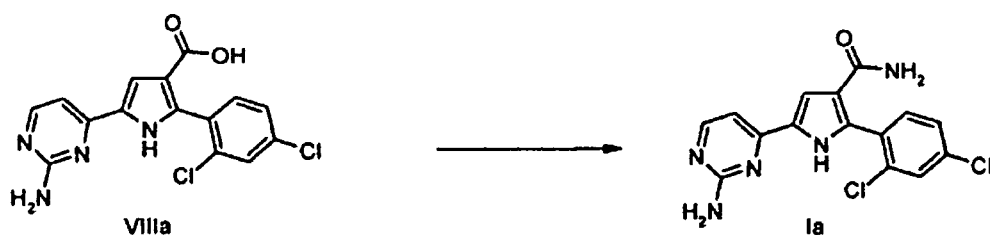
10.5克5-(2-氨基咪啖-4-基)-2-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(VIIa)以80毫升二噁咄、100毫升水及10毫升NaOH 35% w/w溶液處理。混合物於回流溫度加熱8小時。然後添加100毫升乙酸乙酯及100毫升水。水相經分離及其pH藉添加6N鹽酸溶液調整至6，然後過濾獲得標題化物(10.1克)呈淺黃色固體，其未經進一步純化即供使用。

^1H NMR (DMSO- d_6 /400 MHz) δ ppm: 8.2 (d, 1H); 7.7 (m, 1H); 7.46 (s寬, 2H); 7.2 (s, 1H); 6.95 (d, 1H); 6.4 (s寬, 2H)。

MS: m/z 347 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。

步驟f)

(2-氨基咪啖-4-基)-2-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺
(I, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Cl}$)



9.3克羧基二咪唑於80毫升二噁咄之溶液於60°C逐滴添加至10.1克(2-氨基咪啖-4-基)-2-(2,4-二氯苯基)-1H-吡咯-3-羧酸(VIIIa)於50毫升二噁咄之混合物。於60°C又分成三份添加4.9克羧基二咪唑至該反應混合物。

允許反應於室溫冷卻，然後添加15毫升30% w/w於水之溶液，及反應混合物於室溫攪拌3日。藉過濾回收固體及以氨30% w/w於水、水及二噁咄以1:1:1之比所組成之溶液15毫升洗滌，獲得8.1克標題化合物呈黃色固體。

^1H NMR (DMSO- d_6 /400 MHz) δ ppm: 6.81 (bs, 1H); 6.95 (bs, 2H); 7.01 (d, $J=5.73$ Hz, 1H) 7.37 (bs, 1H) 7.46 (d, $J=2.68$ Hz, 1H) 7.68 (dd, $J=1.77, 0.55$ Hz, 1H) 8.23 (d, $J=5.73$ Hz, 1H) 12.17 (bs, 1H); ESI (+) MS: 348 (MH^+)。

[實施例2]

如實施例1步驟a至f所述操作，及始於具有下式之適當經取代之 β -酮酯或其鹽

(III, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$);

(III, $\text{R}_1=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{H}$);

(III, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$);

(III, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{F}$);

(III, $\text{R}_1=\text{Cl}$, $\text{R}_2=\text{H}$);

(III, $\text{R}_1=\text{Cl}$, $\text{R}_2=\text{F}$);

(III, $\text{R}_1=\text{Cl}$, $\text{R}_2=\text{OCH}_3$)及

(III, $\text{R}_1=\text{F}$, $\text{R}_2=\text{Cl}$)。

分別獲得下列化合物：

5-(2-氨基-嘓啶-4-基)-2-苯基-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-氨基-嘓啶-4-基)-2-鄰-甲苯基-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺；

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2,3-二甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺；

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯
胺；

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2,4-二氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯
胺；

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯
胺；

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯
胺；

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-4-甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺；

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2,3-二氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺；

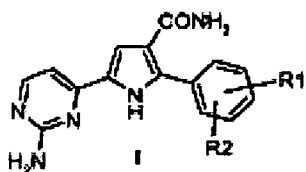
5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-3-
羧酸醯胺及

5-(2-氨基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-4-氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺。



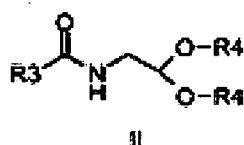
七、申請專利範圍：

1. 一種製備式(I)之5-(2-胺基-嘓啶-4-基)-2-芳基-1H-吡咯-3-羧醯胺之方法：

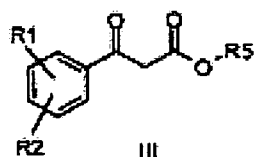


其中R1及R2分別表示氫、鹵原子、C₁-C₆烷基、(C₁-C₆)烷氧基、環烷基、芳基或硝基，該方法包含：

a) 式(II)縮醛：

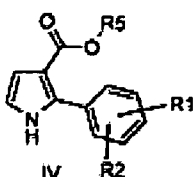


其中R3為C₁-C₆烷基、及兩個R4分別為C₁-C₆烷基、或共同形成為含2或3個碳原子且形成環狀縮醛之伸烷基，與式(III)β-酮酯或其鹽偶合：



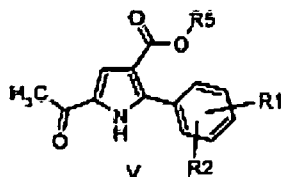
其中R1及R2係如前文定義，及R5為C₁-C₆烷基，該偶合首先係於酸性條件下及然後於親核條件下進行；

