

(由本局填寫)

|           |
|-----------|
| 承辦人代碼：    |
| 大類：       |
| I P C 分類： |

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國 1999年02月01日 09/241,224 ☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

## 五、發明說明(1)

### 發明背景

其為1999年1月29日建檔之美國專利S.N. 09/230,829號的部份接續申請案，其在1997年8月1日建檔之PCT專利第PCT/US97/13386號之前提出申請，而後者為同在申請中之1996年8月2日建檔之美國專利連續第08/692,012號的部份接續申請案。

#### (1)發明範圍

本發明係關於2,6,9-經取代之嘌呤，已經揭示其為細胞周期激酶的選擇性抑制劑，並因此使該化合物成為細胞增殖的抑制劑。該2,6,9-經取代之嘌呤可用於例如-治療自體免疫之疾病，例如類風濕性關節炎、狼瘡、第I型糖尿病、多發性硬化症等等，治療癌症、心血管疾病，像是再狹窄、宿主對移植物之疾病、痛風、多囊性腎臟疾病，以及其發病原理涉及異常的細胞增殖之其他增殖性疾病。

本發明亦關於2,6,9-經取代之嘌呤，已經揭示其為I $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶有效和特異的抑制劑，其在活體外和在活體內阻礙了信號誘導之NF- $\kappa$ B活化作用和細胞分裂素的合成。預期這類抑制劑可抑制細胞分裂素和黏附蛋白質的合成，其合成係由NF- $\kappa$ B以轉錄之方式調節。前-炎症性細胞分裂素，像是IL-1、IL-6、TNF和黏附蛋白質(例如ICAM、VCAM和選擇)屬於這類分子，並已經涉及炎症疾病的發病原理。因此I $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶有效的抑制劑可用於疾病的臨床管理，其中該疾病之誘發需要NF- $\kappa$ B活化作用。

#### (2)技藝說明

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明(2)

在最近數年中，在分子和細胞生物學上的進步已經使我們瞭解細胞增殖的機制，以及在細胞通過有絲分裂的發育期間內，發生的特定事件。例如 "Progress in Cell Cycle Research" 第 1 冊，編輯 L. Meijer, S. Guidet 和 H.Y.L. Tung; Plenum Press, New York, 1995。這些研究已經顯示通過細胞周期的前進，是由叫環素(cyclin)依賴性激酶的絲胺酸/蘇胺酸激酶之家族來控制。這些酵素含有(a)叫做環素依賴性激酶(CDK)的催化性蛋白質，其使用 ATP 做為受酶質，以及(b)叫做環素的調節蛋白質。不同的環素-CDK組合控制諸如生長、DNA複製和細胞分裂之類的事件。酵素之 CDK 家族的一個關鍵性成員為 CDK2。已經顯示 CDK2 的活性是哺乳物細胞周期前進至 G1/S 界限所必需的。微量注射針對 CDK2 的抗體，阻斷了人類二倍體之纖維母細胞進行至細胞周期的 S 階段。在人類骨肉瘤細胞中表現 CDK2 顯著陰性的突變種亦有類似的效果。同時，這些研究指出細胞 CDK2 活性的抑制作用，將阻礙細胞通過有絲分裂周期的前進，並在 S 階段之前阻止誘導生長。在活體外利用歐洛蒙西(olomoucine)(2-(羥基乙胺基)-6-苄胺基-9-甲基嘌呤)的研究與該觀點一致，已經顯示該化合物為 CDK2 的特異性抑制劑，具有大約 2.1 微克/毫升的  $IC_{50}$ ，J. Vesely 等人; Eur. J. Biochem, 224, 771-786 (1994), L. Meijer "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases" 第 351-356 頁，在 "Progeress in Cell Cycle Research" 中，第 1 冊，編輯 L. Meijer, S. Guidet 和 H.Y.L. Tung; Plenum Press, New York,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

### 五、發明說明(3)

1995。在活體內的研究使用培養的哺乳動物細胞，已經顯示歐洛蒙西在大約50微克/毫升的濃度下，抑制細胞增殖。

在本發明中，我們已經發展出數種化合物，其生物活性比歐洛蒙西更有效。在活體內的研究使用哺乳動物細胞，指出已揭示的化合物中，有一些在明顯比歐洛蒙西更低的濃度下抑制了細胞的增殖。

目前，已經在經過刺激之人類臍靜脈內皮細胞的細胞質中，描述了 $I\kappa B-\alpha$ 激酶的活性(Bennett等人(1996) J. Biol. Chem 271, 19680-19688)。已經確認一些本發明的化合物。是 $I\kappa B-\alpha$ 激酶有效且特異的抑制劑，其在活體外和在活體內阻礙了信號誘導之NF- $\kappa B$ 活化作用和細胞分裂素的合成。異種二聚體轉錄因子NF- $\kappa B$ 的活化作用是複雜的過程。在未受刺激的細胞中，NF- $\kappa B$ (p50/p65)異種二聚體是位於細胞溶質中，在該處其與抑制性亞單原 $I\kappa B-\alpha$ 複合， $I\kappa B-\alpha$ 與NF- $\kappa B$ 結合，因此隱藏了它的核定位信號，並阻礙移位至核。當以各種信號刺激細胞時(例如脂多醣)，使 $I\kappa B-\alpha$ 被迅速地磷酸化、特化(uniquitinated)並被蛋白酶降解。 $I\kappa B-\alpha$ 的降解，容許 $I\kappa B-\alpha$ 移位至核，在那裏其活化許多炎症反應基因的轉錄作用。

這些觀察暗示 $I\kappa B-\alpha$ 激酶是確認可用來治療炎症疾病之抑制劑的誘人標靶，其中該疾病之誘發需要NF- $\kappa B$ 的活化作用。

#### 發明概述

## 五、發明說明(4)

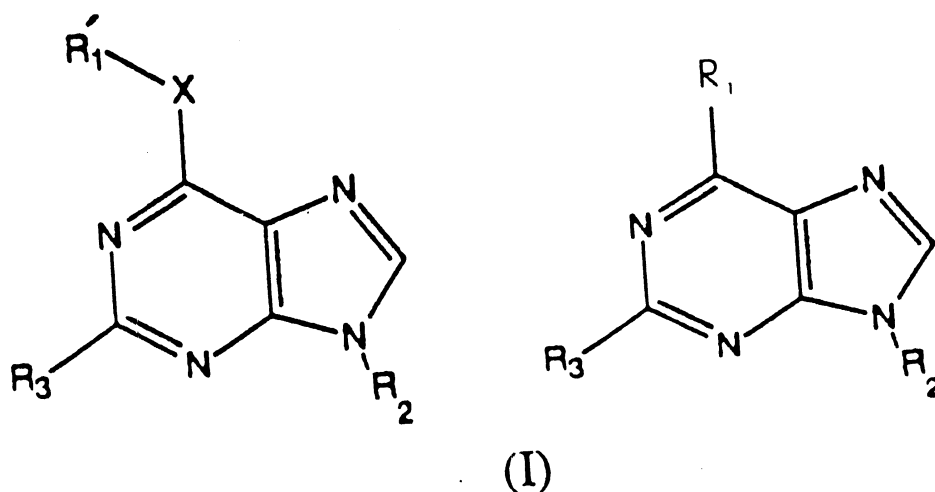
本發明的目標是提供2,6,9-三經取代的嘌呤的化合物，其抑制環素依賴性激酶2。

本發明的其他目標是提供2,6,9-三經取代的嘌呤的化合物，其可用來抑制細胞增殖。

本發明亦包括醫藥組合物，其由2,6,9-三經取代之嘌呤化合物和在藥學上可接受的載劑所組成。

本發明更包括抑制細胞增殖的方法，其包括對需要其之哺乳動物投予有效量的2,6,9-三經取代之嘌呤化合物。

在一具體實施例中，本發明為具有下式之物質的2,6,9-三經取代之嘌呤化合物：



其中 $R_1$ 為鹵素或 $R'_1-X$ ，其中 $X=NH$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O_2)$ 。在組合物中， $R'_1$ 為烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，分別具有一至20個碳原子，其中該烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，可視需要以1至3個分別選自包括鹵素、芳基、 $CF_3$ 、雜

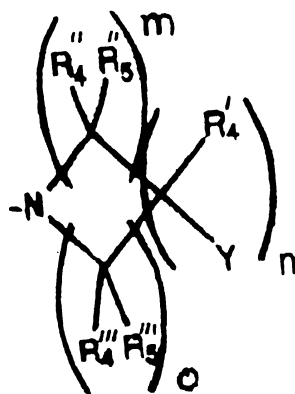
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(5)

芳基、雜環基、 $R^{22}$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $SO_2R^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $NR^{20}COR^{21}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $N(R^{20})C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $OR^{20}$ 、 $ONR^{20}R^{23}$ 、 $ONR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $ONR^{20}R^{23}$ 、 $CN$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 和 $COR^{20}$ 的取代基來取代。在組合物中， $R_2$ 亦是氫或碳氫化合物，選自烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，分別具有一至20個碳原子，其中該烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，可視需要以1至3個分別選自包括鹵素、芳基、雜芳基、雜環基、 $R^{22}$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $SO_2R^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $NR^{20}COR^{21}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $N(R^{20})C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $OR^{20}$ 、 $ONR^{20}R^{23}$ 、 $ONR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $ONR^{20}R^{23}$ 、 $CN$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 和 $COR^{20}$ 的取代基來取代。此外，在組合物中， $R_3$ 為鹵素、羥基、硫代、烷氧基、烷硫基、烷基、 $-NR_4R_5$ 或具有下式的成份：



## 五、發明說明(6)

其中  $m=1-3$ 、 $n=1-3$ 、 $o=1,3$ 、 $y$ =羰基、 $-NR_4R_5$ 、羥基、硫醇、烷氧基、烷基硫醇；

$R_4$ 和 $R_5$ 分別為氫、 $OR_{20}$ 、 $NR_{20}R_{23}$ ，或選自包括烷基、醯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基的碳氫化合物，分別具有一至20個碳原子，其中該烷基、醯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，可視需要以1至3個分別選自包括鹵素、芳基、雜芳基、雜環基、 $R^{22}$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $SO_2R^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $NR^{20}COR^{21}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $N(R^{20})C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $OR^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CN$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 和 $COR^{20}$ 的取代基來取代；

$R^{20}$ 為選自包括H、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{2-15}$ 烯基、 $C_{2-15}$ 炔基、雜環基、芳基和雜芳基的成員，其中該烷基、烯基、炔基、雜環基、芳基和雜芳基，可視需要以1至3個分別選自鹵素、烷基、單-或二烷胺基、烷基或芳基或雜芳基醯胺、 $CN$ 、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 $CF_3$ 、芳基和雜芳基的取代基來取代；

$R^{21}$ 為選自包括 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{2-15}$ 烯基、 $C_{2-15}$ 炔基、雜環基、芳基和雜芳基的成員，其中該烷基、烯基、炔基、芳基、雜環基和雜芳基，可視需要以1至3個分別選自鹵素、雜環基、芳基、雜芳基； $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、

## 五、發明說明(7)

$\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{NR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 $\text{COR}^{20}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OR}^{20}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 和 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ 之取代基來取代，且每個任意的雜芳基、芳基和雜環取代基可視需要以鹵素、烷基、 $\text{CF}_3$ 、胺基、單-或二-烷胺基、烷基或芳基或雜芳基醯胺、 $\text{NCOR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{COR}^{20}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SR}^{20}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CN}$ 或 $\text{OR}^{20}$ 來取代；

$\text{R}^{22}$ 為選自包括 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{2-15}$ 烯基、 $\text{C}_{2-15}$ 炔基、雜環基、芳基和雜芳基的成員，其中該烷基、烯基、炔基、雜環基、芳基和雜芳基，可視需要以1至3個分別選自鹵素、烷基、單-或二烷胺基、烷基或芳基或雜芳基醯胺、 $\text{CN}$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CF}_3$ 、芳基和雜芳基之取代基來取代；且 $\text{R}^{23}$ 為 $\text{R}^{21}$ 或 $\text{H}$ 。

對本發明之組合物有一些限制。當 $\text{Y}$ 為羰基時， $\text{Y}$ 和 $\text{R}_4'$ 一起以是單一的氧原子， $\text{R}_4''$ 和 $\text{R}_5''$ 一起可以是單一的氧原子， $\text{R}_4'''$ 和 $\text{R}_5'''$ 可以一起是單一的氧原子。當 $\text{R}_3$ 為2-羥基乙胺基且 $\text{R}_2$ 為甲基時， $\text{R}_1'-\text{X}$ 不是胺基、3-甲基-2-丁烯胺基、苄胺基或間-羥基苄胺基，此時 $\text{R}_3$ 不是2-羥基乙胺基。當 $\text{R}_2$ 為異丙基時， $\text{R}_1'-\text{X}$ 不是苄胺基、間-羥基苄胺基或3-甲丁胺基。當 $\text{R}_3$ 為2-羥基乙胺基且 $\text{R}_2$ 為2-羥乙基時， $\text{R}_1'-\text{X}$ 不是苄胺基，且當 $\text{R}_3$ 為選自包括2-甲基-2-羥基丙胺基和2-二甲胺基乙胺基時，此時 $\text{R}_2$ 為甲基，而 $\text{R}_1'-\text{X}$ 不是

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明(8)

苺胺基。

在另一具體實施例中，本發明是在哺乳動物中抑制細胞增殖的方法，包括對哺乳動物投予在治療上有效量之申請專利範圍第1項的組合物。該方法可用來治療細胞增殖之失調，像是風濕性關節炎、狼瘡、第I型糖尿病、多發性硬化症、癌症、再狹窄、宿主移植物之疾病和痛風。

在其他的具體實施例中，本發明為醫藥組合物之形式，其包括與一或多種藥學賦形劑混合的上文之組合物。

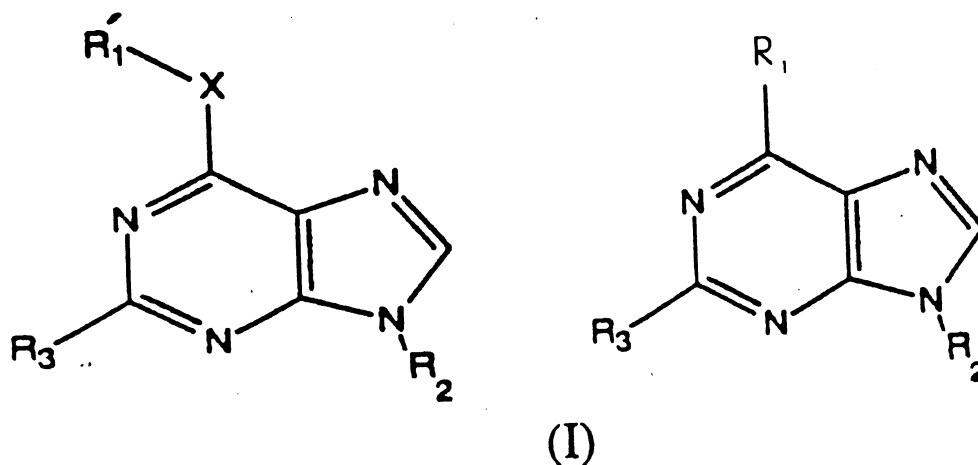
在另一個具體實施例中，本發明為可用來治療人類、動物和植物中之真菌感染的組合物。

### 圖片說明

圖1為以生理鹽水媒劑處理，和以根據實例2製備的化合物3處理之大鼠頸動脈的平均新生血管內膜面積之作圖，其中無陰影的柱子代表未經處理的靜動脈部份，而有陰影的柱子代表經過處理的頸動脈部份。

### 現在的具體實施例之說明

本發明係關於具有下式之2,6,9-三經取代的嘌呤化合物：



## 五、發明說明(9)

其中：

$R_1$  為鹵素或  $R'_1-X$ ，其中  $X=NH、O、S、S(O_2)$ 。

$R'_1$  為烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，分別具有一至20個碳原子，該烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，可視需要以1至3個分別選自鹵素、芳基、 $CF_3$ 、雜芳基、雜環基、 $R^{22}$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $SO_2R^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $NR^{20}COR^{21}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $N(R^{20})C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $OR^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CN$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 和 $COR^{20}$ 之取代基來取代；

$R_2$  為氫或碳氫化合物，選自烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，分別具有一至20個碳原子，其中該烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，可視需要以1至3個分別選自包括鹵素、芳基、雜芳基、雜環基、 $R^{22}$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $SO_2R^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $NR^{20}COR^{21}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $N(R^{20})C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $OR^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CN$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 和 $COR^{20}$ 的取代基來取代；

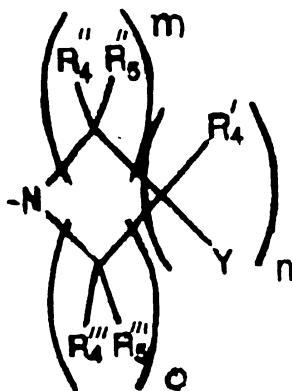
$R_3$  為鹵素、羥基、硫代、烷氧基、烷硫基、烷基、 $-NR_4R_5$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明(10)

或具有下式的成份：



其中  $m=1-3$ 、 $n=1-3$ 、 $o=1,3$ 、 $y$ =羰基、 $-NR_4R_5$ 、羥基、硫醇、烷氧基、烷基硫醇；

$R_4$ 和 $R_5$ 分別為氫、 $OR_{20}$ 、 $NR_{20}R_{23}$ ，或選自包括烷基、醯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基的碳氫化合物，分別具有一至20個碳原子，其中該烷基、醯基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烯基和炔基，可視需要以1至3個分別選自包括鹵素、芳基、雜芳基、雜環基、 $R^{22}$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $SO_2R^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $NR^{20}COR^{21}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $N(R^{20})C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $OR^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CN$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{21}$ 和 $COR^{20}$ 的取代基來取代；其限制條件為當 $Y$ 為羰基時， $Y$ 和 $R_4'$ 一起可以是單一的氧原子， $R_4''$ 和 $R_5''$ 一起可以是單一的氧原子， $R_4'''$ 和 $R_5'''$ 可以一起是單一的氧原子。且其中當 $R_3$ 為2-羥基乙胺基且 $R_2$ 為甲基時， $R_1'-X$

## 五、發明說明(11)

不是胺基、3-甲基-2-丁烯胺基、苄胺基或間-羥基苄胺基，當 $R_3$ 不是2-羥基乙胺基時，此時 $R_2$ 為異丙基， $R_1'-X$ 不是苄胺基、間-羥基苄胺基，或3-甲丁胺基，當 $R_3$ 為2-羥基乙胺基且 $R_2$ 為2-羥乙基時， $R_1'-X$ 不是苄胺基，且此時 $R_3$ 選自包括2-甲基-2-羥基丙胺基和2-二甲胺基乙胺基時，且此時 $R_2$ 為甲基，而 $R_1'-X$ 不是苄胺基。

在組合物中， $R^{20}$ 為選自包括H、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{2-15}$ 烯基、 $C_{2-15}$ 炔基、雜環基、芳基和雜芳基的成員，其中該烷基、烯基、炔基、雜環基、芳基和雜芳基，可視需要以1至3個分別選自鹵素、烷基、單-或二烷胺基、烷基或芳基或雜芳基醯胺、CN、O- $C_{1-6}$ 烷基、 $CF_3$ 、芳基和雜芳基的取代基來取代。

亦在組合物中， $R^{21}$ 為選自包括 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{2-15}$ 烯基、 $C_{2-15}$ 炔基、雜環基、芳基和雜芳基的成員，其中該烷基、烯基、炔基、雜環基和雜芳基，可視需要以1至3個分別選自鹵素、雜環基、芳基、雜芳基、 $CF_3$ 、CN、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $N(R^{20})_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 $COR^{20}$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OR^{20}$ 、 $OCOR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 和 $OCON(R^{20})_2$ ，且每個任意的雜芳基、芳基和雜環取代基可視需要以鹵素、烷基、 $CF_3$ 、胺基、單-或二-烷胺基、烷基或芳基或雜芳基醯胺、 $NCOR^{22}$ 、

訂

線

## 五、發明說明 ( 12 )

$\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{COR}^{20}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{SR}^{20}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CN}$ 或 $\text{OR}^{20}$ 來取代。

在組合物中， $\text{R}^{22}$ 為選自包括 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{2-15}$ 烯基、 $\text{C}_{2-15}$ 炔基、雜環基、芳基和雜芳基的成員，其中該烷基、烯基、炔基、雜環基、芳基和雜芳基，可視需要以1至3個分別選自鹵素、烷基、單-或二烷基胺基、烷基或芳基或雜芳基鹼胺、 $\text{CN}$ 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{CF}_3$ 、芳基和雜芳基之取代基來取代，且 $\text{R}^{23}$ 為 $\text{R}^{21}$ 或 $\text{H}$ 。

$\text{R}'_1$ 最好是芳基、經取代之芳基，分別具有6個碳原子，其中該取代作用包括利用1至2個取代基的任意取代作用，該取代基分別選自包括鹵素、 $\text{CF}_3$ 、芳基、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{R}^{23}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{21}$ 、 $\text{OR}^{20}$ 、 $\text{CN}$ ；芳烷基、經取代之芳烷基，分別具有6-8個碳原子，其中該取代作用包括利用1至2個取代基的任意取代作用，該取代基分別選自包括鹵素、 $\text{CF}_3$ 、芳基、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{R}^{23}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{21}$ 、 $\text{OR}^{20}$ 、 $\text{CN}$ ； $-\text{CH}_2-$ 苯基，其中該苯基環可視需要以1至2個取代基取代，該取代基分別選自包括鹵素、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{OR}^{20}$ 、 $\text{CN}$ ；經取代之吡啶烷基；未經取代的吡啶烷基；吡啶基；經取代的吡啶基；以及以鹵素、烷氧基、苯基、吡啶基或硝基基團取代的苄基。在一些組合物中。 $\text{R}'_1$ 最好是 $\text{CH}_2$ -芳基或 $\text{CH}_2$ -經取代之芳基。最佳的是， $\text{R}'_1$ 是選自3-甲硫基苯基、4-甲硫基苯基、4-苯基苄基、4-甲氧苄基、4-聯苯基、3-甲氧苄基、4-(2-噻吩基)苄基、4-(4-甲基)苯基苄基、4-(4-三

## 五、發明說明 ( 13 )

氟甲基) 苯基苄基、4-(4-氮基) 苯基苄基、4-(2-吡啶基) 苄基、向日葵基、3-甲氧苄基、4-氯苄基和4-硝苄基。

$R_2$ 最好是氫或碳氫化合物，其選自包括經取代的低碳數烷基、環烷基、經取代之環烷基，分別具有一至6個碳原子，其中該取代作用包括可視需要利用1或2個取代基的取代作用，該取代基分別選自包括鹵素、 $R^{22}$ 、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $OR^{20}$ 、經取代之烷基、環烷基、經取代之環烷基，分別具有一至6個碳原子，其中該取代作用包括可視需要利用1或2個取代基的取代作用，該取代基分別選自包括鹵素、 $R^{22}$ 、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $OR^{20}$ 。更佳的是， $R_2$ 為異丙基。

$R_3$ 最好是 $-NR_4R_5$ ，其中 $R_4$ 和 $R_5$ 分別選自包括氫、烷基、雜環基、鹽基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、烷烯基、烷炔基，分別具有一至20個碳原子，其中該烷基、鹽基、雜環基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基，可視需要以1至3個取代基來取代，該取代基係選自包括鹵素、芳基、雜芳基、雜環基、 $R^{22}$ 、 $SR^{20}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $SO_2R^{21}$ 、 $SO_2NR^{20}R^{23}$ 、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $NR^{20}COR^{21}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{21}$ 、 $NR^{20}CONR^{20}R^{23}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{21}$ 、 $OR^{20}$ 、 $CN$ 、 $CO_2R^{20}$ 、 $CONR^{20}R^{23}$ 和 $COR_{20}$ 。在一些組合物中， $R_4$ 和 $R_5$ 最好分別是H、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CHR'CH_2OH$ 或 $-CH_2CHR'OH$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $CHR'CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CHR'NH_2$ ，其中 $R'$ 為氫或具有1至6個碳原子的烷基。

$R^{20}$ 最好是選自包括H、 $C_{1-8}$ 烷基的成員。

$R^{21}$ 最好是選自包括 $C_{1-3}$ 烷基之成員，其中該烷基可視需要以1至2個分別選自包括鹵素、 $CF_3$ 、 $CN$ 、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、

## 五、發明說明 ( 14 )

$N(R^{20})_2$ 之取代基來取代。

$R^{22}$ 最好是選自包括  $C_{1-3}$  烷基、芳基、雜芳基之成員，其中該烷基、芳基和雜芳基可視需要以 1 至 3 個分別選自鹵素、烷基、單-或二烷胺基、烷基或芳基、CN、O- $C_{1-6}$  烷基和  $CF_3$  之取代基來取代。

