

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

97139021

※ 申請日期：

97.12.9

※IPC 分類：~~C07D, A61K, A61P~~

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎蛋白質激酶B抑制劑

NOVEL PROTEIN KINASE B INHIBITORS

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來SE-15185

SE-151 85 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 保羅 大衛 強生
JOHNSON, PAUL DAVID
2. 安德魯 利奇
LEACH, ANDREW
3. 理查 威廉 亞瑟 路克
LUKE, RICHARD WILLIAM ARTHUR
4. 茲比格紐 史丹利 馬茲賽克
MATUSIAK, ZBIGNIEW STANLEY
5. 傑瑞菲 詹姆士 莫瑞仕
MORRIS, JEFFREY JAMES

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.
2. 英國 U.K.
3. 英國 U.K.
4. 英國 U.K.
5. 英國 U.K.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年10月11日；60/979,192

2. 美國；2008年04月25日；61/047,862

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可適用於治療或預防經蛋白質激酶B(PKB，亦稱為AKT)介導之疾病或醫學病況之一組新穎的雙環雜環。該等化合物由此可適用於治療或預防許多不同癌症。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物、製造該等化合物之方法及使用該等化合物治療由PKB介導之疾病的方法。

【先前技術】

PKB為在細胞增殖及存活(包括對生長因子之細胞反應)中起重要作用之磷脂醯基3-激酶(PI3K)信號轉導路徑之組份。在生長因子(例如表皮生長因子(EGF))與其細胞表面受體酪胺酸激酶(例如EGF受體(EGFR))結合後，該受體即二聚化且經歷自體磷酸化。此自體磷酸化事件允許PI3K之85 kDa調節次單元(p85)與受體直接或經由接附蛋白(例如生長因子受體結合蛋白2(GRB2))相互作用，且進而活化PI3K之110 kDa催化次單元(p110)。一旦活化，p110即催化磷脂醯肌醇-4,5-雙磷酸酯(PIP_2)磷酸化以產生磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸酯(PIP_3)，其為將磷脂醯肌醇依賴性激酶1(PDK1)與PKB募集至質膜之第二信息分子，在該質膜處PDK1使PKB磷酸化且活化。

存在PKB之三種已知同功異型物(PKB α /AKT1、PKB β /AKT2及PKB γ /AKT3)，其來源於三種不同基因。PKB α 之活化與介導細胞增殖及存活之細胞信號轉導事件

相關，而PKB β 之活化與侵入、活動及胰島素介導之代謝過程相關。經活化之PKB藉由使例如BAD、胱冬肽酶酶原-9(procaspase-9)及叉頭(FKHR)轉錄因子之促凋亡因子失活且使上調抗凋亡基因之轉錄因子(例如環狀AMP反應元件結合蛋白(CREB))活化來保護細胞免於細胞凋亡。PKB亦可藉由經由MDM2磷酸化使p53失活而促使細胞存活。類似地，經活化之PKB藉由活化細胞生長及代謝中所涉及之蛋白質，例如藉由引起哺乳動物雷帕黴素標靶(mammalian target of rapamycin, mTOR)活化之路徑且經由肝糖合成酶激酶-3(GSK3)來誘導細胞增殖。

細胞增殖及保護免於細胞凋亡之PKB介導之刺激由此促進腫瘤形成且通常在癌症中發現PI3K路徑內組份之遺傳擾亂。舉例而言，編碼PI3K之p110同功異型物之基因的突變或擴增在乳癌、腸癌、卵巢癌、頭頸癌及子宮頸鱗癌、胃癌及肺癌、血管形成性少突神經膠質瘤、多形性星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤及神經管胚細胞瘤中發現。類似地，編碼PKB同功異型物之基因的突變擴增及/或過度表現在胰腺腫瘤、乳房腫瘤及卵巢腫瘤中發現。此外，編碼PTEN(與PI3K具有反作用之磷酸酯酶，其催化PIP₃轉化為PIP₂)之基因在包括卵巢腫瘤、結腸直腸腫瘤、乳房腫瘤、神經膠質瘤、黑素瘤、肺腫瘤、白血病及淋巴瘤之許多腫瘤類型中失活；此導致PKB/AKT活化。

鑒於PI3K信號轉導路徑在腫瘤細胞增殖及存活中之重要性，破壞此路徑之任何化合物(包括PKB抑制劑)可適用於

治療癌症。PI3K信號轉導路徑及其涉及於腫瘤形成中之詳細論述係由Hennessy等人，Nature Reviews/Drug Discovery (2005年12月)第4卷，988-1004及Cully等人，Nature reviews/Cancer (2006年3月)第6卷，184-192提供。

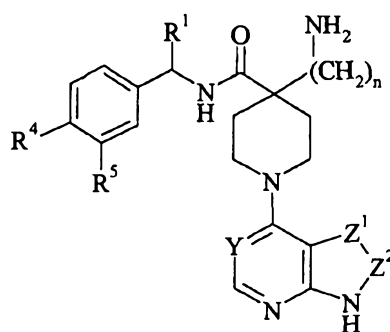
咸信由人類ether-a-go-go相關基因(hERG)編碼之電壓依賴性鉀通道在心室肌動作電位之再極化中起關鍵作用。由基因序列之遺傳突變或藥理學修飾引起之其活性變化可導致動作電位持續時間延長。此可導致在人之心電圖上所記錄之QT時間間隔延長且導致稱為Torsades de Pointes之潛在致命性心律不整(Vandenberg等人(2001)。Trends Pharmacol. Sci. 22, 240-246)。新近管理準則(CPMP/ICH/539/00)推薦研究試驗化合物對hERG通道之作用的活體外檢定可為臨床前策略之一種要素，其旨在預測新化學實體將延長人之心電圖上所記錄之QT時間間隔的可能性。因而，hERG阻斷活性之消除仍為任何新藥物開發中之重要考慮因素。

已描述靶向PI3K路徑之許多化合物。舉例而言，WO2006/046023及WO2006/046024(Astex Therapeutics Limited)描述抑制或調節蛋白質激酶B(PKB)及蛋白質激酶A(PKA)活性之嘌呤、嘌呤酮(purinone)及去氮雜嘌呤酮(deazapurinone)化合物。然而，仍對與其他已知PKB抑制劑相比具有針對PKB之較佳效能及/或有利物理特性(例如，較高水溶性、較高滲透性及/或較低血漿蛋白結合性)及/或有利毒性概況(例如hERG阻斷傾向降低)及/或有利代謝概況的進一步改良試劑存在需要。

【發明內容】

本申請者已驚人地發現某些雙環雜環衍生物在抑制PKB活性方面尤其有效且由此可適用於治療牽涉PKB活性之疾病病況，例如癌症。

根據本發明之第一態樣，由此提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(I)

其中：

Y表示CH或N；

Z^1 - Z^2 表示選自 $C(R^6)=CH$ 、 $N=CH$ 及 $C(R^6)=N$ 之基團；其中

R^6 表示氫、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、三氟甲基或環丙基；

n為0、1或2；

R^1 表示 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、甲氧基 C_{1-4} 烷基、氟 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_pNHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_pNHCO_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_pNHCONH_2$ 、 $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$ 、 $-(CH_2)_pNR^2R^3$ 、 $-(CH_2)_pSO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_pCONH_2$ 、 $-(CH_2)_pCONR^2R^3$ 或 $-(CH_2)_pR^7$ ；其中：

p 為 0、1、2 或 3；

R^2 表示氫或 C_{1-3} 烷基；

R^3 表示 C_{1-3} 烷基；且

R^7 表示苯基；

R^7 表示包含 1 個、2 個或 3 個選自 O、N 或 S 之雜原子的 5 員或 6 員單環雜芳環；或

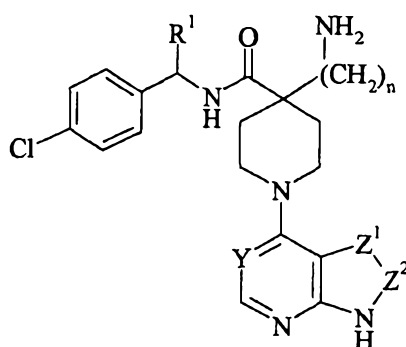
R^7 表示包含 1 個、2 個或 3 個選自 O、N 或 S 之雜原子的單環 4 員、5 員或 6 員雜環；

其中 R^7 視情況經 1 個或 2 個選自 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基、氟、氯、溴及氰基之取代基取代；

R^4 表示氫、氟、氯、溴、氰基或三氟甲基；且

R^5 表示氫、氟、氯或溴。

在本發明之一實施例中，提供式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(I)

其中：

Y 表示 CH 或 N；

Z¹-Z² 表示選自 CH=CH、N=CH 及 CH=N 之基團；

n 為 0、1 或 2；且

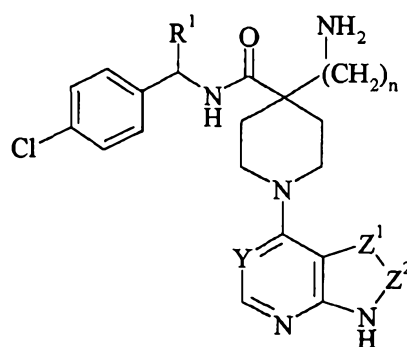
R^1 表示 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_pNHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_qNR^2R^3$ 或 C_{3-6} 環烷基；其中

R^2 表示氫或 C_{1-3} 烷基；

R^3 表示 C_{1-3} 烷基；且

p 及 q 獨立地表示 2 或 3。

在本發明之又一實施例中，由此提供式 (I) 化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(I)

其中：

Y 表示 CH 或 N ；

Z^1-Z^2 表示選自 $CH=CH$ 、 $N=CH$ 及 $CH=N$ 之基團；

R^1 表示 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；且

n 為 0、1 或 2。

術語 " C_{1-4} 烷基" 意欲意謂可為直鏈或支鏈的長度為 1 至 4 個碳原子之飽和碳鏈。然而，提及個別烷基，諸如 "丙基"，僅特定針對直鏈型式；且提及個別支鏈烷基，諸如第三丁基，僅特定針對支鏈型式。舉例而言，" C_{1-4} 烷基" 包括甲

基，僅特定針對支鏈型式。舉例而言，" C_{1-4} 烷基"包括甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基。

術語" C_{1-4} 烷氧基"意欲意謂與氧連接之可為直鏈或支鏈的長度為1至4個碳原子之飽和碳鏈。舉例而言，" C_{1-6} 烷氧基"包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。

術語"氟 C_{1-4} 烷基"意欲意謂可為直鏈或支鏈的長度為1至4個碳原子之飽和碳鏈，其中氫原子中之至少一者已經氟置換。舉例而言，"氟 C_{1-4} 烷基"包括(但不限於)氟甲基、氟乙基、氟丙基、氟異丙基、氟丁基、氟異丁基、氟第三丁基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基及九氟丁基。

術語"胺基 C_{1-4} 烷基"意欲意謂包含一個第一胺基之可為直鏈或支鏈的長度為1至4個碳原子之飽和碳鏈。舉例而言，"胺基 C_{1-4} 烷基"包括胺基甲基、胺基乙基、2-胺基丙基、3-胺基丙基、1-胺基異丙基及4-胺基丁基。

術語"羥基 C_{1-4} 烷基"意欲意謂包含羥基之可為直鏈或支鏈的長度為1至4個碳原子之飽和碳鏈。舉例而言，"羥基 C_{1-4} 烷基"包括羥甲基、羥乙基、2-羥丙基、3-羥丙基、1-羥基異丙基及4-羥丁基。

術語" C_{3-6} 環烷基"意欲意謂飽和3員至6員單環碳環。舉例而言，" C_{3-6} 環烷基"包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

術語"雜芳環"意欲意謂經由環碳原子或環氮原子連接之包含1個、2個或3個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子的5員或6員完全不飽和芳族單環，其中自氮起始之一鍵為可能

的，例如至吡啶環之氮之鍵為不可能的，但經由吡唑環之1-氮之一鍵為可能的。5員或6員雜芳環之實例包括(但不限於)：吡咯、呋喃、咪唑、三唑、四唑、吡嗪、嘧啶、噻嗪、吡啶、吡唑、異噁唑、噁唑、1,2,4-噁二唑、異噻唑、噻唑、1,2,4-三唑及噻吩。

術語"雜環"意欲意謂經由環碳原子或環氮原子連接之包含1個、2個或3個選自氮、氧或硫之雜原子的4員、5員或6員完全飽和或部分飽和單環。4員、5員或6員雜環之實例包括吡丁啶、四氫呋喃、四氫吡喃、吡咯啉、吡咯啶、噻唑啶、嗎啉、哌啶、哌嗪、二氫吡啶、二氫嘧啶及氮雜環庚烷。

在本發明之其他實施例中，適當時，下文段落(1)至(24)中Y、 Z^1-Z^2 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、n及p之下列定義中之每一者可個別地或與其他下列定義中之一者組合使用以限制式(I)及/或(IA)及/或(IB)之最廣泛定義。

- (1) Y表示N；
- (2) Z^1-Z^2 表示 $CH=CH$ ；
- (3) Z^1-Z^2 表示 $C(Br)=CH$ ；
- (4) R^1 表示 C_{1-4} 烷基；
- (5) R^1 表示胺基 C_{1-4} 烷基；
- (6) R^1 表示羥基 C_{1-4} 烷基；
- (7) R^1 表示 C_{3-6} 環烷基；
- (8) R^1 表示甲氧基 C_{1-4} 烷基、氟 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、氯基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、

$-(\text{CH}_2)_p\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCONH}_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCONR}^2\text{R}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_p\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^2\text{R}^3$ 或 $-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^7$ ；

(9) R^1 表示 $-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^7$ ，其中 R^7 係選自苯基、哌啶基、
 哌嗪基、吡咯啶基、嗎啉基、咪唑基、異噁唑
 基、吡唑基及噻唑基且 R^7 視情況經單一甲基取
 代；

(10) R^1 表示羥乙基；

(11) n 為 0；

(12) n 為 1；

(13) n 為 1 或 2；

(14) n 為 0 或 1；

(15) p 為 1、2 或 3；

(16) R^4 表示氯、溴或氟基；

(17) R^4 表示氯、溴；

(18) R^4 表示氯；

(19) R^4 表示溴；

(20) R^5 表示氫；

(21) R^5 表示氯；

(22) R^6 表示氫；

(23) R^6 表示溴；

(24) R^6 表示甲基。

根據本發明之另一實施例，提供式(I)化合物或其醫藥學
 上可接受之鹽，其為：

4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

● (R)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-((4-氯苯基)(環丙基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-(2-胺基-1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-(胺基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

● 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(R)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-氨基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羟丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

N-(3-乙酰胺基-1-(4-氯苯基)丙基)-4-氨基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

4-氨基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

(S)-4-氨基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

(R)-4-氨基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

4-(氨基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)-3-羟丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

4-氨基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羟丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

4-氨基-N-(3-氨基-1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

(R)-4-氨基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羟丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

(R)-4-氨基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

(R)-4-(氨基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

(S)-4-氨基-N-(1-(4-氯基苯基)-3-羟丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺；

(S)-4-胺基-1-(5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-胺基-N-(3-羥基-1-苯基丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(9H-嘌呤-6-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-(胺基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-胺基-N-(1-(4-溴苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-(二甲基胺基)丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二乙基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(5-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-1-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-2-(1H-吡唑-1-基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]-1-(5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-4-吡咯啶-1-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羥基-3-甲基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-1-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羥丙基]哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-1-(5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯基苯基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(3-氯苯基)-3-羥丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-1-(5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-2-(3-甲基異噁唑-5-基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-2-(1,3-噻唑-2-基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-嗎啉-4-基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-哌啶-1-基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-哌嗪-1-基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-吡咯啶-1-基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-4-哌啶-1-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

(S)-4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-4-哌啶-1-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

(R)-4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-4-哌啶-1-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-4-嗎啉-4-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-2-苯基乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-3-胺磺醯基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[3-胺基-1-(4-氯苯基)-3-側氧基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[3-(胺甲醯基胺基)-1-(4-氯苯基)丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-2-氰基乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(4-氯苯基)(氰基)甲基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)-3-側氧基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-{1-(4-氯苯基)-3-[(甲基磺醯基)胺基]丙基}-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羥丙基]-1-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]-1-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-{1-(4-氯苯基)-2-[(甲基磺醯基)胺基]乙基}-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-2-胺磺醯基乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-[2-胺基-1-(4-氯苯基)-2-側氧基乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

4-胺基-N-(1-苯基乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；

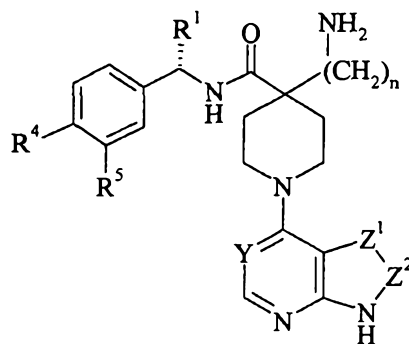
N-[2-(乙醯基胺基)-1-(4-氯苯基)乙基]-4-胺基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺；或

4-胺基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-{(1S)-1-[4-(三氯甲基)苯基]乙基}哌啶-4-甲醯胺。

應瞭解，就上文所定義之式(I)化合物因不對稱碳原子而以光學活性形式或外消旋形式存在之情況而言，本發明在其定義中包括具有抑制PKB活性之特性的任何該光學活性形式或外消旋形式。光學活性形式之合成可由此項技術中所熟知之有機化學之標準技術來進行，例如藉由自光學活性起始物質合成或藉由拆分外消旋形式。外消旋化合物及其外消旋中間物於本文中繪製成平面結構，而立體特異性化合物及其立體特異性中間物係以所指示之適當立體化學繪製。

本發明亦係關於作為PKB活性之抑制劑的式(I)化合物之任何及所有互變異構形式。

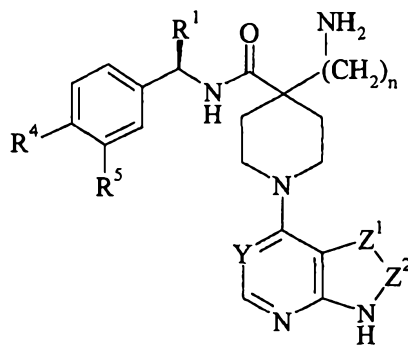
在本發明之一實施例中，式(I)化合物具有式(IA)所示之組態：



(IA)

其中 Y、Z¹、Z²、R¹、R⁴、R⁵及 n 係如上文所定義。

在本發明之另一實施例中，式(I)化合物具有式(II)所示之組態：

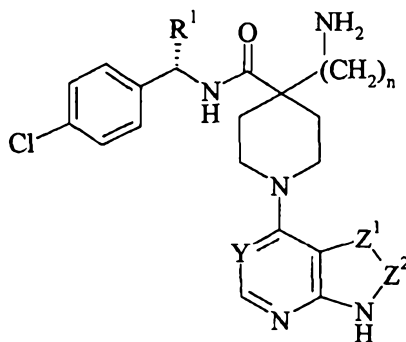


(IB)

其中 Y、Z¹、Z²、R¹、R⁴、R⁵及 n 係如上文所定義。

本文中提及式(I)化合物應理解為同等地提及式(I)、(IA)或(II)之化合物。

在本發明之一實施例中，提供式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(IA)

其中：

Y表示CH或N；

Z^1 - Z^2 表示選自CH=CH、N=CH及CH=N之基團；

n為0、1或2；且

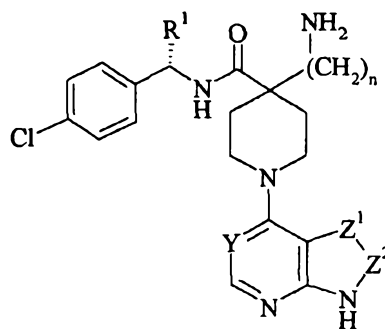
R^1 表示 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_pNHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_qNR^2R^3$ 或 C_{3-6} 環烷基；其中

R^2 表示氫或 C_{1-3} 烷基；

R^3 表示 C_{1-3} 烷基；且

p及q獨立地表示2或3。

在本發明之又一實施例中，由此提供式(IA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



(IA)

其中：

Y表示CH或N；

Z^1 - Z^2 表示選自CH=CH、N=CH及CH=N之基團；

R^1 表示 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 環烷基；且

n為0、1或2。

舉例而言，式(I)化合物之合適醫藥學上可接受之鹽為鹼性足夠強的本發明化合物之酸加成鹽，例如與(例如)無機

性足夠強的本發明化合物之酸加成鹽，例如與(例如)無機酸或有機酸(例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、檸檬酸或順丁烯二酸)之酸加成鹽。

應瞭解，本發明之某些化合物可以溶劑化形式(例如水合形式)以及非溶劑化形式存在。應瞭解，本發明涵蓋作為PKB活性之抑制劑的所有該等溶劑化形式。

式(I)化合物可以前藥形式投與，該前藥在人體或動物體內分解以得到式(I)化合物。前藥之實例包括式(I)化合物之活體內可水解酯。前藥之各種形式在此項技術中為已知的。對於該等前藥衍生物之實例，參見：

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard 編，(Elsevier, 1985)及 Methods in Enzymology，第42卷，第309-396頁，K. Widder等人編，(Academic Press, 1985)；

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen及H. Bundgaard編，第5章"Design and Application of Prodrugs", H. Bundgaard第113-191頁(1991)；

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)；

d) H. Bundgaard等人，Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)；及

N. Kakeya等人，Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)。

根據本發明之又一態樣，提供醫藥組合物，其包含與醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑聯合之如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之組合物可呈適於經口使用(例如作為錠劑、口含劑、硬膠囊或軟膠囊、水性或油性懸浮液、乳液、可分散性散劑或顆粒、糖漿或酏劑)、局部使用(例如作為乳霜、油膏、凝膠或水性或油性溶液或懸浮液)、藉由吸入投藥(例如呈細粉狀散劑或液體氣溶膠)、藉由吹入投藥(例如呈細粉狀散劑)或非經腸投藥(例如呈供靜脈內、皮下、肌肉內或肌肉內給藥之無菌水性或油性溶液或作為供直腸給藥之栓劑)之形式。

● 本發明之組合物可藉由習知程序，使用此項技術中所熟知之習知醫藥賦形劑獲得。因此，意欲經口使用之組合物可含有(例如)一或多種著色劑、甜味劑、調味劑及/或防腐劑。

式(I)化合物通常將以每平方公尺動物體表面積5-5000毫克(亦即，約0.1-100 mg/kg)範圍內之單位劑量投與溫血動物，且此通常提供治療有效劑量。諸如錠劑或膠囊之單位劑型通常將含有(例如)1-250 mg活性成份。較佳地，使用● 處於1-50 mg/kg範圍內之日劑量，例如每日兩次4-7 mg/kg。然而，日劑量必需視所治療之宿主、特定投藥途徑及所治療疾病之嚴重性而變化。因此，正治療任何特定患者之開業醫師可確定最佳劑量。

舉例而言，適於經口投藥之本發明之醫藥組合物可包含於0.5%羥丙基甲基纖維素(HPMC)中之1-200 mg/ml式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽(諸如(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲

醯胺)。

在本說明書之情形中，除非特別相反指示，否則術語"療法"亦包括"預防"。應據此解釋術語"治療"。

如本文所用之術語"治療"意欲具有其一般日常含義，該含義為處理疾病以完全或部分減輕一種、一些或所有其症狀，或校正或補償潛在病理狀況。

如本文所用之術語"預防"意欲具有其一般日常含義且包括初級預防以防止疾病發展及二級預防，藉此使已發展之疾病及患者臨時或永久地受保護免於疾病加劇或惡化或與該疾病相關之新症狀發展。

作為其PKB抑制活性之結果，預期本發明之式(I)化合物適用於治療單獨或部分由PKB活性介導之疾病或醫學病況，例如癌症。可對使用本發明之式(I)化合物治療敏感之癌症類型包括(但不限於)：卵巢癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkins lymphoma)、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、神經膠質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎癌、多形性大細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓瘤、黑素瘤及間皮瘤。乳癌及更特定言之魯米諾乳癌(luminal breast cancer)可尤其對使用本發明之化合物治療敏感。

設想對於本文所提及之癌症治療方法而言，式(I)化合物將投與哺乳動物、更特定言之投與人類。類似地，對於式

(I)化合物用於治療本文所提及之癌症之用途而言，設想式(I)化合物將投與哺乳動物、更特定言之投與人類。

根據本發明之另一態樣，由此提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。

根據本發明之又一態樣，提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療經PKB介導之疾病。在本發明之一實施例中，經PKB介導之該疾病為癌症。在本發明之又一實施例中，該癌症係選自卵巢癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、神經膠質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎癌、多形性大細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓瘤、黑素瘤及間皮瘤。在本發明之一實施例中，該癌症係選自乳癌、非霍奇金氏淋巴瘤、胰腺癌、肝細胞癌、胃癌、前列腺癌及肺癌。在一特定實施例中，該癌症為乳癌、更特定言之為魯米諾乳癌。

根據本發明之又一態樣，提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療經PKB介導之疾病的藥劑。在本發明之一實施例中，經PKB介導之該疾病為癌症。在本發明之又一實施例中，該癌症係選自卵巢癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝細胞

癌、胃癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、神經膠質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎癌、多形性大細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓瘤、黑素瘤及間皮瘤。在本發明之一實施例中，該癌症係選自乳癌、非霍奇金氏淋巴瘤、胰腺癌、肝細胞癌、胃癌、前列腺癌及肺癌。在一特定實施例中，該癌症為乳癌、更特定言之為魯米諾乳癌。

根據本發明之又一態樣，提供如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療癌症之藥劑。在本發明之一實施例中，該癌症係選自卵巢癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、神經膠質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎癌、多形性大細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓瘤、黑素瘤及間皮瘤。在本發明之一實施例中，該癌症係選自乳癌、非霍奇金氏淋巴瘤、胰腺癌、肝細胞癌、胃癌、前列腺癌及肺癌。在一特定實施例中，該癌症為乳癌、更特定言之為魯米諾乳癌。

根據本發明之又一態樣，提供使用如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療癌症之方法。在本發明之一實施例中，該癌症係選自卵巢癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏淋

巴瘤、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、神經膠質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎癌、多形性大細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓瘤、黑素瘤及間皮瘤。在本發明之一實施例中，該癌症係選自乳癌、非霍奇金氏淋巴瘤、胰腺癌、肝細胞癌、胃癌、前列腺癌及肺癌。在一特定實施例中，該癌症為乳癌、更特定言之為魯米諾乳癌。

根據本發明之又一態樣，提供治療罹患PKB抑制為有益之疾病之人類的方法，其包含以下步驟：將治療有效量之如上文所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽投與有需要之人。在本發明之一實施例中，PKB抑制為有益之疾病為癌症。在本發明之又一實施例中，該癌症係選自卵巢癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、胰腺癌、神經膠質瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、胃腸基質腫瘤(GIST)、神經膠質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎癌、多形性大細胞淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓瘤、黑素瘤及間皮瘤。在本發明之一實施例中，該癌症係選自乳癌、非霍奇金氏淋巴瘤、胰腺癌、肝細胞癌、胃癌、前列腺癌及肺癌。在一特定實施例中，該癌症為乳癌、更特定言之為魯米諾乳癌。

上文所定義之癌症治療可作為單獨療法應用或除本發明之化合物以外可涉及習知手術或放射線療法或化學療法。該化學療法可包括下列類別之抗腫瘤劑中之一或多者：

(i) 如腫瘤內科中所使用之其他抗增殖/抗贅生性藥物及其組合，諸如烷化劑(例如順鉑(cis-platin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺、氮芥(nitrogen mustard)、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、替莫唑胺(temozolamide)及亞硝基脲)；抗代謝劑(例如吉西他濱(gemcitabine)及抗葉酸劑，諸如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶及喃氟啶 tegafur)、雷替曲塞(raltitrexed)、甲胺喋呤(methotrexate)、胞嘧啶阿拉伯糖苷及羥基脲)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環黴素(anthracycline)，如阿黴素(adriamycin)、博萊黴素(bleomycin)、羥道諾紅黴素(doxorubicin)、道諾黴素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、黃膽素(idarubicin)、絲裂黴素C(mitomycin-C)、放線菌素D(dactinomycin)及光神黴素(mithramycin))；抗有絲分裂劑(例如，如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine)之長春花生物鹼(vinca alkaloid)及如紫杉醇鹼(taxol)及紫杉德(taxotere)之紫杉烷(taxoid)及 polo 激酶(polokinese)抑制劑)；及拓撲異構酶抑制劑(例如，如依託泊苷(etoposide)及替尼泊甙(teniposide)之表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)、安吖啶(amsacrine)、拓撲替康(topotecan)及喜樹鹼(camptothecin))；

(ii) 細胞生長抑制劑，諸如抗雌激素(例如他莫西芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔酚(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)及艾多昔芬

(iodoxyfene))、抗雄激素(例如比卡魯胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)及乙酸環妊酮(cyproterone acetate))、LHRH拮抗劑或LHRH促效劑(例如戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)及布舍瑞林(buserelin))、助孕素(例如乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、芳香酶抑制劑(例如安美達錠(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、維拉唑(vorazole)及依西美坦(exemestane))及諸如非那雄安(finasteride)之 5α -還原酶抑制劑；

(iii) 抗侵入劑(例如 c-Src 激酶家族抑制劑，如 4-(6-氯-2,3-亞甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氫哌喃-4-基氧基喹唑啉(AZD0530；國際專利申請案 WO 01/94341)及 N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基胺基}噻唑-5-甲醯胺(達沙替尼(dasatinib)，BMS-354825；J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)；及金屬蛋白酶抑制劑，如馬立馬司他(marimastat)、尿激酶血漿素原活化劑受體功能抑制劑或肝素酶抗體)；

(iv) 生長因子功能抑制劑：舉例而言，該等抑制劑包括生長因子抗體及生長因子受體抗體(例如抗-erbB2抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)[Herceptin™]、抗EGFR抗體帕尼單抗(panitumumab)、抗 erbB1 抗體西妥昔單抗(cetuximab)[Erbitux，C225]及由 Stern 等人 Critical reviews in oncology/haematology, 2005，第54卷，第11-29頁揭示之任何生長因子或生長因子受體抗體)；該等抑制劑亦包括酪胺酸激酶抑制劑，例如表皮生長因子家族抑制劑(例如

EGFR 家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉并丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼(gefitinib)，ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-雙(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃羅替尼(erlotinib)，OSI-774)及 6-丙烯醯胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-嗎啉并丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033))、諸如拉帕替尼(lapatinib)之 erbB2 酪胺酸激酶抑制劑、肝細胞生長因子家族抑制劑、諸如伊馬替尼(imatinib)之血小板源性生長因子家族抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑(例如 Ras/Raf 信號轉導抑制劑，諸如法呢基轉移酶抑制劑，例如索拉非尼(sorafenib，BAY 43-9006))、經由 MEK 及/或 AKT 激酶進行細胞信號轉導之抑制劑、肝細胞生長因子家族抑制劑、c-kit 抑制劑、abl 激酶抑制劑、IGF 受體(類胰島素生長因子)激酶抑制劑；極光激酶抑制劑(例如 AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 及 AX39459)及週期素依賴性激酶抑制劑，諸如 CDK2 及/或 CDK4 抑制劑；

(v) 抗血管生成劑，諸如抑制血管內皮生長因子之作用的彼等抗血管生成劑，[例如，抗血管內皮細胞生長因子抗體貝伐單抗(bevacizumab)(Avastin™)及 VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑(諸如 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(ZD6474；WO 01/32651 中之實例 2)、4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171；WO 00/47212 中之實例 240)、凡塔藍尼(vatalanib)(PTK787；WO 98/35985)及

SU11248(舒尼替尼(sunitinib); WO 01/60814)), 諸如揭示於國際專利申請案 WO97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856及WO 98/13354中之化合物及由其他機制起作用之化合物(例如三羧胺基喹啉(linomide)、整合素 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制劑及血管生長抑素)];

(vi) 血管損傷劑, 諸如康布瑞塔卡汀 A4(Combretastatin A4)及揭示於國際專利申請案 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434及WO 02/08213中之化合物;

(vii) 反向療法, 例如針對上文所列之標靶的彼等反向療法, 諸如 ISIS 2503, 抗 ras 反向藥物;

(viii) 基因療法, 包括(例如)替代諸如異常 p53 或異常 BRCA1 或 BRCA2 之異常基因的方法, 諸如彼等使用胞嘧啶脫胺酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶的 GDEPT(基因導向酶前藥療法)方法及諸如多重耐藥性基因療法之增加患者對化學療法或放射線療法之耐受性的方法; 及

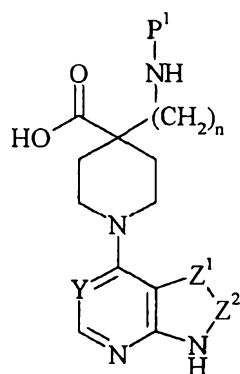
(ix) 免疫療法, 包括(例如)增加患者腫瘤細胞免疫原性之離體及活體內方法, 諸如以細胞激素(諸如介白素 2、介白素 4 或顆粒球巨噬細胞群落刺激因子)轉染、減少細胞失能之方法、使用諸如經細胞激素轉染之樹突狀細胞之經轉染免疫細胞的方法、使用經細胞激素轉染之腫瘤細胞株之方法及使用抗獨特型抗體之方法。

本發明之化合物或其鹽可藉由已知適用於製備該等化合物或結構相關化合物之任何方法來製備。官能基可使用習

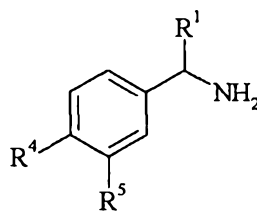
知方法加以保護及去保護。對於諸如胺基及羧酸保護基之保護基的實例(以及形成及最終去保護之方式)，參見T.W. Greene及P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"，第二版，John Wiley & Sons, New York, 1991。

提供合成式(I)化合物之某些製程作為本發明之又一特徵。因此，根據本發明之又一態樣，提供製備式(I)化合物之方法，其包含製程(a)、(b)、(c)或(d)(其中除非另外定義，否則變數係如上文對於式(I)化合物所定義)：

(a) 使式(II)之酸與式(III)之胺反應：



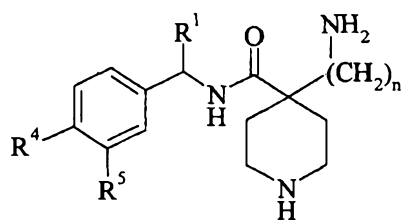
(II)



