

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

842523

發明專利說明書 200418482

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92132613

※申請日期：92年11月20日

※IPC分類：A61K 31/519
C07D 487/04

壹、發明名稱：

A61P 37/06

(中) 治療移植排斥之方法

(外) Method of treatment of transplant rejection

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 傑倫伯

(英) 1. LUMB, J. TREVOR

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 保羅 茜吉蘭

(英) CHANGELIAN, PAUL STEVEN

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2002/11/26 ; 60/429,784 ☒ 有主張優先權

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

842523

發明專利說明書 200418482

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92132613

※申請日期：92年11月20日

※IPC分類：A61K 31/519
C07D 487/04

壹、發明名稱：

A61P 37/06

(中) 治療移植排斥之方法

(外) Method of treatment of transplant rejection

貳、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 輝瑞製品股份有限公司

(英) PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中) 1. 傑倫伯

(英) 1. LUMB, J. TREVOR

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

參、發明人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 保羅 茜吉蘭

(英) CHANGELIAN, PAUL STEVEN

地址：(中) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路

(英) Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

肆、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國 ; 2002/11/26 ; 60/429,784 ☒ 有主張優先權

(1)

玖、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關一種利用吡咯並[2,3-d]嘧啶類化合物以治療或預防器官移植慢性或急性排斥之方法，該類化合物係蛋白質激酶（如酵素 Janus Kinase 3，以下亦稱為 JAK3）之抑制劑，以治療哺乳動物（尤其是人類）上述適應症；本發明亦有關於用於該治療或預防之藥學組成物。

【先前技術】

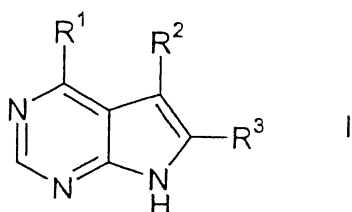
JAK3 是蛋白質激酶中 Janus 家族中的一員，雖然該家族的其他成員是由基本上所有組織來表現，但 JAK3 的表現則限於造血（hematopoietic）細胞，這與其透過 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、及 IL-15 的受體藉 JAK3 與這些多鏈受體所共通的伽馬鏈非共價結合而發出訊號的基本角色相符。在 XSCID 病患群中發現其 JAK3 蛋白質嚴重減少或者在共通的伽馬鏈有基因缺陷，這表示免疫抑制應該是阻斷了透過 JAK3 途徑發出訊號所造成。動物研究顯示，JAK3 不僅在 B 淋巴細胞與 T 淋巴細胞的成熟扮演重要角色，而且在構成上亦屬必需，以維持 T 細胞的功能。透過這種新穎的機制調節免疫活性可證明可用於治療 T 細胞增生性之病症如移植排斥以及自體免疫疾病。

【發明內容】

本發明是有關一種用於治療或預防哺乳動物（包括人

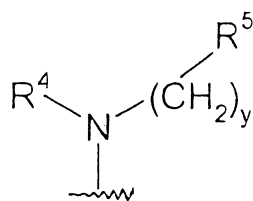
(2)

類) 器官移植慢性排斥(同種移植、異種移植)之方法，包括對該哺乳動物投與可有效治療該病狀之用量的下式化合物



或其藥學可接受鹽；其中

R^1 為如下式之基



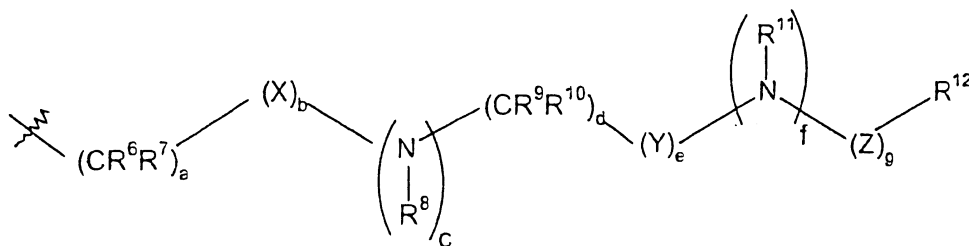
其中 y 為 0、1 或 2；

R^4 係選自氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基磺醯基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基，其中該烷基、烯基與炔基係選擇性被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_6) 硫氧基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)₂胺基、氰基、硝基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、或 (C_1-C_6) 硫胺基所取代；或者 R^4 為 (C_3-C_{10}) 環烷基，其中該環烷基係選擇性被被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 硫氧基、 (C_1-C_6) 硫胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)₂胺基、氰基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、

(3)

硝基 (C₁-C₆) 烷基、或 (C₁-C₆) 醯胺基所取代；

R⁵ 為 (C₂-C₉) 雜環烷基，其中該雜環烷基必須被一至五個選自羧基、氰基、胺基、氘、羥基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、鹵基、(C₁-C₆) 醯基、(C₁-C₆) 烷基胺基、胺基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基-CO-NH、(C₁-C₆) 烷基胺基-CO-、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷基胺基、胺基 (C₁-C₆) 烷基、羥基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 醯氧基 (C₁-C₆) 烷基、硝基、氰基 (C₁-C₆) 烷基、鹵基 (C₁-C₆) 烷基、硝基 (C₁-C₆) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 醯胺基、(C₁-C₆) 醯胺基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 醯胺基、胺基 (C₁-C₆) 醯基、胺基 (C₁-C₆) 醯基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基胺基 (C₁-C₆) 醯基、((C₁-C₆) 烷基)₂ 胺基 (C₁-C₆) 醯基、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基-S(O)_m、R¹⁵R¹⁶N S(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁-C₆) 烷基、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆) 烷基之取代基所取代，其中 m 為 0、1 或 2，而 R¹⁵ 與 R¹⁶ 各獨立選自氫或 (C₁-C₆) 烷基；或者為如下式之基



其中 a 為 0、1、2、3、或 4；

(4)

b、c、e、f 及 g 各獨立為 0 或 1；

d 為 0、1、2 或 3；

X 為 $S(O)_n$ (其中 n 為 0、1 或 2)、氧、羰基、或 $-C(=N-氰基)-$ ；

Y 為 $S(O)_n$ (其中 n 為 0、1 或 2) 或羰基；且

Z 為羰基、 $C(O)O-$ 、 $C(O)NR-$ 或 $S(O)_n$ (其中 n 為 0、1 或 2)；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係各獨立選自氫或選擇性被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 醯氧基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6) 烷基)_2$ 胺基、氰基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、或 (C_1-C_6) 醯胺基所取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R^{12} 為羧基、氰基、胺基、酮基、氬、羥基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基、 (C_1-C_6) 醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6) 烷基)_2$ 胺基、胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基- $CO-NH$ 、 (C_1-C_6) 烷基胺基- $CO-$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 醯氧基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 醯胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 醯胺基、胺基 (C_1-C_6) 醯基、胺基 (C_1-C_6) 醯基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_1-C_6) 醯基、 $((C_1-C_6) 烷基)_2$ 胺基 (C_1-C_6) 醯基、 $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ 、

(5)

$R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 烷基、 $R^{15}C(O)NH$ 、 $R^{15}OC(O)NH$ 、 $R^{15}NHC(O)NH$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_m$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_m-(C_1-C_6)$ 烷基、 $R^{15}R^{16}N-S(O)_m$ 、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)$ 烷基、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ 、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)$ 烷基，其中 m 為 0、1 或 2，而 R^{15} 與 R^{16} 係各獨立選自氫或 (C_1-C_6) 烷基；

R^2 與 R^3 係各獨立選自氫、氖、胺基、鹵基、羥基、硝基、羧基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_{10}) 環烷基，其中該烷基、烷氧基或環烷基係選擇性被一至三個選自鹵基、羥基、羧基、胺基 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)₂ 胺基、 (C_5-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基、 (C_3-C_9) 環烷基、或 (C_6-C_{10}) 芳基之取代基所取代；或者 R^2 與 R^3 各獨立為 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)₂ 胺基、 (C_6-C_{10}) 芳胺基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_6-C_{10}) 芳硫基、 (C_1-C_6) 烷基亞磺醯基、 (C_6-C_{10}) 芳基亞磺醯基、 (C_1-C_6) 烷基磺醯基、 (C_6-C_{10}) 芳磺醯基、 (C_1-C_6) 醯基、 (C_1-C_6) 烷氧基- $CO-NH-$ 、 (C_1-C_6) 烷基胺基- $CO-$ 、 (C_5-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基或 (C_6-C_{10}) 芳基，其中該雜芳基、雜環烷基及芳基係選擇性被一至三個選自鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $CO-NH-$ 、 (C_1-C_6) 烷氧基- $CO-NH-$ 、 (C_1-C_6) 烷基- $CO-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基- $CO-NH-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基- $CO-NH-(C_1-C_6)$ 烷氧基、羧基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷氧基、苄氧羰基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧

(6)

羰基 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₆-C₁₀) 芳基、胺基、胺基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧羰胺基、(C₆-C₁₀) 芳基 (C₁-C₆) 烷氧羰胺基、(C₁-C₆) 烷基胺基、((C₁-C₆) 烷基)₂ 胺基、(C₁-C₆) 烷基胺基 (C₁-C₆) 烷基、((C₁-C₆) 烷基)₂ 胺基 (C₁-C₆) 烷基、羥基、(C₁-C₆) 烷氧基、羧基、羧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧羰基、(C₁-C₆) 烷氧羰基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基-CO-NH-、(C₁-C₆) 烷基-CO-NH-、氰基、(C₅-C₉) 雜環烷基、胺基-CO-NH-、(C₁-C₆) 烷基胺基-CO-NH-、((C₁-C₆) 烷基)₂ 胺基-CO-NH-、(C₆-C₁₀) 芳胺基-CO-NH-、(C₅-C₉) 雜芳胺基-CO-NH-、(C₁-C₆) 烷基胺基-CO-NH-(C₁-C₆) 烷基、((C₁-C₆) 烷基)₂ 胺基-CO-NH-(C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳胺基-CO-NH-(C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₉) 雜芳胺基-CO-NH-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基磺醯基、(C₁-C₆) 烷基磺醯基胺基、(C₁-C₆) 烷基磺醯基胺基 (C₁-C₆) 烷基、(C₆-C₁₀) 芳磺醯基、(C₆-C₁₀) 芳磺醯基胺基、(C₆-C₁₀) 芳磺醯基胺基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基磺醯基胺基、(C₁-C₆) 烷基磺醯基胺基 (C₁-C₆) 烷基、(C₅-C₉) 雜芳基或 (C₂-C₉) 雜環烷基之取代基所取代。

本發明亦有關式 I 化合物之藥學可接受酸加成鹽。用於製備本發明前述鹼化合物之藥學可接受酸加成鹽的酸類為可形成無毒性酸加成鹽（即含有藥理可接受陰離子之鹽類）者，這些鹽類之例子如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡

(7)

葡萄糖酸鹽、葡萄糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、以及 pamoate (即 1,1'-亞甲-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)等。

本發明亦有關式 I 化合物之鹼加成鹽。可作為酸性式 I 化合物之藥學可接受鹼鹽製備用試劑的化學鹼為可與這種化合物形成無毒性鹼鹽者，這種無毒性之鹼鹽包括（但不限於）由諸如鹼金屬陽離子（如鉀與鈉）及鹼土金屬陽離子（如鈣與鎂）等藥理可接受陽離子所得到者、銨鹽或水溶性胺加成鹽（如 N-甲基還原葡萄糖胺-(葡甲胺)）、以及低烷醇銨鹽和其他的藥學可接受有機胺之鹼鹽。

