



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201202241 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100109800

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/4365 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/25 美國

61/317,476

2010/06/09 美國

61/352,863

2010/09/10 美國

61/381,480

2010/09/30 美國

61/388,151

2010/12/02 美國

61/419,068

(71)申請人：葛蘭素史密斯克萊有限責任公司(美國) GLAXOSMITHKLINE LLC (US)
美國

(72)發明人：阿克斯坦 傑佛瑞麥可 AXTEN, JEFFREY MICHAEL (US)；葛蘭特 賽斯威爾
森 GRANT, SETH WILSON (US)；希爾丁 德克 HEERDING, DIRK A. (NL)；麥
帝那 吉瑟斯勞爾 MEDINA, JESUS RAUL (US)；羅密瑞爾 斯圖亞特保羅
ROMERIL, STUART PAUL (GB)；唐軍 TANG, JUN (CN)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：0 共 366 頁

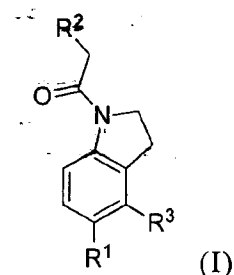
(54)名稱

化合物

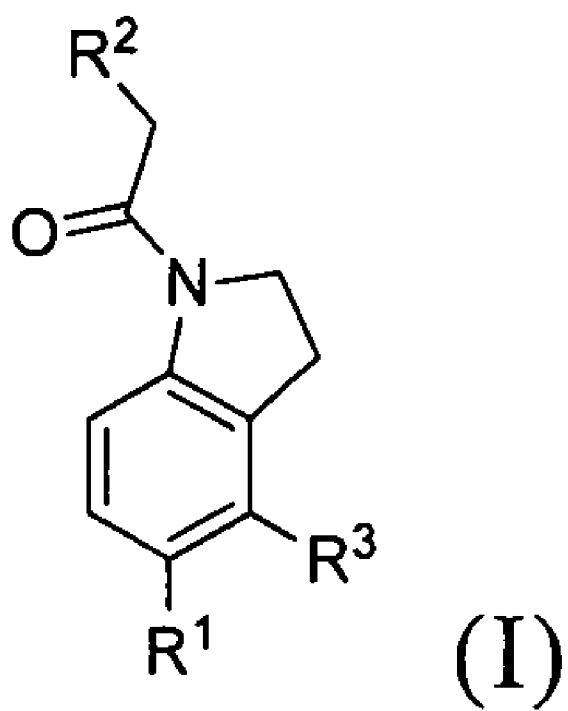
CHEMICAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於經取代之吡啶啉衍生物。具體地說，本發明係關於根據式(I)之化合物：



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 是在文中定義。本發明之化合物是 PERK 之抑制劑且可以用於治療癌症、眼疾及與活化未折疊的蛋白質反應路徑相關的疾病，例如阿茲海默氏症、中風、第 1 型糖尿病、巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈硬化及心律失調，且更特別是乳房、結腸、胰臟及肺之癌症。據此，本發明也關於包含本發明化合物之醫藥組成物。本發明還關於使用本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組成物抑制 PERK 活性及治療與其相關的疾病之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201202241 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100109800

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 23 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/4365 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/03/25 美國

61/317,476

2010/06/09 美國

61/352,863

2010/09/10 美國

61/381,480

2010/09/30 美國

61/388,151

2010/12/02 美國

61/419,068

(71)申請人：葛蘭素史密斯克萊有限責任公司(美國) GLAXOSMITHKLINE LLC (US)
美國

(72)發明人：阿克斯坦 傑佛瑞麥可 AXTEN, JEFFREY MICHAEL (US)；葛蘭特 賽斯威爾
森 GRANT, SETH WILSON (US)；希爾丁 德克 HEERDING, DIRK A. (NL)；麥
帝那 吉瑟斯勞爾 MEDINA, JESUS RAUL (US)；羅密瑞爾 斯圖亞特保羅
ROMERIL, STUART PAUL (GB)；唐軍 TANG, JUN (CN)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：44 項 圖式數：0 共 366 頁

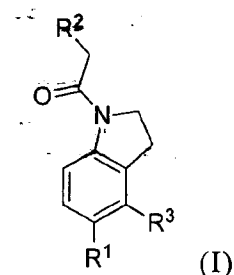
(54)名稱

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於經取代之吡啶啉衍生物。具體地說，本發明係關於根據式(I)之化合物：



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 是在文中定義。本發明之化合物是 PERK 之抑制劑且可以用於治療癌症、眼疾及與活化未折疊的蛋白質反應路徑相關的疾病，例如阿茲海默氏症、中風、第 1 型糖尿病、巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈硬化及心律失調，且更特別是乳房、結腸、胰臟及肺之癌症。據此，本發明也關於包含本發明化合物之醫藥組成物。本發明還關於使用本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組成物抑制 PERK 活性及治療與其相關的疾病之方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代之吡啶衍生物，其為類蛋白激酶 R (PKR) ER 激酶(PERK)的活性之抑制劑。本發明也關於包含此化合物之醫藥組成物及使用此化合物治療癌症、眼疾及與活化未折疊的蛋白質反應路徑相關的疾病例如阿茲海默氏症、中風、第 1 型糖尿病、巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈硬化及心律失調之方法。

【先前技術】

未折疊的蛋白質反應(UPR)是一個訊號傳導路徑，其使得細胞在內質網(ER)中擾動蛋白質折疊及成熟的環境壓力下可以存活, (Feldman et al., 2005), (Koumenis and Wouters, 2006)。活化 UPR 的壓力刺激包括缺氧、蛋白質糖基化之破壞(缺糖)、管腔內質網鈣消耗、或內質網氧化還原狀態之改變(Ma and Hendershot, 2004), (Feldman et al., 2005)。這些擾動導致未折疊或誤折疊的蛋白質累積在內質網內，其經由駐守的內質網膜蛋白質所感受。這些蛋白質活化協調的細胞反應以減輕壓力的衝擊並增加細胞存活。反應包括增加伴侶蛋白的量以增加蛋白質重新折疊、降解誤折疊的蛋白質、及轉譯捕拿以降低蛋白質進入內質網之負擔。這些路徑也經由調結細胞凋亡(Ma and Hendershot, 2004)、(Feldman et al., 2005)、(Hamanaka et al., 2009)及自噬(Rouschop et al.)而調整細胞存活，並可在拖延的內質網壓

力下觸動細胞死亡。

三種內質網膜蛋白質經鑑定為 UPR 之主要效應者：類蛋白激酶 R (PKR) 的 ER 激酶[PERK，也稱為真核起始因子 2A 激酶 3 (EIF2AK3) 或胰 eIF2 α 激酶(PEK)]、肌醇需求基因 1 α/β (IRE1) 及活化的轉錄因子 6 (ATF6) (Ma and Hendershot, 2004)。在正常情形下，這些蛋白質是經由結合至 ER 伴侶 GRP78 (BiP) 而保持在不活化的狀態。未折疊的蛋白質累積在內質網導致從這些感測器釋出 GRP78 而使其活化(Ma et al., 2002)。PERK 是第 I 型內質網膜蛋白質，含有一個感測壓力的結構域面對內質網腔、一個跨膜段、及一個胞漿激酶結構域(Shi et al., 1998)、(Sood et al., 2000)。從 PERK 感測壓力的結構域釋出 GRP78，導致在多個絲胺酸、蘇胺酸及酪胺酸殘基寡聚合化及自動磷酸化(Ma et al., 2001)、(Su et al., 2008)。PERK 之主要基質是在絲胺酸-51 之真核起始因子 2 α (eIF2 α) (Marciniak et al., 2006)。此位置也經由其他 PERK 家族成員[(通常控制非-阻遏的 2 (GCN2)、PKR 及血紅素調節的激酶(HRI)]反應不同的刺激、及經由內質網壓力的藥理誘導劑例如毒胡蘿蔔素及衣黴素(tunicamycin)而磷酸化。eIF2 α 之磷酸化將其轉化成 eIF2B 之抑制劑，其阻止 40S 核糖體轉譯起始複合物之聚集並因此降低轉譯起始率。在其他效應當中，此導致細胞內失去細胞週期蛋白 D1，使得細胞分裂週期的 G1 期停滯(Brewer and Diehl, 2000)、(Hamanaka et al., 2005)。荒謬地，調節細胞存活路徑的 4 及 CHOP C/EBP 同源蛋白 GADD153

之某些信使編碼下游效應劑之轉譯，在內質網壓力實際上增加。第二種 PERK 基質 Nrf2，調節細胞氧化還原電位，使細胞適應內質網壓力，並促進存活(Cullinan and Diehl, 2004)。PERK 的正常功能是保護分泌細胞防止內質網壓力。PERK 基因剔除的小鼠之表型包括因為失去胰島細胞之尿病、骨骼畸形及生長遲緩(Harding et al., 2001)、(Zhang et al., 2006)、(Iida et al., 2007)。這些特徵與在 Wolcott- allison 徵候群的患者所見類似，其在 PERK 基因帶有胚系突變(Delepine et al., 2000)。IRE1 是一種具有激酶及核酸內切酶(RNase)功能的跨膜蛋白(Feldman et al., 2005)、(Koumenis and Wouters, 2006)。在內質網壓力下，其進行寡聚合及自動磷酸化，此活化核酸內切酶從未拼接的 X-box 連接蛋白質 1 (XBP1) mRNA 切除內含子。此導致截斷的 XBP1s 之合成，其活化 UPR 基因之轉錄。UPR 的第三種效應劑 ATF6 是在內質網壓力下傳送至高爾基體，其在此經由蛋白酶解離而釋出細胞內的轉錄結構域。此結構域轉移至細胞核併活化 UPR 基因之轉錄(Feldman et al., 2005)、(Koumenis and Wouters, 2006)。

腫瘤細胞在其生長過程中因為不當的血液供應及異常的血管功能，經歷缺氧及營養剝奪之情形(Brown and Wilson, 2004)、(Blais and Bell, 2006)。據此，其可能取決於活性的 UPR 傳訊以促進其生長。與此一致，來自 PERK^{-/-}、XBP1^{-/-}及 ATF4^{-/-}小鼠的老鼠纖維母細胞及表達突變體 eIF2 α 之纖維母細胞在試管內缺氧情形下表現降低克隆生

長並增加細胞凋亡，且當腫瘤植入裸鼠時大幅降低生長率(Koumenis et al., 2002)、(Romero-Ramirez et al., 2004)、(Bi et al., 2005)。帶有明顯負 PERK 其缺乏激酶活性之人類腫瘤細胞系，在試管內缺氧下也顯現增加細胞凋亡及活體內受損的腫瘤生長(Bi et al., 2005)。在這些研究中，在恰逢缺氧地區的腫瘤區域內觀察 UPR 之活化。與完整 UPR 傳訊的腫瘤比較，這些區域顯現較大的細胞凋亡率。支持 PERK 在促進腫瘤生長的角色之其他證據是在分泌胰島素的 β 細胞中表達 SV40-T 抗原的轉基因小鼠中觀察產生的胰島素瘤之數量、大小及血管，與野生種對照阻比較，在 PERK-/- 小鼠中明顯下降(Gupta et al., 2009)。也在臨床標本中觀察 UPR 之活化。與正常組織比較，人類腫瘤包括來自子宮頸癌、膠質母細胞瘤(Bi et al., 2005)、肺癌(Jorgensen et al., 2008)及乳癌(Ameri et al., 2004)、(Davies et al., 2008)，顯現涉及 UPR 之蛋白質的量增加。因此，使用阻止 PERK 及其他 UPR 成份的活性之化合物抑制未折疊的蛋白質反應，預期可以具有作為抗癌劑並治療與經活化未折疊的蛋白質反應路徑相關的疾病例如阿茲海默氏症、中風及第 1 型糖尿病之用途。

內質網穩態喪失及錯誤折疊的蛋白質累積可導致多種疾病狀態，包括心血管及變性疾病(Paschen, 2004)例如：阿茲海默氏症(Salminen et al., 2009 及 O'Connor et al., 2008)、巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症(Kanekura et al., 2009 及 Nassif et al. 2010)、心肌梗塞、

心血管疾病、動脈硬化(McAlpine et. al, 2010)及心律失調。預期 PERK 抑制劑具有治療基本病理及症狀與未折疊的蛋白質反應失控相關的心血管及變性疾病之用途。

參考文獻

- Ameri, K., Lewis, C. E., Raida, M., Sowter, H., Hai, T., and Harris, A. L. (2004). Anoxic induction of ATF-4 through HIF-1-independent pathways of protein stabilization in human cancer cells, *Blood* 103, 1876-82.
- Bi, M., Naczki, C., Koritzinsky, M., Fels, D., Blais, J., Hu, N., Harding, H., Novoa, I., Varia, M., Raleigh, J., et al. (2005). ER stress-regulated translation increases tolerance to extreme hypoxia and promotes tumor growth, *EMBO J* 24, 3470-81.
- Blais, J., and Bell, J. C. (2006). Novel therapeutic target: the PERKs of inhibiting the integrated stress response, *Cell Cycle* 5, 2874-7.
- Brewer, J. W., and Diehl, J. A. (2000). PERK mediates cell-cycle exit during the mammalian unfolded protein response, *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 12625-30.
- Brown, J. M., and Wilson, W. R. (2004). Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment, *Nat Rev Cancer* 4, 437-47.
- Cullinan, S. B., and Diehl, J. A. (2004). PERK-dependent activation of Nrf2 contributes to redox homeostasis and cell survival following endoplasmic reticulum stress, *J Biol Chem* 279, 20108-17.

Davies, M. P., Barraclough, D. L., Stewart, C., Joyce, K. A., Eccles, R. M., Barraclough, R., Rudland, P. S., and Sibson, D. R. (2008). Expression and splicing of the unfolded protein response gene XBP-1 are significantly associated with clinical outcome of endocrine-treated breast cancer, *Int J Cancer* 123, 85-8.

Delepine, M., Nicolino, M., Barrett, T., Golamaully, M., Lathrop, G. M., and Julier, C. (2000). EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome, *Nat Genet* 25, 406-9.

Feldman, D. E., Chauhan, V., and Koong, A. C. (2005). The unfolded protein response: a novel component of the hypoxic stress response in tumors, *Mol Cancer Res* 3, 597-605.

Gupta, S., McGrath, B., and Cavener, D. R. (2009). PERK regulates the proliferation and development of insulin-secreting beta-cell tumors in the endocrine pancreas of mice, *PLoS One* 4, e8008.

Hamanaka, R. B., Bennett, B. S., Cullinan, S. B., and Diehl, J. A. (2005). PERK and GCN2 contribute to eIF2alpha phosphorylation and cell cycle arrest after activation of the unfolded protein response pathway, *Mol Biol Cell* 16, 5493-501.

Hamanaka, R. B., Bobrovnikova-Marjon, E., Ji, X., Liebhaver,

- S. A., and Diehl, J. A. (2009). PERK-dependent regulation of IAP translation during ER stress, *Oncogene* 28, 910-20.
- Harding, H. P., Zeng, H., Zhang, Y., Jungries, R., Chung, P., Plesken, H., Sabatini, D. D., and Ron, D. (2001). Diabetes mellitus and exocrine pancreatic dysfunction in *perk*^{-/-} mice reveals a role for translational control in secretory cell survival, *Mol Cell* 7, 1153-63.
- Iida, K., Li, Y., McGrath, B. C., Frank, A., and Cavener, D. R. (2007). PERK eIF2 alpha kinase is required to regulate the viability of the exocrine pancreas in mice, *BMC Cell Biol* 8, 38.
- Jorgensen, E., Stinson, A., Shan, L., Yang, J., Gietl, D., and Albino, A. P. (2008). Cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in normal and malignant human lung cells, *BMC Cancer* 8, 229.
- Kanekura, K.; Suzuki, H.; Aiso, S.; Matsuoka, M. ER Stress and Unfolded Protein Response in Amyotrophic Lateral Sclerosis *Molecular Neurobiology* (2009), 39(2), 81-89.
- Koumenis, C., Naczki, C., Koritzinsky, M., Rastani, S., Diehl, A., Sonenberg, N., Koromilas, A., and Wouters, B. G. (2002). Regulation of protein synthesis by hypoxia via activation of the endoplasmic reticulum kinase PERK and phosphorylation of the translation initiation factor eIF2alpha, *Mol Cell Biol* 22, 7405-16.

- Koumenis, C., and Wouters, B. G. (2006). "Translating" tumor hypoxia: unfolded protein response (UPR)-dependent and UPR-independent pathways, *Mol Cancer Res* 4, 423-36.
- Ma, K., Vattem, K. M., and Wek, R. C. (2002). Dimerization and release of molecular chaperone inhibition facilitate activation of eukaryotic initiation factor-2 kinase in response to endoplasmic reticulum stress, *J Biol Chem* 277, 18728-35.
- Ma, Y., and Hendershot, L. M. (2004). The role of the unfolded protein response in tumour development: friend or foe?, *Nat Rev Cancer* 4, 966-77.
- Ma, Y., Lu, Y., Zeng, H., Ron, D., Mo, W., and Neubert, T. A. (2001). Characterization of phosphopeptides from protein digests using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and nanoelectrospray quadrupole time-of-flight mass spectrometry, *Rapid Commun Mass Spectrom* 15, 1693-700.
- Marciniak, S. J., Garcia-Bonilla, L., Hu, J., Harding, H. P., and Ron, D. (2006). Activation-dependent substrate recruitment by the eukaryotic translation initiation factor 2 kinase PERK, *J Cell Biol* 172, 201-9.
- McAlpine, C.S.; Bowes, A.J.; and Werstuck, G.H. (2010) Diabetes, hyperglycemia and accelerated atherosclerosis: evidence supporting a role for endoplasmic reticulum (ER) stress signaling. *Cardiovascular & Hematological Disorders:*

Drug Targets 10(2), 151-157.

Nassif, M.; Matus, S.; Castillo, K.; and Hetz, C. (2010) Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathogenesis: A Journey Through the Secretory Pathway Antioxidants & Redox Signaling 13(12), 1955-1989.

O'Connor, T.; Sadleir, K.R.; Maus, E.; Velliquette, R. A.; Zhao, J.; Cole, S. L.; Eimer, W. A.; Hitt, B.; Bembinster, L. A.; Lammich, S. Lichtenthaler, S.F., Hébert, S.S., De Strooper, B., Haass, C., Bennett, D.A., Vassar, R. (2008) Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis. Neuron, 60(6), 988-1009.

Paschen, W. (2004) Endoplasmic reticulum dysfunction in brain pathology: Critical role of protein synthesis Current Neurovascular Research, 1(2), 173-181.

Romero-Ramirez, L., Cao, H., Nelson, D., Hammond, E., Lee, A. H., Yoshida, H., Mori, K., Glimcher, L. H., Denko, N. C., Giaccia, A. J., et al. (2004). XBP1 is essential for survival under hypoxic conditions and is required for tumor growth, Cancer Res 64, 5943-7.

Rouschop, K. M., van den Beucken, T., Dubois, L., Niessen, H., Bussink, J., Savelkoul, K., Keulers, T., Mujcic, H., Landuyt, W., Voncken, J. W., et al. The unfolded protein response protects human tumor cells during hypoxia through

regulation of the autophagy genes MAP1LC3B and ATG5, *J Clin Invest* 120, 127-41.

Salminen, A.; Kauppinen, A.; Suuronen, T.; Kaarniranta, K.; Ojala, J. ER stress in Alzheimer's disease: a novel neuronal trigger for inflammation and Alzheimer's pathology. *Journal of Neuroinflammation* (2009), 6:41.

Shi, Y., Vattem, K. M., Sood, R., An, J., Liang, J., Stramm, L., and Wek, R. C. (1998). Identification and characterization of pancreatic eukaryotic initiation factor 2 alpha-subunit kinase, PEK, involved in translational control, *Mol Cell Biol* 18, 7499-509.

Sood, R., Porter, A. C., Ma, K., Quilliam, L. A., and Wek, R. C. (2000). Pancreatic eukaryotic initiation factor-2alpha kinase (PEK) homologues in humans, *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* that mediate translational control in response to endoplasmic reticulum stress, *Biochem J* 346 Pt 2, 281-93.

Su, Q., Wang, S., Gao, H. Q., Kazemi, S., Harding, H. P., Ron, D., and Koromilas, A. E. (2008). Modulation of the eukaryotic initiation factor 2 alpha-subunit kinase PERK by tyrosine phosphorylation, *J Biol Chem* 283, 469-75.

Tabas, I.; Seimon, T.; Timmins, J.; Li, G.; Lim, W.

Macrophage apoptosis in advanced atherosclerosis *Annals of the New York Academy of Sciences* (2009), 1173(S1),

E40-E45.

Zhang, W., Feng, D., Li, Y., Iida, K., McGrath, B., and Cavener, D. R. (2006). PERK EIF2AK3 control of pancreatic beta cell differentiation and proliferation is required for postnatal glucose homeostasis, *Cell Metab* 4, 491-7.

本發明之目的是提供 PERK 抑制劑之新穎化合物。

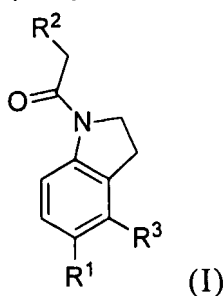
本發明之另一個目的是提供醫藥組成物，其包含醫藥載劑及可在本發明方法中使用的化合物。

本發明之另一個目的是提供治療癌症及與活化未折疊的蛋白質反應路徑相關的疾病例如阿茲海默氏症、中風、第 1 型糖尿病、巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈硬化及心律失調之方法，其包括投藥此 PERK 活性之抑制劑。

【發明內容】

發明概述

在一個方面，本發明係關於經取代之吲哚啉衍生物，具體地說，是關於根據式 I 之化合物：



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 是定義如下。

本發明也關於發現式(I)化合物可活性作為 PERK 之抑制劑。

本發明也關於一種治療癌症之方法，其包括將有效量根據式(I)之 PERK 抑制性化合物投藥至對其有需要之患者。

本發明也關於一種治療阿茲海默氏症之方法，其包括將有效量根據式(I)之 PERK 抑制性化合物投藥至對其有需要之患者。

本發明也關於一種治療中風之方法，其包括將有效量根據式(I)之 PERK 抑制性化合物投藥至對其有需要之患者。

本發明也關於一種治療第 I 型糖尿病之方法，其包括將有效量根據式(I)之 PERK 抑制性化合物投藥至對其有需要之患者。

本發明也關於一種治療選自巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈硬化及心律失調的疾病狀態之方法，其包括將有效量根據式(I)之 PERK 抑制性化合物投藥至對其有需要之患者。

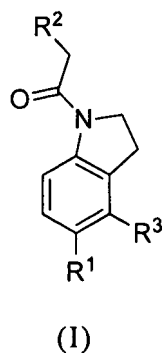
在本發明之另一個方面，提供用於製備本發明的 PERK 抑制性化合物之新穎方法及新穎中間物。

本發明包括醫藥組成物，其包含醫藥載劑及可在本發明方法中使用的化合物。

本發明也包括共同投藥本發明的 PERK 抑制性化合物及其他活性成份之方法。

發明之詳細說明

本發明係關於式(I)之新穎化合物：



其中：

R^1 是選自：

二環雜芳基，及

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之二環雜芳基：

鹵基，

C_{1-6} 烷基，

C_{1-4} 烷氧基，

-OH，

羥基 C_{1-4} 烷基，

-COOH，

-CONH₂，

四唑基，

-CF₃，

- C_{1-4} 烷基 OC_{1-4} 烷基，

-CH₂CH₂N(H)C(O)OCH₂ 芳基，

二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基，

胺基 C_{1-4} 烷基，

-NO₂ ,

-NH₂ ,

-CN ,

芳基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基 :

C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ,

雜環烷基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜環烷

基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ,

-C₁₋₄ 烷基雜環烷基 ,

-經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之 C₁₋₄ 烷基雜環烷基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ,

雜芳基 , 及

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳

基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘 及 -CF₃ ;

R² 是選自 :

芳基 ,

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之芳基 :

氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CONH₂、-CF₃、 -C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、 -NO₂、-NH₂

及-CN，

雜芳基，

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳基：

氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、
-CONH₂、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及
-CN，

環烷基，及

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之環烷基：

氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、
-CONH₂、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及
-CN；且

R³ 是選自：氫、氟、氯、溴及碘；

及其鹽類。

本發明也關於式(I)化合物之藥學上可接受的鹽類。

合適的式(I)化合物不是 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫
-1H-吡啶-5-基]-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺。

對於式(I)化合物，合適的 R¹ 是經一至三個獨立地選自
下列的取代基取代之二環雜芳基：

鹵基，

C₁₋₆ 烷基，

C₁₋₄ 烷氧基，

-OH，

羥基 C₁₋₄ 烷基，

-COOH，

-CONH₂ ,

四唑基 ,

-CF₃ ,

-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基 ,

-CH₂CH₂N(H)C(O)OCH₂ 芳基 ,

二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基 ,

胺基 C₁₋₄ 烷基 ,

-NO₂ ,

-NH₂ ,

-CN ,

芳基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基 :

C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及-CF₃ ,

雜環烷基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜環烷基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及-CF₃ ,

-C₁₋₄ 烷基雜環烷基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之-C₁₋₄ 烷基雜環烷基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及-CF₃ ,

雜芳基 , 及

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳

基： C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基、氟、氯、溴、碘及 $-CF_3$ 。

對於式(I)化合物，合適的 R^1 是經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之二環雜芳基：

鹵基，

C_{1-6} 烷基，

C_{1-4} 烷氧基，

$-OH$ ，

羥基 C_{1-4} 烷基，

$-COOH$ ，

四唑基，

$-CF_3$ ，

$-C_{1-4}$ 烷基 OC_{1-4} 烷基，

$-CH_2CH_2N(H)C(O)OCH_2$ 芳基，

二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基，

胺基 C_{1-4} 烷基，

$-NO_2$ ，

$-NH_2$ ，

$-CN$ ，

芳基，

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基：

C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基、氟、氯、溴、碘及 $-CF_3$ ，

雜環烷基，

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜環烷基： C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基、氟、氯、溴、碘及 $-CF_3$ ，

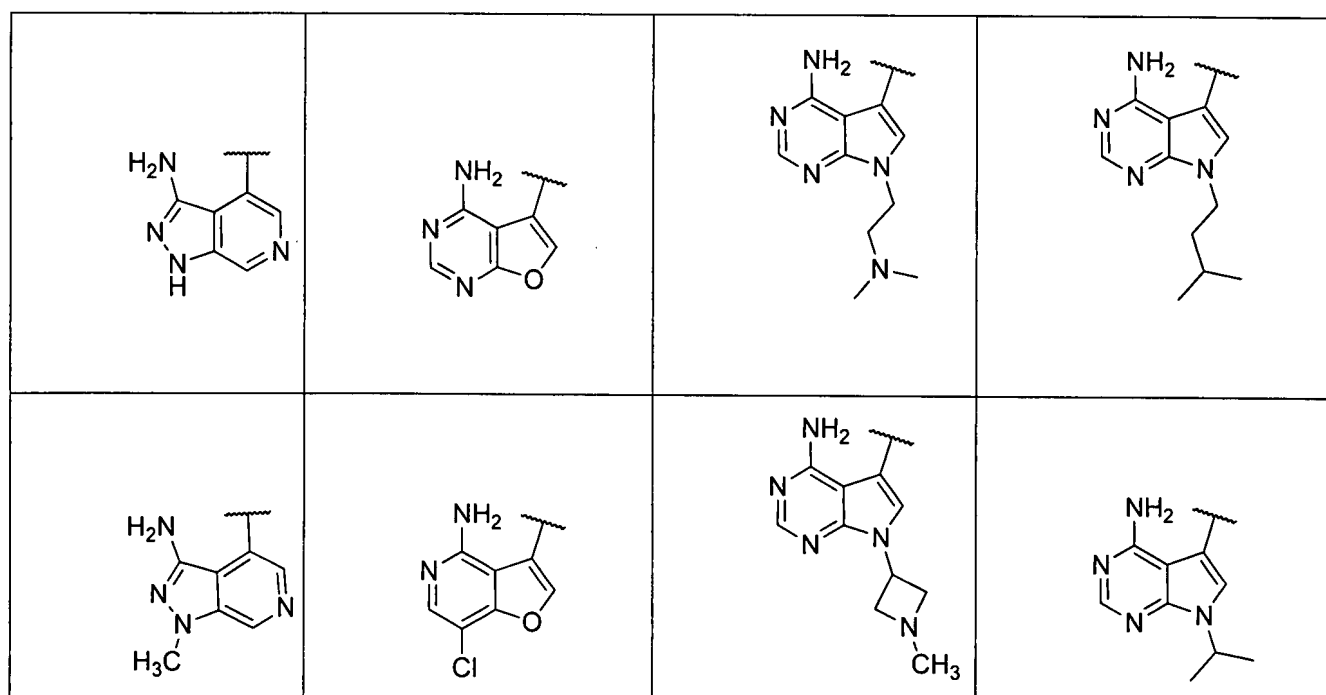
$-C_{1-4}$ 烷基雜環烷基，

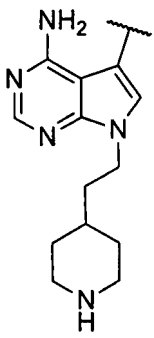
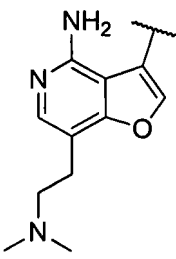
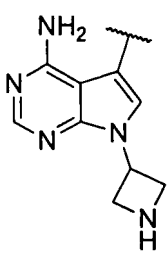
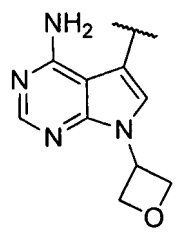
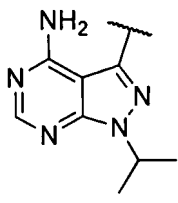
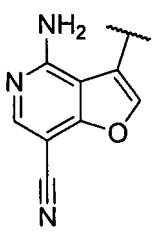
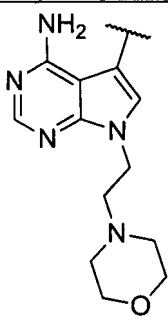
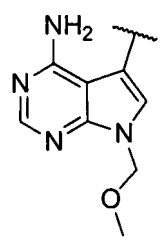
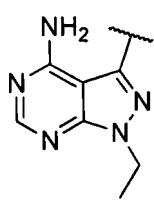
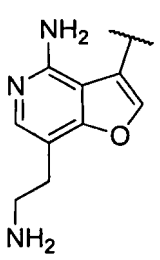
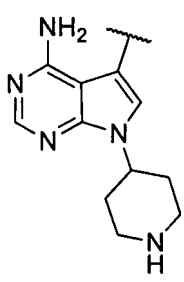
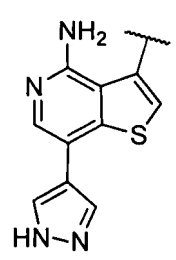
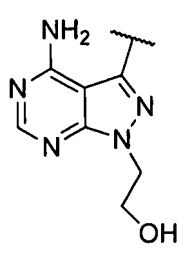
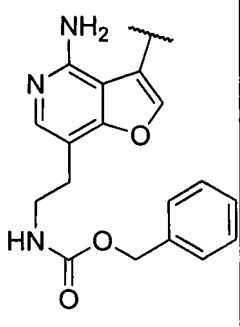
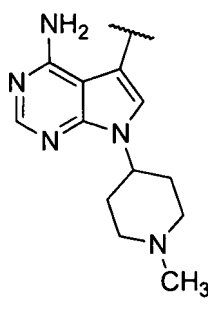
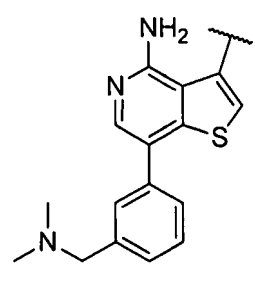
經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之 $-C_{1-4}$ 烷基雜環烷基： C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基、氟、氯、溴、碘及 $-CF_3$ ，

雜芳基，及

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳基： C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基、氟、氯、溴、碘及 $-CF_3$ 。

對於式(I)化合物，合適的 R^1 是選自下列的二環雜芳基，其中連接點是用波浪線標示：



且

R² 是選自：

芳基，

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及 -CN，

雜芳基，

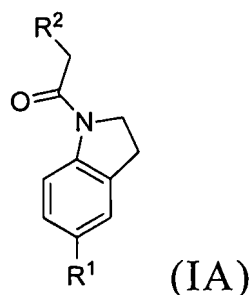
經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳基：

氟、氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、

$-CF_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 OC_{1-4} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 及 $-CN$ ；且

R^3 是選自：氫、氟及氯。

本發明合適關於式(IA)之新穎化合物：



其中：

R^1 是選自：

二環雜芳基，及

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之二環雜芳

基：

鹵基，

C_{1-4} 烷基，

C_{1-4} 烷氧基，

$-OH$ ，

$-COOH$ ，

四唑基，

$-CF_3$ ，

$-C_{1-4}$ 烷基 OC_{1-4} 烷基，

$-NO_2$ ，

-NH₂ ,

-CN ,

芳基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基 :

C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ,

雜環烷基,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜環烷

基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ,

雜芳基 , 及

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳

基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ; 且

R² 是選自 :

芳基 ,

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之芳基 :

氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及 -CN ,

環烷基 , 及

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之環烷基 :

氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及 -CN ;

及其鹽類。

本發明也關於式(IA)化合物之藥學上可接受的鹽類。

合適的式(IA)化合物不是3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺。

對於式(IA)化合物，合適 R^1 是經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之二環雜芳基：

鹵基，

C_{1-4} 烷基，

C_{1-4} 烷氧基，

-OH，

-COOH，

四唑基，

-CF₃，

-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基，

-NO₂，

-NH₂，

-CN，

芳基，

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基：

C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃，

雜環烷基，

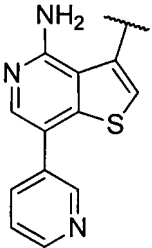
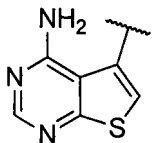
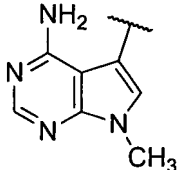
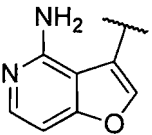
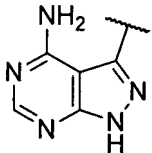
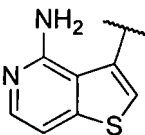
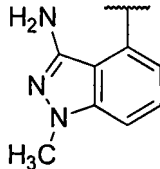
經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜環烷基： C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃，

雜芳基，及

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳

基： C_{1-4} 烷基、二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基、氟、氯、
溴、碘及 $-CF_3$ 。

對於式(IA)化合物，合適 R^1 是選自：

且

R^2 是選自：

芳基，

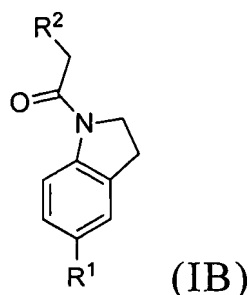
經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基：鹵

基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-4}$
烷基 OC_{1-4} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 及 $-CN$ ，

環烷基，及

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之環烷基：
 鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、
 $-C_{1-4}$ 烷基 OC_{1-4} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 及 $-CN$ 。

本發明合適關於式 (IB) 之新穎化合物：



其中：

R^1 是選自：

二環雜芳基，及

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之二環雜芳基：
 鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、
 $-C_{1-4}$ 烷基 OC_{1-4} 烷基、芳基、雜芳基、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 及
 $-CN$ ，且

R^2 是選自：

芳基，

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之芳基：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 OC_{1-4} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 及 $-CN$ ，

環烷基，及

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之環烷基：
 鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-CF_3$ 、
 $-C_{1-4}$ 烷基 OC_{1-4} 烷基、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 及 $-CN$ ；

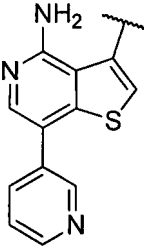
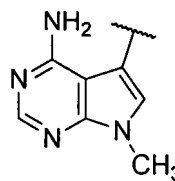
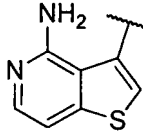
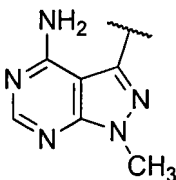
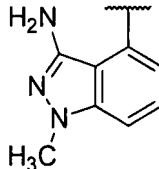
及其鹽類。

本發明也關於式(IB)化合物之藥學上可接受的鹽類。

合適的式(IB)化合物不是3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺。

對於式(IB)化合物，合適 R^1 是經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之二環雜芳基：鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-OH、-COOH、-CF₃、- C_{1-4} 烷基 OC₁₋₄ 烷基、基、雜芳基、-NO₂、-NH₂ 及-CN。

對於式(IB)化合物，合適 R^1 是選自：

且

R² 是選自：

芳基，

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及 -CN，

環烷基，及

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之環烷基：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及 -CN。

包括在本發明式(I)化合物的是：

1-甲基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

7-甲基-5-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

1-甲基-4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吲唑-3-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1H-吡唑-3-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

4-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吲唑-3-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(1H-吡唑-4-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-甲基-3-{1-[(2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-甲基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

- 3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-[1-(2-萘基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(4-六氫吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 7-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

7-甲基-5-{1-[(2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

7-甲基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{2-[5-(4-胺基噻吩並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-氧雜乙基}苄腈；

3-{1-[(2-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,3-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-甲基-3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

- 7-甲基-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 1-甲基-3-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 1-甲基-3-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}咪唑並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 1-甲基-3-{1-[(2,3,5-三氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

- 5-{1-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(1*H*-吡啶-4-基)呋喃並[3,2-*c*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3,5-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(1*H*-吡啶-4-基)噻吩並[3,2-*c*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3,5-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}噻吩並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氯-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2-氯-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]嘧啶-4-胺；

- 1-甲基-3-{1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-
 吲哚-5-基}-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}呋喃並
 [3,2-*c*]吡啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-7-甲
 基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2-氟-3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-
 基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-
 基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-
 基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2-氟-3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-
 基}-1-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-
 基}-1-甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-7-(1-
 甲基-4-六氫吡啶基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氯-4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-7-
 甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氯-2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-7-
 甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氯-4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-1-
 甲基-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；

- 3-{1-[(3-氯-2-氟苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,3-二甲基苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 1-(1-甲基乙基)-3-{1-[(3-甲基苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 2-(4-胺基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙醇；
- 5-{1-[(3,5-二甲基苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-7-(4-六氢吡啶基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 1-乙基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基咪喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3,5-二氟苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-{1-[(2,3,5-三氟苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3,5-二氯苯基)乙酯基]-2,3-二氢-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

- 7-(3-吡啶基)-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氯-2,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-(1-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-[(甲氧基)甲基]-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-{1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(1-甲基乙基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(5-氯-2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

[2-(4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-7-基)乙基]胺基甲酸苯基甲酯；
 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(3-甲丁基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-[2-(二甲基胺基)乙基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
 5-{1-[(6-氯-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
 3-{1-[(3-氯-2,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
 7-(2-胺基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺；
 4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-7-腈；
 5-{1-[(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-1-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
 5-[4-氟-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基]-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
 5-{4-氟-1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

- 5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-(1-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-{1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-(1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(3-氧雜環丁基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-[2-(二甲基胺基)乙基]呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺；
- 7-甲基-5-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-(3-氧雜環丁基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-(1-甲基乙基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-(3-甲丁基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]嘧啶-3-胺；

7-氯-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]嘧啶-4-胺；

7-(3-吡丁啶基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-(1-甲基-3-吡丁啶基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-(4-氟-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{4-氟-1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-(4-氟-1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-1-基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-(4-氟-1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基} 呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺；

5-{4-氟-1-[(4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7- 甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

4-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5- 基)-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]吡啶-3-胺；

1-甲基-4-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶 -5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]吡啶-3-胺；

7-(3-吡啶基)-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*- 吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯 基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-(2-胺基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫 -1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺；

3-{1-[(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-1-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶 -5-基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；

5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5- 基)-1*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{4-氟-1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5- 基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；及

5-(4-氟-1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*- 吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

及其鹽類，包括其藥學上可接受的鹽類。

從事此項技藝者將理解可以製備根據式 I 化合物之鹽

類，包括藥學上可以接受的鹽類。事實上，在本發明之某些具體實施例中，經由各自由態鹼可以製備根據式 I 化合物之鹽類，包括藥學上可以接受的鹽類。據此，本發明也關於根據式 I 化合物之鹽類，包括藥學上可以接受的鹽類。

從事此項技藝者可以容易地製備本發明化合物之鹽類。

從事此項技藝者可以容易地製備本發明化合物之藥學上可以接受的鹽類。

根據式 I 之化合物可以含有一或多個不對稱中心(也稱為對掌中心)，且因此可以存在為個別的對掌異構物、非對掌異構物、或其他立體異構物形式、或作為其混合物。對掌中心例如對掌碳原子，可以存在於取代基例如烷基中。存在式 I 化合物或在本文說明的任何化學結構中的對掌中心之立體化學，如果沒有指明，該結構是指包括全部個別的立體異構物及其全部的混合物。據此，含有一或多個對掌中心之根據式 I 之化合物可以作為外消旋性混合物、對掌異構性豐富的混合物、或作為對掌異構性純的個別立體異構物使用。

根據式 I 之化合物也可以含有雙鍵或幾何不對稱性之其他中心。存在式 I 或在本文說明的幾何不對稱性中心之立體化學性沒有指明時，該結構是指包括反(E)幾何異構物、順(Z)幾何異構物、及其全部的混合物。同樣地，全部的互變異構物形式也包括在式 I 中，此互變異構物存在為平衡或主要是其中一種形式。

式 I 化合物或其鹽類，包括藥學上可以接受的鹽類，可以存在為固體或液體形式。在固體狀態時，本發明化合物可以存在為結晶或非結晶的形式，或其混合物。對於結晶形式之本發明化合物，從事此項技藝者可以理解藥學上可以接受的溶劑化物可能在結經過城中溶劑分子摻混至結晶格中而形成。其中水是摻混至結晶格中的溶劑之溶劑化物通常稱為「水合物」。水合物包括化學計量的水合物以及含有不同量的水之組成物。本發明包括全部此溶劑化物。

從事此項技藝者也可以理解存在為結晶形式之某些式 I 化合物或鹽類，包括藥學上可以接受的鹽類，包括其各種溶劑化物，可以存在為多晶形(也就是能夠出現不同的結晶結構)。這些不同的結晶形式通常稱為「多晶形物」。多晶形物具有相同的化學組成但是有不同的充填、幾何排列、及結晶固體狀態之其他描述性質。多晶形物因此可以具有不同的物理性質例如形狀、密度、硬度、變形性、安定性、及溶解性。多晶形物通常呈現不同的熔點、IR 光譜、及 X 光粉末繞射圖案，其可以用於鑑定。從事此項技藝者可以理解可以生產不同的多晶形物，例如經由改變或調整用於製造該化合物之反應條件或試劑。例如改變溫度、壓力、或溶劑可以導致多晶形物。此外，在某些條件下，一種多晶形物可以自動轉化成另一種多晶形物。本發明包括全部這些多晶形物。

定義

「烷基」係指含有指定數量的成員原子之烴鏈。例如

C₁-C₄ 烷基係指含有從 1 至 4 個成員原子之烷基。烷基可以是飽和、不飽和、直鏈或支鏈。代表性的支鏈烷基含有一、二或三個支鏈。烷基包括甲基、乙基、乙烯基、丙基(正丙基及異丙基)、丁烯基及丁基(正丁基、異丁基及第三丁基)。

「烷氧基」係指-O-烷基其中「烷基」是根據文中的定義。例如C₁-C₄烷氧基係指含有從1至4個成員原子之烷氧基。代表性的支鏈烷氧基含有一、二或三個支鏈。此基團之實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基及丁氧基。

「芳基」係指芳族烴環。芳基是單環的環系統或二環的環系統。此單環的芳基環之實例包括苯基及聯苯基。此二環的芳基環之實例包括萘基、聯苯基及環其中苯基是稠合至含有5、6或7個成員原子之環烷基或環烯基環，例如四氫萘基。

「環烷基」係指含有特定數量的成員原子之飽和或不飽和的非芳族烴環。環烷基是單環的環系統。例如 C₃-C₇ 環烷基係指含有從 3 至 7 個成員原子之環烷基。在本文中使用的環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環丁烯基、環戊烯基及環己烯基。

「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。

「雜芳基」係指在環中含有1至4個雜原子作為成員原子之芳族環。含有一個以上的雜原子之雜芳基可以含有不同的雜原子。雜芳基是單環的環系統。單環的雜芳基環含有5或6個成員原子。雜芳基包括吡咯基、吡唑基、咪唑基、

呋唑基、異呋唑基、噻唑基、異噻唑基、呋喃基、呋喃基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基、吡吡基、三吡基、四吡基。

「雜環烷基」係指在環中含有1至4個雜原子作為成員原子之飽和或不飽和的環。但是，雜環烷基環不是芳族。含有一個以上的雜原子之雜環烷基可以含有不同的雜原子。雜環烷基是含有從4至11個雜原子作為成員原子之單環的環系統或與芳基環或雜芳基環稠合的單環的環系統。在某些具體實施例中，雜環烷基是飽和。在其他具體實施例中，雜環烷基是不飽和但不是芳族。雜環烷基包括吡咯啉基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、吡喃基、四氫吡喃基、二氫吡喃基、四氫噻吩基、吡啶啉基、呋啶啉基、噻啶啉基、六氫吡啶基、均六氫吡啶基、六氫吡吡基、嗎福啉基、噻嗎福啉基、1,3-三氧戊環基、1,3-二氧雜環己烷基、1,4-二氧雜環己烷基、1,3-氧雜硫環戊烷基、1,3-氧雜噻烷基、1,3-二噻烷基、1,3-呋啶啉-2-酮、六氫-1H-吡庚因基、4,5,6,7,四氫-1H-苯並咪唑、六氫吡啶基、1,2,3,6-四氫-吡啶基及吡啶基。

合適的「雜環烷基」包括氧雜環丁基。

「二環雜芳基」係指含有1至6個雜原子作為成員原子之兩個稠合的芳族環。含有一個以上的雜原子之二環雜芳基可以含有不同的雜原子。二環雜芳基環含有從6至11個成員原子。二環雜芳基包括：1H-吡咯並[3,2-c]吡啶、1H-吡啶並[4,3-c]吡啶、1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶、1H-吡咯並[2,3-d]

嘧啶、7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶、噻吩並[3,2-c]吡啶、噻吩並[2,3-d]嘧啶、呋喃並[2,3-c]吡啶、呋喃並[2,3-d]嘧啶、吲哚基、異吲哚基、吲哚併基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、喹唑啉基、喋啶基、嘒啉基、氮雜苯並咪唑基、四氫苯並咪唑基、苯並咪唑基、苯並吡喃基、苯並喹啉基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻唑基、苯並噻吩基、咪唑並[4.5-c]吡啶、咪唑並[4.5-b]吡啶、呋喃並吡啶基及萘啶基。

合適的「二環雜芳基」係指含有1至6個雜原子作為成員原子之兩個稠合的芳族環。含有一個以上的雜原子之二環雜芳基可以含有不同的雜原子。二環雜芳基環含有從6至11個成員原子。二環雜芳基包括：1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶、1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶、7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶、噻吩並[3,2-c]吡啶、噻吩並[2,3-d]嘧啶、呋喃並[2,3-c]吡啶、吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、喹唑啉基、喋啶基、嘓啉基、氮雜苯並咪唑基、四氫苯並咪唑基、苯並咪唑基、苯並吡喃基、苯並呋喃基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻唑基、苯並噻吩基、咪唑並[4.5-c]吡啶、咪唑並[4.5-b]吡啶、呋喃並吡啶基及萘啶基。

合適的「二環雜芳基」包括：1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶、1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶、7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶、噻吩並[3,2-c]吡啶、吲哚基、異吲哚基、吲哚併基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹喏啉基、喹唑啉基、喋啶基、嘓啉基、

氮雜苯並咪唑基、四氫苯並咪唑基、苯並咪唑基、苯並吡喃基、苯並呋唑基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、苯並噻唑基、苯並噻吩基、咪唑並[4.5-c]吡啶、咪唑並[4.5-b]吡啶、呋喃並吡啶基及萘啶基。

「雜原子」係指氮、硫或氧原子。

「藥學上可接受」係指彼等化合物、物質、組成物及劑量形式，其在本發明合理的醫藥評斷之範圍內，合適與人類及動物的組織接觸使用而沒有過度的毒性、刺激或其他問題或併發症，有相稱的合理益處/風險比例。

在本文中使用時，在方法、圖示及實例中使用的符號及慣例是與在現代科學文獻中使用者一致，例如 *Journal of the American Chemical Society* 或 *Journal of Biological Chemistry*。標準的單字母或三字母縮寫通常用於指定胺基酸殘基，除非另外說明，其係假定是在L-組態。除非另外說明，全部的起始物質是得自商業化供應且使用時不再純化。具體地說，下列的縮寫是用在實例及整份說明書中：

Ac (乙醯基)；

Ac₂O (醋酸酐)；

ACN (乙腈)；

AIBN (偶氮雙(異丁腈))；

ATP (三磷酸腺苷)；

Bis-頻那醇基二硼 (4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧硼戊環)；

BSA (牛犢血清)；

BINAP (2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘)；

BMS (硼烷-二甲亞碲複合物)；

Bn (苄基)；

Boc (第三丁氧基羰基)；

Boc₂O (二碳酸二第三丁酯)；

BOP (苯並三唑-1-基-氧基-參-(二甲基胺基)-磷六氟磷酸鹽)；

C18 (係指 18-碳烷基在 HPLC 固相中的矽上)；

CH₃CN (乙腈)；

Cy (環己基)；

CAN (硝酸銻銨)；

Cbz (苄氧基羰基)；

CSI (異氰酸磺醯氯)；

DABCO (1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷)；

DAST ((二乙基胺基)三氟化硫)；

DBU (1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯)；

DCC (二環己基碳化二亞胺)；

DCE (1,2-二氯乙烷)；

DDQ (2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯並醌)；

DCM (二氯甲烷)；

DIEA (Hünig's 鹼，二異丙基乙基胺，N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺)；

DIPEA (Hünig's 鹼，二異丙基乙基胺，N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺)；
 DMAP (4-二甲基胺基吡啶)；
 DME (1,2-二甲氧基乙烷)；
 DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)；
 DMSO (二甲基亞砜)；
 DPPA (疊氮化磷酸二苯酯)；
 EDC (N-(3-二甲基胺基丙基)-N'乙基碳化二亞胺)；
 EDTA (乙二胺四醋酸)；
 EtOAc (醋酸乙酯)；
 EtOH (乙醇)；
 Et₂O (乙醚)；
 HEPES (4-(2-羥基乙基)-1-六氫吡嘐乙烷磺酸)；
 HATU (O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽)；
 HOAt (1-羥基-7-氮雜苯並三唑)；
 HOBt (1-羥基苯並三唑)；
 HOAc (醋酸)；
 HPLC (高壓液體層析法)；
 HMDS (六甲基二矽氮烷)；
 Hunig's 鹼 (N,N-二異丙基乙基胺)；
 IPA (異丙醇)；
 吡啶 (2,3-二氫-1H-吡啶)；
 KHMDS (六甲基二矽氮烷鉀)；

LAH (氫化鋁鋰) ;
 LDA (二異丙基氫化鋰) ;
 LHMDs (六甲基二矽氮烷鋰)
 MeOH (甲醇) ;
 MTBE (甲基第三丁基醚) ;
 mCPBA (間-氯過苯甲酸) ;
 NaHMDS (六甲基二矽氮烷鈉) ;
 NBS (N-溴代琥珀醯亞胺) ;
 PE (石油醚) ;
 Pd₂(dba)₃ (參(二亞苄基丙酮)二鈀(0) ;
 Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)) ;
 PyBOP (苯並三唑-1-基-氧基三吡咯啶基膦六氟磷酸鹽) ;
 PyBrOP (溴三吡咯啶基膦六氟磷酸鹽) ;
 RPHPLC (逆相高壓液體層析法) ;
 RuPhos (2-二環己基膦基-2',6'-二異丙氧基聯苯) ;
 SFC (超臨界流體層析法) ;
 SGC (矽膠層析法) ;
 T3P[®] (丙膦酸酐) ;
 TEA (三乙胺) ;
 TEMPO (2,2,6,6-四甲基六氫吡啶-1-氧基，自由基) ;
 TFA (三氟醋酸) ; 及
 THF (四氫呋喃) 。

全部引用乙醚(ether)的是二乙基醚且鹽水係指飽和的

NaCl 水溶液。

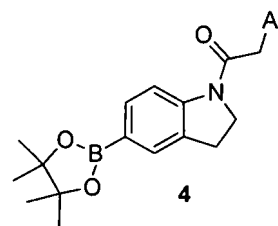
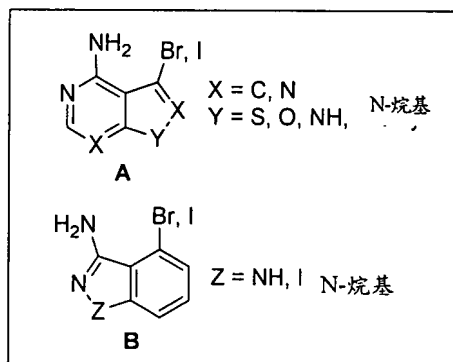
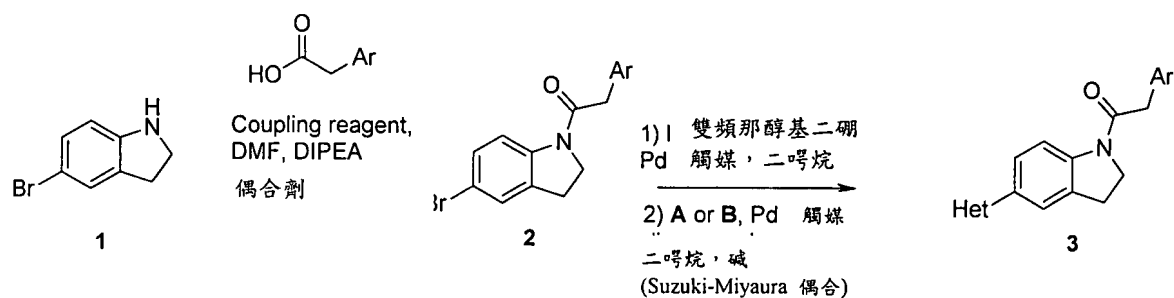
化合物製備

根據式 I 之化合物是使用傳統的有機合成方法製備。合適的合成途徑是在下列的一般反應圖示中描述。

從事此項技藝者將理解如果一個本文描述的取代基是與本文描述的合成方法不相容，該取代基可以使用在反應條件下安定的合適保護基保護。保護基可以在反應序列的合適時間點移除而提供所要的中間物或標的化合物。合適的保護基及使用此合適的保護基保護及去除保護不同取代基之方法，是從事此項技藝者所熟知；其實例可見於 T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)。在部份實例中，可以特定地選擇取代基其在使用的反應條件下具有反應性。在這些情形下，反應條件將選擇的保護基轉化成另一個取代基，其可作為中間化合物使用或是在標的化合物中所要的取代基。

