

202451



|      |                                          |
|------|------------------------------------------|
| 申請日期 | 81. 8. 18                                |
| 案 號  | 81106523                                 |
| 類 別  | 007D487/04. 239/70<br>A61K 31/495. 3/605 |

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發明 專利 說明 書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

|         |               |                                                                                                                                        |
|---------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明名稱  | 中 文           | 稠合嘧啶衍生物                                                                                                                                |
|         | 英 文           | CONDENSED PYRIMIDINE DERIVATIVE                                                                                                        |
| 二、發明人創作 | 姓 名           | 1. 野村 容朗<br>2. 羽 田 融<br>3. 小 竹 良 彦<br>4. 上 田 教 博<br>5. 紀 藤 恭 輔<br>1-5皆為日本                                                              |
|         | 籍 貫<br>(國籍)   |                                                                                                                                        |
| 三、申請人   | 住、居所          | 1. つくば市(筑波市)松代5丁目2-16-201<br>2. つくば市(筑波市)春日3丁目5-1-102<br>3. つくば市(筑波市)吾妻4丁目14-5-407<br>4. つくば市(筑波市)谷田部1077-140<br>5. つくば市(筑波市)東光台1-10-8 |
|         | 姓 名<br>(名稱)   | 衛材股份有限公司<br>(エ-ザイ株式會社)                                                                                                                 |
| 三、申請人   | 籍 貫<br>(國籍)   | 日本                                                                                                                                     |
|         | 住、居所<br>(事務所) | 東京都文京區小石川4丁目6番10號                                                                                                                      |
| 三、申請人   | 代表人<br>姓 名    | 內 藤 晴 夫                                                                                                                                |

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (1)

## 發明領域

本發明為有關可當作抗癌劑之與嘧啶環稠合之新穎雜環化合物(以下簡稱稠合嘧啶衍生物),如吡咯駢[3,2-d]嘧啶及6,7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶,及有關其製法。

Methotrexate〔以下簡稱MTX〕為葉酸拮抗劑而被開發為抗癌劑。因其早在1950年代初即引入,故繼續在臨床上佔重要地位。MTX本身主要用以治療絨毛膜瘤,骨瘤及急性淋巴性白血病,慢性淋巴球白血病,且其治療適用範圍由於併用其他抗癌藥或開發投予方法而漸漸擴大。MTX具有對抗二氫葉酸還原酶(DHFR)之高抑制活性。但DHFR兼存於腫瘤及正常組織,故MTX影響兩者。事實上,MTX引起強烈不良影響,如骨髓抑制及腸表皮之退變而限制其臨床應用。且MTX之治療範圍狹窄而作用於固體癌。

又因反複MTX治療一段時間後發生癌細胞對此藥之耐性而療效遽降。MTX之這些缺點限制其治療適用範圍而降低其臨床有用性。

近40年合成了數百種以上葉酸同類物,而測試其生化及藥理作用。即檢查這些化合物對葉酸依賴酶及癌細胞生長之抑制活性,並在擔癌小白鼠試驗療效。這些同類物之大量生化及藥理數據對構造-活性及構造-毒性關係提供許多資訊。這些結果之妥切評價發表於許多報告,

## 五、發明說明 (&gt;)

如喋啶之化學及生物學，1989，H. Ch. Curtius, S. Ghisla, N. Blau. Walter de Gruyter, 柏林，紐約 1990；醫藥化學之進步，vol. 26, pp. 1~252 (1989)，Elsevier科學出版社。

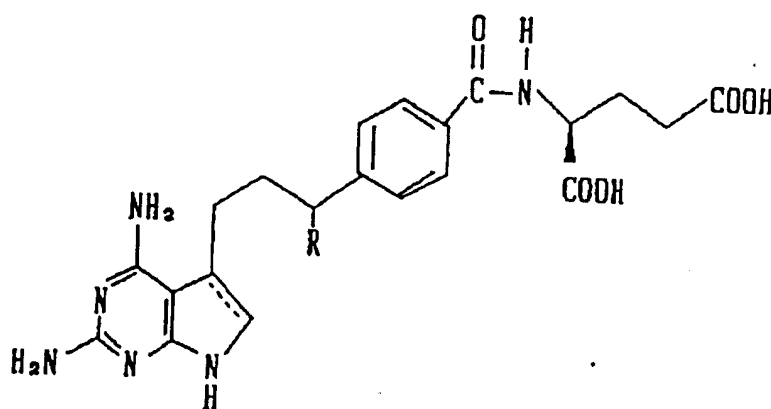
在化學修飾而言，葉酸之分子構造宜分4部分：雜環橋，苯甲酸及胺基酸部分。這些葉酸同類物之主要構造特點在雜環部分。事實上，葉酸拮抗劑全部已知具有由二個6員環相稠合而成之雜雙環，例如喋啶環或相關6-6員稠合雜環。

最近若干報告葉酸同類物有去吡喋啶環，如5-去吡喋啶，8-去吡喋啶，10-去吡喋啶，5，8-二去吡喋啶，及其二氫及5，6，7，8-四氫去吡喋啶。DHFR抑制劑，MTX及10-乙基-10-去吡胺基喋啶(10-EDAM) [K.Y. Shum等，臨床腫瘤學雜誌，6(3)，446-450 (1988)] 此具有喋啶環，胸苷酸酯合成酶抑制劑，N<sup>10</sup>-丙炔基-5，8-二去吡葉酸(CB3717) [A.H. Calvert等，臨床腫瘤學雜誌，4(8)，1245~52 (1986)] 及N-[5-[N-(3，4-二氫-2-甲基-4-氧哇啉-6-基甲基)-N-甲胺基]-2-噻吩甲醯基]-L-麩胺酸)(D1694) [A.L. Jackman等，癌之研究，51，5579-86 (1991)] 此有5，8-二去吡喋啶環；及甘胺醯胺核糖核苷酸反甲醯酶抑制劑，5，10-二去吡-5，6，7，8-四氫葉酸(DDATHF) [E.C. Taylor等，J. Med. Chem., 28，914-921 (1985)] 此有5-去吡-5，6

## 五、發明說明 (3)

， 7， 8-四氫喋啶環落在這些範疇（有稠合 6-員雜環之同類物）。

他方面，至今僅知少數含 6 員及 5 員環相稠合之雙雜環系之同類物。其一例為 2，4-二胺基嘌呤基底抗葉酸酯，有嘌呤環代替喋啶環之葉酸同類物揭示於 L.T. Weinstock，醫藥化學雜誌，13，995（1970），完全缺少對葉酸相關酶及 L1210 白血病之抑制活性。另一例為有關吡咯駢[2，3-d]嘧啶基底抗葉酸有如下示結構。此類化合物揭示於 Miwa 等，醫藥化學雜誌，34，55~560（1991）。這些化合物呈現當作葉酸酯拮抗劑之性質，對癌細胞增殖有強力抑制作用。但其臨床應用性仍未明。



式中 R 為氫或甲基，====為單鍵或雙鍵。

歐洲專利公報 0438261-A2（1991.6.24）揭示可當作抗癌劑之結合於嘧啶酸衍生物之稠合雜環。

雖然如上述在此領域之近年科學進步，但自 MTX 仍然無抗葉酸酯實際用於臨床，又在研究下抗葉酸酯難達滿

## 五、發明說明 (4)

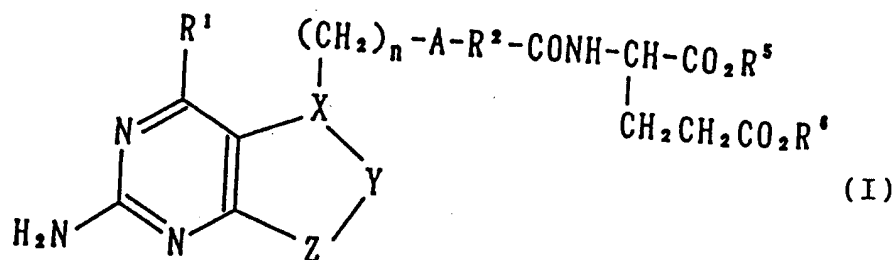
意水準，其抗癌譜較狹，抗藥性之形成及投予癌症病患時之不良反應而受限制。故殷望創製及開發癌症化學治療上大大改善之抗癌抗葉酸酯而對癌組織有高選擇毒性。

## 發明總結

在這些狀況下，本發明之目的為提供具有優異抗癌活性之新穎稠合嘧啶衍生物，又提供其製法及以其為有效成分之藥物組成物。

本發明者們致力於研究解決上述問題，發現稠合嘧啶衍生物為新穎而可當作抗癌藥。本發明乃基於此發現完成。

本發明提供嘧啶衍生物，即如下式 (I) 稠合五員環之嘧啶或其藥理容許鹽：

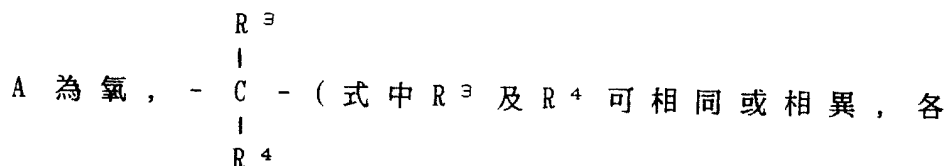
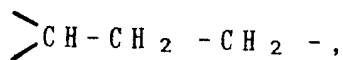


式中  $\text{R}^1$  為羥基或胺基；

$\text{R}^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基，伸呋喃基或伸噻唑基，

$-\text{CO}_2\text{R}^5$  及  $-\text{CO}_2\text{R}^6$  可相同或相異，各為羧基或羧酸酯， $>\text{X}-\text{Y}-\text{Z}-$  為  $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $>\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  或

## 五、發明說明 (5)

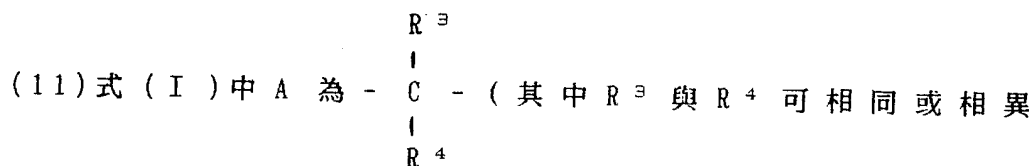


為 氫, 鹵素或可被取代烴基, 或 R<sup>3</sup> 及 R<sup>4</sup> 可結合成

可被取代亞烷基) 或  $-\overset{\overset{\text{R}^{70}}{|}}{\text{N}}-$  (其中 R<sup>70</sup> 為 氫或烴基), n 為 1~3 之整數, 但 R<sup>1</sup> 為 氧而氫附着於 3 位 N 之化合物也包括在上述定義內, 此乃基於酮-烯醇互變異構。

本發明包括下列嘧啶衍生物及其藥理容許鹽:

- (1) 式 (I) 中 R<sup>1</sup> 為 胺基者。
- (2) 式 (I) 中 R<sup>1</sup> 為 經基者。
- (3) 式 (I) 中 R<sup>2</sup> 為 伸苯基者。
- (4) 式 (I) 中 R<sup>2</sup> 為 伸吡啶基者。
- (5) 式 (I) 中 R<sup>2</sup> 為 伸噻吩基者。
- (6) 式 (I) 中 R<sup>2</sup> 為 伸呋喃基者。
- (7) 式 (I) 中 R<sup>2</sup> 為 伸噻唑基者。
- (8) 式 (I) 中  $>\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$  為,  $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  者。
- (9) 式 (I) 中  $>\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$  為,  $>\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  者。
- (10) 式 (I) 中  $>\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$  為,  $>\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  者。



## 五、發明說明 (b)

，各為氫，鹵素，低烷基，低烯基或低炔基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可有取代之亞烷基) 者。

(12) 式 (I) 中 A 為  $\begin{array}{c} R^{70} \\ | \\ -N- \end{array}$  (其中  $R^{70}$  為氫或烴基) 者。

(13) 式 (I) 中  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸苯基者。

(14) 式 (I) 中  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸噻吩基者。

(15) 式 (I) 中  $R^1$  為經基而  $R^2$  為伸苯基者。

(16) 式 (I) 中  $R^1$  為經基而  $R^2$  為伸噻吩基者。

(17) 式 (I) 中  $R^1$  為胺基，A 為亞甲基而  $n$  為 1 者。

(18) 式 (I) 中  $R^1$  為經基，A 為亞甲基而  $n$  為 1 者。

(19) 式 (I) 中  $\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  而  $R^2$  為伸苯基者。

(20) 式 (I) 中  $\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$  而  $R^2$  為伸苯基者。

(21) 式 (I) 中  $\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$  而  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸苯基。

(22) 式 (I) 中  $\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$ ， $R^2$  為伸苯基而 A

$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -N- \end{array}$ 。

(23) 式 (I) 中  $\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$ ， $R^2$  為伸苯基而 A 為  $-NH-$ 。

(24) 式 (I) 中  $\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$ ， $R^1$  為胺基， $R^2$

為伸苯基， $R^5$  及  $R^6$  為氫， $n$  為 1，A 為  $\begin{array}{c} CH_2 \\ || \\ -C- \end{array}$ 。

## 五、發明說明 (7)

(25)式(I)中  $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基或伸呋喃基， $R^5$  及  $R^6$  各為氫， $\text{>X-Y-Z-}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$  而 A

為  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (其中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫，鹵素

或烴基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可有取代之亞烷基)。

(26)式I中  $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基或伸呋喃基， $R^5$  及  $R^6$  各為氫， $\text{>X-Y-Z-}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$ ，A 為

$\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (其中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫或鹵素或

烴基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可有取代之亞烷基) 而  $R^1$  為胺基。

(27)式(I)中  $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基或伸呋喃基， $R^5$  及  $R^6$  各為氫， $\text{>X-Y-Z-}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$ ，A

為  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (其中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫，鹵素

或烴基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可有取代之亞烷基) 而  $R^1$  為烴基。

(28)式(I)中  $R^2$  為伸苯基， $R^5$  及  $R^6$  各為氫， $\text{>X-Y-Z-}$

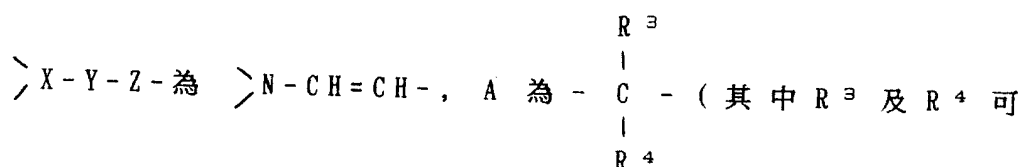
為  $\text{>N-CH=CH-}$  A 為  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (其中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相



## 五、發明說明 (8)

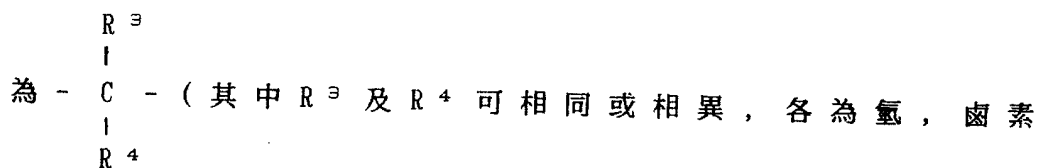
異，各為氫，鹵素或烴基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可有取代之亞烷基

(29)式(I)中  $R^2$  為伸噻吩基， $R^5$  及  $R^6$  各為氫，



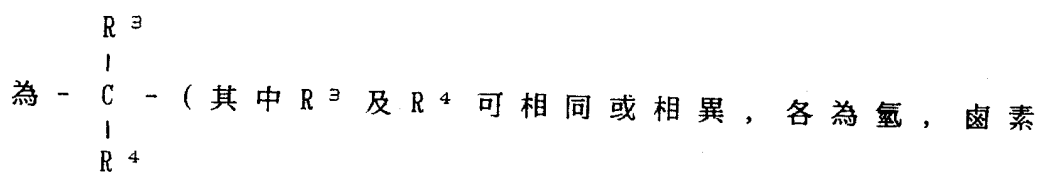
相同或相異，各為氫，鹵素或烴基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可有取代之亞烷基)。

(30)式(I)中  $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基或伸呋喃基， $R^5$  及  $R^6$  各為氫， $\text{>X-Y-Z- 為 } \text{>N-CH=CH-}$ ，A



，低烷基，低烯基或低炔基)。

(31)式(I)中  $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基或伸呋喃基， $R^5$  及  $R^6$  各為氫， $\text{>X-Y-Z- 為 } \text{>N-CH=CH-}$ ，A



或烴基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可有取代之亞烷基)，n 為 1。

(32)式(I)中  $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基或伸呋喃基， $R^5$  及  $R^6$  各為氫， $\text{>X-Y-Z- 為 } \text{>N-CH=CH-}$ ，A

## 五、發明說明 (9)

為  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (其中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異, 各為氫, 鹵素

或烴基, 或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可有取代之亞烷基),  $n$  為 2。

(33)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$  而  $R^1$  為胺基。

(34)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ ,  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸苯基。

(35)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ ,  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸噻吩基。

(36)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ ,  $R^2$  為伸苯基,  $A$  為  $-NH-$ 。

(37)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ ,  $R^2$  為伸苯

基,  $A$  為  $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -N- \end{array}$ 。

(38)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ ,  $R^5$  及  $R^6$

各為氫而  $A$  為  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (其中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異, 各

為氫或鹵素或可有取代之烴基)。

(39)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ ,  $R^1$  為胺基,  $R^2$  為伸苯基,  $R^5$  及  $R^6$  各為氫,  $A$  為亞甲基,  $n$  為

## 五、發明說明 (10)

2。

(40)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ ,  $R^1$  為胺基,  $R^2$  為伸噻吩基,  $R^5$  及  $R^6$  各為氫, A 為亞甲基, n 為 2。

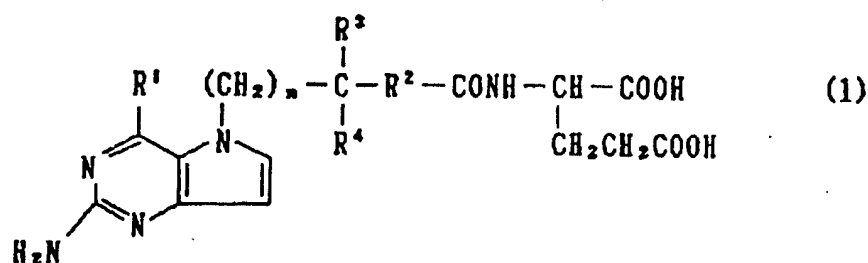
(41)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ ,  $R^1$  為胺基

,  $R^2$  為伸苯基,  $R^5$  及  $R^6$  各為氫, A 為  $\begin{array}{c} CH^3 \\ | \\ -CH- \end{array}$ , n 為 2。

(42)式(I)中  $>X-Y-Z-$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ ,  $R^1$  為胺基

,  $R^2$  為伸苯基,  $R^5$  及  $R^6$  各為氫, A 為  $\begin{array}{c} F \\ | \\ -CH- \end{array}$ , n 為 2。

(43)如下式(1)吡咯駢[3, 2-d]嘧啶衍生物或其藥理容許鹽：



式中  $R^1$  為羟基或胺基, 宜為胺基;  $R^2$  為伸苯基或

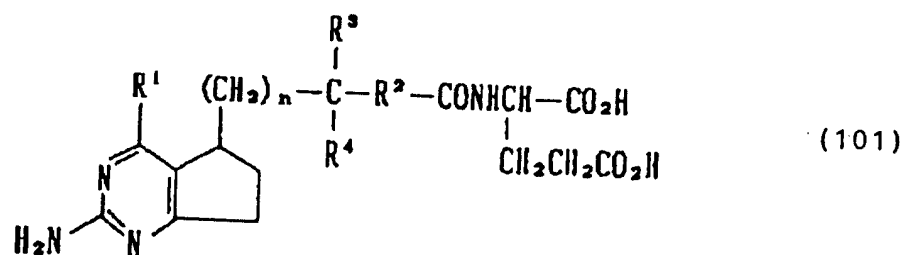


(式中 X 為 S 或 O), 宜伸苯基或伸噻吩基;  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異, 各為氫或烴基, 或可結合成亞烷基, 宜氫, 低烷基, 低烯基或低炔基; n 為 1~3 之整數, 宜 1

## 五、發明說明 (11)

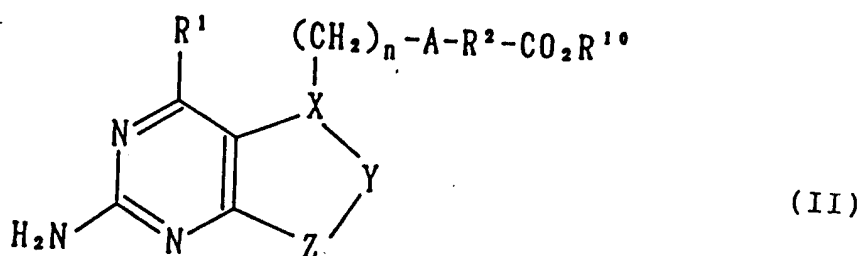
或 2，尤宜 2。

(44) 如下式 (101) 6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶衍生物或其藥理容許鹽



式中  $\text{R}^1$  為羥基或胺基， $\text{R}^2$  為伸苯基，伸噻吩基，伸呋喃基或伸噻唑基， $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  可相同或相異，各為氫或可有取代之烴基， $n$  為 1~3 之整數。

本發明也提供如下式 (II) 化合物或其鹽



式中  $\text{R}^1$  為羥基或胺基， $\text{R}^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基，伸呋喃基或伸噻唑基， $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$  為羧基或羧酸酯， $\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$  為  $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  或

$\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $\text{A}$  為氧， $\text{C}$  (其中  $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  可相

## 五、發明說明 (12)

同或相異，各為氫，鹵素或可有取代之煙基，或  $R^3$  及

$R^4$  結合成可有取代之亞烷基)，或  $- \overset{R^{70}}{\underset{|}{N}} -$ （其中  $R^{70}$  為氫或烴基）， $n$  為 1~3 之整數，但  $R^1$  為氧，而氫附着於 3 位 N 之化合物也包括在上述定義之內。

本發明包括下列化合物及其鹽：

(1) 式 (II) 中  $\text{>X-Y-Z-}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$  者。

(2) 式 (II) 中  $\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$  為  $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $\text{R}^2$  為伸苯基, 伸

吡啶基，伸噻吩基或伸呋喃基，A 為  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (式中  $R^3$  及

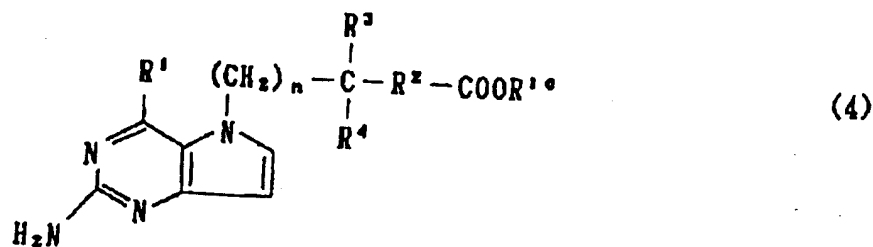
$R^4$  可相同或相異，各為氫，鹵素或烴基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成亞烷基)。

(3) 式 (II) 中  $\text{X-Y-Z}$  為  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$  者。

(4) 式 (II) 中  $\text{>X-Y-Z-}$  為  $\text{>CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ , A 為  $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$  (

式中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫，鹵素或可有取代之烴基）。

(5) 如下式 (4) 化合物或其鹽：



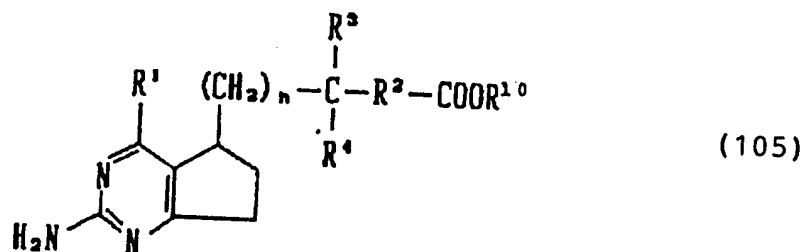
## 五、發明說明 (13)

式中  $R^1$  為羥基或胺基， $R^2$  為伸苯基或如下式基



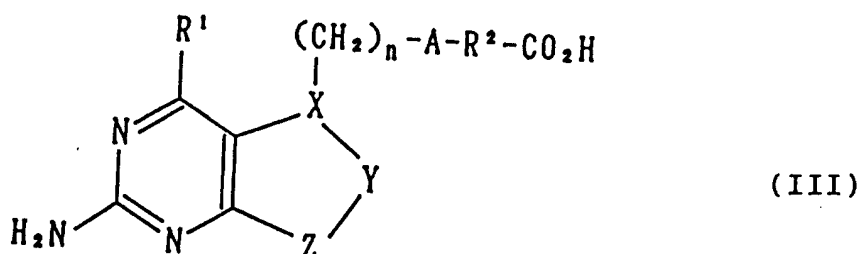
(式中  $X$  為  $S$  或  $O$ )， $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫或烴基，或可結合成亞烷基， $n$  為  $1 \sim 3$  之整數， $-COOR^{10}$  為羧基或羧酸酯。

(6) 如下式 (105) 化合物或其鹽



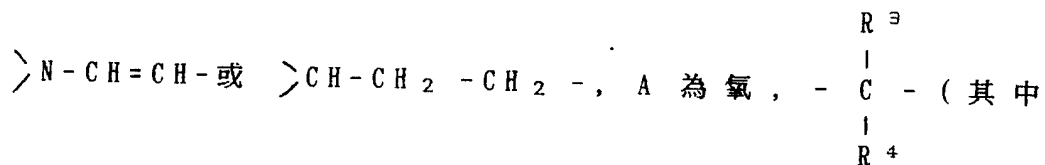
式中  $R^1$  為羥基或胺基， $R^2$  為伸苯基，伸噻吩基，伸呋喃基或伸噻唑基， $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫或可有取代之烴基， $n$  為  $1 \sim 3$  之整數， $-COOR^{10}$  為羧基或羧酸酯。

本發明提供嘧啶衍生物 (I) 或其藥理容許鹽之製法，乃令如下式 (III) 化合物或其羧基改變為反應型之反應性衍生物



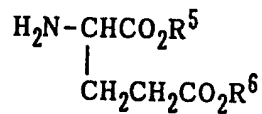
## 五、發明說明 (14)

式中  $R^1$  為羥基或胺基， $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基，伸呋喃基或伸噻唑基， $\text{>X-Y-Z-}$  為  $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$



$R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫，鹵素或可有取代之烴

基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可有取代之亞烷基)，或  $\begin{array}{c} R^{70} \\ | \\ -N- \end{array}$  (其中  $R^{70}$  為氫或烴基)， $n$  為 1~3 之整數，但  $R^1$  為氧而氫附着於 3 位 N 之化合物也包括在上述定義之內，與如下式 (IV) 化合物反應

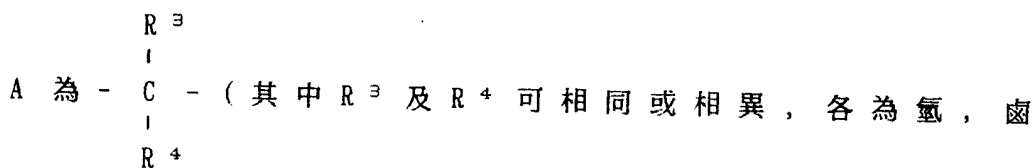


式中  $-\text{CO}_2\text{R}^5$  及  $-\text{CO}_2\text{R}^6$  可相同或相異，各為羧基或羧酸酯。

本發明包括下列製法：

(1) 上述製法中化合物 (III) 乃只選自  $\text{>X-Y-Z-}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$  之化合物 (III) 之製法。

(2) 上述製法中化合物 (III) 乃只選自  $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基或伸呋喃基， $\text{>X-Y-Z-}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$ ，

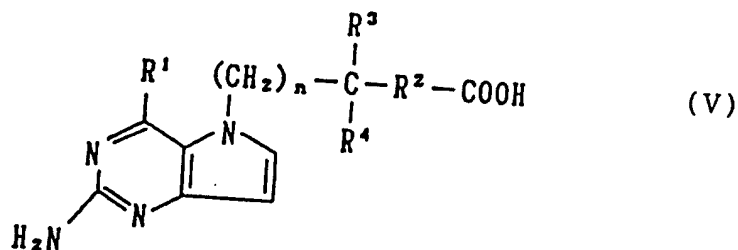


## 五、發明說明 (15)

素或烴基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成亞烷基) 之化合物 (III) 之製法。

(3) 上述製法中化合物 (III) 乃只選自  $>X-Y-Z-$  為  $>C-CH_2-CH_2-$  之化合物 (III) 之製法。

(4) 嘧啶衍生物或其藥理容許鹽之製法，乃令如下式 (V) 化合物或其羧基改變為反應型之反應性衍生物



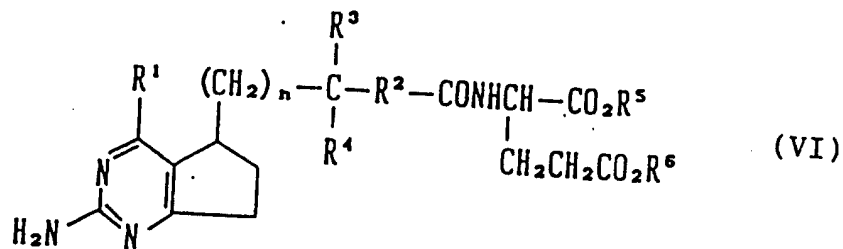
式中  $R^1$  為烴基或胺基， $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基，伸呋喃基或伸噻唑基， $R^2$  及  $R^3$  可相同或相異，各為氫，鹵素或可有取代之烴基， $n$  為 1~3 之整數，但  $R^1$  為氫而氫附着於 3 位 N 之化合物也包括在上述定義之內，與如下式 (IV) 化合物反應



式中  $-\text{CO}_2\text{R}^5$  及  $-\text{CO}_2\text{R}^6$  可相同或相異，各為羧基或羧酸酯，但若  $-\text{CO}_2\text{R}^5$  及  $-\text{CO}_2\text{R}^6$  之一或兩者為酯化之羧基，而生成如下式 (VI) 羧酸酯

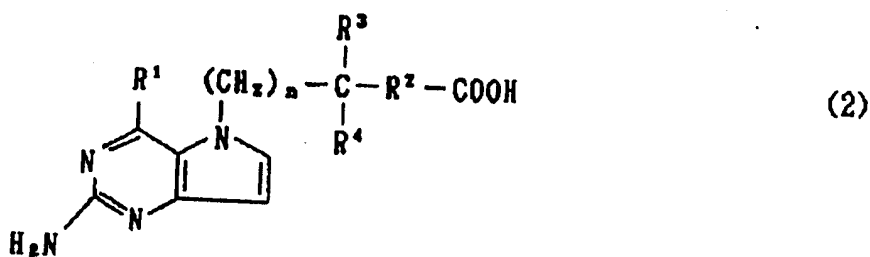


## 五、發明說明 (16)



式中  $R^1$  為羟基或胺基， $R^2$  為伸苯基，伸吡啶基，伸噻吩基，伸呋喃基或伸噻唑基， $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫，鹵素或可有取代之烴基， $-CO_2R^5$  及  $-CO_2R^6$  可相同或相異，各為羧基或羧酸酯，但若  $-CO_2R^5$  及  $-CO_2R^6$  之一或兩者為羧酸酯而  $n$  為 1~3 之整數，但  $R^1$  為氫而氫附着於 3 位 N 之化合物也包括在上述定義之內，而將此酯經酸性或鹼性水解或包括觸媒還原之氫解來轉變為自由羧酸衍生物。

(5) 吡咯駢 [3, 2-d] 嘧啶衍生物 (1) 或其藥理容許鹽之製法，乃令如下式 (2) 化合物或其羧基改變為反應型之反應性衍生物



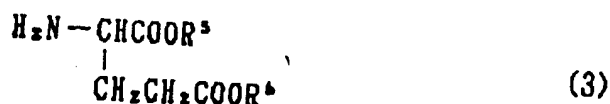
式中  $R^1$  為羟基或胺基， $R^2$  為伸苯基或



(其

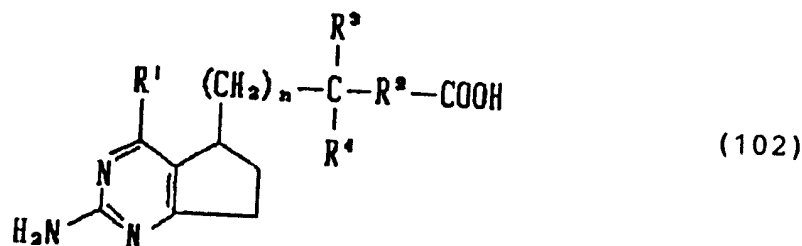
## 五、發明說明 (17)

中 X 為 S 或 O ) ,  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異 , 各為氫或烴基 , 或可結合成亞烷基 , n 為 1~3 之整數 , 與如下式 (3) 化合物反應



式中  $R^5$  及  $R^6$  可相同或相異 , 各為羧基保護基。

(6) 6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶衍生物 (101) 或其藥理容許鹽之製法 , 乃令如下式 (102) 化合物或其羧基改變為反應型之反應性衍生物



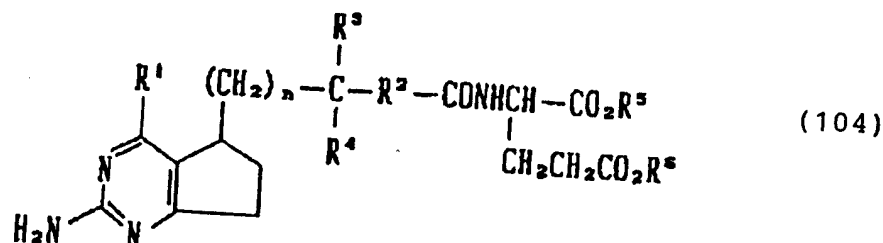
式中  $R^1$  為烴基或胺基 ,  $R^2$  為伸苯基 , 伸噻吩基 , 伸呋喃基或伸噻唑基 ,  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異 , 各為氫或可有取代之烴基 , n 為 1~3 之整數 , 與如下式 (103) 化合物反應



式中  $R^5$  及  $R^6$  可相同或相異 , 各為羧基保護基 ,

## 五、發明說明 (18)

而生成如下式 (104) 羧酸酯



式中  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  及  $n$  各如前式 (102) 及 (103) 之定義, 將此酯經酸性或鹼性水解或包括觸媒還原之氫解而轉變為對應自由羧酸。

又本發明提供含嘧啶衍生物 (I) 或其藥理容許鹽為有效成分之抗癌藥, 宜含吡咯駢 [3, 2-d] 嘧啶衍生物 (I) 或其藥理容許鹽, 或 6, 7-二氫-5H-環戊 [d] 嘧啶衍生物 (101) 或其藥理容許鹽為有效成分者。

本發明更提供含有效量嘧啶衍生物 (I) 或藥理容許鹽及填充料之藥物組成物, 用此嘧啶衍生物 (I) 或其藥理容許鹽以製造藥物有效治療投予抗癌藥有效之疾病, 及投予抗癌藥有效之病患之治療方法, 乃對病患投予有效量嘧啶衍生物 (I) 或其藥理容許鹽。

上式 (1), (2), (4), (101), (104) 及 (105) 之化合物中  $\text{R}^1$  為經基者各有酮及烯醇互變異構物平衡狀態共存。雖為方便, 化合物以其烯醇互變異構物 (即經基化合物) 代表而命名, 但本發明皆包括酮式互變異構物 (即氧基或醯胺化合物) 及烯醇互變異構物。

## 五、發明說明 (19)

又雖然本發明化合物 (I) 除 L-麩胺酸部分外，可在雜

環部分之 5 位碳或在結合  $R^3$  及  $R^4$  之碳，此時 A 為  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$

(其中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫，鹵素或可有取代之烴基) 可有不對稱中心，各中心可呈 S 或 R-組態或其混合物，但麩胺酸部分之不對稱碳必呈 S-(L-) 絕對組態。在這種情形，化合物 (I) 製成非對映體或非對映體混合物，此在必要時易以如分步結晶或層析等常法分離精製。所分離之非對映體均在本發明範圍內。

本發明化合物 (I) 一般製成粉末，結晶固體或結晶。發明之詳述

在上述定義中， $R^2$  伸苯基可為 1, 4-或 1, 3-伸苯基， $R^2$  伸噻吩基及伸呋喃基各在 2, 5 (或 5, 2) -或 3, 5 (或 5, 3) 位有自由價。 $R^2$  伸吡啶基可在 2, 5-或 5, 2-位有自由價。 $R^2$  伸噻唑基在 1, 3-或 1, 4-位有自由價。

在上述定義， $R^3$ ， $R^4$  及  $R^{70}$  烴基包括低烷基，低烯基及低炔基。低烷基可為  $C_1 - 6$  直或分枝鏈者，例如甲基，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，異戊基，1-甲基丁基，1, 2-二甲基丙基，正己基，異己基，1-甲基戊基，3-甲基戊基，1, 2-二甲基丁基，2, 3-二甲基丁基，1-乙基丁

## 五、發明說明 (20)

基，1，1，2-三甲基丙基，1-乙-1-甲基丙基及1-乙基-2-甲基丙基。這些基中宜甲基，乙基，丙基及異丙基，最好甲基及乙基。

低烯基可為  $C_2 - 6$  直或分枝鏈者，例如乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，2-甲基丙烯基，3，3-二甲基-1-丁烯基及4-甲基-2-戊烯基，其中宜1-丙烯基及-2-丙烯基。

低炔基包括乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基（丙炔基），丁炔基，己炔基及戊炔基，宜丙炔基。

$R^3$  及  $R^4$  可有取代之烴基包括鹵化烴基，如鹵化低烷基，烯基及炔基。

$R^3$  及  $R^4$  結合成之亞烷基包括亞甲基，亞乙基及亞異丙基。

$R^3$  及  $R^4$  鹵素包括氯，溴，碘及氟。

$R^5$ ， $R^6$  及  $R^{10}$  羧基保護基包括  $C_1 - 5$  烷基，可有取代之苄基，可有取代之苯基，及三取代矽烷基。烷基之例包括甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第三丁基及戊基；可有取代之苄基包括苄基，硝苄基及甲氧苄基；可有取代之苯基包括苯基，甲氧苯基及硝苯基；三取代矽烷基包括第三丁基二甲基矽烷基及第三丁基二苯基矽烷基。

雖然上述目的物及其製程所得中間體由於不對稱碳原子及／或雙鍵之存在而各有光學異構物及／或幾何異構

## 五、發明說明 (21)

物之存在，這種異構物也在本發明之範圍內。當用某製法時，目的物或中間體雖各製成異構物混合物，但使用前可依如分步結晶或層析等常法分離及精製。

本發明化合物可與有機或無機酸製成藥理容許鹽。酸之適例包括鹽酸，硫酸，磷酸，乙酸，檸檬酸，丙二酸，柳酸，蘋果酸，反丁烯二酸，順丁烯二酸，丁二酸，抗壞血酸及甲磺酸。此藥理容許鹽可依常法於呈自由鹼之本發明化合物加所需量有機或無機酸。所得鹽可用鹼處理而再轉變成自由鹼。宜用於此目的之鹼包括 NaOH，碳酸鉀，氨及碳酸氫鈉之水溶液。

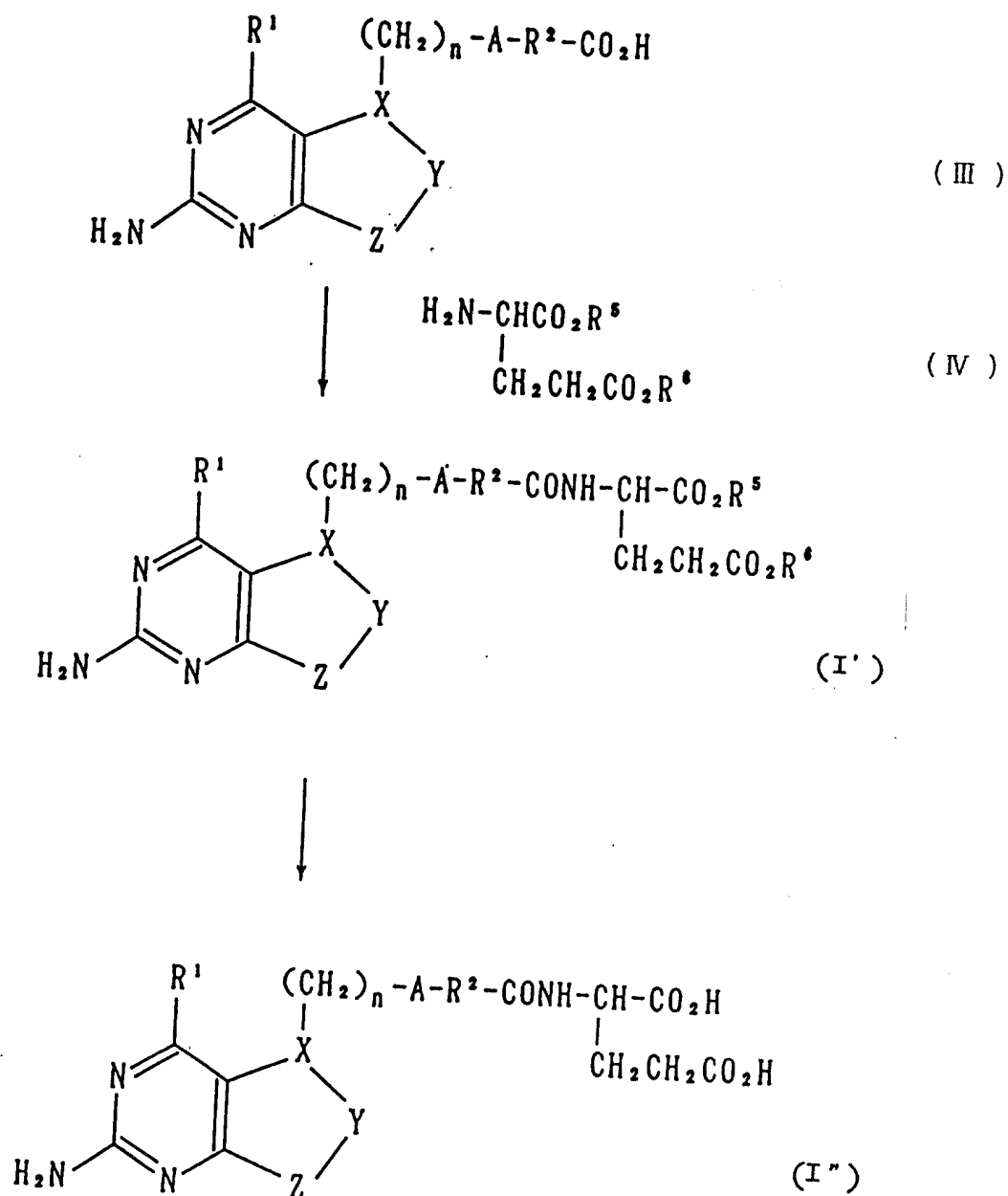
本發明化合物可令其自由羧基與適當鹼反應而轉變成藥理容許羧酸鹽。此鹼之適例包括鹼金屬及鹼土金屬之氫氧化物及碳酸鹽，如 NaOH，KOH，及對應碳酸鹽，及氣鹼，如氨及三乙胺等烷胺。