較佳的本發明之 2,6,9-三經取代之嘌呤組合物，包括 2- $\{[(2\text{-羥乙基})[(9\text{-}(\text{甲乙基})\text{-}6\text{-}(\{[4\text{-}(\text{三氟甲基})\text{苯基}]\text{甲基})\text{胺基}]\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基}]\text{胺基}\}\text{乙}\text{-}1\text{-醇}$ 、 $\{((2S)\text{氧雜戊環(oxolan)}\text{-}2\text{-基})\text{甲基}\}\{6\text{-}[\{[4\text{-}(\text{氟甲基})\text{甲基}]\text{胺基}\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基})\text{胺}$ ， $\{((2R)\text{氧雜戊環}\text{-}2\text{-基})\text{甲基}\}\{6\text{-}[\{[4\text{-}(\text{氟甲基})\text{甲基}]\text{胺基}\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基})\text{胺}$ ， $(2\text{-胺乙基})\{6\text{-}[\{[3,5\text{-二氟苯基}]\text{甲基}\}\text{胺基}\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基})\text{胺}$ ， $(2\text{-胺乙基})\{6\text{-}(\{[4\text{-}(\text{氟}\text{-}3\text{-}(\text{三氟甲基})\text{苯基}]\text{甲基})\}\text{胺基})\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基})\text{胺}$ ， $[-\{6\text{-}(\{[4\text{-}(\text{氟苯基})\text{甲基}\}\text{胺基})\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基})\text{胺基}\}\text{-}3\text{-甲基丁醯胺}$ ， $(2\text{-胺基}\text{-}2\text{-甲丙基})\{6\text{-}(\{[4\text{-}(\text{氟苯基})\text{甲基}\}\text{胺基})\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基})\text{胺}$ ， $3\text{-}(2\text{-}[\text{雙}(2\text{-羥乙基})\text{胺基}]\text{-}6\text{-}[\{[4\text{-}(\text{氟苯基})\text{甲基}\}\text{胺基}]\text{胺基})\}\text{嘌呤}\text{-}9\text{-基}\}\text{丁}\text{-}2\text{-酮}$ ， $2\text{-}[\{6\text{-}(\{[4\text{-}(\text{氟苯基})\text{甲基}\}\text{胺基})\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基})\text{胺基}\}\text{-}3\text{-甲基丁}\text{-}1\text{-醇}$ ， $4\text{-}[\{2\text{-}[\{2\text{-}(\text{胺乙基})\text{胺基}\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}6\text{-基}\}\text{胺基})\text{甲基}\}\text{苯磺醯胺}$ ， $2\text{-}[\{2\text{-羥乙基}\}\{6\text{-}[\{[4\text{-}(\text{甲氧苯基})\text{甲基}\}\text{胺基}\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基})\text{胺基}\}\text{乙}\text{-}1\text{-醇}$ ， $2\text{-}(\{2\text{-羥乙基}\}\{9\text{-}(\text{甲乙基})\text{-}6\text{-}[\{[4\text{-}(\text{苯基苯基})\text{胺基}\}\text{嘌呤}\text{-}2\text{-基}\}\text{胺基})\}\text{乙}\text{-}1\text{-醇}$ ， $\{2\text{-}[\{2\text{-}(\text{胺基}\text{-}2\text{-丙基})\text{胺基}\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}6\text{-基}\}\{[4\text{-}(\text{氟苯基})\text{甲基}\}\text{胺}$ ， $\{2\text{-}[\{2\text{-}(\text{胺乙基})\text{胺基}\}\text{-}9\text{-}(\text{甲乙基})\text{嘌呤}\text{-}6\text{-}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明 ( 15 )

基}[(4-氯苯基)甲基]胺，{2-[(2-胺丙基)胺基]-9-(甲乙基)嘌呤-6-基}[(4-氯苯基)甲基]胺，以及2-[(2-胺乙基)(6-{[(4-氯苯基)甲基]胺基}-9-(甲乙基)嘌呤-2-基]乙-1-醇。

對於 $R_1$ 、 $R_1'$ 、 $R_2$ 和 $R_3$ 的範圍有一些限制。如同上文提及的，當 $R_3$ 為2-羥基乙胺基且 $R_2$ 為甲基時 $R_1'-X$ 不可以是胺基、3-甲基-2-丁烯胺基、苄胺基或間-羥苄基-胺基。當 $R_3$ 為2-羥基乙胺基且 $R_2$ 為異丙基時， $R_1'-Z$ 不可以是苄胺基、間-羥苄基胺基或3-甲基丁胺基。當 $R_3$ 為2-羥基乙胺基且 $R_2$ 為2-羥乙基時， $R_1'-X$ 不可以是苄胺基。當 $R_3$ 為2-丙醇-2-甲胺基或2-二甲胺基乙胺基且 $R_2$ 為甲基， $R_1'-X$ 不可以是苄胺基。

下列的是在本文中的一些名詞之定義。

"鹵"或"鹵素"-單獨或混合時意指所有的鹵素，也就是氯(Cl)、氟(F)、溴(Br)、碘(I)。

"羥基"意指基團-OH。

"硫醇"或"巰基"意指基團-SH。

"烷基"-單獨或混合時意指烷-衍生之基團，含有從1到20個，較佳的是1至15個碳原子(除非特別定義)。其為直鏈的烷基、分支的烷基或環烷基。較佳的是，直鏈或分支的烷基基團含有從1-15，較佳的是1至8，更佳的是1-6，再更佳的是1-4，而最佳的是1-2個碳原子，像是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三-丁基及其類似物。在本文中使用"低碳數烷基"一詞，描述上文才描述過的直鏈烷基。較佳的是，環烷基基團為單環的、二環的或

## 五、發明說明 ( 16 )

三環的環系統，每個環具有3-8個，更佳的是3-6個環成員，像是環丙基、環戊基、環己基、金鋼烷基及其類似物。烷基亦包括含有或被環烷基部份插入的直鏈或分支之烷基。將直鏈或分支的烷基附接在任何可利用的點上，產生穩定的化合物。其實例包括但不限於4-(異丙基)-環己乙基或2-甲基-環丙戊基。經取代的烷基為如同上文定義之直鏈烷基、分支烷基或環烷基，分別以1至3個鹵素、羥基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、醯氧基、芳氧基、雜芳氧基、可視需要以烷基、芳基或雜芳基基團單-或二-取代之胺基、甲脒基、可視需要以烷基、芳基、雜芳基或雜環基取代的脲、可視需要以烷基、芳基或雜芳基N-單-或N,N-二-取代之胺基磺醯基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、雜芳基磺醯胺基、烷羰基胺基、芳羰基胺基、雜芳基羰基胺基或其類似物之基團或取代基來取代。

"烯基"-單獨或混合時意指直鏈、分支或環狀的碳氫化合物，含有2-20，較佳的是2-17，更佳的是2-10，再更佳的是2-8，最佳的是2-4個碳原子，和至少一個，較佳的是1-3，更佳的是1-2，最佳的是1個碳碳雙鍵。在環烷基的案例中，結合一個以上的碳碳雙鍵，並不足以賦與環芳香性。碳碳雙鍵可包含在環烷基部份內，除了環基以外，或是在直鏈或分支部份內。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、異丙烯基、丁烯基、環己烯基、環己烯基烷基及其類似物。經取代之烯基為如同前文定義之直鏈烯基、分支烯基或環烯基，分別以1至3個鹵素、羥基、烷氧基、烷硫

## 五、發明說明 ( 17 )

基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、磺氧基、芳氧基、雜芳氧基、可視需要以烷基、芳基或雜芳基基團單-或二-取代之胺基、甲脒基、可視需要以烷基、芳基、雜芳基或雜環基取代的脲、可視需要以烷基、芳基或雜芳基N-單-或N,N-二-取代之胺基磺醯基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、雜芳基磺醯胺基、烷羰基胺基、芳羰基胺基、雜芳基羰基胺基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、雜芳氧羰基或其類似物之基團或取代基來取代，附接在任何可利用的點上，產生穩定的化合物。

"炔基"-單獨或混合時意指直鏈或分支的碳氫化合物，含有2-20，較佳的是2-17，更佳的是2-10，再更佳的是2-8，最佳的是2-4個碳原子，和至少一個，較佳的是一個碳碳三鍵。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基及其類似物。經取代之炔基指如同先前定義的直鏈炔基或分支烯基，分別以1至3個鹵素、羥基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、磺氧基、芳氧基、雜芳氧基、可視需要以烷基、芳基或雜芳基基團單-或二-取代之胺基、甲脒基、可視需要以烷基、芳基、雜芳基或雜環基取代的脲、可視需要以烷基、芳基或雜芳基N-單-或N,N-二-取代之胺基磺醯基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、雜芳基磺醯胺基、烷羰基胺基、芳羰基胺基、雜芳基羰基胺基或其類似物之基團或取代基來取代，附接在任何可利用的點上，產生穩定的化合物。

"烷烯基"意指基團  $-R-CR'=CR''R'''$ ，其中R為低碳數烷基

## 五、發明說明(18)

或經取代之低碳數烷基， $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 可分別為氫、鹵素、如同上文定義的低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、鹼基、芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基。

"炔基"意指基團 $-RC \equiv CR'$ ，其中 $R$ 為低碳數烷基或經取代之低碳數烷基， $R'$ 為氫、如同上文定義的低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、鹼基、芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基。

"烷氧基"代表基團 $-OR$ ，其中 $R$ 為如同在本文中之定義的低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、鹼基、芳基、經取代之芳基、芳烷基、經取代之芳烷基、雜烷基、雜芳基烷基、環烷基、經取代之環烷基、環雜烷基或經取代之環雜烷基。

"烷硫基"代表基團 $-SR$ 、 $S(O)_{n=1-2}-R$ ，其中 $R$ 為如同在本文中之定義的低碳數基、經取代之低碳數烷基、芳基、經取代之芳基、芳烷基或經取代之芳烷基。

"鹼基"代表基團 $-C(O)R$ ，其中 $R$ 為氫、如同在本文中之定義的低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、芳基、經取代之芳基及其類似物。

"芳氧基"代表基團 $-OAr$ ，其中 $Ar$ 為如同在本文中之定義的芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基。

"胺基"代表基團 $NRR'$ ，其中 $R$ 和 $R'$ 可分別為氫、如同在本文中之定義的低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基，或鹼基。

"鹼胺基"代表基團 $-C(O)NRR'$ ，其中 $R$ 和 $R'$ 可分別為氫、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明 ( 19 )

如同在本文中之定義的低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基。

"羧基"代表基團-C(O)OR，其中R為氫、如同在本文中之定義的低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基。

"芳基"-單獨或混合時意指苯基或萘基，可視需要與環烷基融合的碳環，該環烷基最好是具有5-7個，更佳的是5-6個環成員，並/或可視需要以1至3個鹵素、羥基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、醯氧基、芳氧基、雜芳氧基、可視需要以烷基、芳基或雜芳基單-或二-取代之胺基、甲脒基、可視需要以烷基、芳基、雜芳或雜環基取代的脲、可視需要以烷基、芳基或雜芳基N-單-或N,N-二-取代的胺基磺醯基、烷基磺醯胺基、芳基磺醯胺基、雜芳基磺醯胺基、烷羰基胺基、芳羰基胺基、雜芳基羰基胺基或其類似物的基團或取代基來取代。

"經取代之芳基"一詞意指可視需要以一或多個有功能之基團取代的芳基，例如鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、仲乙醯基、胺基、醯胺基、羧基、羥基、芳基、芳氧基、雜環基、雜芳基、經取代之雜芳基、硝基、氰基、硫醇，磺醯胺基及其類似物。

"雜環"意指飽和的、不飽和的或芳香族的碳環基團，具有單環(例如嗎啉基、吡啶基或呋喃基)，或多稠環(例如萘吡啶基、喹啉基、喹啉基、吲哚基或苯并[b]噻吩基)，並在該環中具有至少一個雜原子，像是N、O或S，

## 五、發明說明(20)

其可視需要為未經取代的，或以例如鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、仲乙醯基、胺基、醯胺基、羧基、羥基、芳基、芳氧基、雜環基、雜芳基、經取代之雜芳基、硝基、氰基、硫醇、磺醯胺基及其類似物來取代。

"雜芳基"-單獨或混合時意指單環的芳香族環結構，含有5或6個環原子，或雙環之芳香族基團，具有8至10個原子，含有一或多個，較佳的是1-4個，更佳的是1-3個，再更佳的是1-2個雜原子，分別選自包括O、S和N，並可視需要以1至3個鹵素、羥基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、醯氧基、芳氧基、雜芳氧基、可視需要以烷基、芳基或雜芳基單-或二-取代之胺基、甲脒基、可視需要以烷基、芳基、雜芳基或雜環基取代的脲、可視需要以烷基、芳基或雜芳基N-單-或N,N-二-取代的胺基磺醯基、烷磺醯胺基、芳基磺醯胺基、雜芳基磺醯胺基、烷羰基胺基、芳羰基胺基、雜芳基羰基胺基或其類似物的基團或取代基來取代。雜芳基亦企圖包括氧化的S或N，像是亞磺醯基、磺醯基和第三環氮的N-氧化物。碳或氮原子是附接雜芳基環結構的點，而得以保持穩定的芳香族環。雜芳基的實例為吡啶基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、噁吩基、噁唑基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻吩基、異噻吩基、噻吩二噻吩基、異噻吩基、四噻吩基、咪唑基、三吡基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基或其類似物。經取代的雜芳基含有附接在可利用碳或氮上的取代基，產生穩定的化合物。

## 五、發明說明(21)

"雜環基"-單獨或混合時意指非-芳香族的環烷基基團，具有5至10個原子，其中在該環中有1至3個碳原子被O、S或N之雜原子置換，並可視需要以苯并融合，或與具有5-6個環成員的雜芳基融合，並/或可視需要被取代，如同在環烷基的案例中。雜環亦企圖包括氧化的S或N，像是亞磺醯基、磺醯基和第三環氮的N-氧化物。附接點是在碳或氮原子上。雜環基團的實例為四氫呋喃基、二氫吡啶基、六氫吡啶基、吡咯啶基、六氫吡啶基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基及其類似物。經取代的雜環基含有附接在可利用之碳或氮上的取代基氮，產生穩定的化合物。

"經取代之雜芳基"意指可視需要以一或多個官能基單或多取代的雜環，例如鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、仲乙醯基、胺基、醯胺基、羧基、羥基、芳基、芳氧基、雜環、經取代之雜環、雜芳基、經取代之雜芳基、硝基、氰基、硫醇，磺醯胺基及其類似物。

"芳烷基"意指基團-R-Ar，其中Ar為芳基，而R為低碳數烷基或經取之低碳數烷基基團。芳基基團可視需要為未經取代的，或以例如鹵素、低碳數烷基、烷氧基、烷硫基、仲乙醯基、胺基、醯胺基、羧基、羥基、芳基、芳氧基、雜環、經取代之雜環、雜芳基、經取代之雜芳基、硝基、氰基、硫醇，磺醯胺基及其類似物來取代。

"雜烷基"意指基團-R-Het，其中Het為雜環基團，而R為低碳數烷基基團。雜烷基基團可視需要為未經取代的，或以例如鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、仲

## 五、發明說明(22)

乙醯基、胺基、醯胺基、羧基、芳基、芳氧基、雜環、經取代之雜環、雜芳基、經取代之雜芳基、硝基、氰基、硫醇、磺醯胺基及其類似物來取代。

"雜芳烷基"意指基團-R-HetAr，其中HetAr為雜芳基，而R為低碳數烷基或經取代之低碳數烷基。雜芳烷基基團可視需要為未經取代的，或以例如鹵素、低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、烷氧基、烷硫基、伸乙醯基、芳基、芳氧基、雜環、經取代之雜環、雜芳基、經取代之雜芳基、硝基、氰基、硫醇、磺醯胺基及其類似物來取代。

"環烷基"意指含3至15個碳原子的二價環狀或多環之烷基基團。

"經取代之環烷基"意指包括一或多個取代基的環烷基基團，例如鹵素、低碳數烷基、經取代之低碳數烷基、烷氧基、烷硫基、伸乙醯基、芳基、芳氧基、雜環、經取代之雜環、雜芳基、經取代之雜芳基、硝基、氰基、硫醇、磺醯胺基及其類似物。

"環雜烷基"意指環烷基基團，其中以雜原子(例如N、O、S或P)置換一或多個環碳原子。

"經取代之環雜烷基"意指如同在本文中定義的環雜烷基，其含有一或多個取代基，像是鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、伸乙醯基、胺基、醯胺基、羧基、羧基、芳基、芳氧基、雜環、經取代之雜環、雜芳基、經取代雜芳基、硝基、氰基、硫醇、磺醯胺基及其類似物。

"烷基環烷基"代表基團-R-環烷基，其中該環烷基為環

## 五、發明說明 ( 23 )

烷基基團，而R為低碳數烷基或經取代之低碳數烷基。環烷基基團可視需要為未經取代的，或以例如鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、仲乙醯基、胺基、醯胺基、羧基、羥基、芳基、芳氧基、雜環、經取代之雜環、雜芳基、經取代之雜芳基、硝基、氰基、硫醇、磺醯胺基及其類似物來取代。

"烷基環雜烷基"代表基團-R-環雜烷基，其中R為低碳數烷基或經取代之低碳數烷基。環雜烷基基團可視需要為未經取代的，或以例如鹵素、低碳數烷基、低碳數烷氧基、烷硫基、胺基、醯胺基、羧基、仲乙醯基、羥基、芳基、芳氧基、雜環、經取代之雜環、雜芳基、經取代之雜芳基、硝基、氰基、硫醇、磺醯胺基及其類似物來取代。

"在藥學上可接受的鹽"-藉著傳統方法製備的鹽，並為熟諳此藝者所熟知的。"在藥學上可接受的鹽類"包括無機酸和有機酸的鹼式鹽，包括但不限於氫氯酸、氫溴酸、硫酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、蘋果酸、乙酸、草酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、反丁烯二酸、琥珀酸、順丁烯二酸、水楊酸、苯甲酸、苯基乙酸、杏仁酸及其類似物。當式I-III之化合物包括酸性官能時，像是羧基，此時羧基基團適當的在藥學上可接受之陽離子對是熟諳此藝者已熟知的，並包括鹼金屬、鹼土金屬、銨、四級銨陽離子及其類似物。關於這類化合物的其他實例，在"pharmacologically acceptable salts"中，參見Berge等人, J. Pharm. Sci. 66, 1 (1977)。

## 五、發明說明(24)

如果本發明最後的2,6,9-三經取代之嘌呤化合物含有鹼性基團，此時可製備該組合物的酸加成鹽。以標準方法，在適當的溶劑中，從親代化合物和過量的酸來製備本發明之化合物的酸加成鹽，像是但不限於氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、檸檬酸或甲烷磺酸。氫氯酸鹽之形式的是特別有用的。

如果最後的2,6,9-三經取代之嘌呤化合物含有酸性基團，此時可製備該組合物的陽離子鹽類。通常是以過量的鹼性試劑處理酸性的親代化合物，像是但不限於氫氧化物、碳酸鹽或烷氧化物，含有適當的陽離子，像是但不限於 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{+2}$ 和 $\text{NH}_4^+$ 。某些形成內鹽或兩性離子的化合物，亦是可接受的。

本發明之化合物可在包人類的哺乳動物中，用來抑制細胞增殖。例如，該2,6,9-三經取代之嘌呤可用來治療自體免疫的疾病，例如風濕性關節炎、狼瘡、第I型糖尿病、多發性硬化症、癌症、心血管疾病，像是氣球血管造形術和血管切開術之後的再狹窄、血管修補手術過程之後的再狹窄、宿主對移植物之疾病、痛風、多囊性腎臟病以及其他發病原理涉及異常之細胞增殖的增殖性疾病。特定而言，可使用本發明之組合物來治療癌症，包括含含淋巴贅生物之癌症、結腸癌、乳癌、卵巢癌、胰臟癌、和內皮細胞衍生的癌症。

治療的方法包括以非經腸之方式或口服投予有效量之選定的本發明化合物，最好是分散在藥學載劑中。本發明化

## 五、發明說明（25）

合物在治療上有用的含量，通常將是在從大約0.01到大約100毫克/公斤的範圍內，但將由熟諳此藝者依據投藥的途徑、患者的年齡和狀況迅速地決定。本發明組合物在治療上有用的含量，對急性或慢性病而言，可每天分成一至十次，或更多次來投予。當根據本發明來投予本發明化合物時，預期並沒有無法接受的毒物學作用。

本發明之化合物亦可用來做為抗炎症和抗真菌之製劑。所以，本發明之組合物可用來治療人類、動物之抗炎症和真菌的感染，以及植物的真菌感染。

醫藥組合物包括本發明之化合物，及/或其衍生物，可將其調配成溶液或冷凍乾燥之散劑，以供非經腸投藥使用。可藉著在使用之前加入適當的稀釋劑或其他在藥學上可接受的載劑，來重建散劑。如果使用液體形式，最好將本發明之組合物併入緩衝的等張水溶液中。適當之稀釋劑的實例為正常等張的生理鹽水溶液、在水和緩衝之醋酸鈉或鉍溶液中的標準5%右旋糖。這類液態調配物適合以非經腸之方式投予，但亦可用於口服投藥。

可能想要在包含本發明化合物的醫藥組合物中，加入諸如聚乙烯吡咯烷酮、明膠、羥基纖維素、阿拉伯樹膠、聚乙二醇、甘露糖醇、氯化鈉、檸檬酸鈉或任何其他熟諳此藝者已知的賦形劑之類的賦形劑。另外，亦可將醫藥組合物包膠、形成錠劑，或製備成乳劑或糖漿以供口服投藥。可加入在藥學上可接受的固態或液態載劑，促進或穩定該組合物，或有助於該組合物的製備作用。液態載劑包括但

## 五、發明說明(26)

不限於糖漿、花生油、橄欖油、甘油、生理鹽水、酒精和水。固態載劑包括但不限於澱粉、乳糖、硫酸鈣、二水合物、特法阿巴(teffa alba)、硬脂酸鎂或硬脂酸、滑石、果膠、阿拉伯樹膠、瓊脂或明膠、載劑亦可包括延遲釋放的物質，像是但不限於單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，單獨或與蠟混合。可改變固態載劑的含量，但最好是每個劑量單位在大約20毫克到大約1克之間。

使用傳統的技術來製造藥學劑量，像是但不限於關於錠劑之形式，研磨、混合、成粒作用，並在需要時壓縮；或關硬明膠膠囊之形式，研磨、混合和填裝。在使用液態載劑時，製品將是以糖漿、酏劑、乳劑或含水或不-含水的懸浮液之形式。可直接投予這類液態調配物，或裝入軟明膠膠囊中。

接下來提供實例來解釋本發明。該實例並非企圖以任何方式來限制本發明之範圍，但提供出示如何來製造和使用本發明之化合物。在該實例中，所有的溫度均以攝氏度計。RT代表室溫。

### 實例 1

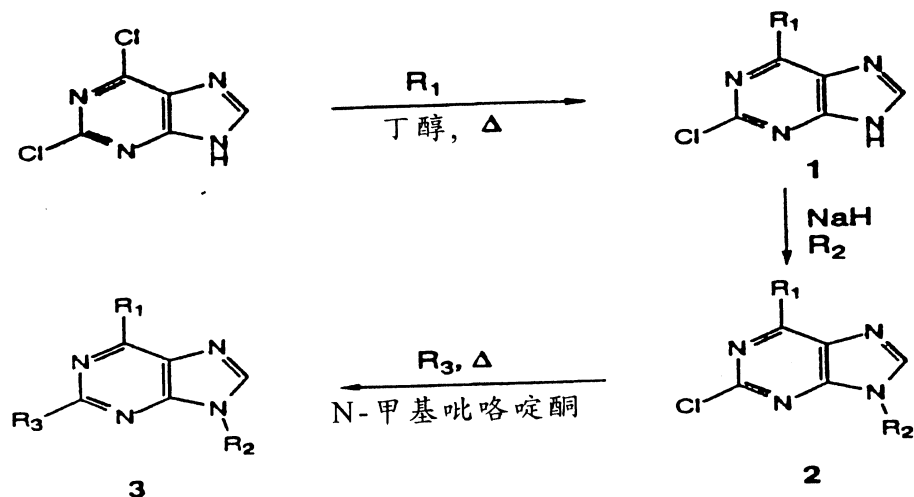
藉著有機化學的傳統方法來製備本發明之化合物。在下文的合成計劃中概述反應順序，為用來合成本發明之化合物的共同方法。將2,6-二氯嘌呤溶解於丁醇中，並加入適當的R<sub>1</sub>胺。在加熱數小時之後，冷卻該反應混合物，並獲得化合物1。在化合物1中加入氫化鈉，接著加入R<sub>2</sub>，並分離化合物2。在化合物2中，加入在帶有N-甲基吡咯啉酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

## 五、發明說明(27)

之溶液中的  $R_3$ 。加熱混合物適當的期間，接著純化，引導出想要的化合物。



根據上文的方法來製備下列的化合物。

#### 製備 2-氯-6-(4-甲氧苄胺基)嘌呤(1)

將 2,6-二氯嘌呤(4.06 克，21.5 毫莫耳)懸浮於正-丁醇 150 毫升)，並加入 4-甲氧基苄胺(3.4 毫升，26 毫莫耳)。該溶液轉變為澄清的，然後在數分鐘後變成雲霧狀。將該溶液加熱至  $120^{\circ}\text{C}$  2 小時，然後冷卻。蒸發正-丁醇，接著將殘餘物懸浮於水和二乙醚的混合物中。加 2N NaOH(1.3 毫升，26 毫莫耳)的溶液，並在過濾之前攪拌該溶液 10 分鐘。以水和小部份的乙醚沖洗經過過濾的沉澱物，然後在真空下脫水。將剩下的等份靜置過夜，並在第二天收集更多的結晶，再以二乙醚沖洗。