文中所用「烷基」一詞除非另有指明，否則包括具有直鏈或分支部份或其組合之飽和單價烴基。

文中所用「烷氧基」一詞包括 O-烷基，其中該「烷基」係如以上所定義。

文中所用「鹵基」一詞除非另有指明，否則包括氟、氯、溴或碘。

本發明化合物可含有雙鍵；若含雙鍵，則該化合物可呈順式組態、反式組態、及其混合物。

除非另有指明，否則文中所指烷基與烯基以及其他基（如烷氧基）中的烷基部份係可為直鏈或分支者，亦可為環狀者（如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、或環庚基）或呈直鏈或分支且含有環狀部份者。除非另有指明，否則鹵素包括氟、氯、溴及碘。

文中所用「(C₂-C₉)雜環烷基」是指吡咯啉基、四氫

(8)

呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、哌喃基、硫哌喃基、吡喃基、環氧乙烷基、亞甲二氧基、吡喃烯基、異噁唑啉基、1,3-噁唑啉-3-基、異噻唑啉基、1,3-噻唑啉-3-基、1,2-吡唑啉-2-基、1,3-吡唑啉-1-基、哌啉基、硫嗎福啉基、1,2-四氫噻吡-2-基、1,3-四氫噻吡-3-基、四氫噻二吡基、嗎福啉基、1,2-四氫二吡-2-基、1,3-四氫二吡-1-基、四氫吡啶基、哌吡基、吡喃基等。此技術領域中具有通常技能者可瞭解，該(C₂-C₉)雜環烷基環是透過碳或透過sp³混成之氮雜原子連接。

文中所用「(C₂-C₉)雜芳基」是指呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基、噁唑基、異噁唑基、吡咯、三唑基、四唑基、咪唑基、1,3,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啉基、嘧啉基、吡嗪基、噻嗪基、1,2,4-三吡基、1,2,3-三吡基、1,3,5-三吡基、吡啶並[3,4-b]吡啉基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、嘧啶基、6,7-二氫-5H-[1]吡啉基、苯並[b]噻吩基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並異噁唑基、苯並咪唑基、噻吩基、異噻吩基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、異吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡啶基、異喹啉基、喹啉基、酞吡基、喹噁啉基、喹啉基、苯並噁吡基等。此技術領域中具有通常技能者可瞭解，該(C₂-C₉)雜環烷基環是透過碳原子或透過sp³混成之氮雜原子連接。

文中所用「(C₆-C₁₀)芳基」是指苯基或萘基。

(9)

式(I)化合物可以藥學可接受之型態單獨投與、或與一或多種可調節哺乳動物免疫系統之其他藥劑一併投與、或與抗發炎性藥劑一併投與。這些藥劑可包括（但不限於）環孢菌素 A（如 Sandimmune[®]或 Neoral[®]）、rapamycin、FK-506（tacrolimus）、leflunomide、deoxyspergualin、mycophenolate（如 Cellcept[®]）、azathioprine（如 Imuran[®]）、daclizumab（如 Zenapax[®]）、OKT3（如 Orthoclone[®]）、AtGam、阿斯匹靈、acetaminophen、ibuprofen、naproxen、piroxicam 以及抗發炎類固醇（如 prednisolone 或 dexamethasone）。此等藥劑可依據標準藥學實務，以同一劑型的一部份或分開劑型、經由相同或相異之投藥途徑、依相同或相異的投與時間表來投與。

本發明化合物包含所有構形異構物（conformational isomers）（如順式與反式異構物）。本發明化合物具有不對稱中心，因此可呈不同的鏡像異構形式與非鏡像異構形式。本發明有關本發明化合物所有光學異構物與立體異構物及其混合物之用途，且有關可使用或含有該等物之所有藥學組成物及治療方法。在此方面，本發明包括 E 組態與 Z 組態（E and Z configurations）。式 I 化合物也可呈互變異構物。本發明亦有關所有此種互變異構物及其混合物的用途。

本發明也涵蓋含有式 I 化合物之前藥（prodrugs）的藥學組成物；本發明也涵蓋用於治療或預防可藉由抑制蛋白質激酶（如酵素 Janus Kinase 3）而加以治療或預防之

(10)

病症的方法，包括投與式 I 化合物之前藥。含有自由胺基、醯胺基、羥基、或羧基之式 I 化合物可轉化為前藥，前藥包括化合物中有胺基酸殘基或二或多個（如二、三、四個）以共價方式透過肽鍵連接的多肽鏈接到式 I 化合物之自由胺基、羥基或羧基者。該等胺基酸殘基包括常以三個字母的符號表示的 20 種天然胺基酸，也包括 4-羥基脯胺酸、羥基離胺酸、demosine、isodemosine、3-甲基組胺酸、norvlin、 β -丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、升半胱胺酸、升絲胺酸、鳥胺酸、及 methioine sulfone。前藥也包括化合物中碳酸酯、胺甲酸酯、醯胺及烷基酯透過羰基碳前藥側鏈共價鍵結到式 I 之上述取代基者。

本發明之較佳方法包括式 I 化合物中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 0；d 為 0；e 為 0；f 為 0；且 g 為 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 0；d 為 1；e 為 0；f 為 0；且 g 為 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 1；d 為 0；e 為 0；f 為 0；且 g 為 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 為 0；b 為 1；X 為 $-C(=N=\text{氰基})-$ ；c 為 1；d 為 0；e 為 0；f 為 0；且 g 為 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 為 0；b 為 0；c 為 0；d 為 0；e 為 0；f 為 0；g 為 1；且 Z 為 -

(11)

C(O)-O-者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 爲 0；b 爲 1；X 爲 $S(O)_n$ ；n 爲 2；c 爲 0；d 爲 0；e 爲 0；f 爲 0；且 g 爲 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 爲 0；b 爲 1；X 爲 $S(O)_n$ ；n 爲 2；c 爲 0；d 爲 2；e 爲 0；f 爲 1；g 爲 1；且 Z 爲羰基者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 爲 0；b 爲 1；X 爲 $S(O)_n$ ；n 爲 2；c 爲 0；d 爲 2；e 爲 0；f 爲 1；且 g 爲 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 爲 0；b 爲 1；X 爲羰基；c 爲 1；d 爲 0；e 爲 1；Y 爲 $S(O)_n$ ；n 爲 2；f 爲 0；且 g 爲 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 爲 0；b 爲 1；X 爲 $S(O)_n$ ；n 爲 2；c 爲 1；d 爲 0；e 爲 0；f 爲 0；且 g 爲 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 爲 1；b 爲 1；X 爲羰基；c 爲 1；d 爲 0；e 爲 0；f 爲 0；且 g 爲 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 爲 0；b 爲 1；X 爲 $S(O)_n$ ；c 爲 0；d 爲 1；e 爲 1；Y 爲 $S(O)_n$ ；n 爲 2；f 爲 0；且 g 爲 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 爲 0；b 爲 1；X 爲 $S(O)_n$ ；c 爲 0；d 爲 1；e 爲 1；Y 爲 $S(O)_n$ ；n

(12)

為 2；f 為 1；且 g 為 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 為 0；b 為 1；X 為氧；c 為 0；d 為 1；e 為 1；Y 為 $S(O)_n$ ；n 為 2；f 為 1；且 g 為 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 為 0；b 為 1；X 為氧；c 為 0；d 為 1；e 為 1；Y 為 $S(O)_n$ ；n 為 2；f 為 0；且 g 為 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 1；d 為 1；e 為 1；Y 為 $S(O)_n$ ；f 為 0；且 g 為 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 1；d 為 1；e 為 1；Y 為 $S(O)_n$ ；n 為 2；f 為 1；且 g 為 0 者。

本發明之其他較佳方法包括式 I 化合物中 R^{12} 為氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基、 (C_2-C_6) 炔基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、 $(C_1-C_6)烷基-S(O)_m$ ，其中 m 為 0、1 或 2。

本發明之具體較佳方法包括式 I 化合物中該化合物為選自以下者：

甲基-[4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-哌啶-3-基]-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺；

4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羧酸甲酯；

3,3,3-三氟-1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧

(13)

啉 -4-基)-胺基]-哌啶 -1-基 }-丙烷 -1-酮 ;

4-甲基 -3-[甲基 -(7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-胺基]-哌啶 -1-羧酸二甲基醯胺 ;

({4-甲基 -3-[甲基 -(7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-胺基]-哌啶 -1-羰基 }-胺基)-乙酸乙酯 ;

3-{4-甲基 -3-[甲基 -(7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-胺基]-哌啶 -1-基 }-3-酮基 -丙腈 ;

3,3,3-三氟 -1-{4-甲基 -3-[甲基 -(5-甲基 -7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-胺基]-哌啶 -1-基 }-丙烷 -1-酮 ;

1-{4-甲基 -3-[甲基 -(7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-胺基]-哌啶 -1-基 }-丁 -3-炔 -1-酮 ;

1-{3-[(5-氮 -7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-甲基 -胺基]-4-甲基 -哌啶 -1-基 }-丙烷 -1-酮 ;

1-{3-[(5-氟 -7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-甲基 -胺基]-4-甲基 -哌啶 -1-基 }-丙烷 -1-酮 ;

N-氰基 -4-甲基 -3-[甲基 -(7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-胺基]-N'-丙基 -哌啶 -1-甲醯脒 ;

N-氰基 -4,N',N'-三甲基 -3-[甲基 -(7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-胺基]-哌啶 -1-甲醯脒 ;

甲基 -[(3R,4R)-4-甲基 -1-(丙烷 -1-磺醯基)-哌啶 -3-基]-(7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-胺 ;

(3R,4R)-)-4-甲基 -3-[甲基 -(7H-吡咯 並 [2,3-d]嘧啶 -4-基)-胺基]-哌啶 -1-羧酸甲酯 ;

3,3,3-三氟 -1-{(3R,4R)-4-甲基 -3-[甲基 -(7H-吡咯 並

(14)

[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羧酸二甲醯胺；

{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羰基}-胺基)-乙酸乙酯；

3-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-3-酮基-丙腈；

3,3,3-三氟-1-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(5-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

1-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-丁-3-炔-1-酮；

1-{(3R,4R)-3-[(5-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]-4-甲基-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

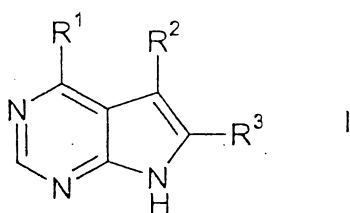
1-{(3R,4R)-3-[(5-氟-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]-4-甲基-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

(3R,4R)-N-氰基-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-N'-丙基-哌啶-1-甲醯脒；及

(3R,4R)-N-氰基-4,N',N'-三甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-甲醯脒。

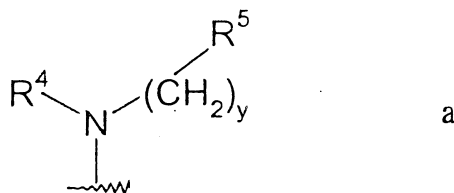
本發明有關一種用於治療或預防哺乳動物（包括人類）器官移植（同種移植、異種移植）急性排斥之方法，包括對該哺乳動物投與可有效治療該病狀之用量的下式化合物

