

**發明專利說明書**

200526219

(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：P41011K8

※申請日期：P4. 1. 14

※IPC 分類：A61K 31/47

**一、發明名稱：**(中文/英文)

受器酪胺酸激酶抑制劑之喹啉中間體與其合成方法

QUINOLINE INTERMEDIATES OF RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS AND THE  
SYNTHESIS THEREOF**二、申請人：**(共 1 人)**姓名或名稱：**(中文/英文)

惠氏公司/WYETH

**代表人：**(中文/英文)

卡南 威廉 H./CALNAN WILLIAM H.

**住居所或營業所地址：**(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪遜市·吉拉達農場5號

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, USA

**國 籍：**(中文/英文)

美國/USA

**三、發明人：**(共 3 人)**姓 名：**(中文/英文)

1. 王佑祝/WANG, YOUCHU

2. 邱 瓦倫/CHEW, WARREN

3. 帕帕麥克拉基斯 瑪麗亞/PAPAMICHELAKIS, MARIA

**國 籍：**(中文/英文)

加拿大/Canada

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： 年 月 日。

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; 2004,01,16; 60/537,329

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：

### 【發明所屬之技術領域】

#### 發明領域

本發明著重於製備4-取代之喹啉化合物之方法，該化合物係作為受器酪胺酸激酶抑制劑之製造過程中的中間體，以及著重於用於此方法之中間體化合物。

### 【先前技術】

#### 發明背景

蛋白質酪胺酸激酶（PTKs）在調整細胞生長及分化上具有決定性。PTK 之一普通種類為受器酪胺酸激酶（RTK）。一旦活化，RTK 一般透過結合配位體，啟動各種不同活性的訊息，例如細胞生長及複製。

RTKs 包含一較大的 PTKs 家族，且具有不同的生物活性。目前，至少已鑑定出 19 種不同的 RTKs 亞族。一種此類的亞族為 RTKs 的“HER”族，其包括表皮生長因子受器（EGFR）、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)及 ErbB4(HER4)。

在特定條件下，因為突變或過度表面的結果，研究已顯示出此等 RTKs 可變為失去調節，結果為無法控制之細胞增生，其可導致腫瘤生長及癌症（Wilks, A. F., Adv. Cancer Res., 60, 43 (1993)及 Parsons, J. T.; Parsons, S. J., Important Advances in Oncology, DeVita, V. T. Ed., J. B. Lippincott Co., Phila., 3 (1993))。舉例而言，ErbB2 致癌基因之受器激酶產物的過度表現已發現與人類乳癌及卵巢癌有關（Slamon, D. J.等人，Science, 244, 707 (1989)及

Science, 235, 177 (1987))。

此外，EGFR 激酶之失去調節已發現與表皮樣腫瘤 (Reiss, M., 等人, Cancer Res., 51, 6254 (1991))、乳房腫瘤 (Macias, A. 等人, Anticancer Res., 7, 459 (1987))，以及涉及其他主要器官之腫瘤 (Gullick, W. J., Brit. Med. Bull., 47, 87 (1991)) 有關。

已知此等 RTKs 亦涉及腫瘤發展的重要過程，例如細胞凋亡、血管生成以及轉移。

因此，此等 RTKs 之抑制劑具有治療癌症及其他以無法控制或不正常細胞生長為特徵之疾病的潛在治療價值。因此，許多目前的研究已處理專一性 RTK 抑制劑作為潛在抗癌治療藥劑的發展 (例如 Traxler, P., Exp. Opin. Ther. Patents, 8, 1599 (1998) 及 Bridges, A. J., Emerging Drugs, 3, 279 (1998))。

已知喹啉衍生物為 RTK 抑制劑之合成中的重要中間體化合物。舉例而言，在下述美國專利中，揭露喹啉衍生物且此等化合物據描述涉及抑制 PTK 活性：6,288,082 (頒證日：2001 年 9 月 11 日) 以及 6,297,258 (頒證日：2001 年 10 月 2 日)。

此外，習知技術領域中已知許多不同喹啉衍生物之製備的方法，但此等方法含有嚴重的限制。此類方法中之一者為熱環化反應 (Sabnis, R.W. 等人, J. Hetero. Chem., 29, 65 (1992); Mehta, N.C. 等人, J. Ind. Chem. Soc., 55(2), 193 (1978); Bredereck, H. 等人, Chem. Ber., 98(4), 1081

(1965); Salon, J.等人, fur Chem., 131, 293 (2000))。雖然普遍地被使用，此方法要求高溫條件，其限制該方法在喹啉及喹啉衍生物之大規模生產上的使用。此方法亦要求高稀釋條件，其造成生產量的整體降低。再者，熱環化反應的產率一般為 50% 或更低。

另一限制為許多應用於製備喹啉衍生物的反應經常產生非所欲的副產物。舉例而言，應用於製備喹啉衍生物的氯化反應遭遇產生黏稠性焦油及難以清潔及去除的分解產物的問題，其造成範圍廣泛變化的產率，一般為 24 至 64 %。

目前，已有對於製備喹啉衍生物之其他方法的研究。此類方法中之一涉及使用微波輔助方法，以供由芳族胺製備喹諾酮。(Dave, C. G.等人, Ind. J. Chem., 41B, 650 (2002))。然而，此等新方法亦遭遇與前述相同之限制問題，例如高溫條件的需求。

因此，對於使用於 RTK 抑制劑之新穎喹啉化合物，以及在無前述限制下製備此類喹啉化合物的方法仍有需要。尤其，需要毋須高溫條件之製備此類喹啉化合物的方法。

## 【發明內容】

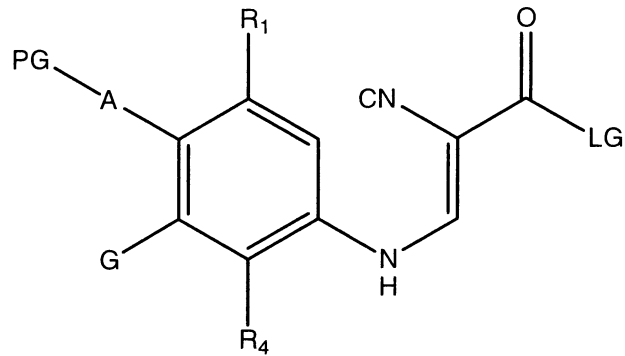
### 20 發明概要

本發明關於製備 4-取代之喹啉化合物，其係在 RTK 抑制劑之製造上作為中間體，以及關於應用於此等方法中的中間體。

因此，在一方面，本發明為製備 4-取代之喹啉化合物

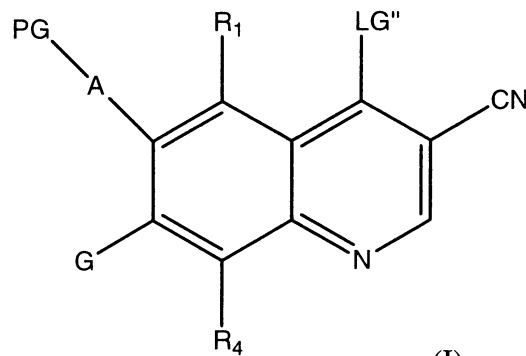
之方法，該方法包含下述步驟：

使下述式(II)之化合物與式 POLG<sub>3</sub> 之試劑反應，其中 LG' 為鹵素，



(II)

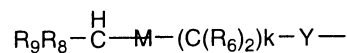
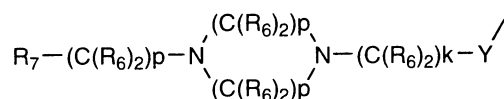
以提供式(I)之化合物：



(I)

- 5 其中 LG 為選自於嗎啉、o-甲磺醯基、o-甲苯磺醯基、三氟甲基磺酸鹽所組成之組群的離去基；LG'' 為選自於嗎啉、o-甲磺醯基、o-甲苯磺醯基、三氟甲基磺酸鹽，或鹵素所組成之組群的離去基；PG 為選自於醯基、CH<sub>3</sub>OC(O)-、EtOC(O)-、9-芴甲氧羰基 (Fmoc)、三氟乙醯胺、2,2,2-三
- 10 氯乙氧羰基 (Troc)、P-甲氧基苯甲醯甲氧羰基 (Phenoc)、苯甲醯胺、2-三甲基矽烷乙氧羰基 (Teoc) 及環狀亞胺，例如苯鄰二甲醯亞胺、順丁烯二醯亞胺及 2,5-二甲基吡咯所組成之組群的保護基；A 為 O、NR，或 S；R 為 H、烷基、烯基或炔基；以及 G、R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 係各自獨立地為氫、鹵

- 素、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳  
 原子之炔基、2-6 個碳原子之烯氧基、2-6 個碳原子之炔氧  
 基、羥甲基、鹵甲基、1-6 個碳原之烷醯氧基、3-8 個碳原  
 之烯醯氧基、3-8 個碳原子之炔醯氧基、2-7 個碳原子之烷  
 5 醯氧甲基、4-9 個碳原子之烯醯氧甲基、4-9 個碳原子之炔  
 醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、  
 1-6 個碳原子之烷亞磺醯基、1-6 個碳原子之烷磺醯基、1-6  
 個碳原子之烷磺醯胺基、2-6 個碳原子之烯磺醯胺基、2-6  
 個碳原子之炔磺醯胺基、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、  
 10 氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原  
 子之烷羰基、苯氧基、苯鄰二甲醯亞胺、苯基、苯氧硫基、  
 苯甲基、胺基、羥胺基、1-4 個碳原子之烷氧胺基、1-6 個  
 碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、N-烷胺基  
 甲醯基、N,N-二烷胺基甲醯基、4 至 12 個碳原子之 N-烷基  
 15 -N-烯胺基、6-12 個碳原子之 N,N-二烯胺基、苯甲胺基、

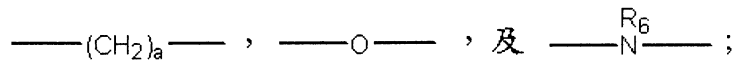


$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$ 、 $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$ ，或

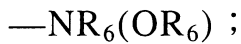
$Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)_2-Y-$ ；

- 20 或  $R_1$  及  $R_4$  係如上述定義，以及  $G$  為  $R_2-NH-$ ；或或任  
 何取代基  $R_1$ 、 $R_4$  或  $G$  係位在鄰近的碳原子上，則其  
 可能一起形成二價基團  $-O-C(R_6)_2-O$ ；

Y 為選自於下述基團所組成之組群的二價基團：



R<sub>7</sub> 為  $\text{---NR}_6\text{R}_6$ 、 $\text{---OR}_6$ 、 $\text{---J}$ 、 $\text{---N}(\text{R}_6)_3^+$ ，或

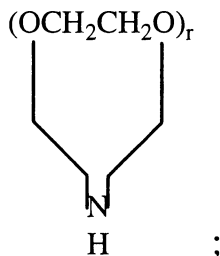


- 5 M 為  $>\text{NR}_6$ 、 $\text{---O---}$ 、 $>\text{N---}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p\text{NR}_6\text{R}_6$ ，或  
 $>\text{N---}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p\text{---OR}_6$ ；

W 為  $>\text{NR}_6$ 、 $\text{---O---}$ ，或一鍵結；

Het 係選自於下述基團所組成之組群：嗎啉、硫代嗎

- 10 啉、硫代嗎啉 S-氧化物、硫代嗎啉 S,S-二氧化物、六氫吡  
 啉、四氫吡咯、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-  
 三唑、噻唑、四氫噻唑、四唑、六氫吡嗪、呋喃、噻吩、  
 四氫噻吩、四氫呋喃、二噁烷、1,3-二氧戊環、四氫吡喃，  
 以及

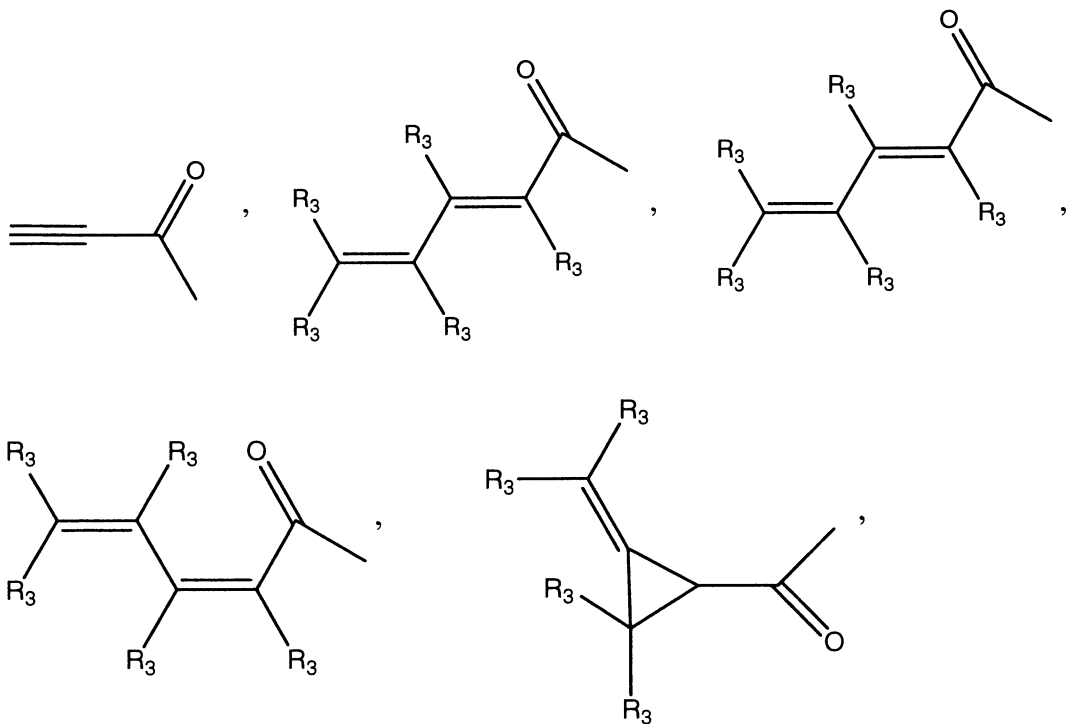


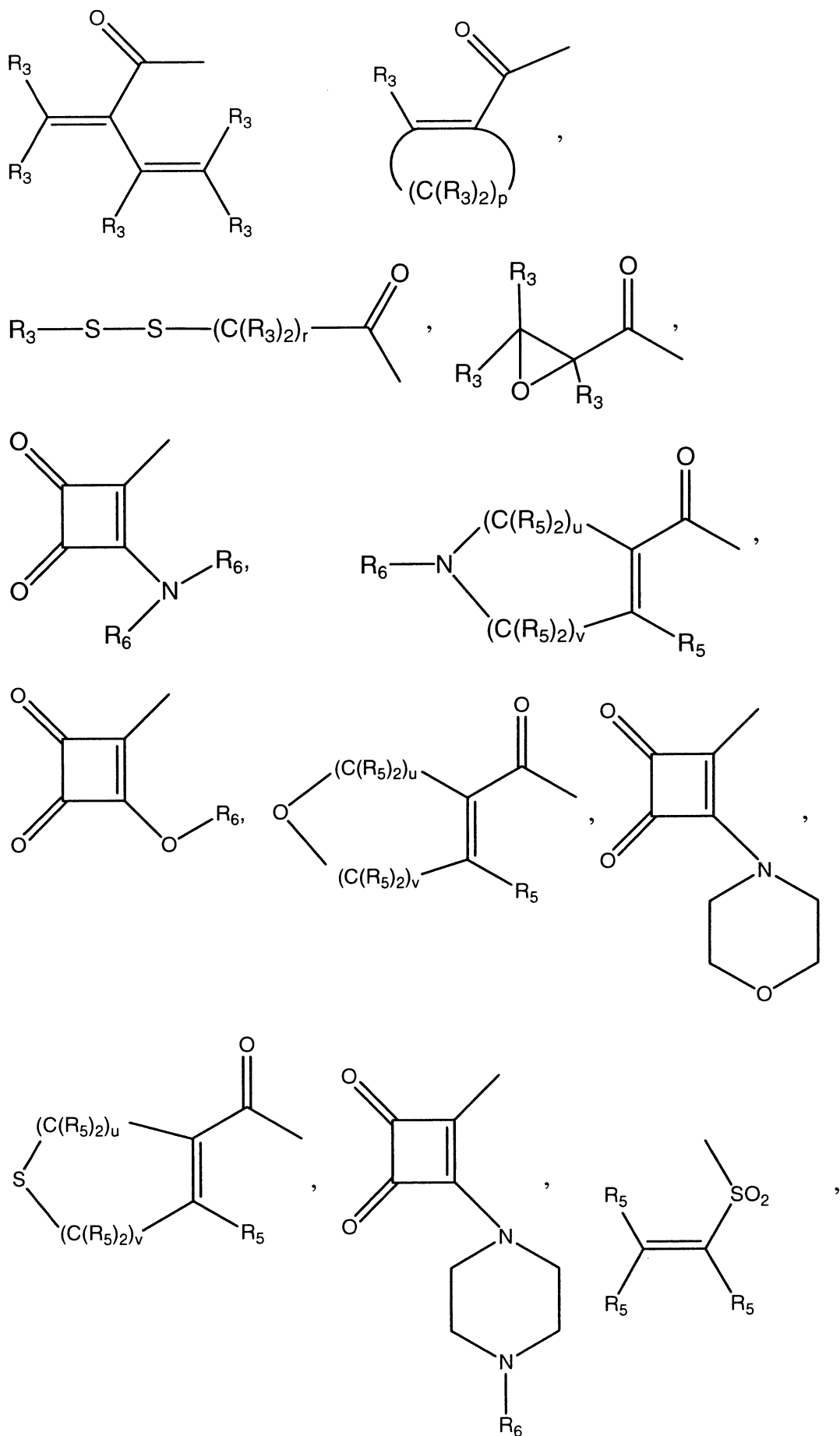
- 15 其中 Het 係任擇地在碳原子或氮原子上，以 R<sub>6</sub> 來單取  
 代或雙取代，任擇地在碳原子上以羥基、 $\text{---N}(\text{R}_6)_2$ ，或  $\text{---OR}_6$   
 來單取代或雙取代，任擇地在碳原子上以單價基  
 團  $\text{---}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$  或  $\text{---}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$  來單取代或雙取代，  
 以及任擇地在飽和碳原子上以二價基團  $\text{---O---}$   
 20 或  $\text{---O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{---O---}$  來單取代或雙取代；