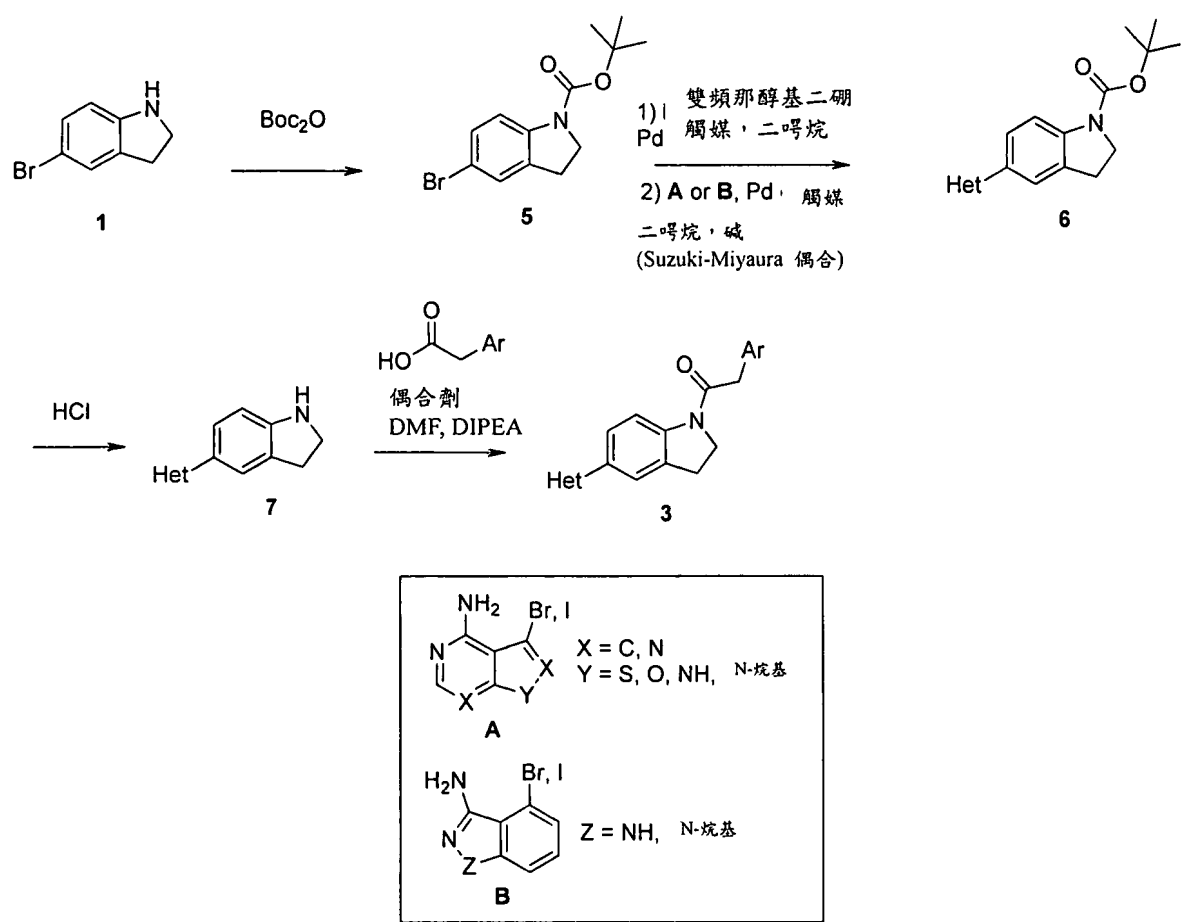
根據圖示 1 所示，使用偶合劑(例如 EDC、DCC 或 HATU)將商業化供應的 5-溴吲哚啉 1 與羧酸鹽基化而形成在 2 中的鹽胺鍵。將 2 轉化成硼酸酯且隨後的 Suzuki-Miyaura 偶合而得到產物 3。如果需要時可以純化並分離硼酸酯(用 4 代表)並在合適的合成方法中進行 Suzuki-Miyaura 偶合。二環雜芳基鹵化物 A 及 B 是已知的化合物或可經由建立的方法輕易地製備。

圖示 1



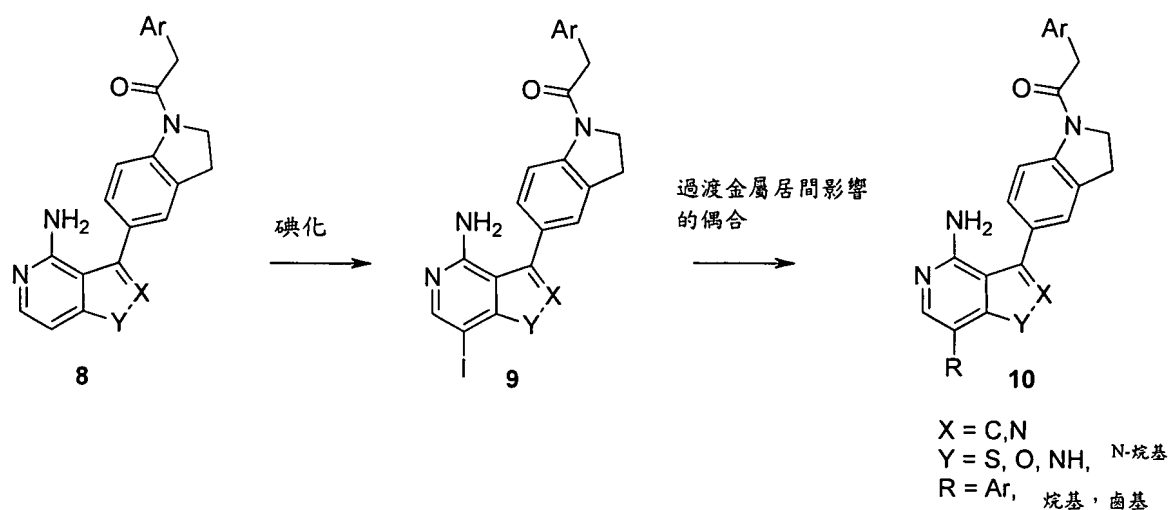
或者是，本發明化合物可以根據圖示 2 所示製備。5-溴吲哚啉 1 之氮可以用胺基甲酸第三丁酯(Boc)基團保護。轉化成雜芳基取代之吲哚啉 6 是如圖示 1 所示而完成，有或無分離中間物硼酸酯。用 HCl 將 Boc 去除保護而得到吲哚啉 7，其可以使用偶合劑(例如 EDC、DCC 或 HATU)形成醯胺鍵而轉化成 3。

圖 示 2



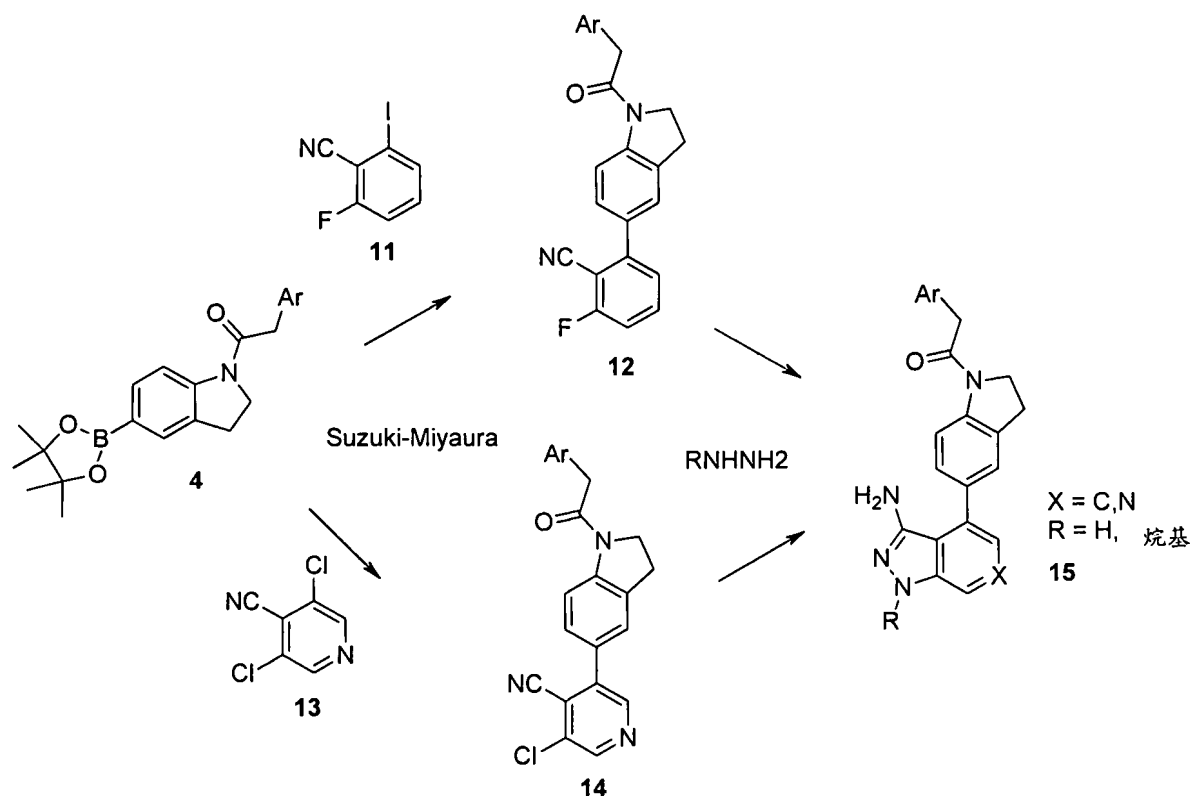
本發明含有 2-胺基吡啶環作為二環雜芳基的一部份之實例可以如圖示 3 所示而進一步經取代。在化合物例如 8 中的胺基吡啶環可以經碘化到 9，其隨後可以經由傳統方法例如過渡金屬居間影響的偶合反應進一步處理而得到 10，其可含有不同的 R 取代基例如芳基或烷基。

圖示 3



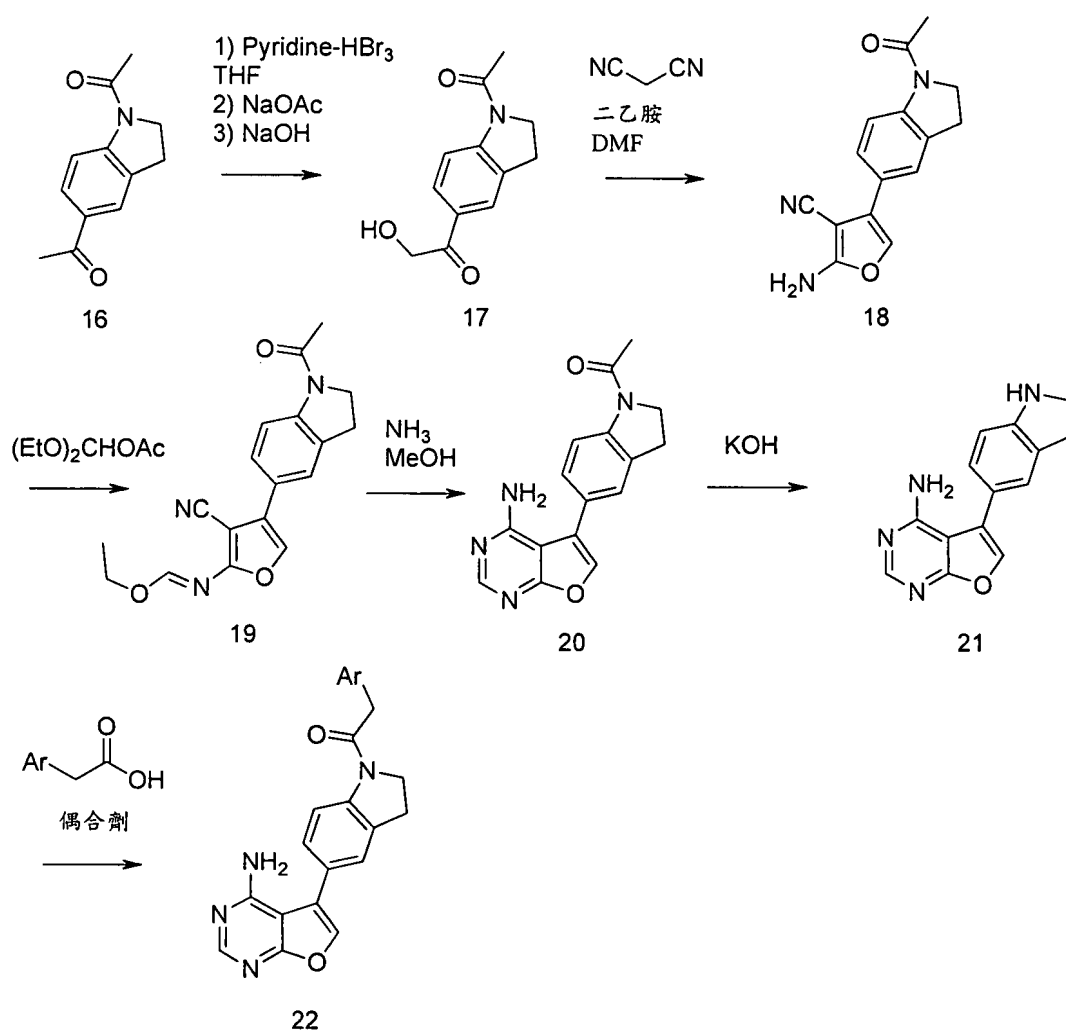
本發明經由 15 代表含有吡啶及 1*H*-吡啶並[3,4-*c*]吡啶-3-胺基作為 R1 之實例，可以根據圖示 4 製備。硼酸酯 4 可以使用 Suzuki-Miyaura 條件與 11 或 13 偶合而分別得到 12 及 14。氟腈 12 或吡啶 14 之氟腈可以與肼或烷基肼反應而進行環化並形成在 15 中的二環雜芳基吡啶或 1*H*-吡啶並[3,4-*c*]吡啶-3-胺基。

圖示 4



含有呋喃並[2,3-d]嘧啶-4-胺二環雜芳基 R^1 的本發明化合物可以根據圖示 5 所示而合成。用 1,5-二乙醯基吡啶 **16** 開始，溴化後經由醋酸鈉取代且隨後鹼水解而得到羥基酮 **17**，其當在二乙基胺存在下與丙二腈反應後得到呋喃 **18**。**18** 與醋酸雙(乙氧基)甲酯反應而製備 **19**，隨後在甲醇中用氨處理 **19** 而得到中間物 **20**。乙醯胺可以用鹼水解而得到吡啶 **21**，其當在合適的條件下與芳基或雜芳基醋酸衍生物反應而得到一般結構之本發明化合物 **22**。

圖示 5



使用方法

根據式 I 之化合物及其藥學上可接受的鹽類是 PERK 之抑制劑。這些化合物可以潛在用於治療其中基本病理是可歸因於(但不限於) UPR 路徑之活化之情形，例如癌症且更特定地是乳房、結腸、肺、胰臟及皮膚之癌症。據此，本發明之另一個方面是治療此情形之方法。

本發明合適關於一種用於治療或減輕乳癌的嚴重度之方法，包括發炎性乳癌、乳腺導管癌及小葉癌。

本發明合適關於一種用於治療或減輕結腸癌的嚴重度之方法。

本發明合適關於一種用於治療或減輕胰臟癌的嚴重度之方法，包括胰島素瘤、腺癌、導管腺癌、腺鱗癌、腺泡細胞癌及胰高血糖素瘤。

本發明合適關於一種用於治療或減輕皮膚癌的嚴重度之方法，包括黑色素瘤及轉移性黑色素瘤。

本發明合適關於一種用於治療或減輕肺癌的嚴重度之方法，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、鱗狀細胞癌、腺癌及大細胞癌。

本發明合適關於一種用於治療或減輕選自下列癌症的嚴重度之方法，包括大腦(膠質瘤)、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、Bannayan-Zonana 徵候群、Cowden 病、Lhermitte-Duclos 病、Wilm 氏腫瘤、Ewing 氏肉瘤、Rhabdomyo 肉瘤、室管膜瘤、髓母細胞瘤、頭及頸癌、腎癌、肝黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、導管腺癌、腺鱗癌、腺泡細胞癌、胰高血糖素瘤、胰島素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨細胞瘤、甲狀腺癌、淋巴 T 細胞血癌、慢性髓細胞血癌、慢性淋巴細胞血癌、髮細胞血癌、急性淋巴細胞血癌、急性髓系血癌、慢性中性粒細胞血癌、急性淋巴 T 細胞血癌、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞血癌、被套細胞血癌、多發性骨髓瘤、巨核細胞血癌、多發性骨髓瘤、急性巨核細胞血癌、早幼粒細胞血癌、紅白血病、惡性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴細胞 T

細胞淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食管癌、唾液腺腫瘤、肝癌、胃癌、鼻咽癌、口頰癌、口腔癌、胃腸間質瘤 GIST (胃腸道間質瘤)及睪丸癌。

本發明合適關於一種在包括人類的哺乳動物中用於治療或減輕癌症前徵候群的嚴重度之方法，其中該癌症前徵候群是選自子宮頸上皮內贅瘤、未知臨床意義的單株免疫球蛋白增高(MGUS)、骨髓化生不良徵候群、再生不能性貧血、子宮頸病變、皮膚痣(前黑色素瘤)、前列腺上皮內瘤(管道上皮)瘤(PIN)、原位乳腺導管癌(DCIS)、結腸息肉及嚴重的肝炎或硬化。

本發明合適關於一種在包括人類的哺乳動物中用於治療或減輕與 UPR 活化作用相關的其他疾病之方法，包括：第 1 型糖尿病、阿茲海默氏症、中風、巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈粥樣硬化症及心律不整。

本發明化合物抑制涉及眼疾治療之血管新生。*Nature Reviews Drug Discovery* 4, 711-712 (September 2005)。本發明合適關於一種用於治療或減輕眼疾/血管新生的嚴重度之方法。在根據本發明方法之具體實施例中，眼疾包括眼睛滲漏之障礙是：任何閉塞或發炎的視網膜血管疾病之水腫或新生血管，例如虹膜表面血管增生、新生血管型青光眼、翼狀贅肉、血管化的青光眼濾過泡、結膜乳頭狀瘤；脈絡

膜新生血管例如血管性年齡相關性黃斑變性(AMD)、近視、前葡萄膜炎、外傷或特發性；黃斑水腫例如手術後黃斑水腫、葡萄膜炎後的黃斑水腫包括視網膜及/或脈絡膜發炎、糖尿病後的黃斑水腫及視網膜血管閉塞疾病(也就是分支及中樞視網膜靜脈閉塞)後的黃斑水腫；糖尿病引起的視網膜新生血管，例如視網膜靜脈閉塞、葡萄膜炎、從頸動脈疾病之眼球缺血徵候群、眼睛或視網膜動脈閉塞、鐮狀紅細胞性視網膜病變、其他缺血或閉塞性新生血管視網膜病變、早產兒視網膜病變、或 Eale 氏病；及基因性障礙例如 VonHippel-Lindau 徵候群。

在部份具體實施例中，血管性年齡相關性黃斑變性是濕性年齡相關性黃斑變性。在其他具體實施例中，血管性年齡相關性黃斑變性是乾性年齡相關性黃斑變性且病人的特徵是增加發展成濕性年齡相關性黃斑變性之風險。

本發明的治療方法包括將有效量根據式 I 之化合物或其藥學上可接受的鹽投藥至對其有需要的患者。

本發明也提供根據式 I 之化合物或其藥學上可接受的鹽在醫療中使用，且特別是在癌症醫療。據此，在其他方面，本發明是關於根據式 I 之化合物或其藥學上可接受的鹽製備藥劑供治療特徵是經由 UPR 的活化作用之疾病例如癌症之用途。

「治療」一詞及其衍生用語在本文中使用时，係指預防及治療性醫療。預防性醫療是合適於例如當患者是被視為有發生癌症之高風險，或當患者曾經暴露於癌症。

在本文中使用時，「有效量」及其衍生用語係指藥物或藥劑的量將產生例如研究員或臨床醫生所尋求的組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應。另外，「醫療有效量」及其衍生用語係指任何量其與沒有接受此量的對應患者比較，導致改進疾病、障礙或副作用之治療、復原、預防或改善，或降低疾病或障礙之發展速率。此用詞在其範圍內也包括可有效增強正常生理功能的量。

在本文中使用時，「病人」或「患者」係指人或其他動物。合適的病人或患者是人類。

式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類可以經由任何合適的投藥途徑投藥。全身性投藥包括口服投藥及不經腸道投藥。不經腸道投藥係指不是經由腸內、透皮或經由吸入之路徑投藥，且通常是經由注射或輸注。不經腸道投藥包括靜脈內、肌肉內、腹膜內注射，及皮下注射或輸注。

式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類可以投藥一次或根據給藥方案其中多個計量是在給定的時間內在不同的時間間隔投藥。例如給藥每天可以投藥一、二、三或四次。給藥可以投藥至達到所要的醫療效應或無限期地維持所要的醫療效應。本發明化合物之合適的給藥方案是取決於化合物之藥物動力學性質，例如吸收、分佈、及半衰期，期可以經由從事此項技藝者決定。另外，本發明化合物之合適的給藥方案包括此方案之投藥期程，是取決於被治療的情形、被治療的病人之年齡及身體情形、被治療的病人之病史、同時醫療之本質、所要的醫療效應、及從事此項技

藝者在其知識及經驗範圍內的其他因素。從事此項技藝者還可理解合適的給藥方案，可能需要根據個別病人對於給藥方案之反應或個別病人隨著時間的推移而調整。另外，式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類可以作為前藥而投藥。在本文中使用时，「本發明化合物之前藥」是該化合物之官能基衍生物，其投藥至病人時，最後在活體內釋出本發明之化合物。本發明化合物作為前藥而投藥，可以使從事此項技藝者進行下列一或多項：(a)修改化合物在活體內的發作；(b)修改化合物在活體內的作用期間；(c)修改化合物在活體內的傳輸或分佈；(d)修改化合物在活體內的溶解度；及(e)克服化合物遇到的副作用或其他困難。當-COOH 或-OH 基存在時，可以使用藥學上可以接受的酯類，例如甲基、乙基等用於-COOH，或醋酸馬來酸酯用於-OH，及彼等在此項技藝中用於改善溶解度或解特性的已知酯類。

式 I 化合物及其藥學上可接受的鹽類可以與至少一種已知可用於治療癌症之其他活性藥劑共同投藥。

「共同投藥」一詞在本發明中使用時，係指同時投藥或任何方式分別依序投藥本文揭示的 PERK 抑制性化合物及已知可用於治療癌症之其他活性藥劑或藥劑群，包括化學療法及放射線治療。其他活性藥劑或藥劑群一詞在本文中使用时，包括當投藥至對癌症治療有需要的病人時，已知或證明性能優越的任何化合物或醫療藥劑。如果不是同時投藥時，化合物較宜在彼此接近的時間內投藥。而且，化合物是否在相同的給藥形式內投藥並不重要，例如一種

化合物可以經由注射投藥，且另一種化合物可以經由口服投藥。

通常，對於要治療的可能腫瘤具有活性之任何抗腫瘤劑，可以在本發明的癌症治療中共同投藥。此種藥劑之實例可見於 *Cancer Principles and Practice of Oncology* by V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers。具有一般此項技藝者根據藥劑之特徵及涉及的癌症，可以辨別哪種組合的藥劑具有用處。可以在本發明中使用的典型抗腫瘤劑包括但不限於抗微管劑例如二萜類化合物和長春花生物鹼；鉑配位的複合物；烷基化劑例如氮芥子氣、氧氮磷環類(oxazaphosphorines)、磺酸烷酯類、亞硝基脲類及三氮烯類；抗生素藥劑例如蒽環黴素、放線菌素及博來黴素；拓撲異構酶 II 抑制劑例如鬼臼素；抗代謝劑例如嘌呤及嘧啶類似物及抗葉酸劑化合物；拓撲異構酶 I 抑制劑例如喜樹鹼；荷爾蒙及荷爾蒙類似物；訊號傳導路徑抑制劑；非受體酪胺酸激酶血管新生抑制劑；免疫醫療劑；誘導細胞凋亡前驅劑；細胞週期傳訊抑制劑；蛋白酶體抑制劑；及癌代謝之抑制劑。

可以與本發明 PERK 抑制性化合物組合或共同投藥的其他活性成份或成份群之實例是化療劑。

抗微管劑或抗有絲分裂劑是可活性對抗腫瘤細胞在 M 期間的微管或細胞週期的有絲分裂期之相專一性藥劑。抗

微管劑之實例包括但不限於二萜類化合物和長春花生物鹼。

二萜類化合物，其係衍生自天然來源，是相專一性抗腫瘤劑，其在細胞週期之 G_2/M 相操作。咸信二萜類化合物經由與此蛋白質結合而安定微管之 β -微管蛋白次單元。然後出現蛋白質解離被抑制，有絲分裂被阻止且隨後細胞死亡。二萜類化合物之實例包括但不限於太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 及其類似物的多西紫杉醇 (docetaxel)。

太平洋紫杉醇， $5\beta,20$ -環氧基- $1,2\alpha,4,7\beta,10\beta,13\alpha$ -六-羥基紫杉- 11 -烯- 9 -酮 $4,10$ -二醋酸酯 2-苯甲酸酯 13-酯含 (2R,3S)-N-苯甲醯基-3-苯基異絲胺酸，是一種從太平洋紫杉皮 *Taxus brevifolia* 分離的天然的二萜類化合物產物，並以可注射的溶液 TAXOL® 商業化供應。其為紫杉萜烯家族的一員。其首先在 1971 年經 Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325. 1971) 發現，其經由化學及 X-光結晶光譜法鑑定其結構。其活性的一個機制是關於太平洋紫杉醇結合至微管的能力，因而抑制癌細胞生長。Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981)。部份太平洋紫杉醇衍生物的合成及抗癌活性之回顧，參見 D. G. I. Kingston *et al.*, Studies in Organic Chemistry vol. 26, 標題“New trends in Natural Products Chemistry 1986”, Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235。

太平洋紫杉醇在美國經核准臨床用於治療難治性卵巢癌 (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991 ; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) 及用於治療乳癌 (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991)。其係用於治療皮膚腫瘤 (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) 及頭與頸癌 (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990) 之潛在候選藥劑。此化合物也顯示可能用於治療多囊性腎病 (Woo et. al., Nature, 368:750, 1994)、肺癌及瘧疾。使用紫杉醇治療病人導致骨髓抑制 (多種細胞譜系, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998), 其與超過極限濃度 (50 毫微莫耳濃度) 的給藥期間相關 (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995)。

多西紫杉醇, (2R,3S)-N-羧基-3-苯基異絲胺酸, N-第三丁酯, 13-酯含 5 β -20-環氧基-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -六羥基紫杉-11-烯-9-酮 4-醋酸鹽 2-苯甲酸鹽, 三水合物; 是以可注射的溶液以 TAXOTERE® 商業化供應。多西紫杉醇合適用於治療乳癌。多西紫杉醇是太平洋紫杉醇 q.v. 的半合成衍生物, 使用從歐洲紅豆杉樹的針葉萃取的天然前驅物 10-去乙酰基-巴卡亭 III 製備。

長春花生物鹼是衍生自長春花植物的相專一性抗腫瘤劑。長春花生物鹼經由專一性結合至微管蛋白而作用在細胞週期的 M 期 (有絲分裂)。因此, 結合的微管蛋白分子無法聚合成微管。有絲分裂減信在中期被阻止且隨後細胞死

亡。長春花生物鹼之實例包括但不限於長春鹼、長春新鹼及長春花。

長春鹼(vinblastin)，長春鹼硫酸鹽，是以可注射的溶液以 VELBAN®商業化供應。雖然其可能作為多種實體腫瘤之第二線醫療，其主要合適用於治療睪丸癌及多種淋巴瘤包括漢丁頓氏舞蹈症；及淋巴細胞與組織細胞淋巴瘤。骨髓抑制是長春鹼之劑量限制性副作用。

長春新鹼(vincristine)，長春花鹼 22-酮基-硫酸鹽，是以可注射的溶液以 ONCOVIN®商業化供應。長春新鹼合適用於治療血癌並發現用於治療 Hodgkin 氏及非 Hodgkin 氏惡性淋巴瘤。掉髮及神經效應是長春新鹼最常見的副作用，其次出現骨髓抑制及胃腸黏膜的效應。

長春瑞濱(vinorelbine)，3',4'-二去氫-4'-去氧-C'-原長春鹼[R-(R*,R*)-2,3-二羥基丁二酸鹽(1:2)(鹽)]，是以半合成的長春花生物鹼之長春瑞濱酒石酸鹽的可注射的溶液(NAVELBINE®)商業化供應。長春瑞濱合適作為單一藥劑或結合其他化療劑例如順鉑，用於治療多種實體腫瘤，特別是非小細胞肺癌、末期乳癌、及荷爾蒙難治性前列腺癌。骨髓抑制是長春瑞濱最常見的劑量限制性副作用。

鉑配位的複合物是非相專一性的抗癌劑，其係與 DNA 相互作用。鉑複合物進入腫瘤細胞，進行水合並與 DNA 形成鏈內及鏈間的交聯，對腫瘤造成不利的生物效應。鉑配位的複合物之實例包括但不限於順鉑及卡鉑。

順鉑，順-二綠二胺基鉑，是以可注射的溶液 PLATINOL®商業化供應。順鉑主要合適用於治療轉移的睪丸癌及卵巢癌與末期膀胱癌。順鉑之主要劑量限制性副作用是腎毒性其可以經由水化及利尿劑控制，及耳毒性。

卡鉑(carboplatin)，二胺基[1,1-環丁基-二羧酸(2-)-O,O']鉑，是以可注射的溶液 PARAPLATIN®商業化供應。卡鉑主要合適在第一線及第二線治療末期卵巢癌。卡鉑之主要劑量限制性副作用是骨髓抑制。

烷基化劑是非相專一性的抗癌劑及強烈的親電物。通常，烷基化劑經由烷基化作用與 DNA 分子之親電性部份例如磷酸根、胺基、巰基、羥基、羧基及咪唑基形成共價鍵連接至 DNA。此烷基化作用破壞核酸功能而導致細胞死亡。烷基化劑之實例包括但不限於氮芥子氣例如環磷醯胺、美法蘭(melphalan)及苯丁酸氮芥；磺酸烷酯例如補速克(busulfan)；亞硝基脲類例如卡氮芥；及三氮烯類例如達卡巴仁(Dacarbazine)。

環磷醯胺，2-[雙(2-氯乙基)胺基]四氫-2H-1,3,2-嘓唑磷2-氧化物單水合物，是以可注射的溶液或錠劑以 CYTOXAN®商業化供應。環磷醯胺合適作為單一藥劑或結合其他化療劑用於治療惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤及血癌。環磷醯胺最常見的劑量限制性副作用是掉髮、噁心、嘔吐及白細胞減少。

美法蘭(melphalan)，4-[雙(2-氯乙基)胺基]-L-苯基丙胺酸，是以可注射的溶液或錠劑以 ALKERAN®商業化供應。

美法蘭合適用於緩和治療多發性骨髓瘤及卵巢之不可切除的上皮癌。美法蘭之主要劑量限制性副作用是骨髓抑制。

苯丁酸氮芥(chlorambucil)，4-[雙(2-氯乙基)胺基]苯丁酸，是以 LEUKERAN®錠劑商業化供應。苯丁酸氮芥合適用於緩和治療慢性淋巴性血癌、及惡性淋巴瘤例如淋巴肉瘤、巨濾泡淋巴瘤、及 Hodgkin 氏症。苯丁酸氮芥之主要劑量限制性副作用是骨髓抑制。

補速克(busulfan)，1,4-丁二醇磺酸二甲酯，是以 MYLERAN®錠劑商業化供應。補速克合適用於緩和治療慢性淋巴性血癌。補速克之主要劑量限制性副作用是骨髓抑制。

卡氮芥(carmustine)，1,3-[雙(2-氯乙基)-1-亞硝基脲]，是以單一甌劑之冷凍乾燥物質 BiCNU®商業化供應。卡氮芥合適作為單一藥劑或結合其他藥劑用於緩和治療大腦腫瘤、多發性骨髓瘤、Hodgkin 氏症及非 Hodgkin 氏淋巴瘤。卡氮芥最常見之劑量限制性副作用是延遲的骨髓抑制。

達卡巴仁(Dacarbazine)，5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑並-4-甲醯胺，是以單一甌劑之物質以 DTIC-Dome®商業化供應。達卡巴仁合適用於治療轉移性惡性黑色素瘤及結合其他藥劑作為 Hodgkin 氏症之第二線治療。達卡巴仁最常見之劑量限制性副作用是噁心、嘔吐及食慾不振。

抗生素抗腫瘤劑是非相專一性的藥劑，其與 DNA 結合或相互交插。通常，此作用導致安定的 DNA 複合物或鏈斷裂，其破壞核酸的一般功能，導致細胞死亡。抗生素抗腫

瘤劑之實例包括但不限於放線菌素類例如更生黴素、蒽環黴素類例如阿黴素及柔紅黴素；及博萊黴素。

更生黴素(Dactinomycin)也稱為放線菌素 D，是以可注射的形式以 COSMEGEN®商業化供應。更生黴素合適用於治療 Wilm 氏腫瘤及橫紋肌肉瘤。更生黴素最常見之劑量限制性副作用是噁心、嘔吐及食慾不振。

柔紅黴素(Daunorubicin)，(8S-順-)-8-乙醯基-10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧基- α -L-lyxo-hexo 吡喃醯基)氧基]-7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12 萘二酮鹽酸鹽，是以脂質體可注射的形式以 DAUNOXOME®或作為可注射的形式以 CERUBIDINE®商業化供應。柔紅黴素合適於緩解誘導急性非淋巴性血癌及末期 HIV 相關的 Kaposi 氏肉瘤之治療。柔紅黴素最常見之劑量限制性副作用是骨髓抑制。

阿黴素(Doxorubicin)，(8S, 10S)-10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧基- α -L-lyxo-hexo 吡喃醯基)氧基]-8-乙醇醯基，7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12 萘二酮鹽酸鹽，是以可注射的形式以 RUBEX®或 ADRIAMYCIN RDF®商業化供應。阿黴素主要合適用於治療急性淋巴性血癌及急性髓細胞血癌，但也是部份實體腫瘤及淋巴瘤治療中的有用成份。阿黴素最常見之劑量限制性副作用是骨髓抑制。

博萊黴素(Bleomycin)，一種從腐草鏈霉菌分離的毒糖肽類抗生素之混合物，是以 BLENOXANE®商業化供應。博萊黴素合適作為單一藥劑或結合其他藥劑用於緩解治療

鱗狀細胞癌、淋巴瘤及睪丸癌。博萊黴素最常見之劑量限制性副作用是肺及皮膚毒性。

拓撲異構酶 II 抑制劑包括但不限於表鬼臼毒素。

表鬼臼毒素是衍生自蔓陀羅植物的相專一性抗腫瘤劑。

表鬼臼毒素通常經由與拓撲異構酶 II 及 DNA 形成三元複合物造成 DNA 鏈斷裂，影響細胞週期在 S 及 G₂ 相之細胞。鏈斷裂累積且隨後細胞死亡。表鬼臼毒素之實例包括但不限於依托泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

依托泊苷，4'-去甲基-表鬼臼毒素 9[4,6-O-(R)-亞乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷]，是以可注射的溶液或膠囊劑以 VePESID® 商業化供應且通常成為 VP-16。

依托泊苷合適作為單一藥劑或結合其他化療劑用於治療睪丸癌及非小細胞肺癌。依托泊苷最常見之副作用是骨髓抑制。白細胞減少之發生率比血小板減少更嚴重。

替尼泊苷(Teniposide)，4'-去甲基-表鬼臼毒素 9[4,6-O-(R)-亞噻吩基-β-D-吡喃葡萄糖苷]，是以可注射的溶液以 VUMON® 商業化供應且通常成為 VM-26。替尼泊苷合適作為單一藥劑或結合其他化療劑用於在小孩中治療急性血癌。替尼泊苷常見之劑量限制性副作用是骨髓抑制。替尼泊苷可以同時誘發白細胞減少及血小板減少。

抗代謝性抗腫瘤藥劑是相專一性的抗腫瘤劑其經由抑制 DNA 合成或抑制嘌呤或嘧啶鹼合成並因而限制 DNA 合成，作用在細胞週期之 S 相(DNA 合成)。因此，沒有進行

S 相且隨後細胞死亡。抗代謝性抗腫瘤藥劑之實例包括但不限於氟尿嘧啶、甲胺喋呤、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鳥嘌呤及吉西他濱(gemcitabine)。

5-氟尿嘧啶，5-氟-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮，是以氟尿嘧啶商業化供應。投藥 5-氟尿嘧啶導致抑制胸腺核苷酸鹽合成酶並摻混至 RNA 及 DNA。結果通常是細胞死亡。5-氟尿嘧啶合適作為單一藥劑或結合其他化療劑用於治療乳癌、結腸癌、直腸癌、胃癌及胰臟癌。5-氟尿嘧啶之劑量限制性副作用是骨髓抑制及黏膜炎。其他氟嘧啶類似物包括 5-氟去氧尿苷(氟尿苷)及 5-氟去氧尿苷單磷酸鹽。

阿糖胞苷(Cytarabine)，4-氨基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-2 (1H)-嘧啶酮，是以 CYTOSAR-U®商業化供應且通常稱為 Ara-C。咸信阿糖胞苷經由末端摻混阿糖胞苷進入成長的 DNA 鏈，而在 S-相顯現細胞相專一性抑制 DNA 鏈延長。阿糖胞苷合適作為單一藥劑或結合其他化療劑用於治療急性血癌。其他胞苷類似物包括 5-氮雜胞苷及 2',2'-二氟去氧胞苷(吉西他濱)。阿糖胞苷引發白細胞減少、血小板減少及黏膜炎。

巯基嘌呤，1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮單水合物，是以 PURINETHOL®商業化供應。巯基嘌呤經由目前尚不清楚的機制藉由抑制 DNA 合成而在 S-相顯現細胞相專一性。巯基嘌呤合適作為單一藥劑或結合其他化療劑用於治療急性血癌。高劑量的巯基嘌呤預期之副作用是骨髓抑制及胃腸黏膜炎。一種有價值的巯基嘌呤是硫唑嘌呤。

硫鳥嘌呤，2-胺基-1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮，是以 TABLOID® 商業化供應。硫鳥嘌呤經由目前尚不清楚的機制藉由抑制 DNA 合成而在 S-相顯現細胞相專一性。硫鳥嘌呤合適作為單一藥劑或結合其他化療劑用於治療急性血癌。硫鳥嘌呤投藥最常見之劑量限制副作用是骨髓抑制，包括白細胞減少、血小板減少及貧血。但是，發生胃腸道副作用且可能試劑量限制。其他嘌呤類似物包括噴司他丁 (pentostatin)、赤羥基壬基腺嘌呤 (erythrohydroxynonyl-adenine)、磷酸氟達拉濱 (fludarabine phosphate) 及克拉屈濱 (cladribine)。

吉西他濱 (Gemcitabine)，2'-去氧基-2', 2'-二氟胞苷單鹽酸鹽 (β -異構物)，是以 GEMZAR® 商業化供應。吉西他濱在 S-相顯現細胞相專一性並阻止細胞經由 G1/S 邊界發展。吉西他濱合適結合順鉑用於治療局部末期的非小細胞肺癌及獨自治療局部末期的胰臟癌。吉西他濱投藥常見之劑量限制性副作用是骨髓抑制，包括白細胞減少、血小板減少及貧血。

甲胺喋呤，N-[4[[(2,4-二胺基-6-喋啶基) 甲基] 甲基胺基] 苯甲醯基]-L-古胺酸是以甲胺喋呤鈉商業化供應。甲胺喋呤經由抑制嘌呤核苷及胸苷酸的合成所需之二氫葉酸合成酶而抑制 DNA 合成、修護及/或複製，在 S-相顯現細胞相專一性效應。甲胺喋呤合適作為單一藥劑或結合其他化療劑用於治療絨毛膜癌、腦膜血癌、非 Hodgkin 氏淋巴瘤、及乳癌、頭癌、頸癌、卵巢癌及膀胱癌。甲胺喋呤投藥預期

的副作用是骨髓抑制(白細胞減少、血小板減少及貧血)及黏膜炎。

喜樹鹼類包括喜樹鹼及喜樹鹼衍生物是現有或研發中的拓撲異構酶 I 抑制劑。喜樹鹼類細胞毒活性咸信是與其拓撲異構酶 I 抑制活性相關。喜樹鹼類之實例包括但不限於伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、及下述 7-(4-甲基六氫吡啶基-亞甲基)-10,11-亞乙二氧基-20-喜樹鹼之多種光學異構物。

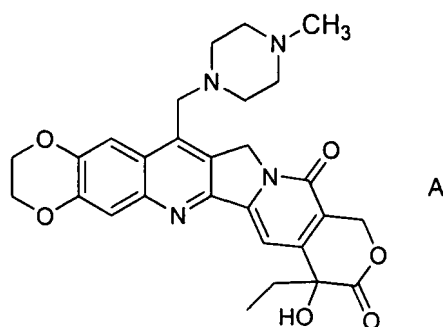
伊立替康(Irinotecan) HCl, (4S)-4,11-二乙基-4-羥基-9-[(4-六氫吡啶基六氫吡啶基)羰氧基]-1H-吡喃並[3',4',6,7]吲哚基[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮鹽酸鹽，是以可注射的溶液以 CAMPTOSAR®商業化供應。

伊立替康是喜樹鹼之衍生物，其沿著其活性代謝物結合至拓撲異構酶 I-DNA 複合物。咸信發生的細胞毒性是撲異構酶 I:DNA: 伊立替康或 SN-38 三元複合物與複製酶相互作用後造成不可挽回的雙鏈斷裂之結果。伊立替康合適用於治療結腸或直腸之轉移性癌。伊立替康 HCl 之劑量限制性副作用是骨髓抑制包括嗜中性白細胞減少及 GI 效應包括腹瀉。

拓撲替康(Topotecan) HCl, (S)-10-[(二甲基胺基)甲基]-4-乙基-4,9-二羥基-1H-吡喃並[3',4',6,7]吲哚基[1,2-b]喹啉-3,14- (4H,12H)-二酮單鹽酸鹽，是以可注射的溶液 HYCAMTIN®商業化供應。拓撲替康是喜樹鹼之衍生物，其結合至拓撲異構酶 I-DNA 複合物並防止經由拓撲異構酶

I 造成的單鏈斷裂反應 DNA 分子的扭張力之重新連接。拓撲替康合適於第二線治療卵巢之轉移癌及小細胞肺癌。拓撲替康 HCl 之劑量限制性副作用是骨髓抑制，主要是中性粒子細胞減少。

也有價值的是下列式 A 之喜樹鹼衍生物，包括外消旋性混合物(R,S)形式及 R 與 S 對掌異構物：



化學名為“7-(4-甲基六氫吡啶基-亞甲基)-10,11-亞乙二氧基-20(R,S)-喜樹鹼(外消旋性混合物)或“7-(4-甲基六氫吡啶基-亞甲基)-10,11-亞乙二氧基-20(R)-喜樹鹼(R 對掌異構物)或“7-(4-甲基六氫吡啶基-亞甲基)-10,11-亞乙二氧基-20(R)-喜樹鹼(S 對掌異構物)。此化合物以及揭示的相關化合物，包括製造方法，見於美國專利 6,063,923、5,342,947、5,559,235、5,491,237 號及在 1997 年 11 月 24 日提出且繫屬專利的美國專利申請 08/977,217 號。

荷爾蒙及荷爾蒙類似物是有用的化合物，可用於治療其中荷爾蒙與癌症生長及/或缺乏生長之間有關係的癌症。用於癌症治療的荷爾蒙及荷爾蒙類似物之實例包括但不限於腎上腺皮質類固醇類例如潑尼松(prednisone)及潑尼松龍(prednisolone)，其可在兒童中用於治療惡性淋巴瘤及急

性血癌；胺基導眠靈(aminoglutethimide)及其他芳香酶抑制劑例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorazole)及依西美坦(exemestane)，其可用於治療腎上腺皮質癌及含有雌激素受體的荷爾蒙相關的乳癌；黃體素例如醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)，其可用於治療荷爾蒙相關的乳癌及子宮內膜癌；雌激素、雄激素及抗雄激素例如伏他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯安(bicalutamide)、醋酸還丙孕酮(cyproterone acetate)及 5 α -還原酶例如柔沛(finasteride)及度他雄胺(dutasteride)，可用於治療前列腺癌及良性前列腺肥大；抗雌激素例如阿莫西芬(amoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、碘氧昔芬(iodoxyfene)以及選擇性的雌激素受體調節劑(SERMS)例如揭示在美國專利 5,681,835、5,877,219 及 6,207,716 號，可用於治療荷爾蒙相關的乳癌及其他易感性癌症；及釋放促性腺素的荷爾蒙(GnRH)及其類似物其刺激黃體刺激素(LH)及/或濾泡刺激素(GnRH)用於治療前列腺癌，例如 LHRH 激動劑及拮抗劑例如醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)及柳培林(luprolide)。

訊號傳導路徑抑制劑是彼等抑制劑其阻止或抑制喚起細胞內變化之化學過程。在本文中使用時，此變化是細胞增生及分裂。可在本發明中使用的訊號傳導抑制劑包括受體酪胺酸激酶、非受體酪胺酸激酶、SH2/SH3 域阻止劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶、磷脂酰肌醇-3 激酶、myo-肌醇傳訊劑及 Ras 癌基因。

數種蛋白質酪胺酸激酶在涉及調節細胞生長的多種蛋白質中催化特定酪胺酸基的磷酸化。此種蛋白質酪胺酸激酶可以廣義地分類為受體或非受體激酶。

受體酪胺酸激酶是具有細胞外配體結合域、跨膜域及酪胺酸激酶域脂跨膜蛋白質。受體酪胺酸激酶涉及調節細胞生長且通常稱為生長因子受體。許多這些激酶之不當或失控的活化，也就是異常的激酶生長因子受體活性，例如經由過度表達或突變，經證明導致失控的細胞生長。據此，此激酶之異常活性是與惡性組織生長相關。因此，此激酶之抑制劑可以提供癌症的治療方法。生長因子受體包括例如表皮生長因子受體(EGFr)、血小板衍生的生長因子受體(PDGFr)、erbB2、erbB4、血管內皮生長因子受體(VEGFr)、具有類似免疫球蛋白及表皮生長因子同源域(TIE-2)之酪胺酸激酶、胰島素生長因子-I (IGFI)受體、巨噬細胞群體刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、纖維母細胞生長因子(FGF)受體、Trk 受體(TrkA、TrkB 及 TrkC)、ephrin (eph)受體及RET 原致癌基因。生長受體之數種抑制劑正在研發並包括配體拮抗劑、抗體、酪胺酸激酶抑制劑及反義核酸苷。生長因子受體及抑制生長因子受體功能的藥劑揭示在例如 Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000)

10(6):803-818、Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997 及 Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London。

本發明之藥學活性化合物合適結合 VEGFR 抑制劑使用，合適為 5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)甲基胺基]-2-嘧啶基]胺基]-2-甲基苯磺醯胺，或其藥學上可接受的鹽，合適為其單鹽酸鹽，其係揭示並申請專利於國際申請日期 2001 年 12 月 19 日之國際申請編號 PCT/US01/49367 及國際公告日期 2002 年 8 月 1 日之國際公告編號 WO02/059110，其整份揭示併於本文供參考，且其為實例 69 之化合物。5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)甲基胺基]-2-嘧啶基]胺基]-2-甲基苯磺醯胺可以根據國際申請編號 PCT/US01/49367 之揭示製備。

5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)甲基胺基]-2-嘧啶基]胺基]-2-甲基苯磺醯胺合適為單鹽酸鹽之形式。從事此項技藝者從國際申請日期 2001 年 12 月 19 日之國際申請編號 PCT/US01/49367 之敘述，可以製備此鹽形式。

5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吡啶-6-基)甲基胺基]-2-嘧啶基]胺基]-2-甲基苯磺醯胺是以單鹽酸鹽商業上販賣且俗稱為帕唑帕尼(pazopanib)，商標為 Votrient®。

帕唑帕尼是與癌症及眼疾/血管新生之治療相關。本發明合適關於治療癌症及眼疾/血管新生，合適是與年齡相關的黃斑變性，該方法包括投藥式(I)化合物本身或結合帕唑帕尼。

不是生長因子受體激酶之酪胺酸激酶稱為非受體酪胺酸激酶。在本發明中使用的非受體酪胺酸激酶，其為抗癌藥劑之標的或潛在標的，包括 cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、

cAbl、FAK (Focal 黏著激酶)、Brutons 酪胺酸激酶及 Bcr-Abl。此非受體激酶及抑制非受體酪胺酸激酶功能的藥劑是揭示在 Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465- 80 及 Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404。

SH2/SH3 域阻止劑是擾亂 SH2 或 SH3 域結合多種酶或適配體蛋白質之藥劑，包括 PI3-K p85 次單元、Src 族激酶、適配體分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)及 Ras-GAP。SH2/SH3 域作為抗癌劑之標的是在 Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32 中討論。

絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑包括 MAP 激酶級聯阻止劑其包括 Raf 激酶(rafk)、Mitogen 或細胞外調節的激酶(MEKs)及細胞外調節的激酶(ERKs)；且蛋白質激酶 C 族成員阻止劑包括 PKCs (alpha, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta)之阻止劑。IkB 激酶族(IKKa、IKKb)、PKB 族激酶、akt 激酶族成員、PDK1 及 TGF β 受體激酶。此絲胺酸/蘇胺酸激酶及其抑制劑是揭示在 Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803、Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107、Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64、Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*.

78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226、U.S. Patent No. 6,268,391、Pearce, L.R et al. Nature Reviews Molecular Cell Biology (2010) 11, 9-22 及 Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52。

本發明之藥學活性化合物合適與 MEK 抑制劑結合使用。合適是 *N*-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三酮基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺或其藥學上可接受的鹽或溶劑化劑，合適其二甲亞砷溶劑化劑，其係揭示並申請專利於國際申請日期是 2005 年 6 月 10 日之國際申請編號 PCT/JP2005/011082、國際公告日期是 2005 年 12 月 22 日之國際公告編號 WO 2005/121142，其整份揭示併於本文供參考。*N*-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三酮基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶並[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺可以根據 2006 年 1 月 19 日公告的美國專利申請編號 US 2006/0014768 製備，其整份揭示併於本文供參考。

本發明之藥學活性化合物合適與 B-Raf 抑制劑結合使用。合適是 *N*-{3-[5-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺醯胺，或其藥學上可接受的鹽，其係揭示並申請專利於國際申請日期是 2009 年 5 月 4 日之國際申請編號 PCT/US2009/042682，其整份揭示併於本文供參考。*N*-{3-[5-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟

苯磺醯胺可以根據國際申請編號 PCT/US2009/042682 之敘述製備。

本發明之藥學活性化合物合適與 Akt 抑制劑結合使用。合適是 *N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-呋喃醯胺，或其藥學上可接受的鹽，其係揭示並申請專利於國際申請日期是 2008 年 2 月 7 日之國際申請編號 PCT/US2008/053269，國際公告日期是 2008 年 8 月 14 日之國際公告編號 WO 2008/098104，其整份揭示併於本文供參考。*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-呋喃醯胺可以根據國際申請編號 PCT/US2008/053269 之敘述製備。

本發明之藥學活性化合物合適與 Akt 抑制劑結合使用。合適是 *N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-噁吩醯胺，或其藥學上可接受的鹽，其係揭示並申請專利於國際申請日期是 2008 年 2 月 7 日之國際申請編號 PCT/US2008/053269，國際公告日期是 2008 年 8 月 14 日之國際公告編號 WO 2008/098104，其整份揭示併於本文供參考。*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-噁吩醯胺可以根據國際申請編號 PCT/US2008/053269 之敘述製備。*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-噁吩醯胺合適是在鹽酸鹽之形式。從事

此項技藝者從國際申請日期是 2010 年 2 月 28 日之國際申請編號 PCT/US2010/022323 之敘述，可以製備此鹽形式。

磷脂醯基肌醇-3 激酶族成員之抑制劑包括 PI3-激酶、ATM、DNA-PK 及 Ku 之抑制劑，也可以在本發明中使用。此種激酶是揭示在 Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8、Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308、Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8 及 Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545。

在本發明中也可使用的是 Myo-肌醇傳訊抑制劑例如磷脂酶 C 阻止劑及 Myo-肌醇類似物。此種訊號抑制劑是揭示在 Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London。

另一種訊號傳導路徑抑制劑是 Ras 癌基因之抑制劑。此種抑制劑包括法尼西轉移酶(farnesyltransferase)、牻牛兒基牻牛兒基轉移酶(geranyl-geranyl transferase)及 CAAX 蛋白酶之抑制劑，以及反義核酸苷、核酶及免疫醫療。此種抑制劑在含有野生種突變大鼠的細胞中證明可阻止 ras 活化，因而作為抗增生劑。Ras 癌基因抑制是在 Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8、Ashby, M.N.