茲說明本發明化合物 (I) 之製法。

化合物 (I) 可依如下反應圖 1 製造，即令羧酸 (III) 或其反應性衍生物與麩胺酸衍生物 (IV) 縮合成中間體 (I')，而將其羧基保護基經水解或氫解來脫保護。

## 五、發明說明 (22)

反應圖 1



式中  $\text{R}^1$  ,  $\text{R}^2$  ,  $\text{R}^5$  ,  $\text{R}^6$  ,  $\text{A}$  ,  $\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$  及  $n$  各如 (I) , (III) 及 (IV) 所定義。

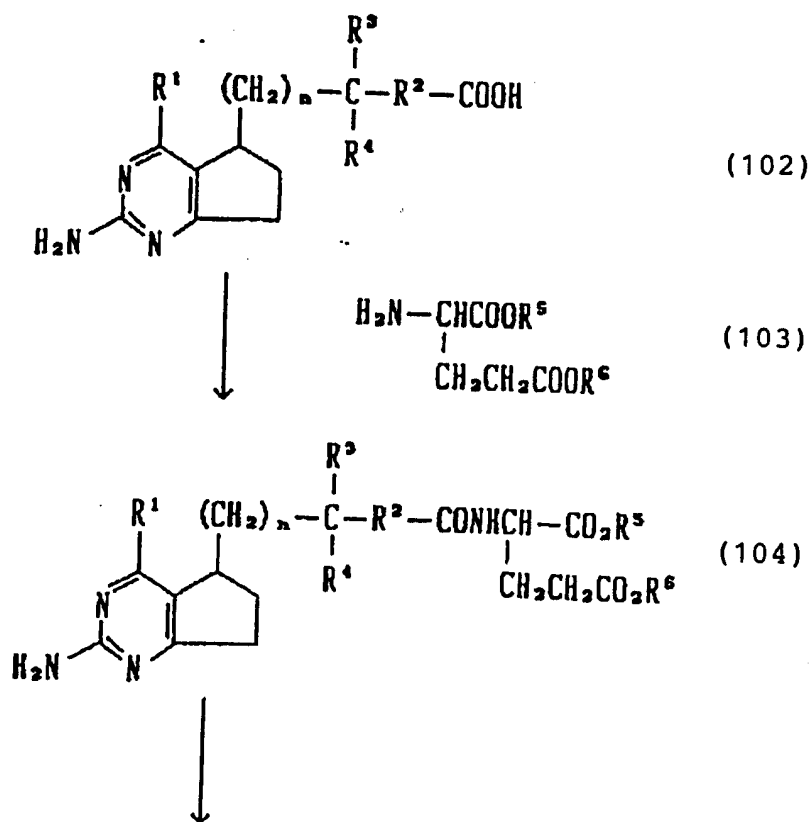
## 五、發明說明 (23)

這種一系列反應始於化合物(III)與化合物(IV)之縮合而止於種種官能基之脫保護為習知，故業者應不難施行，茲舉特定例說明化合物(I)之製法，當然，本發明不限於此。

下面說明化合物(101)，即6,7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶衍生物之製造特例。

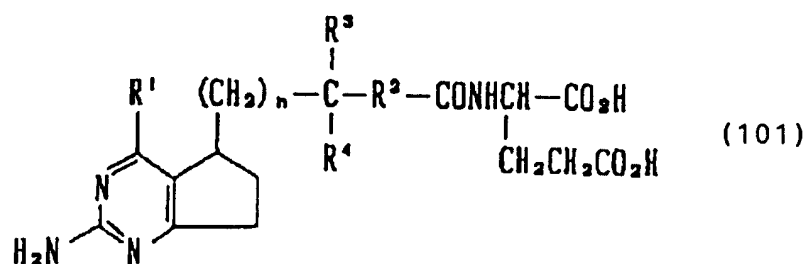
化合物(101)可依如下反應圖2製造，即令羧酸(102)或其反應性衍生物與麩胺酸衍生物(103)縮合成中間體(104)，而經水解或氫解使其羧基保護基脫離。

反應圖 2





## 五、發明說明 (24)



式中  $R^1$  ,  $R^2$  ,  $R^3$  ,  $R^4$  ,  $R^5$  ,  $R^6$  及  $n$  各如式 (101) , (102) , (103) 及 (104) 所定義。

胜肽合成之任何習用製法均可應用於上述縮合。例如，中間體 (104) 可製自令化合物 (102) 與羧酸活化劑，如氯碳酸酯，有機酐，二苯磷醯疊氮，磷醯氰酸二乙酯，羰基二咪唑，氯磷酸酯或碳化二亞胺在鹼之有或無存在下反應後，令所得化合物與化合物 (103) 反應。

對於化合物 (102)，活化劑之用量為 1~25，宜 1~5 莫耳倍。當作活化劑之氯碳酸酯包括氯碳酸甲酯及氯碳酸乙酯；有機酐包括乙酐，氯乙酐及混合酐；及氯磷酸酯包括氯磷酸二苯酯及氯磷酸二乙酯。從實用而言，碳化二亞胺宜為二環己基碳化二亞胺，但可適當選自二苯基碳化二亞胺，1, 3-二對甲苯基碳化二亞胺，1-環己基-3-(2-嗎啉乙基) 碳化二亞胺等。

此反應宜在溶劑之存在下進行，溶劑可選自水，醇（如甲醇，乙醇及丙醇），醚（如乙醚，四氫呋喃及二噁烷），腈（如乙腈），芳族烴（如苯及甲苯），鹵化烴（如二氯甲烷，氯仿及四氯化碳），丙酮，吡啶，二甲

## 五、發明說明 (55)

基甲醯胺，二甲亞碸等。也可選用二種以上混液。

反應在有或無鹼之存在下進行，適用之鹼可選自無機鹼，如甲醇鈉，乙醇鈉，NaOH，KOH，碳酸鈉，碳酸鉀及碳酸氫鈉，及有機鹼，如三乙胺，三甲胺，吡啶及三乙醇胺。

次將如上縮合製造之酯中間體(104)可經水解或氫解轉變成對應自由羧酸而得化合物(101)。

水解可在水中進行，必要時在親水性有機溶劑，如甲醇，乙醇，四氫呋喃，二噁烷，二甲基甲醯胺或二甲亞碸中用含水無機酸，如鹽酸，硫酸，硝酸或磷酸，有機酸，如三氟乙酸，三氯乙酸，對甲苯磺酸，苯磺酸或甲磺酸，含水苛性鹼，如NaOH或KOH，碳酸鹼金屬鹽，如碳酸鈉或碳酸鉀，金屬烷氧化物，如甲醇鈉或乙醇鈉，或胺，如三乙胺或吡啶。反應溫度為冰冷～所用溶劑之沸點。宜10～70℃，反應時間為1小時～約2日。若用鹼或有機鹼，則產物之麩胺酸部分乃呈其酸性或中性鹽。

當R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各為可有取代之苄基或苯基時，宜用氫解。這種化合物之氫解為將化合物(104)在適當溶劑中於-20℃～溶劑之沸點，宜0～50℃有還原觸媒之正常或昇壓下用氫處理來觸媒還原。

所用溶劑包括水，甲醇，乙醇，丙醇，乙酸乙酯，乙醚，四氫呋喃，二噁烷，苯，甲苯，二甲基甲醯胺，吡

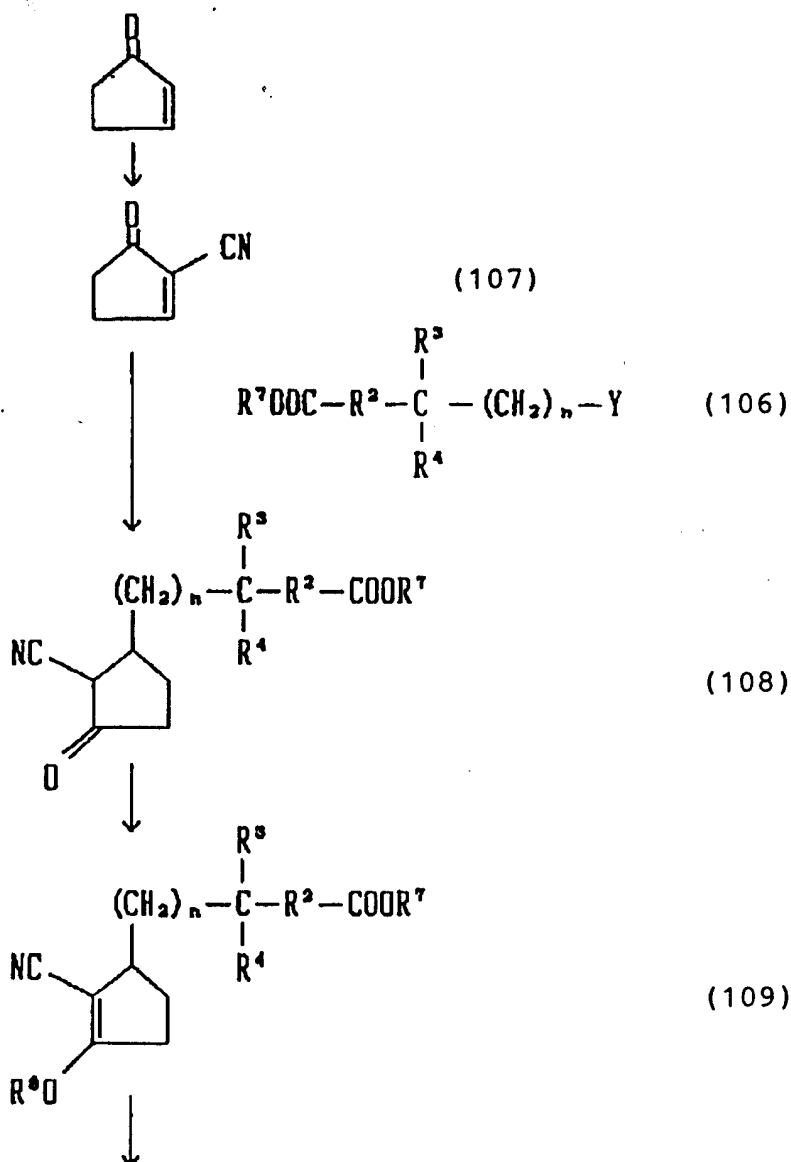
## 五、發明說明 (7b)

啖等，而鈮，鉑或銑可單獨或以乘在載體狀態使用，阮來鎳也可當作觸媒。

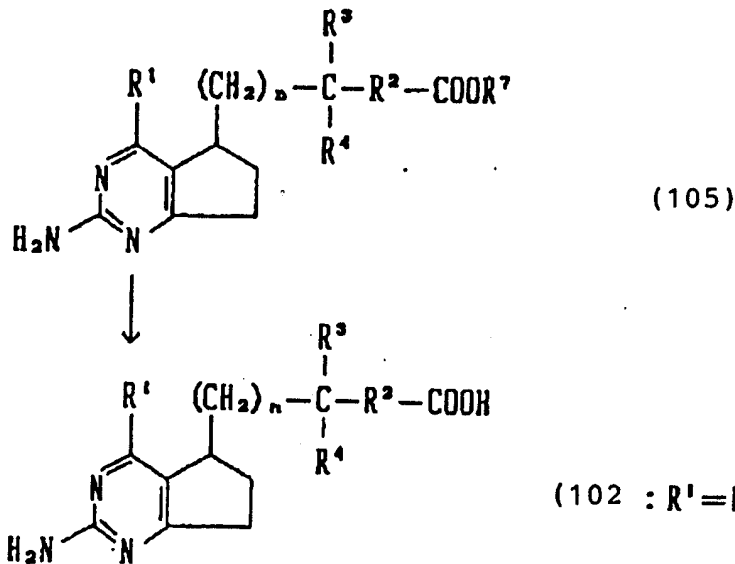
下面說明原料(102)之製備。

$R^1$  為胺基之化合物(102)可經如下反應圖3之反應途徑製造：

反應圖3



## 五、發明說明 (&gt;7)



式中 R<sup>1</sup> 為胺基；R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup> 及 n 各如式 (102) 及 (105) 所定義；Y 為如氯，溴或碘等鹵素；R<sup>7</sup> 為羧基保護基；R<sup>8</sup> 為習用烯醇保護基，如甲基，乙基，苄基或四氫吡喃基。

上述反應製程詳述如下。

2-氰基-2-環戊烯-1-酮 (107) 可以高產率順利製成，乃令環戊烯酮與三低烷基鋁及如苯硫酚等芳族硫酚或如異丙硫醇等膨鬆脂族硫醇反應後，與甲苯磺醯氰反應，而將所得產物與劉易士酸，如矽膠或三氟化硼-乙醚反應。在此，2-氰基-2-環戊烯-1-酮 (107) 乃經中間體 3-烷硫基-2-氰基環戊烷而生成。

化合物 (108) 之製造乃令有 ω-鹵烷基之環狀羧酸酯 (106) 與 2-氰基-2-環戊烯-1-酮 (107) 反應。此反應乃在

## 五、發明說明 (&gt;8)

如氫化三烷基錫或氫化三苯基錫等氫化錫或氫化三烷基鋅及如吡雙異丁腈等自由基啓始劑之存在下進行。

另化合物(108)也可令從碘烷基化合物(106)製造之有機銅化合物與2-氰基-2-環戊烯-1-酮(107)反應來製造。所用有機銅化合物可於從碘烷基化合物(106)衍生之有機鋅化合物中加銅鹽來製造。

3-取代烷基-2-氰基環戊烯-1-酮(108)轉變為低烷基烯醇醚(109)可令化合物(108)與習用羥基保護劑，如重氮甲烷或其同類物，2, 2-二甲氧基丙烷／對甲苯磺酸或正甲酸酯反應來進行。

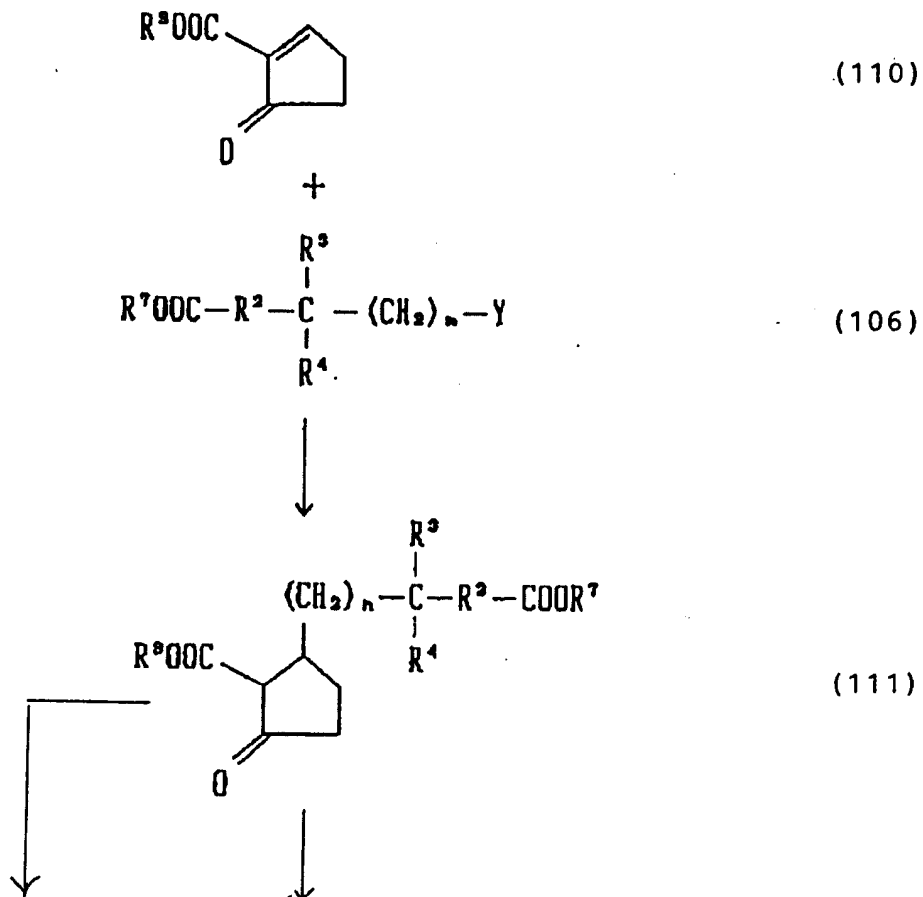
1-烷氧基-2-氰基-3-取代烷基-1-環戊烯化合物(109)可轉變成 $R^1$ 為胺基之2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶化合物(105)，此為目的物之一，乃令化合物(109)與胍或其鹽在常壓或在封管加熱下反應而得。反應中對烯醇醚(109)用過量胍〔例如醚(109)之2~20倍，宜5~10倍莫耳〕，所用溶劑宜為質子溶劑，如甲醇，乙醇，甲氧基乙醇，丙醇或2-甲基-2-丙醇。反應溫度為50-200℃，宜12~185℃，反應時間宜8~70小時。若反應在高溫進行長時間，則有時直接生成羧酸(102)。

一般，有6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶環之羧酸(102)可從對應羧酸酯(105)製造，乃依從化合物(104)轉變成化合物之製程藉酸性或鹼性水解或氫解包括觸媒還原。

## 五、發明說明 (29)

$R^1$  為羟基之化合物 (105) 可依如下反應圖 4 製造：

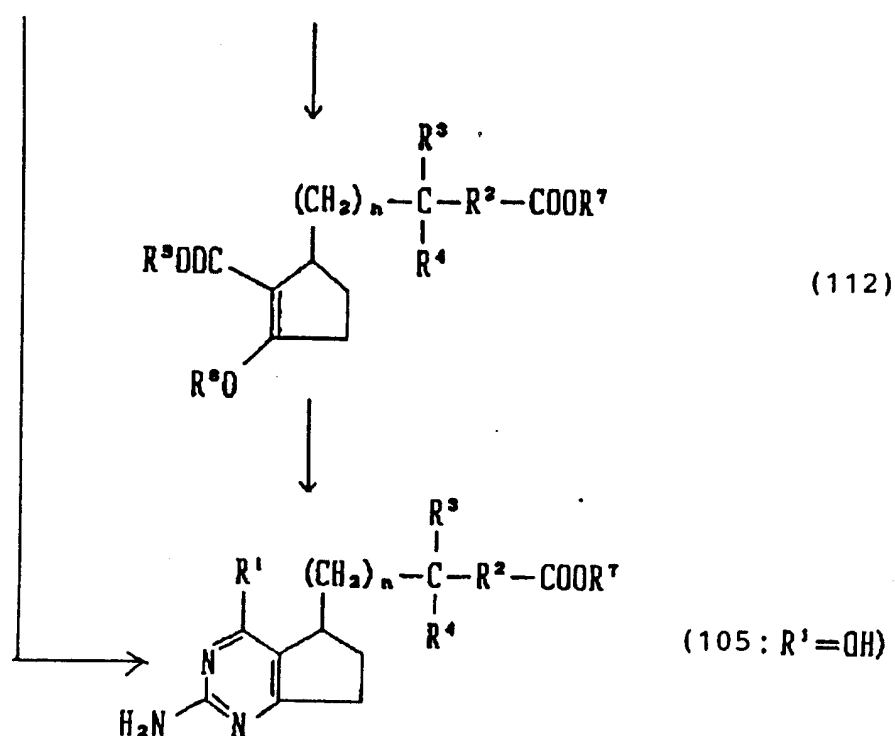
反應圖 4：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

## 五、發明說明 (20)



式中 R<sup>1</sup> 為羟基，R<sup>2</sup>，R<sup>3</sup>，R<sup>4</sup>，R<sup>7</sup>，R<sup>8</sup>，n 及 Y 各如反應圖 3 所定義，R<sup>9</sup> 為 C<sub>1</sub> - 4 低烷。

2-烷氧羰基-2-環戊烯-1-酮 (110) 可依已知製法製造。即依 M.A. Guaciaro 等 Tetrahedron, 47, 4661 (1978) 從 2-環戊烯-1-酮製造，或依 H.J. Reich 等 J. Am. Chem. Soc., 97, 5434 (1975) 從 2-乙氧羰環戊酮製造，由任一此製法所得產物均可達成本發明目的。

酮化合物 (III) 可由有 ω-鹵烷基之環狀羧酸酯 (106) 與 2-烷氧羰基-2-環戊烯-1-酮 (110) 在氫化錫及吡雙異丁腈之存在下反應來製造。

酮化合物 (III) 也可令從碘烷基化合物 (106) 製備之有

## 五、發明說明 (21)

機銅化合物與 2-烷氧羰基-2-環戊烯-1-酮 (110) 反應來製造。所用有機銅化合物可於從碘烷基化合物 (106) 衍生之有機鋅化合物加銅鹽來製造。

酮化合物之轉變，即含環戊酮環之羧酸酯 (III) 轉變為烯醇醚 (112) 可令酯 (III) 與習用經基保護劑，如重氮甲烷或其同類物，2, 2-二甲氧丙烷 / 對甲苯磺酸或正甲酸酯反應來順利進行。

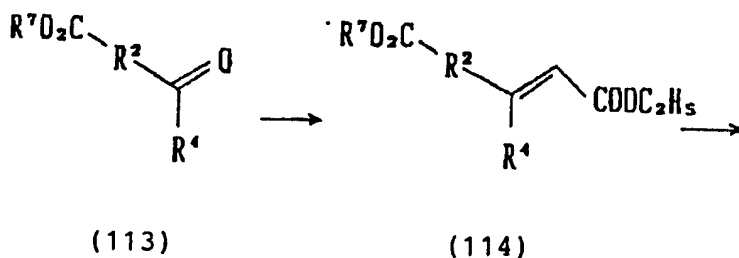
3-取代烷基-2-烷氧羰基-1-環戊酮化合物 (III) 或 1-烷氧基-3-取代烷基-2-烷氧羰基-1-環戊烯化合物 (112) 可轉變成  $R^1$  為經基之含 2-胺基-4-經基嘧啶環之烷羧酸酯 (105)，乃令化合物 (III) 或 (112) 與胍或其鹽在溶劑中反應而得。用於此轉變之溶劑，反應溫度及反應時間近乎  $R^1$  為胺基之上述情形。

在上述製法當作中間體之有鹵烷基之環狀羧酸酯 (106) 可依反應圖 5 及 6 製造。

環狀酯 (106) 之第一製法如下：

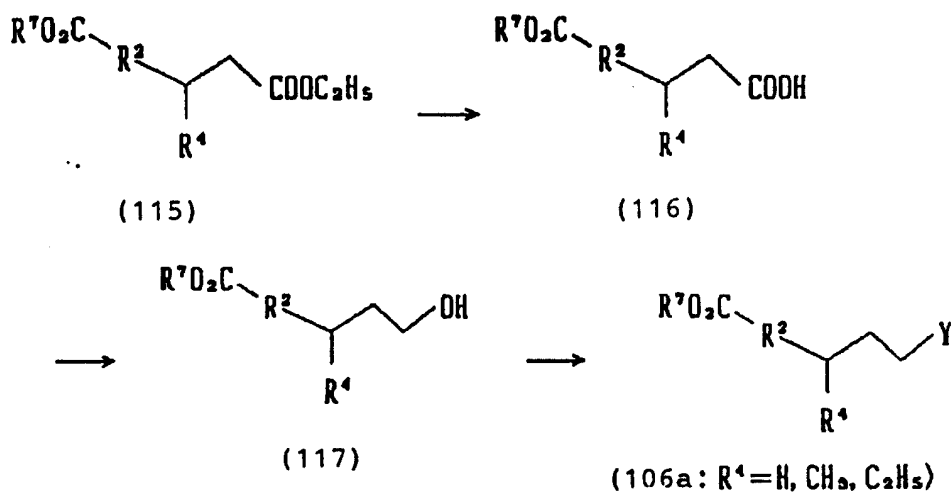
反應圖 5

第一製法





## 五、發明說明 (32)



式中  $\text{R}^2$  ,  $\text{R}^3$  ,  $\text{R}^4$  ,  $\text{R}^7$  ,  $n$  及  $Y$  各如反應圖 3 所定義。

$\text{R}^4$  為氫或烴基而  $\text{R}^2$  及  $\text{R}^7$  各同前之  $\alpha$  ,  $\beta$  -不飽和羧酸酯 (114) 之製造乃漸漸添加有被保護羧基之 5 或 6 員環醛 [ 呈式 (113) 式中  $\text{R}^4$  為氫而  $\text{R}^2$  及  $\text{R}^7$  各同前者, 例如第三丁氧羰基取代苯甲醛, 第三丁氧羰基取代噻吩甲醛及第三丁氧羰基取代呋喃甲醛, 各取代基可在 2, 3, 4 及 5 之任意位置 ] 或有被保護羧基之 5 或 6 員環酮 [ 呈式 (113), 式中  $\text{R}^4$  為烴基, 如烷基, 丙炔基或丙烯基, 該實例包括烷基第三丁氧羰基苯基酮, 烷基第三丁氧羰基噻吩基酮, 烷基第三丁氧羰基呋喃基酮及丙炔基第三丁氧羰基苯基酮 ] 至由膦醯乙酸三烷酯 (如膦醯乙酸三甲酯或膦醯乙酸三乙酯) 與含鹼 (如第三丁醇鉀 / 四氫呋喃,  $\text{NaH}$ ,  $\text{LiH}$  或 1, 5-二吡環 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)) 之有機溶劑 (即非質子溶劑, 如二甲基甲醯胺, 乙醚, 四氫呋

## 五、發明說明 (33)

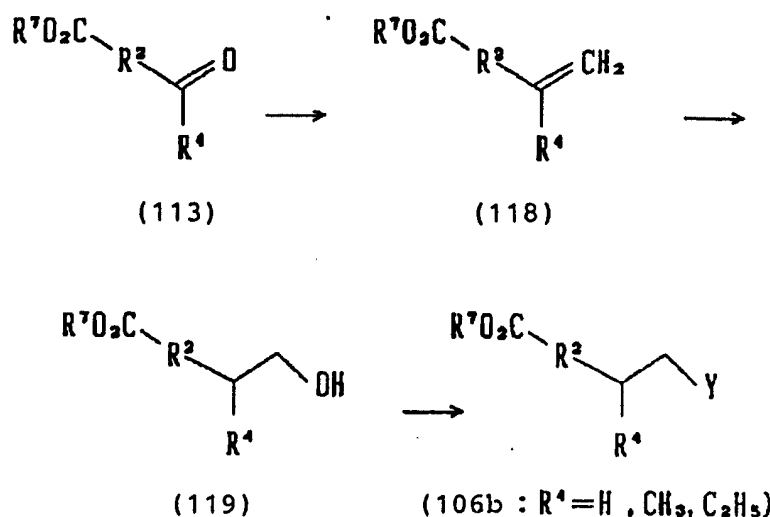
喃，如己烷等烴，或其二種以上混液)而成之混合物，而在室溫或加熱下反應而得。如此製得之不飽和酯(114)在常壓或昇壓下觸媒還原成對應飽和酯(115)，此再轉變成為有羧基之5或6員環〔為式(116)中 $R^4$ 為氫或烴基， $R^2$ 及 $R^4$ 各同前，其實例包括 $\omega$ -(4-(第三丁氧羰基)苯基)丙酸， $\omega$ -(5-(第三丁氧羰基)-2-噻吩基)丙酸及 $\omega$ -(5-(第三丁氧羰基)-2-呋喃基)丙酸，而可在苄基部分取代著烷基〕。所得化合物(116)其羧基還原成羥基而轉變成對應醇(117)。所用還原劑包括硼烷及其類似物(如硼烷-二甲基硫，硼烷-四氫呋喃及9-硼雙環[3.3.1]壬烷)，而所用溶劑包括四氫呋喃及乙醚。次將醇(117)在鹼之存在下以磺酸處理來酯化(如甲磺醯化或甲苯磺醯化)，所得酯在非質子溶劑加熱下以鹼金屬鹵化物來鹵化，得有 $\omega$ -鹵烷基之環狀羧酸酯(106a)〔相當於式(106)中 $R^3$ 為氫， $R^4$ 為氫，甲基或乙基， $n$ 為2， $R^2$ ， $R^7$ 及 $Y$ 各同式(106)中定義〕，例如 $\omega$ -(4-(第三丁氧羰基)苯基)丙基鹵， $\omega$ -(5-(第三丁氧羰基)-2-噻吩基)丙基鹵，及 $\omega$ -(5-(第三丁氧羰基)-2-呋喃基)丙基鹵可由本製法製造。

$R^3$ 為氫， $R^4$ 為氫或低烷基， $n$ 為1， $R^2$ 及 $R^7$ 各同式(106)所定義之環狀羧酸酯(106)可由第二製法製造，茲詳述於反應圖6。

## 五、發明說明 (24)

反應圖 6 :

## 第二製法



$\text{R}^2$  及  $\text{R}^7$  各如式 (106) 中定義而  $\text{R}^4$  為氫或低烷基之化合物 (113) 之羰基而經 Wittig 反應轉變成外亞甲基，此可經氫硼化而轉變成經甲基。所得經甲基化合物可更轉變成鹵化物 (106b)。詳言之，外亞甲基化合物 (118) 之製造乃將化合物 (113) 在冷卻下加至預先於溴化甲基之苯鎂與四氫呋喃之溶液在冷卻下加丁基鋰來反應製備之溶液。化合物 (118) 以硼氫化合物，如 9-硼雙環 [3.3.1] 壬烷，硼烷，二環己基硼烷，二第二異戊基硼烷或 thexylborane 來硼氫化後，與過氧化氫之鹼溶液反應，得一級醇 (119)，此可依前述 (117) 轉變成 (106a) 之製程來轉變成  $\omega$ -鹵烷基化合物 (106b) [對應於化合物 (106) 其中  $\text{R}^3$  為氫， $\text{R}^4$  為氫，甲基或乙基， $n$  為 1， $\text{R}^2$ ，

## 五、發明說明 (35)

$R^2$  及  $Y$  各如式 (106) 所定義 ]。

所得化合物 (106) 用以製造化合物 (108) 及 (111)，此為本發明之重要中間體。

用於上述製法之化合物 (113) 中， $R^2$  為伸噻吩基而  $R^4$  為氫之化合物 (113) 可製造如下：先令市售 2-噻吩羧基氯與烷氧化物在冷卻或室溫下反應來製成 2-噻吩羧酸酯後，將此與丁基鋰在  $N, N, N', N'$ -四甲基乙二胺之存在下於冷卻及添加無水二甲基甲醯胺下反應而轉變成 2-甲醯基-5-噻吩羧酸酯 (113)。又可仿上製造  $R^2$  為伸噻吩基而  $R^4$  為甲基或乙基之化合物 (113)。即對應之甲基噻吩甲酮及乙基噻吩甲酮可仿上製造，惟二甲基甲醯胺代之以二甲基乙醯胺或二甲基丙醯胺。又  $R^2$  為伸苯基而  $R^4$  為氫之化合物 (113) 可將對甲醯苯甲酸轉變成對應醯氯而將此予以酯化來製造，另  $R^2$  為伸苯基而  $R^4$  為甲基或乙基之化合物 (113) 可依 R. Joyeau 等之方法製造 (見 J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. 1899-1907 (1987))。

本發明之化合物 (101) 之特例包括：

$N$ -{ 4-[ 2-( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]噻啶-5-基) 乙基] 苄醯基 } -L-麩胺酸，

$N$ -{ 5-[ 3-( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]噻啶-5-基) 丙基] -2-噻吩甲醯基 } -L-麩胺酸，

$N$ -{ 4-[ 3-( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]

## 五、發明說明 (36)

嘧啶-5-基) 丙基] 苄醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 2- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d]

嘧啶-5-基) 乙基] -2-噻吩甲醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 2- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d]

嘧啶-5-基) 乙基] -2-呋喃甲醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d]

嘧啶-5-基) 丙基] -2-呋喃甲醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 2- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d]

嘧啶-5-基) -1-乙基乙基] -2-噻吩甲醯基} -L-麩胺酸

,

N- { 4- [ 2- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d]

嘧啶-5-基) -1-乙基乙基] 苄醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 2- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d]

嘧啶-5-基) -1-甲基乙基] -2-噻吩甲醯基} -L-麩胺酸

,

N- { 4- [ 2- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d]

嘧啶-5-基) -1-甲基乙基] 苄醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d]

嘧啶-5-基) -1-甲基丙基] -2-噻吩甲醯基} -L-麩胺酸

,

N- { 4- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d]

嘧啶-5-基) -1-甲基丙基] 苄醯基} -L-麩胺酸,

N- { 4- [ 2- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

## 五、發明說明 (37)

[d]嘧啶-5-基) 乙基) 苄醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 2- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

[d]嘧啶-5-基) 乙基) -2-噻吩甲醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 2- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

[d]嘧啶-5-基) 乙基) -2-呋喃甲醯基} -L-麩胺酸,

N- { 4- [ 3- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

[d]嘧啶-5-基) 丙基) 苄醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 3- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

[d]嘧啶-5-基) 丙基) -2-噻吩甲醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 3- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

[d]嘧啶-5-基) 丙基) -2-呋喃甲醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 2- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

[d]嘧啶-5-基) -1-乙基乙基) -2-噻吩甲醯基} -L-麩  
胺酸,

N- { 4- [ 2- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

[d]嘧啶-5-基)-1-乙基乙基) 苄醯基} -L-麩胺酸,

N- { 5- [ 2- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

[d]嘧啶-5-基) -1-甲基乙基) -2-噻吩甲醯基} -L-麩  
胺酸及

N- { 4- [ 2- ( 2-胺基-4-羥基-6, 7-二氫-5H-環戊駢

[d]嘧啶-5-基) -1-甲基乙基) 苄醯基} -L-麩胺酸。

茲說明化合物(1), 即吡咯駢[3, 2-d]嘧啶衍生物。

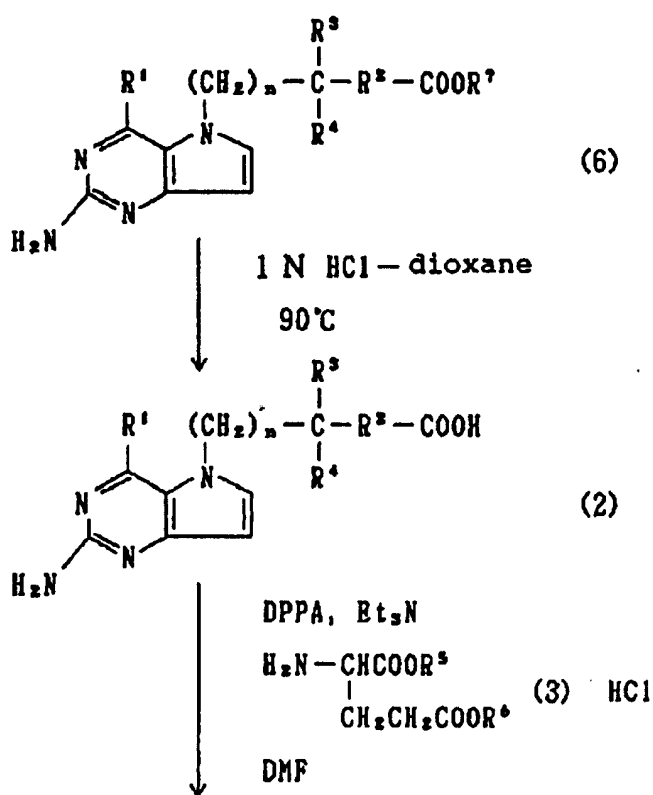
吡咯駢[3, 2-d]嘧啶衍生(1)及其藥理容許鹽(以下化

## 五、發明說明 (38)

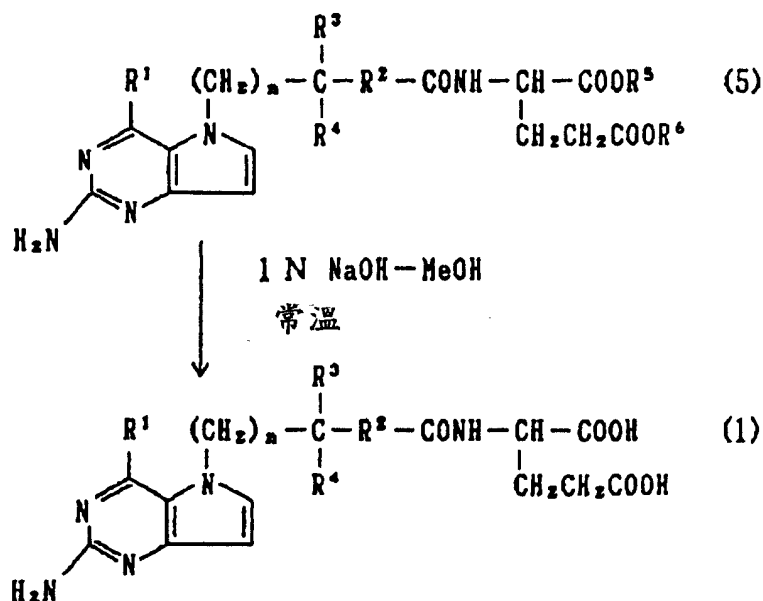
合物 (1)，此為本發明之目的物，其製造用中間體可依下述反應圖製造。其中 Me 為甲基，Et 為乙基，Bu 為丁基，Ac 為乙醯基，Ph 為苯基。

反應圖 7：

製法 1



## 五、發明說明 (39)



式中  $\text{R}^1$  ,  $\text{R}^2$  ,  $\text{R}^3$  ,  $\text{R}^4$  及  $n$  各如式 (1) 所定義 ,  $\text{R}^5$  ,  $\text{R}^6$  及  $\text{R}^7$  可相同或相異 , 各為羧基保護基 , 包括第三丁基 , 第三丁基二甲基矽烷基 , 第三丁基二苯基矽烷基 ,  $\text{C}_{1-4}$  烷基 , 苄基 , 取代苄基及苯基。

本發明之化合物 (1) 或其鹽可將化合物 (5) 水解或氫解來製造。水解可用含水無機酸 , 有機酸 , 如三氟乙酸 , 含水鹼金屬氫氧化物或碳酸鹽 , 或有機鹼而在水溶液中進行 , 或必要時在如甲醇 , 乙醇 , 四氫呋喃 , 二呋烷或二甲基甲醯胺等親水有機溶劑之存在下於常溫進行。若用鹼金屬或有機鹼 , 則產物之麩胺酸部分呈其酸性或中性鹽。氫解乃當  $\text{R}^5$  及  $\text{R}^6$  各為苄基 , 取代苄基或苯基時之適當方法。化合物 (5) 之氫解可有適當觸媒 , 如鈀 , 單獨或乘在載體 , 於常壓或昇壓下進行。由上述製造所得化



## 五、發明說明 (40)

化合物 (1) 一般呈粉末，結晶狀固體或結晶。

製造化合物 (1) 用中間體，即酯化合物 (5) 可依胜肽合成之常法，即令有吡咯駢 [3, 2-d] 嘧啶環之化合物 (2) 與羧酸活化劑，如氯磺酸酯，有機酐，DPPA，CDI，氯磷酸酯或 DCC 在有或無鹼之存在下反應，使化合物 (2) 轉變成活性衍生物，如混合酐或活性酯，而令此活性衍生物與羧基被保護之麩胺酸衍生物 (3) 反應。