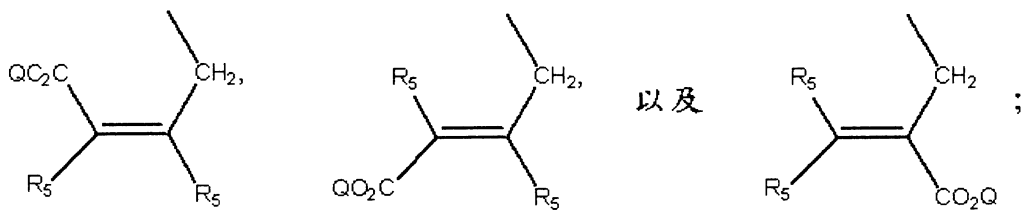
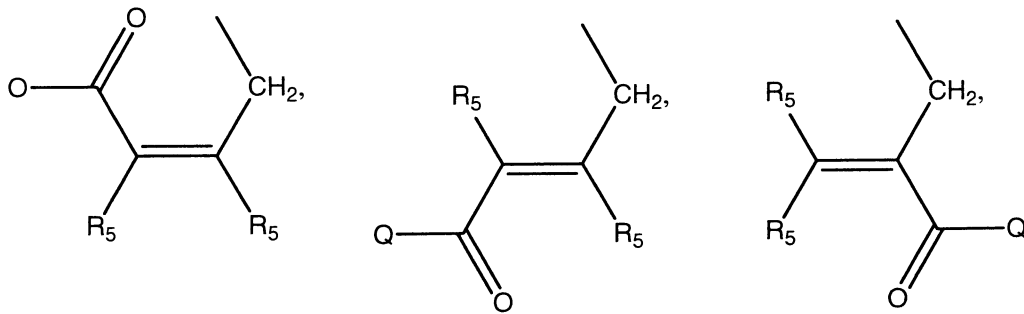
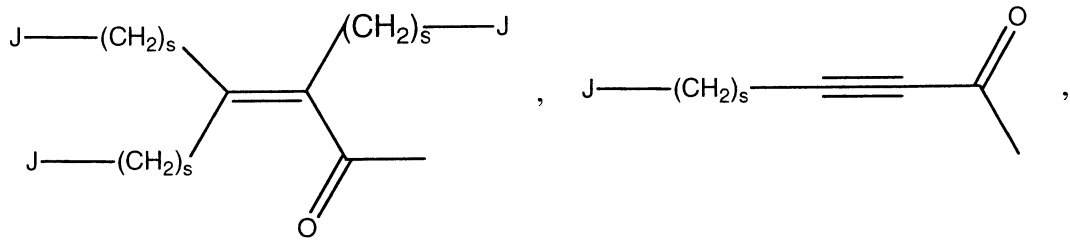
R<sub>6</sub> 為氫、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、

- 2-6 個碳原子之炔基、1-6 個碳原子之環烷基、2-7 個碳原子之烷羰基、羧烷基（2-7 個碳原子）、苯基，或任擇地以一或多個鹵素取代之苯基、1-6 個碳原子之烷氧基、三氟甲基、胺基、1-3 個碳原子之烷胺基、2-6 個碳原子之二烷胺基、硝基、氰基、疊氮基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基，或 1-6 個碳原子之烷基；其限制條件為該烯基或炔基部分係經由一飽和碳原子結合至一氮原子或氧原子上；

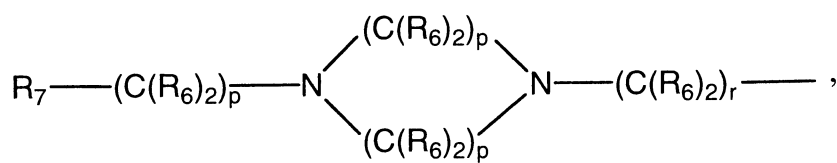
$R_2$  係選自於下述基團所組成之組群：





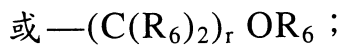
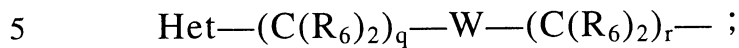
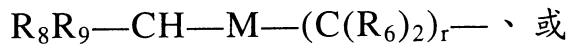
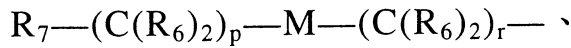
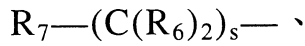
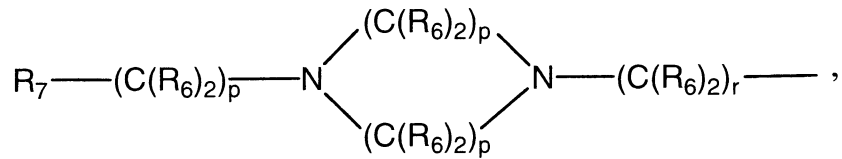


- $R_3$  係各自獨立地為氫、1-6 個碳原子之烷基、羧基、  
5 1-6 個碳原子之烷氧羰基、苯基、2-7 個碳原子之烷羰基，



- $R_7-(C(R_6)_2)_s-$ 、  
 $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ 、 $R_8R_9-CH-$   
 $M-(C(R_6)_2)_r-$ ，或  
 10  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$ ；

- $R_5$  係各自獨立地為氫、1-6 個碳原子之烷基、羧基、  
 1-6 個碳原子之烷氧羰基、苯基、2-7 個碳原子之烷羰基，



J 係各自獨立地為氫、氯、氟，或溴；

Q 為 1-6 個碳原子之烷基或氫；

$$10 \quad a=0 \text{ 或 } 1;$$

$$g=1-6;$$

$$k=0-4;$$

$$n \text{ 為 } 0-1;$$

$$m \text{ 為 } 0-3;$$

$$15 \quad p=2-4;$$

$$q=0-4;$$

$$r=1-4;$$

$$s=1-6;$$

$$u=0-4 \text{ 及 } v=0-4, \text{ 其中 } u+v \text{ 之總和為 } 2-4;$$

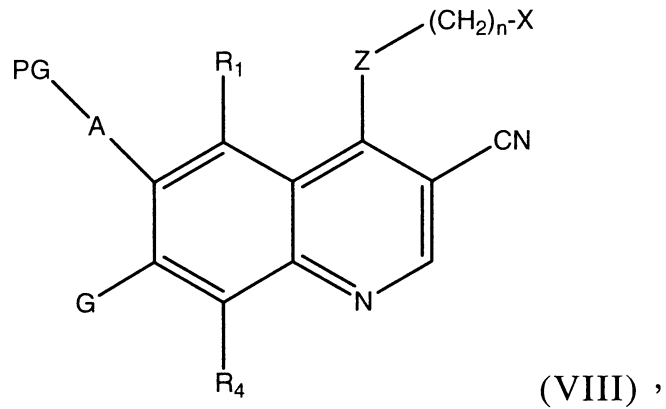
$$20 \quad x=0-3;$$

$$y=0-1;$$

$$z=0-3;$$

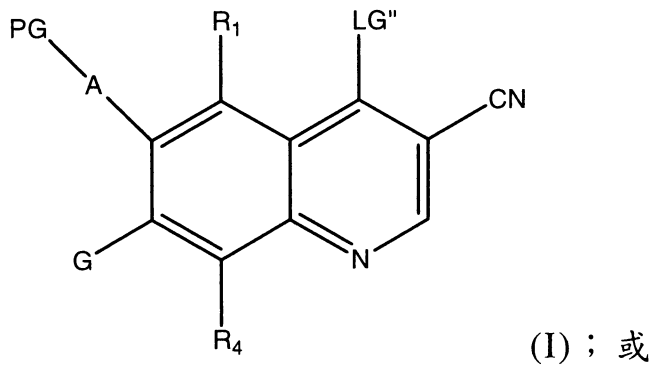
或其鹽類。

本發明亦著重於合成下述式(VIII)之化合物的方法：

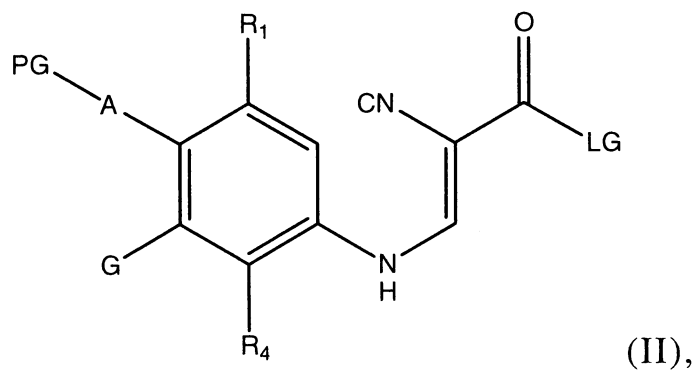


包含下述步驟：

- 5 a. 使下述式(I)之化合物與式  $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$  之親核試劑反應

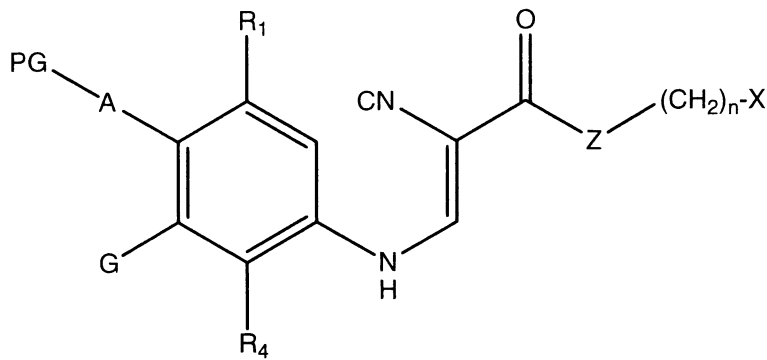


- b(i). 使下述式(II)之化合物與式  $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$  之親核試劑反應，



10

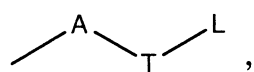
以形成式(IX)之化合物



b(ii). 利用式 POLG' 之試劑環化式 (IX) 之化合物，以製造式 (VIII) 之化合物。

- 其中 LG、LG'、LG''、PG、A、G、R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 係如上述
- 5 定義，以及 Z 可為 NR'、O 或 S，n 為 0 或 1，以及 X 可為 3 至 7 個碳原子之環烷基，其可任擇地由一或多個 1 至 6 個碳原子之烷基所取代，或為吡啶基、嘧啶基，或苯環，其中該吡啶基、嘧啶基，或苯環可任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代、雙取代或三取代：
- 10 鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個
- 15 碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳
- 20 原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原

子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基，以及巰基及苯甲醯胺基，或 X 可為 8 至 12 個原子之雙環芳基或雙環雜芳基的環系統，其中雙環雜芳基環含有 1 至 4 個選自於 N、O，及 S 的雜原子，其限制條件為該雙環雜芳基不含 O—O、S—S，或 S—O 鍵結，以及該雙環芳基或雙環雜芳基環可任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代、雙取代、三取代或四取代：鹵素、氧基、硫基、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷基胺基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基、巰基，以及苯甲醯胺基，或 X 可為下式之基團：



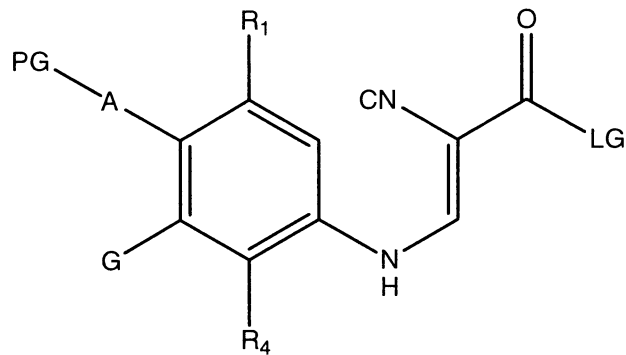
其中 A 為吡啶基、嘧啶基，或苯環；其中該吡啶基、嘧啶

- 基，或苯環可任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的
- 取代基所單取代或雙取代：鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6
- 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳
- 原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個
- 5 碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原
- 子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳
- 原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、
- 苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺
- 基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、苯基胺基、苯甲胺基、
- 10 1-6 個碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8
- 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原
- 子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之
- N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳
- 原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧
- 15 基、巯基，以及苯甲醯胺基，T 係鍵合至 A 之一碳原子且
- 為： $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ ，或 $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$ ，以及 L 為未經取代之苯環
- 或由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代、
- 20 雙取代，或三取代的苯環：鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6
- 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳
- 原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個
- 碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原
- 子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個

碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、  
 苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺  
 基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、苯基胺基、苯甲胺基、  
 1-6 個碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8  
 5 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原  
 子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之  
 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳  
 原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧  
 基、巯基，以及苯甲醯胺基，或 L 可為 5-或 6-元之雜芳基  
 10 環，其中該雜芳基環含有 1 至 3 個選自於 N、O，及 S 的雜  
 原子，其限制條件為該雜芳基環不含 O—O、S—S，或 S—O  
 鍵結，以及其中該雜芳基環任擇地由一選自於下述基團所  
 組成之組群的取代基所單取代或雙取代：鹵素、氧基、硫  
 基、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳  
 15 原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羧烷基、鹵甲基、2-7  
 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個  
 碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羧基、三氟甲基、  
 氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原  
 子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲  
 20 基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二  
 烷胺基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基、3-8  
 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳  
 原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子  
 之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之

N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基、巯基，以及苯甲醯胺基。

在另一方面，本發明為一種用於製備式(I)之 4-取代之喹啉化合物的前述方法的中間體，芳基-2-丙烯醯胺化合物，該芳基-2-丙烯醯胺化合物具有下述式(II)之結構：



(II)

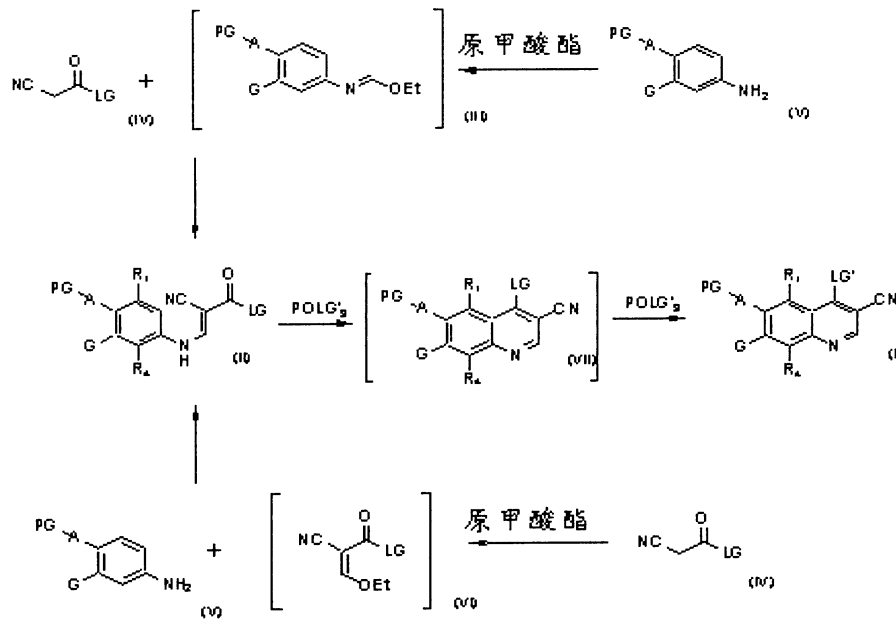
其中 LG、PG、A、G、R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 係如上述定義。

### 【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

根據下述的反應圖或其改良，可容易地製備式(I)、(II)及(VIII)之化合物。在下述反應圖中，LG、LG'、LG''、X、PG、A、G、R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 係選自於上述定義的基團。