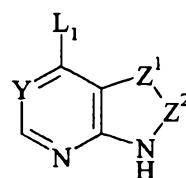
(III)

其中 P^1 表示合適之保護基，例如第三丁氧羰基；

(b) 使式(IV)之甲醯胺與式(V)之雙環雜環反應：



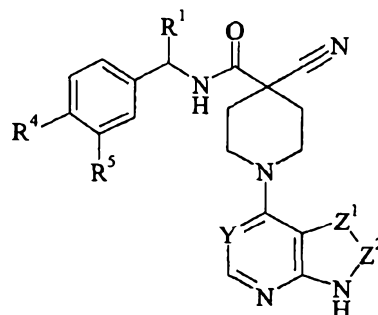
(IV)



(V)

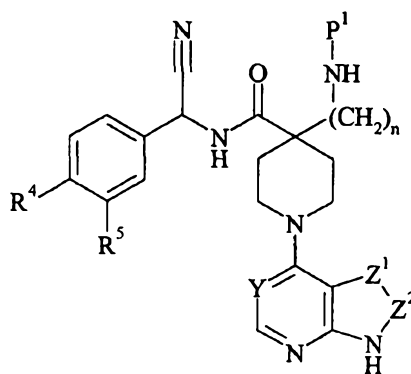
其中 L_1 表示合適之離去基，例如氯；

(c) 當 n 為1時，使式(VI)化合物氫化：或



(VI)

(d) 當 R^1 表示胺基甲基時，使式(VII)化合物氫化：



(VII)

其中 P^1 表示合適之保護基，例如第三丁氧羰基；

且其後，必要時：

(i) 使式(I)化合物轉化成另一式(I)化合物；

(ii) 移除任何保護基；及/或

(iii) 形成其鹽。

式(I)化合物轉化成另一式(I)化合物之實例為熟習此項技術者所熟知，且包括官能基相互轉換，諸如水解、氫化、氫解、氧化或還原；及/或藉由標準反應進一步官能化，諸如醯胺或金屬催化偶合或親核置換反應。

上述製程(a)、(b)、(c)及(d)之特定反應條件如下：

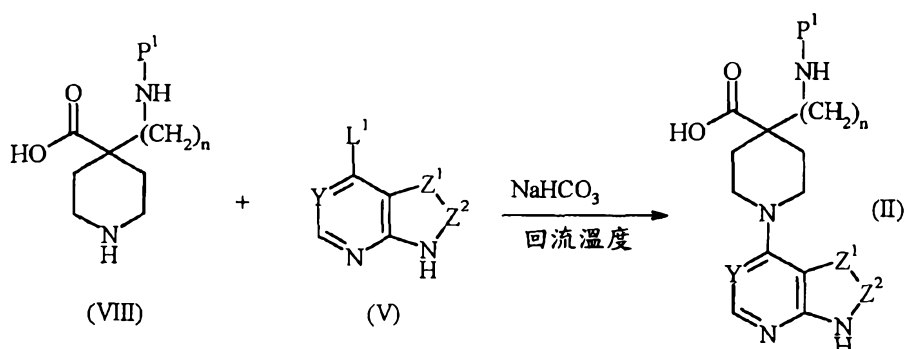
製程(a)-式(II)之酸與式(III)之胺可在例如六氟磷酸O-

(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(HATU)之合適偶合試劑及例如N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)之合適鹼存在下，於例如二甲基乙醯胺(DMA)之合適溶劑中及在例如50°C至70°C、更適宜約60°C之合適溫度下一起反應；

製程(b)-式(IV)之甲醯胺與式(V)之雜環可在例如N,N'-二異丙基乙胺(DIPEA)之合適鹼存在下，於例如丁-1-醇之合適溶劑中及在例如50°C至70°C、更適宜約60°C之合適溫度下一起反應；

製程(c)及(d)-溶解於例如乙醇之合適溶劑中之式(VI)或(VII)之化合物可在氫氣氣氛下，在例如Raney™鎳之合適催化劑及例如氫氧化銨之合適鹼存在下氫化。

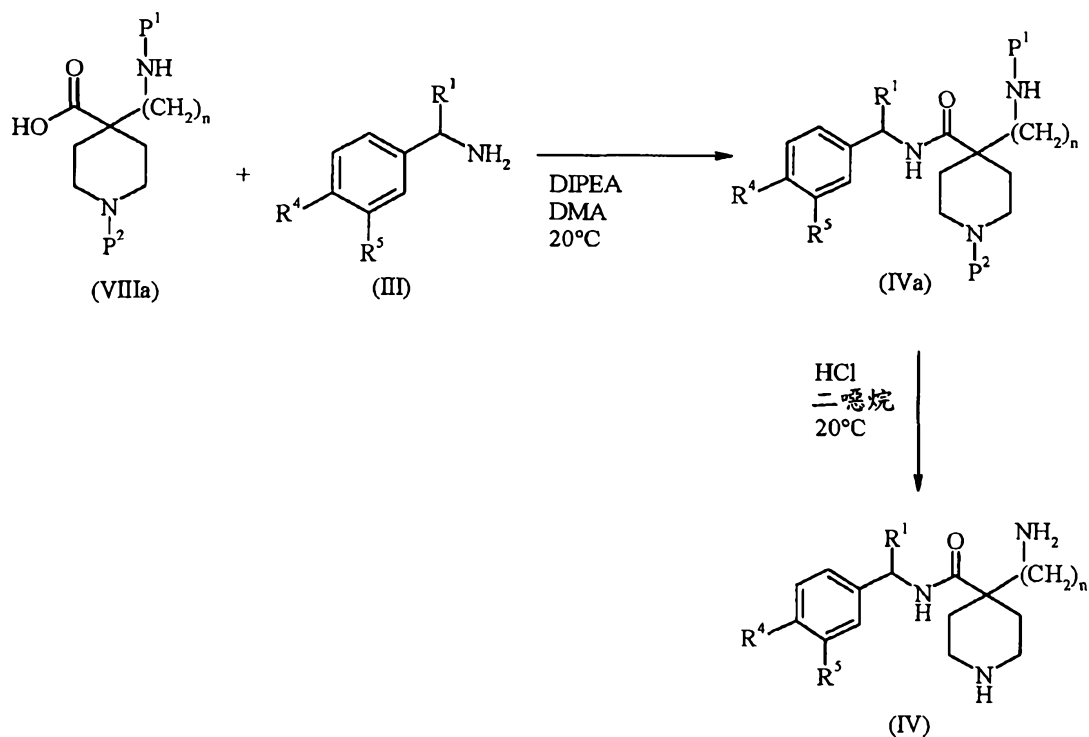
式(II)化合物可根據流程1來製備：



流程 1

其中P¹為合適之保護基，例如第三丁氧羰基；L¹為合適之離去基，例如氯；且所有其他變數皆如上文所定義。

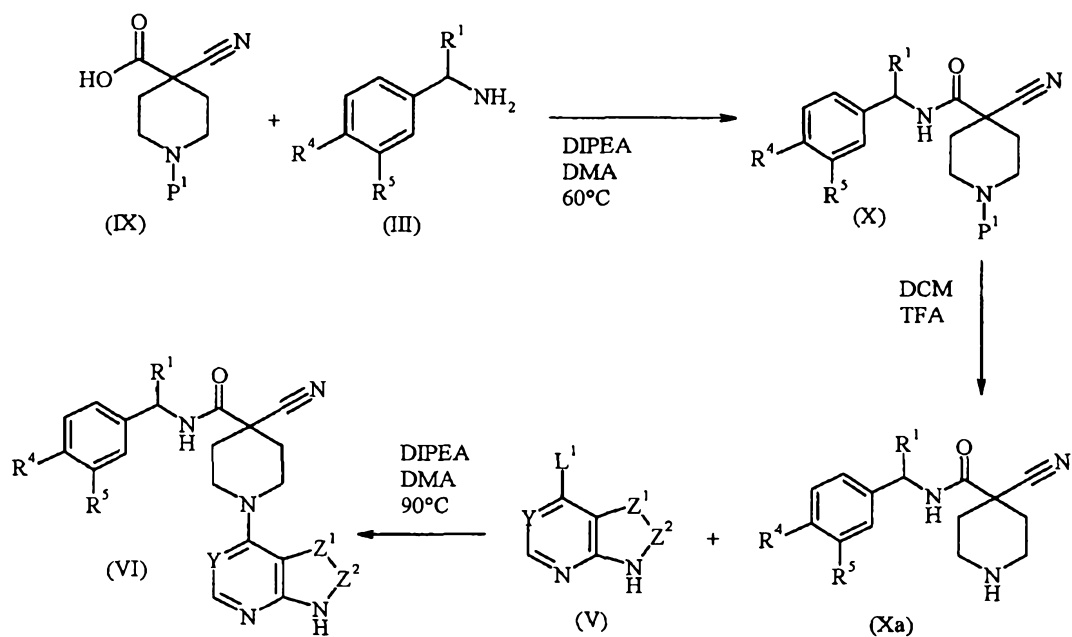
式(IV)化合物可根據流程2來製備：



流程 2

其中 P^1 及 P^2 為合適之保護基，例如第三丁氧羰基；且所有其他變數皆如上文所定義。

式 (VI) 化合物可根據流程 3 來製備：

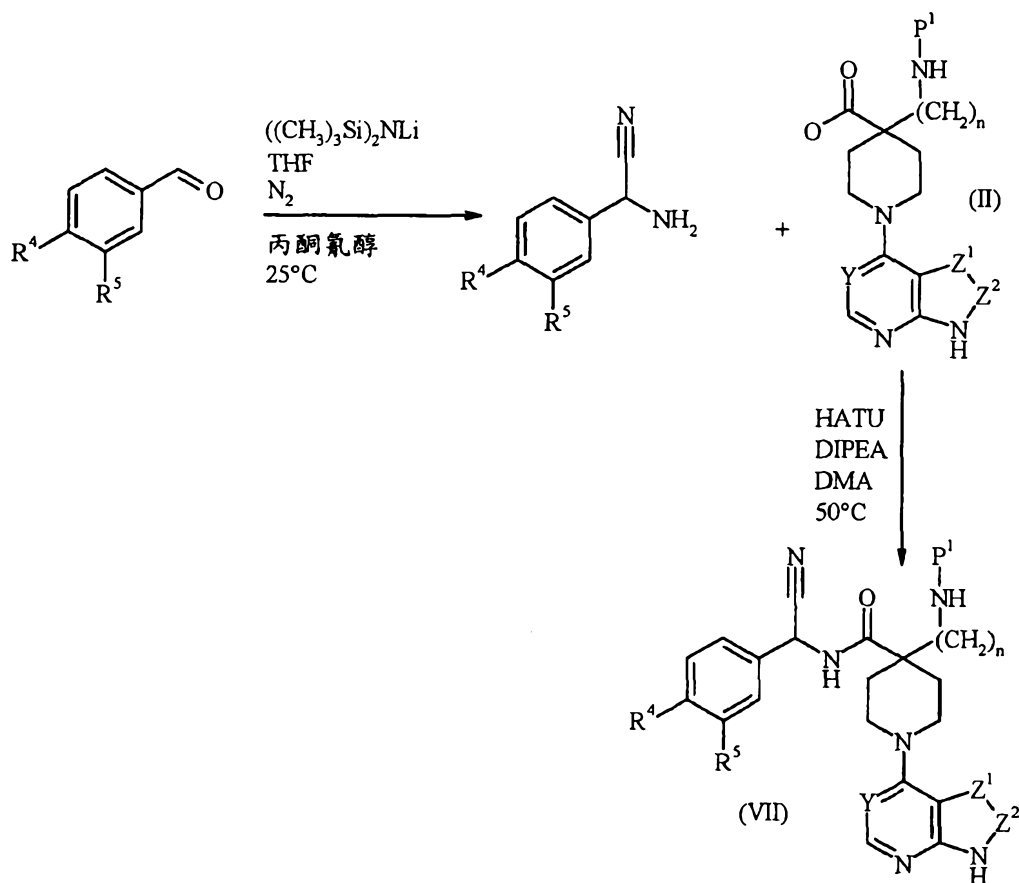


流程 3

其中 P^1 為合適之保護基，例如第三丁氧羰基；且所有其他

變數皆如上文所定義。

式(VII)化合物可根據流程4來製備：



流程 4

其中 P¹ 表示合適之保護基，例如第三丁氧羰基；且所有其他變數皆如上文所定義。

式(III)、(V)、(VIII)及(IX)之化合物市售可得，在文獻中已知，藉由此項技術中已知之標準方法製備，或可根據本文所述之方法來製備。

【實施方式】

以下實例係出於說明目的且並不意欲限制本申請案之範疇。各例示之化合物表示本發明之一特定及獨立態樣。所有起始物質皆為市售化合物，或其在文獻中已知或其係藉

由此項技術中已知之標準方法製備。

一般而言，關於以下實例：

(i) 溫度以攝氏度($^{\circ}\text{C}$)為單位給出；操作係於室溫或周圍溫度下進行，亦即，在處於 18°C 至 25°C 範圍內之溫度下；

(ii) 有機溶液係經無水硫酸鎂或無水硫酸鈉乾燥；溶劑蒸發係使用旋轉式蒸發器在減壓(600至4000帕斯卡(Pascal)；4.5至30 mmHg)下以高達 60°C 之浴溫進行；

(iii) 層析意謂於矽膠上進行急驟層析；薄層層析(TLC)係於矽膠板上進行；

(iv) 一般而言，反應過程後繼之以TLC及/或分析型LC-MS，且反應時間在給出時僅為說明目的；

(v) 最終產物具有令人滿意之質子核磁共振(NMR)譜及/或質譜數據；

(vi) 產率僅為說明目的而給出且未必為可藉由精細過程發展而獲得之彼等產率；若需要更多物質，則重複製備；

(vii) 當給出時，主要診斷性質子之NMR數據為 δ 值之形式，其以相對於作為內標之四甲基矽烷(TMS)之百萬分率(ppm)為單位給出，除非另外指示，否則使用全氘二甲亞砜(DMSO-d_6)作為溶劑在500 MHz下測定；已使用以下縮寫：s，單峰；d，雙重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；bs，寬單峰；

(viii) 化學符號具有其通常含義；使用SI單位及符號；

(ix) 質譜(MS)及LC-MS數據係於LC-MS系統上產生，其中HPLC組件一般包含Agilent 1100，Waters Alliance HT(2790及

2795)設備或HP1100泵及具有CTC自動取樣器之二極體陣列且在Phenomenex Gemini C18 5 μm ，50×2 mm管柱(或類似者)上，用酸性溶離劑(例如，使用介於0-95%具有5%之於50:50水：乙腈(體積/體積)混合物中之1%甲酸之水/乙腈之間的梯度)或鹼性溶離劑(例如，使用介於0-95%具有5%之於乙腈混合物中之0.1% 880氬之水/乙腈之間的梯度)溶離來運作；且MS組件一般包含在適當質量範圍上掃描之Waters ZQ質譜儀。產生電噴霧(ESI)陽性及陰性基峰強度之層析圖及220-300 nm之UV全吸收層析圖且給出m/z之值；一般而言，僅報告指示母體質量之離子且除非另外規定，否則所引用之值對於陽離子模式為(M+H)+且對於陰離子模式為(M-H)-；

(x) 除非另外規定，否則含有不對稱取代之碳及/或硫原子之化合物並未拆分；

(xi) 任何微波反應係於Biotage Optimizer EXP或CEM Explorer微波中進行；

(xii) 製備型高效液相層析(HPLC)係於Gilson儀器上使用以下條件來進行：

管柱：C18逆相二氧化矽，例如Waters 'Xbridge'，5 μm 二氧化矽，19×100 mm或30×100 mm，使用極性漸減之溶劑混合物作為溶離劑(溶劑A與溶劑B之比率減小)

溶劑A：具有1%氫氧化銨之水

溶劑B：乙腈

流動速率：28 ml/min或61 ml/min

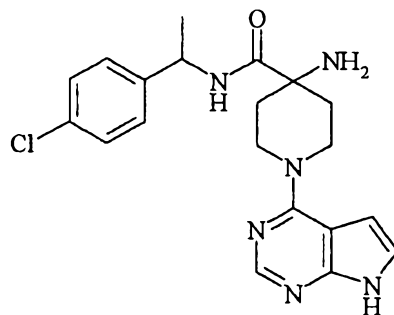
梯度：經調整以適於各化合物-長度一般為 7-10 min

波長：254 nm

縮寫

CAS™	化學文摘服務社 (Chemical Abstracts Service)
DCM	二氯甲烷
DIPEA	N,N'-二異丙基乙胺
DEA	二乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
HATU	六氟磷酸 <i>O</i> -(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄
LCMS	液相層析質譜
LDA	二異丙基醯胺鋰
MPLC	中壓液相層析
NMP	N-甲基吡咯啉酮
OBD	最佳柱床密度
PTFE	聚四氟乙烯
SCX	強陽離子交換
SFC	超臨界流式層析
TBME	第三丁基甲醚
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃

實例 1： 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



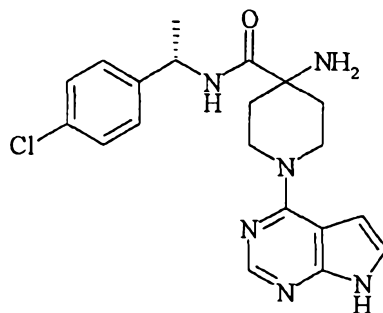
將 4-(第三丁氧羰基氨基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物1)(362 mg)、1-(4-氯苯基)乙胺(172 mg)、N-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺(231 mg)及 1-羥基苯并三唑(163 mg)在 DMF(2 mL)中於氮氣下一起攪拌 16 小時。將反應混合物在 EtOAc(20 mL)與鹽水(4×20 mL)之間分溶。將有機物組合，經 MgSO₄ 乾燥且於真空中蒸發。將所得白色固體溶解於 1,4-二噁烷(5 mL)中且添加 HCl 於 1,4-二噁烷(5 mL)中之 4 M 溶液。將所得混合物攪拌 16 小時，接著用乙醚(50 mL)稀釋。將粗產物藉由過濾分離成 HCl 鹽，藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化其。自該管柱使用 7 M 氨/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。藉由製備型 LCMS 使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之極性漸減混合物作為溶離劑來純化此物質。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 4-氨基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(168 mg, 42%)。

¹H NMR (d₆-dmso, 400 MHz) 1.33-1.49 (m, 5H), 1.84-2.04 (m, 2H), 2.12-2.22 (br s, 2H), 3.54 (t, 2H), 4.39 (t, 2H),

4.81-4.92 (m, 1H), 6.55-6.59 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 8.12 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 11.62 (s, 1H)。

MS m/e MH⁺ 399。

實例 2：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



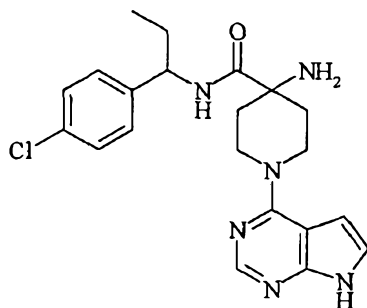
在 25℃ 下，於氮氣中將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(0.418 g)以一份添加至於 DMA(10 mL)中之 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(0.361 g)、(S)-1-(4-氯苯基)乙胺(0.140 mL)及 DIPEA(0.524 mL)中。將所得溶液在 60℃ 下攪拌 4 小時。藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 7 M NH₃/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。接著將此粗物質用於 DCM(10 mL)中之 20% TFA 溶液處理且在室溫下攪拌。藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 7 M 氨/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。藉由製備型 LCMS 使用水(含有 1% NH₃)與 MeCN 之極性漸減混合物作為溶離劑來純化此物質。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥

以得到白色固體狀之(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(0.281 g, 70.4%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (3H, d), 1.42-1.45 (2H, m), 1.88-2.01 (2H, m), 2.27 (2H, s), 3.49-3.59 (2H, m), 4.34-4.44 (2H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 6.57-6.58 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 399。

實例3：4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



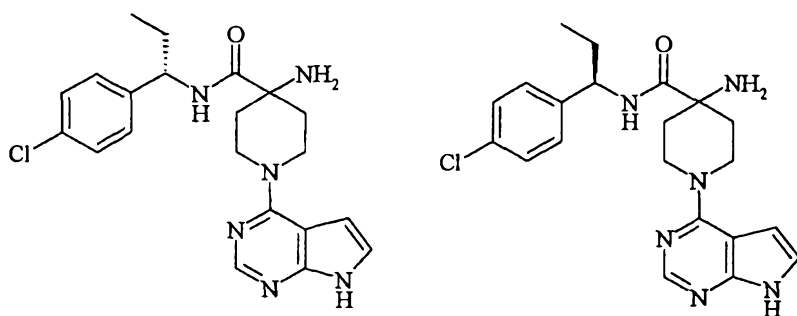
在25℃下，於氮氣中將六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銻(0.209 g)以一份添加至於DMA(10 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物1)(0.181 g)、1-(4-氯苯基)丙-1-胺(0.085 g)及DIPEA(0.262 mL)中。將所得溶液在60℃下攪拌4小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用7 N氨/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸

發至乾燥。接著將此粗物質用於DCM(10 mL)中之20%TFA溶液處理且在室溫下攪拌2小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用7 N氨/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。藉由製備型LCMS使用水(含有1%氨)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化此物質。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(0.138 g, 66.8%)。

O ^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.87 (3H, t), 1.42-1.55 (2H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.21 (2H, s), 3.54-3.62 (2H, m), 4.38-4.45 (2H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 6.61 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 7.32-7.37 (4H, m), 8.31 (1H, d), 8.12 (1H, s)。

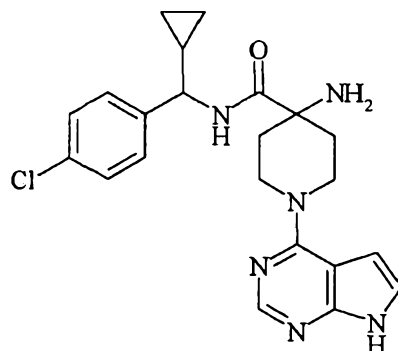
MS m/e MH^+ 413。

實例 3A 及 3B：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺及(R)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



藉由製備型對掌性HPLC純化外消旋4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(實例3)。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之異構體1(首先溶離, 41 mg)及白色固體狀之異構體2(其次溶離, 41 mg)。分析數據與原始樣本相同。對掌性分析型HPLC分析(使用20 μ m Chiralpak AS(250 mm $\times$ 4.6 mm)管柱, 以異己烷/(EtOH/MeOH 50/50)/TEA 90/10/0.1之溶離劑混合物, 在25 $^{\circ}$ C下1 mL/min, 注射10 μ l於EtOH中之1 mg/mL溶液)顯示各對映異構體彼此相異且為對映異構純的(對映異構體過量(e.e.)=100%)。

實例4：4-胺基-N-((4-氯苯基)(環丙基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



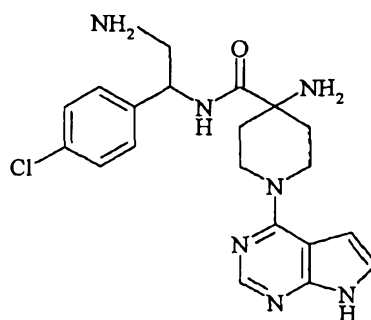
在25 $^{\circ}$ C下將六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(0.228 g)添加至於DMA(5 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物1)(0.181 g)、(4-氯苯基)(環丙基)甲胺(中間物3)(0.091 g)及DIPEA(0.261 mL)中。將所得溶液在50 $^{\circ}$ C下攪拌1小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產

物。自該管柱使用 7 *N* 氨 / MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。將此粗物質懸浮於二氯甲烷 (25 mL) 中，且添加 TFA (5 mL)。將反應混合物攪拌 1 小時，接著藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 7 *N* 氨 / MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之粗物質。將此物質在冷甲醇下濕磨以得到白色固體狀之純產物 4-胺基-N-((4-氯苯基)(環丙基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺 (0.167 g, 79%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.27-0.37 (2H, m), 0.48-0.52 (2H, m), 1.18-1.24 (1H, m), 1.40-1.48 (2H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.20 (2H, s), 3.50-3.59 (2H, m), 4.15 (1H, t), 4.36-4.42 (2H, m), 6.57-6.58 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.35-7.40 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.47 (1H, d), 11.62 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 425。

實例 5：4-胺基-N-(2-胺基-1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺

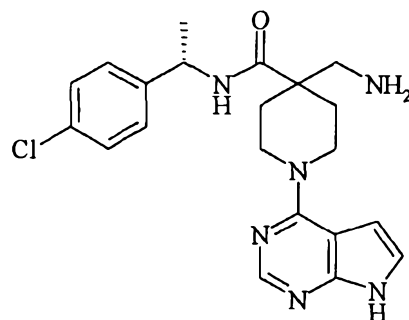


在25℃下將三氟乙酸(3 mL)添加至於DCM(100 mL)中之4-(2-胺基-1-(4-氯苯基)乙基)胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物6)(0.514 g)中。將所得溶液在25℃下攪拌3小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用7 M NH₃/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。藉由製備型HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD管柱, 5 μ二氧化矽, 19 mm直徑, 100 mm長度)使用水(含有1% NH₃)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥。接著藉由急驟二氧化矽層析以0至10%於DCM中之甲醇氨(7 N)之梯度溶離來進一步純化此物質。將純溶離份蒸發至乾燥以得到呈無色膠狀之4-胺基-N-(2-胺基-1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺(0.047 g, 11.4%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41-1.51 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 1.97-2.05 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 3.18 (2H, s), 3.51-3.59 (2H, m), 4.35-4.44 (2H, m), 4.70 (1H, t), 6.58 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.30-7.32 (2H, m), 7.35-7.37 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.41 (1H, s), 11.62 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 414。

實例6：(S)-4-(胺基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺

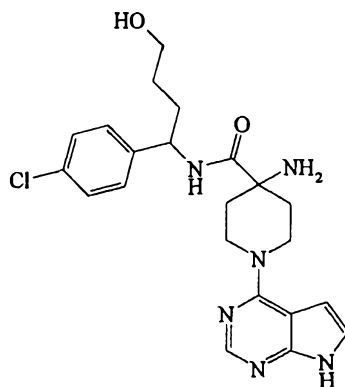


在 25°C 下將三氯乙酸 (2 mL, 25.96 mmol) 添加至於 DCM (20 mL) 中之 (S)-4-(1-(4-氯苯基)乙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基胺基甲酸第三丁酯 (中間物 13) (0.257 g, 0.5 mmol) 中。將所得溶液在 25°C 下攪拌 1 小時。藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 7 M NH₃/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。藉由急驟二氧化矽層析以 0 至 10% 於 DCM 中之 7 N 氨/MeOH 之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 (S)-4-(胺基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺 (0.095 g, 46.0%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (3H, d), 1.43-1.50 (4H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.37-3.47 (2H, m), 4.20-4.25 (2H, m), 4.96-5.04 (1H, t), 6.55 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.37 (4H, s), 8.11 (1H, s), 8.49 (1H, d), 11.61 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 413。

實例 7：4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺

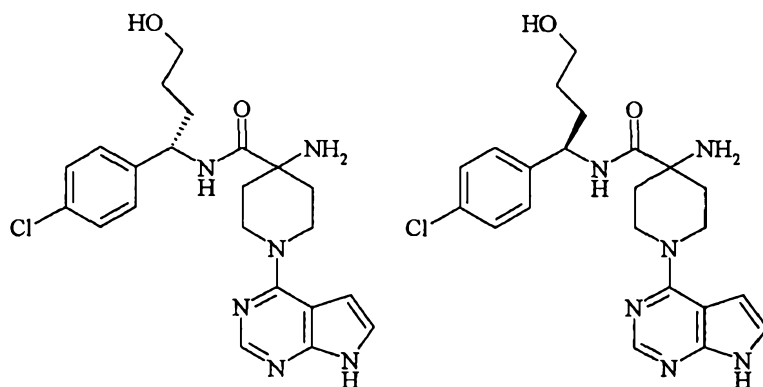


在 20℃ 下將三氟乙酸 (2 ml, 25.96 mmol) 添加至 4-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基) 哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (中間物 17) (140 mg, 0.26 mmol) 中且將所得溶液攪拌 1 小時。接著將溶液用甲醇稀釋，施加於 10 g SCX 管柱上且用甲醇、接著 2 N NH₃/MeOH 溶離。將含有產物之溶離份組合，藉由蒸發濃縮且藉由製備型 HPLC (Waters XBridge Prep C18 OBD 管柱，5 μm 二氧化矽，19 mm 直徑，100 mm 長度) 使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之極性漸減混合物作為溶離份來純化。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到無色固體狀之 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)-1-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基) 哌啶-4-甲鹽胺 (58.0 mg, 50.8%)。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.28-1.51 (4H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 4.37-4.43 (3H, m), 4.71-4.76 (1H, m), 6.59 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.36 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.33 (1H, d), 11.64 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 443。

實例 7A 及 7B： (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺及 (R)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



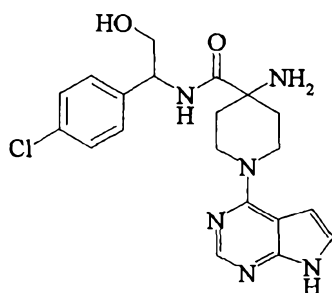
在 25℃ 下將 DIPEA (2.85 mL, 16.0 mmol) 添加至於乙醇 (15.96 mL) 中之 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)哌啶-4-甲醯胺 (中間物 72) (1.04 g, 3.19 mmol) 及 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 (0.490 g, 3.19 mmol) 中。將所得溶液在 65℃ 下攪拌隔夜。藉由 LCMS 分析粗產物且將其蒸發至乾燥。接著藉由離子交換層析使用 SCX-2 管柱來純化粗固體。自該管柱使用 20% 於甲醇中之 7 N 氨/DCM 溶離產物。接著藉由急驟二氧化矽層析 (溶離劑 0-10% 於 DCM 中之 7 N 氨/MeOH) 再純化粗混合物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到精細白色固體狀之 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺 (63.9%) (外消旋體)。藉由超臨界流式層析 (SFC) 對掌性拆分該外消旋體以分別以 272 mg (19%) 及 245 mg (17%) 之產量得到純對映異構體。兩種對

映異構體之NMR光譜相同。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.38-1.42 (2H, m), 1.46-1.49 (2H, d), 1.74 (2H, s), 1.92-2.03 (2H, m), 2.19 (2H, s), 3.55-3.58 (2H, d), 4.38 (1H, s), 4.41 (2H, s), 4.75-4.76 (1H, d), 6.59 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.36 (4H, s), 8.15 (1H, s), 8.32-8.34 (1H, d), 11.65 (1H, s, 交換) ;

MS m/e MH^+ 443 ; HPLC t_R =1.66 min。

實例 8 : 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



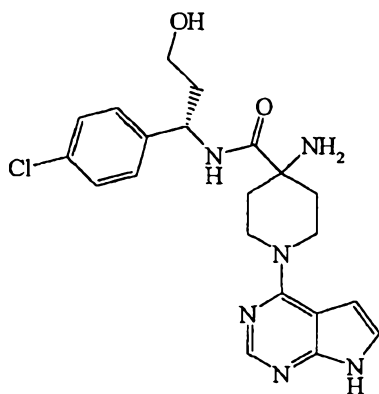
用三氟乙酸(2 mL)處理4-(1-(4-氯苯基)-2-羥乙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物18)(137 mg, 0.27 mmol)。將溶液在室溫下攪拌1小時。於減壓下濃縮混合物。藉由離子交換層析使用SCX管柱純化粗產物。將殘餘物負載至於甲醇中之管柱上且用甲醇洗滌。自該管柱使用於甲醇中之2 M氨溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色結晶固體狀之4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-2-羥乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(111 mg, 定量)。

^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.49 (2H, m), 1.85-

2.09 (2H, m), 3.48-3.69 (4H, m), 4.35-4.48 (2H, m), 4.72-4.81 (1H, m), 4.90-4.96 (1H, m), 6.58 (1H, br, s), 7.12-7.18 (1H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.45-8.53 (1H, m), 11.64 (1H, s)

m/z (ESI+) (M+H)⁺=415 ; HPLC t_R =1.57 min。

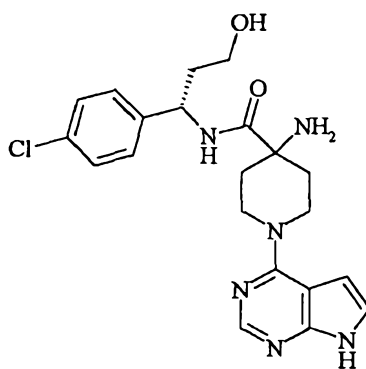
實例 9：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(E9)



將HCl(於二噁烷中之4 M)(3.00 mL, 12.00 mmol)添加至於二氯甲烷(20 mL)中之(S)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物22)(1.27 g, 2.40 mmol)中。將所得懸浮液在20℃下攪拌16小時。經由PTFE濾杯過濾反應混合物且藉由製備型HPLC(Waters XTerra C18管柱, 5 μ m二氧化矽, 19 mm直徑, 100 mm長度)使用水(含有1% TFA)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化粗固體。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化含有所要化合物之溶離份。自該管柱使用7 M NH₃/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-

羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺
(0.200 g, 19.4%)。 ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 (2H, d), 1.86 (1H, d), 1.90-1.93 (1H, m), 2.19 (2H, s), 3.38 (2H, q), 3.51-3.58 (2H, m), 4.35-4.38 (2H, m), 4.53 (1H, t), 4.88 (1H, d), 6.58 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.32-7.38 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.43 (1H, d), 11.63 (1H, s), m/z (ESI+) (M+H) $^+$ =429; HPLC t_R =1.46 min。

實例9替代途徑1：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-
1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



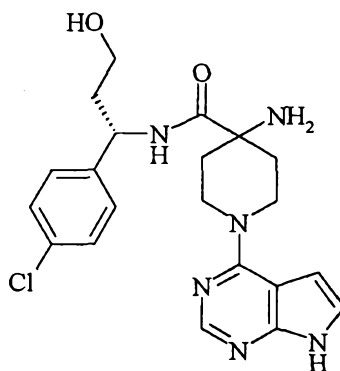
將N-乙基二異丙胺(1.676 ml, 9.62 mmol)添加至於丁-1-
醇(15 ml)中之(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)哌啶-
4-甲醯胺(中間物49)(1 g, 3.21 mmol)及4-氯-7H-吡咯并
[2,3-d]嘧啶(0.493 g, 3.21 mmol)中。將所得溶液在60℃下
攪拌18小時。將反應混合物用EtOAc(50 mL)稀釋，且相繼
用水(25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄
乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析
以0至6%於DCM中之MeOH與氨之梯度溶離來純化粗產
物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色泡沫狀之(S)-4-胺