#### 製備 2-氯-6-(4-甲氧苄胺基)-9-異丙基嘌呤(2)

將 2-氯-6-(4-甲氧苄胺基)嘌呤懸浮於無水的 DMF(5 毫升)中，並以氫化鈉，60% 分散體(82 毫克，2.06 毫莫耳)處

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 28 )

理。攪拌該懸浮液30分鐘，在這段期間內，它變成澄清的黃/綠色溶液。在5分鐘內加入2-碘丙烷(0.280毫升，1.7當量)，然後攪拌所得的溶液2天。加入水並以醋酸乙酯萃取該溶液。蒸發有機層，得到產物異丙基嘌呤。

製備2-二乙醇胺基-6-(4-甲氧苄胺基)-9-異丙基嘌呤(3)

將嘌呤(1.65克，4.98毫莫耳)溶解於DMSO(12毫升)和二乙醇胺(4毫升)中，然後加熱至140°C 2-3天，然後至160°C 1天。冷卻該溶液，並加入水飽和的乙醇(100毫升)。然後以水(3×50毫升)沖洗該溶液，在蒸發之前得到棕色的油。在矽膠上層析殘餘物，以醋酸乙酯洗脫，接著以在醋酸乙酯中之3%甲醇洗脫，得到產物。<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  CDCl<sub>3</sub>)" 7.29(br s 1H), 7.25(d, 2H), 6.94(br s, 1H), 6.83(d, 2H), 5.43(br s, <2H), 4.63(br s, 2H), 4.53(m, 1H), 3.86(t, 4H), 3.76(m, 7H), 1.47(d, 6H)。

表1確認根據在本實例中陳述之合成方法來製備的本發明化合物。

表1

藉著實例1之方法製備的化合物

| R <sub>1</sub> X | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> |
|------------------|----------------|----------------|
| (4-甲氧苄基)甲胺基      | 3-氰丙基          | C1             |
| (4-甲氧苄基)甲胺基      | 3-氯丙基          | C1             |
| (4-甲氧苄基)甲胺基      | 苄基             | C1             |
| (4-甲氧苄基)甲胺基      | (4-甲羧苄基)甲基     | C1             |
| (4-甲氧苄基)甲胺基      | 2-(N-酞鹽基)乙基    | C1             |

## 五、發明說明 ( 29 )

| $R_1 X$            | $R_2$     | $R_3$ |
|--------------------|-----------|-------|
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基       | 乙醇胺   |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基       | 二乙醇胺  |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 3-甲丁基     | C1    |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 2-甲丁基     | C1    |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 環戊基       | C1    |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | (3-硝苯基)甲基 | C1    |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | (4-硝苯基)甲基 | C1    |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 乙基        | C1    |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 丙基        | C1    |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | (3-甲苯基)甲基 | C1    |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | (4-甲苯基)甲基 | C1    |
| 庚胺基                | H         | C1    |
| N-苄基-N-羥胺基         | H         | C1    |
| 丙胺基                | H         | C1    |
| 正金鋼烷基胺基            | H         | C1    |
| 環丁胺基               | H         | C1    |
| 3-甲氧丙胺基            | H         | C1    |
| 2-甲氧乙胺基            | H         | C1    |
| 環戊胺基               | H         | C1    |
| 1-羥基-2-甲基-2-丙胺基    | H         | C1    |
| (N-1-苄基六氫吡啶基)-4-胺基 | H         | C1    |
| 庚胺基                | 甲基        | C1    |
| N-苄基-N-羥胺基         | 甲基        | C1    |
| 丙胺基                | 甲基        | C1    |
| 正金鋼烷基胺基            | 甲基        | C1    |
| 環丁胺基               | 甲基        | C1    |
| 3-甲氧丙胺基            | 甲基        | C1    |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 30 )

| $R_1X$             | $R_2$ | $R_3$    |
|--------------------|-------|----------|
| 2-甲氧乙胺基            | 甲基    | C1       |
| 環戊胺基               | 甲基    | C1       |
| 1-羥基-2-甲基-2-丙胺基    | 甲基    | C1       |
| (N-1-苄基六氫吡啶基)-4-胺基 | 甲基    | C1       |
| (2,4-二甲氧苯基)甲胺基     | 甲基    | C1       |
| (2-甲氧苯基)甲胺基        | H     | C1       |
| (2-吡啶基)甲胺基         | H     | C1       |
| (3,4-二甲氧苯基)乙胺基     | H     | C1       |
| (3-吡啶基)甲胺基         | H     | C1       |
| (4-吡啶基)甲胺基         | H     | C1       |
| 6-羥基-1-己胺基         | H     | C1       |
| 苯乙胺基               | H     | C1       |
| (2-苯并噻唑基)胺基        | H     | C1       |
| (2,4-二甲氧苯基)甲胺基     | H     | C1       |
| (2-甲氧苯基)甲胺基        | 甲基    | C1       |
| (2-吡啶基)甲胺基         | 甲基    | C1       |
| (3,4-二甲氧苯基)乙胺基     | 甲基    | C1       |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 甲基    | C1       |
| (3-吡啶基)甲胺基         | 異丙基   | 2-胺基乙胺基  |
| (4-吡啶基)甲胺基         | H     | C1       |
| 1-羥基-6-己胺基         | H     | C1       |
| 苯乙胺基               | H     | C1       |
| (2-苯并噻唑基)胺基        | H     | C1       |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | H     | C1       |
| 3-苯基-1-丙胺基         | 異丙基   | 3-羥基吡咯啶基 |
| (2-氫茛基)胺基          | H     | C1       |
| (4-甲氧苯基)乙胺基        | H     | C1       |
| (4-硝苯基)甲胺基         | H     | C1       |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明 ( 31 )

| $R_1X$             | $R_2$ | $R_3$           |
|--------------------|-------|-----------------|
| (2,6-二氟苯基)甲胺基      | H     | C1              |
| 3-苯基-1-丙胺基         | H     | C1              |
| (2-氫茛基)胺基          | 甲基    | C1              |
| (4-甲氧苯基)乙胺基        | 甲基    | C1              |
| (4-硝基)甲胺基          | 甲基    | C1              |
| (2,6-二氟苯基)甲胺基      | 甲基    | C1              |
| 環丙基甲胺基             | 甲基    | C1              |
| 4-(1,2-亞甲二氧基苯基)甲胺基 | H     | C1              |
| (4-胺基磺醯基苯基)甲胺基     | H     | C1              |
| (環己醇)-1-甲胺基        | H     | C1              |
| (2-苯并咪唑基)甲胺基       | H     | C1              |
| 環己基甲胺基             | H     | C1              |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | H     | C1              |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | (2-羥基-1-羥甲基)乙胺基 |
| 環丙基甲胺基             | 異丙基   | 3-胺基-2-羥基丙胺基    |
| 4-(1,2-亞甲二氧基苯基)甲胺基 | 甲基    | C1              |
| (4-胺基磺醯基苯基)甲胺基     | 甲基    | C1              |
| (環己醇)-1-甲胺基        | 甲基    | C1              |
| (2-苯并咪唑基)甲胺基       | 甲基    | C1              |
| 環己基甲胺基             | 甲基    | C1              |
| (3-吡啶基)甲胺基         | 甲基    | C1              |
| (4-吡啶基)甲胺基         | 2-甲丙基 | C1              |
| 6-羥基己胺基            | 環戊    | C1              |
| 苯乙胺基               | 丙基    | C1              |
| (2-苯并噻唑基)胺基        | 乙基    | C1              |
| (3-苯基-1-丙胺基)甲胺基    | 異丙基   | C1              |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 32 )

| $R_1X$        | $R_2$ | $R_3$                   |
|---------------|-------|-------------------------|
| (2-氫茚基)胺基     | 2-甲丙基 | C1                      |
| 2-(4-甲氧苯基)乙胺基 | 環戊基   | C1                      |
| (4-硝苯基)甲胺基    | 丙基    | C1                      |
| (2,6-二氟苯基)甲胺基 | 乙基    | C1                      |
| (4-甲氧苯基)甲胺基   | 異丙基   | C1                      |
| 3-苯基-1-丙胺基    | 異丙基   | 4-羥基六氫吡啶基               |
| (2-氫茚基)胺基     | H     | C1                      |
| 2-(4-甲氧苯基)乙胺基 | H     | C1                      |
| (4-硝苯基)甲胺基    | H     | C1                      |
| (2,6-二氟苯基)甲胺基 | H     | C1                      |
| (4-甲氧苯基)甲胺基   | H     | C1                      |
| (4-甲氧苯基)甲胺基   | 異丙基   | N-(2-氟乙基)-N-苄胺基         |
| 3-苯基-1-丙胺基    | 異丙基   | 1-(R,S)-羥甲基-3-甲丁胺基      |
| (2-氫茚基)胺基     | 異丙基   | C1                      |
| 2-(4-甲氧苯基)乙胺基 | 異丙基   | C1                      |
| (4-硝苯基)甲胺基    | 異丙基   | C1                      |
| (2,6-二氟苯基)甲胺基 | 異丙基   | C1                      |
| (4-甲氧苯基)胺基    | 異丙基   | C1                      |
| (4-甲氧苯基)胺基    | 異丙基   | 六氫吡啶基                   |
| (4-甲氧苯基)胺基    | 異丙基   | 3-羥基六氫吡啶基               |
| 3-苯基-1-丙胺基    | 異丙基   | 1-(S)-羥甲基-2-(4'-咪唑基)乙胺基 |
| (2-氫茚基)胺基     | 異丙基   | 二乙醇胺基                   |
| (4-甲氧苯基)甲胺基   | 異丙基   | 二乙醇胺基                   |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 33 )

| $R_1X$          | $R_2$      | $R_3$         |
|-----------------|------------|---------------|
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | 異丙基        | 2-(S)-羥甲基吡咯啉基 |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | 異丙基        | 二乙醇胺基         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | 苄基         | 嗎啉基           |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | 3-甲丁基      | 二乙醇胺基         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | 2-甲丁基      | 二乙醇胺基         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | 環戊基        | 二乙醇胺基         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | (3-硝苯基)甲胺基 | 二乙醇胺基         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | (4-硝苯基)甲胺基 | 二乙醇胺基         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | 乙基         | 二乙醇胺基         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | 丙基         | 二乙醇胺基         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | (3-甲苯基)甲胺基 | 二乙醇胺基         |
| 庚胺基             | (4-甲苯基)甲胺基 | 二乙醇胺基         |
| N-苄基-N-羥胺基      | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| 丙胺基             | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| 正金鋼烷基胺基         | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| 環丁胺基            | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| 3-甲氧丙胺基         | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| 2-甲氧乙胺基         | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| 環戊胺基            | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| 1-羥基-2-甲基-2-丙胺基 | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| 4-(1-苄基六氫吡啶基)胺基 | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基     | 甲基         | 二乙醇胺基         |
| (4-甲苯基)甲胺基      | 異丙基        | 二乙醇胺基         |
| (2,4-二甲氧苯基)甲胺基  | 異丙基        | 3-羥基吡咯啉基      |
| (2-甲氧苯基)甲胺基     | 甲基         | 2-(3'-吡啶基)乙胺基 |
| (2-吡啶基)甲胺基      | 甲基         | 二乙醇胺基         |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 34 )

| $R_1X$             | $R_2$ | $R_3$ |
|--------------------|-------|-------|
| 2-(3,4-二甲氧苯基)乙胺基   | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (3-吡啶基)甲胺基         | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (4-吡啶基)甲胺基         | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| 6-羥基-1-己胺基         | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| 苯乙胺基               | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (2-苯并噻唑基)胺基        | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| 3-苯基-1-丙胺基         | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (2-氫茚基)胺基          | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| 2-(4-甲氧苯基)乙胺基      | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (4-硝苯基)甲胺基         | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (2,6-二氟苯基)甲胺基      | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| 環丙基甲胺基             | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| 4-(1,2-亞甲二氧基苯基)甲胺基 | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (4-胺基磺醯苯基)甲胺基      | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (環己醇)-1-甲胺基        | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (2-苯并咪唑基)甲胺基       | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| 環己基甲胺基             | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (3-吡啶基)甲胺基         | 甲基    | 二乙醇胺基 |
| (4-吡啶基)甲胺基         | 2-甲丙基 | 二乙醇胺基 |
| 6-羥基-1-己胺基         | 環戊基   | 二乙醇胺基 |
| 2-苯乙胺基             | 丙基    | 二乙醇胺基 |
| (2-苯并噻唑基)胺基        | 乙基    | 二乙醇胺基 |
| 3-苯基-1-丙胺基         | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| (2-氫茚基)胺基          | 2-甲丙基 | 二乙醇胺基 |
| 2-(4-甲氧苯基)乙胺基      | 環戊基   | 二乙醇胺基 |
| (4-硝苯基)甲胺基         | 丙基    | 二乙醇胺基 |
| (2,6-二氟苯基)甲胺基      | 乙基    | 二乙醇胺基 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 35 )

| $R_1X$             | $R_2$ | $R_3$                          |
|--------------------|-------|--------------------------------|
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 二乙醇胺基                          |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 1-羥甲基環戊胺基                      |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 2-(R,S)-羥甲基六氫吡啶基               |
| 環丙基甲胺基             | 異丙基   | 2,3-二羥基-1-丙胺基                  |
| 4-(1,2-亞甲二氧基苯基)甲胺基 | 異丙基   | C1                             |
| (4-胺基磺醯苯基)甲胺基      | 異丙基   | C1                             |
| (環己醇)-1-甲胺基        | 異丙基   | C1                             |
| (2-苯并咪唑基)胺基        | 異丙基   | C1                             |
| 環己基甲胺基             | 異丙基   | C1                             |
| 3-苯基-1-丙胺基         | 異丙基   | C1                             |
| 環丙基甲胺基             | 環戊基   | C1                             |
| 4-(1,2-亞甲二氧基苯基)甲胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基                          |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 二乙醇胺基                          |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 二異丙胺基                          |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | (反-2-羥基環己基)胺基                  |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 2(R)-(1-羥基-3-苯基)丙胺基            |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 5-(S)-(2,2-二甲基-4(S)-苯基二氧戊環基)胺基 |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 3-(N-1-咪唑基)丙胺基                 |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 4-羥基-4-苯基六氫吡啶基                 |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | (2-苄硫基-1-羥甲基)乙胺基               |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | N-甲基-N-(2-羥基-2-(3,4-二羥苯基)乙基)胺基 |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 二烯丙基胺基                         |
| (4-甲氧苯基)甲胺基        | 異丙基   | 六氫吡啶基                          |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

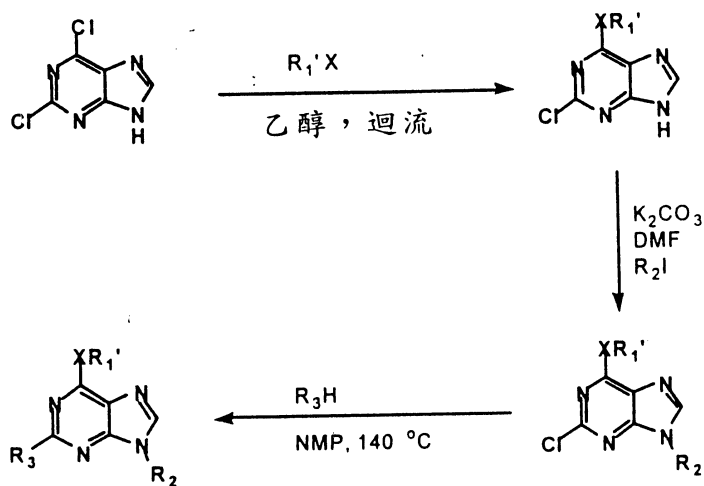
線

## 五、發明說明 ( 36 )

| $R_1X$      | $R_2$ | $R_3$                             |
|-------------|-------|-----------------------------------|
| (4-甲氧苯基)甲胺基 | 異丙基   | (+/-)N-甲基-N-(2-羥基-2-苯乙基)胺基        |
| (4-甲氧苯基)甲胺基 | 異丙基   | (S)-(+)-2-(苯胺甲基)吡咯啉基              |
| (4-甲氧苯基)甲胺基 | 異丙基   | (+/-)N-(2-丙烯基)-N-2-(4-羥基-2-甲戊基)胺基 |
| (4-甲氧苯基)甲胺基 | 異丙基   | N-(2-羥乙基)-N-(3-羥丙基)胺基             |
| (4-甲氧苯基)甲胺基 | 異丙基   | 二-N-1-(2-羥基-2-甲戊基)胺基              |
| (4-甲氧苯基)甲胺基 | 異丙基   | 二-N-1-(3-羥丁基)胺基                   |

## 實例 2

本實施描述根據下列的共同合成計劃，來製備本發明化物的方法：



製備 {2-氯嘌呤-6-基}[(4-氯苯基)甲基]胺：

將 12.7 毫升 (0.0873 毫莫耳) 的三乙胺和 10.62 毫升 (0.0873 毫莫耳) 的 4-氯苄胺加至在 250 毫升無水乙醇中之 15 克 (0.0794 毫莫耳) 2,6-二氯嘌呤的懸浮液中。在 80°C 下迴流該混

## 五、發明說明(37)

合物16小時(觀察到乳脂狀白色沉澱物的形成)。冷卻該反應混合物，並藉著過濾移出沉澱的產物。以乙醇(350毫升)沖洗該沉澱物，並在高度真空中脫水24小時。藉著<sup>1</sup>H-NMR定出產物的特徵。

製備{2-氯-9-(甲乙基)嘌呤-6-基}[(4-氯苯基)甲基]胺：

將5.64克(0.041莫耳)無水的碳酸鉀和3.41毫升(0.035莫耳的2-碘丙烷)加至在41毫升無水DMF中之6克(0.020莫耳)2-氯-6-(4-氯苯基)甲胺基嘌呤的懸浮液中，並在室溫下攪拌16小時。在該混合物中加入500毫升的水，並攪拌1小時。過濾沉澱物，以水(350毫升)沖洗，並在50°C的真空中烘箱中脫水16小時。獲得白色固體狀之產物，並藉著<sup>1</sup>H-NMR定出其特徵。

製備{2-[(2-胺乙基)胺基]-9-(甲乙基)嘌呤-6-基}[(4-氯苯基)甲基]胺：

將4.68毫升(0.70莫耳)2-胺基乙胺加至13毫升無水1-甲基-2-吡咯啉酮中之3.36克(0.01莫耳){2-氯-9-(甲乙基)嘌呤-6-基}[(4-氯苯基)甲基]胺的溶液中，並將該混合物加熱至140°C 24小時。使該化合物在矽膠上接受可變梯度的層析，利用二氯甲烷/甲醇混合物，並產生1-甲基-2-吡咯啉酮。將該混合物溶解於二氯甲烷中，並以水(520毫升)萃取。將有機層覆以無水的硫酸鈉脫水，並蒸發成灰白色的固體。藉著<sup>1</sup>H-NMR定出產物的特徵，並藉著RP-HPLC(YMC C-18管柱；50×4.4毫米；S-5 120埃0.1% THF-水/0.1% TFA-乙腈)檢查純度。

## 五、發明說明 ( 38 )

下文的表 2，確認根據在本實例中陳述之共同合成方法來製備的本發明化合物。在表 2 中，MS=質譜，且 MH+=親代分子離加一個氫原子的質量。

表 2

藉著實例 2 之方法製備的化合物

| R <sub>1</sub> X | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>           | MS(MH+) |
|------------------|----------------|--------------------------|---------|
| (4-甲苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基乙胺基                  | 340     |
| (2,4-二氯苯基)甲胺基    | 異丙基            | 二乙醇胺基                    | 439     |
| (2,4-二氯苯基)甲胺基    | 異丙基            | 2-胺基乙胺基                  | 394     |
| (3-甲苯基)甲胺基       | 異丙基            | 二乙醇胺基                    | 385     |
| (3-甲苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基乙胺基                  | 340     |
| (3-甲苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-(N2-二甲胺基)-N1-苄乙胺基      | 458     |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-胺基乙胺基                  | 394     |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基            | 1-羥甲基-2-甲基丙胺基            | 437     |
| (3,5-雙-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 二乙醇胺基                    | 507     |
| (3,5-雙-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-胺基乙胺基                  | 462     |
| (3,5-雙-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 1-羥甲基-2-甲基丙胺基            | 505     |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 1-羥甲基乙胺基                 | 375     |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基            | 1-羥甲基乙胺基                 | 409     |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 1-羥甲基乙胺基                 | 443     |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-羥基乙胺基                  | 361     |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-羥基乙胺基                  | 395     |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-羥基乙胺基                  | 429     |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | (1R,2S)-2-羥基-1-甲基-2-苄乙胺基 | 451     |
| (2-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 二乙醇胺基                    | 450     |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 39 )

| R <sub>1</sub> X | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | MS(MH <sup>+</sup> ) |
|------------------|----------------|----------------|----------------------|
| (2,5-二氟苯基)甲胺基    | 異丙基            | 二乙醇胺基          | 407                  |
| (1-萘基)甲胺基        | 異丙基            | 二乙醇胺基          | 421                  |
| (2-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基乙胺基        | 360                  |
| (2,5-二氟苯基)甲胺基    | 異丙基            | 2-胺基乙胺基        | 362                  |
| (1-萘基)甲胺基        | 異丙基            | 2-胺基乙胺基        | 376                  |
| (2-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 1-羥甲基-2-甲基乙胺基  | 403                  |
| (2,5-二氟苯基)甲胺基    | 異丙基            | 1-羥甲基-2-甲基乙胺基  | 405                  |
| (1-萘基)甲胺基        | 異丙基            | 1-羥甲基-2-甲基乙胺基  | 419                  |
| (3-甲苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 354                  |
| (2-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 374                  |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 374                  |
| (2,5-二氟苯基)甲胺基    | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 376                  |
| (1-萘基)甲胺基        | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 390                  |
| (2-氯-5-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 二乙醇胺基          | 473                  |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 1-羥甲基-2-甲基丙胺基  | 403                  |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基            | 1-羥甲基-2-甲基丙胺基  | 437                  |
| (3-甲苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 384                  |
| (2-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 404                  |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 404                  |
| (2,5-二氟苯基)甲胺基    | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 406                  |
| (1-萘基)甲胺基        | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 420                  |
| (3,5-雙-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 506                  |
| (4-異丙基苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 412                  |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 438                  |
| (4-甲苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 384                  |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 472                  |
| (2-氯-5-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 472                  |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 40 )

| R <sub>1</sub> X  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | MS(MH+) |
|-------------------|----------------|-----------------|---------|
| (3,5-二氟苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基  | 438     |
| (1R)-(4-甲苯基)乙胺基   | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基  | 398     |
| (1R)-(2-萘基)乙胺基    | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基  | 434     |
| (2,4-二氯-6-甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基  | 452     |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基      | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基  | 438     |
| (3-甲苯基)甲胺基        | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 380     |
| (2-氯苯基)甲胺基        | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 400     |
| (3-氯苯基)甲胺基        | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 400     |
| (2,5-二氟苯基)甲胺基     | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 402     |
| (1-萘基)甲胺基         | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 416     |
| (3,5-雙-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 502     |
| (4-異丙基苯基)甲胺基      | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 408     |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基      | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 434     |
| (4-甲苯基)甲胺基        | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 380     |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 468     |
| (2-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 468     |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 434     |
| (1R)-(4-甲苯基)乙胺基   | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 394     |
| (1R)-(2-萘基)乙胺基    | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 430     |
| (2,4-二氯-6-甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 448     |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基      | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基      | 434     |
| (3-甲苯基)甲胺基        | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 355     |
| (2-氯苯基)甲胺基        | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 375     |
| (2,5-二氟苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 377     |
| (1-萘基)甲胺基         | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 391     |
| (3,5-雙-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 477     |
| (4-異丙基苯基)甲胺基      | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 383     |
| (4-甲苯基)甲胺基        | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 355     |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明(41)

| R <sub>1</sub> X  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | MS(MH <sup>+</sup> ) |
|-------------------|----------------|-----------------|----------------------|
| (2-氯-5-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 443                  |
| (5-氯-2-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 427                  |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 409                  |
| [R]-1-(4-甲苯基)乙胺基  | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 369                  |
| [R]-1-(2-萘基)乙胺基   | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 405                  |
| (2,4-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 409                  |
| (2,4-二氯-6-甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 423                  |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基      | 異丙基            | 2-羥基-1-(S)-甲乙胺基 | 409                  |
| (3-甲苯基)甲胺基        | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 341                  |
| (2-氯苯基)甲胺基        | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 361                  |
| (2,5-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 363                  |
| (1-萘基)甲胺基         | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 377                  |
| (3,5-雙三甲苯基)甲胺基    | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 463                  |
| (4-異丙基苯基)甲胺基      | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 369                  |
| (4-甲苯基)甲胺基        | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 341                  |
| (2-氯-5-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 429                  |
| (5-氯-2-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 413                  |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 395                  |
| (1R)-(4-甲苯基)乙胺基   | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 355                  |
| (1R)-(2-萘基)乙胺基    | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 391                  |
| (2,4-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 395                  |
| (2,4-二氯-6-甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 409                  |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基      | 異丙基            | 2-羥基乙胺基         | 395                  |
| (3-甲苯基)甲胺基        | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基        | 369                  |
| (2-氯苯基)甲胺基        | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基        | 389                  |
| (3-氯苯基)甲胺基        | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基        | 389                  |
| (2,5-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基        | 391                  |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 42 )

| R <sub>1</sub> X  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | MS(MH+) |
|-------------------|----------------|----------------|---------|
| (1-萘基)甲胺基         | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 405     |
| (3,5-雙-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 491     |
| (4-異丙基苯基)甲胺基      | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 397     |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基      | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 423     |
| (4-甲苯基)甲胺基        | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 369     |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 457     |
| (2-氟-5-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 457     |
| (5-氯-2-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 441     |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 423     |
| (1R)-(4-甲苯基)乙胺基   | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 383     |
| (1R)-(2-萘基)乙胺基    | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 419     |
| (2,4-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 423     |
| (2,4-二氯-6-甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 437     |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基      | 異丙基            | 1-羥甲基丙胺基       | 423     |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-(2-羥基乙胺基)乙胺基 | 438     |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | (2S)-吡咯甲胺基     | 434     |
| (4-氯苯基)甲胺基        | 異丙基            | 2-胺基環己胺基       | 414     |
| (4-氯苯基)甲胺基        | 異丙基            | 3-胺基環己胺基       | 414     |
| (3-氟-6-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 二乙醇胺基          | 457     |
| (2-氟-5-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 2-胺基乙胺基        | 428     |
| (3,5-雙-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 476     |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基      | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 408     |
| (4-甲苯基)甲胺基        | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 354     |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 442     |
| (2-氟-5-三氟甲苯基)甲胺基  | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 442     |
| [R]-1-(4-甲苯基)乙胺基  | 異丙基            | 2-胺基乙胺基        | 354     |
| [R]-1-(2-萘基)乙胺基   | 異丙基            | 2-胺基乙胺基        | 390     |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