(15)



或其藥學可接受鹽；其中

R^1 為如下式之基



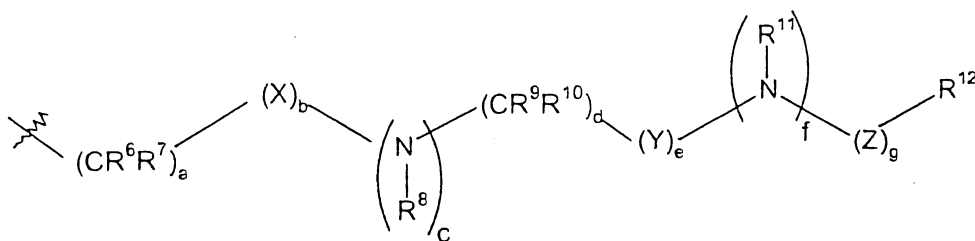
其中 y 為 0、1 或 2；

R^4 係選自氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基磺醯基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基，其中該烷基、烯基與炔基係選擇性被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_6) 醯氧基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基、氰基、硝基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、或 (C_1-C_6) 醯胺基所取代；或者 R^4 為 (C_3-C_{10}) 環烷基，其中該環烷基係選擇性被被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 醯氧基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基、氰基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、或 (C_1-C_6) 醯胺基所取代；

R^5 為 (C_2-C_9) 雜環烷基，其中該雜環烷基必須被一至五個選自羧基、氰基、胺基、氬、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、

(16)

(C₁-C₆)烷氧基、鹵基、(C₁-C₆)醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基-CO-NH、(C₁-C₆)烷基胺基-CO-、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷基胺基、胺基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)醯氧基(C₁-C₆)烷基、硝基、氰基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、硝基(C₁-C₆)烷基、三氟甲基、三氟甲基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)醯胺基、(C₁-C₆)醯胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)醯胺基、胺基(C₁-C₆)醯基、胺基(C₁-C₆)醯基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)醯基、((C₁-C₆)烷基)₂胺基(C₁-C₆)醯基、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基-S(O)_m、R¹⁵R¹⁶N-S(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁-C₆)烷基、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)烷基之取代基所取代，其中 m 為 0、1 或 2，而 R¹⁵ 與 R¹⁶ 各獨立選自氫或(C₁-C₆)烷基；或者為如下式之基



II

其中 a 為 0、1、2、3、或 4；

b、c、e、f 及 g 各獨立為 0 或 1；

d 為 0、1、2 或 3；

(17)

X 為 $S(O)_n$ (其中 n 為 0、1 或 2)、氧、羰基、或 $-C(=N-$ 氰基) $-$;

Y 為 $S(O)_n$ (其中 n 為 0、1 或 2) 或羰基; 且

Z 為羰基、 $C(O)O-$ 、 $C(O)NR-$ 或 $S(O)_n$ (其中 n 為 0、1 或 2);

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係各獨立選自氫或選擇性被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 醯氧基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 胺基、氰基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、或 (C_1-C_6) 醯胺基所取代之 (C_1-C_6) 烷基;

R^{12} 為羧基、氰基、胺基、酮基、氬、羥基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基、 (C_1-C_6) 醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 胺基、胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 $-CO-NH$ 、 (C_1-C_6) 烷基胺基 $-CO-$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 醯氧基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 醯胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 醯胺基、胺基 (C_1-C_6) 醯基、胺基 (C_1-C_6) 醯基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_1-C_6) 醯基、 $((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 胺基 (C_1-C_6) 醯基、 $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ 、 $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)$ 烷基、 $R^{15}C(O)NH$ 、 $R^{15}OC(O)NH$ 、 $R^{15}NHC(O)NH$ 、 (C_1-C_6) 烷基 $-S(O)_m$ 、 (C_1-C_6) 烷基 $-S(O)_m-$

(18)

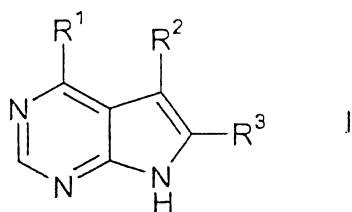
(C₁-C₆)烷基、R¹⁵R¹⁶N S(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁-C₆)烷基、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆)烷基，其中 m 為 0、1 或 2，而 R¹⁵與 R¹⁶係各獨立選自氫或(C₁-C₆)烷基；

R²與 R³係各獨立選自氫、氘、胺基、鹵基、羥基、硝基、羧基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₁₀)環烷基，其中該烷基、烷氧基或環烷基係選擇性被一至三個選自鹵基、羥基、羧基、胺基(C₁-C₆)烷基硫基、(C₁-C₆)烷基胺基、((C₁-C₆)烷基)₂胺基、(C₅-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₃-C₉)環烷基、或(C₆-C₁₀)芳基之取代基所取代；或者 R²與 R³各獨立為(C₃-C₁₀)環烷基、(C₃-C₁₀)環烷氧基、(C₁-C₆)烷基胺基、((C₁-C₆)烷基)₂胺基、(C₆-C₁₀)芳胺基、(C₁-C₆)烷基硫基、(C₆-C₁₀)芳硫基、(C₁-C₆)烷基亞磺醯基、(C₆-C₁₀)芳基亞磺醯基、(C₁-C₆)烷基磺醯基、(C₆-C₁₀)芳磺醯基、(C₁-C₆)醯基、(C₁-C₆)烷氧基-CO-NH-、(C₁-C₆)烷基胺基-CO-、(C₅-C₉)雜芳基、(C₂-C₉)雜環烷基或(C₆-C₁₀)芳基，其中該雜芳基、雜環烷基及芳基係選擇性被一至三個選自鹵基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基-CO-NH-、(C₁-C₆)烷氧基-CO-NH-、(C₁-C₆)烷基-CO-NH-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基-CO-NH-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基-CO-NH-(C₁-C₆)烷氧基、羧基、羧基(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷氧基、苄氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳基、胺基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰胺基、(C₆-C₁₀)芳基(C₁-C₆)烷氧羰胺基

(19)

、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基
 (C_1-C_6) 烷基、 $((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 胺基 (C_1-C_6) 烷基、羥基、
 (C_1-C_6) 烷氧基、羧基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧羰
基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基-CO-
NH-、 (C_1-C_6) 烷基-CO-NH-、氰基、 (C_5-C_9) 雜環烷基、胺
基-CO-NH-、 (C_1-C_6) 烷基胺基-CO-NH-、 $((C_1-C_6)$ 烷基
) $_2$ 胺基-CO-NH-、 (C_6-C_{10}) 芳胺基-CO-NH-、 (C_5-C_9) 雜芳胺
基-CO-NH-、 (C_1-C_6) 烷基胺基-CO-NH- (C_1-C_6) 烷基、 $((C_1-C_6)$
) $_2$ 胺基-CO-NH- (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳胺基-CO-
NH- (C_1-C_6) 烷基、 (C_5-C_9) 雜芳胺基-CO-NH- (C_1-C_6) 烷基、
 (C_1-C_6) 烷基磺醯基、 (C_1-C_6) 烷基磺醯基胺基、 (C_1-C_6) 烷
基磺醯基胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_6-C_{10}) 芳磺醯基、 (C_6-C_{10})
芳磺醯基胺基、 (C_6-C_{10}) 芳磺醯基胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6)
) $_2$ 胺基磺醯基胺基、 (C_1-C_6) 烷基磺醯基胺基 (C_1-C_6) 烷基
、 (C_5-C_9) 雜芳基或 (C_2-C_9) 雜環烷基之取代基所取代。

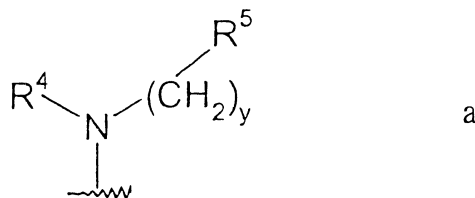
本發明亦有關一種用於治療或預防哺乳動物（包括人
類）器官移植慢性排斥之藥學組成物，包括可有效治療或
預防該病症或病狀之含量的下式化合物



或其藥學可接受鹽；其中

(20)

R^1 為如下式之基



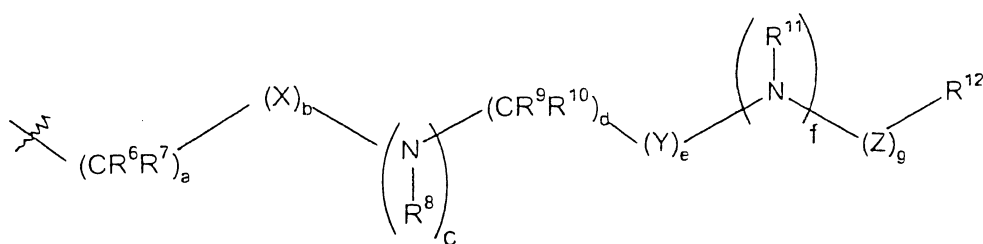
其中 y 為 0、1 或 2；

R^4 係選自氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基磺醯基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基，其中該烷基、烯基與炔基係選擇性被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_6) 醯氧基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)₂胺基、氰基、硝基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、或 (C_1-C_6) 醯胺基所取代；或者 R^4 為 (C_3-C_{10}) 環烷基，其中該環烷基係選擇性被被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 醯氧基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)₂胺基、氰基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、或 (C_1-C_6) 醯胺基所取代；

R^5 為 (C_2-C_9) 雜環烷基，其中該雜環烷基必須被一至五個選自羧基、氰基、胺基、氬、羥基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基、 (C_1-C_6) 醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基-CO-NH、 (C_1-C_6) 烷基胺基-CO-、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、胺基 (C_1-C_6) 烷基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 醯氧基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基、

(21)

三 氟 甲 基 (C₁-C₆) 烷 基 、 (C₁-C₆) 醯 胺 基 、 (C₁-C₆) 醯 胺 基
(C₁-C₆) 烷 基 、 (C₁-C₆) 烷 氧 基 (C₁-C₆) 醯 胺 基 、 胺 基 (C₁-C₆)
醯 基 、 胺 基 (C₁-C₆) 醯 基 (C₁-C₆) 烷 基 、 (C₁-C₆) 烷 基 胺 基
(C₁-C₆) 醯 基 、 ((C₁-C₆) 烷 基)₂ 胺 基 (C₁-C₆) 醯 基 、 R¹⁵R¹⁶N-
CO-O- 、 R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆) 烷 基 、 (C₁-C₆) 烷 基 -S(O)_m 、
R¹⁵R¹⁶N S(O)_m 、 R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁-C₆) 烷 基 、
R¹⁵S(O)_mR¹⁶N 、 R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆) 烷 基 之 取 代 基 所 取 代
， 其 中 m 為 0、1 或 2， 而 R¹⁵ 與 R¹⁶ 各 獨 立 選 自 氫 或 (C₁-
C₆) 烷 基 ； 或 者 為 如 下 式 之 基