基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(842 mg)。將(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺在乙酸乙酯(7 mL)中攪拌18小時。藉由過濾收集固體，將其用少量乙酸乙酯洗滌且在55℃下經真空烘箱乾燥18小時以得到白色固體狀之(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(0.585 g, 42.5%)。

● m/z (ES+) $(M+H)^+=429$; HPLC $t_R=1.60$ min。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.47 (2H, m), 1.80-2.02 (4H, m), 2.17 (2H, s), 3.35-3.40 (2H, m), 3.50-3.59 (2H, m), 4.34-4.41 (2H, m), 4.53 (1H, t), 4.88 (1H, d), 6.57 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.31-7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.42 (1H, d), 11.62 (1H, s)

實例9替代途徑2：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



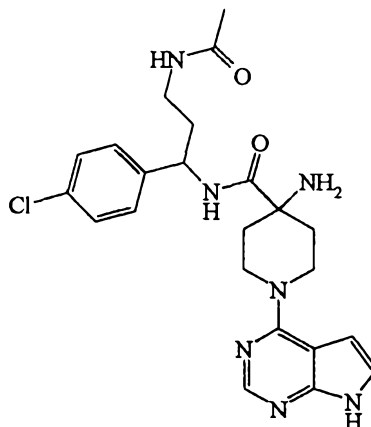
將(S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇(中間物47)(2.055 g, 11.07 mmol)以一份添加至於DMA(40 ml)中之4-(第三丁氧

羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物1)(4 g, 11.07 mmol)及DIPEA(5.80 ml, 33.20 mmol)中。添加HATU(4.63 g, 12.18 mmol)且將所得溶液在20℃下攪拌24小時。將反應混合物蒸發至乾燥, 接著用EtOAc(300 mL)稀釋, 且相繼用水(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以2%至6%於DCM中之MeOH與氨之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥且用二噁烷(40 ml)濕磨以得到白色固體狀之(S)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物22)(4.82 g, 82%)。將(S)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物22)(4.82 g, 82%)懸浮於二噁烷(40.0 ml)中且添加於二噁烷中之4 M鹽酸(7.69 ml, 221.36 mmol)。將反應物在周圍溫度下攪拌2小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用3.5 M NH₃/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。藉由製備型HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD管柱, 5 μm二氧化矽, 19 mm直徑, 100 mm長度)使用水(含有1% NH₃)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺(1.200 g, 25.3%)。

m/z (ES+) (M+H)⁺=429 ; HPLC t_R =1.67 min。

¹H NMR與先前匹配。

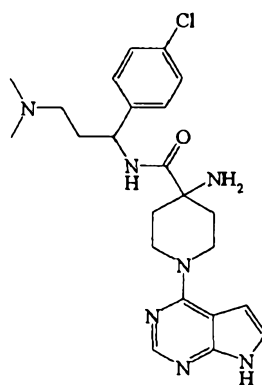
實例 10： N-(3-乙醯胺基-1-(4-氯苯基)丙基)-4-胺基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



在 20℃ 下將於 1,4-二噁烷中之鹽酸 (4 M) (0.430 mL, 1.72 mmol) 添加至於 DCM (4 mL) 中之 4-(3-乙醯胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (中間物 28) (98 mg, 0.17 mmol) 中。將所得懸浮液在 20℃ 下攪拌 70 小時。將反應混合物蒸發至乾燥。藉由製備型 HPLC (Waters XTerra C18 管柱, 5 μ 二氧化矽, 19 mm 直徑, 100 mm 長度) 使用水 (含有 1% NH₃) 與 MeCN 之極性漸減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色乾膜狀之 N-(3-乙醯胺基-1-(4-氯苯基)丙基)-4-胺基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺 (15.00 mg, 18.5%)。 ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42-1.47 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.85 (1H, t), 1.89-1.93 (1H, m), 2.10 (2H, s), 3.00 (2H, t),

3.55 (2H, d), 4.36-4.40 (2H, m), 4.80 (1H, d), 6.58-6.60 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.34-7.39 (4H, m), 7.80 (1H, t), 8.13 (1H, s), 8.39 (1H, s), 11.64 (1H, s) 無可見 NH_2 。 m/z (ESI+) $(M+H)^+=470$; HPLC $t_R=1.56$ min。

實例 11：4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



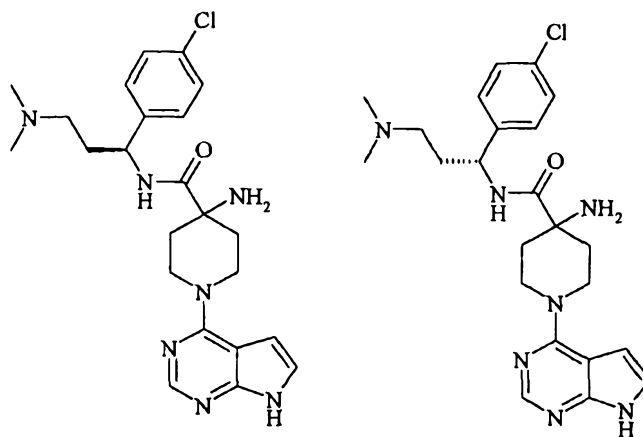
在 22°C 下將鹽酸(於 1,4-二噁烷中之 4 M, 1.01 mL, 4.05 mmol)添加至於 DCM(5 mL)與甲醇(2 mL)之混合物中之 4-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物 34)(0.045 g, 0.08 mmol)中。將所得溶液在 22°C 下攪拌 16 小時。蒸發混合物且藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化殘餘物。自該管柱使用 2 M NH_3/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色膠狀之 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(0.034 g, 92%)。

^1H NMR (399.902 MHz, CDCl_3) δ 1.57 (2H, m), 1.66 (2H, br.s), 1.81 (1H, m), 2.02 (1H, m), 2.18 (6H, s), 2.18-2.36

(4H, m), 3.67 (3H, m), 4.50 (2H, m), 5.00 (1H, dt), 6.52 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.29 (2H, d), 8.33 (1H, s), 9.07 (1H, d), 9.61 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 456

實例 11A 及 11B： (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺及 (R)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



在 Chiralpak AD-H SFC(250 mm × 20 mm)管柱上，使用超臨界流體層析、溶離溶劑 7:3 $CO_2/(EtOH + 0.1\% DEA)$ 來對掌性分離外消旋 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(實施例 11)(231 mg, 0.51 mmol)。蒸發第一溶離異構體之適當溶離份且將殘餘物用乙醚濕磨以得到白色固體狀之 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(59 mg, 25%)。

^1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.43 (2H, ddd), 1.83 (2H,

dt), 1.86-2.01 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.14 (2H, t), 3.56 (2H, ddd), 4.39 (2H, ddd), 4.83 (1H, dt), 6.58 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.37 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.61 (1H, d), 11.63 (1H, s)。

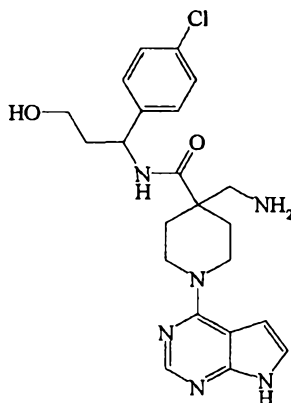
MS m/e MH^+ 456.5。

蒸發第二溶離異構體之適當溶離份且將殘餘物用乙醚濕磨以得到白色固體狀之4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺 (43 mg, 19%)。

^1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.43 (2H, ddd), 1.83 (2H, dt), 1.86-2.01 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.14 (2H, t), 3.56 (2H, ddd), 4.39 (2H, ddd), 4.83 (1H, q), 6.58 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.33 (2H, d), 7.37 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.61 (1H, d), 11.63 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 456.4, 458.4

實例 12：4-(胺基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



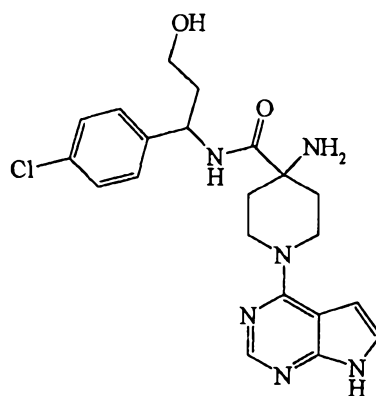
在 22°C 下將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四

甲基錄(106 mg, 0.28 mmol)添加至於NMP(5 mL)中之4-((第三丁氧羰基胺基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物12)(100 mg, 0.27 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.055 mL, 0.32 mmol)中。將所得溶液在50℃下攪拌10分鐘, 接著冷卻至周圍溫度。作為於NMP(2 mL)中之溶液添加3-胺基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇(中間物29)(49.5 mg, 0.27 mmol)且將混合物在22℃下攪拌16小時。添加於二噁烷(1 mL)中之4 M HCl且將混合物在22℃下再攪拌24小時。濃縮混合物且藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化殘餘物。自該管柱使用30%於DCM中之(於MeOH中之2 M NH₃)溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到粗產物。藉由製備型HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD管柱, 5 μm二氧化矽, 19 mm直徑, 100 mm長度)使用水(含有1% NH₃)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之4-(胺基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(0.095 g, 81%)。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.47 (2H, m), 1.80-1.96 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.69 (1H, s), 3.27-3.45 (4H, m), 4.26 (2H, ddd), 5.02 (1H, dd), 6.56 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.33-7.39 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.63 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 556

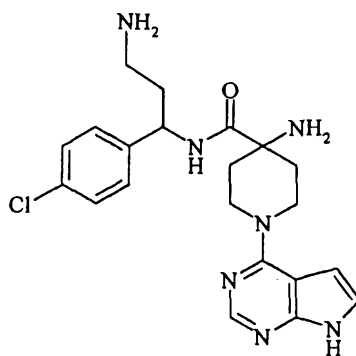
實例 13: 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



在氫氣下將TFA(0.7 mL)添加至4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物36)(175 mg, 0.33 mmol)於二氯甲烷(7 mL)中之懸浮液中。將所得溶液在20℃下攪拌16小時。於真空中移除溶劑且藉由製備型HPLC, 使用Waters X-Bridge逆相管柱(C-18, 5微米二氧化矽, 19 mm直徑, 100 mm長度), 以水(含有0.2%碳酸銨)與乙腈之極性漸減混合物作為溶離劑來純化反應混合物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色粉末狀之4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(99 mg, 69.8%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.46 (2H, m), 1.81-1.91 (4H, m), 2.25 (2H, br s), 3.48 (2H, m), 3.35-3.54 (2H, m), 4.35-4.41 (2H, m), 4.57 (1H, t), 4.87 (1H, m), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.31-7.37 (4H, m), 8.11 (1H, s), 8.45 (1H, d), 11.65 (1H, s)。m/z (ESI+) (M+H) $^+$ =429; HPLC t_R =1.58 min。

實例14: 4-胺基-N-(3-胺基-1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺

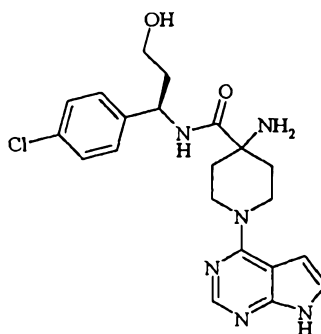


在 25℃ 下，於氫氣中將三氟乙酸 (0.05 mL) 添加至 4-(3-胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (中間物 38) (7.0 mg) 於 DCM (1 mL) 中之攪拌懸浮液中。將所得懸浮液在 25℃ 下攪拌 2 天。將反應混合物蒸發至乾燥以得到呈部分固態油狀之 4-胺基-N-(3-胺基-1-(4-氯苯基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺之二 TFA 鹽 (13.0 mg)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.86 (1H, d), 2.01 (2H, m), 2.08 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.61 (2H, t), 4.63 (2H, t), 5.02 (1H, q), 6.82 (1H, s), 7.36 (1H, t), 7.41 (2H, d), 7.49 (2H, d), 7.93 (3H, s br), 8.32 (1H, s), 8.59 (3H, s br), 8.96 (1H, d)。

MS m/e MH^+ 428。

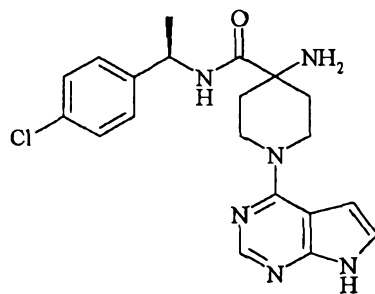
實例 15：(R)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



將HCl(於二噁烷中之4 M)(0.378 mL, 1.51 mmol)添加至於DCM(3 mL)中之(R)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物42)(0.160 g, 0.30 mmol)中。將所得懸浮液在20℃下攪拌3小時。蒸發反應混合物。藉由製備型HPLC(Waters XTerra C18管柱, 5 μm二氧化矽, 19 mm直徑, 100 mm長度)使用水(含有1%氦)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之(R)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺(0.051 g, 39.3%)。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (2H, d), 1.86 (1H, d), 1.90-1.93 (1H, m), 2.10 (2H, m), 3.37 (1H, t), 3.55 (2H, d), 4.40 (2H, d), 4.53 (2H, m), 4.88 (1H, d), 6.58 (1H, t), 7.16 (1H, t), 7.32-7.38 (4H, m), 8.14 (1H, d), 8.43 (1H, d), 11.63 (1H, s)無可見NH₂。MS m/e MH⁺ 429; HPLC t_R=1.46 min。

實例 16：(R)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺

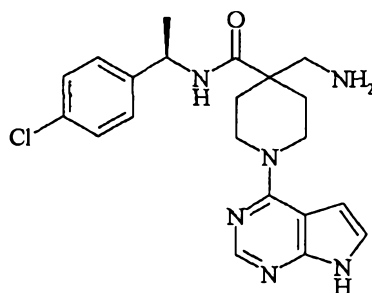


在 25°C 下，於氮氣中將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄 (0.418 g, 1.10 mmol) 以一份添加至於 DMA (10 mL) 中之 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基) 哌啶-4-甲酸 (中間物 1) (0.361 g, 1 mmol)、(R)-1-(4-氯苯基) 乙胺 (0.156 g, 1.00 mmol) 及 DIPEA (0.524 mL, 3.00 mmol) 中。將所得溶液在 60°C 下攪拌 4 小時。藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 7 N 氨/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。將粗物質用於 DCM (5 mL) 中之 10% TFA 溶液處理且在室溫下攪拌。藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 7 N 氨/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。藉由製備型 LCMS 使用水 (含有 1% 氨) 與 MeCN 之極性漸減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 (R)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基) 乙基)-1-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基) 哌啶-4-甲醯胺 (0.211 g, 52.9%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.37 (3H, d), 1.39-1.48 (2H, m), 1.86-2.02 (2H, m), 2.19 (2H, s), 3.49-3.58 (2H, m), 4.34-4.43 (2H, m), 4.83-4.91 (1H, m), 6.56-6.59 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 399。

實例 17： (R)-4-(胺基甲基)-N-(1-(4-氯苯基) 乙基)-1-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基) 哌啶-4-甲醯胺

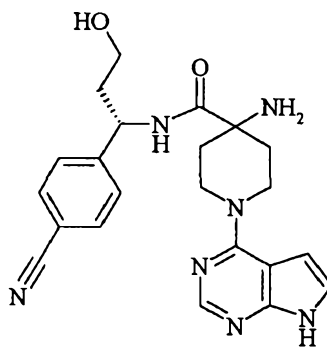


將 Raney® 鎳 (293 mg, 1.71 mmol) 添加至 (R)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-氯基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺 (中間物 45) (466 mg, 1.14 mmol) 於乙醇 (30 mL) 中之溶液中。添加氫氧化銨 (10 mL)。將此混合物首先用氮氣淨化，接著置放於氫氣球下且攪拌 36 小時。經矽藻土過濾反應混合物且將溶劑蒸發至乾燥。藉由急驟二氧化矽層析以 0 至 10% 於 DCM 中之 7 N 氨/MeOH 之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 (R)-4-(胺基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺 (276 mg, 58.6%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (3H, d), 1.41-1.51 (2H, m), 1.61 (2H, s), 2.09 (2H, d), 2.68 (2H, s), 3.37-3.50 (2H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 4.95-5.04 (1H, m), 6.56 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.26-7.50 (4H, m), 8.11 (1H, s), 8.52 (1H, d), 11.66 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 413。

實例 18： (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯基苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



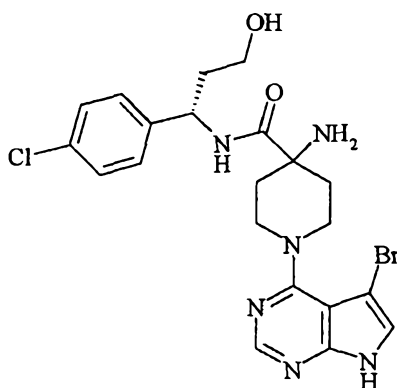
將(S)-4-(1-胺基-3-羥丙基)苯甲腈(中間物46)(195 mg, 1.11 mmol)以一份添加至於DMA(5 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物1)(400 mg, 1.11 mmol)及DIPEA(0.580 mL, 3.32 mmol)中。添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(463 mg, 1.22 mmol)且將所得溶液在20℃下攪拌24小時。將反應混合物蒸發至乾燥, 接著用EtOAc(300 mL)稀釋, 且相繼用水(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以2%至6%於DCM中之MeOH與氨之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之(S)-4-(1-(4-氰基苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(267 mg, 46.4%)。將(S)-4-(1-(4-氰基苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(267 mg, 0.51 mmol)懸浮於二噁烷(5.00 mL)中且添加於二噁烷中之4 M鹽酸(0.769 mL, 22.14 mmol)。將反應物在周圍溫度下攪拌2小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用3.5 N氨/MeOH溶離所要產物

且將純溶離份蒸發至乾燥。接著藉由製備型HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD管柱, 5 μ 二氧化矽, 21 mm直徑, 100 mm長度)使用水(含有1%氬)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯基苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(70.0 mg, 15.1%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36-1.47 (2H, m), 1.80-2.01 (4H, m), 2.17 (2H, s), 3.39 (2H, q), 3.52-3.59 (2H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 4.58 (1H, t), 4.94 (1H, s), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.50 (2H, d), 7.76-7.79 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.52 (1H, s), 11.61 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 420。

實例 19：(S)-4-胺基-1-(5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)-N-(1-(4-氯基苯基)-3-羥丙基)哌啶-4-甲醯胺



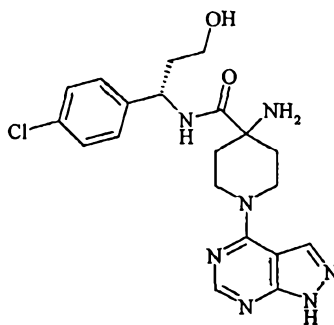
將DIPEA(0.670 mL, 3.85 mmol)添加至於丁-1-醇(6 mL)中之(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯基苯基)-3-羥丙基)哌啶-4-甲醯胺(中間物 49)(400 mg, 1.28 mmol)及5-溴-4-氯-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶(中間物 50)(298 mg, 1.28 mmol)中。將所得溶液在60℃下攪拌18小時。將反應混合物用EtOAc(50 mL)稀釋，且相繼用水(25 mL)及飽和鹽水(25 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以0至6%於DCM中之MeOH與氨之梯度溶離來純化粗產物。接著藉由製備型HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD管柱，5 μ二氧化矽，19 mm直徑，100 mm長度)使用水(含有1%氨)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥且用乙醚濕磨以得到白色固體狀之(S)-4-胺基-1-(5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)哌啶-4-甲醯胺(70.0 mg, 10.8%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41-1.50 (2H, m), 1.81-1.92 (2H, m), 2.04-2.20 (4H, m), 3.37-3.44 (4H, m), 3.91 (2H, t), 4.54 (1H, t), 4.90 (1H, m), 7.33-7.38 (4H, m), 7.50 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.47 (1H, d), 12.18 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 510。

實例 20：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺

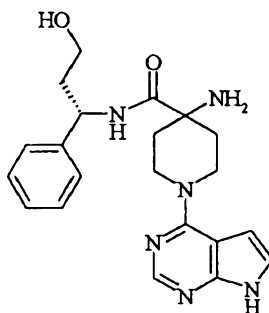


將 DIPEA (0.419 mL, 2.41 mmol) 添加至於丁-1-醇 (5 mL) 中之 (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)哌啶-4-甲醯胺 (中間物 49) (250 mg, 0.80 mmol) 及 4-氯-1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶 (124 mg, 0.80 mmol) 中。將所得溶液在 60°C 下攪拌 6 小時。將反應混合物用 EtOAc (50 mL) 稀釋，且相繼用水 (25 mL) 及飽和鹽水 (25 mL) 洗滌。將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 0 至 6% 於 DCM 中之 MeOH 與氨之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥且用乙醚濕磨以得到白色固體狀之 (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(1H-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺 (112 mg, 32.5%)。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.49 (2H, t), 1.79-2.01 (4H, m), 3.39 (2H, m), 3.62 (2H, s), 4.40 (2H, s), 4.57 (1H, t), 4.88 (1H, m), 7.32-7.38 (4H, m), 8.22 (1H, d), 8.29 (1H, s), 8.45 (1H, d), 13.52 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 430。

實例 21： (S)-4-胺基-N-(3-羥基-1-苯基丙基)-1-(7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



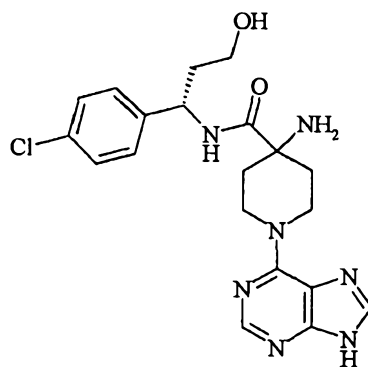
將 (S)-3-胺基-3-苯基丙-1-醇鹽酸鹽 (260 mg, 1.38 mmol)

以一份添加至於DMA(5 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 21)(500 mg, 1.38 mmol)及DIPEA(0.967 mL, 5.53 mmol)中。添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(579 mg, 1.52 mmol)且將所得溶液在20°C下攪拌24小時。將反應混合物蒸發至乾燥，接著用EtOAc(300 mL)稀釋，且相繼用水(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以2%至6%於DCM中之MeOH與氮之梯度溶離來純化粗產物。蒸發溶離份以得到白色固體狀之(S)-4-(3-羥基-1-苯基丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(334 mg, 48.8%)。將產物(334 mg, 0.67 mmol)懸浮於二噁烷(5.00 mL)中且添加於二噁烷中之4 M鹽酸(0.961 mL, 27.67 mmol)。將反應物在周圍溫度下攪拌2小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用3.5 N氨/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。將所得膠狀物用EtOAc濕磨以得到固體，藉由過濾收集該固體且於真空下乾燥其以得到奶白色固體狀之(S)-4-胺基-N-(3-羥基-1-苯基丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(93 mg, 17.0%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.44 (2H, t), 1.82-2.03 (4H, m), 3.37 (2H, t), 3.50-3.58 (2H, m), 4.40 (2H, t), 4.49 (1H, t), 4.90 (1H, d), 6.58 (1H, s), 7.15 (1H, t), 7.21-7.23 (1H, m), 7.30-7.31 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.41 (1H, d), 11.62 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 395。

實例 22：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(9H-嘌呤-6-基)哌啶-4-甲醯胺

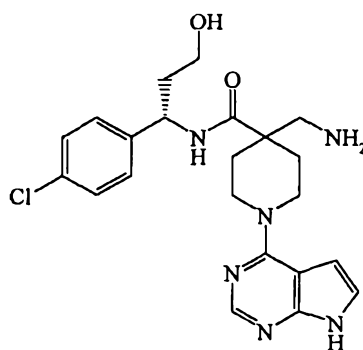


將 DIPEA (0.335 mL, 1.92 mmol) 添加至於丁-1-醇 (4 mL) 中之 (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)哌啶-4-甲醯胺 (中間物 49) (200 mg, 0.64 mmol) 及 6-氯-9H-嘌呤 (99 mg, 0.64 mmol) 中。將所得溶液在 60℃ 下攪拌 18 小時。將反應混合物用 EtOAc (50 mL) 稀釋，且相繼用水 (25 mL) 及飽和鹽水 (25 mL) 洗滌。將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 0 至 6% 於 DCM 中之 MeOH 與氨之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(9H-嘌呤-6-基)哌啶-4-甲醯胺 (141 mg, 51.1%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42 (2H, t), 1.78-2.00 (4H, m), 3.34-3.41 (2H, m), 3.61 (2H, s), 4.53 (1H, t), 4.88 (1H, d), 5.02 (2H, s), 7.30-7.39 (4H, m), 8.08 (1H, s), 8.17-8.22 (1H, s), 8.42 (1H, d), 13.02 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 430。

實例 23：(S)-4-(胺基甲基)-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



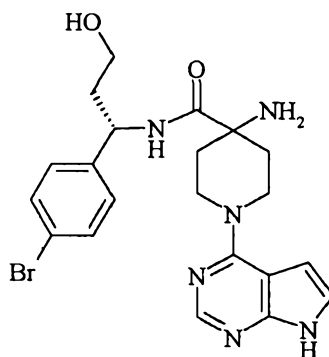
將(S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇(中間物47)(247 mg, 1.33 mmol)以一份添加至於DMA(6 mL)中之4-((第三丁氧羰基胺基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物12)(500 mg, 1.33 mmol)及DIPEA(0.698 mL, 4.00 mmol)中。添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏷(557 mg, 1.47 mmol)且將所得溶液在20℃下攪拌2小時，接著在20℃下攪拌18小時。將反應混合物用EtOAc(50 mL)稀釋，且相繼用水(20 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以2%至6%於DCM中之MeOH與氨之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色膠狀之(S)-(4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基)甲基胺基甲酸第三丁酯(428 mg, 59.2%)。將產物(428 mg)溶解於二噁烷(6.00 mL)中且添加於二噁烷中之4 M鹽酸(0.925 mL, 26.64 mmol)。將反應物在周圍溫度下攪拌2小時。藉由離

子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用3.5 *N* 氨/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。藉由製備型HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD管柱, 5 μ m 二氧化矽, 19 mm直徑, 100 mm長度)使用水(含有1%氨)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化粗產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色乾膜狀之(S)-4-(胺基甲基)-*N*-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(192 mg, 32.5%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45-1.47 (2H, m), 1.79-1.84 (1H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 2.09 (2H, s), 2.67 (2H, s), 3.36-3.42 (4H, m), 4.25 (2H, d), 4.57 (1H, s), 5.01 (1H, d), 6.55 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.33-7.36 (4H, m), 8.11 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.61 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 443。

實例 24：(S)-4-胺基-*N*-(1-(4-溴苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



將(S)-3-胺基-3-(4-溴苯基)丙-1-醇(中間物51)(191 mg, 0.83 mmol)以一份添加至於DMA(5 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間

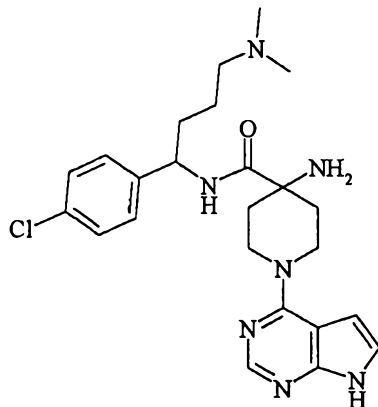
物1)(300 mg, 0.83 mmol)及DIPEA(0.435 mL, 2.49 mmol)中。添加六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鋁(347 mg, 0.91 mmol)且將所得溶液在20°C下攪拌24小時。將反應混合物蒸發至乾燥，接著用EtOAc(300 mL)稀釋，且相繼用水(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以2%至6%於DCM中之MeOH與氮之梯度溶離來純化粗產物。蒸發溶離份以得到白色固體狀之(S)-4-(1-(4-溴苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(212 mg, 44.5%)。將產物(212 mg, 0.36 mmol)懸浮於二噁烷(5.00 mL)中且添加於二噁烷中之4 M鹽酸(0.577 mL, 16.6 mmol)。將反應物在周圍溫度下攪拌2小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用3.5 N氮/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。接著藉由製備型HPLC(Waters XBridge Prep C18 OBD管柱, 5 μm二氧化矽, 19 mm直徑, 100 mm長度)使用水(含有1%氮)與MeCN之極性漸減混合物作為溶離劑來純化產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之(S)-4-胺基-N-(1-(4-溴苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺(51.0 mg, 13.0%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38-1.46 (2H, m), 1.79-2.01 (4H, m), 2.15 (2H, s), 3.37 (2H, q), 3.51-3.58 (2H, m), 4.37 (2H, t), 4.52 (1H, t), 4.86 (1H, d), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.27 (2H,

d), 7.48-7.51 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.42 (1H, d), 11.62 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 473。

實例 25：4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-(二甲基胺基)丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



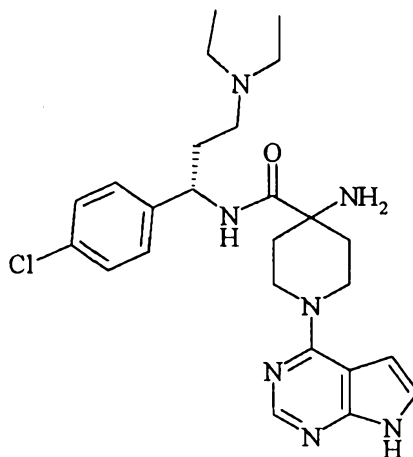
將 1-(4-氯苯基)-N,N'-二甲基丁烷-1,4-二胺(中間物 57)(330 mg, 1.46 mmol)以一份添加至於DMA(5 mL)中之 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(526 mg, 1.46 mmol)及 DIPEA(0.763 mL, 4.37 mmol)中。添加六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(609 mg, 1.60 mmol)且將所得溶液在 50°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物用 EtOAc(25 mL)稀釋，且相繼用水(20 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌。將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 5% 至 10% 於異己烷中之 MeOH 與氨之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色膠狀之 4-(1-(4-氯苯基)-4-(二甲基胺基)丁基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(423

mg, 51.0%)。將 4-(1-(4-氯苯基)-4-(二甲基氨基)丁基胺甲
 醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第
 三丁酯(423 mg, 0.74 mmol)溶解於 DCM(5.00 mL)中且添
 加 TFA(1 mL)。將反應物在周圍溫度下攪拌 2 小時。藉由離
 子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 3.5
 N 氨/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到
 粗產物，將其用乙醚濕磨以得到白色固體狀之 4-胺基-N-
 (1-(4-氯苯基)-4-(二甲基氨基)丁基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧
 啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(245 mg, 35.8%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26-1.33 (2H, m),
 1.38-1.47 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.87-2.01 (2H, m),
 2.08 (6H, s), 2.18 (2H, t), 3.50-3.58 (2H, m), 4.35-4.41
 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14-7.16 (1H, m), 7.32-
 7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.31 (1H, d), 11.62 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 470。

實例 26：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二乙基氨基)丙
 基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



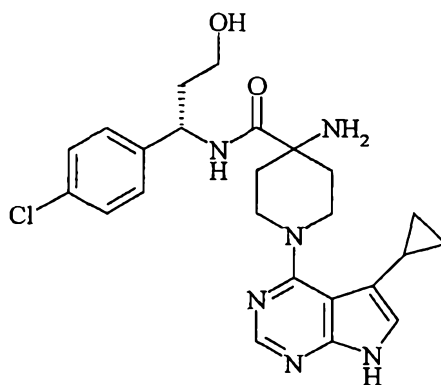
將(S)-1-(4-氯苯基)-N3,N3-二乙基丙烷-1,3-二胺(中間物 60)(119 mg, 0.49 mmol)以一份添加至於DMA(5 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(179 mg, 0.49 mmol)及DIPEA(0.259 mL, 1.48 mmol)中。添加六氟磷酸O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(207 mg, 0.54 mmol)且將所得溶液在50℃下攪拌2小時。將反應混合物用EtOAc(25 mL)稀釋, 且相繼用水(20 mL)及飽和鹽水(20 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以5%至10%於DCM中之MeOH與氯之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色膠狀之(S)-4-(1-(4-氯苯基)-3-(二乙基胺基)丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(189 mg, 65.5%)。將(S)-4-(1-(4-氯苯基)-3-(二乙基胺基)丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(189 mg, 0.33 mmol)溶解於DCM(5.00 mL)中且添加TFA(1 mL)。將反應物在周圍溫度下攪拌2小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用7 N氯/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到粗產物, 將其用乙醚濕磨以得到白色泡沫狀之(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(二乙基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺(70.0 mg, 29.3%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 0.94 (6H, d), 1.42-1.49 (2H, m), 1.86-2.01 (4H, m), 2.43 (2H, m), 3.51-3.59 (2H,

m), 4.37-4.43 (2H, m), 4.84 (1H, t), 6.58 (1H, d), 7.15-7.16 (1H, d), 7.32-7.38 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.59 (1H, s), 11.63 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 484。

實例 27：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(5-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



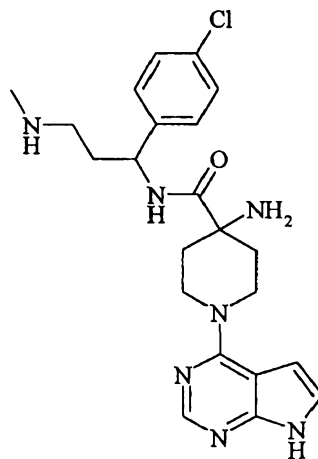
將於二噁烷中之 4 M 鹽酸 (0.923 mL, 3.69 mmol) 添加至於二噁烷 (25 mL) 中之 (S)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲醯基)-1-(5-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (中間物 65) (420 mg, 0.74 mmol) 中。將所得溶液在周圍溫度下攪拌 2 小時。將反應混合物溶解於甲醇中且藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化。自該管柱使用 3.5 N 氨 / MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥。接著藉由製備型 LCMS (Waters XBridge Prep C18 OBD 管柱, 5 μ 二氧化矽, 19 mm 直徑, 100 mm 長度) 使用水 (含有 1% 氨) 與 MeCN 之極性漸減混合物作為溶離劑來純化產物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(5-環丙基-