化合物 (2) 可自化合物 (6) 經用酸或鹼之水解或包括觸媒還原之氫解來製造。

用於製法 1 之化合物 (6) 可依如下述反應圖 8 中製法 2 來製造：

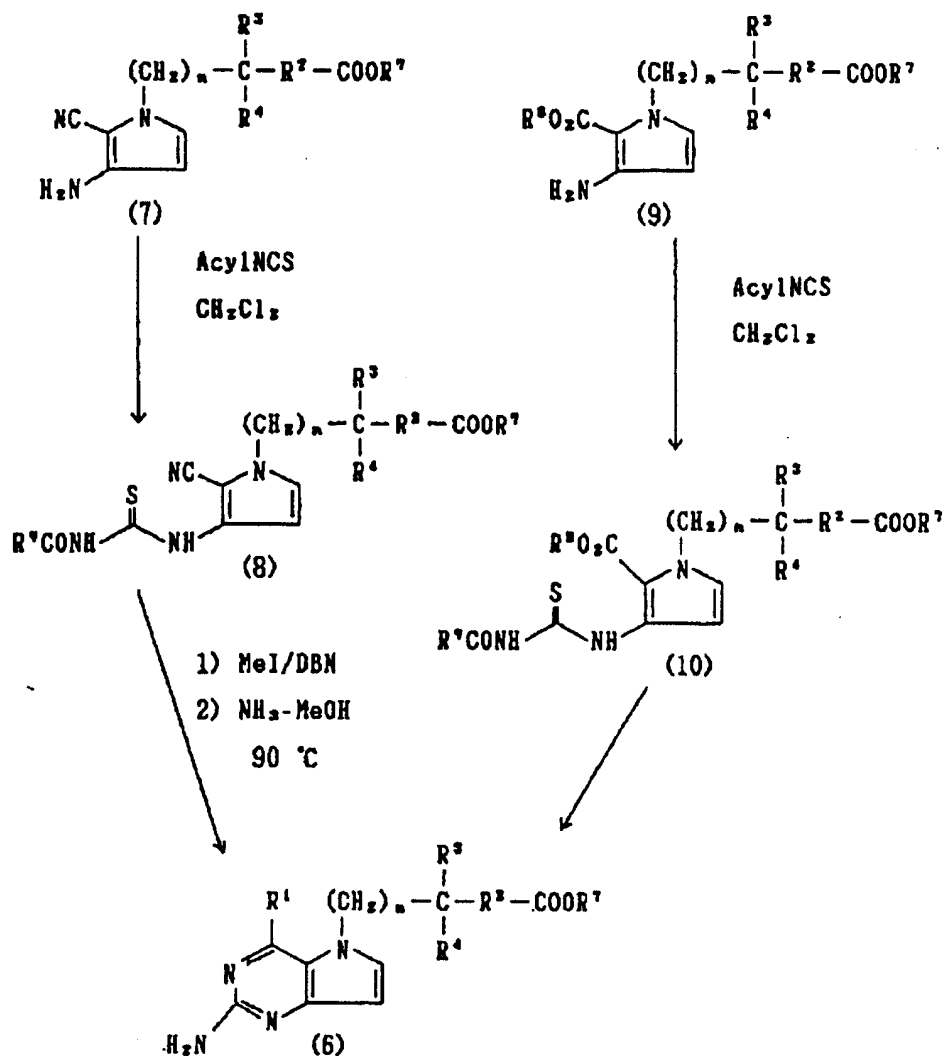
反應圖 8：

製法 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (41)



式中  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^7$  及  $n$  各同反應圖 7 中定義,  $\text{R}^8$  為羧基保護基,  $\text{R}^9$  為烷基或苯基。

若目的物為 2, 4-二氨基嘧啶化合物, 對應於  $\text{R}^1$  為胺基之化合物 (6) 時, 可令化合物 (7) 與 N-醯基異硫氰酸酯 (AcylNCS, 其中 Acyl 相當於  $\text{R}^9\text{CO}$  為脂族或芳族者, 如乙醯基或苄醯基) 在非質子溶劑中反應, 使化合物 (7) 順

## 五、發明說明 (42)

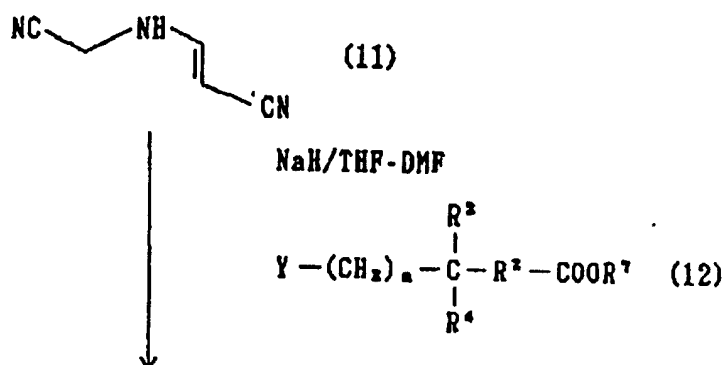
利轉變為化合物(8)，而將此依常法予以S-低烷基化（如甲基化）。令所得S-烷基化物與 $\text{NH}_3$ 在常壓或在封管中加熱下反應來製造。

若目的物為2-胺基-4-羥基嘧啶化合物，對應於 $\text{R}^1$ 為羥基之化合物(6)時，可令化合物(9)與N-醯基異硫氰酸酯(AcylnCS)在溶劑中於室溫或冷卻下反應，使化合物(9)轉變成化合物(10)，令此予以S-低烷基化，所得烷基化物用 $\text{NH}_3$ 在加熱下處理，經閉環而得目的物。

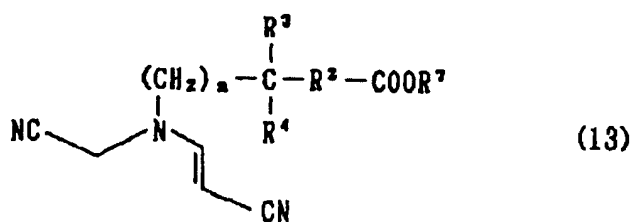
用於製法(2)之化合物(7)可依如下示反應圖中製法3來製造。

反應圖 9：

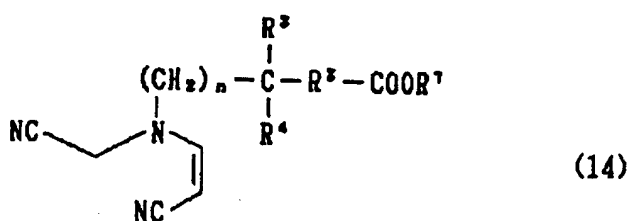
製法 3



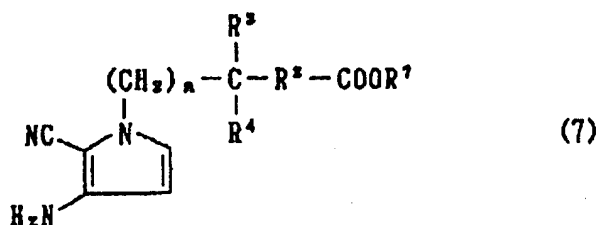
## 五、發明說明 (43)



$h\nu$  / 苯乙酮  
Et<sub>2</sub>O



LDA/THF  
-78°C



式中  $\text{R}^2$  ,  $\text{R}^3$  ,  $\text{R}^4$  ,  $\text{R}^7$  及  $n$  各同反應圖 7 所定義,  $Y$  為鹵素。

化合物 (11) 可令 3-二甲胺基丙烯腈與胺基乙腈反應而得。

化合物 (11) 與化合物 (12) 反應而轉變成化合物 (13), 反應乃在鹼 [如鹼金屬鹵化物或有機鹼, 如 DBU (1, 8-二吡雙環 [5, 4, 0] 十一碳-7-烯), DBN (1, 5-二吡

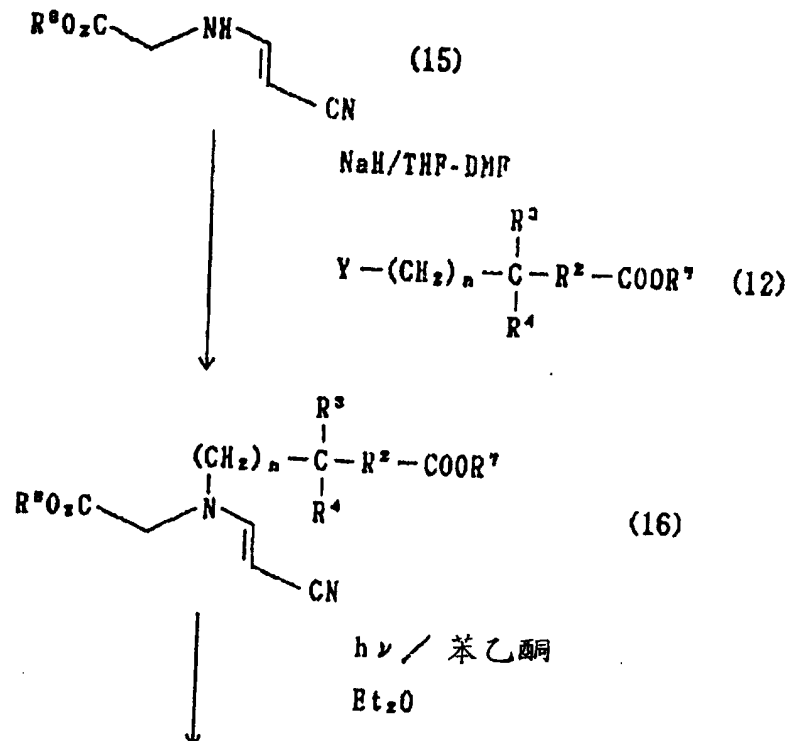
## 五、發明說明 (44)

雙環〔4, 3, 0〕壬-5-烯) 或 DMAP (4-二甲胺基吡啶) 之存在下於室溫或加熱下進行。化合物(13)更轉變成化合物(14), 反應用紫外線照射, 有光起敏劑(如甲基蒽基甲酮或苯乙酮)之適當溶劑中異構化。化合物(14)易轉變成化合物(7)。乃在質子吸引劑, 如烷醇鈉, LDA (二異丙胺化鋰) 或六亞甲基二矽氮烷之存在下經閉環反應。

化合物(9)在製法2當作 $R^1$ 為羥基之化合物(6)之製造原料, 可由如下述反應圖10中製法4製造。

反應圖10:

製法4



(請先閱讀背而之注意事項再填寫本)



裝  
訂  
線

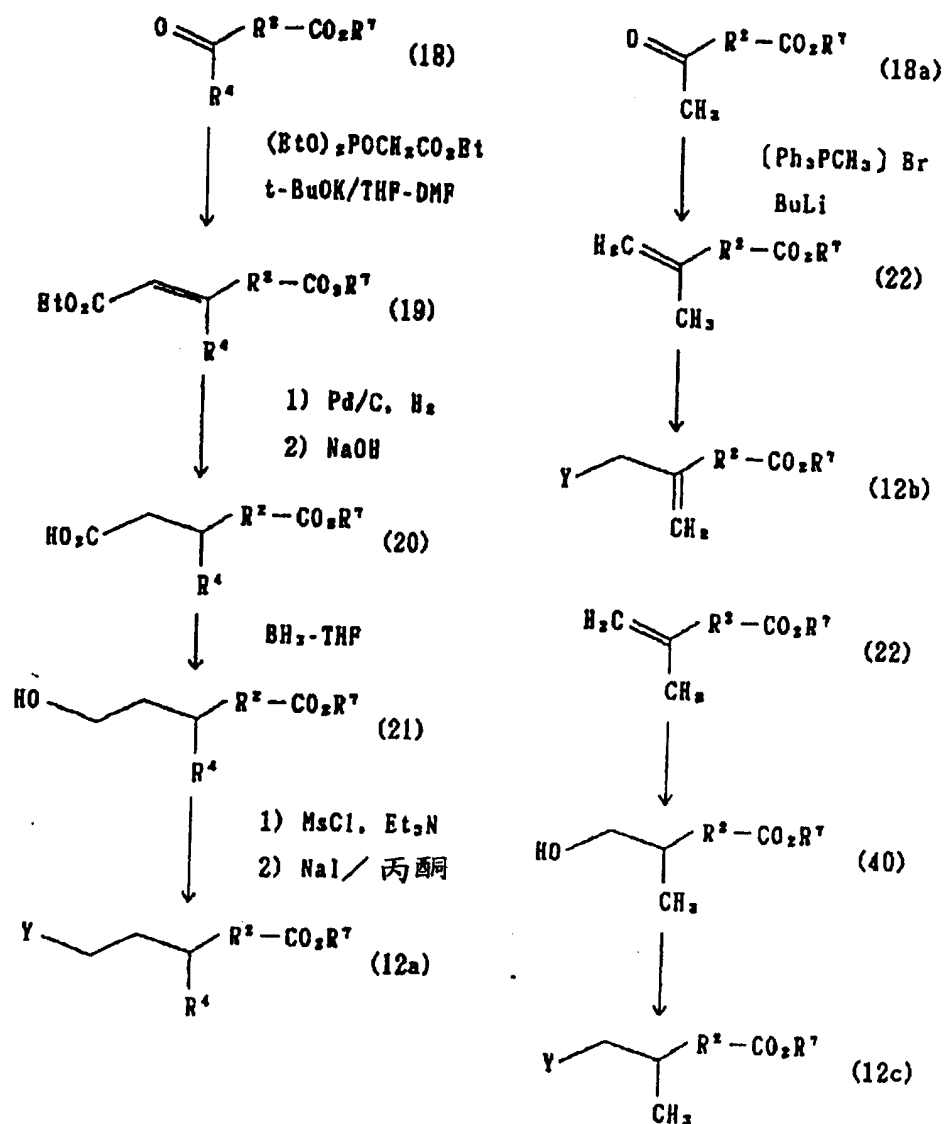
.....

.....

.....

.....

## 五、發明說明 (46)



式中  $R^2$  ,  $R^4$  ,  $R^7$  及  $Y$  各同反應圖 7 ~ 9 中定義。

化合物(19)可製自將磷醯乙酸三烷酯(如磷醯乙酸三甲酯或磷醯乙酸三乙酯)滴入有機溶劑(非質子溶劑, 如二甲基甲醯胺, 乙醚, 四氫呋喃, 或含鹼(如第三丁醇鉀/四氫呋喃, NaH或DBN)之混合溶劑), 漸漸添加

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本

裝訂線

## 五、發明說明 (47)

有被保護羧基之化合物 (18) [包括第三丁氧羰基取代苯甲醛，第三丁氧羰基取代噻吩甲醛及第三丁氧羰基取代呋喃甲醛，此對應於  $R^4$  為氫之化合物 (18)，其中最後二個化合物各有此取代基在 2, 3, 4 及 5 之任何位置，而烷基第三丁氧羰基苯甲酮，烷基第三丁氧羰基噻吩甲酮，烷基第三丁氧羰基呋喃甲酮及丙炔基第三丁氧羰基苯甲酮，此對應於  $R^4$  為炔基之化合物 (18)]，然後在室溫或加熱下反應。所得化合物 (19) 在常壓或昇壓下觸媒還原成對應飽和酯，此經鹼性水解再轉變成兼有羧酸基及被保護羧基 (即酯基) 之化合物 (20) [例如  $\omega$  - (4 - (第三丁氧羰基) 烷酸， $\omega$  - (5 - (第三丁氧羰基噻吩 - 2 - 基) 烷酸或  $\omega$  - (5 - (第三丁氧羰基呋喃 - 2 - 基) 烷酸，其中烷酸部分可直或分枝鏈]。此化合物 (20) 經羧基之還原而轉變成對應化合物 (21)。所用還原劑包括硼烷及其同類物 (如硼烷 - 二甲基硫，硼烷四氫呋喃及 9 - 硼環駢 [3, 3, 1] 壬烷，所用溶劑為四氫呋喃及乙醚。化合物 (21) 在鹼之存在下磺醯化 (如甲磺醯化)，所得磺酸酯更以鹼金屬鹵化物來鹵化 (在非質子溶劑中加熱)，得 Y 為氯，溴或碘之化合物 (12a) [例如  $\omega$  - (4 - 第三丁氧羰基) 丙基鹵， $\omega$  - (5 - (第三丁氧羰基噻吩基) 丙基鹵或  $\omega$  - (5 - 第三丁氧羰基呋喃基) 丙基鹵]。

又  $R^4$  為甲基之化合物 (18)，即化合物 (18a) 可轉變成異丙烯基鹵化合物 (12b)，此乃令化合物 (18a) 與溴化甲



## 五、發明說明 (48)

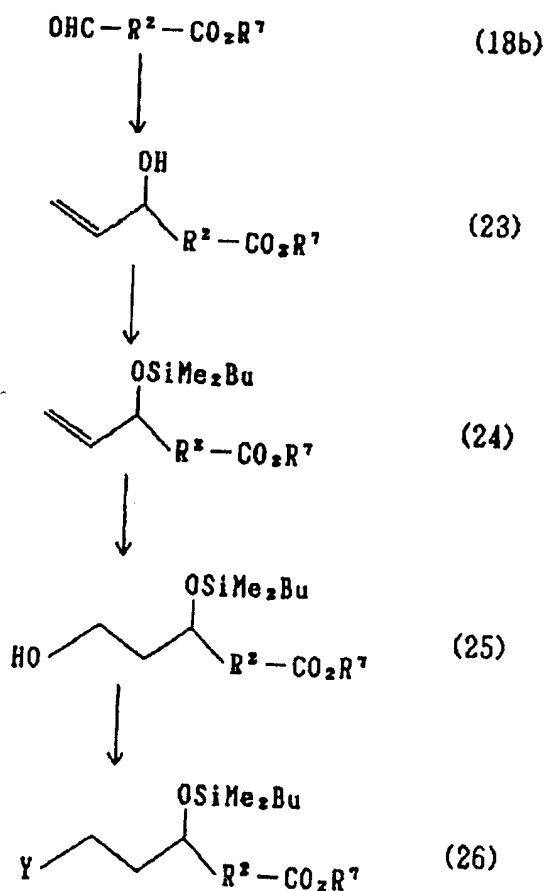
基三苯磷進行 Wittig 反應，而將所得異丙烯基化合物 (22) 用 NBS 或 NCS 來鹵化。

又化合物 (22) 可與硼氫化合物，如 9-硼雙環 [3,3,1] 壬烷，硼烷，二環己基硼烷，二第二異戊基硼烷或 hexylborane 反應進行硼氫化，而將產物以過氧化氫之鹼性溶液處理來生成一級醇 (40) 後，將此醇 (40) 仿上述 (21) 至 (12a) 之轉變來轉變成  $\omega$ -鹵烷基化合物 (12c)。

化合物 (26) 乃經反應圖 12 中製法 6 來製造。

反應圖 12：

## 製法 6



## 五、發明說明 (49)

式中  $R^2$  ,  $R^7$  及  $Y$  各同反應圖 7 ~ 9 中定義。

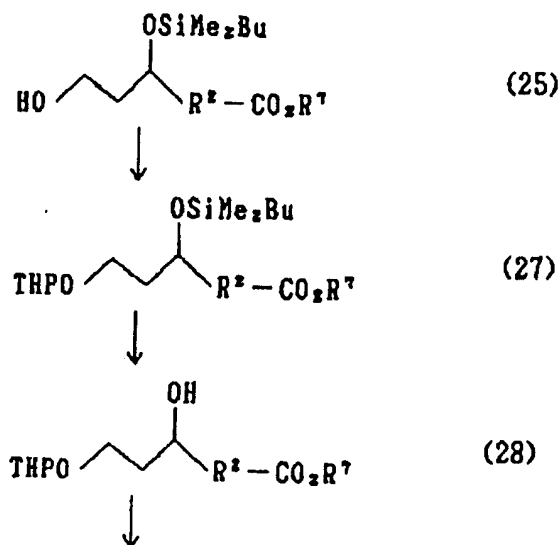
$R^4$  為氫之化合物 (18), 即化合物 (18b), 如第三丁氧羰基苯甲醛, 第三丁氧羰基呋喃甲醛或第三丁氧羰基噻吩甲醛與鹵化乙烯基鎂反應, 所得烯丙醇 (23) 以如矽烷基醚來保護後, 硼氫化而得一級醇 (25), 此可仿上轉變成鹵化物 (26)。

此鹵化物 (26) 與化合物 (11) 反應所得之化合物對應於化合物 (13), 其中二級羥基結合於  $\gamma$  碳原子相對於氮原子構成三級胺。此羥基可依已知方法還原成氫, 而生成  $R^3$  及  $R^4$  為氫及  $n$  為 2 之化合物 (13)。又羥基也可氧化成羰基而予以 Wittig 反應來轉變成外亞甲基。

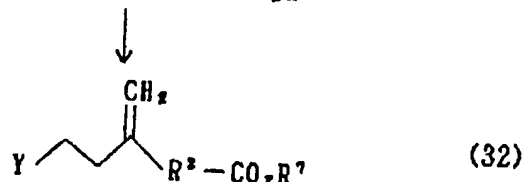
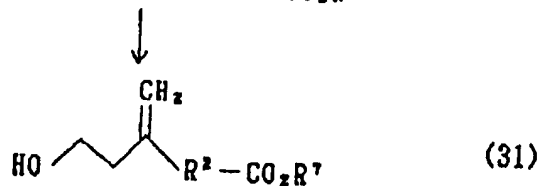
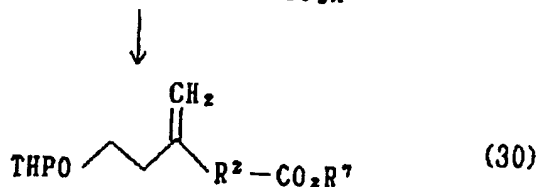
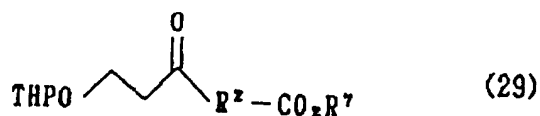
化合物 (32) 乃經反應圖 13 中製法 7 製造。

反應圖 13:

製法 7



## 五、發明說明 (50)



式中  $\text{R}^2$  ,  $\text{R}^7$  及  $\text{Y}$  各同反應圖 7 ~ 9 中定義。

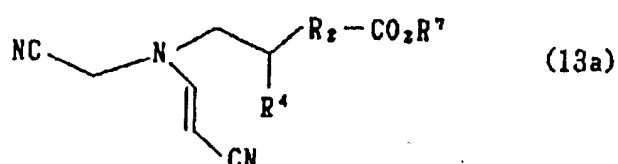
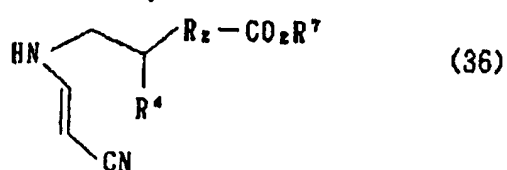
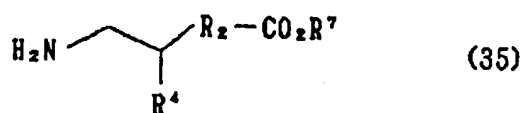
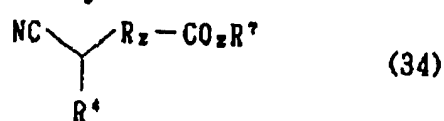
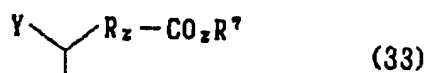
一級醇 (25) 可與 2, 3-二氫呋喃或 3, 4-二氫-2H-吡喃反應, 使一級羥基以四氫呋喃-2-基或四氫吡喃-2-基保護後, 所得被保護醇與溴化四丁基銨反應來解開此二級醇基, 而將此二級醇予以 Swern 氧化即可轉變成酮 (29)。將此酮 (29) 予以 Wittig 反應 (用  $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeBr}^-$ ,  $\text{BuLi}$  及  $\text{THF}$ ) 來轉變成外亞甲基化合物 (30) 後, 將其一級醇基脫保護而將所得之醇 (31) 仿上處理來轉變成化合物 (32)。

$\text{R}^3$  為氫而  $n$  為 1 之化合物 (13), 即化合物 (13a) 之第二製法如反應圖 14 中製法 8。

反應圖 14:

## 五、發明說明 (51)

## 製法 8



式中  $\text{R}^2$  ,  $\text{R}^4$  ,  $\text{R}^7$  及  $\text{Y}$  各同反應圖 7 ~ 9 中定義。

化合物 (36) 可製自將有鹵烷基，低烷基及被保護羧基之化合物 (33) 用  $\text{KCN}$  在  $\text{DMSO}$  中氰化，而將所得腈 (34) 用  $\text{BH}_3$  在  $\text{THF}$  還原成一級胺 (35)。將此胺 (35) 在有或無  $\text{AcONa}$  之醇溶液中以二甲胺基丙烯腈取代。所得化合物 (36) 可經氰甲基化而轉變成化合物 (13a)。化合物 (33)

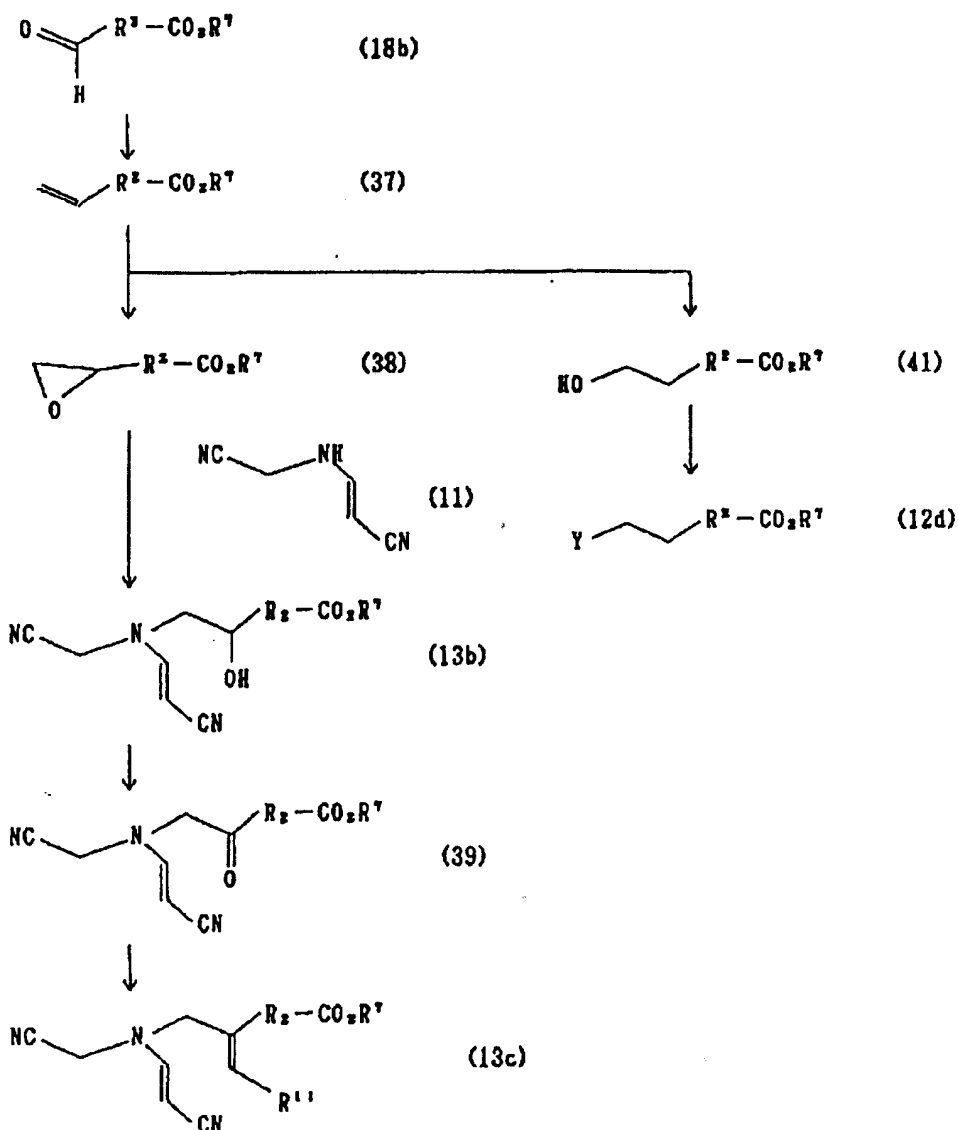
## 五、發明說明 (52)

可製自對應烷基化物以 NBS 來溴化，或將對應甲醇取代衍生物鹵化。化合物 (36) 之氰甲基化可令其與鹼金屬氰化物及三聚甲醛在乙酸中反應來進行。

$R^3$  及  $R^4$  結合成外亞甲基而  $n$  為 1 之化合物 (13)，即化合物 (13c) 之第三製法如反應圖 15 中製法 9。

反應圖 15：

## 製法 9



## 五、發明說明 (53)

式中  $R^2$  及  $R^7$  各同反應圖 7 ~ 9 中定義， $R^{11}$  為氫或低烷基。

此製法之特徵為以環氧基化合物 (38) 代替烷基鹵 (12)。化合物 (18b) ( $R^2$  及  $R^7$  各同前) 之巰基可經 Wittig 反應轉變成外亞甲基後，經上述硼氫化而轉變成羟基，所得化合物可更轉變成鹵化物 (12d)。詳言之，外亞甲基化合物 (37) 可經 Wittig 反應製造，乃加化合物 (18b) 至於溴化甲基三苯磷與四氫呋喃之懸浮液中在冷卻下加丁基鋰所製備之溶液中。所得外亞甲基化合物 (37) 仿上轉變成  $\omega$ -鹵烷基化合物 (12d)，即令化合物 (37) 用如硼烷等硼氫化合物來硼氫化，所得產物與過氧化氫之鹼性溶液反應，所生成一級醇 (41) 仿上 (21) 至 (12a) 之轉變處理。所得二腓中間體 (13b) 有二級羟基結合於  $\omega$ -碳原子相對於氮原子構成三級胺。二級羟基可依已知方法轉變成氫。又中間體 (13b) 也可氧化成化合物 (39) 而予以如 Wittig 反應來轉變成有伸烷基側鏈之化合物 (13c)。

本發明之化合物 (1) 之特例包括：

N- [ 4- [ 3- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶 - 5-基 ) 丙基 ] 苄醯基 ] -L-麩胺酸酯，

## 五、發明說明 (54)

N-〔5-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕丙基〕-2-噻吩甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕丙基〕-2-呋喃甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔4-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕丙基〕苄醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕丙基〕-2-噻吩甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕丙基〕-2-呋喃甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔4-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-甲基丙基〕苄醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-甲基丙基〕-2-噻吩甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-甲基丙基〕-2-呋喃甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔4-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-甲基丙基〕苄醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-甲基丙基〕-2-噻吩甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-甲基丙基〕-2-呋喃甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔4-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基

## 五、發明說明 (55)

- ) -1-亞甲基丙基] 苄醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔5-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- ) -1-亞甲基丙基] -2-噻吩甲醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔5-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- ) -1-亞甲基丙基] -2-呋喃甲醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔4-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- 基) -1-亞甲基丙基] 苄醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔5-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- 基) -1-亞甲基丙基] -2-噻吩甲醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔5-〔3-〔2-胺基-4-羥基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- 基) -1-亞甲基丙基] -2-呋喃甲醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔4-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- ) -1-乙基丙基] 苄醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔5-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- ) -1-乙基丙基] -2-噻吩甲醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔5-〔3-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- ) -1-乙基丙基] -2-呋喃甲醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔4-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- 基) -1-乙基丙基] 苄醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔5-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- 基) -1-乙基丙基] -2-噻吩甲醯基] -L-麩胺酸酯，
- N-〔5-〔3-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基
- 基) -1-乙基丙基] -2-呋喃甲醯基] -L-麩胺酸酯，



## 五、發明說明 (56)

N-〔4-〔2-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕乙基〕苄醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔2-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕乙基〕-2-噻吩甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔2-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕乙基〕-2-呋喃甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔4-〔2-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕乙基〕苄醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔2-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕乙基〕-2-噻吩甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔2-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕乙基〕-2-呋喃甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔4-〔2-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-乙基乙基〕苄醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔2-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-乙基乙基〕噻吩甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔2-〔2, 4-二胺基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-乙基乙基〕-2-呋喃甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔4-〔2-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-乙基乙基〕苄醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔2-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-基〕-1-乙基乙基〕-2-噻吩甲醯基〕-L-麩胺酸酯,

N-〔5-〔2-〔2-胺基-4-氧基吡咯駢〔3, 2-d〕嘧啶-5-

## 五、發明說明 (57)

基) -1-乙基乙基] -2-呋喃甲醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[4-[2-(2, 4-二胺基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-甲基乙基] 苄醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[5-[2-(2, 4-二胺基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-甲基乙基] -2-噻吩甲醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[5-[2-(2, 4-二胺基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-甲基乙基]-2-呋喃甲醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[4-[2-(2-胺基-4-氧基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-甲基乙基] 苄醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[5-[2-(2-胺基-4-氧基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-甲基乙基] -2-噻吩甲醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[5-[2-(2-胺基-4-氧基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-甲基乙基] -2-呋喃甲醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[4-[2-(2, 4-二胺基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-亞甲基乙基] 苄醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[5-[2-(2, 4-二胺基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-亞甲基乙基] -2-噻吩甲醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[5-[2-(2, 4-二胺基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-亞甲基乙基] -2-呋喃甲醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[4-[2-(2-胺基-4-氧基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-亞甲基乙基] 苄醯基] -L-麩胺酸酯，  
 N-[5-[2-(2-胺基-4-氧基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
 ) -1-亞甲基乙基] -2-噻吩甲醯基] -L-麩胺酸酯，

## 五、發明說明 (58)

N - [ 5 - [ 2 - ( 2 - 胺基 - 4 - 氧基吡咯駢 [ 3 , 2 - d ] 嘧啶 - 5 - 基 ) - 1 - 亞甲基乙基 ] - 2 - 呋喃甲醯基 ] - L - 麩胺酸酯。

為說明本發明之效果，舉藥理實驗例說明之。

## 實驗例 1 對二氫葉酸還原酶 (DHFR) 之抑制活性

基本上依 D.K. Misra 等之方法 [ 見自然，189，39-42 (1961) ] 測定。

DHFR 乃自小白鼠白血病細胞 P388 依 J.M. Whitelcy 等之方法 [ 見 Arch. Biochem. Biophys., 150, 15-22 (1972) ] 製備。

將精製 DHFR 之溶液注入含磷酸鉀緩衝液 ( pH 7.5, 75 mM )，氫硫基乙醇 7.5 mM 及 NADPH 0.25 mM 之溶液作成共 0.57 ml 後，加本發明化合物之一系列稀釋液各 0.015 ml，而在 37°C 預熱 5 分後，加 25  $\mu$  M 二氫葉酸溶液 0.015 ml，保持 37°C 5 分以進行反應。每分鐘檢查在 339 nm 吸光度之下降。根據此下降測定四氫葉酸生成量，而與對照溶液 ( 不含本發明化合物 ) 比較，算出 50% DHFR 抑制濃度 ( IC<sub>50</sub> )。結果如表 1-A 及 1-B。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (59)

表 1-A

| 化 合 物 | $IC_{50} \times 10^{-8} M$ |
|-------|----------------------------|
| 例 2   | 9.7                        |
| 例 4   | 9.0                        |
| 例 6   | 100                        |
| 例 9   | 3.0                        |

表 1-B

| 化 合 物 | DHFR-抑制活性<br>$IC_{50} \times 10^{-9} M$ |
|-------|-----------------------------------------|
| 例 103 | 72                                      |
| 例 105 | 4.0                                     |
| 例 108 | 7.6                                     |

## 實驗例 2 對腫瘤細胞增殖之抑制活性

以小白鼠白血病細胞 P388, 小白鼠結腸癌細胞 Colon 38, 人鼻咽癌細胞 KB 及人肺癌細胞 A549 當作腫瘤細胞。其懸浮液乃用 RPM1-1640 培養基 (10% 牛胎血清) 製備而以吸管取預定量於 96 井微板, 在含 5% CO<sub>2</sub> 之保溫器

## 五、發明說明 (60)

37°C 維持一日。將本發明化合物之 DMSO 溶液以培養基稀釋成一系列稀釋溶液，而取預定量加入上述井中，在 37°C 培養 3 日後，以 MTT 法測定活細胞數來決定 50% 細胞增殖抑制濃度 ( $IC_{50}$ )。依 M.C. Alley 等之方法 [見癌研究，48，589-601 (1988)] 測定活細胞之數，結果如表 2-A 及 2-B。同樣測試當作對照化合物之 MTX。

表 2-A

| 化 合 物    | MTX | 例 2  | 例 4  | 例 6 | 例 9 |
|----------|-----|------|------|-----|-----|
| P 388    | 1.6 | 1.2  | 1.6  | 1.2 | 1.7 |
| P 549    | 8   | 1.9  | 6.3  | 94  | 10  |
| KB       | 2   | 0.98 | 3.1  | 3.0 | 3.2 |
| Colon 38 | 6   | 4.0  | 12.9 | 34  | 3.9 |

( $IC_{50} \times 10^8 M$ )

## 五、發明說明 (b)

表 2-B

| 化 合 物    | 增 殖 抑 制 活 性<br>$IC_{50} \times 10^{-9} M$ |       |       |       |
|----------|-------------------------------------------|-------|-------|-------|
|          | MTX                                       | 例 103 | 例 105 | 例 108 |
| P388     | 22                                        | 7.7   | 1.8   | 2.7   |
| A549     | 88                                        | 9.8   | 2.4   | 9.3   |
| LX-1     | -                                         | -     | 0.67  | -     |
| KB       | 11                                        | 3.8   | 0.92  | 1.6   |
| Colon 38 | 28                                        | 8.9   | 0.87  | 4.1   |

## 實驗例 3 對移植至小白鼠之實驗瘤之活性試驗

## 小白鼠 P388 白血病

將 P388 細胞 ( $1 \times 10^6$ ) 接種在 7 週齡雌 CDF1 小白鼠之腹腔。從次日起連續 4 日每日一次投予供試藥物。

各供試藥物以溶解或懸浮於 4 % 碳酸氫鈉水 / 生理食鹽水之狀態腹腔內投予，但對照組則僅投予 4 % 碳酸氫鈉水 / 生理食鹽水。各對照組為 10 隻，各投藥組為 6 隻。抗癌活性乃據於依下式計算之 T/C 值評價：

$$T/C (\%) = \frac{\text{投藥組之平均存活日數}}{\text{對照組之平均存活日數}} \times 100$$

## 五、發明說明 (b)

依 R.I. Geran 等之方法 (見癌化學療法報告 (第 3 部) , 31 (1972)) 測定。同樣測試 MTX 為作對照化合物。結果如表 3-A 及 3-B。

表 3-A

| 化 合 物 | 劑 量 (mg/kg) | MST         | T/C (%) |
|-------|-------------|-------------|---------|
| 例 2   | 3.13        | 13.3 ± 0.47 | 148     |
|       | 6.25        | 13.5 ± 0.50 | 150     |
|       | 12.5        | 14.0 ± 0.71 | 156     |
|       | 25.0        | 14.0 ± 0.71 | 156     |
|       | 50.0        | 14.8 ± 0.83 | 164     |
|       | 100.0       | 14.8 ± 0.83 | 164     |
|       | 200.0       | 16.0 ± 0.82 | 178     |
| 例 4   | 12.5        | 13.5 ± 0.87 | 135     |
|       | 50.0        | 18.5 ± 1.12 | 185     |
| 例 9   | 0.78        | 16.3 ± 1.02 | 181     |
|       | 3.13        | 14.8 ± 0.83 | 164     |
|       | 12.5        | 14.0 ± 0.71 | 156     |
|       | 50.0        | 15.0 ± 0.71 | 167     |
| MTX   | 0.78        | 12.5 ± 1.12 | 139     |
|       | 1.56        | 13.8 ± 0.83 | 153     |
|       | 3.13        | 15.5 ± 0.50 | 172     |
|       | 6.25        | 15.5 ± 1.20 | 172     |
|       | 12.5        | 9.3 ± 2.9   | 103     |

## 五、發明說明 (62)

表 3-B

| 化 合 物 | 劑 量 (mg/kg) | T/C (%) |
|-------|-------------|---------|
| 例 103 | 0.78        | 129     |
|       | 3.13        | 135     |
|       | 12.5        | 147     |
|       | 50          | 148     |
| 例 105 | 0.05        | 126     |
|       | 0.20        | 151     |
|       | 0.78        | 176     |
|       | 3.13        | 151     |
| 例 108 | 0.20        | 133     |
|       | 0.78        | 150     |
|       | 3.13        | 170     |
|       | 12.5        | 143     |
| MTX   | 0.78        | 121     |
|       | 1.56        | 137     |
|       | 3.13        | 151     |
|       | 6.25        | 162     |
|       | 12.5        | 162     |

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·



## 五、發明說明 (64)

從以上實驗例之結果得知，本發明化合物對二氫葉酸酯還原酶 (DHFR) 有抑制活性，顯著抑制小白鼠白血病細胞 P388，小白鼠結腸癌細胞 Colon 38，人非小細胞性肺癌細胞 A549 及人表皮瘤細胞 KB 之增殖。

也得知本發明化合物對移植白血病細胞或某固形癌細胞之小白鼠有延命及治療效果，抑制癌組織之增殖，故本發明化合物可期待有效利用於人癌之治療或維持治療。尤其本發明化合物可單獨或併用其他抗癌藥於種種癌之治療或維持治療，其治療乃與 MTX 施行，例如絨毛膜瘤，白血病，女性胸之腺瘤，頭或頸之表皮瘤，鱗細胞性或非小細胞性肺癌或種種淋巴瘤。