(1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99-102 及 *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30 中討論。

根據上述，受體激酶配體結合之抗體拮抗劑也可以作為訊號傳導抑制劑使用。此種訊號傳導路徑抑制劑包括使用人體化的抗體至受體酪胺酸激酶之細胞外配體結合域。例如 Imclone C225 EGFR 特定抗體(見 Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286)；Herceptin® erbB2 抗體(見 *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183)；及 2CB VEGFR2 特定抗體(見 Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124)。

非受體激酶血管新生抑制劑也可以在本發明中使用。與 VEGFR 及 TIE2 相關的血管新生抑制劑是在上面關於訊號傳導抑制劑中討論(包括受體及受體酪胺酸激酶)。血管新生通常是與 erbB2/EGFR 傳訊相關，因為 erbB2 及 EGFR 之抑制劑經證明可抑制血管新生，主要是 VEGF 表達。據此，非受體酪胺酸激酶抑制劑可以與本發明化合物結合使用。例如抗-VEGF 抗體，其無法辨識 VEGFR (受體酪胺酸激酶)，但結合至配體；整合素($\alpha_v\beta_3$)之小分子抑制劑其抑制血管新生；內皮抑制素及血管抑制素(非-RTK)也經證明可以與揭示的化合物結合使用。(見 Bruns CJ et al

(2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935、Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253、Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469)。

在免疫醫療方案中使用的藥劑也可以結合式(I)化合物使用。有多種免疫學策略可以產生免疫反應。這些策略通常是腫瘤疫苗接種。免疫方式的功效可以使用小分子抑制劑經由結合傳訊路徑之抑制作用而大幅增加。免疫/腫瘤疫苗法對抗 erbB2/EGFR 之討論可見於 Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576 及 Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971。

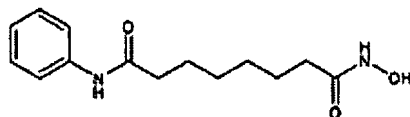
在細胞凋亡前方案中使用的藥劑(例如 bcl-2 反義核苷)也可以在本發明中結合使用。蛋白質 Bcl-2 族之成員阻止細胞凋亡。向上調節 bcl-2 因此與化學抗性相關。研究證明表皮生長因子(EGF)刺激 Bcl-2 族之抗細胞凋亡成員(也就是 mcl-1)。因此，設計在腫瘤中向下調節 bcl-2 的表達之策略，證明有臨床效益且現在是在 II/III 期試驗，即 Genta 氏 G3139 bcl-2 反義核苷。使用反義核苷策略用於 bcl-2 之此細胞凋亡前策略是在 Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823 及 Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79 中討論。

細胞週期傳訊抑制劑抑制涉及控制細胞週期之分子。稱為細胞週期蛋白依賴性激酶(CDKs)的一族蛋白激酶及其與稱為細胞週期蛋白的一族蛋白質之相互作用，控制真核細胞週期之進展。不同細胞週期蛋白/CDK 複合物之協調活

化及滅活化作用是整個細胞週期的正常進展所需。細胞週期傳訊的數種抑制劑正在研發中。例如，細胞週期蛋白依賴性激酶之實例包括 CDK2、CDK4 及 CDK6 及其抑制劑是揭示在例如 Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230。而且，p21WAF1/CIP1 經描述是細胞週期蛋白依賴性激酶(Cdks)的潛在且通用的抑制劑 Ball et al., *Progress in Cell Cycle Res.*, 3: 125 (1997))。已知誘發表達 p21WAF1/CIP1 之化合物經證明與抑制細胞增生相關並具有腫瘤抑制活性(Richon et al., *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A.* 97(18): 10014-10019 (2000))，且包括作為細胞週期傳訊抑制劑。組織蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制劑與 p21WAF1/CIP1 之轉錄活化相關(Vigushin et al., *Anticancer Drugs*, 13(1): 1-13 (Jan 2002))且是合適在本文中組合使用的細胞週期傳訊抑制劑。此種 HDAC 抑制劑之實例包括：

1. 伏立諾他(Vorinostat)，包括其藥學上可接受的鹽。Marks et al., *Nature Biotechnology* 25, 84 to 90 (2007)、Stenger, *Community Oncology* 4, 384-386 (2007)。

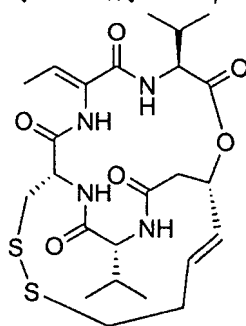
伏立諾他具有下列的化學結構及命名：



N-羥基-*N'*-苯基-辛烷二醯胺

2. 洛米地新(Romidepsin)，包括其藥學上可接受的鹽。Vinodhkumar et al., *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62 (2008) 85-93。

洛米地新具有下列的化學結構及命名：

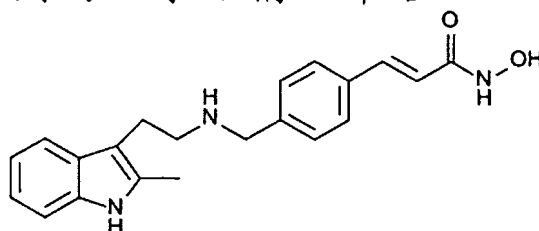


(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-亞乙基-4,21-二(丙-2-基)-2-氧雜-12,13-二硫-5,8,20,23-四氮雜二環[8.7.6]二十三碳-16-烯-3,6,9,19,22-戊酮

3. 帕比司他(Panobinostat)，包括其藥學上可接受的鹽。

Drugs of the Future 32(4): 315-322 (2007)。

帕比司他具有下列的化學結構及命名：

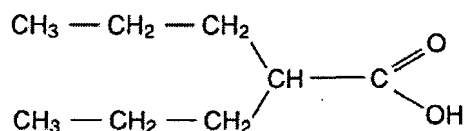


(2E)-N-羥基-3-[4-({[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基}甲基)苯基]丙烯醯胺

4. 發爾波克酸(Valproic acid)，包括其藥學上可接受的鹽。

Gottlicher, et al., EMBO J. 20(24): 6969-6978 (2001)。

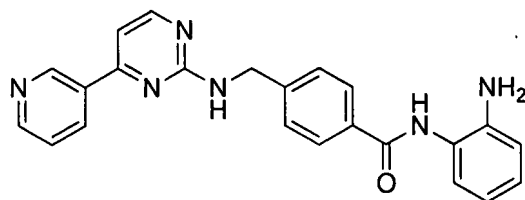
發爾波克酸具有下列的化學結構及命名：



2-丙基戊酸

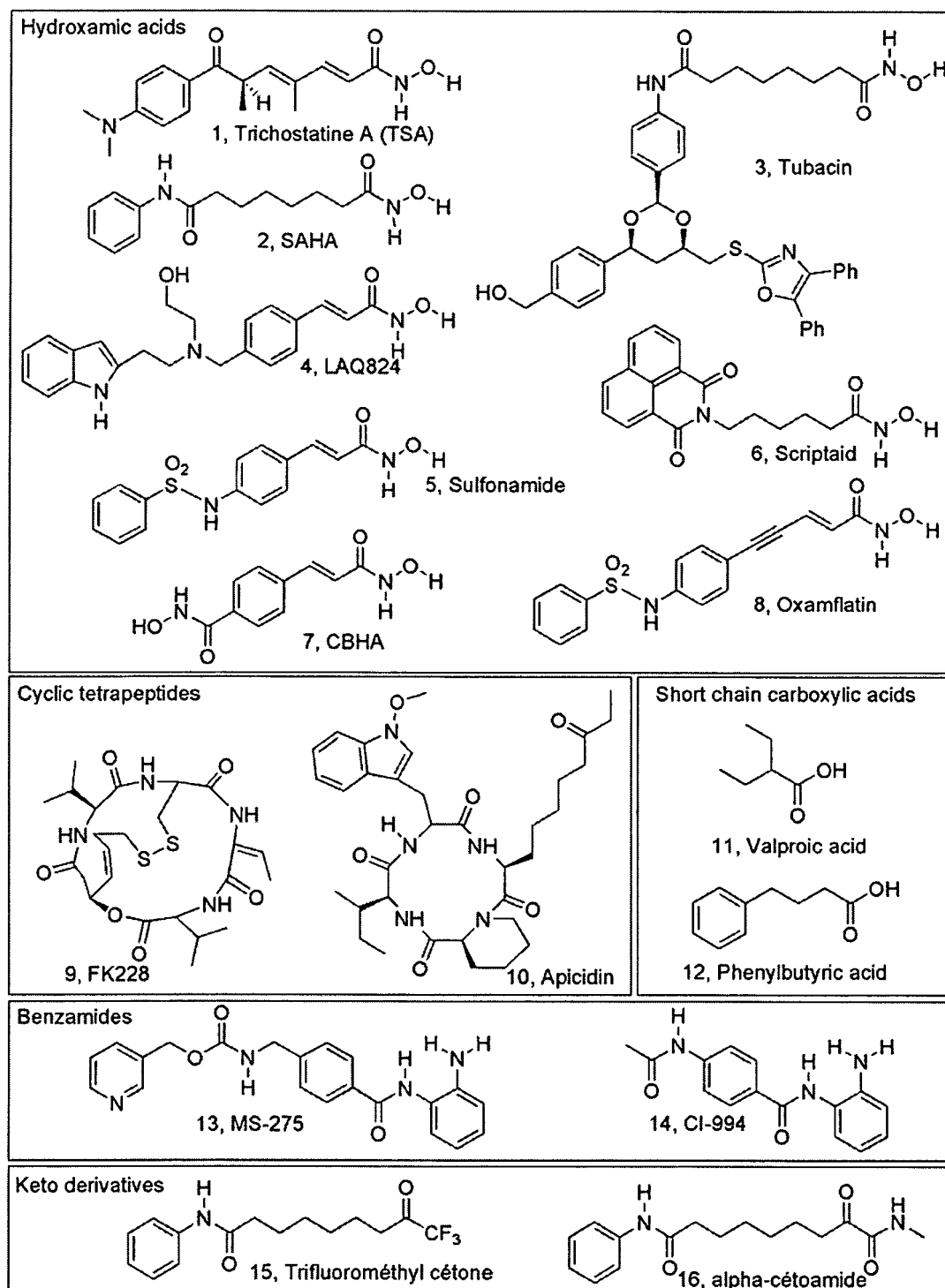
5. 莫賽丁諾特(Mocetinostat (MGCD0103)), 包括其藥學上可接受的鹽。Balasubramanian et al., Cancer Letters 280: 211-221 (2009)。

莫賽丁諾特具有下列的化學結構及命名：



N-(2-氨基苯基)-4-[[[(4-吡啶-3-基咪啶-2-基)氨基]甲基]苄基]苄醯
胺

此 HDAC 抑制劑之其他實例是包括在 Bertrand
European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010)
2095-2116，特別是下述在其中表 3 的化合物。

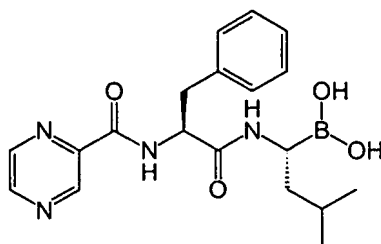


蛋白酶體抑制劑是阻止蛋白酶體的作用即分解蛋白質如 p53 蛋白質的細胞複合物之藥劑。數種蛋白酶體抑制劑已經上市或正在研究用於癌症之治療。合適在本文中組合

使用的蛋白酶體抑制劑包括：

1. 硼替佐米(Bortezomib) (Velcade®)，包括其藥學上可接受的鹽。Adams J, Kauffman M (2004), *Cancer Invest* **22** (2): 304-11。

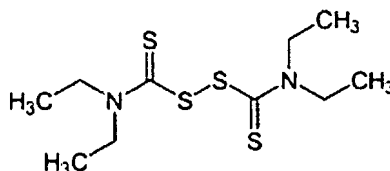
硼替佐米具有下列的化學結構及命名：



[(1*R*)-3-甲基-1-({(2*S*)-3-苯基-2-[(吡啶-2-基羰基)胺基]丙酰基}胺基)丁基]硼酸

2. 雙硫崙(Disulfiram)，包括其藥學上可接受的鹽。Bouma et al. (1998). *J. Antimicrob. Chemother.* **42** (6): 817-20。

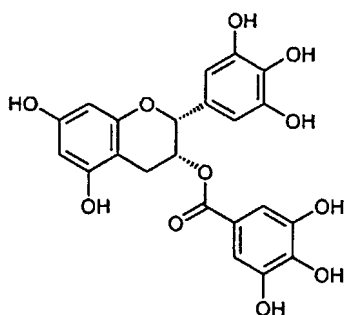
雙硫崙具有下列的化學結構及命名：



1,1',1'',1'''-[二硫烷二基雙(碳硫醯基脒基)]四乙烷

3. 棒兒茶素棒酸鹽(Epigallocatechin gallate) (EGCG)，包括其藥學上可接受的鹽。Williamson et al., (December 2006), *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* **118** (6): 1369-74。

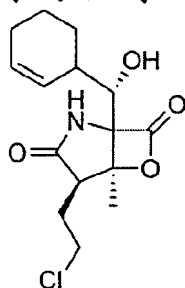
棒兒茶素棒酸鹽具有下列的化學結構及命名：



[(2*R*,3*R*)-5,7-二羥基-2-(3,4,5-三羥基苯基)吡喃-3-基]3,4,5-三羥基苯甲酸酯

4. 賽立諾普醯胺 A (Salinosporamide A)，包括其藥學上可接受的鹽。Feling et al., (2003), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42** (3): 355-7。

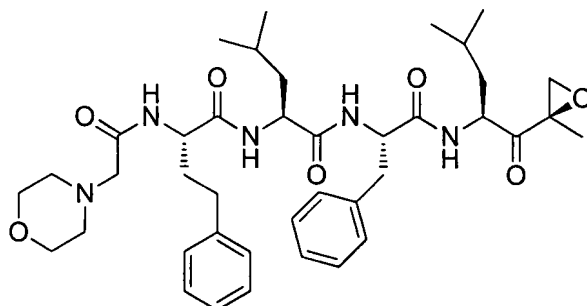
賽立諾普醯胺 A 具有下列的化學結構及命名：



(4*R*,5*S*)-4-(2-氯乙基)-1-((1*S*)-環己-2-烯基(羥基)甲基)-5-甲基-6-氧雜-2-氮雜二環-3.2.0-庚-3,7-二酮

5. 卡費洛米 (Carfilzomib)，包括其藥學上可接受的鹽。Kuhn DJ, et al, *Blood*, 2007, 110:3281-3290。

卡費洛米具有下列的化學結構及命名：



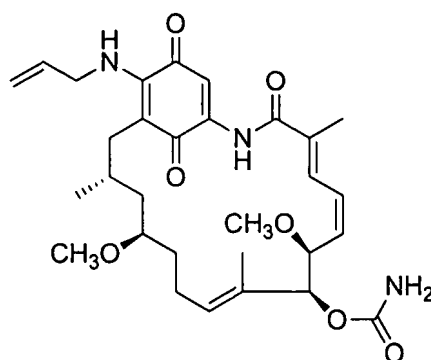
(*S*)-4-甲基-N-((*S*)-1-(((*S*)-4-甲基-1-((*R*)-2-甲基環氧乙烷-2-

基)-1-酮基戊-2-基)胺基)-1-酮基-3-苯基丙-2-基)-2-((S)-2-(2-嗎福啉基乙醯胺基)-4-苯基丁醯胺基)戊醯胺

70 千道爾頓熱休克蛋白質(Hsp70s)及 90 千道爾頓熱休克蛋白質(Hsp90s)是無所不在地表達熱休克蛋白質之族群。某些癌症種類過度表達 Hsp70s 及 Hsp90s。數種 Hsp70s 及 Hsp90s 抑制劑被研究用於治療癌症。合適在本文中組合使用的 Hsp70s 及 Hsp90s 抑制劑包括：

1. 17-AAG(格爾德黴素(Geldanamycin))，包括其藥學上可接受的鹽。Jia W et al. Blood. 2003 Sep 1；102(5):1824-32。

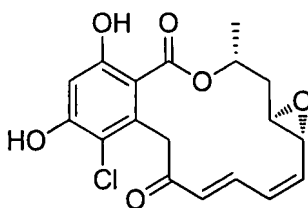
17-AAG(格爾德黴素)具有下列的化學結構及命名：



17-(烯丙基胺基)-17-去甲氧基格爾德黴素

2. 根赤殼菌素(Radicicol)，包括其藥學上可接受的鹽。(Lee et al., Mol Cell Endocrinol. 2002, 188,47-54)。

根赤殼菌素具有下列的化學結構及命名：



(1aR,2Z,4E,14R,15aR)-8-氯-9,11-二羥基-14-甲基-15,15a-二氮-1aH-苯並[c]環氧乙烯並[2,3-k][1]氧雜環十四烷-6,12(7H,14H)-二酮

癌症代謝之抑制劑-許多腫瘤細胞顯現與正常組織明顯不同的代謝。例如，轉化葡萄糖成為丙酮酸酯的糖解作用之速率增加，且產生的丙酮酸酯還原成乳酸酯，而不是經由三羧酸(TCA)循環在粒線體中進一步氧化。即使在有氧條件下，此效應經常見到且稱為 Warburg 效應。

乳酸脫氫酶 A (LDH-A)，一種在肌肉細胞中表達的乳酸脫氫酶之異構物，在腫瘤細胞代謝中扮演關鍵的角色，進行將丙酮酸酯還原成乳酸酯，其隨後可從細胞排出。此酶在許多腫瘤種類中顯現向上調節。在 Warburg 效應中描述的葡萄糖代謝之改變，對於癌細胞之生長及複製很重要且使用 RNA-i 擊倒 LDH-A 經證明導致在異種移植模式中降低細胞複製及腫瘤生長。D. A. Tennant et. al., *Nature Reviews*, 2010, 267. P. Leder, et. al., *Cancer Cell*, 2006, 9, 425。

在癌前期病變中發現高量的脂肪酸合成酶(FAS)。FAS 之藥理抑制作用影響涉及癌發展及維持的關鍵癌基因之表達。Alli et al. *Oncogene* (2005) 24, 39-46. doi:10.1038。

癌症代謝之抑制劑，包括 LDH-A 之抑制劑及脂肪酸生物合成之抑制劑(或 FAS 抑制劑)，合適與本發明化合物組合使用。

在一個具體實施例中，本發明申請專利之癌症治療方

法包括共同投藥式(I)化合物及/或其藥學上可接受的鹽及至少一種抗腫瘤劑，例如選自包括抗微管劑、鉑配位複合物、烷基化劑、抗生素製劑、拓撲異構酶 II 抑制劑、抗代謝劑、拓撲異構酶 I 抑制劑、荷爾蒙及荷爾蒙類似物、訊號傳導路徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管新生抑制劑、免疫醫療劑、誘導細胞凋亡前驅劑、細胞週期傳訊抑制劑、蛋白酶體抑制劑、及癌代謝之抑制劑。

組成物

在本發明範圍內的醫藥活性化合物可以在對其有需要的哺乳動物特別是人類中作為 PERK 抑制劑使用。

本發明因此提供治療需要 PERK 抑制作用的癌症、關節炎及其他情形之方法，其包括投藥有效量的式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽。式(I)化合物因為其證明有能力作為 PERK 抑制劑，也提供用於治療上述疾病狀態之方法。此藥劑可以經由傳統的投藥途徑投藥至對其有需要的病患，包括但不限於靜脈內、肌肉內、口服、皮下、皮內及不經腸道。

本發明之藥學活性化合物是摻混至方便的劑型內例如膠囊劑、錠劑、或可注射的製劑。使用固體或液體醫藥載劑。固體載劑包括澱粉、乳糖、硫酸鈣二水合物、白土、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂及硬脂酸。液體載劑包括糖漿、花生油、橄欖油、鹽水及水。同樣地，載劑或稀釋劑可以包括任何延長釋放的物質，例

如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯本身或與蠟。固體載劑之量可以大幅變化，但是每劑型單元較宜從約 25 毫克至約 1 克。當使用液體載劑時，該製劑將是糖漿、酏劑、乳液、軟質明膠膠囊劑、無菌可注射的液體例如甌劑、或水性或非水性的液體懸浮液之形式。

該醫藥組成物是根據製藥化學家的傳統技術製造，包括當需要時混合、粒化、及擠壓用於錠劑形式，或混合、填入及溶解適當的成份，得到所要的口服或不經腸道的產品。

本發明醫藥活性化合物在上述醫藥劑型單元中的劑量將是一個有功效的量，較宜選自 0.001-100 毫克/公斤的活性化合物之範圍，較宜是 0.001-50 毫克/公斤。當治療需要 PERK 抑制劑的病人時，選擇的劑量較宜每天從 1-6 次經由口服或不經腸道投藥。不經腸道投藥的較佳形式包括局部、直腸、透皮、經由注射及連續輸注。人類投藥之口服劑型單元較宜含從 0.05 至 3500 毫克的活性化合物。口服投藥較佳，其使用較低的劑量。但是在對病人安全且方便時，也可以使用在高劑量的不經腸道投藥。

從事此項技藝者可以容易地決定最適化的劑量，且將隨著使用的特定 PERK 抑制劑、製劑強度、投藥模式、及疾病情形之進展而改變。取決於被治療的特定病人之其他因子將導致需要調整劑量，包括病人年齡、體重、飲食、及投藥時間。

本發明在包括人類的哺乳動物中誘發 PERK 抑制活性

之方法，包括將有效 PERK 抑制量的本發明藥學活性化合物投藥至對此活性有需要的病患。

本發明也提供式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽製造藥劑作為 PERK 抑制劑使用之用途。

本發明也提供式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽製造藥劑在醫療中使用之用途。

本發明也提供式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽製造藥劑在治療癌症中使用之用途。

本發明也提供作為 PERK 抑制劑使用之醫藥組成物，其含有式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的載劑。

本發明也提供在治療癌症中使用之醫藥組成物，其含有式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的載劑。

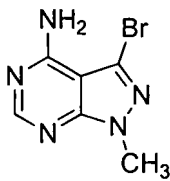
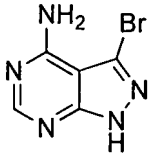
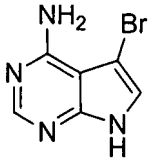
另外，本發明之醫藥活性化合物可以與其他活性成份共同投藥，例如已知用於治療癌症之其他化合物，或已知當與 PERK 抑制劑組合時具有用途之化合物。

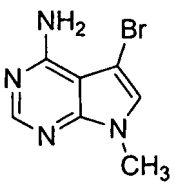
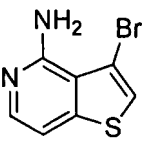
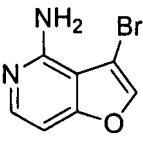
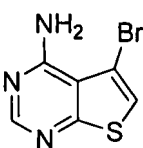
沒有進一步闡述，咸信從事此項技藝者使用上述說明，可以使用本發明至其最充分的程度。因此下列的實例是僅構成說明，而不是要以任何方式來限制本發明之範圍。

【實施方式】

雖然描述本發明之特定具體實施例，從事此項技藝者將理解可以進行多種變化及改良而沒有偏離本發明之精神與範圍。

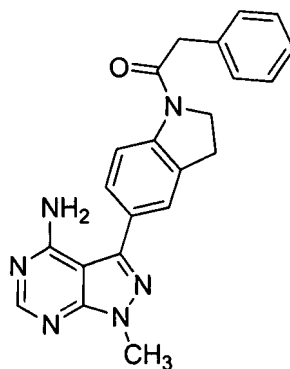
在本發明中作為化學中間物使用的二環雜芳基鹵化物是列在下表中。當可行時，提供合成製備之對應參考文獻。對於沒有提出參考文獻之中間物，合成製備的細節是包含在下列的實例中。

中間物	命名	參考文獻
	3-溴-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺	Leonova and Yashunskii, Chemistry of Heterocyclic Compounds Volume 18, Number 7, July, 1982, 753-755
	3-溴-1 <i>H</i> -吡唑並[3,4- <i>d</i>]嘧啶-4-胺	Leonova and Yashunskii, Chemistry of Heterocyclic Compounds Volume 18, Number 7, July, 1982, 753-755
	5-溴-7 <i>H</i> -吡咯並[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺	商業化供應，也參見 Gerster, J.F et. al, J. Het. Chem. 1969, 6, 207-213.

	5-溴-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺	細節在下文(在實例 4)
	3-溴噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺	Miyazaki, Y <i>et. al.</i> Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17, 250 - 254
	3-溴呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺	Miyazaki, Y <i>et. al.</i> Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, 17, 250 - 254
	5-溴噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺	細節在下文(在實例 31)

實例 1

1-甲基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺



5-溴-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚

在苯基醋酸 (0.687 克, 5.05 毫莫耳)及 HATU (2.112 克, 5.55 毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (5 毫升)的混合物中加入 Hunig's 鹼(0.882 毫升, 5.05 毫莫耳), 並將所得的混合物在室溫攪拌 15 分鐘。加入 5-溴-2,3-二氫-1H-吡啶(1 克, 5.05 毫莫耳), 並將反應混合物在室溫攪拌過夜。將反應倒入水中, 並將所得的沈澱物過濾並空氣乾燥後得到 5-溴-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶 (1.24 克) 之褐色固體。

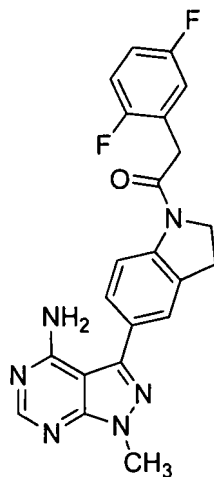
1-甲基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

在 5 毫升微波小瓶內的 5-溴-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶(122 毫克, 0.386 毫莫耳)、雙(頻那醇基)二硼(125 毫克, 0.491 毫莫耳)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(28.6 毫克, 0.035 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及醋酸銨(81 毫克, 1.052 毫莫耳)。然後將混合物通入 N₂ 氣體經 5 分鐘, 封蓋並在 80°C 的油浴中加熱。經 1 小時後使反應冷卻並加入 3-溴-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(80 毫克, 0.351 毫莫耳)、2M K₂CO₃ (1 毫升)及另外 10 毫克 PdCl₂(dppf)觸媒。然後將小瓶封蓋並在微波反應器內在 110°C 加熱 15 分鐘。將反應濃縮後溶解在 2 毫升 DMSO 中並使用注射針過濾器將固體過濾並將過濾液在 HPLC 上純化(HPLC 條件: Gilson System 使用 Trilution 軟體及 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米。操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 20%ACN/H₂O, 0.1% TFA 至 40%ACN/H₂O, 0.1% TFA)在 254

毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。將殘留的水移至 40 毫升小瓶內冷凍乾燥而分離 1-甲基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟醋酸鹽(42 毫克, 0.084 毫莫耳, 24.02 %產量)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 385$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.52, 8.34$ Hz, 1H), 7.24 - 7.38 (m, 5H), 4.24 (t, $J = 8.59$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.24 (t, $J = 8.34$ Hz, 2H), 在光譜中沒有觀測到 NH_2 質子。

實例 2

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺



5-溴-1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶

在(2,5-二氟苯基)醋酸 (0.869 克, 5.05 毫莫耳)及 HATU (2.112 克, 5.55 毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (10 毫升)的混合物中加入 Hunig's 鹼(0.882 毫升, 5.05 毫莫耳), 並將所得的混合物在室溫攪拌 15 分鐘。加入 5-溴-2,3-

二氫-1H-吡啶(1 克, 5.05 毫莫耳), 並將反應混合物在室溫攪拌 1 小時。將混合物倒入水中, 並將所得的水性混合物過濾後得到 5-溴-1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶 (1.6 克)之褐色固體。

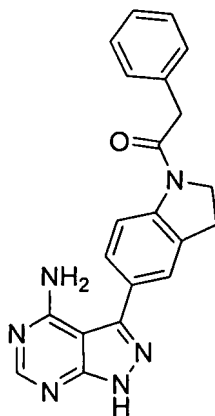
3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

在 5-溴-1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶 (160 毫克, 0.454 毫莫耳)、雙(頻那醇基)二硼(127 毫克, 0.500 毫莫耳)及醋酸鉀(134 毫克, 1.363 毫莫耳)的混合物中加入 1,4-二噁烷(6 毫升), 並將混合物用 N₂ 脫氣 10 分鐘。加入 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(18.55 毫克, 0.023 毫莫耳)並將反應混合物在密封容器內在 100°C 加熱 3 小時。使反應冷卻至室溫。加入 3-溴-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(104 毫克, 0.454 毫莫耳)及飽和的 NaHCO₃ 水溶液(2 毫升), 並將 N₂ 氣體以氣泡通過混合物經 10 分鐘。加入 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(18.55 毫克, 0.023 毫莫耳), 將容器密封, 將反應混合物在 100°C 攪拌過夜(LCMS:N13207-34suzu)。使混合物冷卻至室溫並倒入水(~150 毫升)中。將所得的混合物過濾, 並將所得的固體用 Et₂O 研製。在過濾器上的固體中加入 CHCl₃:CH₃OH 之 90:10 混合物(~7 毫升), 並將所得的混合物過濾。將過濾液注射至 90 克 SiO₂ 管柱內。在 SiO₂ 上快速層析(梯度: 100% CHCl₃ 至 90:10:1 CHCl₃:CH₃OH: NH₄OH)得到標題化合物 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

(160 毫克)之棕色固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.29 (t, J = 8.34 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 4.30 (t, J = 8.46 Hz, 2 H), 7.14 - 7.31 (m, 3 H), 7.44 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 3

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-1H-吡唑並
[3,4-d]嘧啶-4-胺



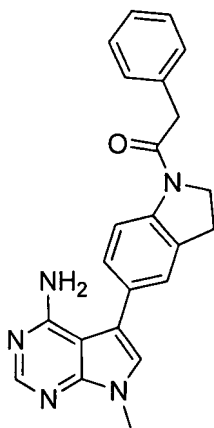
3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-1H-吡唑並
[3,4-d]嘧啶-4-胺

在 5-溴-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚(148 毫克, 0.467 毫莫耳)、雙(頻那醇基)二硼(125 毫克, 0.491 毫莫耳)及醋酸鉀(138 毫克, 1.402 毫莫耳)的混合物中加入 1,4-二噁烷(6 毫升), 並將混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(19.08 毫克, 0.023 毫莫耳)並將反應混合物在密封容器內在 100°C 加熱 3 小時。使反應冷卻至室溫。加入 3-溴-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺(100 毫克, 0.467 毫莫耳)及飽和的 NaHCO_3 水溶液(2 毫升), 並將 N_2

氣體以氣泡通過混合物經 10 分鐘。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(19.08 毫克, 0.023 毫莫耳), 將容器密封, 並將反應混合物在 100°C 攪拌 3 天。使混合物冷卻至室溫並倒入水 (~150 毫升) 中。將所得的混合物過濾, 並將所得的固體用 EtOAc 研製。在過濾器內的深色固體中加入 $\text{CHCl}_3\text{:CH}_3\text{OH}$ 之 80:20 混合物(~7 毫升), 並將所得的混合物過濾。將過濾液注射至 90 克 SiO_2 管柱內。在 SiO_2 上快速層析(梯度: 100% CHCl_3 至 90:10:1 $\text{CHCl}_3\text{:CH}_3\text{OH:NH}_4\text{OH}$) 得到標題化合物。用 Et_2O 研製後得到標題化合物 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(35 毫克)之灰色固體。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 3.24 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 4.24 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 7.22 - 7.40 (m, 6 H), 7.44 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.17 - 8.23 (m, 2 H), 13.51 (s, 1 H)。

實例 4

7-甲基-5-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



4-氯-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶

在 0°C 的 4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(15.2 克, 99 毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (100 毫升)中逐份加入 60% NaH (5.15 克, 129 毫莫耳)。當 H₂ 停止冒泡後, 逐滴加入碘化甲烷(6.81 毫升, 109 毫莫耳), 然後使反應混合物溫熱至室溫。經 3 小時後, 將反應混合物緩慢倒入水(~800 毫升; 小心: 由於淬滅過量的 NaH 而釋出 H₂)中。將所得的固體過濾並依序用水及己烷清洗後得到 4-氯-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(12.2 克)之灰色固體。

5-溴-4-氯-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶

在 4-氯-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(12.15 克, 72.5 毫莫耳)於二氯甲烷(DCM) (200 毫升)中逐份加入 NBS (13.55 克, 76 毫莫耳), 並將反應混合物在室溫攪拌過夜。將溶劑蒸發, 並將固體用水清洗並乾燥後得到 5-溴-4-氯-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(17 克)之灰色固體。

5-溴-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

將 5-溴-4-氯-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(17 克, 69.0 毫莫耳)於氫氧化銨(150 毫升, 3852 毫莫耳)中的懸浮液在密封容器內在 100°C 攪拌 2 天。使反應冷卻至室溫並過濾。將收集到的固體用 Et₂O 清洗後得到產物 5-溴-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(12.5 克)之白色固體。

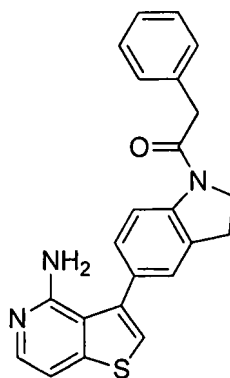
7-甲基-5-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5-溴-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶(139 毫克, 0.440 毫莫耳)、雙(頻那醇基)二硼(117 毫克, 0.462 毫莫耳)

及醋酸鉀(130 毫克, 1.321 毫莫耳)的混合物中加入 1,4-二噁烷(6 毫升), 並將混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。加入 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(19.08 毫克, 0.023 毫莫耳), 並將反應混合物在密封容器內在 $100^\circ C$ 攪拌 3 小時。使反應冷卻至室溫。加入 5-溴-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(100 毫克, 0.440 毫莫耳)及飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液(2 毫升), 並將 N_2 氣體以氣泡通過混合物經 10 分鐘。加入 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(17.98 毫克, 0.022 毫莫耳), 將容器密封, 並將反應混合物在 $100^\circ C$ 攪拌 3 天。使混合物冷卻至室溫並倒入水(~150 毫升)中。將所得的混合物過濾。將在過濾器內的固體與 $CHCl_3:CH_3OH$ 之 80:20 混合物(~7 毫升)混合, 並將所得的混合物過濾。將過濾液注射至 90 克 SiO_2 管柱中。在 SiO_2 上快速層析(梯度: 100% $CHCl_3$ 至 90:10:1 $CHCl_3:CH_3OH:NH_4OH$)得到產物。用 Et_2O 研製後得到標題化合物 7-甲基-5-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(22 毫克)之褐色固體。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 3.21 (t, $J = 8.21$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 4.21 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 7.15 - 7.42 (m, 8 H), 8.11 - 8.15 (m, 2 H)。

實例 5

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

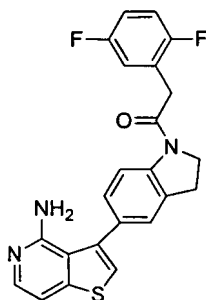


在密封試管內的 5-溴-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶(0.658 克, 2.081 毫莫耳)、雙頻那醇基二硼(0.634 克, 2.497 毫莫耳)及醋酸鉀(0.613 克, 6.24 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(15 毫升)並將混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。加入 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(0.085 克, 0.104 毫莫耳)並將反應混合物在 $100\text{ }^{\circ}C$ 攪拌 4 小時。使混合物冷卻至室溫並用 5 毫升水、3-溴噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(0.524 克, 2.289 毫莫耳)及 $NaHCO_3$ (175 毫克)處理。將混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。加入 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(0.085 克, 0.104 毫莫耳)並將反應混合物在 $100\text{ }^{\circ}C$ 攪拌過夜。將混合物倒入水及醋酸乙酯中, 然後過濾。將過濾液倒入分離漏斗內。將有機層分離並將水層再用醋酸乙酯萃取。將合併的有機層用鹽水清洗, 乾燥($MgSO_4$), 過濾並濃縮。在 SiO_2 上快速層析(梯度: $100\%CHCl_3$ 至 $90:10:1\ CHCl_3/CH_3OH/NH_4OH$) 得到含有所要的產物及雜質之數個數個部份。將各部份合併並蒸發。將所得的殘留物溶解在 $MeOH/CH_2Cl_2$ (1 毫升/5 毫升)中。然後乾燥填充並經由 Analogix 矽膠 25/14, 梯度 $0-100\% EtOAc/己烷$ 純化。化合物在 $95\% EtOAc$ 出來。將含有純的化合物之各部份合併。將溶劑蒸發並將所得的殘留物在

EtOAc 中研製後得到灰色固體(280 毫克)之標題化合物
 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡
 啶-4-胺。LC-MS (ES) $m/z = 386.0$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400
 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=5.6$
 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.19 - 7.38 (m, 8 H) 5.41 (br. s., 2 H)
 4.25 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H) 3.89 (s, 2 H) 3.23 (t, 2 H)。

實例 6

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩
 並[3,2-c]吡啶-4-胺



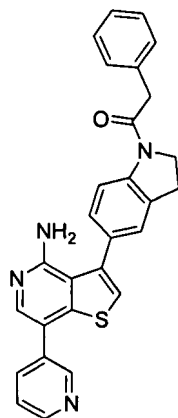
在密封試管內的 5-溴-1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二
 氫-1H-吲哚(0.700 克, 1.988 毫莫耳)、雙頻那醇基二硼(0.606
 克, 2.385 毫莫耳)及醋酸鉀(0.585 克, 5.96 毫莫耳)中加入
 1,4-二噁烷(15 毫升)並將混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。加入
 $\text{Ru8PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.081 克, 0.99 毫莫耳)並將
 反應混合物密封並在 100°C 攪拌 48 小時。使混合物冷卻至
 室溫並用 5 毫升水、3-溴噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(0.501 克,
 2.186 毫莫耳)及碳酸氫鈉(167 毫克, 1.988 毫莫耳)處理。
 將混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加
 合物(0.085 克, 0.104 毫莫耳)並將反應混合物在 100°C 攪拌
 過夜。將混合物倒入水及醋酸乙酯中, 然後過濾。將過濾

液倒入分離漏斗內。將有機層分離並將水層用醋酸乙酯再度萃取。將合併的有機層用鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮。經由 Analogix 矽膠管柱 25/40 純化，用梯度 0-100% EtOAc/己烷洗提。化合物在 100% EtOAc 在 10 分鐘出來。將含有純化合物的部份合併。將溶劑蒸發並乾燥後得到灰色固體(526 毫克)之標題化合物 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺。

LC-MS (ES) $m/z = 422.2$ $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.82 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.12 - 7.31 (m, 5 H) 5.41 (br. s., 2 H) 4.31 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 3.23 - 3.31 (m, 2 H)。

實例 7

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



7-碘-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

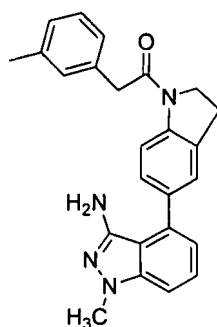
在 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(150 毫克, 0.389 毫莫耳)於 DMF (3.0 毫升)

在冰浴冷卻的溶液中加入 NIS (96 毫克, 0.428 毫莫耳)。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將水倒入混合物中, 過濾形成的棕色固體, 乾燥後得到 185 毫克產物 7-碘-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺。
3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

在 25 毫升壓力試管內加入 7-碘-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(182 毫克, 0.356 毫莫耳)、3-吡啶基硼酸(43.7 毫克, 0.356 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(14.53 毫克, 0.018 毫莫耳)及碳酸鈉(75 毫克, 0.712 毫莫耳), 隨後加入二噁烷(5 毫升)及水(1 毫升)。將反應在微波反應器內在 120 °C 加熱 30 分鐘。加入水(20 毫升)及醋酸乙酯(20 毫升)後將液層分離。將有機層用鹽水清洗, 濃縮, 並將殘留物經由矽膠層析法純化(在己烷中的 0%-100% EtOAc)後得到標題化合物 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(85 毫克)之灰色固體。LC-MS (ES) $m/z = 463.1 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.88 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H) 8.62 (dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, 1 H) 8.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.10 (dt, $J=8.1, 1.9$ Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.56 (dd, $J=8.1, 4.8$ Hz, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.23 - 7.40 (m, 7 H) 5.63 (br. s., 2 H) 4.26 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H) 3.90 (s, 2 H) 3.24 (t, 2 H)。

實例 8

1-甲基-4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶-3-胺



5-溴-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 5-溴-2,3-二氫-1H-吡啶(30 克, 151 毫莫耳)及 DMAP (0.4 克, 3.27 毫莫耳, 0.02 當量)於 150 毫升 MeCN 在室溫的攪拌溶液中一次整份加入 Boc_2O (43 克, 197 毫莫耳, 1.3 當量)。將混合物在室溫攪拌。經 10 分鐘後, 混合物逐漸變成懸浮液。經 3 小時後, 將懸浮液過濾。將濾餅用冷的 MeCN (60 毫升)清洗, 並在低真空吸塵系統下抽取 5 小時後得到 5-溴-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(乾燥前約 28.5 克)。LCMS (ES) $m/z = 244, 242$ 為明顯的碎片。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 1.50 (s, 9 H), 3.06 (t, $J=8.7$ Hz, 2 H), 3.91 (t, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.31 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.51 – 7.71 (br s, 0.6 H)。

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 5-溴-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(32 克, 107 毫莫耳, 1 當量)、雙(頻那醇基)二硼(32.7 克, 129 毫莫耳, 1.2 當量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(4.38 克, 15.37

毫莫耳，0.05 當量)及醋酸鉀(26.3 克，268 毫莫耳，2.5 當量)於 350 毫升二噁烷在 1 升燒瓶內的混合物抽真空並用氮氣逆沖提，重複 5 次。將混合物在 100 °C 加熱 18 小時。LCMS 顯示完全轉化。將混合物經由矽藻土過濾並用 EtOAc (500 毫升)清洗。將過濾液在真空濃縮。將殘留物分配在 EtOAc (700 毫升)及鹽水(300 毫升)之間。將有機層用 EtOAc (200 毫升)萃取。將合併的有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在真空濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並分成 7 等分。實際層析前將各等分吸收在乾燥充填的管柱上。

在 120 克矽膠管柱上使用在己烷中的 1% EtOAc 至在己烷中的 40% EtOA 之梯度洗提。所要的產物從在己烷中的 17-24% EtOAc 洗提出來。合併的部份在真空濃縮後在回收燒瓶內得到蠟狀餅塊，將其打碎並在室溫的真空下乾燥 20 小時後得到產物(30.54 克，82%產量)之淡黃色蠟狀固體。LC-MS (ES) $m/z = 346 [M+H]^+$ ，明顯碎片在 $290 [M-55]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.27 (s, 12 H), 1.50 (s, 9 H), 3.05 (t, J=8.6 Hz, 2 H), 3.91 (t, J=8.7 Hz, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 2 H), 7.58 - 7.80 (br s, 1 H)。

5-(2-氟基-3-氟苯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 2-氟-6-碘苄腈(2.65 克，10.73 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(3.78 克，10.95 毫莫耳，1.02 當量)、三環己基膦(301 毫克，1.07 毫莫耳，0.1 當量)、Pd₂(dba)₃ (491

毫克，0.54 毫莫耳，0.05 當量)及 K_3PO_4 (3.87 克，18.24 毫莫耳，1.7 當量)在 40 毫升二噁烷及 10 毫升水中在 150 毫升壓力容器內的混合物在氫氣下冒泡經 10 分鐘。將混合物封蓋並在 100 °C 的油浴中加熱 18 小時。LCMS 顯示完全轉化。將混合物經由矽藻土過濾。將過濾液在真空濃縮。將殘留物分配在 EtOAc (130 毫升)及鹽水(40 毫升)之間。將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空濃縮。將深棕色油在冰箱中儲存 20 小時，其變成餅塊。在 DCM/己烷(1:4)中研製，打碎餅塊，過濾，並在室溫的真空下乾燥後得到 5-(2-氰基-3-氟苯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (2.63 克)之灰色固體。將過濾液在真空濃縮並吸收在乾燥充填的管柱上。在 RS-120 克矽膠管柱上使用在己烷中的 1% EtOAc 至在己烷中的 40% EtOAc 之梯度洗提而完成純化。產物從在己烷中的 29-34% EtOAc 洗提出來。在真空濃縮並在真空乾燥後另外得到 5-(2-氰基-3-氟苯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.77 克)之黃色泡沫體。

5-(3-胺基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 5-(2-氰基-3-氟苯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(1.60 克，4.73 毫莫耳)於 30 毫升 EtOH 的懸浮液中一次整份加入 7 毫升甲基胍。將混合物在 100 °C 的油浴中加熱 24 小時。LCMS 顯示完全轉化。使混合物冷卻並在真空濃縮。將殘留物分配在 DCM (60 毫升)及水(30 毫升)之間。將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空濃縮後得

到 5-(3-胺基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯之乳色泡沫狀固體(1.70 克)。

4-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-胺

在 5-(3-胺基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(1.70 克, 4.66 毫莫耳)於 20 毫升 EtOH 的攪拌懸浮液中加入 12 毫升 2N HCl。將混合物在 75 °C 加熱 90 分鐘。LCMS 顯示完全轉化。使混合物冷卻, 並在真空濃縮。將油性殘留物用 40 毫升水稀釋, 並經由加入 1N NaOH (pH 試紙)將 pH 調整至~10。將奶狀混合物用在 DCM 中的 10% MeOH (100 毫升, 然後 2x25 毫升)萃取。將合併的有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮後得到 4-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-胺之棕色泡沫狀固體(1.13 克)。LC-MS (ES) m/z = 265 [M+H]⁺。

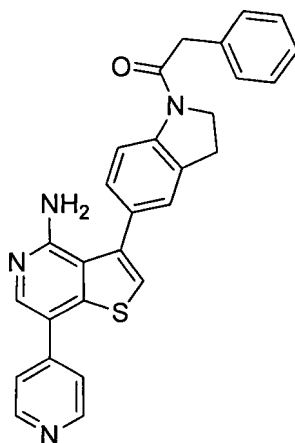
1-甲基-4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶-3-胺

在 4-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-胺 (200 毫克, 0.76 毫莫耳, 1 當量)、(3-甲基苯基)醋酸(114 毫克, 0.76 毫莫耳, 1 當量)及 DIEA (145 微升, 0.83 毫莫耳, 1.1 當量)於 4 毫升 DCM 的透明溶液中, 在室溫下一次整份加入 HATU (316 毫克, 0.83 毫莫耳, 1.1 當量)。將混合物在室溫攪拌 20 小時。LCMS 顯示完全轉化。將懸浮液過濾。將過濾液吸收在乾燥充填的管柱上。在 SF25-24 克矽膠管柱上使用在己烷中的 1% EtOAc 至 100% EtOAc 的梯度進行純化。產物在 100% EtOAc 以寬但充分定義之波洗提

出來。在真空濃縮後得到白色泡沫體(320 毫克)。LCMS 顯示其只有 84% 純度並在 11%含有主要的雜質。將此物質溶解在 EtOAc (75 毫升)，並用水(25 毫升)及鹽水(15 毫升)清洗。將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥，過濾，並在真空濃縮。LCMS 顯示雜質仍然存在。將此物質溶解在 EtOAc (1 毫升)且部份物質仍然黏附在 100 毫升回收燒瓶的壁上，在其中加入 3 毫升 MTBE。混合物最初變成渾濁，並浸入在 40°C 的水浴內。渾濁度消失且固體開始在壁上形成。用刮勺刮取燒瓶。然後將混合物冷卻至室溫並過濾懸浮液。將固體(淡褐色)用 MTBE (2 毫升)清洗。LCMS 及 NMR 都顯示其相當純。將固體在 65 °C 的真空乾燥 16 小時後得到 210 毫克之褐色固體。LC-MS (ES) $m/z = 397 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 2.31 (s, 3 H), 3.23 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.83 (s, 2 H), 4.23 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 6.78 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.15 (m, 13 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.28 - 7.38 (m, 3 H), 8.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H)。

實例 9

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

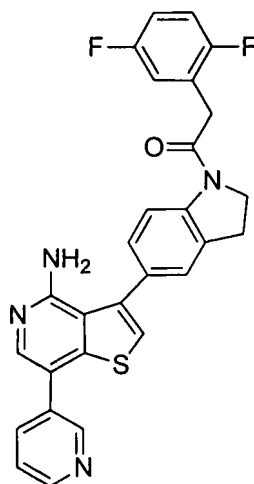


將 7-碘-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(101 毫克, 0.198 毫莫耳)、吡啶-4-硼酸頻那醇酯(53 毫克, 0.258 毫莫耳)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(8 毫克, 9.80 微莫耳)於 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及飽和碳酸氫鈉水溶液(0.6 毫升, 0.600 毫莫耳)中的混合物在微波小瓶內用氮氣脫氣 10 分鐘。然後將小瓶封蓋並將混合物在微波爐內在 120°C 攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示完全轉化成所要的產物並伴隨著脫-碘副產物。使混合物冷卻, 倒入水(15 毫升)中, 並用醋酸乙酯(2×15 毫升)萃取。將萃取液用鹽水(1×15 毫升)清洗, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analogix, 24 克 SiO_2 , 在己烷中的 25%-100% EtOAc 之梯度經 30 分鐘, 然後 EtOAc 經 10 分鐘, 然後在 EtOAc 中的 0-10% MeOH 經 20 分鐘)純化後得到 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(66 毫克, 0.136 毫莫耳, 68.6 % 產量)之米色固體。LC/MS (ES) $m/z = 463$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.24 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 4.26 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.74 (br. s., 2 H), 7.23 - 7.39 (m, 7

H), 7.52 (s, 1 H), 7.70 - 7.75 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 8.34 Hz, 0 H), 8.65 - 8.72 (m, 2 H)。

實例 10

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-碘噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

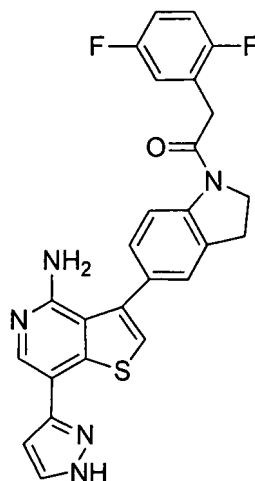
在 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺 (150 毫克, 0.389 毫莫耳) 於 DMF (6.0 毫升) 並在冰浴冷卻的溶液中加入 NIS (264 毫克, 1.174 毫莫耳)。將反應混合物在室溫攪拌過夜。將水道入混合物中, 將形成的棕色固體過濾, 乾燥後得到產物 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-碘噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺之棕色固體 (581 毫克)。LCMS (ES) $m/z = 548.2 [M+H]^+$ 。

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

在 25 毫升微波反應試管內加入 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(150 毫克, 0.274 毫莫耳)、3-吡啶基硼酸(33.7 毫克, 0.274 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(11.19 毫克, 0.014 毫莫耳)及碳酸鈉(58.1 毫克, 0.548 毫莫耳), 隨後加入二噁烷(5 毫升)及水(1 毫升)。將反應在微波反應器內在 120°C 加熱 30 分鐘。加入醋酸乙酯(20 毫升)並將液層分離。將有機層用鹽水清洗, 濃縮並將殘留物經由矽膠層析法純化(在己烷中的 0%-100% EtOAc)。產物在 100% EtOAc 出來, 將含有產物的部份合併, 蒸乾後得到標題化合物之淡灰色固體(112 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.88 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.62 (dd, J=4.8, 1.3 Hz, 1 H) 8.04 - 8.18 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H) 7.56 (dd, J=7.6, 4.8 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.14 - 7.32 (m, 4 H) 5.64 (br. s., 2 H) 4.32 (t, J=8.3 Hz, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 3.29 (t, 2 H)。

實例 11

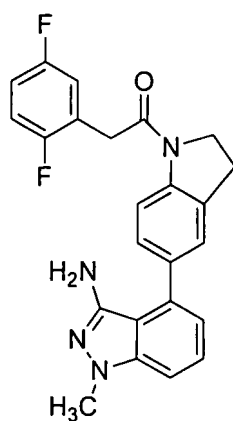
3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(1H-吡唑-3-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



在 25 毫升微波反應試管內加入 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(150 毫克, 0.274 毫莫耳)、1H-吡啶-3-基硼酸(30.7 毫克, 0.274 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(11.19 毫克, 0.014 毫莫耳)及碳酸鈉(58.1 毫克, 0.548 毫莫耳), 隨後加入二噁烷(5 毫升)及水(1 毫升)。將反應在微波反應器內在 120°C 加熱 30 分鐘。加入醋酸乙酯(20 毫升)並將液層分離。將有機層用鹽水清洗, 濃縮並將殘留物經由矽膠層析法純化(在己烷中的 0%-100% EtOAc)。產物在 5 分鐘在 100% EtOAc 出來, 將含有產物的部份合併, 蒸乾後得到標題化合物之淡灰色固體(48 毫克)。LC/MS (ES) $m/z = 488.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 12.99 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.14 - 7.31 (m, 4 H) 6.84 (s, 1 H) 5.50 (br. s., 2 H) 4.32 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H)。

實例 12

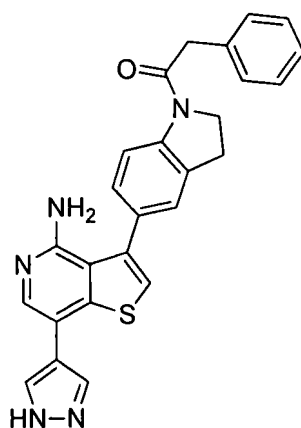
4-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶-3-胺



在 4-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吲唑-3-胺 (300 毫克, 1.14 毫莫耳, 1 當量)、(2,5-二氟)苯基醋酸 (195 毫克, 1.14 毫莫耳, 1 當量)及 DIEA (218 微升, 1.25 毫莫耳, 1.1 當量)於 4 毫升 DCM 的透瓶溶液中, 在室溫一次整份加入固體 HATU (475 毫克, 1.25 毫莫耳, 1.1 當量)。將混合物在室溫攪拌 20 小時。LCMS 顯示完全轉化。將懸浮液過濾, 並將固體依序用水(2x 3 毫升)及用 MTBE (2x2 毫升)清洗, 然後經由 P₂O₅ 在真空下乾燥 20 小時後得到標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ 含一滴 TFA) δ ppm 3.30 (t, J=8.2 Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.31 (t, J=8.5 Hz, 2 H), 7.10 - 7.27 (m, 4 H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.54 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=8.3 Hz, 1 H)。

實例 13

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(1H-吡唑-4-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

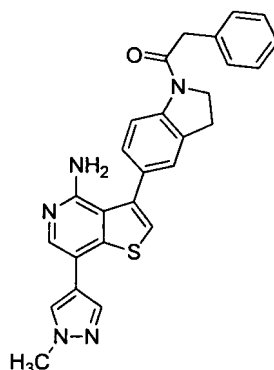


將 7-碘-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(101 毫克, 0.198 毫莫耳)、1-Boc-吡唑-4-硼酸頻那醇酯(88 毫克, 0.299 毫莫耳)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(9 毫克, 0.011 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(2.0 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(0.6 毫升, 0.600 毫莫耳)中的混合物在微波小瓶內用氮氣脫氣 10 分鐘。然後將小瓶封蓋並在微波爐內在 120°C 攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示完全轉化成去-Boc 產物。使混合物冷卻, 倒入水(15 毫升)中, 並用醋酸乙酯(2×15 毫升)萃取。將萃取液用鹽水(1×15 毫升)清洗, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analogix, 24 克 SiO_2 , 在己烷中的 50%-100% EtOAc 梯度經 15 分鐘, 然後 EtOAc 經 5 分鐘, 然後在 EtOAc 中的 0-10% MeOH 經 20 分鐘)純化後得到 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(1H-吡唑-4-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(50 毫克, 0.105 毫莫耳, 53.3 %產量)之淡灰色固體。LC/MS (ES) $m/z = 452$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3.24 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 4.26 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.40 (br. s., 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 7.30 -

7.40 (m, 5 H), 7.48 (s, 1 H), 7.95 (br. s., 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.12 - 8.21 (m, 2 H), 13.10 (br. s., 1 H)。

實例 14

7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

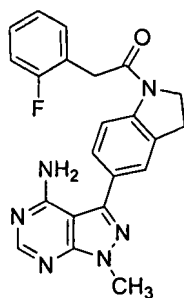


將 7-碘-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(102 毫克, 0.199 毫莫耳)、1-甲基吡唑-4-硼酸頻那醇酯(60 毫克, 0.288 毫莫耳)及 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(8 毫克, 9.80 微莫耳)在 1,4-二噁烷(2.0 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(0.6 毫升, 0.600 毫莫耳)中的混合物在微波小瓶內用氮氣脫氣 10 分鐘。然後將小瓶封蓋並在微波爐內在 120°C 攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示完全轉化。使混合物冷卻, 倒入水(15 毫升)中, 並用醋酸乙酯(2×15 毫升)萃取。將萃取液用鹽水(1×15 毫升)清洗, 乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analoxix, 24 克 SiO₂, 在己烷中的 50%-100% EtOAc 梯度經 10 分鐘, 然後 EtOAc 經 5 分鐘, 然後在 EtOAc 中的 0-10% MeOH 經 20 分鐘)純化後得到 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(69 毫

克，0.141 毫莫耳，70.6 %產量)之淡灰色固體。LC/MS (ES) $m/z = 466 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 3.24 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.26 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.41 (br. s., 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 7.30 - 7.39 (m, 5 H), 7.49 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H)。

實例 15

3-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



5-(4-胺基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 25 毫升壓力試管內加入 3-溴-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺(670 毫克，2.94 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(1014 毫克，2.94 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(120 毫克，0.147 毫莫耳)及碳酸鈉(494 毫克，5.88 毫莫耳)，隨後加入二噁烷(8 毫升)及水(2 毫升)。將反應在微波反應器內在 120°C 加熱 40 分鐘。LCMS 顯示不再有 SM。使反應冷卻至室溫，將反應轉移至 100 毫升 Erlenmeyer 燒瓶內，經由 EtOAc 清洗，水層

及黑色油膩固體留在試管內(總計 50 毫升 EtOAc 加入混合物內)。在棕色溶液中形成白色固體。將固體過濾後得到標題產物(764 毫克)。

3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺·2HCl

在 250 毫升圓底燒瓶內加入 5-(4-胺基-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(745 毫克, 2.033 毫莫耳), 隨後加入在二噁烷中的 4 M HCl (12.2 毫升)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示不再有 SM。將在反應混合物中的淡棕色固體過濾, 用 20 毫升 EtOAc 清洗, 乾燥後得到所要的產物之灰色固體。LC/MS (ES) $m/z = 267.1 [M+H]^+$ 。

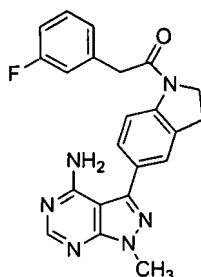
3-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

在 20 毫升小瓶內的 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺·2HCl (70 毫克, 0.206 毫莫耳)、(2-氟苯基)醋酸(31.8 毫克, 0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克, 0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼 (0.144 毫升, 0.825 毫莫耳), 將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中, 白色固體形成。將白色固體過濾後得到產物。LC/MS (ES) $m/z = 403.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.25 - 3.32 (m, 2 H), 3.91 - 3.99 (m, 5 H), 4.31 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 7.16 -

7.24 (m, 2 H), 7.32 - 7.39 (m, 2 H), 7.44 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.15 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 16

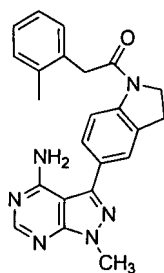
3-{1-[(3-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺·2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、(3-氟苯基)醋酸(31.8 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，白色固體形成。將白色固體過濾後得到產物。LC/MS (ES) m/z = 403.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.26 (t, J=8.46 Hz, 2 H), 3.93 (s, 5 H), 4.25 (t, J=8.46 Hz, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 2 H), 7.39 (d, J=6.82 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.18 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 17

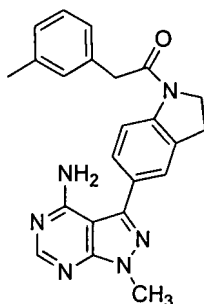
1-甲基-3-{1-[(2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺·2HCl (7 毫克，0.206 毫莫耳)、(2-甲基苯基)醋酸(31.0 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，白色固體形成。將白色固體過濾，乾燥後得到產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.25 (s, 3 H), 3.23 - 3.31 (m, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.28 (t, J=8.59 Hz, 2 H), 7.15 - 7.22 (m, 4 H), 7.44 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.18 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 18

1-甲基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺

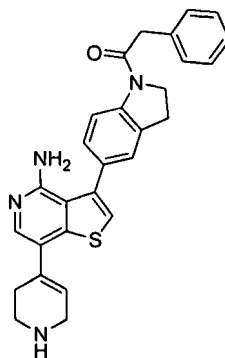


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺·2HCl (70 毫克，

0.206 毫莫耳)、(3-甲基苯基)醋酸(31.0 毫克, 0.206 毫莫耳), HATU (78 毫克, 0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升, 0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中, 白色固體形成。將白色固體過濾後得到產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 2.30 (s, 3 H), 3.24 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.19 - 4.27 (m, 2 H), 7.07 - 7.14 (m, 3 H), 7.23 (t, J=7.58 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.20 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)。