7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺 (25.0 mg, 7.2%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.66-0.70 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.41-1.50 (2H, m), 1.81-2.13 (5H, m), 3.35-3.43 (4H, m), 3.99-4.07 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.90 (1H, d), 6.90 (1H, s), 7.32-7.38 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.47 (1H, d), 11.46 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 470。

實例 28：4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



在 22°C 下將鹽酸 (於二噁烷中之 4 M, 0.461 mL, 1.84 mmol) 添加至於 DCM (3 mL) 與甲醇 (1 mL) 之混合物中之 4-(1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (中間物 68) (10 mg, 0.02 mmol) 中。將所得溶液在 22°C 下攪拌 2 小時。蒸發混合物且藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化殘餘物。自該管柱使用 30% 於 DCM 中之 (於 MeOH 中之 2 M

NH₃)溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色膠狀之4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(7 mg, 86%)。

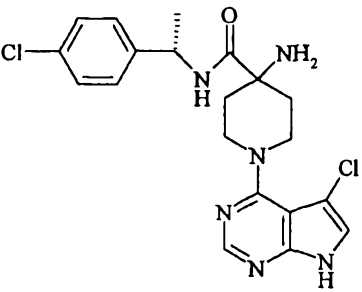
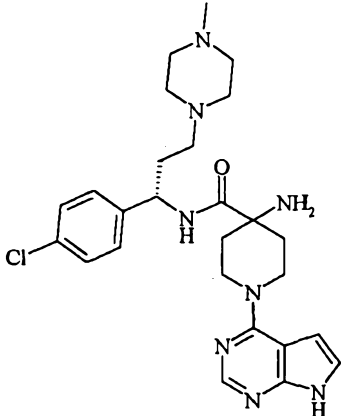
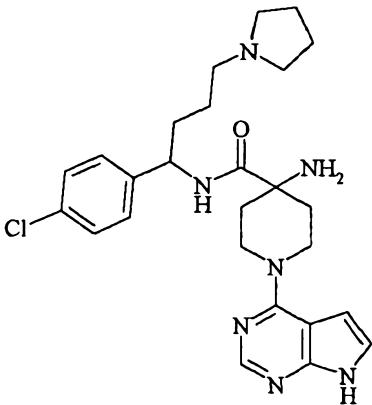
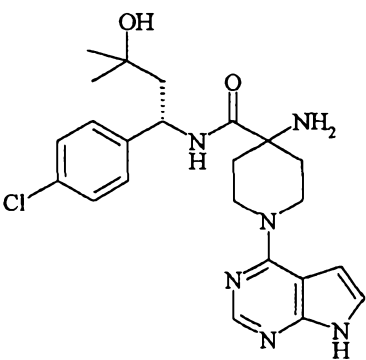
¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.44 (2H, m), 1.83 (2H, dt), 1.87-2.01 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.25 (2H, br.s), 2.42 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.84 (1H, br.s), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.32-7.38 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.57 (1H, s), 11.63 (1H, s)。

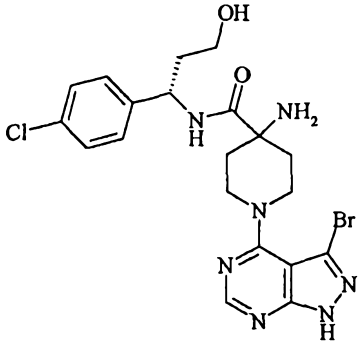
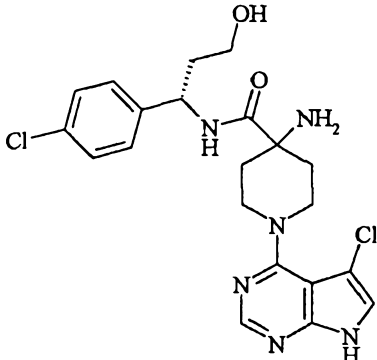
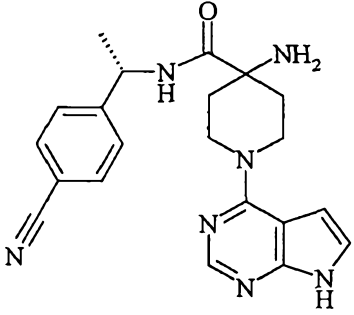
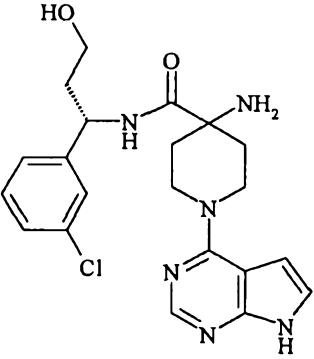
MS m/e MH⁺ 442.4。

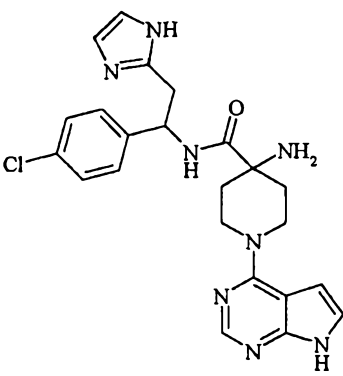
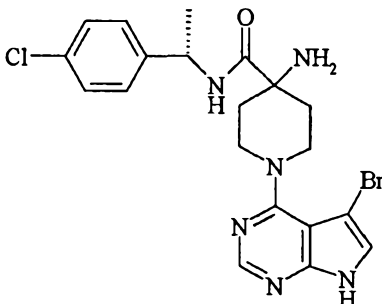
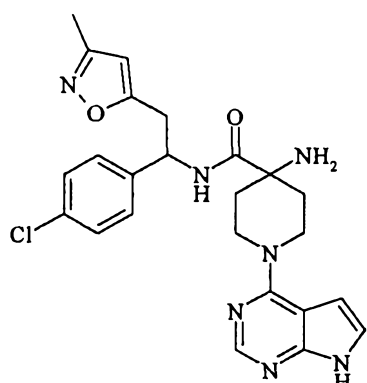
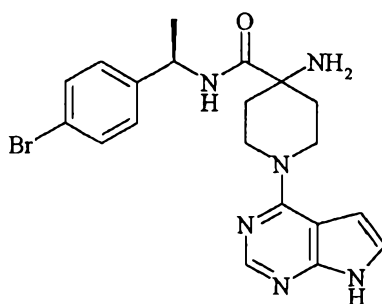
除上文所例示之彼等化合物以外，使用本文所述之程序或類似於其之程序來製造下表A中所列之化合物。

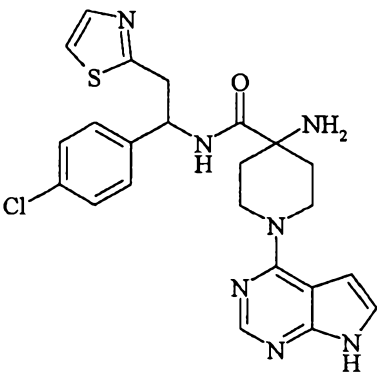
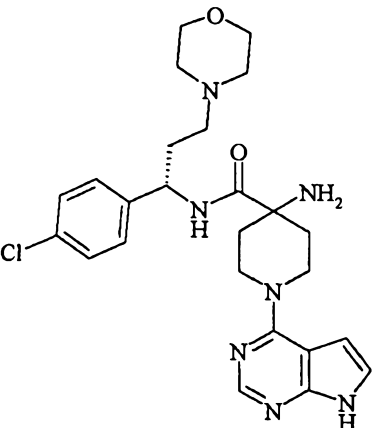
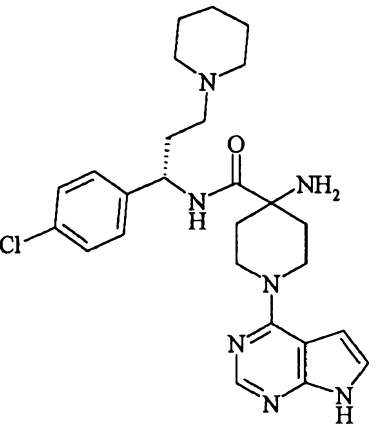
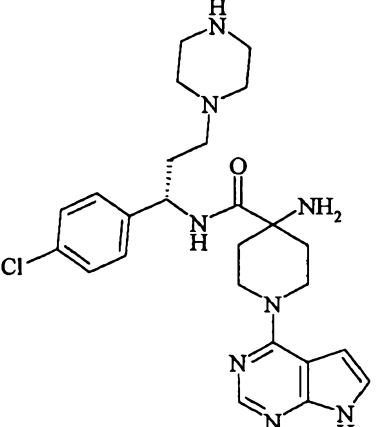
表 A

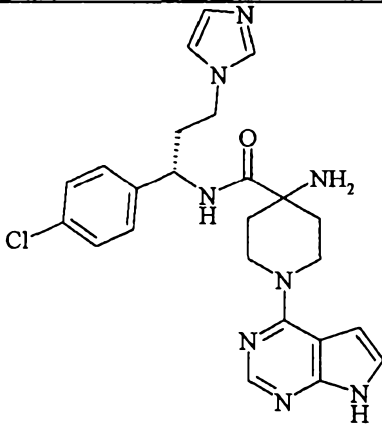
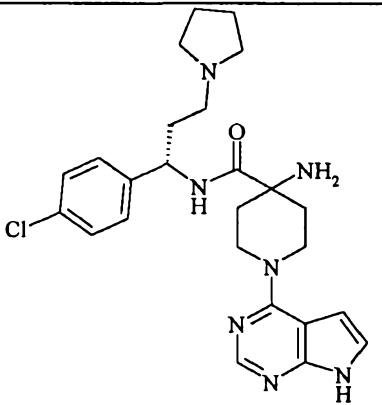
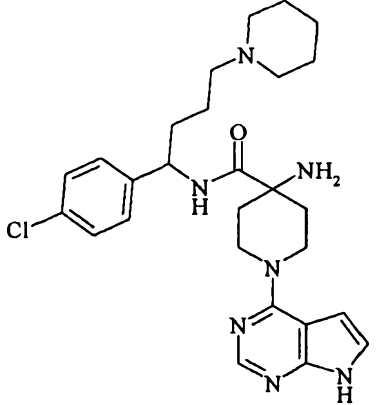
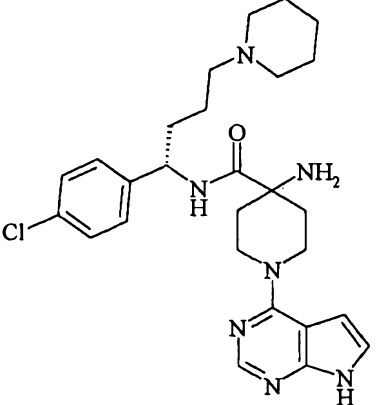
實例號	化合物名稱	結構	NMR/MS
29	4-胺基-1-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]哌啶-4-甲醯胺		MS: m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =480 ; HPLC t _R =1.34 min
30	4-胺基-N-[1-(4-氯苯基)-2-(1H-吡唑-1-基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.33 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.14 (2H, s), 3.53 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.43 (2H, m), 5.22 (1H, d), 6.15 (1H, t), 6.56 (1H, q), 7.15 (1H, t), 7.30 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.44 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.81 (1H, br d), 11.64 (1H, s) m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =465

31	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]-1-(5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.39 (3H, d), 1.42-1.51 (2H, m), 1.98-2.18 (4H, m), 3.36-3.48 (2H, m), 3.90-4.03 (2H, m), 4.82-4.96 (1H, m), 7.31-7.41 (4H, m), 7.45 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.34 (1H, d), 11.98-12.18 (1H, m) MS: m/z (ESI+) (M+H) $^+$ =433 ; HPLC t_R =1.96 min
32	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.47 (2H, m), 1.84-1.97 (4H, m), 2.13 (4H, s), 2.19 (2H, t), 2.31-2.34 (7H, m), 3.54-3.57 (2H, m), 4.38 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14-7.16 (1H, d), 7.31-7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.55 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 511
33	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-4-吡咯啶-1-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31-1.49 (4H, m), 1.65 (4H, s), 1.69-1.77 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.15 (2H, s), 2.34 (4H, s), 2.36 (2H, s), 3.53-3.58 (2H, m), 4.34-4.41 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14-7.15 (1H, d), 7.32-7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 496
34	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羟基基-3-甲基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		

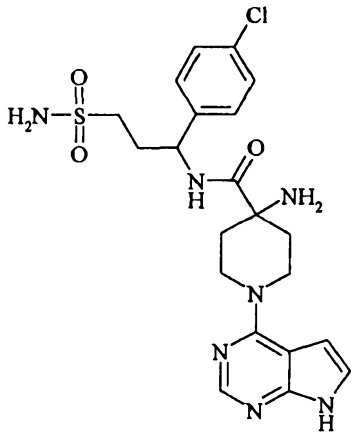
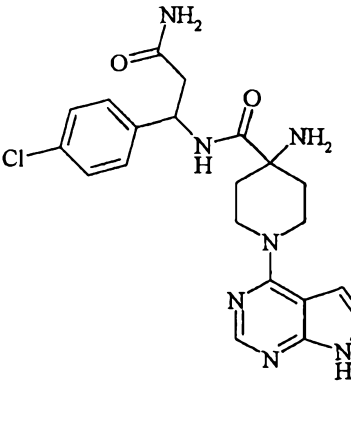
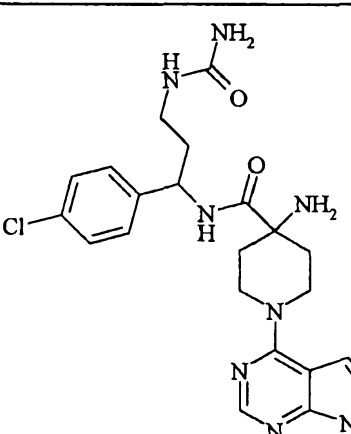
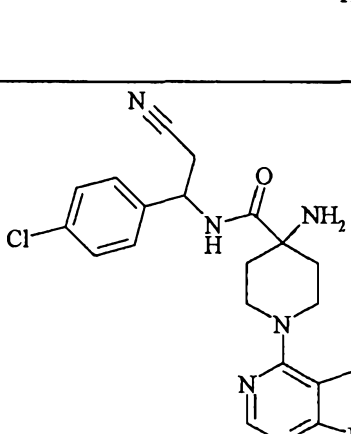
35	4-氨基-1-(3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羟丙基]哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.45-1.53 (2H, m), 1.81-1.94 (2H, m), 1.98-2.14 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.90 (1H, d), 7.32-7.38 (4H, m), 8.29 (1H, s), 8.46 (1H, d) MS m/e MH+ 510
36	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羟丙基]-1-(5-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.42-1.50 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 2.01-2.15 (2H, m), 3.39-3.46 (4H, m), 3.93-3.99 (2H, m), 4.59 (1H, t), 4.90 (1H, m), 7.33-7.39 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.52 (1H, d), 12.14 (1H, s) MS m/e MH+ 463
37	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯基苯基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.40 (3H, d), 1.51 (2H, d), 1.93-2.08 (2H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 4.39-4.45 (2H, m), 4.94 (1H, t), 6.59 (1H, d), 7.16-7.17 (1H, d), 7.51 (2H, d), 7.78 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.47 (1H, d), 11.64 (1H, s) MS m/e MH+ 390
38	4-氨基-N-[(1S)-1-(3-氯苯基)-3-羟丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.44 (2H, t), 1.81-2.03 (4H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 4.35-4.42 (2H, m), 4.54 (1H, t), 4.89 (1H, d), 6.58 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.26-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.46 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 429

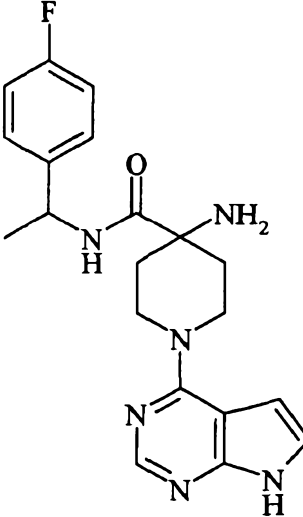
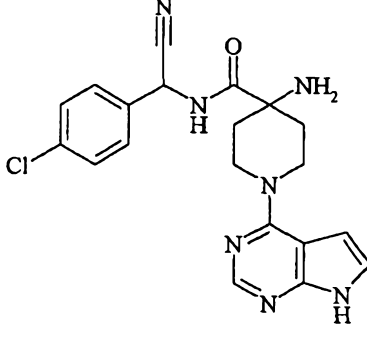
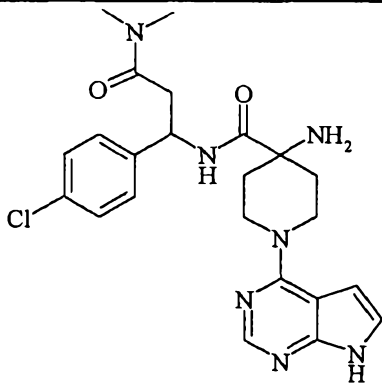
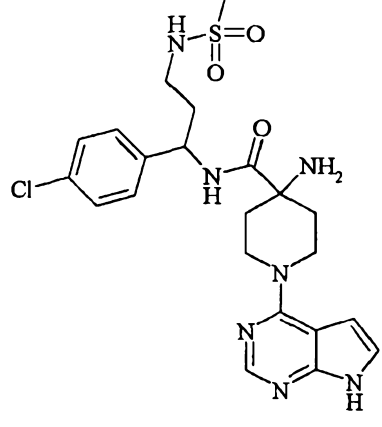
39	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-2-(1H-咪唑-2-基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.36-1.40 (2H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 3.08 (2H, d), 3.55 (2H, m), 4.29-4.35 (2H, m), 5.18 (1H, q), 6.57 (1H, d), 6.85 (2H, s), 7.16 (1H, d), 7.25 (2H, d), 7.31 (2H, d), 8.12 (1H, s), 8.89 (1H, d), 11.63 (1H, br s) MS: m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =465 ; HPLC t _R =1.62 min
40	4-氨基-1-(5-溴-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (3H, d), 1.42-1.52 (2H, m), 2.02-2.23 (4H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.85-3.99 (2H, m), 4.80-4.97 (1H, m), 7.33-7.40 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.33 (1H, d), 12.11-12.28 (1H, m) MS: m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =479 ; HPLC t _R =2.08 min
41	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-2-(3-甲基异噁唑-5-基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.35 (2H, d), 1.87 (2H, m), 2.14 (2H, s), 2.15 (3H, s), 3.17-3.33 (2H, m), 3.53 (2H, m), 4.31 (2H, m), 5.15 (1H, d), 6.06 (1H, s), 6.56 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.39 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.60 (1H, br d), 11.65 (1H, s) m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =480
42	4-氨基-N-[(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.37 (3H, d), 1.39-1.47 (2H, m), 1.85-2.02 (2H, m), 2.18 (2H, s), 3.50-3.58 (2H, m), 4.33-4.43 (2H, m), 4.80-4.88 (1H, s), 6.57-6.59 (1H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.27-7.29 (2H, m), 7.48-7.51 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH ⁺ =443 RT=1.69 min

43	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-2-(1,3-噻唑-2-基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (2H, d), 1.85 (2H, m), 2.07 (2H, br s), 3.41-3.56 (4H, m), 4.30 (2H, m), 5.20 (1H, d), 6.56 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.36 (4H, m), 7.54 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.75 (1H, br d), 11.70 (1H, br s) m/z (ESI+) (M+H) $^+$ =482
44	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-吗啉-4-基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43 (2H, m), 1.83-2.00 (4H, m), 2.20 (2H, t), 2.27-2.37 (4H, m), 3.51-3.63 (6H, m), 4.35-4.41 (2H, m), 4.85 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.32-7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.65 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH $^+$ 498
45	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-哌啶-1-基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33-1.50 (8H, m), 1.82-1.90 (4H, m), 2.15 (2H, t), 2.25-2.34 (4H, m), 3.53-3.57 (2H, m), 4.39 (2H, m), 4.82 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.14-7.16 (1H, d), 7.30-7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.64-8.66 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH $^+$ 496
46	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-哌嗪-1-基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.47 (2H, m), 1.82-1.99 (4H, m), 2.11-2.25 (6H, m), 2.67-2.69 (4H, m), 3.54-3.57 (2H, m), 4.35-4.41 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.31-7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.61 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH $^+$ 497

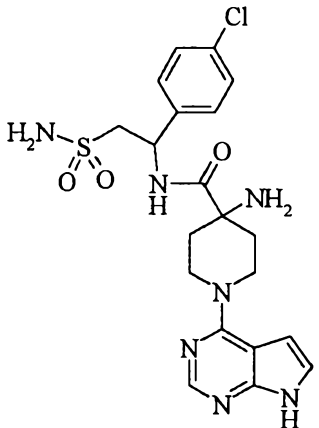
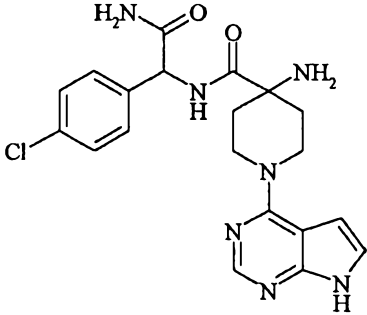
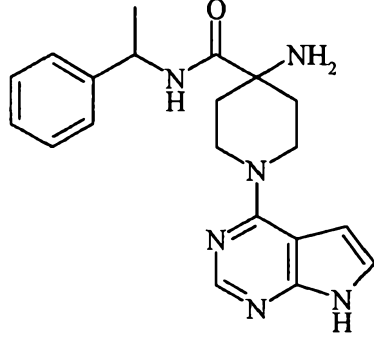
47	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.41-1.53 (2H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 2.13-2.25 (4H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 3.96-4.00 (2H, m), 4.34-4.42 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.89 (1H, s), 7.15 (2H, t), 7.31 (2H, d), 7.36-7.38 (2H, d), 7.56 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 479
48	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-吡咯啉-1-基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.42-1.58 (2H, m), 1.71 (5H, s), 1.84-2.02 (5H, m), 2.33 (2H, m), 2.55 (2H, m), 3.51-3.59 (2H, m), 4.36-4.43 (2H, m), 4.86 (1H, t), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, d), 7.30-7.38 (5H, m), 8.12 (1H, s), 11.63 (1H, s) MS m/e MH+ 482
49	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-4-哌啶-1-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31-1.37 (3H, m), 1.41-1.47 (6H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 1.86-2.00 (2H, m), 2.16-2.24 (7H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 4.34-4.40 (2H, m), 4.73 (1H, m), 6.57 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.31-7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, d), 11.62 (1H, s) MS m/e MH+ 510
50、 51	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-4-哌啶-1-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (500.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31-1.41 (4H, m), 1.44-1.48 (6H, m), 1.68-1.71 (2H, m), 1.90-1.98 (4H, m), 2.21 (6H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 4.38 (2H, t), 4.73 (1H, d), 6.58 (1H, q), 7.15 (1H, q), 7.32-7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.63 (1H, s) MS m/e MH+ 510

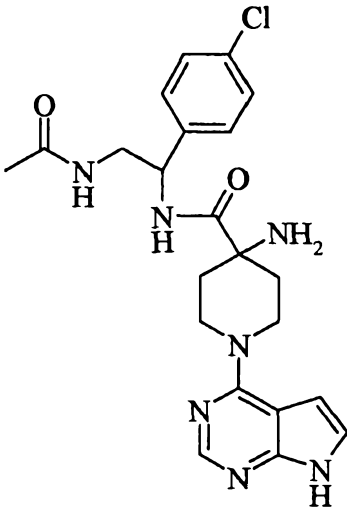
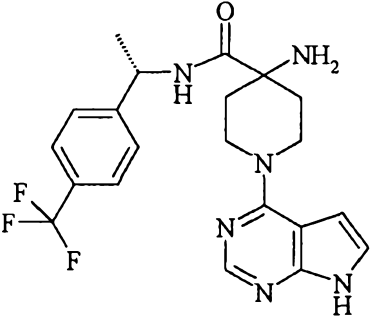
	4-氨基-N-[(1R)-1-(4-氯苯基)-4-哌啶-1-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (500.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31-1.41 (4H, m), 1.44-1.48 (7H, m), 1.68-1.71 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.21 (6H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 4.38 (2H, t), 4.73 (1H, d), 6.58 (1H, q), 7.15 (1H, q), 7.32-7.37 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.63 (1H, s) MS m/e MH ⁺ 510
52	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-4-吗啉-4-基丁基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.32-1.37 (1H, m), 1.44-1.51 (1H, m), 1.57-1.76 (4H, m), 2.10-2.17 (2H, m), 2.26-2.35 (6H, m), 3.47-3.56 (6H, m), 4.51 (2H, d), 4.79 (1H, m), 6.62-6.64 (1H, m), 7.19 (1H, t), 7.32-7.34 (2H, d), 7.37-7.39 (2H, d), 8.16 (1H, s), 8.49 (1H, s), 11.68 (1H, s) MS m/e MH ⁺ 512
53	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-2-苯基乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.21-1.42 (2H, m), 1.72-1.94 (2H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.44-3.62 (2H, m), 4.13-4.23 (1H, m), 4.24-4.35 (1H, m), 4.98-5.12 (1H, m), 6.54 (1H, d), 7.12-7.29 (6H, m), 7.32-7.44 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, d), 11.63 (1H, s) MH ⁺ =475 RT=2.31 min
54	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-3-甲氧基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		

55	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-3-胺磺酰基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲磺胺		
56	4-氨基-N-[3-氨基-1-(4-氯苯基)-3-侧氧基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲磺胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.40-1.43 (2H, m), 1.93-1.96 (2H, m), 2.18 (2H, s), 3.54-3.56 (2H, m), 4.36-4.40 (2H, m), 5.12 (1H, d), 6.58 (1H, d), 6.81 (1H, s), 7.15-7.16 (1H, m), 7.32-7.37 (5H, m), 8.13 (1H, s), 8.76 (1H, d), 11.63 (1H, s), (無NH ₂ 可見) m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =442 ; HPLC t _R =1.47 min
57	4-氨基-N-[3-(胺甲磺基胺基)-1-(4-氯苯基)丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲磺胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.41-1.49 (2H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.01 (1H, d), 2.91 (1H, t), 2.97 (2H, t), 3.55 (2H, d), 4.37 (2H, d), 4.78 (1H, d), 5.40 (2H, s), 5.95 (1H, t), 6.58-6.59 (1H, m), 7.15-7.16 (1H, m), 7.33-7.39 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, d), 11.63 (1H, s) m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =471 ; HPLC t _R =1.50 min
58	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-2-氰基乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲磺胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.42-1.46 (2H, m), 1.52 (2H, d), 1.95 (1H, d), 1.98-2.01 (1H, m), 3.08 (1H, t), 3.56-3.59 (2H, m), 4.38-4.42 (2H, m), 5.18 (1H, s), 6.59-6.60 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.44 (4H, m), 8.13 (1H, s), 11.65 (1H, s) m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =424 ; HPLC t _R =1.82 min

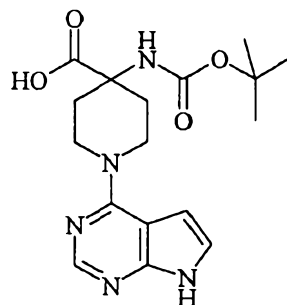
59	4-氨基-N-[1-(4-氟苯基)乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.38 (3H, d), 1.40-1.46 (2H, m), 1.87-1.91 (1H, m), 1.96-2.01 (1H, m), 2.16 (2H, s), 3.50-3.58 (2H, m), 4.35-4.43 (2H, m), 4.84-4.92 (1H, m), 6.57-6.58 (1H, m), 7.10-7.15 (3H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.28 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH ⁺ =383 RT=1.47 min
60	4-氨基-N-[(4-氯苯基)(氰基)甲基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.42-1.58 (3H, m), 1.84-2.04 (2H, m), 3.49-3.64 (2H, m), 4.30-4.44 (2H, m), 6.16 (1H, s), 6.57-6.63 (1H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 7.46-7.55 (4H, m), 8.13 (1H, s), 11.64 (1H, s) MH ⁺ =410 RT=1.79 min
61	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)-3-侧氧基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.43 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.8 (2H, m), 2.89 (3H, s), 3.52 (2H, m), 4.40 (2H, m), 5.15 (1H, d), 6.58 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.35 (4H, s), 8.12 (1H, s), 8.76 (1H, br d), 11.66 (1H, br s) m/z (ESI ⁺) (M+H) ⁺ =470
62	4-氨基-N-{1-(4-氯苯基)-3-[(甲基磺酰基)氨基]丙基}-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.40-1.48 (2H, m), 1.86-1.90 (2H, m), 1.93-1.97 (2H, m), 2.17 (2H, s), 2.88 (3H, s), 2.93-2.97 (2H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 4.37 (2H, t), 4.87 (1H, d), 6.57-6.59 (1H, m), 7.00 (1H, t), 7.15-7.16 (1H, m), 7.35-7.40 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.38 (1H, d), 11.63 (1H, s) m/z (ESI ⁺) (M+H) ⁺ =506 ; HPLC t _R =1.62 min

63	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羟丙基]-1-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.41-1.49 (2H, m), 1.79-2.13 (6H, m), 2.34 (3H, s), 3.38-3.42 (2H, m), 3.73 (2H, t), 4.59 (1H, t), 4.90-4.93 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.31-7.41 (4H, m), 8.19 (1H, s), 8.50 (1H, d), 11.50 (1H, s) MS m/e MH ⁺ 443
64	4-氨基-N-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 11.65 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.42-7.25 (9H, m), 7.17-7.15 (1H, m), 6.60-6.58 (1H, m), 6.07 (1H, s), 4.45-4.39 (2H, m), 3.59-3.51 (2H, m), 2.34-2.27 (2H, m), 2.02-1.93 (2H, m), 1.52-1.46 (2H, m) m/z (ESI ⁺) (M+H) ⁺ =461 ; HPLC t _R =2.21 min
65	4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)乙基]-1-(5-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.39 (3H, d), 1.41-1.54 (2H, m), 1.96-2.17 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.31-3.43 (2H, m), 3.65-3.84 (2H, m), 4.81-4.97 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.30-7.44 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.34 (1H, d), 11.45 (1H, s) MS: m/z (ESI ⁺) (M+H) ⁺ =413 ; HPLC t _R =1.41 min
66	4-氨基-N-{1-(4-氯苯基)-2-[(甲基磺酰基)氨基]乙基}-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.38-1.53 (2H, m), 1.85-2.07 (2H, m), 2.20 (2H, br, s), 2.85 (3H, s), 3.57 (2H, m), 4.34-4.46 (2H, m), 4.87-4.94 (1H, m), 6.57-6.60 (1H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.35-7.43 (4H, m), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, br, s), 11.64 (1H, s) m/z (ESI ⁺) (M+H) ⁺ =492

67	4-氨基-N-[1-(4-氯苯基)-2-胺磺酰基乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.35-1.53 (2H, m), 1.86-2.04 (2H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.68 (1H, dd), 4.33-4.41 (2H, m), 5.24-5.29 (1H, m), 6.56-6.60 (1H, m), 6.88 (2H, s), 7.13-7.17 (1H, m), 7.39 (4H, s), 8.13 (1H, s), 8.68 (1H, br, s), 11.63 (1H, s) m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =478
68	4-氨基-N-[2-氨基-1-(4-氯苯基)-2-侧氧基乙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 11.65 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.45-7.39 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.17-7.15 (1H, m), 6.58-6.57 (1H, m), 5.30 (1H, s), 4.48-4.38 (2H, m), 3.55-3.46 (2H, m), 2.43 (2H, s), 2.03-1.94 (1H, m), 1.90-1.82 (1H, m), 1.49-1.39 (2H, m) m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =428 ; HPLC t _R =1.45 min
69	4-氨基-N-(1-苯基乙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.38 (3H, d), 1.89-2.03 (2H, m), 2.17 (2H, s), 3.50-3.57 (2H, m), 4.37-4.43 (2H, m), 4.84-4.92 (1H, m), 6.57-6.58 (1H, m), 7.15 (1H, dd), 7.19-7.26 (1H, m), 7.31-7.32 (4H, m), 8.12 (1H, s), 8.28 (1H, d), 11.62 (1H, s) MH ⁺ =365 RT=1.40 min

70	N-[2-(乙醯基胺基)-1-(4-氯苯基)乙基]-4-胺基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺		¹ H NMR (399.9 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.43 (2H, t), 1.79 (3H, s), 1.83-2.04 (2H, m), 2.20 (2H, br, s), 3.32-3.38 (2H, m), 3.58 (2H, q), 4.32-4.42 (2H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 6.56-6.60 (1H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.33 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.94 (1H, t), 8.13 (1H, s), 8.42-8.50 (1H, m), 11.63 (1H, s) m/z (ESI+) (M+H) ⁺ =456
71	4-胺基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-N-[(1S)-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙基]哌啶-4-甲醯胺		¹ H NMR (400.13 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.41 (3H, d), 1.50 (2H, d), 1.93-2.06 (2H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 4.39-4.44 (2H, m), 4.95 (1H, t), 6.59 (1H, d), 7.15-7.17 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.67 (2H, d), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, d), 11.64 (1H, s) MS m/e MH ⁺ 433

中間物 1：4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸



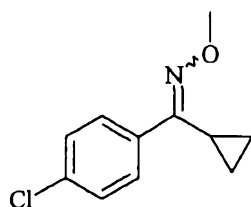
將 NaHCO₃ (181 g)、接著 4-氯-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶 (72.7 g) 添加至 4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]哌啶-4-甲酸

(115.6 g)於CH₃CN-H₂O(6 L)中之混合物中。將混合物在氮氣下加熱至回流隔夜歷時24小時且接著用EtOAc(1 L×4)萃取。濃縮水層且添加MeOH(1.5 L)。將混合物在45℃下震盪30 min且過濾。將濾液再次濃縮且溶解於H₂O(300 mL)中。添加6 N HCl直至pH值達到4.5為止(約80 mL)。過濾混合物且於真空下乾燥濾餅以得到粗產物，藉由矽膠層析(以MeOH:DCM=1:3溶離)進一步純化其以得到淺灰色固體狀之4-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基胺基]-1-(3,5,7-三氮雙環[4.3.0]壬-2,4,8,10-四烯-2-基)哌啶-4-甲酸(105 g, 63%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (9H, s), 1.88-1.95 (2H, m), 2.02-2.06 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 4.30 (2H, d), 6.60-6.61 (1H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.29 (1H, s), 8.14 (1H, s), 11.68 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 362。