II

其 中 a 為 0、1、2、3、或 4；

b、c、e、f 及 g 各 獨 立 為 0 或 1；

d 為 0、1、2 或 3；

X 為 S(O)_n (其 中 n 為 0、1 或 2) 、 氧 、 羰 基 、 或 -
C(=N- 氰 基) - ；

Y 為 S(O)_n (其 中 n 為 0、1 或 2) 或 羰 基 ； 且

Z 為 羰 基 、 C(O)O- 、 C(O)NR- 或 S(O)_n (其 中 n 為 0、
1 或 2) ；

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰ 及 R¹¹ 係 各 獨 立 選 自 氫 或 選 擇

(22)

性被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 醯氧基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基、氰基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、或 (C_1-C_6) 醯胺基所取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R^{12} 為羧基、氰基、胺基、酮基、氬、羥基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基、 (C_1-C_6) 醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基、胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基-CO-NH、 (C_1-C_6) 烷基胺基-CO-、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 醯氧基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 醯胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 醯胺基、胺基 (C_1-C_6) 醯基、胺基 (C_1-C_6) 醯基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_1-C_6) 醯基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基 (C_1-C_6) 醯基、 $R^{15}R^{16}N-CO-O-$ 、 $R^{15}R^{16}N-CO-(C_1-C_6)烷基$ 、 $R^{15}C(O)NH$ 、 $R^{15}OC(O)NH$ 、 $R^{15}NHC(O)NH$ 、 $(C_1-C_6)烷基-S(O)_m$ 、 $(C_1-C_6)烷基-S(O)_m-(C_1-C_6)烷基$ 、 $R^{15}R^{16}N-S(O)_m$ 、 $R^{15}R^{16}NS(O)_m(C_1-C_6)烷基$ 、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N$ 、 $R^{15}S(O)_mR^{16}N(C_1-C_6)烷基$ ，其中 m 為 0、1 或 2，而 R^{15} 與 R^{16} 係各獨立選自氬或 (C_1-C_6) 烷基；

R^2 與 R^3 係各獨立選自氬、氬、胺基、鹵基、羥基、硝基、羧基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_{10}) 環烷基

(23)

，其中該烷基、烷氧基或環烷基係選擇性被一至三個選自鹵基、羥基、羧基、胺基 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基、 (C_5-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基、 (C_3-C_9) 環烷基、或 (C_6-C_{10}) 芳基之取代基所取代；或者 R^2 與 R^3 各獨立為 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷氧基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基、 (C_6-C_{10}) 芳胺基、 (C_1-C_6) 烷基硫基、 (C_6-C_{10}) 芳硫基、 (C_1-C_6) 烷基亞磺醯基、 (C_6-C_{10}) 芳基亞磺醯基、 (C_1-C_6) 烷基磺醯基、 (C_6-C_{10}) 芳磺醯基、 (C_1-C_6) 醯基、 (C_1-C_6) 烷氧基-CO-NH-、 (C_1-C_6) 烷基胺基-CO-、 (C_5-C_9) 雜芳基、 (C_2-C_9) 雜環烷基或 (C_6-C_{10}) 芳基，其中該雜芳基、雜環烷基及芳基係選擇性被一至三個選自鹵基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基-CO-NH-、 (C_1-C_6) 烷氧基-CO-NH-、 (C_1-C_6) 烷基-CO-NH- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基-CO-NH- (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基-CO-NH- (C_1-C_6) 烷氧基、羧基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷氧基、苄氧羰基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_6-C_{10}) 芳基、胺基、胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧羰胺基、 (C_6-C_{10}) 芳基 (C_1-C_6) 烷氧羰胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基 (C_1-C_6) 烷基、 $((C_1-C_6)烷基)_2$ 胺基 (C_1-C_6) 烷基、羥基、 (C_1-C_6) 烷氧基、羧基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基-CO-NH-、 (C_1-C_6) 烷基-CO-NH-、氰基、 (C_5-C_9) 雜環烷基、胺基-CO-NH-、 (C_1-C_6) 烷基胺基-CO-NH-、 $((C_1-C_6)烷基)$

(24)

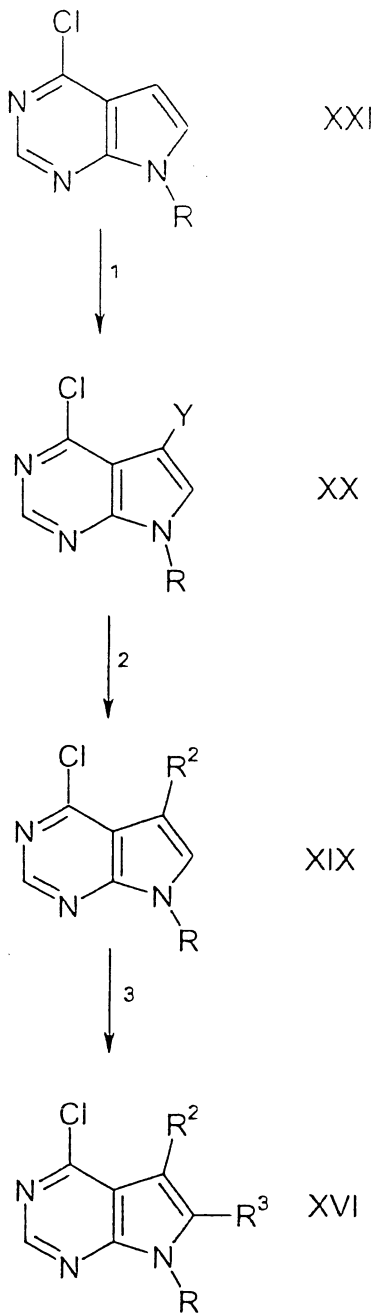
)₂ 胺基 -CO-NH-、(C₆-C₁₀)芳胺基 -CO-NH-、(C₅-C₉)雜芳胺基 -CO-NH-、(C₁-C₆)烷基胺基 -CO-NH-(C₁-C₆)烷基、((C₁-C₆)烷基)₂ 胺基 -CO-NH-(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳胺基 -CO-NH-(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₉)雜芳胺基 -CO-NH-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基 (C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳磺醯基、(C₆-C₁₀)芳磺醯基胺基、(C₆-C₁₀)芳磺醯基胺基 (C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基 (C₁-C₆)烷基、(C₅-C₉)雜芳基或 (C₂-C₉)雜環烷基之取代基所取代；及藥學可接受載體。

【實施方式】

下列反應示意圖說明本發明化合物的製備方法。除非另有指明，否則反應示意圖與以下說明中的 R²、R³、R⁴ 及 R⁵ 悉如以上所定義者。

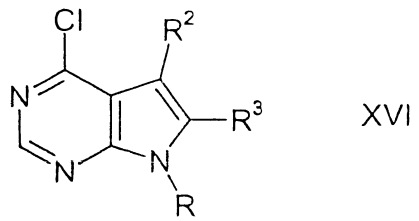
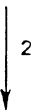
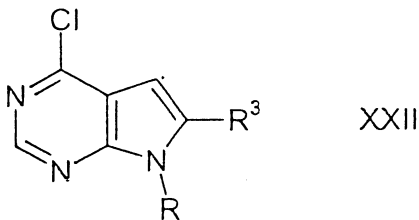
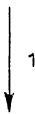
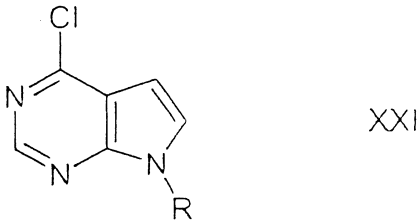
(25)

製備圖A



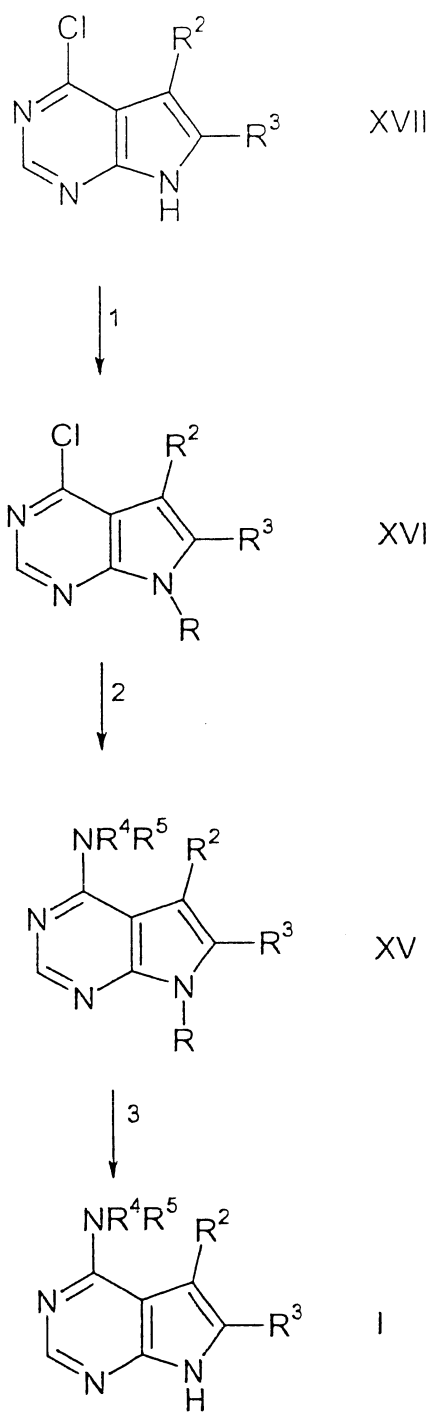
(26)

製備圖B



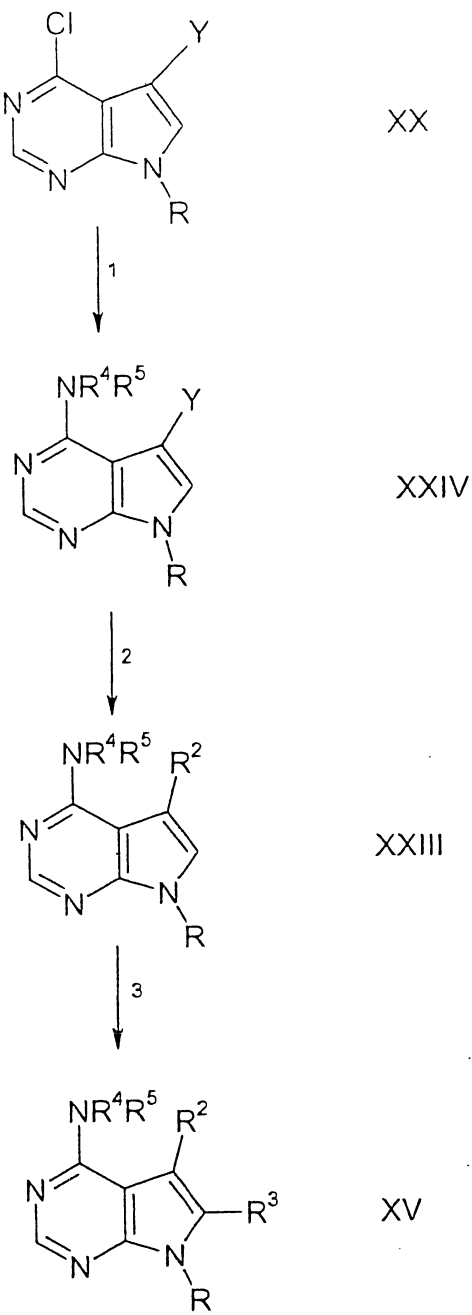
(27)