反應圖 1 例示說明製備 4-取代之喹啉化合物之方法的較佳具體例。



在反應圖 1 中，LG、LG'、LG''、PG、A、G、R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 係如上述定義。

本發明之喹啉化合物具有一保護基 (PG)，其係選自於  
 5 下述基團組成之組群：醯基、CH<sub>3</sub>OC(O)-、EtOC(O)-、9-  
 芴甲氧羰基 (Fmoc)、三氟乙醯胺、2,2,2-三氯乙氧羰基  
 (Troc)、P-甲氧基苯甲醯甲氧羰基 (Phenoc)、苯甲醯胺、  
 2-三甲基矽烷乙氧羰基 (Teoc) 及環狀亞胺，例如苯鄰二  
 甲醯亞胺、順丁烯二醯亞胺，以及 2,5-二甲基吡咯，在經  
 10 取代之 A 處連接至該喹啉環系統的第 6 位置。

本發明之用於製備喹啉化合物的方法具有優於習知製  
 備喹啉核心化合物之方法的多數不同優點。最顯著的是，  
 本發明之方法不需要高溫 (例如 250°C) 之環化步驟。此外，  
 本發明之方法產生極少量或未產生不可溶且黏稠的焦油；  
 15 且使分解產物之形成降至最低。再者，本發明之方法減少  
 製備所欲化合物之必須步驟的數目。

反應圖 1 說明之方法顯示出(II)之化合物可經由形成中間體(VII)，轉化成式(I)之化合物。然而，式(VII)之中間體亦可被分離。因此，此方法容許一喹啉化合物在第 4 位置上形成有許多不同的離去基。此等喹啉化合物接著可藉由  
5 與親核試劑反應來進一步被取代。

利用此等優點，本發明克服許多習知方法的限制，導致較高生量率且較有成本效益之製備使用於 RTK 抑制劑製備之喹啉核心化合物的方式。

在一較佳具體例中，式(I)、(II)及(VIII)之化合物係受  
10 限於下述條件：

當  $R_6$  為 2-7 個碳原子之烯基或 2-7 個碳原子之炔基，此烯基或炔基部分係經由一飽和碳原子鍵結至氮或氧原子。

再者，當 Y 為  $-\text{NR}_6-$  以及  $R_7$  為  $-\text{NR}_6\text{R}_6$ ， $-\text{N}(\text{R}_6)_3^+$ ，  
15 或  $-\text{NR}_6(\text{OR}_6)$ ，則  $g=2-6$ ；當 M 為  $-\text{O}-$  及  $R_7$  為  $-\text{OR}_6$ ，則  $p=1-4$ ；當 Y 為  $-\text{NR}_6-$ ，則  $k=2-4$ ；當 Y 為  $-\text{O}-$  以及 M 或 W 為  $-\text{O}-$  時，則  $k=1-4$ ；當 W 並非經由氮原子與 Het 鍵結的鍵結時，則  $q=2-4$ ；以及當 W 是經由氮原子與 Het 鍵結的鍵結，且 Y 為  $-\text{O}-$  或  $-\text{NR}_6-$  時，則  $k=2-4$ 。

20 為了本發明，專門術語“烷基”一詞同時包括直鏈及分支烷基部分，其可含有多至 12 個碳原子。較佳地，此烷基部分含有界於 1 至 6 個之間的碳原子，雖然較佳為 1 至 4 個碳原子。專門術語“烯基”一詞意指含有一雙鍵之脂族烴基團，且包括 2 至 6 個碳原子之直鏈及分支之烯基部分。

此一烯基部分可以 E 或 Z 之構形存在；本發明之化合物同時包括此等構形。專門術語“炔基”一詞同時包括 2 至 6 個碳原子之具有至少一叁鍵的直鏈及分支部分。專門術語“環烷基”一詞意指具有 3 至 12 個碳原子之脂環族烴基團，且包括但不限制於：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、冰片基，或金剛烷基。

為了本發明，專門術語“芳基”一詞係定義為一芳族烴部分且可為經取代的或未經取代的。一芳基基團較佳地含有 6 至 12 個碳原子，且可選自但不限制於下述基團：苯基、 $\alpha$ -萘基、 $\beta$ -萘基、聯苯基、蔥基、四氫萘基、菲基、芴基、二氫化茛基、伸聯苯基、二氫茛基、茛基，或菲烯基。芳基可任擇地以選自但不限制於下述基團所組成之組群的取代基所單取代、雙取代或三取代：烷基、醯基、烷氧羰基、烷氧基、烷氧烷基、烷氧烷氧基、氰基、鹵素、羥基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟丙基、胺基、烷胺基、二烷胺基、二烷胺基、烷基、羥烷基、烷氧烷基、烷硫基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$  烷基、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{NH}$  烷基，以及  $-\text{CO}_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 。芳基及雜芳基之較佳取代基包括：烷基、鹵素、胺基、烷胺基、二烷胺基、三氟甲基、三氟甲氧基、芳烷基，以及烷芳基。

為了本發明，專門術語“雜芳基”一詞係定義為芳族雜環系統（單環或雙環），其中該雜芳基部分為五或六元環，含有 1 至 4 個選自於 S、N，及 O 所組成之組群的雜原子，且包括但不限制於：(1) 咪喃、噻吩、吡啶、氮雜吡啶、

噁唑、噻唑、異噁唑、異噻唑、咪唑、N-甲基咪唑、吡啶、  
 嘧啶、吡嗪、吡咯、N-甲基吡咯、吡唑、N-甲基吡唑、1,3,4-  
 噁二唑、1,2,4-三唑、1-甲基-1,2,4-三唑、1H-四唑、1-甲基  
 四唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并異噁唑、苯  
 5 并咪唑、N-甲基苯并咪唑、氮雜苯并咪唑、吲唑、喹唑啉、  
 喹啉、吡咯烷基；(2)雙環芳族雜環，其中苯基、吡啶、嘧  
 啶或吡啶嗪 (pyridizine) 環係：(i)稠合至具有一氮原子之  
 6 元芳族 (不飽和) 雜環；(ii)稠合至具有二氮原子之 5 或  
 6 元芳族 (不飽和) 雜環；(iii)稠合至具有與氧原子或硫原  
 10 子一起的氮原子之 5 元芳族 (不飽和) 雜環；或(iv)稠合至  
 具有選自於 O、N 或 S 之雜原子的 5 元芳族 (不飽和) 雜  
 環。較佳地，雙環雜芳基含有 8 至 12 個碳原子。

為了本發明，專門術語“烷氧基”一詞係定義為  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-O-；其中烷基係如上述定義。

15 為了本發明，專門術語“烷醯氧甲基：一詞係定義  
 為-CH<sub>2</sub>OC(O)R，其中 R 為 1 至 6 個碳原子之烷基。

專門術語“烷胺烷氧基”及“二烷胺烷氧基”等詞意  
 指具有鍵結至氮原子之一或二烷基 (相同或不同) 烷胺基  
 及二烷胺基部分，該氮原子係連接至具有 1 至 6 個碳原子  
 20 之烷氧基。較佳地，二烷胺烷氧基部分係由 3 至 10 個碳原  
 子所構成，以及 烷胺烷氧基部分係由 2 至 9 個碳原子所構  
 成。

為了本發明，專門術語“烷硫基”一詞係定義為  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-S。

為了本發明，專利術語“烷氧烷基”及“烷硫烷基”等詞意指進一步由如上述定義之烷氧基或烷硫基所取代之如上述定義的烷基。較佳之烷氧烷基部分為烷氧甲基（例如烷氧基-CH<sub>2</sub>-）。

- 5 為了本發明，專門術語“羥基”係定義為HO-部分。再者，為了本發明，專門術語“羥烷基”一詞意指HO-烷基-部分，其中該烷基部分係由1至6個碳原子所構成。

為了本發明，專門術語“苯甲醯胺基”一詞係定義為Ph-OC(O)NH-部分。

- 10 專門術語“單烷胺基”及“二烷胺基”等詞意指具有一或二烷基的部分，其中該烷基鏈為1至6個碳原子，以及該等基團可為相同或不同。專門術語“單烷胺烷基”及“二烷胺烷基”等詞意指具有鍵結至氮原子之一或二烷基（相同或不同）的單烷胺基及二烷胺基部分，該氮原子係
- 15 連接至具有1至6個碳原子之烷基。較佳地，二烷胺烷基部分係由3至10個碳原子構成，以及烷胺烷基部分係由2至9個碳原子構成。

為了本發明，專門術語“巯基”一詞係定義為-SH部分。

- 20 為了本發明，專門術語“羧基”一詞係定義為-COOH部分。

為了本發明，專門術語“烯醯胺基”及“炔醯胺基”係定義為-NH-COOR部分，其中R為3至8個碳原子的烯基或炔基。

為了本發明，專門術語“烷氧羰基”一詞係定義為  $-\text{CO}_2\text{R}$ ，其中 R 為 1 至 6 個碳原子的烷基。

為了本發明，專門術語“烷羰基”一詞係定義為  $-\text{COR}$ ，其中 R 為 1 至 6 個碳原子的烷基。

5 為了本發明，專門術語“羧烷基”一詞係定義為  $\text{HOOCR}$ -部分，其中 R 為 1 至 6 個碳原子的烷基。

為了本發明，專門術語“烷氧羰烷基”係定義為  $-\text{R}-\text{CO}_2-\text{R}'$  部分，其中 R 及 R' 為烷基且一起由 2 至 7 個碳原子所組成。

10 為了本發明，專門術語“胺烷基”係定義為  $\text{H}_2\text{N}$ -烷基，其中該烷基係由 1 至 5 個碳原子所組成。

“疊氮基”為式  $-\text{N}_3$  之基團。

為了本發明，專門術語“烷醯胺基”係定義為  $-\text{NH}-\text{COOR}$  部分，其中 R 為 1 至 6 個碳原子之烷基。

15 “醯基”為式  $-(\text{C}=\text{O})$ -烷基或  $-(\text{C}=\text{O})$ -全氟烷基之基團，其中該烷基或全氟烷基為 1 至 6 個碳原子；較佳之例子包括但不限制於乙醯基、丙醯基、丁醯基，及三氟乙醯基。

20 為了本發明，專門術語“烷亞磺醯基”係定義為  $\text{R}'\text{SO}$ -基團，其中 R' 為 1 至 6 個碳原子之烷基。烷磺醯基為  $\text{R}'\text{SO}_2$ -基團，其中 R' 為 1 至 6 個碳原子之烷基。烷磺醯胺基、烯磺醯胺基、炔磺醯胺基為  $\text{R}'\text{SO}_2\text{NH}$ -基團，其中 R' 分別為 1 至 6 個碳原子之烷基，2 至 6 個碳原子之烯基，或 2 至 6 個碳原子之炔基。

在本案說明書中，專門術語“取代基”一詞係用於意指一原子團、一官能基團，或一部分基團，其取代一分子上的氫基。除非另外明白說明，應假設任何取代基可任擇地由一或多選自於下述基團之的基團所取代：烷基、鹵素、

5 鹵烷基、羥烷基、硝基、胺基、羥基、氰基、烷胺基、二烷胺基、烷氧基、鹵烷氧基、烷氧烷基、烷氧烷氧基、氧基、烷硫基、巰基、鹵烷硫基、芳基、芳氧基、芳硫基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳硫基、醯基、 $-\text{CO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ -烷基、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ -(烷基) $_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、

10  $-\text{CO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{NH}$ -烷基，以及 $-\text{CO}_2\text{N}$ -(烷基) $_2$ 。

為了本發明，“鹵素”為週期表中 VIIA 族之非金屬元素中之一。因此，本發明之鹵素為一單價部分，其係衍生自氟、氯、溴、碘或砵。較佳的鹵素係選自於氯、氟及溴所組成之組群。

15 為了本發明，專門術語“經取代”一詞意指在一分子上的氫基團已被另一原子基團、一官能基或一部分基團所取代；此等基團一般稱為“取代基”。

為了本發明，專門術語“保護基”一詞意指引入一分子以供當此分子暴露至試劑或條件以轉變或反應分子之另一部分時，保護敏感性官能基或避免一分子上的特殊位置反應的基團。接下來，保護基可被去除。適當的保護基為熟習該項技術者所周知，且包括酸不穩定的、鹼不穩定的、光可移除的，或在中性條件下可移除的。參見例如 *Green, Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 第 218-288

頁 (1985)，其內容係併入本案說明書中以供參考。

為了本發明，適當的保護基為醯基、 $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{EtOC}(\text{O})-$ 、9-芴甲氧羰基 (Fmoc)、三氟乙醯胺、2,2,2-三  
5 氯乙氧羰基 (Troc)、P-甲氧基苯甲醯甲氧羰基 (Phenoc)、  
苯甲醯胺、2-三甲基矽烷乙氧羰基 (Teoc)，以及環狀亞胺，  
例如苯鄰二甲醯亞胺、順丁烯二醯亞胺，以及 2,5-二甲基  
吡咯。在一較佳具體例中，保護基為醯基。

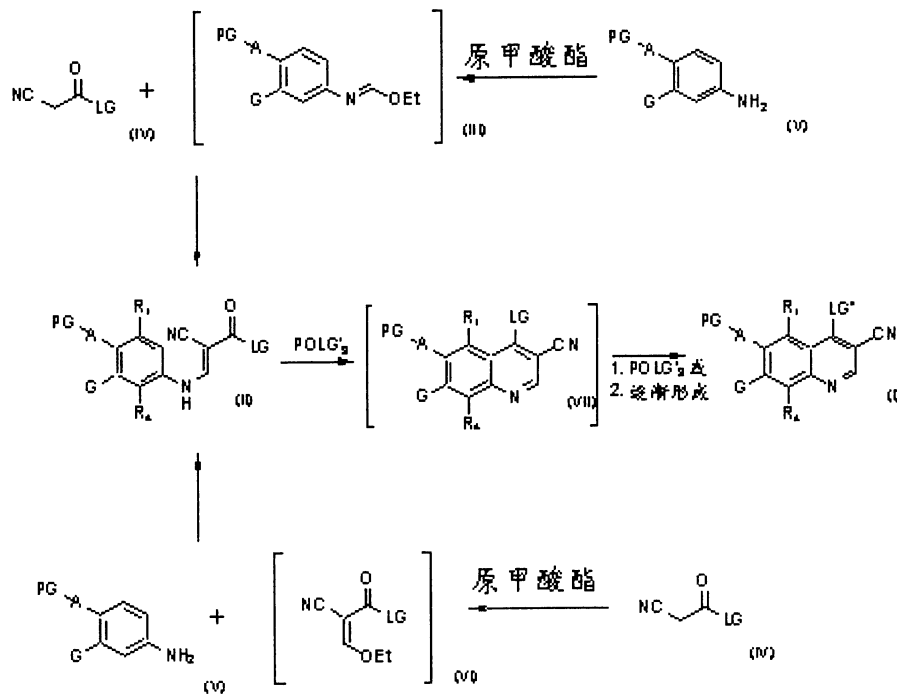
本發明之化合物可含有不對稱性碳原子，以及因此可  
導致立體異構物，例如鏡像異構物及非鏡像異構物。本發  
10 明之立體異構物係根據 Cahn-Ingold-Prelog 系統來命名。雖  
然不考慮立體化學性地以式(I)、(II)及(VIII)顯示，本發明  
包括所有個別可能的立體異構物，以及消旋混合物，以及  
其他 R 及 S 立體異構物之混合物 (非消旋 (scalemic) 混合  
物，其為非等量之鏡像異構物的混合物)，及其鹽類。然而，  
15 應注意的是，在手性中心 (不對稱中心) 具有相同的相對  
構形之本發明之立體異構物可具有不同的 R 及 S 命名，依  
所指出之手性中心的取代作用而定。

前述方法亦包括製備及形成式(I)、(II)及(VIII)之化合  
物的鹽類。作為一鹼，喹啉可形成各種不同的酸式鹽。式  
20 (I)、(II)及(VIII)之化合物的鹽類可容易地藉由熟習該項技  
術者已知的方法而容易地製備。為了本發明，鹽類為衍生  
自有機酸及無機酸的鹽類。此類有機酸及無機酸可為乙  
酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸、琥珀酸、順丁烯二酸、丙二  
酸、鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸，以及類

似之已知可接受的酸。常用的無機酸為 HCl、HSO 以及 HNO<sub>3</sub>。此等列示的物質僅企圖提供例子，但未企圖徹底地囊括。因此，本發明不應視為受限於下述實施例。

一般合成

5 反應圖 1



10 反應圖 1 部分地說明由式(II)之起始的受保護芳基-2-丙烯醯胺化合物，合成式(I)之4-取代之喹啉化合物。

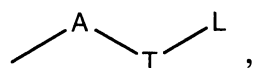
如反應圖 1 所示，式(II)之芳基-2-丙烯醯胺化合物經由比西勒-納皮斯 (Bischler-Napieralski) 反應，以磷醯鹵化合物處理，結果產生式(I) 之化合物，其在第 4 位置被鹵化。