中間物2：(4-氯苯基)(環丙基)甲酮O-甲基肟

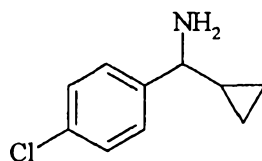


在25℃下將甲氧胺鹽酸鹽(2.004 g)添加至於吡啶(60 mL)中之(4-氯苯基)(環丙基)甲酮(2.71 g)中。將所得溶液在25℃下攪拌24小時。於真空中移除吡啶，且用乙醚萃取殘餘固體。過濾且蒸發溶劑得到黃色油狀之粗(4-氯苯基)(環丙基)甲酮O-甲基肟(2.75 g, 87%)。此物質未經進一步純

化而直接用於下一步驟。

MS m/e MH^+ 210。

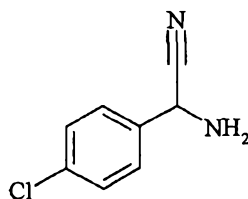
中間物3：(4-氯苯基)(環丙基)甲胺



在25°C下，於氮氣中將硼烷四氫呋喃錯合物(於THF中1 N，65.6 mL)添加至於THF(100 mL)中之(4-氯苯基)(環丙基)甲酮O-甲基肼(中間物2)(2.75 g)中。將所得溶液在回流下攪拌3小時，接著冷卻至0°C。小心添加水，接著添加NaOH水溶液(20%，100 mL)。將所得混合物在回流下攪拌隔夜，接著使其冷卻至室溫。將產物萃取至己烷中，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以得到透明油狀之(4-氯苯基)(環丙基)甲胺(2.205 g，93%)。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.24-0.29 (1H, m), 0.30-0.13 (1H, m), 0.45-0.50 (1H, m), 0.58-0.64 (1H, m), 1.01-1.09 (1H, m), 1.77 (2H, s), 3.20 (1H, d), 7.28-7.32 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m)。

中間物4：2-氨基-2-(4-氯苯基)乙腈

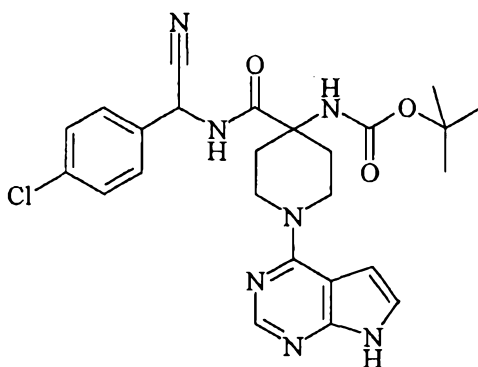


在-40°C下，於氮氣中將雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(42.7

mL)添加至於THF(100 mL)中之4-氯苯甲醛(5 g)中。將所得溶液溫至室溫且攪拌4小時。接著添加 α -羥基異丁腈(丙酮氰醇, 6.50 mL), 且將反應混合物在25°C下再攪拌12小時, 接著用飽和NaHCO₃(50 mL)使其驟冷, 用EtOAc(3×100 mL)萃取, 將有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且蒸發。接著藉由急驟二氧化矽層析以0至100%於異己烷中之EtOAc之梯度溶離來純化粗物質。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色油狀之2-胺基-2-(4-氯苯基)乙腈, 其靜置即凝固以得到白色固體(3.40 g, 57.4%)。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.85 (2H, s), 4.82 (1H, s), 7.30-7.34 (2H, m), 7.39-7.43 (2H, m)。

中間物5: 4-((4-氯苯基)(氰基)甲基胺甲羰基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

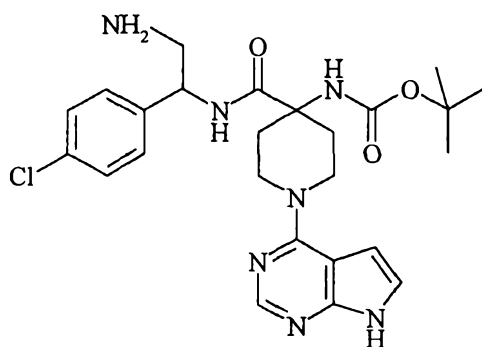


在25°C下將六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(HATU, 0.456 g)添加至於DMA(5 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物1)(0.361 g)、2-胺基-2-(4-氯苯基)乙腈(中間物4)(0.167 g)及N-乙基二異丙胺(0.523 mL, 3.00

mmol) 中。將所得溶液在 50°C 下攪拌 1 小時。藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 7 M NH_3/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 4-((4-氯苯基)(氨基)甲基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (0.343 g, 67.3%)。

MS m/e MH^+ 510。

中間物 6：4-(2-胺基-1-(4-氯苯基)乙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

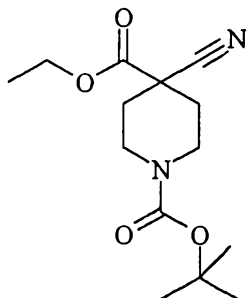


將 Raney™ 鎳 (0.257 g) 添加至於乙醇 (30 mL) 中之 4-((4-氯苯基)(氨基)甲基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (中間物 5) (0.510 g) 中。添加氫氧化銨 (0.039 mL)。將此混合物置放於氫氣球下且攪拌 48 小時。經矽藻土過濾反應混合物且將溶劑蒸發至乾燥。將反應混合物蒸發至乾燥且再溶解於 DCM (200 mL) 中，且用水 (125 mL) 洗滌。將有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發以得到無色膠狀之粗產物 4-(2-胺基-1-(4-氯苯基)乙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第

三丁酯 (0.514 g, 100%)。此物質未經進一步純化而以粗形式用於下一步驟。

MS m/e MH^+ 514。

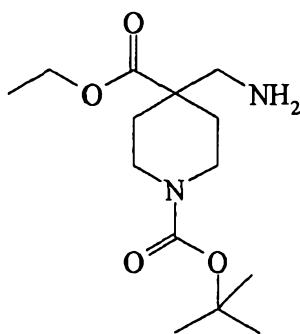
中間物 7：4-氰基哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯



在 -78°C 下，於氮氣中將 LDA 溶液 (107 ml, 214.01 mmol) 添加至 4-氰基哌啶-1-甲酸第三丁酯 (30 g, 143 mmol) 於 THF (250 ml) 中之攪拌溶液中。將所得溶液在 -78°C 下攪拌 30 分鐘。添加氯甲酸乙酯 (16.37 ml, 171.2 mmol)。攪拌所得溶液且使之溫至室溫。將反應混合物用飽和 NaHCO_3 (250 ml) 驟冷，用 DCM 萃取，且將有機層用飽和鹽水 (100 ml) 洗滌，接著經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發以得到橘黃色油狀之粗物質。藉由急驟二氧化矽層析以 10% 於異己烷中之 EtOAc 之梯度溶離來純化此物質。將純溶離份蒸發至乾燥以得到黃色油狀之 4-氰基哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯 (20.8 g, 51.6%)。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.96-2.00 (2H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 3.12 (2H, s), 4.09-4.14 (2H, m), 4.29 (2H, q)。

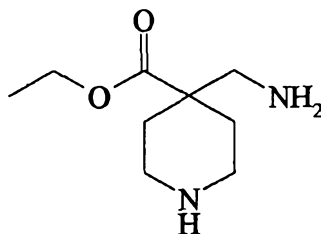
中間物 8：4-(胺基甲基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-乙酯



將於乙酸(100 ml)中之氧化鉑(IV)(0.724 g, 3.19 mmol)及4-氨基哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(中間物7)(9 g, 31.9 mmol)在5巴(bar)氫氣氣氛及25℃下攪拌1天。經矽藻土過濾粗產物且藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化濾液。自該管柱使用7 M NH₃/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色油狀之4-(胺基甲基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(7.59 g, 83%)。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.28 (3H, m), 1.30-1.37 (2H, m), 1.41 (2H, s), 1.45 (9H, s), 2.10 (2H, d), 2.78 (2H, s), 2.91-2.97 (2H, m), 3.89 (2H, s), 4.21 (2H, q)。

中間物9：4-(胺基甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

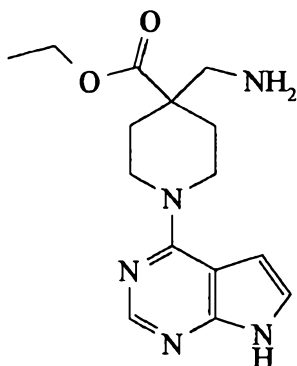


將於二噁烷中之4 M鹽酸(33.2 ml, 132.7 mmol)添加至於二噁烷(35 ml)中之4-(胺基甲基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(中間物8)(7.6 g, 26.5 mmol)中。將所得溶液

在 20℃ 下攪拌 3 小時。藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 7 M NH_3/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到呈黃色液體之 4-(胺基甲基)哌啶-4-甲酸乙酯 (3.34 g, 67.6%)。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.30 (3H, m), 1.26-1.37 (2H, m), 2.12 (2H, d), 2.65-2.72 (2H, m), 2.77 (2H, s), 2.94-2.99 (2H, m), 4.21 (2H, q)。

中間物 10：4-(胺基甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯



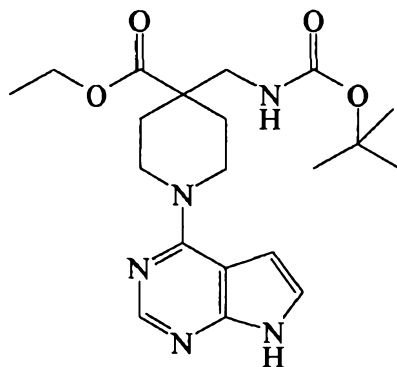
將 N-乙基二異丙胺 (3.70 ml, 21.26 mmol) 添加至於 DMA (35 ml) 中之 4-(胺基甲基)哌啶-4-甲酸乙酯 (中間物 9) (3.3 g, 17.7 mmol) 及 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶 (2.72 g, 17.72 mmol) 中。將所得溶液在 60℃ 下攪拌 18 小時。藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用 7 M NH_3/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到米色固體狀之 4-(胺基甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯 (5.08 g, 95%)。

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.22 (3H, t), 1.44-1.51

(2H, m), 2.04-2.07 (2H, m), 2.67 (2H, d), 3.23-3.30 (2H, m), 4.15 (2H, q), 4.39-4.44 (2H, m), 6.59 (1H, t), 7.16-7.17 (1H, m), 8.12 (1H, s), 11.67 (1H, s)

MS m/e MH^+ 304.

中間物 11：4-((第三丁氧羰基胺基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯



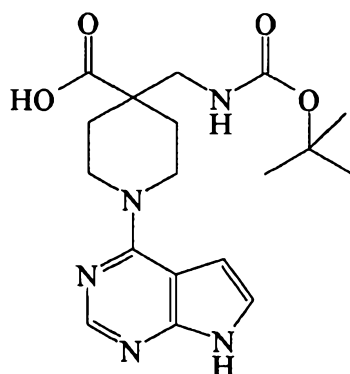
將二碳酸二-第三丁酯(470 mg, 2.15 mmol)添加至於DCM(10 ml)中之4-(胺基甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯(中間物10)(653 mg, 2.15 mmol)及三乙胺(0.300 ml, 2.15 mmol)中。將所得懸浮液在周圍溫度下攪拌2小時。將反應混合物用DCM(50 mL)稀釋，且相繼用水(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟二氧化矽層析以20%至100%於異己烷中之EtOAc之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色油狀之4-((第三丁氧羰基胺基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯(468 mg, 53.9%)，其靜置即凝固。

^1H NMR (400.13 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1.22 (3H, t), 1.36-1.38

(9H, m), 1.42-1.49 (2H, m), 2.05 (2H, d), 3.13 (2H, d), 3.20 (2H, t), 4.09-4.14 (2H, m), 4.45 (2H, d), 6.58 (1H, d), 6.94 (1H, t), 7.16 (1H, d), 8.13 (1H, d), 11.65 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 404。

中間物 12：4-((第三丁氧羰基胺基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸



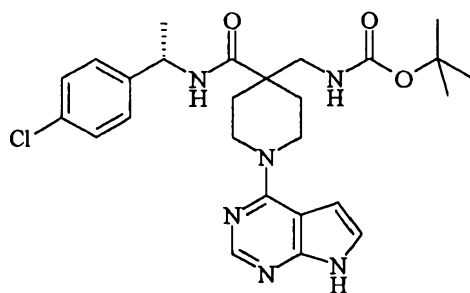
將氫氧化鋰單水合物(0.556 g, 13.26 mmol)添加至於水(6.25 ml)、THF(25 ml)及乙醇(25.00 ml)中之4-((第三丁氧羰基胺基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸乙酯(中間物 11)(1.07 g, 2.65 mmol)中。將所得溶液在20℃下攪拌1天。將反應混合物用EtOAc(20 mL)稀釋且用水(20 mL)洗滌。將水層用1 M檸檬酸溶液調整至pH 5，接著用EtOAc(3×50 mL)萃取。將有機萃取物用飽和鹽水(25 mL)洗滌，接著經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到白色泡沫狀之所要產物4-((第三丁氧羰基胺基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(0.628 g, 63.1%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (9H, s), 1.44-1.51 (2H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 3.14 (2H, d), 3.25 (2H, s),

4.43-4.46 (2H, m), 6.64 (1H, s), 6.84 (1H, t), 7.21 (1H, s),
8.16 (1H, s), 11.82 (1H, s)

MS m/e MH^+ 376.

中間物 13：(S)-(4-(1-(4-氯苯基)乙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基胺基甲酸第三丁酯



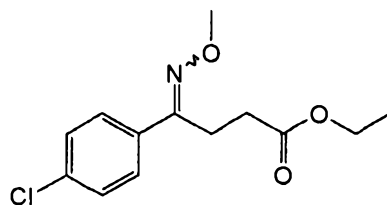
在 25℃ 下，於氮氣中將 HATU (0.251 g, 0.66 mmol) 以一份添加至於 DMA (10 mL) 中之 4-((第三丁氧羰基胺基)甲基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸 (中間物 12) (0.225 g, 0.6 mmol)、(S)-1-(4-氯苯基)乙胺 (0.093 g, 0.60 mmol) 及 DIPEA (0.314 mL, 1.80 mmol) 中。將所得溶液在 60℃ 下攪拌 4 小時。藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化粗產物。自該管柱使用甲醇溶離所要產物。藉由使甲醇溶液穿過二氧化矽支撐之碳酸鹽管柱來移除殘餘 HATU。將由此獲得之粗產物蒸發至乾燥以得到無色膠狀之 (S)-(4-(1-(4-氯苯基)乙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基胺基甲酸第三丁酯 (0.257 g, 83%)。此物質未經進一步純化而直接用於下一步驟。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (9H, s), 1.38 (3H, d), 1.48-1.55 (2H, m), 2.17 (2H, d), 3.12-3.36 (4H, m),

4.28-4.34 (2H, m), 4.95-5.03 (1H, m), 6.65 (2H, s), 7.23-7.24 (1H, m), 7.35 (4H, s), 8.10 (1H, d), 8.18 (1H, s), 11.94 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 513。

中間物 14：4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸乙酯

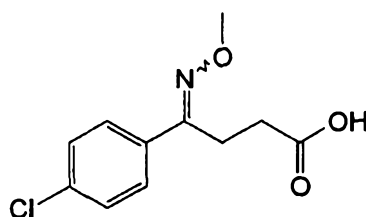


攪拌於乙醇(30 ml)中之4-(4-氯苯基)-4-側氧基丁酸(2.0 g, 9.41 mmol)、甲氧胺鹽酸鹽(0.982 g, 11.76 mmol)及碳酸鈉(0.472 ml, 11.29 mmol)且將其於80°C下加熱4小時。將所得混合物冷卻至室溫且過濾。藉由蒸發濃縮濾液，接著藉由急驟二氧化矽層析以15%於異己烷中之TBME溶離來純化其。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色油狀之4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸乙酯(1.790 g, 70.6%)。

^1H NMR (399.902 MHz, $CDCl_3$) δ 1.23 (3H, t), 2.53 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.98 (3H, s), 4.11 (2H, q), 7.33 (2H, d), 7.58 (2H, d)。

MS m/e MH^+ 270。

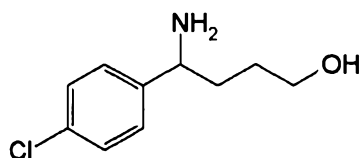
中間物 15：4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸



在 20℃ 下將氫氧化鋰(0.632 g, 26.40 mmol)以一份添加至 4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸乙酯(中間物 14)(1.78 g, 6.60 mmol)於 THF(30 ml)及水(20 ml)中之溶液中。將所得溶液在室溫下攪拌 6 小時，接著用稀 HCl 酸化且用 TBME(2×)萃取。將經組合之萃取物用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且蒸發以得到無色固體狀之 4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸(1.520 g, 95%)。

¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) δ 2.61 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.99 (3H, s), 7.34 (2H, d), 7.58 (2H, d)。

中間物 16：4-胺基-4-(4-氯苯基)丁-1-醇



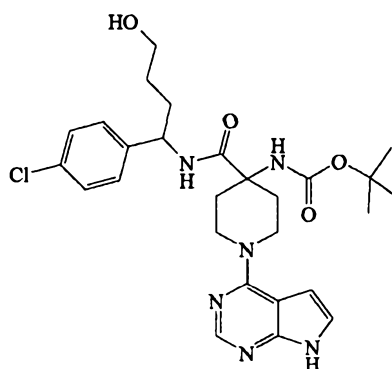
在 N₂ 氣氛下於冰甲醇浴中冷卻於四氫呋喃(8 ml)中之 4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸(中間物 15)(6.28 g, 26.00 mmol)，接著經 20 分鐘時段用硼烷-四氫呋喃錯合物(於 THF 中之 1.0 M)(26 ml, 26.00 mmol)逐滴處理。將所得溶液溫至室溫，攪拌 1 小時，接著在回流下再加熱 6 小時。於冰水中冷卻後，在攪拌下經 10 分鐘用水(6 ml)逐滴處理混合物。將混合物再次溫至室溫且攪拌 2 小時，隨後蒸發大部分溶劑。接著在冰水中冷卻殘餘物且在攪拌下逐滴添加 50% NaOH(水溶液)(6 ml)。將所得混合物攪拌且在 90℃ 下加熱 4 小時，接著冷卻至室溫且用 Et₂O(3X)萃取。將經組合之萃取物用水、接著鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且蒸發以得

到無色黏性油狀之4-胺基-4-(4-氯苯基)丁-1-醇(1.100 g, 21.2%)，其未經進一步純化而使用。

^1H NMR (399.902 MHz, CDCl_3) δ 1.58-1.84 (4H, m), 2.39 (3H, br. s), 3.57-3.67 (2H, m), 3.88-3.91 (1H, m), 7.23 (2H, d), 7.30 (2H, d)。

MS m/e MH^+ 200。

中間物 17：4-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯



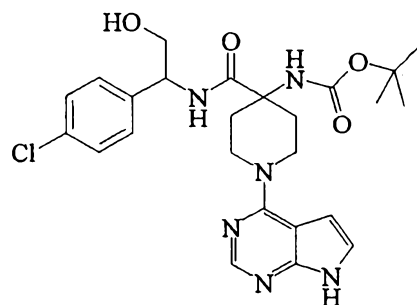
在 20°C 下將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鏽(166 mg, 0.44 mmol)逐份添加至於 DMF(2.0 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(150 mg, 0.42 mmol)、4-胺基-4-(4-氯苯基)丁-1-醇(中間物 16)(83 mg, 0.42 mmol)及N-乙基二異丙胺(0.087 ml, 0.50 mmol)中。將所得溶液在 20°C 下攪拌3小時，接著於水(10 ml)中驟冷以得到淺黃色沈澱物。藉由過濾收集沈澱物，將其用水洗滌且於真空下乾燥以得到奶白色固體狀之4-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-

基胺基甲酸第三丁酯(152 mg, 67.4%), 其未經進一步純化而使用。

^1H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.40 (11H, s), 1.69-1.74 (2H, m), 1.93-2.09 (4H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 3.51-3.61 (2H, m), 4.19-4.27 (2H, m), 4.38 (1H, br s), 4.76 (1H, q), 6.65 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.20 (1H, m), 7.33 (4H, s), 7.89 (1H, d), 11.78 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 543。

中間物 18: 4-(1-(4-氯苯基)-2-羥乙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

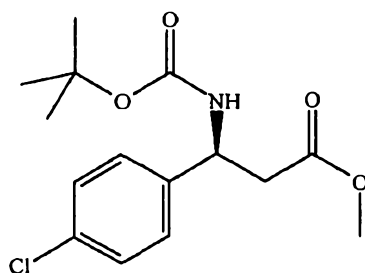


將六氟磷酸 O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(148 mg, 0.39 mmol)以一份添加至 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(134 mg, 0.37 mmol)及 N-乙基二異丙胺(0.077 mL, 0.44 mmol)於 NMP(3 mL)中之攪拌溶液中。用 2-胺基-2-(4-氯苯基)乙醇(70 mg, 0.41 mmol)(CASTM 編號 179811-64-4, 對於製備, 參見 US2006/0004045)處理混合物。將深色溶液在室溫下攪拌 16 小時。將混合物在乙酸乙酯與碳酸氫鈉水溶液之間分溶。將有機層用水洗滌兩次及接著用鹽水洗

滌。將有機溶液經硫酸鎂乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟二氧化矽層析於二氧化矽上使用梯度溶離(1%甲醇/DCM至15%甲醇/DCM)來純化殘餘物。將含有溶離份之產物組合以得到無色固體狀之4-(1-(4-氯苯基)-2-羥乙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(152 mg, 80%)。

^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42 (9H, s), 1.93-2.12 (4H, m), 3.45-3.63 (4H, m), 4.22-4.33 (2H, m), 4.75-4.88 (2H, m), 6.59-6.61 (1H, m), 7.14-7.24 (2H, m), 7.33 (4H, s), 7.76 (1H, d), 8.14 (1H, s), 11.65 (1H, br, s)。m/z (ESI+) (M+H) $^+$ =515; HPLC t_R =1.99 min。

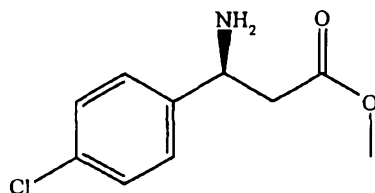
中間物19：(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯



將碘甲烷(1.038 mL, 16.68 mmol)以一份添加至於DMF(15 mL)中之(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸(1 g, 3.34 mmol)及碳酸鉀(0.922 g, 6.67 mmol)中。將所得懸浮液在80℃下攪拌24小時。將反應混合物濃縮且用EtOAc(50 mL)與水(50 mL)稀釋。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到橘黃色固體狀之(S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(1.340 g, 128%)。 ^1H NMR

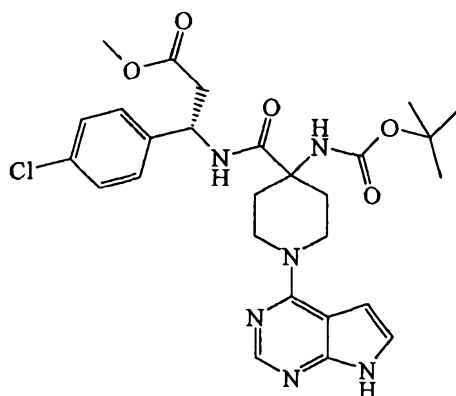
(399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (9H, s), 2.71-2.74 (1H, m), 2.74-2.80 (1H, m), 3.57 (3H, s), 4.91 (1H, d), 7.33 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.49 (1H, d)。 m/z (ESI-) (M-H) $^-$ =312; HPLC t_R =2.57 min。

中間物 20：(S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(鹽酸鹽)



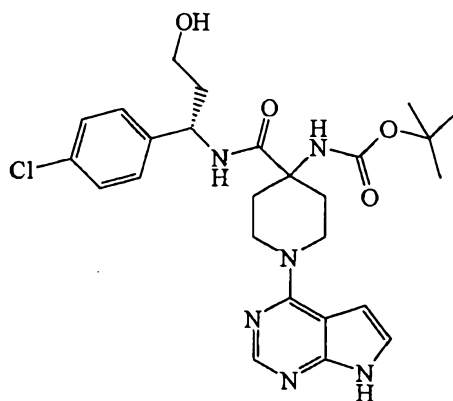
在 20℃ 下將鹽酸(於 1,4-二噁烷中之 4.0 M)(4.18 mL, 16.73 mmol)以一份添加至於 DCM(20 mL)中之 (S)-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(中間物 19)(1.05 g, 3.35 mmol)中。將所得溶液在 20℃ 下攪拌 5 小時。蒸發反應混合物以得到白色固體狀之 (S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(鹽酸鹽)(0.850 g, 102%)。 ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 2.98-3.04 (1H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.58 (3H, s), 4.62-4.66 (1H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 8.66 (3H, s)。 m/z (ESI+) (M+H) $^+$ =214; HPLC t_R =1.71 min。

中間物 21：(S)-3-(4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯



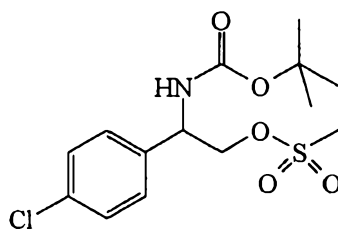
在 20℃ 下將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(1.157 g, 3.04 mmol)以一份添加至於 NMP(10 mL)中之 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(1 g, 2.77 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(1.006 mL, 6.09 mmol)中。將所得溶液在 20℃ 下攪拌 5 分鐘。接著將(S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(鹽酸鹽)(中間物 20)(0.692 g, 2.77 mmol)添加至溶液中且在室溫下攪拌 3 小時。將反應混合物用 EtOAc(100 mL)稀釋，且相繼用水(2×50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 0 至 5% 於 DCM 中之 MeOH 之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之(S)-3-(4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酯胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(1.27 g, 82%)。 ¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (9H, s), 1.99 (2H, s), 2.04-2.07 (2H, m), 2.79-2.84 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.60-3.66 (1H, m), 3.67-3.70 (1H, m), 4.20 (2H, t), 5.20-5.26 (1H, m), 6.73 (1H, d), 7.13 (1H, s), 7.27 (1H, t), 7.35 (4H, q), 8.14 (1H, d), 8.21 (1H, s), 11.98 (1H, s)。 m/z (ESI+) (M+H)⁺=557; HPLC t_R=2.12 min。

中間物 22: (S)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲酯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯



在氮氣下將 LiAlH_4 (2.280 mL, 2.28 mmol) 逐滴添加至冷卻至 0°C 之於 THF (70 mL) 中之 (S)-3-(4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯 (中間物 21) (1.27 g, 2.28 mmol) 中。將所得溶液在 20°C 下攪拌 1 小時。用氫氧化鈉 (2 M) (2 mL) 及水 (1 mL) 使反應混合物驟冷。將溶液過濾且用 EtOAc (200 mL) 稀釋，且相繼用水 (100 mL)、水 (100 mL) 及飽和鹽水 (100 mL) 洗滌。將有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發以得到白色固體狀之 (S)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (1.04 g, 86%)。M/z (ESI+) (M+H) $^+$ =529；HPLC t_R =2.00 min。

中間物 23：甲烷磺酸 2-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-氯苯基)乙酯



在氮氣下經 5 分鐘之時段將甲烷磺醯氯 (1.451 mL, 18.74 mmol) 添加至冷卻至 0°C 之於 DCM (40 mL) 中之 1-(4-氯苯

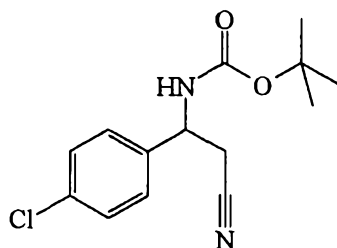
基)-2-羥乙基氨基甲酸第三丁酯(4.63 g, 17.04 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(6.23 mL, 35.78 mmol)中。將所得溶液在20℃下攪拌2小時。將反應混合物用DCM(100 mL)稀釋且相繼用水(100 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以0至10%於DCM中之EtOAc之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之甲烷磺酸2-(第三丁氧羰基氨基)-2-(4-氯苯基)乙酯(3.12 g, 52.3%)。¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.39 (9H, s), 3.17 (3H, s), 4.22-4.28 (2H, m), 4.90 (1H, d), 7.40-7.46 (4H, m), 7.68 (1H, d)。m/z (ESI+) (M-H)⁻=348; HPLC t_R=2.32 min。

上述反應中所使用之1-(4-氯苯基)-2-羥乙基氨基甲酸第三丁酯製備如下。在氮氣下於THF(200 mL)中攪拌2-氨基-2-(4-氯苯基)乙酸(12 g, 64.65 mmol)且將硼氫化鈉(5.82 g, 153.87 mmol)逐份添加至攪拌混合物中。逐滴添加碘(16.41 g, 64.65 mmol)於THF(20 mL)中之溶液，使用冰浴維持溫度低於15℃。將所得混合物溫至室溫且在回流下攪拌隔夜。藉由添加甲醇(40 mL)中止反應。移除此溶液之一部分(50 mL)且將其在乙酸乙酯與水之間分溶。於減壓下濃縮有機層。藉由MPLC於二氧化矽上使用梯度溶離(0至10%甲醇/DCM)來純化殘餘物。由此分離無色固體狀之所要產物2-氨基-2-(4-氯苯基)乙醇(1.318 g, 11.88%)。¹H NMR (399.9 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (3H, br, s), 3.48-3.58 (1H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 7.23-7.39 (4H,

m)。m/z (ESI-) (M-H)-=284, 286 ; HPLC t_R =2.20 min。

用三乙胺(18.02 mL, 129.31 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(14.11 g, 64.65 mmol)處理溶液之剩餘部分。將混合物在室溫下攪拌2小時，隨後在乙酸乙酯與水之間分溶。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾且於減壓下濃縮。藉由MPLC於二氧化矽上使用梯度溶離(10%乙酸乙酯/DCM至50%乙酸乙酯/DCM)來純化殘餘物。由此分離無色固體狀之所要產物1-(4-氯苯基)-2-羥乙基胺基甲酸第三丁酯(7.91 g, 45.0%)。藉由MPLC再純化不純溶離份以得到第二批(2.41 g, 14%)。 ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (9H, s), 3.41-3.52 (2H, m), 4.42-4.58 (1H, m), 4.79 (1H, t), 7.23 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.37 (2H, d)。

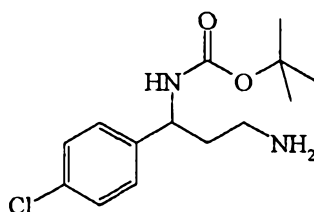
中間物 24：1-(4-氯苯基)-2-氰基乙基胺基甲酸第三丁酯



在20℃下將氰化鈉(105 mg, 2.14 mmol)添加至於DMF(5 mL)中之甲烷磺酸2-(第三丁氧羰基胺基)-2-(4-氯苯基)乙酯(中間物 23)(300 mg, 0.86 mmol)中。將所得懸浮液在80℃下攪拌3小時。將反應混合物蒸發至乾燥且再溶解於水(10 mL)中，且相繼用DCM(10 mL)洗滌3次。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以0至25%於異己烷中之EtOAc之梯度溶離來純化粗產物。將

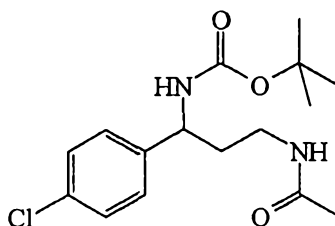
純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之1-(4-氯苯基)-2-氯基乙基胺基甲酸第三丁酯(209 mg, 87%)。 ^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38-1.42 (9H, s), 2.82-2.89 (2H, m), 4.89 (1H, d), 7.38-7.45 (4H, m), 7.76 (1H, d)。m/z (ESI+) (M-H) $^-$ =279; HPLC t_R =2.42 min。

中間物25：3-胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺基甲酸第三丁酯



在20°C下，於氮氣中將氫化鋰鋁(0.712 mL, 0.71 mmol)逐滴添加至於THF(4 mL)中之1-(4-氯苯基)-2-氯基乙基胺基甲酸第三丁酯(中間物24)(200 mg, 0.71 mmol)中。將所得溶液在20°C下攪拌2小時。用NaOH(1 M)(1 mL)使反應混合物驟冷且過濾溶液。將溶液用EtOAc(20 mL)稀釋，且用水(10 mL)洗滌兩次。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到膠狀3-胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺基甲酸第三丁酯(203 mg, 100%)。m/z (ESI+) (M+H) $^+$ =285; HPLC t_R =2.33 min。

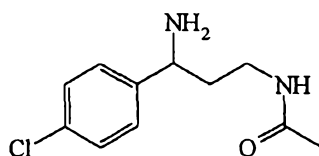
中間物26：3-乙醯胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺基甲酸第三丁酯



在20°C下將乙酸酐(0.084 mL, 0.89 mmol)逐滴添加至於DCM(5 mL)中之3-胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺基甲酸第三丁

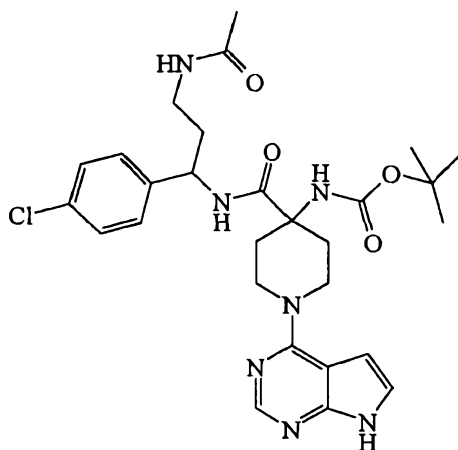
酯(中間物 25)(203 mg, 0.71 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.248 mL, 1.43 mmol)中。將所得溶液在 20℃ 下攪拌 16 小時。將反應混合物用 NaHCO₃(2 M)(10 mL)及水(10 mL)驟冷且用 DCM(20 mL)萃取。將有機層經 MgSO₄ 乾燥, 過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 0 至 2.5% 於 DCM 中之 MeOH 之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 3-乙醯胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺基甲酸第三丁酯(142 mg, 61.0%)。¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.36 (9H, s), 1.67-1.82 (2H, m), 1.79 (3H, s), 2.97 (2H, q), 4.50 (1H, d), 7.32 (2H, d), 7.38 (2H, d), 7.43-7.45 (1H, m), 7.79 (1H, s)。m/z (ESI+) (M+H)⁺=327; HPLC t_R=2.03 min。