示意圖1



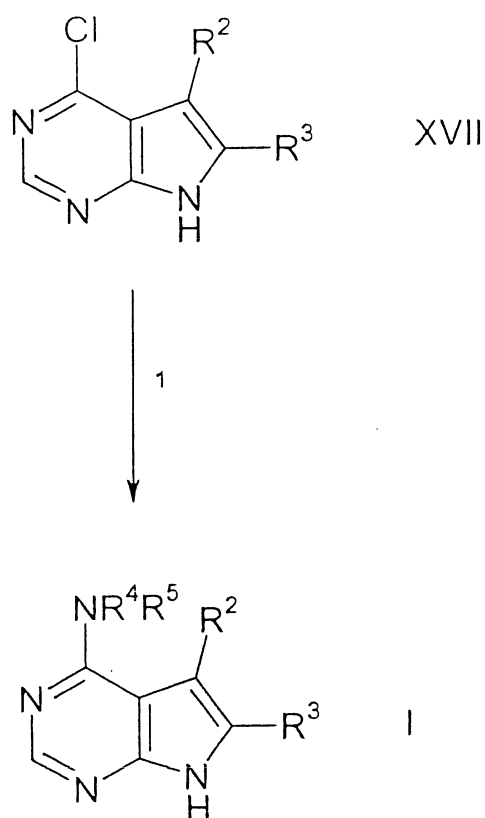
(28)

示意圖2



(29)

示意圖3



在製備圖 A 之反應 1 中，令 R 為氫或保護基（如苯磺醯基或苄基）之式 XXI 的 4-氯吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物與 N-氯丁二醯亞胺、N-溴丁二醯亞胺或 N-碘丁二醯亞胺反應，而將該式 XXI 化合物轉化成 Y 為氯、溴或碘之式 XX 的 4-氯-5-鹵基吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物。將反應混合物在氯仿中加熱至迴流約 1 小時至約 3 小時的時間（以約 1 小時為較佳）。或者，在製備圖 A 之反應 1 中，

(30)

將 R 爲氫之式 XXI 的 4-氯吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物與硝酸在硫酸中於約 -10°C 至約 10°C 之溫度下（以約 0°C 爲較佳）反應約 5 分鐘至約 15 分鐘（以約 10 分鐘爲較佳）的時間，而將該式 XXI 化合物轉化成 Y 爲硝基之對應的式 XX 化合物 4-氯-5-硝基吡咯並[2,3-d]嘧啶。令 Y 爲硝基之式 XXI 化合物在熟習此項技術者已知之各種條件下（如鈹氫解或氯化錫(IV)及氫氯酸）反應，使其轉化成 Y 爲胺基之對應 4-氯-5-胺基吡咯並[2,3-d]嘧啶的式 XX 化合物。

在製備圖 A 之反應 2 中，R 爲氫之如式 XX 的 4-氯-5-鹵基吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物是透過正丁基鋰在約 -78°C 溫度下之處理並將形成的二陰離子中間物與鹵化烷或苄基鹵化物在約 -78°C 至室溫之溫度下（以室溫爲較佳）反應，而使該式 XX 化合物轉化成 R^2 爲 (C_1-C_6) 烷基或苄基之對應的式 XIX 化合物。或者，令該形成的二陰離子與氧分子反應而形成 R^2 爲羥基之對應的式 XIX 4-氯-5-羥基吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物。Y 爲溴或碘、而 R 爲苯磺酸酯之式 XX 化合物藉由以下方式而轉化成 R^2 爲 $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ 芳基或乙烯基之式 XIX 化合物：令其與正丁基鋰在約 -78°C 之溫度下反應，然後在約 -78°C 之溫度下添加氯化鋅，接著使產生的對應有機鋅中間物與芳基碘或碘乙烯在有催化量鈹的情況下反應，於約 50°C 至約 80°C 的溫度下（以約 70°C 爲較佳）攪拌反應混合物一段約 1 小時至約 3 小時的時間（以約 1 小時爲較佳）。

(31)

在製備圖 A 之反應 3 中，式 XIX 化合物藉以下方式轉化為對應的式 XVI 化合物。以正丁基鋰、二異丙基胺化鋰或氫化鈉在約 -78°C 下且有極性非質子溶劑（如四氫呋喃）的情況下處理式 XIX 化合物，形成的陰離子中間物再進一步進行以下反應：(a)當 R^3 為烷基或苄基時，與鹵烷或苄基鹵在約 -78°C 至室溫的溫度下（以 -78°C 為較佳）反應，(b)當 R^3 為烷氧基時，與醛或酮在約 -78°C 至室溫的溫度下（以 -78°C 為較佳）反應，及(c)與氯化鋅在約 -78°C 至室溫的溫度下（以 -78°C 為較佳）反應，接著使形成的對應有機鋅中間物與芳基碘或碘乙烯在有催化量鈀的情況下反應。把所得反應混合物於約 50°C 至約 80°C 的溫度下（以約 70°C 為較佳）攪拌約 1 小時至約 3 小時的時間（以約 1 小時為較佳）。或者，使形成的陰離子與氧分子反應，而形成 R^3 為羥基之對應的式 XVI 之 4-氯-6-羥基吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物。

在製備圖 B 之反應 1 中，依以上所述製備圖 A 反應 3 之步驟，把式 XXI 之 4-氯吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物轉化為對應的式 XXII 化合物。

在製備圖 B 之反應 2 中，依以上所述製備圖 A 反應 1、2 之步驟，把式 XXII 化合物轉化為對應的式 XVI 化合物。

在示意圖 1 之反應 1 中，把式 XVII 之 4-氯吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物以苯磺醯氯、苄基氯或苄基溴在有鹼（如氫化鈉或碳酸鉀）與極性非質子溶劑（如二甲基甲醯胺

(32)

或四氫呋喃)的情況下加以處理,而將該式 XVII 化合物轉化成 R 為苯磺醯基或苄基之對應的式 XVI 化合物。反應混合物是在約 0°C 至約 70°C 的溫度下(以約 30°C 為較佳)攪拌一段約 1 小時至約 3 小時的時間(以約 2 小時為較佳)。

在示意圖 1 之反應 2 中,式 XVI 之 4-氯吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物係藉由與式 HNR^4R^5 之胺耦合而轉化成式 XV 的對應 4-胺基吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物。此反應是在約 60°C 至約 120°C 之溫度下(以約 80°C 為較佳)於醇類溶劑(如第三丁醇、甲醇或乙醇)或其他高沸點有機溶劑(如二甲基甲醯胺、三乙胺、1,4-二噁烷或 1,2-二氯乙烷)中進行。典型的反應時間為約 2 小時至約 48 小時,以約 16 小時為較佳。當 R^5 為含氮之雜環烷基時,各個氮必須以保護基(如苄基)加以保護。 R^5 保護基的去除是在適於該特定保護基但不影響吡咯並[2,3-d]嘧啶環上 R 保護基的條件下進行。當 R^5 保護基為苄基時,則此保護基的去除是在醇類溶劑(如乙醇)中且有氫與觸媒(如載於碳上的氫氧化鈹)的情況下進行。產生之 R^5 含氮雜環烷基可再與各種不同的式 II 親電子物反應。為了形成尿素,將式 II 之親電子物(如異氰酸酯、胺甲酸酯、及胺甲醯基氯化物)與雜烷基之 R^5 氮在溶劑(如乙腈或二甲基甲醯胺)中且有鹼(如碳酸鈉或碳酸鉀)的情況下,於約 20°C 至約 100°C 之溫度下反應一段約 24 小時至約 72 小時的時間。為了形成醯胺與磺醯胺,將式 II 之親電子物

(33)

(如醯氯與磺醯氯)與雜烷基之 R^5 氮在溶劑(如二氯甲烷)中且有鹼(如吡啶)的情況下,於周圍溫度下反應一段約 12 小時至約 24 小時的時間。醯胺的形成也可藉由羧酸與雜烷基在有碳二亞胺(如 1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳二亞胺)的情況下在溶劑(如二氯甲烷)內於周圍溫度下反應 12-24 小時的時間來進行。爲了烷基的形成,將式 II 之親電子物(如 α 、 β -不飽和醯胺類、酸類、腈類、酯類及 α -鹵基醯胺類)與雜烷基之 R^5 氮在溶劑(如甲醇)中於周圍溫度下反應一段約 12 小時至約 18 小時的時間。烷基的形成也可藉由醛類與雜烷基在有還原劑(如氰硼氫化鈉)的情況下在溶劑(如甲醇)內於周圍溫度下反應一段約 12 小時至約 18 小時的時間來進行。

在示意圖 1 之反應 3 中,從 R 爲苯磺醯基之式 XV 化合物去除保護基以得到對應之式 I 化合物,是藉由在醇溶劑(如甲醇或乙醇)或混合溶劑(如醇/四氫呋喃、或醇/水)中,以鹼金屬鹼(如氫氧化鈉或氫氧化鉀)處理該式 XV 化合物來進行。此反應是在室溫下進行一段約 15 分鐘至約 1 小時的時間,以約 30 分鐘爲較佳。R 爲苄基之式 XV 化合物其保護基之去除是在氨中使用鈉在約 -78°C 之溫度下處理該式 XV 化合物約 15 分鐘至約 1 小時的時間來進行。

在示意圖 2 之反應 1 中,依前述示意圖 1 反應 2 之步驟,把式 XX 之 4-氯吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物轉化成對應之式 XXIV 的 4-胺基吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物。

(34)

在示意圖 2 之反應 2 中，將 R 為苯磺酸酯而 Z 為溴或碘之式 XXIV 的 4-胺基-5-氫吡咯並[2,3-d]嘧啶化合物轉化成對應的式 XXIII 化合物，其方式為：(a)當 R^2 為芳基時，令式 XXIV 化合物與芳基硼酸 (arylboronic acid) 於非質子溶劑 (如四氫呋喃或二噁烷) 中在有催化量鈀(0)的情況下在約 50°C 至約 100°C 之溫度下 (以約 70°C 為較佳) 反應一段約 2 小時至約 48 小時的時間 (以約 12 小時為較佳)；(b)當 R^2 為炔基時，令式 XXIV 化合物與炔類在有催化量碘化銅(I)及鈀(0)與極性溶劑 (如二甲基甲醯胺) 的情況下，在室溫下反應一段約 1 小時至約 5 小時的時間 (以約 3 小時為較佳)；(c)當 R^2 為乙烯基或苯乙烯基時，令式 XXIV 化合物與烯類或苯乙烯類在二甲基甲醯胺、二噁烷或四氫呋喃中、且有催化量鈀的情況下，於約 80°C 至約 100°C 之溫度下 (以約 100°C 為較佳) 反應一段約 2 小時至約 48 小時的時間 (以約 48 小時為較佳)。

在示意圖 2 之反應 3 中，依前述製備圖 A 反應 3 之步驟，將式 XXIII 化合物轉化成對應之式 XV 化合物。

在示意圖 3 之反應 1 中，依前述示意圖 1 反應 2 之步驟，將式 XVII 化合物轉化為對應的式 I 化合物。

本發明化合物中呈鹼性者可與各種無機酸與有機酸形成各種不同的鹽類，雖然此等鹽類必須為藥學可接受以對動物之投與，不過實務上多會想先將本發明化合物以非藥學可接受鹽的型態從反應混合物中單離出來，接著藉鹼性