15 參見 Bischler, A., Napieralski, B, Ber., 26, 1903 (1893) 之

比西勒-納皮斯 (Bischler-Napieralski) 反應的總括說明，其內容係併入本案說明書中以供參考。然而，式(VII)之中間體化合物亦可分離，容許合成在第 4 位置具有嗎啉、甲磺酸鹽、甲苯磺醯鹽，或三氟甲基磺酸鹽部分的喹啉。

- 5           此等經保護的苯胺喹啉在催化量的酸及式  $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n\text{X}$  之親核性試劑存在下，可進一步反應形成 4-取代之喹啉，該酸例如甲磺酸、鹽酸吡啶鎊、鹽酸、硫酸或三氟乙酸，該親核性試劑中之 Z 可為  $\text{NR}'$ 、O 或 S，n 為 0 或 1，以及 X 可為 3 至 7 個碳原子之環烷基，其可任擇地由一或多個 1
- 10 至 6 個碳原子之烷基所取代，或為吡啶基、嘧啶基，或苯環，其中該吡啶基、嘧啶基，或苯環可任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代、雙取代或三取
- 15 代：鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、
- 20 2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、
- 20 苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基、
- 3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10

個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基，以及巰基及苯甲醯胺基，或 X 可為 8 至 12 個原子之雙環芳基或雙環雜芳基的環系統，其中雙環雜芳基環含有 1 至 4 個選自於 N、O，及 S 的雜原子，其限制條件為該雙環雜芳基不含 O—O、S—S，或 S—O 鍵結，以及該雙環芳基或雙環雜芳基環可任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代、雙取代、三取代或四取代：鹵素、氧基、硫基、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷基胺基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基、巰基，以及苯甲醯胺基，或 X 可為下式之基團：



其中 A 為吡啶基、嘧啶基，或苯環；其中該吡啶基、嘧啶基，或苯環可任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的

取代基所單取代或雙取代：鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、苯基胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基、巯基，以及苯甲醯胺基，T 係鍵合至 A 之一碳原子且為： $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ ，或  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$ ，以及 L 為未經取代之苯環或由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代、雙取代，或三取代的苯環：鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、

苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、苯基胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羧烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基、巯基，以及苯甲醯胺基，或 L 可為 5-或 6-元之雜芳基環，其中該雜芳基環含有 1 至 3 個選自於 N、O，及 S 的雜原子，其限制條件為該雜芳基環不含 O—O、S—S，或 S—O 鍵結，以及其中該雜芳基環任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代或雙取代：鹵素、氧基、硫基、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羧烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羧基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羧基、2-7 個碳原子之烷羧基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羧烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個

碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基、巰基，以及苯甲醯胺基。

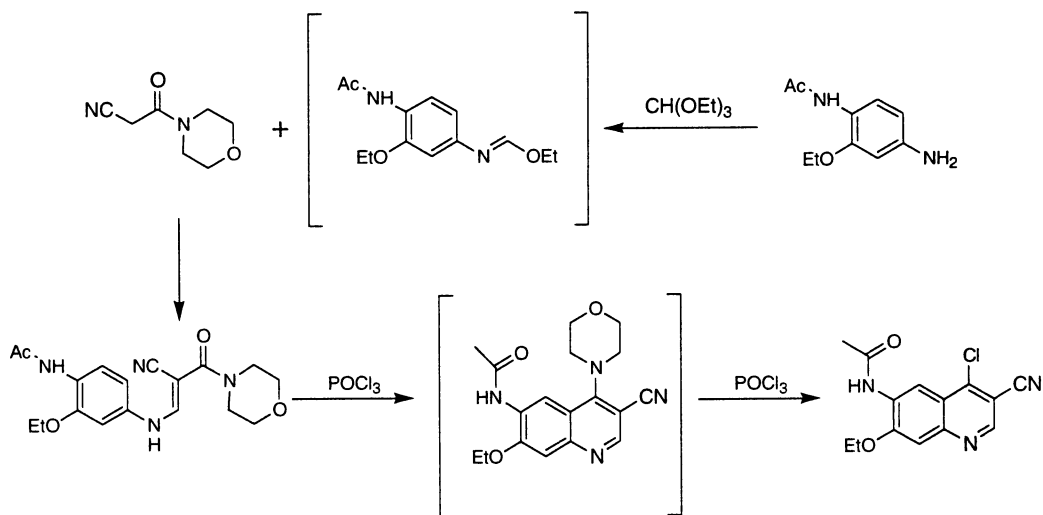
在另一較佳具體例中，使用於上述比西勒-納皮斯 (Bischler-Napieralski) 反應之磷醯鹵化物為磷醯氯。

為了本發明，離去基為不穩定的原子或原子基團，其可帶電荷或不帶電荷，該離去基在取代或置換期間離開。對前述方法而言，適當之離去基可為鹵素、嗎啉基、O-甲磺醯基、O-甲苯磺醯基，或三氟甲基磺酸鹽。

在一較佳具體例中，該離去基為嗎啉基。

如反應圖 1 所示，式(II)之芳基-2-丙烯醯胺化合物可藉由各種不同的反應途徑來製備，如下述反應圖 2 及反應圖 3 所述。

反應圖 2

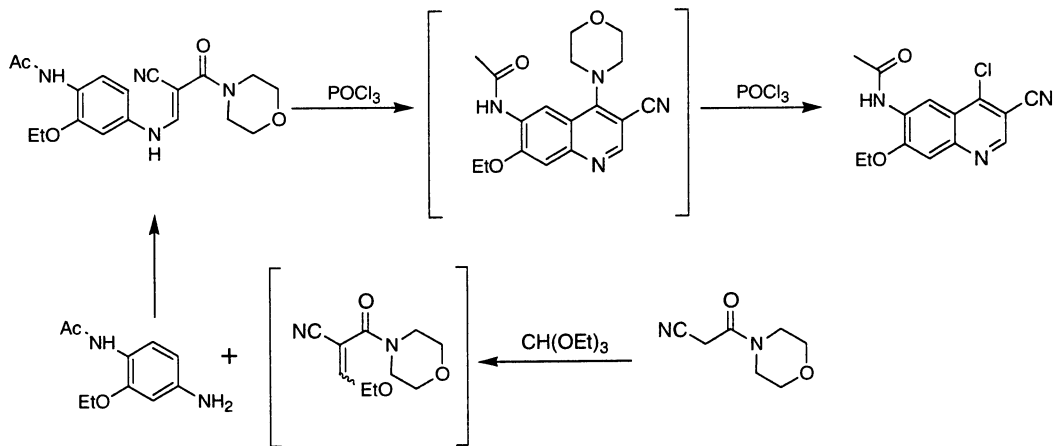


反應圖 2 例示說明形成式(II)之芳基-2-丙烯醯胺化合物，接著形成式(I)之 4-鹵化喹啉化合物的一途徑。

如反應圖 2 所示，芳基胺係與原甲酸酯反應以製備芳基甲亞胺酸酯。此芳基甲亞胺酸酯接著與活性亞甲基化合

物（例如氰基乙醯基嗎啉）縮合，以提供式(II)之芳基-2-丙烯醯胺。經由比西勒-納皮斯（Bischler-Napieralski）反應，利用磷醯鹵化物（例如磷醯氯）處理芳基-2-丙烯醯胺，結果獲得 4-鹵化喹啉（例如 4-氯喹啉）。

5 反應圖 3



反應圖 3 例示說明形成式(II)之芳基-2-丙烯醯胺化合物，接著合成式(I)之 4-鹵化喹啉化合物的第二途徑。

如反應圖 3 所示，活性亞甲基化合物（例如氰基乙醯基嗎啉）係與原甲酸酯縮合以產生烷氧亞甲基衍生物化合物。此等烷氧亞甲基衍生物化合物進一步與芳基胺反應以獲得式(II)之芳基-2-丙烯醯胺。經由比西勒-納皮斯（Bischler-Napieralski）反應，利用磷醯鹵化物（例如磷醯氯）處理芳基-2-丙烯醯胺，結果獲得 4-鹵化喹啉（例如 4-氯喹啉）。

下述實施例之敘述有助於對本發明的瞭解，及無論以何種方式皆不企圖且不應解釋成限制後文中申請專利範圍所描述之本發明。

## 實施例 1

## 6-乙醯胺-4-氯-3-氰基-7-乙氧喹啉之合成

## 4-氰乙醯基嗎啉之製備

於 4 頸之 500 ml 燒瓶中裝填嗎啉 (77.0 g, 0.088 mol)。

5 添加氰乙酸乙酯 (100.0 g, 0.088 mol)。於添加後，攪拌反應物。混合物係逐漸地由黃轉為清澈。將混合物加熱至 100 °C 至 110 °C 達 3.0 小時。於冷卻至室溫後形成固體。加入乙酸乙酯 (150 ml) 及庚烷 (300 ml) 並在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。過濾固體以獲得 95.2 g (產率 71%) 之 4-氰乙醯基嗎啉。<sup>1</sup>H NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.02 (s, 2H) ; 3.37 (m, 2H) ; 3.55 (m, 4H) ; 3.45 (m, 2H)。

10

## 丙烯醯胺之製備

於 4 頸 250 mL 之燒瓶中裝填 1 4-氰乙醯基嗎啉 (7.21 g, 0.047 mol)、苯胺 (10.0 g, 0.051 mol) 及 IPA (72 mL)。

15 此燒瓶配備有攪拌器、溫度器以及 N<sub>2</sub> 保護設備。將混合物加熱至 50 °C 至 60 °C。添加三部分之三乙基原甲酸酯 (7.8 ml) 中的第一部分。於 1 小時後，添加第二部分之三乙基原甲酸酯 (7.8 ml)。接著再 1 小時後，添加第三部分之三乙基原甲酸酯 (7.8 ml)。將所得的溶液置於 80 °C 達 21 小時。

20 於冷卻至室溫後形成棕色固體。過濾固體，利用 IPA 沖洗 (2x15 mL)，並乾燥以獲得 8.43 g (產率 51%) 之所欲化合物。<sup>1</sup>H NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) 10.69 (d, 1H) ; 8.93 (s, 1H,) , 8.30 (d, 1H) , 7.82 (d, 1H) ; 6.86 (dd, 1H) ; 4.13 (q, 2H) ; 3.61 (m, 8H) ; 2.07 (s, 3H) ; 1.37 (t, 3H)。

## 6-乙醯胺-4-氯-3-氟基-7-乙氧基喹啉之製備

於配備有攪拌器、溫度探針及氮氣保護設備的 3 頸 50 ml 的燒瓶中，裝填丙烯醯胺 (2.0g, 5.58 mmole) 並懸浮於乙腈 (16 ml) 中。將混合物加熱至 60°C 至 65°C 並在 2 分鐘內逐滴添加磷醯氯 (2.57 g, 1.56 ml, 3.0 eq, d=1.645 g/ml)。在 30 分鐘內，混合物變成清澈且深紅。將混合物放置 14 小時，並接著冷卻至 0°C 至 15°C。添加水 (5 ml) 以保持瓶溫小於 20°C。利用 8% 碳酸鈉水溶液或 50% 氫氧化鈉水溶液調整 pH 至 8-10。可在下列不同之逐漸形成條件下處理混合物：

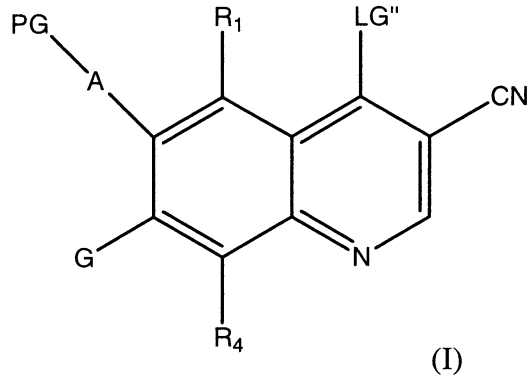
1. 在一旋轉蒸發器中去除有機溶劑。添加甲苯 (20 ml)，將混合物在室溫下攪拌 1 小時，接著利用水 (25 ml) 及庚烷 (2 x 25 ml) 沖洗。在 55°C 至 60°C 下，利用完全真空，乾燥固體隔夜，以得到粗產物。
- 15 2. 或者，添加乙酸異丙酯 (30 ml) 並攪拌混合物最少 30 分鐘。再檢查 pH 以確保維持在 8 至 10。若有需要，可額外添加碳酸鈉溶液。使層分離並利用水 (2 x 30 ml) 及鹽水 (30 ml) 沖洗有機層。於有機相中添加矽膠 60 (30 g) 並攪拌混合物最少 30 分鐘。過濾混合物並利用 20 乙酸異丙酯 (30 ml) 沖洗。將有機相濃縮至乾，以獲得粗化合物。此逐漸形成作用仍留下小量的極性雜質在產物中。

**【圖式簡單說明】：** 無

**【主要元件符號說明】：** 無

### 五、中文發明摘要：

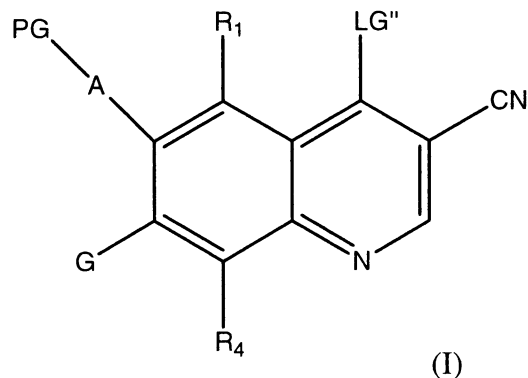
本發明著重於製備 4-取代之喹啉化合物之方法，該化合物係作為受器酪胺酸激酶抑制劑之製造過程中的中間體，以及著重於用於此方法之中間體化合物，其中此 4-取代之喹啉化合物具有下述通式 (I) 之結構：



以及其中取代基 LG''、PG、A、G、R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 係如說明書中所定義者。

### 六、英文發明摘要：

This invention is directed to methods of preparing 4-substituted quinoline compounds as intermediates in the manufacture of receptor tyrosine kinase inhibitors and intermediate compounds used in the methods thereof, wherein the 4-substituted quinoline compound has the following general formula (I):



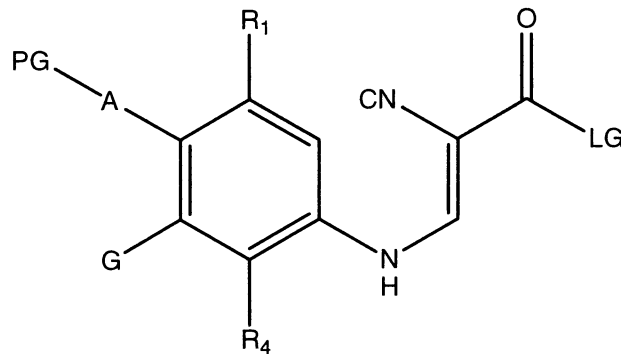
; and wherein substitutions at LG'', PG, A, G, R<sub>1</sub> and R<sub>4</sub> are set forth in the specification.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種製備 4-取代之喹啉化合物之方法，該方法包含下述步驟：

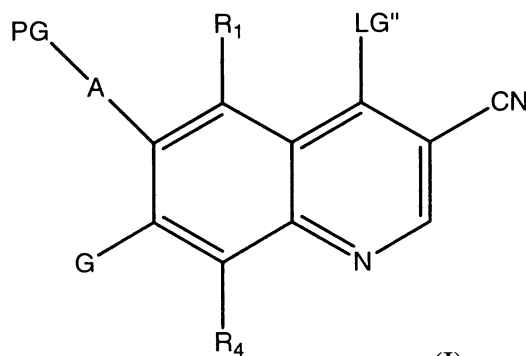
使下述式(II)之化合物與式  $\text{POLG}'_3$  之試劑反應，

5 其中  $\text{LG}'$  為鹵素，



(II)

以提供式(I)之化合物：



(I)

其中

LG 為選自於嗎啉、*o*-甲磺醯基、*o*-甲苯磺醯基、三氟甲基磺酸鹽所組成之組群的離去基；

10 LG'' 為選自於嗎啉、*o*-甲磺醯基、*o*-甲苯磺醯基、三氟甲基磺酸鹽，或鹵素所組成之組群的離去基；

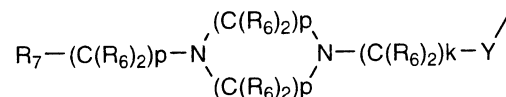
PG 為選自於醯基、 $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$ 、 $\text{EtOC}(\text{O})-$ 、9-芴甲氧羰基 (Fmoc)、三氟乙醯胺、2,2,2-三氟乙氧羰基 (Troc)、*P*-甲氧基苯甲醯甲氧羰基 (Phenoc)、苯甲醯

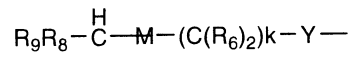
胺、2-三甲基矽烷乙氧羰基 (Teoc)、苯鄰二甲醯亞胺、順丁烯二醯亞胺及 2,5-二甲基吡咯所組成之組群的保護基；