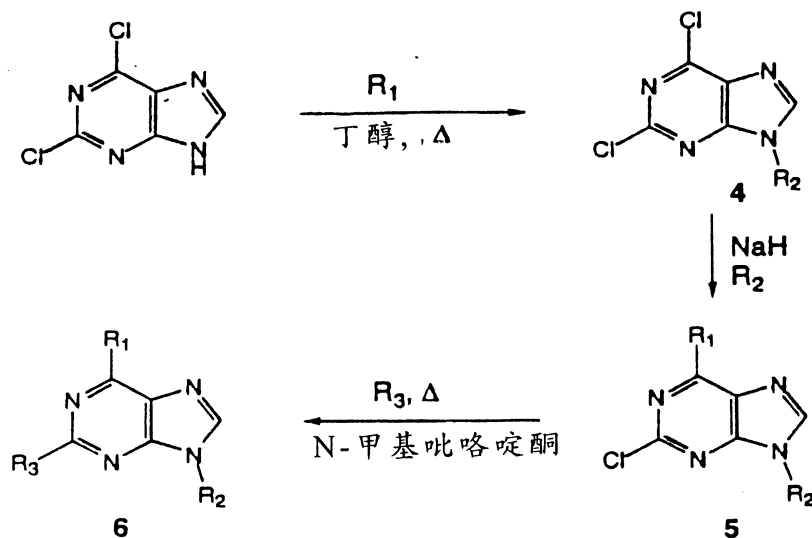
## 五、發明說明 ( 43 )

| R <sub>1</sub> X | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | MS(MH <sup>+</sup> ) |
|------------------|----------------|----------------|----------------------|
| (2-氟-5-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 1-羥甲基-2-甲基丙胺基  | 471                  |
| (3-氟-6-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 1-羥甲基-2-甲基丙胺基  | 455                  |
| [R]-1-(4-甲苯基)乙胺基 | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 368                  |
| [R]-1-(2-萘基)乙胺基  | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 404                  |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-胺基丙胺基        | 408                  |
| (3-甲苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 368                  |
| (2-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 388                  |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 388                  |
| (2,5-二氟苯基)甲胺基    | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 390                  |
| (1-萘基)甲胺基        | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 404                  |
| (3,5-雙-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 490                  |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 422                  |
| (4-甲苯基)甲胺基       | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 368                  |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 456                  |
| (2-氯-5-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 456                  |
| (3-氟-6-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 440                  |
| [R]-1-(4-甲苯基)乙胺基 | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 382                  |
| [R]-1-(2-萘基)乙胺基  | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 418                  |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基丙胺基   | 422                  |

## 實例 3

本實施描述製備本發明化合物的方法。在本實例中揭示的合成方法僅稍微修改在實例 1 中揭示的方法。

## 五、發明說明(44)



根據上文的方來製備下列的化合物。

#### 製備 2,6-二氯-9-異丙基嘌呤(4)

在室溫下將 0.16 克(1.1 當量)的 50% 氫化鈉 / 油散劑，加至在 5 毫升 DMF 中之 0.67 克 2,6-二氯嘌呤的溶液中。當停止放出氫時，在該陰離子溶液中加入過量很多(2 毫升)的異丙基碘。在周圍溫度下攪拌該反應溶液三天。以 30 毫升水使該反應中止，並以醋酸乙酯(350 毫升)萃取。混合有機萃取物，並以 350 毫升的水反沖洗，接著以 20 毫升鹽水沖洗。將醋酸乙酯溶液覆以無水的硫酸鈉脫水並蒸發之。使該化合物在矽膠上接受可變梯度的閃爍層析法，利用己烷 / 醋酸乙酯混合物，並產生 N-9 產物和 N-7 異構物。

#### 製備 2-氯-6-苯胺基-9-異丙基嘌呤(5)

將 2,6-二氯-9-異丙基嘌呤(0.019 克，0.081 毫莫耳)溶解於丁醇(0.5 毫升)中，並加入苯胺(0.044 毫升，0.244 毫莫耳)。將該反應混合物加熱至  $120^{\circ}\text{C}$  10 小時，冷卻，以 EtOAc 稀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 45 )

釋，並以水沖洗3次。將該混合物覆以 $\text{MgSO}_4$ 脫水，並濃縮成灰白色固的固體。

製備2-二乙醇胺基-6-(4-苯基苯胺基)-9-異丙基嘌呤(6)

在將在1毫升正-辛醇中之67毫克的2,6-二氯-N-9-異丙基嘌呤和100毫克4-苯基苯胺的溶液，加熱至 $80^\circ\text{C}$  24小時。在真空中移除正-辛醇，然後以1毫升在DMSO中之40%二乙醇胺置換。將該溶液加熱至 $130^\circ\text{C}$  48小時。將該反應冷卻至周圍溫度，然後以10毫升水稀釋，接著以醋酸乙酯( $3 \times 30$ 毫升)萃取。混合有機萃取物，並以 $3 \times 20$ 毫升水反沖洗，接著以10毫升鹽水沖洗。將醋酸乙酯溶液覆以無水的硫酸鈉脫水，並過濾之，再蒸發溶劑。從THF-乙醚溶液中結晶出65毫克的粗產物。

下文的表3，確認根據在本實施例中陳述之共同合成方法來製備的本發明化合物。

表3

藉著實例3之方法製備的化合物

| $\text{R}_1\text{X}$ | $\text{R}_2$ | $\text{R}_3$ |
|----------------------|--------------|--------------|
| (8-喹啉基)胺基            | 異丙基          | C1           |
| (6-喹啉基)胺基            | 異丙基          | C1           |
| (3-喹啉基)胺基            | 異丙基          | C1           |
| 苯胺基                  | 異丙基          | C1           |
| 3,5-二硝基苯胺基           | 異丙基          | C1           |
| 4-丁基苯胺基              | 異丙基          | C1           |
| (8-喹啉基)胺基            | 異丙基          | 二乙醇胺基        |
| (6-喹啉基)胺基            | 異丙基          | 二乙醇胺基        |

## 五、發明說明(46)

| $R_1X$              | $R_2$ | $R_3$ |
|---------------------|-------|-------|
| (3-噻啉基)胺基           | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 苯胺基                 | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3,5-二硝基苯胺基          | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-丁基苯胺基             | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| (6-乙氧基-2-苯并噻唑基)胺基   | 異丙基   | C1    |
| 4-嗎啉基-2-甲胺基         | 異丙基   | C1    |
| (4-胺基磺醯苯基)甲胺基       | 異丙基   | C1    |
| 4-溴苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3,4-二氯苯胺基           | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-(2-(1-甲基)吡咯啉基)乙胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3-溴苯胺基              | 異丙基   | C1    |
| 4-甲氧基苯胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-碘苯胺基              | 異丙基   | C1    |
| 3-碘苯胺基              | 異丙基   | C1    |
| 3-甲氧基苯胺基            | 異丙基   | C1    |
| 2-(1-六氫吡啶基)乙胺基      | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-(1-吡咯啉基)乙胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| (1-氫茛基)乙胺基          | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-(6-乙氧基苯并噻唑基)胺基    | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-嗎啉基-2-甲胺基         | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| (4-胺基磺醯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-溴苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3,4-二氯苯胺基           | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-(2-(1-甲基)吡咯啉基)乙胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3-溴苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-甲氧基苯胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-碘苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明(47)

| $R_1X$              | $R_2$ | $R_3$ |
|---------------------|-------|-------|
| 3-碘苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3-甲氧基苯胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-(1-六氫吡啶基)乙胺基      | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-(1-吡咯啶基)乙胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| (1-氫茛基)胺基           | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3-碘苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3-苯氧基苯胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-碘苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-苯氧基苯胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3-苯氧基苯胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-萸胺基               | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 1-萸胺基               | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-蔥胺基               | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 1-蔥胺基               | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-(6-乙氧基苯并噻唑基)胺基    | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| (1-氫茛基)胺基           | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-(6-乙氧基苯并噻唑基)胺基    | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-嗎啉基-2-甲胺基         | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| (4-胺基磺醯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-溴苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3,4-二氯苯胺基           | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 2-(2-(1-甲基)吡咯啶基)乙胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3-溴苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-甲氧基苯胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-碘苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3-碘苯胺基              | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3-甲氧基苯胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明 ( 48 )

| $R_1X$           | $R_2$ | $R_3$             |
|------------------|-------|-------------------|
| 2-(1-六氫吡啶基)乙胺基   | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 2-(1-吡咯啶基)乙胺基    | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| (1-氫茛基) 胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 3-碘苯胺基           | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 3-苯氧基苯胺基         | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 4-碘苯胺基           | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 4-苯氧基苯胺基         | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 3-苯氧基苯胺基         | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 2-萸胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 1-萸胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 2-蔥胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 1-蔥胺基            | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 2-(6-乙氧基苯并噻唑基)胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| (2-聯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| (4-聯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 2-萘基甲胺基          | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| 1-萘基甲胺基          | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| (4-氟苯基)甲胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| (4-氟苯基)甲胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| (4-甲氧苯基)甲胺基      | 異丙基   | 5-胺基戊胺基           |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基   | 二乙醇胺基             |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丁基   | 二乙醇胺基             |
| (4-氟苯基)甲胺基       | 異丙基   | (S)-2-胺基-3-苯基丙胺基  |
| (4-氟苯基)甲胺基       | 異丙基   | 2-胺基乙胺基           |
| (4-氟苯基)甲胺基       | 異丙基   | (D)-1-羥甲基-2-甲基丙胺基 |
| (4-氟苯基)甲胺基       | 異丙基   | (L)-1-羥甲基-2-甲基丙胺基 |
| (4-氟苯基)甲胺基       | 異丙基   | (D)-1-羥甲基-2-甲基丙胺基 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

## 五、發明說明(49)

| $R_1X$        | $R_2$    | $R_3$                       |
|---------------|----------|-----------------------------|
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | (L)-1-羥甲基-2-甲基丙胺基           |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 2-羥基-2-苯基乙胺基                |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 2-胺基-N1-(2-羥乙基)乙胺基          |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 2-胺基-N2-(2-羥乙基)乙胺基          |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | (S)-2-胺基-1-羧醯胺基乙胺基          |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 2-胺基-N2-(2-羥乙基)-N1-(羥乙基)乙胺基 |
| (4-磺醯胺基苯基)甲胺基 | 異丙基      | 2-胺基乙胺基                     |
| (4-氟苯基)甲胺基    | 2-氧-3-丁基 | 二乙醇胺基                       |
| (4-氟苯基)甲胺基    | 2-氧-3-丁基 | 2-胺基乙胺基                     |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 2-氧-3-丁基 | 二乙醇胺基                       |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 2-氧-3-丁基 | 2-胺基乙胺基                     |
| (4-甲苯基)甲胺基    | 異丙基      | 1-羥甲基-2-甲基丙胺基               |
| (3-甲苯基)甲胺基    | 異丙基      | 1-羥甲基-2-甲基丙胺基               |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 2-(N2-二甲胺基)-N1-苄乙胺基         |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 1-羧醯胺基-2-甲基丙胺基              |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 2-胺基乙胺基                     |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 3-胺基乙胺基                     |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 5-胺基乙胺基                     |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 2-胺基-2-甲基乙胺基                |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | (S)-(+)-1-(羥甲基)丙胺基          |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | (R)-(-)-1-(羥甲基)丙胺基          |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | (S)-(+)-1-(羥甲基)乙胺基          |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | (R)-(-)-1-(羥甲基)乙胺基          |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | (S)-(+)-2-羥基丙胺基             |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | (R)-(-)-2-羥基丙胺基             |
| (4-氯苯基)甲胺基    | 異丙基      | 2-胺基丙胺基                     |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

## 五、發明說明 ( 50 )

| $R_1 X$          | $R_2$ | $R_3$                |
|------------------|-------|----------------------|
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基                |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 2-胺基丙胺基              |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基   | 二乙醇胺基                |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基   | 2-胺基乙胺基              |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基                |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基   | 2-胺基乙胺基              |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基    | 異丙基   | 二乙醇胺基                |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基    | 異丙基   | 2-胺基乙胺基              |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基   | 2-(N2-二甲胺基)-N1-苄基乙胺基 |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 二乙醇胺基                |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 2-胺基乙胺基              |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基   | 二乙醇胺基                |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基   | 2-胺基乙胺基              |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基                |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基   | 2-胺基乙胺基              |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基    | 異丙基   | 二乙醇胺基                |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基    | 異丙基   | 2-胺基乙胺基              |
| (2-三氟甲苯基)甲胺基     | 異丙基   | 2-(N2-二甲胺基)-N1-苄基乙胺基 |
| (3-氯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 2-(N2-二甲胺基)-N1-苄基乙胺基 |
| (3,5-二氯苯基)甲胺基    | 異丙基   | 2-(N2-二甲胺基)-N1-苄基乙胺基 |
| (4-氯-3-三氟甲苯基)甲胺基 | 異丙基   | 2-(N2-二甲胺基)-N1-苄基乙胺基 |
| (4-氯苯基)甲胺基       | 異丙基   | 2-胺基-2-甲基丙胺基         |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

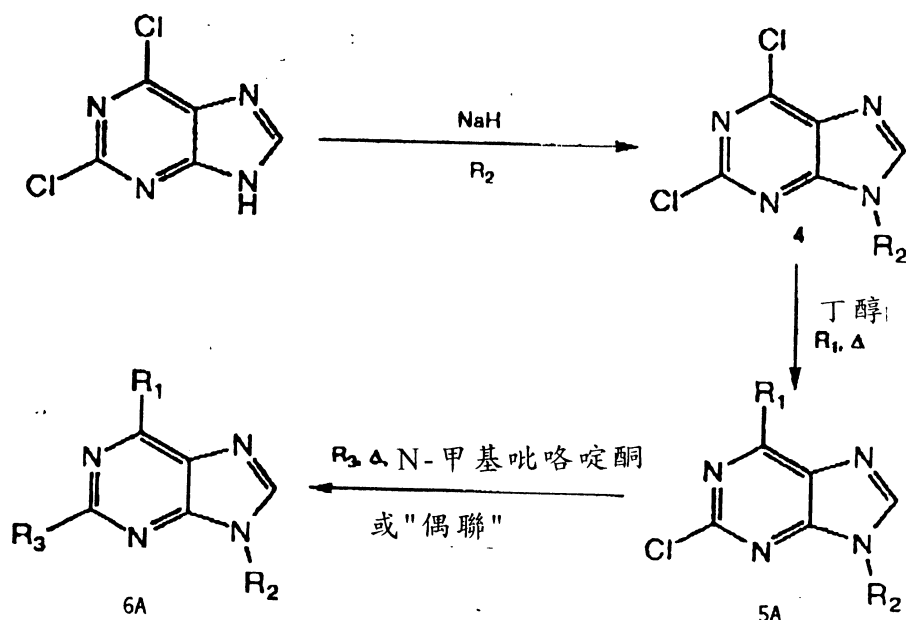
線

## 五、發明說明 ( 51 )

| $R_1X$     | $R_2$ | $R_3$            |
|------------|-------|------------------|
| (4-氟苯基)甲胺基 | 異丙基   | (S)-(2-四氫呋喃基)甲胺基 |
| (4-氟苯基)甲胺基 | 異丙基   | (R)-(2-四氫呋喃基)甲胺基 |
| (4-甲苯基)甲胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基            |
| (4-氟苯基)甲胺基 | 異丙基   | 2-羥基-1-甲基乙胺基     |
| (4-氟苯基)甲胺基 | 異丙基   | (S)-2-羥基-2-甲基乙胺基 |
| (4-氟苯基)甲胺基 | 異丙基   | (R)-2-羥基-2-甲基乙胺基 |
| (4-氟苯基)甲胺基 | 異丙基   | 1-羥甲基丙胺基         |
| (4-氟苯基)甲胺基 | 異丙基   | 2-胺基-2-甲基丙胺基     |

## 實例 4

本實例描述製備本發明化合物的方法。在本實例中揭示的合成方法僅稍微修改在實例 1 中揭示的方法。



## 五、發明說明 ( 52 )

根據上文的方法來製備下列的化合物。

### 製備 2,6-二氯-9-異丙基嘌呤(4)

在室溫下將 2,6-二氯嘌呤(5.00 克, 26.46 毫莫耳)懸浮於 55 毫升無水的 DMF 中, 並分批加入氫化鈉, 60% 分散體(1.27 克, 31.75 毫莫耳)來處理之。在攪拌 1 小時之後, 加入 2-碘丙烷(4.5 毫升, 44.98 毫莫耳), 並攪拌該反應 2 天。將該反應倒入二乙醚中, 並以飽和的碳酸氫鈉溶液沖洗一次, 並用水沖洗一次。將該混合物覆以無水的硫酸鈉脫水, 並在真空中濃縮。在矽膠上層析濃縮物, 以在二氯甲烷中之 10% 丙酮溶液洗脫, 得到白色固體狀之想要的 N-9 烷基化作用產物。

### 製備 2-氯-6-(4-甲巰基)苯胺基-4-異丙基嘌呤(5A)

將製備 2,6-二氯-9-異丙基嘌呤(0.15 克, 0.649 毫莫耳)溶解於正-丁醇(4 毫升), 並加入 4-(甲巰基)苯胺(0.089 毫升, 0.714 毫莫耳)和三乙胺(0.20 毫升, 1.43 毫莫耳)。將該反應混合物加熱至 80°C 過夜。以醋酸乙酯稀釋已經冷卻的反應, 並在以無水的硫酸鈉脫水之前, 以 1 x 1M HCl、1x 飽和的碳酸氫鈉, 和 1x 鹽水沖洗, 並在真空中濃縮。在矽膠上層析殘餘物, 並以在二氯甲烷中的 2% 甲醇洗脫, 得到白色固體狀的想要產物。

### 製備 2-二乙醇胺-6-(4-甲巰基)苯胺基-9-異丙基嘌呤(6A)

將嘌呤(0.18 克, 539 毫莫耳)溶解於 N-甲基吡咯啉酮(3 毫升)和二乙醇胺(1 毫升)中, 然後加熱至 120°C 過夜。將已經冷卻的反應倒入二乙醚中, 並在覆以無水的硫酸鈉脫水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

## 五、發明說明 ( 53 )

之前，以水沖洗三次，並在真空中濃縮。在矽膠上層析殘餘物，以在二氯甲烷中之5%甲醇洗脫，得到灰白色固體狀的想要產物。<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 8.08(s, 1H), 7.58(d, 2H), 7.47(s, 1H), 7.18(d, 2H), 4.95(br s, <2H), 4.52(m, 1H), 3.94(m, 4H), 3.83(m, 4H), 2.43(s, 3H), 1.47(d, 6H)。

### 製備4-(2-噻吩基)苺腈

有一些R<sub>1</sub>'基團必須在與2,6-二氯-9-異丙基嘌呤反應之前先合成。可經由各種偶聯方法，以及其他熟諳有機合成之技藝者已知的合成程序，來合成這些基團。

在壓力管中加入4-溴苺腈(0.20克，1.10毫莫耳)、四價(三苯腈)鈹(0)(0.127克，0.1當量)和2-噻吩硼酸(0.211克，1.65毫莫耳)。在真空中沖刷該反應，並以無水的氮沖洗三次。在沖洗之後，在該管中加入乙二醇二甲醇(5.5毫升)和碳酸鈉的水溶液(2.53毫升，1M)。然後密封該管，並加熱至80°C過夜。以二乙醚稀釋已經冷卻的反應，並在覆以硫酸鈉脫水之前，以水沖洗兩次，並在真空中濃縮。在矽膠上層析殘餘物，以在己烷中之10%醋酸乙酯洗脫，得到白色固體狀的想要產物。

### 製備4-(2-噻吩基)苺胺

在逐滴加入氫化鋁鋰(0.46毫升，0.464毫莫耳，1M在THF中)之前，將4-(2-噻吩基)苺腈(0.086克，0.464毫莫耳)溶解於無水的四氫呋喃(1.6毫升)中。容許在室溫下攪拌該反應過夜。TLC(在二氯甲烷中的5%甲醇)仍顯示殘留起始物質。加入額外1當量的LAH。在另一小時之後，藉著使用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

## 五、發明說明(54)

在該反應中連續加入水(17.46微升)、氫氧化鈉水溶液(17.46微升, 15%溶液)和水(52.37微升)的Fieser and Fieser法, 使該反應中止。然後以二乙醚和水稀釋該反應, 並在覆以硫酸鈉脫水之前, 以二乙醚萃取兩次, 並在真空中濃縮。殘餘物為粗製的, 不需任何進一步的純化。

下文的表4確認根據在本實例中陳述之共同合成方法來製備的本發明化合物。

表4

藉著實例4之方法製備的化合物

| $R'_1-X$   | $R_2$    | $R_3$ |
|------------|----------|-------|
| C1         | Me       | C1    |
| 乙醇胺基       | Me       | 乙醇胺基  |
| 環丙基甲胺基     | 異丙基      | C1    |
| 環丙基甲胺基     | 異丙基      | 二乙醇胺基 |
| 3,5-二硝基苯胺基 | 異丙基      | C1    |
| 3-苯氧基苯胺基   | 異丙基      | C1    |
| 4-碘苯胺基     | 異丙基      | C1    |
| 3-胺基喹啉基    | 異丙基      | C1    |
| 3,5-二硝基苯胺基 | 異丙基      | 二乙醇胺基 |
| C1         | 環氧甲基     | C1    |
| 4-甲氧基苄胺基   | 2,3-二羥丙基 | 二乙醇胺基 |
| 4-苯基苄胺基    | 異丙基      | 二乙醇胺基 |
| 4-苯基苄胺基    | 異丙基      | C1    |
| 2-萘基甲胺基    | 異丙基      | C1    |
| 1-萘基甲胺基    | 異丙基      | C1    |
| 2-苯基苄胺基    | 異丙基      | C1    |

## 五、發明說明(55)

| $R'_1-X$       | $R_2$ | $R_3$ |
|----------------|-------|-------|
| 3-噻啉基胺基        | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 5-噻啉基胺基        | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 6-噻啉基胺基        | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 8-噻啉基胺基        | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 正-丁胺基          | 異丙基   | Cl    |
| 4-(2-噻吩基)苄胺基   | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-(2-噻吩基)苄胺基   | 異丙基   | Cl    |
| 3-硫代甲氧苄胺基      | 異丙基   | Cl    |
| 4-硫代甲氧苄胺基      | 異丙基   | Cl    |
| 3-硫代甲氧苄胺基      | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-硫代甲氧苄胺基      | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-(2-吡啶基)苄胺基   | 異丙基   | Cl    |
| 3-甲氧苄胺基        | 異丙基   | Cl    |
| 3,4-二甲氧苄胺基     | 異丙基   | Cl    |
| 3,4,5-三甲氧苄胺基   | 異丙基   | Cl    |
| 3-甲氧苄胺基        | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3,4-二甲氧苄胺基     | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 3,4,5-三甲氧苄胺基   | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-(3-噻吩基)苄胺基   | 異丙基   | Cl    |
| 4-(4-甲氧苄基)苄胺基  | 異丙基   | Cl    |
| 4-(4-溴苄基)苄胺基   | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-(3-甲氧苄基)苄胺基  | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-(4-甲氧苄基)苄胺基  | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-(3-噻吩基)苄胺基   | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-(3-甲苄基)苄胺基   | 異丙基   | Cl    |
| 4-(4-甲苄基)苄胺基   | 異丙基   | Cl    |
| 4-(4-三氟甲苄基)苄胺基 | 異丙基   | Cl    |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