(35)

試劑之處理將該非藥學可接受鹽轉化為自由鹼型態之化合物，然後把該自由鹼轉化成藥學可接受之酸加成鹽。本發明鹼化合物之酸加成鹽在製備上可對該鹼化合物以實質上等量所選礦物酸或有機酸，於含水溶劑介質中或於適當有機溶劑（如甲醇或乙醇）裡處理而達成，在小心蒸發溶劑後，即得到所要的固態鹽。所要的酸鹽也可藉由在含有該自由鹼的有機溶劑溶液裡添加適當的礦物酸或有機酸而沈澱出來。

本發明化合物中呈酸性者可與各種藥理可接受之陽離子形成鹼鹽，此等鹽類的例子包括鹼金屬鹽與鹼土金屬鹽，尤其是鈉鹽與鉀鹽，這些鹽類均是以習用技術製成。作為用以製備本發明藥學可接受鹼鹽之試劑的鹼類為可與本發明酸性化合物形成無毒性鹼鹽者，這種無毒性鹼鹽包括由藥理可接受陽離子如鈉、鉀、鈣、鎂等得到者。此等鹽類容易製成，可對對應之酸性化合物以含有所需藥理可接受陽離子之水溶液處理之，然後把所得溶液蒸發到乾燥（以在減壓下進行為較佳）而製得。或者，也可以藉由將該酸性化合物的低烷醇溶液與所要的鹼金屬烷氧化物混合在一起，然後以前述相同方式把所得溶液蒸發到乾燥。不論採用哪一種方式，宜使用化學計量用量的試劑，以確保反應完全以及所要終產物的最大產率。

本發明組成物可藉習知方式利用一或多種藥學可接受載體調製而成，因此本發明之活性化合物可經調製以供口服、頰內、鼻內、非經腸（如靜脈內、肌內或皮下）或直

(36)

腸投與，或呈適於以吸入或吹入方式投與的型式。本發明活性化合物也可經過調製以供延續性的藥物釋放。

供口服之用時，此藥學組成物可呈例如錠劑或膠囊的型態，係藉習用方式以藥學可接受之賦形劑製成，該賦形劑如黏合劑（如預膠化玉米澱粉、聚乙烯基吡咯啉酮、或羥丙基甲基纖維素）、填料（如乳糖、微晶纖維素、或磷酸鈣）、潤滑劑（如硬脂酸鎂、滑石、或矽石）、崩解劑（如馬鈴薯澱粉或澱粉羥乙酸鈉（sodium starch glycolate））、或濕潤劑（如十二基硫酸鈉）。這些錠劑可藉已知方法加以塗覆。口服用的液體製劑可呈例如溶液、糖漿、或懸浮液的型態，或呈乾燥產品狀態以於使用前與水或其他適當的載劑併用。此種液體製劑可藉習用方式，利用藥學可接受之添加劑，如懸浮劑（例如山梨醇糖漿、甲基纖維素、或經過氫化的食用性脂肪）；乳化劑（例如卵磷脂或亞拉伯膠）；非水載劑（例如杏仁油、油性酯或乙醇）；以及保存劑（例如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯、或山梨酸）而製得。

用於頰內投與時，本發明組成物可藉習用方式調製，而呈錠劑或口含錠的型態。

本發明活性化合物可加以調製，以供注射（包括使用習知之插管技術或灌流）之非經腸投與。注射用的調合物可呈單位劑型而連同添加之保存劑而置於例如安瓿內或多劑容器裡。本發明組成物可呈油性或水性載劑的懸浮液、溶液或乳化液，而且可含調製劑如懸浮劑、安定劑及／或

(37)

分散劑。或者，該活性成分也可呈粉末型態，以於使用前與適當的載劑（如無菌且無熱原的水）併用。

本發明活性化合物也可調製成直腸用組成物，如栓劑或含有例如習用栓劑用基質（如可可脂或其他甘油酯）的保留灌腸劑。

用於鼻內投與或以吸入方式投與時，本發明活性化合物係以溶液或懸浮液的型態，藉由患者的擠壓或泵取，而方便地從泵噴霧容器釋出；或係利用適當的推進劑（例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適當氣體）而從加壓容器或霧化器中以氣溶膠噴霧的型態呈現。若為加壓氣溶膠，則劑量單位可藉由提供閥體以釋出定量來確定。加壓容器或霧化器內可含該活性化合物之溶液或懸浮液；用於吸入器或吹入器之膠囊與藥匣（例如由明膠製成者）可加以調製而含有本發明化合物與適當粉末基質（如乳糖或澱粉）的粉末混合物。

本發明活性化合物用於以口服、非經腸或頰內方式投與一般成人，以治療上述病狀（例如類風濕性關節炎）的建議劑量為每單劑 0.1 至 1000 mg 該活性成分，每天可投與例如 1 至 4 次。

用於治療一般成人前述病狀（如氣喘）的氣溶膠調合物宜經過調整，使每一次定量單劑或每一「噴」之氣溶膠裡含有 20 μg 至 1000 μg 的本發明化合物。

使用氣溶膠的每日總劑量為 0.1 mg 至 1000 mg 之範圍內。每日可投與數次，例如 2、3、4、或 8 次，每次給

(38)

與例如 1、2 或 3 劑。

式(I)化合物可以藥學可接受之型態單獨投與，或與一或多種額外之可調節哺乳動物免疫系統之藥劑或與抗發炎藥劑併用，這些藥劑包括（但不限於）環孢菌素 A（如 Sandimmune[®] 或 Neoral[®]）、rapamycin、FK-506（tacrolimus）、leflunomide、deoxyspergualin、mycophenolate（如 Cellcept[®]）、azathioprine（如 Imuran[®]）、daclizumab（如 Zenapax[®]）、OKT3（如 Orthocolone[®]）、AtGam、阿斯匹靈、acetaminophen、ibuprofen、naproxen、piroxicam 以及抗發炎類固醇（如 prednisolone 或 dexamethasone）。此等藥劑可依據標準藥學實務，以同一劑型的一部份或分開劑型、經由相同或相異之投藥途徑、依相同或相異的投與時間表來投與。

FK506（Tacrolimus）的用量在術後的前 48 小時內，每 12 小時以口服給與 0.10-0.15 mg/kg 體重。劑量以血清 Tacrolimus 的低值量（trough levels）監控。

環孢菌素 A（Sandimmune 口服或靜脈內使用之調合物，或 Neoral[®]，口服溶液或膠囊）的用量在術後的 48 小時內，每 12 小時以口服給與 5 mg/kg 體重。劑量以血液環孢菌素 A 的低值量（trough levels）監控。

活性藥劑可依此技術領域之人士所熟知的方法加以調製以供持續性的釋放。這類調合物在美國專利第 3,538,214、4,060,598、4,173,626、3,119,742、及 3,492,397 中有相關例示。

(39)

式 I 化合物或其藥學可接受鹽在抑制 Janus 激酶 3 及因此顯現其於治療以 Janus 激酶 3 為特徵之病症或病況的效果之能力可從以下之活體外分析試驗顯示出來。

生物分析

JAK3 (JH1 : GST) 酵素分析

此 JAK3 激酶分析使用一種在被桿狀病毒感染之 SF9 細胞內所表現的蛋白質 (GST 與人類 JAK3 催化性功能部位的融合蛋白質) , 該蛋白質藉親和性層析法以穀胱甘肽-Sepaharose 純化。反應用的受質為聚-麩胺酸-酪胺酸 (PGT (4:1) , Sigma 目錄 # P0275) , 在 37°C 下以 100 μ g/ml 塗覆於 Nunc Maxi Sorp 平皿上一夜。塗覆之後的早上, 將平皿洗三次, 並將 JAK3 加入內含 100 μ l 激酶緩衝液 (50 mM HEPES 、 pH 7.3 、 125 mM NaCl 、 24 mM $MgCl_2$) + 0.2 μ M ATP + 1 mM 正鈣酸鈉) 的井中。此反應在室溫下進行 30 分鐘, 然後再將平皿洗三次。井中磷酸化的酪胺酸量藉標準 ELISA 分析, 利用抗磷酸基酪胺酸抗體 (ICN PY20 , 目錄 # 69-151-1) 來定量。

人類 IL-2 依賴性 T 細胞胚增生之抑制

此篩選在於測量化合物對於 IL-2 依賴性 T 細胞胚增生的活體外抑制效果。由於透過 IL-2 受體發出訊號需要 JAK-3 , 因此 JAK-3 的細胞活性抑制劑應會抑制 IL-2 依賴性 T 細胞胚增生。

(40)

此分析所用的細胞是從人類的新鮮血液中單離出來。在使用 Accuspin System-Histopaque-1077 (Sigma # A7054) 分離出單核細胞之後，利用 Lympho-Kwik T (One Lamda, Inc., 目錄 # LK-50T) 藉負選擇 (negative selection) 把初級人類 T 細胞單離出來。T 細胞以 $1-2 \times 10^6/\text{ml}$ 於介質 (RPMI + 10% 以熱去活化的牛胎兒血清 (Hyclone 目錄 # A-1111-L) + 1% 盤尼西林 / 鏈黴素 (Gibco)) 中培養，並藉添加 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ PHA (Murex Diagnostics, 目錄 # HA 16) 以誘發增生。在 37°C 、5% CO_2 中 3 天之後，令細胞於介質中洗三次，以 $1-2 \times 10^6$ 細胞 / ml 的密度再懸浮於介質中加上 100 單位 / ml 的人類重組 IL-2 (R&D Systems, 目錄 # 202-IL)。經過一週後，細胞為 IL-2 依賴性，且可藉每週供應兩次等體積之介質 + 100 單位 / ml 之 IL-2 而維持至多三週的時間。

爲了分析測試化合物抑制 IL-2 依賴性 T 細胞增生的能力，將 IL-2 依賴性細胞洗三次、並再懸浮於介質中，然後接種 (plate) ($50,000$ 細胞 / 井 / 0.1 ml) 在平底 96 井的微量滴定平皿 (Falcon # 353075) 裡。從測試化合物在 DMSO 裡的 10 mM 母液，把連續兩倍稀釋的化合物從 $10 \mu\text{M}$ 開始加入三個井裡，1 小時之後將 10 單位 / ml 的 IL-2 加入各個測試井內。接著在 37°C 、5% CO_2 下溫育平皿 72 小時。然後對平皿以 ^3H -胸腺核苷 ($0.5 \text{ uCi}/\text{井}$) (NEN 目錄 # NET-027A) 加以脈衝，並再溫育 18 小時。接著使用 96 井平皿採集器對培養平皿進行採集，

(41)

而摻進增生細胞的 ^3H -胸腺核苷量則利用 Packard Top Count 閃爍計數器來測定。數據透過抑制增生的百分比對測試化合物的濃度作圖加以分析，再由此圖測得 IC_{50} 值 (μM)。

以下實施例在於說明本發明化合物之製備，但並不限於其中所述之細節。其中，熔點並未經過校正；NMR 數據是以每百萬份之份數 (δ) 表示，且是以來自試樣溶劑（除非另有指明，否則為氘氯仿）的氘鎖定訊號為參考；市售試劑在未經進一步純化下使用。THF 為四氫呋喃；DMF 為 N,N-二甲基甲醯胺。低解析質譜 (LRMS) 是以 Hewlett Packard 5898[®] 利用化學離子化 (銨) 記錄，或以 Fisons (或 Micro Mass) 大氣壓化學離子化 Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) 平台 (使用含有 0.1% 甲酸作為離子化劑之乙腈 / 水比例為 50/50 之混合物) 記錄。室溫或周圍溫度為 20-25°C。