本發明化合物之特徵之一為比 MTX 毒性低，在抗癌試驗呈現顯著藥效，且其有效劑量之範圍廣。又，本發明化合物一般比前述 Miwa 等報告之吡咯駢 [3, 2-d] 嘧啶化合物之毒性低。本發明化合物對 MTX 敏感癌之最低有效劑量與 MTX 者相近。但對擔癌小白鼠 (CDF1)。最大與最小有效劑量比值本發明化合物高於 MTX。此比值在例 2 及 9 之化合物均數十 (約 60)，但 MTX 則稍低於 10。

若本發明化合物當作藥物時，可就此或以藥理容許羧酸鹽或酸加成鹽口服或非口服。其劑量乃視症狀，病人之體重，年齡，性別及敏感度，投予方法 (途徑) 及間隔，有效成分之種類，製劑之種類及性質等而異，並無特別限定。一般每人 (60 公斤， $1.62 \text{ m}^2 / \text{人}$ ) 每日劑量

## 五、發明說明 (b5)

為 1~2000mg, 宜 10~1000 或 1~300mg, 尤宜 10~150mg, 此可連續每日一次或間歇地每週 1~3 次投予。

依本發明口服製劑乃加充填料, 必要時粘合劑, 崩散劑, 潤滑劑, 着色劑及 / 或矯味劑, 與有效成分配合成錠, 含口劑, 舌片, 顆粒, 粉劑, 膠囊, 懸浮液或糖漿。各投予單位中有效成分與充填料之比 (%) 宜為約 0.5~50 重量 %, 比值在此範圍內, 可得適宜劑量。

充填料之例包括乳糖, 玉米澱粉, 蔗糖, 葡萄糖, 花楸醇, 結晶纖維素及二氧化矽; 粘合劑之例包括聚乙醇, 聚乙醇醚, 乙基纖維素, 甲基纖維素, 阿拉伯膠, 黃耆膠, 明膠, 蟲膠, 羥丙基纖維素, 羥丙基甲基纖維素, 檸檬酸鈣, 糊精及果膠; 潤滑劑之例有硬脂酸鎂, 滑石, 聚乙二醇, 矽石及硬化植物油; 着色劑之例包括公認為製藥添加劑者; 矯味劑之例包括可可粉, 薄荷, 芳香粉, 薄荷油, 冰片及桂皮粉。當然必要時錠及顆粒以蔗糖, 明膠等適當地加衣。

非口服製劑包括注射劑, 分散液及乳液。本發明之注射劑可於有效成分加所需之 pH 修飾劑, 緩衝劑, 懸浮劑, 助溶劑, 安定劑, 等張劑及 / 或防腐劑, 而依常法製成靜脈, 皮下或肌肉注射劑。

注射劑包括無菌水溶液及分散液, 及注射前調製用無菌粉末。載體可為溶劑, 包括水, 乙醇, 甘油, 多羥醇, 其二種以上混液或植物油。分散液可將該化合物分散

## 五、發明說明 (66)

於水性或油性介質，包括甘油，液態聚乙二醇或其混液。注射前調製用無菌粉末宜將含該化合物之無菌濾液予以真空濃縮／乾燥或凍乾來製造。

懸浮劑之例包括甲基纖維素，聚花楸酸酯 80，羥乙基纖維素，阿拉伯膠，黃耆膠粉，羧甲基纖維素鈉及聚氧乙烯花楸糖單月桂酸酯。

助溶劑之例包括聚氧乙烯硬化蓖麻油，聚花楸酸酯 80，菸鹼醯胺，聚氧乙烯花楸糖單月桂酸酯，Macrogol 及蓖麻油脂肪酸乙酯。

安定劑之例包括亞硫酸鈉，偏亞硫酸鈉及乙醚；防腐劑之例包括對羥苯甲酸甲酯，對羥苯甲酸乙酯，花楸酸，酚，甲酚及氯甲酚。

## 實例

下面舉製備例及實施例詳述本發明，但不限於此。

製備例 13- (N-氟甲基) 胺基丙烯腈 [化合物 (11)]

將胺基乙腈鹽酸鹽 (26.5克，0.28莫耳)，乙酸鈉 (34.8克，0.42莫耳) 及 3-二甲胺基丙烯腈 (13.8克，0.1莫耳) 投入甲醇 300ml 與水 20ml 之混液中，而在室溫攪拌 24 小時後，加水而以乙酸乙酯萃取。有機層蒸除溶劑後，在矽膠柱層析 (乙酸乙酯／己烷 = 1:1)，得 9.3 克目的物 63%。

• NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

## 五、發明說明 (67)

4.0 ( $2H \times 2/3$ , d,  $J=7\text{ Hz}$ ,  $N-CH_2-CN$ , E 異構物),  
 4.14 ( $2H \times 1/3 + 1H \times 1/3$ , m,  $N-CH_2-CN$ , 烯系  
 質子, Z 異構物), 4.3 ( $1H \times 2/3$ , d,  $J=17\text{ Hz}$ , 烯  
 系質子, E 異構物), 6.6 ( $1H \times 1/3$ , dd,  $J=11\text{ Hz}$ ,  
 2 Hz, 烯系質子, Z 異構物), 7.5 ( $1H \times 2/3$ , dd,  
 $J=17\text{ Hz}$ , 8 Hz, 烯系質子, E 異構物)。

製備例 24-(3-碘丙基)苯甲酸第三丁酯

[化合物(12)中  $n$  為 2,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  為 H,  $R^4$   
 為 H,  $R^7$  為第三丁基, Y 為 I]

將第三丁醇鉀 (8.4克, 0.075莫耳) 投入二乙磷醯乙  
 酸乙酯 (19ml, 0.075莫耳) 與 THF 200ml 之溶液中, 而  
 在室溫攪拌 30 分後, 加對甲醯苯甲酸第三丁酯 (10.3克  
 , 50mmol) 與 THF 20ml 之溶液。在室溫攪拌 30 分後, 倒  
 入飽和氯化銨水。次以乙醚萃取而蒸除溶劑, 在矽膠柱  
 層析 (乙酸乙酯/己烷 = 1:10), 得 4-(第三丁氧羰  
 基)苯基丙烯酸乙酯。將此在甲醇 200ml 中以 10% Pd-C  
 0.5克觸媒還原後, 加 1N NaOH 水 100ml 及甲醇 100ml。在  
 室溫攪拌 2 小時而反應完成後, 以 1N 鹽酸作成弱酸性。  
 次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後, 在短矽膠柱層析, 得  
 4-(第三丁氧羰基)苯丙酸。將此酸溶在 THF 100ml,  
 而在冰冷下滴加 1M  $BH_3-THF$  100ml。在室溫攪拌 1 小  
 時而反應完成後, 倒入飽和氯化銨水中。次以乙酸乙酯

## 五、發明說明 (68)

萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙酸乙酯／己烷 = 1:1），得 4-（第三丁氧羰基）苯丙醇。將此溶在乙醚 300ml，而在冰冷下加三乙胺 21ml 及甲磺醯氯 5.8ml。攪拌 30 分而完成反應後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑，得甲磺酸 4-（第三丁氧羰基）苯丙酯。將此溶在丙酮 300ml 而加 NaI 30 克。加熱回流 1 小時而完成反應後，倒入飽和氯化銨水中，次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙醚／己烷 = 1:10），得 14.5 克目的物，無色油（84%）。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

2.06 - 2.15 (2H, m, I-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 2.76 (2H, t, J=7.2Hz, I-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 3.14 (2H, t, J=7.2Hz, I-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.92 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

製備例 3

4-〔3-（3-胺基-2-氰基吡咯-1-基）丙基〕苯甲酸第三丁酯

〔化合物 (7) 中 n 為 2，R<sup>2</sup> 為伸苯基，R<sup>3</sup> 為 H，R<sup>4</sup> 為 H，R<sup>7</sup> 為第三丁基〕

將製備例 1 所得 3-（N-氰甲基）胺基丙烯腈（1 克，9.3mmol）溶在 THF 20ml 與 DMF 4ml 之混液，而在冰冷下加 60% NaH 0.45 克攪拌之。次滴加製備例 2 所得 4-（3-碘丙基）苯甲酸第三丁酯 3.2 克與 THF 10ml 之溶液，而

## 五、發明說明 (69)

在室溫攪拌1小時以完成反應後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙酸乙酯／己烷＝1：2），得2.5克4-[3-(N-氰甲基-N-對氰乙烯胺基)丙基]苯甲酸(E)-第三丁酯。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm)

1.56 (9H, s, t-Bu), 1.87 - 1.97 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-Ar), 2.64 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-Ar), 3.17 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 3.94 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>=CN), 4.0 (1H, d, J=18Hz, NC-CH=CH-N), 6.85 (1H, d, J=18Hz, NC-CH=CH-N), 7.21 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.92 (2H, d, J=8Hz, ArH)

次將此E異構物溶在乙醚，而在苯乙酮2.0ml之存在下用高壓汞燈照射4小時後，蒸除溶劑而在矽膠柱層析（乙醚／己烷＝2：1），得4-[3-(N-氰甲基-N-對氰乙烯胺基)丙基]苯甲酸(Z)-第三丁酯1.0克。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

1.57 (9H, s, t-Bu), 1.97 - 2.05 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-Ar), 2.71 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 3.39 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 3.93 (1H, d, J=10Hz, NC-CH=CH-N), 4.25 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>=CN), 6.23 (1H, d, J=10Hz, NC-CH=CH-N), 7.24 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.91 (2H, d, J=8Hz, ArH),

## 五、發明說明 (70)

將此 Z 異構物 1.0 克溶在 THF 50 ml，而在  $-78^{\circ}\text{C}$  滴加 LDA (3.75 mmol) THF 溶液。攪拌完成反應後，加氯化銨飽和水溶液。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析 (乙醚 / 己烷 = 1 : 1)，得目的物 (1 克，33%)。

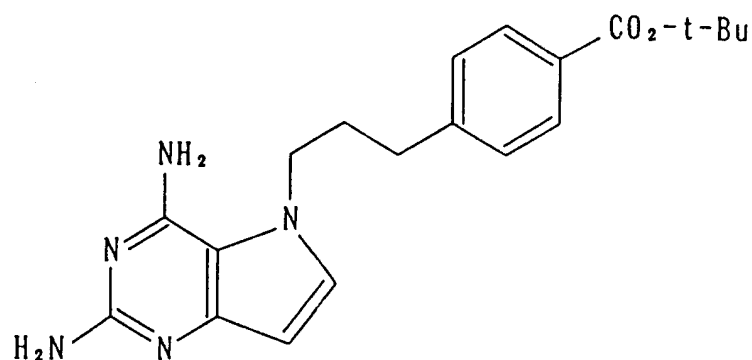
• NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

1.6 (9H, s, t-Bu), 2.08 - 2.17 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 2.64 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ar), 3.86 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 5.64 (1H, d, J=3Hz, 吡咯 4-H), 6.51 (1H, d, J=3Hz, 吡咯 5-H), 7.21 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.91 (2H, d, J=8Hz, ArH)

• MS: FAB-MS m/z: 325 (M<sup>+</sup>)

## 例 1

4- [ 3- ( 2, 4-二氨基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) 丙基 ] 苯甲酸第三丁酯



## 五、發明說明 (71)

[ 化合物 (6) 中  $n$  為 2 ,  $R^1$  為  $NH_2$  ,  $R^2$  為伸苯基 ,  $R^3$  為 H ,  $R^4$  為 H ,  $R^7$  為第三丁基 ] 。

將製備例 3 製得之 4- [ 3- ( 3-胺基 -2-氧基吡咯 -1-基 ) 丙基 ] 苯甲酸第三丁酯 ( 2.35 克 , 7.2 mmol ) 溶在二氯甲烷 30 ml , 而在冰冷下滴加異硫氰酸苄醯酯 ( 1.14 ml , 8.6 mmol ) 。在冰冷下攪拌 1 小時後 , 蒸除溶劑而在矽膠柱層析 ( 乙醚 / 己烷 = 1 : 1 ) 。所得硫脲溶在二氯甲烷 70 ml , 而加 DBN ( 1.07 ml , 8.6 mmol ) 及甲基碘 ( 1.34 ml , 21.6 mmol ) 。在室溫攪拌 1 小時而反應完成後 , 倒入水中。次以二氯甲烷萃取而蒸除溶劑後 , 在矽膠柱層析 ( 乙醚 / 己烷 = 1 : 1 ) , 得 S-甲基硫脲化合物。將此溶在 50 ml 氨 / 甲醇 ( 甲醇在冰冷下以氨飽和來製備 ) , 而在壓熱器中加熱  $90^{\circ}C$  24 小時。反應完成後 , 濃縮而在矽膠柱層析 ( 乙酸乙酯 / 己烷 = 1 : 1 ) , 得 4- [ 3- ( 4-胺基 -2-甲硫基吡咯駢 [ 3 , 2-d ] 嘧啶 -5-基 ) 丙基 ] 苯甲酸第三丁酯。再以其他溶劑 ( 乙酸乙酯 / 甲醇 / 乙酸 = 8 : 1 : 1 ) 溶離 , 得目的物 ( 1.32 克 , 50 % ) 。

• NMR ( $CD_3OD + CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):

1.58 (9H, s, t-Bu), 2.07 - 2.17 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-Ar), 2.62 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 4.25 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 6.08 (1H, d, J=3Hz, 7-H), 7.18 (1H, d, J=3Hz, 6-H), 7.23 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.88 (2H, d, J=8Hz, ArH)

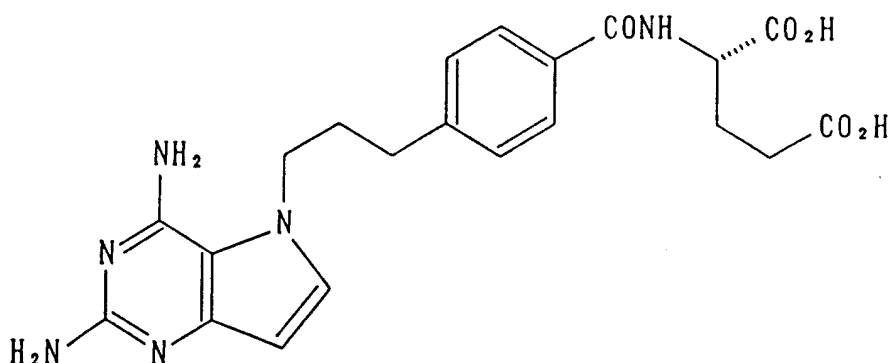
• MS: FAB-MS m/z: 368 (M+H<sup>+</sup>)



## 五、發明說明 (72)

## 例 2

N - [ 4 - [ 3 - ( 2, 4 - 二胺基吡咯駢 [ 3, 2 - d ] 嘧啶 - 5 - 基 ) 丙基 ] 苄醯基 ] - L - 麩胺酸酯



[ 化合物 (1) 中  $n$  為 2 ,  $R^1$  為  $NH_2$  ,  $R^2$  為伸苯基 ,  $R^3$  為 H ,  $R^4$  為 H ]

將例 1 所得 4 - [ 3 - ( 2, 4 - 二胺基吡咯駢 [ 3, 2 - d ] 嘧啶 - 5 - 基 ) 丙基 ] 苯甲酸 - 第三丁酯 ( 1 克 , 2.7 mmol ) 投入二噁烷 50 ml 及 1N 鹽酸 50 ml 之混液 , 而在 90°C 攪拌 1 小時完成反應後 , 濃縮而在矽膠柱層析 ( 乙酸乙酯 / 甲醇 / 乙酸 = 7 : 1 : 1 ) , 得 0.81 克 4 - [ 3 - ( 2, 4 - 二胺基吡咯駢 [ 3, 2 - d ] 嘧啶 - 5 - 基 ) 丙基 ] 苯甲酸。將此酸 , L - 麩胺酸二乙酯鹽酸鹽 1.61 克及二苯基磷醯疊氮 ( DPPA ) 1.65 ml 投入 DMF 35 ml 中 , 而在冰冷下滴加三乙胺 2.2 ml 。在冰冷下攪拌後 , 在室溫攪拌 4 小時。反應完成後 , 濃縮而在矽膠柱層析 ( 乙酸乙酯 / 甲醇 / 乙酸 = 8 : 1 : 1 ) , 得醯胺化合物。將此溶在甲醇 15 ml 而滴加 1N NaOH

## 五、發明說明 (73)

30 ml, 在室溫攪拌 5 小時後, 以 1N 鹽酸中和而濃縮, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯 / 甲醇 / 乙酸 = 5 : 1 : 1)。所得固體以乙醇及少量甲醇洗淨, 得淡黃色結晶狀產物 0.72 克, 經再結晶得 0.35 克目的物 (28%)。

• 熔點 189-193°C

• 分子式  $C_{21}H_{24}N_6O_5 \cdot 5/4H_2O$

• 元素分析

| 計算值 (%) | 實測值 (%) |
|---------|---------|
| C 54.48 | C 54.64 |
| H 5.77  | H 5.55  |
| N 18.15 | N 17.87 |

• 質譜 : FAB-MS  $m/z$  : 441 ( $M+H^+$ )

• NMR(DMSO- $d_6$ + $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):

1.9 - 2.07 (4H, m, 9- $CH_2$ , 21- $CH_2$ ), 2.25 (2H, t,  $J=7.2$ Hz, 22- $CH_2$ ), 4.2 - 4.4 (3H, m, 8- $CH_2$ , 19-CH), 6.01 (1H, d,  $J=3$ Hz, 7-CH), 7.20 (2H, d,  $J=8$ Hz, 12-CH, 16-CH), 7.32 (1H, d,  $J=3$ Hz, 6-H), 7.78 (2H, d,  $J=8$ Hz, 13-CH, 15-CH)。

製備例 44-(3-碘-1-甲基丙基)苯甲酸第三丁酯

[化合物 (12) 中  $n$  為 2,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  為 H,  $R^4$  為甲基,  $R^7$  為第三丁基, Y 為 I]

仿製備例 2, 惟以對乙醯苯甲酸第三丁酯 (10 克, 48

## 五、發明說明 (74)

mmol) 為原料，得 8.5 克目的物 (49%)。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):

1.28 (3H, d, J=7.2Hz, -Me), 1.58 (9H, s, t-Bu),  
2.06 - 2.13 (2H, m, I-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH-Ar), 2.87 - 2.98  
(2H, m, I-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 3.05 - 3.12 (1H, m,  
I-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 7.25 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.93  
(2H, d, J=8Hz, ArH),

## 製備例 5

4- [ 4- ( N-氰甲基 ) -N- $\beta$ -氰乙烯基 ] 胺基 ] 丁-2-基  
] 苯甲酸 (E)-第三丁酯

[ 化合物 (13) 中 n 為 2, R<sup>2</sup> 為伸苯基, R<sup>3</sup> 為 H, R<sup>4</sup> 為  
甲基, R<sup>7</sup> 為第三丁基 ]

將 3- ( N-氰甲基 ) 胺基丙烯腈 (2.57 克, 24mmol) 以  
製備例 4 所得 4- ( 3-碘-1-甲基丙基 ) 苯甲酸第三丁酯  
(8.5 克, 24mmol) 仿製備例 3 予以 N-烷化, 得 6.5 克目  
的物 (81%)。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):

1.31 (3H, d, J=7.2Hz, Me), 1.60 (9H, s t-Bu),  
1.87 - 2.04 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH-Ar), 2.73 - 2.82  
(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 3.01 - 3.14 (2H, m,  
N-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 3.87 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>=CN), 3.95  
(1H, d, J=14Hz, N-CH=CH-CN), 6.73 (1H, d, J=14Hz,  
N-CH=CH-CN), 7.22 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.97 (2H,  
d, J=8Hz, ArH)

## 五、發明說明 (75)

製備例 6

4- [ 3- ( 3-胺基-2-氰基吡咯-1-基 ) -1-甲基丙基 ] 苯  
甲酸第三丁酯

[ 化合物 (7) 中  $n$  為 2,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  為 H,  $R^4$  為甲基,  $R^7$  為第三丁基 ]

將製備例 5 製得之 4- [ 4- ( N-氰甲基 ) -N- $\beta$ -氰乙烯胺基 ] 丁-2-基 ] 苯甲酸 (E)-第三丁酯 4.5 克仿製備例 3 經光異構化, 轉變為 4- [ 4- ( N-氰甲基 ) -N- $\beta$ -氰乙烯胺基 ] 丁-2-基 ] 苯甲酸 (Z)-第三丁酯。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):

1.31 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ , Me), 1.58 (9H, s, t-Bu),  
1.92 - 2.09 (2H, m N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH-Ar), 2.81 - 3.37  
(3H, m, N-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 3.94 (1H, d,  $J=10\text{Hz}$ ,  
N-CH=CH-CN), 4.19 (2H, q, N-CH<sub>2</sub>CN), 6.07 (1H, d,  
 $J=10\text{Hz}$ , N-CH=CH-CN), 7.24 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ , ArH),  
7.94 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ , ArH)

所得 Z 異構物仿製備例 3 處理, 經閉環而得 1.5 克目的物 (33%)。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):

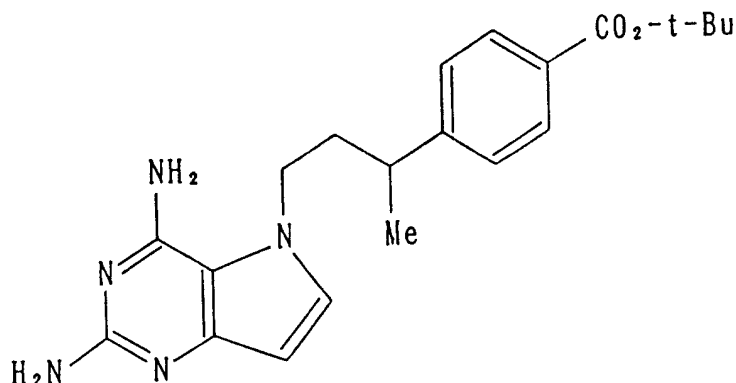
1.26 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ , Me), 1.58 (9H, s t-Bu),  
2.01- 2.19 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH-Ar), 2.64 - 2.74  
(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 3.57 - 3.78 (4H, m,  
N-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH-Ar, NH<sub>2</sub>), 5.58 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ,

## 五、發明說明 (76)

吡咯 4-H), 6.37 (1H, d, J=3Hz, 吡咯 5-H),  
7.21 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.94 (2H, d, J=8Hz,  
ArH)

## 例 3

4- [ 2- ( 2, 4-二氨基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) -  
1-甲基丙基 ] 苯甲酸第三丁酯



[ 化合物 (6) 中 n 為 2, R<sup>1</sup> 為 NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> 為伸苯基, R<sup>3</sup>  
為 H, R<sup>4</sup> 為甲基, R<sup>7</sup> 為第三丁基 ]

將製備例 6 所得 4- [ 3- ( 3-氨基-2-氰基吡咯-1-基 )  
-1-甲基丙基 ] 苯甲酸第三丁酯 (1.5克, 4.4mmol) 依  
例 1 處理, 經閉環而得 0.85克目的物 (52%)。

• NMR(CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

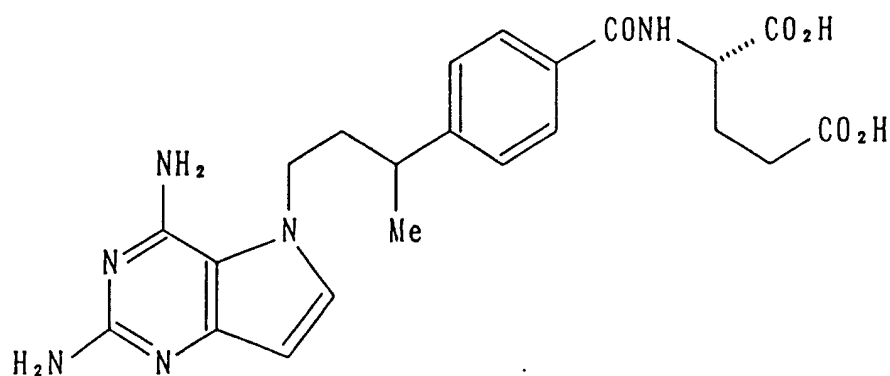
1.33 (3H, d, J=7.2Hz, Me), 1.64 (9H, s, t-Bu),  
2.13 - 2.27 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 2.73 - 2.82  
(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 4.21 - 4.32 (2H, m,  
N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 6.17 (1H, d, J=3Hz, 7-H), 7.25

## 五、發明說明 (77)

(1H, d, J=3Hz, 6-H), 7.32 (2H, d, J=8Hz, ArH),  
7.93 (2H, d, J=8Hz, ArH)

## 例 4

N-[4-[3-(2, 4-二氨基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)  
-1-甲基丙基]苄醯基]-L-麩胺酸酯



[化合物(1)中 n 為 2, R<sup>1</sup> 為 NH<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> 為伸苯基, R<sup>3</sup>  
為 H, R<sup>4</sup> 為甲基]

將例 3 所得之 4-[2-(2, 4-二氨基吡咯駢[3, 2-d]  
嘧啶-5-基)-1-甲基丙基]苯甲酸第三丁酯 (0.85 克  
, 2.3 mmol) 仿例 2, 即將此酯以酸水解, 所得自由酸  
以 L-麩胺酸二乙酯鹽酸鹽縮合成醯胺化合物, 而將其乙  
酯部分水解而轉變成目的物 (0.5 克, 48%)。

• 分子式 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> · 5/2H<sub>2</sub>O,

• NMR(CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

1.32 (3H, d, J=7.2Hz, Me), 2.02 - 2.57 (6H, m,

-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>=CO<sub>2</sub>H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-Ar), 4.21 - 4.39 (2H, m,

## 五、發明說明 (78)

$N-CH_2=CH_2-CH-Ar$ ), 4.63 - 4.67 (1H, m,  
 $CONHCH-CO_2H$ ), 6.13 (1H, d,  $J=3Hz$ , 7-H), 7.24 (1H,  
 d,  $J=3Hz$ , 6-H), 7.26 - 7.31 (2H, m, ArH),  
 7.78 - 7.83 (2H, m, ArH).

• 質譜 : FAB-MS  $m/z$  : 455 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

製備例 74- (3-碘-1-乙基丙基) 苯甲酸第三丁酯

[化合物 (12) 中  $n$  為 2,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  為 H,  $R^4$  為  
 乙基,  $R^7$  為第三丁基, Y 為 I]

將對甲醯苯甲酸第三丁酯 (20克, 97mmol) 溶在乙醚  
 300ml, 而在冰冷下滴加溴化乙基鎂 (3M乙醚溶液, 33ml  
 )。攪拌完成反應後, 倒入氯化銨飽和水溶液中。次以  
 乙醚萃取而蒸除溶劑後, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯/己  
 烷 = 1:4), 得 22.3克 4- (1-羥丙基) 苯甲酸第二丁酯  
 。將此溶在石油醚 500ml 而加活性二氧化錳 165克, 加熱  
 回流 30 小時。反應完成後, 過濾而濃縮, 得 21.1克 苯丙  
 酮化合物 (相當於化合物 (18) 中  $R^4$  為乙基,  $R^7$  為第三  
 丁基者)。次將此化合物予以 Horner-Emmons 反應, 即  
 加第三丁醇鉀 19克於二乙基膦醯乙酸乙酯 36ml 與 THF  
 400ml 溶液, 而在室溫攪拌 30 分後, 加苯丙酮化合物 (  
 21.1克) 與 THF (40ml) 之溶液。在 55~65°C 攪拌 1.5 小  
 時而完成反應後, 倒入飽和氯化銨水中, 得 22.7克  $\alpha$ ,  
 $\beta$ -不飽和酯化合物 (相當於化合物 (19) 中  $R^4$  為乙基,

## 五、發明說明 (79)

R<sup>7</sup> 為第三丁基者)。將此酯在甲醇 300ml 中用 10% Pd-C 0.5 克觸媒還原而加至 1N NaOH 150ml 與甲醇 150 ml 之混液中。在室溫攪拌 2 小時而完成反應後，以 1N 鹽酸作成弱酸性。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後，在短砂膠柱層析，得 17.7 克 3-[對(第三丁氧羰基)苯基]-3-乙基丙酸。將此酸溶在 THF 200ml 而在冰冷下滴加 1M BH<sub>3</sub>/THF 80ml。在室溫攪拌 1 小時而完成反應後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後，在砂膠柱層析(乙酸乙酯/己烷 = 1:1)，得 16.7 克 4-(3-羥基-1-乙基丙基)苯甲酸第三丁酯。將此溶在乙醚 400ml，而在冰冷下加三乙胺 44ml 及甲磺醯氯 9.8ml。攪拌完成反應後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑。將所得之甲磺酸酯溶在丙酮 400ml 而加 NaI 40 克後，加熱回流。反應完成後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在砂膠柱層析(乙醚/己烷 = 1:15)，得 20 克目的物，無色油(55%)。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

0.77 (3H, t, J=7.2Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.58 (9H, s, t-Bu), 1.57 - 1.76 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.01 - 2.24 (2H, m, I-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH-Ar), 2.63 - 3.09 (3H, m, I-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 7.22 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz, ArH),

製備例 8



## 五、發明說明 (80)

4- [ 5- ( N-氰甲基 - N-β - 氰乙烯胺基 ) 戊 - 3-基 ] 苯甲酸 (E)-第三丁酯

[ 化合物 (13) 中 n 為 2, R<sup>2</sup> 為伸苯基, R<sup>3</sup> 為 H, R<sup>4</sup> 為乙基, R<sup>7</sup> 為第三丁基 ]

將 3- ( N-氰甲基 ) 胺基丙烯腈 (7.2克) 以製備例 7 所得 4- ( 3-碘 - 1-乙基丙基 ) 苯甲酸第三丁酯 24.4克仿製備例 3 予以 N-甲基化, 得 17克目的物 (74%)。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

0.78 (3H, t, J=7.2Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 - 1.77 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.59 (9H, s, t-Bu), 1.82 - 2.09 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH-Ar), 2.42 - 2.54 (1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 2.91 - 3.08 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 3.83 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>=CN), 3.93 (1H, d, J=14Hz, N-CH=CH-CN), 6.7 (1H, d, J=14Hz, N-CH=CH-CN), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.97 (2H, d, J=8.4Hz, ArH),

製備例 94- [ 3- ( 3-胺基 - 2-氰基吡咯 - 1-基 ) - 1-乙基丙基 ] 苯甲酸第三丁酯

[ 化合物 (7) 中 n 為 2, R<sup>2</sup> 為伸苯基, R<sup>3</sup> 為 H, R<sup>4</sup> 為乙基, R<sup>7</sup> 為第三丁基 ]

將製備例 8 所得 4- [ 5- [ N-氰甲基 - N-β - 氰乙烯胺基 ] 戊 - 3-基 ] 苯甲酸 (E)-第三丁酯 10克仿製備例 3 經光異構化, 轉變成 4- [ 5- [ N-氰甲基 - N-β - 氰乙烯胺基 ]

## 五、發明說明 (81)

戊-3-基] 苯甲酸 (Z)-第三丁酯。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

0.78 (3H, t, J=7.2Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.58 (9H, s, t-Bu), 1.51 - 1.68 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.86 - 2.19 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH-Ar), 2.53 - 2.62 (1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 3.01 - 3.33 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 3.94 (1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 4.19 (2H, q, 18Hz, N-CH<sub>2</sub>-CN), 6.06 (1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 7.21 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.94 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

所得 Z 異構物經閉環而轉變成目的物 (4.8克, 48%)。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm):

0.74 (3H, t, J=7.2Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.59 (9H, s, t-Bu), 1.56 - 1.77 (2H, m, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.98 - 2.47 (3H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>=CH-Ar), 3.56 - 3.74 (4H, m, NH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-CH-Ar), 5.58 (1H, d, J=3Hz, 吡咯 4-H), 6.34 (1H, d, J=3Hz, 吡咯 5-H), 7.19 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.95 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

• 質譜: FAB-MS m/z: 325 (M<sup>+</sup>)

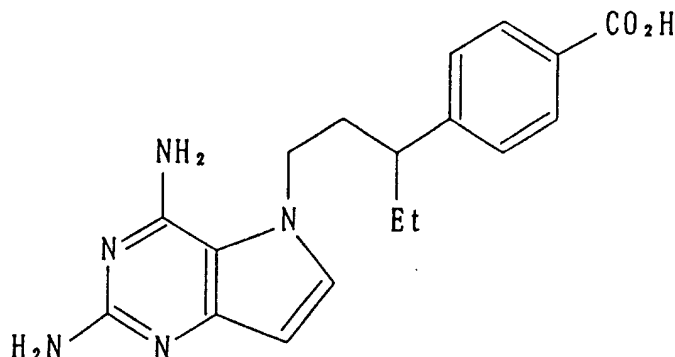
## 例 5

4- [ 2- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) - 1-乙基丙基 ] 苯甲酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (82)



[ 化合物 (2) 中  $n$  為 2,  $R^1$  為  $NH_2$ ,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  為  $H$ ,  $R^4$  為乙基 ]

將製備例 9 所得 4- [ 3- ( 3-胺基-2-氰基吡咯-1-基 ) -1-乙基丙基 ] 苯甲酸第三丁酯 ( 3.4 克, 9.6 mmol ) 仿例 1 經閉環而轉變成 4- [ 2- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) -1-乙基丙基 ] 苯甲酸第三丁酯。將此仿例 2 以酸來水解, 得 1.53 克目的物 ( 47% )。

• NMR ( $CD_3OD + CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):

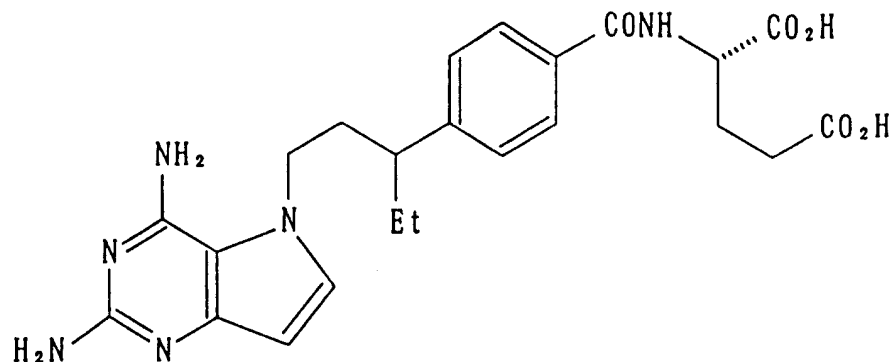
0.76 (3H, t,  $J=7.2Hz$ ,  $-CH_2CH_3$ ), 1.58 - 1.77 (2H, m,  $-CH_2CH_3$ ), 2.09 - 2.48 (3H, m,  $N-CH_2-CH_2-CH-Ar$ ), 4.14 (2H, t,  $J=7Hz$ ,  $N-CH_2=CH_2-CH-Ar$ ), 6.09 (1H, d,  $J=2Hz$ , 7-H), 7.04 (1H, d,  $J=2Hz$ , 6-H), 7.21 - 7.28 (2H, m, ArH), 7.95 - 7.99 (2H, m, ArH)。

## 例 6

N- [ 4- [ 3- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基

## 五、發明說明 (83)

] -1-乙基丙基] 苄醯基] -L-麩胺酸酯



[ 化合物 (1) 中  $n$  為 2,  $R^1$  為  $NH_2$ ,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  為  $H$ ,  $R^4$  為乙基 ]

將例 5 所得 4- [ 2- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) 乙基丙基 ] 苯甲酸 ( 1.53 克, 4.5 mmol ) 仿例 2 與 L-麩胺酸二乙酯鹽酸鹽縮合。所得醯胺化合物之乙酯部分予以水解, 得 1.02 克目的物 ( 48% )。

• NMR ( $CD_3OD + CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):

0.71 (3H, t,  $J=7.2Hz$ ,  $-CH_2CH_3$ ), 1.48 - 1.72 (2H,

m,  $-CH_2CH_3$ ), 2.08 - 2.52 (7H, m,

$N-CH_2-CH_2-CH-Ar$ ,  $-CH_2-CH_2-CO_2H$ ), 4.11 - 4.28 (2H,

m,  $N-CH_2=CH_2-CH-Ar$ ), 4.51 - 4.56 (1H, m,

$-CONH-CH-$ ), 6.01 - 6.03 (1H, m, 7-H), 7.11 - 7.16

(3H, m, 6-H, 12-CH, 16-CH), 7.68 - 7.73 (2H, m,

13-CH, 15-CH)

• 分子式  $C_{23}H_{27}N_6O_5 \cdot Na \cdot H_2O$

• 元素分析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (84)

| 計 算 值 ( % ) | 實 測 值 ( % ) |
|-------------|-------------|
| C 54.33     | C 54.88     |
| H 5.75      | H 6.24      |
| N 16.52     | N 16.00     |

• 質 譜 : FAB-MS  $m/z$  : 469 (M+H)<sup>+</sup>

製 備 例 104- [ 1-亞 甲 基 -3-碘 丙 基 ] 苯 甲 酸 第 三 丁 酯

[ 化 合 物 (32) 中  $R^2$  為 伸 苯 基 ,  $R^3$  為 第 三 丁 基 ; Y 為 I ]

將 對 甲 醯 苯 甲 酸 第 三 丁 酯 (20克 , 97 mmol) 溶 在 乙 醚 300ml , 而 在 冰 冷 下 滴 加 溴 化 乙 烯 基 鎂 (1M THF 溶 液 , 100ml) 。 攪 拌 反 應 完 成 後 , 倒 入 水 中 。 次 以 乙 醚 萃 取 而 蒸 除 溶 劑 後 , 在 矽 膠 柱 層 析 (乙 酸 乙 酯 / 己 烷 = 1 : 4) , 得 22.4克 烯 丙 醇 (相 當 於 化 合 物 (23) 中  $R^2$  為 伸 苯 基 ,  $R^3$  為 第 三 丁 基 者) 。 將 此 醇 溶 在 DMF 150ml , 而 將 咪 唑 16.3克 及 第 三 丁 基 二 甲 基 矽 烷 基 氯 18克 完 全 溶 入 。 在 室 溫 放 置 至 反 應 完 成 後 , 倒 入 水 中 。 次 以 乙 醚 萃 取 而 蒸 除 溶 劑 後 , 在 矽 膠 柱 層 析 (乙 醚 / 己 烷 = 1 : 5) , 得 32克 0-矽 烷 化 物 (相 當 於 化 合 物 (24) 中  $R^2$  為 伸 苯 基 ,  $R^3$  為 第 三 丁 基) 。 將 此 溶 在 THF 150ml , 而 在 冰 冷 下 滴 加 1M  $BH_3$  / THF 之 溶 液 185ml 後 , 滴 加 甲 醇 100ml , 並 在 冰 冷 下 攪 拌 。 次 加 1N NaOH 水 100ml 及 30% 過 氧 化 氫 150 ml , 而 在 室 溫 攪 拌 反 應 後 , 倒 入 飽 和 氯 化 銨 水 中 。 次 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 而 蒸 除 溶 劑 後 , 在 矽 膠 柱 層 析 (乙 酸 乙 酯

## 五、發明說明 (85)

／己烷 = 1：4)，得 25 克 4-〔1-（丁基二甲基矽烷基氧基）-3-羥丙基苯甲酸第三丁酯〕。將此溶在 3，4-二氫-2H-吡喃（150 ml），而加觸媒量對甲苯磺酸吡錠。在室溫放置至反應完成後，倒入水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙醚／己烷 = 1：10），得 30 克被保護二醇化合物（相當於化合物（27）中 R<sup>2</sup> 為伸苯基，R<sup>3</sup> 為第三丁基）。將此二醇溶在 THF（150 ml）而加氯化四丁基銨（1M THF 溶液，100 ml）。在室溫攪拌至反應完成後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙酸乙酯／己烷 = 1：5），得 21 克 4-〔（1-羥基-3-四氫吡喃-2-基氧基）丙基〕苯甲酸第三丁酯。

次將此產物予以 Swern 氧化，即將 DMSO 36ml 滴入草酰二氯 22ml 與二氯甲烷 400ml 之  $-78^{\circ}\text{C}$  溶液後，滴加 4-〔(1-羥基-3-四氫吡喃-2-基氧基)丙基〕苯甲酸第三丁酯 21 克與二氯甲烷 40ml 之  $-78^{\circ}\text{C}$  溶液。攪拌 30 分後，滴加  $-78^{\circ}\text{C}$  三乙胺 104ml。在冰冷下攪拌至反應完成後，倒入水中。次以二氯甲烷萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙酸乙酯／己烷 = 1：5），得 20 克 4-〔(1-氧-3-四氫吡喃-2-基氧基)丙基〕苯甲酸第三丁酯。將此產物予以 Wittig 反應，即將正丁基鋰（2.5M 己烷溶液，96ml）滴入溴化甲基三苯磷 86 克與 THF 500ml 之  $-78^{\circ}\text{C}$  懸浮液中，而在冰冷下攪拌後，滴加 4-〔(1-氧-3-四氫吡喃-

## 五、發明說明 (86)

2-基氧基)丙基]苯甲酸第三丁酯20克與THF 40ml之溶液。在室溫攪拌後，倒入飽和氯化銨水。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析(乙酸乙酯/己烷=1:5)，得外亞甲基化合物(相當於化合物(30)中 $R^2$ 為伸苯基， $R^7$ 為第三丁基)。將此在甲醇200ml以對甲苯磺酸(觸媒量)處理來除去THP基，得8.5克一級醇(相當於化合物(31)中 $R^2$ 為伸苯基， $R^7$ 為第三丁基)。將此醇溶在乙醚200ml，而在冰冷下加三乙胺24ml及甲磺醯氯5.3ml，攪拌至反應完成後，倒入水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑，殘渣就此供下一反應。即將所得甲磺醯酯溶在丙酮350ml而加NaI 16.9克。加熱回流至完成反應後，倒入水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析(乙醚/己烷=1:10)，得11克目的物，無色油(31%)。

• NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm):1.58 (9H, s, t-Bu), 3.08 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,I- $CH_2CH_2$ -), 3.19 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ , I- $CH_2CH_2$ -), 5.22

(1H, brs, 烯系質子), 5.47 (1H, brs,

烯系質子), 7.41 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH),7.96 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH)。製備例 114-[4-[N-氰甲基-N- $\beta$ -氰乙烯胺基]-2-丁烯-3-基]苯甲酸第三丁酯

## 五、發明說明 (87)

[ 化合物 (13) 中  $n$  為 1,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  及  $R^4$  形成亞乙基,  $R^7$  為第三丁基 ]

將 N-氰甲胺基丙烯腈 (5克, 47mmol) 溶在 THF 150ml 與 DMF 30ml 之混液, 而在冰冷下加 60% NaH (1.9克, 47mmol)。在冰冷下滴加製備例 10 所得 4-[1-亞甲基-3-碘丙基] 苯甲酸第三丁酯 (9 克, 25mmol) 與 THF 20ml 之溶液。在同溫攪拌 1 小時後, 倒入飽和氯化銨水中。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯/己烷 = 1:3), 得 4 克目的物 (47%), 此由二種異構物即 Z 及 E 異構物而成。兩者之譜值如下。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):

1.6 (9H, s, t-Bu), 1.67 (3H, d, J=8Hz, 亞乙基-甲基), 3.83 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 4.01 (1H, d, J=15Hz, -N-CH=CH-CN), 4.06 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 5.9 (1H, q, J=8Hz, 亞乙基-H), 6.75 (1H, d, J=15Hz, -N-CH=CH-CN), 7.18 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 8.01 (2H, d, J=8.4Hz, ArH)

1.59 (9H, s, t-Bu), 1.99 (3H, d, J=9Hz, 亞乙基-甲基), 3.75 (2H, s, -N-CH<sub>2</sub>-), 4.12 (1H, d, J=15Hz, N-CH=CH-CN), 4.28 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-), 6.29 (1H, q, J=9Hz, 亞乙基-H), 6.86 (1H, d, J=15Hz, -N-CH=CH-CN), 7.28 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.96 (2H, d, J=8.4Hz, ArH),

• 質譜: FAB-MS m/z: 338 (M+H)<sup>+</sup>



## 五、發明說明 (88)

## 製備例 12

4- [ 2- ( 3-胺基-2-氰基吡咯-1-基 ) -1-亞乙基乙基 ]

## 苯甲酸第三丁酯

[ 化合物 (7) 中  $n$  為 1,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  及  $R^4$  形成亞乙基,  $R^7$  為第三丁基 ]

將製備例 11 所得之 4- [ 4- [ N-氰甲基-N- $\beta$ -氰乙烯胺基 ] -2-丁烯-3-基 ] 苯甲酸第三丁酯 4 克溶在乙醚 500 ml, 而在室溫有苯乙酮 2 ml 之存在下以高壓水銀燈照射。蒸除溶劑後, 在矽膠柱層析 (乙醚 / 己烷 = 2 : 1), 單離 2 異構物, 此以 LDA 仿製備例 3 處理, 經閉環而得 1.2 克目的物 (30%)。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):

1.58 (9H, s, t-Bu), 1.58 (3H  $\times$  2/3, d, J=9Hz,

亞乙基-甲基), 1.99 (3H  $\times$  1/3, d, J=9Hz,

亞乙基-甲基), 4.63 (2H  $\times$  2/3, s, >N-CH<sub>2</sub>=), 4.91

(2H  $\times$  1/3, s, >N-CH<sub>2</sub>=), 5.49 (1H  $\times$  1/3, d, J=3Hz,

吡咯 4-H), 5.53 (1H  $\times$  2/3, d, J=3Hz,

吡咯 4-H), 5.78 (1H  $\times$  2/3, q, J=9Hz,

亞乙基-H), 6.19 (1H  $\times$  1/3, q, J=9Hz,

亞乙基-H), 6.35 (1H  $\times$  2/3, d, J=3Hz,

吡咯 5-H), 6.38 (1H  $\times$  1/3, d, J=3Hz,

吡咯 5-H), 7.08 (2H  $\times$  2/3, d, J=8.4Hz, ArH),

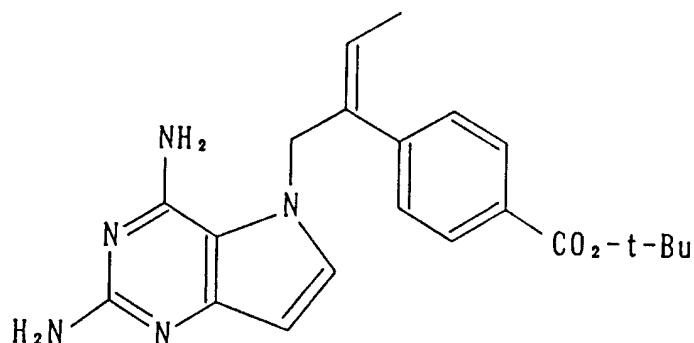
7.87 (2H  $\times$  1/3, d, J=8.4 Hz, ArH), 7.92

(2H  $\times$  2/3, d, J=8.4Hz, ArH)

## 五、發明說明 (89)

例 7

4 - [ 2 - ( 2 , 4 - 二 胺 基 吡 咯 駢 [ 3 , 2 - d ] 嘧 啶 - 5 - 基 ) - 1 - 亞 乙 基 乙 基 ] 苯 甲 酸 第 三 丁 酯

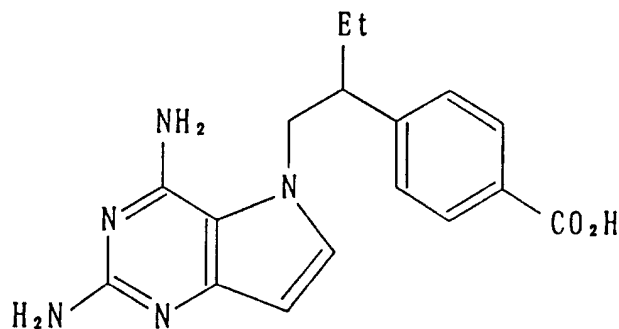


[ 化 合 物 (6) 中  $n$  為 1 ,  $R^1$  為  $NH_2$  ,  $R^2$  為 伸 苯 基 ,  $R^3$  及  $R^4$  形 成 亞 乙 基 ,  $R^7$  為 第 三 丁 基 ]

將 製 備 例 12 所 得 4 - [ 2 - ( 3 - 胺 基 - 2 - 氟 基 吡 咯 - 1 - 基 ) - 1 - 亞 乙 基 乙 基 ] 苯 甲 酸 第 三 丁 酯 ( 1.2 克 , 3.6 mmol ) 仿 例 1 處 理 , 經 閉 環 而 得 0.71 克 目 的 物 ( 52 % ) 。

例 8

4 - [ 2 - ( 2 , 4 - 二 胺 基 吡 咯 駢 [ 3 , 2 - d ] 嘧 啶 - 5 - 基 ) - 1 - 乙 基 乙 基 ] 苯 甲 酸



## 五、發明說明 (90)

[ 化合物 (2) 中  $n$  為 1,  $R^1$  為  $NH_2$ ,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  為 H,  $R^4$  為乙基 ]

將例 7 所得 4- [ 2- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) -1-亞乙基乙基 ] 苯甲酸第三丁酯在乙酸 15 ml 及甲醇 150 ml 之混液中用 10% Pd-C 0.2 克觸媒還原後, 加至 1N 鹽酸 50 ml 及 1, 4-二噁烷 50 ml 之混液中。在 90 °C 攪拌 1 小時以完成反應後, 濃縮而在矽膠柱層析 ( 乙酸 / 甲醇 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 : 5 ), 得 0.5 克目的物 ( 83 % )。

• NMR ( $CD_3OD + CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):

0.78 (3H, t,  $J=7.2Hz$ ,  $-CH_2CH_3$ ), 1.64 - 2.18 (2H, m,  $-CH_2=CH_3$ ), 2.96 - 3.02 (1H, m,  $-N-CH_2CH-Ar$ ), 4.31 - 4.72 (2H, m,  $-N-CH_2=CH-Ar$ ), 5.98 (1H, d,  $J=3Hz$ , 7-H), 6.96 (1H, d,  $J=3Hz$ , 6-H), 7.02 - 7.18 (2H, m, ArH), 7.82 - 7.94 (2H, m, ArH)

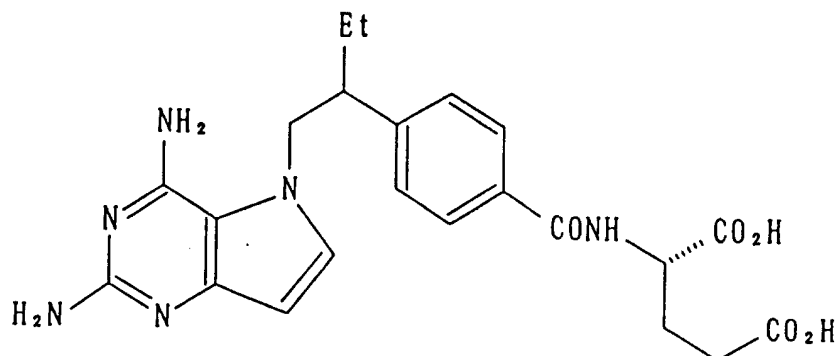
例 9

N- [ 4- [ 2- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) -1-乙基乙基 ] -L-麩胺酸酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (91)



[ 化合物 (1) 中  $n$  為 1,  $R^1$  為  $NH_2$ ,  $R^2$  為伸苯基,  $R^3$  為  $H$ ,  $R^4$  為乙基 ]

將例 8 所得 4- [ 2- (2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基) -1-乙基乙基 ] 苯甲酸 (0.5 克, 1.6 mmol) 仿例 2 與 L-麩胺酸二乙酯鹽酸鹽縮合後, 縮合物之乙酯部分水解而得目的物。經矽膠柱層析, 所得固體以乙醇及少量甲醇洗淨, 得 170 mg 純品, 淡黃色粉末 (24%)。

• 分子式  $C_{22}H_{26}N_6O_5 \cdot 2H_2O$

• NMR ( $CD_3OD + CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):

0.71 (3H, t,  $J=7.2Hz$ ,  $CH_2CH_3$ ), 1.62 - 2.22 (6H, m,  $CH_2=CH_3$ ,  $=CH_2CH_2CO_2H$ ), 2.91 - 2.98 (1H, m,  $N-CH_2-CH-Ar$ ), 4.19 - 4.45 (2H, m,  $N-CH_2=CH-Ar$ ), 4.58 - 4.63 (1H, m,  $-CONHCH-$ ), 5.91 (1H, d,  $J=3Hz$ , 7H), 6.96 (1H, d,  $J=3Hz$ , 6H), 7.23 - 7.27 (2H, m,  $ArH$ ), 7.76 - 7.81 (2H, m,  $ArH$ )

• 質譜: FAB-MS  $m/z$ : 499 ( $C_{22}H_{24}N_6O_5Na_2 + H$ )<sup>+</sup>

製備例 13    5-甲醯基-2-嘧吩羧酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (92)

[ 化合物 (18) 中  $R^2$  為伸噻吩基， $R^4$  為 H， $R^7$  為第三丁基 ]

將 1.7M 第三丁基鋰 / 戊烷 (8.0ml, 13.6mmol) 在氮氣中滴入 2-噻吩羧酸第三丁酯 (1.84克, 10mmol)，N, N, N', N'-四甲基乙二胺 (1.74克, 15mmol) 與無水四氫呋喃之溶液中，並在乾冰-丙酮冷卻下攪拌。攪拌約 50 分後，漸漸滴加無水二甲基甲醯胺 15ml 來反應。昇至室溫而攪拌 40 分後，倒入乙醚 / 0.3N 鹽酸 (2:1) 混液 300ml 中而攪拌之。分取有機層而以磷酸鹽緩衝液 (pH 7) 及食鹽水洗濯後，脫水及蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (正己烷 / 乙酸乙酯 = 8:1)，得 1.7 克目的物。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):

1.59 (9H, s), 7.70 (1H, d, J=4.0Hz), 7.75 (1H, d, J=4.0Hz), 9.95 (1H, s),

• IR (淨)  $\nu$ :

2981, 1713, 1682 cm<sup>-1</sup>

製備例 145- (2-乙氧羰基-E-乙烯基) -2-噻吩羧酸第三丁酯

[ 化合物 (19) 中  $R^2$  為伸噻吩基， $R^4$  為 H， $R^7$  為第三丁基 ]

將 NaH (min 60% 石蠟分散液, 1.88克, 約 47 mmol) 在氮氣流中以無水己烷洗濯而分散於無水四氫呋喃。在冰冷下攪拌後，漸漸滴加二乙磷醯乙酸乙酯 (10.53克

## 五、發明說明 (93)

， 47 mmol) 與無水四氫呋喃之溶液。在室溫攪拌 15 分後，漸漸滴加 5-甲醯基-2-噻吩羧酸第三丁酯 (6.65 克，31.3 mmol) (製備例 13 之產物) 與無水四氫呋喃之溶液。在室溫攪拌 30 分後，以乙醚稀釋，而以稀鹼，稀鹽酸及食鹽水洗濯，脫水，真空蒸乾，在矽膠柱層析 (正己烷 / 乙酸乙酯 = 8 : 1)，得 7.58 克目的物。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

1.33 (3H, t, J=7.2Hz), 1.57 (9H, s), 4.25 (2H, q, J=7.2Hz), 6.33 (1H, d, J=15.6Hz), 7.18 (1H, d, J=4.0Hz), 7.61 (1H, d, J=4.0Hz), 7.70 (1H, d, J=15.6Hz) .

• IR (淨)  $\nu$ :

2980, 1713, 1706, 1630, 969 cm<sup>-1</sup>

製備例 155-(2-乙氧羰乙基)-2-噻吩羧酸第三丁酯

將製備例 14 所得 5-(2-乙氧羰基-E-乙基)-2-噻吩羧酸第三丁酯 (7.58 克, 26.8 mmol) 在室溫乙醇中以 10 % Pd-C (1.05 克) 觸媒還原。反應完成後，濾除觸媒，濃縮而真空蒸乾，得 7.6 克目的物。

• NMR (淨)  $\delta$  (ppm):

1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.56 (9H, s), 2.68 (2H, t, J=7.6Hz), 3.15 (2H, t, d, J=7Hz, 0.8Hz), 4.15 (2H, q, J=7.2Hz), 6.79 (1H, dt, J=3.6Hz, 0.8Hz), 7.54 (1H, d, J=3.6Hz),

## 五、發明說明 (94)

製備例 165- ( 3-羥丙基 ) -2-噻吩羧酸第三丁酯

[ 化合物 (21) 中  $R^2$  為伸噻吩基,  $R^4$  為 H,  $R^7$  為第三丁基 ]

將製備例 15 所得 5- ( 2-乙氧羰乙基 ) -2-噻吩羧酸第三丁酯 ( 7.6 克, 26.8 mmol ) 在室溫乙醇 / 1N NaOH 混液中部分水解, 得 6.1 克 3- ( 5-第三丁氧羰基噻吩-2-基 ) 丙酸。將此酸溶在無水四氫呋喃, 而在冰冷下以約 30 分滴至預先由硼氫化鈉 ( 3.37 克, 89 ml ) 及三氟硼烷-乙醚錯合物 ( 16.8 克, 119 mmol ) 製備之硼烷 / 四氫呋喃溶液。攪拌 30 分後, 漸漸滴加甲醇, 俟不再冒氫氣後, 過濾而蒸乾。於殘渣加甲醇, 共沸蒸除硼化合物。將殘渣溶在乙醚而以稀鹽酸及食鹽水洗濯後, 脫水而蒸除溶劑, 真空蒸乾, 得 6.0 克目的物。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):

1.56 (9H, s), 1.94 (2H, tt, J=7.6Hz, 6.4Hz), 2.93 (2H, td, J=7.6Hz, 0.8Hz), 3.70 (2H, t, J=6.4Hz), 6.78 (1H, dt, J=3.6Hz, 0.8Hz), 7.54 (1H, d, J=3.6Hz)

• IR ( 淨 )  $\nu$ :

3200 ~ 3700, 2978, 2935, 1703 cm<sup>-1</sup>

製備例 175- ( 3-溴丙基 ) -2-噻吩羧酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (95)

[ 化合物 (12a) 中  $R^2$  為伸噻吩基， $R^4$  為 H， $R^7$  為第三丁基，Y 為 Br ]

將製備例 16 所得 5- ( 3-經丙基 ) -2-噻吩羧酸第三丁酯 ( 6.0 克，23.9 mmol ) 仿製備例 2 處理，得 6.2 克目的物。

• NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

1.56 (9H, s), 2.21 (2H, tt,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $6.4\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, td,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 3.42 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.81 (1H, dt,  $J=3.6\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ )

製備例 18

5- [ 3- ( 3-胺基 -2-氰基吡咯 -1-基 ) 丙基 ] -2-噻吩羧酸第三丁酯

[ 化合物 (7) 中  $n=2$ ， $R^2$  = 伸噻吩基， $R^3$  =  $R^4$  = H， $R^7$  = 第三丁基 ]

仿製備例 3，惟以 3- ( N-氰甲基 ) 胺基丙烯腈 2.8 克及 5- ( 3-溴丙基 ) -2-噻吩羧酸第三丁酯 [ 化合物 (12) 中  $n=2$ ， $R^2$  = 伸噻吩基， $R^3$  =  $R^4$  = H， $R^7$  = 第三丁基 ] 為原料，得 6 克 (70%) (E)-5- [ 3- ( N-氰甲基 -N- $\beta$ -氰乙烯胺基 ) 丙基 ] -2-噻吩羧酸第三丁酯。

• NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):

1.57 (9H, s, t-Bu), 1.98-2.07 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 2.88 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ , N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),



## 五、發明說明 (96)

3.27(2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 3.96(2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CN),

4.06(1H, d, J=18Hz, N-CH=CH-CN), 6.79(1H, d, J=3.6Hz, ArH),

6.83(1H, d, J=18Hz, N-CH=CH-CN), 7.56(1H, d, J=3.6Hz, ArH)

所得 E 異構物仿製備例 3 照射，得 2.8 克 (47%) Z-5-[3-(N-氰甲基-N-β-氰乙烯胺基)丙基]-2-噻吩羧酸第三丁酯 [化合物 (14)]

• NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1.56(9H, s, t-Bu), 2.04-2.13(2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),

2.92(2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),

3.44(2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 4.01(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN),

4.28(2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CN), 6.22(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN),

6.79(1H, d, J=3.6Hz, ArH), 7.54(1H, d, J=3.6Hz, ArH)

將此 Z 異構物 (41) 2.8 克仿製備例 3 以 LDA 閉環，得 2.4 克 (86%) 目的物。

• NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1.56(9H, s, t-Bu), 2.16(2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),

2.79(2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),

3.9(2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 5.64(1H, d, J=2.8Hz, 吡咯 4-H),

6.52(1H, d, J=2.8Hz, 吡咯 5-H), 6.77(2H, d, J=3.6Hz, ArH),

7.55(1H, d, J=3.6Hz, ArH)

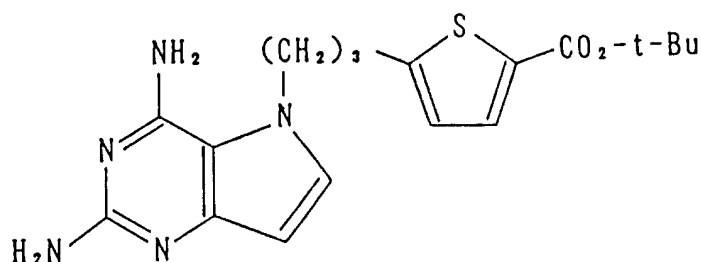
## 例 10

5-[3-(2,4-二胺基吡咯駢[3,2-d]噻啶-5-基)丙基]-2-噻吩羧酸第三丁酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (97)



[ 化合物 (6) 中  $n=2$ ,  $R^1 = NH_2$ ,  $R^2 =$  伸噻吩基,  $R^3 = R^4 = H$ ,  $R^7 =$  第三丁基 ]

將製備例 18 所得 5- [ 3- ( 3-胺基-2-氨基吡咯-1-基 ) 丙基 ] -2-噻吩羧酸第三丁酯 (7) 2.4 克仿例 1 予以閉環, 經形成吡咯駢嘧啶環得 2.1 克 (78%) 目的物。

• NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) :

- 1.54 (9H, s, t-Bu), 2.13-2.21 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),
- 2.81 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),
- 4.37 (2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 6.18 (1H, d, J=3Hz, 7-H),
- 6.81 (1H, d, J=3.8Hz, ArH), 7.34 (1H, d, J=3Hz, 6-H),
- 7.5 (1H, d, J=3.8Hz, ArH)

例 11

N- [ 5- [ 3- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) 丙基 ] 噻吩甲酯基 ] -L-麩胺酸酯

[ 化合物 (7) 中  $n=2$ ,  $R^2 =$  伸噻吩基,  $R^3 = R^4 = H$  ]

仿例 2, 將 5- [ 3- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) 丙基 ] -2-噻吩羧酸第三丁酯 [ 例 10 所得之化合物 (6) ] 水解, 用 DPPA 與麩胺酸二乙酯縮合後, 以鹼

## 五、發明說明 (98)

水解，得 0.95 克 (38%) 目的物，淡黃色結晶物質。

• 分子式： $C_{19}H_{22}N_6O_5S$

• 質譜：FAB-MS  $m/z$ ：447 ( $M+H^+$ )

NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm)：

1.84-2.03(4H, m,  $N-CH_2-CH_2-CH_2-Ar$ ,  $NHCH-CH_2-CH_2-CO_2H$ ),

2.24-2.28(2H, m,  $NHCH-CH_2-CH_2-CO_2H$ ),

2.68(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $N-CH_2-CH_2-CH_2-Ar$ ),

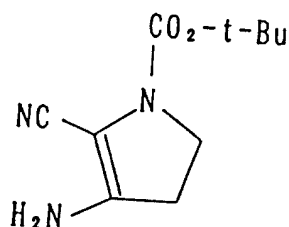
4.21-4.33(3H, m,  $-CONHCH-$ ,  $N-CH_2-CH_2-CH_2-Ar$ ), 5.98(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 7-H),

6.67-6.83(2H, brd,  $NH_2$ ), 6.81(1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ , ArH),

7.07-7.15(2H, brd,  $NH_2$ ), 7.32((1H, dd,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1, 2Hz, 6-H),

7.61(1H, d,  $J=3.8\text{Hz}$ , ArH), 8.27(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-CONH-$ )

## 製備例 19

1-第三丁氧羰基-3-胺基-2-氰基- $\Delta^2$ -吡咯啉

將 N-氰甲基- $\beta$ -丙胺酸乙酯 (36 克, 0.23 莫耳) 溶在二氯甲烷 (200 ml), 而加三乙胺 48 ml 及二碳酸二第三丁酯 55 克。在室溫攪拌至反應完成後, 倒入水中。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯/己烷 = 1:3), 得 22.7 克 N-第三丁氧羰基-N-氰甲基- $\beta$ -丙胺酸乙酯。次將此酯閉環, 即將此酯 22.7 克溶在甲

## 五、發明說明 (99)

苯 100ml，而在冰冷下滴入第三丁醇鉀 9.9克 / 甲苯 400 ml 混液。在冰冷下攪拌至反應完成後，倒入 pH 7.1 之磷酸鹽緩衝液，而作成弱酸性。次以氯仿萃取而蒸除溶劑，殘渣供下一製程。即殘渣溶在乙醇 300ml 而加  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$  11.3 克，加熱回流至反應完成後，濃縮而加飽和氯化銨水。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙酸乙酯 / 己烷 = 1 : 2），得 4.5 克 (9.6%) 目的物。

\* 參考文獻：Henry Rapoport et al., J. Am. Chem. Soc., 86, 5293 (1964)

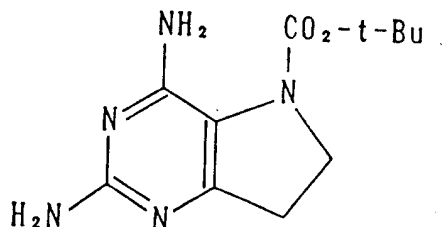
• NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm);

1.51 (9H, s, t-Bu), 2.73 (2H, t,  $J=7.4$  Hz, 吡咯啉 4-H), 3.77 (2H, t,  $J=7.4$  Hz, 吡咯啉 5-H), 4.28 (2H, brs,  $\text{NH}_2$ ).

製備例 20

5-第三丁氧羰基-2, 4-二胺基-6, 7-二氫吡咯啉 [3, 2-d] 嘧啶

[5-第三丁氧羰基-2, 4-二胺基- $\Delta^2$ -吡咯啉 [3, 2-d] 嘧啶]



## 五、發明說明 (100)

次為閉環反應。將製備例 19 所得之 1-第三丁氧羰基-3-胺基-2-氟基- $\Delta^3$ -吡咯啉 2 克溶在第三丁醇 30 ml，而加胍碳酸鹽 5.2 克，在不銹鋼筒密封下加熱 145°C 24 小時後，濃縮而在矽膠柱層析（乙酸乙酯／甲醇／乙酸 = 20 : 1 : 1），得 1.2 克（50%）目的物，結晶物質。

• NMR ( $CD_3OD$ )  $\delta$  (ppm) :

1.53 (9H, s, t-Bu), 2.91 (2H, t,  $J=8.4$  Hz, 7-H), 3.94 (2H, t,  $J=8.4$  Hz, 6-H).

## 例 12

N-[4-[3-(2,4-二胺基-6,7-二氫吡咯駢[3,2-d]嘧啶-5-基)丙基]苯甲酸第三丁酯

[N-[4-[3-(2,4-二胺基- $\Delta^2$ -吡咯啉[3,2-d]嘧啶-5-基)丙基]苯甲酸第三丁酯]

將製備例 20 所得之 5-第三丁氧羰基-2,4-二胺基-6,7-二氫吡咯駢[3,2-d]嘧啶 0.7 克以 1N HCl/AcOH 20 ml 處理後，蒸除溶劑。殘渣充分乾燥而溶在 DMF 15 ml，而加乙酸鈉 0.69 克及 4-(3-碘丙基)苯甲酸第三丁酯（0.96 克，製備例 2 製得），在室溫攪拌 24 小時以完成反應後，蒸除溶劑，而在矽膠柱層析（乙酸乙酯／甲醇／乙酸 = 10 : 1 : 1），得 0.83 克（79%）目的物。

• NMR (DMSO)  $\delta$  (ppm) :

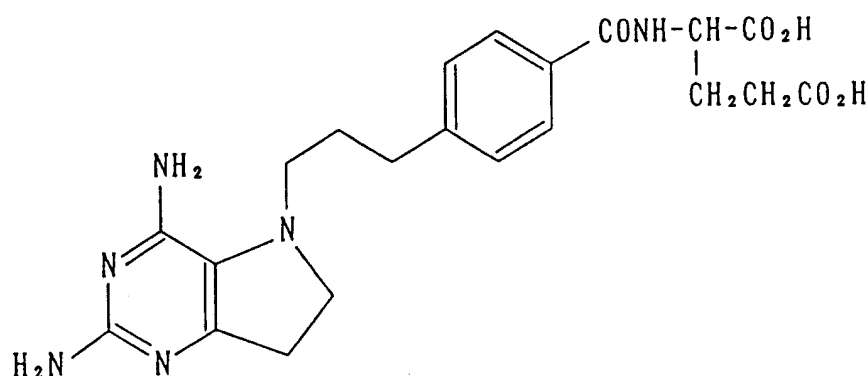
1.47 (9H, s, t-Bu), 1.81-1.93 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),  
2.62 (2H, t,  $J=7.6$  Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 2.67 (2H, t,  $J=8.4$  Hz, 7-H),  
2.77 (2H, t,  $J=7.6$  Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar), 3.17 (2H, t,  $J=8.4$  Hz, 6-H),  
7.27 (2H, d,  $J=8$  Hz, ArH), 7.76 (1H, d,  $J=8$  Hz, ArH)

## 五、發明說明 (101)

## 例 13

N - [ 4 - [ 3 - ( 2, 4 - 二 胺 基 - 6, 7 - 二 氫 吡 咯 駢 [ 3, 2 - d ]  
嘧 啶 - 5 - 基 ) 丙 基 ] - L - 麩 胺 酸 酯

[ N - [ 4 - [ 3 - ( 2, 4 - 二 胺 基 -  $\Delta^2$  吡 咯 唞 駢 [ 3, 2 - d ] 嘧  
 啶 - 5 - 基 ) 丙 基 ] - L - 麩 胺 酸 酯 ]



仿例 2，將例 12 所得 N - [ 4 - [ 3 - ( 2, 4 - 二 胺 基 - 6, 7  
 - 二 氫 吡 咯 駢 [ 3, 2 - d ] 嘧 啶 - 5 - 基 ) 丙 基 ] 苯 甲 酸 第 三 丁  
 酯 0.2 克 水 解，用 DPPA 與 L - 麩 胺 酸 二 乙 酯 縮 合 後，以 鹼  
 來 水 解，得 50 mg ( 22% ) 目 的 物，結 晶 物 質。

• 分子式： $C_{21}H_{26}N_6O_5$

• MS: FAB-MS m/z: 443 ( $M+H^+$ )

• NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  (ppm) :

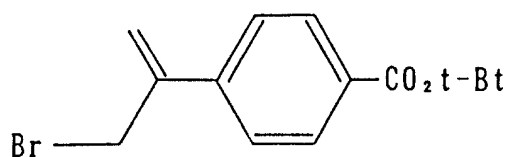
1.74-1.88(2H, m), 2.62-2.68(2H, m), 2.78-2.93(4H, m), 3.31-3.47(2H, m),

4.24-4.29(1H, m), 7.26(2H, d, J=8Hz), 7.67(2H, d, J=8Hz)

## 製 備 例 21

4 - [ 2 - 溴 - 1 - 亞 甲 基 乙 基 ] 苯 甲 酸 第 三 丁 酯

## 五、發明說明 (102)



將 1.6M 正丁基鋰 / 己烷溶液 136ml 滴入溴化甲基三苯磷 78 克與 THF 400ml 之  $-78^{\circ}\text{C}$  懸浮液。在冰冷下攪拌後，滴加對甲醯苯甲酸第三丁酯 (30 克，145mmol) 與 THF 100ml 之溶液。在冰冷下攪拌後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析 (乙醚 / 己烷 = 1:15)，得苯乙烯化合物 23 克。將此溶在丙酮 300ml，而在室溫攪拌下加  $\text{OsO}_4$  / 第三丁醇之溶液 (5mg/ml，30ml) 及 4-甲基嗎啉 N-氧化物 (50% 水溶液，75ml)。在室溫攪拌至完成反應後，倒入水中。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析 (乙酸乙酯 / 己烷 = 1:2)，得 25 克二醇化合物。將此溶在二氯甲烷 500ml，而加三苯甲基氯 88 克，4-二甲胺基吡啶 12.8 克及三乙胺 44ml。在室溫攪拌至反應完成後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析 (乙酸乙酯 / 己烷 = 1:10)，得 35 克僅一級醇被保護之目的物。將此予以 Swern 氧化。將 DMSO 40ml 滴入草醯氯 20ml 與二氯甲烷 500ml 之  $-78^{\circ}\text{C}$  溶液，而在  $-78^{\circ}\text{C}$  滴加 4-〔(1-羥基-2-三苯甲氧基)乙基〕苯甲酸第三丁酯 35 克與二氯甲烷 50ml 之溶液，攪拌 30 分後，在  $-78^{\circ}\text{C}$  滴加三乙胺 94ml。在冰冷下攪拌至反應完成後，倒入水中。次以

## 五、發明說明 (103)

二氯甲烷萃取而蒸除溶劑後，至矽膠柱層析（乙酸乙酯／己烷 = 1:12），得氧基化合物 34 克。將此予以 Wittig 反應。將 2.5M 正丁基鋰／己烷溶液 57ml 滴入溴化甲基三苯磷 51 克與 THF 300ml 之  $-78^{\circ}\text{C}$  懸浮液中。在冰冷下攪拌後，滴加 4-〔（1-氧-2-三苯甲氧基）乙基〕苯甲酸第三丁酯 34 克與 THF 100ml 之溶液。在室溫攪拌後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙酸乙酯／己烷 = 1:15），得外亞甲基化合物。將此在甲醇／乙酸乙酯（120ml/80ml）混液中以觸媒量對甲苯磺酸處理以去除三苯甲基，得 4-〔（2-羥基-1-亞甲基）乙基〕苯甲酸酯 7.5 克。將此溶在乙醚 200ml，而在冰冷下加三乙胺 23ml 及甲磺醯氯 5.6ml。攪拌至反應完成後，倒入水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑。殘渣就此供下一反應。將所得甲磺醯基化合物溶在丙酮 300ml 而加溴化鋰 14 克。加熱回流至反應完成後，倒入水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙醚／己烷 = 1:10），得 8.8 克（20%）目的物，淡黃色油。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

1.59 (9H, s, t-Bu), 4.19 (2H, s,  $\text{BrCH}_2\text{-C-Ar}$ ), 5.57

(1H, brs, 烯系質子), 5.63 (1H, brs,

烯系質子)

製備例 22



## 五、發明說明 (104)

4- [ 2- ( 3-胺基-2-氰基吡咯-1-基 ) -1-亞甲基乙基 ]

苯甲酸第三丁酯

[ 化合物 (7) 中  $n=1$ ,  $R^2 =$  伸苯基,  $R^3 - R^4$  為亞甲基,  $R^7$  為第三丁基 ]

仿製備例 3, 惟以 N-氰甲胺基丙烯腈 (3.2克, 30 mmol) 及製備例 21 所得 4- [ 2-溴-1-亞甲基乙基 ] 苯甲酸第三丁酯 (8.8克, 30 mmol) 為原料, 得 7.5 克 (77%) 目的物, 即 4- [ 3- [ N-氰甲基-N-β-氰乙烯胺基 ] -1-丙烯-2-基 ] 苯甲酸 (E)-第三丁酯 [ 化合物 (13):  $n=1$ ,  $R^2 =$  伸苯基,  $R^3 - R^4 =$  亞甲基,  $R^7 =$  第三丁基 ]。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.59 (9H, s, t-Bu), 3.99 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CN), 4.15

(1H, d, J=15Hz, -N-CH=CH-CN), 4.24 (2H, brs,

N-CH<sub>2</sub>-C-Ar), 5.41 (1H, brs, 烯系質子), 5.71

(1H, brs, 烯系質子), 6.92 (1H, d, J=15Hz,

-N-CH=CH-CN), 7.38 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.99 (2H,

d, J=8Hz, ArH).

將所得 E 異構物仿製備例 3 照射, 得 3 克 (40%) 4- [ 3- [ N-氰甲基-N-β-氰乙烯胺基 ] -1-丙烯-2-基 ] 苯甲酸 Z-第三丁酯 [ 化合物 (14) ]。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.59 (9H, s, t-Bu), 4.06 (1H, d, J=10Hz,

-N-CH=CH-CN), 4.27 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CN), 4.46 (2H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (105)

brs, N- $\overset{|}{\text{CH}_2}$ -C-Ar), 5.43 (1H, brs, 烯系質子),  
5.7 (1H, brs, 烯系質子), 6.29 (1H, d,  
J=10Hz, -N- $\overset{|}{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CN}$ ), 7.41 (2H, d, J=8Hz, ArH),  
7.8 (2H, d, J=8Hz, ArH).

將所得 Z 異構物 [化合物 (14)] 3 克用 LDA 仿製備例 3 予以閉環, 得 0.8 克 (27%) 目的物。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.59 (9H, s, t-Bu), 3.63 (2H, brs,  $\text{NH}_2$ ), 4.83 (2H,  
brs, N- $\overset{|}{\text{CH}_2}$ -C-Ar), 5.11 (1H, brs, 烯系質子),  
5.57 (1H, brs, 烯系質子), 5.61 (1H, d,  
J=2.8Hz, 吡咯 4-H), 6.52 (1H, d, J=2.8Hz,  
吡咯 5-H), 7.38 (2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.96  
(2H, d, J=8.4Hz, ArH).

## 例 14

4- [ 2- ( 2, 4-二胺基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶 - 5-基 ) - 1-  
亞甲基乙基 ] 苯甲酸第三丁酯

[ 化合物 (6) :  $n=1$ ,  $\text{R}^2 =$  伸苯基,  $\text{R}^3 - \text{R}^4 =$  亞甲基,  
 $\text{R}^7 =$  第三丁基 ]

將製備例 22 所得化合物 (7) 0.8 克仿例 1 予以閉環, 經  
形成吡咯駢嘧啶環而得 0.8 克 (59%) 目的物。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$ (ppm):

1.57 (9H, s, t-Bu), 5.42 (2H, brs, N- $\overset{|}{\text{CH}_2}$ -C-Ar),  
5.47 (1H, brs, 烯系質子), 5.62 (1H, brs,

202451

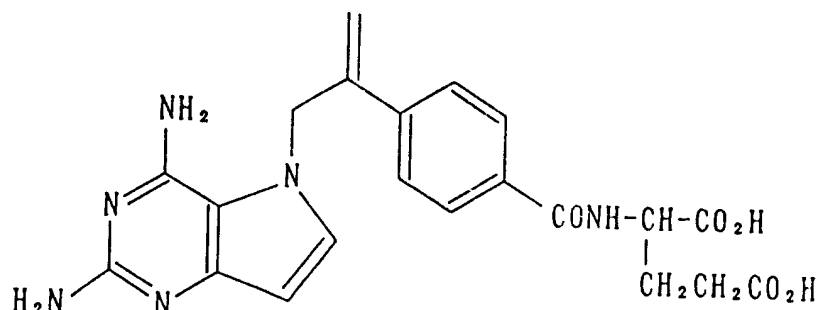
A 6  
B 6

## 五、發明說明 (106)

烯系質子), 6.18 (1H, d, J=2.8Hz, 7-H),  
7.39 (1H, d, J=2.8Hz, 6-H), 7.53 (2H, d, J=8.4Hz,  
ArH), 7.91 (2H, d, J=8.4Hz, ArH).

## 例 15

N - [ 4 - [ 2 - ( 2, 4 - 二氨基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶 - 5 - 基 )  
- 1 - 亞甲基乙基 ] 苄醯基 ] - L - 麩胺酸酯



[ 化合物 (1) :  $n=1$ ,  $R^2$  = 伸苯基,  $R^3 - R^4$  = 亞甲基 ]

仿例 2, 將例 14 所得化合物 (6) 0.8 克水解, 而用 DPPA 與 L-麩胺酸二乙酯縮合, 以鹼水解, 得 0.23 克 (23%) 目的物, 結晶狀物質。

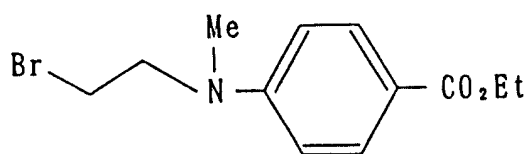
- 分子式:  $C_{21}H_{22}N_6O_5$
- MS: FAB-MS  $m/z$ : 439 ( $M+H^+$ )
- $^1H$ -NMR (DMSO- $D_2O$ )  $\delta$  (ppm):  
1.86 - 2.23 (4H, m,  $-CONHCHCH_2CH_2-CO_2H$ ),  
4.17 - 4.22 (1H, m,  $-CONHCH-$ ), 5.33 (2H, brs,  $N-CH_2-C-Ar$ ), 5.43 - 5.51 (2H, m, 烯系

## 五、發明說明 (107)

質子), 5.96 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 7-H), 7.25 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 6-H), 7.56 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 7.81 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH).