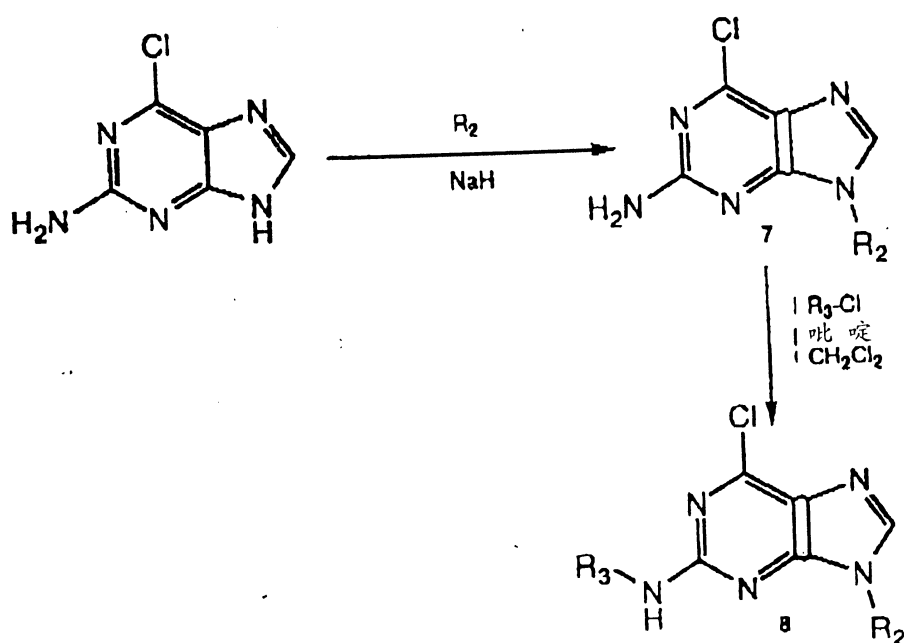
線

## 五、發明說明 (56 )

| $R'_1-X$     | $R_2$ | $R_3$ |
|--------------|-------|-------|
| 3-(4-氮苯基)苄胺基 | 異丙基   | Cl    |
| 3-(4-氮苯基)苄胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基 |
| 4-(2-吡啶基)苄胺基 | 異丙基   | Cl    |
| 4-(2-吡啶基)苄胺基 | 異丙基   | 二乙醇胺基 |

## 實例 5

本實例描述製備本發明化合物的方法。在本實例中揭示的合成方法僅稍微修改在實例 1 中揭示的方法。



根據上文之方法來製備下列的化合物。

製備 2-胺基-6-氯-9-甲基嘌呤(7)

將 2-胺基-6-氯嘌呤 (1.08 克, 6.4 毫莫耳) 懸浮於無水的 DMF (75 毫升) 中, 並以氯化鈉, 60% 分散體 (0.28 克, 7 毫莫耳) 處理。在加入碘化甲烷 (0.44 毫升, 7.06 毫莫耳) 之前,

## 五、發明說明 ( 57 )

攪拌該懸浮液15分鐘，並攪拌所得的黃色溶液1小時45分鐘。過濾固體，並在加入水之前10分鐘蒸發濾液。過濾所得的固體，並脫水過夜，得到N-7和N-9烷基化作用產物之混合物的產物。將剩下的等份靜置過夜，並在第二天收集更多的結晶並脫水之。

製備6-氯-2-(2-甲氧基乙醯胺基)-9-甲基嘌呤(8)

將得自上文的異構物之混合物溶解於二氯甲烷和吡啶(2當量)中，接著以甲氧基乙醯氯(4當量)處理。在室溫下攪拌該反應，直到完成為止。蒸發該反應，並通過矽膠的塞子過濾，以在二氯甲烷中之2%甲醇洗脫，接著在色譜(chomatotron)上利用的矽膠純化，以在二氯甲烷中之2%甲醇洗脫，分離出想要的產物。

表5確認根據在本實例中陳述之合成方法來製備的本發明化合物。

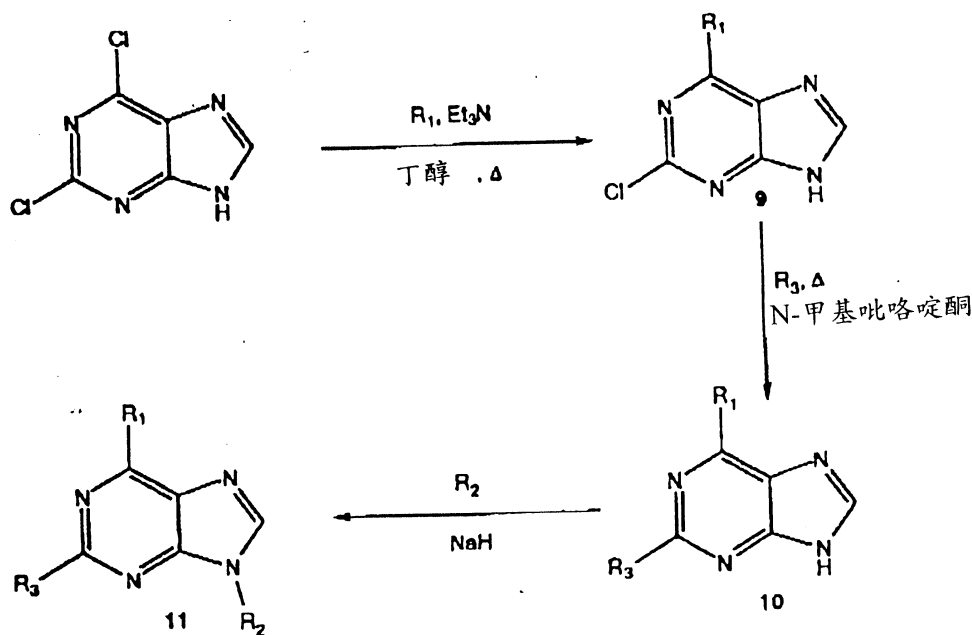
表5  
藉著實例5之方法來製備的化合物

| R1 | R2 | R3        |
|----|----|-----------|
| C1 | Me | H         |
| C1 | Me | 2-甲氧基乙醯胺基 |

### 實例6

本實例描述製備本發明化合物的方法。在本實例中揭示的合成方法僅稍微修改在實例1中揭示的方法。

## 五、發明說明 ( 58 )



根據上文之方法來製備下列的化合物。

製備 2-氯-6-(4-苯基苄胺基)嘌呤(9)

將 2,6-二氯嘌呤(5.0克, 26.45毫莫耳)懸浮於正-丁醇(50毫升)中, 並加入 4-苯基苄胺(6.61克, 29.1毫莫耳)和三乙胺(4.1毫升, 29.1毫莫耳)。將該溶液加熱至  $120^{\circ}\text{C}$  過夜, 然後冷卻之。濾掉產物使用的過量正-丁醇, 並以 100 毫升 1M HCl 和 200 毫升水沖洗沉澱物。在  $70^{\circ}\text{C}$  的真空中使該固體脫水過夜, 得到淡黃色固體狀的想要產物。

製備 2-二乙醇胺基-6-(4-苯基苄胺基)嘌呤(10)

將 2-氯-6-(4-苯基苄胺基)嘌呤(2.0克, 5.96毫莫耳)與二乙醇胺(11.4毫升, 119.2毫莫耳)和 N-甲基吡咯啉酮(10 毫升)加在一起, 並加熱至  $120^{\circ}\text{C}$  過夜。將已冷卻的反應倒入二氯甲烷中, 並以水沖洗兩次。利用無水的硫酸鈉使有機層脫水, 並在真空中濃縮, 得到淡綠色固體狀的想要產物, 在  $70^{\circ}\text{C}$  的真空烘箱中再脫水 2 天。

## 五、發明說明(59)

製備 2-二乙醇胺基-6-(4-苯基苄胺基)-9-甲基嘌呤(11)

將 2-二乙醇胺基-6-(4-苯基苄胺基)嘌呤(0.050 克, 0.124 毫莫耳)溶解於無水的 DMF 中, 並以氫化鈉, 60% 分散體(5.5 毫克, 0.136 毫莫耳)處理 1 小時。加入碘化甲烷(0.009 毫升, 0.148 毫莫耳), 並在室溫下攪拌所得的溶液過夜。將該反應倒入二乙醚中, 並在覆以無水的硫酸鈉脫水之前, 以飽和的碳酸氫鈉溶液沖洗兩次, 並在真空中濃縮。在矽膠上層析該殘餘物, 以在二氯甲烷中之 5% 甲醇洗脫, 得到白色固體狀之產物。

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 7.55(m, 4H), 7.41(m, 4H), 7.35(m, 4H), 6.41(br s, <1H), 5.10(br s, <2H), 4.72(br s, 2H), 3.86(m, 4H), 3.74(m, 4H), 3.59(s, 3H)。

表 6 確認根據在本實例中陳述之合成方法來製備的本發明化合物。

表 6

藉著實例 6 之方法來製備的化合物

| $\text{R}_1\text{-X}$ | $\text{R}_2$ | $\text{R}_3$ |
|-----------------------|--------------|--------------|
| 4-苯基苄胺基               | 甲基           | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 環戊基          | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 烯丙基          | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 苄基           | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 3-甲丁基        | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 異丁基          | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 第三-丁基乙醯基     | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 甲基乙醯基        | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 環丁基          | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 乙基           | 二乙醇胺基        |
| 4-苯基苄胺基               | 丙基           | 二乙醇胺基        |

## 五、發明說明(60)

### 實例7

在下列的測定中評估本發明之組合物。

#### CDK2測定：

測定本發明之組合物，決定其CDK2的抑制活性。該測定系統(總體積為50微升)含有50 mM Tris-Cl，pH 7.4，10 mM MgCl<sub>2</sub>，5 mM DTT，1微克組織蛋白H1，30  $\mu$ M ATP(1微居里之 $\gamma$  <sup>32</sup>P標示的ATP)，10微克BSA和1毫微克經過純化的CDK2。在30°C下培養30分鐘之後，藉著加入10微升10%的TCA，使該反應中止，並將試樣沾在硝基纖維素濾紙上。以10% TCA徹底沖洗這些濾紙，並測定放射性。空白組不含有酵素。欲確定本發明各種化合物的效力，以範圍從100至0.02微克/毫升之濃度，將化合物加至上文的測定中。在培養30分鐘之後，如同上述處理測定管。在所有的測定中，加入各種濃度的歐洛蒙西，並用來做為標準陽性對照組。將在表7中列舉的IC<sub>50</sub>(酵素)，定義為抑制CDK2活性50%所需的濃度。

### 實例8

#### 細胞增殖的測定：

以20,000個細胞/每毫升含有5%熱失活之牛血清的DME之密度，將早期繼代的大鼠主動脈平滑肌細胞(CV Therapeutics Cell repository)播種在48孔的培養皿(Falcon，毫升/孔)中。在標準組織培養恆溫箱中培養該細胞48小時。吸出培養基，並以0.2毫升新鮮的培養基再加滿各孔。以從100到0.37微克/毫升範圍的濃度，加入本發明之

## 五、發明說明(61)

化合物。在培養48小時之後吸出培養基，並以0.2毫升生理鹽水，0.25微升含有MTS的啡咁甲基硫酸酯溶液(Cell Titer 96®含水的非-放射性細胞增殖測定工具組，目錄第G 5430號，Promega，2800 Woods Hollow Road, Madison, WI53711-5399)處理該培養物。將在表6中列舉之IC<sub>50</sub>細胞定義為抑制細胞增殖50%所需的濃度。加入各種濃度的歐洛蒙西，並用來做為標準陽性對照組。

表7

選出之本發明代表物的生物活性

| R <sub>1</sub> '-X | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | IC <sub>50</sub> 酵素<br>(微克/毫升) | IC <sub>50</sub> 細胞<br>(微克/毫升) |
|--------------------|----------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 苄胺基                | Me             | 乙醇胺基           | 7                              | 70                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | H              | Cl             | 60                             | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | Me             | Cl             | 6                              | >70                            |
| 4-甲氧基苄胺基           | Me             | 乙醇胺基           | 4                              | 48                             |
| 4-氯苄氧基             | H              | Cl             | 60                             | NA                             |
| 4-氯苄氧基             | Me             | Cl             | 60                             | NA                             |
| 4-氯苄氧基             | 三氟甲基           | Cl             | >60                            | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基            | Cl             | 4                              | 77                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基            | 乙醇胺基           | 4                              | 43                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | Me             | 二乙醇胺基          | 4                              | 48                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 2-甲丙基          | Cl             | 60                             | >70                            |
| 乙醇胺基               | Me             | 乙醇胺基           | >60                            | >70                            |
| 4-甲氧基苄胺基           | 三氟甲基           | Cl             | >60                            | >70                            |
| 4-甲氧基苄胺基           | 苄基             | Cl             | >60                            | >70                            |
| 乙醇胺基               | H              | 苄胺基            | >60                            | NA                             |

## 五、發明說明(62)

| R <sub>1</sub> '-X | R2     | R3                         | IC <sub>50</sub> 酵素<br>(微克/毫升) | IC <sub>50</sub> 細胞<br>(微克/毫升) |
|--------------------|--------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基    | 二乙醇胺基                      | 0.2                            | 2.1                            |
| 4-甲氧基苄胺基           | 全氟異丙基  | Cl                         | >45                            | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 全氟異丙基  | 二乙醇胺基                      | 40                             | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基    | 3-吡咯啉基                     | 1                              | 12.5                           |
| 4-甲氧基苄胺基           | 羥乙基    | 二乙醇胺基                      | 0.5                            | 62                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基    | 色胺醇(Serinol)               | 0.4                            | 15                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基    | 1,3-二胺基-2-羥基<br>丙烷         | 0.6                            | 25                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 3-氟丙基  | Cl                         | >60                            | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 3-氟丙基  | Cl                         | >60                            | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 苄基     | Cl                         | >60                            | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 甲基4羧苄基 | Cl                         | >60                            | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 萘甲醯乙基  | Cl                         | >60                            | NA                             |
| 4-氯苄胺基             | 三氟甲基   | Cl                         | 1                              | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基    | N-(2-氟丙基)-N-(3-<br>吡啶甲基)胺基 | 1                              | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基    | 2-(羥甲基)-3-甲基<br>丁-2-胺基     | 1                              | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基    | 3-羥基六氫吡啶基                  | 1                              | NA                             |
| 環己基甲胺基             | 異丙基    | Cl                         | 1                              | NA                             |
| 胡椒基胺基              | 異丙基    | 二乙醇胺基                      | 0.8                            | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基    | 二異丙醇胺基                     | 0.8                            | NA                             |
| 胺基                 | 異丙基    | Cl                         | 1                              | NA                             |
| 4-甲氧基苄胺基           | 異丙基    | N-苄基-N-2-<br>羥乙基胺基         | 1                              | NA                             |
| 4-苄基苄胺基            | 異丙基    | 二乙醇胺基                      | 0.6                            | NA                             |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 63 )

| R <sub>1</sub> '-X | R2  | R3                    | IC <sub>50</sub> 酵素<br>(微克/毫升) | IC <sub>50</sub> 細胞<br>(微克/毫升) |
|--------------------|-----|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 4-苯基胺基             | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.6                            | NA                             |
| 4-苯基胺基             | 異丙基 | 3-胺基-1,2-丙二醇          | 0.6                            | NA                             |
| 4(2-噻吩基)苄胺基        | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.5                            | NA                             |
| 4(4-甲苯基)苄胺基        | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.6                            | NA                             |
| 4(4-三氟甲苯基)苄胺基      | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.6                            | NA                             |
| 4-硫甲氧基苯胺基          | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.6                            | NA                             |
| 3-(氯苯基)苄胺基         | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.5                            | NA                             |
| 3-硫甲氧基苯胺基          | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.1                            | NA                             |
| 4-硫甲氧基苯胺基          | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.07                           | NA                             |
| 3-甲氧基苄胺基           | 異丙基 | Cl                    | 0.9                            | NA                             |
| 4(2-吡啶基)苄胺基        | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.16                           | NA                             |
| 3-甲氧基苄胺基           | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.5                            | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.12                           | 0.3                            |
| (4-氟苯基)甲胺基         | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.15                           | 2.2                            |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基       | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 59                             | NA                             |
| (4-三氟甲苯基)甲胺基       | 異丙基 | 二乙醇胺基                 | 0.56                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (S)-2-胺基-3-苯基<br>丙胺基  | 1.07                           | NA                             |
| (4-氟苯基)甲胺基         | 異丙基 | 2-胺基乙胺基               | 0.17                           | 1.4                            |
| (4-氟苯基)甲胺基         | 異丙基 | (D)-1-羥甲基-2-甲<br>基丙胺基 | 0.06                           | 2.7                            |
| (4-氟苯基)甲胺基         | 異丙基 | (L)-1-羥甲基-2-甲<br>基丙胺基 | 0.19                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (D)-1-羥甲基-2-甲<br>基丙胺基 | 0.19                           | NA                             |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(64)

| R <sub>1</sub> '-X | R2       | R3                                  | IC <sub>50</sub> 酵素<br>(微克/毫升) | IC <sub>50</sub> 細胞<br>(微克/毫升) |
|--------------------|----------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | (L)-1-羥甲基-2-甲<br>基丙胺基               | 0.05                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | 2-羥基-2-苯基-乙<br>胺基                   | 0.08                           | >5                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | 2-胺基-N1-(2-羥乙<br>基)乙胺基              | 0.07                           | 0.2                            |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | 2-胺基-N2-(2-羥乙<br>基)乙胺基              | 2.02                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | (S)-2-苯基-1-羧醯<br>胺基乙胺基              | 1.07                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | 2-胺基-N2-(2-羥乙<br>基)-N1-(羥乙基)乙<br>胺基 | 0.43                           | NA                             |
| (4-磺醯胺基苯基)<br>甲胺基  | 異丙基      | 2-胺基乙胺基                             | 9                              | NA                             |
| (4-氟苯基)甲胺基         | 2-氧-3-丁基 | 二乙醇胺基                               | 11                             | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 2-氧-3-丁基 | 二乙醇胺基                               | 37                             | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | 2-胺基乙胺基                             | 0.35                           | 0.1                            |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | 2-胺基丙胺基                             | 1.0                            | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | 5-胺基戊胺基                             | 31                             | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | 2-胺基-2-甲基乙胺基                        | 0.05                           | 0.1                            |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | (S)-(+)-1-(羥甲基)<br>丙胺基              | 0.17                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基      | (R)-(-)-1-(羥甲基)<br>丙胺基              | 0.18                           | NA                             |

## 五、發明說明(65)

| R <sub>1</sub> '-X | R2  | R3                     | IC <sub>50</sub> 酵素<br>(微克/毫升) | IC <sub>50</sub> 細胞<br>(微克/毫升) |
|--------------------|-----|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (S)-(+)-1-(羥甲基)<br>乙胺基 | 0.26                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (R)-(-)-1-(羥甲基)<br>乙胺基 | 0.35                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (S)-(+)-2-羥基丙胺基        | 0.38                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (R)-(-)-2-羥基丙胺基        | 0.43                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | 2-胺基丙胺基                | 0.48                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (S)-(2-四氫呋喃基)<br>甲胺基   | 0.63                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (R)-(2-四氫呋喃<br>基)甲胺基   | 0.58                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | 2-羥基-1-甲基乙胺基           | 0.18                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (S)-2-羥基-2-甲基<br>乙胺基   | 0.22                           | NA                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | (R)-2-羥基-2-甲基<br>乙胺基   | 0.23                           | >5                             |
| (4-氯苯基)甲胺基         | 異丙基 | 1-羥甲基丙胺基               | 0.11                           | 2.4                            |

藉著本發明化合物在大約0.05微克/毫升至100微克/毫升的範圍下，較佳的是低於0.5微克/毫升，抑制細胞增殖之能力，證實其抑制細胞增殖的性質。

使用下列的細胞株進行類似的測定：P388-老鼠淋巴贅生物；L1210-老鼠淋巴細胞白血病；Caco2人類結腸腺癌；MCF7人類乳房腺癌；PupVSMC大鼠新生兒主動脈平滑肌細胞；Ovcar人類卵巢癌；Pancl人類胰臟腺癌；以及HUVEC人類臍帶內皮細胞。在下文的表8和9中報告本發

## 五、發明說明(66)

明的數個組合物對一或多種細胞株的抑制活性。

表 8

細胞增殖抑制作用的  $IC_{50}$ (微克/毫升)

| R <sub>1</sub> X | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | P<br>388 | L<br>120 | Caco<br>2 | MCF<br>7 | Panc1 | OvC<br>ar | PuP<br>VS<br>MC | HU<br>VE<br>C |
|------------------|----------------|----------------|----------|----------|-----------|----------|-------|-----------|-----------------|---------------|
| (4-甲氧苯基)甲胺基      | 異丙基            | 二乙醇胺基          | 1.5      | 2.5      | 4.5       | 8.0      | 10.0  | 11.0      | 0.5             | 3.0           |
| (4-苯基苯基)胺基       | 異丙基            | 二乙醇胺基          | 1.0      | 4.0      | 0.5       | 4.0      | 4.0   | 7.0       | 1.0             |               |
| (4-苯基苯基)甲胺基      | 異丙基            | 二乙醇胺基          | <1.0     | 1.0      | 3.5       | 1.0      | 1.3   | 2.0       |                 |               |
| (4-甲氧苯基)甲胺基      | 異丙基            | 嗎啉基            | >5       |          |           |          | 5.5   | 4.0       |                 |               |
| 3-苯氧苯基, 3-苄氧基苯基  | 異丙基            | 二乙醇胺基          | 1.5      |          |           | 2.0      | 2.5   | 2.0       |                 |               |

表 9

| R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>     | MRC-5 | PupVSMC |
|----------------|----------------|--------------------|-------|---------|
| (4-甲氧苯基)甲胺基    | 異丙基            | 二乙醇胺基              | 5     | 0.4     |
| (4-氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-胺基乙胺基            | 1     | 0.1     |
| (4-氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-胺基-2-甲基乙胺基       | 1     | 0.1     |
| (4-氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 2-胺基-N1-(2-羥乙基)乙胺基 | 1     | 0.3     |
| (4-氯苯基)甲胺基     | 異丙基            | 二乙醇胺基              | 3     | 0.3     |

MRC-5=人類纖維母細胞

PupVSMC=大鼠新生兒主動脈平滑肌細胞

## 實例 8

使用老鼠白血病模式評估本發明化合物的效力。老鼠白血病模式是用來評估抗腫瘤製劑的標準模式。以 L1210 細

## 五、發明說明(67)

胞( $1 \times 10^3$ 個細胞/老鼠)腹腔內注射CDF1老鼠。在24小時之後，以在生理鹽水中各種劑量(腹腔內)的實例1之化合物3處理這些老鼠。在下文的表10中概述在本研究中所使用的劑量攝生法。每天或每隔一天，將化合物3投予老鼠。對照組老鼠接受生理鹽水。在7天之後，停止投藥並監視存活率。

表 10

| 處理      |                  | N | 中間存活<br>時間(日) | T/Cx100 |
|---------|------------------|---|---------------|---------|
| 生理鹽水對照組 |                  | 7 | 10(9-13)      | 100     |
|         |                  |   |               |         |
| 化合物3    | 0.5毫克/公斤，一天兩次    | 7 | 11(10-15)     | 110     |
|         | 1.0毫克/公斤，一天兩次    | 7 | 13(11-13)     | 130     |
|         | 2毫克/公斤，一天兩次      | 7 | 12(10-14)     | 120     |
|         | 4毫克/公斤-第1,3,5,7天 | 7 | 13(10-15)     | 130     |
|         | 8毫克/公斤-第1,3,5,7天 | 7 | 13(12-16)     | 130     |

結果指出投予化合物3的大鼠，比對照組大鼠存活得更久。

## 實例 9

本實例測量急性局部遞送實例1之化合物3，在大鼠頸動脈模式中，在氣球血管造形術之後降低新生血管內膜形成的效力。在本實例中，利用Fogarty動脈栓子切除套管傷害成年雄性大鼠(每個實例組 $n=10$ )的左側總頸動脈。在傷害之後馬上以血管夾將總頸動脈切成兩份，藉此建立未處理和處理段。然後將藥物遞送套管插入總頸動脈的遠端。在遞送藥物之後，移出套管，並藉著在關閉動脈之前，移

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (68)

開血管夾並再-建立血流，洗掉過量的藥物。在收獲總頸動脈之前，容許動物恢復14天。切開收獲的組織，並利用電腦求面積的系統將新生血管內膜數位化並測量之。對每隻動物而言，平均15個未處理段的測量值，和15個處理段的測量值。與僅降低6%的生理鹽水相比較，以5毫克/毫升之劑量投予{2-[(2-胺乙基)胺基]-9-(甲乙基)嘌呤-6-基}[(4-氯苯基)甲基胺]，降低了大約90%的新生血管內膜面積。