實施例 1

1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-乙酮

方法 A

(1-苄基-4-甲基-哌啶-3-基)-甲基-胺

在溶有依 M.A. Iorio 及 G. Damia 於 Tetrahedron, 26, 5519 (1970) 及 Grieco 等人於 Journal of the American

(42)

Chemical Society, 107, 1768 (1985)所述方法製得之 1-苄基-4-甲基-哌啶-3-酮 (2.3 g、11.5 mmol) (以 5% 甲醇為共溶劑加以改質) 的甲基胺濃度為 2 M 之 23 mL 四氫呋喃的攪拌溶液裡添加 1.4 mL (23 mmol) 乙酸，並於室溫下將所得混合物於密封管內攪拌 16 小時。添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (4.9 g、23 mmol)，再於室溫下令此新混合物於密封管內攪拌 24 小時，此時，添加 1 N 氫氧化鈉 (50 mL) 後中止反應。接著以 3 x 80 mL 乙醚對反應混合物進行萃取，合併後的乙醚層以硫酸鈉 (Na_2SO_4) 加以乾燥並真空濃縮至乾燥而得到 1.7 g 呈白色固體的標題化合物 (69%)，LRMS: 219.1 ($\text{M}+1$)。

方法 B

(1-苄基-4-甲基-哌啶-3-基)-甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

把依 Davoll 在 J. Am. Chem. Soc., 82, 131 (1960) 中所述方法製得之 4-氯吡咯並[2,3-d]嘧啶 (2.4 g、15.9 mmol) 以及方法 A 所得產物 (1.7 g、7.95 mmol) 溶在 2 當量三乙基胺所得之溶液置於密封管內以 100°C 加熱 3 天。在冷卻至室溫並減壓濃縮之後，殘餘物以快速層析法 (矽石；二氯甲烷中 3% 甲醇) 加以純化，而得到 1.3 g 呈無色油狀物的標題化合物 (50%)，LRMS: 336.1 ($\text{M}+1$)。

(43)

方法 C

甲基-(4-甲基-哌啶-3-基)-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺
 在溶於 15 mL 乙醇之方法 B 產物 (0.7 g、2.19 mmol) 中添加 1.5 mL 之 2 N 鹽酸，再藉氮氣之清滌使反應混合物脫氣。接著在反應混合物中加入 0.5 g 之 20% 氫氧化鈣／碳 (50% 水) (Aldrich)，所得混合物在室溫及 50 psi 之氫氣氛下搖盪 (Parr-Shaker) 2 天。反應混合物經 Celite 過濾後，真空濃縮至乾燥，殘餘物以快速層析法 (矽石；二氯甲烷中 5% 甲醇) 純化而得到 0.48 g 標題化合物 (90%)，LRMS：246.1 (M+1)。

方法 D

1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-乙酮

在方法 C 之產物 (0.03 g、0.114 mmol) 溶於 5 mL、10:1 二氯甲烷／吡啶的攪拌溶液中添加乙醯氯 (0.018 g、0.228 mmol)，並於室溫下將所得混合物攪拌 18 小時。接著令反應混合物在二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉 (NaHCO₃) 之間進行分配，有機層以飽和 NaHCO₃ 再次洗過後，以硫酸鈉乾燥並真空濃縮到乾燥。殘餘物以製備性薄層層析法 (PTLC) (矽石；二氯甲烷中 4% 甲醇) 純化而得到 0.005 g 呈無色油狀物的標題化合物 (15%)，LRMS：288.1 (M+1)。

實施例 2 至實施例 26 之標題化合物以實施例 1 之類

(44)

似方法製得。

實施例 2

[1-(2-胺基-乙烷磺醯基)-4-甲基-哌啶-3-基]-甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

[1-(2-胺基-乙烷磺醯基)-4-甲基-哌啶-3-基]-甲基-胺，LRMS：353。

實施例 3

(1-乙烷磺醯基-4-甲基-哌啶-3-基)-甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(1-乙烷磺醯基-4-甲基-哌啶-3-基)-甲基-胺，LRMS：338。

實施例 4

[1-(丁烷-1-磺醯基)-4-甲基-哌啶-3-基]-甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

[1-(丁烷-1-磺醯基)-4-甲基-哌啶-3-基]-甲基-胺，LRMS：366。

實施例 5

4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羧酸異丁酯

4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-羧酸異丁酯，LRMS：346。

(45)

實施例 6

N-(2-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-磺醯基}-乙基)-丙醯胺

N-[2-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-磺醯基)-乙基]-丙醯胺，LRMS：409。

實施例 7

(2-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-磺醯基}-乙基)-胺基甲酸甲酯

[2-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-磺醯基)-乙基]-胺基甲酸甲酯，LRMS：411。

實施例 8

N-(2-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-磺醯基}-乙基)-異丁醯胺

N-[2-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-磺醯基)-乙基]-異丁醯胺，LRMS：423。

實施例 9

(1-甲烷磺醯基-哌啶-3-基)-甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(1-甲烷磺醯基-哌啶-3-基)-甲基-胺，LRMS：310。

(46)

實施例 1 0

(1-乙烷磺醯基-哌啶-3-基)-甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(1-乙烷磺醯基-哌啶-3-基)-甲基-胺，LRMS：324。

實施例 1 1

甲基-[1-(丙烷-1-磺醯基)-哌啶-3-基]-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(1-丙基磺醯基-哌啶-3-基)-甲基-胺，LRMS：338。

實施例 1 2

[1-(丁烷-1-磺醯基)-哌啶-3-基]-甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(1-丁基磺醯基-哌啶-3-基)-甲基-胺，LRMS：352。

實施例 1 3

2,2-二甲基-N-(2-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-磺醯基}-乙基)-丙醯胺

2,2-二甲基-N-[2-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-磺醯基)-乙基]-丙醯胺，LRMS：437。

實施例 1 4

3-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-3-酮基-丙腈

(47)

3-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-基)-3-酮基-丙腈，
LRMS：313。

實施例 1 5

(3-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)]-胺基]-
哌啶-1-基}-3-酮基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯

[3-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-基)-3-酮基-丙基]-胺
基甲酸第三丁酯，LRMS：417。

實施例 1 6

甲基-[4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-哌啶-3-基]-(7H-吡咯並
[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

甲基-[4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-哌啶-3-基]-胺，
LRMS：352。

實施例 1 7

3-胺基-1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)]-
胺基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮

3-胺基-1-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-基)-丙烷-1-酮
，LRMS：317。

實施例 1 8

2-甲氧基-1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)]-
胺基]-哌啶-1-基}-乙酮

(48)

2-甲氧基-1-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-基)-乙酮，
LRMS：318。

實施例 19

2-二甲基胺基-1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-乙酮

2-二甲基胺基-1-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-基)-乙酮，LRMS：331。

實施例 20

(3-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-3-酮基-丙基)-胺基甲酸第三丁酯

[3-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-基)-3-酮基-丙基]-胺基甲酸第三丁酯，LRMS：417。

實施例 21

3,3,3-三氟-1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮

3,3,3-三氟-1-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-基)-丙烷-1-酮。

實施例 22

N-(2-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-2-酮基-乙基)-乙醯胺

(49)

N-[2-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-基)-2-酮基-乙基]-
乙醯胺，LRMS：345。

實施例 2 3

3-乙氧基-1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-
胺基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮

3-乙氧基-1-(4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-基)-丙烷-1-
酮，LRMS：346。

實施例 2 4

4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-
1-羧酸甲基醯胺

4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-羧酸甲基醯胺，LRMS：
303。

實施例 2 5

4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-
1-羧酸二乙基醯胺

4-甲基-3-甲基胺基-哌啶-1-羧酸二乙基醯胺，LRMS：
345。

實施例 2 6

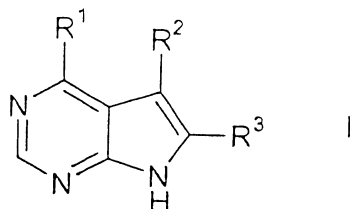
甲基-[4-甲基-1-(2-甲基胺基-乙烷磺醯基)-哌啶-3-基]-
(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(50)

甲 基 -[4 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 胺 基 - 乙 烷 磺 酰 基) - 哌 啶 - 3 - 基] - 胺 ， LRMS : 367 。

伍、中文發明摘要

發明之名稱：治療移植排斥之方法
 一種用於治療或預防器官移植慢性排斥之方法，包括投與如下式之化合物

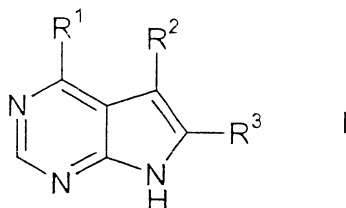


其中 R^1 、 R^2 與 R^3 係如發明說明中所定義者。

陸、英文發明摘要

發明之名稱：Method of Treatment of Transplant Rejection

A method of treating or preventing chronic organ transplant rejection comprising administering a compound of the formula

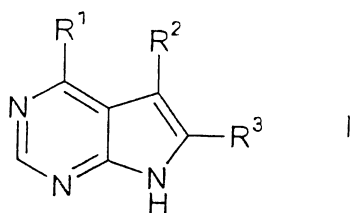


wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined above.

(1)

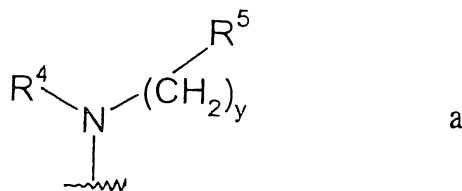
拾、申請專利範圍

1. 一種用於治療或預防哺乳動物（包括人類）器官移植慢性或急性排斥之藥學組成物，包括如下式之化合物式 I



或其藥學可接受鹽；其中

R¹ 為如下式之基



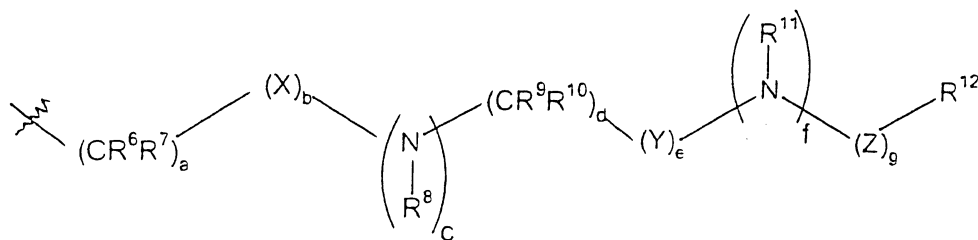
其中 y 為 0、1 或 2；

R⁴ 係選自氫、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基，其中該烷基、烯基與炔基係選擇性被氬、羥基、胺基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₆)硫氧基、(C₁-C₆)烷基胺基、((C₁-C₆)烷基)₂胺基、氰基、硝基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、或(C₁-C₆)硫胺基所取代；或者 R⁴ 為(C₃-C₁₀)環烷基，其中該環烷基係選擇性被被氬、羥基、胺基、三氟甲基、(C₁-C₆)硫氧基、(C₁-C₆)硫胺基、(C₁-C₆)烷基胺基、((C₁-C₆)烷基)₂胺基、