A 為 O、NR，或 S；

5 R 為 H、烷基、烯基或炔基；以及

G、R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 係各自獨立地為氫、鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、2-6 個碳原子之烯氧基、2-6 個碳原子之炔氧基、羥甲基、鹵甲基、1-6 個碳原之烷醯氧基、3-8 個碳原之烯醯氧基、3-8 個碳原子之炔醯氧基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、4-9 個碳原子之烯醯氧甲基、4-9 個碳原子之炔醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、1-6 個碳原子之烷亞磺醯基、1-6 個碳原子之烷磺醯基、1-6 個碳原子之烷磺醯胺基、2-6 個碳原子之烯磺醯胺基、2-6 個碳原子之炔磺醯胺基、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯鄰二甲醯亞胺、苯基、苯氧硫基、苯甲基、胺基、羥胺基、1-4 個碳原子之烷氧胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、20 N,N-二烷胺基甲醯基、N-烷胺基甲醯基、N,N-二烷胺基甲醯基、4 至 12 個碳原子之 N-烷基-N-烯胺基、6-12 個碳原子之 N,N-二烯胺基、苯甲胺基、



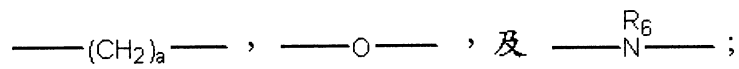


$R_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_g-\text{Y}-$ 、 $R_7-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{M}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_k-\text{Y}-$ ，或  
 $\text{Het}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_q\text{W}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)-\text{Y}-$ ；

或  $R_1$  及  $R_4$  係如上述定義，以及  $G$  為  $R_2-\text{NH}-$ ；或

5 或任何取代基  $R_1$ 、 $R_4$  或  $G$  係位在鄰近的碳原子上，則其可能一起形成二價基團  $-\text{O}-\text{C}(\text{R}_6)_2-\text{O}-$ ；

$Y$  為選自於下述基團所組成之組群的二價基團：



$R_7$  為  $-\text{NR}_6\text{R}_6$ 、 $-\text{OR}_6$ 、 $-\text{J}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)_3^+$ ，或

10  $-\text{NR}_6(\text{OR}_6)$ ；

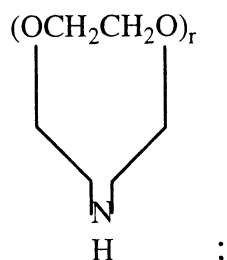
$M$  為  $>\text{NR}_6$ 、 $-\text{O}-$ 、 $>\text{N}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p\text{NR}_6\text{R}_6$ ，或

$>\text{N}-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_p-\text{OR}_6$ ；

$W$  為  $>\text{NR}_6$ 、 $-\text{O}-$ ，或一鍵結；

$\text{Het}$  係選自於下述基團所組成之組群：嗎啉、硫代

15 嗎啉、硫代嗎啉 S-氧化物、硫代嗎啉 S,S-二氧化物、六氫吡啶、四氫吡咯、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、四氫噻唑、四唑、六氫吡嗪、呋喃、噻吩、四氫噻吩、四氫呋喃、二噁烷、1,3-二氧戊環、四氫吡喃，以及



20

其中 Het 係任擇地在碳原子或氮原子上，以  $R_6$  來單取代或雙取代，任擇地在碳原子上以羥基、 $-N(R_6)_2$ ，或  $-OR_6$  來單取代或雙取代，任擇地在碳原子上以單價基團  $-(C(R_6)_2)_sOR_6$  或  $-(C(R_6)_2)_sN(R_6)_2$  來單取代或雙

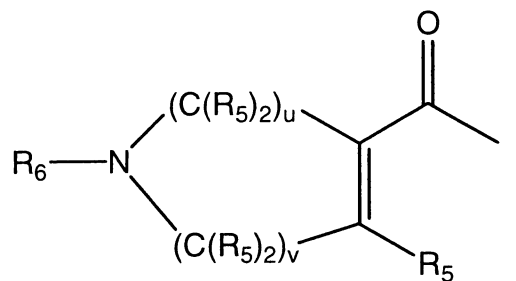
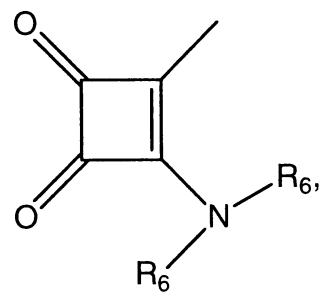
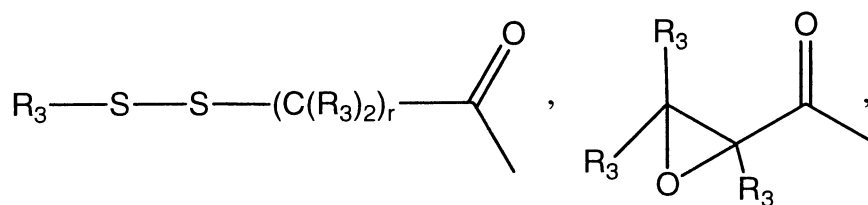
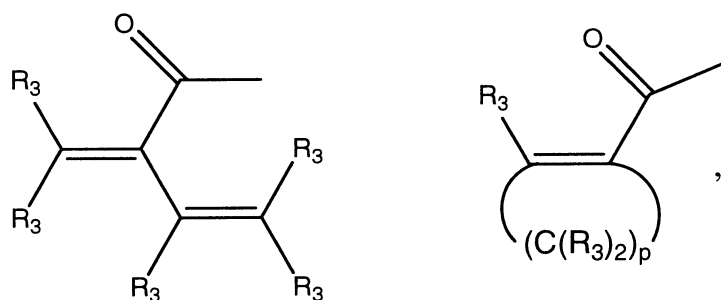
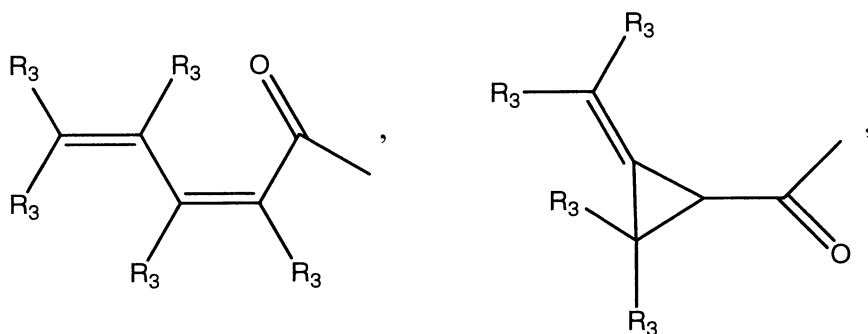
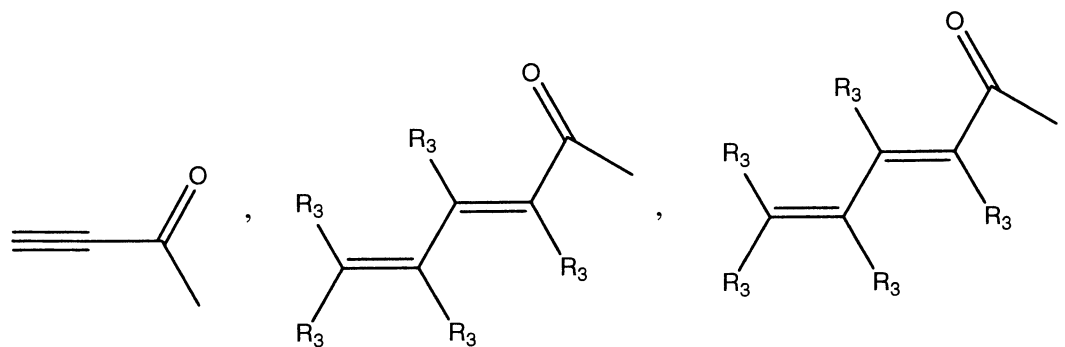
5 取代，以及任擇地在飽和碳原子上以二價基團  $-O-$  或  $-O(C(R_6)_2)_sO-$  來單取代或雙取代；

$R_6$  為氫、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、1-6 個碳原子之環烷基、2-7 個碳原子之烷羰基、羧烷基（2-7 個碳原子）、苯基，

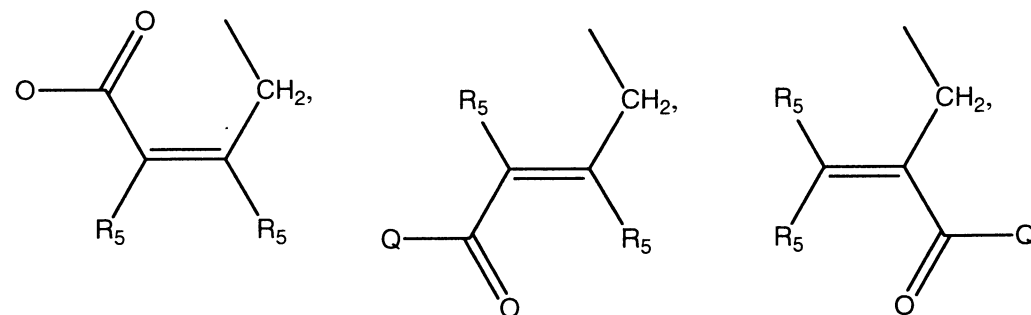
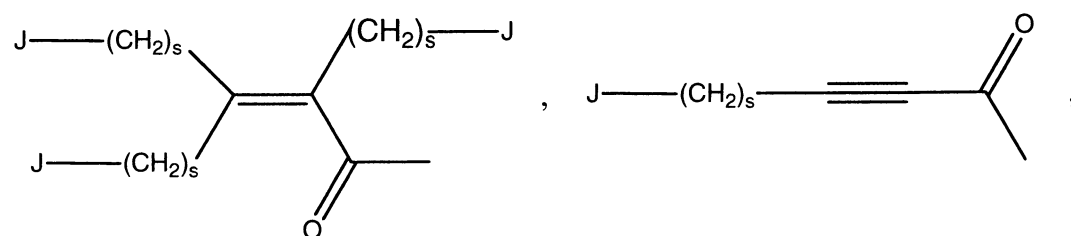
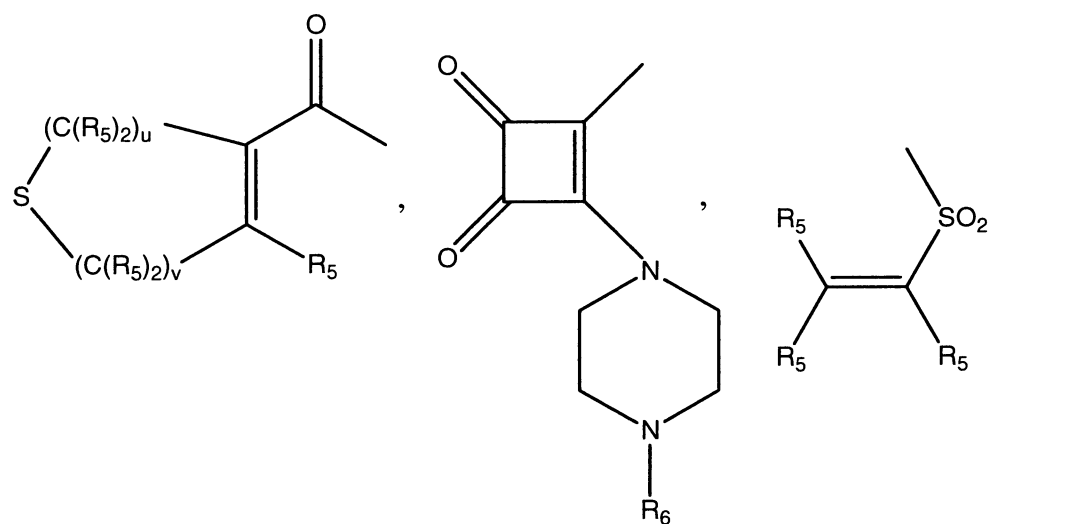
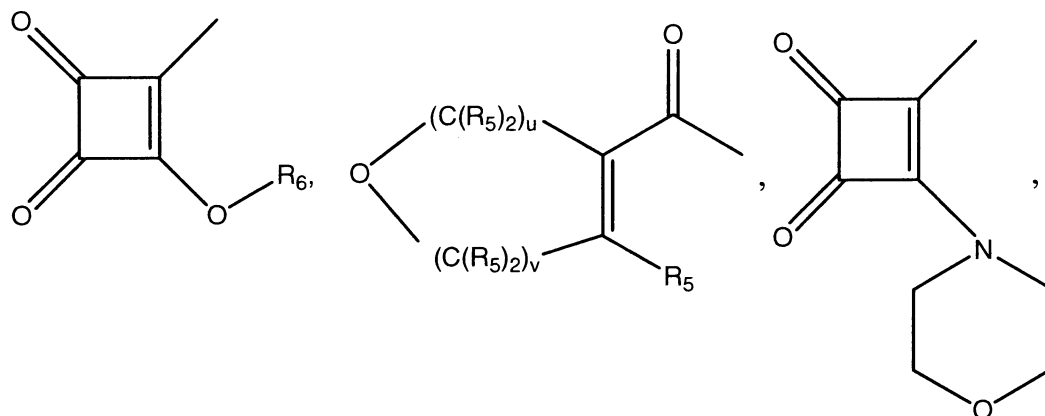
10 或任擇地以一或多個鹵素取代之苯基、1-6 個碳原子之烷氧基、三氟甲基、胺基、1-3 個碳原子之烷胺基、2-6 個碳原子之二烷胺基、硝基、氰基、疊氮基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲

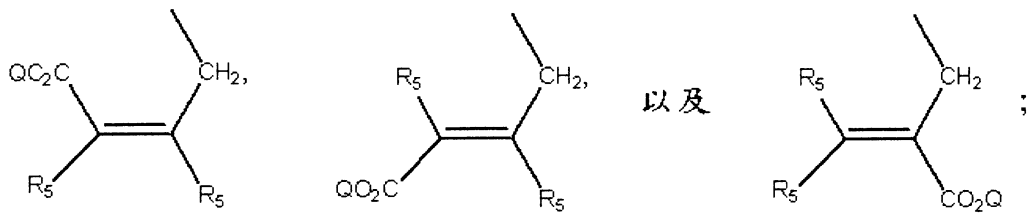
15 基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基，或 1-6 個碳原子之烷基；其限制條件為該烯基或炔基部分係經由一飽和碳原子結合至一氮原子或氧原子上；

20  $R_2$  係選自於下述基團所組成之組群：

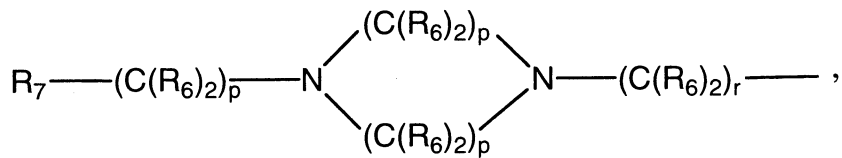


5

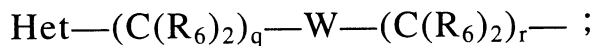
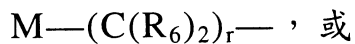
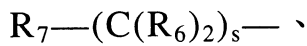




$R_3$  係各自獨立地為氫、1-6 個碳原子之烷基、羧基、1-6 個碳原子之烷氧羰基、苯基、2-7 個碳原子之烷羰基，

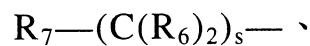
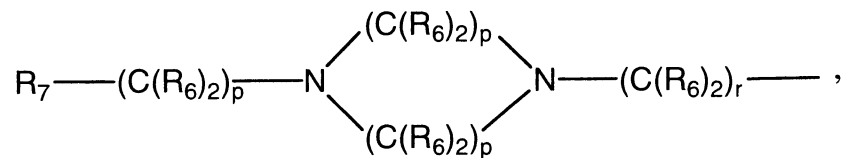


5

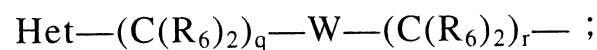
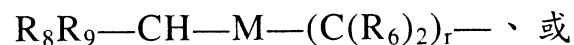
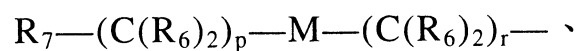