可在圖1中找到本實例的結果。根據圖1，與生理鹽水媒劑僅產生6%的降低相比較，對受損的頸動脈投予實例1之化合物3，降低了大約88%的新生血管內膜面積。

### 實例10

I $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶測定：

測定本發明組合物，定出其I $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶抑制活性。在本研究中使用的人類臍靜脈內皮細胞株(HUVEC)，購自Clonetics(San Diego, CA)，並在37°C的組織培養恆溫箱中，將其維持在補充有2%胎牛血清、10毫微克/毫升人類重組的上皮生長因子、1微克/毫升氫基可體松、50微克/毫升健大黴素、50毫微克/毫升兩性黴素B和12微克/毫升牛腦萃取物的內皮細胞生長培養基中。所有的生長培養基和補充物均購自Clonetics(San Diego, CA)。大腸桿菌脂多糖(LPS)血清型0111:B4則購自Sigma(Saint Louis, MI)。所有其他的化學藥品均為試藥級。

製備細胞之溶胞產物：在迅速地移除細胞培養基，並以冰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (69 )

冷的PBS沖洗單層三次之後，以LPS(100毫微克/毫升)處理單層(75平方公分)的HUVEC細胞5分鐘。將細胞刮至10毫升PBS中，並藉著離心(3000 rpm，5分鐘，4°C)使細胞形成小球。藉著在37°C下，將細胞小球培養在0.2毫升溶解緩衝溶液(20mM HEPES，pH7.3，50mM NaCl，10mM MgCl<sub>2</sub>，1mM EDTA，1mM EGTA，1mM原鈣酸鈉，10mM  $\beta$ -甘油磷酸鹽，1mM苯甲基磺醯氟，1mM二硫蘇糖醇，0.5% Nonidet P-40)中15分鐘，並經常旋轉，來製備細胞之溶胞產物。藉著微量離心(10,000xg，15分鐘，4°C)，從試樣中移除細胞碎片，並藉著加入100毫升在溶解緩衝溶液中之瓊脂糖4B的懸浮液，並在4°C下溫和地混合1小時，使上清液"預先澄清"。藉著微量離心移除瓊脂糖4B小珠，並將上清液等分，再儲藏於80°C下。

固相I $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶的測定：在室溫下，將1微克GST-I $\kappa$ B- $\alpha$ ，相當於人類來源的全長I $\kappa$ B- $\alpha$ (Santa Cruz Biotechnology)，與20微升在反應緩衝溶液(20mM HEPES，pH7.3，10mM MgCl<sub>2</sub>，15mM  $\beta$ -甘油磷酸鹽，0.5mM原鈣酸鈉，0.5mM EGTA)中之穀胱甘肽S瓊脂糖4B(Pharmacia)的50%淤漿一起培養30分鐘。藉著再懸浮和微量離心，以0.5毫升反應緩衝溶液沖洗該GST-I $\kappa$ B- $\alpha$ -小珠複合物三次。然後在GST-I $\kappa$ B- $\alpha$ 小珠複合物中加入在100微升反應緩衝溶液中之10微克HUVEC細胞之溶胞產物蛋白質。並在4°C下培養該混合物，溫和地混合1小時。然後以含有0.2M NaCl的反應緩衝溶液沖洗該小珠複合物三次，再以單獨的反應緩衝溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

## 五、發明說明(70)

沖洗一次。最後將小珠複合物再懸浮於20微升含有5微居里 [ $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ ]ATP(>5000 居里 / 毫莫耳, New England Nuclear Corp. Boston, MA)的反應緩衝溶液中,並在室溫下培養15分鐘。藉著加入10微升SDS-PAGE試樣緩衝溶液,使該反應中止,並在藉著SDS-PAGE(10-20%梯度 Readygel, BioRad)分離之前,先煮沸3分鐘。在電泳之後,固定凝膠(50%甲醇10%醋酸)15分鐘,以蒸餾 $\text{H}_2\text{O}$ 沖洗三次各5分鐘,並在脫水之前先以5%甘油處理15分鐘,然後使其與放射自顯術的軟片接觸(X-OMAT XAR-5 Kodak)。

在凝膠激酶的測定中: 使用先前公告之方法(11, 19, 20)的修改,來測定 $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$ 同功酶的活性。簡言之,按照上述製備 $\text{I}\kappa\text{B}$ -穀胱甘肽瓊脂糖4B小珠複合物的雙份試樣,並藉著電泳,通過已經在15微克/毫升GST- $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$ 之存在下聚合的12% SDS-PAGE凝膠來分離之。在電泳之後,以50mM Tris-HCl pH8.0, 5mM  $\beta$ -巰基乙醇; 20%異丙醇溫和地沖洗該凝膠兩次,各30分鐘,以便移除SDS。然後藉著在100毫升50mM Tris-HCl pH8.0; 5mM  $\beta$ -巰基乙醇; 0.04%吐溫40中培養45分鐘,使在該凝膠中的蛋白質變性。然後將該凝膠切成一半,分開雙份試樣,在室溫下,一半在僅有10毫升反應緩衝溶液之下培養,而另一半在含有10微克/毫升2-二乙胺基-6-(4-苯基苯胺基)-9-異丙基嘌呤(實例2之化合物6)的10毫升反應緩衝溶液中培養1小時,加入10微居里 [ $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ ]ATP,並在室溫下再繼續培養1小時。然後使該凝膠接受多次15分鐘的沖洗,每次各100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

## 五、發明說明 (71)

毫升含有1%焦磷酸鈉之5%三氯乙酸，直到1毫升沖洗溶液得到接近背景的放射性為止。然後將該凝膠脫水，並與放射自顯術的軟片接觸。

製備2-二乙醇胺基-6-(4-苯基苄胺基)-9-異丙基嘌呤環氧基活化的瓊脂糖6B親和力基質。因為其在瓊脂糖上，在含有羥基之配位體和環氧化物基團之間形成醚鍵結的能力，選擇適合偶聯反應的冷凍乾燥之環氧基活化的瓊脂糖6B (Pharmacia LKB, Piscataway, NJ)。根據製造者的指示，使該凝膠膨脹，將(100毫克)實例2之化合物6溶解於1毫升的偶聯溶液(1.2:1體積/體積二甲基甲醯胺; 0.1N NaOH)中，並在室溫下，在pH 10-11下，與0.5毫升已經膨脹的凝膠混合72小時，並溫和的攪拌。在50°C下以1M乙醇胺將過量的反應基團封阻4小時，並將該凝膠淤漿倒入1毫升的注射筒管柱中。利用三次交替循環的20倍管柱體積，分別為pH 4.0(0.1M乙酸鹽，0.5M NaCl)和pH 8.0(0.1M Tris-HCl, 0.5M NaCl)緩衝溶液，接著是20倍管柱體積的反應緩衝溶液(20mM HEPES, pH 7.3, 10mM  $MgCl_2$ , 15mM  $\beta$ -甘油磷酸鹽，0.5mM原鈣酸鈉，0.5mM EGTA)使樹脂活化。將該管柱儲存在4°C下，在含有0.5%疊氮化鈉的反應緩衝溶液中，並在每次使用之前，利用如同上述之低和高pH值的交替循環使其再生。

使活化的HUVEC細胞之溶胞產物(500微克蛋白質，在1毫升反應緩衝溶中)通過CVT-1545瓊脂糖基質連續五次，並儲存通過的流量(未結合的物質)。然後以1毫升反應緩

## 五、發明說明 (72 )

衝溶液(沖洗1-3)沖洗基質三次，再分別以含有0.5M NaCl的反應緩衝溶液三次(洗脫1-3)。測定每個試樣的一等份(從1毫升中取20微升)，在GST-I $\kappa$ B-瓊脂糖小珠複合物處磷酸化的能力，並如同上述藉著SDS-PAGE分析之。

富含親和力之I $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶的測定。使用得自親和力基質之膨脹的0.5M NaCl洗脫物，做為展開I $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶濾紙測定的酵素來源。每個反應在20微升反應緩衝溶液中含有富含親和力的I $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶(1微克蛋白質)，10毫微克GST I $\kappa$ B- $\alpha$ 激酶和0.5微居里[y-<sup>32</sup>P]ATP(>5000居里/毫莫耳，New England Nuclear Corp, Boston, MA)。在室溫下培養該反應15分鐘，並藉著加入2微升0.5M EDTA使其中止。將該反應混合物沾在磷酸纖維素圓盤(Gibco BRL Life Technologies, Gaithersburg, MD)上，並以0.15M磷酸沖洗該濾紙三次，並溫和地震盪15分鐘(以300毫升0.15M磷酸，最多沖洗10張濾紙)。在第三次沖洗之後，將濾紙風乾，加入閃爍液，並藉著液體閃爍光譜分析之。

電泳淌度變換測定：使用高鹽緩衝溶液萃取程度，來製備核萃取物。藉著在37°C下與T4多核苷酸激酶一起培養1小時，以5微居里[y-<sup>32</sup>P]ATP(>5000居里/毫莫耳，New England Nuclear Corp, Boston, MA)標示10微微莫耳雙股的NF- $\kappa$ B一致寡核苷酸(5'-AGTTGAGGGGACTTTCCCAGGC-3')(Promega)的5'末端。藉著使反應混合物通過1毫升交聯葡聚糖G-5-旋轉管柱，移除未併入的核苷酸。結合測定係在室溫下進行1小時，並在存在或缺乏50倍未標示的寡核

## 五、發明說明(73)

苷酸之下，由10微克核萃取蛋白質，1微克鮭精DNA，和 $5 \times 10^4$  cmp之 $^{32}\text{P}$ 標示的寡核苷酸一致序列所構成。藉著8%未變性之聚丙烯醯胺凝膠電泳解析DNA-蛋白質複合物，使該凝膠在濾紙上脫水，並藉著放射自顯術使其呈像。

表 11

選定之本發明代表物的酵素活性

| $\text{R}_1'-\text{X}$ | $\text{R}_2$ | $\text{R}_3$ | $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$ 酵素 |
|------------------------|--------------|--------------|----------------------------------|
| 4-苯基苄胺基                | 異丙基          | 二乙醇胺基        | 1.1                              |
| 4-苯基苄胺基                | 異丙基          | 二乙胺基         | >2,4                             |
| 4-苯基苄胺基                | 異丙基          | 乙醇胺基         | 2.5                              |
| 4-溴苯胺基                 | 異丙基          | 二乙醇胺基        | 14                               |
| 4-(3-甲氧苯基)苄胺基          | 異丙基          | 二乙醇胺基        | >10                              |
| 4-(4-甲氧苯基)苄胺基          | 異丙基          | 二乙醇胺基        | 11                               |
| 3-(4-氮苯基)苄胺基           | 異丙基          | 二乙醇胺基        | 2.2                              |
| 4-硫代甲氧基苯胺基             | 異丙基          | 二乙醇胺基        | 12.4                             |
| 4-(2-吡啶基)苄胺基           | 異丙基          | 二乙醇胺基        | 4.5                              |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

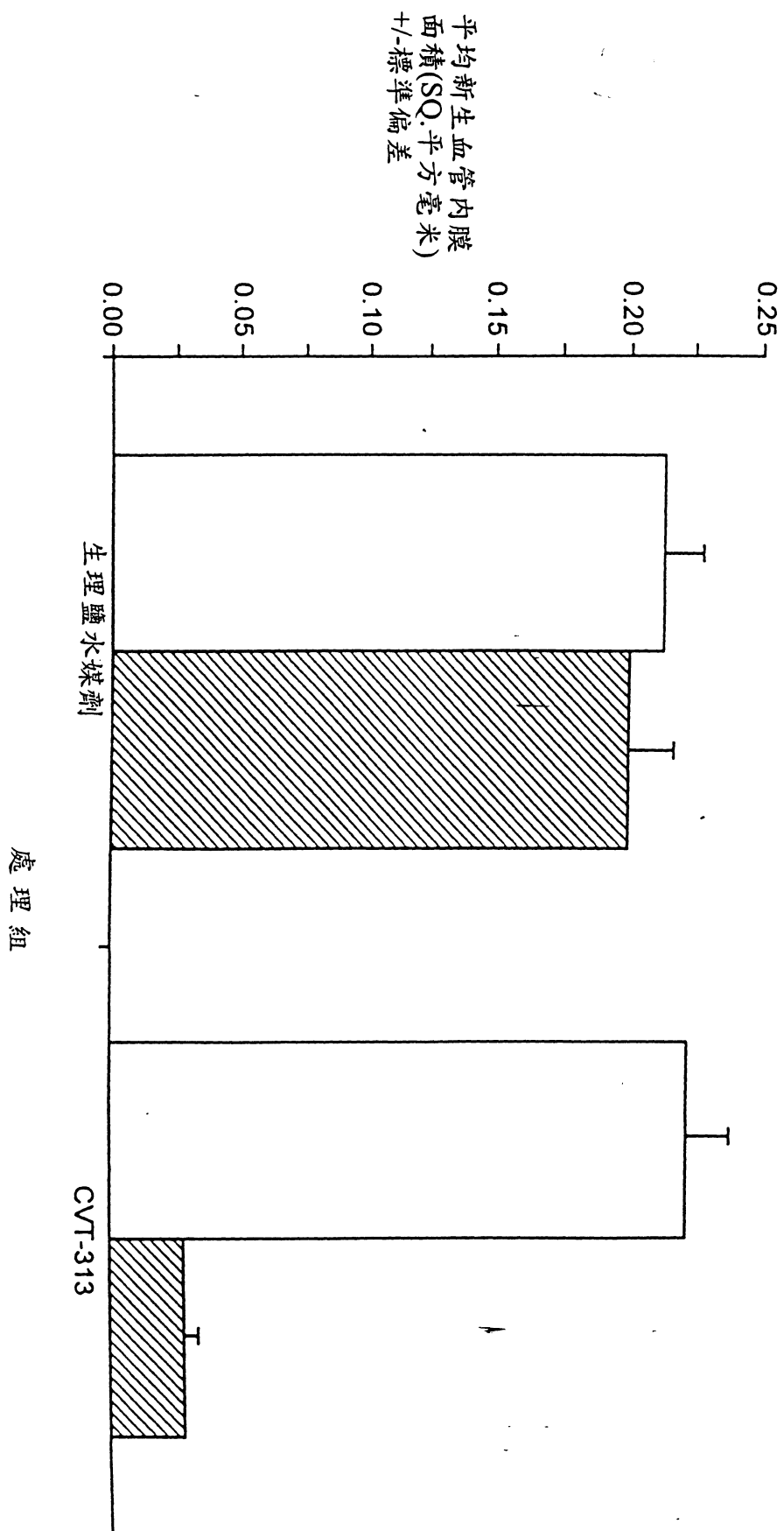
線

四、中文發明摘要（發明之名稱：細胞周期蛋白依賴激酶2及I $\kappa$ B- $\alpha$ 之嘌呤抑制劑）

本發明係關於2,6,9三經取代之嘌呤組合物，其可用來抑制細胞增殖之失調，並做為抗真菌劑。

英文發明摘要（發明之名稱："PURINE INHIBITORS OF CYCLIN DEPENDENT KINASE 2 AND I $\kappa$ B- $\alpha$ "

A 2,6,9-trisubstituted purine composition that is useful for inhibiting cell proliferative disorders and as an antifungal agent.



|      |                                      |
|------|--------------------------------------|
| 申請日期 |                                      |
| 案 號  | 8910123                              |
| 類 別  | C07D 423/40, A61K 31/12, C07D 423/16 |

(以上各欄由本局填註)

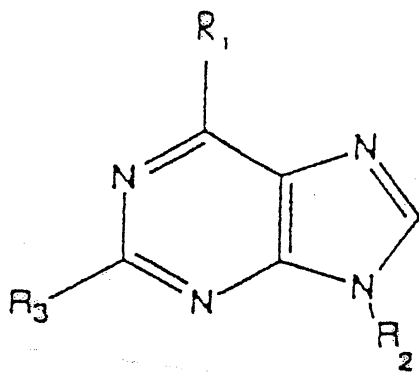
538044

# 發明專利說明書

|            |               |                                                                                                                                                                    |
|------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 細胞周期蛋白依賴激酶2及I $\kappa$ B- $\alpha$ 之嘌呤抑制劑                                                                                                                          |
|            | 英 文           | "PURINE INHIBITORS OF CYCLIN DEPENDENT KINASE 2 AND I $\kappa$ B- $\alpha$ "                                                                                       |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | 1. 羅伯 T. 隆<br>2. 確里 林 比隆<br>3. 里查 美克曼<br>4. 麥克 M. 韋克<br>5. 史帝芬 R. 史趙<br>6. 傑夫瑞 A. 拉布拉基<br>7. 普拉哈 伊布朗欣                                                              |
|            | 國 籍           | 1-7. 均美國                                                                                                                                                           |
| 三、申請人      | 住、居所          | 1. 美國加州派拉亞托市貝榮大道781號<br>2. 美國加州亞美達市美迪森街3005號<br>3. 美國加州聖卡羅市聖卡羅大道1800號<br>4. 美國麻薩諸塞州曲那坡市貝瑞斯費路16號<br>5. 美國加州紅林市曼多西諾路204號<br>6. 美國加州山景市沈睡大道580號<br>7. 美國加州山景市如比街3380號 |
|            | 姓 名<br>(名稱)   | 美商CV治療公司                                                                                                                                                           |
| 三、申請人      | 國 籍           | 美國                                                                                                                                                                 |
|            | 住、居所<br>(事務所) | 美國加州派拉亞托市波特路3172號                                                                                                                                                  |
| 三、申請人      | 代 表 人<br>姓 名  | 路易斯 G. 南吉 三世                                                                                                                                                       |

## 六、申請專利範圍

1. 一種嘌呤，其具有下式：



其中  $R_1$  為  $-NHR_1'$ ，其中  $R_1'$  為芳烷基、芳基或喹啉基，其中芳基為苯基，其中烷基為一至三個碳原子，該苯基可視需要以 1 至 2 個分別選自由鹵素、 $CF_3$ 、 $OR^{20}$  及  $R^{22}$  所組成之群的取代基來取代；

$R_2$  為  $C_{1-6}$  烷基；

$R_3$  為  $-NR_4R_5$ ，其中  $R_4$  及  $R_5$  各自為氫或具有一至六個碳原子的烷基，該烷基可視需要以 1 至 2 個分別選自由芳基、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $R^{22}$  及  $OR^{20}$  所組成之群的取代基來取代，其中芳基為苯基或萘基；

$R^{20}$  為選自由 H 及  $C_{1-4}$  烷基所組成之群的成員；

$R^{21}$  為選自由  $C_{1-4}$  烷基所組成之群的成員；

$R^{22}$  為選自由  $C_{1-4}$  烷基所組成之群的成員；且

$R^{23}$  為  $R^{21}$  或 H；

或其醫藥上可接受之鹽。

## 六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第1項之嘌呤，其中 $R_1'$ 為芳烷基其中烷基為一個碳原子，該苯基可視需要以1至2個分別選自由鹵素、 $CF_3$ 、 $OR^{20}$ 及 $R^{22}$ 所組成之群的取代基來取代。
3. 根據申請專利範圍第2項之嘌呤，其中 $R_4$ 及 $R_5$ 各自為氫或具有一至二個碳原子的烷基，該烷基可視需要以1至2個分別選自由芳基、 $NR^{20}R^{23}$ 、 $R^{22}$ 及 $OR^{20}$ 所組成之群的取代基來取代。
4. 根據申請專利範圍第3項之嘌呤，其中 $R_1'$ 為芳烷基其中該苯基以1個鹵素取代基來取代。
5. 根據申請專利範圍第4項之嘌呤，其中 $R_4$ 為H及 $R_5$ 為烷基，其中烷基為2個碳，該烷基可視需要以 $NR^{20}R^{23}$ 來取代。
6. 根據申請專利範圍第5項之嘌呤，其中 $R^{20}$ 及 $R^{23}$ 皆為H。
7. 根據申請專利範圍第6項之嘌呤，其中 $R_2$ 為異丙基。
8. 根據申請專利範圍第3項之嘌呤，其中 $R_4$ 及 $R_5$ 各自為具有一至二個碳原子的烷基，該烷基可視需要以1個分別選自由 $OR^{20}$ 所組成之群的取代基來取代。
9. 根據申請專利範圍第8項之嘌呤，其中各 $R^{20}$ 為H。
10. 根據申請專利範圍第1項之2,6,9-三經取代之嘌呤化合物，選自包括{(2-羥乙基)[(9-(甲乙基)-6-([4-(三氟甲基)苯基]甲基)胺基}嘌呤-2-基]胺基}乙-1-醇、{((2S)氧雜戊環(oxolan)-2-基)甲基](6-{[(4-氟甲基)甲基]胺基}-9-(甲乙基)嘌呤-2-基)胺，[((2R)氧雜戊環-2-基)甲基](6-

## 六、申請專利範圍

{[(4-氯苯基)甲基]胺基}-9-(甲乙基)嘌呤-2-基)胺，(2-胺乙基)(6-{[3,5-二氯苯基)甲基]胺基}-9-(甲乙基)嘌呤-2-基)胺，(2-胺乙基)[6-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺基)-9-(甲乙基)嘌呤-2-基]胺，[-[(6-({[4-氯苯基)甲基]胺基}-9-(甲乙基)嘌呤-2-基)胺基]-3-甲基丁醯胺，(2-胺基-2-甲丙基)(6-({[4-氯苯基)甲基]胺基}-9-(甲乙基)嘌呤-2-基)胺，3-(2-[雙(2-羥乙基)胺基]-6-{[4-氯苯基)甲基]胺基}嘌呤-9-基]丁-2-酮，2-[(6-({[4-氯苯基)甲基]胺基}-9-(甲乙基)嘌呤-2-基)胺基]-3-甲基丁-1-醇，4-[(2-[(2-胺乙基)胺基]-9-(甲乙基)嘌呤-6-基}胺基)甲基]苯磺醯胺，2-[(2-羥乙基)(6-({[4-甲氧苯基)甲基]胺基}-9-(甲乙基)嘌呤-2-基)胺基]乙-1-醇，2-((2-羥乙基){9-(甲乙基)-6-[(4-苯基苯基)胺基]嘌呤-2-基}胺基)乙-1-醇，{2-[(2-胺基-2-丙基)胺基]-9-(甲乙基)嘌呤-6-基}[(4-氯苯基)甲基]胺，{2-[(2-胺乙基)胺基]-9-(甲乙基)嘌呤-6-基}[(4-氯苯基)甲基]胺，{2-[(2-胺丙基)胺基]-9-(甲乙基)嘌呤-6-基}[(4-氯苯基)甲基]胺，以及2-[(2-胺乙基)(6-({[4-氯苯基)甲基]胺基}-9-(甲乙基)嘌呤-2-基)乙-1-醇。

11. 根據申請專利範圍第1項之2,6,9-三經取代之嘌呤化合物，其中醫藥上可接受之鹽為陽離子鹽。
12. 根據申請專利範圍第1項之2,6,9-三經取代之嘌呤化合物，其中醫藥上可接受之鹽為酸加成鹽
13. 一種用於在哺乳動物中抑制細胞增殖之醫藥組合物，包

## 六、申請專利範圍

括在治療上有效量的根據申請專利範圍第1項之化合物。

14. 根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物，其中在治療上有效量的範圍在大約0.001至大約100毫克/公斤該哺乳動物體重之間。
15. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其中該哺乳動物罹患的細胞增殖失調係選自包括風濕性關節炎、狼瘡、第I型糖尿病、多發性硬化症、癌症、在氣球血管造形術或血管切除術之後的再狹窄、血管修補手術過程之後的再狹窄、宿主移植物之疾病和痛風。
16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該細胞增殖之失調為再狹窄。
17. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該細胞增殖之失調係選自包括淋巴系統之贅生物、結腸癌、乳癌、卵巢癌、胰臟癌和衍生自內皮細胞的癌症。
18. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該細胞增殖之失調為多囊性腎臟病。
19. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其中該哺乳動物為人類。
20. 根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物，包括根據申請專利範圍第1項之化合物，以及一或多種的藥學賦形劑。
21. 一種用於治療人類和動物之真菌感染之醫藥組合物，包括根據申請專利範圍第1項之化合物。

538044

第 089101723 號專利申請案

中文補充說明書(91 年 9 月)