## 製備例 23

## 4-N-(2-溴乙基) 甲胺基苯甲酸乙酯



將 4-胺基苯甲酸乙酯 20 克溶在 DMF 200ml, 而加二異丙基乙胺 32ml 及溴乙酸乙酯 16ml。在 70°C 攪拌至反應完成後, 倒入飽和氯化銨水中。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯 / 己烷 = 1 : 3), 得 25 克酯。將此酯溶在 THF 200ml / DMF 40ml, 而在冰冷攪拌下加 60% NaH 4.56 克。加甲基碘 8.8ml 而在室溫攪拌至反應完成後, 倒入飽和氯化銨水中。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯 / 己烷 = 1 : 3), 得 15 克 N-甲基化合物。將此溶在 THF 85ml 而加 1N NaOH 85ml。在室溫攪拌 2 小時至反應完成後, 以 1N 鹽酸中和而以乙酸乙酯萃取。所得單羧酸充分乾燥而溶在 THF 100ml 後, 在冰冷攪拌下滴入 1M  $\text{BH}_3$  / THF 溶液 85ml。在室溫攪拌 5 小時至反應完成後, 倒入氯化銨水中。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後, 在矽膠柱層析 (乙

## 五、發明說明 (108)

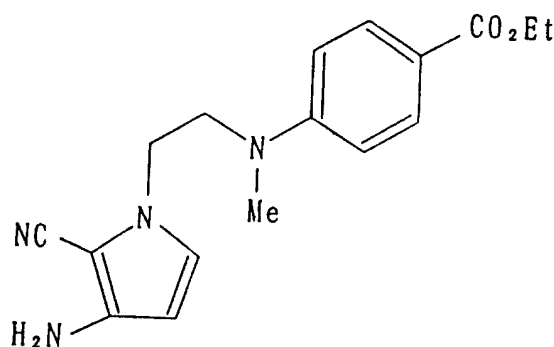
酸乙酯 / 己烷 = 1 : 1) , 得 11 克一級醇。將此醇仿製備例 2 轉變為甲磺醯基衍生物, 而以溴化鋰處理, 得 9 克目的物。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1. 36(3H, t, -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3. 07(3H, s, -N-Me),  
3. 46(2H, t, J=7. 6Hz, Br-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3. 79(2H, t, J=7. 6Hz, Br-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N),  
4. 32(2H, q, -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6. 65(2H, d, J=9. 2Hz, ArH),  
7. 92(2H, d, J=9. 2Hz, ArH)

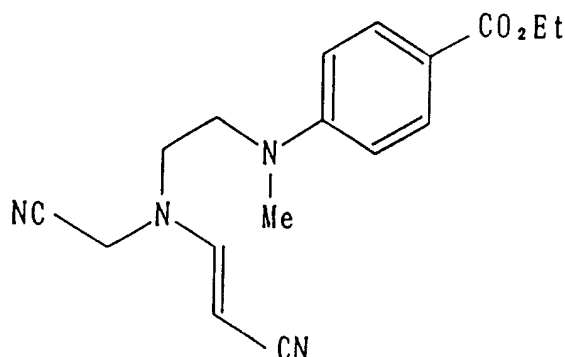
製備例 24

4-N-[2-(3-胺基-2-氰基吡咯-1-基)乙基]甲胺基苯甲酸乙酯



從 3-(N-氰甲基)胺基丙烯腈 0.8 克及製備例 23 所得 4-N-(2-溴乙基)甲胺基苯甲酸乙酯 2 克仿製備例 3 製得如下文 4-N-[2-[3-(N-氰甲基-N-β-氰乙烯胺基)]乙基]甲胺基苯甲酸 E-乙酯 1 克 (46%)。

## 五、發明說明 (109)



• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1. 37(3H, t, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.06(3H, s, N-Me),  
 3.47(2H, t, J=6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-Ar), 3.66(2H, t, J=6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-Ar),  
 3.94(2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CN), 4.07(1H, d, J=13.8Hz, N-CH=CH-CN),  
 6.64(2H, d, J=9.2Hz, ArH), 6.79(1H, d, J=13.8Hz, N-CH=CH-CN),  
 7.95(2H, d, J=9.2Hz, ArH)

所得 E 異構物 3.5 克仿製備例 3 照射而得 0.7 克如下示  
 4-N-[2-[3-(N-氰甲基-N-β-氰乙烯胺基)]乙基]  
 甲胺基苯甲酸 Z-乙酯 (20%)。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1. 37(3H, t, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.09(3H, s, N-Me),  
 3.66(2H, t, J=6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-Ar), 3.76(2H, t, J=6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-Ar),  
 4.02(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 4.25(2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CN),  
 4.32(2H, q, -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6.16(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN),  
 6.67(2H, d, J=9.2Hz, ArH), 7.93(2H, d, J=9.2Hz, ArH)

所得 Z 異構物 0.1 克仿製備例 3 用 LDA 經閉環而轉變為  
 目的物 (0.2 克, 29%)

## 五、發明說明 (110)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

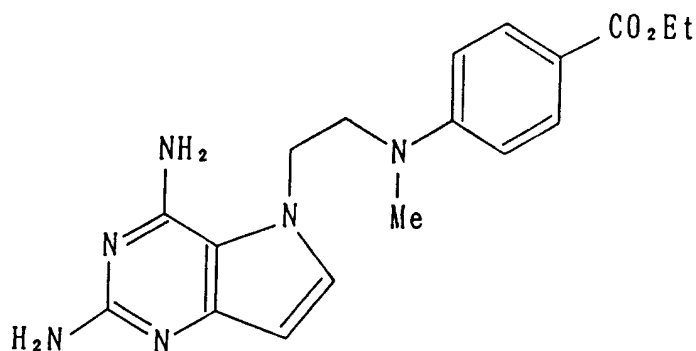
1.36 (3H, t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.83 (3H, s, N-Me), 3.65

(2H, br,  $\text{NH}_2$ ), 3.71 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{Ar}$ ),

4.04 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{Ar}$ ), 4.31 (2H, q,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.6 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 吡咯 4-H), 6.36 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 吡咯 5-H), 6.56 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ , ArH), 7.9 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ , ArH).

## 例 16

4-N-[2-(2,4-二氨基吡咯駢[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基]甲胺基苯甲酸乙酯



將製備例 24 所得化合物之 3-氨基-2-氰基吡咯部分仿例 1 經閉環轉變成吡咯駢嘧啶環，得目的物 120mg (52%)。

## 五、發明說明 (11)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

1.33 (3H, t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.73 (3H, s, N-Me), 3.78

(2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{Ar}$ ), 4.25 (2H, q,

$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.53 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{Ar}$ ),

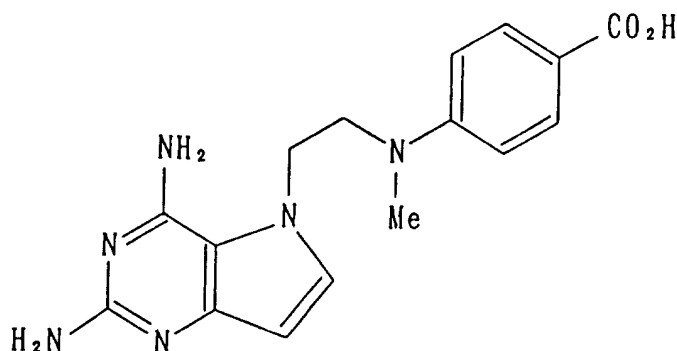
6.08 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 7-H), 6.48 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ,

ArH), 7.1 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 6-H), 7.71 (2H, d,

$J=9.2\text{Hz}$ , ArH).

## 例 17

4-N-[2-(2,4-二氨基吡咯駢[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基]甲胺基苯甲酸



將例 16 所得吡咯駢嘧啶衍生物 120mg 溶在乙醇 10ml, 而加 1N NaOH 5ml。加熱回流至反應完成後, 以 1N 鹽酸中和而蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 (乙酸乙酯 / 甲醇 / 乙酸 = 8 : 1 : 1), 得 100mg (90%) 目的物。



## 五、發明說明 (112)

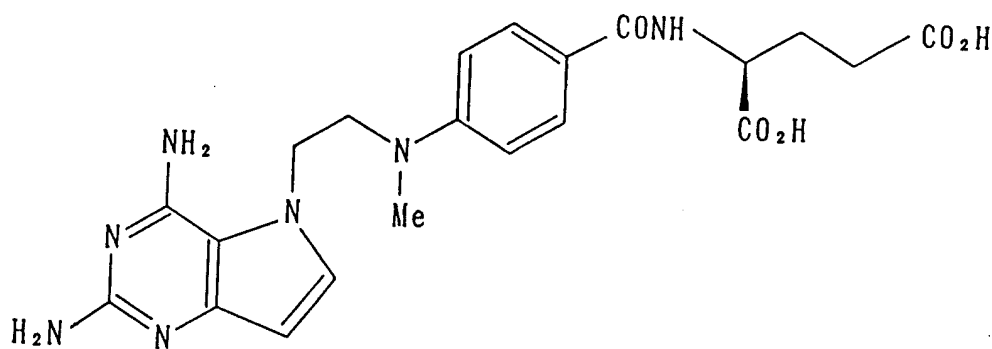
•  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta(\text{ppm})$ :

2.75 (3H, s, N-Me), 3.78 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ,

$\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ), 4.56 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{N-Ar}$ ),  
6.15 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 7-H), 6.49 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  
ArH), 7.14 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 6-H), 7.76 (2H, d,  
 $J=9.2\text{Hz}$ , ArH).

## 例 18

N-[4-N-[2-(2, 4-二氨基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基  
)乙基]甲胺基苄醯基]-L-麩胺酸



將例 17 所得羧酸衍生物 100mg 仿例 2 用 DPPA 與 L-麩胺酸二乙酯縮合後，以鹼來水解，得 31mg (21%) 目的物，結晶狀物質。

• 分子式： $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O}_5$  (MW: 455.47)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta(\text{ppm})$ :

1.98 - 2.37 (2H, m,  $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.39 - 2.54

## 五、發明說明 (113)

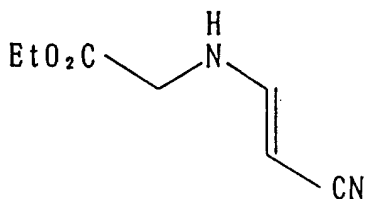
(2H, m,  $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.78 (3H, s, N-Me),

3.54 - 3.84 (2H, m,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{Ar}$ ), 4.46 - 4.61

(3H, m,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{Ar}$ , -NHCH-), 6.48 (2H, d,  $\text{J}=9.2\text{Hz}$ , ArH), 7.16 (1H, d,  $\text{J}=2.8\text{Hz}$ , 6-H), 7.61 (2H, d,  $\text{J}=9.2\text{Hz}$ , ArH).

## 製備例 25

## 3 - ( N - 乙 氧 羰 甲 基 ) 胺 基 丙 烯 腈



將胺基乙酸乙酯鹽酸鹽 36 克，乙酸鈉 32 克及 3-二甲胺基丙烯腈 12.5 克投入乙醇 300ml 及水 20ml 之混液中。在室溫攪拌至反應完成後，加水而以乙酸乙酯萃取，蒸除溶劑而在矽膠柱層析（乙酸乙酯 / 己烷 = 1 : 3），得 27.8 克（69%）目的物。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.29 (3H, t,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.71 (2H, d,  $\text{J}=3\text{Hz}$ ,

$\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$ ), 3.88 (1H, d,  $\text{J}=16\text{Hz}$ , 烯系

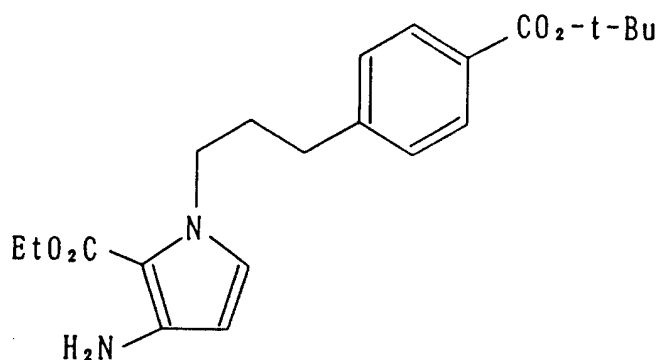
質子), 4.29 (2H, q,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.29 (br, NH),

7.07 (1H, dd,  $\text{J}=8\text{Hz}$ ,  $\text{J}=16\text{Hz}$ , 烯系質子).

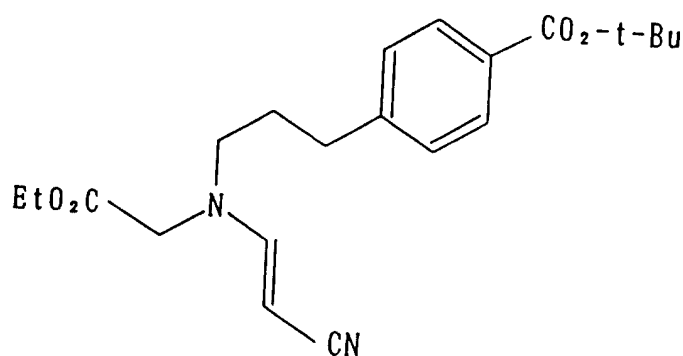
## 五、發明說明 (114)

製備例 26

4-〔3-(3-胺基-2-乙氧羰基吡咯-1-基)丙基〕苯甲酸  
第三丁酯



從 3-(N-乙氧羰基)胺基丙烯腈 4.5 克及製備例 2 所得 4-(3-碘丙基)苯甲酸第三丁酯 10.1 克仿製備例 3 製得如下示 4-〔3-〔3-(N-乙氧羰基)-N-β-氰乙烯胺基〕丙基〕苯甲酸 E-第三丁酯 4.8 克 (44%)。

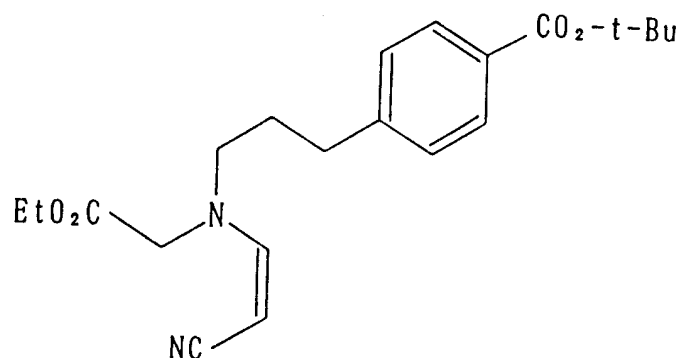


## 五、發明說明 (15)

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1. 28(3H, t, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1. 59(9H, s, t-Bu),  
 1. 86-1. 96(2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),  
 2. 68(2H, t, J=7. 6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),  
 3. 18(2H, t, J=7. 6Hz, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),  
 3. 76(1H, d, J=13. 6Hz, -N-CH=CH-CN), 3. 77(2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et),  
 4. 21(2H, q, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6. 89(1H, d, J=13. 6Hz, N-CH=CH-CN),  
 7. 21(2H, d, J=8. 4Hz, ArH), 7. 93(2H, d, J=8. 4Hz, ArH)

將所得 E 異構物 4. 8 克仿製備例 3 照射，得如下示 4-  
 [ 3- [ 3- ( N-乙氧羰甲基 ) -N-β-氰乙烯胺基 ] 丙基 ]  
 苯甲酸 Z-第三丁酯 1. 48 克 ( 31 % )。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1. 29(3H, t, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1. 59(9H, s, t-Bu),  
 1. 89-1. 97(2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),  
 2. 72(2H, t, J=7. 6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),  
 3. 34(2H, t, J=7. 6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),  
 3. 75(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 4. 08(2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et),  
 4. 24(2H, q, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6. 24(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN),  
 7. 22(2H, d, J=8. 4Hz, ArH), 7. 9(2H, d, J=8. 4Hz, ArH)

## 五、發明說明 (116)

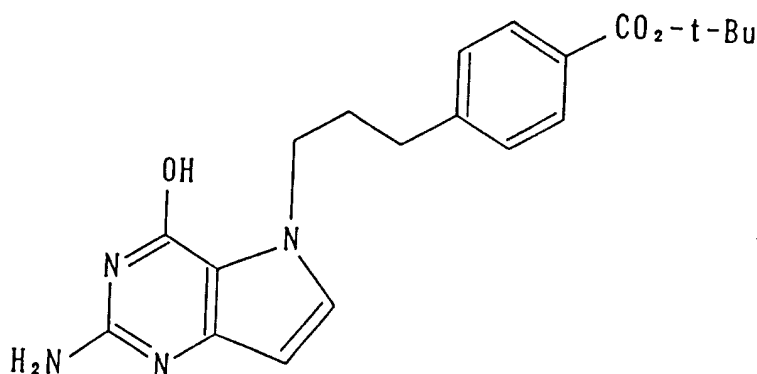
將所得 Z 異構物 1.48 克溶在甲苯 5ml，而在冰冷下滴至第三丁醇鉀 0.3 克 / 甲苯 20ml 中。在冰冷下攪拌至反應完成後，倒入飽和氯化銨水中。次以甲苯萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析（乙酸乙酯 / 己烷 = 1 : 3），得目的物（0.6 克，67%）。

• NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1. 35(3H, t, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1. 58(9H, s, t-Bu),
1. 99-2. 07(2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),
2. 61(2H, t, J=7. 2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),
4. 13(2H, t, J=7. 2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),
4. 3(2H, q, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5. 6(1H, d, J=2. 8Hz, 吡咯-4H),
6. 53(1H, d, J=2. 8Hz, 吡咯-5H), 7. 19(2H, d, J=8. 4Hz, ArH),
7. 89(2H, d, J=8. 4Hz, ArH)

## 例 19

4- [ 3- ( 2-氨基-4-羥基吡咯駢 [ 3, 2-d ] 嘧啶-5-基 ) 丙基 ] 苯甲酸第三丁酯



## 五、發明說明 (117)

將製備例 26 所得化合物之 3-胺基-2-乙氧羰基吡咯部分仿例 1 閉環為吡咯駢嘧啶環，得目的物 0.5 克 (85%)。

• 分子式： $C_{20}H_{24}N_4O_3$  (MW: 368.43)

• MS: FAB-MS  $m/z$ : 369 (M+H)<sup>+</sup>

• NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) :

1.57(9H, s, t-Bu), 2.11-2.19(2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),

2.65(2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),

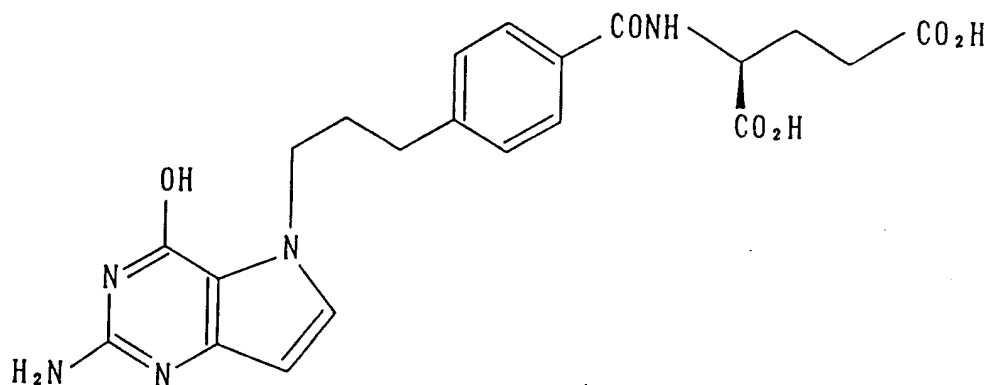
4.33(2H, t, J=7.2Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Ar),

6.02(1H, d, J=2.8Hz, 7H), 7.17(1H, d, J=2.8Hz, 6H),

7.24(2H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.83(2H, d, J=8.4Hz, ArH)

製備例 20

N-[4-[3-(2-胺基-4-羥基吡咯駢[3, 2-d]嘧啶-5-基)丙基]苄醯基]-L-麩胺酸



將例 19 之產物與 L-麩胺酸仿例 2 用 DPPA 縮合，得目的物。

• 分子式： $C_{21}H_{23}N_5O_6$  (分子量：441.44)

## 五、發明說明 (118)

製備例 1012-氰基-2-環戊烯-1-酮之製備

將對甲苯硫醇 (13.7克, 0.11莫耳) 在氮氣流中冰冷下攪拌溶在無水二氯甲烷, 而加三甲基鋁 (7.9克, 0.11莫耳) 與己烷之溶液。攪拌約 20 分而在乾冰-丙酮浴冷卻後, 滴加 2-環戊烯酮 (8.41克, 0.10莫耳) 與二氯甲烷之溶液。再攪拌 30 分而以無水四氫呋喃稀釋後, 在  $-50^{\circ}\text{C}$  以下加對甲苯磺醯氰 (22.9克, 0.12莫耳) 與四氫呋喃之溶液。攪拌約 30 分, 在冰浴攪拌約 60 分後, 滴入約 40 ml 甲醇。次加乙醚而以鹽酸水, 碳酸氫鈉水及食鹽水洗後, 脫水而濃縮, 就此放置或加少量正己烷/乙酸乙酯 (1:1) 混液後放置, 得結晶狀粉末之 2-氰基-3-(4-甲基苯基) 硫-1-環戊酮 22 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.82 - 2.00 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 - 2.60 (m, 3H), 3.04 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 3.68 - 3.78 (m, 1H), 7.20 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

將此產物 (10克, 43 mmol) 溶在四氫呋喃, 而在矽膠柱層析 (正己烷/乙酸乙酯)。將含目的物之部分濃縮, 得無色~黃色油狀目的物 2.9 克。

## 五、發明說明 (19)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

2.55 ~ 2.58 (m, 2H), 2.90 ~ 2.94 (m, 2H), 8.32

(t,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H)• IR (淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2238, 1728, 1607.製備例 1024-乙炔基苯甲酸第三丁酯之製備

將 1.6M 正丁基鋰 (49.7 mmol) / 己烷在氮氣流中乾冰 / 丙酮冰卻下加溴化甲基三苯鏷 (18.2 克, 50.9 mmol) 與無水四氫呋喃之懸浮液中。攪拌一會兒後，在冰冷下攪拌約 30 分。次加對酞醌酸第三丁酯 (10 克, 48.5 mmol) 與無水四氫呋喃之溶液而攪拌約 40 分後，濾除沉澱。濾液濃縮至乾而在矽膠柱層析 (正己烷 / 乙酸乙酯 = 20 : 1)，得目的物 8.47 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):1.59 (s, 9H), 5.36 (d-d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 10.8Hz, 1H),5.84 (d-d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 17.6Hz, 1H), 6.74 (d-d, $J=10.8\text{Hz}$ , 17.6Hz, 1H), 7.43 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H),7.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)• IR (淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2978, 1710, 1292, 1166, 916.製備例 1034-(2-羥乙基)苯甲酸第三丁酯之製備

將 9-硼雙環 [3.3.1] 壬烷 (9-BBN, 5.65 克, 46.3 mmol) 溶在無水四氫呋喃，而在氮氣流下加製備例 102

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線



## 五、發明說明 (120)

所得 4-乙 烯 基 苯 甲 酸 第 三 丁 酯 (8.47 克, 42.1 mmol) 與 無 水 四 氫 呋 喃 之 溶 液。在 室 溫 攪 拌 3 小 時 後, 先 後 加 15 ml 水 及 17 ml 3N NaOH, 而 在 50°C 以 下 滴 加 30% 過 氧 化 氫 水, 就 此 攪 拌 1 小 時 後, 倒 入 水 中。次 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 而 以 食 鹽 水 洗 濯 後, 脫 水 而 蒸 除 溶 劑, 在 矽 膠 柱 層 析 (正 己 烷 / 乙 酸 乙 酯 = 1: 1), 得 目 的 物 8.71 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

1.41 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.59 (s, 9H), 2.92 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (q,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.93 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

• IR (淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :

3150 - 3700, 2978, 1713, 1294, 1167.

製 備 例 1044- (2-溴 乙 基) 苯 甲 酸 第 三 丁 酯

將 甲 磺 醯 氯 (5.8 克, 50.8 mmol) 溶 在 二 氯 甲 烷, 而 在 乾 冰 / 丙 酮 冷 卻 下 滴 至 製 備 例 103 所 得 4- (2-羥 乙 基) 苯 甲 酸 第 三 丁 酯 (8.7 克, 39.1 mmol), 三 乙 胺 (5.9 克, 58.7 mmol) 與 二 氯 甲 烷 之 溶 液。在 冰 冷 下 攪 拌 30 分 後, 加 0.5N 亞 硫 酸 氫 鈉 水 而 攪 拌 之。分 取 有 機 相 而 以 食 鹽 水 洗 濯 後, 乾 燥 而 蒸 除 溶 劑, 得 11.7 克 甲 磺 酸 酯。將 此 酯 溶 在 2-丁 酮 而 加 溴 化 鋰 (5.1 克, 58.4 mmol), 在 65 °C 氮 氣 流 攪 拌 12 小 時 後, 在 室 溫 放 置。濾 除 沉 澱 而 濃 縮 至 乾 後, 在 矽 膠 柱 層 析 (正 己 烷 / 乙 酸 乙 酯 = 4: 1),

## 五、發明說明 (121)

得 9.8 克目的物，無色～淡褐色結晶。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.59 (s, 9H), 3.21 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.58 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.26 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

製備例 105

4-〔2-(2-氰基-1-環戊酮-3-基)乙基〕苯甲酸第三丁酯之製備

將製備例 101 所得 2-氰基-2-環戊烯基-1-酮 (2.41 克, 22.5 mmol) 溶在無水苯，而與吡雙異丁腈 (AIBN) (0.05 克, 觸媒量)，氫化三正丁基錫 (3.62 克, 12.4 mmol) 及無水苯之溶液同時漸漸滴至製備例 104 所得 4-(2-溴乙基)苯甲酸第三丁酯 (3.21 克, 11.3 mmol) 與無水苯之溶液中並加熱回流。加熱回流約 20 分後，蒸除溶劑，在矽膠柱層析，得目的物 0.43 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.59 (s, 9H), 1.78 ~ 1.96 (m, 1H), 2.02 ~ 2.22 (m, 1H), 2.24 ~ 2.58 (m, 4H), 2.76 ~ 2.94 (m, 3H), 7.26 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.93 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H)

• IR (淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2977, 2933, 2246, 1760, 1713

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 314$

製備例 106

4-〔2-(2-氰基-3-甲氧基-2-環戊烯基)乙基〕苯甲酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 (122)

第三丁酯之製備

將製備例 105 所得 4- [ 2- ( 2-氟基-1-環戊酮-3-基 ) 乙基 ] 苯甲酸第三丁酯 ( 0.43 克, 1.37 mmol ) 及 N, N-二異丙基乙胺 ( 0.21 克, 1.64 mmol ) 溶在甲醇 / 乙腈 ( 1 : 5 ) , 而加 3.2 克 10 重量 % 三甲基矽烷基重氮甲烷, 己烷溶液。在室溫攪拌 2 小時後, 加少量乙酸, 而攪拌及蒸除溶劑。殘渣溶在乙醚而以稀鹽酸, 稀鹼及食鹽水洗濯後, 脫水而蒸乾, 在矽膠柱層析, 得目的物 0.23 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

1.52 ~ 1.72 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 2.02 ~ 2.18 (m, 2H), 2.46 ~ 2.52 (m, 2H), 2.62 ~ 2.82 (m, 2H), 2.82 ~ 2.94 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 7.24 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.2Hz, 2H)

• IR ( 淨 )  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2977, 2933, 2203, 1710, 1632

• 質譜 (FAB)  $\text{M} + \text{H}^+ = 328$ .

例 101

4- [ 2- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d] 嘧啶-5-基 ) 乙基 ] 苯甲酸第三丁酯之製備

製備例 106 所得化合物 ( 0.23 克, 0.7 mmol ) 及胍碳酸鹽 ( 0.63 克, 3.5 mmol ) 與 2-甲基-2-丙醇混合, 而投入壓力反應器在氮蒙氣中攪拌加熱  $155 \pm 3^\circ\text{C}$  8 小時後, 加胍碳酸鹽 ( 0.25 克, 1.4 mmol ) 。攪拌加熱  $185 \pm 3^\circ\text{C}$  17

## 五、發明說明 (13)

小時後，放冷而濾除沉澱。將濾液濃縮而在矽膠柱層析（氯仿／甲醇＝10：1），得目的物，白色粉末0.25克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.59 (s, 9H), 1.64 ~ 1.78 (m, 1H), 1.84 ~ 1.98 (m, 2H), 2.16 ~ 2.28 (m, 1H), 2.60 ~ 2.71 (m, 2H), 2.71 ~ 2.80 (m, 1H), 2.80 ~ 2.91 (m, 1H), 2.95 ~ 3.05 (m, 1H), 4.40 ~ 4.47 (br, 2H), 4.63 ~ 4.70 (br, 2H), 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.91 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

• IR(淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3330, 3145, 1708, 1610, 1584

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 355$ .

例 102

4-〔2-(2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶-5-基)乙基〕苯甲酸之製備

將例101所得化合物（0.19克，0.54mmol）溶在二噁烷／水／濃鹽酸（20：5：1）混液。加熱回流4小時後，加水及1N NaOH來調整為pH 10以上，而濾除不溶物。濾液中漸加1N鹽酸來中和，濾集白色沉澱而乾燥，得目的物0.08克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$   $\delta$ (ppm):

1.66 ~ 1.78 (m, 1H), 1.94 ~ 2.14 (m, 2H), 2.28 ~ 2.42 (m, 1H), 2.70 ~ 2.84 (m, 3H), 2.92 ~ 3.04 (m, 1H), 3.18 ~ 3.26 (m, 1H), 7.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.92 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

## 五、發明說明 (124)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 299$ .

## 例 103

N - { 4 - [ 2 - ( 2, 4 - 二胺基 - 6, 7 - 二氫 - 5H - 環戊駢 [d] 嘧啶 - 5 - 基 ) 乙基 ] 苄醯基 } - L - 麩胺酸之製備

將例 102 所得化合物 (0.08 克, 0.27 mmol) 及 L-麩胺酸二乙酯鹽酸鹽 (0.137 克, 0.57 mmol) 懸浮於無水二甲基甲醯胺, 在氮氣流中冰冷下攪拌後, 加三乙胺 (0.13 克, 1.28 mmol) 及二苯磷醯疊氮 (0.16 克, 0.57 mmol)。在冰冷下攪拌約 2 小時後, 在室溫攪拌 1 小時, 濾除不溶物。將濾液濃縮而在矽膠柱層析 (氯仿 / 甲醇 = 10 : 1)。將所得二乙酯化合物溶在 10 ml 乙醇與 1.7 ml 1N NaOH 之混液。在室溫攪拌 12 小時後, 加少量水而過濾之。將濾液濃縮而加 1N 鹽酸。濾集所得白色沉澱而在矽膠柱層析 (氯仿 / 甲醇 / 乙酸 = 10 : 1 : 1)。所精製之產物再溶在稀鹼而加稀鹽酸來再沉澱, 得目的物, 白色粉末。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.45 ~ 1.57 (m, 1H), 1.76 ~ 2.00 (m, 3H), 2.00 ~ 2.12 (m, 2H), 2.33 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.42 ~ 2.52 (m, 1H), 2.60 ~ 2.77 (m, 3H), 3.01 ~ 3.10 (m, 1H), 4.33 ~ 4.41 (m, 1H), 6.00 ~ 6.16 (br, 2H), 6.36 ~ 6.50 (br, 2H), 7.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.43 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 428$ .

## 五、發明說明 (15)

製備例 1075-(2-乙氧羰基-E-乙烯基)-2-噻吩羧酸第三丁酯之製備

將 2-噻吩羧酸第三丁酯 (1.84克, 10mmol) 及 N, N', N'-四甲基乙二胺 (1.74克, 15mmol) 溶在無水四氫呋喃, 而在氮氣流中以乾冰/丙酮冷卻下攪拌後, 滴加 1.7M 第三丁基鋰 (13.6mmol) / 戊烷溶液 80ml。攪拌約 50 分後, 漸漸滴加無水二甲基甲醯胺 15ml 來進行反應。去除乾冰/丙酮使昇至室溫而攪拌 40 分後, 倒入 300ml 乙醚/0.3N 鹽酸 (3:1) 混液中。攪拌一會兒後, 回收有機層, 以磷酸鹽緩衝液 (pH 7) 及食鹽水洗濯, 脫水, 蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 (正己烷/乙酸乙酯 = 8:1), 得 5-甲醯基-2-噻吩羧酸第三丁酯 1.7 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

1.59 (s, 9H), 7.70 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 9.95 (s, 1H)

• IR (淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2981, 1713, 1682.

將 NaH (min 60% 石蠟分散液, 1.88 克, 約 47 mmol) 在氮氣流中以無水己烷洗濯而懸浮於無水四氫呋喃, 在冰冷下攪拌後, 漸漸滴加二乙膦醯乙酸乙酯 (10.53 克, 47mmol) 與無水四氫呋喃之溶液。在室溫攪拌 15 分後, 在冰冷下漸漸滴加前所製備之 5-甲醯基-2-噻吩羧酸第三丁酯 (6.65 克, 31.3mmol) 與無水四氫呋喃之溶液。

## 五、發明說明 (126)

在室溫攪拌30分後，以乙醚稀釋，以稀鹼洗濯，以稀鹽酸及食鹽水洗濯，脫水而真空蒸發，在矽膠柱層析（正己烷／乙酸乙酯 = 8 : 1），得目的物7.58克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.57 (s, 9H), 4.25 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.33 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H)

• IR(淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2980, 1713, 1706, 1630, 969.

製備例 1085-(2-乙氧羰乙基)-2-噻吩羧酸第三丁酯之製備

將製備例107所得 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和酯(7.58克, 26.8 mmol)在室溫乙醇中有10% Pd-C 1.05克之存在下觸媒還原。反應完成後，濾除觸媒。將濾液濃縮而真空蒸乾，得目的物7.6克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.56 (s, 9H), 2.68 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (t-d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 0.8Hz, 2H), 4.15 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.79 (dt,  $J=3.6\text{Hz}$ , 0.8Hz, 1H), 7.54 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H)

製備例 1095-(3-羥丙基)-2-噻吩羧酸第三丁酯之製備

將製備例108所得二酯(7.6克, 26.8 mmol)在室溫乙

## 五、發明說明 (127)

醇 / 1N NaOH 混液中部分水解，得 6.1 克 3- (5-第三丁氧羰噻吩-1-基) 丙酸。將此酸溶在無水四氫呋喃，而在冰冷下以約 30 分滴入從硼氫化鈉 (3.37 克, 89mmol) 及三氟硼烷-乙醚錯合物 (16.9 克, 119mmol) 製備之硼烷-四氫呋喃溶液中。攪拌 30 分後，滴加甲醇。俟不再冒氫氣後，過濾而將濾液蒸乾，加甲醇而共沸蒸除硼化合物。殘渣溶在乙醚而以稀鹽酸及食鹽水洗濯，脫水，蒸除溶劑，真空乾燥，得目的物 6.0 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.56 (s, 9H), 1.94 (tt,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H),  
2.93 (td,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  
2H), 6.78 (dt,  $J=3.6\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  
 $J=3.6\text{Hz}$ , 1H)

• IR(淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 3200 ~ 3700, 2978, 2935, 1703.

製備例 1105- (3-溴丙基) -2-噻吩羧酸第三丁酯之製備

將製備例 109 所得醇 (6.0 克, 23.9mmol) 仿製備例 104 轉變為對應溴化物 6.2 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.56 (s, 9H), 2.21 (tt,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.00  
(td,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ , 2H), 3.42 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H),  
6.81 (dt,  $J=3.6\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ ,  
1H).



## 五、發明說明 (128)

製備例 111

5- [ 3- ( 2-氰基 -1-環戊酮 -3-基 ) 丙基 ] -2-噻吩羧酸

第三丁酯之製備

將製備例 110 所得溴化物 ( 4.25 克 , 14 mmol ) 仿製備例 105 轉變為目的物 0.83 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.40 ~ 1.72 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.74 ~ 1.94 (m, 2H), 2.24 ~ 2.56 (m, 4H), 2.83 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 2.82 ~ 2.94 (m, 2H), 6.77 (dt,  $J=3.6\text{Hz}$ , 0.8Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H)

• IR( 淨 )  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2979, 2935, 2246, 1760, 1704

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 334$ .

製備例 112

5- [ 3- ( 2-氰基 -3-甲氧基 -2-環戊烯基 ) 丙基 ] -2-噻

吩羧酸第三丁酯之製備

將製備例 111 所得化合物 ( 0.83 克 , 2.5 mmol ) 仿製備例 106 轉變為目的物 0.82 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.40 ~ 1.84 (m, 5H), 1.56 (s, 9H), 2.02 ~ 2.14 (m, 1H), 2.44 ~ 2.50 (m, 2H), 2.78 ~ 2.92 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.76 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H)

• IR( 淨 )  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2978, 2936, 2204, 1704, 1632

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 348$ .

## 五、發明說明 (129)

例 104

5- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶-5-基) 丙基 ] -2-噻吩羧酸之製備

將製備例 112 所得化合物 (0.82 克, 2.35 mmol) 及胍磷酸鹽 (4.3 克, 23.6 mmol) 與 2-甲基-2-丙醇混合而投入壓力反應器內氮氣中, 攪拌加熱  $155 \pm 3^\circ\text{C}$  24 小時後, 在  $180 \pm 3^\circ\text{C}$  加熱攪拌 40 小時。放冷而過濾後, 將濾液真空蒸乾, 在矽膠柱層析 (氯仿 / 甲醇 / 乙酸 = 20 : 2 : 1 - 10 : 2 : 1)。為再精製此產物, 溶在稀鹼而加稀鹽酸來再沉澱, 得目的物白色粉末 0.33 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.2 - 1.3 (m, 1H), 1.5 - 1.7 (m, 4H), 1.9 - 2.1 (m, 1H), 2.35 - 2.5 (m, 1H), 2.5 - 2.7 (m, 1H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 2.9 - 3.0 (m, 1H), 5.9 - 6.0 (br, 2H), 6.15 - 6.3 (br, 2H), 6.84 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 319$ .

例 105

N- { 5- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶-5-基) 丙基 ] -2-噻吩甲醯基 } -L-麩胺酸之製造

將例 104 所得羧酸 (0.30 克, 0.94 mmol) 仿例 103 轉變為對應麩胺酸衍生物 0.15 克。

## 五、發明說明 (130)

•  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):

1.20 - 1.32 (m, 1H), 1.54 - 1.72 (m, 4H), 1.82 - 2.08 (m, 3H), 2.24 - 2.46 (m, 3H), 2.56 - 2.68 (m, 1H), 2.74 - 2.82 (m, 2H), 2.92 - 3.01 (m, 1H), 4.24 - 4.36 (m, 1H), 5.80 - 5.90 (br, 2H), 6.10 - 6.30 (br, 2H), 6.85 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 448$ .

製備例 1134-〔2-乙氧羰基-E-乙烯基〕苯甲酸第三丁酯之製備

將對酞醛酸第三丁酯 (30克, 0.146莫耳) 仿製備例 107 轉變為對應  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和酯 38.5克。

•  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):

1.35 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.60 (s, 9H), 4.28 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.51 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.70 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

製備例 1144-〔2-乙氧羰乙基〕苯甲酸第三丁酯之製備

將製備例 113 所得  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和酯 (38.5克, 0.139莫耳) 仿製備例 108 轉變成目的物 38克。

## 五、發明說明 (171)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.58 (s, 9H), 2.63 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.99 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.12 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.24 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.91 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

製備例 1154-(3-羥丙基)苯甲酸第三丁酯之製備

將製備例 114 所得二酯 (38 克, 0.137 莫耳) 仿製備例 109 轉變成對應醇 25 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.59 (s, 9H), 1.91 (tt,  $J=8.0\text{Hz}$ , 6.4Hz, 2H), 2.76 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.67 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 7.24 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.91 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

製備例 1164-(3-溴丙基)苯甲酸第三丁酯之製備

將製備例 115 所得醇 (25 克, 0.105 莫耳) 仿製備例 104 轉變為對應溴化物 25 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.59 (s, 9H), 2.1 ~ 2.22 (m, 2H), 2.83 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.38 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 7.24 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.92 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

製備例 1174-[3-(2-氰基-1-環戊酮-3-基)丙基]苯甲酸第三丁

## 五、發明說明 (122)

酯之製備

將製備例 116 所得溴化物 (1.5 克, 5 mmol) 仿製備例 105 轉變為目的物 0.43 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.40 ~ 1.66 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.70 ~ 1.92 (m, 3H), 2.20 ~ 2.56 (m, 4H), 2.60 ~ 2.80 (m, 2H), 2.81 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.91 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

• IR(淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2958, 2932, 2248, 1760, 1710

• 質譜 (EI)  $M^+ = 327$ .

製備例 118

4- [ 3- ( 2-氰基-3-甲氧基-2-環戊烯基 ) 丙基 ] 苯甲酸

第三丁酯之製備

將製備例 117 所得化合物 0.41 克仿製備例 106 轉變為目的物 0.31 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.30 ~ 1.41 (m, 1H), 1.41 ~ 1.55 (m, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.55 ~ 1.82 (m, 3H), 2.02 ~ 2.12 (m, 1H), 2.42 ~ 2.48 (m, 2H), 2.61 ~ 2.76 (m, 2H), 2.82 ~ 2.91 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 7.22 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

• IR(淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : 2978, 2935, 2203, 1712, 1632

• 質譜 (EI)  $M^+ = 341$ .

## 五、發明說明 (133)

例 106

4-〔3-(2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶-5-基)丙基〕苯甲酸第三丁酯之製備

將製備例 118 所得化合物 (1.06 克, 3.1 mmol) 仿例 101 轉變為目的物 0.95 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm})$ :

1.34 ~ 1.47 (m, 1H), 1.56 ~ 1.82 (m, 4H), 1.59 (s, 9H), 2.10 ~ 2.23 (m, 1H), 2.56 ~ 2.86 (m, 4H), 2.95 ~ 3.02 (m, 1H), 4.40 ~ 4.50 (br, 2H), 4.60 ~ 4.70 (br, 2H), 7.21 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.90 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 369$ .

例 107

4-〔3-(2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶-5-基)丙基〕苯甲酸之製備

將例 106 所得化合物 (0.73 克, 2.0 mmol) 仿例 102 轉變為對應羧酸 0.5 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta(\text{ppm})$ :

1.16 ~ 1.32 (m, 1H), 1.50 ~ 1.64 (m, 3H), 1.64 ~ 1.74 (m, 1H), 1.94 ~ 2.08 (m, 1H), 2.40 ~ 2.52 (m, 1H), 2.54 ~ 2.74 (m, 3H), 2.92 ~ 3.02 (m, 1H), 6.20 ~ 6.35 (br, 2H), 6.60 ~ 6.76 (br, 2H), 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.83 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 313$ .