實例 19

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



4-{4-胺基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-7-基}-3,6-二氫-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 7-碘-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(298 毫克, 0.583 毫莫耳)、3,6-二氫-2H-吡啶-1-N-Boc-4-硼酸頻那醇酯(238 毫克, 0.770 毫莫耳)及 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(24 毫克, 0.029 毫莫耳)於 1,4-

二噁烷(6 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(2 毫升, 2.000 毫莫耳)中的混合物在微波小瓶內用氮氣脫氣 10 分鐘。然後將小瓶封蓋並在微波爐內在 120°C 攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示完全轉化成產物。使混合物冷卻, 倒入水(50 毫升)中並用醋酸乙酯(2×50 毫升)萃取。將萃取液用鹽水(1×75 毫升)清洗, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analogix, 40 克 SiO_2 , 在己烷中的 25%-100% EtOAc 梯度經 45 分鐘, 然後 EtOAc 經 5 分鐘)純化後得到 4-{4-胺基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-7-基}-3,6-二氫-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(280 毫克, 0.494 毫莫耳, 85 %產量)之米黃色固體。LC/MS (ES) $m/z = 567$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

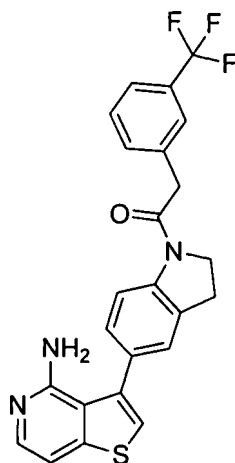
3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 4-{4-胺基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-7-基}-3,6-二氫-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(54 毫克, 0.095 毫莫耳)及 TFA (1.0 毫升, 12.98 毫莫耳)於二氯甲烷(DCM) (1 毫升)中的混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 1 小時。然後在真空將混合物濃縮, 加入 NaHCO_3 (5 毫升), 將其用二氯甲烷(3 × 5 毫升)萃取。將萃取液乾燥(Na_2SO_4), 過濾並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analogix, 12 克 SiO_2 , DCM 至 90/10/1 DCM/MeOH/ NH_4OH 梯度經 20 分鐘)純化後得到 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]

吡啶-4-胺(33 毫克, 0.064 毫莫耳, 66.8 %產量)之米黃色固體。LC/MS (ES) $m/z = 467$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2.42 (d, $J = 1.77$ Hz, 2 H), 2.96 (t, $J = 5.56$ Hz, 2 H), 3.23 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.43 (d, $J = 3.03$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 4.25 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.40 (br. s., 2 H), 6.16 (br. s., 1 H), 7.19 - 7.39 (m, 7 H), 7.43 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H)。

實例 20

3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



5-(4-胺基噻吩並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 250 毫升圓底燒瓶內加入 3-溴噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(2.65 克, 11.59 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(5 克, 14.48 毫莫耳)、1,4-二噁烷(50 毫升)及 2M 碳酸鉀(21.72 毫升, 43.4 毫莫耳)。將反應封蓋並用 N_2 沖提後加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.591 克, 0.724 毫莫耳)。然後

將反應在惰性氣壓下迴流過夜。使反應混合物冷卻至室溫且隨後經由矽膠柱過濾。然後用 150 毫升 H₂O 稀釋並用醋酸乙酯(3x150 毫升)萃取。將有機層合併並經由 Na₂SO₄ 乾燥後濃縮成黑色殘留物。然後將此經由正相管柱層析法純化(50-100% EtOAc/己烷)。將產物部份合併並濃縮後得到 5-(4-胺基噻吩並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(5.19 克, 13.42 毫莫耳, 93 %產量)之灰色固體。LC/MS (ES) m/z = 368.2 [M+H]⁺。

3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 5-(4-胺基噻吩並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(5.19 克, 14.12 毫莫耳)在二噁烷中的 4 M HCl (100 毫升, 400 毫莫耳)中溶解成稠漿並在室溫攪拌過夜。然後將反應過濾並用二噁烷清洗後得到 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(3.44 克)之灰色固體。LC/MS (ES) m/z = 268.1 [M+H]⁺。

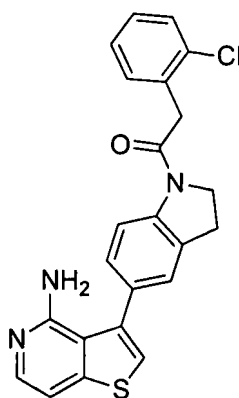
3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

在 4 毫升有螺旋蓋的小瓶內加入 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克, 0.374 毫莫耳), 隨後加入 HATU (142 毫克, 0.374 毫莫耳)、3-三氟甲基苯基 醋酸(76 毫克, 0.374 毫莫耳)及 DIEA (0.261 毫升, 1.496 毫莫耳)。加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升) 並將反應密封且在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水(4 毫升)中並用 EtOAc (5 毫升)萃取。將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。

將殘留物溶解在 DCM 中並經由正相管柱層析法純化 (0-10% MeOH/DCM)。收集所需的部份並濃縮後得到 3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基) 噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(106.1 毫克)之橙色固體。LC/MS (ES) $m/z = 454.2$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) ppm 8.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=6.1$ Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 7.52 (s, 1 H) 7.36 (d, $J=5.8$ Hz, 2 H) 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 5.79 (br. s., 2 H) 4.30 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H) 4.05 (s, 2 H) 3.27 (t, 2 H)。

實例 21

3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

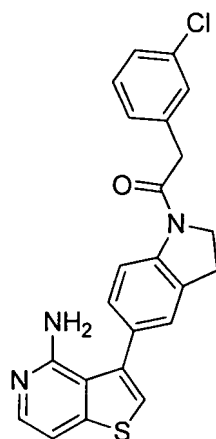


在 4 毫升有螺旋蓋的小瓶內加入 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克, 0.374 毫莫耳), 隨後加入 HATU (142 毫克, 0.374 毫莫耳)、2-氯苯基醋酸(63.8 毫克, 0.374 毫莫耳)及 DIEA (0.261 毫升, 1.496 毫莫耳)。加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)並將反應密封且在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水(4 毫升)中並用 EtOAc

(5 毫升)萃取。將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並經由正相管柱層析法純化(0-10% MeOH/DCM)。收集所需的部份並濃縮後得到 3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(85.3 毫克)之粉紅色固體。LC/MS (ES) $m/z = 420.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 3.28 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 4.32 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H) 5.43 (br. s., 2 H) 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 3 H) 7.39 - 7.44 (m, 2 H) 7.45 - 7.51 (m, 1 H) 7.83 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 8.11 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)。

實例 22

3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

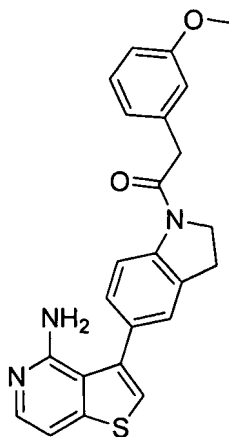


在 4 毫升有螺旋蓋的小瓶內加入 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克，0.374 毫莫耳)，隨後加入 HATU (142 毫克，0.374 毫莫耳)、3-氯苯基醋酸(63.8 毫克，0.374 毫莫耳)及 DIEA (0.261 毫升，1.496 毫莫耳)。

加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)並將反應密封且在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水(4 毫升)中並用 EtOAc (5 毫升)萃取。將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並經由正相管柱層析法純化(0-10% MeOH/DCM)。收集所需的部份並濃縮後得到 3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺 (42.3 毫克)之黃色固體。LC/MS (ES) m/z = 420.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.25 (s, 2 H) 3.93 (s, 2 H) 4.26 (s, 2 H) 5.41 (br. s., 2 H) 7.20 - 7.30 (m, 3 H) 7.32 - 7.36 (m, 2 H) 7.37 - 7.40 (m, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=5.56 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H)。

實例 23

3-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

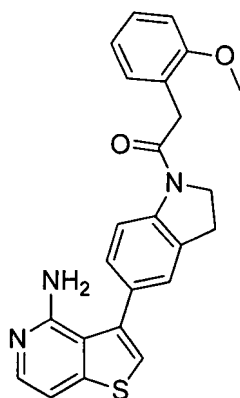


在 4 毫升有螺旋蓋的小瓶內加入 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克，0.374 毫莫耳)，隨後加入 HATU (142 毫克，0.374 毫莫耳)、3-甲氧基苯基醋

酸(62.2 毫克, 0.374 毫莫耳)及 DIEA (0.261 毫升, 1.496 毫莫耳)。加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)並將反應密封且在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水(4 毫升)中並用 EtOAc (5 毫升)萃取。將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並經由正相管柱層析法純化 (0-10% MeOH/DCM)。收集所需的部份並濃縮後得到 3-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(69.4 毫克)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 416.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 3.22 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.86 (s, 2 H) 4.23 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H) 5.54 (br. s., 2 H) 6.84 (dd, $J=8.21, 2.40$ Hz, 1 H) 6.87 - 6.91 (m, 2 H) 7.21 - 7.27 (m, 2 H) 7.29 (d, $J=5.56$ Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.83 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H) 8.17 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H)。

實例 24

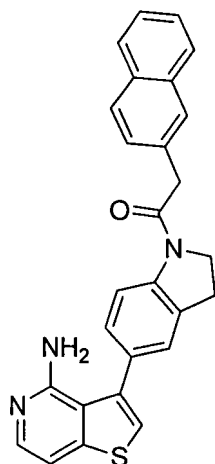
3-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



在 4 毫升有螺旋蓋的小瓶內加入 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克, 0.374 毫莫耳), 隨後加入 HATU (142 毫克, 0.374 毫莫耳)、2-甲氧基苯基醋酸(62.2 毫克, 0.374 毫莫耳)及 DIEA (0.261 毫升, 1.496 毫莫耳)。加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)並將反應密封且在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水(4 毫升)中並用 EtOAc (5 毫升)萃取。將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並經由正相管柱層析法純化(0-10% MeOH/DCM)。收集所需的部份並濃縮後得到 3-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(40.6 毫克)之白色固體。 LC/MS (ES) m/z = 416.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.25 (t, 2 H) 3.74 - 3.84 (m, 5 H) 4.27 (t, 2 H) 6.01 (br. s., 2 H) 6.93 (t, 1 H) 7.01 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.20 (dd, *J*=7.33, 1.52 Hz, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.42 (d, *J*=6.06 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.84 (d, *J*=6.06 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H)。

實例 25

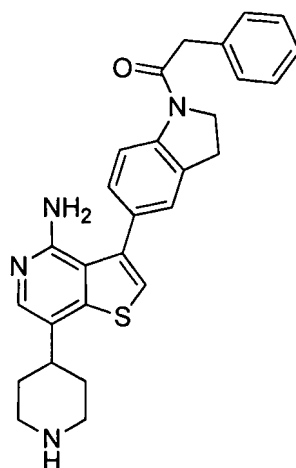
3-[1-(2-萘基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



在 4 毫升有螺旋蓋的小瓶內加入 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克, 0.374 毫莫耳), 隨後加入 HATU (142 毫克, 0.374 毫莫耳)、2-萘基醋酸(69.6 毫克, 0.374 毫莫耳)及 DIEA (0.261 毫升, 1.496 毫莫耳)。加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)並將反應密封且在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水(4 毫升)中並用 EtOAc (5 毫升)萃取。將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並經由正相管柱層析法純化(0-10% MeOH/DCM)。收集所需的部份並濃縮後得到 3-[1-(2-萘基乙酯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(70 毫克)。LC/MS (ES) $m/z = 436.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 3.19 - 3.29 (m, 2 H) 4.07 (s, 2 H) 4.31 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H) 5.45 (br. s., 2 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.33 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 3 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H) 7.86 - 7.95 (m, 3 H) 8.18 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H)。

實例 26

3-[1-(苯基乙酯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(4-六氫吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



4-{4-胺基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-7-基}-1,1-二甲基乙酯

將 4-{4-胺基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-7-基}-3,6-二氫-1(2H)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(220 毫克, 0.388 毫莫耳)及 Pd/C, 10 重量%(無水)、濕的 Degussa 型 E101 NE/W 約 50%水(25 毫克, 0.012 毫莫耳)在乙醇(10 毫升)中的懸浮液在氫氣壓下攪拌 2 小時。不再看到起始物質進入溶液(混合物是黏稠的懸浮液), 所以加入四氫呋喃(THF)(15 毫升)。將其在氫氣壓下再攪拌 17 小時, 然後過濾。LCMS 顯示很少或沒有轉化(根據波峰的質量)。將過濾液在 H-Cube®反應器上在 40°C 及 40 巴下進行 10% Pd/C 氫化經 23 小時(因為晚上有時候 H-cube 停止反應之誤差, 實際反應時間較少)。LCMS 顯現大部分所要的產物及部份起始物質以及少量副產物。將其在真空濃縮, 並將殘留物乾燥填充至矽膠(1 克)上並經由快速層析法(Analoxix, 40 克 SiO₂, DCM 至 95/5/0.5 DCM/MeOH/NH₄OH 梯度經 42 分鐘)純化後得到 4-{4-胺基-3-[1-(苯基乙醯

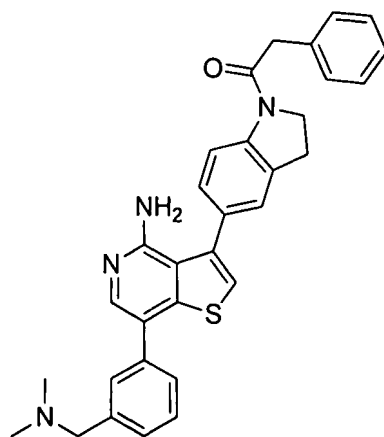
基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-7-基}-1-六
 氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(91 毫克)之灰色固體。

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(4-六氫吡啶
 基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 TFA (0.5 毫升, 6.49 毫莫耳)添加至 4-{4-胺基
 -3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡
 啶-7-基}-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(90 毫克, 0.158
 毫莫耳)於二氯甲烷(DCM) (3.5 毫升)的懸浮液中並將混合
 物在室溫及氮氣壓下攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物在真
 空濃縮, 溶解在 DCM 中, 並通過 PL-HCO₃ MP-樹脂柱,
 用更多的 DCM 清洗。將過濾液在真空濃縮。此固體(標示
 為 96-A1)之純度不夠(經由 NMR 看出雜質), 所以將殘留物
 經由快速層析法(Analoxix, 24 克 SiO₂, DCM 至 80/20/2
 DCM/MeOH/NH₄OH 梯度經 30 分鐘)純化後得到 3-[1-(苯基
 乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(4-六氫吡啶基)噻吩並
 [3,2-c]吡啶-4-胺(37 毫克)之白色固體。LC/MS (ES) m/z =
 469 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.64 - 1.77 (m,
 2 H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 2.57 - 2.77 (m, 3 H), 3.07 (d, J =
 12.13 Hz, 2 H), 3.22 (t, J = 8.34 Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 4.24
 (t, J = 8.59 Hz, 2 H), 5.24 (br. s., 2 H), 7.19 - 7.39 (m, 7 H),
 7.41 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

實例 27

7-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫
 -1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



3-{4-胺基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-7-基}苯甲醛

將 7-碘-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克, 0.196 毫莫耳)、硼酸 3-甲醯基苯酯(40 毫克, 0.267 毫莫耳)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(9 毫克, 0.011 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(1.5 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(0.6 毫升, 0.600 毫莫耳)中的混合物在微波小瓶內用氮氣沖提 10 分鐘。然後將小瓶封蓋並在微波爐內在 120°C 攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示完成且相對乾淨地轉化成所要的產物。使混合物冷卻, 倒入水(15 毫升)中並用醋酸乙酯(2×15 毫升)萃取。將萃取液用鹽水(1×15 毫升)清洗, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analoxix, 24 克 SiO_2 , 在己烷中的 20%-100% EtOAc 梯度經 35 分鐘)純化後得到 3-{4-胺基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-7-基}苯甲醛(66 毫克, 0.135 毫莫耳, 68.9 %產量)之褐色固體。LC/MS (ES) $m/z = 490 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

7-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫

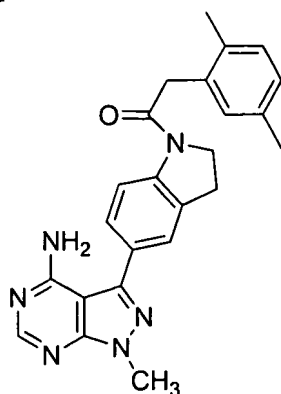
-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

將三乙醯氧基硼氫化鈉(76 毫克, 0.359 毫莫耳)添加至 3-{4-胺基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-7-基}苯甲醛(66 毫克, 0.135 毫莫耳)、在 THF 中的 2.0M 二甲基胺(0.10 毫升, 0.200 毫莫耳)及醋酸(8 微升, 0.140 毫莫耳)於 1,2-二氯乙烷(DCE) (7 毫升)的溶液中並將混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 3 天。LCMS 只顯示起始物質, 所以再各加入在 THF 中的 2.0M 二甲基胺(0.20 毫升, 0.400 毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(162 毫克, 0.764 毫莫耳)。在室溫持續再攪拌 3.5 小時。LCMS 顯示完全轉化成所要的產物。將混合物倒入飽和的 NaHCO_3 水溶液(15 毫升)中並用二氯甲烷(2×15 毫升)萃取。將萃取液乾燥(Na_2SO_4), 過濾並在真空濃縮。將殘留物經由逆相 HPLC 純化(Gilson, C18, 在含 0.1% TFA 的水中之 5%至 45% CH_3CN , 8 分鐘梯度)。將將產物部份合併並在真空濃縮, 將殘留物溶解在 MeOH 中並通過 PL- HCO_3 MP-樹脂柱, 用更多的 MeOH 清洗。將過濾液在真空濃縮並在真空乾燥過夜後得到 7-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(50 毫克, 0.092 毫莫耳, 67.9 %產量)之白色固體。LC/MS (ES) m/z = 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20 (s, 6 H), 3.24 (t, J = 8.34 Hz, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 4.26 (t, J = 8.46 Hz, 2 H), 5.53 (br. s., 2 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.30

- 7.39 (m, 6 H), 7.43 - 7.50 (m, 2 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.18 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H)。

實例 28

3-{1-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

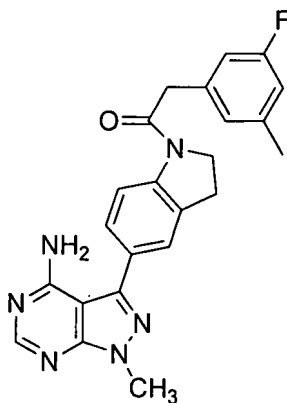


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (65.3 毫克，0.192 毫莫耳)、(2,5-二甲基苯基)醋酸(31.6 毫克，0.192 毫莫耳)、HATU (73.2 毫克，0.192 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.134 毫升，0.770 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，白色固體形成。將其過濾後得到產物之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 413.3$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.28 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 6.99 (s, 2 H), 7.08 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.17 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 29

3-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-

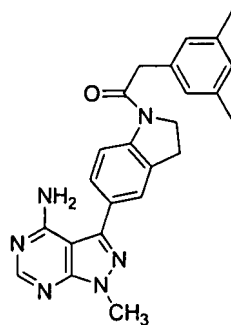
甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (65.3 毫克，0.192 毫莫耳)、(3-氟-5-甲基苯基)醋酸(32.4 毫克，0.192 毫莫耳)、HATU (73.2 毫克，0.192 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.134 毫升，0.77 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，白色固體形成。將固體過濾後得到產物之白色固體。最終產物含有約 0.7 當量的 DMF。LC/MS (ES) $m/z = 417.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.32 (s, 3 H), 3.22 - 3.29 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.24 (t, $J=8.59$ Hz, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 6.96 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.19 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 30

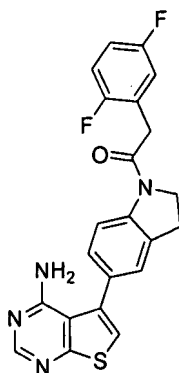
3-{1-[(3,5-二甲基苯基)乙鹽基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、(3,5-二甲基苯基)醋酸(31.0 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，白色固體形成。將白色固體過濾後得到產物。最終產物含有約 0.7 當量的 DMF。LC/MS (ES) $m/z = 413.3 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 2.26 (s, 6 H), 3.23 (s, 2 H), 3.79 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.21 (s, 2 H), 6.88 - 6.95 (m, 3 H), 7.45 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.20 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)。

實例 31

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺



5-溴噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺

將 5-溴-4-氯噻吩並[2,3-d]嘧啶(1 克, 4.01 毫莫耳)在濃氫氧化鉀水溶液(150 毫升, 3852 毫莫耳)中的懸浮液在密封容器內在 90°C 攪拌過夜。使反應冷卻至室溫並過濾。將在過濾器中的白色固體空氣乾燥後得到 5-溴噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺(796 毫克)。LC/MS (ES) $m/z = 387.1$ $[M+H]^+$ 。

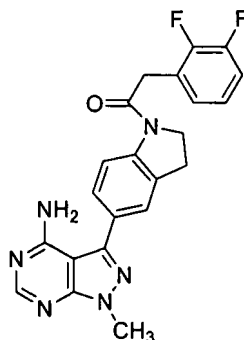
5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5-溴-1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶(150 毫克, 0.426 毫莫耳)、雙(頻那醇基)二硼(114 毫克, 0.447 毫莫耳)及醋酸鉀(125 毫克, 1.278 毫莫耳)的混合物中加入 1,4-二噁烷(6 毫升)並將混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。加入 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(17.39 毫克, 0.021 毫莫耳)並將反應混合物在密封容器內在 100°C 攪拌 3 小時。使反應冷卻至室溫。加入 5-溴噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺(103 毫克, 0.447 毫莫耳)及飽和的 $NaHCO_3$ 水溶液(2 毫升), 並將 N_2 氣體以氣泡通過混合物經 10 分鐘。加入 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(17.39 毫克, 0.021 毫莫耳), 將容器密封, 並反應混合物在 100 C 攪拌過夜。將混合物倒入水中且沈澱物形成。將混合物過濾, 並將固體溶解在 20% CH_3OH/CH_2Cl_2 混合物中, 將所得的混合物過濾, 注射至 90 克矽膠管柱, 並經由快速層析法純化(梯度: 100% 己烷至 100% EtOAc)。將含有產物的部份合併並濃縮後得到固體。用 Et_2O 研製後得到 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩

並[2,3-d]嘧啶-4-胺(120 毫克)之白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.27 (t, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.31 (t, J = 8.46 Hz, 2 H), 7.13 - 7.32 (m, 4 H), 7.37 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 8.08 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H)。

實例 32

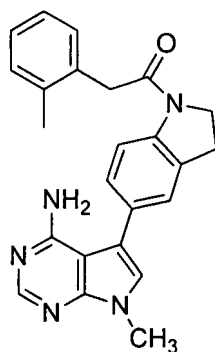
3-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (68 毫克，0.20 毫莫耳)、(2,3-二氟苯基)醋酸(34.5 毫克，0.20 毫莫耳)、HATU (76 毫克，0.20 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.14 毫升，0.802 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，白色固體形成。將固體過濾後得到白色固體之標題產物。最終產物含有約 0.7 當量的 DMF。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 6.9 ppm 3.25 - 3.32 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 4.32 (t, J=8.46 Hz, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.44 (d, J=8.34 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.14 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 33

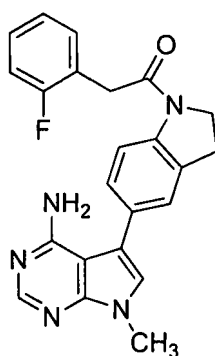
7-甲基-5-{1-[(2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70.6 毫克，0.209 毫莫耳)、(2-甲基苯基)醋酸(31.4 毫克，0.209 毫莫耳)、HATU (79 毫克，0.209 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.146 毫升，0.836 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水(100 毫升)中，白色固體形成。使用 EtOAc (100 毫升)萃取產物。將有機層從水層分離，經由 MgSO₄ 乾燥，蒸乾後得到白色固體。將固體在水(10 毫升)中超音波處理，然後過濾並乾燥後得到 7-甲基-5-{1-[(2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(48 毫克)之白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.02 - 8.24 (m, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 7.25 (s, 1 H) 7.12 - 7.24 (m, 5 H) 6.07 (br. s., 2 H) 4.26 (t, *J*=8.5 Hz, 2 H) 3.87 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.24 (t, *J*=8.5 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H)。

實例 34

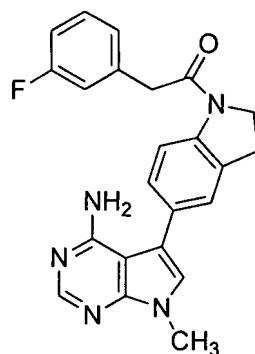
5-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70.6 毫克，0.209 毫莫耳)、(2-氟苯基)醋酸(32.2 毫克，0.209 毫莫耳)、HATU (79 毫克，0.209 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.146 毫升，0.836 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到 5-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(73 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.26 (t, *J*=8.72 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.93 (s, 2 H), 4.28 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 7.19 (d, *J*=7.58 Hz, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 3 H), 8.09 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 35

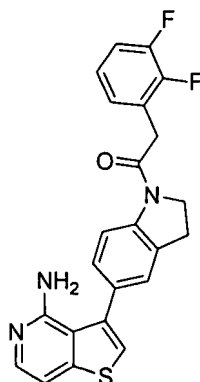
5-{1-[(3-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70.6 毫克，0.209 毫莫耳)、(3-氟苯基)醋酸(32.2 毫克，0.209 毫莫耳)、HATU (79 毫克，0.209 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.146 毫升，0.836 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到白色固體之產物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.23 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 4.19 - 4.26 (m, 2 H), 7.08 - 7.11 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 2 H), 7.23 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.39 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H), 8.10 - 8.17 (m, 2 H)。

實例 36

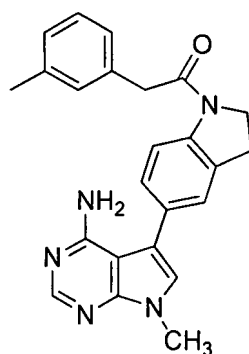
3-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩並[3,2-*c*]吡啶-4-胺



在 4 毫升有螺旋蓋的小瓶內加入 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克, 0.374 毫莫耳), 隨後加入 HATU (142 毫克, 0.374 毫莫耳)、醋酸 2,3-二氟苯酯(56.7 毫克, 0.329 毫莫耳)及 DIEA (0.261 毫升, 1.496 毫莫耳)。加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)並將反應密封且在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水(4 毫升)中並用 EtOAc (5 毫升)萃取。將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥並濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並經由正相管柱層析法純化 (0-10% MeOH/DCM)。收集所需的部份並濃縮後得到 3-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(31 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 8.12 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H) 7.85 (d, *J*=6.1 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.44 (d, *J*=6.1 Hz, 1 H) 7.32 - 7.41 (m, 2 H) 7.26 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 6.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 4.33 (t, *J*=8.5 Hz, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 3.28 (t, 2 H)。

實例 37

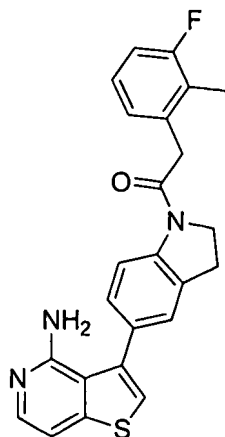
7-甲基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70.6 毫克，0.209 毫莫耳)、(3-甲基苯基)醋酸(31.4 毫克，0.209 毫莫耳)、HATU (79 毫克，0.209 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.146 毫升，0.836 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，淡棕色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到 7-甲基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(57 毫克)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 2.30 (s, 3 H), 3.16 - 3.23 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 4.17 - 4.24 (m, 2 H), 7.06 - 7.14 (m, 3 H), 7.20 - 7.27 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 2 H)。

實例 38

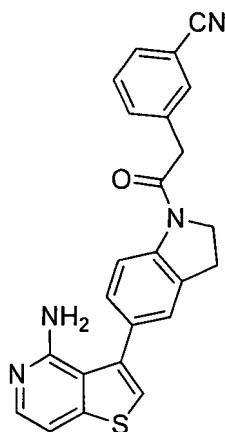
3-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺



在 4 毫升有螺旋蓋的小瓶內加入 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克, 0.329 毫莫耳), 隨後加入 HATU (125 毫克, 0.329 毫莫耳)、醋酸 3-氟-2-甲基苯酯(55.4 毫克, 0.329 毫莫耳)及 DIEA (0.230 毫升, 1.317 毫莫耳)。加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)並將反應密封且在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水(4 毫升)中並用 EtOAc (5 毫升)萃取。將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並經由正相管柱層析法純化 (0-10% MeOH/DCM)。收集所需的部份並濃縮後得到 3-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(94.6 毫克)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.26 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.14 - 7.25 (m, 2 H) 7.02 - 7.11 (m, 2 H) 5.42 (br. s., 2 H) 4.31 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 3.27 (t, 2 H) 2.15 (m, 3 H)。

實例 39

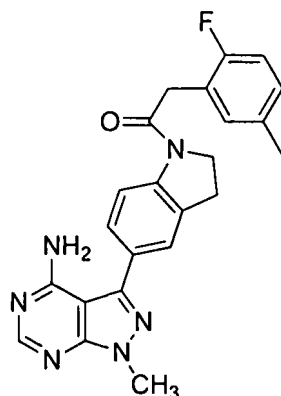
3-{2-[5-(4-胺基噻吩並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-基]-2-氧雜乙基}苄腈



在 4 毫升有螺旋蓋的小瓶內加入 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(100 毫克, 0.329 毫莫耳), 隨後加入 HATU (125 毫克, 0.329 毫莫耳)、醋酸 3-氰基苯酯 (53.0 毫克, 0.329 毫莫耳)及 DIEA (0.230 毫升, 1.317 毫莫耳)。加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)並將反應密封且在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水(4 毫升)中並用 EtOAc (5 毫升)萃取。將有機層經由 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中並經由正相管柱層析法純化 (0-10% MeOH/DCM)。收集所需的部份並濃縮後得到 3-{2-[5-(4-氨基噻吩並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-氧雜乙基}苄腈(100.8 毫克)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.13 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 2 H) 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.28 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 5.48 (br. s., 2 H) 4.29 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 3.27 (t, 2 H)。

實例 40

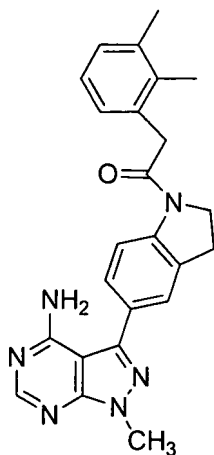
3-{1-[(2-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、(2-氟-5-甲基苯基)醋酸(34.7 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到標題化合物之灰色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 2.29 (s, 3 H), 3.28 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.29 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 7.43 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.15 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 41

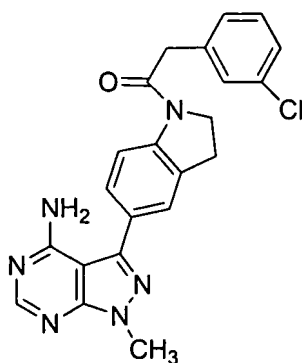
3-{1-[(2,3-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、(2,3-二甲基苯基)醋酸(33.9 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到標題化合物之灰色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 2.12 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.24 - 4.32 (m, 2 H), 7.03 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H), 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 7.43 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 42

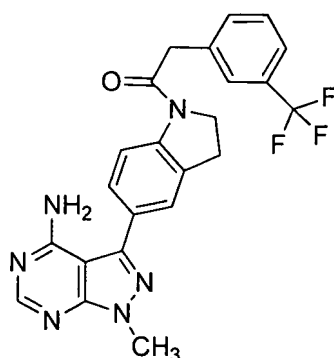
3-{1-[(3-氯苯基)乙酯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、(3-氯苯基)醋酸(35.2 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到標題化合物之灰色固體。最終產物含有約 0.5 當量的 DMF。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.28 (s, 2 H), 3.94 (s, 5 H), 4.26 (t, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 3 H), 7.44 (d, *J*=9.85 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.18 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 43

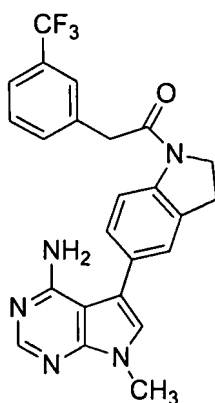
1-甲基-3-(1-{{3-(三氟甲基)苯基}乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、[3-(三氟甲基)苯基]醋酸(42.1 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到 1-甲基-3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙酯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺之灰色固體。最終產物含有約 0.7 當量的 DMF。LC/MS (ES) $m/z = 453.1 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.25 - 3.32 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.05 (s, 2 H), 4.29 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 3 H), 7.69 (s, 1 H), 8.17 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 44

7-甲基-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙酯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

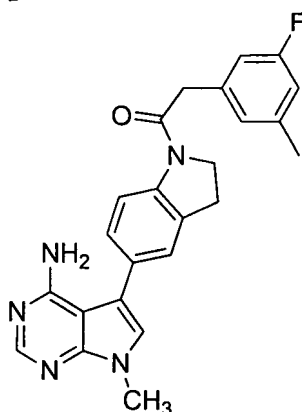


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (70.6 毫克，0.234 毫莫耳)、[3-(三氟甲基)苯基]醋酸(47.8 毫克，0.234 毫莫耳)、HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.163 毫升，0.936 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水(100 毫升)中，灰色固體形成。使用 EtOAc (100 毫升)萃取產物。將有機層從水層分離，經由 MgSO₄ 乾燥，蒸乾後得到白色固體，其仍然含有部份起始物質。將固體在水(10 毫升)中超音波處理，過濾並乾燥後得到 7-甲基-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺之灰色固體。LC/MS (ES) m/z = 452.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 3.25 (t, J=8.34 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.03 (s, 2 H), 4.27 (t, J=8.59 Hz, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.58 - 7.66 (m, 3 H), 7.68 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.08 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H)。

實例 45

5-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-

甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

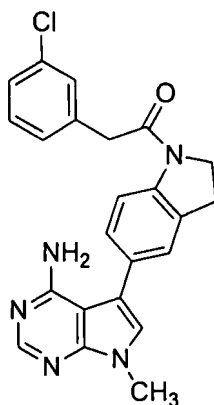


在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl 鹽(200 毫克, 0.59 毫莫耳, 1 當量)及 HATU (247 毫克, 0.65 毫莫耳, 1.1 當量)於 2 毫升 DMF 的懸浮液中一次整份加入 DIEA (0.36 毫升, 2.07 毫莫耳, 3.5 當量)。混合物變成澄清但深桃色的溶液, 在其中加入(3-氟-5-甲基苯基)醋酸固體(70 毫克, 0.42 毫莫耳, 0.7 當量)。將混合物在室溫攪拌 18 小時。在混合物中加入水(15 毫升)而得到沈澱物, 將其過濾。將濾餅用水清洗並在低真空吸塵系統下乾燥 20 小時。將黃色固體溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中, 並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF15-24 克矽膠管柱上用在 EtOAc 中的 1% A 至 100% A (A 是在 EtOAc 中的 9% MeOH 之混合物, 梯度: 0-5 分鐘, 1% A, 5-15 分鐘, 1-100% A, 15-60 分鐘, 100% A)之梯度洗提而成純化。將合併的部份在真空濃縮後得到懸浮液(2 毫升), 將其冷卻 1 小時, 隨後過濾。將固體用冷 MeOH (3 毫升)、MTBE (2x 3 毫升)及己烷(2x 3 毫升)清洗。將固體在 65 °C 的真空乾燥 20 小時後得到 5-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(97 毫克)之淡

米黃色固體。LC-MS (ES) $m/z = 416 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 2.32 (s, 3 H), 3.22 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.86 (s, 2 H), 4.21 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 5.93 - 6.21 (br s, 1.4 H), 6.90 - 6.99 (m, 3 H), 7.23 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 46

5-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

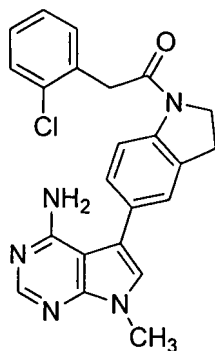


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (70.6 毫克，0.234 毫莫耳)、(3-氯苯基)醋酸(39.9 毫克，0.234 毫莫耳)、HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.163 毫升，0.936 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水(100 毫升)中，紫色固體形成。使用 EtOAc (100 毫升)萃取產物。將有機層從水層分離，經由 MgSO_4 乾燥，蒸乾後得到紫色固體其仍然含有部份起始物質。將固體在水(10 毫升)中超音波處理，過濾並乾燥後得到 5-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫

-1H-吡咯-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺之紫色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.24 (t, *J*=8.59 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 4.23 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 6.10 (s, 2 H), 7.23 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.26 - 7.29 (m, 2 H), 7.31 - 7.33 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 3 H), 8.12 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 47

5-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

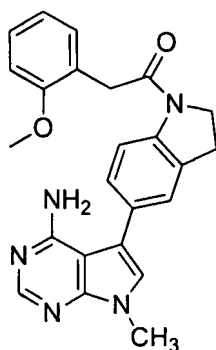


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (70.6 毫克，0.234 毫莫耳)、(2-氯苯基)醋酸(39.9 毫克，0.234 毫莫耳)、HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.163 毫升，0.936 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將固體倒入水(100 毫升)中，灰色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到 5-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺之灰色固體。 NMR 顯示其含有 0.8 當量的 DMF。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.39 (m, 2 H),

3.73 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 7.25 (m, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 3 H), 7.40 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 48

7-甲基-5-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

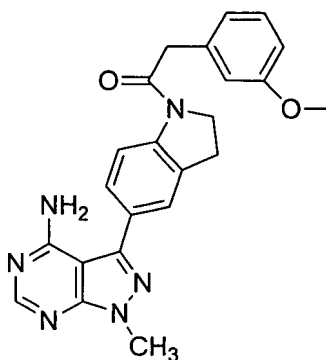


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (70.6 毫克，0.234 毫莫耳)、[2-(甲氧基)苯基]醋酸(38.9 毫克，0.234 毫莫耳)、HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.163 毫升，0.936 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將固體倒入水(100 毫升)中，紫色固體形成。用 EtOAc (100 毫升)萃取產物。將有機層從水層分離，經由 MgSO_4 乾燥，蒸乾後得到紫色固體，其仍然含有部份起始物質。將固體在水(10 毫升)中超音波處理，然後過濾並乾燥後得到標題化合物 7-甲基-5-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺之淡棕色固體(22 毫克)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 3.23- 3.26 (m, 2 H), 3.73 (s,

3 H), 3.78 (s, 5 H), 4.23 (m, 2 H), 6.06 (br. s., 2 H), 6.89 - 6.96 (m, 1 H), 7.00 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 4 H), 7.31 (s, 1 H), 8.10 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 49

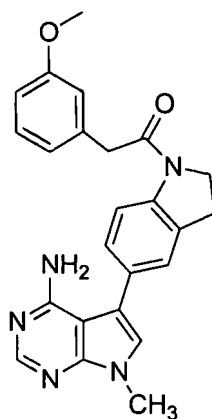
1-甲基-3-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、[3-(甲氧基)苯基]醋酸(34.3 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到產物之灰色固體。最終產物含有約 0.5 當量的 DMF。LC-MS (ES) $m/z = 415.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.22 (m., 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.86 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.19 - 4.26 (m, 2 H), 6.84 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 6.87 - 6.94 (m, 2 H), 7.26 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.20 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)。

實例 50

7-甲基-5-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

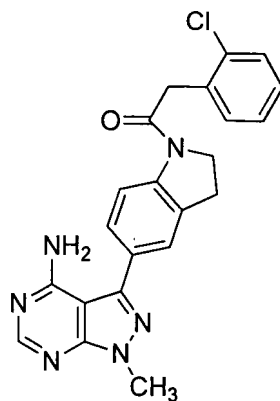


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (70.6 毫克，0.234 毫莫耳)、[3-(甲氧基)苯基]醋酸(38.9 毫克，0.234 毫莫耳)、HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.163 毫升，0.936 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將固體倒入水(100 毫升)中，灰色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到 7-甲基-5-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺之灰色固體產物(91 毫克)。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.21 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (s, 2 H), 4.20 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 6.06 (br. s., 2 H), 6.82 - 6.90 (m, 3 H), 7.21 - 7.26 (m, 3 H), 7.28 - 7.31 (m, 1 H), 8.11 - 8.19 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 51

3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基

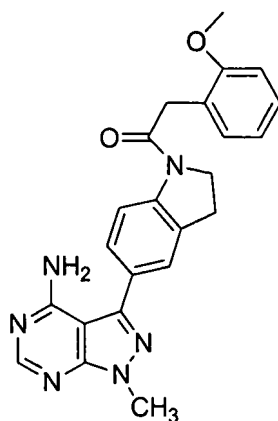
-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、(2-氯苯基)醋酸(35.2 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到 3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺之灰色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.28-3.30 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.02 (s, 2 H), 4.32 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.46 - 7.49 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.15 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 52

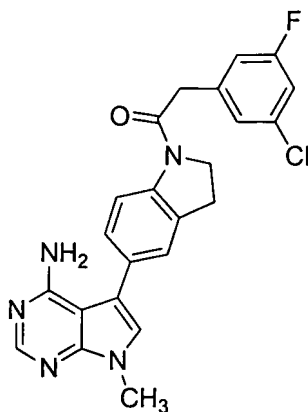
1-甲基-3-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、[2-(甲氧基)苯基]醋酸(34.3 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到標題化合物(78 毫克)之灰色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.28 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.80 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.22 - 4.30 (m, 2 H), 6.93 (t, *J*=7.45 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J*=7.58, 1.52 Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 1 H), 7.43 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 53

5-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

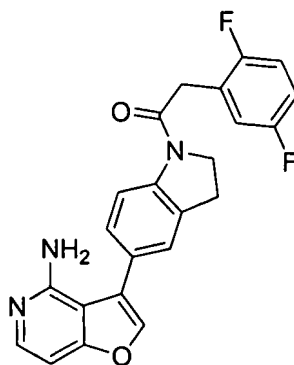


在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl 鹽(200 毫克, 0.59 毫莫耳, 1 當量)及 HATU (247 毫克, 0.65 毫莫耳, 1.1 當量)於 2 毫升 DMF 的懸浮液中一次整份加入 DIEA (0.36 毫升, 2.07 毫莫耳, 3.5 當量)。混合物變成澄清但深桃色的溶液, 在其中加入(3-氯-5-氟苯基)醋酸固體(60 毫克, 0.59 毫莫耳)。經 1.5 小時後, 加入另 30 毫克的酸。經 30 分鐘後, 將所得的懸浮液用 15 毫水稀釋。將水性懸浮液過濾, 並將濾餅用水清洗, 並在低真空吸塵系統下乾燥。將此固體溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中(沒有完全溶解, 部份是以懸浮液添加)並吸附在乾燥充填的管柱上。在 24 克矽膠管柱上使用在 EtOAc 中的 1% A 至 100% A (A 是在 EtOAc 中的 9% MeOH 之混合物, 梯度: 0-5 分鐘, 1% A, 5-15 分鐘, 5-100% A, 15-60 分鐘, 100% A) 之梯度洗提而完成純化。將所要的部份合併並在真空濃縮後得到固體殘留物, 其放置 10 分鐘後變成淡褐色。將殘留物溶解在 CHCl₃ (1 毫升)及 MTBE (6 毫升)後得到懸浮液, 將其過濾。將淡褐色濾餅用 MTBE (3 毫升)及己烷(2x3 毫升)清洗並在 65 °C 的真空乾燥 20 小時後得到(93 毫克)之淡褐色固體。LC-MS (ES) m/z = 436 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6 + 2 drops TFA) ppm 3.25 (t, $J=8.2$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96 (s, 2 H), 4.25 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.17 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 2 H), 7.30 - 7.37 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 8.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H)。

實例 54

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺



5-(4-胺基呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸酯

將 3-溴呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(3.002 克，14.09 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(5.346 克，15.48 毫莫耳)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.573 克，0.702 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(120 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(43 毫升，43.0 毫莫耳)中的混合物用氮氣脫氣 20 分鐘。然後將混合物在氮氣壓下迴流攪拌 16 小時。然後使其冷卻，倒入半飽和的 NaHCO_3 水溶液(250 毫升)中並用醋酸乙酯(2×250 毫升)萃取。將萃取液用鹽水(1×250 毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analogix，

400 克 SiO_2 ，在己烷中的 20%-100% EtOAc 梯度經 60 分鐘，然後 100% EtOAc 經 15 分鐘)純化後得到 5-(4-胺基呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (3.93 克)之灰色固體。LC/MS (ES) $m/z = 352$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 5-(4-胺基呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (1.04 克, 2.96 毫莫耳)及在二噁烷中的 4.0 M HCl (15 毫升, 60.0 毫莫耳)之混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 4.5 小時。將反應混合物在真空濃縮後得到 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺 (973 毫克, 2.85 毫莫耳, 96 %產量)二鹽酸鹽(2HCl)之灰色固體。LC/MS (ES) $m/z = 252$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

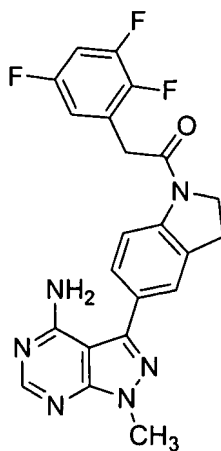
3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺 2HCl (688 毫克, 2.016 毫莫耳)、2,5-二氟苯基醋酸 (354 毫克, 2.057 毫莫耳)、HATU (844 毫克, 2.220 毫莫耳)及 Hunig's 鹼 (1.4 毫升, 8.02 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (15 毫升)中的混合物在室溫攪拌 17 小時。HPLC 顯示完全轉化，所以將混合物倒入水 (75 毫升)中，將懸浮液攪拌約 10 分鐘，經由真空過濾收集沈澱物並吸氣乾燥後得到 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺 (834 毫克, 2.057 毫莫耳, 102%產量)之褐色固體。LC/MS (ES) $m/z = 406$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400

MHz, DMSO- d_6) 3.29 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.31 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 6.93 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.34 (m, 4 H), 7.41 (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H)。

實例 55

1-甲基-3-{1-[(2,3,5-三氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

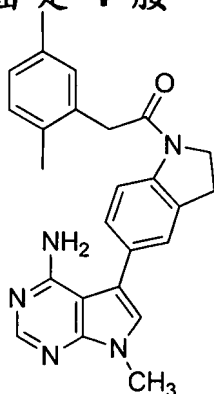


將 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(100 毫克, 0.330 毫莫耳)、(2,3,5-三氟苯基)醋酸(69.1 毫克, 0.363 毫莫耳)、HATU (151 毫克, 0.396 毫莫耳)、DIEA (0.173 毫升, 0.991 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜。此時, LCMS 分析顯示完全轉化, 所以將反應混合物倒入水(10 毫升)中, 米黃色沈澱物形成。將沈澱物過濾, 懸浮在 DCM-甲醇中並乾燥填充至矽膠上, 然後經由快速層析法(在 DCM 中的 0-10% 甲醇)純化後得到 1-甲基-3-{1-[(2,3,5-三氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(72 毫克)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 439$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 3.26 - 3.32 (m,

2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.06 (s, 2 H), 4.28 - 4.37 (m, 2 H), 7.09 - 7.20 (m, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 7.53 - 7.57 (m, 1 H), 8.11 - 8.18 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 56

5-{1-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

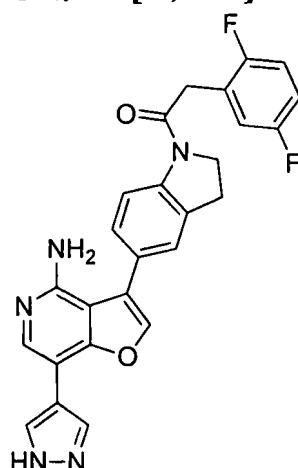


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (70.6 毫克，0.234 毫莫耳)、(2,5-二甲基苯基)醋酸(38.4 毫克，0.234 毫莫耳)、HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.163 毫升，0.936 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將固體倒入水(100 毫升)中，紫色固體形成。用 EtOAc (100 毫升)萃取產物。將有機層從水層分離，經由 MgSO_4 乾燥，蒸乾後得到灰色固體，其仍然含有部份起始物質。將固體在 50°C 的水(10 毫升)中超音波處理，然後過濾並乾燥後得到標題化合物之棕色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.24 (m, 2H), 3.73 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 4.25 (t, $J=8.21$ Hz, 2 H), 6.12 (br. s., 2 H), 6.94 - 7.01 (m, 2

H), 7.07 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 8.11 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 57

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(1H-吡啶-4-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺



3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

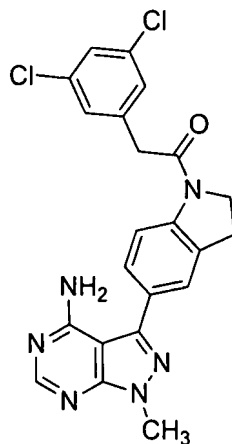
將 NIS (147 毫克，0.653 毫莫耳)在 DMF (3 毫升)中的溶液逐滴添加至 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(257 毫克，0.634 毫莫耳)在 DMF (3.5 毫升)在 -40°C 的溶液中，攪拌混合物並使其緩慢溫熱至室溫(經 2 小時後溫度仍然 $<-10^{\circ}\text{C}$ ，且根據 HPLC，反應進行約 20%)。經 18 小時後，HPLC 指出完全消耗起始物質，且只形成少量的二碘副產物。將反應混合物倒入水(35 毫升)中，攪拌約 10 分鐘，並經由真空過濾收集沈澱物且經由吸氣乾燥 1 小時後得到 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺 (253 毫克)之褐色固體。LC/MS (ES) $m/z = 532$ $[M+H]^+$ 。

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(1H-吡啶-4-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(142 毫克, 0.267 毫莫耳)、1-Boc-吡啶-4-硼酸頻那醇酯(118 毫克, 0.401 毫莫耳)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(13 毫克, 0.016 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(3 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(0.80 毫升, 0.800 毫莫耳)中的混合物在微波小瓶內在氮氣壓下脫氣 10 分鐘。然後將小瓶封蓋並在微波爐內在 120°C 攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示完全轉化成去-Boc 產物。使混合物冷卻, 倒入半飽和的 NaHCO_3 水溶液(25 毫升)中並用醋酸乙酯(2×25 毫升)萃取。將萃取液用鹽水(1×25 毫升)清洗, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analogix, 24 克 SiO_2 , 在己烷中的 50%-100% EtOAc 梯度經 10 分鐘, 然後 EtOAc 經 5 分鐘, 然後在 EtOAc 中的 0-10% MeOH 經 20 分鐘)純化後得到 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(1H-吡啶-4-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(121 毫克, 0.244 毫莫耳, 91 %產量)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 472 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.29 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.31 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.49 (s, 2 H), 7.15 - 7.30 (m, 3 H), 7.33 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.99 - 8.10 (m, 2 H), 8.13 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 8.17 - 8.29 (m, 2 H), 13.01 (br. s., 1 H)。

實例 58

3-{1-[(3,5-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

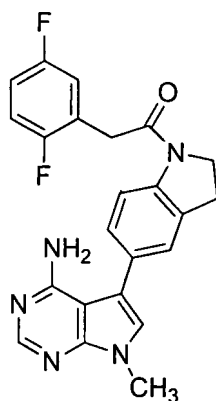


將 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(89 毫克, 0.293 毫莫耳)、(3,5-二氯苯基)醋酸(60 毫克, 0.293 毫莫耳)、HATU (111 毫克, 0.293 毫莫耳)、DIEA (0.204 毫升, 1.171 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜。將粗產物倒入水中並攪拌 30 分鐘。經由過濾收集形成的沈澱物, 用水清洗並在泵抽取下乾燥 30 分鐘。將粗產物吸附在矽膠上並經由快速層析法(在 DCM 中的 0-10% 甲醇)純化, 濃縮並在真空爐中乾燥後得到 3-{1-[(3,5-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(80 毫克)之白色固體。LCMS(ES) $m/z = 453, 455$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 3.29 (t, $J = 9.60$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 4.26 (t, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 7.40 (d, $J = 2.02$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 1.77$ Hz, 2 H), 8.17 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 59

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲

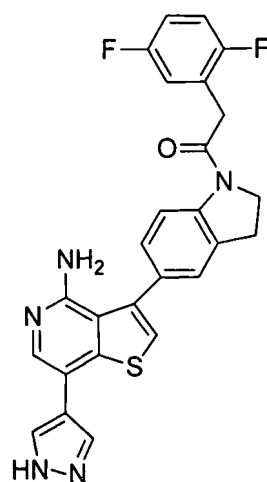
基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (200 毫克，0.663 毫莫耳)、(2,5-二氟苯基)醋酸(120 毫克，0.696 毫莫耳)、HATU (265 毫克，0.696 毫莫耳)於 DMF (5 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.463 毫升，2.65 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將反應倒入水中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺之白色固體。NMR 顯示混合物中有 1 當量的 DMF。LCMS(ES) $m/z = 420 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.27 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 4.29 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 6.05 (br. s., 2 H), 7.21 - 7.27 (m, 5 H), 7.34 (s, 1 H), 8.09 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 60

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1H-吡唑-4-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺

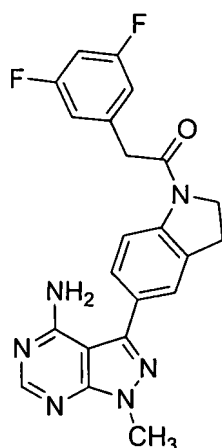


在 25 毫升微波反應器壓力試管內加入 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(129 毫克, 0.236 毫莫耳)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(69.3 毫克, 0.236 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈣(II)二氯甲烷複合物 9.62 毫克, 0.012 毫莫耳)及飽和的碳酸鈉水溶液(0.707 毫升, 0.707 毫莫耳), 隨後加入二噁烷(5 毫升)。將反應在微波反應器內在 120°C 加熱 40 分鐘。使反應冷卻至室溫, 將混合物轉移至 100 毫升 Erlenmeyer 燒瓶內, 用 EtOAc 清洗, 水層及油狀固體留在試管內, 將總計 100 毫升 EtOAc 加入混合物中。將 EtOAc 溶液蒸乾, 並用 CH₂Cl₂/MeOH (8 毫升/2 毫升)再度溶解。將其經由快速層析管柱 25-100% EtOAc/己烷, 然後 0-10% MeOH/EtOAc, Si SF15-24 克純化後得到棕色固體。將棕色固體經由在 CH₃CN 結晶而進一步純化後得到標題化合物 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1H-吡啶-4-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺(40 毫克)之棕色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 3.24 - 3.29 (m, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.32 (t,

$J=8.46$ Hz, 2 H), 5.40 (s, 2 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.12 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 13.09 (s, 1 H)。

實例 61

3-{1-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

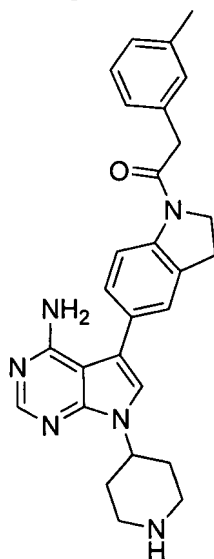


將 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(150 毫克, 0.495 毫莫耳)、(3,5-二氟苯基)醋酸(85 毫克, 0.495 毫莫耳)、HATU (188 毫克, 0.495 毫莫耳)、DIEA (0.346 毫升, 1.982 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌經週末。此時, LCMS 分析顯示完全轉化, 所以將反應混合物倒入水(10 毫升)中, 米黃色沈澱物形成。將沈澱物過濾, 懸浮在 DCM-甲醇中並乾燥填充至矽膠上, 然後經由快速層析法(在 DCM 中的 0-10% 甲醇)純化後得到 3-{1-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(150 毫克, 0.357 毫莫耳, 72.0 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 421$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.27 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 4.18 -

4.32 (m, 2 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 7.11 - 7.20 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 8.12 - 8.22 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。註：沒有觀察到 NH's 的個別波峰。

實例 62

5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 350 毫升的密封試管內，在 5-溴-1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶(13.57 克，41.1 毫莫耳)、雙(頻那醇基)二硼(12.52 克，49.3 毫莫耳)及醋酸鉀(12.10 克，123 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(200 毫升)並將混合物用 N₂ 脫氣 10 分鐘。加入 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物(1.678 克，2.055 毫莫耳)並將反應混合物在 100°C 攪拌 48 小時。LCMS 顯示不再有 SM。使混合物冷卻至室溫。將醋酸乙酯(500 毫升)倒入混合物中，然後將混合物過濾。將過濾液倒入分離漏斗內。將其用鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮，並經由 Analogix 矽膠 Si90，梯度 0-40% EtOAc/己烷純化後得到 1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼

戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(8.35 克)之白色固體。

LC-MS(ES) $m/z = 378.3 [M+H]^+$ 。

在 4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(5 克, 32.6 毫莫耳)於氯仿(100 毫升)中加入 NBS (6.08 克, 34.2 毫莫耳)並將反應混合物在 70°C 攪拌 3 小時。使反應冷卻至室溫, 並將混合物過濾, 將固體用另外的 $CHCl_3$ 清洗後得到 5-溴-4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶之灰色固體。

在 5-溴-4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(214 毫克, 0.921 毫莫耳)、4-羥基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(556 毫克, 2.76 毫莫耳)及三苯基膦(483 毫克, 1.841 毫莫耳)於四氫呋喃(THF) (10 毫升)的溶液中逐滴加入 DEAD (0.291 毫升, 1.841 毫莫耳)。將溶液在室溫攪拌。經 2 小時後將反應濃縮並填充至 25 克 Biotage SNAP 管柱上, 得到 4-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(330 毫克, 86 %產量)之白色固體。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.83 - 4.97 (m, 1H), 4.11 (br. s., 2H), 2.95 (br. s., 2H), 1.84 - 2.05 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

在 5 毫升微波小瓶內的 4-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(313 毫克, 0.753 毫莫耳)中加入氫氧化銨(2 毫升, 51.4 毫莫耳)及 1,4-二噁烷(1 毫升)並在 100 的微波中加熱 20 分鐘。總計 35 分鐘後反應完成。將反應濃縮後得到 4-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(336 毫克)。 1H

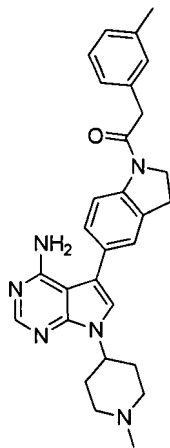
NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.71 (tt, J = 5.40, 10.64 Hz, 1H), 4.08 (br. s., 2H), 2.91 (br. s., 2H), 1.81 - 1.94 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

在溶解在 1,4-二噁烷(4 毫升)的 4-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(200 毫克, 0.505 毫莫耳)及 1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(228 毫克, 0.606 毫莫耳)中加入飽和的 NaHCO_3 水溶液(2 毫升)。然後將混合物用 N_2 氣體以氣泡通過 10 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (58.3 毫克, 0.050 毫莫耳)並再氣泡通過 5 分鐘。然後將反應封蓋並在 100°C 加熱過夜。使混合物冷卻後用水(10 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X20 毫升)萃取。將有機層合併, 用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮後分離琥珀色的油。然後將此油在 25 克用己烷調適的 Biotage SNAP 管柱上用在 DCM 中的 0 至 10% MeOH 梯度洗提 30 分鐘純化後得到 4-(4-胺基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(230 毫克, 80 %產量)之琥珀色油。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (t, J = 7.58 Hz, 2H), 4.71 - 4.83 (m, 1H), 4.20 (t, J = 8.46 Hz, 2H), 4.08 - 4.15 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.20 (t, J = 8.46 Hz, 2H), 2.95 (br. s., 2H), 2.31 (s, 3H), 1.86 - 1.97 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

在 4-(4-胺基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(230 毫克, 0.406 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷及在二噁烷中的 4N HCl (4 毫升, 16.00 毫莫耳)。將混合物在 50°C 攪拌過夜。將反應濃縮。將固體用 1:1 己烷: DCM 超音波處理並經由過濾將固體分離後得到 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(188 毫克, 80 %產量)之白色固體之三鹽酸鹽。LC-MS(ES) $m/z = 467.4 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.77, 8.34$ Hz, 1H), 7.22 - 7.28 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 5.07 - 5.18 (m, 1H), 4.25 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 - 3.67 (m, 2H), 3.25 - 3.31 (m, 3H), 2.41 - 2.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (br. s., 2H)。

實例 63

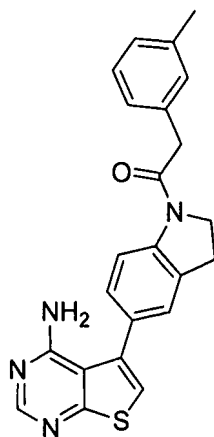
5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(97 毫克, 0.193 毫莫耳)於 DMF (3 毫升)的溶液中依序加入碳酸鉀(188 毫克, 0.578 毫莫耳)及碘化甲烷(0.013 毫升, 0.212 毫莫耳)。經 2 小時後將反應過濾並將過濾液濃縮後充填至 10 克 SNAP 管柱上。用在 DCM 中的 0 至 10% MeOH 梯度洗提後得到 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(40 毫克, 43.2 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) m/z = 481.4 $[M+H]^+$ 。

實例 64

5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺

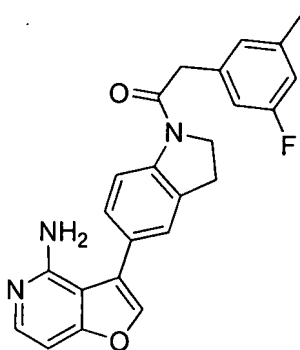


將 5-溴噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺(90 毫克, 0.391 毫莫耳)及 1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(148 毫克, 0.391 毫莫耳)在 1,4-二噁烷(6 毫升)及飽和 NaHCO_3 水溶液(2 毫升)中的混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(15.97

毫克，0.020 毫莫耳)w 並將反應混合物在密封容器內在 100 °C 攪拌過夜。使反應冷卻至室溫並倒入水中。將水性混合物過濾，並將過濾液中的固體經由快速層析法在 SiO₂ 上純化(梯度:100% 己烷至 100% EtOAc)後得到所要的產物(119 毫克)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 401.3$ $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.31 (s, 3 H), 3.22 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 4.23 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 7.04 - 7.16 (m, 3 H), 7.20 - 7.29 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H)。

實例 65

3-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺

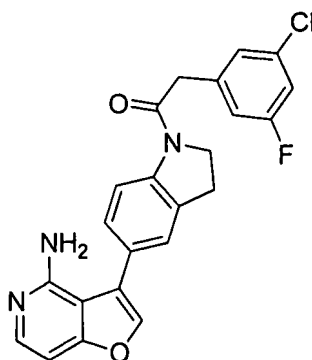


將 3-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺 (150 毫克，0.440 毫莫耳)、3-氟-5-甲基苯基醋酸(78 毫克，0.464 毫莫耳)、HATU (184 毫克，0.484 毫莫耳)及 Hunig's 鹼(0.31 毫升，1.775 毫莫耳)在 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (3 毫升)中的混合物在室溫攪拌 4 天。加入水(10 毫升)，將混合物攪拌約 4 小時，並經由真空過濾將沈澱物收集。固體在真空爐中乾燥過夜後得到 3-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯

基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(164 毫克, 0.388 毫莫耳, 88 %產量)之褐色固體。LC/MS (ES) m/z = 402 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.32 (s, 3 H), 3.24 (t, J = 8.46 Hz, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 4.24 (t, J = 8.59 Hz, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 6.90 - 7.00 (m, 4 H), 7.30 (d, J = 8.34 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 5.81 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 8.34 Hz, 1 H)。

實例 66

3-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

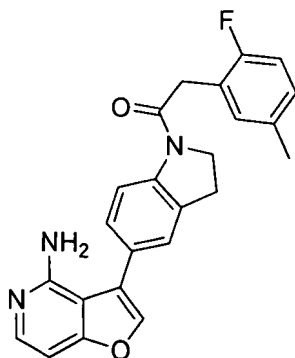


將 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺 (150 毫克, 0.440 毫莫耳)、3-氯-5-氟苯基醋酸(89 毫克, 0.472 毫莫耳)、HATU (184 毫克, 0.484 毫莫耳)及 Hunig's 鹼(0.31 毫升, 1.775 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 毫升)中的混合物在室溫攪拌 4 天。加入水(10 毫升), 將混合物攪拌約 1 小時, 並經由真空過濾將沈澱物收集。固體在真空爐中乾燥過夜後得到 3-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(176 毫克, 0.396 毫莫耳, 90 %產量)之米黃色固體。LC/MS (ES) m/z = 422,

424 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.27 (t, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.26 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 6.93 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.86 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.15 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H).