07/25/2002

22:14

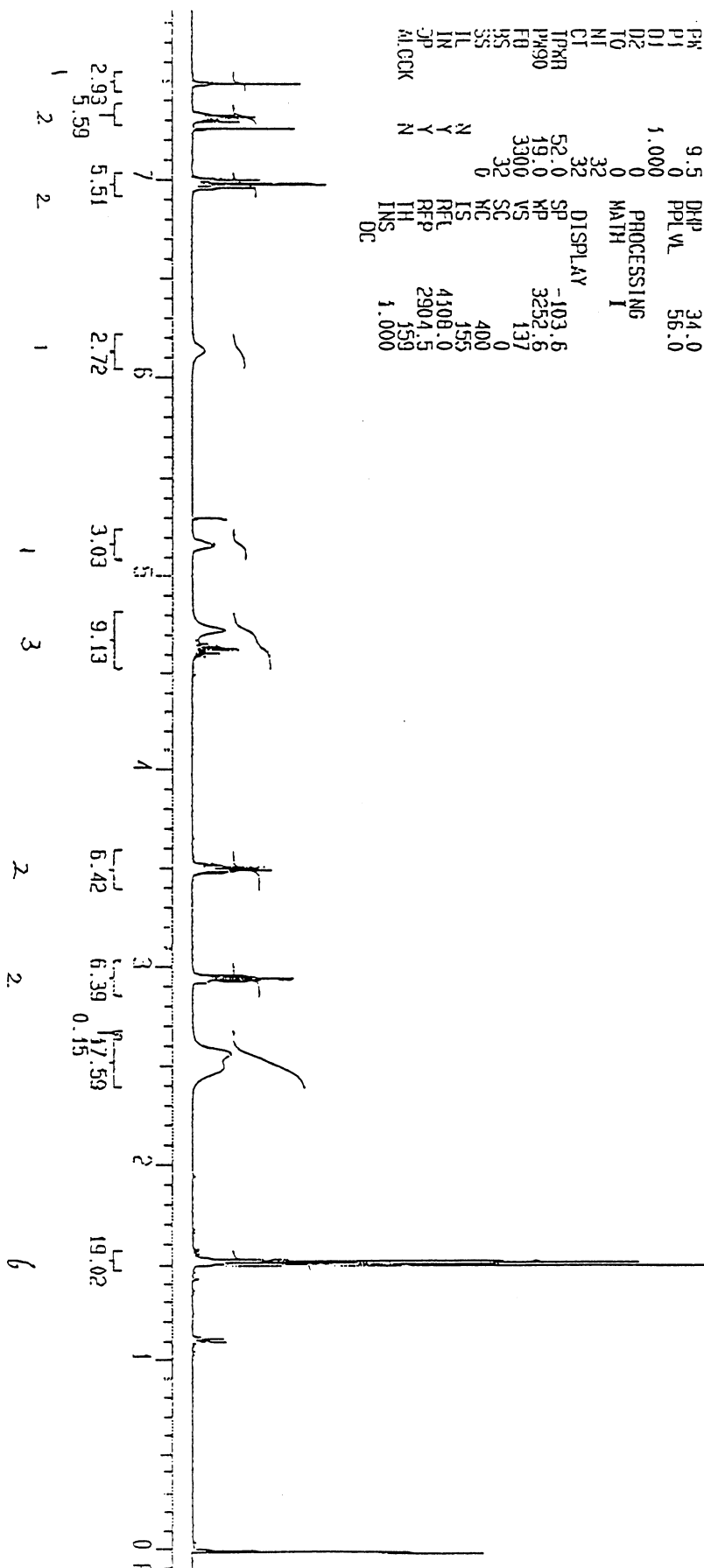
CV THERAPEUTICS → 13129130002

NO. 489

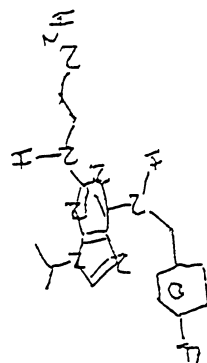
001

PRI 276-90-F119-20 2ND COLUMN  
 EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL  
 DATE 09-14-97 23:34:49  
 SOLVENT CDCL3  
 FILE H

| ACQUISITION |        | DEC. & VT  |        |
|-------------|--------|------------|--------|
| IN          | 1.000  | DN         | 1.000  |
| SW          | 5998.8 | DO         | -600.0 |
| AT          | 2.496  | DA         | NNN    |
| NP          | 29952  | DMK        | C      |
| PK          | 9.5    | DKP        | 34.0   |
| P1          | 0      | PPLVL      | 56.0   |
| D1          | 1.000  |            |        |
| D2          | 0      |            |        |
| TO          | 0      |            |        |
| NI          | 32     | PROCESSING | I      |
| CI          | 32     | MATH       | I      |
| TPMR        | 52.0   | DISPLAY    |        |
| PM90        | 19.0   | SP         | -103.6 |
| FB          | 3300   | KP         | 3252.6 |
| BS          | 32     | VS         | 137    |
| SS          | 0      | SC         | 0      |
| IL          | N      | MC         | 400    |
| IN          | Y      | IS         | 155    |
| CP          | Y      | RFL        | 4108.0 |
| ALOCK       | N      | RFP        | 2904.5 |
|             |        | TH         | 159    |
|             |        | INS        | 1.000  |
|             |        | DC         |        |



276-910



Edman II

150mg

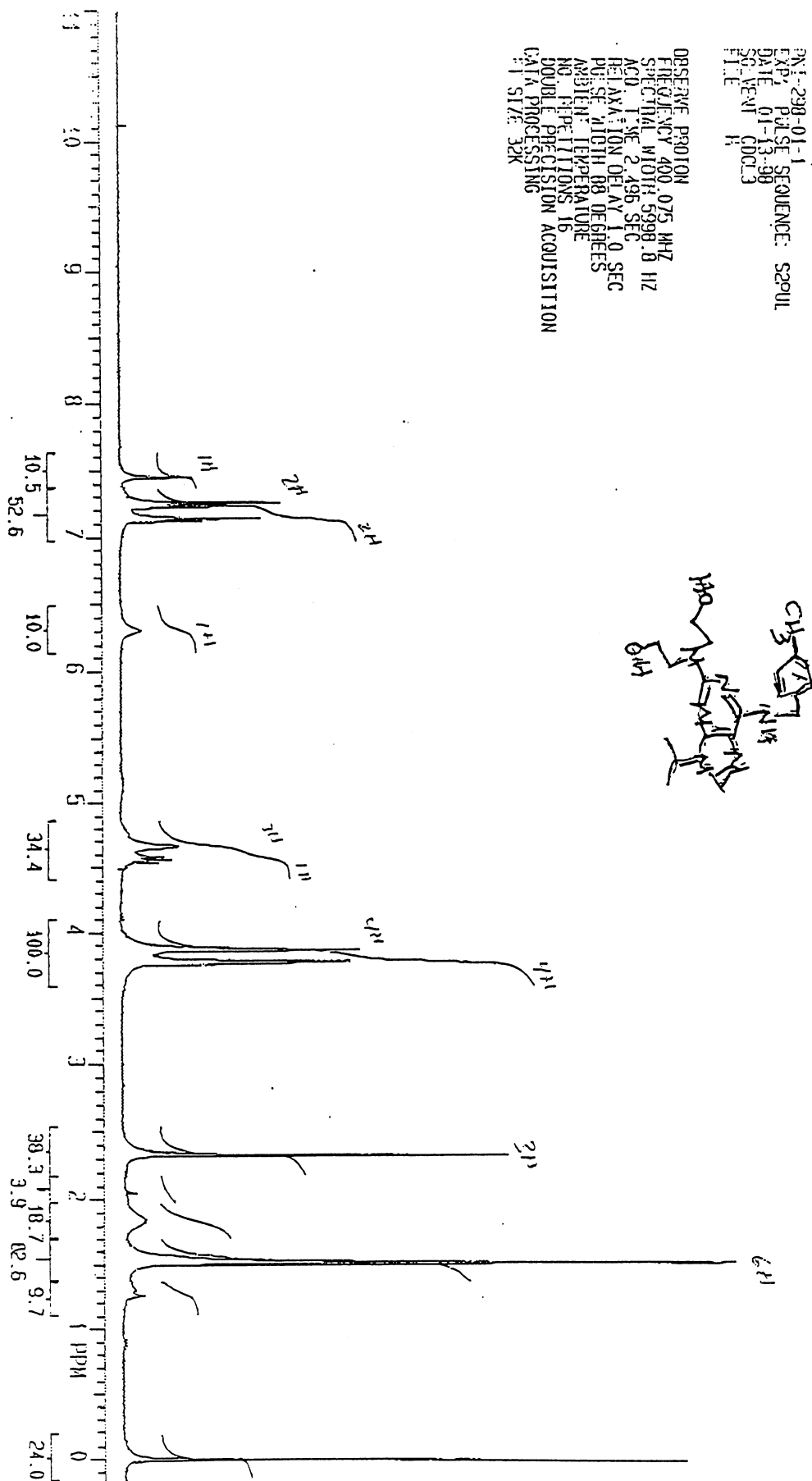
Mwt. 342.39

NO. 489      001

```

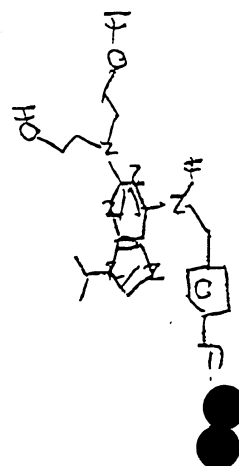
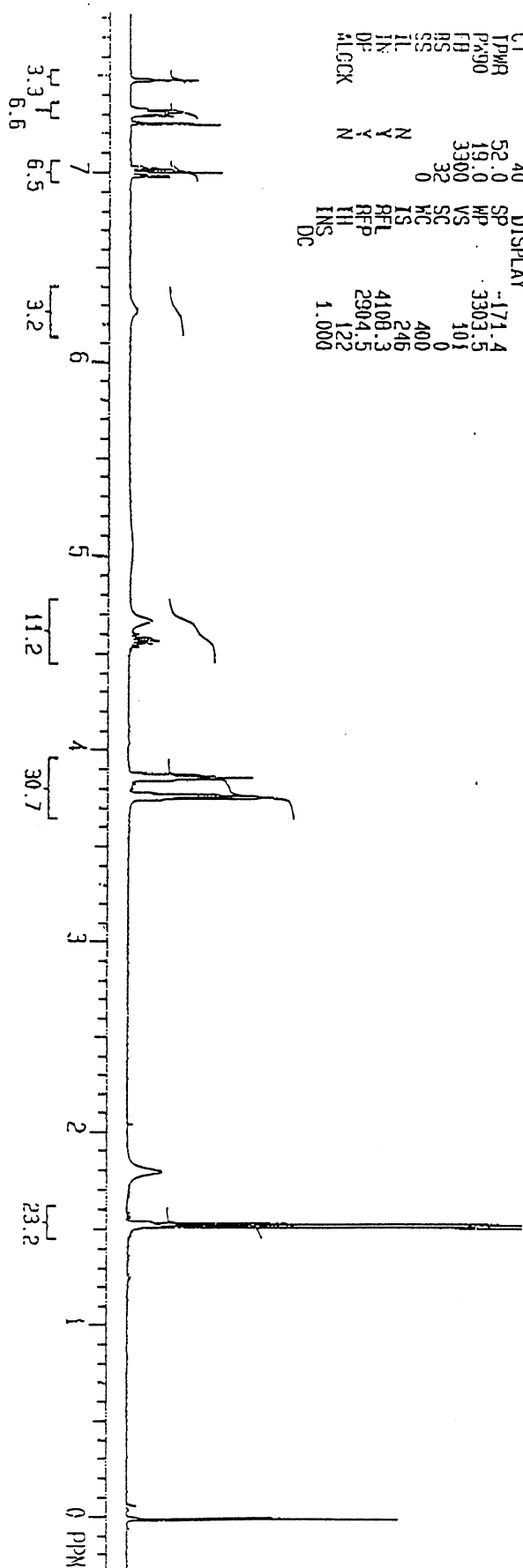
ORSCRE PROTON
FREQUENCY 400.075 MHZ
SPECIAL WIDTH 5998.8 HZ
ACQ 1.3E 2.496 SEC
RELAXATION DELAY 1.0 SEC
PULSE WIDTH 80 DEGREES
ANALYZE TEMPERATURE
NO F1 F11IONS 16
DOUBLE PRECISION ACQUISITION
DATA PROCESSING
F1 SIZE 32K

```



```
EXPT 1 PULSE SEQUENCE: SPUL
DATE 01-23-97 04:51:30
SOLVENT CDCL3
FILE H
```

| ACQUISITION |        | DEC. & VT  |        |
|-------------|--------|------------|--------|
| TH          | 1.000  | DN         | 1.0000 |
| SW          | 5998.8 | DO         | -600.0 |
| AT          | 2.496  | DM         | NNN    |
| MP          | 29952  | DMM        | C      |
| PW          | 9.5    | DHP        | 34.0   |
| P1          | 0      | PPLVL      | 56.0   |
| Q1          | 1.000  | PROCESSING |        |
| Q2          | 0      | MATH       | I      |
| T0          | 0      |            |        |
| AT          | 128    |            |        |
| CT          | 40     | DISPLAY    |        |
| TPWR        | 52.0   | SP         | -171.4 |
| PA90        | 19.0   | WP         | 3303.5 |
| FB          | 3300   | VS         | 1010   |
| RS          | 32     | HC         | 0      |
| SS          | 0      | MC         | 400    |
| IL          | N      | IS         | 246    |
| IN          | Y      | RFL        | 4106.3 |
| DF          | Y      | RFP        | 2504.5 |
| ALCK        | N      | TH         | 1222   |
|             |        | INS        | 1.0000 |
|             |        | DC         |        |



276-84

CVT-

538044

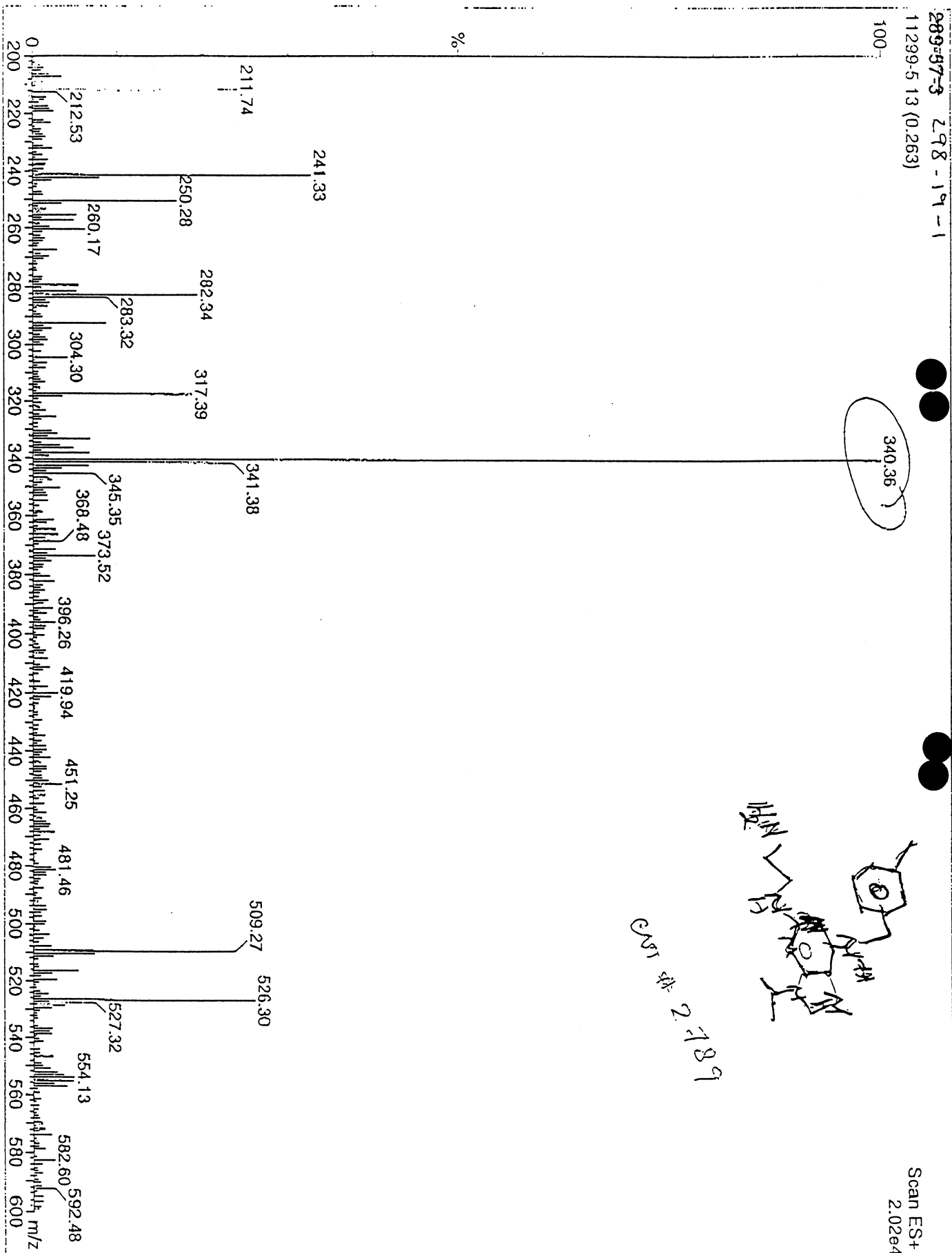
07/25/2002

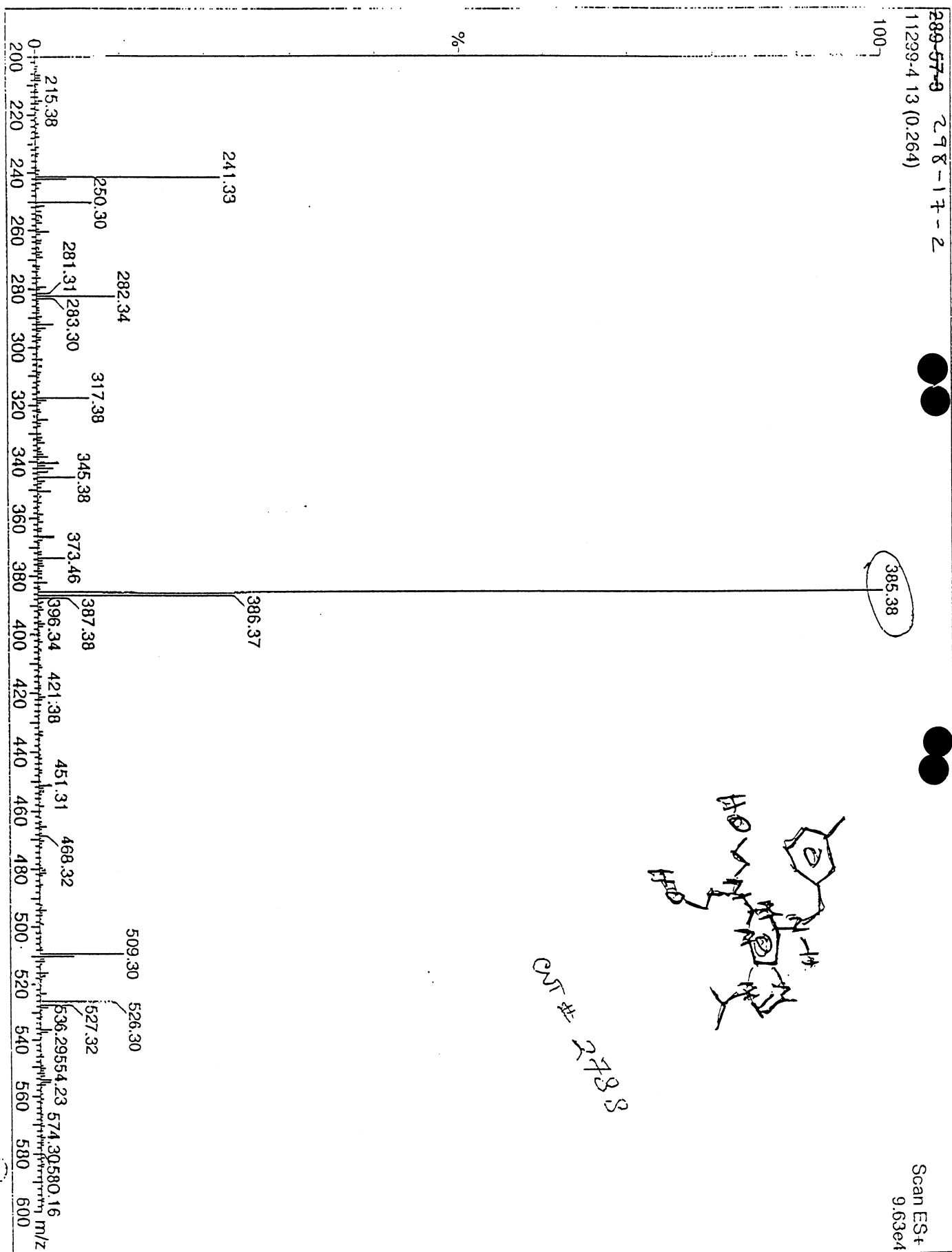
22:14

CV THERAPEUTICS → 13129130002

NO. 489

000





538044

07/25/2002

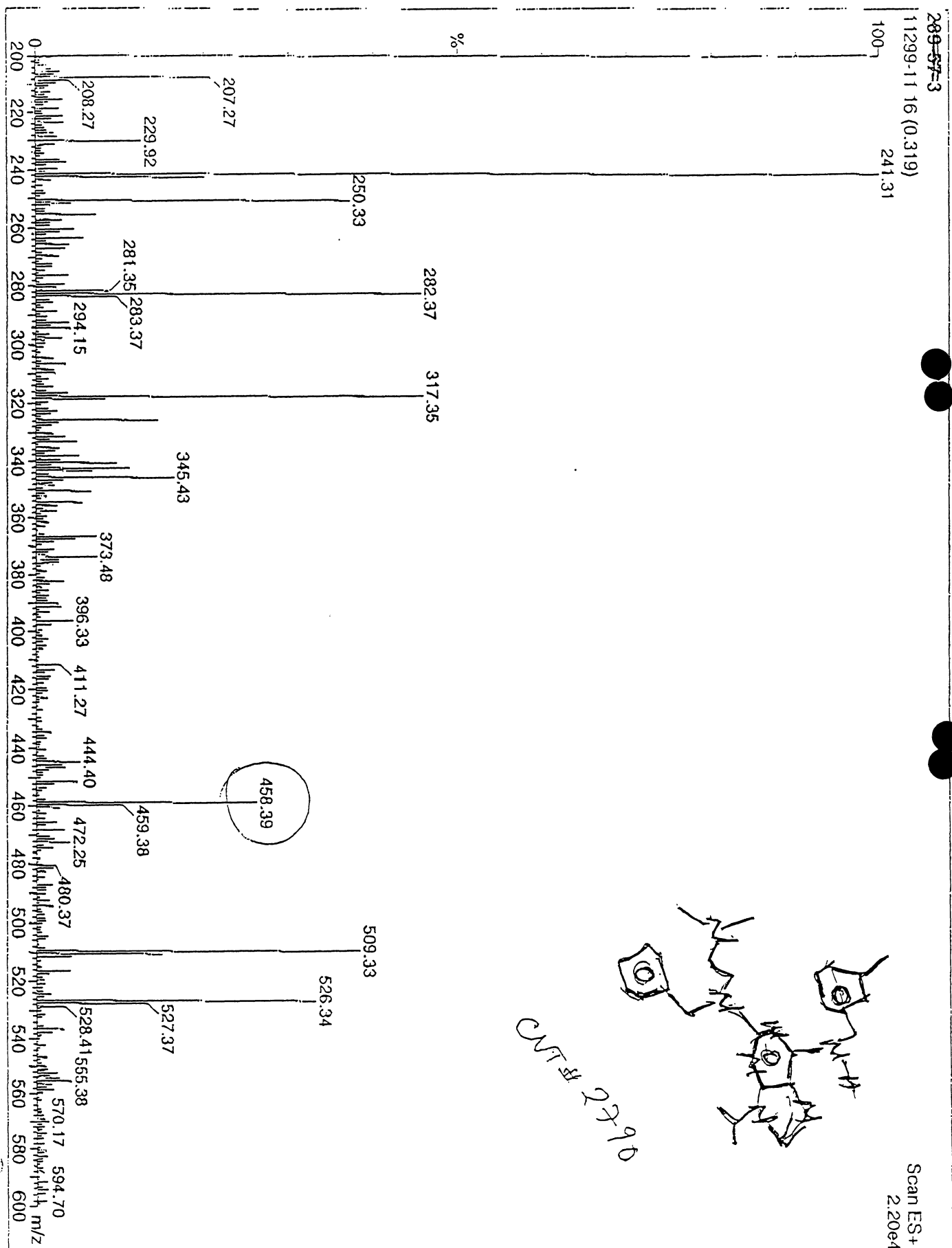
22:14

CV THERAPEUTICS → 13129130002

NO.489

000

248-21-1



538044

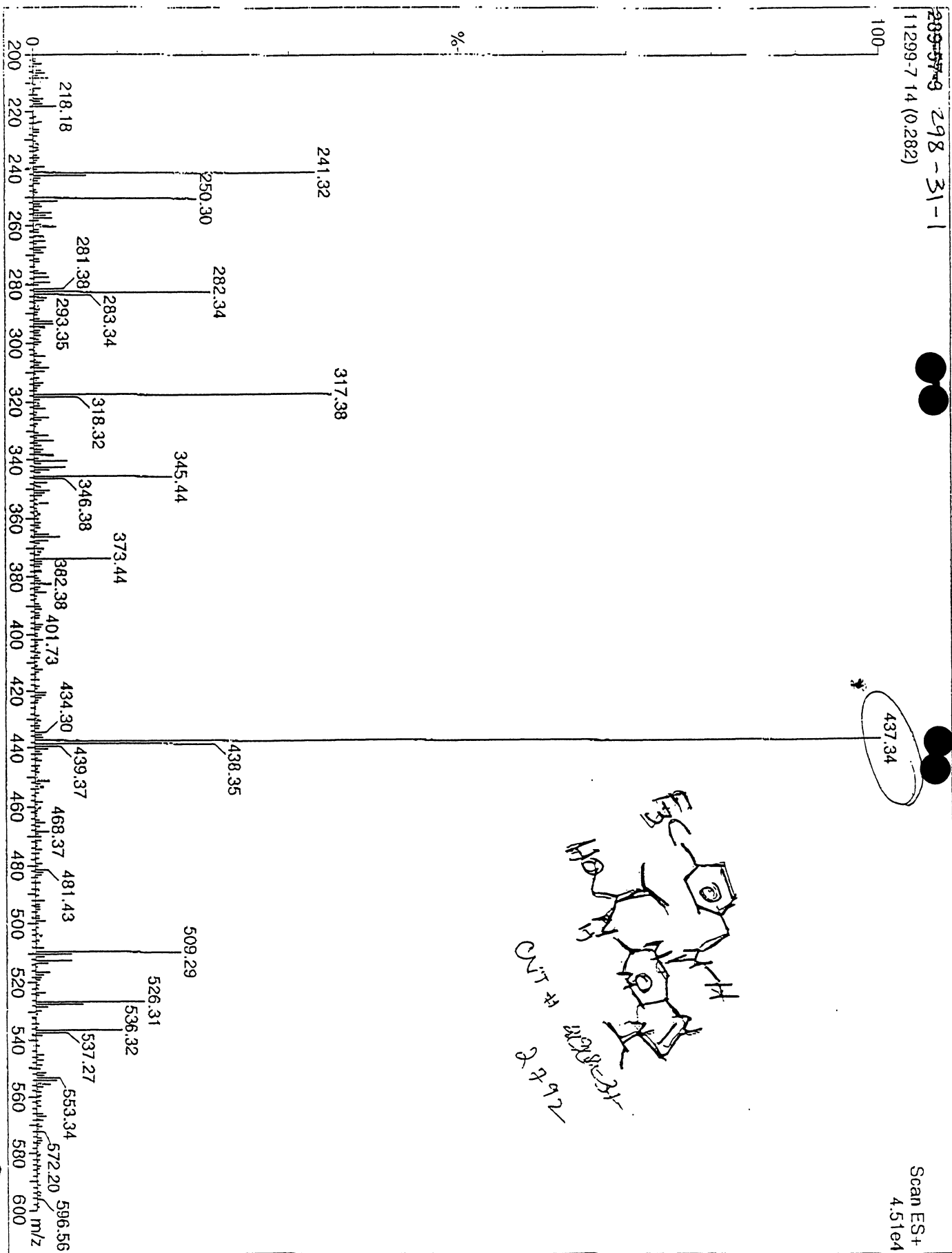
07/25/2002

22:14

CV THERAPEUTICS → 13129130002

NO. 489

000



538044

07/25/2002

22:14

CV THERAPEUTICS → 13129130002

NO. 489 D00

218-55-1

209-57-9

11299.9 13 (0.264)