中間物 27: N-(3-胺基-3-(4-氯苯基)丙基)乙醯胺



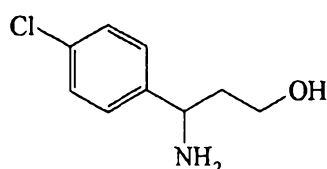
在 20℃ 下將 3-乙醯胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺基甲酸第三丁酯(中間物 26)(142 mg, 0.43 mmol)添加至 TFA(2 mL)中。將所得溶液在 20℃ 下攪拌 40 分鐘。將反應混合物蒸發且藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化。自該管柱使用 7 M NH₃/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色膠狀之 N-(3-胺基-3-(4-氯苯基)丙基)乙醯胺(39.0 mg, 39.6%)。m/z (ESI+) (M+H)⁺=227; HPLC t_R=1.32 min。

中間物 28: 4-(3-乙醯胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)嘓啶-4-基胺基甲酸第三丁酯



在 20℃ 下，於氮氣中將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(98 mg, 0.26 mmol)以一份添加至於 NMP(2 mL)中之 4-(第三丁氧羰基氨基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(62.2 mg, 0.17 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.085 mL, 0.52 mmol)中。將所得溶液在 20℃ 下攪拌 5 分鐘。接著將於 NMP(2 mL)中之 N-(3-氨基-3-(4-氯苯基)丙基)乙醯胺(中間物 27)(39 mg, 0.17 mmol)添加至反應物中且攪拌 1 小時。將反應混合物濃縮且用 EtOAc(20 mL)稀釋且用水(20 mL)洗滌。將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且蒸發以得到白色固體狀之 4-(3-乙醯胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(1.04 g, 86%)。m/z (ESI+) (M+H)⁺=570; HPLC t_R=1.95 min。

中間物 29：3-氨基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇

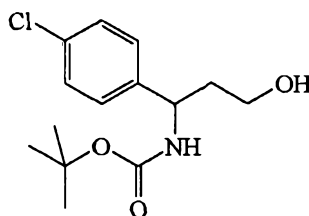


在 0℃ 下，於氮氣中經 20 分鐘之時段將硼烷-四氫呋喃錯合物 (94.0 mL, 93.92 mmol) 逐滴添加至 3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸 (2.50 g, 12.52 mmol) 於 THF (75 mL) 中之攪拌懸浮液中。將所得懸浮液在 0℃ 下攪拌 30 分鐘，接著在 22℃ 下攪拌 5 小時。將反應混合物逐份添加至甲醇 (500 mL) 中。將混合物濃縮，再溶解於甲醇 (250 mL) 中且再濃縮 (此過程重複三次)。將殘餘物溶解於 DCM (200 mL) 中且用 1 N NaOH (150 mL) 洗滌。用 DCM (5×100 mL) 萃取水層且將萃取物與有機層組合。將經組合之有機物用飽和鹽水 (2×150 mL) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且濃縮以得到白色半固體。藉由急驟二氧化矽層析以 5% 至 7% 於 DCM 中之 (10:1 MeOH/濃 NH₃ (水溶液)) 之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 3-胺基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇 (1.320 g, 56.8%)。

¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (2H, m), 2.34 (2H, br.s), 3.79 (2H, m), 4.13 (1H, t), 7.24 (2H, d), 7.32 (2H, d)。

MS m/e MH⁺ 169

中間物 30：1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三丁酯



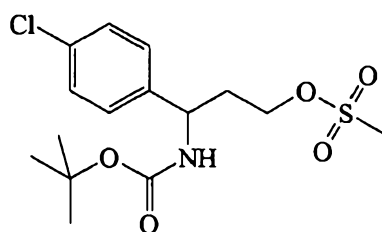
在 22℃ 下將二碳酸二-第三丁酯 (0.705 g, 3.23 mmol) 添加至於 DCM (30 mL) 中之 3-胺基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇 (中間物 29) (0.500 g, 2.69 mmol) 中。將所得溶液在 22℃ 下攪拌 2

小時。濃縮混合物且藉由急驟二氧化矽層析以0至4%於DCM中之(10:1 MeOH/濃NH₃(水溶液))之梯度溶離來純化殘餘物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三丁酯(0.759 g, 99%)。

¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 1.81 (1H, m), 2.04 (1H, m), 2.74 (1H, br.s), 3.69 (2H, m), 4.88 (1H, br.s), 5.04 (1H, d), 7.23 (2H, d), 7.32 (2H, d)。

MS m/e MH⁻ 284, 286

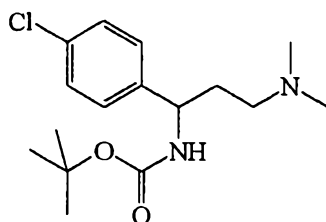
中間物31：甲烷磺酸3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酯



在22℃下將甲烷磺醯氯(0.097 mL, 1.25 mmol)逐滴添加至於DCM(15 mL)中之1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三丁酯(中間物30)(0.326 g, 1.14 mmol)及三乙胺(0.191 mL, 1.37 mmol)中。將所得溶液在22℃下攪拌2小時。濃縮混合物且藉由急驟二氧化矽層析以20%至40%於異己烷中EtOAc之梯度溶離來純化殘餘物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之甲烷磺酸3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酯(0.366 g, 88%)。 ¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (9H, s), 2.19 (2H, m), 3.01 (3H, s), 4.24 (2H, m), 4.82 (2H, m), 7.22 (2H, d), 7.33 (2H, d)。

MS m/e MH^+ 362, 364

中間物 32：1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯

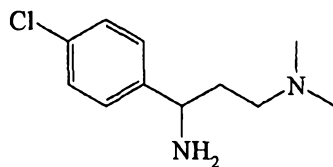


將甲烷磺酸 3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酯(中間物 31)(0.075 g, 0.21 mmol)及碘化四丁基銨(0.015 g, 0.04 mmol)溶解於二甲胺於 THF 中之溶液(2 M, 5.153 mL, 10.31 mmol)中且密封至微波管中。將反應物在微波反應器中加熱至 150°C 歷時 30 分鐘且冷卻至周圍溫度。將反應混合物濃縮，用 DCM(25 mL)稀釋且用水(25 mL)洗滌。將有機層經相分離濾紙過濾且蒸發。藉由急驟二氧化矽層析以 4% 至 8% 於 DCM 中之(10:1 MeOH/濃 NH_3 (水溶液))之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色油狀之 1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯(0.054 mg, 84%)。

^1H NMR (399.902 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (9H, s), 1.80 (1H, br.s), 1.94 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.26 (2H, m), 4.71 (1H, br.s), 6.16 (1H, br.s), 7.21 (2H, d), 7.29 (2H, d)。

MS m/e MH^+ 313

中間物 33：1-(4-氯苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺

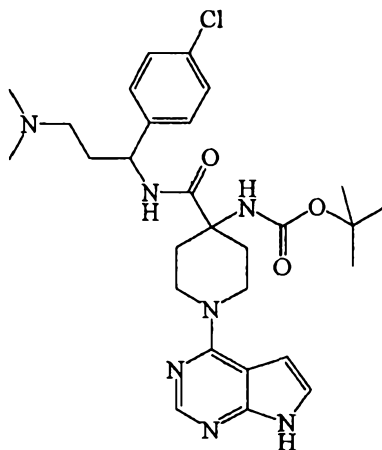


在 22°C 下將鹽酸(於二噁烷中之 4 M, 1.132 mL, 32.61 mmol)添加至於 DCM(5 mL)與甲醇(2 mL)之混合物中之 1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯(中間物 32)(0.051 g, 0.16 mmol)中。將所得溶液在 22°C 下攪拌 4 小時。濃縮混合物且藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化殘餘物。自該管柱使用 2 M NH₃/MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色油狀之 1-(4-氯苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(0.032 g, 92%)。

¹H NMR (399.902 MHz, CDCl₃) δ 1.72-1.85 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 2.21 (6H, s), 3.99 (1H, t), 7.25-7.31 (4H, m)。

MS m/e MH⁺ 213

中間物 34: 4-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯



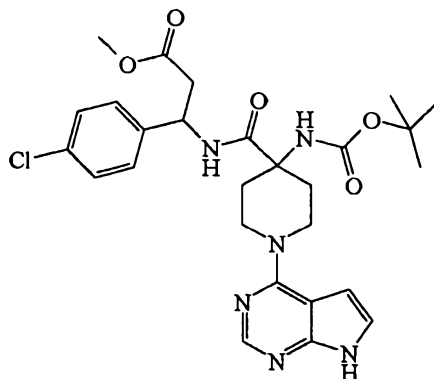
在 22°C 下將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-

N,N,N',N'-四甲基鋸(0.044 g, 0.12 mmol)添加至於NMP(5 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物1)(0.040 g, 0.11 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(0.023 mL, 0.13 mmol)中。將所得懸浮液在50°C下攪拌10分鐘。將混合物冷卻至周圍溫度且作為於NMP(2 mL)中之溶液添加1-(4-氯苯基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(中間物33)(0.023 g, 0.11 mmol)。將混合物在22°C下攪拌3天。將混合物用甲醇稀釋且藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化；自該管柱使用30%於DCM中之(於MeOH中之2 M NH₃)溶離所要產物且將含有產物之溶離份蒸發至乾燥。藉由急驟二氧化矽層析以2%至6%於DCM中之(10:1 MeOH/濃NH₃(水溶液))之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之4-(1-(4-氯苯基)-3-(二甲基胺基)丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(0.047 g, 76%)。

¹H NMR (399.902 MHz, DMSO) δ 1.43 (9H, s), 1.82 (2H, m), 1.90-2.04 (5H, m), 2.14 (6H, s), 2.16 (2H, m), 3.54 (2H, m), 4.25 (2H, m), 4.86 (1H, dt), 6.61 (1H, dd), 7.09 (1H, br.s), 7.17 (1H, dd), 7.33 (4H, s (頂峰效應)), 8.14 (1H, s), 8.45 (1H, d), 11.65 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 556

中間物35：3-(4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯

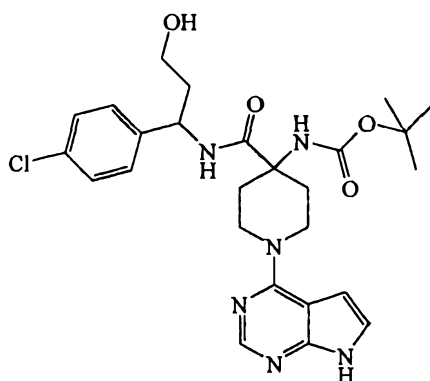


在 20℃ 下，於氫氣中將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(84 mg, 0.22 mmol)以一份添加至於 N-甲基-2-吡咯啉酮(1.5 mL)中之 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(72.3 mg, 0.20 mmol)、3-胺基-3-(4-氯-苯基)-丙酸甲酯鹽酸鹽(50 mg, 0.20 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.104 mL, 0.60 mmol)中。將所得溶液攪拌 5 小時。藉由製備型 HPLC，使用 Waters X-Bridge 逆相管柱(C-18, 5 微米二氧化矽, 19 mm 直徑, 100 mm 長度, 40 毫升/分鐘之流動速率)，以水(含有 0.2% 碳酸銨)與乙腈之極性漸減混合物作為溶離劑來純化反應混合物。將含有所要化合物之溶離份蒸發至乾燥以得到白色結晶固體狀之 3-(4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(71.0 mg, 63.8%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (9H, s), 1.94-2.00 (4H, m), 2.79-2.86 (2H, dq), 3.54 (3H, s), 3.52-3.61 (2H, m), 4.19 (2H, t), 5.22 (1H, q), 6.56 (1H, d), 6.9 (1H br s), 7.13 (1H, d), 7.33 (4H, q), 7.98 (1H, d), 8.12 (1H, s), 11.53

(1H, s)。m/z (ESI+) (M+H)⁺=557；HPLC t_R=3.18 min。

中間物 36：4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

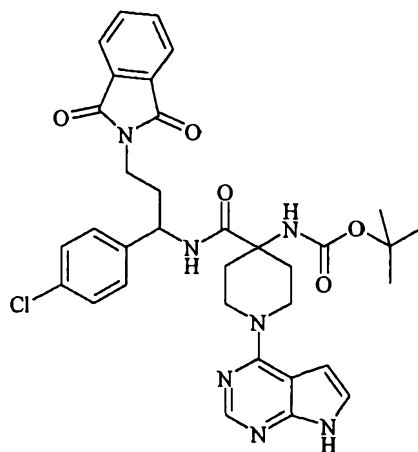


在氫氣下將硼氫化鈉(1.019 g, 26.93 mmol)以一份添加至溶解於EtOH(400 mL)中之3-(4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲鹽胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(中間物 35)(1.0 g, 1.80 mmol)之攪拌懸浮液中。將所得懸浮液在20℃下攪拌70小時。添加數滴水以中止過量氫化物且將混合物攪拌1小時。將混合物蒸發至乾燥且將殘餘物在CH₂Cl₂與用NaCl飽和之水之間分溶。將有機相乾燥且濃縮以得到白色晶體狀之粗產物。藉由急驟層析於矽膠上以0至10%於二氯甲烷中之甲醇溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(286 mg, 30.1%)。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.41 (9H, s), 1.79-1.99 (6H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.51 (2H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 4.55 (1H, s), 4.90 (1H, q), 6.59 (1H, d), 7.06 (1H, s),

7.16 (1H, d), 7.31 (4H, s), 8.01 (1H, d), 8.12 (1H, s), 11.67 (1H, s)。m/z (ESI+) (M-H)⁻=529；HPLC t_R=2.93 min。

中間物 37：4-(1-(4-氯苯基)-3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯



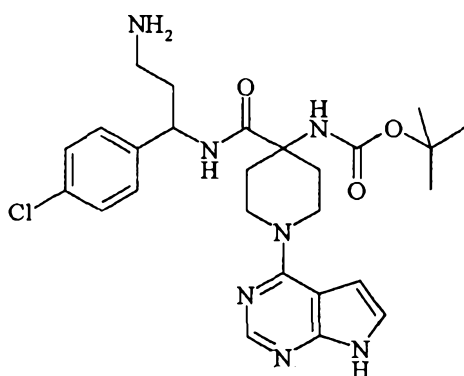
在氫氣下將三苯膦 (158 mg) 及鄰苯二甲鹽亞胺 (22.11 mg) 以一份添加至溶解於 THF (10 mL) 中且冷卻至 0°C 之 4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (中間物 36) (53 mg) 之攪拌溶液中。將所得溶液在 0°C 下攪拌 30 分鐘。在 0°C 下，於氫氣下逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯 (0.093 mL)。將所得懸浮液在 0°C 下攪拌 60 分鐘且在室溫下攪拌隔夜。用水使懸浮液驟冷。於真空中移除 THF 且用 DCM 萃取水相。將有機相乾燥且濃縮以得到粗產物。藉由急驟層析於矽膠上以 0 至 10% 於 DCM 中之甲醇溶離來純化粗產物。將溶劑蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 4-(1-(4-氯苯基)-3-(1,3-二側氧基異吡啶啉-2-基)丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-

基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(14.00 mg, 21.23%)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 1.37 (9H, s), 2.01 (4H, m), 2.09 (2H, m), 3.58 (4H, m), 4.23 (2H, m), 4.84 (1H, q), 6.60 (1H, d), 7.00 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.27 (2H, d), 7.33 (2H, d), 7.82 (4H, m), 8.12 (1H, d), 8.13 (1H, s), 11.67 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 658。

中間物 38：4-(3-胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

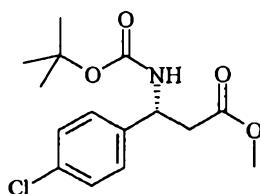


在氫氣下將胼單水合物(10.32 μL)添加至4-(1-(4-氯苯基)-3-(1,3-二側氧基異吲哚啉-2-基)丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(中間物 37)(14 mg)於乙醇(1.0 mL)中之攪拌懸浮液中。將所得懸浮液在室溫下攪拌3天。將混合物過濾且藉由製備型HPLC使用Waters X-Bridge逆相管柱(C-18, 5微米二氧化矽, 19 mm直徑, 100 mm長度)及水(含有0.2%碳酸銨)與乙腈之極性漸減混合物作為溶離劑來純化。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色粉末狀之4-(3-胺基-1-(4-氯苯基)丙基胺

甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯 (5.00 mg, 44.5%)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.43 (9H, s), 1.93 (2H, s), 2.19 (4H, m), 2.74 (2H, s) 3.57 (4H, m), 4.39 (2H, t), 5.01 (1H, t), 6.53 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.28 (4H, q), 8.19 (1H, s)。MS m/e MH^+ 528。

中間物 39：(R)-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯

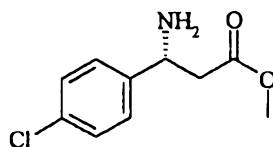


將碘甲烷 (0.987 mL, 15.85 mmol) 以一份添加至於 DMF (15 mL) 中之 boc-(R)-3-胺基-3-(4-氯-苯基)-丙酸 (950 mg, 3.17 mmol) 及碳酸鉀 (876 mg, 6.34 mmol) 中。將所得懸浮液在 80°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物濃縮且用 EtOAc (25 mL) 與水 (25 mL) 稀釋。將有機層經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發以得到橘黃色固體狀之 (R)-3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯 (990 mg, 100%)。

^1H NMR (399.9 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.36 (9H, s), 2.67-2.70 (1H, m), 2.71-2.80 (1H, m), 3.57 (3H, s), 4.91 (1H, d), 7.32-7.34 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.49 (1H, d)。

MS m/e MH^+ 312; HPLC t_R = 2.57 min。

中間物 40：(R)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯 (鹽酸鹽)

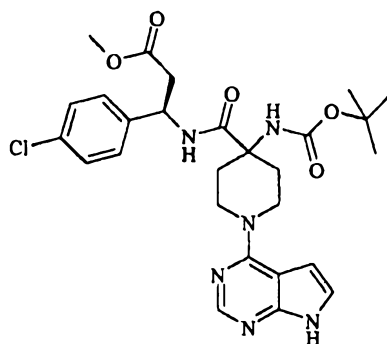


在 20℃ 下將鹽酸(於二噁烷中之 4.0 M)(7.89 mL, 31.55 mmol)以一份添加至於 DCM(20 mL)中之(R)-3-(第三丁氧羰基氨基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(中間物 39)(990 mg, 3.16 mmol)中。將所得溶液在 20℃ 下攪拌 3 小時。蒸發反應混合物以得到黃色固體狀之(R)-3-氨基-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(鹽酸鹽)(777 mg, 98%)。

^1H NMR (399.9 MHz, DMSO- d_6) δ 2.99-3.05 (1H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.58 (3H, d), 4.62-4.65 (1H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 8.72 (3H, s)。

MS m/e MH^+ 214; HPLC t_R =1.71 min。

中間物 41: (R)-3-(4-(第三丁氧羰基氨基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯氨基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯



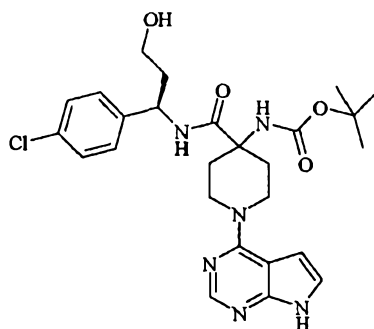
在 20℃ 下將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(0.579 g, 1.52 mmol)以一份添加至於 NMP(5 mL)中之 4-(第三丁氧羰基氨基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(0.5 g, 1.38 mmol)及

DIPEA(0.503 mL, 3.04 mmol)中。將所得溶液在20℃下攪拌5分鐘。接著將(R)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(鹽酸鹽)(中間物40)(0.346 g, 1.38 mmol)添加至溶液中且在室溫下攪拌3小時。將反應混合物用EtOAc(100 mL)稀釋, 且相繼用水(50 mL)、水(50 mL)及水(50 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥, 過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以0至5%於DCM中之MeOH之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之(R)-3-(4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(0.800 g, 100%)。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (9H, s), 1.94-1.98 (2H, m), 2.00-2.01 (2H, m), 2.83 (1H, d), 2.85-2.87 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.60 (2H, s), 4.21 (2H, s), 5.23 (1H, d), 6.60-6.61 (1H, m), 7.16-7.18 (1H, m), 7.35 (4H, q), 8.09-8.14 (2H, m), 11.65 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 557; HPLC t_R=2.29 min。

中間物42: (R)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯



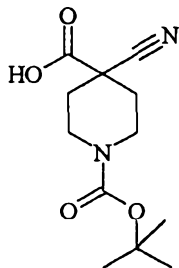
在氮氣下將LiAlH₄(1.398 mL, 1.40 mmol)逐滴添加至冷

卻至 0°C 之於 THF(40 mL) 中之 (R)-3-(4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺基)-3-(4-氯苯基)丙酸甲酯(中間物 41)(779 mg, 1.40 mmol) 中。將所得溶液在 20°C 下攪拌 3 小時。將反應混合物用水(1 mL)驟冷且用 2 M HCl 中和。將反應混合物蒸發至乾燥且再溶解於 DCM(100 mL) 中且用水(100 mL)洗滌。將有機層經 MgSO₄ 乾燥, 過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 0 至 10% 於 DCM 中之 MeOH 之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份組合且蒸發以得到固體狀之 (R)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲醯基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(160 mg, 21.63%)。

¹H NMR (399.9 MHz, DMSO-d₆) δ 1.37-1.41 (9H, s), 1.86-1.92 (2H, m), 1.94 (2H, d), 2.00 (2H, d), 3.38 (2H, s), 3.53-3.55 (2H, m), 4.25 (2H, t), 4.52 (1H, s), 4.91 (1H, d), 6.60-6.62 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.16-7.18 (1H, m), 7.33 (4H, m), 7.98-8.00 (1H, m), 8.14 (1H, s), 11.67 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 529; HPLC t_R=2.01 min。

中間物 43: 1-(第三丁氧羰基)-4-氯基哌啶-4-甲酸

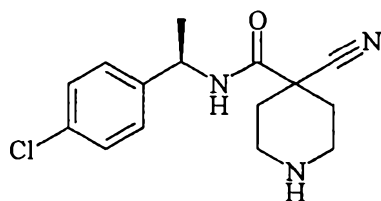


在 25°C 下將氫氧化鋰水溶液(2 M, 39.0 mL, 77.92

mmol)添加至4-氯基哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(中間物7)(5.5 g, 19.48 mmol)於THF(78 mL)中之攪拌溶液中。將所得混合物在25℃下攪拌3小時且藉由TLC監測。將反應混合物用乙醚(150 mL)稀釋,且用水(100 mL)洗滌。將水層組合且接著用檸檬酸(1 N, 200 mL)酸化。將產物萃取至DCM中。將有機層經硫酸鎂乾燥,過濾且蒸發以得到1-(第三丁氧羰基)-4-氯基哌啶-4-甲酸(4.50 g, 91%)。此物質未經進一步純化而用於隨後步驟。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (9H, s), 1.87-1.97 (2H, m), 2.04 (2H, d), 3.08 (2H, t), 4.05 (2H, s), 8.23 (1H, s)。

中間物44: (R)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-氯基哌啶-4-甲醯胺

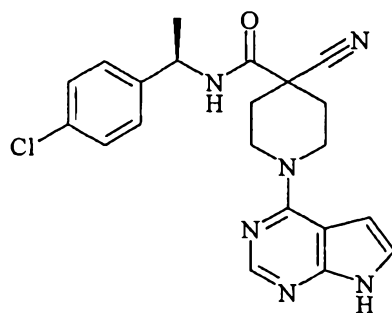


在25℃下,於氮氣中將六氯磷酸O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(1.255 g, 3.30 mmol)以一份添加至於DMA(20 mL)中之1-(第三丁氧羰基)-4-氯基哌啶-4-甲酸(中間物43)(0.763 g, 3 mmol)、(R)-1-(4-氯苯基)乙胺(0.462 mL, 3.00 mmol)及DIPEA(1.572 mL, 9.00 mmol)中。將所得溶液在60℃下攪拌4小時。將反應混合物蒸發至乾燥且再溶解於DCM(150 mL)中,且相繼用1 M檸檬酸水溶液(50 mL)、水(50 mL)及飽和碳酸氫鈉(100 mL)洗滌。將有機層經硫酸鎂乾燥,過濾且蒸發以得到粗產物。將由此獲得之粗產物濃縮,接著藉由急驟二氧化矽層析以

0至100%於異己烷中之EtOAc之梯度溶離來純化。蒸發純溶離份以得到無色膠狀之(R)-4-(1-(4-氯苯基)乙基胺甲醯基)-4-氟基哌啶-1-甲酸第三丁酯(1.100 g, 94%)，其於高真空下乾燥即凝固。接著將此物質再溶解於DCM(20.00 mL)中，且添加三氟乙酸(2.311 mL, 30.00 mmol)。將溶液在室溫下攪拌3小時，其後藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用7 N氨/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色膠狀之(R)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-氟基哌啶-4-甲醯胺(0.720 g, 82%)。此物質未經進一步純化而直接用於下一步驟。

MS m/e MH^+ 292。

中間物 45：(R)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-氟基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺



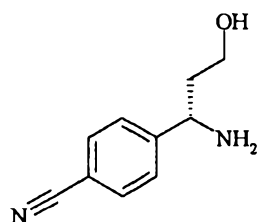
在25℃下將DIPEA(1.101 mL, 6.17 mmol)添加至於DMA(50 mL)中之(R)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-氟基哌啶-4-甲醯胺(中間物 44)(720 mg, 2.47 mmol)及6-氯-7-去氮雜嘧啶(379 mg, 2.47 mmol)中。將所得溶液在90℃下攪拌3小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用7 N氨/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至

乾燥以得到橘黃色固體狀之(R)-N-(1-(4-氯苯基)乙基)-4-氯基-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(46.2%)。其未經進一步純化而用於下一步驟。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.38 (3H, d), 1.94-2.09 (3H, m), 2.19 (3H, t), 4.72 (2H, d), 4.92 (1H, dd), 6.61-6.72 (1H, m), 7.23 (1H, dd), 7.30-7.41 (4H, m), 8.18 (1H, s), 8.77 (1H, d), 11.77 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 409。

中間物 46：(S)-4-(1-胺基-3-羥丙基)苯甲腈



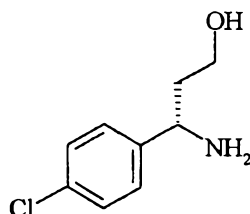
在 0°C 下經 5 分鐘之時段將硼氫化鈉 (1.039 mL, 29.48 mmol) 逐份添加至於甲醇 (20 mL) 中之 (S)-3-胺基-3-(4-氯基苯基)丙酸甲酯 (2.23 g, 10.92 mmol) 中。將所得溶液在 20°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物用飽和 NaHCO_3 (50 mL) 驟冷，用 EtOAc (3×100 mL) 萃取，將有機層用飽和鹽水 (75 mL) 洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 0 至 8% 於 DCM 中之 MeOH 與氨之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色油狀之 (S)-4-(1-胺基-3-羥丙基)苯甲腈 (0.368 g, 19.13%)。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.84-1.93 (2H, m), 3.77-3.80 (2H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.63-7.66

(2H, m)。

MS m/e MH^+ 177。

中間物 47：(S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇

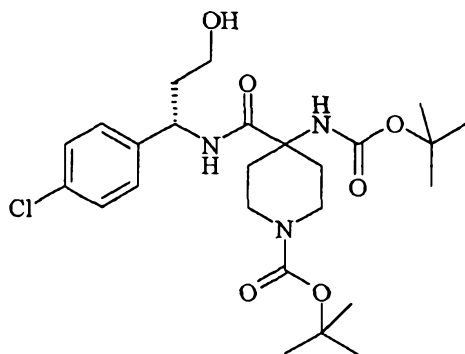


在 0℃ 下，於氮氣中經 45 分鐘之時段將硼烷-四氫呋喃錯合物 (376 mL, 375.69 mmol) 逐滴添加至 (S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙酸 (10 g, 50.09 mmol) 於 THF (500 mL) 中之攪拌懸浮液中。將所得懸浮液在 0℃ 下攪拌 30 分鐘，接著在 22℃ 下攪拌 5 小時。將反應混合物逐份添加至甲醇 (500 mL) 中。將溶液在室溫下攪拌三天。將混合物濃縮，再溶解於甲醇 (250 mL) 中且再濃縮 (此過程重複三次)。將殘餘物溶解於 DCM (75 mL) 中且用 1 N NaOH (50 mL) 洗滌。用 DCM (3×100 mL) 萃取水層且將萃取物與有機層組合。將經組合之有機物用飽和鹽水 (50 mL) 洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 2% 至 6% 於 DCM 中之 MeOH/氨之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 (S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇 (5.76 g, 61.9%)。

^1H NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ 1.84-1.93 (2H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 4.13 (1H, t), 7.23-7.25 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m)。

MS m/e MH^+ 186。

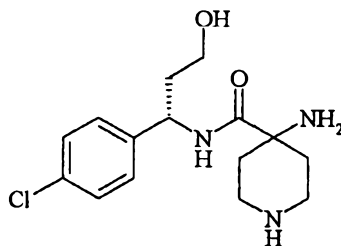
中間物 48：(S)-4-(第三丁氧羰基氨基)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



將 (S)-3-氨基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇 (中間物 47) (1.09 g, 5.87 mmol) 以一份添加至於 DMA (20 mL) 中之 1-(第三丁氧羰基)-4-(第三丁氧羰基氨基)哌啶-4-甲酸 (中間物 70) (2.022 g, 5.87 mmol) 及 DIPEA (3.08 mL, 17.61 mmol) 中。添加六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂 (2.456 g, 6.46 mmol) 且將所得溶液在 20°C 下攪拌 24 小時。將反應混合物蒸發至乾燥，接著用 EtOAc (300 mL) 稀釋，且相繼用水 (50 mL) 及飽和鹽水 (50 mL) 洗滌。將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且蒸發，接著用乙醚濕磨以得到白色固體狀之粗 (S)-4-(第三丁氧羰基氨基)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (4.66 g, 155%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (18H, s), 1.71-1.92 (6H, m), 3.06 (2H, s), 3.36 (2H, t), 3.54-3.65 (2H, m), 4.52 (1H, t), 4.89 (1H, q), 6.89 (1H, s), 7.29-7.34 (4H, m)。MS m/e $M+Na^+$ 534。

中間物 49：(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)哌啶-4-甲醯胺

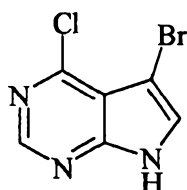


將於二噁烷中之 4 M 鹽酸 (11.72 mL, 46.87 mmol) 添加至於二噁烷 (30 mL) 中之 (S)-4-(第三丁氧羰基胺基)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (中間物 48) (3 g, 5.86 mmol) 中。將所得溶液在 20°C 下攪拌 2 小時。將反應混合物溶解於甲醇中且藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化。自該管柱使用 3.5 N 氨 / MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色膠狀之 (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)哌啶-4-甲醯胺 (1.970 g, 108%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20-1.28 (2H, m), 1.75-1.91 (4H, m), 2.67-2.83 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.87 (1H, s), 7.30-7.37 (4H, m)。

MS m/e MH^+ 312。

中間物 50：5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶



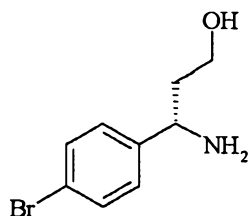
在 20°C 下，於氮氣中將 N-溴代丁二醯亞胺 (6.84 g, 38.42

mmol)逐份添加至於無水DCM(125 mL)中之4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5 g, 32.56 mmol)中。將所得懸浮液在20℃下攪拌1小時。蒸發反應混合物且將所得棕色固體用水濕磨以得到紫色固體，藉由過濾收集其。將粗固體用熱MeOH濕磨以得到固體，藉由過濾收集其。重複熱濕磨以得到奶白色固體狀之5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(5.23 g, 69.1%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (1H, s), 8.63 (1H, s), 12.95 (1H, s)

MS m/e MH^+ 234。

中間物51：(S)-3-胺基-3-(4-溴苯基)丙-1-醇



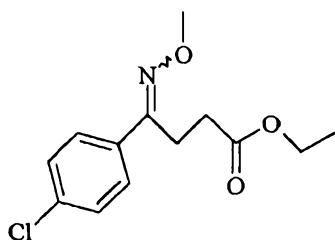
在0℃下，於氮氣下經30分鐘之時段將硼烷-四氫呋喃錯合物(71.7 mL, 71.70 mmol)逐滴添加至(S)-3-胺基-3-(4-溴苯基)丙酸(3.5 g, 14.34 mmol)於THF(80 mL)中之攪拌懸浮液中。將所得懸浮液在0℃下攪拌30分鐘，接著在22℃下攪拌5小時。將反應混合物逐份添加至甲醇(250 mL)中。將溶液在室溫下攪拌24小時。將混合物濃縮，再溶解於甲醇(250 mL)中且再濃縮(此過程重複三次)。將殘餘物溶解於DCM(75 mL)中且用1 N NaOH(50 mL)洗滌。用DCM(3×100 mL)萃取水層且將萃取物與有機層組合。將經組合之有機

物用飽和鹽水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥且濃縮以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以2%至6%於DCM中之MeOH/氯之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色膠狀之(S)-3-胺基-3-(4-溴苯基)丙-1-醇(2.160 g, 65.5%)。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.82-1.90 (2H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 4.12 (1H, t), 7.17-7.20 (2H, m), 7.45-7.49 (2H, m)。

MS m/e MH⁺ 230。

中間物 52：4-(4-氯苯基)-4-(甲氧基胺基)丁酸乙酯

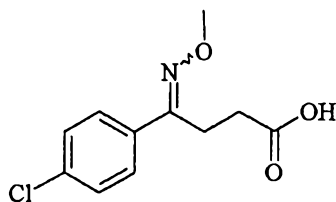


將於乙醇(150 mL)中之4-(4-氯苯基)-4-側氧基丁酸(10 g, 47.03 mmol)、甲氧胺鹽酸鹽(4.91 g, 58.79 mmol)及碳酸鈉(5.98 g, 56.44 mmol)在80°C下攪拌4小時。接著將混合物冷卻至室溫，隨後過濾。將濾液藉由蒸發濃縮且藉由急驟二氧化矽層析(溶離劑20-50% EtOAc/異己烷)純化。將純溶離份蒸發至乾燥以得到橘黃色透明液體狀之4-(4-氯苯基)-4-(甲氧基胺基)丁酸乙酯(12.33 g, 97%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO) 1.13-1.17 (3H, t), 2.26-2.50 (2H, t), 2.50-2.52 (1H, qu), 2.94-2.98 (2H, t), 3.94 (3H, s),