(2)

氰基、氰基(C₁-C₆)烷基、三氟甲基(C₁-C₆)烷基、硝基、硝基(C₁-C₆)烷基、或(C₁-C₆)醯胺基所取代；

R⁵ 為(C₂-C₉)雜環烷基，其中該雜環烷基必須被一至五個選自羧基、氰基、胺基、氘、羥基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、鹵基、(C₁-C₆)醯基、(C₁-C₆)烷基胺基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基-CO-NH、(C₁-C₆)烷基胺基-CO-、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基、(C₁-C₆)烷基胺基、胺基(C₁-C₆)烷基、羥基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)醯氧基(C₁-C₆)烷基、硝基、氰基(C₁-C₆)烷基、鹵基(C₁-C₆)烷基、硝基(C₁-C₆)烷基、三氟甲基、三氟甲基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)醯胺基、(C₁-C₆)醯胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)醯胺基、胺基(C₁-C₆)醯基、胺基(C₁-C₆)醯基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)醯基、((C₁-C₆)烷基)₂胺基(C₁-C₆)醯基、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基-S(O)_m、R¹⁵R¹⁶N S(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁-C₆)烷基、R¹⁵S(O)_{mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_{mR¹⁶N(C₁-C₆)烷基之取代基所取代，其中 m 為 0、1 或 2，而 R¹⁵ 與 R¹⁶ 各獨立選自氫或(C₁-C₆)烷基；或者為如下式之基}}



(3)

其中 a 為 0、1、2、3、或 4；

b、c、e、f 及 g 各獨立為 0 或 1；

d 為 0、1、2 或 3；

X 為 $S(O)_n$ (其中 n 為 0、1 或 2)、氧、羰基、或 $-C(=N-氰基)-$ ；

Y 為 $S(O)_n$ (其中 n 為 0、1 或 2) 或羰基；且

Z 為羰基、 $C(O)O-$ 、 $C(O)NR-$ 或 $S(O)_n$ (其中 n 為 0、1 或 2)；

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 係各獨立選自氫或選擇性被氬、羥基、胺基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 醯氧基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6) 烷基)_2$ 胺基、氰基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、或 (C_1-C_6) 醯胺基所取代之 (C_1-C_6) 烷基；

R^{12} 為羧基、氰基、胺基、酮基、氬、羥基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵基、 (C_1-C_6) 醯基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6) 烷基)_2$ 胺基、胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 $-CO-NH-$ 、 (C_1-C_6) 烷基胺基 $-CO-$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、羥基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 醯氧基 (C_1-C_6) 烷基、硝基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、鹵基 (C_1-C_6) 烷基、硝基 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 醯胺基、 (C_1-C_6) 醯胺基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 醯胺基、胺基 (C_1-C_6) 醯基、胺基

(4)

(C₁-C₆) 醯基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基胺基 (C₁-C₆) 醯基、
 ((C₁-C₆) 烷基)₂ 胺基 (C₁-C₆) 醯基、R¹⁵R¹⁶N-CO-O-、
 R¹⁵R¹⁶N-CO-(C₁-C₆) 烷基、R¹⁵C(O)NH、R¹⁵OC(O)NH、
 R¹⁵NHC(O)NH、(C₁-C₆) 烷基-S(O)_m、(C₁-C₆) 烷基-S(O)_m-
 (C₁-C₆) 烷基、R¹⁵R¹⁶N S(O)_m、R¹⁵R¹⁶NS(O)_m(C₁-C₆) 烷基
 、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N、R¹⁵S(O)_mR¹⁶N(C₁-C₆) 烷基，其中 m 為 0
 、1 或 2，而 R¹⁵ 與 R¹⁶ 係各獨立選自氫或 (C₁-C₆) 烷基；

R² 與 R³ 係各獨立選自氫、氘、胺基、鹵基、羥基、
 硝基、羧基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、三氟甲基、三
 氟甲氧基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₁₀) 環烷基
 ，其中該烷基、烷氧基或環烷基係選擇性被一至三個選自
 鹵基、羥基、羧基、胺基 (C₁-C₆) 烷基硫基、(C₁-C₆) 烷基
 胺基、((C₁-C₆) 烷基)₂ 胺基、(C₅-C₉) 雜芳基、(C₂-C₉) 雜環
 烷基、(C₃-C₉) 環烷基、或 (C₆-C₁₀) 芳基之取代基所取代；
 或者 R² 與 R³ 各獨立為 (C₃-C₁₀) 環烷基、(C₃-C₁₀) 環烷氧基
 、(C₁-C₆) 烷基胺基、((C₁-C₆) 烷基)₂ 胺基、(C₆-C₁₀) 芳胺
 基、(C₁-C₆) 烷基硫基、(C₆-C₁₀) 芳硫基、(C₁-C₆) 烷基亞磺
 醯基、(C₆-C₁₀) 芳基亞磺醯基、(C₁-C₆) 烷基磺醯基、(C₆-
 C₁₀) 芳磺醯基、(C₁-C₆) 醯基、(C₁-C₆) 烷氧基-CO-NH-、
 (C₁-C₆) 烷基胺基-CO-、(C₅-C₉) 雜芳基、(C₂-C₉) 雜環烷基
 或 (C₆-C₁₀) 芳基，其中該雜芳基、雜環烷基及芳基係選擇
 性被一至三個選自鹵基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基-CO-
 NH-、(C₁-C₆) 烷氧基-CO-NH-、(C₁-C₆) 烷基-CO-NH-(C₁-
 C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基-CO-NH-(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷

(5)

氧基 -CO-NH-(C₁-C₆)烷氧基、羧基、羧基(C₁-C₆)烷基、羧基(C₁-C₆)烷氧基、苄氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷氧基、(C₆-C₁₀)芳基、胺基、胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰胺基、(C₆-C₁₀)芳基(C₁-C₆)烷氧羰胺基、(C₁-C₆)烷基胺基、((C₁-C₆)烷基)₂胺基、(C₁-C₆)烷基胺基(C₁-C₆)烷基、((C₁-C₆)烷基)₂胺基(C₁-C₆)烷基、羥基、(C₁-C₆)烷氧基、羧基、羧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烷氧羰基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基-CO-NH-、(C₁-C₆)烷基-CO-NH-、氰基、(C₅-C₉)雜環烷基、胺基-CO-NH-、(C₁-C₆)烷基胺基-CO-NH-、((C₁-C₆)烷基)₂胺基-CO-NH-、(C₆-C₁₀)芳胺基-CO-NH-、(C₅-C₉)雜芳胺基-CO-NH-、(C₁-C₆)烷基胺基-CO-NH-(C₁-C₆)烷基、((C₁-C₆)烷基)₂胺基-CO-NH-(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳胺基-CO-NH-(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₉)雜芳胺基-CO-NH-(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₆-C₁₀)芳磺醯基、(C₆-C₁₀)芳磺醯基胺基、(C₆-C₁₀)芳磺醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基、(C₁-C₆)烷基磺醯基胺基(C₁-C₆)烷基、(C₅-C₉)雜芳基或(C₂-C₉)雜環烷基之取代基所取代；及

藥學可接受載體。

2. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中 a 為 0；b 為 1；X 為羰基；c 為 0；d 為 0；e 為 0；f 為 0；且 g 為 0。

3. 如申請專利範圍第1項之藥學組成物，其中 a 為

(6)

0 ; b 爲 1 ; X 爲 羰基 ; c 爲 0 ; d 爲 1 ; e 爲 0 ; f 爲 0 ; 且 g 爲 0 。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 a 爲 0 ; b 爲 1 ; X 爲 羰基 ; c 爲 1 ; d 爲 0 ; e 爲 0 ; f 爲 0 ; 且 g 爲 0 。

5 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 a 爲 0 ; b 爲 1 ; X 爲 $-C(=N=\text{氮基})-$; c 爲 1 ; d 爲 0 ; e 爲 0 ; f 爲 0 ; 且 g 爲 0 。

6 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 a 爲 0 ; b 爲 0 ; c 爲 0 ; d 爲 0 ; e 爲 0 ; f 爲 0 ; g 爲 1 ; 且 Z 爲 $-C(O)-O-$ 。

7 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 a 爲 0 ; b 爲 1 ; X 爲 $S(O)_n$; n 爲 2 ; c 爲 0 ; d 爲 0 ; e 爲 0 ; f 爲 0 ; 且 g 爲 0 。

8 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 a 爲 0 ; b 爲 1 ; X 爲 $S(O)_n$; n 爲 2 ; c 爲 0 ; d 爲 2 ; e 爲 0 ; f 爲 1 ; g 爲 1 ; 且 Z 爲 羰基 。

9 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 a 爲 0 ; b 爲 1 ; X 爲 $S(O)_n$; n 爲 2 ; c 爲 0 ; d 爲 2 ; e 爲 0 ; f 爲 1 ; 且 g 爲 0 。

10 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 a 爲 0 ; b 爲 1 ; X 爲 羰基 ; c 爲 1 ; d 爲 0 ; e 爲 1 ; Y 爲 $S(O)_n$; n 爲 2 ; f 爲 0 ; 且 g 爲 0 。

11 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 a

(7)

爲 0；b 爲 1；X 爲 $S(O)_n$ ；n 爲 2；c 爲 1；d 爲 0；e 爲 0；f 爲 0；且 g 爲 0。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中 R^{12} 爲氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基胺基、 $((C_1-C_6)$ 烷基)₂胺基、 (C_2-C_6) 炔基、氰基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基- $S(O)_m$ ，其中 m 爲 0、1 或 2。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之藥學組成物，其中該化合物爲選自以下者：

甲基-[4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-哌啶-3-基]-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺；

4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羧酸甲酯；

3,3,3-三氟-1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羧酸二甲基醯胺；

({4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羰基}-胺基)-乙酸乙酯；

3-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-3-酮基-丙腈；

3,3,3-三氟-1-{4-甲基-3-[甲基-(5-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

1-{4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺

(8)

基]-哌啶-1-基}-丁-3-炔-1-酮；

1-{3-[(5-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]-4-甲基-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

1-{3-[(5-氟-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]-4-甲基-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

N-氰基-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-N'-丙基-哌啶-1-甲醯脒；

N-氰基-4,N',N'-三甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-甲醯脒；

甲基-[(3R,4R)-4-甲基-1-(丙烷-1-磺醯基)-哌啶-3-基]-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺；

(3R,4R)-)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羧酸甲酯；

3,3,3-三氟-1-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羧酸二甲醯胺；

{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-羧基}-胺基)-乙酸乙酯；

3-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-3-酮基-丙腈；

3,3,3-三氟-1-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(5-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

1-{(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-

(9)

4-基)-胺基]-哌啶-1-基}-丁-3-炔-1-酮；

1-{(3R,4R)-3-[(5-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]-4-甲基-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

1-{(3R,4R)-3-[(5-氟-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-甲基-胺基]-4-甲基-哌啶-1-基}-丙烷-1-酮；

(3R,4R)-N-氰基-4-甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-N'-丙基-哌啶-1-甲醯脒；及

(3R,4R)-N-氰基-4,N',N'-三甲基-3-[甲基-(7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺基]-哌啶-1-甲醯脒。

柒、(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無