## 五、發明說明 (124)

例 108

N - { 4 - [ 3 - ( 2 , 4 - 二 胺 基 - 6 , 7 - 二 氫 - 5H - 環 戊 駢 [ d ] 噻  
啉 - 5 - 基 ) 丙 基 ] 苄 醯 基 - L - 麩 胺 酸 之 製 備

將例 107 所得 羧 酸 ( 0.1 克 , 0.32 mmol ) 仿例 103 轉 變  
為 對 應 麩 胺 酸 衍 生 物 0.08 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta(\text{ppm})$ :

1.20 ~ 1.30 (br, 1H), 1.50 ~ 1.72 (m, 4H), 1.88 -  
2.12 (m, 3H), 2.30 ~ 2.37 (m, 2H), 2.37 ~ 2.50  
(m, 2H), 2.55 ~ 2.70 (m, 3H), 2.94 ~ 3.02 (m,  
1H), 4.30 ~ 4.42 (m, 1H), 5.70 ~ 5.85 (br, 2H),  
6.05 ~ 6.20 (br, 2H), 7.27 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.78  
(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.36 ~ 8.42 (br, 1H)

• 質 譜 (FAB)  $M+H^+ = 442$ .

製 備 例 119

4 - ( 1 - 乙 基 - 3 - 碘 丙 基 ) 苯 甲 酸 第 三 丁 酯 之 製 備

將 對 甲 醯 基 苯 甲 酸 第 三 丁 酯 ( 20 克 , 97 mmol ) 溶 在 乙  
醚 300 ml , 而 在 冰 冷 下 滴 加 溴 化 乙 基 鎂 ( 3M 在 乙 醚 溶 液  
, 33 ml ) 。 攪 拌 至 反 應 完 成 後 , 倒 入 氫 化 銨 水 中 。 次 以  
乙 醚 萃 取 而 蒸 除 溶 劑 後 , 在 矽 膠 柱 層 析 ( 乙 酸 乙 酯 / 己  
烷 = 1 : 4 ) , 得 22.3 克 4 - ( 1 - 羥 丙 基 ) 苯 甲 酸 第 三 丁 酯  
。 將 此 溶 在 石 油 醚 500 ml , 而 加 活 性 二 氧 化 錳 165 克 , 加  
熱 回 流 30 小 時 以 完 成 反 應 後 , 過 濾 而 濃 縮 , 得 21.1 克 4 -  
丙 醯 基 苯 甲 酸 第 三 丁 酯 。

所 得 酮 予 以 Horner-Emmons 反 應 。 即 將 第 三 丁 醇 鉀 19

## 五、發明說明 (135)

克投入二乙基磷醯乙酸二乙酯 36ml 與四氫呋喃 400ml 之溶液中，而在室溫攪拌 30 分後，加上述酮 21.1 克與四氫呋喃 40ml 之溶液。在 55~65°C 攪拌 1.5 小時以完成反應後，倒入飽和氯化銨水，得 22.7 克 4-(1-乙基-2-乙氧羰基-E-乙烯基) 苯甲酸第三丁酯。

所得  $\alpha$ ， $\beta$ -不飽和酯在甲醇 300ml 以 10% Pd-C 0.5 克觸媒還原，得 4-(1-乙基-2-乙氧羰乙基) 苯甲酸第三丁酯。將此投至 1N NaOH 150ml 與甲醇 150ml 之混液中，而在室溫攪拌 2 小時以完成反應後，以 1N 鹽酸作成弱酸性。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析，得 17.7 克 3-(4-第三丁氧羰苯基) 戊酸。將此酸溶在四氫呋喃 200ml，而在冰冷下滴加 1M 硼氫 ( $BH_3$ ) 與四氫呋喃 80ml 之溶液。在室溫攪拌 1 小時以完成反應後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙酸乙酯萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析 (乙酸乙酯/己烷 = 1:1)，得 16.7 克 4-(3-羥乙基丙基) 苯甲酸第三丁酯。將此醇溶在乙醚 400ml，而在冰冷下加三乙胺 4.4ml 及甲磺醯氯 9.8ml，攪拌至反應完成後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑。將所得之甲磺醯化物溶在丙酮 400ml 而加 NaI 40 克。加熱回流至反應完成後，倒入飽和氯化銨水中。次以乙醚萃取而蒸除溶劑後，在矽膠柱層析 (乙醚/己烷 = 1:15)，得 20 克目的物，無色油 55%。



## 五、發明說明 (136)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

0.77 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.58 (9H, s, t-Bu), 1.57 ~ 1.76 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.01 ~ 2.24 (2H, m,  $\text{I}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{Ar}$ ), 2.63 ~ 3.09 (3H, m,  $\text{I}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{Ar}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH), 7.94 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , ArH)

製備例 1204-(3-碘-1-甲基丙基)苯甲酸第三丁酯之製備

將對甲醯苯甲酸第三丁酯 (20克, 97mmol) 溶在乾乙醚 300ml, 而在冰冷攪拌下滴加溴化甲基鎂 (3M在乙醚溶液, 33ml)。攪拌1小時後, 倒入飽和氯化銨水溶液中。次以乙醚萃取而水洗後, 乾燥而蒸除溶劑。所得淡黃色粘液在矽膠柱層析 (乙酸乙酯/己烷 = 1:4), 得 21.8克 4-(羥乙基)苯甲酸第三丁酯。

將所得羥基化合物仿製備例 119反應, 得 8.5克所求碘基化合物 49%。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta(\text{ppm})$ :

1.28 (3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $-\text{Me}$ ), 1.58 (9H, s, t-Bu), 2.06 ~ 2.13 (2H, m,  $\text{I}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{Ar}$ ), 2.87 ~ 2.98 (2H, m,  $\text{I}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{Ar}$ ), 3.05 ~ 3.12 (1H, m,  $\text{I}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-\text{Ar}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ , ArH), 7.93 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ , ArH)

製備例 121

## 五、發明說明 (127)

4- (3-溴-1-甲基丙基) 苯甲酸第三丁酯

仿製備例 120 製備 4- (3-羟基-1-甲基丙基) 苯甲酸第三丁酯。將此 (15.6 克, 66.6 mmol) 仿製備例 104 溴化, 得目的物 20.5 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.29(3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.59(9H, s), 2.12(2H, dt,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6.8Hz),  
3.03(1H, ddq,  $J=6.8\text{Hz}$ , 6.8Hz, 6.8Hz), 3.15(1H, dt,  $J=10.0\text{Hz}$ , 6.8Hz),  
3.31(1H, dt,  $J=10.0\text{Hz}$ , 6.8Hz), 7.25(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.93(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

製備例 1224- [3- (2-氰基-1-環戊酮-3-基) -1-甲基丙基] 苯甲酸第三丁酯

將製備例 121 所得溴化物 (7.9 克, 25 mmol) 仿製備例 105 轉變為對應目的物 1.6 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.20-1.85(5H, m), 1.59(9H, s), 2.16-2.53(4H, m), 2.75(1H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ),  
2.71-2.84(1H, m), 7.23(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.93(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

• 質譜 (EI)  $M^+ = 341$ .

製備例 1234- [3- (2-氰基-3-甲氧基-2-環戊烯基) -1-甲基丙基] 苯甲酸第三丁酯

將製備例 122 所得化合物 (1.57 克, 4.6 mmol) 仿製備例 106 轉變為對應目的物 1.6 克。

## 五、發明說明 (128)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.00-1.76(6H, m), 1.25(1H $\times$ 1/2, s), 1.27(1H $\times$ 1/2, s), 1.58(9H, s),  
1.97-2.09(1H, m), 2.36-2.46(2H, m), 2.68-2.85(2H, m), 3.99(3H $\times$ 1/2, s),  
4.01(3H, 1/2, s), 7.22(2H $\times$ 1/2, d, J=8.4Hz), 7.22(2H $\times$ 1/2, d, J=8.4Hz)

• 質譜 (EI)  $M^+ = 355$ .

## 例 109

4- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫環戊駢[d]嘧啶-5-基 ) -1-甲基丙基 ] 苯甲酸

將製備例 123 所得化合物 ( 1.6 克, 4.5 mmol ) 仿例 104 轉變為對應目的物 0.39 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) :

0.90-1.68(5H, m), 1.18(3H $\times$ 1/2, d, J=6.8Hz), 1.20(3H $\times$ 1/2, d, J=6.8Hz),  
1.88-2.02(1H, m), 2.30-2.78(3H, m), 2.86-2.96(1H, m), 5.66-5.78(2H, br),  
5.92-6.06(2H, br), 7.28(2H $\times$ 1/2, d, J=8.4Hz),  
7.30(2H $\times$ 1/2, d, J=8.4Hz), 7.84(2H $\times$ 1/2, d, J=8.4Hz),  
7.85(2H $\times$ 1/2, d, J=8.4Hz)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 327$ .

## 例 110

N- [ 4- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫環戊駢[d]嘧啶-5-基 ) -1-甲基 ] 丙苄醯基 ] -L-麩胺酸

將例 109 所得羧酸 ( 0.38 克, 1.2 mmol ) 仿例 103 轉變為對應麩胺酸衍生物 0.21 克。

## 五、發明說明 (139)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) :$

0.90-1.70(5H, m), 1.16(3H  $\times$  1/2, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.18(3H  $\times$  1/2, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
1.80-2.10(3H, m), 2.16-2.80(5H, m), 2.80-2.96(1H, m), 4.28-4.40(1H, m),  
5.78-5.90(2H, br), 6.08-6.18(2H, br), 7.20-7.30(2H, m),  
7.72-7.82(2H, m), 8.32-8.42(1H, m)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 456$ .

製備例 124

4-[2-(2-甲氧羰基-1-環戊酮-3-基)乙基]苯甲酸第三丁酯

從製備例 104 所得溴化物 (5.9 克, 21 mmol) 及可仿製備例 105 製得之 2-甲氧羰基-2-環戊烯-1-酮 (6.4 克, 41 mmol) 製造目的物 0.41 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta (\text{ppm}) :$

1.46-1.60(1H, m), 1.59(9H, s), 1.70-1.82(1H, m), 1.86-1.98(1H, m),  
2.22~2.52(3H, m), 2.54-2.82(3H, m), 2.90(1H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 3.76(3H, s),  
7.22(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.91(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

例 111

4-[2-(2-胺基-3, 4, 6, 7-四氫-4-氧-5H-環戊駢[d]噻啶-5-基)乙基]苯甲酸第三丁酯

將製備例 124 所得化合物 (0.4 克, 1.2 mmol) 仿例 101 轉變為目的物 0.27 克。

## 五、發明說明 (140)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.58(9H, s), 1.62-1.84(2H, m), 2.12-2.28(2H, m), 2.56-2.85(4H, m),  
3.07-3.17(1H, m), 5.38-5.60(2H, br), 7.22(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),  
7.87(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 11.70-12.10(1H, br)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 356$

• 分子式  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$

• 元素分析

計算值 (%)

實測值 (%)

C 67.58

C 67.48

H 7.09

H 7.12

N 11.82

N 11.81

例 112

4 - [ 2 - ( 2 - 胺基 - 3, 4, 6, 7 - 四氫 - 4 - 氧 - 5H - 環戊駢 [ d ]  
嘧啶 - 5 - 基 ) 乙基 ] 苯甲酸

將例 111 所得化合物 ( 0.25 克, 0.7 mmol ) 仿例 102 轉  
變為對應羧酸 0.16 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) :

1.45-1.67(2H, m), 2.00-2.18(2H, m), 2.38-2.50(1H, m),

2.52-2.72(3H, m), 2.86-2.96(1H, m), 6.24-6.42(2H, br),

7.30(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.82(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 10.40-10.60(1H, br)

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 300$

• 分子式 :  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

: 元素分析

## 五、發明說明 (41)

| 計算值 (%) | 實測值 (%) |
|---------|---------|
| C 62.33 | C 62.28 |
| H 5.88  | H 5.82  |
| N 13.63 | N 13.63 |

例 113

N - [ 4 - [ 2 - ( 2 - 胺基 - 3, 4, 6, 7 - 四氫 - 4 - 氧 - 5H - 環戊  
駢 [ d ] 嘧啶 - 5 - 基 ) 乙 苄 醯 基 ] - L - 麩 胺 酸

將例 112 所得羧酸 ( 0.15 克, 0.5 mmol ) 仿例 103 轉變  
為對應麩胺酸衍生物 0.09 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) :$

1.44-1.70(2H, m), 1.86-2.20(4H, m), 2.28-2.35(2H, m), 2.35-2.72(4H, m),  
2.85-2.96(1H, m), 4.30-4.42(1H, m), 6.25-6.40(2H, br),  
7.28(2H, d, J=8.4Hz), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 8.40-8.50(1H, m),  
10.40-10.60(1H, br)

製備例 125

4 - ( 乙 氧 羰 甲 氧 基 ) 苯 甲 酸 乙 酯

將 NaH ( min 60 % 石 蜡 分 散 液, 2.95 克, 約 74 mmol )  
在 氮 氣 流 中 以 無 水 己 烷 洗 濯 而 懸 浮 於 無 水 二 甲 基 甲 醯 胺  
。 在 冰 冷 下 攪 拌 後, 滴 加 4 - 羥 苯 甲 酸 乙 酯 ( 11.2 克, 67  
mmol ) 與 二 甲 基 甲 醯 胺 之 溶 液。 在 室 溫 攪 拌 30 分 後, 再  
冰 冷 卻 而 滴 加 溴 乙 酸 乙 酯 ( 12.9 克, 77 mmol ) 與 無 水 二  
甲 基 甲 醯 胺 之 溶 液。 在 室 溫 攪 拌 至 反 應 完 成 後, 濾 除 不  
溶 物, 減 壓 濃 縮。 將 殘 渣 溶 在 乙 醚 而 以 碳 酸 氫 鈉 水 及 食

## 五、發明說明 (42)

鹽水洗濯後，乾燥而蒸除溶劑，在矽膠柱層析，得目的物 16.8 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.29(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.37(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.28(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ),  
4.34(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.67(2H, s), 6.92(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
8.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

製備例 1264-(2-羥乙氧基)苯甲酸乙酯

將製備例 125 所得酯 (16.8 克, 67 mmol) 仿製備例 109 轉變為羥基目的物 13.7 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.38(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.74-1.88(1H, br), 4.00(2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ),  
4.14(2H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 4.35(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.94(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ),  
8.00(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ )

製備例 1274-(2-溴乙氧基)苯甲酸乙酯

將製備例 126 所得羥基化合物 (13.7 克, 65 mmol) 仿製備例 110 反應，得目的之溴化合物，無色固體 15.8 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.38(3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.66(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.34(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ),  
4.35(2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.92(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 273, 275$

## 五、發明說明 (143)

• 分子式  $C_{11}H_{13}O_3Br$

• 元素分析

| 計算值 (%) | 實測值 (%) |
|---------|---------|
| C 48.37 | C 48.15 |
| H 4.80  | H 4.71  |

製備例 128

4-〔2-(2-氰基-1-環戊酮-3-基)乙氧基〕苯甲酸乙酯

將製備例 127 所得溴化物 (7.7 克, 28 mmol) 仿製備例 105 轉變為目的物 1.1 克。

•  $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.38(3H, t,  $J=7.2Hz$ ), 1.50-1.78(1H, m), 2.00-2.80(7H, m),  
3.00(1H, d,  $J=12.0Hz$ ), 4.20(2H, t,  $J=6.0Hz$ ), 4.35(2H, q,  $J=7.2Hz$ ),  
6.92(2H, d,  $J=9.2Hz$ ), 8.00(2H, d,  $J=9.2Hz$ )

製備例 129

4-〔2-(2-氰基-3-甲氧基-2-環戊烯基)乙氧基〕苯甲酸第三丁酯

將製備例 128 所得化合物 (1.1 克, 3.7 mmol) 仿製備例 106 轉變為目的物 0.78 克。

•  $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.38(3H, t,  $J=7.2Hz$ ), 1.60-1.74(1H, m), 1.76-1.90(1H, m),  
2.12-2.32(2H, m), 2.46-2.54(2H, m), 3.06-4.08(1H, m),  
4.12(2H, t,  $J=6.0Hz$ ), 4.34(2H, q,  $J=7.2Hz$ ), 6.90(2H, d,  $J=8.8Hz$ ),  
7.99(2H, d,  $J=8.8Hz$ )

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 316$ .



## 五、發明說明 (144)

例 114

4 - [ 2 - ( 2, 4 - 二 胺 基 - 6, 7 - 二 氫 - 5H - 環 戊 駢 [d] 噻 啉 - 5 - 基 ) 乙 氧 基 ] 苯 甲 酸

將製備例 129 所得化合物 (0.78 克, 2.5 mmol) 仿例 104 轉變為目的物 0.37 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) :$

1.64-1.85(2H, m), 1.94-2.08(2H, m), 2.32-2.45(1H, m), 2.58-2.72(1H, m),  
3.00-3.12(1H, m), 4.04(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.60-5.67(2H, br),  
5.97-6.05(2H, br), 6.94(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.84(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 315$

例 115

N - [ 4 - [ 2 - ( 2, 4 - 二 胺 基 - 6, 7 - 二 氫 - 5H - 環 戊 駢 [d] 噻 啉 - 5 - 基 ) 乙 氧 基 ] 苄 醯 基 ] - L - 麩 胺 酸

將製備例 114 所得羧酸 (0.48 克, 1.5 mmol) 仿例 103 轉變為目的物。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm}) :$

1.66-2.10(6H, m), 2.27-2.35(2H, m), 2.36-2.50(1H, m), 2.62-2.74(1H, m),  
3.02-3.13(1H, m), 4.05(2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 4.29-4.38(1H, m),  
5.81-5.98(2H, br), 6.18-6.30(2H, br), 6.97(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
7.82(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.34(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ )

• 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 444$

製備例 130

4 - ( 1 - 氟 - 3 - 丁 烯 基 ) 苯 甲 酸 第 三 丁 酯

## 五、發明說明 (145)

將 1.0M 溴化烯丙基鎂 / 乙醚溶液 (200ml, 200ml) 滴入 4-甲醯苯甲酸第三丁酯 (30.9克, 150mmol) 與無水四氫呋喃之溶液, 並在氮氣流中冰冷下攪拌。滴完後, 再攪拌 30 分。次加 220ml 1N 鹽酸而冰冷下激烈攪拌後, 水層以乙醚萃取。合併有機層而以食鹽水洗濯後, 乾燥而濃縮, 在矽膠柱層析, 得 4-(1-羥基-3-丁烯基) 苯甲酸第三丁酯 8.2 克。

將所得羥基化合物 (12 克, 48.3mmol) 溶在無水二氯甲烷, 而滴至三氟化二乙胺基硫 (9.0 克, 56mmol) 與無水二氯甲烷之溶液中, 保持在氮大氣中乾冰-丙酮浴。滴完後, 在室溫攪拌而加磷酸鹽緩衝液 (pH 7)。回收有機層而以食鹽水洗濯後, 乾燥而蒸除溶劑, 在矽膠柱層析, 得目的物 8.5 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.60(9H, s), 2.50-2.78(2H, m), 5.10-5.17(2H, m),

5.53(1H, ddd,  $J=5.2\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ,  $J_{\text{HF}}=47.6\text{Hz}$ ), 5.72-5.83(2H, m),

7.37(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.99(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

• IR(淨)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2980, 1715, 1291, 1166, 1118

製備例 1314-(1-氟-3-羥丙基) 苯甲酸第三丁酯

將製備例 130 所得氟化合物 (8.5 克, 34mmol), N-甲基嗎啉 N-氧化物 (5.0 克, 44mmol) 及四氧化錫 (1 克 / 100 cc, 第三丁醇 8.6ml,  $33.7 \times 1/100\text{mmol}$ ) 溶在丙酮

## 五、發明說明 (146)

／水混液。在室溫攪拌至反應完成後，濾除不溶物，蒸除丙酮，於殘渣加 75ml 1N 鹽酸而以乙酸乙酯萃取。合併有機層而以食鹽水洗濯後，乾燥而減壓蒸乾，得 4- (1-氟-3, 4-二羥丁基) 苯甲酸第三丁酯。

將此二醇溶在乙醚，而在冰冷攪拌下漸漸加過碘酸鈉水 (71克, 51mmol)。滴完後，攪拌 2 小時。回收有機層，水層以乙醚萃取。合併有機層而以食鹽水洗濯後，乾燥而減壓蒸乾，得 4- (1-氟-3-羥丙基) 苯甲酸第三丁酯。

將此醛溶在四氫呋喃，而在冰冷攪拌下漸漸加硼氫化鈉 (1.9克, 51mmol)，在室溫攪拌至反應完成後，加乙醚及冰水。回收有機層，水層以乙醚萃取。合併有機層而以食鹽水洗濯後，乾燥而蒸除溶劑，在矽膠柱層析，得目的物 6.4 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.49-1.55(1H, m), 1.60(9H, s), 1.96-2.28(2H, m), 3.74-3.84(1H, m),  
3.84-3.95(1H, m), 5.74(1H, ddd,  $J=4.0\text{Hz}, 8.8\text{Hz}, J_{\text{HF}}=48.0\text{Hz}$ ),  
7.39(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.00(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

製備例 1324- (3-溴-1-氟丙基) 苯甲酸第三丁酯

將製備例 131 所得羥基化合物 (6.4 克, 25mmol) 仿製備例 110 反應，得 7.4 克所求溴化合物。

## 五、發明說明 (147)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.60(9H, s), 2.19-2.39(1H, m), 2.41-2.57(1H, m),

3.40-3.47(1H, m), 3.54-3.62(1H, m),

5.72(1H, ddd,  $J=4.0\text{Hz}$ ,  $9.2\text{Hz}$ ,  $J_{\text{HF}}=48.0\text{Hz}$ ), 7.39(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ),

8.01(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

• IR(淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  ; 2979, 1715, 1291, 1166, 1118

製備例 133

4- [ 3- ( 2-氟基 -1-環戊烯酮 -3-基 ) -1-氟丙基 ] 苯甲酸第三丁酯

將製備例 132 所得溴化物 ( 5.2 克 , 16 mmol ) 仿製備例 105 轉變成目的物 0.8 克。

製備例 134

4- [ 3- ( 2-氟基 -3-甲氧基 -2-環戊烯基 ) -1-氟丙基 ] 苯甲酸第三丁酯

將製備例 133 所得化合物 ( 0.8 克 , 2.3 mmol ) 仿製備例 106 轉變成目的物 0.57 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.34-1.66(2H, m), 1.60(9H, s), 1.70-2.16(4H, m), 2.42-2.52(2H, m),

2.80-2.98(1H, m), 4.03(3H  $\times$  1/2, s), 4.04(3H  $\times$  1/2, s),

5.51(1H, ddd,  $J=4.8\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ,  $J_{\text{HF}}=47.6\text{Hz}$ ), 7.36(2H  $\times$  1/2, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),

7.37(2H  $\times$  1/2, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.99(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ )

• IR(淨)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  ; 2978, 2947, 2203, 1712, 1629, 1294, 1166, 1119

例 116

## 五、發明說明 (48)

4- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶-5-基 ) -1-氟丙基 ] 苯甲酸第三丁酯

將製備例 134 所得化合物 ( 0.57 克, 1.6 mmol ) 仿例 101 轉變為目的物 0.4 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.38-1.66(1H, m), 1.59(9H, s), 1.68-2.04(4H, m), 2.11-2.25(1H, m),  
2.57-2.68(1H, m), 2.73-2.85(1H, m), 3.00-3.12(1H, m),  
4.46-4.59(2H, br), 4.59-4.72(2H, br), 5.40-5.64(1H, m),  
7.34(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.99(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

例 117

4- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶-5-基 ) -1-氟丙基 ] 苯甲酸

將例 116 所得化合物 ( 0.35 克, 0.91 mmol ) 仿例 102 轉變成對應羧酸 0.26 克。

例 118

N- [ 4- [ 3- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶-5-基 ) -1-氟丙基 ] 苄醯基 ] -L-麩胺酸

將例 117 所得羧酸 ( 0.26 克, 0.78 mmol ) 仿例 103 轉變為對應麩胺酸衍生物 0.085 克。

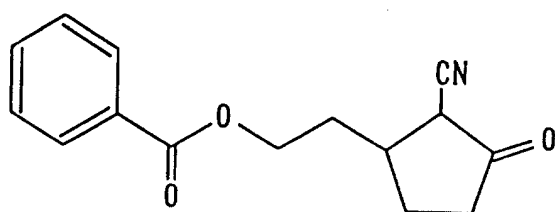
•  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) :

1.10-2.15(8H, m), 2.20-2.70(2H, m), 2.32(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
2.90-3.05(1H, m), 4.32-4.40(1H, m), 5.45-5.68(1H, m), 6.00-6.30(2H, br),  
6.30-6.60(2H, br), 7.41(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.87(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
8.55(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ )

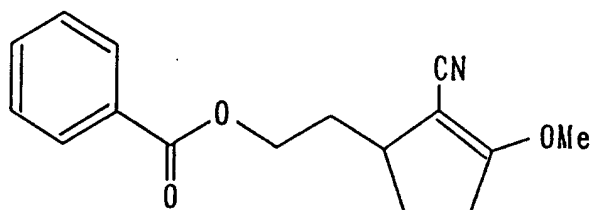
## 五、發明說明 (149)

- 質譜 (FAB)  $M+H^+ = 460$
- 分子式  $C_{22}H_{26}N_5O_5F \cdot 1H_2O$
- 元素分析

| 計算值 (%) | 實測值 (%) |
|---------|---------|
| C 55.34 | C 55.05 |
| H 5.91  | H 5.80  |
| H 14.67 | H 14.54 |

製備例 135苯甲酸 2- (2-氰基-1-環戊酮-3-基) 乙酯

將苯甲酸 2-溴乙酯 (7.9克, 34mmol) 仿例 105 轉變為對應目的物 2.6 克。

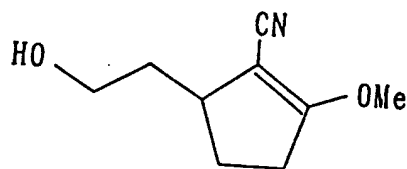
製備例 136苯甲酸 2- (2-氰基-3-甲氧基-2-環戊烯基) 乙酯

將製備例 135 所得化合物 (2.6 克, 10mmol) 仿製備例 106 轉變為對應目的物 1.4 克。

## 五、發明說明 (150)

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.61 - 1.73 (1H, m), 1.73 - 1.86 (1H, m), 2.13 - 2.32 (2H, m), 2.46 - 2.56 (2H, m), 3.01 - 3.12 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.41 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.40 - 7.48 (2H, m), 7.53 - 7.60 (1H, m), 8.01 - 8.07 (2H, m).

製備例 1371-氰基-5-(2-羥乙基)-2-甲氧基-1-環戊烯

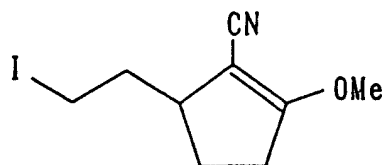
將 6ml 1N NaOH 投入製備例 136 所得化合物 (1.4 克, 5 mmol) 與甲醇之溶液中。在室溫攪拌至反應完成後, 蒸除甲醇。殘渣溶在乙酸乙酯而以碳酸氫鈉水及食鹽水洗濯後, 以硫酸鎂乾燥而蒸除溶劑, 得目的物 0.82 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ (ppm):

1.50 - 1.70 (3H, m), 1.96 - 2.06 (1H, m), 2.10 - 2.20 (1H, m), 2.42 - 2.57 (2H, m), 2.98 - 3.07 (1H, m), 3.69 - 3.84 (2H, m), 4.05 (3H, s).

製備例 1381-氰基-5-(2-碘乙基)-2-甲氧基-1-環戊烯

## 五、發明說明 (51)



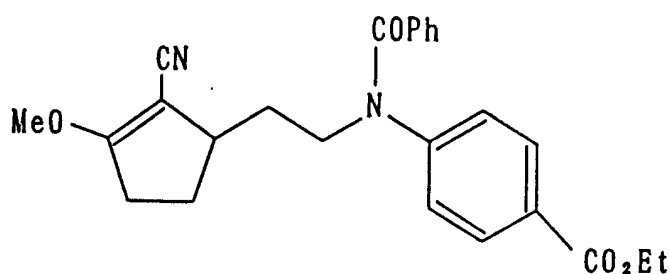
將製備例 137 所得醇 (0.82 克, 4.9 mmol) 仿製備例 104, 惟以 NaI 代替 LiBr, 轉變為碘化合物 1.3 克。

•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm):

1.44 - 1.60 (1H, m), 1.78 - 1.90 (1H, m), 2.08 - 2.20 (1H, m), 2.23 - 2.34 (1H, m), 2.45 - 2.53 (2H, m), 2.93 - 3.03 (1H, m), 3.12 - 3.20 (1H, m), 3.23 - 3.32 (1H, m), 4.05 (3H, s).

製備例 139

4- [ N-苄醯基 - N- [ 2- ( 2-氰基 - 3-甲氧基 - 2-環戊烯基 ) 乙基 ] 胺基 ] 苯甲酸乙酯



將 NaH (min 60% 石蠟分散液, 0.14 克, 3.5 mmol) 在氮氣流中以無水己烷洗濯而懸浮於無水二甲基甲醯胺後, 加 4-苄醯胺基苯甲酸乙酯。在室溫攪拌 30 分後, 加製備例 138 所得碘化合物 (0.72 克, 3.2 mmol) 與無水二甲



## 五、發明說明 (152)

基甲醯胺之溶液。在 60℃ 攪拌 1 小時後，蒸除溶劑。殘渣溶在乙酸乙酯而以食鹽水洗濯後，乾燥而在矽膠柱層析，得目的物 0.62 克。

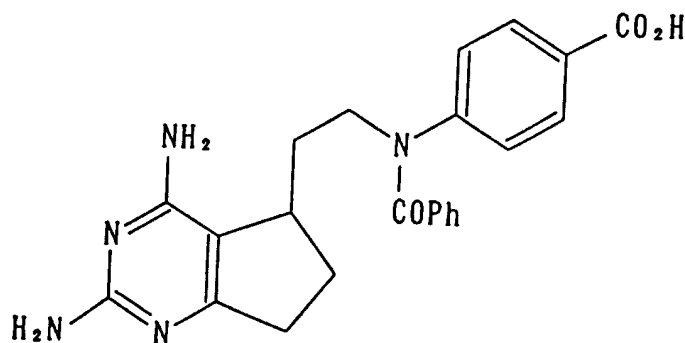
•  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) :

1.36(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.60-1.75(2H, m), 2.00-2.11(1H, m),  
2.14-2.25(1H, m), 2.47-2.54(2H, m), 2.85-2.96(1H, m), 4.39-4.42(2H, m),  
4.02(3H, s), 4.33(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.08(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.28-7.60(5H, m),  
7.90(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

• IR(淨)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2983, 2946, 2203, 1716, 1647, 1604, 1275, 1104

## 例 119

4- [ N- [ 2- ( 2, 4-二胺基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧啶-5-基 ) 乙基 ] -N-苄醯胺基 ] 苯甲酸



將製備例 139 所得化合物 (0.61 克, 1.45 mmol) 仿例 104 轉變為對應目的物 0.11 克。

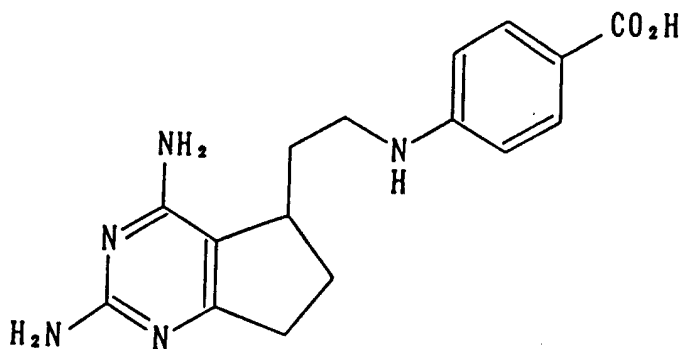
## 五、發明說明 (153)

• NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) :

1.42-1.54(1H, m), 1.63-1.85(2H, m), 1.91-2.04(1H, m), 2.32-2.67(2H, m),  
2.90-3.00(1H, m), 3.80-3.96(2H, m), 5.77-5.87(2H, br),  
6.07-6.15(2H, br), 7.15-7.28(7H, m), 7.75(2H, d, J=8.4Hz)

## 例 120

4- [ N- [ 2- ( 2, 4-二氨基-6, 7-二氫-5H-環戊駢[d]嘧  
啶-5-基 ) 乙基 ] ] 胺基苯甲酸



將例 119 所得羧酸 (0.11 克, 0.26 mmol) 及 LiOH-水合物 (0.11 克, 2.6 mmol) 溶在蒸餾水, 而在 80°C 加熱攪拌至反應完成後, 以 1N 鹽酸酸化。次加氯仿而激烈攪拌後, 濾集沉澱而以氯仿洗淨, 而從 1N NaOH 及 1N 鹽酸再結晶, 得目的物 70 mg。

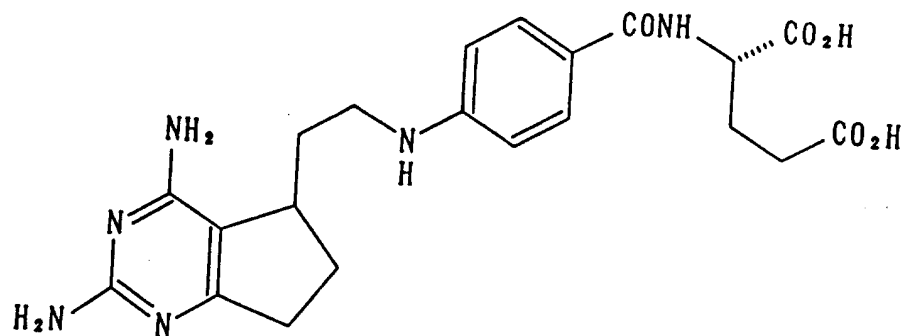
• NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) :

1.39-1.51(1H, m), 1.71-1.92(2H, m), 1.94-2.07(1H, m), 2.40-2.50(1H, m),  
2.63-2.74(1H, m), 2.98-3.15(3H, m), 5.88-6.03(2H, br),  
6.37(1H, t, J=4.8Hz), 6.34-6.50(2H, br), 6.54(2H, d, J=8.4Hz),  
7.64(2H, d, J=8.4Hz)

## 五、發明說明 (154)

## 例 121

N - [ 4 - [ N' - [ 2 - ( 2, 4 - 二 胺 基 - 6, 7 - 二 氫 - 5H - 環 戊 駢  
[ d ] 嘧 啶 - 5 - 基 ) 乙 基 ] ] 胺 基 ] 苄 醯 基 - L - 麩 胺 酸



將例 120 所得 羧 酸 ( 65 mg, 0.21 mmol ) 仿例 103 轉 變 為  
 對 應 目 的 物 10 mg。

• NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) :

1.36-1.51(1H, m), 1.69-2.07(5H, m), 2.21-2.52(3H, m), 2.59-2.72(1H, m),  
 3.00-3.16(3H, m), 4.26-4.35(1H, m), 5.75-5.90(2H, br),  
 6.15(1H, t, J=4.8Hz), 6.15-6.35(2H, br), 6.34(2H, d, J=8.4Hz),  
 7.64(2H, d, J=8.4Hz), 8.02(1H, d, J=7.2Hz)

• 質 譜 (FAB)  $M + H^+ = 443$

## 五、發明說明 ( )

(82年2月補充)

## 製備例 21-1

4-[3-[N-氰甲基-N-β-氰烯胺基]]-1-丙烯-2-基]苯甲酸  
(E)-第三丁酯

[化合物(40)中、 $n=1$ 、 $R^2$ =伸苯基、 $R^5 + R^6$ =亞甲基、  
 $R^9$ =t-Bu]

將 N-氰甲胺基丙烯腈 (3.2g, 30mmol) 及製備例 21 所得 4-[2-溴-1-亞甲基乙基]苯甲酸第三丁酯 (8.8g, 30mmol) 仿製備例 3 製得目的物 7.5g (77%)。

· NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) :

1.59(9H, s, t-Bu), 3.99(2H, s,  $N-\underline{CH_2}-CN$ ), 4.15(1H, d,  $J=15Hz$ ,  $-N-\underline{CH}=\underline{CH}-CN$ ),

4.24(2H, brs,  $N-\underline{CH_2}-\overset{\parallel}{C}-Ar$ ),

5.41(1H, brs, 烯質子), 5.71(1H, brs, 烯質子),

6.92(1H, d,  $J=15Hz$ ,  $-N-\underline{CH}=\underline{CH}-CN$ ), 7.38(2H, d,  $J=8Hz$ , ArH),

7.99(2H, d,  $J=8Hz$ , ArH)

## 製備例 21-2

4-[3-[N-氰甲基-N-β-氰乙烯胺基]]-1-丙烯-2-基]苯甲酸  
(Z)-第三丁酯

將製備例 22 所得 E 體仿製備例 3 光照射製得目的物 3g  
(40%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( )

· NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

1.59 (9H, s, t-Bu), 4.06 (1H, d, J=10Hz, -N-CH=CH-CN), 4.27 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CN),

4.46 (2H, brs, N-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Ar),

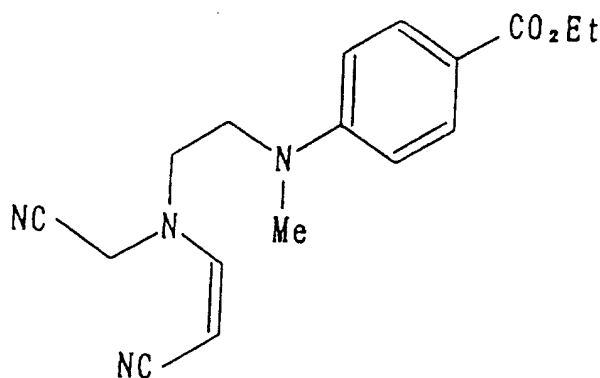
5.43 (1H, brs, 烯質子), 5.7 (1H, brs, 烯質子),

6.29 (1H, d, J=10Hz, -N-CH=CH-CN), 7.41 (2H, d, J=8Hz, ArH),

7.8 (2H, d, J=8Hz, ArH)

## 製備例 24-1

4-N-[2-[3-[N-氰甲基-N-β-氰乙烯胺基]]乙基]甲胺基苯  
甲酸(Z)-乙酯



仿製備例 3 將製備例 60 所得 E 體 (3.5g) 光照射, 製得目的物 0.7g (20%)。

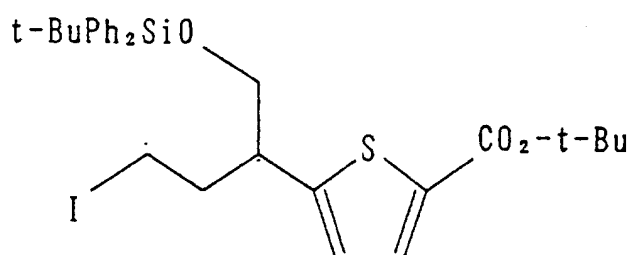
## 五、發明說明 ( )

• NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) :

1. 37 (3H, t, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3. 09 (3H, s, N-Me),  
 3. 66 (2H, t, J=6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-Ar), 3. 76 (2H, t, J=6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-Ar),  
 4. 02 (1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 4. 25 (2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CN),  
 4. 32 (2H, q, -CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6. 16 (1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN),  
 6. 67 (2H, d, J=9. 2Hz, ArH), 7. 93 (2H, d, J=9. 2Hz, ArH)

## 製備例 26-1

5-(1-第三丁基二苯矽氧甲基-3-碘丙基)-2-噻吩羧酸·第三丁酯



從 5-甲醯基-2-噻吩羧酸第三丁酯 20 克仿製備例 10 製得同樣中間體一級醇被 THP 保護之乙氧亞甲基體 (化合物 (58) 中 R<sup>2</sup> = 伸噻吩基, R<sup>3</sup> = 第三丁基) 5.5 克。將此溶在 THF 50ml, 而在 0℃ 攪拌加 1 M BH<sub>3</sub> - THF 32ml。反應終了後加甲醇 50ml, 而加 1 N NaOH 100ml 及 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 150ml。在室溫攪拌反應終了後, 倒入飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水中, 以乙酸乙酯萃取, 蒸除溶劑。殘渣在矽膠柱層析 (乙酸乙酯: 己烷 = 1 : 2), 將所得之羥甲基體溶在 DMF 50ml, 而加咪唑 3.7 克及 t-BuPh<sub>2</sub>SiCl 5.8ml, 在室溫放置。反應終

## 五、發明說明 ( )

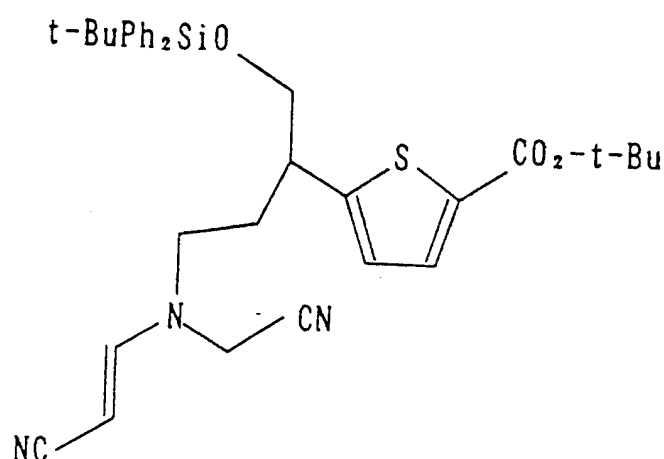
了後，倒入飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水中，以乙醚萃取，蒸除溶劑，在矽膠柱層析（乙酸乙酯：己烷 = 1：8）。所得矽烷基醚體仿製備例 10 將 THP 脫保護作成碘體，得目的物 5 克（8.6%）。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) :