4.00-4.05 (2H, q), 7.47-7.49 (2H, d), 7.66-7.69 (2H, d)。

中間物 53：4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸

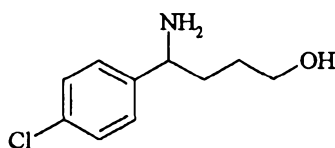


將氫氧化鋰單水合物(9.59 g, 228.57 mmol)添加至於水(25.4 mL)、THF(102 mL)及乙醇(102 mL)中之4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸乙酯(中間物 52)(12.33 g, 45.71 mmol)中。將所得溶液在20℃下攪拌1天。將反應混合物用EtOAc(200 mL)稀釋且用水(200 mL)洗滌。將水層用1 M檸檬酸溶液調整至pH 5，接著用EtOAc(3×150 mL)萃取。將有機萃取物用飽和鹽水(25 mL)洗滌，接著經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到淡黃色固體狀之所要產物4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸(7.63 g, 69.1%)。

¹H NMR (400.13 MHz) 2.39-2.43 (2H, t), 2.91-2.95 (2H, t), 3.94 (3H, s), 7.47-7.49 (2H, d), 7.67-7.69 (2H, d), 12.21 (1H, 寬)。

MS m/e MH⁺ 242。

中間物 54：4-胺基-4-(4-氯苯基)丁-1-醇

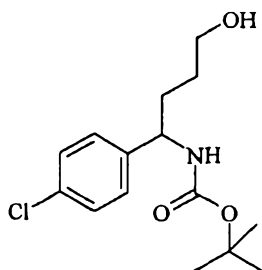


在氮氣氣氛下於冰甲醇浴中冷卻於四氫呋喃(30 mL)中

之 4-(4-氯苯基)-4-(甲氧亞胺基)丁酸(中間物 53)(6.43 g, 26.61 mmol)。經 20 分鐘之時段逐滴添加硼烷-四氫呋喃錯合物(於 THF 中之 1.0 M)(93 mL, 93.12 mmol)。將所得溶液溫至室溫，攪拌 1 小時，接著在回流下再加熱 6 小時。於冰水中冷卻後，在攪拌下經 10 分鐘用水(20 mL)逐滴處理混合物。將混合物再次溫至室溫且攪拌 2 小時，隨後蒸發大部分溶劑。接著在冰水中冷卻殘餘物且在攪拌下逐滴添加 50% NaOH(水溶液)(20 mL)。將所得混合物攪拌且在 90°C 下加熱 4 小時，接著冷卻至室溫且用 Et₂O 萃取三次。將經組合之萃取物用水、接著鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且蒸發至乾燥。接著藉由急驟二氧化矽層析(溶離劑 0-10% 於 MeOH/DCM 中之 7 N 氣)純化粗產物且蒸發純溶離份以得到無色透明膠狀之 4-胺基-4-(4-氯苯基)丁-1-醇(3.88 g, 73.0%)。

¹H NMR (400.13 MHz) 1.25-1.47 (2H, dm), 1.51-1.61 (2H, m), 3.34-3.38 (2H, t), 3.76-3.79 (1H, t), 7.33-7.38 (4H, m)。

中間物 55：1-(4-氯苯基)-4-羥丁基胺基甲酸第三丁酯

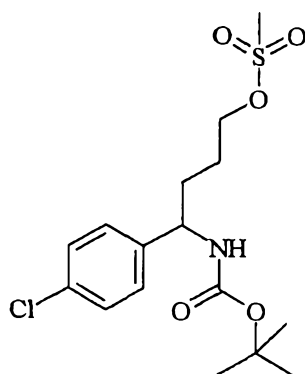


在 25°C 下，於氮氣中將二碳酸二-第三丁酯(1.588 mL, 6.91 mmol)以一份添加至於 DCM(20 mL)中之 4-胺基-4-(4-氯苯基)丁-1-醇(中間物 54)(1.38 g, 6.91 mmol)中。將所得

溶液在室溫下攪拌24小時。將所得混合物蒸發至乾燥且將粗油用異己烷濕磨以得到固體，藉由過濾收集該固體且於真空下乾燥其以得到白色固體狀之1-(4-氯苯基)-4-羥丁基胺基甲酸第三丁酯(1.800 g, 87%)。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (9H, s), 1.48-1.66 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 3.63-3.68 (2H, m), 4.61 (1H, s), 4.84 (1H, s), 7.21 (2H, m), 7.29-7.31 (2H, m)。

中間物56：甲烷磺酸4-(第三丁氧羰基胺基)-4-(4-氯苯基)丁酯



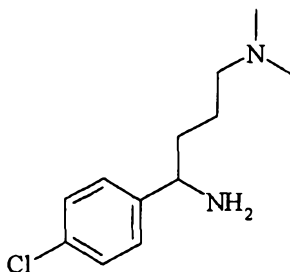
在25°C下，於氮氣中經15分鐘之時段將甲烷磺醯氯(0.511 mL, 6.60 mmol)逐滴添加至於DCM(30.0 mL)中之1-(4-氯苯基)-4-羥丁基胺基甲酸第三丁酯(中間物55)(1.80 g, 6.00 mmol)及三乙胺(1.004 mL, 7.20 mmol)中。將所得溶液在室溫下攪拌30分鐘。將所得混合物蒸發至乾燥且將殘餘物懸浮於DCM中，過濾且藉由急驟二氧化矽層析以20%至100%於異己烷中之EtOAc之梯度溶離來純化濾液。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之甲烷磺酸4-(第三丁氧羰基胺基)-4-(4-氯苯基)丁酯(2.270 g, 100%)。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 1.67-1.87

(4H, m), 2.99 (3H, s), 4.23 (2H, t), 4.62 (1H, s), 4.75 (1H, s), 7.20 (2H, d), 7.30-7.33 (2H, d)。

MS m/e $M+Na^+$ 400。

中間物 57：1-(4-氯苯基)-N4,N4-二甲基丁烷-1,4-二胺

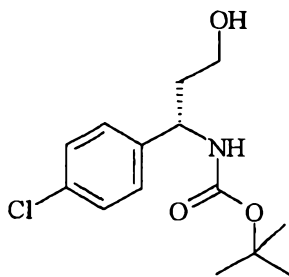


將二甲胺(84 mg, 1.85 mmol)及甲烷磺酸4-(第三丁氧羰基胺基)-4-(4-氯苯基)丁酯(中間物 56)(700 mg, 1.85 mmol)溶解於THF(10 mL)中且密封至微波管中。將反應物在微波反應器中加熱至120°C歷時40分鐘且冷卻至室溫。將反應混合物濃縮且接著溶解於DCM(10.00 mL)及TFA(2 mL)中。將反應物在20°C下攪拌2小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用3.5 *N*氨/MeOH溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到黃色膠狀之1-(4-氯苯基)-N4,N4-二甲基丁烷-1,4-二胺(366 mg, 87%)。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.70-0.79 (1H, m), 0.82-0.91 (1H, m), 0.93-1.09 (2H, m), 1.21 (6H, s), 1.64 (2H, t), 3.23 (1H, t), 6.58-6.66 (4H, m)。

MS m/e MH^+ 227。

中間物 58：(S)-1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三丁酯

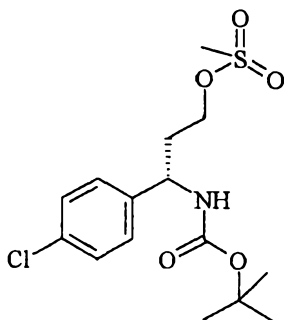


在 25℃ 下，於氮氣中將二碳酸二第三丁酯 (8.04 mL，35.01 mmol) 以一份添加至於 DCM (200 mL) 中之 (S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇 (中間物 47) (6.5 g，35.01 mmol) 中。將所得溶液在室溫下攪拌 24 小時。將所得混合物蒸發至乾燥且將粗油用異己烷濕磨以得到固體，藉由過濾收集該固體且於真空下乾燥其以得到白色固體狀之 (S)-1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三丁酯 (9.20 g，92%)。

^1H NMR (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.78-1.84 (1H, m), 2.05 (1H, d), 2.74 (1H, s), 3.67-3.71 (2H, m), 4.88 (1H, s), 5.04 (1H, d), 7.21-7.24 (2H, m), 7.30-7.33 (2H, m)。

MS m/e $M+\text{Na}^+$ 308。

中間物 59：(S)-甲磺酸 3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酯



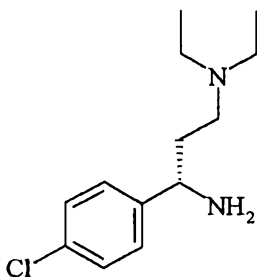
在 25℃ 下，於氮氣中經 15 分鐘之時段將甲磺醯氯 (2.74 mL，35.41 mmol) 逐滴添加至於 DCM (161 mL) 中之 (S)-1-

(4-氯苯基)-3-羥丙基胺基甲酸第三丁酯(中間物58)(9.2 g, 32.19 mmol)及三乙胺(5.38 mL, 38.63 mmol)中。將所得溶液在室溫下攪拌30分鐘。將所得混合物蒸發至乾燥且藉由急驟二氧化矽層析以40%至100%於異己烷中之EtOAc之梯度溶離來純化殘餘物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之(S)-甲烷磺酸3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酯(10.03 g, 86%)。

^1H NMR (399.9 MHz, CDCl_3) δ 1.36-1.48 (9H, m), 2.20 (2H, s), 3.01 (3H, s), 4.19-4.29 (2H, m), 4.81 (2H, s), 7.21-7.23 (2H, d), 7.32-7.35 (2H, d)。

MS m/e $M+\text{Na}^+$ 386。

中間物60：(S)-1-(4-氯苯基)-N3,N3-二乙基丙-1,3-二胺



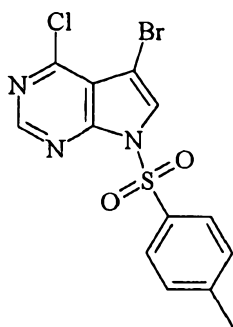
將二乙胺(0.426 mL, 4.12 mmol)及(S)-甲烷磺酸3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酯(中間物59)(500 mg, 1.37 mmol)溶解於THF(10 mL)中且密封至微波管中。將反應物在微波反應器中加熱至120℃歷時50分鐘且冷卻至室溫。將反應混合物濃縮且用DCM(5 mL)稀釋。添加TFA(1 mL)且將反應物在20℃下攪拌1小時。藉由離子交換層析使用SCX管柱來純化粗產物。自該管柱使用3.5 N氨/MeOH溶離

所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到黃色油狀之(S)-1-(4-氯苯基)-N3,N3-二乙基丙-1,3-二胺(119 mg, 36.0%)。

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (6H, t), 1.75-1.82 (2H, m), 2.40-2.54 (6H, m), 3.97 (1H, t), 7.27-7.31 (4H, m)。

MS m/e MH^+ 241。

中間物 61：5-溴-4-氯-7-甲苯磺醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

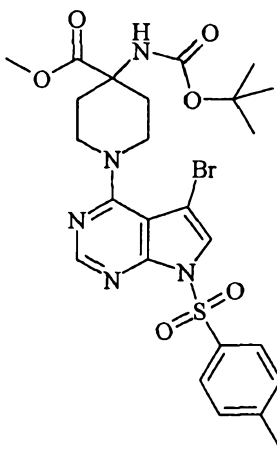


將5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(中間物 50)(2 g, 8.60 mmol)及對甲苯磺醯氯(1.640 g, 8.60 mmol)溶解於丙酮(12 mL)中且在氮氣下攪拌且冷卻至 -5°C 與 5°C 之間。將2.0 M NaOH溶液(5.50 mL, 10.99 mmol)添加至此溶液中，同時維持內部溫度小於 5°C 。將反應物溫至室溫且攪拌1小時。濾出白色固體且將其用丙酮充分洗滌以得到淺奶白色固體狀之5-溴-4-氯-7-甲苯磺醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3.28 g, 99%)。

^1H NMR (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.38 (3H, s), 7.48-7.50 (2H, m), 8.06-8.08 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.84 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 387。

中間物 62：1-(5-溴-7-甲苯磺醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-(第三丁氧羰基氨基)哌啶-4-甲酸甲酯

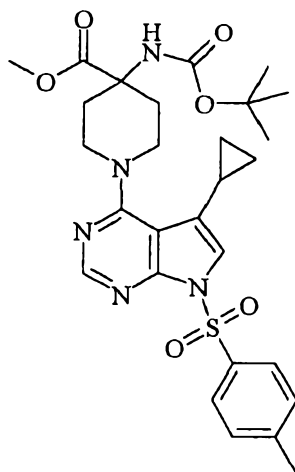


在 20℃ 下將三乙胺 (3.55 mL, 25.45 mmol) 添加至於 DMA (50 mL) 中之 5-溴-4-氯-7-甲苯磺醯基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (中間物 61) (3.28 g, 8.48 mmol) 及 4-(第三丁氧羰基胺基) 哌啶-4-甲酸甲酯 (WO2008075109) (3.07 g, 11.88 mmol) 中。將所得懸浮液在 70℃ 下攪拌 2 小時。將反應混合物濃縮且用 EtOAc (200 mL) 稀釋，且相繼用水 (75 mL) 及飽和鹽水 (75 mL) 洗滌。將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 30% 至 70% 於異己烷中之 EtOAc 之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 1-(5-溴-7-甲苯磺醯基-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-4-(第三丁氧羰基胺基) 哌啶-4-甲酸甲酯 (3.60 g, 69.7%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO-d₆) δ 1.38 (9H, s), 2.03 (2H, s), 2.38 (3H, s), 3.33-3.37 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.84 (2H, d), 7.41 (1H, s), 7.46 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.03 (2H, d), 8.40 (1H, s)。

MS m/e MH⁺ 610。

中間物 63：4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(5-環丙基-7-甲苯磺醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸甲酯



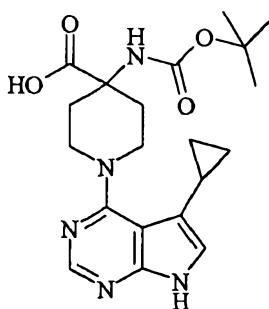
將 1-(5-溴-7-甲苯磺醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-(第三丁氧羰基胺基)哌啶-4-甲酸甲酯(中間物 62)(1.1 g, 1.81 mmol)、磷酸三鉀(1.343 g, 6.33 mmol)、三環己膦(0.101 g, 0.36 mmol)及環丙基酮酸(0.438 g, 4.34 mmol)溶解於甲苯(10 mL)及水(0.400 mL)中。將混合物用氮氣淨化 30 分鐘，接著添加乙酸鈣(II)(0.041 g, 0.18 mmol)。將混合物加熱至 75℃ 歷時 6 小時，且接著使之冷卻且在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物用 EtOAc(75 mL)稀釋，且相繼用水(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經 MgSO₄ 乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以 10% 至 30% 於異己烷中之 EtOAc 之梯度溶離來純化粗產物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到奶白色固體狀之 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(5-環丙基-7-甲苯磺醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸甲酯(0.447 g, 43.4%)。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.72-0.76 (2H, m), 0.99-

1.04 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.90-1.94 (1H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.17-2.25 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.34-3.41 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.98-4.03 (2H, m), 4.76 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.28 (2H, m), 8.03-8.05 (2H, m), 8.46 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 570。

中間物 64：4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(5-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸



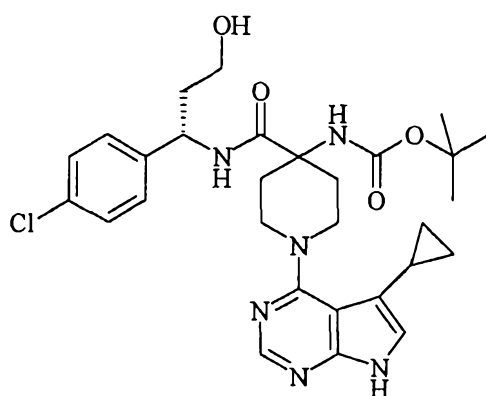
在 20℃ 下將 2 M 氫氧化鈉溶液 (5.00 mL) 添加至於 THF (10 mL) 中之 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(5-環丙基-7-甲苯磺醯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸甲酯 (中間物 63) (780 mg, 1.37 mmol) 中。將所得溶液在 40℃ 下攪拌 24 小時。用 EtOAc (50 mL) 稀釋反應混合物且收集水層且用 2 M HCl 溶液將其酸化至 pH 4。用 DCM (2×50 mL) 萃取水層且將有機層組合且用飽和鹽水 (50 mL) 洗滌。將有機層經 $MgSO_4$ 乾燥，過濾且蒸發以得到奶白色固體狀之粗產物 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(5-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-甲酸 (375 mg, 68.2%)。

^1H NMR (400.13 MHz, $DMSO-d_6$) δ 0.66-0.73 (2H, m),

0.88-1.00 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.94-2.09 (5H, m), 3.41-3.53 (2H, m), 3.92-4.01 (2H, m), 6.92 (1H, d), 7.18-7.22 (1H, m), 8.21 (1H, s), 11.51 (1H, s), 12.29 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 402。

中間物 65：(S)-4-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(5-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯



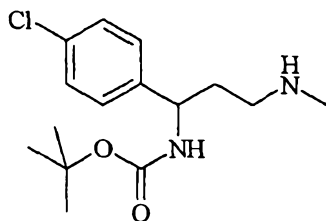
將(S)-3-胺基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇(173 mg, 0.93 mmol)以一份添加至於DMA(5 mL)中之4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(5-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 64)(375 mg, 0.93 mmol)及DIPEA(0.489 mL, 2.80 mmol)中。添加六氟磷酸O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(391 mg, 1.03 mmol)且將所得溶液在20℃下攪拌24小時。將反應混合物蒸發至乾燥，接著用EtOAc(75 mL)稀釋，且相繼用水(50 mL)及飽和鹽水(50 mL)洗滌。將有機層經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由急驟二氧化矽層析以2%至6%於DCM中之MeOH與氨之梯度溶離來純化粗產物。蒸發溶離份以得到黃色膠狀之(S)-4-(1-(4-

氯苯基)-3-羥丙基胺甲鹽基)-1-(5-環丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(420 mg, 79%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO- d_6) δ 0.66-0.70 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.81-2.06 (7H, m), 3.33-3.40 (4H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.53 (1H, t), 4.91-4.93 (1H, m), 6.92 (1H, s), 7.30-7.38 (4H, m), 7.96 (1H, d), 8.20 (1H, s), 11.49 (1H, s)。

MS m/e MH^+ 569。

中間物 66：1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯

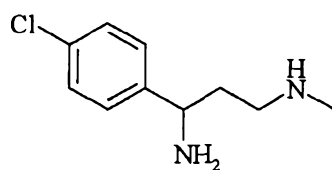


在 22°C 下經 5 分鐘之時段將甲胺氣體鼓泡至甲烷磺酸 3-(第三丁氧羰基胺基)-3-(4-氯苯基)丙酯(中間物 31)(70 mg, 0.19 mmol)於 THF(5 mL)中之溶液中。將混合物密封至微波管中。將反應物在微波反應器中加熱至 125°C 歷時 30 分鐘且冷卻至周圍溫度。蒸發混合物且藉由急驟二氧化矽層析以 4% 至 8% 於 DCM 中之(10:1 MeOH/濃 NH_3 (水溶液))之梯度溶離來純化殘餘物。將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色油狀之 1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯(52 mg, 90%)。

^1H NMR (399.902 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (9H, s), 1.80 (1H, br.m), 1.93 (1H, br.m), 2.40 (3H, s), 2.59 (2H, m), 4.73 (1H, br.s), 5.94 (1H, br.s), 7.21 (2H, d), 7.29 (2H, d)。

MS m/e MH^+ 299.5。

中間物 67：1-(4-氯苯基)-N3-甲基丙-1,3-二胺

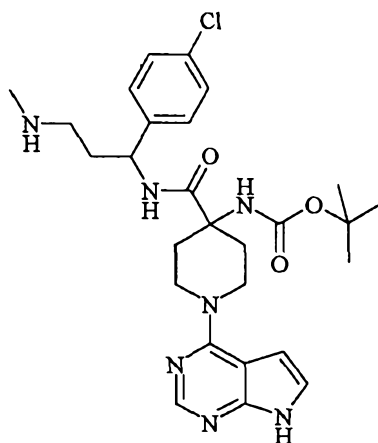


在 22°C 下將鹽酸(於 1,4-二噁烷中之 4 M, 0.50 mL, 2.00 mmol)添加至於 DCM(5 mL)與甲醇(2 mL)之混合物中之 1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)丙基胺基甲酸第三丁酯(中間物 66)(50 mg, 0.17 mmol)中。將所得溶液在 22°C 下攪拌 4 小時。濃縮混合物且藉由離子交換層析使用 SCX 管柱來純化殘餘物。自該管柱使用 2 M NH_3 /MeOH 溶離所要產物且將純溶離份蒸發至乾燥以得到無色油狀之 1-(4-氯苯基)-N3-甲基丙-1,3-二胺(30 mg, 90%)。

^1H NMR (399.902 MHz, $CDCl_3$) δ 1.81 (2H, dt), 2.40 (3H, s), 2.58 (2H, m), 4.01 (1H, t), 7.25-7.31 (4H, m)。

MS m/e MH^+ 199.3。

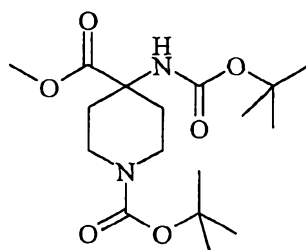
中間物 68：4-(1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯



在 22°C 下將六氟磷酸 O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(44 mg, 0.12 mmol)添加至於 NMP(5 mL)中之 4-(第三丁氧羰基胺基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(中間物 1)(40 mg, 0.11 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(0.023 mL, 0.13 mmol)中。將所得懸浮液在 50°C 下攪拌 10 分鐘。將混合物冷卻至周圍溫度且作為於 NMP(2 mL)中之溶液添加 1-(4-氯苯基)-N3-甲基丙-1,3-二胺(中間物 67)(22 mg, 0.11 mmol)且將混合物在 22°C 下攪拌 3 天。將反應混合物用 EtOAc(50 mL)稀釋且用水(50 mL)洗滌。使水層穿過 SCX 管柱。將管柱用水及甲醇溶離以移除雜質，繼之以 30% 於 DCM 中之(於甲醇中之 2 M NH₃)溶離產物。將適當溶離份蒸發至乾燥以得到白色固體狀之 4-(1-(4-氯苯基)-3-(甲基胺基)丙基胺甲鹽基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(10.00 mg, 17%)。

MS m/e MH⁺ 542.5。

中間物 69：4-(第三丁氧羰基胺基)哌啶-1,4-二甲酸 1-第三丁酯 4-甲酯

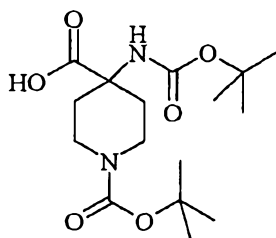


將 4-(第三丁氧羰基胺基)哌啶-4-甲酸甲酯(WO2008075109)(10 g, 38.71 mmol)溶解於 DCM(194 mL)中。將二碳酸二-

第三丁酯(10.67 mL, 46.46 mmol)逐份添加至其中。添加後，將反應物在25℃下攪拌1小時。用飽和碳酸氫鈉(3 × 50 mL)洗滌粗產物且將有機層經MgSO₄乾燥，隨後蒸發至乾燥以得到白色固體狀之4-(第三丁氧羰基氨基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-甲酯(13.6 g, 98%)。

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.39 (9H, s), 1.40 (9H, s), 1.70-1.77 (2H, td), 1.88-1.92 (2H, d), 3.05 (2H, 寬), 3.61 (3H, s), 3.62-3.65 (2H, m), 7.33 (寬, 交換)。

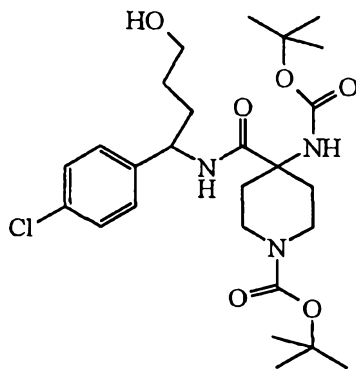
中間物 70：1-(第三丁氧羰基)-4-(第三丁氧羰基氨基)哌啶-4-甲酸



將氫氧化鋰單水合物(8.13 g, 193.62 mmol)添加至於水(21.51 mL)、THF(86 mL)及甲醇(86 mL)中之4-(第三丁氧羰基氨基)哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-甲酯(中間物 69)(13.88 g, 38.72 mmol)中。將所得溶液在20℃下攪拌1天。將反應混合物用EtOAc(75 mL)稀釋且用水(75 mL)洗滌。將水層用1 M檸檬酸溶液調整至pH 5，接著用EtOAc(3×200 mL)萃取。將有機萃取物用飽和鹽水(50 mL)洗滌，接著經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以得到呈精細白色固體狀之所要產物1-(第三丁氧羰基)-4-(第三丁氧羰基氨基)哌啶-4-甲酸(10.36 g, 78%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.39 (9H, s), 1.40 (9H, s), 1.68-1.76 (2H, td), 1.89-1.92 (2H, d), 3.03 (2H, 寬), 3.62-3.65 (2H, d), 7.16 (交換), 12.36 (交換)。

中間物 71：4-(第三丁氧羰基氨基)-4-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基胺甲鹽基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

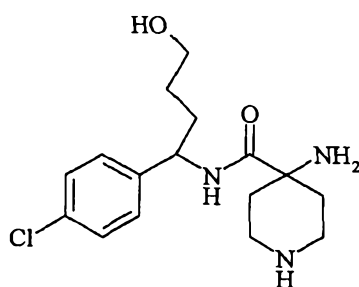


在氮氣下將六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄 (5.24 g, 13.77 mmol) 以一份添加至於 DMA (62.6 mL) 中之 1-(第三丁氧羰基)-4-(第三丁氧羰基氨基)哌啶-4-甲酸 (中間物 70) (4.31 g, 12.5 mmol)、4-氨基-4-(4-氯苯基)丁-1-醇 (中間物 16) (2.5 g, 12.5 mmol) 及 DIPEA (6.56 mL, 37.6 mmol) 中。將所得溶液在 60℃ 下攪拌 3 小時且蒸發至乾燥。將粗反應混合物溶解於 100 mL EtOAc 中且接著用飽和 NaHCO_3 (150 mL) 鹼化且將有機溶離份經 MgSO_4 乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由急驟二氧化矽層析 (溶離劑 0-10% 於 MeOH 中之 7 N 氨/DCM) 純化有機溶離份。接著蒸發純溶離份以得到奶白色固體狀之 4-(第三丁氧羰基氨基)-4-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基胺甲鹽基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (5.06 g, 77%)。

^1H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 1.39 (18H, s), 1.42-1.50 (2H, 六重峰), 1.67-1.73 (2H, q), 1.74-1.82 (2H, m), 1.87 (2H, 寬), 3.07 (2H, 寬), 3.34-3.41 (2H, m), 3.53-3.61 (2H, t), 4.71-4.76 (1H, q), 6.79 (3 $\times$ 交換, 寬), 7.29-7.34 (4H, m), 7.80-7.82 (交換, d)。

MS m/e $\text{MH}^+ = 527$; HPLC $t_R = 2.48$ min。

中間物 72: 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)哌啶-4-甲醯胺



於 THF (18.82 mL) 中攪拌 4-(第三丁氧羰基胺基)-4-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基胺甲醯基)哌啶-1-甲酸第三丁酯 (中間物 71) (1.98 g, 3.76 mmol) 且在攪拌下添加於二噁烷中之 4 M 鹽酸 (14.11 mL, 56.46 mmol)。將所得溶液在周圍溫度下攪拌隔夜。藉由 SCX 層析 (溶離劑 20% 於 DCM 中之 7 N 氨 / MeOH) 純化粗混合物。將純溶離份蒸發至乾燥, 得到無色透明膠狀之 4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-4-羥丁基)哌啶-4-甲醯胺 (1.04 g, 85%)。

^1H NMR (400.13 MHz) δ 1.16-1.27 (2H, dd), 1.29-1.51 (2H, 七重峰), 1.70-1.76 (2H, q), 1.75-1.89 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 2.74-2.83 (2H, dq), 3.37-3.39 (2H, m), 4.39 (交換, 寬) 4.70-4.76 (1H, q), 7.32-7.35 (2H, d), 7.36-7.39 (2H, d),

8.25-8.27 (交換, d)

MS m/e $MH^+ = 326$; HPLC $t_R = 1.70$ min。

可如下文所陳述測試式(I)化合物之生物效應。

活體外MDA-MB-468人類乳腺癌GSK-3磷酸化檢定

如使用Acumen Explorer螢光盤讀取器技術所評估，此檢定法測定試驗化合物抑制作為細胞PKB(Akt)活性之替代標記之肝糖合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)中之絲胺酸-9殘基磷酸化的能力。在37°C下，以5% CO₂將MDA-MB-468人類乳腺癌細胞株(LGC Promochem, Teddington, Middlesex, UK, 目錄號HTB-132)例行維持於含有10%熱滅活胎牛血清(FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, 目錄號F0392)及1% L-麩胺鹽胺(Gibco, 目錄號25030-024)之杜貝卡氏改良依格氏生長培養基(Dulbecco's modified Eagle's growth medium)(DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK目錄號11966-025)中直至匯合度70-90%。

進行磷酸化檢定時，使用胰蛋白酶-EDTA(Invitrogen Limited, 目錄號25300-062)使細胞自培養瓶脫離且將其以5000個細胞/孔之密度接種至黑色透明底Corning Costar聚苯乙烯96孔盤(Fisher Scientific UK, Loughborough, Leicestershire, UK; 目錄號3904及DPS-130-020K)之孔中的100 μ l完全生長培養基中。將細胞在37°C下以5%CO₂培育隔夜，使其黏附。

第2天，用試驗化合物處理細胞且在37°C下以5% CO₂培育2小時。將試驗化合物製備成於DMSO中之10 mM儲備溶

液且使用非接觸性(多個2.5 nl小液滴直接以聲學方式分配至檢定孔中)ECHO給藥技術(Labcyte Inc. Sunnyvale, California, USA)以所需濃度直接給與測試孔中。各盤包括無試驗化合物之對照孔。

接著將20 µl固定緩衝液(含有10%甲醛之磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS); Sigma; 目錄號F1635)添加至各孔中以得到最終孔濃度1.6%。接著將盤在室溫下培育30分鐘, 隨後移除固定液。將各孔用250 µl PBS洗滌一次且接著將50 µl PBS添加至各孔中。接著吸出PBS且藉由將具有50 µl滲透/阻斷緩衝液(含有0.5% Tween 20之PBS(Sigma; 目錄號P5927)及5% Marvel奶粉(Andrews Pharmacy Ltd, Macclesfield, Cheshire, UK; 目錄號APC100199))之各孔在室溫下培育1小時來使細胞滲透及阻斷, 隨後染色。

移除滲透/阻斷緩衝液後, 將50 µl一次抗磷酸GSK-3β抗體(Cell Signalling Technology (New England Biolabs (Uk) Ltd.), Hitchin, Hertfordshire, UK; 目錄號9336, 以1:400稀釋於阻斷緩衝液(含有5% Marvel及0.05% Tween/聚山梨醇酯20之PBS)中)添加至各孔中且在4°C下培育隔夜。

將各孔在250 µl洗滌緩衝液(含有0.05%聚山梨醇酯20之PBS)中洗滌三次, 且將細胞在室溫下與50 µl以1:750稀釋於阻斷緩衝液中之二次經螢光標記之抗兔Alexa Fluor 488抗體(Molecular Probes, Invitrogen Limited, 目錄號A11008)一起培育1小時。將盤在250 µl洗滌緩衝液中洗滌三次且在4°C下以含有50 µl PBS儲存直至需要為止。

使用 Acumen Explorer 盤讀取器分析盤以量化表示磷酸化 GSK-3 β 之量的螢光信號之位準。對各檢定而言，活性化化合物引起磷酸 GSK-3 β 磷酸化作用相對於最大(未給藥)對照而減少(其係由每孔之磷酸化對象之數目來量測)，且使 PKB(Akt) 抑制劑之效能能夠得以測定。

IC₅₀ 計算-IC₅₀ 為在受化合物影響之活性範圍上，在最大(無化合物)與最小(過量化合物)反應對照數據之間得到 50% 作用所需之化合物濃度。IC₅₀ 值係藉由使經背景校正之劑量反應檢定數據與 4 參數邏輯曲線擬合方程模型擬合來測定，其中最小反應設定為零。此係使用 Origin 繪圖套裝軟體 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA) 內之內部開發演算法來完成。

本發明之實例係於上述檢定中測試且計算其平均 IC₅₀ 值。此等值展示於表 B 中。

活體外 AKT1 激酶檢定

此檢定使用 Caliper LabChip LC3000 偵測 AKT1(PKB α) 激酶活性之抑制劑。Caliper 晶片外培育遷移率移位檢定使用微流控晶片量測由各別激酶使經螢光標記之肽至磷酸化產物之轉化。在微量滴定盤中進行完全酶反應且接著中止其。將所得經終止溶液連續地經毛細管'吸取'至晶片上，在該晶片上肽受質與磷酸化產物因電泳而分離。接著經由雷射誘導之螢光偵測其。藉由施加高電場使受質及產物分離成兩個峰且使用螢光直接偵測。螢光信號之特徵揭示反應程度。

對於Echo給藥而言，溶劑為100% DMSO。在Labcyte 384孔盤之象限1中用40 μ l來自吾人之初級液體儲存庫(Primary Liquid Store)之10 mM儲備液製備母盤。藉由移除0.4 μ l且將其添加至39.6 μ l DMSO中使1:100稀釋液自象限1轉移至象限2中。使後續1:100稀釋液自象限2轉移至象限3且自象限3轉移至象限4。