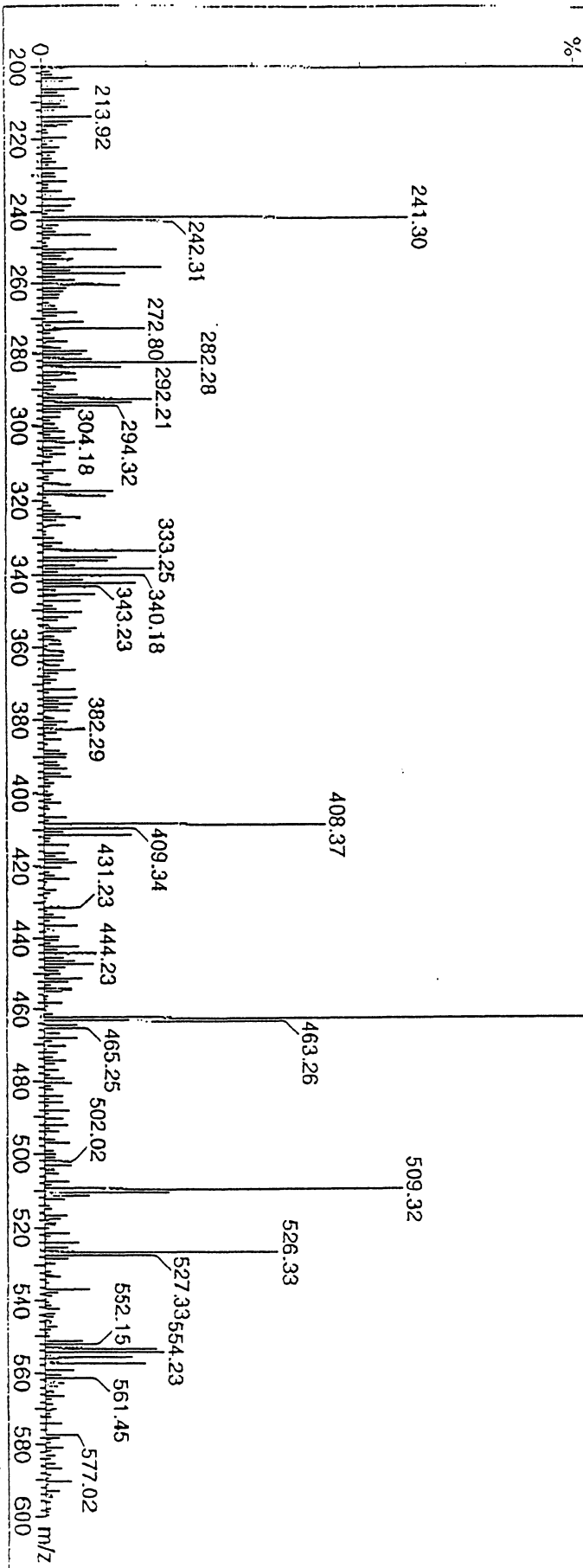
100

462.30

Scan ES+  
1.16e4

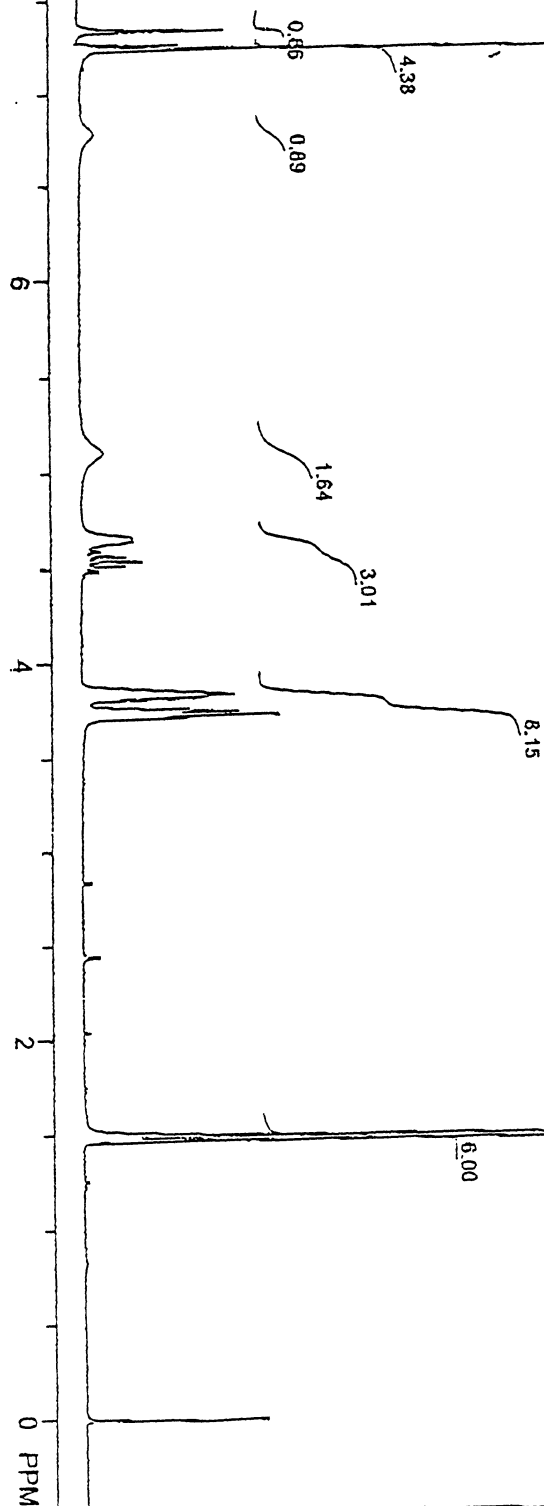
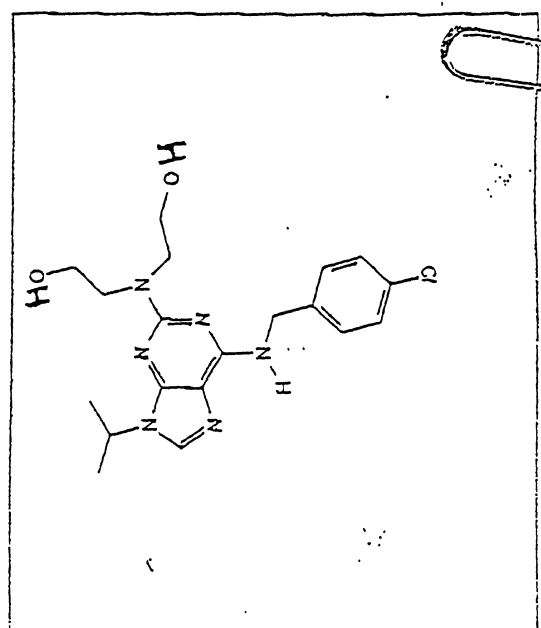


CONF # 2794



07/25/2002 22:14 CV THERAPEUTICS → 13129130002

FIG 1



513-H  
250.134  
SWH: 5000  
PW: 3.7 msec  
PD: 1.0 sec  
QF1: 2028.6  
NA: 8  
LB: 0.0  
PTSID: 16384  
WinNuts - 157-113.11

USER: -- DATE: 07/18/2002

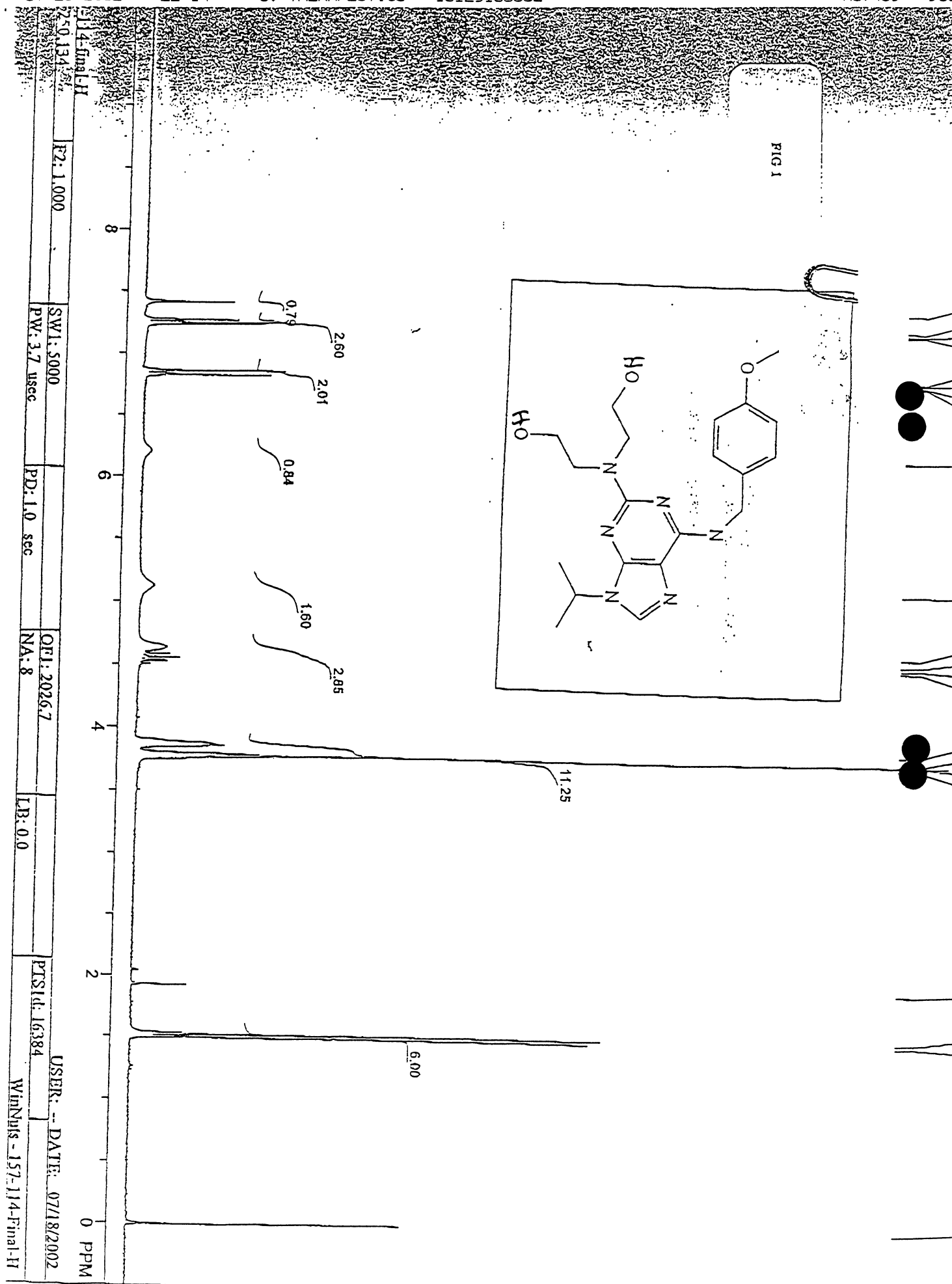
07/25/2002

22:14

CV THERAPEUTICS → 13129130002

NO. 489

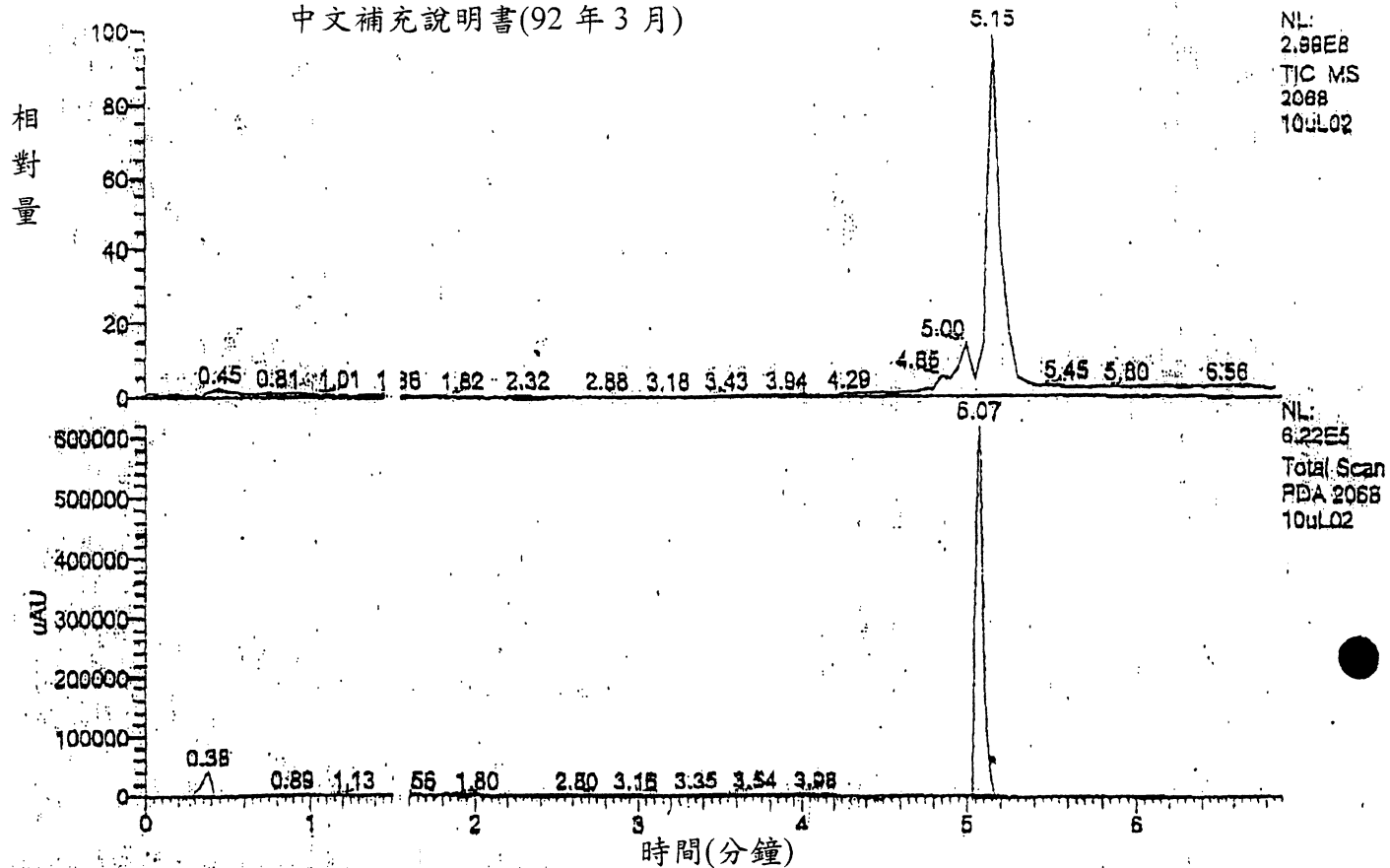
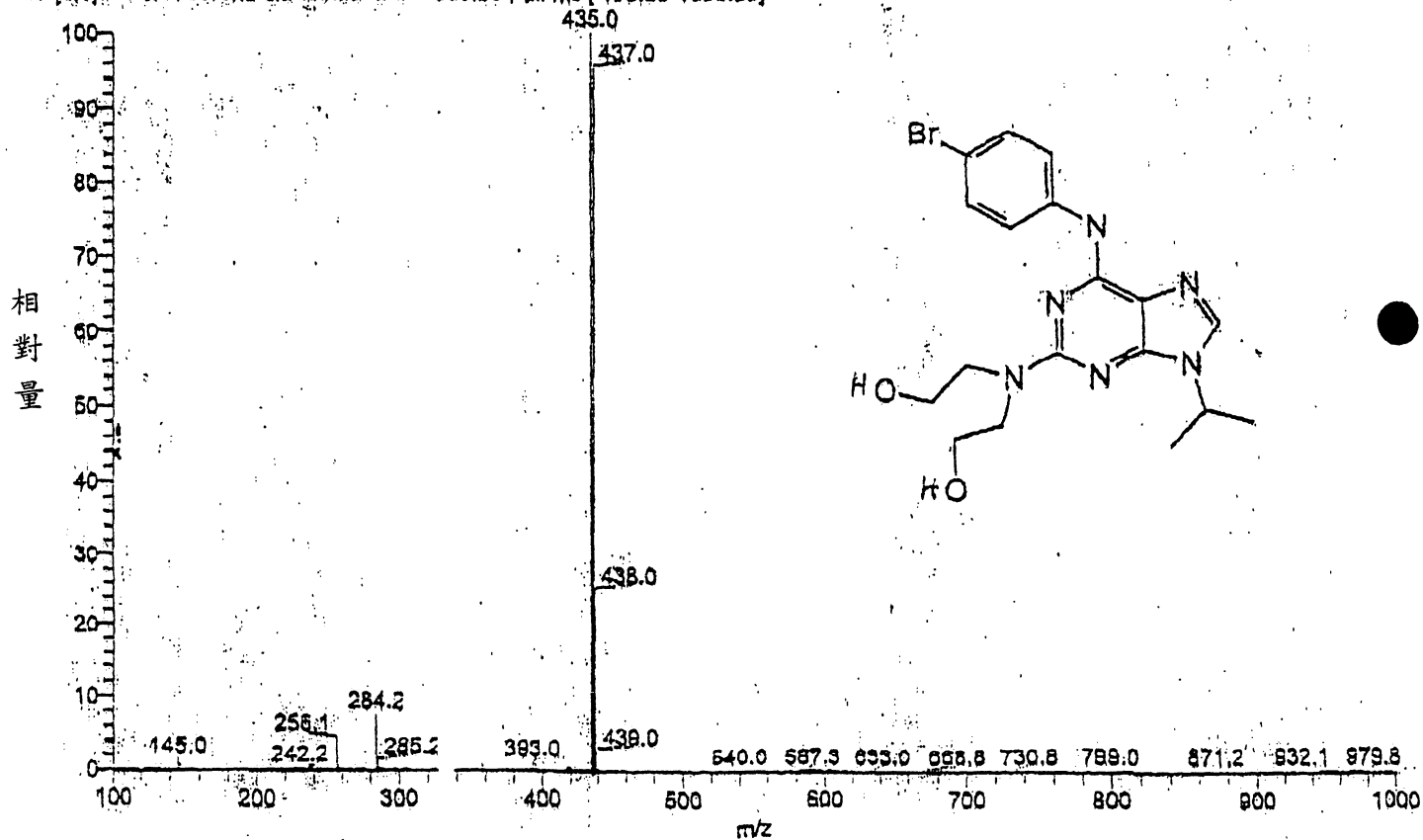
D00



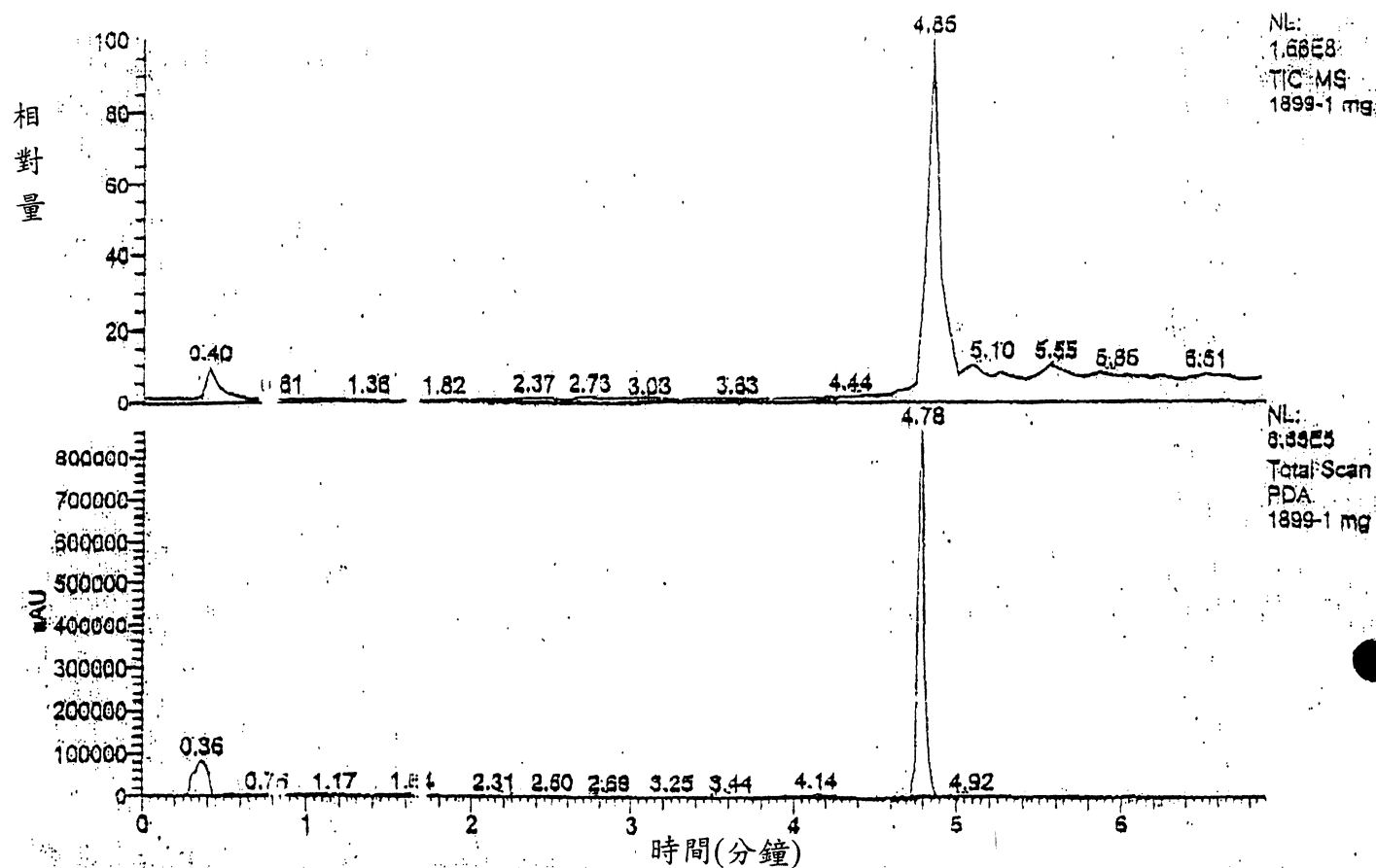
538044

第 089101723 號專利申請案  
中文補充說明書(92 年 3 月)

92.3.24

2068 10uL02 #101-104 RT: 5.05-5.20 AV: 4 NL: 4.19E7  
T: (0.0) c ESI corona sld=80.00 data 365.00 Full ms [100.00-1000.00]

538044



1899-1 mg #95399 RT: 4.74-4.95 AV: 5 NL: 2.49E7  
T: (0,0) + c ESI: corona-sld: 80.00 det=13 15.00 Full ms [100.00-1000.00]