b) 乙醯化所得式(IV)化合物：



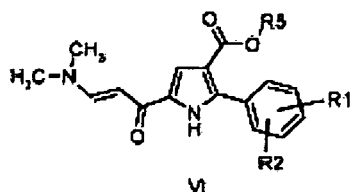
其中R1、R2及R5係如前文定義，該乙醯化反應係於路易士酸存在下使用乙醯鹵或乙酐進行；

c)所得式(V)化合物：



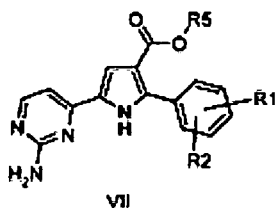
其中R1、R2及R5係如前文定義，與N,N-二甲基甲醯胺之C₁-C₆二烷基縮醛反應；

d)所得式(VI)烯胺酮：



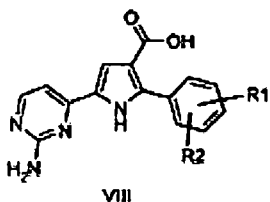
其中R1、R2及R5係如前文定義，與胍或其鹽反應；

e)水解所得式(VII)化合物之羧酸酯基：



其中R1、R2及R5係如前文定義；

f) 所得式(VIII)化合物之羧酸基：



其中R1及R2係如前文定義，與一種形式的氨縮合而獲得

如前文定義之式(I)羧醯胺。

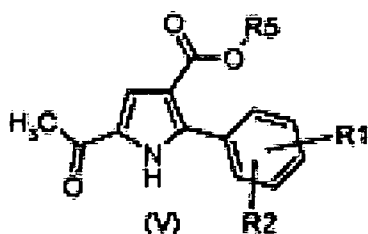
2.一種製備申請專利範圍第1項定義之式(IV)化合物之方法，該方法包含首先於酸性條件下及然後於親核條件下，偶合申請專利範圍第1項定義之式(II)二烷基縮醛與申請專利範圍第1項定義之式(III) β -酮酯或其鹽。

3.如申請專利範圍第1或2項之方法，其中，該式(II)縮醛與式(III) β -酮酯之偶合係包含下列步驟a)於自室溫至回流溫度，使用三氟乙酸作為溶劑；及b)以氫醇溶液處理所得反應混合物而進行。

4.如申請專利範圍第1項之方法，其中，該 β -酮酯為咪唑鹽。

5.如申請專利範圍第3項之方法，其中，該氫醇溶液包含乙醇及氫氧化鈉。

6.一種式(V)之中間化合物：



其中， R_1 及 R_2 分別表示氫、鹵原子、 C_1 - C_6 烷基、(C_1 - C_6)烷氧基、環烷基、芳基或硝基，及 R_5 為 C_1 - C_6 烷基。

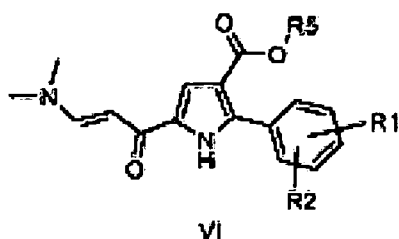
7.一種製備申請專利範圍第6項定義之式(V)化合物之方法，該方法包含於路易士酸存在下，使用乙醯鹵或乙酐處理

申請專利範圍第1項定義之式(IV)化合物。

8.如申請專利範圍第1或7項之方法，其中，該乙醯化係於路易斯酸存在下，於自-5℃至室溫之溫度操作，或於有機溶劑中，使用乙醯氯進行。

9.如申請專利範圍第8項之方法，其中，該路易士酸為三氯化鋁或四氯化鈦。

10.一種式(VI)之中間烯胺酮：



其中，R1及R2分別表示氫、鹵原子、C₁-C₆烷基、(C₁-C₆)
 烷氧基、環烷基、芳基或硝基，及R5為C₁-C₆烷基。

11. 一種製備申請專利範圍第10項定義之式(VI)化合物之方法，該方法包含如申請專利範圍第1項定義之自a)至c)步驟。

12. 一種製備申請專利範圍第10項定義之式(VI)化合物之方法，該方法包含如申請專利範圍第6項定義之式(V)化合物與N,N-二甲基甲醯胺之二烷基縮醛反應。

13.如申請專利範圍第1項之方法，其中，該反應係於有機溶劑中，於室溫至回流溫度間之溫度，使用二烷基縮醛進行。

14.如申請專利範圍第13項之方法，其中，該二烷基縮醛為N,N-二甲基甲醯胺之二甲基或二異丙基縮醛，及該有機溶

劑為二噁吡。

15.如申請專利範圍第1項之方法，其中，該式(I)化合物為：

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-苯基-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-鄰-甲苯基-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(4-氟-2-甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,3-二甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,3-二氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,4-二氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,5-二氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,4-二氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2-氯-4-甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,3-二氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺；

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-3-
羧酸醯胺或

5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2-氟-4-氯-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺。

16.如申請專利範圍第1項之方法，其中，該式(I)化合物為
5-(2-胺基-嘧啶-4-基)-2-(2,3-二甲基-苯基)-1H-吡咯-3-羧酸
醯胺。