1.05 (9H, s, Si-t-Bu), 1.56 (9H, s, t-Bu), 2.06-2.15 (1H, m),  
2.31-2.41 (1H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 3.16-3.29 (2H, m), 3.73-3.81 (2H, m),  
6.83 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 噻吩 -H), 7.34-7.46 (6H, m, ArH),  
7.56-7.62 (5H, m, ArH)

## 製備例 26-2

(E)-5-[1-第三丁基二苯矽氧甲基-3-(N-氰甲基-N- $\beta$ -氰乙  
烯胺基)丙基]-2-噻吩羧酸·第三丁酯



仿製備例 3 從 3-(N-氰甲基)胺丙烯腈 (0.86g) 與製備例 2  
6-1 所得碘體 (5g) 製得目的物 3.3g (69%)。

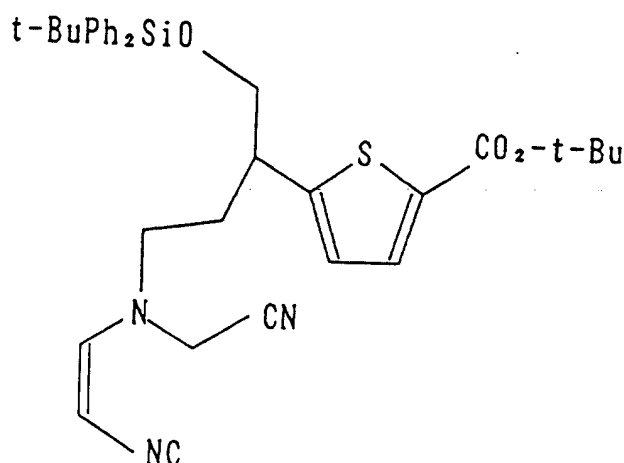
## 五、發明說明 ( )

· NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

- 1.06(9H, s, Si-t-Bu), 1.57(9H, s, t-Bu),  
 1.81-1.92(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 2.15-2.24(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-),  
 2.94-3.18(3H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 3.75(2H, d, J=6Hz, t-BuPh<sub>2</sub>SiO-CH<sub>2</sub>-),  
 3.83(2H, brs, N-CH<sub>2</sub>-CN), 3.98(1H, d, J=14Hz, N-CH=CH-CN),  
 6.69(1H, d, J=14Hz, N-CH=CH-CN), 6.77(1H, d, J=3.6Hz, 噻吩 -H),  
 7.34-7.48(6H, m, ArH), 7.54-7.61(5H, m, ArH)

## 製備例 26-3

(Z)-5-[1-第三丁基二苯矽氧甲基-3-(N-氰甲基-N-β-氰乙  
 烯胺基)丙基]-2-噻吩羧酸·第三丁酯



仿製備例 3 將製備例 26-2 所得 E 體 (3.3g) 光照射、得  
 目的物 1.6g (48%)。

· NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) :

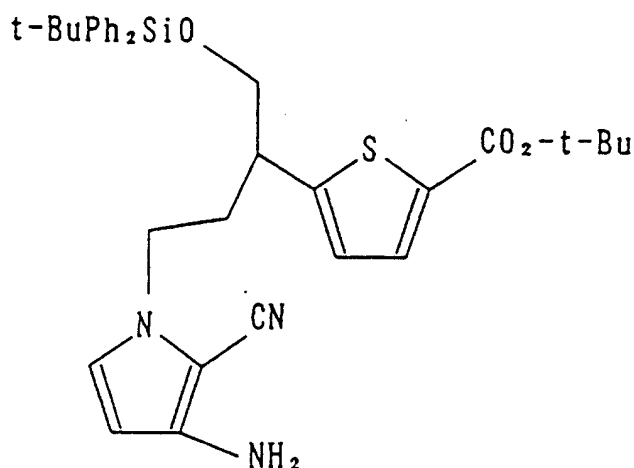
- 1.06(9H, s, Si-t-Bu), 1.56(9H, s, t-Bu), 1.87-1.99(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-),  
 2.21-2.31(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 3.05-3.13(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-),  
 3.2-3.36(2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 3.72-3.79(2H, m, t-BuPh<sub>2</sub>SiO-CH<sub>2</sub>-),  
 3.95(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 4.21(2H, s, N-CH<sub>2</sub>-CN),  
 6.07(1H, d, J=10Hz, N-CH=CH-CN), 6.78(1H, d, J=3.6Hz, 噻吩 -H),  
 7.33-7.46(6H, m, ArH), 7.53-7.59(5H, m, ArH)



## 五、發明說明 ( )

## 製備例 26-4

5-(3-(3-胺基-2-氰吡咯-1-基)-1-第三丁二苯矽氧甲基丙基)-2-噻吩羧酸·第三丁酯



將製備例 26-3 所得乙體 (1.6 g) 仿製備例 3 用 LDA 來閉環得目的物 1 g (63%)。

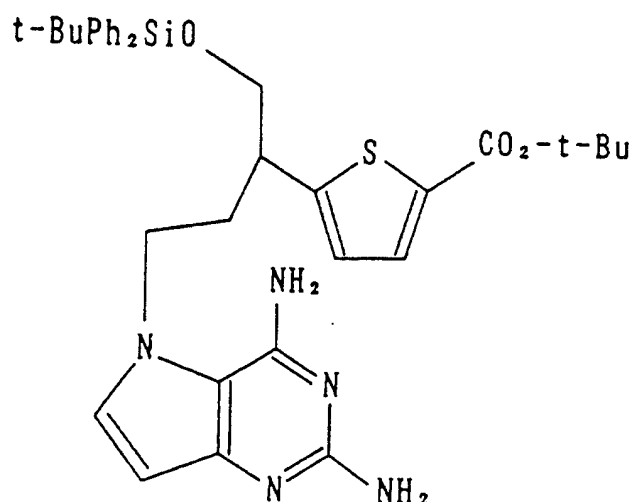
· NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>) δ (ppm) :

- 1.05(9H, s, Si-t-Bu), 1.57(9H, s, t-Bu), 1.97-2.08(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-),  
 2.36-2.46(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 2.88-2.95(1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-),  
 3.61(2H, brs, NH<sub>2</sub>), 3.66-3.89(3H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-, t-BuPh<sub>2</sub>SiO-CH<sub>2</sub>-),  
 5.6(1H, d, J=2.4Hz 吡咯 4-H), 6.38(1H, d, J=2.4Hz, 吡咯 5-H),  
 6.77(1H, d, J=3.6Hz, 噻吩 5-H), 7.32-7.43(6H, m, ArH),  
 7.52-7.59(5H, m, ArH)

## 例 20-1

5-[1-第三丁二苯矽氧甲基-3-(2,4-二胺基吡咯駢[3,2-d]噻啉-5-基)丙基]-2-噻吩羧酸·第三丁酯

## 五、發明說明 ( )



將製備例 26-4 所得化合物 (1 g) 仿例 1 予以吡咯嘰啉啞啞啞啞閉環得目的物 0.6 g (55%)。

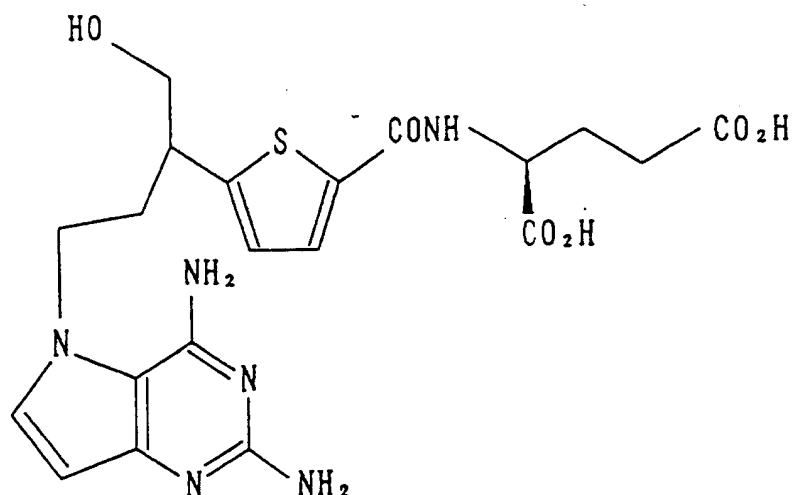
· NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm) :

0.96 (9H, s, Si-t-Bu), 1.54 (9H, s, t-Bu), 2.05-2.16 (1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-),  
 2.37-2.47 (1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 2.79-2.86 (1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-),  
 3.6-3.69 (2H, m, t-BuPh<sub>2</sub>SiO-CH<sub>2</sub>-), 4.13-4.21 (1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-),  
 4.34-4.42 (1H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 6.13 (1H, d, J=2.8 Hz, 7-H),  
 6.79 (1H, d, J=4 Hz, 嘧啶 5-H), 7.1 (1H, d, J=2.8 Hz, 6-H),  
 7.31-7.54 (11H, m, ArH)

## 例 20-2

N-[5-[3-(2,4-二氨基吡咯嘰啉[3,2-d]嘧啞啞啞啞-5-基)-1-羥甲基  
 丙基嘧啞吩甲醯基]-L-麩胺酸鹽

## 五、發明說明 ( )



將例 20-1 所得吡咯嘧啶體 (200mg) 以氟化四丁基銨處理  
作成羧甲基體酸，仿例 2 使酯加水分解，用 DPPA 與 L-麩胺  
酸二乙酯縮合更以鹼水解，結晶得目的物 35mg (24%)。

• NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) :

2.06-2.56 (7H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H), 3.21-3.28 (2H, m, -CH<sub>2</sub>OH),  
4.12-4.31 (2H, m, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 4.57-4.62 (1H, m, -CONHCH-),  
6.13 (1H, d, J=2.8Hz, 7-H), 6.91 (1H, d, J=3.6Hz, 嘧吩 -H),  
7.16 (1H, d, J=2.8Hz, 6-H), 7.62 (1H, d, J=3.6Hz, 嘧吩 -H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

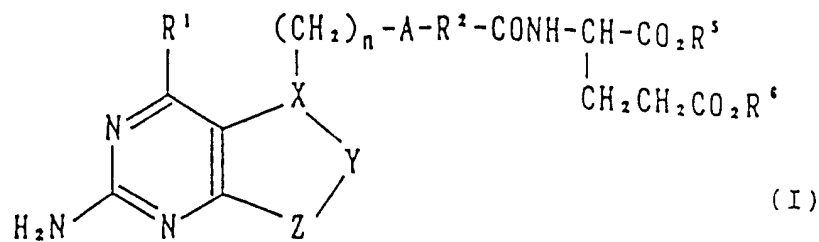
裝  
訂  
線

202451

修正 SE. 22  
補充 本 4 2A5  
B5

## 四、中文發明摘要(發明之名稱: 稠合嘧啶衍生物)

具有優異抗癌活性之如下式(I)新穎嘧啶衍生物或其藥理容許鹽



式中  $R^1$  為羥基或胺基；

$R^2$  為伸苯基或伸噻吩基，

$-CO_2 R^5$  及  $-CO_2 R^6$  可相同或相異，各為羧基或羧酸酯， $>X-Y-Z-$  為  $>N-CH_2-CH_2-$ ， $>N-CH=CH-$  或  $>CH-CH_2-CH_2-$ 。

A 為氧， $-C-\begin{matrix} R^3 \\ | \\ R^4 \end{matrix}$  (式中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各為氫，鹵素， $C_1$ - $\alpha$  烷基， $C_2$ - $\alpha$  烯基或  $C_2$ - $\alpha$  炔基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可被取代  $C_1$ - $\alpha$  亞烷基) 或  $-N-\begin{matrix} R^{70} \\ | \end{matrix}$  (其中  $R^{70}$  為氫， $C_1$ - $\alpha$  烷基， $C_2$ - $\alpha$  烯基或  $C_2$ - $\alpha$  炔基)，n 為 1~3 之整數，但  $R^1$  為氫而氫附着於 3 位 N 之化合物也包括在上述定義內，並有關其製法及含有它之抗癌藥。

附註：本案已向

國(地區)申請專利、申請日期：

案號：

|        |            |     |          |
|--------|------------|-----|----------|
| (1) 日本 | 1991年8月21日 | 特願平 | 3-209252 |
| (2) 日本 | 1991年9月30日 | 特願平 | 3-251548 |
| (3) 日本 | 1992年8月17日 | 特願平 | 4-217870 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

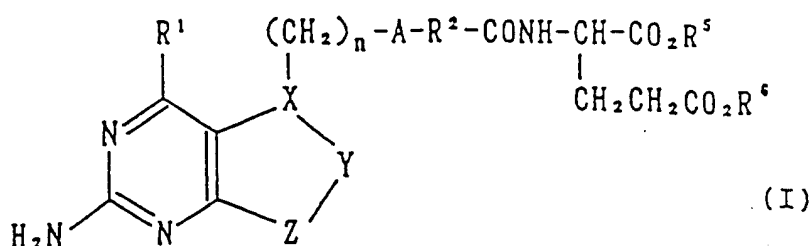
訂

冰

四、英文發明摘要（發明之名稱：

## CONDENSED PYRIMIDINE DERIVATIVE

A novel pyrimidine derivative having an excellent antitumor activity, which is represented by the following general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof:



wherein  $R^1$  represents a hydroxyl or amino group;  
 $R^2$  represents a phenylene or thiendiyl group,  $-CO_2R^5$   
 and  $-CO_2R^6$  may be the same or different from each  
 other and each represents a carboxyl group or a

carboxylic acid ester, the part  $\diagup X-Y-Z \diagdown$

represents  $\diagup N-CH_2-CH_2 \diagdown$ ,  $\diagup N-CH=CH \diagdown$  or  $\diagup CH-CH_2-CH_2 \diagdown$ .

A represents an oxygen atom, a group represented

by the formula:  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (wherein  $R^3$  and  $R^4$  may be the

same or different from each other and each

附註：本案已向

國（地區）申請專利、申請日期：

案號：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

## 四、英文發明摘要（發明之名稱：

represents a hydrogen or halogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl or  $C_{2-6}$  alkynyl group which may be substituted, or alternatively  $R^3$  and  $R^4$  may be united to form  $C_{1-6}$  alkylidene group which may be substituted) or a

group represented by the formula:  $\begin{matrix} R^{70} \\ | \\ -N- \end{matrix}$  (wherein  $R^{70}$  represents a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl or  $C_{2-6}$  alkynyl group), and  $n$  is an integer of 1 to 3, provided that the compound in which  $R^1$  represents oxygen, and hydrogen is attached to nitrogen at 3-position is included in the above shown definition, a process for preparation the same, and an antitumor drug containing the same.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

附註：本案已向

國（地區）申請專利、申請日期：

案號：

202451

## 公告本

82.1.29

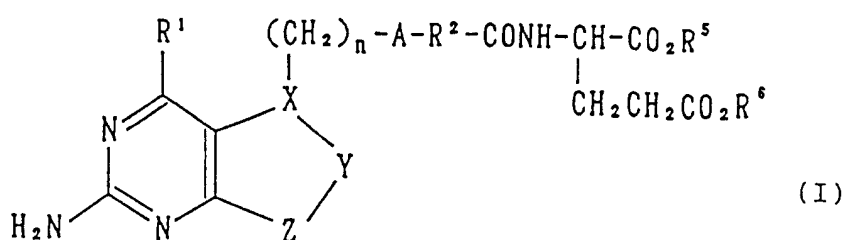
A7  
B7  
C7  
D7

## 六、申請專利範圍

第 81106523 號「稠合嘧啶衍生物」專利案

(82 年 1 月 修正)

1. 一種如下式 (I) 嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

式中  $\text{R}^1$  為經基或胺基； $\text{R}^2$  為伸苯基或伸嘧吩基，

$-\text{CO}_2\text{R}^5$  及  $-\text{CO}_2\text{R}^6$  可相同或相異，各為羧基或羧酸酯， $>\text{X}-\text{Y}-\text{Z}-$  為  $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $>\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  或  $>\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，

A 為氫， $-\text{C}-$  (式中  $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  可相同或相異，各

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^3 \\
 | \\
 -\text{C}- \\
 | \\
 \text{R}^4
 \end{array}$$

為氫，鹵素， $\text{C}_1 - \alpha$  烷基， $\text{C}_2 - \alpha$  烯基或  $\text{C}_2 - \alpha$  炔基，或  $\text{R}^3$  及  $\text{R}^4$  可結合成可被取代  $\text{C}_1 - \alpha$  亞烷

基) 或  $-\text{N}-$  (其中  $\text{R}^{70}$  為氫， $\text{C}_1 - \alpha$  烷基， $\text{C}_2 - \alpha$  烯基或  $\text{C}_2 - \alpha$  炔基)， $n$  為 1~3 之整數，但  $\text{R}^1$  為氫而氫附着於 3 位 N 之化合物也包括在上述定義內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

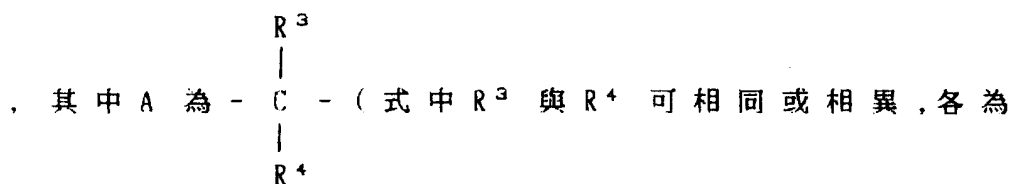
裝

訂

冰

## 六、申請專利範圍

2. 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基。
3. 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為羥基。
4. 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^2$  為伸苯基。
5. 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^2$  為伸噻吩基。
6. 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。
7. 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$ 。
8. 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 。
9. 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽



氫，鹵素， $C_1 - 6$  烷基， $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基，或  $R^3$  與  $R^4$  可結合成可有取代之  $C_1 - 6$  亞烷基)。

- 10 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 六、申請專利範圍

，其中 A 為  $\begin{array}{c} R^{70} \\ | \\ -N- \end{array}$  (式中  $R^{70}$  為氫， $C_1 - 6$  烷基， $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基)。

- 11 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸苯基。
- 12 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸噻吩基。
- 13 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為羥基而  $R^2$  為伸苯基。
- 14 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為羥基而  $R^2$  為伸噻吩基。
- 15 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基，A 為亞甲基而 n 為 1。
- 16 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為羥基，A 為亞甲基而 n 為 1。
- 17 如申請專利範圍第 6 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^2$  為伸苯基。
- 18 如申請專利範圍第 7 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^2$  為伸苯基。
- 19 如申請專利範圍第 7 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸苯基。
- 20 如申請專利範圍第 7 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

## 六、申請專利範圍

，其中  $R^2$  為伸苯基而 A 為  $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{N}}}-$ 。

21 如申請專利範圍第 7 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

，其中  $R^2$  為伸苯基而 A 為  $-\text{NH}-$ 。

22 如申請專利範圍第 7 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

，其中  $R^1$  為胺基， $R^2$  為伸苯基， $R^5$  與  $R^6$  各為氫，

$n$  為 1 而 A 為  $-\overset{\text{CH}_2}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ 。

23 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

，其中  $R^2$  為伸苯基或伸噻吩基， $R^5$  與  $R^6$  各為氫，

$\text{>X-Y-Z}$  為  $\text{>N-CH=CH-}$ ，而 A 為  $-\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^4}{\underset{|}{\text{C}}}}-$ （式中  $R^3$  與  $R^4$

可相同或相異，各為氫，鹵素， $\text{C}_1 - 6$  烷基， $\text{C}_2 - 6$  烯基或  $\text{C}_2 - 6$  炔基，或  $R^3$  與  $R^4$  可結合成可有取代之  $\text{C}_1 - 6$  亞烷基）。

24 如申請專利範圍第 23 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

，其中  $R^1$  為胺基。

25 如申請專利範圍第 23 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

，其中  $R^1$  為羥基。

26 如申請專利範圍第 23 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

，其中  $R^2$  為伸苯基。

27 如申請專利範圍第 23 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

202451

A7  
B7  
C7  
D7

## 六、申請專利範圍

，其中  $R^2$  為伸噻吩基。

28 如申請專利範圍第 23 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^3$  與  $R^4$  可相同或相異，各為氫，鹵素， $C_1 - 6$  烷基， $C_2 - 6$  烯基或  $C_1 - 6$  炔基。

29 如申請專利範圍第 23 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $n$  為 1。

30 如申請專利範圍第 23 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $n$  為 2。

31 如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基。

32 如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸苯基。

33 如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基而  $R^2$  為伸噻吩基。

34 如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^2$  為伸苯基而  $A$  為  $-NH-$ 。

35 如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

，其中  $R^2$  為伸苯基而  $A$  為  $-N-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}-$ 。

36 如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

，其中  $R^5$  與  $R^6$  各為氫而  $A$  為  $-\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^4}{\text{C}}}-$  ( $R^3$  與  $R^4$  可相

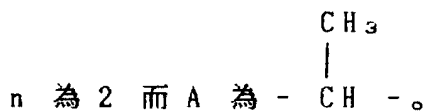
## 六、申請專利範圍

同或相異，各為氫或鹵素， $C_1 - 6$  烷基， $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基）。

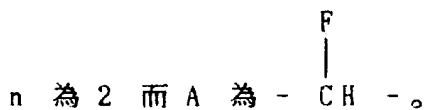
37 如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基， $R^2$  為伸苯基， $R^5$  與  $R^6$  各為氫，A 為亞甲基而  $n$  為 2。

38 如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基， $R^2$  為伸噻吩基， $R^5$  與  $R^6$  各為氫，A 為亞甲基而  $n$  為 2。

39 如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基， $R^2$  為伸苯基， $R^5$  與  $R^6$  各為氫，



40 如申請專利範圍第 11 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽，其中  $R^1$  為胺基， $R^2$  為伸苯基， $R^5$  與  $R^6$  各為氫，



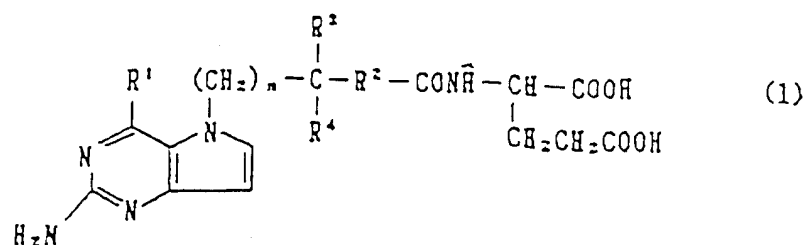
41 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物，其中 A 為  $-\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^4}{\text{C}}}-$

， $-\text{CO}_2 \text{ R}^5$  及  $\text{CO}_2 \text{ R}^6$  同為  $-\text{COOH}$ ， $>\text{X}-\text{Y}-\text{Z}-$  為

$>\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ ；係如下式 (1) 吡咯駢 [3, 2-d] 嘧啶衍生物或其藥理容許鹽

物或其藥理容許鹽

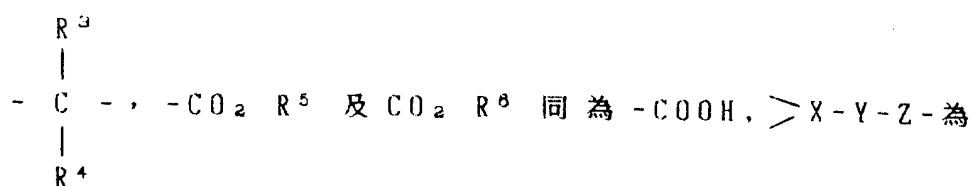
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



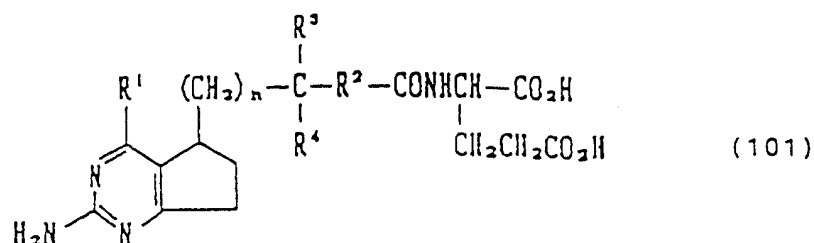
亞烷基。

47 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物，其中 A 為

## 六、申請專利範圍



$>CH-CH_2-CH_2-$ 係如下式(101)6, 7-二氫-5H-環戊  
駢[d]嘧啶衍生物或其藥理容許鹽：

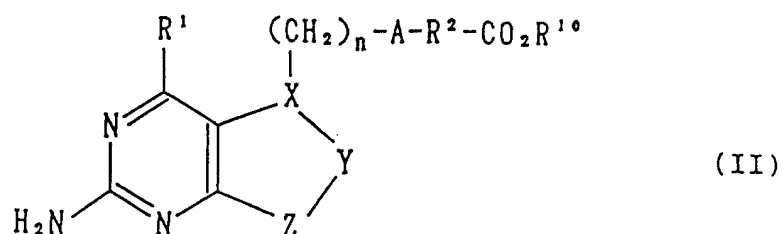


式中  $R^1$  ,  $R^2$  及  $n$  各同申請專利範圍第 1 項之定義，

$R^3$  與  $R^4$  可相同或相異，各為氫或可有取代之

$C_1 - 6$  烷基， $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基。

48 一種如下式(II)化合物或其鹽：



式中  $R^1$  為經基或胺基， $R^2$  為伸苯基或伸噻吩基，

$-CO_2 R^{10}$  為羧基或羧酸酯， $>X-Y-Z-$ 為

$>N-CH_2-CH_2-$ ， $>N-CH=CH-$ 或 $>CH-CH_2-CH_2-$ ，

## 六、申請專利範圍

， A 為 氫，  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (其中  $R^3$  與  $R^4$  可相同或相異，各

為 氫， 鹵素或可有取代之  $C_1 - 6$  烷基，  $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基， 或  $R^3$  與  $R^4$  結合成可有取代之

$\begin{array}{c} R^{70} \\ | \\ -N- \end{array}$  (其中  $R^{70}$  為 氫，  $C_1 - 6$  烷基，  $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基)，  $n$  為 1~3 之整數， 但  $R^1$  為 氫， 而 氫附着於 3 位氮之化合物也包括在上述定義之內。

49 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其鹽， 其中

$>X-Y-Z$  為  $>N-CH=CH-$ 。

50 如申請專利範圍第 49 項之化合物或其鹽， 其中  $R^2$  為

伸苯基或伸噻吩基， 而 A 為  $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (其中  $R^3$  與  $R^4$  可

相同或相異， 各為 氫， 鹵素，  $C_1 - 6$  烷基，  $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基， 或  $R^3$  與  $R^4$  可結合成  $C_1 - 6$  亞烷基)。

51 如申請專利範圍第 48 項之化合物或其鹽， 其中

$>X-Y-Z$  為  $>CH-CH_2-CH_2-$ 。

52 如申請專利範圍第 50 項之化合物或其鹽， 其中 A 為

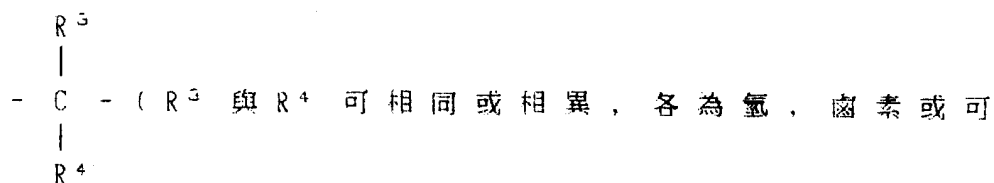
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

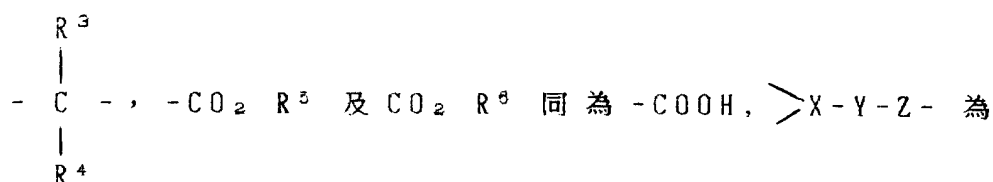
線

## 六、申請專利範圍

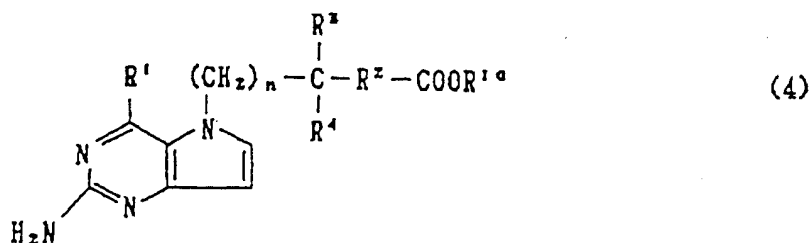


有取代之  $C_1 - a$  烷基,  $C_2 - a$  烯基或  $C_2 - a$  炔基)。

53 如申請專利範圍第 48 項之化合物, 其中 A 為



$>N-CH=CH-$ ; 係如下式 (4) 化合物或其鹽



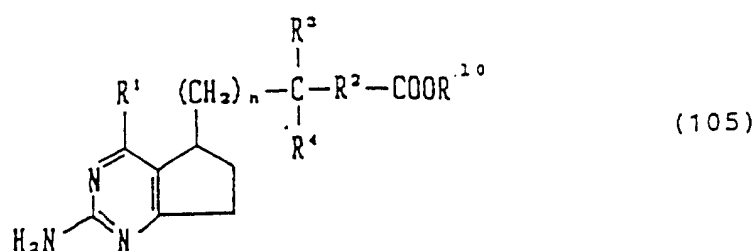
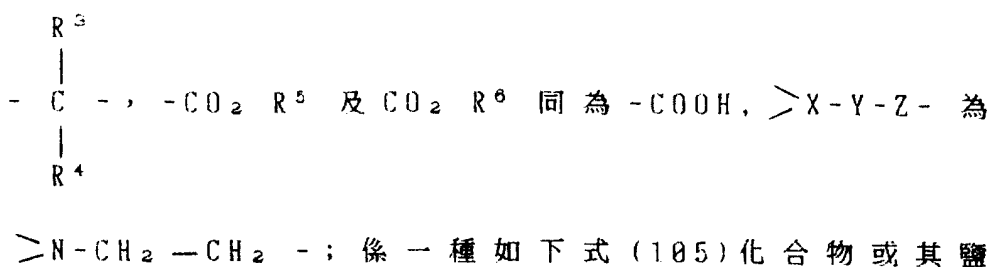
式中  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  及  $-COOR$  各同申請專利範圍第 48 項之定義,

$R^3$  與  $R^4$  可相同或相異, 各為氫,  $C_1 - a$  烷基,  $C_2 - a$  烯基或  $C_2 - a$  炔基, 或可相結合成  $C_1 - a$  亞烷基。

54 如申請專利範圍第 48 項之化合物, 其中 A 為



## 六、申請專利範圍

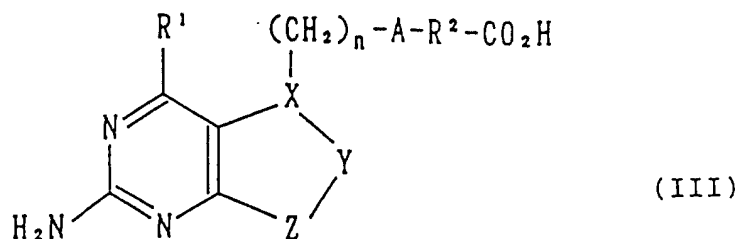


式中  $R^1$  ,  $R^2$  ,  $n$  及  $-COOR^{10}$  各同申請專利範圍第 48 項之定義 ,

$R^3$  與  $R^4$  可相同或相異 , 各為氫或可有取代之

$C_1 - 6$  烷基 ,  $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基。

55 一種如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽之製法 , 包括令如下式 (III) 化合物或其羧基改變成反應型之反應性衍生物



## 六、申請專利範圍

式中  $R^1$  為經基或胺基；

$R^2$  為伸苯基或伸噻吩基，

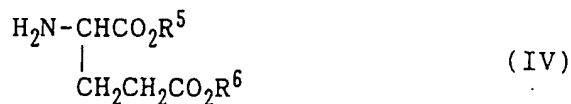
$>X-Y-Z-$  為  $>N-CH_2-CH_2-$ ， $>N-CH=CH-$  或  
 $>CH-CH_2-CH_2-$ ，

A 為氧， $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^4 \end{array}$  (式中  $R^3$  及  $R^4$  可相同或相異，各

為氫，鹵素， $C_1 - 6$  烷基， $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基，或  $R^3$  及  $R^4$  可結合成可被取代  $C_1 - 6$  亞烷

基) 或  $\begin{array}{c} R^{70} \\ | \\ -N- \end{array}$  (其中  $R^{70}$  為氫， $C_1 - 6$  烷基，  
 $C_2 - 6$  烯基或  $C_2 - 6$  炔基)， $n$  為 1~3 之整數，  
 但  $R^1$  為氫而氫附着於 3 位 N 之化合物也包括在  
 上述定義內，

與如下式 (IV) 化合物反應

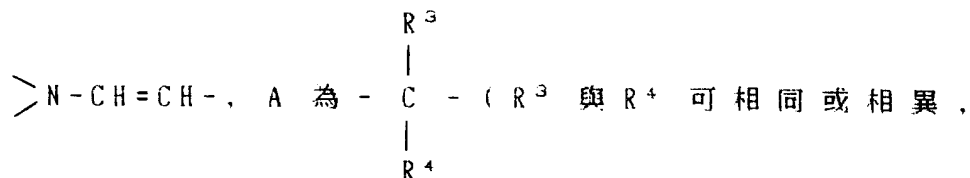


式中  $-CO_2R^5$  及  $-CO_2R^6$  可相同或相異，各為羧基或  
 羧酸酯。

56 如申請專利範圍第 55 項之製法，其中化合物 (III) 乃選

自  $>X-Y-Z$  為  $>N-CH=CH-$  之化合物 (III)。

自  $R^2$  為伸苯基，或伸噻吩基， $\text{---}X-Y-Z\text{---}$  為



自  $\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$  為  $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  之化合物 (III)。

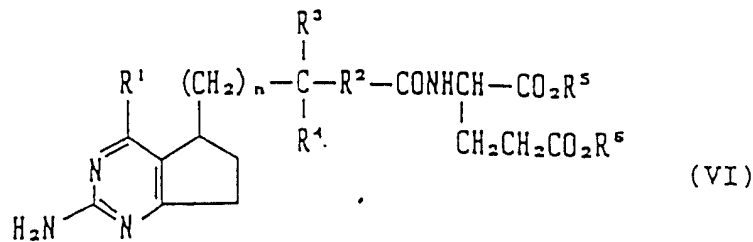
A 為  $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^4 \end{array}$  ,  $>\text{X}-\text{Y}-\text{Z}-$  為  $>\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$  而呈如下式

$$\text{H}_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ | \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \end{array} \text{COOH} \quad (\text{V})$$

與式(IV)化合物反應

## 六、申請專利範圍

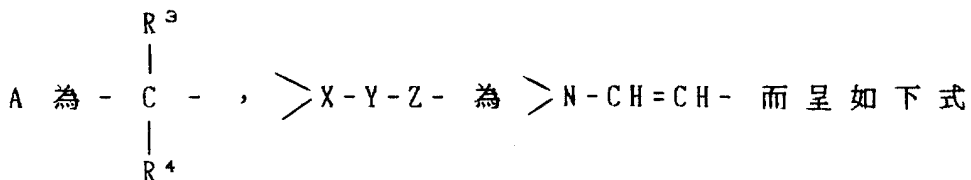
但  $-\text{CO}_2 \text{R}^5$  及  $-\text{CO}_2 \text{R}^6$  之一或二為羧酸酯，而生成如下式 (VI) 羧酸酯



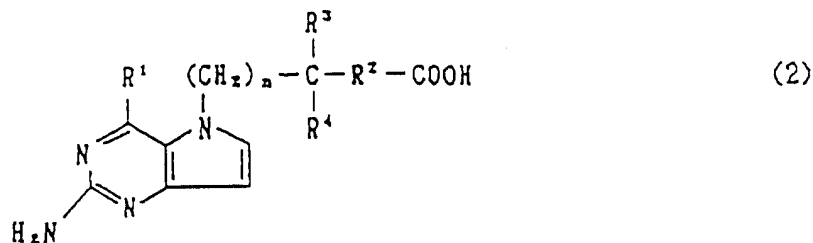
式中  $\text{R}^1$ ， $\text{R}^2$ ， $\text{R}^3$ ， $\text{R}^4$ ， $n$ ， $-\text{CO}_2 \text{R}^5$  及  $-\text{CO}_2 \text{R}^6$  各同在式 (V) 所定義，

而將所得酯經酸性或鹼性水解或包括觸媒還原之氫解來轉變為自由羧酸。

60 如申請專利範圍第 55 項之製法，其中化合物 (III) 之



(2) 化合物



式中  $\text{R}^1$ ， $\text{R}^2$  及  $n$  各同申請專利範圍第 55 項所定義，

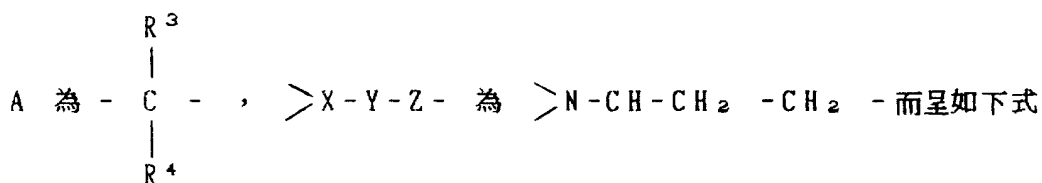
## 六、申請專利範圍

$R^3$  與  $R^4$  可相同或相異，各為氫  $C_1 - a$  烷基，  
 $C_2 - a$  烯基或  $C_2 - a$  炔基，或相結合成  $C_1 - a$   
亞烷基，

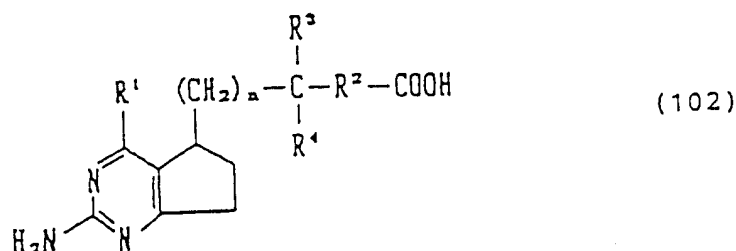
與化合物 (IV) 反應

其中  $R^5$  與  $R^6$  可相同或相異，各為羧基保護基，而  
得吡咯駢〔3,2-d〕嘧啶衍生物或其藥理容許鹽。

61 如申請專利範圍第 55 項之製法，其中化合物 (III) 之



(102) 化合物



式中  $R^1$ ， $R^2$  及  $n$  各同申請專利範圍第 55 項所定義，

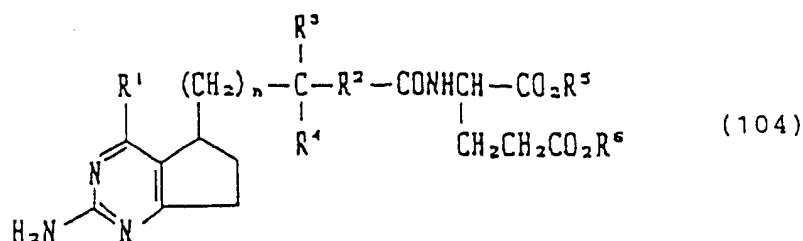
$R^3$  與  $R^4$  可相同或相異，各為氫或可有取代之  
 $C_1 - a$  烷基， $C_2 - a$  烯基或  $C_2 - a$  炔基，

與化合物 (IV) 縮合

其中  $R^5$  與  $R^6$  可相同或相異，各為羧基保護基，

而生成如下式 (104) 羧酸酯

## 六、申請專利範圍



式中  $\text{R}^1$  ,  $\text{R}^2$  ,  $\text{R}^3$  ,  $\text{R}^4$  ,  $\text{R}^5$  ,  $\text{R}^6$  及  $n$  各同前式 102 及 103 所定義,

所得酯經酸性或鹼性水解或包括觸媒還原之氫解來轉變成為對應自由羧酸, 而得 6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d] 嘧啶衍生物或其藥理容許鹽。

62 一種用於抗癌之醫藥組成物, 內含以如申請專利範圍第 7 項之嘧啶衍生物或藥理容許鹽為活性成分。

63 一種用於抗癌之醫藥組成物, 內含以如申請專利範圍第 8 項之嘧啶衍生物或藥理容許鹽為活性成分。

64 一種用於抗癌之醫藥組成物, 內含以如申請專利範圍第 41 項之吡咯駢 [3, 2-d] 嘧啶衍生物或藥理容許鹽為活性成分。

65 一種用於抗癌之醫藥組成物, 內含以如申請專利範圍第 47 項之 6, 7-二氫-5H-環戊駢 [d] 嘧啶衍生物或其藥理容許鹽為活性成分之抗癌組成物。

66 如申請專利範圍第 1 項之嘧啶衍生物或其藥理容許鹽, 用以製造有效治療投予抗癌藥有效之疾病之藥物。