實例 67

3-{1-[(2-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺

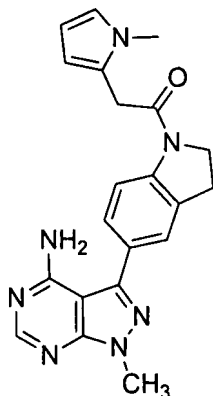


將 3-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺 (150 毫克, 0.440 毫莫耳)、2-氟-5-甲基苯基醋酸 (78 毫克, 0.464 毫莫耳)、HATU (185 毫克, 0.487 毫莫耳) 及 Hunig's 鹼 (0.31 毫升, 1.775 毫莫耳) 在 *N,N*-二甲基甲醯胺 (DMF) (3 毫升) 中的混合物在室溫攪拌 4 天。加入水 (10 毫升), 將混合物攪拌約 1 小時, 並經由真空過濾將沈澱物收集。固體在真空爐中乾燥過夜後得到 3-{1-[(2-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺 (174 毫克, 0.412 毫莫耳, 94 % 產量) 之米黃色固體。LC/MS (ES) $m/z = 402 [M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (s, 3 H), 3.27 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 2 H), 4.29 (t, $J = 8.46$ Hz, 2

H), 5.53 (s, 2 H), 6.93 (d, $J = 6.06$ Hz, 1 H), 7.03 - 7.18 (m, 3 H), 7.30 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.86 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H)。

實例 68

1-甲基-3-{1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-
 吲哚-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

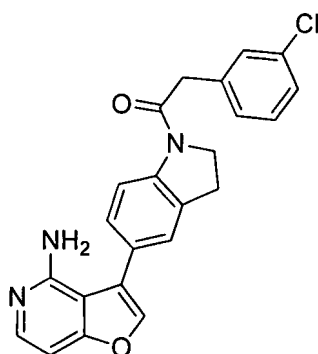


將 3-(2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基)-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(100 毫克, 0.330 毫莫耳)、(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)醋酸(46 毫克, 0.33 毫莫耳)、HATU (126 毫克, 0.330 毫莫耳)及 DIEA (0.231 毫升, 1.321 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示轉化良好, 所以將粗產物倒入水中並攪拌 30 分鐘。將形成的沈澱物經由過濾收集, 用水清洗並在泵下乾燥 30 分鐘。將粗產物吸附在矽膠上並經由快速層析法(在 DCM 中的 0-10% 甲醇)純化後得到 1-甲基-3-{1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(57.9 毫克, 0.149 毫莫耳, 45.2 % 產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 388$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 3.25 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.86 - 3.90 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.21 - 4.32 (m, 2 H), 5.86 - 5.93 (m, 2 H),

6.66 - 6.71 (m, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 8.13 - 8.22 (m, 1 H), 8.23 - 8.27 (m, 1 H)。註：在 NMR 光譜中沒有觀察到 NH's。

實例 69

3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

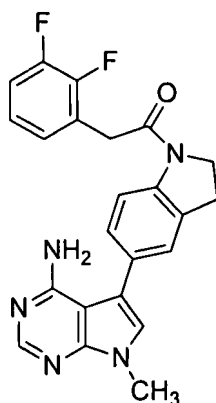


將 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺 (150 毫克, 0.440 毫莫耳)、3-氯苯基醋酸(79 毫克, 0.463 毫莫耳)、HATU (185 毫克, 0.487 毫莫耳)及 Hunig's 鹼(0.31 毫升, 1.775 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 毫升)中的混合物在室溫攪拌 4 天。加入水(10 毫升), 將混合物攪拌約 4 小時, 並經由真空過濾將沈澱物收集。將其經由快速層析法(Analogix, 24 克 SiO₂, 在己烷中的 25%-100% EtOAc 梯度經 30 分鐘, 然後 EtOAc 經 10 分鐘)純化後得到 3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(126 毫克, 0.296 毫莫耳, 67.4 %產量)之灰色固體。LC/MS (ES) m/z = 404, 406 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (t, J = 8.34 Hz, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 4.25 (t, J = 8.46 Hz, 2 H), 5.54 (br. s., 2 H), 6.93 (d, J = 5.81

Hz, 1 H), 7.24 - 7.46 (m, 6 H), 7.86 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.16 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H)。

實例 70

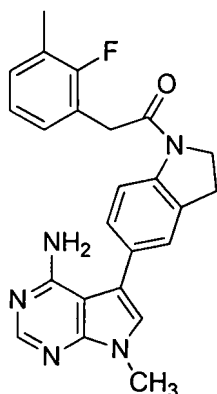
5-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 HCl (70.6 毫克，0.234 毫莫耳)、(2,3-二氟苯基)醋酸(40.3 毫克，0.234 毫莫耳)、HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.163 毫升，0.936 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)，白色固體形成。用 EtOAc (100 毫升)萃取產物。將有機層從水層分離，經由 MgSO_4 乾燥，蒸乾後得到灰色固體。將固體在水(10 毫升)中超音波處理，然後過濾並乾燥後得到灰色固體之標題化合物。其經由 NMR 含有 1 當量的 DMF。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 4.02 (s, 2 H), 4.30 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (s, 2 H), 8.08 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 71

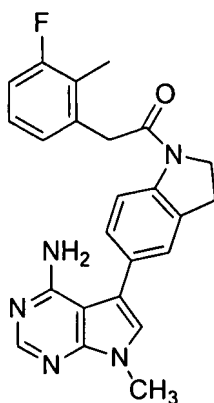
5-{1-[(2-氟-3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 HCl (70.6 毫克，0.234 毫莫耳)、(2-氟-3-甲基苯基)醋酸(39.3 毫克，0.234 毫莫耳)、HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.163 毫升，0.936 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到灰色固體之標題化合物。其經由 NMR 含有 0.7 當量的 DMF。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.25 (s, 3 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 4.27 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 7.07 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.21 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 8.09 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 72

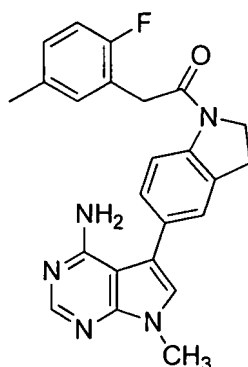
5-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (70.5 毫克，0.234 毫莫耳)、(3-氟-2-甲基苯基)醋酸(39.3 毫克，0.234 毫莫耳)、HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.163 毫升，0.934 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到 5-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(96 毫克)之灰色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.14 (d, *J*=1.52 Hz, 3 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 4.28 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 7.03 - 7.10 (m, 2 H), 7.17 - 7.22 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 8.10 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 73

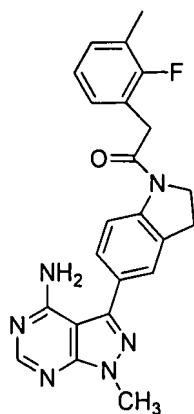
5-{1-[(2-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (71.6 毫克，0.237 毫莫耳)、(2-氟-5-甲基苯基)醋酸(39.9 毫克，0.237 毫莫耳)、HATU (90 毫克，0.237 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.166 毫升，0.949 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到 5-{1-[(2-氟-5-甲基苯基)乙醚基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(85 毫克)之灰色固體。其根據 NMR 含有 0.8 當量的 DMF。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.29 (s, 3 H), 3.25 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 4.27 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 7.09 - 7.16 (m, 3 H), 7.22 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 8.09 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 74

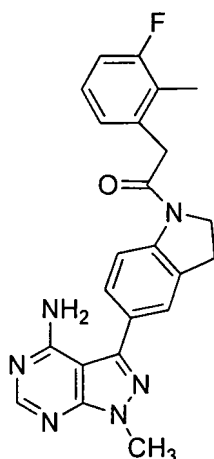
3-{1-[(2-氟-3-甲基苯基)乙醚基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克, 0.206 毫莫耳)、(2-氟-3-甲基苯基)醋酸(34.7 毫克, 0.206 毫莫耳)及 HATU (78 毫克, 0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升, 0.825 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到 3-{1-[(2-氟-3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(71 毫克)之灰色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.25 (d, *J*=1.52 Hz, 3 H), 3.24 - 3.32 (m, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.30 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 75

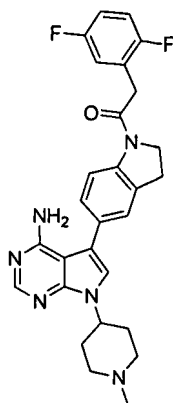
3-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (70 毫克，0.206 毫莫耳)、(3-氟-2-甲基苯基)醋酸(34.7 毫克，0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克，0.206 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.144 毫升，0.825 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到標題化合物(73 毫克)之灰色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.15 (d, *J*=1.52 Hz, 3 H), 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 4.27 - 4.34 (m, 2 H), 7.04 - 7.11 (m, 2 H), 7.19 (d, *J*=6.32 Hz, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 76

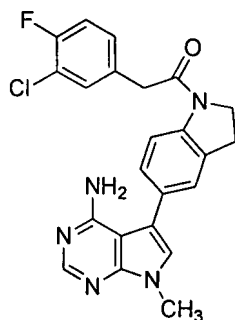
5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(85 毫克, 0.174 毫莫耳)中加入 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)及碳酸鉍(170 毫克, 0.522 毫莫耳)。然後在混合物中加入碘化甲烷(0.014 毫升, 0.226 毫莫耳)並將反應在室溫攪拌過夜。然後使用注射針過濾器將反應過濾並將過濾液用水(20 毫升)稀釋後用 EtOAc (3X15 毫升)萃取。將有機層合併, 用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾, 濃縮並填充至 10 克 Biotage SNAP 管柱上。用在 DCM 中的 0 至 10% MeOH 梯度洗提經 30 分鐘後得到 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(16 毫克, 0.032 毫莫耳, 18.30 %產量)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 503.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 4H), 4.56 (d, $J = 3.54$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.27 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 2.93 (br. s., 2H), 2.27 (s, 3H), 2.04 - 2.18 (m, 4H), 1.85 - 1.93 (m, 2H)。沒有觀察到 NHs。

實例 77

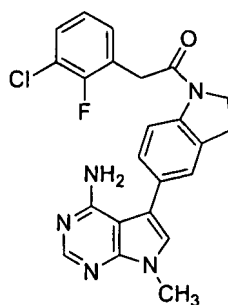
5-{1-[(3-氯-4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 HCl (66 毫克，0.219 毫莫耳)、(3-氯-4-氟苯基)醋酸(41.2 毫克，0.219 毫莫耳)、HATU (83 毫克，0.219 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.153 毫升，0.875 毫莫耳)。將混合物在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成。將固體倒入水(100 毫升)中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到灰色固體之標題化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.22 - 3.28 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 4.24 (t, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.23 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 1 H), 7.53 (dd, *J*=7.33, 2.02 Hz, 1 H), 8.12 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 78

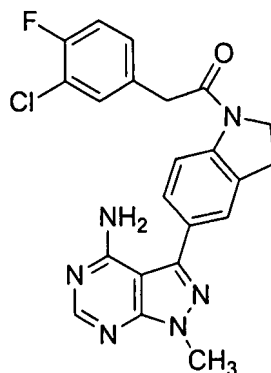
5-{1-[(3-氯-2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (66 毫克，0.219 毫莫耳)、(3-氯-2-氟苯基)醋酸(41.2 毫克，0.219 毫莫耳)、HATU (83 毫克，0.219 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.153 毫升，0.875 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到灰色固體之標題化合物。其根據 NMR 含有 1 當量的 DMF。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.27-3.29 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.01 (s, 2 H), 4.26 - 4.33 (m, 2 H), 7.20 - 7.27 (m, 3 H), 7.33 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 79

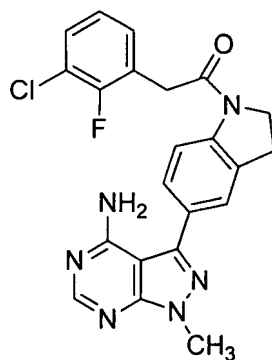
3-{1-[(3-氯-4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (64.6 毫克，0.190 毫莫耳)、(3-氯-4-氟苯基)醋酸(35.9 毫克，0.190 毫莫耳), HATU (72.4 毫克，0.190 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.133 毫升，0.762 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到標題化合物之灰色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 3.94 (s, 5 H), 4.26 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 7.33 (dd, *J*=4.93, 2.15 Hz, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.51 - 7.58 (m, 2 H), 8.18 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 80

3-{1-[(3-氯-2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

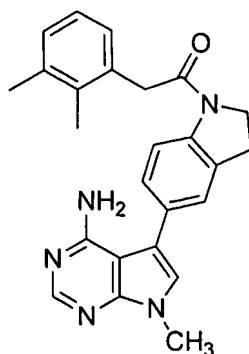


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (65.3 毫克，0.192 毫莫耳)、(3-氯-2-氟苯基)醋酸(36.3 毫克，0.192 毫莫耳), HATU (73.2 毫克，0.192 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.134 毫升，0.770 毫莫耳)。將混合物

攪拌過夜。將反應倒入水中，灰色固體形成。將固體過濾後得到標題化合物之灰色固體。其根據 NMR 含有 0.75 當量的 DMF。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.25 - 3.31 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 4.32 (t, *J*=8.46 Hz, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.33 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.44 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 8.14 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 81

5-{1-[(2,3-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

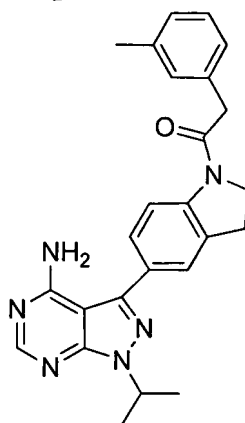


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 HCl (66 毫克，0.219 毫莫耳)、(2,3-二甲基苯基)醋酸(35.9 毫克，0.219 毫莫耳)、HATU (83 毫克，0.219 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.153 毫升，0.875 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到標題化合物(78 毫克)之灰色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm 2.12 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.20 - 3.27 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.89 (s, 2 H), 4.26 (t, *J*=8.46 Hz,

2 H), 7.02 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H), 7.05 - 7.09 (m, 1 H), 7.22 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 8.11 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 82

1-(1-甲基乙基)-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



3-碘-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

在 1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(1000 毫克, 7.40 毫莫耳)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (30 毫升)的溶液中, 在室溫及氮氣壓攪拌下加入 NIS (1998 毫克, 8.88 毫莫耳)。將反應混合物在 80 °C 攪拌 5 小時。使反應冷卻至室溫。將混合物濃縮, 並加入 NH_4OH 溶液(20 毫升)及 EtOH (20 毫升)。將沈澱的白色固體過濾並乾燥後得到 1.24 克 3-碘-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺。LC/MS (ES) $m/z = 261.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3-碘-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

在 3-碘-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(200 毫克, 0.766 毫莫耳)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (5 毫升)中依序加入碳酸鉀(300 毫克, 0.919 毫莫耳)及 2-碘丙烷(0.080 毫升, 0.805

毫莫耳)並將反應混合物在密封容器內在 80°C 攪拌經週末(3 天)。使反應冷卻至室溫。將混合物倒入水及 EtOAc 中。將有機層分離，用鹽水清洗，乾燥(MgSO₄)，過濾並濃縮後得到 3-碘-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(160 毫克)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 3.4.0$ [M+H]⁺。

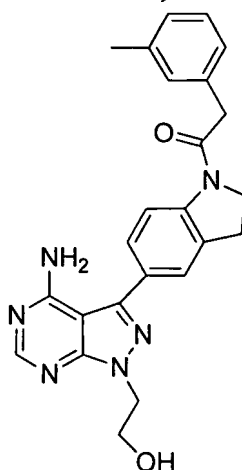
1-(1-甲基乙基)-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

在 25 毫升壓力試管內加入 3-碘-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(70.9 毫克，0.234 毫莫耳)、1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶(88 毫克，0.234 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(9.55 毫克，0.012 毫莫耳)及碳酸氫鈉(39.3 毫克，0.468 毫莫耳)，隨後加入二噁烷(8 毫升)及水(2 毫升)。將反應在微波反應器內在 120°C 加熱 40 分鐘。使反應冷卻至室溫，將混合物轉移至 100 毫升 Erlenmeyer 燒瓶內，經由 EtOAc 清洗，水層及黑色油膩固體留在試管內，將總計 100 毫升 EtOAc 添加至混合物中。將 EtOAc 溶液蒸乾，並用 CH₂Cl₂/MeOH (8 毫升/2 毫升)再度溶解。將其經由快速管柱 25-100% EtOAc 己烷，然後 0-10% MeOH/EtOAc，Si SF15-24 克純化後得到棕色固體。將棕色固體經由在 CH₃CN 再結晶而進一步純化後得到棕色固體之標題化合物。LC/MS (ES) $m/z = 427.4$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H), 2.31 (s, 3 H), 3.22 - 3.27 (m, 2 H), 3.85 (s, 2

H), 4.23 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 7.07 - 7.14 (m, 3 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.44 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.20 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H)。

實例 83

2-(4-胺基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)乙醇



2-(4-胺基-3-碘-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)乙醇

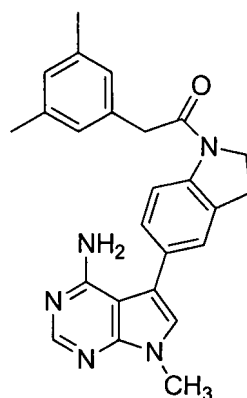
在 3-碘-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(200 毫克, 0.766 毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (5 毫升)中依序加入碳酸鉀(300 毫克, 0.919 毫莫耳)及 2-溴乙醇(0.057 毫升, 0.805 毫莫耳)並將反應混合物在密封容器內在 80°C 攪拌經週末(3 天)。使反應冷卻至室溫。將混合物濃縮並用水(~10 毫升)處理。將所得的水性混合物用超音波處理, 然後過濾。將過濾器中的固體用水(2 X 10 毫升)清洗, 乾燥後得到 2-(4-胺基-3-碘-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)乙醇(128 毫克)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 306.0$ $[M+H]^+$ 。

2-(4-胺基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-1-基)乙醇

在 25 毫升壓力試管內加入 2-(4-胺基-3-碘-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙醇(63.8 毫克, 0.209 毫莫耳)、1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶(79 毫克, 0.209 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物(8.54 毫克, 0.011 毫莫耳)及碳酸氫鈉(35.1 毫克, 0.418 毫莫耳), 隨後加入二噁烷(8 毫升)及水(2 毫升)。將反應在微波爐內在 120 加熱 40 分鐘。使反應冷卻至室溫, 將混合物轉移至 100 毫升燒瓶內, 經由 EtOAc 清洗, 水層及黑色油膩固體留在試管內(總計 100 毫升 EtOAc 添加至混合物中)。將 EtOAc 溶液濃縮至乾, 並用 CH₂Cl₂/MeOH (8 毫升/2 毫升)再度溶解。將其經由快速管柱 25-100% EtOAc/己烷, 然後 0-10% MeOH/EtOAc, Si SF15-24 克純化後得到棕色固體。將棕色固體經由在 CH₃CN 再結晶而進一步純化後得到棕色固體之標題化合物。LC/MS (ES) *m/z* = 429.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 3.24 (s, 2 H), 3.80 - 3.88 (m, 4 H), 4.19 - 4.27 (m, 2 H), 4.37 (t, *J*=5.81 Hz, 2 H), 4.89 (t, *J*=5.68 Hz, 1 H), 7.07 - 7.14 (m, 3 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.45 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.21 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H)。

實例 84

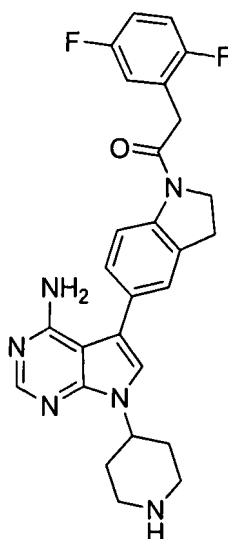
5-{1-[(3,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (66 毫克，0.129 毫莫耳)、(3,5-二甲基苯基)醋酸(35.9 毫克，0.219 毫莫耳)、HATU (83 毫克，0.219 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.153 毫升，0.875 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中，白色固體形成。將固體過濾並乾燥後得到灰色固體之標題化合物。LC/MS (ES) $m/z = 412.4 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.26 (s, 6 H), 3.20 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.77 (s, 2 H), 4.19 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 6.87 - 6.94 (m, 3 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 8.14 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 85

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



4-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 5-溴-4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(214 毫克, 0.921 毫莫耳)、4-羥基-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(556 毫克, 2.76 毫莫耳)及三苯基磷(483 毫克, 1.841 毫莫耳)於四氫呋喃(THF) (10 毫升)的溶液中逐滴加入 DEAD (0.291 毫升, 1.841 毫莫耳)。將溶液在室溫攪拌。經 2 小時後將反應濃縮並經由矽膠層析法純化後得到 4-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(330 毫克, 86%產量)之白色固體。

4-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 5 毫升微波小瓶內的 4-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(313 毫克, 0.753 毫莫耳)中加入氫氧化銨(2 毫升, 51.4 毫莫耳)及 1,4-二噁烷(1 毫升)並在微波爐內在 120°C 加熱 20 分鐘。總計 35 分鐘後反應完成。將反應濃縮後得到 4-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並

[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(336 毫克)，其不再純化而使用。

4-(4-胺基-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

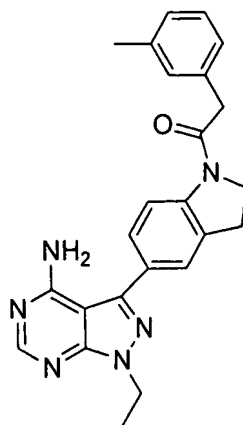
將 4-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(138 毫克, 0.348 毫莫耳)及 1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(167 毫克, 0.418 毫莫耳)溶解在 1,4-二噁烷(5.毫升)中並加入飽和的 NaHCO_3 水溶液(2 毫升)。然後將混合物用 N_2 氣體以氣泡通過 10 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (40.2 毫克, 0.035 毫莫耳)，然後將混合物再以氣泡通過 5 分鐘。將反應封蓋並在 100°C 加熱 4 小時。使混合物冷卻，用水(10 毫升)稀釋後用 EtOAc (3X20 毫升)萃取。將有機層合併，用鹽水清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮後得到琥珀色油。然後將此油在 25 克用己烷調適的 Biotage SNAP 管柱上用在 DCM 中的 0 至 10% MeOH 梯度洗提經 30 分鐘純化後得到 4-(4-胺基-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(160 毫克, 0.272 毫莫耳, 78 %產量)之琥珀色油。LC/MS (ES) $m/z = 589.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 4-(4-胺基-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(180 毫克, 0.306 毫莫耳)中加入在二噁烷中的 4N HCl(4 毫升, 16.00 毫莫耳)。將反應在室溫攪拌過夜。將反應濃縮後用乙醚稀釋並過濾後分離出 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(140 毫克, 0.249 毫莫耳, 82 %產量)之淡黃色油的二鹽酸鹽。LC/MS (ES) $m/z = 489.0$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 1H), 7.04 - 7.20 (m, 3H), 5.08 - 5.18 (m, 1H), 4.36 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 13.89$ Hz, 2H), 3.36 - 3.40 (m, 2H), 2.41 - 2.53 (m, 2H), 2.37 (d, 2H)。

實例 86

1-乙基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺



1-乙基-3-碘-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

在 3-碘-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(200 毫克, 0.766 毫莫耳)於 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF) (5 毫升)中依序加入碳酸鈉(300 毫克, 0.919 毫莫耳)及碘化乙烷(0.065 毫升, 0.805 毫莫耳)並將反應混合物在密封容器內在 80°C 攪拌經週末(3 天)。使反應冷卻至室溫。將反應倒入水及 EtOAc 中。將有機層分離, 用鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。在 SiO₂ 上快速層析(梯度: 100% CH₂Cl₂ 至 90:10:1 CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH)後得到 1-乙基-3-碘-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(115 毫克)之白色固體。

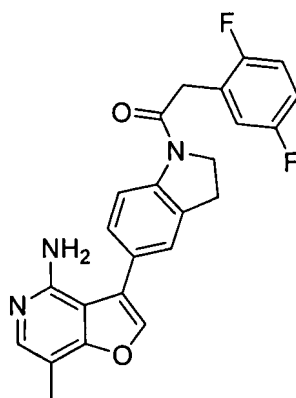
1-乙基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

在 25 毫升微波壓力試管內加入 1-乙基-3-碘-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(105 毫克, 0.363 毫莫耳)、1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶(137 毫克, 0.363 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(14.83 毫克, 0.018 毫莫耳)及碳酸氫鈉(61.0 毫克, 0.726 毫莫耳), 隨後加入二噁烷(4 毫升)及水(1 毫升)。將反應密封並在微波反應器內在 120 °C 加熱 40 分鐘。使反應冷卻至室溫, 將混合物轉移至 100 毫升燒瓶內, 用 EtOAc 清洗, 水層及黑色油膩固體留在試管內(總計 50 毫升 EtOAc 加入混合物內)。將 EtOAc 溶液蒸乾, 並用 CH₂Cl₂/MeOH (4 毫升/1 毫升)再度溶解。將其經由快速管柱 25-100% EtOAc/己烷, 然後 0-10% MeOH/EtOAc (Analogix Si SF15-24 克管柱)純化後得到棕

色固體。將棕色固體經由從 CH_3CN 再結晶而進一步純化後得到標題化合物之棕色固體。LC/MS (ES) $m/z = 413.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.41 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 4.23 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 4.32 - 4.40 (m, 2 H), 7.07 - 7.14 (m, 3 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.44 - 7.46 (m, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.21 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H)。

實例 87

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺



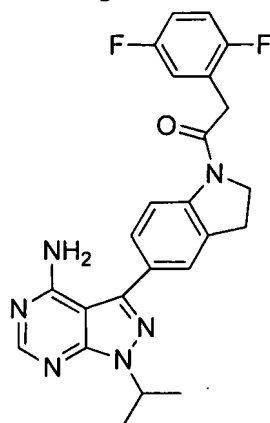
將 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺(253 毫克, 0.476 毫莫耳)、三甲基環三硼氧烷(0.07 毫升, 0.502 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(19 毫克, 0.023 毫莫耳)及 K_2CO_3 (197 毫克, 1.425 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(2.5 毫升)及水(0.5 毫升)之混合物用氮氣脫氣 10 分鐘。然後將小瓶封蓋並將混合物在 100°C 攪拌 15 小時。LCMS 顯示起始物質(20%)、所要的產物(36%)及去碘或副產物(40%)之混合物。將混合物過濾, 用 EtOAc (約 35 毫升)清洗。將過濾液用水(1×25

毫升)及鹽水(1×25 毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並在真空濃縮。回收率相當低(<200 毫克)，所以將水層合併並用二氯甲烷(3×25 毫升)萃取，將萃取液乾燥(Na_2SO_4)，過濾，與從先前處理的 EtOAc 層合併，並在真空濃縮(總重量 >200 毫克)。將殘留物經由逆相 HPLC 純化(Gilson, C18, 在水中的 25%至 45% CH_3CN 含 0.1% TFA，8 分鐘梯度)。將產物部份濃縮，溶解在 MeOH 中，並通過 PL-HCO3 管柱。將過濾液在真空濃縮，用乙醚研製，並在真空乾燥過夜。NMR 顯示化合物仍然是 TFA 鹽，並顯示有雜質。將固體溶解在 DCM (5 毫升)中並倒入飽和的 NaHCO_3 水溶液(5 毫升)中。將有機層收集並將水層用二氯甲烷(2×5 毫升)萃取。將有機層合併，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analoxix，12 克 SiO_2 ，在己烷中的 50%-100% EtOAc 梯度經 7.5 分鐘，EtOAc 經 2.5 分鐘，然後在 EtOAc 中的 0-5% MeOH 梯度經 10 分鐘)純化後得到 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(29 毫克，0.066 毫莫耳，13.79 % 產量)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.30 (s, 3 H), 3.28 (t, $J = 8.21$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.30 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.31 (s, 2 H), 7.14 - 7.34 (m, 4 H), 7.41 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H)。

實例 88

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-(1-

甲基乙基)-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺

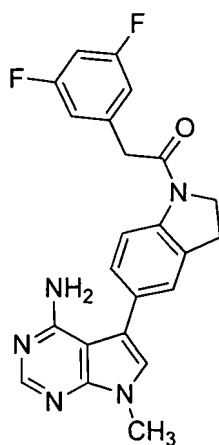


在 25 毫升壓力試管內加入 3-碘-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺(70.9 毫克, 0.234 毫莫耳)、1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶(93 毫克, 0.234 毫莫耳)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵-二氯化鈹(II)二氯甲烷複合物(9.55 毫克, 0.012 毫莫耳)及碳酸氫鈉(39.3 毫克, 0.468 毫莫耳), 隨後加入二噁烷(4 毫升)及水(1 毫升)。將反應在微波反應器內在 120°C 加熱 40 分鐘。LCMS 顯示不完全轉化。將反應在微波反應器內在 120°C 再加熱 1 小時。使反應冷卻至室溫, 將混合物轉移至 100 毫升 Erlenmeyer 燒瓶內, 用 EtOAc 清洗, 水層及黑色油膩固體留在試管內(總計 100 毫升 EtOAc 加入混合物內)。將 EtOAc 溶液蒸乾, 並用 CH₂Cl₂/MeOH (8 毫升/2 毫升)再度溶解。將其經由快速管柱 25-100% EtOAc/己烷, 然後 0-10% MeOH/EtOAc (Analogix Si SF15-24 克管柱)純化後得到棕色固體。將棕色固體經由從 CH₃CN 再結晶而進一步純化後得到標題化合物之棕色固體。LC/MS (ES) $m/z = 449.4 [M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm

1.49 (d, $J=6.82$ Hz, 6 H), 3.27 - 3.33 (m, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.31 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 5.06 (t, $J=6.82$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.21 (m, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.44 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 8.15 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H)。

實例 89

5-{1-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

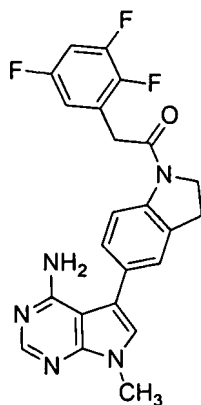


將 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 2HCl (150 毫克, 0.443 毫莫耳)、(3,5-二氟苯基)醋酸(76 毫克, 0.443 毫莫耳)、HATU (169 毫克, 0.443 毫莫耳)、DIEA (0.310 毫升, 1.774 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示部份轉化, 含有起始物質、所要的產物及雙-醯基化的物質之混合物, 所以將反應混合物倒入水(10 毫升)中且沈澱物形成。將沈澱物經由過濾收集, 並將殘留物用水(10 毫升)清洗並在真空乾燥 1 小時。將米黃色固體吸附在矽膠上並經由快速層析法(在 DCM 中的 0-10% 甲醇, 12-克管柱)純化後得到乳黃色固體其顯示存在雙-醯基化的物質。將產物吸附在矽膠上並經由快速層析法

(100%EtOAc-在 EtOAc 中的 10% MeOH，然後在 DCM 中的 10% MeOH，24-克管柱)純化後得到 5-{1-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(92 毫克，49.5 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 420 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 4.24 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 6.04 (br. s., 2 H), 7.06 (d, $J = 6.57$ Hz, 2 H), 7.14 (t, $J = 9.60$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 8.07 - 8.21 (m, 2 H)。

實例 90

7-甲基-5-{1-[(2,3,5-三氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

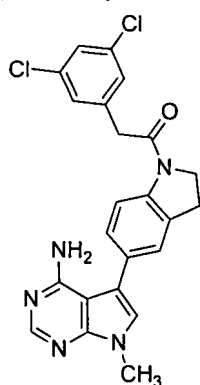


將 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (150 毫克，0.443 毫莫耳)、(2,3,5-三氟苯基)醋酸、HATU (169 毫克，0.443 毫莫耳)、DIEA (0.310 毫升，1.774 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜。LCMS (62-A1-ON) 顯示部份轉化，含有起始物質、所要的產物及雙-醯基化的物質之混合物，所以將反應混合物倒入水(10 毫升)中且沈澱物形成。將沈澱物經由過濾收集，並將殘留物用水(10 毫

升)清洗並在真空乾燥 1 小時。將米黃色固體吸附在矽膠上並經由快速層析法(在 DCM 中的 0-10% 甲醇, 12-克管柱)純化後得到乳黃色固體其顯示存在雙-醯基化的物質。將產物吸附在矽膠上並經由快速層析法(100%EtOAc-在 EtOAc 中的 10% MeOH, 然後在 DCM 中的 10% MeOH, 12-克管柱)純化後得到 7-甲基-5-{1-[(2,3,5-三氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(102 毫克, 52.6 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 438$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 3.28 (t, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 4.29 (t, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.08 (br. s., 2 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 1 H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 91

5-{1-[(3,5-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

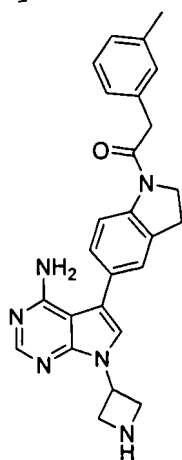


將 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (250 毫克, 0.739 毫莫耳)、5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(250 毫克,

0.739 毫莫耳)、HATU (281 毫克, 0.739 毫莫耳)、DIEA (0.516 毫升, 2.96 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示良好的轉化, 所以將反應混合物倒入水(10 毫升)中且沈澱物形成。將沈澱物過濾並用水(10 毫升)清洗並在真空乾燥 1 小時。將殘留的淡綠色固體吸附在矽膠上並經由快速層析法(100%EtOAc 至在 EtOAc 中的 10% MeOH, 12-克管柱)純化後得到 5-{1-[(3,5-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(285 毫克, 85 % 產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 452, 454 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 3.25 (t, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 4.24 (t, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.25 - 5.87 (br. s, 2 H), 7.28 - 7.20 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 92

7-(3-吡啶基)-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



3-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶羧酸

1,1-二甲基乙酯

在 5-溴-4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(400 毫克, 1.721 毫莫耳)、3-羥基-1-吡啶丁酸 1,1-二甲基乙酯(894 毫克, 5.16 毫莫耳)及三苯基膦(903 毫克, 3.44 毫莫耳)於四氫呋喃(THF) (10 毫升)中逐滴加入 DEAD (545 微升, 3.44 毫莫耳)。將溶液在室溫攪拌。經 1 小時後, 反應觀察到 10%產物並將反應在 60°C 加熱。經 1 小時後觀察到 80% 所要的產物。另外加入 100 毫克的 5-溴-4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶並持續加熱。將反應濃縮後填充至 25 克 SNAP 管柱上, 用在己烷中的 0 至 35% EtOAc 梯度經 30 分鐘後得到 3-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶丁酸 1,1-二甲基乙酯(624 毫克, 94 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) m/z = 386.9, 389.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 5.53 - 5.62 (m, 1H), 4.33 (d, J = 8.34 Hz, 4H), 1.43 (s, 9H)。

3-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶丁酸 1,1-二甲基乙酯

在 20 毫升微波小瓶內的 3-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶丁酸 1,1-二甲基乙酯(690 毫克, 1.780 毫莫耳)中加入氫氧化銨(69.3 微升, 1.780 毫莫耳)。將小瓶封蓋後在微波反應器內在 100°C 加熱共 2 小時。每隔 0.5 小時檢查反應。只觀察到 15% 所要的產物。將反應過濾。將固體及 NH_4OH (4 毫升)加入 20 毫升微波小瓶內並在 90°C 的油浴中加熱 24 小時。反應觀察到 80%產物。另外加入 1

毫升的 NH_4OH 並持續加熱過夜。將反應過濾並清洗後得到 3-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(538 毫克)在 78%純度。LC-MS(ES) m/z = 368.2, 370.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3-(4-胺基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 3-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(200 毫克, 0.543 毫莫耳)及 1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(246 毫克, 0.652 毫莫耳)溶解在 1,4-二噁烷(4 毫升)中, 加入飽和的 NaHCO_3 (2 毫升)。然後將混合物以氣泡通入 N_2 氣體 10 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (62.8 毫克, 0.054 毫莫耳)然後再氣泡通入 5 分鐘。將反應封蓋並再 100°C 加熱過夜。使混合物冷卻後用水(10 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X20 毫升)萃取。將有機層合併, 用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮後得到琥珀色油。將此油在 25 克用己烷調適的 Biotage SNAP 管柱上用在 DCM 中的 0 至 10% MeOH 梯度純化 30 分鐘後分離 3-(4-胺基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(197 毫克, 0.366 毫莫耳, 67.3 %產量)之琥珀色固體。LC-MS(ES) m/z = 539.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 - 8.18 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.34 Hz, 1H),

7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.06 - 7.15 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 5.46 - 5.56 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 8.08$ Hz, 4H), 4.21 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.22 (t, $J = 8.21$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。

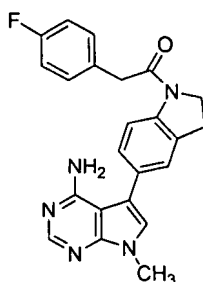
7-(3-吡啶基)-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 3-(4-胺基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(198 毫克, 0.368 毫莫耳)中加入在二噁烷中的 4N HCl (4 毫升, 16.00 毫莫耳)。起始物質從溶液油層分離且即使在 50°C 加熱過夜也沒有進行轉化。將反應濃縮並加入 DCM (4 毫升)及 TFA (2 毫升)。SM 溶解至溶液中且經 1 小時後反應完成。將反應濃縮後用 EtOAc (20 毫升)稀釋並用飽和的 Na_2CO_3 清洗。沈澱物從溶液產生並將混合物用在 DCM 中的 20%異丙醇混合物(3X50 毫升)萃取。將有機層合併並經由 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮後得到黃色油。將油溶解在 1 毫升 DMF 中並填充至 10 克 Biotage 管柱上, 用 0 至 100% DCM 在 95:5:1 混合物之 DCM:MeOH:1NH₄OH 經 15 分鐘, 然後 100% 95:5:1 混合物之 DCM:MeOH:1NH₄OH 經 15 分鐘, 分離 7-(3-吡啶基)-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (103 毫克, 0.235 毫莫耳, 63.9 %產量)之透明油。LC-MS(ES) $m/z = 439.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.36 (s, 1H),

7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 7.06 - 7.14 (m, 3H), 6.09 (br. s., 2H), 5.50 (t, $J = 7.45$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 8.34$ Hz, 2H), 3.91 - 3.96 (m, 2H), 3.78 - 3.85 (m, 4H), 3.18 - 3.25 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

實例 93

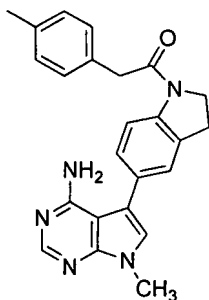
5-{1-[(4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 HCl (70 毫克，0.232 毫莫耳)、(4-氟苯基)醋酸(37.5 毫克，0.244 毫莫耳)及 HATU (93 毫克，0.244 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.162 毫升，0.928 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中且灰色固體形成。將固體過濾，用水(10 毫升)清洗並乾燥後得到標題化合物之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 402.3$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.23 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.88 (s, 2 H), 4.23 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 2 H), 7.21 - 7.26 (m, 2 H), 7.30 - 7.37 (m, 3 H), 8.13 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 94

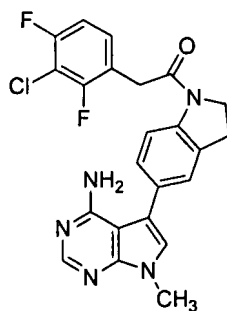
7-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 HCl (70 毫克，0.232 毫莫耳)、(4-甲基苯基)醋酸(36.6 毫克，0.244 毫莫耳)及 HATU (93 毫克，0.244 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.162 毫升，0.928 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中且灰色固體形成。將固體過濾，用水(10 毫升)清洗並乾燥後得到標題化合物之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 598.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.30 (s, 3 H), 3.20 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 4.15 - 4.23 (m, 2 H), 7.15 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J=8.08$ Hz, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 8.14 (s, 2 H)。

實例 95

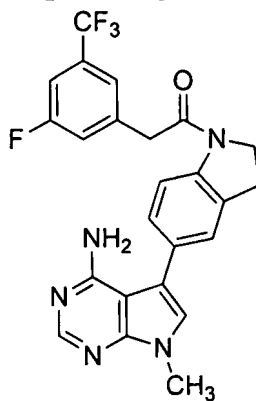
5-{1-[(3-氯-2,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (70 毫克，0.232 毫莫耳)、(3-氯-2,4-二氟苯基)醋酸(47.9 毫克，0.232 毫莫耳)及 HATU (93 毫克，0.244 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.162 毫升，0.928 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中且灰色固體形成。將固體過濾，用水(10 毫升)清洗並乾燥後得到標題化合物之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 454.3$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.22 - 3.29 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.01 (s, 2 H), 4.26 - 4.33 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 2 H), 7.40 (dd, $J=8.34, 6.32$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 96

5-(1-{{3-氟-5-(三氟甲基)苯基}乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

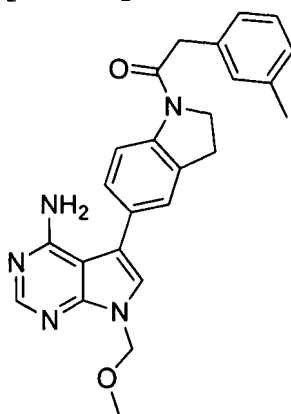


在 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (1.80 克, 5.32 毫莫耳, 1 當量) 及 HATU (2.23 克, 5.85 毫莫耳, 1.1 當量) 於 18 毫升 DMF 的懸浮液中一次整份加入 DIEA (2.97 毫升, 17.03 毫莫耳, 3.2 當量)。混合物變成淡棕色透明溶液, 並在冰浴中冷卻。在此攪拌溶液中逐份加入 [3-氟-5-(三氟甲基) 苯基] 醋酸固體 (1.18, 5.32 毫莫耳, 1 當量) 經 1 小時。完成酸添加後, 將冷卻浴移開。經 30 分鐘後, 混合物變成乳白色質地。再經 1.5 小時後, 將混合物倒入 200 毫升冰水中得到懸浮液, 將其過濾。將濾餅用水及乙醚清洗, 然後在室溫在低真空吸塵系統下乾燥 18 小時。將此物質溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中, 吸附在 3 支 乾燥充填的矽膠管柱(約等分)。在 Analogix SF40-80 克矽膠管柱上用在 CHCl_3 中的 1% A 至 60% A (A 是 3200/800/80 CHCl_3 /MeOH/ NH_4OH 之混合物) 梯度洗提後完成純化。所要的產物從 23-28 % A 洗提出來。將收集的部份合併並在真空濃縮後得到產物之白色殘留物。將前面操作的不純部份(21-22% A) 合併並將殘留物(LCMS 顯示存在非極性的雜質) 溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 Analogix SF25-60 克矽膠管柱上用在 EtOAc 中的 1% A 至 75% A (A 是在 EtOAc 中的 20% MeOH 之混合物) 梯度洗提後完成純化。所要的產物從 59-75% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮後得到另外的產物, 將其與上述純的樣品合併並溶解在 70 毫升在 DCM 中的 10% MeOH 中, 隨後過濾。將過濾液在真空濃縮。將

殘留物溶解在 40 毫升在 DCM 中的 10% MeOH 中。將混合物在真空濃縮至 10 毫升。將懸浮液用 20 毫升 MTBE 稀釋，然後在真空濃縮至一半體積。將混合物再度用 20 毫升 MTBE 稀釋。將所得的懸浮液過濾。將濾餅用 MTBE (3x15 毫升)清洗。然後將固體在 65 °C 的真空乾燥 48 小時後得到 5-(1-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(2.026 克)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 470 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.26 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 4.07 (s, 2 H), 4.27 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 5.91 - 6.26 (br s, 1.4 H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.51 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 8.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 97

7-[(甲氧基)甲基]-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



5-溴-7-[(甲氧基)甲基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

將 5-溴-4-氯-7-[(甲氧基)甲基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶 (200 毫克, 0.723 毫莫耳)轉移至 5 毫升微波小瓶內，然後

加入氫氧化鉀(1.5 毫升, 38.5 毫莫耳)。將混合物在微波反應器內在 100°C 加熱 30 分鐘。經由過濾將固體分離並乾燥後得到 5-溴-7-[(甲氧基)甲基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(132 毫克, 71.0 %產量)之白色固體。LC-MS (ES) m/z = 257.0, 259.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.81 (br. s., 2H), 5.43 (s, 2H), 3.21 (s, 3H)。

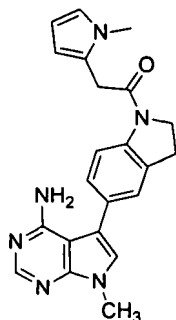
7-[(甲氧基)甲基]-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在溶解於 1,4-二噁烷(2 毫升)的 5-溴-7-[(甲氧基)甲基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(65 毫克, 0.253 毫莫耳)及 1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(114 毫克, 0.303 毫莫耳)中加入飽和的 $NaHCO_3$ (1 毫升)。將混合物氣泡通入 N_2 氣體 10 分鐘後加入 $Pd(Ph_3P)_4$ (29.2 毫克, 0.025 毫莫耳), 然後再氣泡通入 5 分鐘。然後將反應封蓋並在 100°C 加熱過夜。使混合物冷卻後用水(10 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X20 毫升)萃取。將有機層合併, 用鹽水清洗, 經由 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並濃縮後得到琥珀色油。然後將此油充填在 10 克用己烷調適的 Biotage SNAP 管柱上用在 DCM 中的 0 至 10% MeOH 梯度經 30 分鐘後分離 7-[(甲氧基)甲基]-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(36 毫克)之白色固體。LC-MS (ES) m/z = 428.4 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (dd, J =

7.33, 14.65 Hz, 2H), 7.06 - 7.15 (m, 3H), 6.15 (br. s., 2H), 5.50 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.19 - 3.25 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

實例 98

7-甲基-5-{1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-
吲哚-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

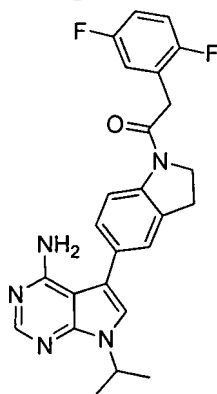


將 5-(2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 2HCl (250 毫克, 0.739 毫莫耳)、5-(2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺•2HCl (250 毫克, 0.739 毫莫耳)、HATU (281 毫克, 0.739 毫莫耳)、DIEA (0.516 毫升, 2.96 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入 20 毫升水中並攪拌 30 分鐘。將灰色沈澱物過濾, 用水(10 毫升)清洗並在真空乾燥 1 小時。將殘留物吸附在矽膠上並經由快速層析法(在 DCM 中的 0-10% MeOH, 24-克管柱)純化後得到 7-甲基-5-{1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(128 毫克, 44.8 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 387 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.23 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.86 (s, 2 H), 4.25 (t, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 5.84 - 5.94 (m, 2 H), 5.94 - 6.32 (m,

2 H), 6.68 (t, $J = 2.15$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.29 (m, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 8.08 - 8.20 (m, 2 H)。另一份產物是從過濾液放置過夜後從觀察到的結晶所得。將液體過濾並將殘留物用水清洗並在真空乾燥得到第二份產物之 7-甲基-5-{1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(65 毫克, 22.76 %產量) 之米黃色固體。

實例 99

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1-甲基乙基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

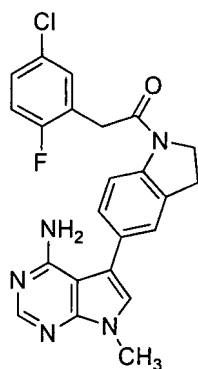


在 5 毫升可密封的小瓶內，在 5-溴-7-(1-甲基乙基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(100 毫克, 0.392 毫莫耳)及 1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吲哚(188 毫克, 0.470 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。將混合物氣泡通入 N_2 氣體 10 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (45.3 毫克, 0.039 毫莫耳)，然後再氣泡通入 5 分鐘。然後將其封蓋並在 100°C 加熱過夜。用 LCMS 檢查反應且有 10% 的溴化物起始物質殘留。加入 50 毫克硼酸酯，並將反應封蓋且在 100°C 加熱 5 小時。將反應用水(5 毫升)稀釋後用 EtOAc (3X10 毫升)