10

$R_5$  係各自獨立地為氫、1-6 個碳原子之烷基、羧基、1-6 個碳原子之烷氧羰基、苯基、2-7 個碳原子之烷羰基，



15



$R_8$  及  $R_9$  係各自獨立地為  $-(C(R_6)_2)_r NR_6 R_6$ ，  
或  $-(C(R_6)_2)_r OR_6$ ；

J 係各自獨立地為氫、氯、氟，或溴；

Q 為 1-6 個碳原子之烷基或氫；

5 a=0 或 1；

g=1-6；

k=0-4；

n 為 0-1；

m 為 0-3；

10 p=2-4；

q=0-4；

r=1-4；

s=1-6；

u=0-4 及 v=0-4，其中 u+v 之總和為 2-4；

15 x=0-3；

y=0-1；

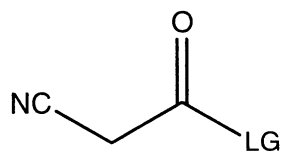
z=0-3；

或其鹽類。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中 LG' 為氯。

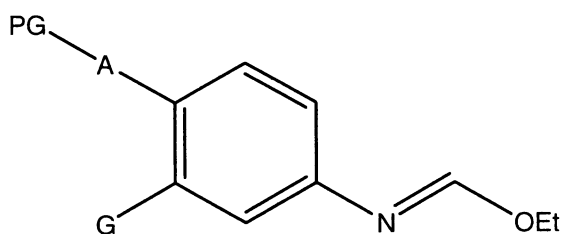
20 3. 如申請專利範圍第1項之方法，進一步包含下述步驟：  
利用親核基取代式(I)之化合物上的 LG'' 基團。

4. 如申請專利範圍第1項之方法，進一步包含下述步驟：  
藉由使式(IV)之活性亞甲基化合物



(IV)

與式(III)之芳基甲亞胺酸酯化合物縮合，



(III)

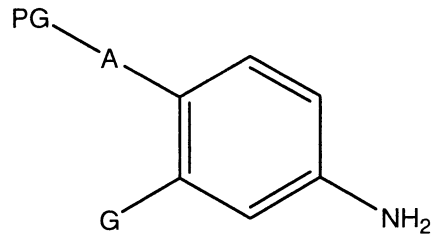
5 以形成式(II)之化合物，

其中 LG、PG、A 及 G 係如前述定義。

5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中 LG 為嗎啉基，  
PG 為醯基，A 為胺基，以及 G 為乙氧基。

6. 如申請專利範圍第 4 項之方法，進一步包含下述步驟：

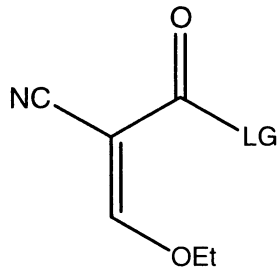
10 藉由使式(V)之芳基胺與原甲酸酯反應，



(V)

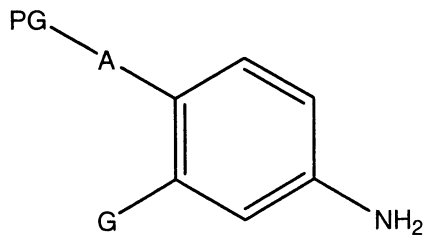
形成芳基甲亞胺酸酯，其中 PG、A 及 G 係如前述定義。

7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該芳基胺化合物為 N-(4-胺基-2-乙氧苯基)乙醯胺。
- 5 8. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該原甲酸酯為三乙基原甲酸酯。
9. 如申請專利範圍第 1 項之方法，進一步包含下述步驟：  
藉由使式(VI)之烷氧亞甲基化合物，



(VI)

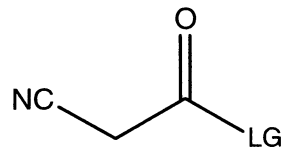
- 10 與式(V)之芳基胺反應，



(V)

形成式(II)之化合物，其中 LG、PG、A 及 G 係如前述定義。

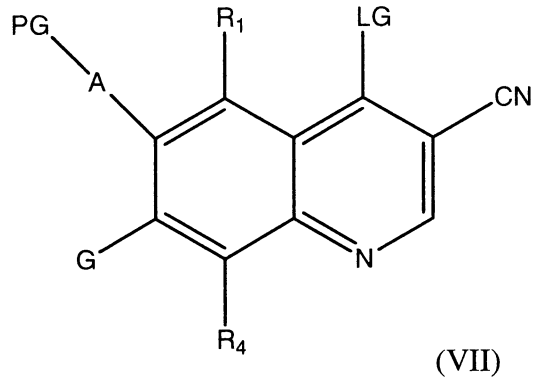
10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中 LG 為嗎啉基，PG 為醯基，A 為胺基，以及 G 為乙氧基。
- 5 11. 如申請專利範圍第 9 項之方法，進一步包含下述步驟：藉由使式(IV)之活性亞甲基化合物，



(IV)

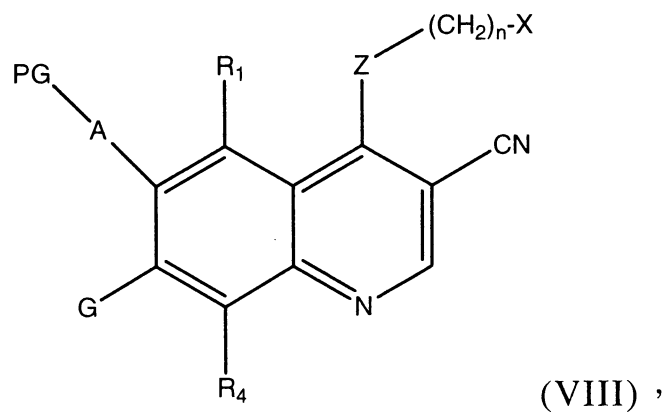
與原甲酸酯縮合，以形成該烷氧亞甲基化合物，其中 LG 係如前述定義。

12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該活性亞甲基化合物為嗎啉基氰乙酸酯。
- 10 13. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該原甲酸酯為三乙基原甲酸酯。
14. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中利用磷醯氯處理式(II)之化合物係在 60°C 至 100°C 之範圍內的一溫度下進行。
- 15 15. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中下述式(VII)之化合物



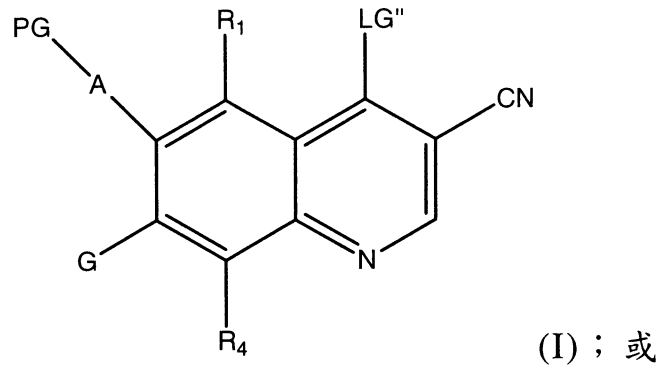
為式(II)之化合物與  $\text{POLG}'_3$  反應後，但在形成式(I)之化合物之前，所形成的中間體，其中 LG、LG'、PG、A、G、 $\text{R}_1$  及  $\text{R}_4$  係如前述定義。

16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其中 LG 為嗎啉基。
- 5 17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中式(VII)之化合物為 N-[3-氰基-7-乙氧基-4-(4-嗎啉基)-6-喹啉基]乙醯胺。
18. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中式(I)之化合物為 N-[4-氯-3-氰基-7-羥基-6-喹啉基]乙醯胺。
- 10 19. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中式(II)之化合物為嗎啉基氰烯胺。
20. 一種製備下述式(VIII)之化合物的方法：

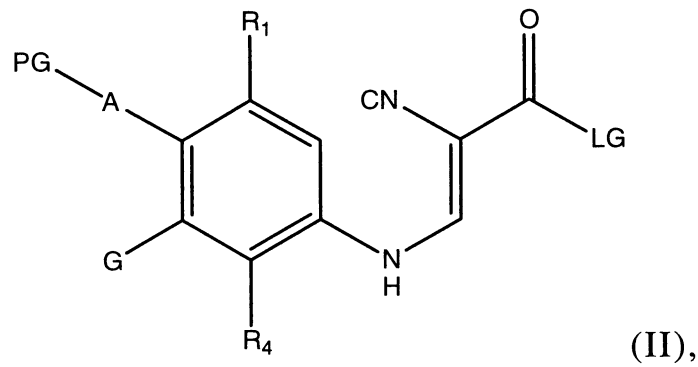


包含下述步驟：

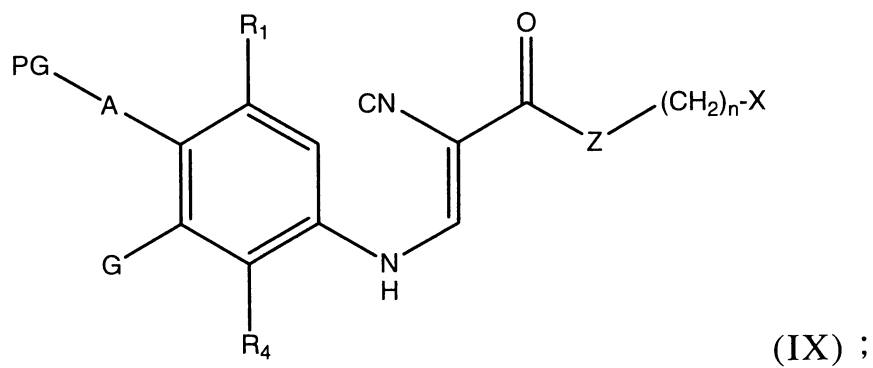
a. 使下述式(I)之化合物與式  $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$  之親核試劑反應



5 b(i). 使下述式(II)之化合物與式  $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$  之親核試劑反應，



以形成式(IX)之化合物



以及

10 b(ii). 利用式 POLG' 之試劑環化式(IX)之化合物，以製造式(VIII)之化合物。

其中

LG 為選自於嗎啉、*o*-甲磺醯基、*o*-甲苯磺醯基、三氟甲基磺酸鹽所組成之組群的離去基；

LG' 為鹵素；

5 LG'' 為選自於嗎啉、*o*-甲磺醯基、*o*-甲苯磺醯基、三氟甲基磺酸鹽，或鹵素所組成之組群的離去基；

10 PG 為選自於醯基、CH<sub>3</sub>OC(O)-、EtOC(O)-、9-芴甲氧羰基 (Fmoc)、三氟乙醯胺、2,2,2-三氟乙氧羰基 (Troc)、*p*-甲氧基苯甲醯甲氧羰基 (Phenoc)、苯甲醯胺、2-三甲基矽烷乙氧羰基 (Teoc)、苯鄰二甲醯亞胺、順丁烯二醯亞胺及 2,5-二甲基吡咯所組成之組群的保護基；

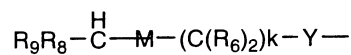
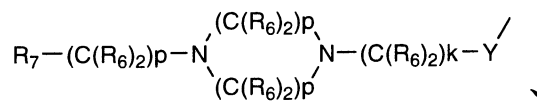
A 為 O、NR，或 S；

R 為 H、烷基、烯基或炔基；以及

15 G、R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 係各自獨立地為氫、鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、2-6 個碳原子之烯氧基、2-6 個碳原子之炔氧基、羥甲基、鹵甲基、1-6 個碳原之烷醯氧基、3-8 個碳原之烯醯氧基、3-8 個碳原子之炔醯氧基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、4-9 個碳原子之烯醯氧甲基、4-9 個碳原子之炔醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、1-6 個碳原子之烷亞磺醯基、1-6 個碳原子之烷磺醯基、1-6 個碳原子之烷磺醯胺基、2-6 個碳原子之烯磺醯胺基、2-6 個碳原子之炔磺醯胺基、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳

20

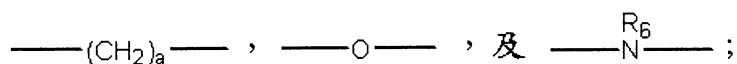
原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯  
 鄰二甲醯亞胺、苯基、苯氧硫基、苯甲基、胺基、羥  
 胺基、1-4 個碳原子之烷氧胺基、1-6 個碳原子之烷胺  
 基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、N-烷胺基甲醯基、  
 5 N,N-二烷胺基甲醯基、4 至 12 個碳原子之 N-烷基-N-  
 烯胺基、6-12 個碳原子之 N,N-二烯胺基、苯甲胺基、



10  $R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$ 、 $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$ ，或  
 $Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)_2-Y-$ ；

或  $R_1$  及  $R_4$  係如上述定義，以及  $G$  為  $R_2-NH-$ ；或  
 或任何取代基  $R_1$ 、 $R_4$  或  $G$  係位在鄰近的碳原子  
 上，則其可能一起形成二價基團  $-O-C(R_6)_2-O$ ；

$Y$  為選自於下述基團所組成之組群的二價基團：



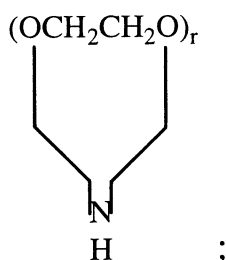
$R_7$  為  $-NR_6R_6$ 、 $-OR_6$ 、 $-J$ 、 $-N(R_6)_3^+$ ，或  
 $-NR_6(OR_6)$ ；

$M$  為  $>NR_6$ 、 $-O-$ 、 $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$ ，或  
 $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ；

20  $W$  為  $>NR_6$ 、 $-O-$ ，或一鍵結；

$Het$  係選自於下述基團所組成之組群：嗎啉、硫代  
 嗎啉、硫代嗎啉 S-氧化物、硫代嗎啉 S,S-二氧化物、

六氫吡啶、四氫吡咯、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、四氫噻唑、四唑、六氫吡嗪、呋喃、噻吩、四氫噻吩、四氫呋喃、二噁烷、1,3-二氧戊環、四氫吡喃，以及



5

其中 Het 係任擇地在碳原子或氮原子上，以  $R_6$  來單取代或雙取代，任擇地在碳原子上以羥基、 $-\text{N}(\text{R}_6)_2$ ，或  $-\text{OR}_6$  來單取代或雙取代，任擇地在碳原子上以單價基團  $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{OR}_6$  或  $-(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{N}(\text{R}_6)_2$  來單取代或雙取代，以及任擇地在飽和碳原子上以二價基團  $-\text{O}-$  或  $-\text{O}(\text{C}(\text{R}_6)_2)_s\text{O}-$  來單取代或雙取代；

10

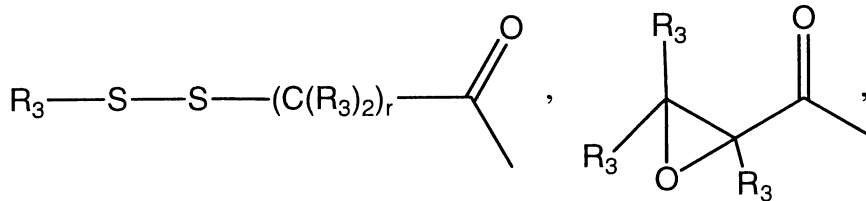
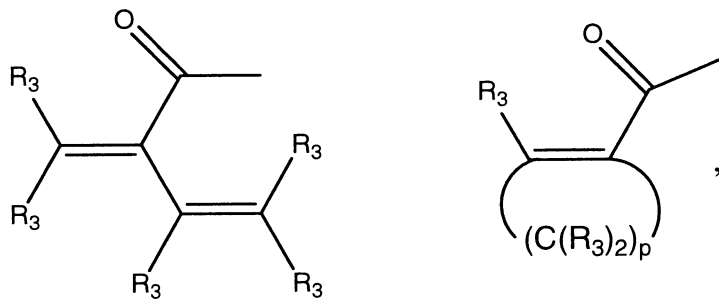
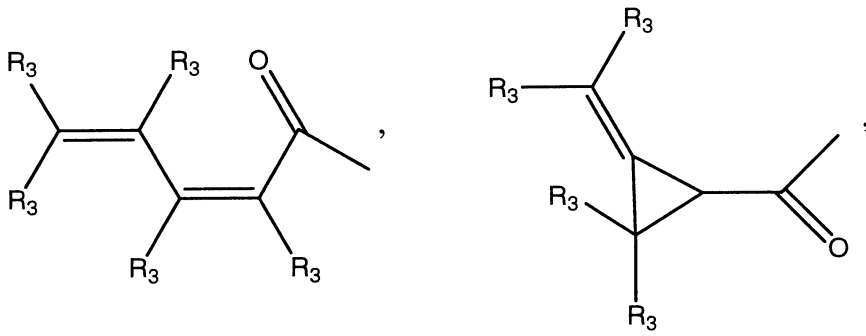
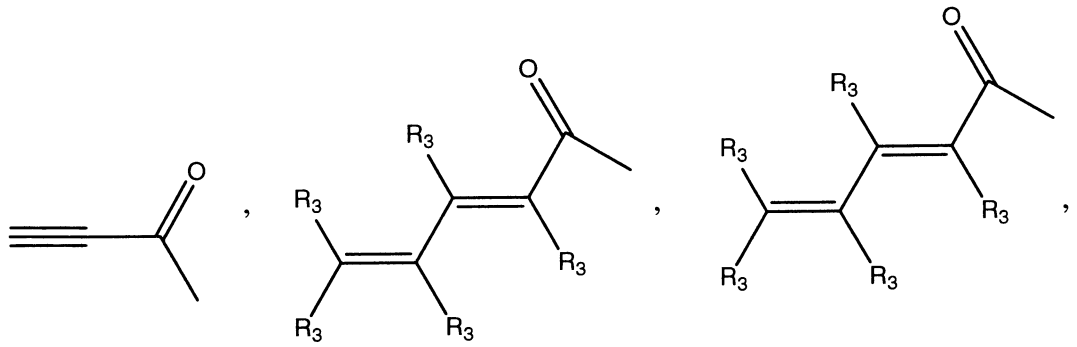
$R_6$  為氫、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、1-6 個碳原子之環烷基、2-7 個碳原子之烷羰基、羧烷基（2-7 個碳原子）、苯基，或任擇地以一或多個鹵素取代之苯基、1-6 個碳原子之烷氧基、三氟甲基、胺基、1-3 個碳原子之烷胺基、2-6 個碳原子之二烷胺基、硝基、氰基、疊氮基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基，