使用ECHO給藥技術(Labcyte Inc. Sunnyvale, California, USA)自母盤之各象限分配多個2.5 nl小液滴以產生測試中所需之劑量範圍。最常使用之劑量範圍如下：100 μ M、30 μ M、10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ M、0.03 μ M、0.01 μ M、0.003 μ M、0.001 μ M、0.0001 μ M。用二甲亞砜(DMSO)回填各孔至120 nl之總體積，使得當添加酶與受質混合物時最終DMSO濃度為1%。添加DMSO以使對照孔至多達120 nl，用120 nl化合物以100%抑制酶活性之濃度處理最小對照孔。

將化合物或對照添加至檢定盤中後，添加6 μ l含有於激酶基質緩衝液(100 mM Hepes pH 7.5, 0.015% Brij-35)中之3 μ M受質(5-FAM-GRPRTSSFAEG-CONH₂ ; CRB)及40 μ M ATP之肽混合物及6 μ l含有於激酶基質緩衝液中之8 nM AKT1/PKB α 活性酶(Upstate Biotechnology, 目錄號14-276)、8 mM DTT及20 mM MgCl₂之酶混合物。所有緩衝液皆用18 M Ω 水補足。將盤密封且在室溫下培育50分鐘。藉由將10 μ l終止緩衝液(100 mM Hepes pH 7.5, 0.015% Brij-35溶液, 0.1%塗佈試劑3號, 40 mM EDTA, 5% DMSO)添

加至各孔中來終止反應(N.B.盤可在終止後冷凍且稍後讀取)。接著使用 Caliper LabChip LC3000 藥物傳遞系統(Caliper Life Sciences, 1 Wellfield, Preston Brook, Runcorn, WA7 3AZ)，使用以下分離條件來分析盤：-1.8 PSI，-500上游電壓，-1700下游電壓，樣本吸取時間0.2 sec，後樣本吸取時間30 sec及最終延遲120 sec。使用 Caliper LabChip軟體進行受質與產物峰之積分且使用 Origin™ 軟體 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA)計算IC₅₀曲線。在活體外AKT1酶檢定中測試本發明之實例且所獲得之平均IC₅₀值呈現於表B中。

表 B

實例號	細胞PKB平均IC ₅₀ (μM)	活體外PKBα平均IC ₅₀ (μM)
1	0.20	0.0076
2	0.13	0.0038
3	0.14	0.0067
3A、3B	0.11、>3.10	0.0026、0.27
4	0.23	0.005
5	0.27	0.0097
6	0.02	0.0012
7	0.14	0.0061
7A、7B	0.10、>3.10	0.0045、0.24
8	0.30	0.0071
9	0.09	0.0032
10	0.25	0.0042
11	0.10	0.002
11A、11B	0.11、0.48	0.0028、0.021
12	0.10	0.0027
13	0.09	0.0042
14	0.94	0.003
15	>3.10	0.093
16	4.60	0.28
17	0.24	0.012
18	1.40	0.016
19	0.26	0.011
20	0.98	0.02*
21	>3.10	0.059*
22	0.17	0.0075
23	0.08	0.0013
24	0.06	0.0022

25	0.13	0.0029
26	0.09	0.0056
27	0.37	0.016*
28	0.47	0.0045
29	1.1	0.024
30	0.47	0.023
31	0.42	0.012
32	0.19	0.0043
33	0.21	0.0036
34	未測試	未測試
35	0.24	0.014
36	0.35	0.0092
37	1.9	0.05
38	未測試	未測試
39	0.84	0.0063
40	0.28	0.004
41	0.85	0.023
42	4.3	0.032
43	0.56	0.028
44	0.31	0.01
45	0.078	0.0037
46	>2.4	0.0063
47	0.18	0.0034
48	0.043	0.0039
49	0.081	0.005
50、51	0.077、1.2	0.0033、0.048
52	0.16	0.0056
53	0.87	0.031
54	0.3	0.0095
55	0.87	0.0064
56	0.99	0.0066*
57	0.89	0.0077*
58	0.34	0.012
59	1.8	0.0089
60	0.77	0.23
61	0.68	0.042
62	0.41	0.0069
63	0.38	0.014
64	1.6	0.041
65	0.55	0.019
66	1.0	0.016
67	0.49	0.012
68	1.1	0.03
69	6.7	0.15
70	2.9	0.031
71	0.54	0.016

* = 僅測試一次

hERG 分析

細胞培養

使由 (Persson, Carlsson, Duker, & Jacobson, 2005) 所述之表現 hERG 中國倉鼠卵巢 K1 (CHO) 細胞在 37°C 下於潮濕環境 (5% CO₂) 中在含有 L-麩胺鹽胺、10% 胎牛血清 (FCS) 及 0.6 mg/ml 潮黴素 (皆來自 Sigma-Aldrich) 之 F-12 Ham 培養基中生長至半融合。使用前，使用預加溫 (37°C) 之 3 ml Versene 1:5,000 (Invitrogen) 等分試樣洗滌單層。吸出此溶液後，將燒瓶與另外 2 ml Versene 1:5,000 在 37°C 下於恆溫箱中一起培育 6 分鐘之時段。接著藉由拍輕使細胞自燒瓶底部脫離，且接著將 10 ml 含有鈣 (0.9 mM) 及鎂 (0.5 mM) 之杜貝卡氏磷酸鹽緩衝生理食鹽水 (Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline) (PBS; Invitrogen) 添加至燒瓶中且抽吸至 15 ml 離心管中，隨後離心 (50 g，歷時 4 分鐘)。丟棄所得上清液且使離心塊輕輕再懸浮於 3 ml PBS 中。移除 0.5 ml 細胞懸浮液等分試樣且於自動讀取器 (Cedex; Innovatis) 中測定活細胞之數目 (基於錐蟲藍排除 (trypan blue exclusion)) 以使細胞再懸浮液體積可經 PBS 調節以得到所要最終細胞濃度。此時於檢定中當提及此參數時標出細胞濃度。維持且製備用於調整 IonWorks™ HT 上之電壓偏移的 CHO-Kv1.5 細胞以便以相同方式使用。

電生理學

此裝置之原理及操作已由 (Schroeder, Neagle, Trezise, & Worley, 2003) 描述。簡言之，該技術係基於 384 孔盤

(PatchPlate™)，其中藉由使用抽吸來將細胞定位及固持於將兩個分隔之流體腔室分開之小孔洞上而嘗試在各孔中記錄。一旦已進行密封，即將PatchPlate™底面上之溶液換成含有兩性黴素B之溶液。此滲透覆蓋各孔中之孔洞的細胞膜之膜片且實際上允許穿孔之全細胞膜片鉗記錄得以完成。

使用來自Essen Instrument之 β 測試IonWorks™ HT。在此裝置中不存在將溶液加溫之能力，因此其在室溫(約21℃)下如下操作。"緩衝液"位置之儲集器負載有4 ml PBS且"細胞"位置之儲集器負載有上文所述之CHO-hERG細胞懸浮液。將含有待試驗化合物(高於其最終測試濃度3倍)之96孔盤(V形底，Greiner Bio-one)置於"盤1"位置上且將PatchPlate™夾緊於PatchPlate™台上。將各化合物盤布置於12個管柱中以使得能夠建構十個8點濃度-效應曲線；盤上之剩餘兩個管柱吸收媒劑(最終濃度0.33% DMSO)以定義檢定基線，及西沙必利(cisapride)之超最大阻斷濃度(最終濃度10 μ M)以定義100%抑制程度。IonWorks™ HT之射流頭(F頭)接著將3.5 μ l PBS添加至PatchPlate™之各孔中且其底面用具有以下組成(以mM為單位)之"內部"溶液灌流：葡糖酸鉀100、KCl 40、MgCl₂ 3.2、EGTA 3及HEPES 5(皆來自Sigma-Aldrich；pH 7.25-7.30，使用10 M KOH)。啟動及脫氣後，電子頭(E頭)接著繞PatchPlate™移動進行孔洞測試(亦即，施加電壓脈衝以判定各孔中之孔洞是否打開)。F頭接著將3.5 μ l上文所述之細胞懸浮液分配至

PatchPlate™之各孔中，且給與細胞200秒以到達各孔中之孔洞且密封該孔洞。此後，E頭繞PatchPlate™移動以測定各孔中所獲得之密封電阻。其後，將PatchPlate™底面上之溶液換成具有以下組成(以mM為單位)之"接取"溶液：KCl 140、EGTA 1、MgCl₂ 1及HEPES 20(pH 7.25-7.30，使用10 M KOH)加上100 µg/ml兩性黴素B(Sigma-Aldrich)。允許9分鐘以使膜片穿孔發生後，E頭一次繞PatchPlate™48孔移動以獲得前化合物hERG電流量度。F頭接著將3.5 µl來自化合物盤之各孔的溶液添加至PatchPlate™上之4個孔中(每孔中最終DMSO濃度為0.33%)。其係藉由自化合物盤之最稀孔移向最濃孔以使任何化合物遺留之影響最小化而達成。培育約3.5分鐘後，E頭接著繞PatchPlate™之所有384孔移動以獲得後化合物hERG電流量度。以此方式，可產生非累積濃度-效應曲線，其中若以足夠百分率之孔達成接受標準(參見下文)，則試驗化合物之各濃度之作用係基於來自1個細胞與4個細胞之間的記錄。

前化合物hERG電流及後化合物hERG電流係由具有以下組成之單一電壓脈衝引起：在-70 mV下保持20 s時段，160 ms步進至-60 mV(以獲得洩漏之估計值)，100 ms步進返回至-70 mV，1 s步進至+40 mV，2 s步進至-30 mV且最後500 ms步進至-70 mV。在前化合物電壓脈衝與後化合物電壓脈衝之間，無膜電位鉗制。基於在電壓脈衝方案開始時，+10 mV步進期間所引起之電流之估計值，將洩漏電流扣除。以兩種方式之一者調整IonWorks™ HT中之任何

電壓偏移。當測定化合物效能時，將去極化電壓斜坡應用於 CHO-Kv1.5 細胞，且注意到在該電壓處在電流迹線中存在一拐點(亦即，在該點處以斜坡方案觀察到通道活化)。其發生時之電壓先前已在習知電生理學中使用相同電壓指令測定且發現為 -15 mV(資料未展示)；因此偏移電位可使用此值作為參考點輸入 IonWorks™ HT 軟體中。當測定 hERG 之基本電生理學特性時，藉由測定 IonWorks™ HT 中之 hERG 尾電流逆轉電位，將其與習知電生理學中所發現之值 (-82 mV) 相比較且接著在 IonWorks™ HT 軟體中作出必要偏移調整來調整任何偏移。在 2.5 kHz 下對電信號進行採樣。

經由 IonWorks™ HT 軟體藉由取 -70 mV 下初始保持時段期間電流之 40 ms 平均值(基線電流)且將其自尾電流反應之峰值扣除，自洩漏扣除迹線自動量測掃描前後 hERG 電流量值。各孔中引起之電流之接受標準為：掃描前密封電阻 >60 MΩ，掃描前 hERG 尾電流量值 >150 pA；掃描後密封電阻 >60 MΩ。藉由以各孔之掃描後 hERG 電流除以各別掃描前 hERG 電流來評估 hERG 電流抑制之程度。

參考文獻

Persson, F., Carlsson, L., Duker, G. 及 Jacobson, I. (2005). Blocking characteristics of hERG, hNav1.5, and hKvLQT1/hminK after administration of the novel anti-arrhythmic compound AZD7009. *J Cardiovasc. Electrophysiol.*, 16, 329-341。

Schroeder, K., Neagle, B., Trezise, D. J. 及 Worley, J. (2003).

Ionworks HT: a new high-throughput electrophysiology measurement platform. *J Biomol Screen.*, 8, 50-64。

hERG分析之結果

實例9，(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺，係根據上文所述之程序來測試且發現具有176.8 μM 之hERG IC₅₀值。

活體內實驗

PKB基質蛋白GSK3 β 及PRAS40之藥效分析

將 2.5×10^6 個 U87-MG 細胞 (ATCC 編號 HTB-14™)+50% matrigel皮下注射至裸小鼠之肋腹中。當腫瘤達到約0.5 cm³之體積時，經口給與(經口管飼)急性劑量之150或300 mg/kg化合物E9。在指定時間點對動物施以無痛致死術且將腫瘤剖開並速凍於液氮中。

使用 'FastPrep 24' 方法 (MP Biomedicals 基質編號 6910-500) 在含有蛋白酶及磷酸酯酶抑制劑之10% triton-X-100 Tris溶解緩衝液中製備離體腫瘤溶解產物。使用 Pierce BCA套組(編號23225)針對BSA標準曲線來估計蛋白質濃度。藉由西方墨點法量測 pGSK3 β 且藉由固相夾心 ELISA (Biosource KHO0421) 量測 pPRAS40。

對於西方墨點法而言，將等量蛋白質由4-12%梯度 Bis-Tris 聚丙烯醯胺預鑄凝膠 (Invitrogen NP0323) 解析，轉移至 Hybond C Extra 硝基纖維素膜 (Invitrogen LC2001) 且與一次抗血清 (pGSK3 β ser9, Cell Signaling Technology 編號 9336；總 GSK3 β , BD Transduction Labs 編號 610202) 一起培

育且隨後與辣根過氧化酶結合之抗兔IgG(Cell Signaling Technology 編號 7074) 或抗小鼠IgG(Cell Signalling Technology 編號 7076)一起培育。藉由增強化學發光法(編號 34076 Pierce Supersignal Dura)偵測免疫反應性蛋白且用ChemiGenius II(Syngene)量化能帶。在對總pGSK3 β 標準化後，標繪值顯示與媒劑對照相比pGSK3 β 之抑制百分率。

對於ELISA(酶聯結免疫吸附檢定)而言，將等量蛋白質添加至預塗有'捕捉'pPRAS40特異性單株抗體之96孔盤中。接著添加對pPRAS40(Thr 246)具特異性之'偵測'抗體，繼之添加經HRP標記之抗兔IgG抗體。接著在450 nm下在盤讀取器上使用經穩定之TMB(四甲基聯苯胺)量化檢定。顏色強度與pPRAS40(Thr 246)之濃度成比例。結果展示於圖1中。

使用(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(E9)之MCF-7抗腫瘤研究

嚴重組合免疫缺陷(SCID)小鼠係自查爾斯河實驗室(Charles River Laboratories)獲得。將小鼠圈養且維持於特定無病原體條件中。對於活體內植入而言，藉由用於EDTA溶液中之3 $\times$ 胰蛋白酶(Invitrogen)處理2至5分鐘，接著懸浮於基礎培養基中且在磷酸鹽緩衝生理食鹽水(Invitrogen)中洗滌三次來自T225組織培養瓶收集細胞。如由錐蟲藍排除所測定，僅大於90%生存力之單細胞懸浮液用於注射。將MCF-7乳房腫瘤細胞(ATCC 編號 HTB-22™)(5 $\times$ 10⁶個細胞+50% Matrigel™)以0.1 mL之體積皮下

注射至動物之左肋腹中。MCF-7細胞植入前，將SCID小鼠麻醉且用0.5 mg雌激素小球植入為期21天。當平均腫瘤尺寸達到約0.3 cm³時，將小鼠隨機化分至對照組及治療組中。治療組藉由經口管飼接受溶解於由10%(體積/體積)DMSO、於水中之25%(重量/體積)Kleptose™組成之媒劑中之300 mg/kg E9。對照組每日一次藉由經口管飼接受單獨媒劑。在研究期間每隔一段時間記錄腫瘤體積(由測徑規量測)。由CO₂無痛致死術使小鼠喪生。計算腫瘤體積(取長度為跨越腫瘤之最長直徑且寬度為相應垂直直徑，使用下式： $(\text{長度} \times \text{寬度}) \times \sqrt{(\text{長度} \times \text{寬度}) \times (\pi/6)}$)。藉由比較對照組與治療組之間腫瘤體積之差異來評估自治療開始起之生長抑制。由於平均腫瘤體積數據之變化隨體積成比例地增加(且由此在組之間不成比例)，因此對數據進行對數轉換以在統計評估前移除任何尺寸相依性。使用單尾雙樣本t測試評估統計顯著性。結果展示於圖2中。

人類劑量預測

臨床研究之人類劑量預測需要估計對界定在特定劑量下血漿濃度與時間曲線之消除T_{1/2}及形狀及量值而言重要之人類藥物動力學(PK)參數。此等估計之參數包括清除率、穩態下分布體積(V_{ss})、吸收速率常數(K_a)、生物可用性(F)及給藥頻率。人類劑量預測亦需要關於曝露如何與功效相關之一些藥理學證據(McGinnity, Collington, Austin & Riley, Current Drug Metabolism 2007 8 463-479)。

對於E9而言，人類清除率係自藉由併入充分攪拌模型而

校正為活體內清除率之在人類肝細胞中測定之固有清除率 (Clint) 數據來估計 (Riley, McGinnity & Austin, Drug Metabolism & Disposition 2005 33(9) 1304-1311)。在大鼠、狗及人類中觀測到化合物之血漿蛋白結合之微小差異；因此，由因子 F_u 校正所觀測之大鼠及狗 V_{ss} 值，人類/ F_u (大鼠或狗)(其中 F_u =血漿中未結合之分數)。使用此方法估計人類 V_{ss} 為3.3 L/kg。人類之吸收分數(F_{ab})係視為在大鼠及狗之間的平均值。接著藉由針對肝提取校正將此 F_{ab} 參數調整為生物可用性(F)。設定吸收速率(K_a)以確保 T_{max} 對於E9為1 h(假定臨床前觀測之相對保守值)，且應同等地產生用於計算關於安全研究之餘量的保守 C_{max} 值。假定所要臨床給藥頻率為每日兩次(BID)。

在已界定人類血漿濃度對時間曲線之形狀及量值的情況下，最後步驟為調整劑量以使達到有可能達成功效之血漿濃度。在小鼠PD研究中，如在AKT抑制活性之細胞檢定中所量測，當游離血漿濃度超過各化合物之 IC_{50} 1倍時，已觀測到pGSK之抑制(抗腫瘤活性之替代終點)，歸因於檢定中所存在之胎牛血清而對結合作校正。因此，人類PK模型假定游離曝露於E9必須超過游離PKB IC_{50} 以確保臨床功效。

將此全部數據放在一起，預測(S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(E9)需要約7 mg/kg BID之人類劑量以達成功效，半衰期據估計為約6小時。

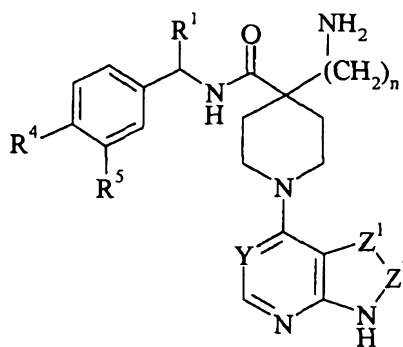
【圖式簡單說明】

圖 1：繼 150 或 300 mg/kg (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(E9)之急性給藥後自裸小鼠中生長之 U87-MG 腫瘤採集之樣本中的 GSK3 β 及 PRAS40 磷酸化程度，每個時間點 n=5。

圖 2：在 SCID 小鼠中使用每日一次(QD)劑量之 300 mg/kg (S)-4-胺基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羥丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲醯胺(E9)之 MCF-7 抗腫瘤研究之結果。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種新穎的式(I)化合物或其鹽：

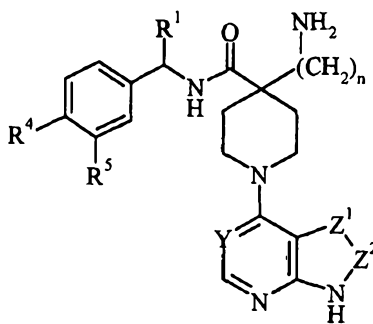


(I)

其中 Y、Z¹、Z²、R¹、R⁴、R⁵及 n 如本說明書中所述，其適用於治療或預防經蛋白質激酶 B(PKB)介導之疾病或醫學病況，諸如癌症。本發明亦係關於包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療由 PKB 介導之疾病的方法及製備式(I)化合物之方法。

六、英文發明摘要：

The invention relates to a novel group of compounds of Formula (I) or salts thereof:

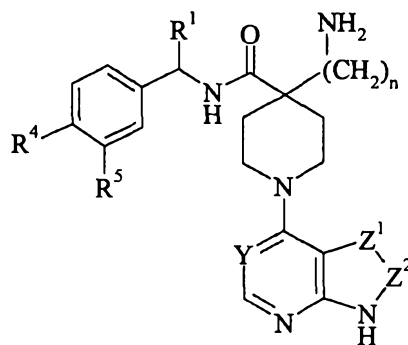


(I)

wherein Y, Z¹, Z², R¹, R⁴, R⁵ and n are as described in the specification, which may be useful in the treatment or prevention of a disease or medical condition mediated through protein kinase B (PKB) such as cancer. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising said compounds, methods of treatment of diseases mediated by PKB using said compounds and methods for preparing compounds of Formula (I).

十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽：



(I)

其中：

Y表示CH或N；

Z^1 - Z^2 表示選自 $C(R^6)=CH$ 、 $N=CH$ 及 $C(R^6)=N$ 之基團；

其中

R^6 表示氫、氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、三氟甲基或環丙基；

n為0、1或2；

R^1 表示 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、甲氧基 C_{1-4} 烷基、氟 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、氰基、氰基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、 $-(CH_2)_pNHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_pNHCOCH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_pNHCONH_2$ 、 $-(CH_2)_pNHCONR^2R^3$ 、 $-(CH_2)_pNR^2R^3$ 、 $-(CH_2)_pSO_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_pCONH_2$ 、 $-(CH_2)_pCONR^2R^3$ 或 $-(CH_2)_pR^7$ ；其中

p為0、1、2或3；

R^2 表示氫或 C_{1-3} 烷基；

R^3 表示 C_{1-3} 烷基；且

R^7 表示苯基；

R^7 表示包含 1 個、2 個或 3 個選自 O、N 或 S 之雜原子的 5 員或 6 員單環雜芳環；或

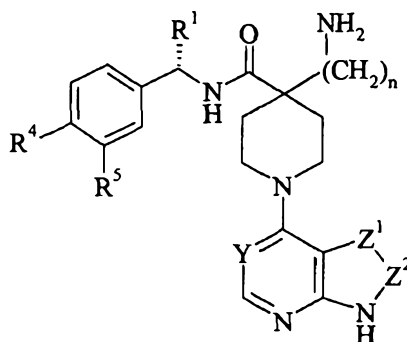
R^7 表示包含 1 個、2 個或 3 個選自 O、N 或 S 之雜原子的單環 4 員、5 員或 6 員雜環；

其中 R^7 視情況經 1 個或 2 個選自 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷氧基、氟、氯、溴及氰基之取代基取代；

R^4 表示氫、氟、氯、溴、氰基或三氟甲基；且

R^5 表示氫、氟、氯或溴。

2. 如請求項 1 之式 (I) 化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中該式 (I) 化合物具有式 (IA) 所示之組態：



(IA).

3. 如請求項 1 或 2 之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y 表示 N。
4. 如請求項 1 至 3 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z^1-Z^2 表示 $CH=CH$ 。
5. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 表示甲氧基 C_{1-4} 烷基、氟 C_{1-4} 烷基、胺基 C_{1-4} 烷基、羥基 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、

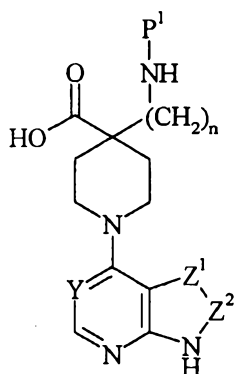
$-(\text{CH}_2)_p\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCONH}_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCONR}^2\text{R}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_p\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^2\text{R}^3$ 或 $-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^7$ 。

6. 如請求項5之化合物，其中 R^1 表示 $-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^7$ ， p 表示1、2或3， R^7 係選自苯基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、嗎啉基、咪唑基、異噁唑基、吡唑基及噻唑基且 R^7 視情況經單一甲基取代。
7. 如請求項1至5中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 表示羥乙基。
8. 如請求項1至7中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 表示氯或溴。
9. 如請求項1至8中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^5 表示氫。
10. 如請求項1至9中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中 n 為0或1。
11. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽連同醫藥學上可接受之稀釋劑或載劑。
12. 如請求項1至10中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用作藥劑。
13. 如請求項1至10中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療癌症。
14. 如請求項1至10中任一項之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療乳癌。

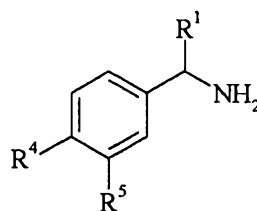
15. 一種製備如請求項1之式(I)化合物之方法，其包含製程

(a)、(b)、(c)或(d)：

(a) 使式(II)之酸與式(III)之胺反應：



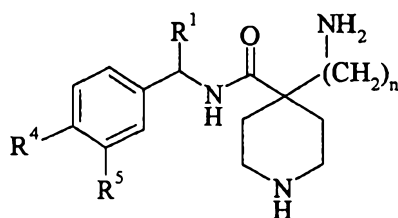
(II)



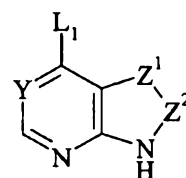
(III)

其中 P¹ 表示合適之保護基；

(b) 使式(IV)之甲醯胺與式(V)之雙環雜環反應：



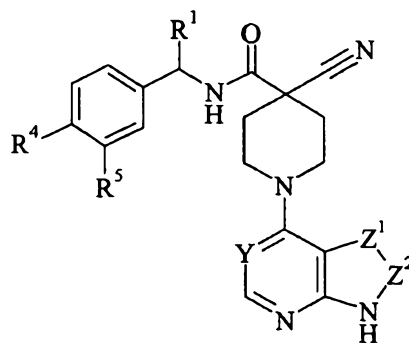
(IV)



(V)

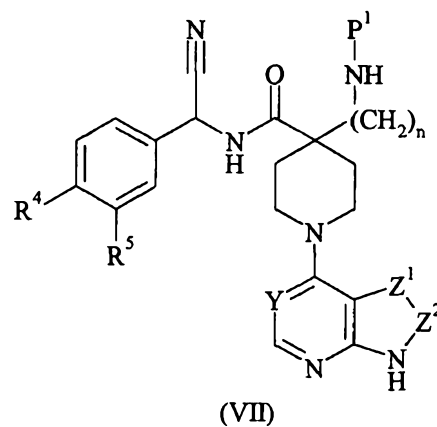
其中 L₁ 表示合適之離去基；

(c) 當 n 為 1 時，使式(VI)化合物氫化：或



(VI)

(d) 當 R^1 表示胺基甲基時，使式(VII)化合物氫化：



其中 P^1 表示合適之保護基；

且其後，必要時：

(i) 使式(I)化合物轉化成另一式(I)化合物；

(ii) 移除任何保護基；及/或

(iii) 形成其鹽。

十一、圖式：

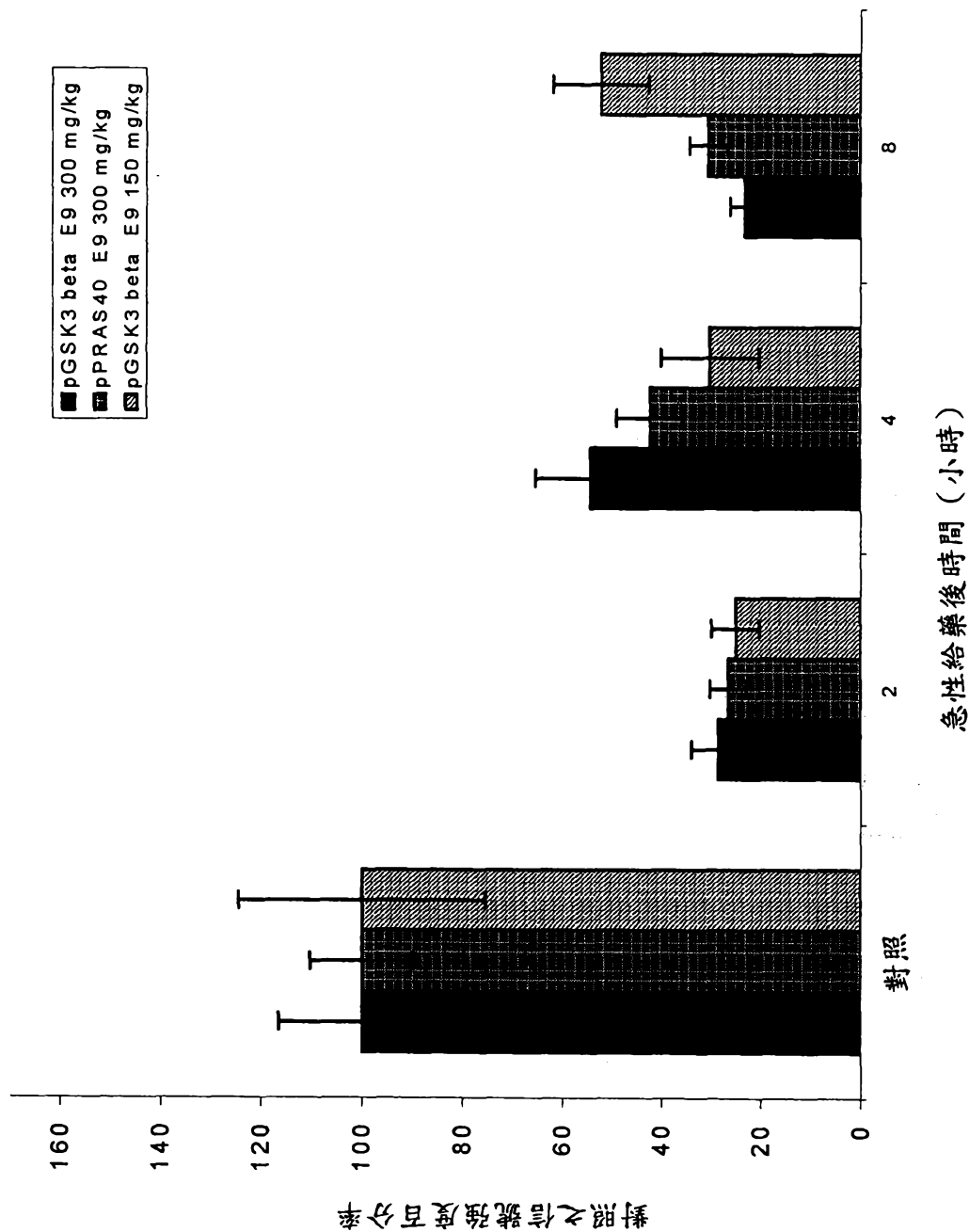


圖 1

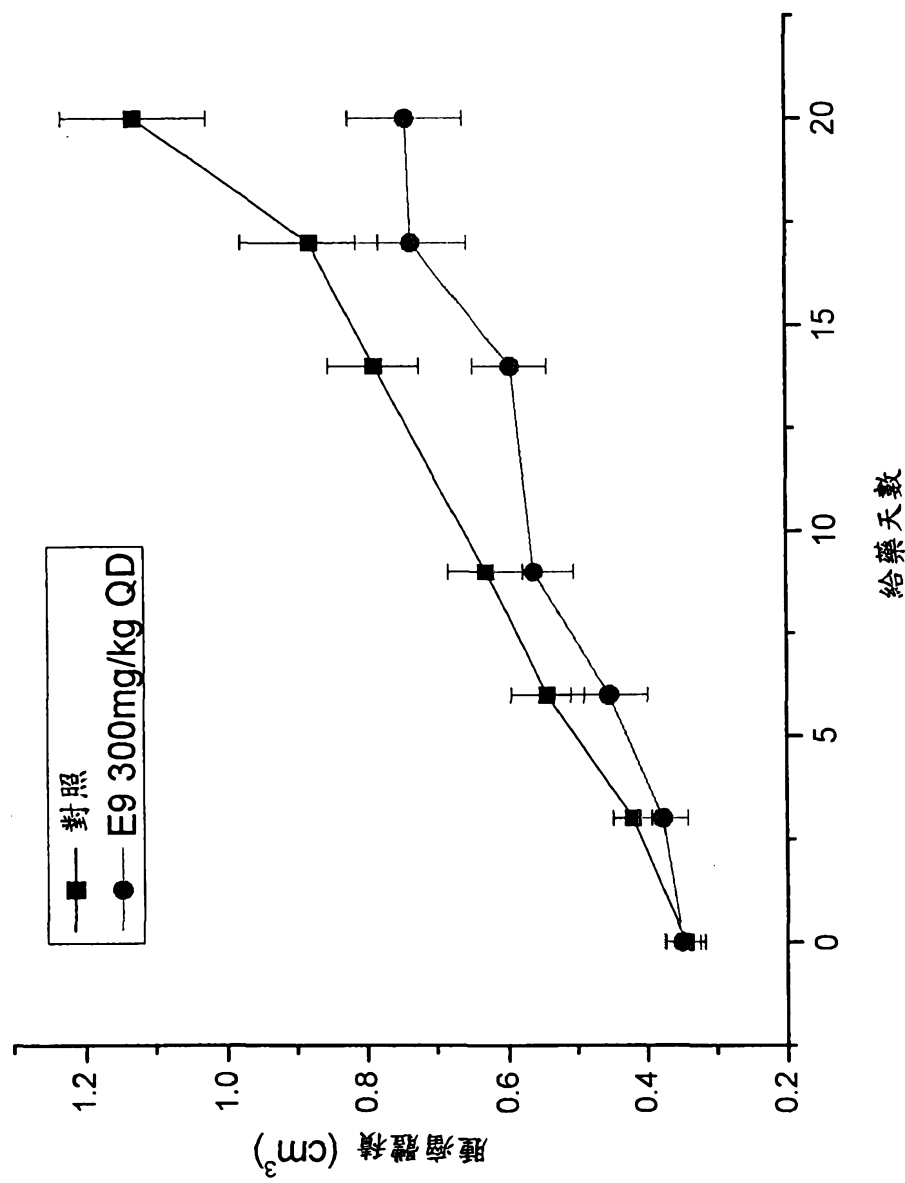


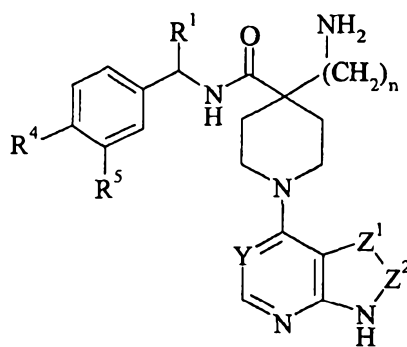
圖 2

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(2)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(I)