萃取。將有機層合併，用鹽水清洗並經由 MgSO_4 乾燥。過濾並濃縮。將殘留的油用 DMSO (3 毫升) 稀釋後在 HPLC 純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 28%ACN/ H_2O , 0.1% TFA 至 53%ACN/ H_2O , 0.1% TFA) 在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在殘留的水中加入飽和的 NaHCO_3 然後將混合物用 EtOAc (3x15 毫升) 萃取。將有機層合併並用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。將產物轉移至含嘔 MeCN 的 40 毫升小瓶內，然後加入水並冷凍乾燥後分離 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(1-甲基乙基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(76 毫克，43.3 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 448.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 - 7.30 (m, 4H), 6.08 (br. s., 2H), 4.97 (quin, $J = 6.76$ Hz, 1H), 4.29 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.27 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 1.46 (d, $J = 6.82$ Hz, 6H)。

實例 100

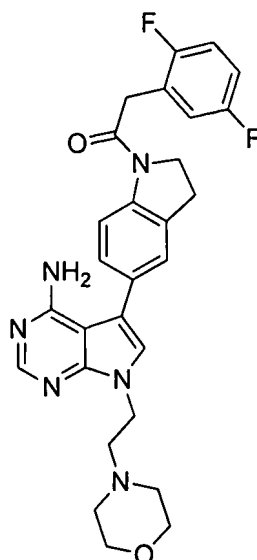
5-{1-[(5-氯-2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (70 毫克，0.232 毫莫耳)、(5-氯-2-氟苯基)醋酸(44.2 毫克，0.234 毫莫耳)及 HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.162 毫升，0.928 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中且灰色固體形成。將固體過濾，用水(10 毫升)清洗並乾燥後得到標題化合物之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 436.4 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.96 (s, 2 H), 4.25 - 4.32 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.47 (dd, $J=6.32, 2.78$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 101

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



5-溴-4-氯-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶

在 5-溴-4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(200 毫克, 0.860 毫莫耳)、2-(4-嗎福啉基)乙醇(0.316 毫升, 2.58 毫莫耳)及三苯基磷(451 毫克, 1.721 毫莫耳)中加入四氫 furan (THF) (5 毫升)。在反應中逐滴加入 DEAD (0.272 毫升, 1.721 毫莫耳)。然後將反應在室溫攪拌過夜。將反應濃縮並用水(10 毫升)稀釋後用 EtOAc (3X10 毫升)萃取。將有機層合併, 用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。然後將粗黃色殘留物填充在 25 克 Biotage SNAP 管柱上並用在 DCM 中的 0 至 8% MeOH 梯度經 30 分鐘後得到 5-溴-4-氯-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(245 毫克, 82 %產量)之淡黃色固體。LC-MS(ES) $m/z = 347.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.39 (t, $J = 6.19$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 4.29$ Hz, 4H), 2.71 (t, $J = 6.32$ Hz, 2H), 2.42 (br. s., 4H)。

5-溴-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5-溴-4-氯-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(240 毫克, 0.694 毫莫耳)於 5 毫升可密封的小瓶中加入氫氧化銨(1.5 毫升, 38.5 毫莫耳)。將反應瓶封蓋並在 100 °C 加熱過夜。使反應冷卻且固體形成。經由過濾將固體分離並將固體用 NH₄OH 清洗。將固體空氣乾燥以分離所要的產物 5-溴-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(154 毫克, 68.0 %產量)之灰色固體。LC-MS(ES) m/z = 326.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.10 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.69 (br. s., 2H), 4.22 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 4.42 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 2.41 (d, J = 4.04 Hz, 4H)。

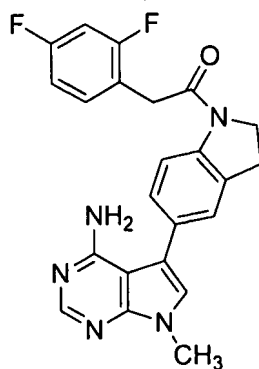
5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5-溴-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(100 毫克, 0.307 毫莫耳)、1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(159 毫克, 0.399 毫莫耳)於 5 毫升可密封的小瓶中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO₃ (1 毫升)。將混合物氣泡通入 N₂ 氣體 10 分鐘後加入 Pd(Ph₃P)₄ (35.4 毫克, 0.031 毫莫耳), 然後再氣泡通入 5 分鐘。然後將其封蓋並在 100 °C 加熱過夜。將反應用水(3 毫升)稀釋後用 EtOAc (3X5 毫升)萃取。將有機層合併, 用鹽水清洗, 經由 MgSO₄ 乾燥, 過濾並濃縮。然後將殘留物溶解在 3 毫升 DMSO 中並在 HPLC 上純化: (HPLC 條件: Gilson 使用

Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 7%ACN/H₂O, 0.1% TFA 至 32%ACN/H₂O, 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在殘留的水中加入飽和的 NaHCO₃ 然後將混合物用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將有機層合併並用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將產物轉移至含嘔 MeCN 的 40 毫升小瓶內，然後加入水並冷凍乾燥後分離 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(76 毫克，47.8 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 519.5$ $[M+H]^+$ 。

實例 102

5-{1-[(2,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

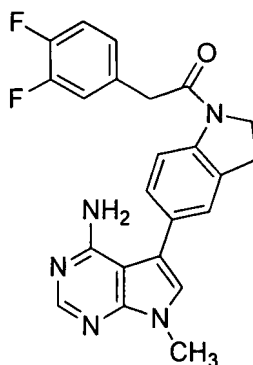


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 HCl (71 毫克，0.235 毫莫耳)、(2,4-二氟苯基)醋酸(40.9 毫克，0.238 毫莫耳)及 HATU (90 毫克，0.238 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.164 毫升，0.941 毫莫耳)。將混合物攪拌過

夜。將固體倒入水(100 毫升)中且灰色固體形成。將固體過濾，用水(10 毫升)清洗並乾燥後得到標題化合物之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 420.4 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.26 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.92 (s, 2 H), 4.28 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 7.08 -7.09 (m, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 3 H), 7.33 (s, 1 H), 7.40 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 103

5-{1-[(3,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

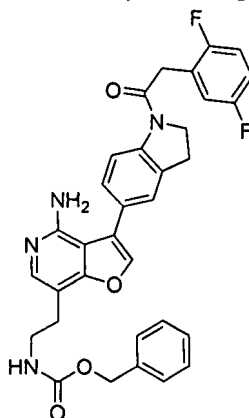


在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 HCl (70 毫克，0.232 毫莫耳)、(3,4-二氟苯基)醋酸(39.9 毫克，0.232 毫莫耳)及 HATU (89 毫克，0.234 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.162 毫升，0.928 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中且灰色固體形成。將固體過濾，用水(10 毫升)清洗並乾燥後得到標題化合物之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 420.4 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.91 (s, 2

H), 4.24 (t, $J=8.21$ Hz, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 2 H), 8.12 - 8.15 (m, 2 H)。

實例 104

[2-(4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-7-基)乙基]胺基甲酸苯基甲酯



(3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)

將 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺(1.652 克, 2.488 毫莫耳)、 Boc_2O (4.06 毫升, 17.48 毫莫耳)、三乙胺(2.42 毫升, 17.46 毫莫耳)及 DMAP (0.017 克, 0.139 毫莫耳)於二氯甲烷(DCM) (25 毫升)中的混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 17 小時。LCMS 顯示只有 50% 轉化, 所以加入另一份 Boc_2O (4.06 毫升, 17.48 毫莫耳), 並持續攪拌 3 天(週末)。然後將反應混合物在真空濃縮並將殘留物經由快速層析法 (Analogix, 90 克 SiO_2 , 在己烷中的 5%-30% EtOAc 梯度經 50 分鐘)純化後得到(3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫

-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)(749 毫克, 1.024 毫莫耳, 41.2 %產量)之黃色泡沫體。LC/MS (ES) $m/z = 732 [M+H]^+$ 。

{3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-({[(苯基甲基氧基]羰基}胺基)乙基]呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基}亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯

將(3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)(302 毫克, 0.413 毫莫耳)、苄基-N-[2-(三氟三氫硼烷基)乙基]胺基甲酸鉀(90 毫克, 0.316 毫莫耳)、醋酸鈹(II)(9 毫克, 0.040 毫莫耳)、RuPhos (38 毫克, 0.081 毫莫耳)及碳酸鈹(403 毫克, 1.237 毫莫耳)在甲苯(3 毫升)及水(1 毫升)中的混合物用氮氣脫氣 10 分鐘。然後將 25 毫升小瓶封蓋並在 95°C 激烈攪拌過夜。LCMS 顯示起始物質完全消耗且良好轉化成所要的產物, 伴隨著 23% 峰對應之去-碘副產物。將其冷卻, 用醋酸乙酯(15 毫升)稀釋並用水(5 毫升)及飽和的 NaHCO_3 水溶液(10 毫升)之混合物清洗, 將水層用 EtOAc (15 毫升)逆萃取並將合併的有機層用鹽水(1 × 15 毫升)清洗, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analogix, 40 克 SiO_2 , 在己烷中的 5%-70% EtOAc 梯度經 55 分鐘)純化後得到{3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-({[(苯基甲基)氧基]羰基}胺基)乙基]呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基}亞醯胺二碳

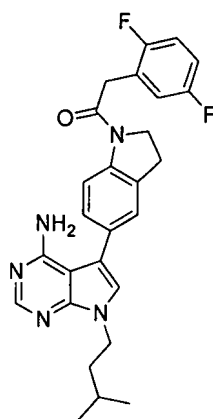
酸雙(1,1-二甲基乙酯(149 毫克, 0.190 毫莫耳, 46.1 %產量)之灰色泡沫體。LC/MS (ES) $m/z = 783.9 [M+H]^+$ 。

[2-(4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-7-基)乙基]胺基甲酸苯基甲酯

將{3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-({[(苯基甲基)氧基]羰基}胺基)乙基]呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基}亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯(149 毫克, 0.190 毫莫耳)及在二噁烷中的 4.0 M HCl (2.0 毫升, 8.00 毫莫耳)之混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 4 小時。然後將粗反應混合物在真空濃縮並與乙腈共沸一次。將殘留物溶解在 DCM 中並通過 PL-HCO₃ MP-樹脂管柱, 用更多的 DCM 清洗。將過濾液在真空濃縮後得到[2-(4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-7-基)乙基]胺基甲酸苯基甲酯之自由態鹼(105 毫克, 0.162 毫莫耳, 85 %產量)之灰色泡沫體(純度估計在 90%)。LC/MS (ES) $m/z = 583.6 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.86 (t, $J = 7.07$ Hz, 2 H), 3.22 - 3.34 (m, 4 H), 3.96 (s, 2 H), 4.31 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.14 - 7.44 (m, 12 H), 7.68 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H)。

實例 105

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(3-甲丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



5-溴-7-(3-甲丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5-溴-4-氯-7-(3-甲丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(210 毫克, 0.694 毫莫耳)於 5 毫升可密封的小瓶中加入氫氧化鉍(1.5 毫升, 38.5 毫莫耳)。將混合物封蓋後在室溫加熱過夜。使反應冷卻且沈澱物形成。經由過濾將固體分離並空氣乾燥後分離 5-溴-7-(3-甲丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(191 毫克, 0.675 毫莫耳, 97 %產量)之淡棕色固體。對於 50-A1: LC/MS (ES) $m/z = 283.2, 285.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.10 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.70 (br. s., 2H), 4.12 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 1.64 (q, $J = 6.99$ Hz, 2H), 1.44 (ddd, $J = 6.69, 6.82, 13.26$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J = 6.57$ Hz, 6H)。

1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶

在密封試管內, 在 5-溴-1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶(3.5 克, 9.94 毫莫耳)、雙(頻那醇基)二硼(3.03 克, 11.93 毫莫耳)及醋酸鉀(2.93 克, 29.8 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(15 毫升)並將混合物用 N_2 脫氣 10 分鐘。加入

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.406 克, 0.497 毫莫耳)並將反應混合物在 100°C 攪拌 48 小時。使混合物冷卻至室溫。將醋酸乙酯(300 毫升)倒在混合物上, 攪拌, 然後過濾。將過濾液倒入分離漏斗內。將其用鹽水清洗, 乾燥(MgSO_4), 過濾並濃縮。經由 Analogix 矽膠 Si90, 梯度 0-40% EtOAc/己烷純化後得到 1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶之白色固體(2.01 克)。LC-MS(ES) $m/z = 400.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

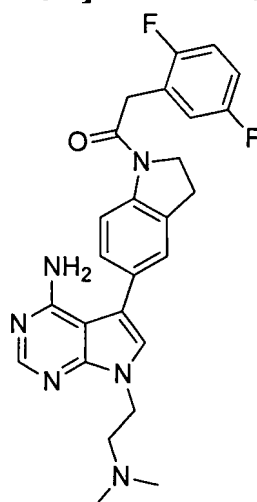
5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(3-甲丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5-溴-7-(3-甲丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(113 毫克, 0.399 毫莫耳)、1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(207 毫克, 0.519 毫莫耳)於 5 毫升可密封的小瓶內加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。然後將混合物用 N_2 氣體以氣泡通過 10 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (46.1 毫克, 0.040 毫莫耳)並再氣泡通過 5 分鐘。然後將反應封蓋並在 100°C 加熱過夜。使混合物冷卻後用水(3 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X 毫升)萃取。將有機層合併並用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。將所得的琥珀色油溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化:(HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米, 操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 30%ACN/ H_2O , 0.1% TFA 至 55% ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部

份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。將殘留的水食加至飽和的 NaHCO_3 中並用 EtOAc (3x15 毫升) 萃取。將有機層合併，用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。然後將其轉移至含 MeCN 的 40 毫升小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(3-甲丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(58 毫克，30.6 %產量)之白色固體。對於 50-A1: LC/MS (ES) $m/z = 476.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.15 - 7.30 (m, 4H), 6.06 (br. s., 2H), 4.29 (t, $J = 8.34$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.27 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 1.69 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 1.44 - 1.56 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.57$ Hz, 6H)。

實例 106

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-(二甲基胺基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



[2-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]二甲基胺

在 5-溴-4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(200 毫克, 0.860 毫莫耳)、2-(二甲基胺基)乙醇(230 毫克, 2.58 毫莫耳)及三苯基磷(451 毫克, 1.721 毫莫耳)於四氫呋喃(THF) (10 毫升)的溶液中逐滴加入 DEAD (0.272 毫升, 1.721 毫莫耳)。將反應在室溫攪拌。經 2 小時後將反應濃縮並填充至 25 克 Biotage SNAP 管柱上, 用在 DCM 中的 0 至 8% MeOH 梯度經 30 分鐘後得到[2-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]二甲基胺(175 毫克, 67.0 %產量)之白色固體。LC/MS (ES) m/z = 303.1, 305.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 4.36 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.19 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H)。

5-溴-7-[2-(二甲基胺基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5 毫升可密封的小瓶內, 在[2-(5-溴-4-氯-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]二甲基胺(175 毫克, 0.576 毫莫耳)中加入氫氧化銨(22.45 微升, 0.576 毫莫耳)。將小瓶封蓋並在 100 °C 加熱過夜。使反應冷卻至室溫並濃縮後得到淡棕色油之 5-溴-7-[2-(二甲基胺基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(190 毫克, 0.669 毫莫耳, 116 %產量), 其不再純化而使用。LC/MS (ES) m/z = 284.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.82 (br. s., 2H), 4.48 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.41 (br. s., 2H), 2.71 (s, 6H)。

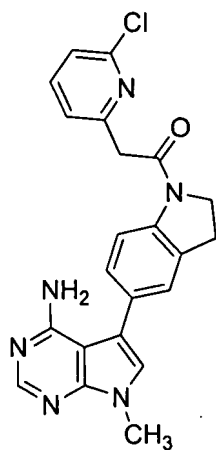
5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-(二甲基胺基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5 毫升可密封的小瓶內，在 5-溴-7-[2-(二甲基胺基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(100 毫克，0.352 毫莫耳)、1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吲哚(183 毫克，0.457 毫莫耳)加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。將混合物以氣泡通入 N_2 氣體 10 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (40.7 毫克，0.035 毫莫耳)。將混合物再度以氣泡通入 N_2 氣體 5 分鐘後封蓋並將反應在 100°C 加熱過夜。將反應用水(3 毫升)稀釋後用 EtOAc (3x 毫升)萃取。將有機層合併並用鹽水清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。將所得的琥珀色油溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米。操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 7%ACN/ H_2O , 0.1% TFA 至 37%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN 。將殘留的水添加至飽和的 NaHCO_3 中並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將有機層合併並用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。然後將其轉移至含有 MeCN 的 40 毫升小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-[2-(二甲基胺基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(35 毫克)。LC/MS (ES) $m/z = 477.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.15 - 7.30 (m, 4H), 6.06

(br. s., 2H), 4.24 - 4.33 (m, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 2.72 (br. s., 2H), 2.24 (br. s., 6H)。

實例 107

5-{1-[(6-氯-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

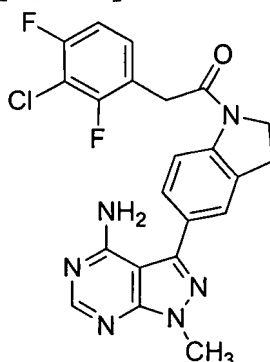


將 5-(2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 2HCl (150 毫克, 0.443 毫莫耳)、(6-氯-2-吡啶基)醋酸 (76 毫克, 0.443 毫莫耳)、HATU (169 毫克, 0.443 毫莫耳)、DIEA (0.310 毫升, 1.774 毫莫耳) 之溶液在室溫攪拌過夜。將所得的懸浮液倒入水 (10 毫升) 中並攪拌 30 分鐘。將所得的沈澱物經由過濾收集, 並將殘留物用水 (10 毫升) 清洗, 在真空乾燥約 1 小時。將固體殘留物溶解在丙酮中並吸附在矽膠上後經由快速層析法 (在 EtOAc 中的 0-10% MeOH) 純化後得到 5-{1-[(6-氯-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吲哚-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 (99.8 毫克, 53.7 % 產量) 之米黃色固體。LC-MS(ES) m/z = 419 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.25 (t, J = 8.34 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.08 (s, 2 H), 4.27 (t, J = 8.46 Hz, 2 H),

5.92 - 6.22 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.87 (t, $J = 7.83$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 108

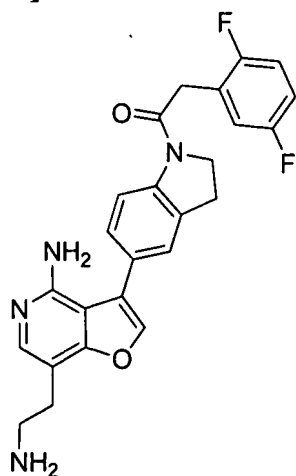
3-{1-[(3-氯-2,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺



在 20 毫升有蓋的小瓶內，在 3-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺 HCl (70 毫克，0.231 毫莫耳)、(3-氯-2,4-二氟苯基)醋酸(47.8 毫克，0.231 毫莫耳)及 HATU (88 毫克，0.231 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)的溶液中加入 Hunig's 鹼(0.162 毫升，0.925 毫莫耳)。將混合物攪拌過夜。將固體倒入水(100 毫升)中且灰色固體形成。將固體過濾，用水(10 毫升)清洗並乾燥後得到標題化合物之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 455.4$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.24 - 3.31 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.03 (s, 2 H), 4.32 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 8.14 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)。

實例 109

7-(2-氨基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

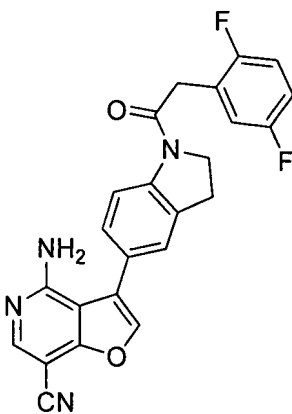


將[2-(4-氨基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-7-基)乙基]氨基甲酸苯基甲酯(91 毫克, 0.156 毫莫耳)及 Pd/C (10 重量% 乾重)、濕(約 50%水)、Degussa 型 E101 NE/W (27 毫克, 0.013 毫莫耳)在乙醇 (1 毫升)及四氫呋喃(THF) (5 毫升)中的懸浮液在氫氣壓下攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示沒有轉化, 且其顯示起始化合物並物非常溶解在反應混合物中。加入部份 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (2 毫升)以及另一份的 Pd/C (10 重量% 乾重)、濕(約 50% 水)、Degussa 型 E101 NE/W (65 毫克, 0.031 毫莫耳)並將混合物在氫氣壓下攪拌 19 小時。LCMS 顯示產物與副產物之混合物。將混合物過濾並將過濾液在真空濃縮。經由將混合物溶解在 MeOH (約 10 毫升), 加入 2 M HCl (約 1 毫升)並在室溫攪拌 5 小時, 嘗試將副產物轉化成所要的產物。沒有觀察到反應, 所以將其加熱至 50°C 經 16 小時。HPLC 仍然顯示沒有反應, 所以將混合物在真空濃縮。將殘留物溶解在 MeOH (1.5 毫升)中並經由逆相 HPLC

純化(Gilson, C18, 在水中的 20%至 27% CH₃CN 含 0.1% TFA, 8 分鐘梯度)。將產物部份在真空濃縮並與乙腈共沸三次。然後將殘留物溶解在 DCM 中並通過 Varian PL-HCO₃ MP-樹脂管柱, 用更多的 DCM 清洗。然後將過濾液在真空濃縮並在真空爐中乾燥過夜後得到自由態鹼之 7-(2-胺基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(18 毫克, 24.41 %產量)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 449$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53 (br. s., 2 H), 2.72 - 2.79 (m, 2 H), 2.79 - 2.86 (m, 2 H), 3.28 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.30 (t, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.14 - 7.33 (m, 4 H), 7.41 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.12 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H)。

實例 110

4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-7-腈



(7-氟基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)

將 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯) (391 毫克, 0.534 毫莫耳)、氟化鋅(II) (83 毫克, 0.707 毫莫耳)及肆(三苯基膦)鈀(0) (30 毫克, 0.026 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (4 毫升)中用氮氣脫氣 10 分鐘。然後將小瓶封蓋並在微波反應器內在 120°C 攪拌 30 分鐘。將粗反應混合物與從相同少量測試反應之粗反應混合物合併, 用 EtOAc (25 毫升)稀釋, 用半飽和的 NaHCO₃ 水溶液(2× 25 毫升)清洗, 乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 並在真空濃縮後得到橙色油(331 毫克)。LCMS 顯示是(7-氟基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)及非-Boc 產物之混合物(約 3:2)。將此混合物不再純化而使用。

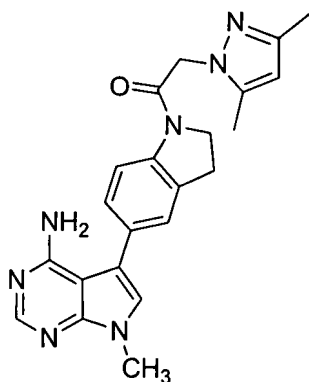
4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-7-腓

將(7-氟基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯) (359 毫克, 如上所述與非-Boc 產物之混合物(約 3:2)) 及在二噁烷中的 4.0 M HCl (3.0 毫升, 12.00 毫莫耳)之混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 14 小時。將混合物在真空濃縮並溶解在 EtOAc (50 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(50 毫升)中。將液層分離並將水層用 EtOAc (50 毫升)萃取。將合併的有機層用鹽水(1×50 毫升)清洗, 乾燥(Na₂SO₄), 過濾, 並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analogix,

40 克 SiO_2 ，在己烷中的 15%-85% EtOAc 梯度經 52 分鐘) 純化後得到 4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-7-腈(118 毫克，45.7 %產量)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 431$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.28 (t, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.30 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 6.57 (br. s., 2 H), 7.14 - 7.33 (m, 4 H), 7.40 (s, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H)。

實例 111

5-{1-[(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

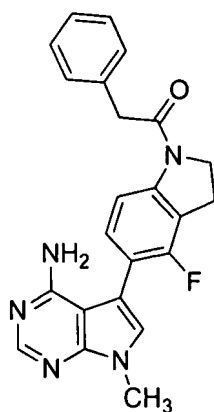


在 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(175 毫克，0.517 毫莫耳)及(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)醋酸(80 毫克，0.517 毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 毫升)的混合物中逐滴加入 DIPEA (0.271 毫升，1.552 毫莫耳)。使混合物在冰浴中冷卻，然後逐滴加入 50%在醋酸乙酯中(~1.68M)的 T3P (1-丙基膦酸環狀酐) (0.370 毫升，0.621 毫莫耳)。攪拌 30 分鐘後，將冰浴移開並使混合物溫熱至室且攪拌 2 小時。將混合物用水(~5 毫升)稀釋並用 0.5M NaOH 鹼化至 pH 7-8。加入甲醇後得到透明

溶液。將此溶液填充至逆相 C18 SF25-55 克 Analogix 管柱上並用 30-95% 甲醇-水之梯度洗提將產物純化。將含有產物之合併純的部份蒸發並依序與乙腈及苯共沸後得到固體，將其用乙腈(~4 毫升)研製，過濾並用乙腈清洗，在真空乾燥後得到 5-{1-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(90 毫克，41.2 %產量)之白色固體。LCMS (ES) $m/z = 402.4$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.15 (s, 1 H) 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 6.08 (br. s, 2 H) 5.86 (s, 1 H) 5.09 (s, 2 H) 4.26 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.27 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H)。

實例 112

5-[4-氟-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



4-氟-2,3-二氫-1H-吲哚

在 4-氟-1H-吲哚(950 毫克，7.03 毫莫耳)於醋酸(20 毫升)中在 12 °C 及氮氣壓下的攪拌溶液中逐份加入氰基硼氫化鈉(1458 毫克，23.20 毫莫耳)。將反應在 12 °C 攪拌 2 小

時，並在室溫攪拌過夜。反應處理時將其倒入氫氧化鈉(10 N)中。將水層用乙醚(3x100 毫升)萃取並將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥。此時 LCMS 分析指出存在產物及部份醯基化的產物，以及部份醯基化的起始物質。將粗物質溶解在 THF (10 毫升)中並用 NaOH (6 N, 2 毫升)處理，然後在室溫攪拌 2 小時。將反應攪拌過夜，但是在 LCMS 沒有觀察到變化，所以將有機層移除，並將水層用乙醚(2x10 毫升)萃取，將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥。將乾燥後的溶液過濾並濃縮，並將殘留物經由快速層析法(在己烷中的 0-25% EtOAc, 24-克矽膠管柱)純化後得到 4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶(510 毫克, 3.72 毫莫耳, 52.9 %產量)之無色油。LC-MS(ES) $m/z = 138 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.94 (t, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 3.48 (t, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 5.79 (br. s., 1 H), 6.23 - 6.35 (m, 2 H), 6.87 - 6.99 (m, 1 H)。

4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶(500 毫克, 3.65 毫莫耳)、 Boc_2O (0.846 毫升, 3.65 毫莫耳)、DIEA (1.273 毫升, 7.29 毫莫耳)、DMAP (44.5 毫克, 0.365 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入 0.1 N HCl (10 毫升)中並用醋酸乙酯(3x20 毫升)萃取。將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮後得到 4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.866 克, 100 %產量)之無色油。LC-MS(ES) $m/z = 182 [M+H-tBu]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.51 (s, 9

H), 3.08 (t, $J = 8.72$ Hz, 2 H), 3.97 (t, $J = 8.72$ Hz, 2 H), 6.77 (t, $J = 8.72$ Hz, 1 H), 7.11 - 7.26 (m, 1 H), 7.27 - 7.66 (m, 1 H)。

5-溴-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (0.866 克, 3.65 毫莫耳) 於二氯甲烷(DCM) (10 毫升) 的溶液中加入 NBS (0.650 克, 3.65 毫莫耳) 在二氯甲烷(DCM) (10 毫升) 中的溶液。將反應攪拌過夜。將應混合物倒入碳酸氫鈉(飽和水溶液, 50 毫升) 中並用醋酸乙酯(3 x 100 毫升) 萃取。將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。將殘留物經由快速層析法(在己烷中的 0-30% EtOAc, 24-克矽膠管柱) 純化後得到 5-溴-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (1 克, 87 % 產量) 之與起始物質的混合物 (4:1 LCMS, 10:1 經由 ^1H NMR)。此混合物不再純化而使用。LC-MS(ES) $m/z = 260, 262$ $[\text{M}+\text{H}-\text{t-Bu}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.51 (s, 9 H), 3.13 (t, $J = 8.72$ Hz, 2 H), 3.94 - 4.08 (m, 2 H), 7.26 - 7.63 (m, 2 H)。

4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 5-溴-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (1 克, 3.16 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.129 克, 0.158 毫莫耳)、醋酸鉀 (0.776 克, 7.91 毫莫耳) 及雙(頻那醇基)二硼 (0.803 克, 3.16 毫莫耳) 於 1,4-二噁烷 (20 毫升) 中的混合物在攪拌器熱板上在 100°C 攪拌過夜。LCMS 顯示完全

轉化成所要的產物。將反應混合物倒入 1:1 NaCl(飽和水溶液): H₂O (100 毫升)及醋酸乙酯(100 毫升)中,搖動並經由矽藻土過濾。將所得的混合物分離並將水層用兩份的醋酸乙酯(2 x 50 毫升)萃取。將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥,過濾並濃縮。將殘留物經由快速層析法(在己烷中的 0-25% EtOAc, 40 克矽膠管柱)純化後得到 4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(660 毫克, 57.4 %產量)之淡黃色油。LC-MS(ES) $m/z = 308 [M+H-tBu]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (s, 12 H), 1.51 (s, 9 H), 3.05 (t, $J = 8.72$ Hz, 2 H), 3.98 (t, $J = 8.72$ Hz, 2 H), 7.22 - 7.61 (m, 2 H)。

5-(4-胺基-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 5-溴-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(413 毫克, 1.817 毫莫耳)、4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(660 毫克, 1.817 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃ (83 毫克, 0.091 毫莫耳)及磷酸鉀(K₃PO₄) (771 毫克, 3.63 毫莫耳)及(t-Bu)₃PHBF₄ (52.7 毫克, 0.182 毫莫耳)於 1,4-二噁烷(7.5 毫升)及水(2.5 毫升)中的混合物在攪拌器熱板上在 100°C 攪拌過夜。使反應混合物冷卻至室溫,此時觀察到黃色結晶沈澱物。將有機層移除,將水層用水(10 毫升)稀釋並用一份的醋酸乙酯(1x30 毫升)及兩份的 DCM-MeOH (9:1, 2x30 毫升)萃取以溶解固體。將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥,過濾並濃縮。將殘留物吸

附在矽膠上並經由快速層析法(在己烷中的 0-100% EtOAc, 在 DCM 中的 0-10% MeOH, 40-克矽膠管柱)純化後得到 5-(4-胺基-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(441 毫克, 63.3 % 產量)之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 384 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.53 (s, 9 H), 3.15 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.03 (t, $J=8.59$ Hz, 2 H), 5.88 - 6.12 (m, 2 H), 7.12 - 7.22 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.44 - 7.72 (m, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

5-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

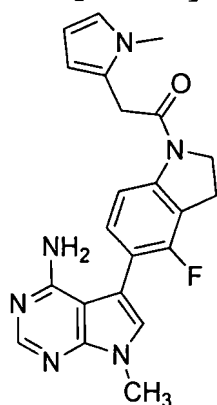
將 5-(4-胺基-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(430 毫克, 1.121 毫莫耳)及 HCl (4 M, 二噁烷) (10 毫升, 329 毫莫耳)之懸浮液在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示反應完成, 所以將反應混合物過濾並將殘留物用二噁烷(10 毫升)清洗且在真空乾燥 1 小時後得到 5-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (314 毫克, 79 % 產量)之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 284 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.14 (t, $J=7.93$ Hz, 2 H), 3.68 (t, $J=7.90$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 6.83 (br. s., 1 H), 7.16 (t, $J=6.99$ Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H)。

5-[4-氟-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

將 5-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (100 毫克, 0.281 毫莫耳)、苯基醋酸 (38.2 毫克, 0.281 毫莫耳)、HATU (107 毫克, 0.281 毫莫耳)、DIEA (0.196 毫升, 1.123 毫莫耳) 之溶液在室溫攪拌 3 天。將所得的懸浮液倒入水 (10 毫升) 中並攪拌 30 分鐘, 且沈澱物形成。將沈澱物經由過濾收集, 並將殘留物用水清洗, 然後在真空乾燥 1 小時, 吸附在矽膠上並經由快速層析法 (在 EtOAc 中的 0-10% MeOH) 純化後得到 5-[4-氟-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (80.2 毫克, 71.2 % 產量) 之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 402 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.24 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.89 (s, 2 H), 4.29 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 5.79 - 6.20 (m, 2 H), 7.10 - 7.42 (m, 7 H), 7.95 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 113

5-{4-氟-1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

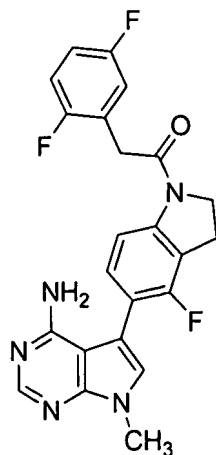


將 5-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (100 毫克, 0.281 毫莫耳)、(1-甲基

-1H-吡咯-2-基)醋酸(39.1 毫克, 0.281 毫莫耳)、HATU (107 毫克, 0.281 毫莫耳)及 DIEA (0.245 毫升, 1.404 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌 3 天。將所得的懸浮液倒入水(10 毫升)中並攪拌 30 分鐘, 且沈澱物形成。將沈澱物經由過濾收集, 並將殘留物用水清洗, 然後在真空乾燥 1 小時, 吸附在矽膠上並經由快速層析法(在 EtOAc 中的 0-10% MeOH)純化後得到 5-{4-氟-1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(70 毫克, 61.7 %產量)之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 405$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.25 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.69 - 3.79 (m, 3 H), 3.87 (s, 2 H), 4.33 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 5.82 - 5.95 (m, 2 H), 5.95 - 6.19 (m, 2 H), 6.69 (t, $J=2.27$ Hz, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.93 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 114

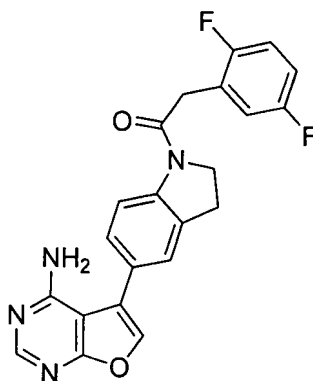
5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



將 5-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (100 毫克, 0.281 毫莫耳)、2,5-二氟苯基醋酸 (48.3 毫克, 0.281 毫莫耳)、HATU (107 毫克, 0.281 毫莫耳) 及 DIEA (0.196 毫升, 1.123 毫莫耳) 之溶液在室溫攪拌過夜。將反應混合物倒入水 (10 毫升) 中並攪拌 30 分鐘, 且沈澱物形成。將沈澱物經由過濾收集, 並將殘留物用水清洗, 然後在真空乾燥 1 小時。將殘留物吸附在矽膠上並經由快速層析法 (在 EtOAc 中的 0-10% MeOH) 純化後得到 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (44.2 毫克, 36.0 % 產量) 之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 438 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.23 - 3.29 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.97 (s, 2 H), 4.36 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 5.78 - 6.19 (m, 2 H), 7.13 - 7.32 (m, 5 H), 7.89 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 115

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-d]嘧啶-4-胺



1-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-溴乙酮

在 1,5-二乙醯基吡啶(10.0 克, 49.2 毫莫耳)於 90 毫升 THF 在室溫的懸浮液中逐份加入吡啶三溴化物固體(16.52 克, 51.7 毫莫耳, 1 當量)歷經 10 分鐘。當還有約 1.5 克吡啶三溴化物時, 混合物固化。加入另 30 毫升 THF 使混合物再度可以攪拌。一次整份加入剩下的 1.5 克三溴化物。將混合物在室溫攪拌(經由溫度計檢查沒有放熱)。經 1.5 小時後, LCMS 顯示完全轉化。將懸浮液過濾。將濾餅依序用 THF (2x30 毫升)及水(2x50 毫升)清洗。將濕濾餅在室溫用低真空吸塵系統乾燥 2 天後得到 1-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-溴乙酮(12.89 克)之淡灰色固體。LC-MS (ES) m/z = 281.9, 283.9。

1-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-羥基乙酮

在 40 毫升小瓶內的 1-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-溴乙酮(1.0 克, 3.54 毫莫耳)及醋酸鈉(1.45 克, 17.71 毫莫耳, 5 當量)之固體混合物中加入 EtOH (8 毫升)及水(8 毫升)。將所得的懸浮液在 70 °C 的油浴中加熱 3.5 小時。使混合物在冰浴中冷卻, 在其中加入 0.7 毫升 6 N NaOH。經 2 小時後, 將冷的混合物用 2 毫升 1N HCl 淬滅, 然後在真空濃縮。將殘留物分配在 DCM 中的 10% MeOH 及水中。將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 並在真空濃縮。將殘留物溶解在 DCM 及乙醚後得到懸浮液, 將其過濾。將收集到的黃色固體用乙醚清洗並在真空乾燥後得到 1-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-羥基乙酮(534 毫克)之淡黃色固體, 其不再純化而使用。

4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-胺基-3-呋喃脒

在 1-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-羥基乙酮 (0.53 克, 2.41 毫莫耳) 及 丙二腈 (176 毫克, 2.66 毫莫耳, 1.1 當量) 於 DMF (4 毫升) 中並在冰浴冷卻下的懸浮液中加入二乙胺 (380 微升, 3.63 毫莫耳, 1.5 當量) 歷時 3 分鐘。將所得的混合物在冰浴中再攪拌 20 分鐘, 然後將冰浴移開。將棕色懸浮液在環境溫度攪拌 2 小時。LCMS 顯示形成 75% 的產物。在懸浮液中加入 20 毫升水。將溫熱的懸浮液過濾。將濾餅用水清洗, 並在低真空吸塵系統下乾燥過夜後得到 4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-胺基-3-呋喃脒 (360 毫克) 之米黃色固體。LC-MS (ES) $m/z = 268$ $[M+H]^+$ 。

[4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-3-羥基-2-呋喃基] 亞醯胺甲酸乙酯

在 4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-胺基-3-呋喃脒 (1.248 克, 4.67 毫莫耳) 於 1,4-二噁烷 (12 毫升) 的懸浮液中一次整份加入醋酸雙(乙氧基)甲酯 (2 毫升, 12.29 毫莫耳, 2.63 當量)。將所得的懸浮液在 60°C 的油浴中加熱。加熱 15 分鐘後, 混合物變成溶液。持續加熱 4 小時並使混合物冷卻至室溫。在室溫經 10 小時後, 混合物變成懸浮液。LCMS 顯示完全轉化。將糊漿懸浮液與先前操作合併 (使用 111 毫克的起始物質 4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-2-胺基-3-呋喃脒) 並過濾。將濾餅用己烷清洗並在真空乾燥後得到 1.20 克之褐色固體。 ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 3.19 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.14 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.38 (q, $J=6.6$ Hz, 2 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H)。

5-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)咪唑並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在[4-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-3-氰基-2-咪唑基]亞醯胺甲酸乙酯(2.34 克, 7.24 毫莫耳)於 20 毫升 DCM 中的均勻但深棕色溶液中一次整份加入 6 毫升在 MeOH 中的 7N NH_3 。將所得的混合物在室溫攪拌。經 10 分鐘後, 混合物變成懸浮液。經 18 小時後, LCMS 顯示完全轉化。將懸浮液在真空濃縮, 並將殘留物在真空乾燥後得到 5-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)咪唑並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (1.92 克, 90%產量)之米黃色固體。LC-MS (ES) $m/z = 294.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)咪唑並[2,3-d]嘧啶-4-胺

將 5-(1-乙醯基-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)咪唑並[2,3-d]嘧啶-4-胺(1.71 克, 5.81 毫莫耳)及 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5.50 克, 131 毫莫耳, 22.6 當量)於 50 毫升 EtOH、10 毫升水及 10 毫升 DMSO 中的深棕色懸浮液脫氣並用氮氣逆沖提。重複此循環四次並將混合物在 100 °C 的油浴中加熱 48 小時。LCMS 顯示仍然殘留 22%起始物質。在此混合物中加入 KOH 丸粒 (FW: 56.11, 3.26 克, 58.1 毫莫耳, 10 當量)。將懸浮液脫氣並在 100 °C 再加熱 16 小時。LCMS 顯示沒有起始物質殘

留。使混合物冷卻並過濾。將濾餅用 30 毫升 EtOH 清洗。將過濾液再冰浴中冷卻。經由加入冷的 6N HCl 將 pH 調整至 7-8。將所得的棕色混合物再真空濃縮。將殘留物溶解在水中，但是沒有固體形成。將此混合物在真空再度濃縮儘可能將溶劑移除(水浴溫度是 65 °C 且真空在 3 torr)。將固體殘留物溶解在水中而得到懸浮液，將其在冰箱中冷卻，隨後過濾。將濾餅用水(2x 8 毫升)清洗並在低真空吸塵系統下乾燥 5 小時後，經由 P₂O₅ 真空乾燥 15 小時後得到 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-d]嘧啶-4-胺(0.76 克)之深褐色固體。LC-MS (ES) $m/z = 252.9 [M+H]^+$ 。

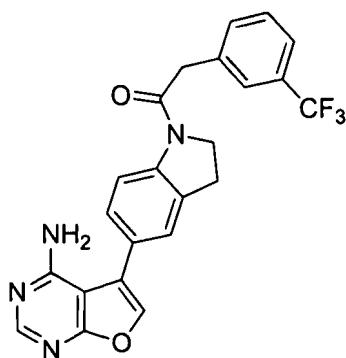
5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙酰基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-d]嘧啶-4-胺(360 毫克，1.43 毫莫耳)及 HATU (597 毫克，1.57 毫莫耳，1.1 當量)於 3 毫升 DMF 的攪拌深棕色溶液中加入 DIEA (274 微升，1.57 毫莫耳，1.1 當量)。在此混合物中逐份加入(2,5-二氟苯基)醋酸(總共 246 毫克，1.43 毫莫耳，1 當量)歷時 1 小時。將混合物再攪拌 2 小時後添加至 50 毫升冰水中。將所得的懸浮液過濾。將棕色濾餅用水(2x 10 毫升)清洗並用低真空吸塵系統抽取 20 小時後得到粗產物(760 毫克)。將此物質溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的轉注上。在 SF25-60 克矽膠管柱上用 1% A 至 55% A (A 是 3200 毫升 DCM、800 毫升 MeOH 及 80 毫升濃 NH₄OH 之混合物)梯度洗提後完成純化。所要的產物從

29-32%洗提出來。各部份用 LCMS 檢查並將 2 個純的部份與從先前操作的不純產物合併並在真空濃縮。將殘留物溶解在 CHCl_3 中的 10% MeOH 中並過濾。將過濾液在真空濃縮。將殘留物溶解在 1.5 毫升 CHCl_3 中，並加入 MTBE (1 毫升)及己烷(7 毫升)而得到懸浮液。將其過濾。將濾餅用己烷(2x 4 毫升)清洗後在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(295 毫克)之灰色固體。NMR、LCMS 及 HPLC 顯示此樣本是純的。LC-MS (ES) $m/z = 407 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.28 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.30 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.13 - 7.28 (m, 3 H), 7.30 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H)，沒有看見 NH_2 質子。

實例 116

5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



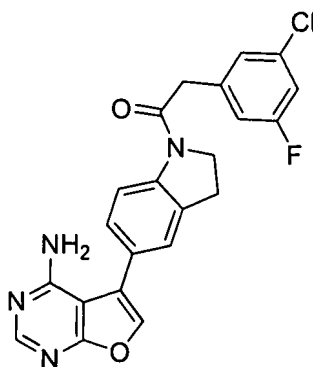
在 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 (400 毫克，1.59 毫莫耳)及 HATU (663 毫克，1.74 毫莫耳，1.1 當量)於 4 毫升 DMF 的攪拌深綠色溶液中加入 DIEA

(305 微升，1.74 毫莫耳，1.1 當量)。在此混合物中在 30 分鐘間隔約 80 毫克下逐份加入[3-(三氟甲基)苯基]醋酸(總計 324 毫克，1.59 毫莫耳，1 當量)。共經 3 小時後，LCMS 顯示仍然殘留 16%起始物質。將混合物用冰水(40 毫升)稀釋後得到深綠色懸浮液，將其過濾。將濾餅用水(2x8 毫升)清洗並用低真空吸塵系統抽取 18 小時後得到粗產物(900 毫克)，將其溶解在 CHCl_3 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱用在 DCM 中的 1% A 至 50% A (A 是 3200 毫升 DCM、800 毫升 MeOH 及 80 毫升濃 NH_4OH 之混合物)梯度洗提而完成純化。產物約在 25-30% A 洗提出來。將含產物的部份合併並在真空濃縮。此物質含有雜質，並將殘留物進行另一次矽膠純化，在 SF25-80 克矽膠管柱上用在 EtOAc 中的 1% B 至 50% B (B 是在 EtOAc 中的 10% MeOH)梯度洗提。所要的產物從 10-13% B 洗提出來。將純的部份合併並蒸發。將殘留物(200 毫克)溶解在 CHCl_3 (0.45 毫升)、MTBE (3 毫升)及己烷(3 毫升)中而得到懸浮液，將其過濾。將固體用己烷(2x 3 毫升)清洗並在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(170 毫克)之淡乳色固體。LC-MS (ES) $m/z = 439$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.27 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 4.28 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 3 H), 7.68 (s, 1 H),

7.93 (s, 1 H), 8.15 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), NH_2 質子沒有看見或是以寬峰存在。

實例 117

5-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

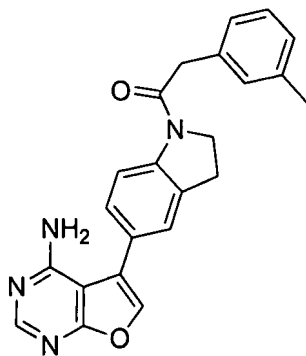


在 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 (500 毫克, 1.98 毫莫耳) 及 HATU (829 毫克, 2.18 毫莫耳, 1.1 當量) 於 5 毫升 DMF 的攪拌深綠色溶液中加入 DIEA (381 微升, 2.18 毫莫耳, 1.1 當量)。在此混合物中在 30 分鐘間隔約 130 毫克下逐份加入(3-氯-5-氟苯基)醋酸(總計 374 毫克, 1.98 毫莫耳, 1 當量)。經 2 小時後, LCMS 顯示完全轉化。將混合物倒入 50 毫升冰水中後得到懸浮液, 將其過濾。將濾餅用水(2x10 毫升)清洗並在低真空吸塵系統下乾燥 18 小時後得到粗產物(1.0 克), 將其溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱上用在 DCM 中的 1% A 至 50% A (A 是 3200/800/80 DCM/MeOH/ NH_4OH 之混合物)梯度洗提而完成純化。所要的產物從 24-30% A 洗提出來。將含產物的部份合併並在真空濃縮後再度吸附在乾燥充填的管柱上。在

SF25-80 克矽膠管柱上用在 EtOAc 中的 1% B 至 75% B (B 是在 EtOAc 中的 2.5% MeOH) 梯度洗提而完成純化。收集兩個部份。第一個部份從 15-35% B 以尖波峰洗提出來，將其在真空濃縮。將殘留物溶解在 CHCl_3 (2 毫升) 及 MTBE (6 毫升) 中成為懸浮液，將其過濾。將固體用 MTBE (2x 3 毫升) 及己烷 (2x 3 毫升) 清洗。第二個部份從 63-100% B 以寬波峰洗提出來。將洗提出來的溶液體積在真空濃縮。將此殘留物溶解在 CHCl_3 (2 毫升) 及 MTBE (8 毫升) 成為懸浮液，將其過濾。將濾餅用 MTBE (2x3 毫升) 及己烷 (3x4 毫升) 清洗。將固體與上面從第一個部份之固體合併並在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}咪唑並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 (492 毫克) 之灰色固體。LC-MS (ES) $m/z = 423$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.26 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 4.25 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.18 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 2 H), 7.39 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), NH_2 質子沒有看到。

實例 118

5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}咪唑並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

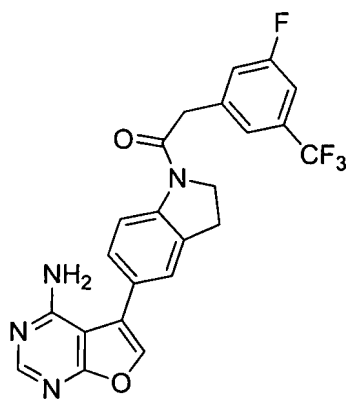


在 5-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)呋喃並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (500 毫克, 1.98 毫莫耳) 及 HATU (829 毫克, 2.18 毫莫耳, 1.1 當量) 在 5 毫升 DMF 的攪拌深綠色溶液中加入 DIEA (381 微升, 2.18 毫莫耳, 1.1 當量)。在此混合物中在 30 分鐘間隔約 100 毫克下逐份加入 (3-甲基苯基) 醋酸 (總計 298 毫克, 1.98 毫莫耳, 1 當量)。總計經 2.5 小時後, 將混合物倒入 50 毫升冰水中得到懸浮液, 將其過濾。將濾餅用水 (2x 10 毫升) 清洗並在低真空吸塵系統下乾燥 18 小時後得到粗產物 (1.0 克), 將其溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱上用在 DCM 中的 1% A 至 50% A (A 是 3200/800/80 DCM/MeOH/NH₄OH 之混合物) 梯度洗提而完成第一次純化。所要的產物從 24-30% A 洗提出來。將含產物的部份合併並在真空濃縮後再度吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-80 克矽膠管柱上用在 EtOAc 中的 1% B 至 100% B (B 是在 EtOAc 中的 2.5% MeOH) 梯度洗提而完成第二次純化。將所要的部份合併並在真空濃縮。將殘留物溶解在 CHCl₃ (1 毫升) 及 MTBE (7 毫升) 中而得到懸浮液, 將其過濾。將濾餅用 MTBE (2x 3 毫升) 及己烷 (3x 3 毫升) 清洗並在

65 °C 的真空乾燥後得到 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(431 毫克)之米黃色固體。LC-MS (ES) $m/z = 385 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.31 (s, 3 H), 3.22 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 4.22 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.04 - 7.15 (m, 3 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.18 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), NH_2 質子沒有看到。

實例 119

5-(1-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



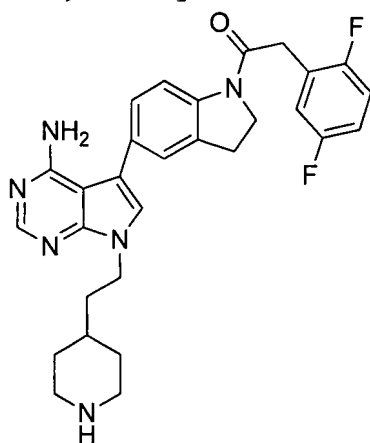
在 5-(2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 (500 毫克, 1.98 毫莫耳)及 HATU (829 毫克, 2.18 毫莫耳, 1.1 當量)於 5 毫升 DMF 的攪拌深綠色溶液中加入 DIEA (381 微升, 2.18 毫莫耳, 1.1 當量)。在此混合物中在 30 分鐘間隔約 110 毫克下逐份加入[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]醋酸 (總計 440 毫克, 1.98 毫莫耳, 1 當量)。總計經 2.5 小時後, 將混合物倒入 50 毫升冰水中得到懸浮液, 將其過濾。將濾餅用水(2x 15 毫升)清洗並在低真空吸塵系統下乾燥 18 小時

後得到粗產物(1.10 克)，將其溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱上用在 DCM 中的 1% A 至 50% A (A 是 3200/800/80 DCM/MeOH/NH₄OH 之混合物)梯度洗提而完成純化。所要的產物從 25-30% A 洗提出來。將這些部份合併並在真空濃縮。將殘留物再度溶解在 DCM 中的 MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-80 克矽膠管柱上用在 EtOAc 中的 1% B 至 100% B (B 是在 EtOAc 中的 2.5% MeOH)梯度洗提而完成純化。註：產物不是非常溶解於 EtOAc 中。收集兩個部份。第一個部份從 8-12% B 洗提出來。第二個部份從 33-100% B 洗提出來。兩者經 TLC 都是純的。將其合併並在真空濃縮。將殘留物溶解在 CHCl₃ (3 毫升)及 MTBE (7 毫升)成為懸浮液，將其過濾。將固體用 MTBE (2x3 毫升)及己烷(3x4 毫升)清洗並在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-(1-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(445 毫克)之米黃色固體。LC-MS (ES) $m/z = 457 [M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.28 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 4.28 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.51 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.60 (d, $J=8.1$ Hz), 7.93 (s, 1 H), 8.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), NH₂ 質子沒有看到。

實例 120

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-

基}-7-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



4-[2-(5-溴-4-氯-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 5-溴-4-氯-1*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶(200 毫克, 0.860 毫莫耳)於四氫呋喃(THF) (10 毫升)中加入 4-(2-羥基乙基)-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(592 毫克, 2.58 毫莫耳)及聚合物結合的三苯基膦(574 毫克, 1.721 毫莫耳)樹脂。然後在混合物中加入 DEAD (0.272 毫升, 1.721 毫莫耳)。將攪拌棒從反應移除並將反應放在水平搖動器, 將反應在室溫攪拌過夜。將樹脂過濾並將過濾液濃縮後填充至 10 克 Biotage SNAP 管柱上並用在己烷中的 0 至 45% EtOAc 洗提後得到 4-[2-(5-溴-4-氯-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(326 毫克, 85 %產量)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 443.4 [M+H]^+$ 。

4-[2-(4-胺基-5-溴-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 5 毫升可密封小瓶內的 4-[2-(5-溴-4-氯-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

(320 毫克, 0.721 毫莫耳)中加入氫氧化銨(1.5 毫升, 38.5 毫莫耳)。將小瓶封蓋並在 90°C 加熱過夜。然後使反應冷卻, 將固體分離過濾並用 NH₄OH 清洗。將固體空氣乾燥後得到 4-[2-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(309 毫克)之灰色固體其含有少量的起始物質。其不再純化而使用。LC-MS (ES) $m/z = 424.4 [M+H]^+$ 。

4-[2-(4-胺基-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 5 毫升可密封小瓶內的 4-[2-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(220 毫克, 0.518 毫莫耳)及 1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(290 毫克, 0.726 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO₃ (1 毫升)。將混合物用 N₂ 氣泡沖提 10 分鐘後加入 Pd(Ph₃P)₄ (59.9 毫克, 0.052 毫莫耳), 用 N₂ 氣泡沖提 5 分鐘。然後將混合物封蓋並在 100 °C 加熱。經 4 小時後反應完成。將反應用水(5 毫升)清洗並用 EtOAc (3X10 毫升)萃取。將有機層合併, 用鹽水清洗, 經由 MgSO₄ 乾燥, 過濾並濃縮。然後將粗油溶解在 3 毫升 DMSO 中並在 HPLC 上純化: (HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米。操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 2%ACN/H₂O, 0.1% TFA 至 32%ACN/H₂O,

0.1% TFA)在 220 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO_3 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到 4-[2-(4-胺基-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(151 毫克, 47.2 %產量)之白色粉末。LC-MS (ES) $m/z = 617.6 [M+H]^+$ 。

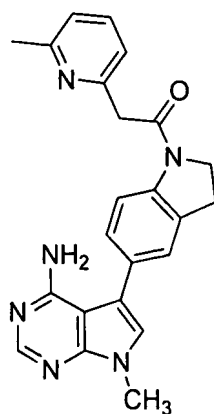
5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 4-[2-(4-胺基-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(157 毫克, 0.255 毫莫耳)加入在二噁烷中的 4N HCl (5 毫升, 20.00 毫莫耳)i 並將混合物在室溫攪拌過夜。將反應濃縮並經由過濾將固體分離，用乙醚清洗，分離 115 毫克所要的產物之 HCl 鹽，然後將其溶解在 2 毫升 DMSO 中並在 HPLC 上純化:(HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米。操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 10%ACN/ H_2O , 0.1% TFA 至 35%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO_3 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清

洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (116 毫克，88%產量) 之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 517.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (br. s., 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 4.04$ Hz, 2H), 7.15 - 7.30 (m, 4H), 6.09 (br. s., 2H), 4.29 (t, $J = 8.34$ Hz, 2H), 4.21 (t, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.22 - 3.30 (m, 4H), 2.77 - 2.85 (m, 2H), 1.91 (d, $J = 12.13$ Hz, 2H), 1.77 (q, $J = 6.65$ Hz, 2H), 1.47 (br. s., 1H), 1.26 - 1.38 (m, 2H)。

實例 121

7-甲基-5-{1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



(6-甲基-2-吡啶基)醋酸 1,1-二甲基乙酯

在 100 毫升圓底燒瓶內，在醋酸第三丁酯(1.013 毫升，7.50 毫莫耳)，2-氯-6-甲基吡啶(638 毫克，5 毫莫耳)、氯(2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II) (34.3 毫克，0.050 毫莫耳)於甲苯(10 毫升)

在 0 °C 及 N₂ 氣壓下的攪拌溶液中加入預先冷卻至 0 °C 的 LHMDs 溶液(1M 在甲苯中)(15.00 毫升, 15.00 毫莫耳)。將反應攪拌 30 分鐘。LCMS 顯示反應完成, 所以將其倒入氯化銨(飽和水溶液)及水(1:1, 40 毫升)中並用醋酸乙酯(3x100 毫升)萃取。將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。將殘留物經由快速層析法(在己烷中的 0-25% EtOAc)純化後得到(6-甲基-2-吡啶基)醋酸 1,1-二甲基乙酯(918 毫克, 4.43 毫莫耳, 89 %產量)之黃色油。LC-MS(ES) $m/z = 208 [M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (s, 9 H), 2.44 (s, 3 H), 3.68 (s, 1 H), 7.12 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H), 7.64 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H)。

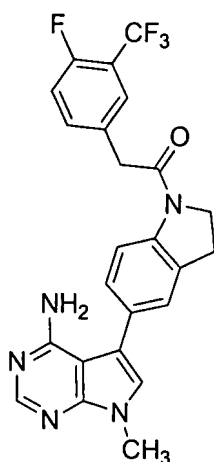
(6-甲基-2-吡啶基)醋酸三氟醋酸鹽

在(6-甲基-2-吡啶基)醋酸 1,1-二甲基乙酯(711 毫克, 3.43 毫莫耳)、三乙基矽烷(1.370 毫升, 8.58 毫莫耳)於二氯甲烷(DCM) (10 毫升)的溶液中經由注射針逐滴加入 TFA (3.44 毫升, 44.6 毫莫耳)。將反應在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示良好的轉化, 所以將反應濃縮成無色的油, 並加入乙醚(6 毫升)。白色沈澱物形成, 將其經由過濾收集, 在真空下乾燥 10 分鐘, 然後在高真空下乾燥後得到(6-甲基-2-吡啶基)醋酸 TFA 鹽(771 毫克)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 152 [M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.62 (s, 3 H), 3.95 (s, 2 H), 7.54 (d, $J=7.33$ Hz, 2 H), 8.11 (br. s., 1 H)。
7-甲基-5-{1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

將 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (150 毫克, 0.443 毫莫耳)、(6-甲基-2-吡啶基)醋酸 TFA 鹽(118 毫克, 0.443 毫莫耳)、HATU (169 毫克, 0.443 毫莫耳)及 DIEA (0.387 毫升, 2.217 毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 毫升)中的溶液在室溫攪拌過夜。此時, LCMS 分析顯示完全轉化, 所以將水(15 毫升)加入反應混合物中, 並將所得的混合物在室溫攪拌 30 分鐘, 形成乳液狀混合物。將混合物用醋酸乙酯: 甲醇(約 1% 甲醇, 3x30 毫升)萃取並將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。將殘留物吸附在矽膠上並經由快速層析法(在 EtOAc 中的 0-10% MeOH, 12-克管柱)純化後得到 7-甲基-5-{1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(167.3 毫克, 0.420 毫莫耳, 95%產量)之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 399 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.46 (s, 3 H), 3.23 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 4.29 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 6.01 - 6.41 (m, 2 H), 7.17 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H), 7.23 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.68 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H)。

實例 122

5-(1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

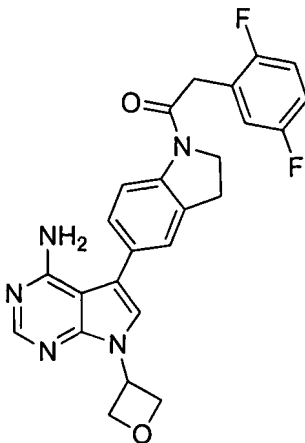


將 5-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (150 毫克, 0.443 毫莫耳)、[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]醋酸(99 毫克, 0.443 毫莫耳)、HATU (169 毫克, 0.443 毫莫耳)及 DIEA (0.310 毫升, 1.774 毫莫耳)之溶液在室溫攪拌過夜。LCMS 顯示良好的轉化, 所以將所得的懸浮液倒入水(10 毫升)中並攪拌 30 分鐘, 沈澱物形成。經由過濾收集此沈澱物, 在真空乾燥 1 小時, 然後吸附在矽膠上並經由快速層析法(在 EtOAc 中的 0-8% MeOH, 12-克管柱)純化後得到 5-(1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (198 毫克, 95%產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 470$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.26 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.02 (s, 2 H), 4.27 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 5.91 - 6.20 (m, 2 H), 7.19 - 7.29 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.50 (t, $J=9.73$ Hz, 1 H), 7.64 - 7.70 (m, 1 H), 7.73 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 123

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(3-

氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



5-溴-4-氯-7-(3-氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶

在 5 毫升微波小瓶內的 5-溴-4-氯-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(300 毫克，1.291 毫莫耳)中加入 3-羥基氧雜環丁烷(287 毫克，3.87 毫莫耳)、聚合物結合的三苯基膦(860 毫克，2.58 毫莫耳)樹脂及 1,4-二噁烷(2 毫升)，然後加入 EAD (0.409 毫升，2.58 毫莫耳)。然後將反應瓶封蓋並在微波反應器內在 85°C 加熱 15 分鐘。反應不完全所以將其總共加熱 1 小時並將反應過濾，濃縮，用 EtOAc (10 毫升) 稀釋後用水(10 毫升)清洗。將水層用 EtOAc (2 X 10 毫升)逆萃取。將有機層合併後用鹽水清洗，經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將粗物質填充在 10 克 Biotage 管柱上並用在己烷中的 0 至 0% EtOAc 梯度純化經 30 分鐘後得到 5-溴-4-氯-7-(3-氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶 (157 毫克，42.2 %產量)之白色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 5.95 (t, *J* = 7.07 Hz, 1H), 4.96 - 5.04 (m, *J* = 7.07, 7.33, 7.45, 7.45 Hz, 4H)。

5-溴-7-(3-氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 25 毫升可密封小瓶內的 5-溴-4-氯-7-(3-氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶(185 毫克, 0.641 毫莫耳)中加入氫氧化鉍(24.97 微升, 0.641 毫莫耳)並在 85°C 加熱 24 小時。將固體經由過濾收集並用水(5 毫升)清洗及乾燥後得到 5-溴-7-(3-氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(106 毫克), 其不再純化而使用。

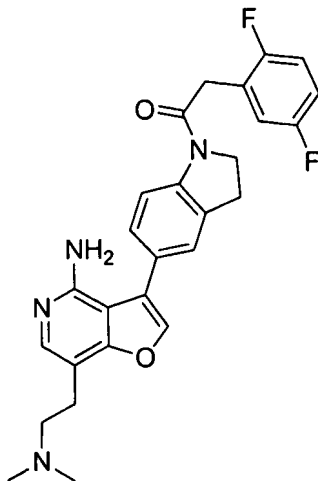
5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(3-氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5 毫升可密封小瓶內的 5-溴-7-(3-氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(50 毫克, 0.186 毫莫耳)及 1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(104 毫克, 0.260 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 溶液(1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 10 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (21.47 毫克, 0.019 毫莫耳)並用 N_2 氣體沖提 5 分鐘。然後將混合物封蓋並在 100 °C 加熱過夜。將反應用水(3 毫升)稀釋後用 EtOAc (4 X 5 毫升)萃取。然後將有機層合併, 用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。然後將殘留物用 3 毫升 DMSO 清洗並在 HPLC 上純化:(HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50 X 30.00 毫米 5 微米, 操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 15%ACN/ H_2O , 0.1% TFA 至 40%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO_3 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。

將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(3-氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(53 毫克，61.8 %產量)之白色粉末。LC-MS(ES) $m/z = 462.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, $J = 3.28$ Hz, 1H), 8.08 - 8.13 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 3.03$ Hz, 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.15 - 7.33 (m, 4H), 6.17 (br. s., 2H), 5.82 - 5.93 (m, 1H), 4.95 - 5.07 (m, 4H), 4.30 (br. s., 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.29 (d, $J = 1.01$ Hz, 2H)。

實例 124

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-[2-(二甲基胺基)乙基]呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

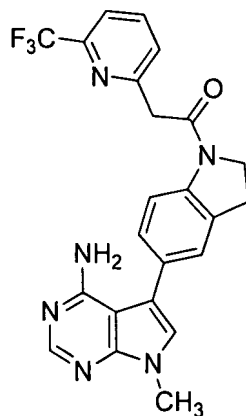


將 7-(2-胺基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(182 毫克，0.386 毫莫耳)在四氫呋喃(THF) (5 毫升)及甲醇(2.5 毫升)中的溶液在氮氣壓下冷卻至 0°C 。加入(37 重量%在水中) (61 微升，0.812 毫莫耳)並攪拌約 5 分鐘，一次整份加入三乙醯

氧基硼氫化鈉(327 毫克, 1.542 毫莫耳)。使混合物緩慢溫熱至室溫並攪拌 21 小時。然後將混合物倒入飽和的 NaHCO_3 水溶液(20 毫升)中, 用少量的水稀釋並用醋酸乙酯(2×20 毫升)萃取。將萃取液用鹽水(1×20 毫升)清洗, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾, 並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analoxix, 24 克 SiO_2 , DCM 至 90/10/1 DCM/MeOH/ NH_4OH 梯度經 40 分鐘)純化後得到 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-[2-(二甲基胺基)乙基]呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(122 毫克, 66.4 %產量)之黃色固體。
 LC-MS(ES) $m/z = 477 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.20 (s, 6 H), 2.83 (t, $J=7.58$ Hz, 2 H), 3.28 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.30 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H), 7.04 - 7.36 (m, 4 H), 7.41 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.12 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H)。註: Note: 沒有觀察到 NH's。

實例 125

7-甲基-5-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]醋酸 1,1-二甲基乙酯

在 100-毫升圓底燒瓶內，在醋酸第三丁酯(1.013 毫升，7.5 毫莫耳)、2-氯-6-(三氟甲基)吡啶(908 毫克，5.00 毫莫耳)、氯(2-二第三丁基膦基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-二苯基)[2-(2-胺基乙基)苯基]鈦(II) (343 毫克，0.500 毫莫耳)於甲苯(10 毫升)在 0°C 及 N₂ 氣壓下的攪拌溶液中加入預先冷卻至 0°C 的 LHMDs 溶液(1M 在甲苯中)(15.00 毫升，15.00 毫莫耳)。將反應攪拌 30 分鐘，但是 LCMS 顯示反應不完全，所以使反應溫熱至室溫過夜，且 LCMS 分析顯示反應完全，所以將其倒入氯化銨(飽和水溶液)及水(1:1, 40 毫升)中並用醋酸乙酯(3 x 100 毫升)萃取。將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。將殘留物經由快速層析法(在己烷中的 0-25% EtOAc, 90-克管柱)純化後得到[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]醋酸 1,1-二甲基乙酯(701.3 毫克，53.7 %產量)之乳黃色油。LC-MS(ES) $m/z = 206 [M+H-tBu]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 (s, 9 H), 3.88 (s, 2 H), 7.61 - 7.71 (m, 1 H), 7.77 - 7.85 (m, 1 H), 8.02 - 8.11 (m, 1 H)。

[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]醋酸

在[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]醋酸 1,1-二甲基乙酯(698 毫克，2.67 毫莫耳)、三乙基矽烷(1.067 毫升，6.68 毫莫耳)於二氯甲烷(DCM) (10 毫升)的溶液中經由注射針逐滴加入 TFA (2.68 毫升，34.7 毫莫耳)。將反應在室溫攪拌過夜。LCMS 分析顯示良好的轉化，所以將反應濃縮成黃色油。加入 5 毫升乙醚但是沒有沈澱物出現，所以將溶液濃縮後得到[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]醋酸(535 毫克，2.61 毫莫耳，

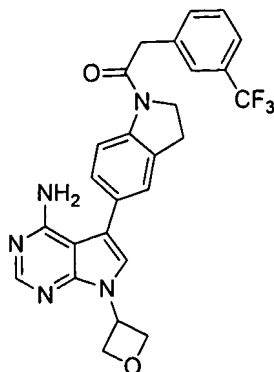
98 %產量)之黃色油其故化成黃色固體。LC-MS(ES) $m/z = 206 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.89 (s, 2 H), 7.70 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.81 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.97 - 8.16 (m, 1 H), 12.26 - 12.88 (br. s., 1 H)。

7-甲基-5-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

將 5-(2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (150 毫克, 0.443 毫莫耳), [6-(三氟甲基)-2-吡啶基]醋酸(91 毫克, 0.443 毫莫耳)、HATU (169 毫克, 0.443 毫莫耳)及 DIEA (0.310 毫升, 1.774 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 毫升)中的溶液在室溫攪拌過夜。此時 LCMS 分析顯示良好的轉化, 所以將反應混合物倒入水(10 毫升)中並攪拌 30 分鐘。將所得的沈澱物經由過濾收集, 在真空乾燥 1 小時, 然後吸附在矽膠上並經由快速層析法(在 EtOAc 中的 0-10% MeOH)純化後得到 7-甲基-5-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(80 毫克, 39.9 %產量)之米黃色固體。LC-MS(ES) $m/z = 453 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.26 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.21 (s, 2 H), 4.31 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.85 - 6.26 (m, 2 H), 7.23 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.71 (d, $J = 7.83$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J = 7.58$ Hz, 1 H), 8.05 - 8.13 (m, 2 H), 8.15 (s, 1 H)。

實例 126

7-(3-氧雜環丁基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二
 氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



5-溴-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶

在 5-溴吡啶啉(5.0 克, 25.2 毫莫耳, 1 當量)及[3-(三氟甲基)苯基]醋酸(6.18 克, 30.3 毫莫耳, 1.2 當量)於 13 毫升 DMF 中依序加入丙基膦酸酐(36.9 毫升在 DMF 中的 1.71 M 溶液, 63.1 毫莫耳, 2.5 當量)及 DIEA (8.82 毫升, 50.5 毫莫耳, 2 當量)。紅色混合物變成溫熱並立即在冰浴中冷卻。經 30 分鐘後, 將冷卻浴移開並將混合物在環境溫度下攪拌。經 18 小時後, 將混合物用 200 毫升 EtOAc 稀釋並用 200 毫升水清洗。將水層用 150 毫升 EtOAc 萃取。將合併的有機層經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並在真空濃縮後得到糊漿狀殘留物, 將其溶解在乙醚及己烷中而得到懸浮液。將懸浮液過濾。將固體依序用己烷及乙醚清洗並在真空乾燥後得到粗產物(6.17 克)之棕色黏稠固體。NMR 顯示存在部份烷基雜質, 所以將此批次再度溶解在 DCM (150 毫升)並用水(50 毫升)清洗。將有機層經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並在真空濃縮。將殘留物用 DCM (5 毫升)及乙醚(75 毫升)研製。將懸浮液過濾, 並將濾餅用乙醚清洗。將固體在真空乾燥

後得到 5-溴-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶(4.73 克)之淡乳色固體。將過濾液在真空濃縮，並將殘留物溶解在 DCM 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF40-150 克矽膠管柱使用在己烷中的 1% EtOAc 至在己烷中的 45% EtOAc 梯度洗提而完成純化。產物峰從 24-33% EtOAc 洗提出來。將產物部份合併並在真空濃縮後得到產物(2.80 克)之棕色黏稠固體殘留物。NMR 及 LCMS 都顯示此批次含有雜質。將殘留物在 DCM 及乙醚中研製。將懸浮液過濾，並將濾餅用乙醚清洗。將固體在真空乾燥後得到另外的 5-溴-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶(1.62 克)之灰色固體。NMR 及 LCMS 都顯示此批次是純的。LC-MS (ES) $m/z = 384 [M+H]^+$, 386。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 3.20 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 4.23 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.32 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.53 - 7.70 (m, 4 H), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H)。

5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶

在 500 毫升燒瓶內，將 5-溴-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶(8.50 克，22.12 毫莫耳，1 當量)、雙(頻那醇基)二硼(6.74 克，26.5 毫莫耳，1.2 當量)、 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(1.81 克，2.21 毫莫耳，0.1 當量)及醋酸鉀(5.43 克，55.3 毫莫耳，2.5 當量)在 85 毫升二噁烷中的混合物脫氣並用氮氣逆沖提。重複此步驟 4 次。將混合物在 100°C 的油浴中加熱。混合物的顏色逐漸從最初的

橙色變成棗紅色歷時 30 分鐘當溫度到達 100℃，然後隨著加熱過程而變深。經 20 小時後，LCMS 顯示完全轉化。將深黑色混合物經由矽藻土過濾。將過濾液在真空濃縮。將殘留物分配在 EtOAc (250 毫升)及鹽水(40 毫升)之間。將有機層經由 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，並在真空濃縮。將固體殘留物溶解在 DCM 中。將約 1/5 吸附在乾燥充填的管柱上。在 Analogix SF40-115 克矽膠管柱上使用在己烷中的 1% EtOAc 至在己烷中的 45 % EtOAc 梯度洗提而完成純化。但是，乾燥充填的管柱阻塞。Analogix 儀器的功能因為背壓太高而使幫浦停住(樣本不是非常溶解在己烷中)。約一半注射至矽膠管柱內，且所要的產物從在己烷中的 24-30% EtOAc 洗提出來。將阻塞之乾燥充填的管柱用 100 毫升 100% EtOAc 沖洗使回收剩下的注射樣本，其與原先 DCM 溶液剩下之 4/5 合併。將此混合物在真空濃縮後再度溶解在 DCM (50 毫升)中並添加至預先填充的重力管柱(用在己烷中的 1% DCM 填充之 250 克粗級矽膠)。將管柱用 400 毫升在己烷中的 1% DCM、400 毫升 1/3 DCM/己烷、400 毫升 1/1 DCM/己烷、且隨後 400 毫升 1/1 DCM/己烷部份各在 20 毫升的 EtOAc 增量下洗提。所要的產物從 20 毫升至 60 毫升 EtOAc 部份洗提出來。將收集的部份(包括一個從上述 Analogix)合併並在真空濃縮至約 100 毫升體積之懸浮液。將此懸浮液過濾。將濾餅用己烷(10 毫升)清洗並在真空乾燥 18 小時後得到 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶(5.98

克)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 432 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.28 (s, 12 H), 3.19 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 4.23 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.56 - 7.69 (m, 14 H), 8.03 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H)。

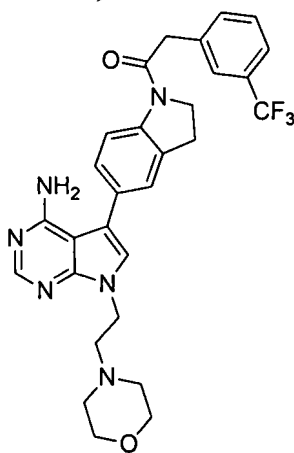
7-(3-氧雜環丁基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5 毫升可密封小瓶內的 5-溴-7-(3-氧雜環丁基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(50 毫克, 0.186 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶(112 毫克, 0.260 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘。加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (21.47 毫克, 0.019 毫莫耳), 將容器封蓋並在 100°C 加熱過夜。然後將反應用水(2 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X3 毫升)萃取。將有機層合併並用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾, 濃縮。將粗物質溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化:(HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米, 操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 20%ACN/ H_2O , 0.1% TFA 至 45%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO_3 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。然後將此物質轉移至

40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到 7-(3-氧雜環丁基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(46 毫克，50.2 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 494.4 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 - 8.17 (m, 2H), 7.67 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.67 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.16 (br. s., 2H), 5.88 (quin, $J = 7.14$ Hz, 1H), 4.95 - 5.04 (m, 4H), 4.28 (t, $J = 8.34$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.27 (t, $J = 8.34$ Hz, 2H)。

實例 127

7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

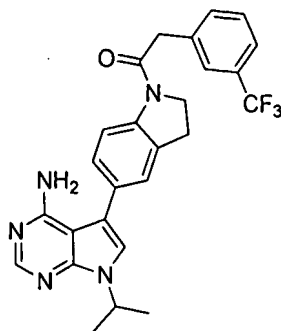


在 5 毫升可密封小瓶內的 5-溴-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(50 毫克，0.153 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶(93 毫克，0.215 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 $NaHCO_3$ (1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘後加入 $Pd(Ph_3P)_4$ (17.71 毫克，

0.015 毫莫耳)，將容器封蓋並在 100°C 加熱過夜。然後將反應用水(2 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X3 毫升)萃取。將有機層合併並用鹽水清洗，經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將粗物質溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 20%ACN/H₂O, 0.1% TFA 至 45%ACN/H₂O, 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO₃ 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到 7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(35 毫克，41.5%產量)之白色固體。LC-MS(ES) m/z = 551.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 - 8.15 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8.34 Hz, 1H), 6.06 (br. s., 2H), 4.24 - 4.31 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.54 (br. s., 4H), 3.22 - 3.29 (m, J = 7.83 Hz, 2H), 2.71 (br. s., 2H), 2.46 (br. s., 4H)。

實例 128

7-(1-甲基乙基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

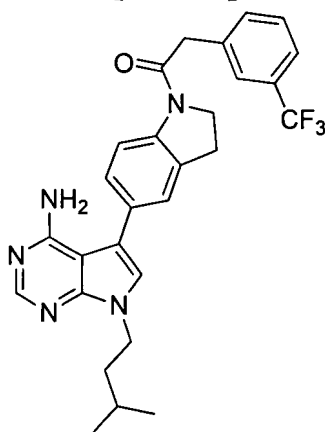


在 5 毫升可密封小瓶內的 5-溴-7-(1-甲基乙基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(70 毫克, 0.274 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚(166 毫克, 0.384 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (317 毫克, 0.274 毫莫耳), 將容器封蓋並在 100°C 加熱過夜。然後將反應用水(2 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X3 毫升)萃取。將有機層合併並用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾, 濃縮。將粗物質溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化:(HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米, 操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 20%ACN/ H_2O , 0.1% TFA 至 45%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN 。在留下的水中加入飽和的 NaHCO_3 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內, 加入水並冷凍乾燥後得到 7-(1-甲基乙基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(62 毫克, 47.1 %

產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 480.5$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.57 (br. s., 2H), 4.99 (quin, $J = 6.76$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.23 - 3.28 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 6.82$ Hz, 6H)。

實例 129

7-(3-甲丁基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

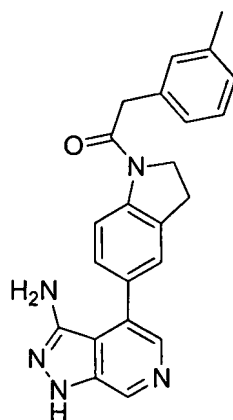


在 5 毫升可密封小瓶內的 5-溴-7-(3-甲丁基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(75 毫克, 0.265 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶(160 毫克, 0.371 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 $NaHCO_3$ (1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘後加入 $Pd(Ph_3P)_4$ (30.6 毫克, 0.026 毫莫耳), 將容器封蓋並在 $100^\circ C$ 加熱過夜。然後將反應用水(2 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X3 毫升)萃取。將有機層合併並用鹽水清洗, 經由 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾並濃縮。將粗物質溶解

在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 20%ACN/H₂O, 0.1% TFA 至 45%ACN/H₂O, 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO₃ 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到 7-(3-甲丁基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(67 毫克，0.132 毫莫耳，49.8 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 508.5$ $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 6.10 (br. s., 2H), 4.27 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 7.33$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.26 (t, $J = 8.34$ Hz, 2H), 1.69 (q, $J = 6.99$ Hz, 2H), 1.50 (dt, $J = 6.69, 13.39$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J = 6.57$ Hz, 6H)。

實例 130

4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶並[3,4-c]吡啶-3-胺



3-氯-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-4-吡啶腈

在微波試管內，將 3,5-二氯-4-吡啶腈(400 毫克，2.312 毫莫耳)，1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吲哚(872 毫克，2.312 毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42.3 毫克，0.046 毫莫耳)及 K_3PO_4 (982 毫克，4.62 毫莫耳)在 9 毫升二噁烷及 3 毫升水中的混合物脫氣並用氮氣逆沖提，隨後加入三-(第三丁基)磷四氟硼酸鹽(26.8 毫克，0.092 毫莫耳)。將混合物脫氣並用氮氣逆沖提。將混合物在微波反應器內在 120 °C 加熱 40 分鐘。LCMS 顯示沒有起始物質。使混合物冷卻至室溫，並將混合物過濾。將過濾的固體在矽膠管柱上用矽膠管柱層析法純化，用 100% CH_2Cl_2 至 90:10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3\text{OH}$ 洗提。將合併的產物部份蒸乾後得到 3-氯-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-4-吡啶腈之乳黃色固體(255 毫克，26%產量)。LCMS $[\text{M}+1]$ 388。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.31 (s, 3 H), 3.24 (t, J = 8.34 Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 4.25 (t, J = 8.46 Hz, 2 H), 7.06 - 7.14 (m, 3 H), 7.20 -

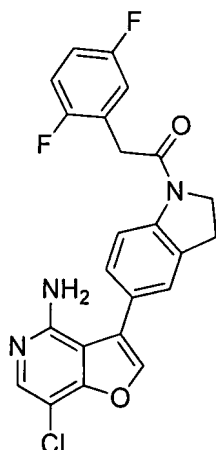
7.27 (m, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.34$, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.21 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H)。

4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]吡啶-3-胺

在 3-氯-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-4-吡啶腈(100 毫克, 0.258 毫莫耳)於乙醇(6 毫升)中加入胼單水合物(1 毫升, 31.9 毫莫耳)並將反應混合物在密封容器內在 80°C 攪拌過夜。反應混合物之 LCMS 分析指出存在起始物質。因此, 將反應混合物在 100 °C 攪拌過夜。將混合物倒入 EtOAc 及水中。將有機層分離, 用鹽水清洗, 乾燥(MgSO₄), 過濾並濃縮。將所得的殘留物經由快速層析法在 SiO₂ 上純化(梯度: 100% 己烷至 100% EtOAc 至 20% CH₃OH/EtOAc)。將含有產物的部份合併, 濃縮, 並用 Et₂O 研製後得到 4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]吡啶-3-胺(15 毫克)之黃色固體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.32 (s, 3 H), 3.25 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 4.24 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 4.6 (m, 1.3H (NH₂)), 7.05 - 7.16 (m, 3 H), 7.19 - 7.28 (m, 1 H), 7.33 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.21 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 12.27 (br. s., 1 H)。

實例 131

7-氯-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺



5-(4-氨基呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 3-溴呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(7.23 克, 33.9 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(12.90 克, 37.4 毫莫耳)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(1.39 克, 1.702 毫莫耳)、1,4-二噁烷(300 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(100 毫升, 100 毫莫耳)添加至配備迴流冷凝管及加熱包的 3-頸 1 升燒瓶內。將此燒瓶排空並填入氮氣 4 次, 然後將混合物在氮氣壓及迴流下攪拌 2 小時。HPLC 顯示完全轉化, 所以使其冷卻並在室溫攪拌過夜。然後將粗混合物經由矽藻土過濾, 用 EtOAc (500 毫升)清洗。將過濾液用半飽和的 NaHCO_3 水溶液(500 毫升)清洗並將水層用醋酸乙酯(1×500 毫升)逆萃取。將合併的有機層用鹽水(1×500 毫升)清洗, 乾燥(Na_2SO_4)清洗, 過濾, 並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法 (Analogix, 600 克 SiO_2 , 在己烷中的 20%-100% EtOAc 梯度經 60 分鐘, 然後 100% EtOAc 經 30 分鐘)。將將產物部份合併並在真空濃縮後得到 5-(4-氨基呋喃並[3,2-c]吡啶-3-

基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(9.23 克, 26.3 毫莫耳, 77 %產量)之灰色固體。LC/MS (ES) $m/z = 352$ $[M+H]^+$ 。

5-(4-胺基-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 NIS (0.985 克, 4.38 毫莫耳)在 DMF (20 毫升)中的溶液逐滴添加至 5-(4-胺基呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(1.505 克, 4.28 毫莫耳)在 DMF (20 毫升)中在-40 °C 及氮氣壓下的溶液中。將混合物攪拌並緩慢溫熱至室溫經 17 小時。LCMS 指出約 85%轉化, 所以使混合物冷卻至約-30 °C 並逐滴加入另一份在 DMF (3 毫升)中的 NIS (0.193 克, 0.858 毫莫耳)。然後使其緩慢溫熱至室溫並再攪拌 24 小時。然後將反應混合物倒入水(約 200 毫升)中並經由真空過濾將沈澱物收集並用 Et₂O (50 毫升)清洗後得到 5-(4-胺基-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(2.384 克, 4.00 毫莫耳, 93%產量)之褐色固體。LC/MS (ES) $m/z = 478$ $[M+H]^+$ 。

5-[4-(雙{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 5-(4-胺基-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(2.043 克, 4.28 毫莫耳)、Boc₂O (6.95 毫升, 29.9 毫莫耳)、三乙胺(4.2 毫升, 30.1 毫莫耳)及 DMAP (0.028 克, 0.229 毫莫耳)在二氯甲烷(DCM)

(40 毫升)中的混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 16 小時。LCMS 顯示只有起始物質，且在反應混合物中可見到水(起始物質一定沒有完全乾燥)。將混合物倒入飽和的 NaHCO_3 水溶液 (50 毫升)中並用二氯甲烷(2×50 毫升)萃取。將萃取液乾燥 (Na_2SO_4)，過濾，並在真空濃縮後得到深色油。經由加入第二份的各 Boc_2O (6.95 毫升，29.9 毫莫耳)、二氯甲烷 (DCM) (40 毫升)、三乙胺(4.2 毫升，30.1 毫莫耳)及 DMAP (0.028 克，0.229 毫莫耳)使殘留物再回到反應條件。將反應混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 6.5 小時後再真空濃縮。將深色殘留物經由快速層析法(Analogix，120 克 SiO_2 ，在己烷中的 0%-20% EtOAc 梯度經 60 分鐘)純化後得到 5-[4-(雙{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-7-碘咪喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(1.44 克)。NMR 顯示有部份 EtOAc，所以將固體溶解在二噁烷中並在真空濃縮後得到不含 EtOAc 的產物以及少量的二噁烷。LC/MS (ES) $m/z = 678$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5-[4-(雙{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-7-氯咪喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯及 5-[7-氯-4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)咪喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 tBuLi (1.7 M 在戊烷中) (0.59 毫升，1.003 毫莫耳)逐滴添加至 5-[4-(雙{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-7-碘咪喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(307 毫克，0.453 毫莫耳)在 THF (7 毫升)中在 -78

°C 及氮氣壓下的溶液中。將混合物在此溫度攪拌 15 分鐘，然後逐滴加入在 THF (3 毫升) 中的六氯乙烷 (217 毫克, 0.917 毫莫耳)。攪拌反應並使其從 -78 °C 緩慢溫熱至室溫經 16 小時。然後將混合物用 NH₄Cl (25 毫升) 淬滅並用醋酸乙酯 (2×20 毫升) 萃取。將萃取液用鹽水 (1×20 毫升) 清洗，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法 (Analogix, 40 克 SiO₂ [RediSep Gold 管柱]，在己烷中的 0%-25% EtOAc 梯度經 45 分鐘)。收集第二個峰 (第一個大峰) 而得到 5-[4-(雙{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-7-氯呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (81 毫克, 0.138 毫莫耳, 30.5 % 產量) 之無色油。LC/MS (ES) $m/z = 586, 588 [M+H]^+$ 。也收集第三個洗提出來的峰並發現是-[7-氯-4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (33 毫克, 0.068 毫莫耳, 14.99 % 產量)，也是無色油。LC/MS (ES) $m/z = 486, 488 [M+H]^+$ 。

7-氯-3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

將產物 5-[4-(雙{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-7-氯呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (81 毫克, 0.138 毫莫耳) 及 5-[7-氯-4-({[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-2,3-二氫-1H-吲哚-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (33 毫克, 0.068 毫莫耳) (總計 0.206 毫莫耳) 在 DCM 中合併並濃縮成乳黃色的油。在此油中加入 1,4-二噁烷 (0.5 毫升) 並在所得的溶液中加入 HCl

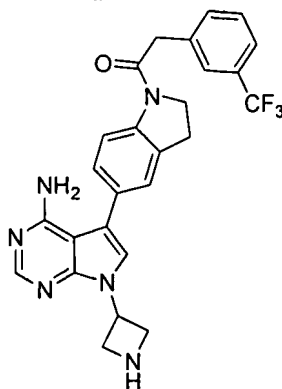
(4 M, 二噁烷) (2 毫升, 8.00 毫莫耳), 將反應在室溫攪拌過夜。將反應混合物濃縮後得到粗 7-氯-3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(81.5 毫克, 0.227 毫莫耳, 164 %產量)之米黃色固體。LC-MS(ES) $m/z = 286$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.64 (t, $J=7.83$ Hz, 2 H), 3.09 - 3.19 (m, 2 H), 6.83 (s, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H)。註：沒有觀察到 NHs。

7-氯-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 7-氯-3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(58.9 毫克, 0.206 毫莫耳)、(2,5-二氟苯基)醋酸(35.5 毫克, 0.206 毫莫耳)、HATU (78 毫克, 0.206 毫莫耳)及 DIEA (0.036 毫升, 0.206 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (3 毫升)中的溶液在室溫攪拌過夜。此時 LCMS 分析指出良好的轉化, 所以將反應混合物倒入水(10 毫升)中並再攪拌 1 小時。將所得的沈澱物經由過濾收集, 在真空乾燥 1 小時, 系附在矽膠上並經由快速層析法(在 EtOAc 中的 0-10% MeOH)純化後得到 7-氯-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(67 毫克, 73.9 %產量)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 440, 442$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 3.29 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 4.31 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 5.72 (s, 2 H), 7.13 - 7.34 (m, 4 H), 7.41 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.13 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H)。

實例 132

7-(3-吡啶基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

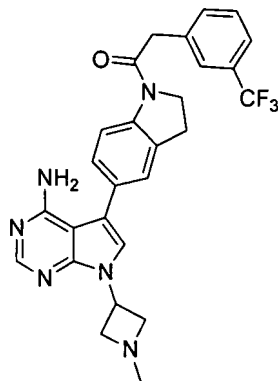


在 5 毫升可密封小瓶內的 3-(4-胺基-5-溴-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-7-基)-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(70 毫克, 0.190 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶(115 毫克, 0.266 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (21.97 毫克, 0.019 毫莫耳毫莫耳), 將容器封蓋並在 100°C 加熱過夜。然後將反應用水(2 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X3 毫升)萃取。將有機層合併並用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。將粗物質溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化: (HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米, 操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 20%ACN/ H_2O , 0.1% TFA 至 45%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN 。在留下的水中加入飽和的 NaHCO_3 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。

將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥。然後在所得的白色固體中加入 3 毫升預先混合的 2:1 DCM:TFA 溶液並攪拌 30 分鐘。然後將反應濃縮並溶解在 3 毫升 DMSO 中，然後在 HPLC 上純化：(HPLC 條件：開口 Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 5%ACN/H₂O, 0.1% TFA to 30%ACN/H₂O, 0.1% TFA)在 220 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。然後將留下的水通過 0.9 毫莫耳 Stratopheres SPE PL-HCO₃ MP SPE 管柱，過濾並冷凍乾燥後得到 7-(3-吡啶基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (48 毫克，41.6 %產量)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 493.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例 133

7-(1-甲基-3-吡啶基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



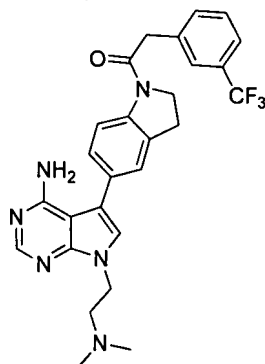
在 5 毫升可密封小瓶內的 5-溴-7-(1-甲基-3-吡啶

基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(64 毫克, 0.227 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶(137 毫克, 0.318 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (26.2 毫克, 0.023 毫莫耳), 將容器封蓋並在 100°C 加熱過夜。然後將反應用水(2 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X3 毫升)萃取。將有機層合併並用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。將粗物質溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化: (HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米, 操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 20%ACN/ H_2O , 0.1% TFA 至 45%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN 。在留下的水中加入飽和的 NaHCO_3 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內, 加入水並冷凍乾燥後得到 7-(1-甲基-3-吡啶基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(15 毫克, 0.030 毫莫耳, 13.06 %產量)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 507.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 6.16 (br. s., 2H), 5.41 (quin, $J = 7.20$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 8.34$ Hz, 2H), 4.06 -

4.13 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.90 - 3.99 (m, 2H), 3.24 - 3.29 (m, 2H), 2.65 (br. s., 3H)。

實例 134

7-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

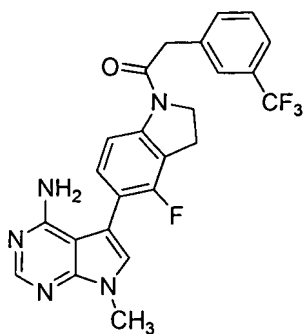


在 5 毫升可密封小瓶內的 5-溴-7-[2-(二甲基胺基)乙基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(67 毫克, 0.236 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶(142 毫克, 0.330 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (27.2 毫克, 0.024 毫莫耳), 將容器封蓋並在 100°C 加熱過夜。然後將反應用水(2 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X3 毫升)萃取。將有機層合併並用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。將粗物質溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化: (HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米, 操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 15%ACN/ H_2O , 0.1% TFA to 35%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 220 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小且

冷凍乾燥。樣品的 QC 偵測到部份雜質。將冷凍乾燥的產品溶解在 DMSO (2.5 毫升) 中並再度在 HPLC 上純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 15%ACN/H₂O, 0.1% TFA to 35%ACN/H₂O, 0.1% TFA) 在 220 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO₃ 並用 EtOAc (3x15 毫升) 萃取。將合併的有機層用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到 7-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(18 毫克)。LC/MS (ES) $m/z = 509.5 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 6.05 (br. s., 2H), 4.24 - 4.31 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.27 (t, $J = 8.59$ Hz, 2H), 2.70 (br. s., 2H), 2.22 (br. s., 6H)。

實例 135

5-(4-氟-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

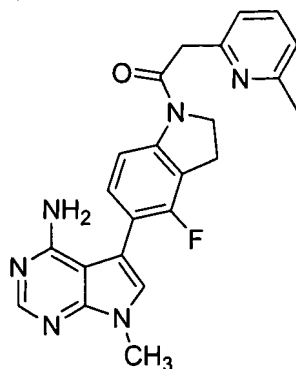


在 5-(4-氟-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(200 毫克, 0.56 毫莫耳, 1 當量) 及 HATU (235 毫克, 0.62 毫莫耳, 1.1 當量)於 DMF (2 毫升)中在室溫的懸浮液中一次整份加入 DIEA (314 微升, 1.80 毫莫耳, 3.2 當量)。在此混合物中逐份加入[3-(三氟甲基) 苯基]醋酸(115 毫克, 0.56 毫莫耳, 1 當量)歷時 1 小時。總計 1.5 小時後, LCMS 顯示完全轉化。將混合物倒入 20 毫升冰水中而得到懸浮液, 將其過濾。將濾餅用水清洗並用低真空吸塵系統乾燥。將固體殘留物溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 F25-40 克矽膠管柱上使用在 CHCl₃ 中的 1% A 至在 CHCl₃ 中的 60% A (A 是 3200/800/80 CHCl₃/MeOH/NH₄OH 之混合物, 梯度: 0-5 分鐘: 1% A, 5-35 分鐘 5-60% A)梯度洗提而完成純化。所要的產物從 27-32% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮後得到產物, 其 LCMS 顯示只有 89%純度。將樣本溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱上使用在 EtOAc 中的 1% A 至 100% A (A 是在 EtOAc 中的 10% MeOH)梯度洗提而完成純化。所要的產物從 67-87% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮。將殘留物溶解在 10 毫升在 DCM 中的 10% MeOH 並在真空濃縮成

懸浮液(約 2 毫升)。將此混合物用 12 毫升 MTBE 清洗。將所得的懸浮液過濾。將濾餅用 MTBE (3x4 毫升)及己烷(3x4 毫升)清洗並在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-(4-氟-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(182 毫克)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 470 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.28 (t, $J=8.1$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 4.34 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 5.88 - 6.16 (br s, 1.6 H), 7.20 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.54 - 7.73 (m, 4 H), 7.92 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 136

5-{4-氟-1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



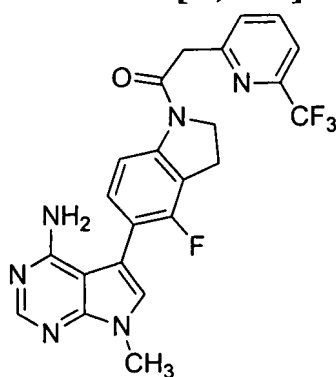
在 5-(4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(200 毫克, 0.56 毫莫耳, 1 當量)及 HATU (235 毫克, 0.62 毫莫耳, 1.1 當量)於 DMF (2 毫升)的混合物中, 在室溫一次整份加入 DIEA (412 微升, 2.36 毫莫耳, 4.2 當量)。在此混合物中逐份加入(6-甲基-2-吡啶基)醋酸 TFA 鹽(148 毫克)歷時 1 小時。總計經 2 小時後,

LCMS 顯示完全轉化。將混合物倒入 20 毫升冰水中而得到懸浮液，將其過濾。將濾餅用水清洗並用低真空吸塵系統乾燥。將固體殘留物溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 F25-40 克矽膠管柱上使用在 CHCl_3 中的 1% A 至在 CHCl_3 中的 60% A (A 是 3200/800/80 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 之混合物，梯度：0-5 分鐘：1% A, 5-35 分鐘 5-60% A) 梯度洗提而完成純化。所要的產物從 27-34% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮後得到產物，其 LCMS 顯示只有 89% 純度。將樣本溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱上使用在 EtOAc 中的 1% A 至 100% A (A 是在 EtOAc 中的 20% MeOH) 梯度洗提而完成純化。所要的產物從 83-100% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮。將殘留物溶解在 12 毫升在 DCM 中的 10% MeOH 並在真空濃縮成懸浮液(約 2 毫升)。將此混合物用 12 毫升 MTBE 清洗。將所得的懸浮液在真空濃縮而減少至一半體積。將混合物用另 10 毫升 MTBE 稀釋。將懸浮液過濾。將濾餅用 MTBE (2x 4 毫升) 及己烷(3x4 毫升)清洗並在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-{4-氟-1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(123 毫克)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.45 (s, 3H), 3.25 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 4.35 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 5.90 - 6.17 (br. s., 1.6 H), 7.12 - 7.23 (m, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 7.66 (t, $J=7.7$ Hz, 1

H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。(ES) $m/z = 417$ $[M+H]^+$ 。

實例 137

5-(4-氟-1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-
吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

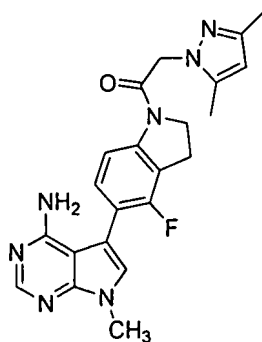


在 5-(4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(200 毫克, 0.56 毫莫耳, 1 當量)及 HATU (235 毫克, 0.62 毫莫耳, 1.1 當量)於 DMF (2 毫升)的懸浮液中,在室溫一次整份加入 DIEA (412 微升, 2.36 毫莫耳, 4.2 當量)。在此混合物中逐份加入[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]醋酸(179 毫克)歷時 1 小時。再經 30 分鐘後,LCMS 顯示完全轉化。將混合物倒入 20 毫升冰水中而得到懸浮液,將其過濾。將濾餅用水清洗並用低真空吸塵系統乾燥。將固體殘留物溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 F25-40 克矽膠管柱上使用在 CHCl_3 中的 1% A 至在 CHCl_3 中的 65% A (A 是 3200/800/80 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 之混合物,梯度:0-5 分鐘: 1% A, 5-35 分鐘 5-60% A)梯度洗提而完成純化。所要的產物從 26-31% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮後得到產物,其

LCMS 顯示只有 89%純度。將樣本溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱上使用在 EtOAc 中的 1% A 至 75% A (A 是在 EtOAc 中的 20% MeOH)梯度洗提而完成純化。所要的產物從 51-70% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮。將殘留物溶解在 12 毫升在 DCM 中的 10% MeOH 並在真空濃縮成懸浮液(約 1 毫升)。將此混合物用 12 毫升 MTBE 清洗。將所得的懸浮液在真空濃縮而減少至一半體積。將混合物用另 10 毫升 MTBE 稀釋。將懸浮液過濾。將濾餅用 MTBE (2x 4 毫升)及己烷(3x4 毫升)清洗並在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-(4-氟-1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(205 毫克)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 471$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.28 (t, $J=8.5$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.22 (s, 2 H), 4.38 (t, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.90 - 6.19 (br s, 1.5 H), 7.20 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.89 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.10 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 138

5-{1-[(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-1-基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺

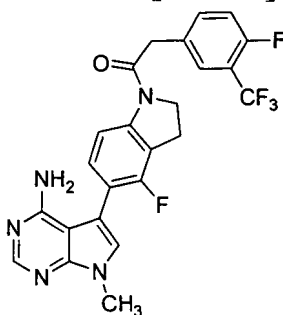


在 5-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並 [2,3-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(200 毫克, 0.56 毫莫耳, 1 當量) 及 HATU (235 毫克, 0.62 毫莫耳, 1.1 當量)於 DMF (2 毫升)的懸浮液中, 在室溫一次整份加入 DIEA (314 微升, 1.80 毫莫耳, 3.2 當量)。在此混合物中逐份加入(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)醋酸(87 毫克, 0.56 毫莫耳, 1 當量)歷時 1 小時。再經 30 分鐘後, LCMS 顯示仍然有 27%起始的胺殘留。在此混合物中加入 18 毫克(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)醋酸。經 1 小時後, 將混合物倒入 20 毫升冰水中而得到懸浮液, 將其過濾。將濾餅用水清洗並用低真空吸塵系統乾燥。將固體殘留物溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 F25-40 克矽膠管柱上使用在 CHCl_3 中的 1% A 至在 CHCl_3 中的 65% A (A 是 3200/800/80 CHCl_3 /MeOH/ NH_4OH 之混合物, 梯度: 0-5 分鐘: 1% A, 5-35 分鐘 5-60% A)梯度洗提而完成純化。在稍短滯留時間的雜質很接地洗提出來(前面洗提)。所要的產物從 29-35% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮後得到產物, 其 LCMS 顯示只有 89%純度。將樣本溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱上使用在 EtOAc 中的 1% A 至 100% A (A 是在 EtOAc 中的 20%

MeOH)梯度洗提而完成純化。所要的產物從 90-100% A 洗提出來。再度存在稍短滯留時間的非極性雜質。將合併的部份在真空濃縮。將殘留物溶解在 12 毫升在 DCM 中的 10% MeOH 並在真空濃縮。將濕殘留物用 12 毫升 MTBE 清洗。將所得的懸浮液在真空濃縮而減少至一半體積。將混合物用另 6 毫升 MTBE 稀釋。將懸浮液過濾。將濾餅用 MTBE (2x 4 毫升)及己烷(3x4 毫升)清洗並在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-{1-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(98 毫克)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 420$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.10 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 3.29 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.34 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 5.93 - 6.17 (br s, 1.5 H), 7.21 (t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 139

5-(4-氟-1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



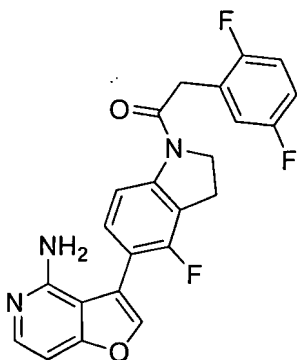
在 5-(4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(200 毫克, 0.56 毫莫耳, 1 當量)及 HATU (235 毫克, 0.62 毫莫耳, 1.1 當量)在 DMF (2 毫

升)的懸浮液中，在室溫一次整份加入 DIEA (314 微升，1.80 毫莫耳，3.2 當量)。在此混合物中逐份加入[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]醋酸(125 毫克，0.56 毫莫耳，1 當量)歷時 1 小時。再經 1 小時後，將混合物倒入 20 毫升冰水中而得到懸浮液，將其過濾。將濾餅用水清洗並用低真空吸塵系統乾燥。將固體殘留物溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 F25-40 克矽膠管柱上使用在 CHCl₃ 中的 1% A 至在 CHCl₃ 中的 65% A (A 是 3200/800/80 CHCl₃/MeOH/NH₄OH 之混合物，梯度：0-5 分鐘：1% A, 5-35 分鐘 5-60% A)梯度洗提而完成純化。所要的產物從 30-36% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮後得到產物。將殘留物溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱上使用在 EtOAc 中的 1% A 至 75% A (A 是在 EtOAc 中的 20% MeOH)梯度洗提而完成純化。所要的產物從 34-64% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮。將殘留物溶解在 20 毫升在 DCM 中的 10% MeOH 並在真空濃縮。將體積減少至約 4 毫升並將混合物用 10 毫升 MTBE 稀釋。將所得的懸浮液再真空濃縮成糊漿，將其用另 10 毫升 MTBE 稀釋。將懸浮液過濾。將濾餅用 MTBE (3x4 毫升)清洗並在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-(4-氟-1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(181 毫克)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 488 [M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.28 (s, $J=8.3$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.03

(s, 2 H), 4.34 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 5.87 - 6.19 (br s, 1.6 H), 7.20 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 1 H), 7.73 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 140

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺



5-(4-胺基呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 3-溴呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(310 毫克, 1.455 毫莫耳)、4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(577 毫克, 1.589 毫莫耳), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(65 毫克, 0.080 毫莫耳)、1,4-二噁烷(15 毫升)及飽和的碳酸氫鈉水溶液(4.5 毫升, 4.50 毫莫耳)添加至配備迴流冷凝管之 200 毫升燒瓶內。將燒瓶排空並填入氮氣 4 次, 然後將混合物在 100 °C 及氮氣壓下攪拌 15 小時。LCMS 顯示完全且乾淨的轉化, 所以使其冷卻並經由矽藻土過濾, 用 EtOAc (50 毫升)清洗。將過濾液用半飽和的 NaHCO_3 水溶液 (50 毫升)清洗並將水層用醋酸

乙酯(2×50 毫升)逆萃取。將合併的有機層用鹽水(1×100 毫升)清洗，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analogix, 60 克 SiO_2 ，在己烷中的 10%-75% EtOAc 梯度經 60 分鐘)純化後得到 5-(4-胺基呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(205 毫克, 0.555 毫莫耳, 38.1 %產量)之灰色固體。LC/MS (ES) $m/z = 370$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

3-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 5-(4-胺基呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基)-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(205 毫克, 0.555 毫莫耳)及在二噁烷中的 HCl, 4.0 M (2775 微升, 11.10 毫莫耳)之混合物在室溫及氮氣壓力下攪拌 16 小時。將反應混合物在真空濃縮後得到 3-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(226 毫克, 0.555 毫莫耳, 100 %產量)之灰色固體。LC/MS (ES) $m/z = 270$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

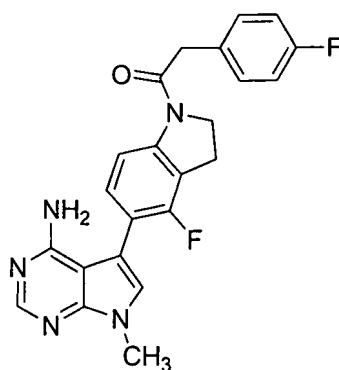
3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 3-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(190 毫克, 0.555 毫莫耳)、2,5-二氟苯基醋酸(100 毫克, 0.583 毫莫耳)、HATU (232 毫克, 0.611 毫莫耳)及 Hunig's 鹼(0.388 毫升, 2.221 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (5 毫升)中的混合物在室溫攪拌 2 小時。HPLC 顯示起始物質完全消耗，所以將混合物倒入水(30 毫升)中，將懸浮液攪拌數分鐘，經由真空過濾將沈澱物收集，並在真空爐中乾

燥過夜後得到 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}咪唑並[3,2-c]吡啶-4-胺(209 毫克, 0.469 毫莫耳, 84 %產量)之淡褐色固體。LC/MS (ES) $m/z = 424$ $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.26 - 3.31 (d, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 4.38 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.48 (s, 2 H), 6.95 (d, $J = 5.81$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.35 (m, 4 H), 7.87 (d, $J = 6.06$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.08$ Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H)。

實例 141

5-{4-氟-1-[(4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

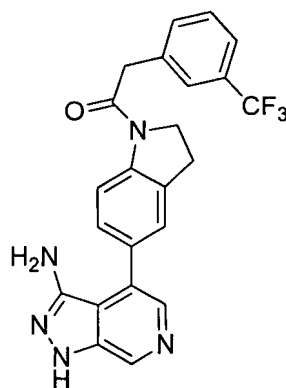


在 5-(4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(200 毫克, 0.56 毫莫耳, 1 當量)及 HATU (235 毫克, 0.62 毫莫耳, 1.1 當量)於 DMF (2 毫升)的懸浮液中, 在室溫一次整份加入 DIEA (314 微升, 1.80 毫莫耳, 3.2 當量)。在此混合物中逐份加入(4-氟苯基)醋酸(97 毫克, 0.56 毫莫耳, 1 當量)歷時 1 小時。再經 1 小時後, 將混合物倒入 20 毫升冰水中而得到懸浮液, 將其過濾。將濾餅用水清洗並用低真空吸塵系統乾燥後得到粗產物。將此物質溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填

的管柱上。在 F25-40 克矽膠管柱上使用在 CHCl_3 中的 1% A 至在 CHCl_3 中的 65% A (A 是 3200/800/80 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 之混合物，梯度：0-5 分鐘：1% A, 5-35 分鐘 5-60% A) 梯度洗提而完成純化。所要的產物從 28-32% A 洗提出來。將合併的部份在真空濃縮。將殘留物溶解在 DCM 中的 10% MeOH 中並吸附在乾燥充填的管柱上。在 SF25-60 克矽膠管柱上使用在 EtOAc 中的 1% A 至 75% A (A 是在 EtOAc 中的 20% MeOH) 梯度洗提而完成純化。所要的產物從 36-60% A 洗提出來(以寬峰)。將合併的部份在真空濃縮。將殘留物溶解在 20 毫升在 DCM 中的 10% MeOH 並在真空濃縮。將體積減少至約 5 毫升並將混合物用 10 毫升 MTBE 稀釋。將所得的懸浮液在真空濃縮後得到濕糊漿，將其用另 10 毫升 MTBE 稀釋。將懸浮液過濾。將濾餅用 MTBE (3x 4 毫升) 清洗並在 65°C 的真空乾燥 18 小時後得到 5-{4-氟-1-[(4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺(148 毫克)之白色固體。LC-MS (ES) $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 3.25 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.89 (s, 2 H), 4.30 (t, $J=8.3$ Hz, 2 H), 5.89 - 6.17 (br s, 1 h), 7.15 - 7.21 (m, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.32 - 7.35 (m, 2 H), 7.93 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H)。

實例 142

4-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]嘧啶-3-胺



3-氯-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-4-吡啶腈

在 5 毫升可密封小瓶內的 3,5-二氯-4-吡啶腈(300 毫克, 1.74 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚(823 毫克, 1.908 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(5 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (2.5 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (200 毫克, 0.173 毫莫耳)。將小瓶封蓋並在 100°C 加熱過夜。然後將反應用水(10 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X20 毫升)萃取。將有機層合併後用鹽水清洗, 經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並濃縮。將粗固體溶解在 3 毫升 DMF 中並填充至用己烷調適的 50 克 Biotage SNAP 管柱上, 並經由矽膠層析法用在己烷中的 0 至 60% EtOAc 之 30 分鐘梯度純化。將含有所要產物之部份合併並濃縮。然後將半固體的油用 20 毫升 5% DCM /己烷處理以引發沈澱。經由過濾將固體分離後得到 3-氯-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-4-吡啶腈(421 毫克, 54.9 %產量)之灰黃色固體。LC/MS (ES) $m/z = 442.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.34$ Hz,