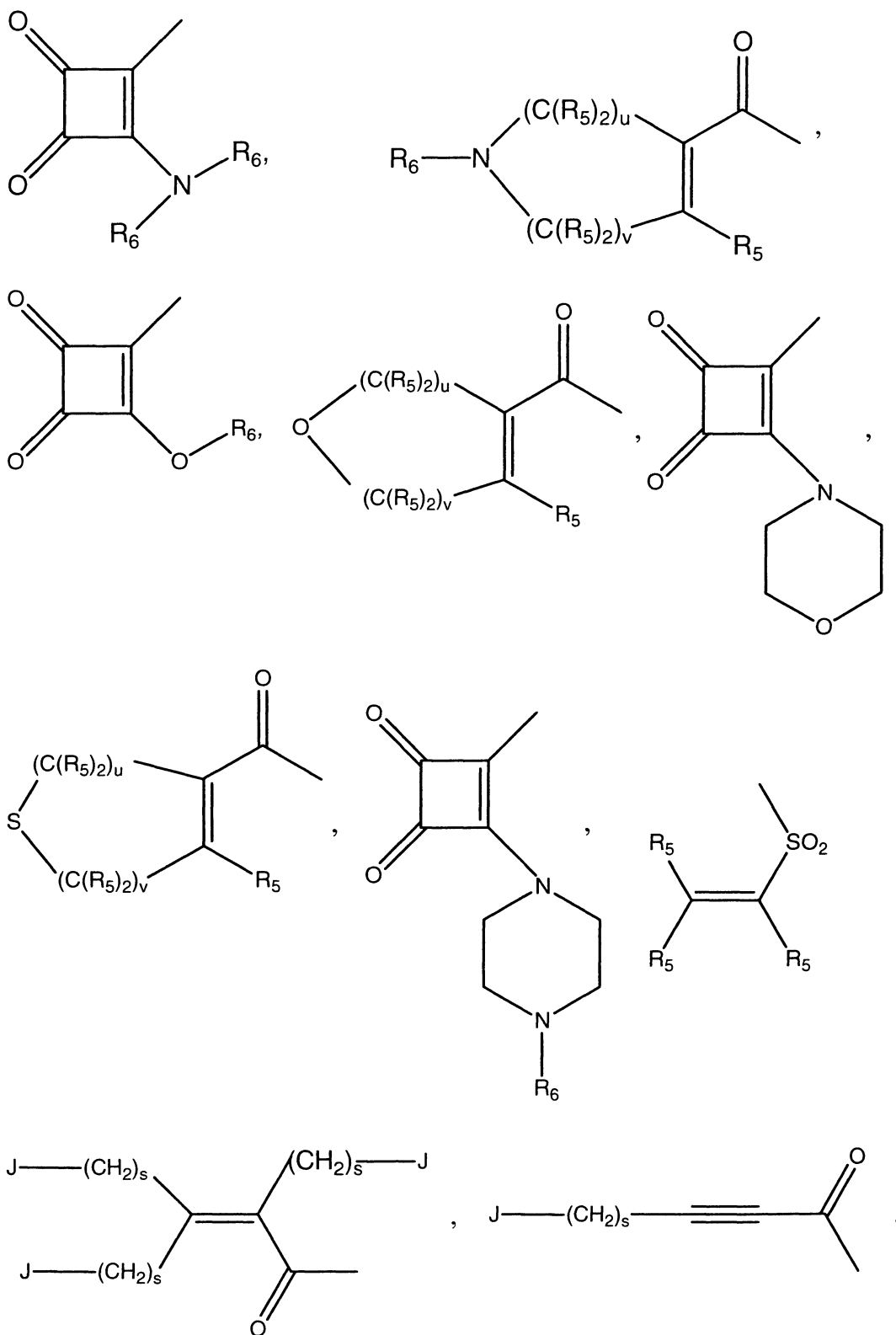
15

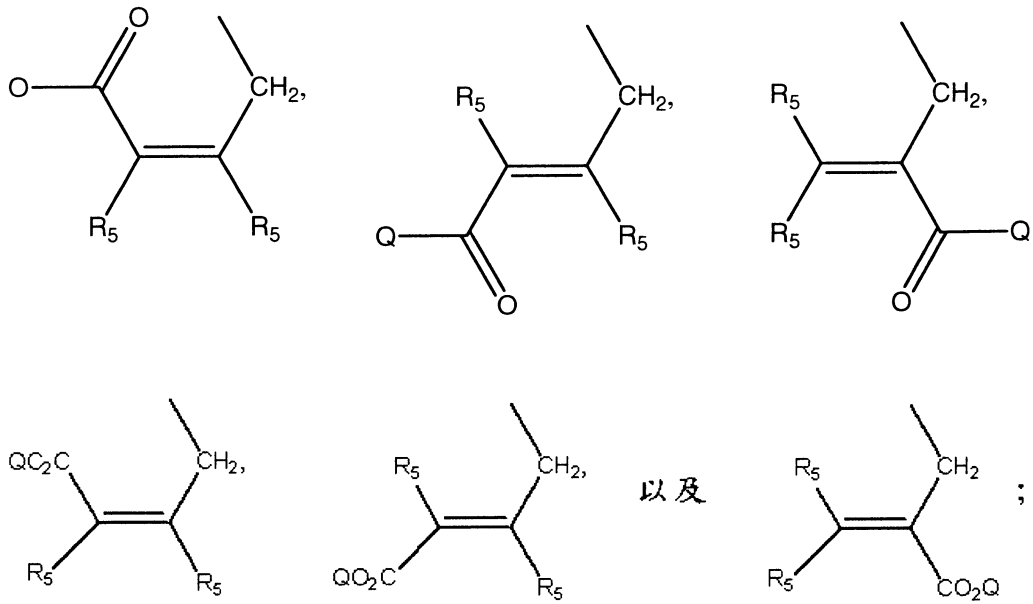
20

或 1-6 個碳原子之烷基；其限制條件為該烯基或炔基部分係經由一飽和碳原子結合至一氮原子或氧原子上；

$R_2$  係選自於下述基團所組成之組群：

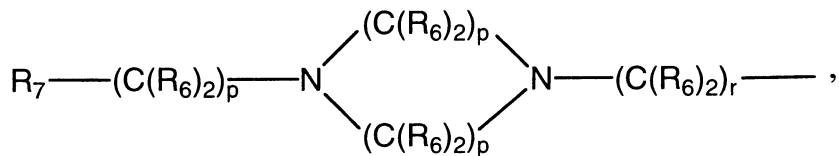






$R_3$  係各自獨立地為氫、1-6 個碳原子之烷基、羧基、1-6 個碳原子之烷氧羰基、苯基、2-7 個碳原子之烷羰基，

5



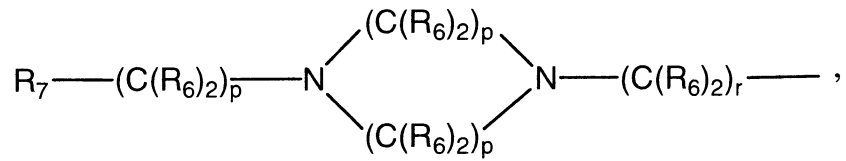
$R_7 - (C(R_6)_2)_s -$ 、

$R_7 - (C(R_6)_2)_p - M - (C(R_6)_2)_r -$ 、 $R_8 R_9 - CH -$

$M - (C(R_6)_2)_r -$ ，或

10  $Het - (C(R_6)_2)_q - W - (C(R_6)_2)_r -$ ；

$R_5$  係各自獨立地為氫、1-6 個碳原子之烷基、羧基、1-6 個碳原子之烷氧羰基、苯基、2-7 個碳原子之烷羰基，



$R_7-(C(R_6)_2)_s-$ 、

$R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_r-$ 、

$R_8R_9-CH-M-(C(R_6)_2)_r-$ 、或

5  $Het-(C(R_6)_2)_q-W-(C(R_6)_2)_r-$ ；

$R_8$  及  $R_9$  係各自獨立地為  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$ ，

或  $-(C(R_6)_2)_rOR_6$ ；

J 係各自獨立地為氫、氯、氟，或溴；

Q 為 1-6 個碳原子之烷基或氫；

10  $a=0$  或  $1$ ；

$g=1-6$ ；

$k=0-4$ ；

n 為  $0-1$ ；

m 為  $0-3$ ；

15  $p=2-4$ ；

$q=0-4$ ；

$r=1-4$ ；

$s=1-6$ ；

$u=0-4$  及  $v=0-4$ ，其中  $u+v$  之總和為  $2-4$ ；

20  $x=0-3$ ；

$y=0-1$ ；

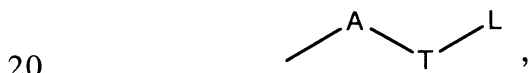
$z=0-3$ ；

Z 可為 NR'、O 或 S；

n 為 0 或 1，以及

X 可為 3 至 7 個碳原子之環烷基，其可任擇地由  
5 一或多個 1 至 6 個碳原子之烷基所取代，或為吡啶基、  
嘧啶基，或苯環，其中該吡啶基、嘧啶基，或苯環可  
任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所  
單取代、雙取代或三取代：鹵素、1-6 個碳原子之烷基、  
2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、  
10 1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧  
甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷  
氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、  
硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子  
之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯  
15 甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原  
子之二烷胺基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷  
醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔  
醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧  
羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷  
20 胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳  
原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷  
氧基，以及巯基及苯甲醯胺基，或 X 可為 8 至 12 個原  
子之雙環芳基或雙環雜芳基的環系統，其中雙環雜芳  
基環含有 1 至 4 個選自於 N、O，及 S 的雜原子，其限

制條件為該雙環雜芳基不含 O—O、S—S，或 S—O 鍵結，以及該雙環芳基或雙環雜芳基環可任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代、雙取代、三取代或四取代：鹵素、氧基、硫基、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷基胺基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基、巯基，以及苯甲醯胺基，或 X 可為下式之基團：



其中 A 為吡啶基、嘧啶基，或苯環；其中該吡啶基、嘧啶基，或苯環可任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代或雙取代：鹵素、1-6 個

- 5 碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原之烷硫基、羥基、三氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、苯基胺基、苯甲胺基、1-6 個碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷氧基、巯基，以及苯甲醯胺基，T 係鍵合至 A 之一碳原子且
- 10 為： $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、
- 15  $-(\text{CH}_2)_m\text{S}-$ ，或  $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}-$ ，以及 L 為未經取代之苯環或由一選自於下述基團所組成之組群的取代基所單取代、雙取代，或三取代的苯環：鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6
- 20

- 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三  
 氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、  
 2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯  
 甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至  
 5 12 個碳原子之二烷胺基、苯基胺基、苯甲胺基、1-6  
 個碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8  
 個碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個  
 碳原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個  
 10 碳原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷  
 基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之  
 N,N-二烷胺烷氧基、巰基，以及苯甲醯胺基，或 L 可  
 為 5-或 6-元之雜芳基環，其中該雜芳基環含有 1 至 3  
 個選自於 N、O，及 S 的雜原子，其限制條件為該雜芳  
 基環不含 O—O、S—S，或 S—O 鍵結，以及其中該雜  
 15 芳基環任擇地由一選自於下述基團所組成之組群的取  
 代基所單取代或雙取代：鹵素、氧基、硫基、1-6 個碳  
 原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔  
 基、疊氮基、1-6 個碳原子之羥烷基、鹵甲基、2-7 個  
 碳原子之烷氧甲基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、1-6  
 20 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、羥基、三  
 氟甲基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、  
 2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯  
 甲醯基、苯甲基、胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至  
 12 個碳原子之二烷胺基、苯胺基、苯甲胺基、1-6 個

碳原子之烷醯胺基、3-8 個碳原子之烯醯胺基、3-8 個  
 碳原子之炔醯胺基、2-7 個碳原子之羧烷基、3-8 個碳  
 原子之烷氧羰烷基、1-5 個碳原子之胺烷基、2-9 個碳  
 5 原子之 N-烷胺烷基、3-10 個碳原子之 N,N-二烷胺烷  
 基、2-9 個碳原子之 N-烷胺烷氧基、3-10 個碳原子之  
 N,N-二烷胺烷氧基、巯基，以及苯甲醯胺基；

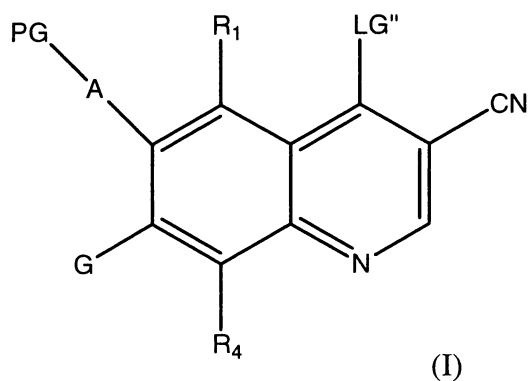
或其鹽類。

21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中 LG' 為氯。

22. 一種具有下述式(II)結構之化合物，

10 其中 LG' 為鹵素，

以提供式(I)之化合物：



其中

LG 為選自於嗎啉、o-甲磺醯基、o-甲苯磺醯基、  
 三氟甲基磺酸鹽所組成之組群的離去基；

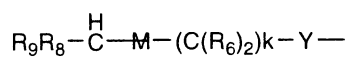
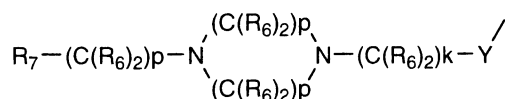
15 PG 為選自於醯基、CH<sub>3</sub>OC(O)-、EtOC(O)-、9-芴  
 甲氧羰基 (Fmoc)、三氟乙醯胺、2,2,2-三氟乙氧羰基  
 (Troc)、P-甲氧基苯甲醯甲氧羰基 (Phenoc)、苯甲醯  
 胺、2-三甲基矽烷乙氧羰基 (Teoc)、苯鄰二甲醯亞胺、  
 順丁烯二醯亞胺及 2,5-二甲基吡咯所組成之組群的保

護基；

A 為 O、NR，或 S；

R 為 H、烷基、烯基或炔基；以及

- 5 G、R<sub>1</sub> 及 R<sub>4</sub> 係各自獨立地為氫、鹵素、1-6 個碳原子之烷基、2-6 個碳原子之烯基、2-6 個碳原子之炔基、2-6 個碳原子之烯氧基、2-6 個碳原子之炔氧基、羥甲基、鹵甲基、1-6 個碳原之烷醯氧基、3-8 個碳原之烯醯氧基、3-8 個碳原子之炔醯氧基、2-7 個碳原子之烷醯氧甲基、4-9 個碳原子之烯醯氧甲基、4-9 個碳原子之炔醯氧甲基、1-6 個碳原子之烷氧基、1-6 個碳原子之烷硫基、1-6 個碳原子之烷亞磺醯基、1-6 個碳原子之烷磺醯基、1-6 個碳原子之烷磺醯胺基、2-6 個碳原子之烯磺醯胺基、2-6 個碳原子之炔磺醯胺基、羥基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、硝基、羧基、2-7 個碳原子之烷氧羰基、2-7 個碳原子之烷羰基、苯氧基、苯鄰二甲醯亞胺、苯基、苯氧硫基、苯甲基、胺基、羥胺基、1-4 個碳原子之烷氧胺基、1-6 個碳原子之烷胺基、2 至 12 個碳原子之二烷胺基、N-烷胺基甲醯基、N,N-二烷胺基甲醯基、4 至 12 個碳原子之 N-烷基-N-烯胺基、6-12 個碳原子之 N,N-二烯胺基、苯甲胺基、
- 10
- 15
- 20



$R_7-(C(R_6)_2)_g-Y-$ 、 $R_7-(C(R_6)_2)_p-M-(C(R_6)_2)_k-Y-$ ，或  
 $Het-(C(R_6)_2)_qW-(C(R_6)_2)-Y-$ ；

或  $R_1$  及  $R_4$  係如上述定義，以及  $G$  為  $R_2-NH-$ ；或  
 或任何取代基  $R_1$ 、 $R_4$  或  $G$  係位在鄰近的碳原子  
 5 上，則其可能一起形成二價基團  $-O-C(R_6)_2-O$ ；

$Y$  為選自於下述基團所組成之組群的二價基團：

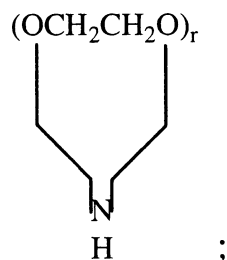
$-(CH_2)_a-$ ， $-O-$ ，及  $-\overset{R_6}{N}-$ ；

$R_7$  為  $-NR_6R_6$ 、 $-OR_6$ 、 $-J$ 、 $-N(R_6)_3^+$ ，或  
 $-NR_6(OR_6)$ ；

10  $M$  為  $>NR_6$ 、 $-O-$ 、 $>N-(C(R_6)_2)_pNR_6R_6$ ，或  
 $>N-(C(R_6)_2)_p-OR_6$ ；

$W$  為  $>NR_6$ 、 $-O-$ ，或一鍵結；

$Het$  係選自於下述基團所組成之組群：嗎啉、硫代  
 嗎啉、硫代嗎啉  $S$ -氧化物、硫代嗎啉  $S,S$ -二氧化物、  
 15 六氫吡啶、四氫吡咯、氮丙啶、吡啶、咪唑、1,2,3-三  
 唑、1,2,4-三唑、噻唑、四氫噻唑、四唑、六氫吡嗪、  
 呋喃、噻吩、四氫噻吩、四氫呋喃、二噁烷、1,3-二氧  
 戊環、四氫吡喃，以及

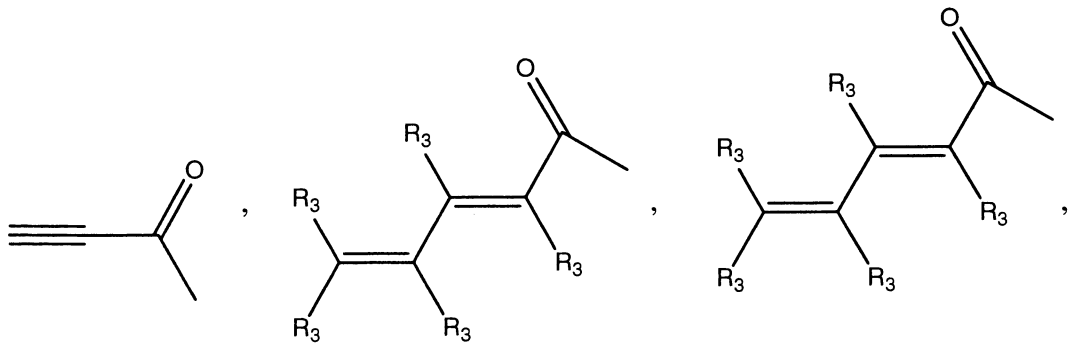


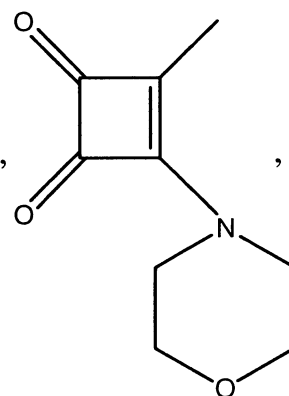
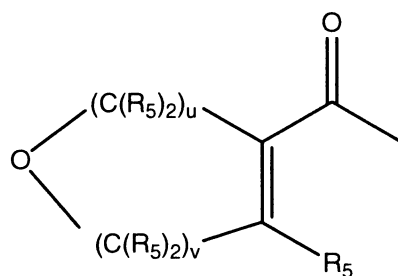
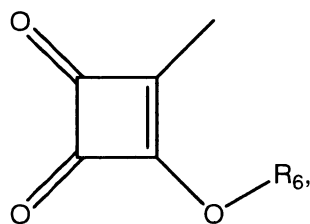
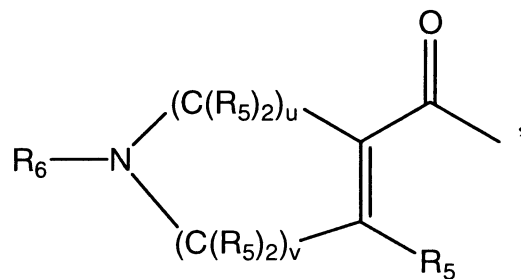
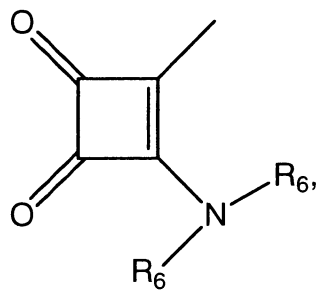
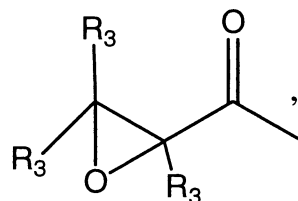
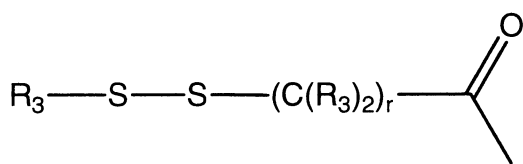
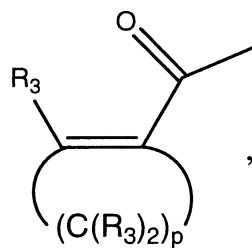
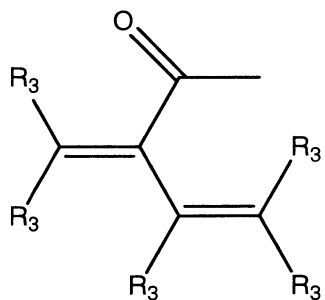
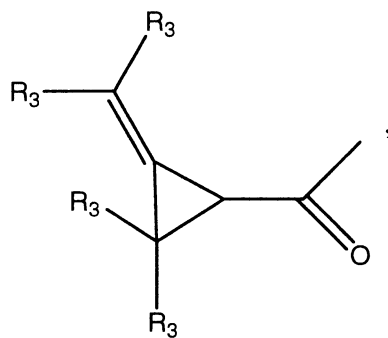
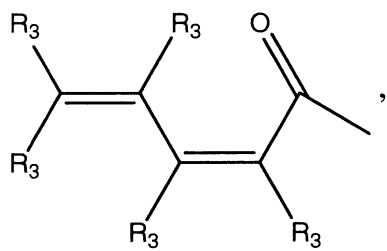
20 其中  $Het$  係任擇地在碳原子或氮原子上，以  $R_6$  來單取  
 代或雙取代，任擇地在碳原子上以羥基、 $-N(R_6)_2$ ，

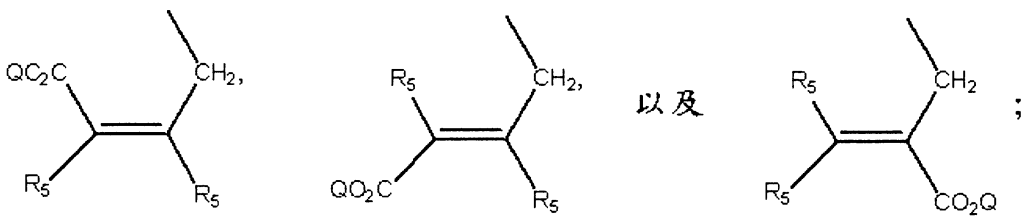
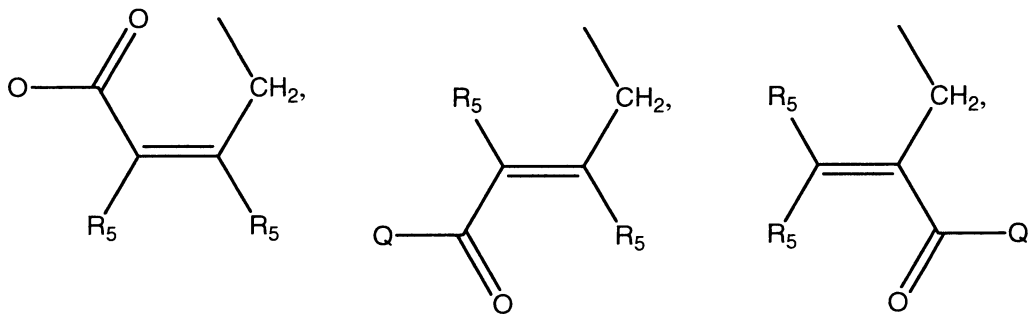
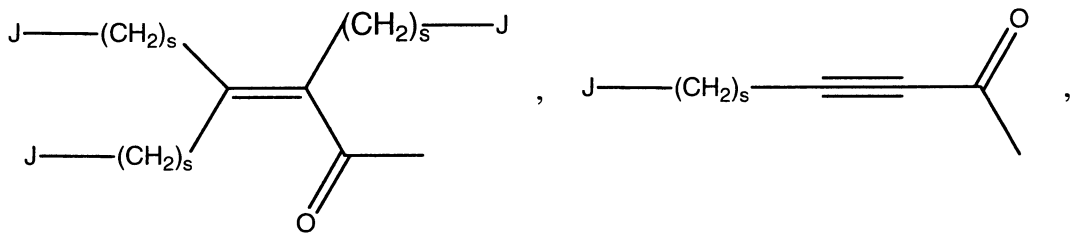
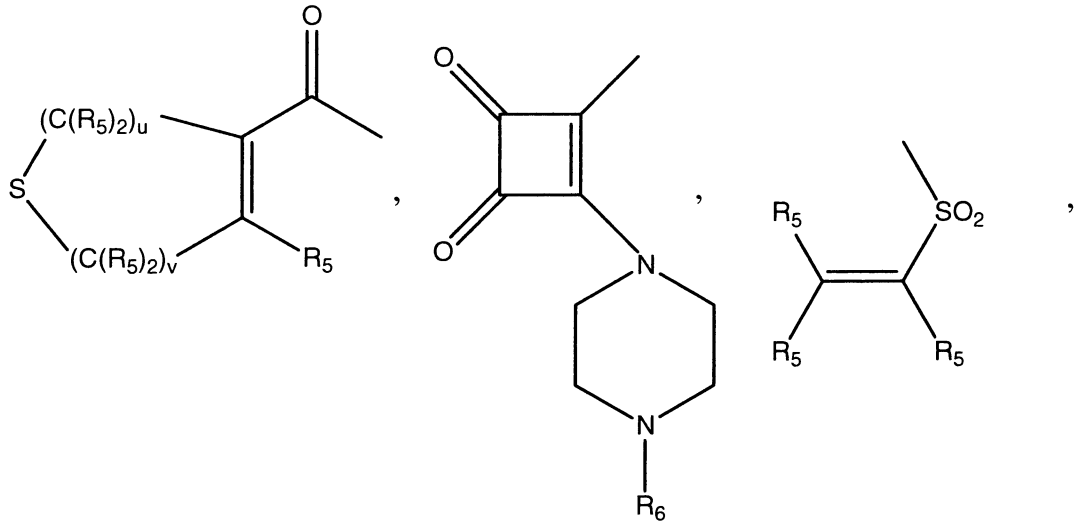
或—OR<sub>6</sub>來單取代或雙取代，任擇地在碳原子上以單價基團—(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>OR<sub>6</sub>或—(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>N(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>來單取代或雙取代，以及任擇地在飽和碳原子上以二價基團—O—或—O(C(R<sub>6</sub>)<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O—來單取代或雙取代；

- 5 R<sub>6</sub>為氫、1-6個碳原子之烷基、2-6個碳原子之烯基、2-6個碳原子之炔基、1-6個碳原子之環烷基、2-7個碳原子之烷羰基、羧烷基（2-7個碳原子）、苯基，或任擇地以一或多個鹵素取代之苯基、1-6個碳原子之烷氧基、三氟甲基、胺基、1-3個碳原子之烷胺基、2-6個碳原子之二烷胺基、硝基、氰基、疊氮基、鹵甲基、2-7個碳原子之烷氧甲基、2-7個碳原子之烷醯氧甲基、1-6個碳原子之烷硫基、羥基、羧基、2-7個碳原子之烷氧羰基、苯氧基、苯基、苯氧硫基、苯甲醯基、苯甲基、苯胺基、苯甲胺基、1-6個碳原子之烷醯胺基，
- 10 或1-6個碳原子之烷基；其限制條件為該烯基或炔基部分係經由一飽和碳原子結合至一氮原子或氧原子上；
- 15

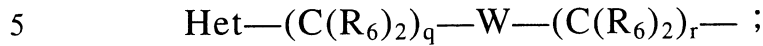
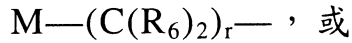
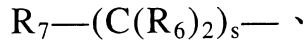
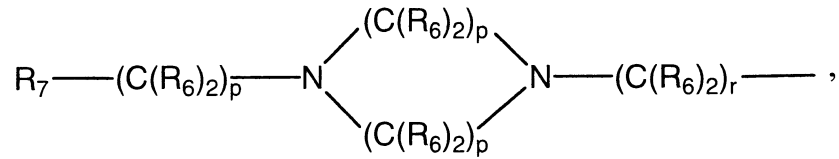
R<sub>2</sub>係選自於下述基團所組成之組群：



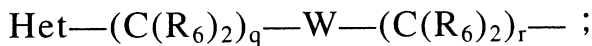
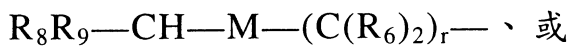
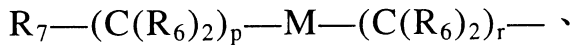
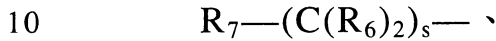
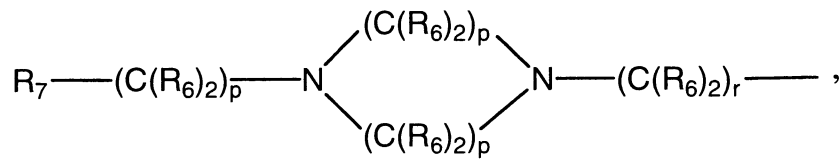




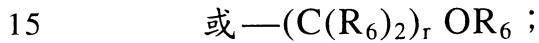
5 R<sub>3</sub> 係各自獨立地為氫、1-6 個碳原子之烷基、羧基、1-6 個碳原子之烷氧羰基、苯基、2-7 個碳原子之烷羰基，



$R_5$  係各自獨立地為氫、1-6 個碳原子之烷基、羧基、1-6 個碳原子之烷氧羰基、苯基、2-7 個碳原子之烷羰基，



$R_8$  及  $R_9$  係各自獨立地為  $-(C(R_6)_2)_rNR_6R_6$ ，

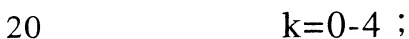


$J$  係各自獨立地為氫、氯、氟，或溴；

$Q$  為 1-6 個碳原子之烷基或氫；

$a=0$  或 1；

$g=1-6$ ；



n 為 0-1；

m 為 0-3；

p=2-4；

q=0-4；

5 r=1-4；

s=1-6；

u=0-4 及 v=0-4，其中 u+v 之總和為 2-4；

x=0-3；

y=0-1；

10 z=0-3；

或其鹽類。

23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，進一步包含下述限制條件：

15 當  $R_6$  為 2-7 個碳原子之烯基或 2-7 個碳原子之炔基時，此烯基或炔基部分係經由一飽和碳原子鍵結至一氮原子或氧原子；

以及進一步的限制條件為：

當 Y 為  $-\text{NR}_6-$  及  $R_7$  為  $-\text{NR}_6\text{R}_6$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)_3^+$ ，或  $-\text{NR}_6(\text{OR}_6)$ ，則  $g=2-6$ ；

20 當 M 為  $-\text{O}-$  及  $R_7$  為  $-\text{OR}_6$  時，則  $p=1-4$ ；

當 Y 為  $-\text{NR}_6-$ ，則  $k=2-4$ ；當 Y 為  $-\text{O}-$  及 M 或 W 為  $-\text{O}-$  時，則  $k=1-4$ ；

當 W 不是經由一氮原子與 Het 鍵結的一鍵結時，則  $q=2-4$ ；以及

當 W 是經由一氮原子與 Het 鍵結之一鍵結，且 Y 為—O—或—NR<sub>6</sub>—時，則 k=2-4。

24. 如申請專利範圍第 22 項之化合物，其中 LG 為嗎啉基。

25. 如申請專利範圍第 24 項之化合物，其中 PG 為醯基，

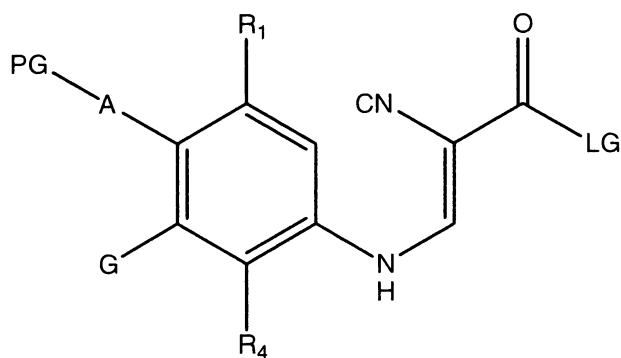
5 A 為胺基，G 為乙氧基，R<sub>1</sub> 為 H，以及 R<sub>4</sub> 為 H。

七、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

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(II)