1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 8.59$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.29 (t, 3H)。

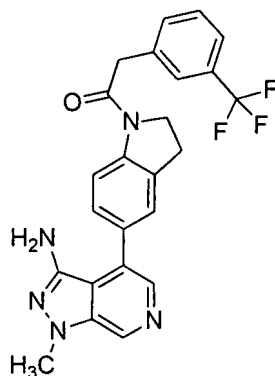
4-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-c]吡啶-3-胺

在 5 毫升可密封小瓶內的 3-氯-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-4-吡啶腈(80 毫克, 0.181 毫莫耳)中加入胼單水合物(0.266 毫升, 5.43 毫莫耳)及乙醇(3 毫升)。然後將反應封蓋並在 100°C 加熱過夜。觀察到 80%產物及 20% SM。另外加入胼單水合物(0.266 毫升, 5.43 毫莫耳)並持續加熱過夜。將反應濃縮後溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化:(HPLC 條件: Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米, 操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 17%ACN/H₂O, 0.1% TFA to 42%ACN/H₂O, 0.1% TFA)在 220 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO₃ 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將有機層合併並用飽和的 NaCl 溶液清洗, 經由 MgSO₄ 乾燥, 過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內, 加入水並冷凍乾燥後得到 4-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-c]吡啶-3-胺(20 毫克, 25.3 %產量)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 438.4$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.29 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 3H),

7.44 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 4.61 (br. s., 2H), 4.30 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.26 - 3.30 (m, 2H)。

實例 143

1-甲基-4-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]吡啶-3-胺

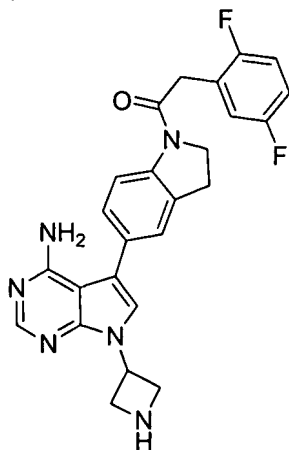


在 5 毫升可密封小瓶內的 3-氯-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-4-吡啶腈(80 毫克，0.181 毫莫耳)中加入甲基胼(0.286 毫升，5.43 毫莫耳)及乙醇 (3 毫升)。然後將反應封蓋並在 100°C 加熱過夜。觀察到轉化不完全。另外加入甲基胼(0.286 毫升，5.43 毫莫耳)並持續加熱過夜。將反應濃縮，溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 17%ACN/H₂O, 0.1% TFA to 42%ACN/H₂O, 0.1% TFA)在 220 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO₃ 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將有機層合併並用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水

並冷凍乾燥後得到 1-甲基-4-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-c]吡啶-3-胺(34 毫克, 41.6 %產量)之淡黃色固體。LC/MS (ES) $m/z = 452.5$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.66 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 4.67 (br. s., 2H), 4.30 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.29 (t, 2H)。

實例 144

7-(3-吡啶基)-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 5 毫升可密封小瓶內的 3-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)-1-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(70 毫克, 0.190 毫莫耳)及 1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶(106 毫克, 0.266 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (21.97 毫克, 0.019 毫莫耳), 將混合物密封並在 100°C 加熱

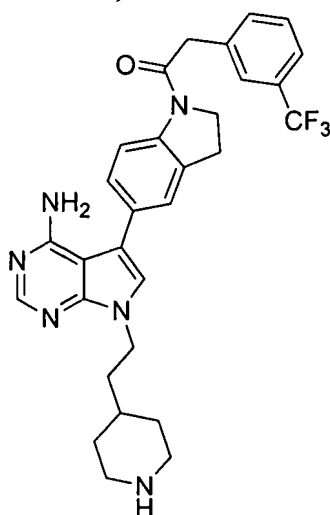
過夜。然後將反應用水(2 毫升)稀釋並用 EtOAc (3X3 毫升)萃取。將有機層合併後用鹽水清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發，然後溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 35%ACN/ H_2O , 0.1% TFA to 60%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 220 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO_3 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將有機層合併並用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到白色固體。

將 3 毫升預先混合的 2:1 DCM:TFA 溶液添加至白色固體中，並將混合物攪拌 30 分鐘。然後將反應濃縮後溶解在 3 毫升 DMSO 中並在 HPLC 上純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 35%ACN/ H_2O , 0.1% TFA to 60%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 220 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。然後將留下的水通過 0.9 毫莫耳 Stratopheres SPE PL-HCO₃ MP SPE 管柱並將過濾液冷凍乾燥後得到 7-(3-吡啶基)-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(47 毫克)之白色固體。
LC/MS (ES) $m/z = 461.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 9.06 (br. s., 2H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 - 7.31 (m, 4H), 5.70 (qd, $J = 7.71, 7.96$ Hz, 1H), 4.54 - 4.65 (m, 2H), 4.47 (br. s., 2H), 4.31 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 8.46$ Hz, 2H)。

實例 145

7-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡咯-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 5 毫升可密封小瓶內的 4-[2-(4-胺基-5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-7-基)乙基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯(80 毫克, 0.189 毫莫耳)及 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡咯(114 毫克, 0.264 毫莫耳)中加入 1,4-二噁烷(2 毫升)及飽和的 NaHCO_3 (1 毫升)。將混合物用 N_2 氣體沖提 5 分鐘後加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (21.79 毫克, 0.019 毫莫耳), 將混合物密封並在 100°C 加熱過夜。

然後將反應用水(2 毫升)稀釋後用 EtOAc (3 x 3 毫升)

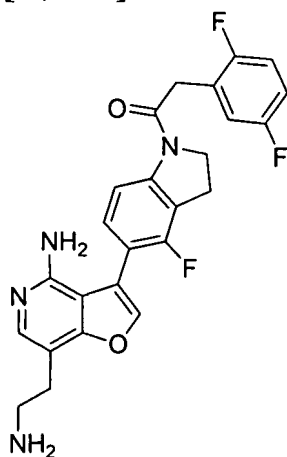
萃取。然後將有機層合併並用鹽水清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並蒸發。將殘留物溶解在 3 毫升 DMSO 中並經由 HPLC 純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 35%ACN/ H_2O , 0.1% TFA to 60%ACN/ H_2O , 0.1% TFA) 在 220 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。在留下的水中加入飽和的 NaHCO_3 並用 EtOAc (3x15 毫升)萃取。將有機層合併並用飽和的 NaCl 溶液清洗，經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮。然後將此物質轉移至 40 毫升含有 MeCN 之小瓶內，加入水並冷凍乾燥後得到白色固體。

將 3 毫升預先混合的 2:1 DCM:TFA 溶液添加至白色固體中，並將混合物攪拌 30 分鐘。然後將反應濃縮後溶解在 3 毫升 DMSO 中並在 HPLC 上純化：(HPLC 條件：Gilson 使用 Trilution 軟體用 Sunfire 5u C18(2) 100A. 50X30.00 毫米 5 微米，操作 7.3 分鐘(47 毫升/分鐘 35%ACN/ H_2O , 0.1% TFA to 60%ACN/ H_2O , 0.1% TFA)在 254 毫微米用 UV 偵測)。將產物部份合併並將體積縮小以移除大部分的 MeCN。然後將留下的水通過 0.9 毫莫耳 Stratopheres SPE PL-HCO₃ MP SPE 管柱並將過濾液冷凍乾燥後得到 7-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(56 毫克)之白色固體。LC/MS (ES) $m/z = 549.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 - 8.58 (m, 1H), 8.38 - 8.40 (m, 1H),

8.23 - 8.30 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 8.34$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 - 7.68 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 4.24 - 4.32 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.22 - 3.29 (m, 4H), 2.77 - 2.87 (m, $J = 11.87$ Hz, 2H), 1.86 - 1.92 (m, 2H), 1.79 (q, $J = 7.07$ Hz, 2H), 1.48 (br. s., 1H), 1.26 - 1.38 (m, 2H)。

實例 146

7-(2-氨基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺



3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

將 NIS (130 毫克，0.578 毫莫耳)於 DMF (2 毫升)之溶液逐滴添加至 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(190 毫克，0.449 毫莫耳)在 DMF (2.5 毫升)在 -40°C 的溶液中，並將混合物攪拌且緩慢溫熱至室溫。將其攪拌 25 小時後倒入水(25 毫升)中並攪拌數分鐘。經由真空過濾將沈澱物收集。然後將潮溼的固體使用 DCM (50 毫升)清洗至另一個燒瓶內並將過濾液乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空濃縮後得到 3-{1-[(2,5-

二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(252 毫克)之深色固體。LC/MS (ES) m/z = 550 $[M+H]^+$ 。

(3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)及({5-[4-(雙{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}羰基)(2,5-二氟苯基)丙二酸雙(1,1-二甲基乙酯)

將 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(252 毫克, 0.459 毫莫耳)、 Boc_2O (700 毫克, 3.21 毫莫耳)、三乙胺(0.45 毫升, 3.25 毫莫耳)及 DMAP (5 毫克, 0.041 毫莫耳)在二氯甲烷(DCM) (5 毫升)中的混合物在室溫及氮氣壓下攪拌 3 小時。LCMS 指示沒有轉化, 所以加入另一份 Boc_2O (770 毫克, 3.53 毫莫耳)並持續再攪拌 16 小時。LCMS 仍然顯示轉化不完全(約 25% 起始物質仍然存在), 所以加入第三份 Boc_2O (628 毫克, 2.88 毫莫耳)並持續再攪拌 5 小時。LCMS 顯示接近完全轉化, 所以將混合物在真空濃縮。將殘留物經由快速層析法(Analoxix, 60 克 SiO_2 , 在己烷中的 0%-35% EtOAc 梯度經 45 分鐘)純化後得到(3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯) (63 毫克)之黃色膜。洗提出另一個主要波峰, 也將其收集並得到四-Boc 衍生物, 其命名為雙({5-[4-(雙{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}

胺基)-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}羰基)(2,5-二氟苯基)丙二酸雙(1,1-二甲基乙酯)(174 毫克)經由 NMR。

7-(2-胺基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺

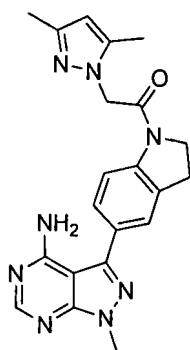
將(3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-4-基)亞醯胺二碳酸雙(1,1-二甲基乙酯)(63 毫克, 0.084 毫莫耳)、雙({5-[4-(雙{[(1,1-二甲基乙基)氧基]羰基}胺基)-7-碘呋喃並[3,2-c]吡啶-3-基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基}羰基)(2,5-二氟苯基)丙二酸雙(1,1-二甲基乙酯)(174 毫克, 0.183 毫莫耳)、第三丁基-N-[2-(三氟三氫硼烷基)乙基]胺基甲酸鉀(136 毫克, 0.542 毫莫耳)、醋酸鈹(II)(6 毫克, 0.027 毫莫耳)、RuPhos(25 毫克, 0.054 毫莫耳)及碳酸鈹(265 毫克, 0.813 毫莫耳)在甲苯(3 毫升)及水(1 毫升)中的混合物用氮氣脫氣 10 分鐘。將 20 毫升的容器密封並在 95 °C 激烈攪拌 14 小時。使其冷卻, 用醋酸乙酯(15 毫升)稀釋並用半飽合的 NaHCO₃ 水溶液(15 毫升)清洗。將水層用 EtOAc(15 毫升)逆萃取並將合併的有機層用鹽水(1 × 15 毫升)清洗, 乾燥(Na₂SO₄), 過濾並在真空濃縮後得到黃色泡沫體。將殘留物與在二噁烷中的 HCl, 4.0 M(5 毫升, 20.00 毫莫耳)在室溫攪拌 4 小時, 然後在真空濃縮。將殘留物溶解在少量的 MeOH 中並添加至 1 M HCl(15 毫升)中。將混合物用二氯甲烷(2 × 15 毫升)萃取。用飽和的 NaHCO₃ 水溶液將水層調整至鹼性(約 pH 9)

並用二氯甲烷(3×15 毫升)萃取。將合併的有機層乾燥(Na_2SO_4)，過濾並在真空濃縮。將殘留物乾燥填充至矽膠(0.5 克)上並經由快速層析法(Analoxix, 24 克 SiO_2 , DCM 至 75% 90/10/1 DCM/MeOH/ NH_4OH 梯度經 40 分鐘)純化後得到 12 毫克的產物。NMR 不是尖峰，所以將此物質溶解在 THF 中，加入在二噁烷中的 4 M HCl，並將其再在真空再度濃縮後得到雙-HCl 鹽。然後將此物質經由逆相 HPLC 進一步純化(Gilson, 20 毫米 x 50 毫米 C18, 在水中的 5% 至 30% CH_3CN 含 0.1% TFA, 8 分鐘梯度)，得到純的所要產物。將產物部份在真空濃縮，與乙腈共沸，溶解在 DCM 及 MeOH 之混合物中，並通過 SratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP-樹脂管柱。然後將過濾液在真空濃縮後得到自由態鹼之 7-(2-氨基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺(3 毫克)之白色固體。

LC/MS (ES) $m/z = 467$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 2.93 (t, $J = 6.82$ Hz, 2 H), 3.08 (t, $J = 6.70$ Hz, 2 H), 3.36 (t, $J = 8.21$ Hz, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 4.31 (t, $J = 8.59$ Hz, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 6.96 - 7.05 (m, 1 H), 7.05 - 7.16 (m, 2 H), 7.33 (t, $J = 7.96$ Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 8.34$ Hz, 1 H)。

實例 147

3-{1-[(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺

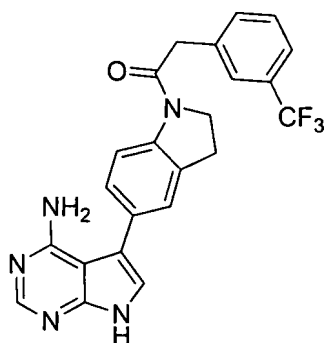


將 DIPEA (1.158 毫升, 6.63 毫莫耳) 逐滴添加至 3-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺 2HCl (500 毫克, 1.474 毫莫耳) 及 (3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基) 醋酸 (239 毫克, 1.474 毫莫耳) 在 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (10 毫升) 在氮氣壓下的攪拌混合物中。然後將此溶液在冰浴中冷卻, 並緩慢逐滴加入 T3P (50 重量% 在醋酸乙酯中) (1.053 毫升, 1.769 毫莫耳) 歷時 5 分鐘。將混合物放置在冰浴中, 並使緩慢溫熱至室溫並攪拌過夜。HPLC 指出殘留部份起始物質, 所以另外加入 0.2 當量 (0.175 毫升) 的 T3P 溶液。攪拌 1 小時後, HPLC 顯示沒有變化, 所以另外加入 DIPEA (1 當量, 0.26 毫升) 並持續攪拌 1 小時。此時在轉化沒有變化。另外加入 24 毫克的 (3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基) 醋酸並將混合物攪拌 1 小時-沒有變化。將混合物用水 (30 毫升) 稀釋並用 10:1 氯仿: 異丙醇 (5 x 25 毫升) 萃取。將合併的有機層經由 Na_2SO_4 乾燥過夜, 然後過濾並蒸發。經由矽膠層析法純化 (Analogix SF25-60 克管柱) 用 0-5% 甲醇-氯仿洗提後得到純的產物之灰色粉末。將不純的部份合併並經由矽膠層析法純化 (Analogix SF15-24 克管柱) 用 0-5% 甲醇-氯仿洗提後得到另外純的產物。將合併的產物在高真空乾

燥後得到 3-{1-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺(376 毫克)之灰色粉末。LC-MS (ESI) 403.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.25 (s, 1 H) 8.12 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.46 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 5.11 (s, 2 H) 4.29 (t, J=8.5 Hz, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.30 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 2.17 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) (沒有觀察到 NH₂ 質子)。

實例 148

5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

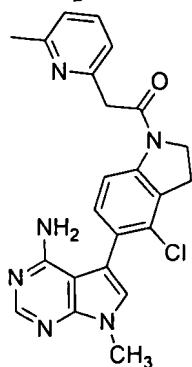


將在微波試管內的 5-溴-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (101 毫克, 0.474 毫莫耳)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚(204 毫克, 0.474 毫莫耳)、Pd₂(dba)₃ (8.68 毫克, 0.00948 毫莫耳)及 K₃PO₄ (218 毫克, 0.948 毫莫耳)在 6 毫升二噁烷及 2 毫升水中的混合物脫氣並用氮氣逆沖提 3 次, 隨後加入三-(第三丁基)磷四氟硼酸鹽(5.50 毫克, 0.019 毫莫耳)。將混合物脫氣並用氮氣逆沖提 4 次。將混合物在油浴中加熱至 100°C。在 4 小時 LCMS 顯示沒有起始物質。使混合

物冷卻至室溫，將 EtOAc 添加至混合物中。小心將上面 EtOAc 層與底層分離以避免擾動 Pd 殘留物。將 EtOAc 層旋轉蒸乾後得到乳黃色固體。將固體經由快速管柱純化 (Silica SF 15-24 克管柱)，用 DCM 至在 DCM 中的 10% MeOH 洗提。將含有產物的部份合併並蒸乾。將固體用 MeOH 研製，將殘留物過濾並乾燥後得到 5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺之灰色固體。LC/MS $[M+1]^+$ 438。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.25 (t, $J = 8.34$ Hz, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 4.27 (t, $J = 8.46$ Hz, 2 H), 5.99 (s, 2 H), 7.18 (d, $J = 2.27$ Hz, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 3 H), 7.68 (s, 1 H), 8.09-8.12 (m, 2 H), 11.74 (s, 1 H)。

實例 149

5-{4-氯-1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶

在 4-氯吡啶(5 克, 33.0 毫莫耳)於醋酸(50 毫升)在 12 °C 及氮氣壓下的攪拌溶液中逐份加入氰基硼氫化鈉(6.84 克, 109 毫莫耳)。將反應在 12 °C 攪拌 2 小時。LCMS 指出完

全轉化，所以將反應混合物用水(300 毫升)稀釋，在冰浴中冷卻並逐份用氫氧化鈉丸粒淬滅直到混合物是強鹼性。然後將混合物用乙醚(3 x 200 毫升)萃取並將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥，濃縮並將殘留物經由快速層析法(在己烷中的 0-30% EtOAc)純化後得到 4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶(4.0 克)之無色油。LC-MS(ES) $m/z = 154 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.94 (t, $J=8.59$ Hz, 2 H), 3.47 (td, $J=8.72, 1.77$ Hz, 2 H), 5.83 (br. s., 1 H), 6.40 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.50 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H), 6.90 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H)。

4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶 (4.0 克, 26.0 毫莫耳)、 Boc_2O (6.05 毫升, 26.0 毫莫耳)、DIEA (9.10 毫升, 52.1 毫莫耳)、DMAP (0.318 克, 2.60 毫莫耳)的溶液在室溫攪拌過夜。LCMS 指出完全轉化。將反應混合物倒入 0.1 N HCl (10 毫升)中並用醋酸乙酯(3 x 20 毫升)萃取。將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮後得到 4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(6.36 克)之黃色油狀半固體。LC-MS(ES) $m/z = 198 [M+H-t-Bu]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51 (s, 9 H), 3.07 (t, $J=8.72$ Hz, 2 H), 3.95 (t, $J=8.72$ Hz, 2 H), 6.98 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 7.19 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.70 (m, 1 H)。

5-溴-4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

在 4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(6.36 克, 25.07 毫莫耳)於二氯甲烷(DCM) (100 毫升)的溶液中加

入 NBS (4.91 克, 27.6 毫莫耳) 在二氯甲烷(DCM) (200 毫升) 中的溶液。將反應在室溫攪拌 2 小時。LCMS 指出良好的轉化, 所以將反應混合物倒入碳酸氫鈉(飽和, 300 毫升) 中並分離。將水層用醋酸乙酯(2 x 300 毫升) 萃取。將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。將殘留物經由快速層析法(在己烷中的 0-30% EtOAc, 200 克矽膠管柱) 純化後得到 5-溴-4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (5.5 克) 之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 276, 278$ $[M+H-t-Bu]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 (s, 9 H), 3.01 - 3.18 (m, 2 H), 3.88 - 4.03 (m, 2 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H)。

4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將 5-溴-4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯 (5.5 克, 16.54 毫莫耳)、雙(頻那醇基)二硼(5.04 克, 19.84 毫莫耳)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(0.675 克, 0.827 毫莫耳)、醋酸鉀(3.25 克, 33.1 毫莫耳) 之攪拌懸浮液在 100 °C 加熱過夜。LCMS 指出良好的轉化, 並使反應混合物冷卻, 然後倒入 1:1 NaCl(飽和水溶液)、 H_2O (200 毫升) 及醋酸乙酯 (300 毫升) 中, 搖動並經由矽藻土過濾。將所得的混合物分離並將水層用兩份的醋酸乙酯(2x300 毫升) 萃取。將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮。將殘留物經由快速層析法(在己烷中的 0-25% EtOAc, 400 克矽膠管柱) 純化後得到 4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-

二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(2.6 克)之白色固體。LC-MS(ES) $m/z = 380 [M+H]^+$ 及 $324 [M+H-t-Bu]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.29 (s, 12 H), 1.50 (s, 9 H), 3.05 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H), 3.96 (t, $J=8.72$ Hz, 2 H), 7.41 - 7.68 (m, 2 H)。

5-(4-胺基-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯

將在密封試管內的 5-溴-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(510 毫克, 2.246 毫莫耳)、4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧環硼戊烷-2-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(853 毫克, 2.246 毫莫耳)、 $Pd_2(dba)_3$ (103 毫克, 0.112 毫莫耳)及磷酸鉀(K_3PO_4) (954 毫克, 4.49 毫莫耳)與 $(t-Bu)_3PHBF_4$ (6.52 毫克, 0.022 毫莫耳)在 1,4-二噁烷(10 毫升)及水(3.3 毫升)中的混合物, 在攪拌熱板上在 $100^\circ C$ 加熱。此時, LCMS 分析良好的轉化, 所以將反應混合物用水(50 毫升)稀釋並用醋酸乙酯(3×100 毫升)萃取並將合併的有機層經由硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘留物溶解在 DCM (約 100 毫升)中, 濃縮至最小體積(約 40 毫升), 然後經由經由快速層析法(在己烷中的 0-100% EtOAc, 40-克矽膠管柱)純化後得到 5-(4-胺基-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.716 克)之黃色固體。LC-MS(ES) $m/z = 400 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.52 (s, 9 H), 3.14 (t, $J=8.59$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.96 - 4.07 (m, 2 H), 5.73 - 6.04 (m, 2 H), 7.15 -

7.26 (m, 2 H), 7.57 - 7.80 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H)。

5-(4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl

將 5-(4-胺基-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-5-基)-4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-1-羧酸 1,1-二甲基乙酯(0.716 克, 1.791 毫莫耳)於 HCl (4 M, 二噁烷) (30 毫升, 120 毫莫耳)之懸浮液在室溫攪拌過夜。LCMS 指出良好的轉化。將反應混合物濃縮後得到 5-(4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (667 毫克, 1.790 毫莫耳, 100 %產量)之灰色固體。LC-MS(ES) $m/z = 300 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.05 (t, $J=8.59$ Hz, 2 H), 3.56 - 3.63 (m, 2 H), 3.81 - 3.98 (m, 8 H), 6.55 - 6.62 (m, 1 H), 7.01 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H)。

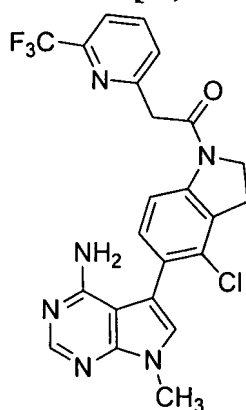
5-{4-氯-1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺

在 5-(4-氯-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (300 毫克, 0.805 毫莫耳)、(6-甲基-2-吡啶基)醋酸 TFA 鹽(213 毫克, 0.805 毫莫耳)、HATU (306 毫克, 0.805 毫莫耳)在 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (50 毫升)的溶液中, 在氮氣壓及 0°C 下加入 DIEA (0.562 毫升, 3.22 毫莫耳)。將反應在室溫攪拌過夜, 然後倒入水中並攪拌 1 小時。棕色沈澱物形成, 經由過濾將其收集並用水清洗。將固體溶解在約 25 毫升氯仿中並經由快速層析法(在氯仿中的 0-100% EtOAc→在 EtOAc 中的 0-10% MeOH, 24-克

管柱)純化後得到 5-{4-氯-1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 (144 毫克)之黃色固體。LC-MS(ES) $m/z = 433$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.45 (s, 3 H), 3.24 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.00 (s, 2 H), 4.35 (t, $J=8.46$ Hz, 2 H), 5.69 - 6.08 (m, 2 H), 7.16 (t, $J=6.82$ Hz, 2 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.66 (t, $J=7.58$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H)。

實例 150

5-(4-氯-1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺



在 5-(4-氯-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺 2HCl (300 毫克, 0.805 毫莫耳)、[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]醋酸(90 重量%)(183 毫克, 0.805 毫莫耳)、HATU (306 毫克, 0.805 毫莫耳)於 N,N-二甲基甲醯胺(DMF) (50 毫升) 的溶液中, 在氮氣壓及 0°C 下加入 DIEA (0.562 毫升, 3.22 毫莫耳)。將反應在室溫攪拌過夜, 然後倒入水中並再攪拌 1 小時。棕色沈澱物形成, 經由過濾將其收集並用水清洗。將固體溶解在約 25 毫升氯仿中並經由快速層

析法(在氯仿中的 0-100% EtOAc→在 EtOAc 中的 0-10% MeOH, 24-克管柱)純化後得到 5-(4-氯-1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺(161.5 毫克)之灰色固體。LC-MS(ES) m/z = 487 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.22 (s, 2 H), 4.37 (t, $J=8.34$ Hz, 2 H), 5.72 - 6.02 (m, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.71 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 7.83 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 8.10 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H)。

實例 151 – 膠囊劑組成物

一種用於投藥本發明之口服劑型是經由將下列表 I 所示的比例之成份填入兩個硬質明膠膠囊內而製成。

表 I

成份	量
1-甲基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺 (實例 1 之化合物)	7 毫克
乳糖	53 毫克
滑石	16 毫克
硬脂酸鎂	4 毫克

實例 152 – 可注射的不經腸道組成物

一種用於投藥本發明之可注射形式是經由在水中的 10

體積%的丙二醇中攪拌 1.7 重量%的 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(實例 2 之化合物)而製成。

實例 153 – 錠劑組成物

下列表 II 所示之蔗糖、硫酸鈣二水合物及 PERK 抑制劑是在所示的比例下與 10%明膠溶液混合並粒化。將溼的粒劑過篩、乾燥、與澱粉、滑石及硬脂酸混合；過篩並壓成錠劑。

表 II

成份	量
3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺(實例 3 之化合物)	12 毫克
硫酸鈣二水合物	30 毫克
蔗糖	4 毫克
澱粉	2 毫克
滑石	1 毫克
硬脂酸	0.5 毫克

生物活性

類PKR內質網激酶(PERK)測試法(HTRF格式)

PERK 酶的來源：GST-PERK (536-1116)細胞質結構域是購自 Invitrogen (www.invitrogen.com) 目錄#PV5106。

作用物的來源：eIF2 α ：6-His-全長人類 eIF2 是從表達

在 *Sf9* 昆蟲細胞的桿狀病毒純化。eIF2 α 蛋白質是經由透析至 PBS 而緩衝交換，經由 NHS-LC-Biotin 而化學改良後經由透析至 50 毫莫耳濃度的 TRIS pH 7.2/250 毫莫耳濃度的 NaCl/5 毫莫耳濃度的 DTT 而緩衝交換。將蛋白質分裝並在 -80°C 儲存。

淬滅溶液：淬滅溶液是新鮮製備且當添加至反應時得到最終濃度是 4 毫微莫耳濃度之 eIF2 α 磷-ser51-抗體(購自 Millipore，目錄#07-760, www.millipore.com)、4 毫微莫耳濃度 Eu-1024 標示的抗兔 IgG (購自 Perkin Elmer，目錄#AD0083)、40 毫微莫耳濃度 Streptavidin Surelight APC (購自 Perkin Elmer，目錄# AD0201)及 15 毫莫耳濃度 EDTA。

反應是在最終體積是 10 微升在黑色 384-槽聚苯乙烯低體積培養皿(Grenier, #784076)中進行。在最終濃度中，反應體積含有 10 毫莫耳濃度 HEPES、5 毫莫耳濃度 MgCl₂、5 毫微莫耳濃度 ATP、1 毫莫耳濃度 DTT、2 毫莫耳濃度 CHAPS、40 毫微莫耳濃度生物素化的-6-His-EIF2 α 及 0.4 毫微莫耳濃度 GST-PERK (536-1116)。進行測試是經由將 GST-PERK 溶液添加至含有化合物之測試培養皿內並在室溫預先培養 30 分鐘。經由加入 ATP 及 EIF2 α 作用物溶液而引發反應。在室溫經 1 小時培養後加入淬滅溶液。在室溫將培養皿覆蓋 2 小時後測定訊號。所得的訊號在 Viewlux Reader (PerkinElmer)上定量。經由轉化數據通過 APC/Eu 計算，將 APC 訊號歸一化成銷訊號。

將待分析的化合物溶解在 DMSO 至 1.0 毫莫耳濃度並

用 DMSO 經由 11 次稀釋而無菌稀釋 1 至 3 倍。將 0.1 微升的各濃度轉移至測試培養皿對應的槽內。此產生最終化合物濃度範圍是從 0.00017 至 10 微莫耳濃度。

濃度反應曲線之數據是以用數據換算公式 $100 \times (1 - (U1 - C2) / (C1 - C2))$ 計算的抑制%相對於化合物濃度作圖，其中 U 是未知值，C1 是 1% DMSO 所得的平均對照組值，且 C2 是 0.1 莫耳濃度 EDTA 所得的平均對照組值。數據與下列描述的曲線擬合：

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left[\frac{10x}{10c} \right]^D}$$

其中 A 是最小的 y，B 是最大的 y 濃度 [M]，D 是斜率因子，且 x 是化合物之 $\log_{10}$ 。各化合物之結果是以 pIC50s 記錄，計算如下：

$$pIC50 = -\text{Log}_{10}(K).$$

使用的縮寫：

APC, 異藻藍素(Allophycocyanin)

ATP, 三磷酸腺苷

BSA, 牛犢血清

CHAPS, 3-[3-氯鹽基丙基)二甲胺基]-1-P丙磺酸酯

DMSO, 二甲亞砜

DTT, 二硫甙糖醇

EDTA, 乙二胺四醋酸

Eu, 鎔

HEPES, N-(2-羥基乙基)六氫吡咩-N'-2-乙磺酸

HPLC, 高效能/壓力液體層析法

KCl, 氯化鉀

M, 莫耳濃度

mg, 毫克

MgCl₂, 氯化鎂

ml, 毫升

mM, 毫莫耳濃度

nM, 毫微莫耳濃度

pM, 微微莫耳濃度

MOPS, 3-嗎福啉基丙磺酸

NaCl, 氯化鈉

NCBI, 國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information)

PBS, 磷酸延緩衝化的鹽水

Tris-HCl, 參(羥基甲基)胺基甲烷鹽酸鹽

μM或uM, 微莫耳濃度

在上述測試法中測試本發明化合物對抗 PERK 之活性。

全部的實例化合物一般是根據上面的 PERK 酶測試法測試且在至少一個實驗操作中顯現對抗 PERK 之 pIC₅₀ 值是 ≥7.5。

實例 7 之化合物一般是根據上面的 PERK 酶測試法測試且在至少一組實驗操作中顯現對抗 PERK 之平均 PERK pIC₅₀ 值是 8.5。

實例 4、6、14、19、22、23、42、55、82、93、102、119、121、138 及 146 之化合物一般是根據上面的 PERK 酶測試法測試且在至少一組實驗操作中顯現對抗 PERK 之平均 PERK pIC50 值是 ≥ 8.6 。

實例 9、13、18、30、31、44、59、62、64、73、74、81、89、92、111、125、131、133、134、136、137 及 143 之化合物一般是根據上面的 PERK 酶測試法測試且在至少一組實驗操作中顯現對抗 PERK 之平均 PERK pIC50 值是 ≥ 9.0 。

實例 28、29、33、34、37、45、46、53、71、90、91、96、100、112、114、127、130、141、144 及 148 之化合物一般是根據上面的 PERK 酶測試法測試且在至少一組實驗操作中顯現對抗 PERK 之平均 PERK pIC50 值是 ≥ 9.5 。

在上面的數據中，pIC50 是定義為 $-\log(\text{IC}_{50})$ 其中 IC50 值是以莫耳濃度單位表示。

雖然本發明之較佳具體實施例是經由上述說明，本發明當然不受限於本文陳述之特定說明且保留在申請專利範圍內全部的修改之權力。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100109800

※申請日：100.3.23

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

化合物

CHEMICAL COMPOUNDS

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/59 (2006.01)

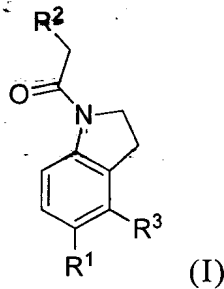
A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於經取代之吲哚啉衍生物。具體地說，本發明係關於根據式(I)之化合物：

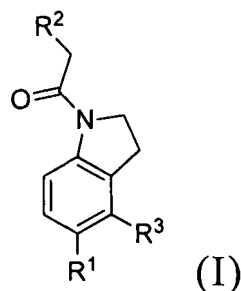


其中 R^1 、 R^2 及 R^3 是在文中定義。

本發明之化合物是 PERK 之抑制劑且可以用於治療癌症、眼疾及與活化未折疊的蛋白質反應路徑相關的疾病，例如阿茲海默氏症、中風、第 1 型糖尿病、巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈硬化及心律失調，且更特別是乳房、結腸、胰臟及肺之癌症。據此，本發明也關於包含本發明化合物之醫藥組成物。本發明還關於使用本發明化合物或包含本發明化合物之醫藥組成物抑制 PERK 活性及治療與其相關的疾病之方法。

三、英文發明摘要：

The invention is directed to substituted indoline derivatives. Specifically, the invention is directed to compounds according to Formula I:

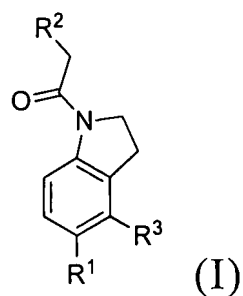


wherein R¹, R², and R³ are defined herein.

The compounds of the invention are inhibitors of PERK and can be useful in the treatment of cancer, ocular diseases, and diseases associated with activated unfolded protein response pathways, such as Alzheimer's disease, stroke, Type 1 diabetes Parkinson disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, myocardial infarction, cardiovascular disease, atherosclerosis, and arrhythmias, and more specifically cancers of the breast, colon, pancreatic, and lung. Accordingly, the invention is further directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention. The invention is still further directed to methods of inhibiting PERK activity and treatment of disorders associated therewith using a compound of the invention or a pharmaceutical composition comprising a compound of the invention.

七、申請專利範圍：

1. 一種根據式 I 之化合物：



其中：

R^1 是選自：

二環雜芳基，及

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之二環雜芳基：

鹵基，

C_{1-6} 烷基，

C_{1-4} 烷氧基，

-OH，

羥基 C_{1-4} 烷基，

-COOH，

-CONH₂，

四唑基，

-CF₃，

- C_{1-4} 烷基 OC_{1-4} 烷基，

-CH₂CH₂N(H)C(O)OCH₂ 芳基，

二 C_{1-4} 烷基胺基 C_{1-4} 烷基，

胺基 C_{1-4} 烷基，

-NO₂ ,

-NH₂ ,

-CN ,

芳基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基 :

C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ,

雜環烷基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜環烷

基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ,

-C₁₋₄ 烷基雜環烷基 ,

-經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之 C₁₋₄ 烷基雜環烷基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ,

雜芳基 , 及

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳

基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ;

R² 是選自 :

芳基 ,

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之芳基 :

氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、

-COOH、-CONH₂、-CF₃、 -C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、 -NO₂、

-NH₂ 及 -CN，

雜芳基，

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳基：

氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、
-CONH₂、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及
-CN，

環烷基，及

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之環烷基：

氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、
-CONH₂、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及
-CN；且

R³ 是選自：氫、氟、氯、溴及碘；

或其鹽，包括其藥學上可接受的鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中：

R¹ 是經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之二環雜芳基：

鹵基，

C₁₋₆ 烷基，

C₁₋₄ 烷氧基，

-OH，

羥基 C₁₋₄ 烷基，

-COOH，

-CONH₂，

四唑基，

-CF₃ ,

-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基 ,

-CH₂CH₂N(H)C(O)OCH₂ 芳基 ,

二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基 ,

胺基 C₁₋₄ 烷基 ,

-NO₂ ,

-NH₂ ,

-CN ,

芳基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基 :

C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、

溴、碘及 -CF₃ ,

雜環烷基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜環烷

基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、氟、氯、

溴、碘及 -CF₃ ,

-C₁₋₄ 烷基雜環烷基 ,

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之 -C₁₋₄ 烷

基雜環烷基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、

氟、氯、溴、碘及 -CF₃ ,

雜芳基 , 及

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳

基 : C₁₋₄ 烷基、二 C₁₋₄ 烷基胺基 C₁₋₄ 烷基、 氟、

氯、溴、碘及 -CF₃ ;

R² 是選自：

芳基，

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及 -CN，

雜芳基，

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及 -CN；

環烷基，及

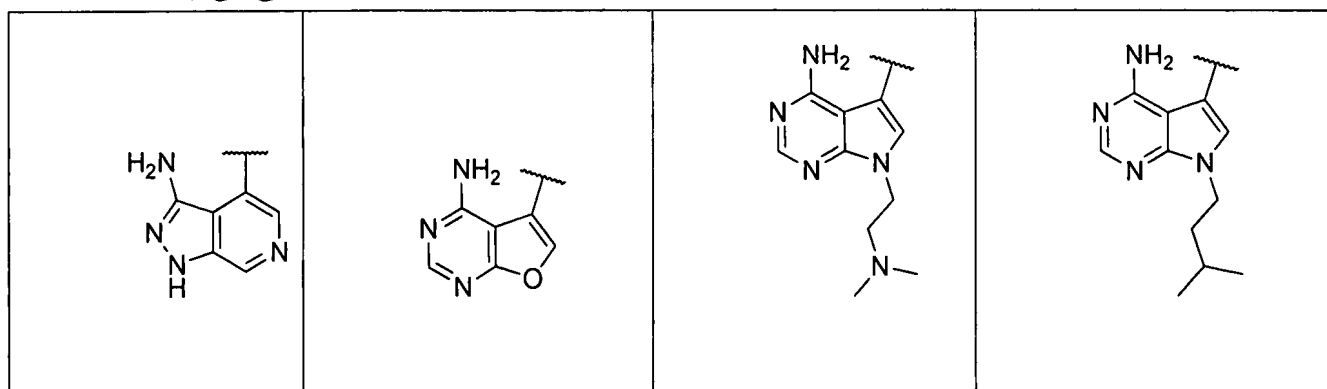
經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之環烷基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CONH₂、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及 -CN；且

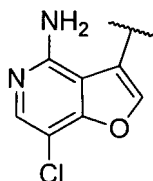
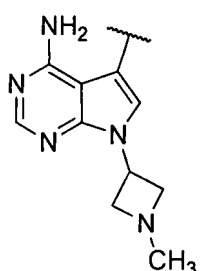
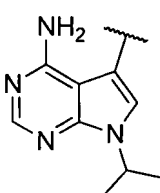
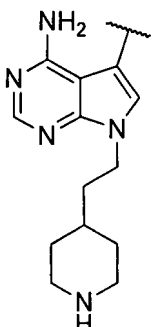
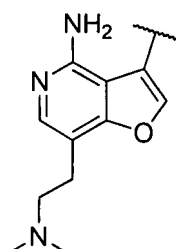
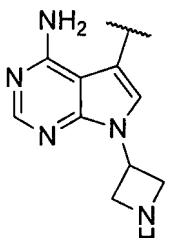
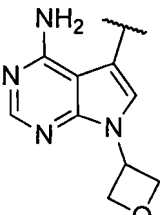
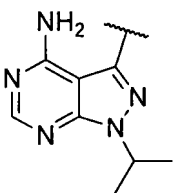
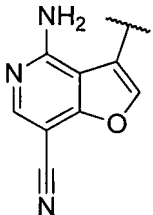
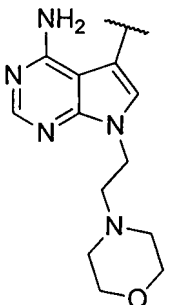
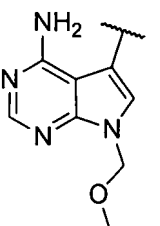
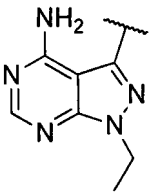
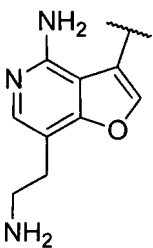
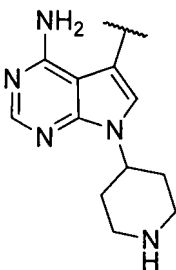
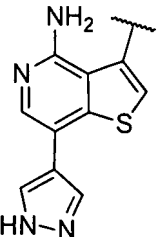
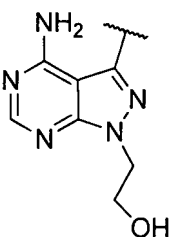
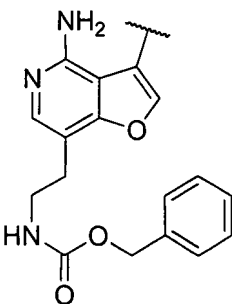
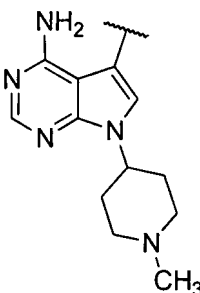
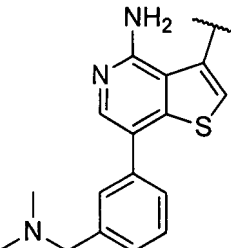
R³ 是選自：氫、氟及氯；

或其鹽包括其藥學上可接受的鹽。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物，其中：

R¹ 是選自：



R² 是選自：

芳基，

經一至三個獨立地選自下列的取代基取代之芳基：鹵基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-COOH、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及 -CN，

雜芳基，

經一至五個獨立地選自下列的取代基取代之雜芳基：
基：氟、氯、溴、碘、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、
-COOH、-CF₃、-C₁₋₄ 烷基 OC₁₋₄ 烷基、-NO₂、-NH₂ 及
-CN；

且

R³ 是選自：氫、氟及氯；

或其鹽，包括其藥學上可接受的鹽。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

1-甲基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

7-甲基-5-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

1-甲基-4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶-3-胺；

- 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1H-吡唑-3-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 4-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吲哚-3-胺；
- 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(1H-吡唑-4-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 1-甲基-3-{1-[(2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 1-甲基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-[1-(2-萘基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(4-六氫吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

7-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

7-甲基-5-{1-[(2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

7-甲基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{2-[5-(4-胺基噻吩並[3,2-c]吡啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-氧雜乙基}苄腈；

3-{1-[(2-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,3-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-甲基-3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

7-甲基-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-氯-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

7-甲基-5-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

1-甲基-3-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

7-甲基-5-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-甲基-3-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺；

1-甲基-3-{1-[(2,3,5-三氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(1H-吡啶-4-基)喹啉並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-(1H-吡啶-4-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

或其鹽包括其藥學上可接受的鹽。

5.根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自：

1-甲基-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

7-甲基-5-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

1-甲基-4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶-3-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(3-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1H-吡唑-3-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

4-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑-3-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(1H-吡唑-4-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-甲基-3-{1-[(2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

1-甲基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基]-7-(1,2,3,6-四氫-4-吡啶基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並
[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並
[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻
吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)噻
吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-[1-(2-萘基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]
吡啶-4-胺；

3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基]-7-(4-六氫吡啶
基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

7-{3-[(二甲基胺基)甲基]苯基}-3-[1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫
-1H-吡啶-5-基]噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-
甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-
基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-
甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩
並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲
基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

- 7-甲基-5-{1-[(2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,3-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氟-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}噻吩並[3,2-c]嘧啶-4-胺；
- 3-{2-[5-(4-胺基噻吩並[3,2-c]嘧啶-3-基)-2,3-二氫-1H-吡啶-1-基]-2-氧雜乙基}苜蓿；
- 3-{1-[(2-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,3-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 1-甲基-3-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

- 5-{1-[(3-氟-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 1-甲基-3-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-(1-{[3-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 1-甲基-3-(1-{[2-(甲氧基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 1-甲基-3-{1-[(2,3,5-三氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-1H-吡啶並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吡啶-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；

- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1H-吡唑-4-基)呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(3,5-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-甲基-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1H-吡唑-4-基)噻吩並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(3,5-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-7-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}噻吩並[2,3-d]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氯-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(2-氯-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}呋喃並[3,2-c]吡啶-4-胺；
- 1-甲基-3-{1-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1H-吲哚-5-基}-1H-吡唑並[3,4-d]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並
[3,2-*c*]吡啶-4-胺；

5-{1-[(2,3-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲
基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2-氯-3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-
基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-氯-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-
基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2-氯-5-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-
基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2-氯-3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-
基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氯-2-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-
基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2,5-二氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(1-
甲基-4-六氫吡啶基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-氯-4-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-
甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-氯-2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-
甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氯-4-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1-
甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(3-氯-2-氯苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1-
甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；

- 5-{1-[(2,3-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 1-(1-甲基乙基)-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 2-(4-胺基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-1-基)乙醇；
- 5-{1-[(3,5-二甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(4-六氫吡啶基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 1-乙基-3-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基咪喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-{1-[(2,3,5-三氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-(3-吡啶基)-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

- 5-{1-[(4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3-氯-2,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-(1-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-[(甲氧基)甲基]-5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-甲基-5-{1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(1-甲基乙基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(5-氯-2-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- [2-(4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-7-基)乙基]胺基甲酸苯基甲酯；

- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(3-甲丁基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-[2-(二甲基胺基)乙基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(6-氯-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3-氯-2,4-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-(2-胺基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺；
- 4-胺基-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]吡啶-7-腈；
- 5-{1-[(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-1-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-[4-氟-1-(苯基乙醯基)-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基]-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{4-氟-1-[(1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-氯-5-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-(1-{[3-氯-5-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)呋喃並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-甲基-5-{1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-(1-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-(3-氧雜環丁基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-[2-(二甲基胺基)乙基]呋喃並[3,2-*c*]吡啶-4-胺；

7-甲基-5-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-(3-氧雜環丁基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-[2-(4-嗎福啉基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

7-(1-甲基乙基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；

- 7-(3-甲丁基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 4-{1-[(3-甲基苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]嘧啶-3-胺；
- 7-氯-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]嘧啶-4-胺；
- 7-(3-吡丁啶基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-(1-甲基-3-吡丁啶基)-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-[2-(二甲基胺基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-(4-氟-1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{4-氟-1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-(4-氟-1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{1-[(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-1-基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-(4-氟-1-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]嘧啶-4-胺；

- 5-{4-氟-1-[(4-氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 4-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]嘧啶-3-胺；
- 1-甲基-4-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶並[3,4-*c*]嘧啶-3-胺；
- 7-(3-吡啶基)-5-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-[2-(4-六氫吡啶基)乙基]-5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 7-(2-氨基乙基)-3-{1-[(2,5-二氟苯基)乙醯基]-4-氟-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}呋喃並[3,2-*c*]嘧啶-4-胺；
- 3-{1-[(3,5-二甲基-1*H*-吡啶-1-基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-1-甲基-1*H*-吡啶並[3,4-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-(1-{[3-(三氟甲基)苯基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 5-{4-氟-1-[(6-甲基-2-吡啶基)乙醯基]-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基}-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；及
- 5-(4-氟-1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]乙醯基}-2,3-二氫-1*H*-吡啶-5-基)-7-甲基-7*H*-吡咯並[2,3-*d*]嘧啶-4-胺；
- 或其鹽類，包括其藥學上可接受的鹽類。
- 6.一種醫藥組成物，其包含根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽及藥學上可接受的賦形劑。

- 7.一種根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽之用途，其用於製造在對其有需要的哺乳動物中治療或減輕癌症、癌前徵候群、阿茲海默氏症、中風、第 1 型糖尿病、巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈硬化、心律失調及與年紀相關的黃斑病變的嚴重度之藥劑。
- 8.根據申請專利範圍第 7 項之用途，其中該哺乳動物是人類。
- 9.一種根據申請專利範圍第 5 項之化合物或其藥學上可接受的鹽之用途，其用於製造在對其有需要的哺乳動物中用於治療或減輕癌症、阿茲海默氏症、中風、第 1 型糖尿病、巴金森氏症、漢丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症、心肌梗塞、心血管疾病、動脈硬化、心律失調及與年紀相關的黃斑病變的嚴重度之藥劑。
- 10.根據申請專利範圍第 9 項之用途，其中該哺乳動物是人類。
- 11.根據申請專利範圍第 7 項之用途，其中該癌症是選自：
大腦(膠質瘤)、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、Bannayan-Zonana 徵候群、Cowden 病、Lhermitte-Duclos 病、乳癌、結腸癌、頭及頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、腺癌、導管腺癌、腺鱗癌、腺泡細胞癌、胰高血糖素瘤、胰島素瘤、轉移性黑色素瘤、前列腺癌、肉瘤及甲狀腺癌。
- 12.根據申請專利範圍第 9 項之用途，其中該癌症是選自：

大腦(膠質瘤)、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、Bannayan-Zonana 徵候群、Cowden 病、Lhermitte-Duclos 病、乳癌、結腸癌、頭及頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、腺癌、導管腺癌、腺鱗癌、腺泡細胞癌、胰高血糖素瘤、胰島素瘤、轉移性黑色素瘤、前列腺癌、肉瘤及甲狀腺癌。

13. 一種根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造供治療或減輕癌症的嚴重度之藥劑。
14. 一種根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造在對其有需要的哺乳動物中用於抑制 PERK 活性之藥劑。
15. 根據申請專利範圍第 14 項之用途，其中該哺乳動物是人類。
16. 一種在對其有需要的哺乳動物中用於治療癌症之醫藥組合物，其包括醫療有效量之
 - a) 根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽；及
 - b) 至少一種抗腫瘤劑。
17. 根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一種抗腫瘤劑是選自由下列組成之群組：抗微管劑、鉑配位複合物、烷基化劑、抗生素製劑、拓撲異構酶 II 抑制劑、抗代謝劑、拓撲異構酶 I 抑制劑、荷爾蒙及荷爾蒙類似物、訊號傳導路徑抑制劑、非受體酪胺酸激酶血管

新生抑制劑、免疫醫療劑、誘導細胞凋亡前驅劑
(proapoptotic agents)、細胞週期傳訊抑制劑、蛋白酶體抑
制劑、及癌代謝之抑制劑。

- 18.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一
種抗腫瘤劑是選自二萜類化合物及長春花生物鹼之抗微
管劑。
- 19.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一
種抗腫瘤劑是二萜。
- 20.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一
種抗腫瘤劑是長春花生物鹼。
- 21.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一
種抗腫瘤劑是鉑配位複合物。
- 22.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一
種抗腫瘤劑是太平洋紫杉醇(paclitaxel)、卡鉑(carboplatin)
或長春瑞濱(vinorelbine)。
- 23.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一
種抗腫瘤劑是太平洋紫杉醇。
- 24.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一
種抗腫瘤劑是卡鉑。
- 25.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一
種抗腫瘤劑是長春瑞濱。
- 26.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一
種抗腫瘤劑是訊號傳導路徑抑制劑。
- 27.根據申請專利範圍第 26 項之醫藥組合物，其中該訊號傳

導路徑抑制劑是選自由 VEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC 及 c-fms 組成之群組的生長因子受體激酶之抑制劑。

28.根據申請專利範圍第 26 項之醫藥組合物，其中該訊號傳導路徑抑制劑是選自由 rafk、akt 及 PKC-zeta 組成之群組的絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑。

29.根據申請專利範圍第 26 項之醫藥組合物，其中該訊號傳導路徑抑制劑是選自 src 族激酶的絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑。

30.根據申請專利範圍第 29 項之醫藥組合物，其中該訊號傳導路徑抑制劑是 c-src 之抑制劑。

31.根據申請專利範圍第 26 項之醫藥組合物，其中該訊號傳導路徑抑制劑是選自包括法尼基轉移酶及牻牛兒基牻牛兒基(geranylgeranyl)轉移酶之 Ras 癌基因之抑制劑。

32.根據申請專利範圍第 26 項之醫藥組合物，其中該訊號傳導路徑抑制劑是選自由 P13K、MEK 及 BRAf 組成之群組的絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑。

33.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一種抗腫瘤劑是細胞週期傳訊抑制劑。

34.根據申請專利範圍第 33 項之醫藥組合物，其中該細胞週期傳訊抑制劑是選自 CDK2、CDK4 及 CDK6 群組之抑制劑。

35.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其用於醫療。

36.一種根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物用於製備

供治療癌症的藥劑之用途。

37.根據申請專利範圍第 7 項之用途，其中該癌症是選自：
 大腦(膠質瘤)、膠質母細胞瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤、Bannayan-Zonana 徵候群、Cowden 病、Lhermitte-Duclos 病、乳癌、發炎性乳癌、Wilm 氏腫瘤、Ewing 氏肉瘤、Rhabdomyo 肉瘤、室管膜瘤、髓母細胞瘤、結腸癌、頭及頸癌、腎癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、腺癌、導管腺癌、腺鱗癌、腺泡細胞癌、胰高血糖素瘤、胰島素瘤、轉移性黑色素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨細胞瘤、甲狀腺癌，
 淋巴 T 細胞血癌、慢性髓細胞血癌、慢性淋巴細胞血癌、髮細胞血癌、急性淋巴細胞血癌、急性髓系血癌、慢性中性粒細胞血癌、急性淋巴 T 細胞血癌、漿細胞瘤、免疫母細胞性大細胞血癌、被套細胞血癌、多發性骨髓瘤巨核細胞血癌、多發性骨髓瘤、急性巨核細胞血癌、幼粒細胞血癌、紅白血病，
 惡性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴母細胞 T 細胞淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、神經母細胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、肺癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、腎癌、間皮瘤、食管癌、唾液腺腫瘤、肝癌、胃癌、鼻咽癌、口頰癌、口腔癌、胃腸間質瘤 GIST (胃腸道間質瘤)及睪丸癌。

38.根據申請專利範圍第 37 項之用途，其中該哺乳動物是人類。

- 39.一種用於製備醫藥組成物之方法，該組成物包含藥學上可接受的賦形劑及有效量之根據申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽，該方法包括將式(I)化合物或其藥學上可接受的鹽與藥學上可接受的賦形劑混合在一起。
- 40.根據申請專利範圍第 7 項之用途，其中該癌前徵候群是選自：子宮頸上皮內贅瘤、未知臨床意義的單株免疫球蛋白增高(MGUS)、骨髓化生不良徵候群、再生不能性貧血、子宮頸病變、皮膚痣(前黑色素瘤)、前列腺上皮內瘤(管道上皮)瘤(PIN)、原位導管癌(DCIS)、結腸息肉及嚴重的肝炎或硬化。
- 41.根據申請專利範圍第 16 項之醫藥組合物，其中該至少一種抗腫瘤劑是帕唑帕尼(pazopanib)。
- 42.一種根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造在對其有需要的哺乳動物中治療或減輕眼疾的嚴重性之藥劑。
- 43.根據申請專利範圍第 42 項之用途，其中該眼疾是選自：虹膜表面血管增生；新生血管型青光眼；翼狀贅肉；血管化的青光眼濾過泡；結膜乳頭狀瘤；血管性年齡相關性黃斑變性(AMD)、近視、前葡萄膜炎、外傷或特發性；黃斑水腫；糖尿病引起的視網膜新生血管；年齡相關的黃斑變性(AMD)；黃斑變性(AMD)；來自頸動脈疾病之眼球缺血徵候群；眼睛或視網膜動脈閉塞；鎌狀紅細胞性視網膜病變；早產兒視網膜病變；Eale 氏病；及

VonHippel-Lindau 徵候群。

44.根據申請專利範圍第 42 項之用途，其中該眼疾是選自：
年齡相關的黃斑變性(AMD)及黃斑變性。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

